

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI CONSTANTINE 1  
FACULTE DES SCIENCES EXACTES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



N° d'ordre :64/D3C/2019  
Série : 09/Ch/2019

## THESE

Présentée en vue de l'obtention du diplôme de doctorat de troisième cycle  
(LMD)  
Option : Chimie Organique

Titre :

**Les Dérivés Hétérocycliques : Conception et Synthèse de  
Nouveaux Dérivés Poly-hétérocycliques à Activité  
Potentielle**

PAR

**Esma LAMERA**

Soutenue le 27/06/2019 devant le jury :

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

[Savoir s'étonner à propos est le premier pas fait sur  
la route de la découverte.]

*Louis Pasteur*

## Avant Propos

*Ce projet de thèse a été réalisé au sein de l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale (CHEMS), de l'université des frères Mentouri-Constantine.*

*Tout d'abord, j'adresse mes vifs remerciements à mon directeur de thèse le Dr. Abdelmalek BOURAIOU de m'avoir encadré, accompagné, aidé, guidé, conseillé, et encouragé durant toutes ces années, sa rigueur scientifique, son esprit critique et sa grande expérience qui ont grandement contribué à mon développement en tant que chercheuse. Je le remercie pour les nombreux conseils, commentaires et critiques qui m'ont permis d'avancer et de me forger.*

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

*Mes chaleureux remerciements s'adressent au Pr. Aissa CHIBANI de l'Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale (CHEMS), de m'avoir accueillie au sein de son équipe de recherche ainsi que pour son encouragements et sympathie.*

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

*Ma profonde gratitude va également à Mr. le Docteur Chawki BENSOUISSI et son équipe de laboratoire de biochimie du Centre de Recherche en Biotechnologie pour toute l'aide qu'ils nous ont apporté et les facilités accordées dans la réalisation des tests biologiques.*

*Mes remerciements sont adressés à tous les membres des services scientifiques et techniques de Constantine, pour leur disponibilité, leur aide et leur gentillesse, notamment Mr. Nacer de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire et Mr. Azzedine TOUIL de la spectroscopie infra-rouge, ainsi que toutes les personnes qui ont contribué au bon déroulement et à l'aboutissement de cette thèse.*

*Mes remerciements s'adressent à mes collègues du laboratoire pour les moments de partages et de bonne humeur passés ensemble durant ces années de thèses, notamment M<sup>me</sup> Roumaïssa BELGUEDJ, M<sup>me</sup> Feriel Aouatef SAHKI, M<sup>elle</sup> Hadjar BELAHLLOU et Mr. Mehdi BOUCHOUIT.*

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

*Je ne pourrais jamais remercier assez mon cher père et ma chère mère qui m'ont forgée et m'ont poussée à suivre mes choix. Je leur serai toujours reconnaissante de m'avoir*

*transmis des valeurs de courage, de persévérance et de rigueur et d'avoir été d'un soutien irréprochable. Je remercie aussi mes chers frères et ma chère sœur qui m'ont toujours entouré ce qui m'a permis d'acquérir plus de force*

*Enfin, je remercie mon cher fiancé qui est toujours à mes cotées, qui m'a aidé, m'a encouragé, m'a soutenu et surtout m'a supporté pendant les moments difficiles.*

## Liste des abréviations

<b>A0.5</b>	Concentration à l'absorbance 0.5
<b>AChE</b>	<i>Acétylcholine estérase</i>
<b>ADN</b>	Acide déoxyribonucléique
<b>Aq</b>	Aqueux
<b>Ar</b>	Aryl
<b>Atm</b>	Atmosphère
<b>BHA</b>	Hydroxyanisole butylé
<b>BHT</b>	Hydroxytoluène butylé
<b>Bn</b>	Benzyl
<b>Bu</b>	Butyl
<b>BuChE</b>	<i>Butyrylcholine estérase</i>
<b>CCM</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>Coll.</b>	Collaborateur
<b>COSY</b>	COrelated SpectroscopY
<b>CUPRAC</b>	Capacité antioxydante réduisant les ions de cuivre
$\delta$	Déplacement chimique
$\Delta$	Chauffage
<b>DL50</b>	Dose létale ou concentration létale (50%)
<b>DMAP</b>	N,N-Diméthyl-4-aminopyridine
<b>DPPH</b>	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
<b>DTNB</b>	Acide 5.5- dithiobis-2-nitrobenzoïque
<b>éq.</b>	Équivalent
<b>ES-API</b>	Electrospray Ionisation à la pression atmosphérique
<b>ESI</b>	Eléctrospray ionisation
<b>Et</b>	Ethyl
<b>FRAP</b>	Capacités réductrices ferriques d'antioxydants.

<b>FT-IR</b>	Infra-rouge à transformée de Fourier
<b>HMBC</b>	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
<b>HRMS</b>	Spectrométrie de masse à haute résolution
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence spectroscopy
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IC50</b>	Concentration maximale inhibitrice médiane (50%)
<b>IR</b>	Infra-rouge
<b>MA</b>	Maladie d'Alzheimer
<b>MCR</b>	Réactions à composants multiples
<b>Me</b>	Méthyl
<b>mmHg</b>	Millimètre de mercure
<b>MO</b>	Micro-ondes
<b>NBT</b>	Nitro-bleu de tétrazolium
<b>Nc</b>	Néocuproïne
<b>ORTEP</b>	Oak Ridge Thermal Ellipsoid Plot
<b>Ph</b>	Phényl
<b>pH</b>	Potentiel Hydrogène
<b>PI</b>	Pourcentage d'inhibition
<b>PPA</b>	Acide polyphosphorique
<b>ppm</b>	Partie par million
<b>Rdt</b>	Rendement
<b>Rf</b>	Rapport frontal
<b>RMN</b>	Résonance Magnétique Nucléaire
<b>ROS</b>	Espèces réactives oxygénées
<b>RX</b>	Rayon X
<b>T. fus</b>	Température de fusion
<b>T.amb</b>	Température ambiante
<b>TFA</b>	Acide trifluoroacétique

# Liste des schémas

## Chapitre I

- Schéma I.1** Succession d'étapes élémentaires de RMC
- Schéma I.2** Comparaison d'une synthèse linéaire par étapes par rapport à une réaction multicomposant (RMC)
- Schéma I.3** RMC à 8 composantes en *one pot*
- Schéma I.4** La réaction de Strecker
- Schéma I.5** Variante de la réaction de Strecker
- Schéma I.6** Formation de l'  $\alpha$ - aminonitrile
- Schéma I.7** Hydrolyse et préparation de l' $\alpha$ -aminoacide
- Schéma I.8** Préparation du dérivé de L-valine par réaction de Strecker
- Schéma I.9** Synthèse des 1,4-dihydropyridines de Hantzsch
- Schéma I.10** Mécanisme de la réaction de Hantzsch
- Schéma I.11** Préparation des dérivés de 1,4-dihydropyridine
- Schéma I.12** Variante de la réaction de Hantzsch
- Schéma I.13** Préparation des dérivés 1,8-dioxodécahydroacridines
- Schéma I.14** La synthèse des dérivées furanoquinoléine
- Schéma I.15** Synthèse des DHPMs par la réaction de Biginelli
- Schéma I.16** Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis
- Schéma I.17** Mécanisme proposé par Kappe
- Schéma I.18** Préparation des pyrimido [4,5-d] pyrimidine
- Schéma I.19** Synthèse des analogues de la pyrimido [4,5-d] pyrimidine
- Schéma I.20** Synthèse des dérivés thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinones
- Schéma I.21** Préparation des pyrrolo[2,3-d]- pyrimidines
- Schéma I.22** La réaction de Mannich
- Schéma I.23** Formation de l'iminium
- Schéma I.24** préparation de l'aminocétone ou aminoaldéhyde
- Schéma I.25** Une des étapes de synthèse de la strychnine
- Schéma I.26** Synthèse de la tropinone
- Schéma I.27** Les bases de Mannich comme blocs de construction synthétiques
- Schéma I.28** La réaction de Passerini
- Schéma I.29** Mécanisme ionique de la réaction de Passerini
- Schéma I.30** Mécanisme concertée de la réaction de Passerini
- Schéma I.31** Synthèse des depsipeptides
- Schéma I.32** La réaction de Bucherer-Bergs
- Schéma I.33** Mécanisme de la réaction de Bucherer-Bergs
- Schéma I.34** Préparation d'une hydantoïne 5,5'- disubstituée
- Schéma I.35** La réaction d'Asinger
- Schéma I.36** Formation d'une  $\alpha$ -mercaptocétone

<b>Schéma I.37</b>	Préparation de la 3-thiazolidine
<b>Schéma I.38</b>	La réaction d'Asinger comme première étape vers la production de cystéine (R=H) et pénicillamine (R=CH <sub>3</sub> )
<b>Schéma I.39</b>	La réaction d'Ugi
<b>Schéma I.40</b>	Mécanisme de la réaction d'Ugi
<b>Schéma I.41</b>	Réaction d'Ugi-Smiles
<b>Schéma I.42</b>	Synthèse des 1,4-benzodiazépines-5-ones par couplage de Ugi/N-déprotection/SN <sub>Ar</sub>
<b>Schéma I.43</b>	Synthèse des benzothiazoles
<b>Schéma I.44</b>	Réaction tandem Ugi/ cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire
<b>Schéma I.45</b>	Synthèse multicomposant formant un thiazole et un β-lactame
<b>Schéma I.46</b>	La réaction de Petasis
<b>Schéma I.47</b>	préparation de d'allylamine par réaction de Petasis
<b>Schéma I.48</b>	Mécanisme initialement proposé pour la réaction de Petasis
<b>Schéma I.49</b>	Mécanisme alternative de la réaction de Petasis
<b>Schéma I.50</b>	La réaction de Pauson-Khand
<b>Schéma I.51</b>	Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand
<b>Schéma I.52</b>	Réaction de Pauson-Khand catalysée par du rhodium (Rh)
<b>Schéma I.53</b>	Réaction de Pauson-Khand avec du cyclobutadiène fer-tricarbonyle
<b>Schéma I.54</b>	réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé
<b>Schéma I.55</b>	Mécanisme GBBR non concerté intramoléculaire
<b>Schéma I.56</b>	Mécanisme GBBR avec une 2-aminopyrimidine
<b>Schéma I.57</b>	La synthèse à trois composants de la 5-méthoxyoxazole
<b>Schéma I.58</b>	La réaction de Gewald
<b>Schéma I.59</b>	Mécanisme de la réaction de Gewald
<b>Schéma I.60</b>	Synthèse du dérivé 3-acétyl-2 aminothiophènes par réaction de Gewald
<b>Schéma I.61</b>	Préparation des 2-arylthiéno [2,3- <i>d</i> ] pyrimidine-4-amines par réaction de Gewald
<b>Schéma I.62</b>	La réaction de Bazgir
<b>Schéma I.63</b>	La synthèse des chromeno[4',3':3,4]pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-6,9,14(7H)-trione
<b>Schéma I.64</b>	La synthèse des (tétrahydro-2,6-dioxypyrimidin-4-yl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione
<b>Schéma I.65</b>	La synthèse des 1 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-5,10-diones
<b>Schéma I.66</b>	La synthèse des dihydrospiro [indoline-3,1'-pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine]-2'-carbonitrile
<b>Schéma I.67</b>	Synthèse des indazolo et pyrazolophthalazine

## Chapitre II

<b>Schéma II.1</b>	Association réaction de Fischer à une Petasis
<b>Schéma II.2</b>	Association réaction métathèse/Isomérisation à une Ugi-Smiles
<b>Schéma II.3</b>	Association réaction métathèse/cyclisation de Dieckmann à une

	réaction de Mannich
<b>Schéma II.4</b>	Association réaction d'addition conjuguée à une réaction de Ugi
<b>Schéma II.5</b>	Association isomérisation/cyclisation à une réaction multicomposants
<b>Schéma II.6</b>	Association réaction d'aza-Wittig/Ugi
<b>Schéma II.7</b>	Association réaction métathèse à une réaction de Van Leusen
<b>Schéma II.8</b>	Association isomérisation/Heck/Ugi-Smiles
<b>Schéma II.9</b>	Association Wittig/passérini ou Ugi
<b>Schéma II.10</b>	Association cyclisation intramoléculaire à une réaction de Ugi
<b>Schéma II.11</b>	Association cyclisation à une réaction de Ugi-Smiles
<b>Schéma II.12</b>	Association réaction métathèse/Heck à une réaction de Mannich
<b>Schéma II.13</b>	Association réaction métathèse/cyclisation de Heck à une réaction de Mannich
<b>Schéma II.14</b>	Association réaction de Heck à une réaction d'Ugi
<b>Schéma II.15</b>	Association réaction métathèse/Diels-Alder/Ugi
<b>Schéma II.16</b>	Association réaction de Heck/Mannich
<b>Schéma II.17</b>	Association de cyclisation radicalaire/Ugi
<b>Schéma II.18</b>	Association de cyclo-addition [3+2]/Ugi
<b>Schéma II.19</b>	Association de réaction aza-wittig/Biginelli
<b>Schéma II.20</b>	Association substitution/couplage multicomposants
<b>Schéma II.21</b>	Objectif du deuxième chapitre
<b>Chapitre III</b>	
<b>Schéma III.1</b>	Equation du radical DPPH transformé en DPPH-H
<b>Schéma III.2</b>	Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP
<b>Schéma III.3</b>	Equation de formation du radical superoxyde
<b>Schéma III.4</b>	Réduction de nitro-bleu de tétrazolium (NBT) en formazan
<b>Schéma III.5</b>	Réduction du complexe Néocuproéne/Cu (II)

# Liste des figures

## Chapitre I

- Figure I.1** Structure de la Nifédipine  
**Figure I.2** Intermédiaire proposé par Folkers et Johnson  
**Figure I.3** Variation de l'aldéhyde dans la réaction de Biginelli  
**Figure I.4** Variation de l'urée dans la réaction de Biginelli  
**Figure I.5** Variation du  $\beta$ -cétosters dans la réaction de Biginelli  
**Figure I.6** Quelques bases de Mannich utilisées dans la médecine  
**Figure I.7** Produits de Petasis  
**Figure I.8** Noyau phthalazine  
**Figure I.9** Quelques composés biologiquement actifs contenant le noyau phthalazine  
**Figure I.10** Quelques composés contenant le noyau phthalazine.  
**Figure I.12** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**2c**).  
**Figure I.13** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**2c**).  
**Figure I.14** Représentation ORTEP du composé **2c**.  
**Figure I.15** Empilement de la structure du composé **2c**  
**Figure I.16** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**3a**).  
**Figure I.17** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**3a**).  
**Figure I.18** ORTEP du composé **3a**  
**Figure I.19** Empilement de la structure du composé **3a**.

## Chapitre II

- Figure II.1** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**4c**)  
**Figure II.2** Spectre COSY du composé (**4c**)  
**Figure II.3** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**4c**)  
**Figure II.4** Spectre HSQC du composé (**4c**)  
**Figure II.5** Spectre HMBC du composé (**4c**)  
**Figure II.6** ORTEP du composé **4a**.  
**Figure II.7** Empilement de la structure du composé **4a**  
**Figure II.8** structure de la tétrahydroazépinophthalazine **6a**  
**Figure II.9** Spectre IR expérimentale du composé (**6a**)  
**Figure II.10** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**6a**).  
**Figure II.11** Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**6a**).

## Chapitre III

- Figure III.1** Structure chimique d'un polyphénol de synthèse  
**Figure III.2** Composés soumis à l'évaluation de l'activité anti-oxydante  
**Figure III.3** Activité antiradicalaire DPPH des produits **6a**, **2e**, **5f**.  
**Figure III.4** Composés soumis à l'évaluation du pouvoir réducteur du fer

<b>Figure III.5</b>	Profile du pouvoir réducteur des produits <b>6a, 2e, 5f, 3b.</b>
<b>Figure III.6</b>	Composés soumis au test superoxyde DMSO alcalin
<b>Figure III.7</b>	Profile de piégeage du radical superoxyde des produits <b>4f, 2e, 5f, 6b.</b>
<b>Figure III.8</b>	Profile de piégeage du radical superoxyde des produits <b>5b, 6i, 4b, 3f</b>
<b>Figure III.9</b>	Composés soumis au test (CUPRAC)
<b>Figure III.10</b>	Profile de réduction du cuivre (CUPRAC) des produits <b>6a, 2e, 5f, 3b.</b>
<b>Figure III.11</b>	Profile de réduction du cuivre (CUPRAC) des produits <b>4f, 5b, 4b, 6i.</b>
<b>Figure III.12</b>	Structure de quelque inhibiteur de l' <i>AChE</i>
<b>Figure III.13</b>	Produits soumis au test de l'inhibition de l' <i>AChE</i>
<b>Figure III.14</b>	Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits <b>4f, 2e, 6i, 4c, 3f.</b>
<b>Figure III.15</b>	Groupe des tétrahydroazépino[3',2':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 2,7,12(1 <i>H</i> )-trione
<b>Figure III.16</b>	Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits <b>6a, 6d, 6e, 6f</b>
<b>Figure III. 17</b>	Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits <b>6j, 6h, 6b, 6c, 6g.</b>
<b>Figure III.18</b>	Représentation graphique du pouvoir inhibition de l' <i>AChE</i>
<b>Figure III.19</b>	Eclosion d' <i>Artemia</i>
<b>Figure III.20</b>	Préparation des <i>Artemia</i> et évaluation du teste de cytotoxicité
<b>Figure III.21</b>	Molécules sélectionnées pour l'évaluation de la cytotoxicité

# Liste des tableaux

## Chapitre I

<b>Tableau I.1</b>	Etude de la réaction et optimisation des conditions opératoire
<b>Tableau I.2</b>	Dérivés de 1 <i>H</i> -pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-2-carbonitrile préparés
<b>Tableau I.3</b>	Tableau comparatif des résultats obtenus
<b>Tableau I.4</b>	Données cristallographiques du composé <b>2c</b>
<b>Tableau I.5</b>	Etude de la réaction et optimisation des conditions opératoire
<b>Tableau I.6</b>	Dérivés de 1 <i>H</i> -indazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-1,6,11-trione préparés
<b>Tableau I.7</b>	Comparaison du CF <sub>3</sub> COOH avec quelques catalyseurs
<b>Tableau I.8</b>	Données cristallographiques du composé <b>3a</b>

## Chapitre II

<b>Tableau II.1</b>	Détermination des conditions opératoire de la réaction
<b>Tableau II.2</b>	Les dérivés de s16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3- <i>a</i> ]carbazole-9,14-diones <b>4</b> préparés
<b>Tableau II.3</b>	Données spectrales en résonance magnétique nucléaire du composé <b>4c</b> .
<b>Tableau II.4</b>	Recherche des conditions opératoire
<b>Tableau II.5</b>	Les dérivés 1-(hydroxyimino)-13-aryl-3,4-dihydro-1 <i>H</i> -indazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-6,11(2 <i>H</i> , 13 <i>H</i> )-diones <b>5</b> et 14-aryl-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine-1,7,12(2 <i>H</i> )-trione <b>6</b> préparés

## Chapitre III

<b>Tableau III.1</b>	Inhibition du radical DPPH par les produits <b>6a</b> , <b>2e</b> , <b>5f</b> .
<b>Tableau III.2</b>	Le pouvoir réducteur du fer des produits <b>6a</b> , <b>2e</b> , <b>5f</b> , <b>3b</b>
<b>Tableau III.3</b>	Capacité de piégeage du radical superoxyde par les produits testés
<b>Tableau III.4</b>	Capacité antioxydante par réduction du cuivre des produits sélectionnés.
<b>Tableau III.5</b>	Mesure de la capacité inhibitrice <i>AChE</i> des produits
<b>Tableau III.6</b>	Mesure de la capacité inhibitrice <i>AChE</i> des tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2- <i>b</i> ]phthalazine 1,7,12(2 <i>H</i> )-trione
<b>Tableau III.7</b>	L'essai de cytotoxicité du produit <b>4f</b>
<b>Tableau III.8</b>	L'essai de cytotoxicité du produit <b>6i</b>
<b>Tableau III.9</b>	L'essai de cytotoxicité du produit <b>3f</b>
<b>Tableau III.10</b>	L'essai de cytotoxicité du produit <b>2b</b>
<b>Tableau III.11</b>	Valeurs des DL <sub>50</sub> des produits <b>4f</b> , <b>6i</b> , <b>3f</b> et <b>2b</b> <b>Tableau III.13</b> et des produits de référence

# Généralités expérimentales

## Résonance magnétique nucléaire :

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

- Brüker avance DPX 250 (**250.13 MHz** pour le proton, **62.9** pour le carbone-13) du département de chimie de l'université des frères Mentouri-Constantine.
- VARIAN Mercury spectromètres 300 ou 400 (**300** ou **400 MHz** pour le proton et **75** ou **100 MHz** pour le carbone-13), de la SFR Santé Lyon-Est de l'université Claude Bernard Lyon 1.
- Brüker avance 300 (**300 MHz** pour le proton, **75 MHz** pour le carbone-13) de l'institut de chimie de Toulouse ICT, France.

Seules les fréquences de ces appareils seront précisées dans les parties expérimentales.

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

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

## Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FT-IR 8201 ainsi que sur un spectrophotomètre SHIMADZU équipé du dispositif ATR (universal ATR sampling accessory). Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr ou déposés sur un cristal (ZnSe) de forme arrondie. Les fréquences d'absorption sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

## Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université des frères Mentouri-Constantine, et n'ont pas été corrigés.

## Diffraction des rayons X :

Les mesures des intensités diffractées ont été enregistrées sur un diffractomètre APEX II équipé d'un détecteur bidimensionnel Kappa CCD de l'unité de recherche CHEMS de l'université des frères Montouri-Constantine.

## **Chromatographies :**

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh). Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées par une lampe UV réglée à 254 nm.

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

Les spectres de masse ont été réalisés sur :

- Un appareil GCT Premier (Waters) spectromètre de masse haute résolution (Institut de chimie, Toulouse).
- uHPLC/MS Agilent 1290 Infinity ZORBAX Eclipse Plus (université de Lyon).
- Spectromètre de Masse Haute Résolution ThermoFinnigan MAT 95 XL apparatus (université de Lyon).

# Table des matières

Avant Propos.....	I
Liste des abréviations. ....	III
Liste des schémas.....	V
Liste des figures.....	VIII
Liste des tableaux.....	X
Généralités expérimentales.....	V
Table des matières.....	VII
<b>INTRODUCTION GENERALE.....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I : Synthèse d'hétérocycles azotés par réaction multicomposants baso/Acido catalysée.....</b>	<b>6</b>
<b>I. Introduction.....</b>	<b>6</b>
<b>II. Définition de réactions à composants multiples.....</b>	<b>6</b>
<b>III. Exemples de réactions à composants multiples.....</b>	<b>7</b>
III.1. Réaction de Strecker.....	7
III.2. Réaction de Hantzsch.....	10
III.3. Réaction de Biginelli.....	13
III.4. Réaction de Mannich.....	20
III.5. Réaction de Passerini.....	23
III.6. Réaction de Bucherer-Bergs.....	26
III.7. Réaction d'Asinger.....	27
III.8. Réaction d'Ugi.....	30
III.9. Réaction de Petasis.....	33
III.10. Réaction de Pauson-Khand.....	36
III.11. Réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé.....	38
III.12. Réaction de Gewalt.....	40
<b>IV. Les phthalazines .....</b>	<b>42</b>
<b>V. Objectifs de ce chapitre.....</b>	<b>46</b>

<b>VI. Résultats et discussion</b> .....	48
<b>VII. Conclusion</b> .....	76
<b>Partie expérimentale</b> .....	78
<b>Chapitre II : Association d'une réaction simple à une RMC pour l'obtention de molécules d'intérêt biologique</b> .....	118
<b>I. Introduction</b> .....	118
<b>II. Association d'une réaction simple à une RMC</b> .....	118
II.1. Association d'une réaction de synthèse d'indole de Fischer à la réaction de Petasis .....	118
II.2. Association d'une réaction métathèse / Isomérisation à une réaction de Ugi-Smiles.....	119
II.3. Association d'une réaction métathèse/cyclisation de Dieckmann à une réaction de Mannich .....	119
II.4. Association d'une addition nucléophile conjuguée à une réaction de Ugi	120
II.5. Association d'une réaction d'isomérisation propargyl-Allènyl /cyclisation [4 + 2] à un couplage multicomposants.....	121
II.6. Association d'une réaction de aza-Wittig à une réaction de Ugi .....	121
II.7. Association d'une réaction métathèse à une réaction de Van Leusen .....	122
II.8. Association d'une cyclisation de Heck à une réaction de Ugi-Smiles.....	123
II.9. Association de la réaction de Wittig à une RMC d'isocyanide.....	123
II.10. Association d'une cyclisation intramoléculaire à une réaction de Ugi.....	124
II.11. Association d'une cyclisation à une réaction de Ugi-Smiles.....	124
II.12. Association d'une réaction métathèse/ Heck à une réaction de Mannich	125
II.13. Association de la réaction de Heck à une réaction de Ugi .....	126
II.14. Association d'une réaction métathèse/ Diels-Alder/ à une réaction de Ugi	126
II.15. Association d'une réaction de Heck à une réaction de Mannich.....	127
II.16. Association d'une cyclisation radicalaire à une réaction de Ugi.....	128
II.17. Association d'une cyclo-addition [3 +2] a une réaction de Ugi.....	128
II.18. Association d'une réaction aza-wittig à une réaction de Biginelli .....	129

II.19. Association d'un couplage à trois composants à une réaction de substitution	130
<b>III. Résultats et discussion</b> .....	132
<b>Partie expérimentale</b> .....	153
<b>Chapitre III : Evaluation biologique</b> .....	175
I. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante.....	175
II. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité <i>anti-Alzheimer</i> .....	190
III. Evaluation <i>in vitro</i> de l'activité cytotoxique.....	197
IV. ....	203
<b>Conclusion</b> .....	
<b>matériels</b> .....	<b>et</b> 205
<b>méthodes</b> .....	
<b>CONCLUSION</b> .....	211
<b>GENERALE</b> .....	

---

---

# **INTRODUCTION GENERALE**

---

---

La chimie hétérocyclique représente une classe très importante en chimie organique qui n'a pas cessé d'évoluer depuis des décennies. En effet, la synthèse des hétérocycles fonctionnalisés a été depuis plusieurs années l'une des préoccupations des chimistes organiciens grâce à leur importance qui réside dans le fait qu'elles constituent le squelette de base d'une grande variété de produits d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1-3].

Les motifs hétérocycliques sont présents dans un bon nombre de produits naturels et autres, on peut noter que plus des deux tiers des composés organiques sont des hétérocycles [4]. Ces derniers ont un rôle important dans la conception de nouveaux squelettes de molécules à activité biologique, dont l'exploitation a touché des domaines très variés en partant du domaine thérapeutique (hormones, vitamines, antibiotiques,...) jusqu'au domaine technologique (colorants, inhibiteurs de corrosion, agents stabilisants...) [5].

Les hétérocycles aromatiques azotés sont présents dans la structure de nombreuses substances naturelles ainsi que dans une multitude de composés biologiquement actifs. Ils possèdent des propriétés thérapeutiques et servent d'intermédiaires pour la préparation de divers principes actifs avec un large champ d'applications [6]. Parmi les différentes classes qui composent la famille des hétérocycles azotés, la phthalazine et ses dérivés qui représentent une classe importante de composés qu'on retrouve dans une grande variété de composés bioactifs, et aussi dans les produits synthétiques à utilité démontrée tel que les produits pharmaceutiques.

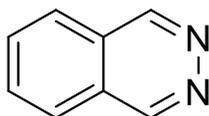


Figure 1

Il est à noter que les dérivés de phthalazine présentent des activités aussi importantes que variées dans le domaine de la santé, à titre d'exemple on peut citer l'activité anticonvulsive, antihypertensive, antimicrobienne, antitumorale, anticancéreuse, antibactérienne, antifongique [7,8]....etc.

L'exemple le plus connu de cette famille est l'azélastine, utilisé dans le traitement de la rhinite allergique grâce à son activité antihistaminique. L'hydralazine qui est un médicament vasodilatateur. Le galavit, quant à lui, présente des effets anticancéreux remarquables [9].

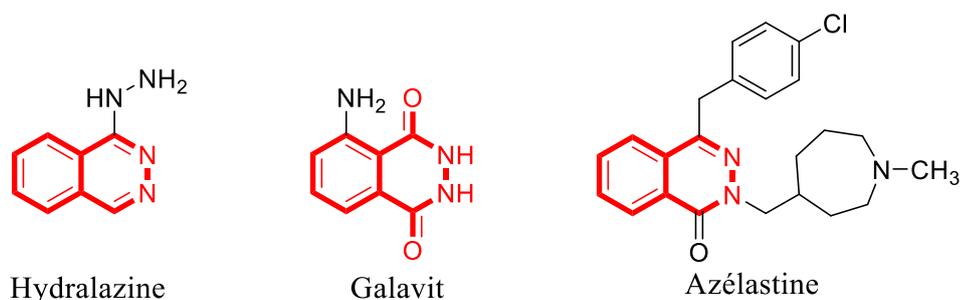


Figure 2

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

La découverte de nouvelles réactions, respectueuse de l'environnement et capables de produire plusieurs liaisons, en une seule étape, avec de bons rendements, est devenue un véritable enjeu pour le chimiste organicien. Ainsi, les réactions multicomposants, qui répondent à l'ensemble de ces critères, jouent un rôle innovateur et font l'objet d'une attention particulière.

Les réactions à composants multiples (RMCs) sont définies comme étant des processus permettant de synthétiser des produits hautement fonctionnalisés en une seule étape (*one pot*) à partir de trois réactifs ou plus pour former sélectivement un seul produit contenant essentiellement tous les atomes des réactifs [10]. Une grande variété de structures hétérocycliques est donc facilement accessible par les RMCs, car elles minimisent la production de sous-produits indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurale des produits obtenus. Ces réactions présentent une grande importance dans la synthèse organique et dans la recherche de nouveaux candidats médicaments.

L'objectif des travaux présentés dans le premier chapitre est la synthèse d'hétérocycles indazolophthalazine et pyrazolophthalazine potentiellement actifs, via l'exploitation des réactions multicomposants. L'extension de ces réactions par la mise en œuvre de catalyseurs simples et très peu coûteux, permettant l'obtention des produits cibles avec de bons rendements et des temps de réactions réduits par rapport aux procédures déjà décrites est envisagée.

L'association des réactions multicomposants (RMC) à des réactions simples ou à des cyclisations ultérieures constituent une stratégie puissante pour la construction rapide et efficace de divers échafaudages hétérocycliques [11]. C'est dans ce contexte que le deuxième

chapitre de mon sujet de thèse s'intègre. En effet, l'objectif des travaux réalisés dans ce chapitre est la préparation de nouveaux dérivés du carbazole et du tétrahydroazépine par l'association des réactions de Fischer et de réarrangement de Beckman respectivement à une réaction multicomposant de Bazgir.

Les travaux réalisés seront présentés dans ce manuscrit sous forme de trois chapitres. Le premier chapitre concerne la synthèse de deux série de produits 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile et 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione par des réactions multicomposants. Ce chapitre sera partagé en 2 parties:

Il commence par donner un aperçu bibliographique sur les réactions à composants multiples, et quelques exemples de ces réactions.

La première partie ensuite sera consacrée à la préparation des dérivés indazolophthalazine par une réaction multicomposante entre le phthalhydrazide, l'aldéhyde et le malonitrile dans l'éthanol en utilisant la 4-diméthylaminopyridine (DMAP) comme nouveau catalyseur de cette réaction.

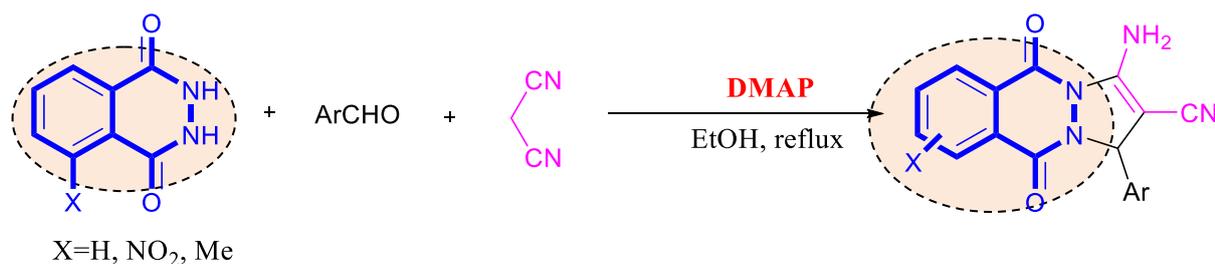


Schéma 1

La deuxième partie concerne la préparation des dérivés indazolophthalazine par réaction multicomposante de Bazgir entre le phthalhydrazide, le cyclohexane-1,3-dione et les dérivés du benzaldéhyde dans l'acide acétique en employant l'acide trifluoroacétique (CF<sub>3</sub>COOH) comme catalyseur de cette réaction.

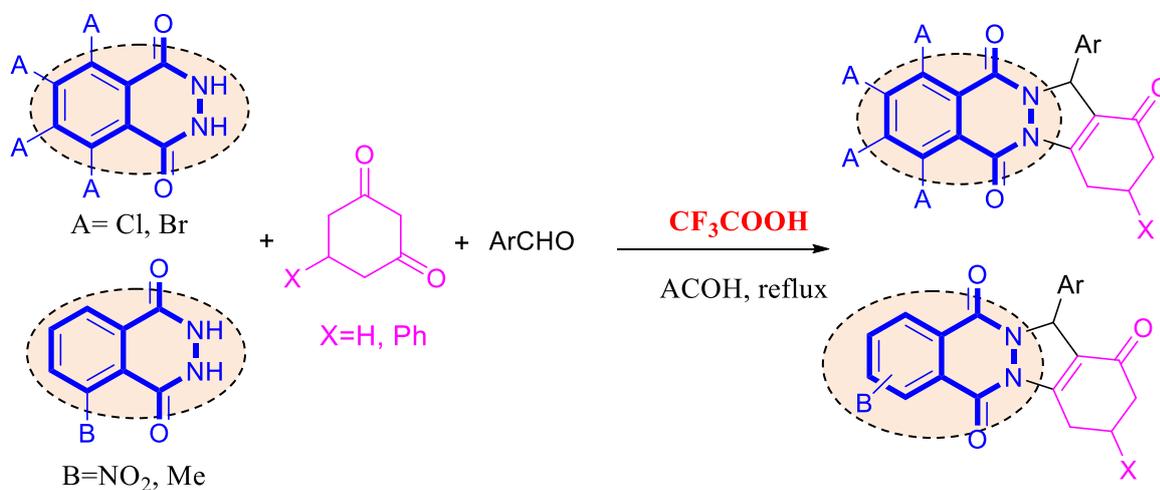


Schéma 2

Le deuxième chapitre de cette thèse, est consacré à la préparation des hétérocycles originaux carbazole et tétrahydroazépine potentiellement actifs. Ce chapitre sera subdivisé en 2 parties: Après un aperçu bibliographique portant essentiellement sur l'association des réactions multicomposants à des réactions simples, nous exposons dans la première partie, les résultats auxquels nous sommes parvenus concernant la synthèse des dérivés carbazoles, par une nouvelle stratégie séquentielle de synthèse : réaction multicomposant de Bazgir /indolisation de Fisher.

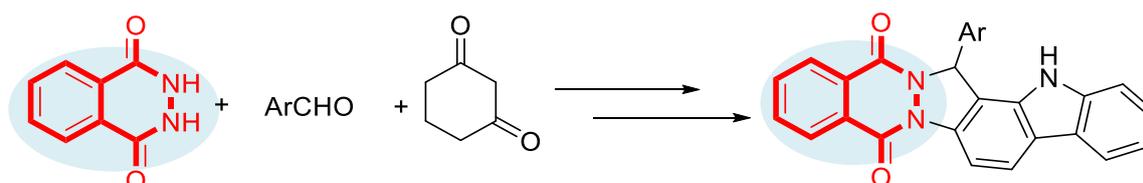


Schéma 3

Dans la deuxième partie, nous présentons la préparation des composés tétrahydroazépine par l'association de la réaction de réarrangement de Beckman à une réaction de Bazgir, La discussion des résultats obtenus sera abordée par la suite.

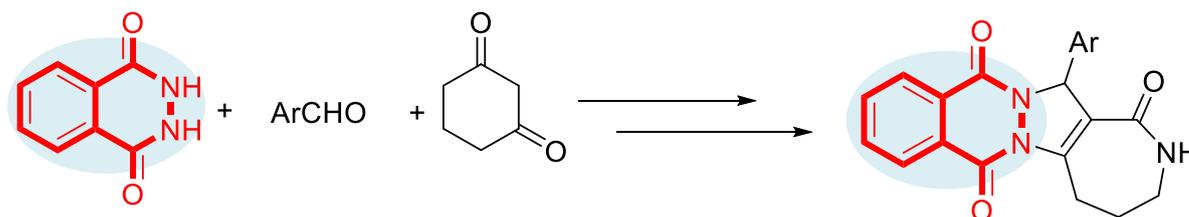


Schéma 4

Le troisième chapitre est consacré à l'évaluation biologique de certains composés préparés. On commence dans ce chapitre par donnée quelques notions bibliographiques portant sur: le stress oxydatif, l'activité antioxydante, la maladie d'Alzheimer et la cytotoxicité. Les résultats auxquels nous sommes parvenus, seront exposés et commentés dans partie résultats et discussion.

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

## Références bibliographiques:

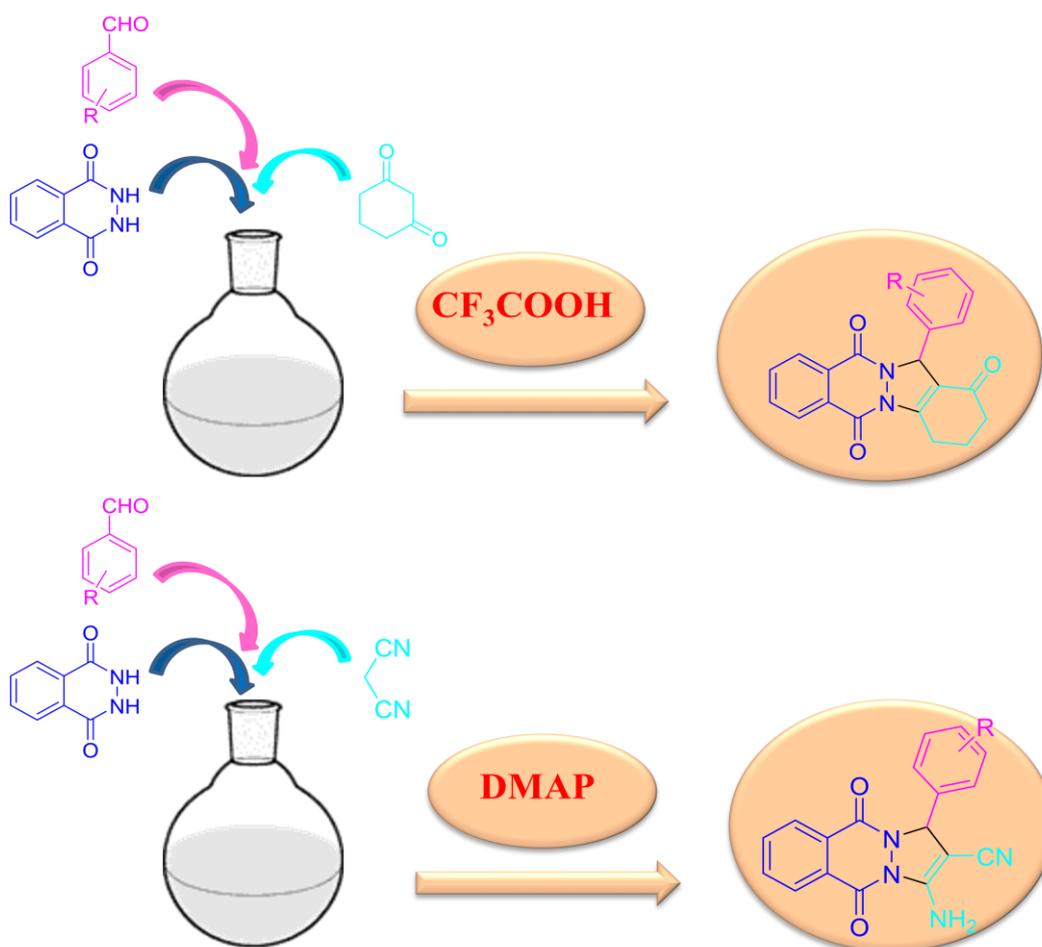
- [1] (a) J. A. Joule, K. Mills, *Heterocyclic Chemistry*; Eds.; Wiley-Blackwell, **2010**; (b) A. P. Taylor, R. P. Robinson, Y. M. Fobian, D. C. Blakemore, L. H. Jones, O. Fadeyi, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**, *14*, 6611.
- [2] S. Ponra, K. C. Majumdar, *RSC Advance.*, **2016**, *6*, 37784.
- [3] H. Komeilizadeh, *Iran J Pharm Res.*, **2006**, *5*, 229.
- [4] A. Brandi, S. Cicchi, F. M. Cordero, A. Goti, *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 1213.
- [5] (a) A. G. Montalban, “*Heterocycles in Natural Product Synthesis*”, Vol. 7 (Ed. Wiley-VCH), New York, **2011** ; (b) D. Lednicer, “*The Organic Chemistry of Drug Synthesis*”; Ed. John Wiley & Sons: Hoboken, New Jersey, **2007**
- [6] (a) O. Meth-Cohn, *In. Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, New York, **1984**; (b) A. G. Montalban, *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Eds.; Wiley-VCH: New York, **2011**.
- [7] (a) L. Zhang, L.-P. Guan, X.-Y. Sun, C.-X. Wei, K. -Y. Chai, Z. -S. Quan, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2009**, *73*, 313; (b) A. Akashi, T. Chiba, A. Kasahara, *Eur. J. Pharmacol.*, **1974**, *29*, 161; (c) S. EL-Sakka, A. H. Soliman, A. Imam, *Afinidad LXVI.*, **2009**, *540*, 167.
- [8] (a) S. Zhang, Y. Zhao, Y. Liu, D. Chen, W. Lan, Q. Zhao, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 3504; (b) J. Li, Y. -F. Zhao, X. -Y. Yuan, J. -X. Xu, P. Gong, *Molecules.*, **2006**, *11*, 574; (c) A.M. Khalil, M.A. Berghot, M.A. Gouda, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 4448 ; (d) C. -K. Ryu, R. -E. Park, M. -Y. Ma, J. -H. Nho, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 2577.
- [9] (a) M. Asif, *Curr. Med. Chem.*, **2012**, *19*, 2984; (b) S. Singh, N. Kumar, *J. Pharm. Pharm. Sci.*, **2014**, *3*, 729; (c) M. Asif, *J. Pharm. Sci.*, **2015**, *4*, 17.
- [10] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent reactions*; eds.; Wiley-VCH; Weinheim. **2005**.
- [11] J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1300.

---

# Chapitre I

## Synthèse d'hétérocycles azotés par réaction multicomposants baso/Acido-catalysée

---



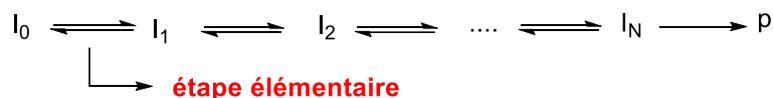
## I. Introduction

Les réactions multicomposants (RMC) représentent un axe de recherche important en chimie organique. Ces réactions constituent des nouvelles méthodologies de synthèse convergentes, simples et efficaces afin de rendre l'élaboration des composés bioactives plus rapide et moins coûteuse [1].

## II. Définition de réactions à composants multiples

Une réaction multicomposant (ou RMCs) est définie comme une réaction dans laquelle trois composés ou plus réagissent en une seule opération et en « *one-pot* » pour former un seul produit qui contient essentiellement tous les atomes des produits de départ (à l'exception des produits de condensation, tels que H<sub>2</sub>O, HCl ou MeOH) (Schéma I.1).

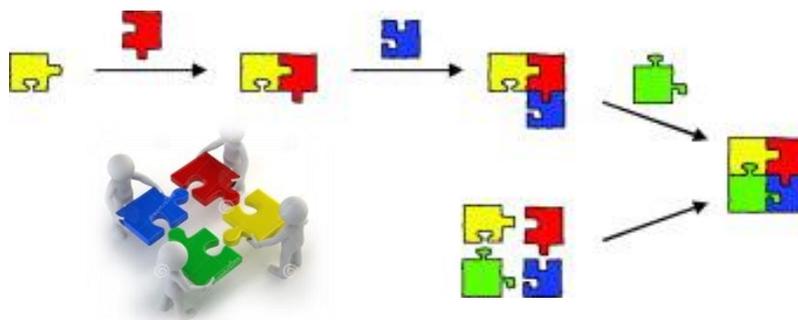
Comme la collision de trois molécules indépendantes ou plus est hautement improbable, les RMC impliquent généralement un certain nombre de sous-réactions appelées aussi étapes élémentaires [2]. Dans de nombreux cas, la plupart des étapes intermédiaires sont des réactions d'équilibre et seule l'étape finale est un processus irréversible, comme le montre le schéma qui suit :



**Schéma I.2 :** Succession d'étapes élémentaires de RMC

Les réactions multicomposants (RMCs) ont une importance primordiale en tant que des stratégies centrales pour parvenir à des transformations durables et respectueuses de l'environnement du fait qu'elles produisent moins de déchets.

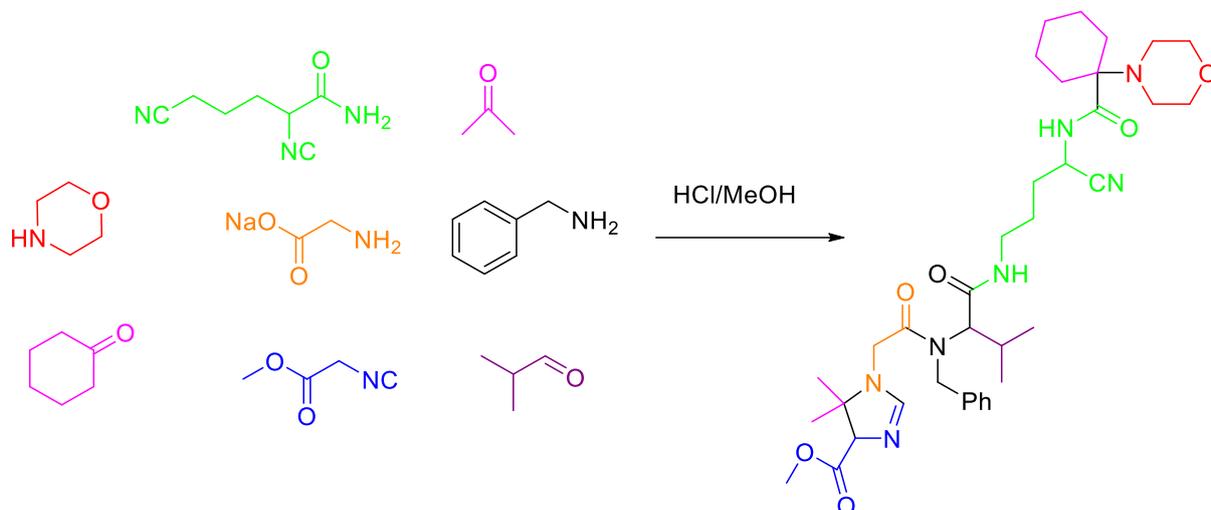
Les RMC présentent de nombreux avantages par rapport à la synthèse linéaire par étapes (Schéma I.2), tels que l'économie atomique puisque dans la plupart des cas, la grande majorité des atomes introduits au départ sont présents dans le produit final, l'économie de temps et d'énergie, moins d'efforts humains et de ressources, entre autres ce type d'approches sont plus convergentes et il permettent de réduire le nombre d'étapes de synthèse, aussi le rendement global est souvent supérieur à celui d'une synthèse linéaire où chaque liaison est construite l'une après l'autre [3].



**Schéma I.2 :** Comparaison d'une synthèse linéaire par étapes par rapport à une réaction multicomposant (RMC)

Donc il est facile d'obtenir des structures diversement fonctionnalisées grâce au RMC en introduisant trois réactifs ou plus en même temps où de nombreuses combinaisons sont possibles et des bibliothèques de petites molécules peuvent être préparées rapidement et simplement. Ces bibliothèques peuvent alors être criblées pour la découverte de nouveaux candidats-médicaments [4].

Plusieurs travaux portant sur les réactions multicomposantes ont été rapportés ces dernières années (Schéma I.3), certaines mettent en réaction plus de trois réactifs en se basant sur les réactivités relatives des différents composants [5].



**Schéma I.3 :** RMC à 8 composantes en *one pot*

### III. Exemples de réactions à composants multiples

#### III.1. Réaction de Strecker

##### III.1.1. Généralités

La réaction de Strecker est l'une des plus anciennes réactions multicomposantes décrite pour la première fois par Adolph Strecker en 1850 (Schéma I.4), elle consiste en la condensation du chlorure d'ammonium sur un aldéhyde en présence de cyanure de potassium pour aboutir à la formation d'un  $\alpha$ -aminonitrile qui est ensuite hydrolysé en  $\alpha$ -aminoacide [6].

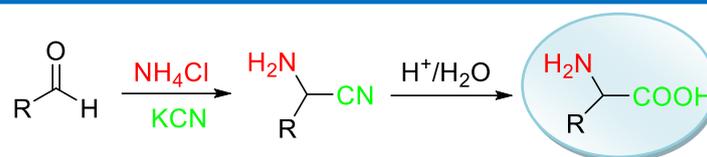


Schéma I.4 : La réaction de Strecker

Cette fameuse synthèse d' $\alpha$ -aminonitriles est l'un des procédés les plus généraux, potentiellement utile pour la synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés à l'échelle industrielle et au laboratoire ainsi que d'autres composés bioactifs, notamment des produits naturels.

Les  $\alpha$ -aminonitriles sont aussi des intermédiaires polyvalents pour la synthèse des acides, des amides, et des hétérocycles contenant de l'azote [7].

La variante classique de cette réaction représente la condensation d'aldéhydes ou de cétones avec des amines primaires ou secondaires (même avec  $\text{NH}_3$ ) pour donner des imines (bases de Schiff) (Schéma I.5). Ces derniers réagissent ensuite avec un  $\text{CN}^-$  anion (de KCN ou HCN) pour donner des  $\alpha$ -aminonitriles, qui sont ensuite hydrolysés en acide  $\alpha$ -aminé souhaité [8].

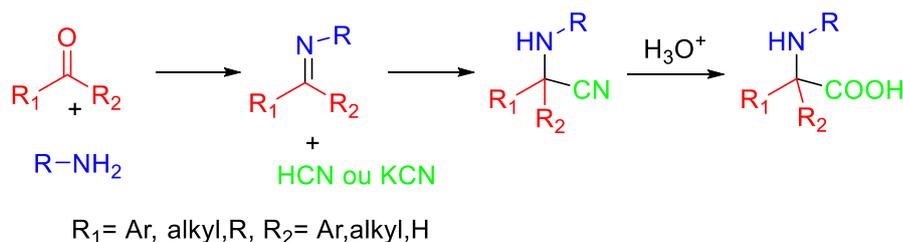
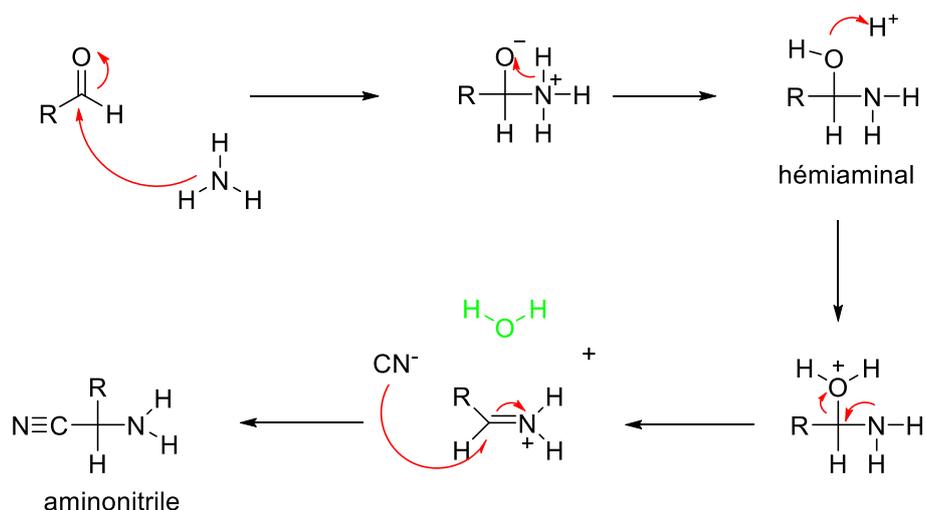


Schéma I.5 : Variante de la réaction de Strecker

Malheureusement, la synthèse originale de Strecker ne peut produire qu'un mélange racémique des formes énantiomères d'un acide aminé. Pour cette raison, de nombreux chimistes se sont intéressés au développement de réactions énantiosélectives, qui utilisent des auxiliaires asymétriques [9] ou des catalyseurs asymétriques [10,11] pour augmenter sélectivement la formation d'un énantiomère particulier [12].

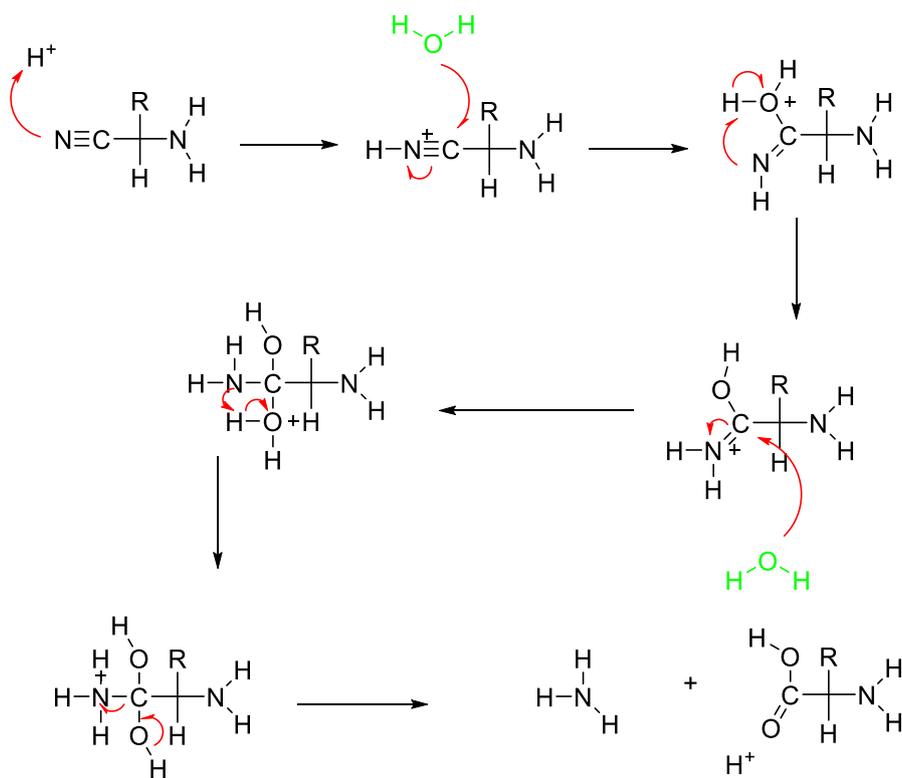
### III.1.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de cette réaction passe par deux étapes, la première concerne la préparation de l' $\alpha$ -aminonitrile d'abord par condensation de l'aldéhyde avec l'ammoniac par addition nucléophile pour former un hémiaminal, la protonation de ce dernier forme un ion iminium avec la perte d'une molécule d'eau. Une seconde addition nucléophile de l'ion cyanure forme à ce moment l' $\alpha$ -aminonitrile (Schéma I.6).



**Schéma I.6 :** Formation de l'  $\alpha$ - aminonitrile

L'  $\alpha$ -aminonitrile précédemment préparé attire d'abord un proton pour être activé, ce dernier subit une double addition nucléophile d'eau et une élimination d'une molécule l'ammoniac pour qu'il peut éventuellement être hydrolysé en  $\alpha$ -aminoacide attendu (Schéma I.7).



**Schéma I.7 :** Hydrolyse et préparation de l'  $\alpha$ -aminoacide

### III.1.3. Emploi de la réaction de Strecker

La réaction asymétrique de Strecker représente une méthode simple et efficace pour la synthèse de dérivés d'acide aminé optiquement purs, d'acides nucléiques, de divers hétérocycles contenant de l'azote et du soufre et des produits pharmaceutiques [13].

Actuellement la synthèse de Strecker est utilisée pour la préparation du dérivé de L-valine en se basant sur la 3-méthylbutan-2-one (Schéma I.8). Dans cette réaction, l'acide aminé obtenu est isolé sous forme d'un sel d'acide par la dicyclohexylamine, entre autre l' $\alpha$ -aminonitrile de la première réaction est résolu par utilisation de d'acide L-tartrique [14].

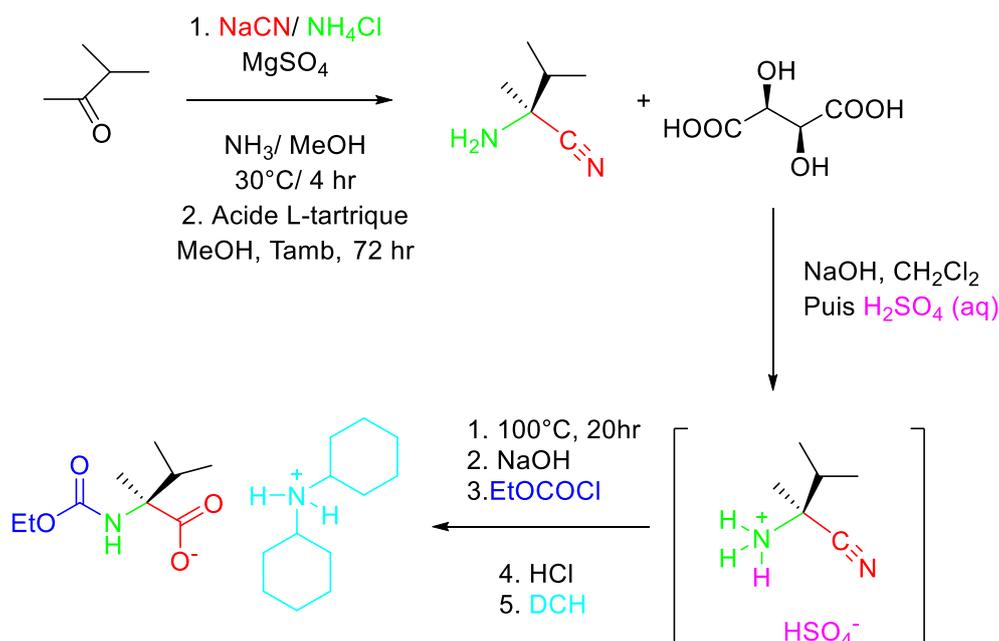


Schéma I.8 : Préparation du dérivé de L-valine par réaction de Strecker

## III.2. Réaction de Hantzsch

### III.2.1. Généralités

Cette réaction est rapporté pour la première fois par Arthur Hantzsch en 1882, et elle est largement utilisée pour la synthèse directe de 1,4-dihydropyridines (DHPs) par couplage déshydratant en une seule étape de l'ammoniaque (ou l'acétate d'ammonium), deux équivalents d'un composé 1,3-dicarbonylé (acétoacétate d'éthyle ou  $\beta$ -cétoester) et d'un aldéhyde à reflux d'alcool (Schéma I.9). La réaction de Hantzsch est l'une des plus anciennes synthèses multicomposants d'hétérocycles [15,16].

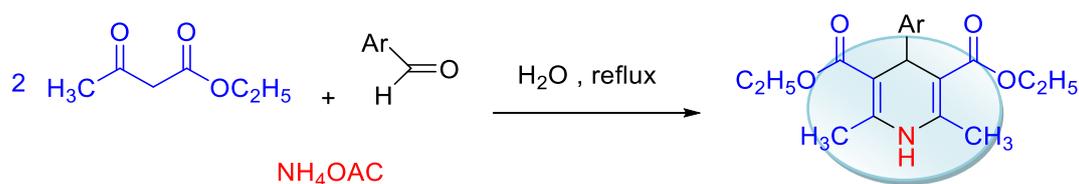
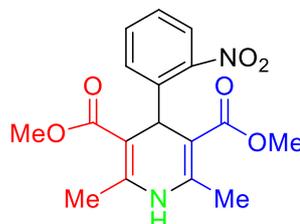


Schéma I.9 : Synthèse des 1,4-dihydropyridines de Hantzsch

Les 1,4-dihydropyridines (DHPs) possèdent de nombreuses activités pharmacologiques, telles que: antitumoraux pour des tumeurs multirésistantes [17], bronchodilatateurs [18], antidiabétiques [19], neurotropes [20]... etc

La synthèse de Hantzsch a été utilisée plus tard en 1977 par le groupe pharmaceutique Bayer AG pour synthétiser la Nifédipine (Figure I.1), un médicament qui a bouleversé les marchés pharmaceutiques à cause de ses propriétés anti-hypertensives.

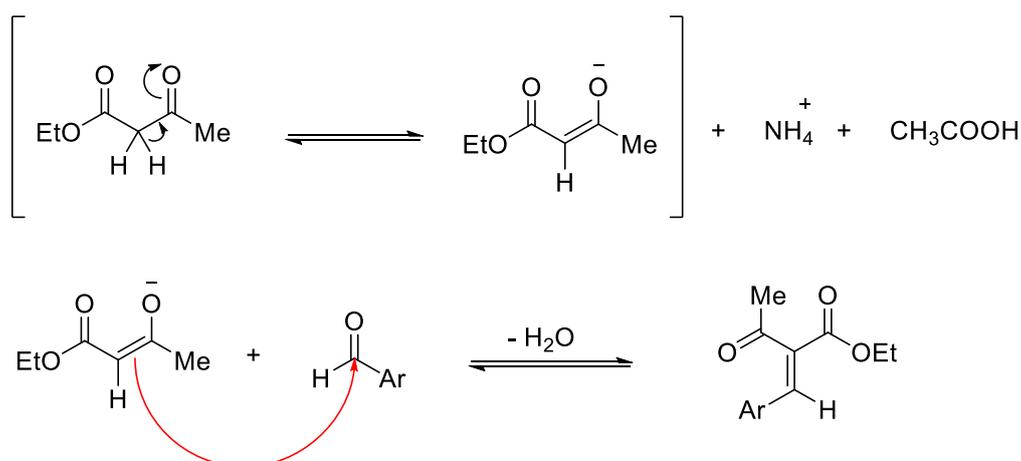


**Figure I.1** : Structure de la Nifédipine

### III.2.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme proposé pour cette réaction commence d'abord par l'équilibre entre la forme énolate et la forme cétonique de l'acétoacétate d'éthyle, il passe par la formation d'un intermédiaire clé qui est produit par condensation de Knoevenagel. Dans cette étape le carbonyle de l'aldéhyde est attaqué par la double liaison de la forme énolate de l'acétoacétate d'éthyle.

Le deuxième intermédiaire clé dans cette synthèse est une ester enamine, qui est produite par condensation du deuxième équivalent du  $\beta$ -cétoester avec de l'ammoniac. Ensuite, une condensation supplémentaire entre ces deux fragments donne le dérivé de dihydropyridine correspondant (Schéma I.10).



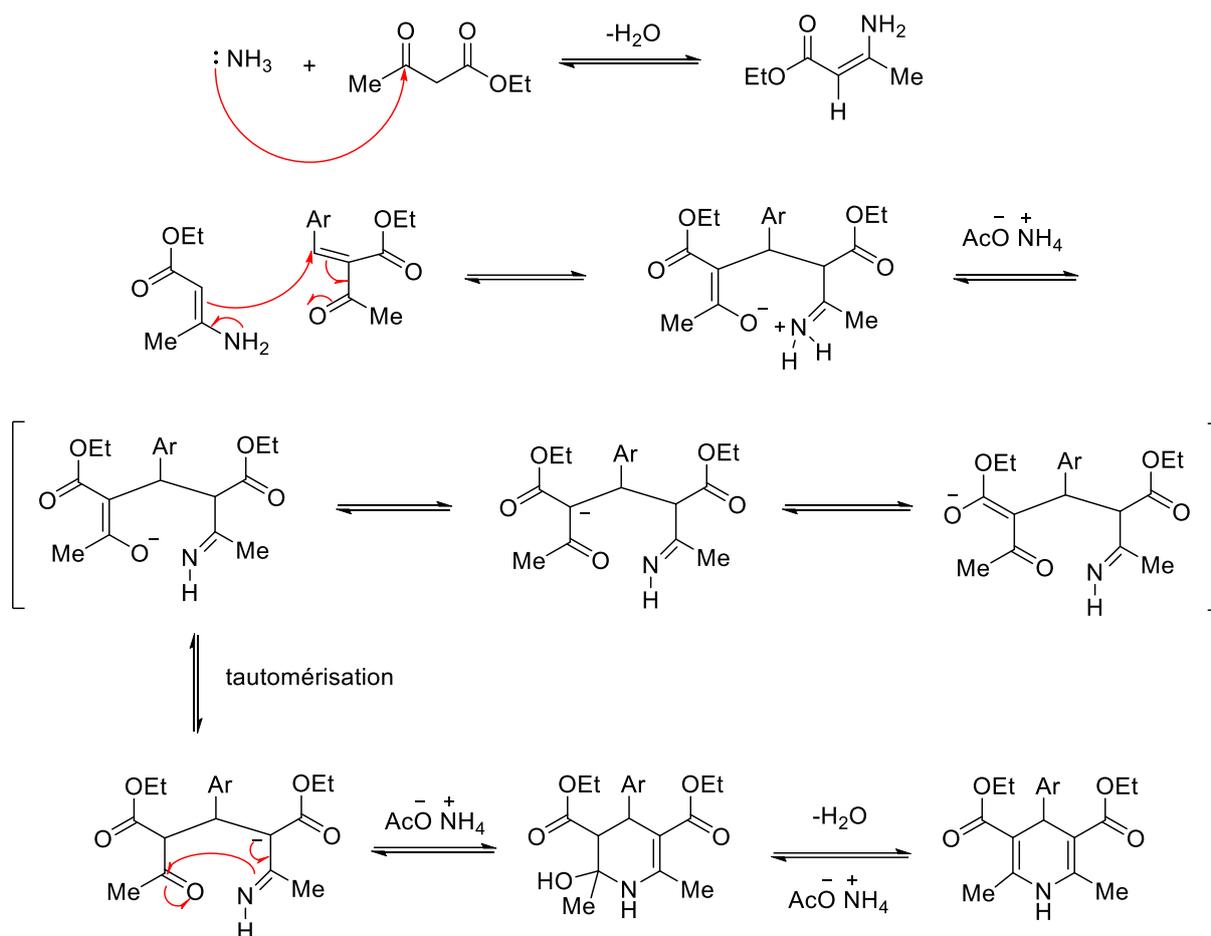


Schéma I.10 : Mécanisme de la réaction de Hantzsch

### III.2.3. Variante de la réaction de Hantzsch

A. Heydari et ces collaborateurs [21] ont rapporté une synthèse pratique de 1,4-dihydropyridines et des dérivés de polyhydroquinoléine à travers la réaction de Hantzsch.

Dans un premier temps, la réaction a été réalisée en mélangeant simplement du benzaldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'acétate d'ammonium à 70°C dans du trifluoroéthanol (Schéma I.11). Les dérivés de 1,4-dihydropyridine correspondants ont été obtenus avec des rendements élevés, l'étude a été étendue aux aldéhydes  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés, aldéhydes hétéroaromatiques et aliphatiques.

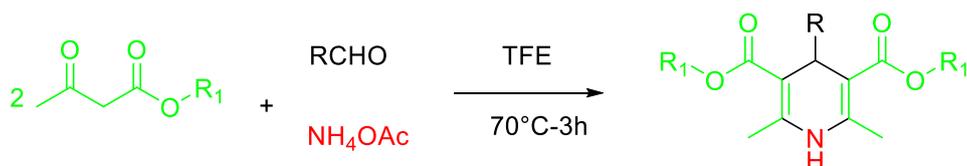
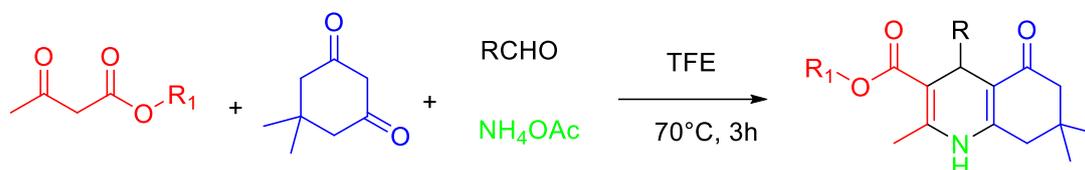


Schéma I.11 : Préparation des dérivés de 1,4-dihydropyridine

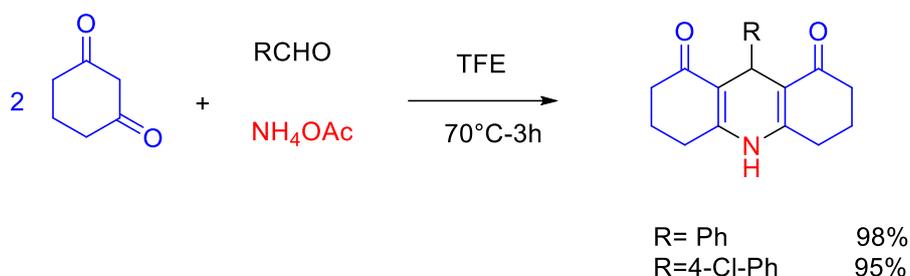
A. Heydari et ces collaborateurs ont effectué ensuite la réaction de couplage à quatre composants de la 1,3-dicétone cyclique, de l'aldéhyde, de l'ester acétoacétique et de l'acétate

d'ammonium dans du TFE (Schéma I.12). Les aldéhydes aliphatiques, aromatiques, hétérocycliques et conjugués ont donné les produits souhaités avec des rendements élevés dans les mêmes conditions réactionnelles.



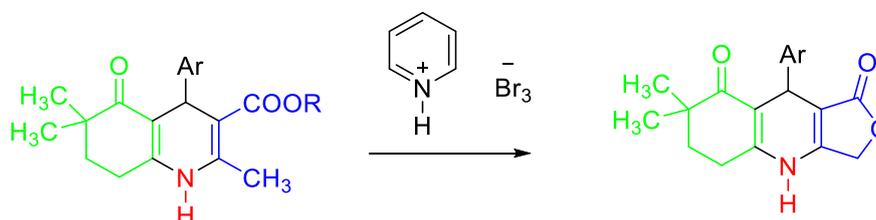
**Schéma I.12 :** Variante de la réaction de Hantzsch

Pour élargir d'avantage le champ de la réaction, A. Heydari et ces collaborateurs ont aussi examiné la réaction avec 2 équivalents de dicétone cyclique 1,3 avec des aldéhydes aromatiques (Schéma I.13). cette réaction conduit aux 1,8-dioxodécahydroacridines correspondantes avec d'excellents rendements.



**Schéma I.13 :** Préparation des dérivés 1,8-dioxodécahydroacridines

Une autre variante de la réaction de Hantzsch à été réalisé par R. Şimşek et ces collaborateurs [22]. Dans cette réaction, les dérivés hexahydroquinoléine préparés par la synthèse modifiée de Hantzsch réagissent en présence de pyridinium bromure perbromure pour donner les dérivés de furanoquinoléine (Schéma I.14).



**Schéma I.14 :** La synthèse des dérivées furanoquinoléine

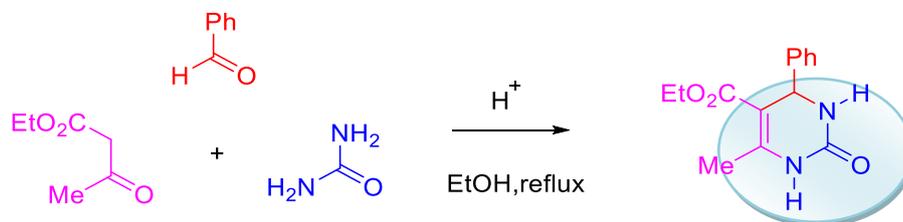
### III.3. Réaction de Biginelli

#### III.3.1. Généralités

Cette réaction a été signalée pour la première fois par le chimiste italien Pietro Biginelli en 1893, comme simple réaction de condensation « *one-pot* » entre un benzaldéhyde, l'urée et

l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide chlorhydrique [23,24] (Schéma I.15).

Le produit de cette synthèse à trois composants, précipitant lors du refroidissement du mélange réactionnel, a été correctement identifié par Biginelli comme étant la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one (DHPM).



**Schéma I.15** : Synthèse des DHPMs par la réaction de Biginelli

Bien que la réaction de Biginelli reste inexploitée jusqu'au début des années 1980, l'utilité de ce protocole RMC a grandi par la suite et cette réaction a suscité beaucoup d'attention en raison des diverses applications des dihydropyrimidines. Aujourd'hui, la réaction de Biginelli est considérée comme une réaction importante dans la synthèse hétérocyclique et a fait l'objet de nombreuses revues [25].

Différents dérivés dihydropyrimidones fonctionnalisés ont été obtenus suivant cette réaction en changeant les conditions de synthèse et en faisant varier aussi les trois composés de la réaction [26].

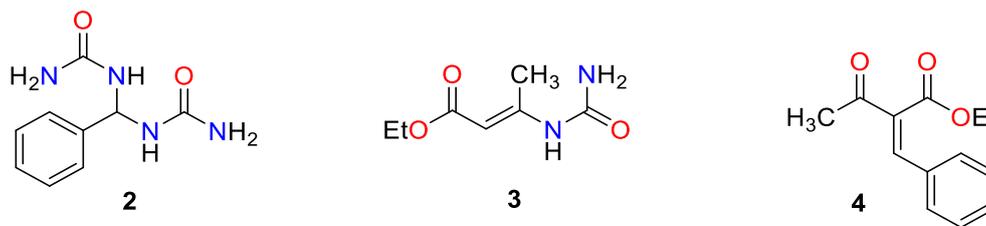
L'intérêt croissant de la dihydropyrimidine et ces analogues est principalement dû à leurs propriétés thérapeutiques et pharmacologiques, aussi à leur structure proche de celle de la Nifédipine [27,28].

Les dihydropyrimidines sont présents dans un grand nombre de produits naturels tels que les alcaloïdes marins [29], de plus, ils présentent plusieurs activités biologiques telles que antidiabétiques [30], antituberculeuses [31], antiparasitaires [32], antifongique [33], anticancéreuses [34],... etc.

### III.3.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme de la réaction de Biginelli a été discuté dans divers rapports expérimentaux et théoriques, et a été un sujet de beaucoup de débats.

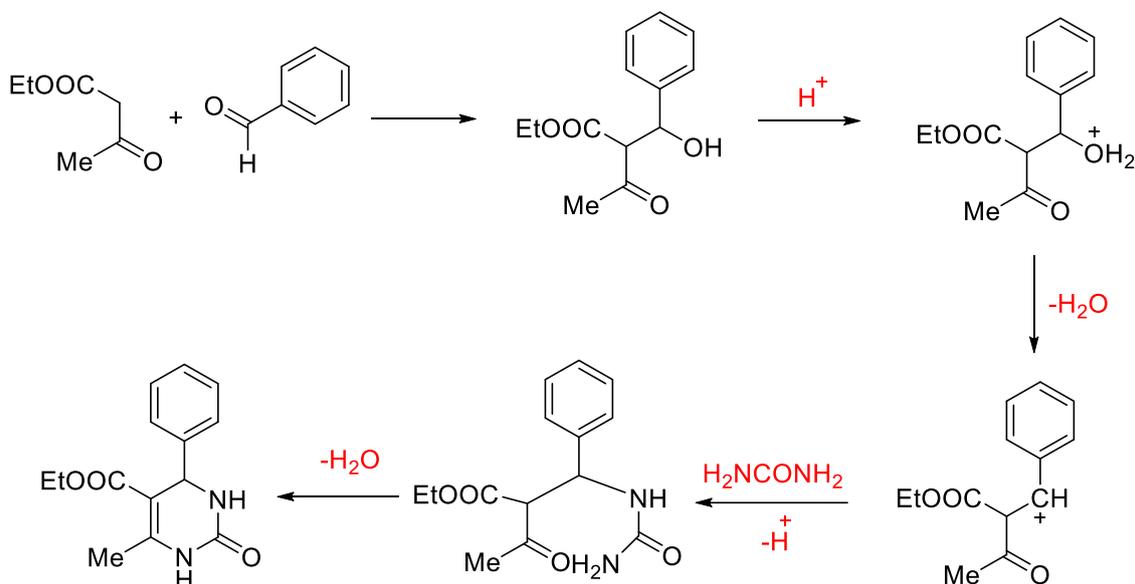
En 1933, K. Folkers et Johnson tentèrent pour la première fois de comprendre le mécanisme de la réaction dans des conditions acides [35]. Ils suggèrent que la voie réactionnelle pouvait impliquer l'intermédiaire des espèces **2**, **3** et **4** (Figure I.2).



**Figure I.2 :** Intermédiaires proposé par Folkers et Johnson

Cependant, le produit de Biginelli, c'est-à-dire la DHPM, n'a été obtenu que par condensation de l'intermédiaire 2 1,10-(phénylméthanediyl)diurée avec l'acétoacétate d'éthyle.

En 1973, F. S. Sweet et J. D. Fissekis ont proposé que la réaction se déroule via un intermédiaire d'ion carbénium produit par réaction de Knoevenagel (Schéma I.16), c'est-à-dire la condensation du benzaldéhyde et d'acétoacétate d'éthyle catalysée par un acide [36].



**Schéma I.16 :** Mécanisme de la réaction de Biginelli proposé par Sweet et Fissekis

Plus récemment, C. O. Kappe a proposé un mécanisme en se basant sur la RMN du proton et du carbone. Il a montré que la première étape correspond à la formation d'un N-acylimmonium à partir de l'aldéhyde et de l'urée dans un milieu acide [37]. La réaction entre l'ion immonium et l'acétoacétate d'éthyle conduit à une chaîne ouverte de type uréide. Ensuite une cyclisation se produit conduisant à la dihydropyrimidine (Schéma I.17).

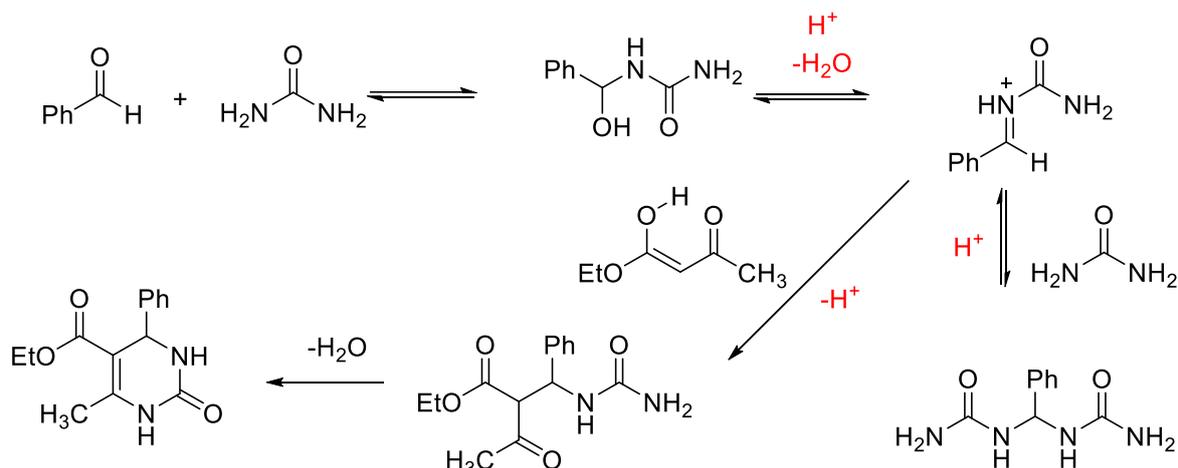


Schéma I.17 : Mécanisme proposé par Kappe

Le mécanisme de C. O. Kappe a été confirmé par une étude qui utilise la méthode de théorie de densité fonctionnelle [38].

### III.3.3. Variante de la réaction de Biginelli

La réaction de Biginelli à trois composants peut être effectuée en faisant varier l'un des trois réactifs de départ, ce qui conduit à une bibliothèque de composés dihydropyrimidines fonctionnalisées [25].

En effet, une variété d'aldéhyde a été utilisée, on y trouve des aldéhydes aliphatiques, aromatiques et hétérocycliques (Figure I.3).

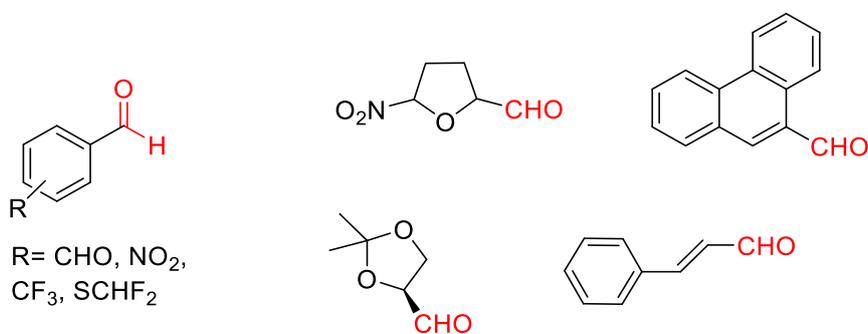


Figure I.3 : Variation de l'aldéhyde dans la réaction de Biginelli

L'urée peut être remplacée par des urées substituées ou par de thiourées (Figure I.4).

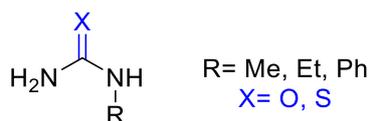
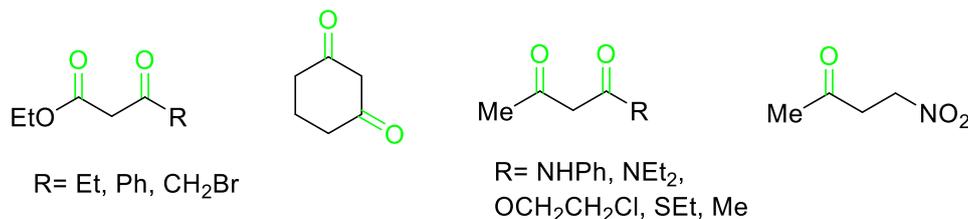


Figure I.4 : Variation de l'urée dans la réaction de Biginelli

Les  $\beta$ -cétoesters peuvent également être remplacés par d'autres composés (Figure I.5).

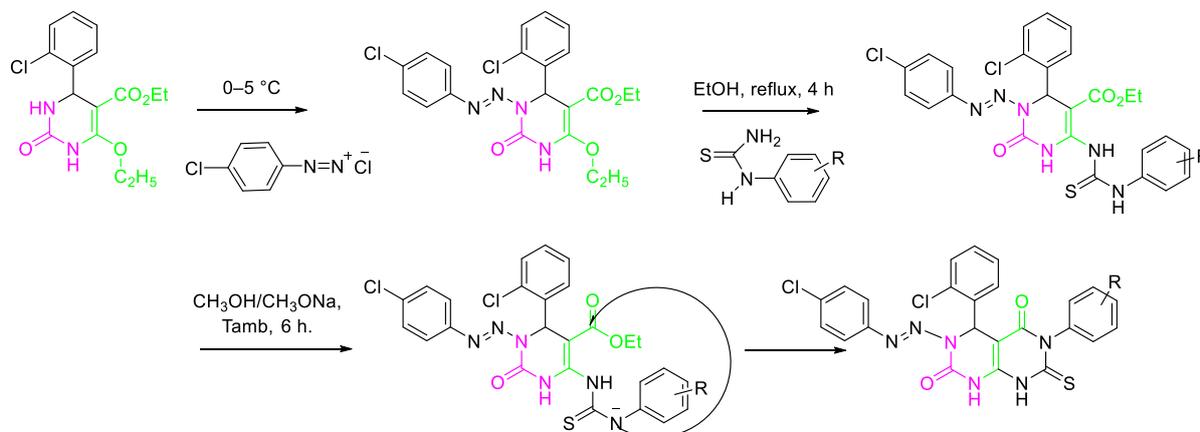


**Figure I.5 :** Variation du  $\beta$ -cétoesters dans la réaction de Biginelli

L'association des DHPM à d'autres structures hétérocycliques donne naissance à une variété de composés à visé thérapeutique. Plusieurs travaux ont été consacrés à la préparation de ces composés :

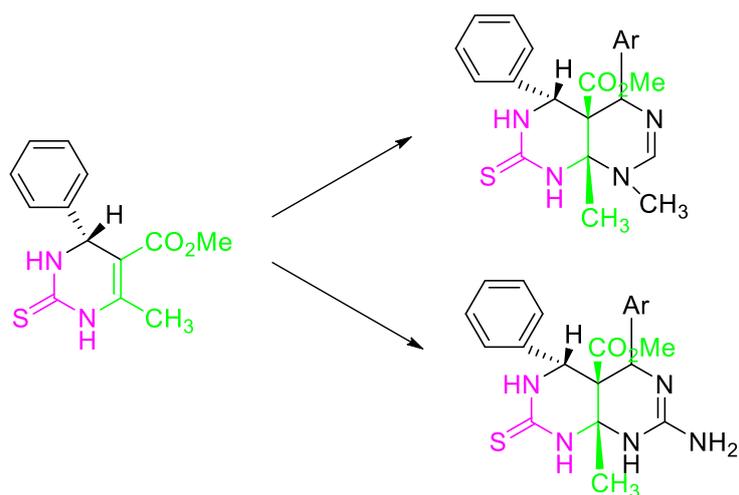
P. Sharma et ses collaborateurs ont tenté de synthétiser une série de composés pyrimido[4,5-d]pyrimidine. Ces hétérocycles condensés représentent une cible attrayante en raison de leurs activités pharmacologiques intéressantes.

Cette stratégie de synthèse commence à partir du composé de Biginelli (Schéma I.18), la cyclisation intramoléculaire est obtenue en présence de méthylate de sodium dans le méthanol ce qui conduit à la construction du noyau pyrimido [4,5-d] pyrimidine [39].



**Schéma I.18 :** Préparation des pyrimido [4,5-d] pyrimidine

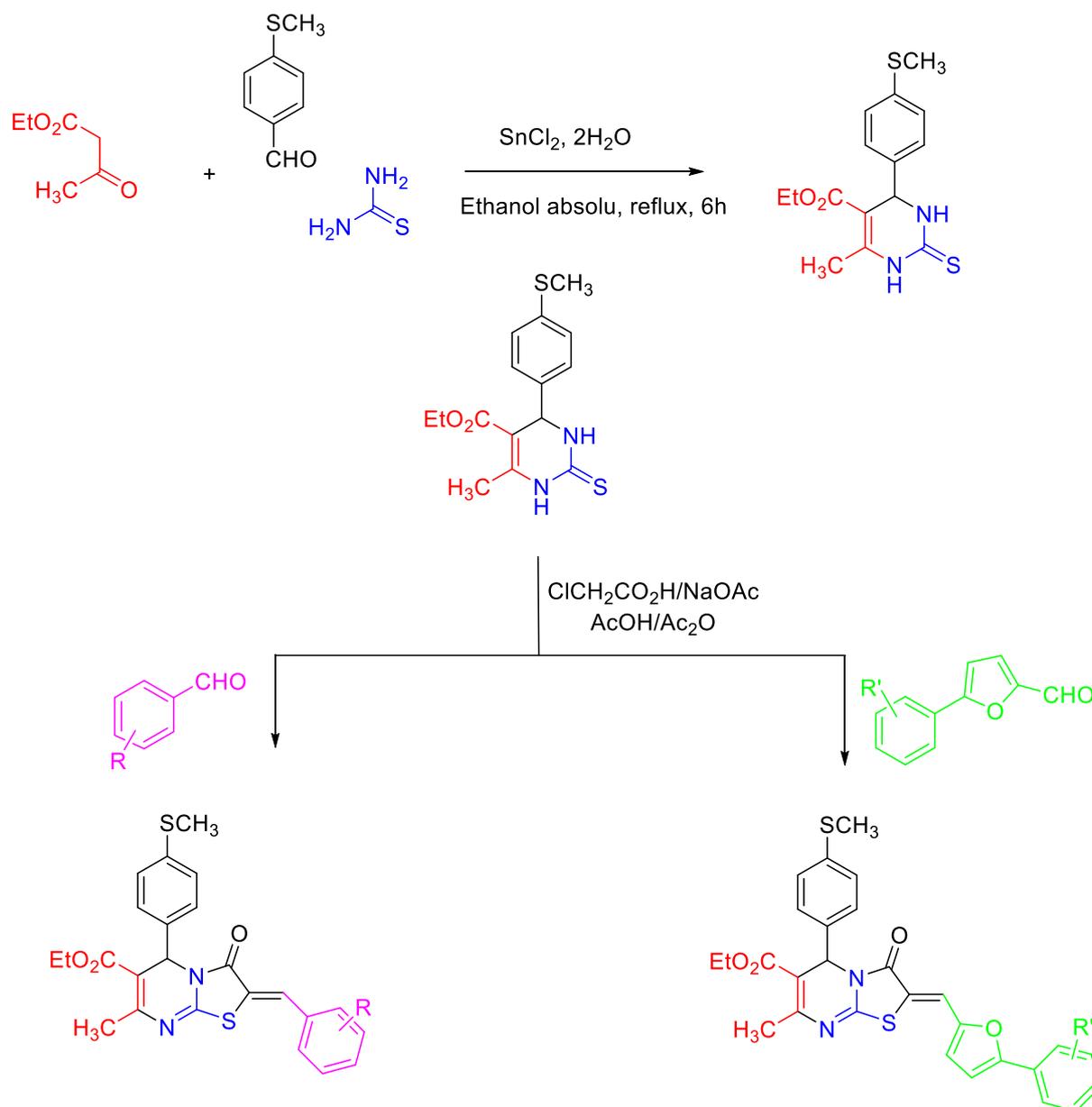
Un certain nombre d'analogues puissants de la pyrimido[4,5-d]pyrimidine ont également été préparés par le groupe de P. Sharma selon la réaction hétéro Diels – Alder en utilisant la double liaison (C5,C6) du composé de Biginelli comme un diénophile dans une synthèse en « *one pot* » [40] (Schéma I.19).



**Schéma I.19** : Synthèse des analogues de la pyrimido [4,5-d] pyrimidine

M. Ashok et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse d'une série de nouveaux dérivés de thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinone possédant un fragment 4-méthylthiophényle à partir d'une dihydropyrimidine.

Le produit de Biginelli a été obtenu selon une réaction en «one pot» mettant en jeu le 4-méthylthiobenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et la thiourée en présence du SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O comme catalyseur (Schéma I.20). Ce composé a été utilisé par la suite pour synthétiser de nouveaux dérivés thiazoliques par une réaction de cyclisation, en présence de l'acide monochloroacétique et l'arylaldehyde ou l'arylfuraldehyde correspondants [41].



R= 4-SCH<sub>3</sub>, 4-OCH<sub>3</sub>, 4-Cl, 4-F, 4-OH, 2,4-Cl<sub>2</sub>, 4-OH-3-OCH<sub>3</sub>, 4-F-3OPh, 3,4-OCH<sub>2</sub>O

R'= 4-NO<sub>2</sub>, 4Cl, 4-Br, 2,4-Cl<sub>2</sub>

**Schéma I.20** : Synthèse des dérivés thiazolo[2,3-b]dihydropyrimidinones

P. Mizar et ses collaborateurs ont constaté que lorsque la 1-méthyl-1H-pyrrol-2(3H)-one, l'aryldéhyde et l'urée étaient traités avec du  $\text{KF} - \text{Al}_2\text{O}_3$  dans de l'alcool éthylique à 80 °C pendant 3 à 5 heures, la réaction conduit à la formation des pyrrolo[2,3-d]-pyrimidines avec de bons rendements (Schéma I.21). Afin de démontrer l'efficacité de cette méthode, la réaction a été effectuée en présence d'autres cétones hétérocycliques [42].

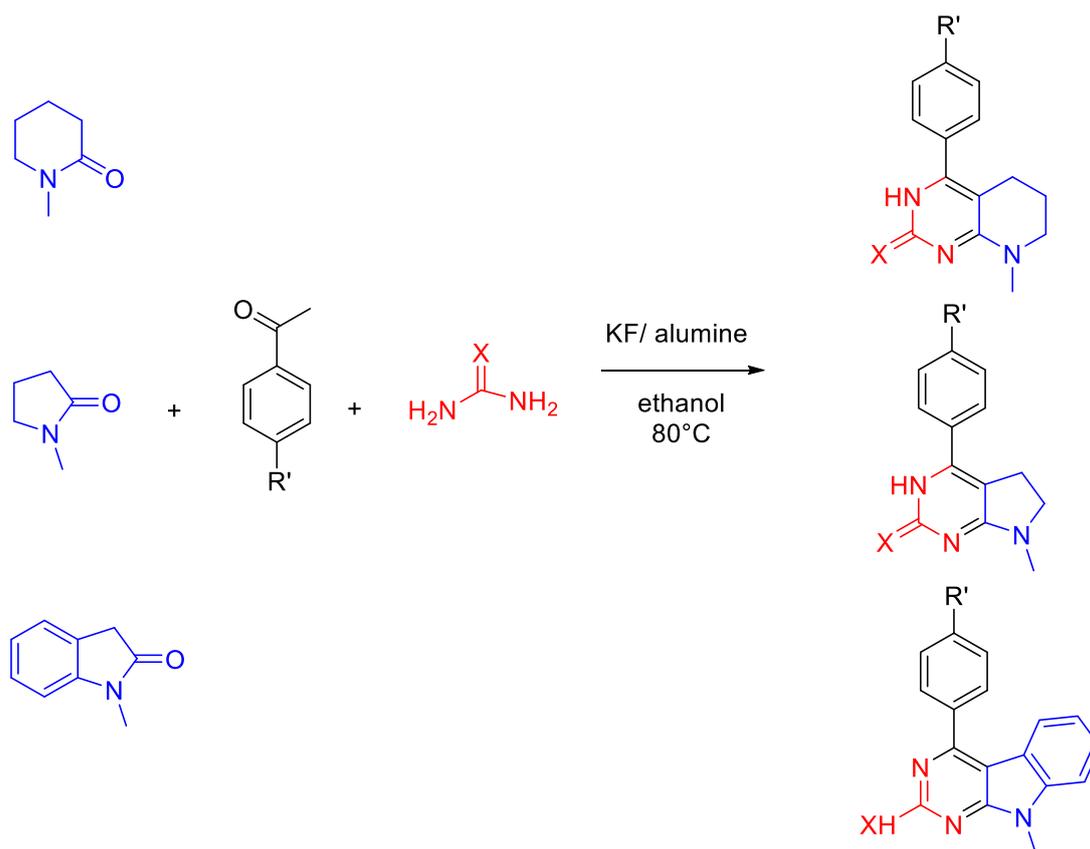


Schéma I.21 : Préparation des pyrrolo[2,3-d]- pyrimidines

### III.4. Réaction de Mannich

#### II.4.1. Généralités

La réaction de Mannich est une méthode classique de préparation de  $\beta$ -aminocétone et aldéhydes (appelées bases de Mannich). Elle a été découverte par Carl Mannich en 1912 et constitue une des RMCs les plus importantes en chimie organique [43,44]. Dans cette réaction trois composants, une amine secondaire, un aldéhyde et un composé carbonyle énolisable réagissent par une réaction de condensation pour former une aminocétone ou aminoaldéhyde (Schéma I.22).

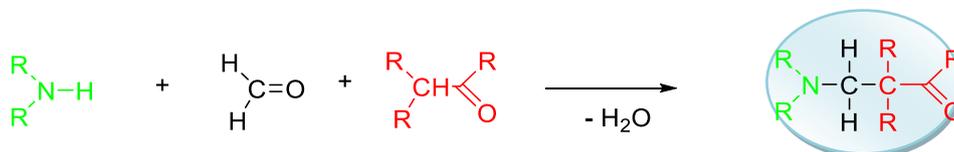


Schéma I.22 : La réaction de Mannich

La popularité croissante de la réaction de Mannich a été alimentée par la nature omniprésente de l'azote dans les médicaments et les produits naturels ainsi que par le potentiel de cette réaction de générer une diversité de produits, donc c'est une étape clé dans la synthèse de nombreux produits pharmaceutiques et naturels.

### III.4.2. Mécanisme réactionnel

La synthèse de Mannich débute par la réaction de l'amine avec le formaldéhyde ce qui conduit à la formation d'un ion iminium (Schéma I.23).

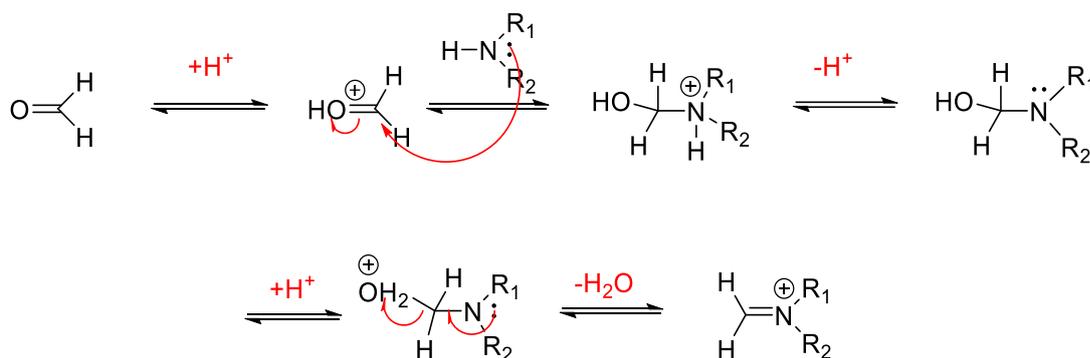


Schéma I.23 : Formation de l'iminium

L'ion iminium précédemment formé peut être attaqué par le tautomère énolique du composé carboné (Schéma I.24).

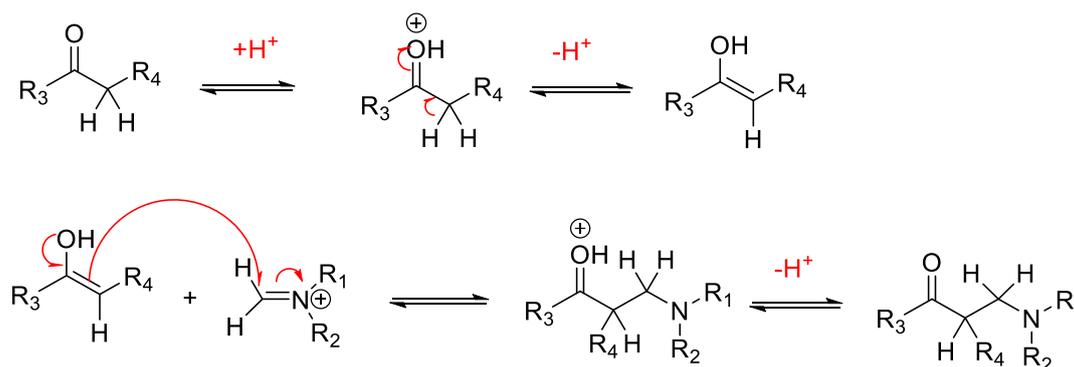


Schéma I.24 : préparation de l'aminocétone ou aminoaldéhyde

### III.4.3. Application de la réaction de Mannich

La réaction de Mannich est employée dans la synthèse organique de plusieurs composés naturels tels que les alcaloïdes.

La synthèse de la strychnine par R. B. Woodward utilise dans l'une de ces étapes la réaction de Mannich pour obtenir l'alcaloïde correspondant [45,46] (Schéma I.25).

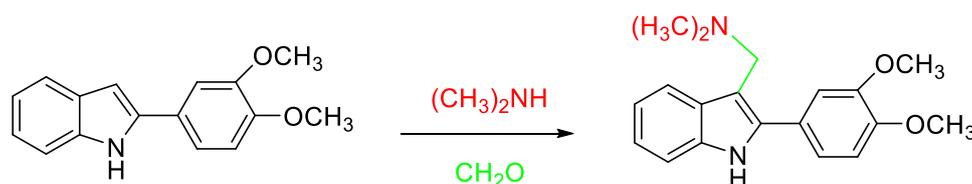
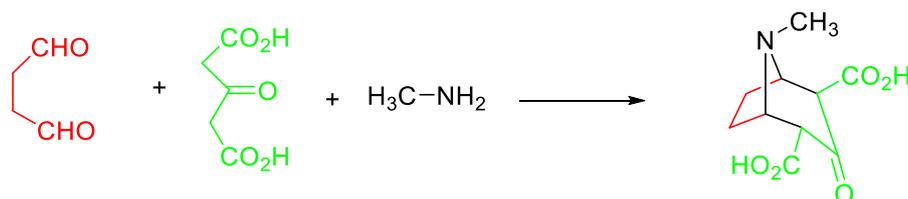


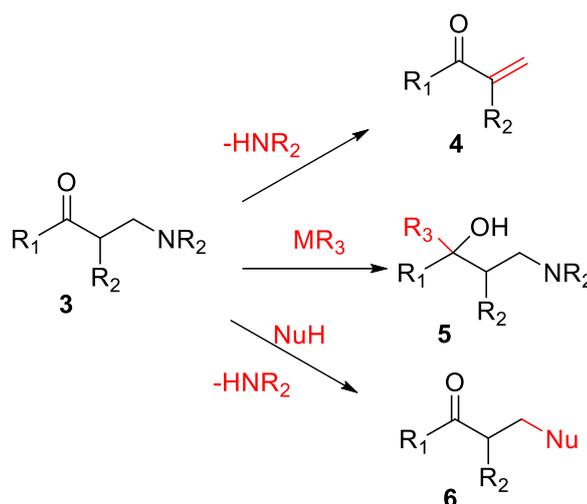
Schéma I.25 : Une des étapes de synthèse de la strychnine

La synthèse de la tropinone réalisée par le chimiste britannique R. Robinson en 1917 est basée sur une double réaction de Mannich [47] (Schéma I.26).



**Schéma I.26** : Synthèse de la tropinone

Les bases de Mannich sont des blocs de construction synthétiques polyvalents, qui peuvent facilement être convertis en une gamme d'intermédiaires de synthèse utiles et précieux. De tels dérivés comprennent les accepteurs de Michael **4** (élimination de l'amine HNR<sub>2</sub>), les 1,3-aminoalcools **5** (réduction ou addition de composés organométalliques) et les composés carbonyle fonctionnalisés **6** (substitution de NR<sub>2</sub> par des nucléophiles) (Schéma I.27).

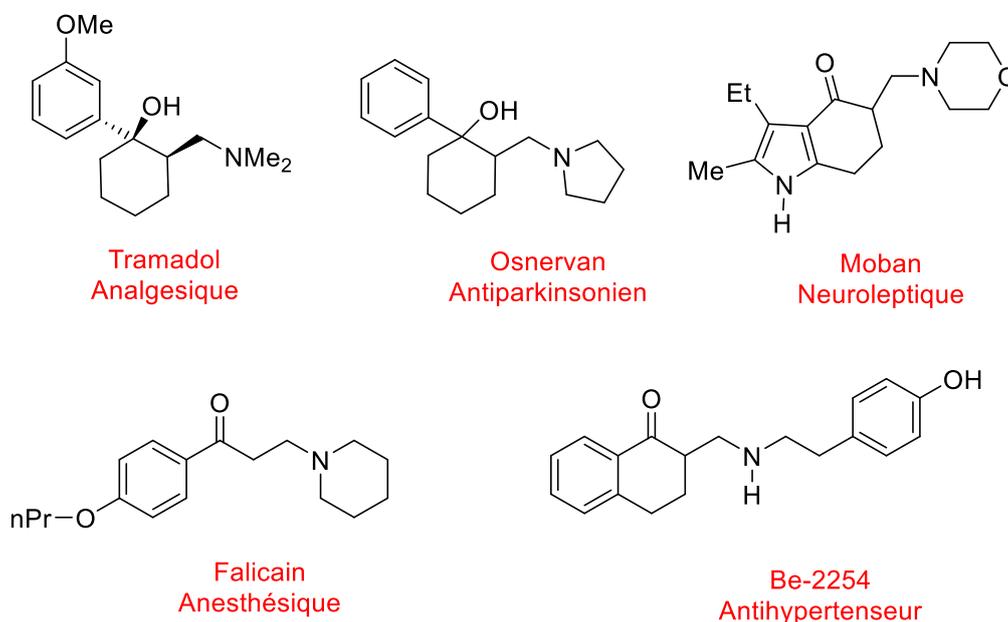


**Schéma I.27** : Les bases de Mannich comme blocs de construction synthétiques

Les bases de Mannich et leurs dérivés ont de nombreuses applications intéressantes, par exemple dans la protection de plantes, la peinture et la chimie des polymères (durcisseurs, agents de réticulation et accélérateur de réaction) [48].

Ces dernières années, les bases de Mannich ont gagné une grande importance en raison de leurs applications en chimie pharmaceutique, ils possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques [49], anticancéreuses [50], antituberculeuses [51], analgésiques et anti-inflammatoires [52].

La réaction de Mannich est utilisée dans la synthèse de nombreux dérivés médicaux tel que : Tramadol (Analgésique), Osneran (Antiparkinsonien), le Moban (Neuroleptique), Falicain (anesthésique), et Be-2254 (antihypertenseur) [48] (Figure I.6).



**Figure I.6 :** quelques bases de Mannich utilisé dans la médecine

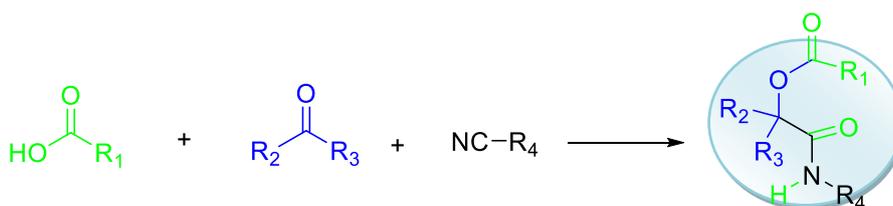
### III.5. Réaction de Passerini

#### III.5.1. Généralités

Les réactions multicomposants à base d'isonitriles constituent des outils synthétiques extrêmement puissants qui peuvent assembler trois différents composants ou plus en une molécule dans un processus « *one pot* ».

En tant que fonctions portant un carbone divalent nucléophile, les isonitriles ont profité d'un regain d'attention lorsqu'ils ont été introduits dans les RMCs au début du 20<sup>ème</sup> siècle. Leur capacité à former plusieurs liaisons sur le carbone terminal en une seule réaction a pu ainsi être étudiée et valorisée.

La réaction de Passerini développée en 1921, est la première RMC à base d'isonitrile [53,54]. La réaction met en jeu un acide carboxylique, un composé carbonylé et un isonitrile pour conduire à la formation d'un  $\alpha$ -acyloxy-carboxamide (Schéma I.28).



**Schéma I.28 :** La réaction de Passerini

Aujourd'hui, la réaction de Passerini à trois composants (3CR) joue un rôle important dans la chimie combinatoire, à la fois pour la découverte de médicaments et la synthèse des produits naturels [55].

### III.5.2. Mécanisme réactionnel

#### a) Mécanisme ionique

Dans des solvants polaires tels que le méthanol ou l'eau, la réaction se déroule par protonation du groupe carbonyle, suivie par l'addition nucléophile de l'isonitrile pour donner l'ion nitrilium. L'addition d'un carboxylate donne un intermédiaire. Le transfert du groupe acyle et la tautomérisation de l'amide donne l'ester correspondant (Schéma I.29).

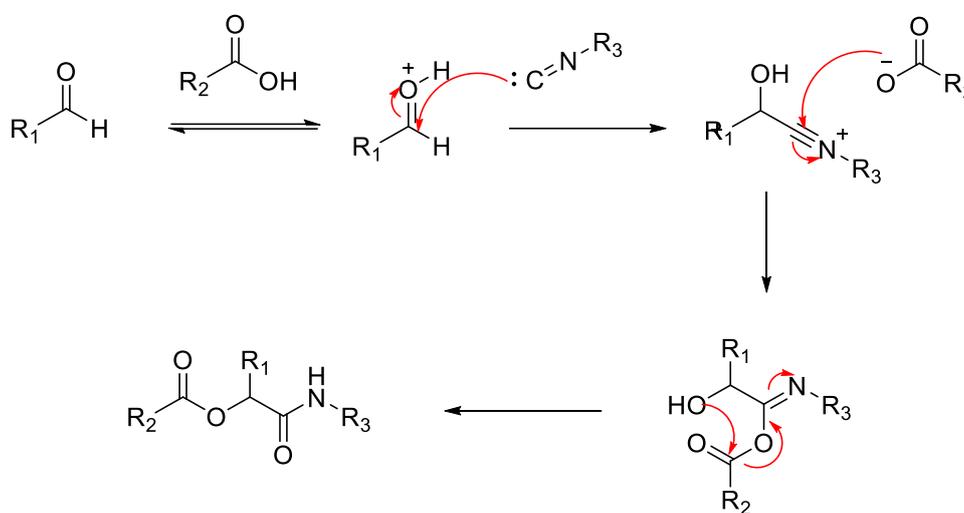


Schéma I.29 : Mécanisme ionique de la réaction de Passerini

#### b) Mécanisme concertée

Dans les solvants non-polaires un mécanisme concerté est probable (Schéma I.30).

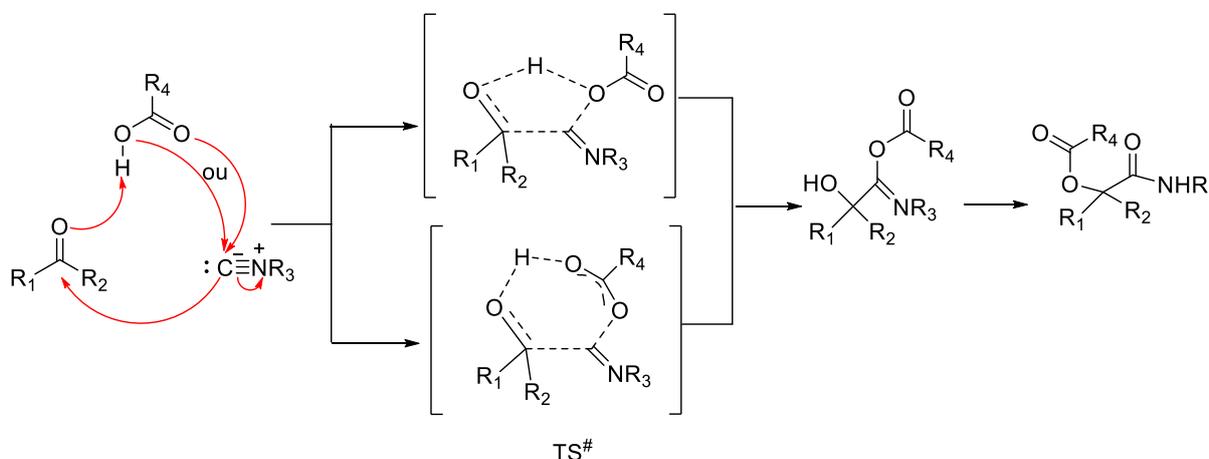


Schéma I.30 : Mécanisme concertée de la réaction de Passerini

Ce mécanisme implique une réaction trimoléculaire simultanée entre l'isonitrile, l'acide carboxylique et le groupe carbonyle. L'état de transition relativement non polaire, cyclique est représenté comme un cycle à 5 ou à 7 chaînons en fonction de l'implication du carboxylate

La deuxième étape de la réaction de Passerini est un transfert d'acyle au groupe hydroxyle voisin. La réaction se déroule dans des solvants relativement non polaires et la cinétique de la réaction dépend de trois réactifs. Cette réaction est un bon exemple d'une synthèse convergente [56,57].

### III.5.3. Application de la réaction de Passerini

La réaction de Passerini est utilisée dans de nombreuses réactions multicomposants. Par exemple, la réaction de Passerini précédée par une réaction de Horner-Wadsworth-Emmons est utilisée pour la formation des depsipeptides [58], ces derniers représentent une classe importante de produits naturels possédant diverses activités biologiques [59].

En effet, des depsipeptides hautement fonctionnalisés basés sur un noyau de dihydropyridin-2-one sont préparés par la combinaison d'une réaction à quatre et à trois composants. Cette synthèse associe une séquence de Horner-Wadsworth-Emmons / cyclocondensation en « *one pot* » conduisant à des unités DHP-2-one fonctionnalisées par l'isonitrile, ces derniers peuvent être transformés en depsipeptide selon une réaction multicomposant de Passerini à base d'isonitrile (Schéma I.31).

Les deux RMC pourraient également être réalisées sous la forme d'une procédure « *one pot* », simplifiant ainsi le protocole et conduisant à un nouveau processus hautement variable à six composants.

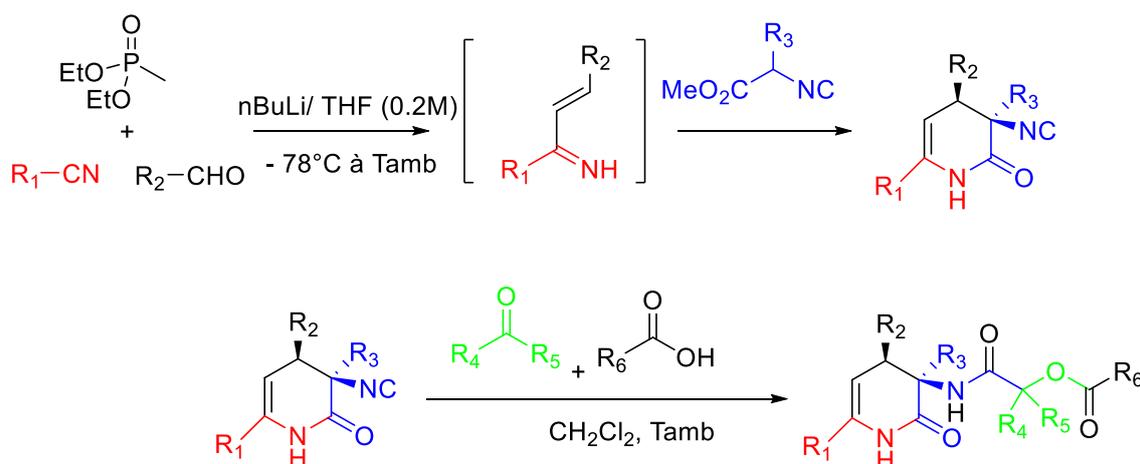


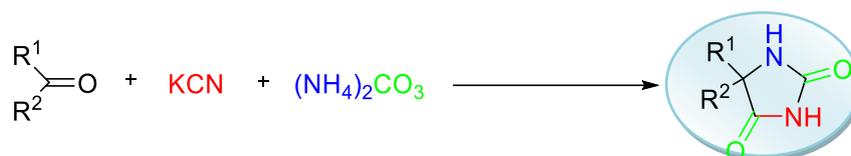
Schéma I.31 : Synthèse des depsipeptides

La réaction de Passerini est une réaction hautement efficace, utilisé récemment dans la préparation de polymères à partir de matières premières renouvelables [60].

### III.6. Réaction de Bucherer-Bergs

#### III.6.1. Généralités

La réaction de Bucherer-Bergs a été développée en 1934 par les deux chimistes Hans Theodor Bucherer et Hermann Bergs. Cette réaction conduit aux dérivés d'hydantoïne par une réaction entre un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), le carbonate d'ammonium et le cyanure de potassium [61,62] (Schéma I.32).



**Schéma I.32** : La réaction de Bucherer-Bergs

L'hydantoïne est un motif structural important avec une large gamme d'activités biologiques [63]. Les applications de ce dernier à des fins médicales comprennent leur utilisation en tant que modulateurs des récepteurs aux androgènes [64], anticonvulsivants [65] antidiabétiques [66] ou agents anticancéreux [67]. Parmi les représentants les plus simples de cette classe de composés, la 5,5-diméthylhydantoïne (DMH), qui est un intermédiaire clé dans la synthèse de plusieurs produits chimiques tels que la 1,3-dichloro-5,5-diméthylhydantoïne, la 1-bromo-3-chloro-5,5-diméthylhydantoïne et 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoïne.

Les analogues N,N'-dihalogénés de la DMH ont montré un potentiel élevé en tant qu'agents d'halogénéation ou oxydants en synthèse organique [68].

#### III.6.2. Mécanisme réactionnel

Le composé carbonyle réagit initialement avec l'anion cyanure pour donner une cyanohydrine, la réaction de cette dernière avec l'ammoniac selon une S<sub>N</sub>2 produit une α-aminonitrile. L'ajout nucléophile de cet intermédiaire sur le CO<sub>2</sub> forme un acide cyano-carbamique qui subit une réaction intra-moléculaire et se cyclise en 5-imino-oxazolidin-2-one. La 5-imino-oxazolidin-2-one se réarrange ensuite pour aboutir à l'hydantoïne via un isomère isocyanate [69] (Schéma I.33).

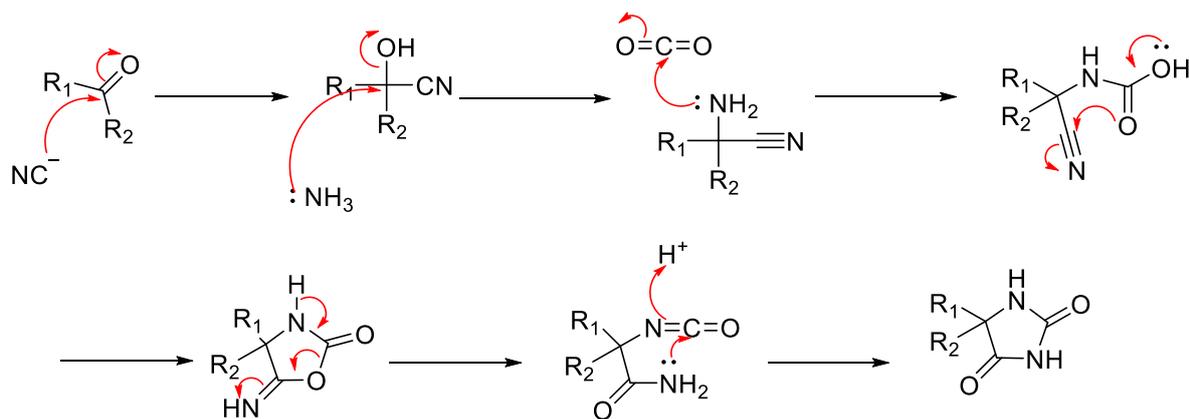


Schéma I.33 : Mécanisme de la réaction de Bucherer-Bergs

### III.6.3. Variante de la réaction de Bucherer-Bergs

Dans la réaction de Bucherer-Bergs le seul changement possible est la variation de la structure du composé carbonylé initial. Ceci constitue une des limites de cette réaction provoquant ainsi une absence dans la diversité des produits formés.

C. Montagne et ces collaborateurs ont combinés une réaction avec une 2-méthylèneaziridine et la réaction de Bucherer-Bergs dans une synthèse monotope afin d'accroître la diversité de cette réaction (Schéma I.34).

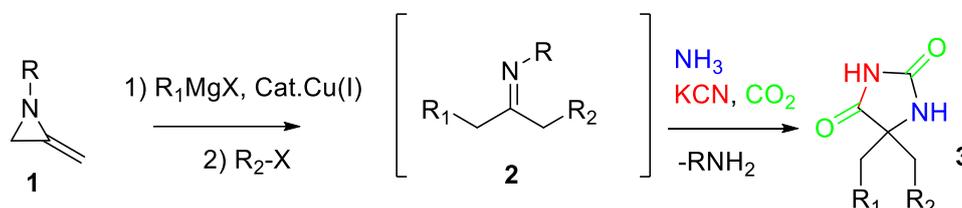


Schéma I.34 : Préparation d'une hydantoïne 5,5'-disubstituée

D'abord, la 2-méthylèneaziridine (**1**) réagit avec un organomagnésien mixte et un dérivé halogéné  $R_2-X$  sous catalyse de Cu(I), conduisant ainsi à l'ouverture du cycle de la 2-méthylèneaziridine et la formation d'une cétimine (**2**).

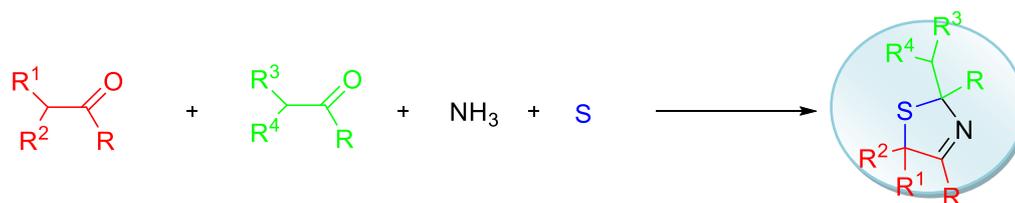
Ensuite, la cétimine engagée dans la réaction de Bucherer-Bergs forme une hydantoïne 5,5'-disubstituée (**3**). Cette réaction possède trois points de diversité chimique, la structure de l'aziridine initiale, celle de l'organomagnésien et celle du dérivé halogéné ce qui permet de synthétiser des hydantoïnes différentes [70].

## III.7. Réaction d'Asinger

### III.7.1. Généralités

Cette réaction a été décrite pour la première fois par Friedrich Asinger en 1956 [71]. Il s'agit d'une réaction à quatre composants pour la préparation de 3-thiazolines à partir d'une

cétone ou un aldéhyde, l'ammoniac, le soufre élémentaire et un deuxième composé carbonylé [72] (Schéma I.35).



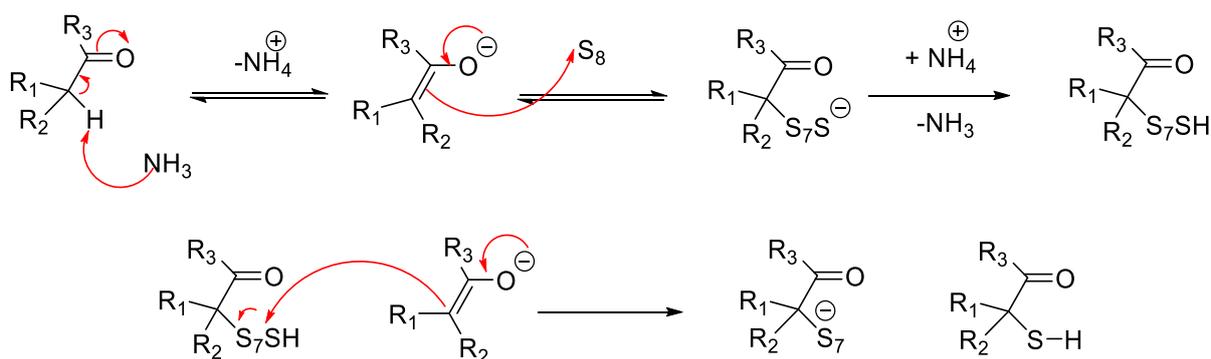
**Schéma I.35** : La réaction d'Asinger

La réaction d'Asinger est hautement économique en atome et peut produire efficacement une variété de bibliothèques moléculaires de faible poids moléculaire et de diversité structurale et a été couramment appliquée au processus de découverte de médicaments et de produits agrochimiques. Jusqu'à présent, plus de 20 échafaudages moléculaires ont été préparés à partir de réactions à plusieurs composants. Cette réaction est utile dans la préparation de dérivés de 3-thiazoline.

### III.7.2. Mécanisme réactionnel

Comme proposé par F. Asinger, cette réaction contient deux étapes. La première étape est une  $\alpha$ -thiolation catalysée par une amine (l'ammoniaque ici), ce dernier déprotone l'atome d'hydrogène en  $\alpha$  de la cétone pour former un énolate.

La réaction du cycle  $S_8$  du soufre avec la double liaison de l'énolate puis la protonation et la réaction avec un autre énolate, forme une  $\alpha$ -mercaptocétone et un polysulfure qui par protonation et réaction avec d'autres énolates forme de l' $\alpha$ -mercaptocétone jusqu'à ce qu'il soit lui-même une  $\alpha$ -mercaptocétone (Schéma I.36).



**Schéma I.36** : Formation d'une  $\alpha$ -mercaptocétone

Deuxième étape:

Il s'agit d'une  $\alpha$ -amino-alkylation d'un acide SH par réaction de l' $\alpha$ -mercaptocétone avec l'aldéhyde et l'ammoniac pour former une 3-thiazoline, une stabilisation ultérieure par

une cyclisation concertée est produite avec le départ d'une molécule d'eau. À la fin de cette réaction une seconde déshydratation transforme la 3-thiazolidine en 3-thiazoline [73] (Schéma I.37).

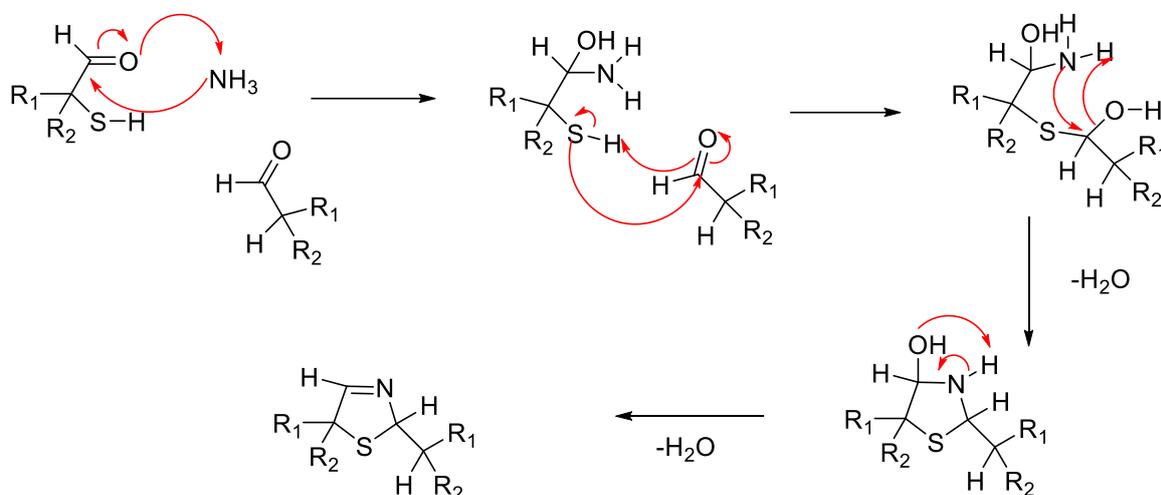


Schéma I.37 : Préparation de la 3-thiazolidine

### III.7.3. Variante de la réaction d'Asinger

Le cycle 3-thiazolidine, est l'une des structures charpentes hétérocycliques présentes dans les pénicillines et les antibiotiques  $\beta$ -lactames dérivés de la pénicilline, tels que l'amoxicilline [74].

Le fragment 3-thiazolidine est également un motif structural d'une gamme d'inhibiteurs de la protéase du VIH [75] et un intermédiaire industriel clé pour la production de l'acide aminé non protéinogène D-pénicillamine [76] (Schéma I.38).

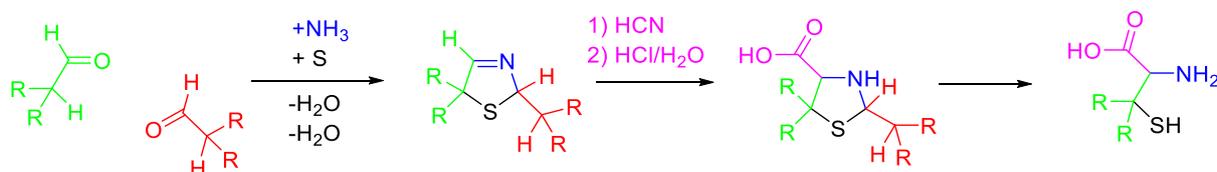


Schéma I.38 : La réaction d'Asinger comme première étape vers la production de cystéine (R=H) et pénicillamine (R=CH<sub>3</sub>)

De plus, les 3-thiazolidines de type spiro ont montré une activité dans les lignées de cellules tumorales humaines [77], aussi les 3-thiazolidines présentant une structure avec une substitution alkyle moins fonctionnalisée ont un intérêt pharmaceutique avec des applications, par exemple en tant qu'agents radioprotecteurs [78].

Outre leurs propriétés médicinales, les 3-thiazolidines fonctionnalisées par un groupe alkyle sont pertinentes pour le domaine des arômes [79].

### III.8. Réaction d'Ugi

#### III.8.1. Généralités

La réaction d'Ugi est la variante la plus importante de la réaction de Passerini [80,81], elle met en jeu une imine au lieu du dérivé carbonylé de la réaction de Passerini.

Cette réaction fait intervenir quatre réactifs ou composants, elle consiste en la condensation d'une amine, d'un aldéhyde, d'un isonitrile et d'un acide carboxylique pour former des dérivés  $\alpha$ -amidoamides en une seule étape (Schéma I.39).

La synthèse d'Ugi est l'une des réactions multicomposants les plus appliquées pour la synthèse rapide de composés polyfonctionnalisés possédant plusieurs points de diversité, ce qui a fait de cette réaction une méthode de choix pour la chimie combinatoire.

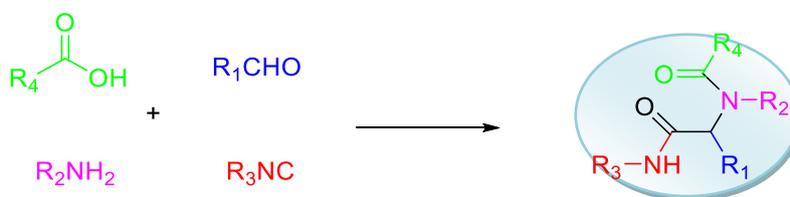


Schéma I.39 : La réaction d'Ugi

#### III.8.2. Mécanisme réactionnel

Dans le mécanisme de la réaction d'Ugi, la réaction initiale est la formation d'une imine à partir de l'amine et de l'aldéhyde avec perte d'un équivalent d'eau, l'échange de protons avec l'acide carboxylique et l'imine donne l'ion iminium activé, qui par addition nucléophile sur l'isonitrile fournit un nitrilium. Une deuxième addition nucléophile a lieu à cet intermédiaire avec l'anion acide carboxylique pour donner l'imidate correspondante. L'étape finale est un réarrangement de Mumm avec transfert du groupe acyle  $R_4$  de l'oxygène à l'azote. Toutes les étapes de la réaction sont réversibles, à l'exception du réarrangement de Mumm, qui gère toute la séquence de la réaction (Voie A).

Plus récemment, un mécanisme alternatif a été envisagé pour la formation d'imidate impliquant l'insertion de l'isonitrile dans un hémiaminal (Voie B). Dans les deux cas, la dernière étape est supposée être un réarrangement irréversible (Schéma I.40).

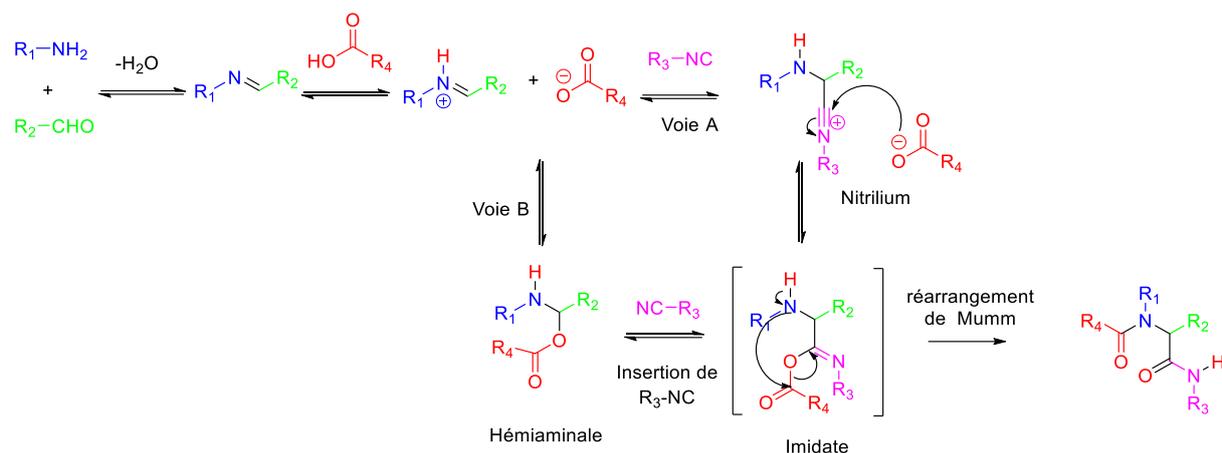


Schéma I.40 : Mécanisme de la réaction d'Ugi

Après sa découverte, la réaction d'Ugi à 4 composants a été exploitée par L. El Kaïm et ses collaborateurs en remplaçant l'acide carboxylique par un phénol activé, ce qui donne une nouvelle voie de synthèse d' $\alpha$ -arylaminoamides en une seule étape par couplage d'Ugi-Smiles, la dernière étape irréversible étant cette fois-ci un réarrangement de Smiles [82] (Schéma I.41).

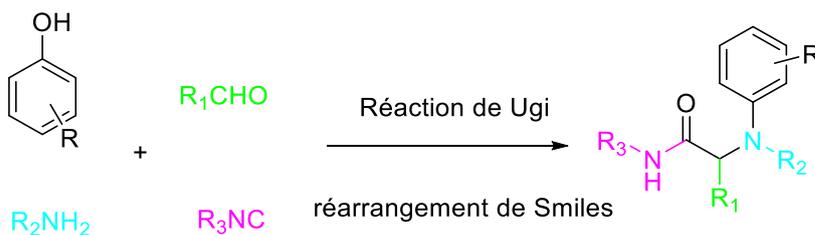
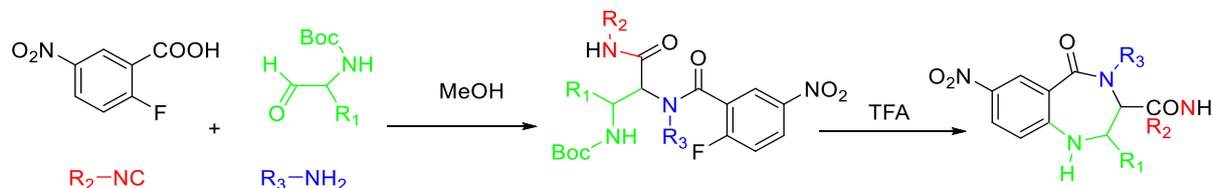


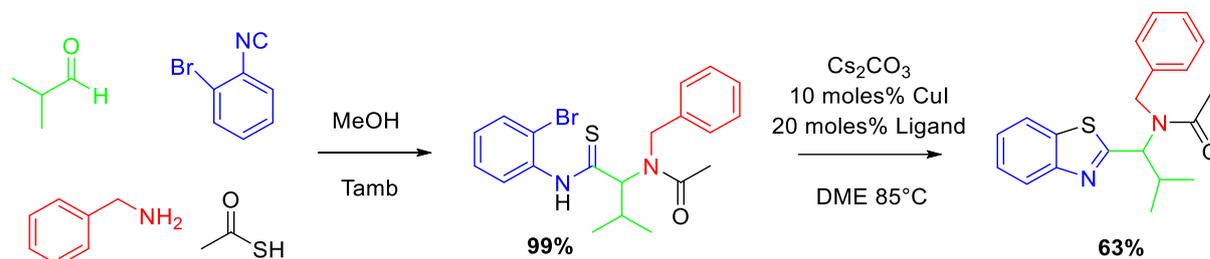
Schéma I.41 : Réaction d'Ugi-Smiles

### III.8.3. Variante de la réaction d'Ugi

P. Tempest et ses collaborateurs ont pu développer une stratégie de synthèse des 1,4-benzodiazépine-5-ones par la réaction de l'acide 2-fluoro-5-nitrobenzoïque, l'isonitrile, une amine primaire et un aldéhyde possédant une amine protégée. Le produit d'Ugi formé subit ensuite une substitution nucléophile aromatique ( $S_NAr$ ) pour générer le dérivé 1,4-benzodiazépine-5-one correspondant [83] (Schéma I.42).

Schéma I.42 : Synthèse des 1,4-benzodiazépine-5-ones par couplage de Ugi/N-déprotection/ $S_NAr$

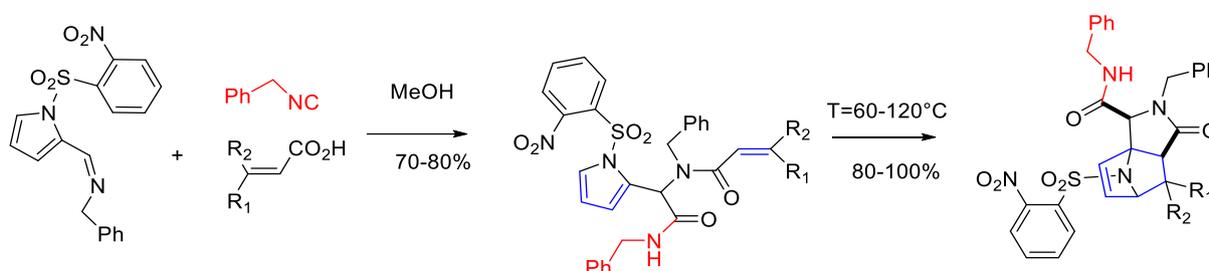
Une voie de synthèse combinatoire donnant des benzothiazoles en deux étapes est décrite par J. H. Spatz et ses collaborateurs. L'utilisation d'isocyanures d'*o*-halogénophényle dans la réaction d'Ugi (U-4CR) suivie d'une cyclisation du thioamide sur le groupement aryle de l'isonitrile conduit au dérivé benzothiazole [84] (Schéma I.43).



**Schéma I.43** : Synthèse des benzothiazoles

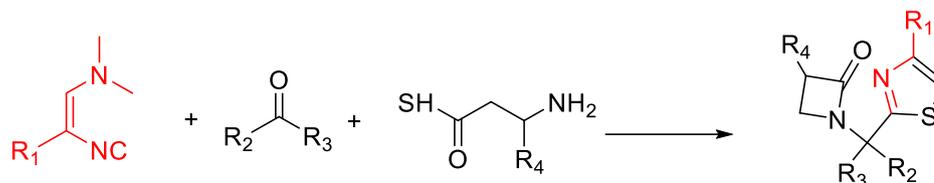
Une approche efficace pour l'obtention des hétérocycles azotés tricycliques rigides via une séquence en tandem Ugi / cycloaddition intramoléculaire de Diels-Alder (IMDA) du pyrrole est décrite par K. Paulvannan (Schéma I.44) [85].

La réaction de condensation d'Ugi à quatre composants en «one pot» a été utilisée comme transformation clé pour préparer des triènes avec un substituant carboxamide, ces derniers ont été converti en produits de cycloaddition [4 + 2] correspondants, donc les réactions de cycloaddition IMDA se déroulent avec une excellente stéréosélectivité avec la formation de cinq centres stéréogéniques et de trois cycles [85].



**Schéma I.44** : Réaction tandem Ugi/ cycloaddition de Diels-Alder intramoléculaire

Plus récemment, une nouvelle réaction multicomposant entre l'acide  $\beta$ -aminothiocarboxylique, l'aldéhyde et le 3-(diméthylamino)-2-isocynoacrylate est décrite par J. Kolb et ses collaborateurs (Schéma I.45). Au cours de cette réaction, deux fractions hétérocycliques, un noyau thiazole et un cycle  $\beta$ -lactame, se forment simultanément et dans des conditions douces [86].



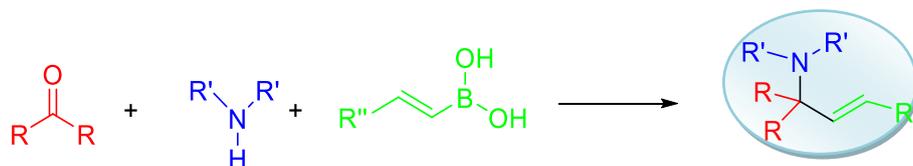
**Schéma I.45** : Synthèse multicomposant formant un thiazole et un  $\beta$ -lactame

### III.9. Réaction de Petasis

#### III.9.1. Généralités

La réaction de Petasis a été signalée pour la première fois en 1993 par N. A. Petasis et I. Akritopoulo [87,88]. Cette réaction fait intervenir l'acide vinyl boronique comme nucléophile dans la réaction de Mannich pour préparer les amines allyliques géométriquement pures. Il s'agit d'un couplage à trois composants entre un dérivé carbonylé, une amine et un composé organoboré appelé aussi « boronic acid Mannich » puisque c'est un acide boronique qui est utilisé comme nucléophile (Schéma I.46).

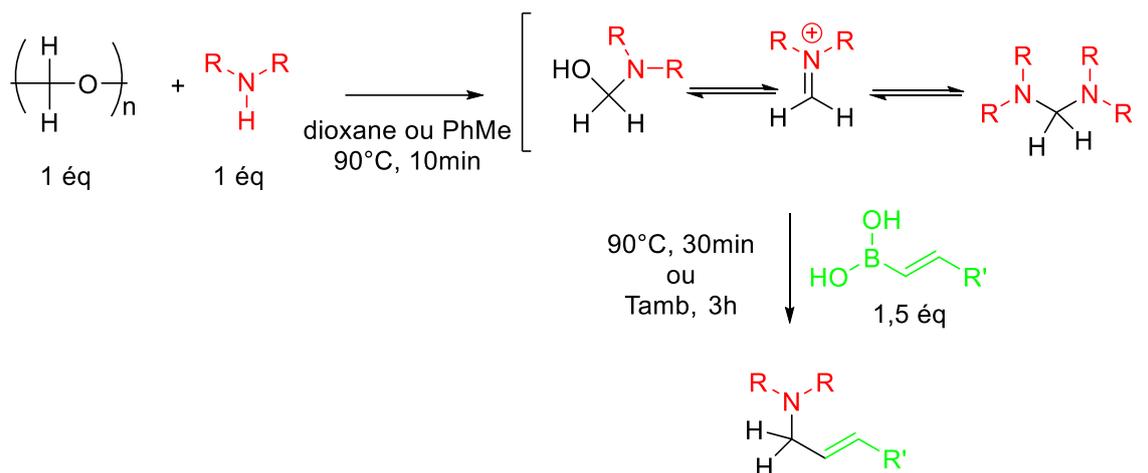
La réaction de Petasis ne nécessite pas de réactifs spéciaux, ni de conditions dures et les réactifs organoborés sont généralement de faible toxicité, ce qui rend la réaction largement applicable et sans aucun danger.



**Schéma I.46** : La réaction de Petasis

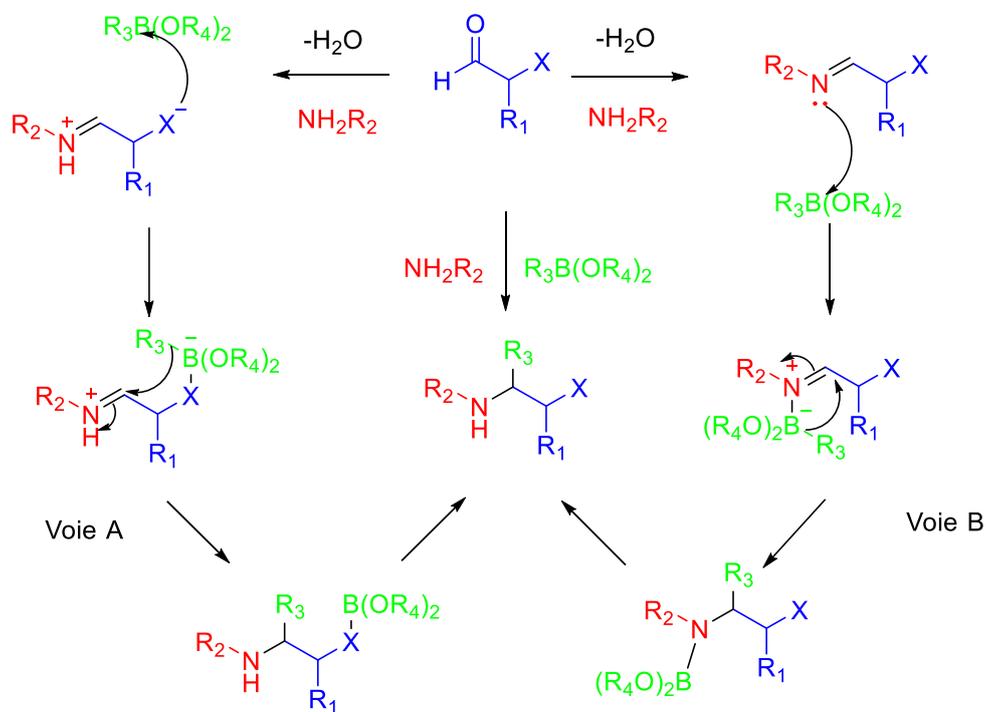
#### III.9.2. Mécanisme réactionnel

Le premier rapport sur cette réaction consistait en la préparation d'allylamine tertiaires à partir de paraformaldéhyde. En effet, le paraformaldéhyde réagit dans un premier temps avec une amine secondaire à 90 °C dans le dioxane pendant 10 min pour conduire à la formation de l'iminium en équilibre avec les formes hémiaminal et aminal (Schéma I.47). Ce dernier est additionné à l'acide vinyl boronique pour conduire à la formation de l'amine allylique.



**Schéma I.47** : préparation de d'allylamine par réaction de Petasis

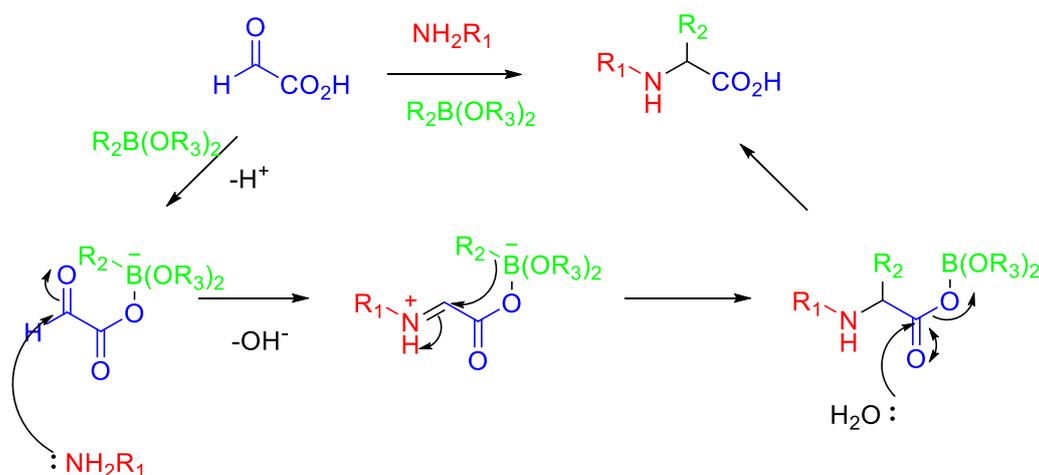
Il a été initialement proposé que le mécanisme de la réaction de Petasis commence par la formation de l'imine ou de l'ion iminium, par condensation d'une amine primaire ou secondaire et d'un aldéhyde. Cet intermédiaire se coordonnerait avec le réactif organoboré, créant une espèce de bore tétracoordinée, par l'une des deux manières suivantes (Schéma I.48): coordination via un hétéroatome en  $\alpha$  (voie A), ou coordination avec l'azote (voie B). La formation de la liaison carbone-carbone limitant la vitesse se produirait par migration du substituant acide boronique sur le carbone électropositif. Le produit final serait libéré par hydrolyse de l'anhydride boronique [87].



**Schéma I.48** : Mécanisme initialement proposé pour la réaction de Petasis

Il a été observé que la réaction de Petasis est souvent facilitée par la présence d'un groupe fonctionnel nucléophile, souvent un hydroxyle, en position  $\alpha$  de l'aldéhyde. Dans ces situations, les réactions vont probablement suivre la voie A. Le groupe fonctionnel faciliterait la réaction en se coordonnant au réactif organoboré électroniquement déficient, créant un sel de boronate tétracoordiné.

Un mécanisme alternatif a été proposé, commençant par l'attaque du réactif organoboré par le groupe donneur sur l'aldéhyde [89,90]. Le complexe boronate-aldéhyde subirait alors une condensation amine-aldéhyde, suivie d'une migration du substituant bore vers le carbone électropositif (Schéma I.49).

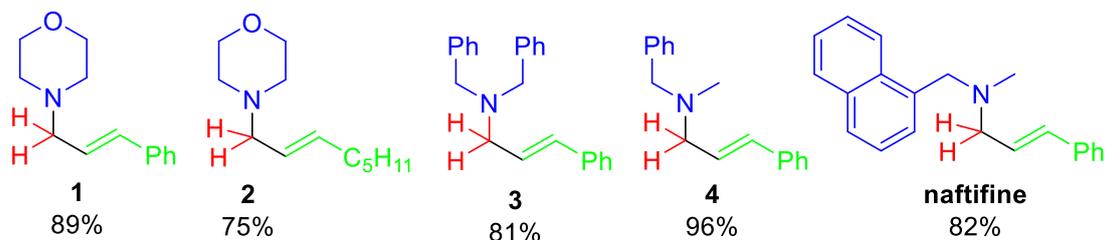


**Schéma I.49** : Mécanisme alternative de la réaction de Petasis

### III.9.3. Application de la réaction de Petasis

La variété d'amines qui ont été utilisées dans la réaction de Petasis est vaste et comprend des amines primaires et secondaires, ainsi que des équivalents d'amines tels que des acides aminés et des dérivés d'hydrazine. L'utilisation d'amines secondaires tel que la morpholine permet de produire des amines allyliques (**1**, **2**, **3**, **4**) [87].

La réaction de Petasis permet également la synthèse rapide de la naftifine, un dérivé antifongique [91] commercialisé sous le nom de Naftin® (Figure I.7).

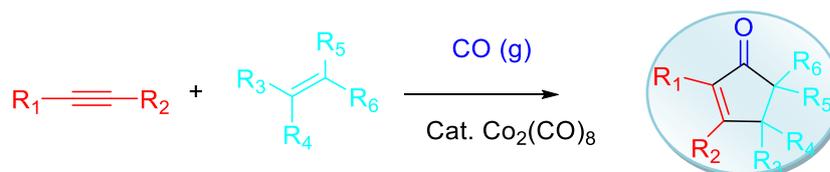


**Figure I.7**: Produits de Petasis

### III.10. Réaction de Pauson-Khand

#### III.10.1 Généralités

La réaction de Pauson-Khand est une réaction chimique décrite comme une cycloaddition [2 + 2 + 1] pour convertir un alcyne et un alcène en une  $\alpha$ ,  $\beta$ -cyclopenténone substituée sous une atmosphère de monoxyde de carbone et d'un catalyseur à base de complexe de dicobalt [92,93] (Schéma I.50). La réaction a été découverte en 1971 par Ihsan Ullah Khand et Peter Ludwig Pauson.



**Schéma I.50** : La réaction de Pauson-Khand

Les carbocycles à cinq chaînons sont des éléments de base importants pour de nombreuses molécules biologiquement actives. De plus, les cyclopenténones substituées (par exemple les cyclopenténones prostaglandines) présentent une activité biologique caractéristique. L'efficacité et l'économie atomique de la réaction de Pauson-Khand font de ce processus l'une des méthodes les plus attrayantes pour la synthèse de tels composés [94].

#### III.10.2. Mécanisme réactionnelle

Cette réaction de cycloaddition [2 + 2 + 1] commence par l'addition de l'alcyne au complexe métallique, suivie par la substitution de l'alcène par un ligand pour expulser une molécule de CO (Schéma I.51). L'insertion d'alcène s'ensuit et une insertion ultérieure de CO entraîne la formation d'un groupe carbonyle. Une série d'éliminations réductrices donne ensuite le produit final à base de cyclopenténone et régénère le catalyseur au cobalt [95-97].

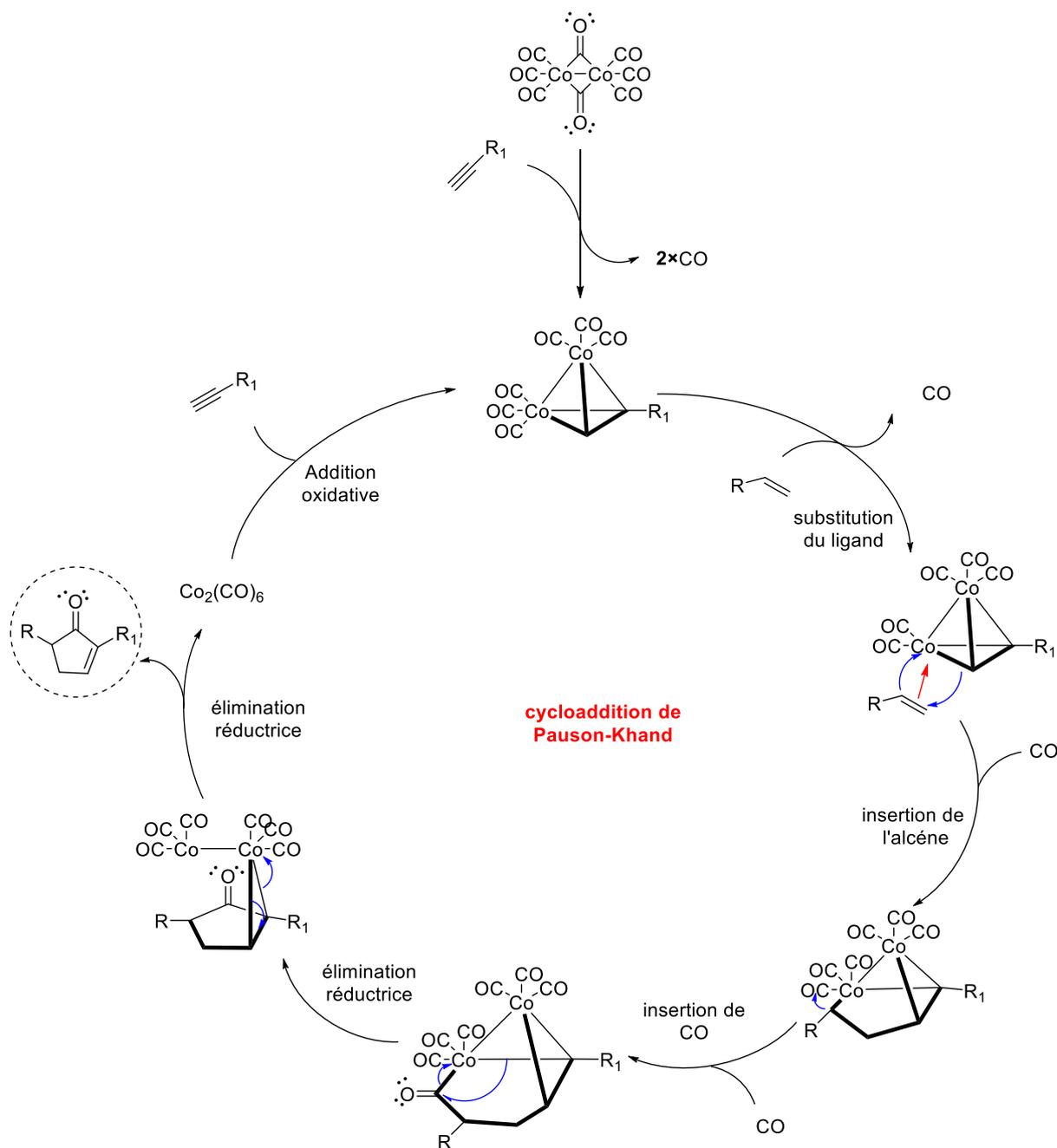


Schéma I.51 : Mécanisme de la réaction de Pauson-Khand

### III.10.3. Variante de la réaction de Pauson-Khand

Une des réactions efficace de Pauson-Khand est celle réalisée en présence du catalyseur de Wilkinson sur la base du rhodium comme métal de transition (Schéma I.52), cette réaction nécessite la présence de triflate d'argent en tant que co-catalyseur [98].

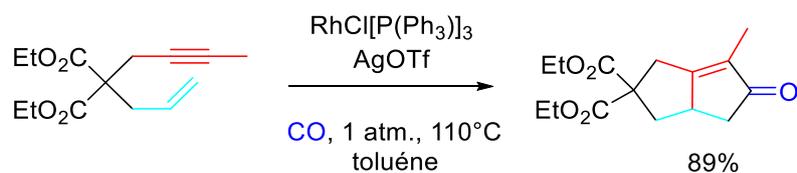
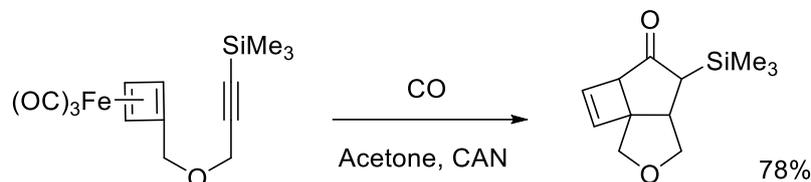


Schéma I.52 : Réaction de Pauson-Khand catalysée par du rhodium (Rh)

Une autre réaction de Pauson-Khand basée sur l'utilisation de cyclobutadiène dans une cycloaddition [2 + 2 + 1] est réalisée (Schéma I.53), ce réactif est généré *in situ* à partir d'une décomplexation de cyclobutadiène fer-tricarbonyle avec du nitrate d'ammonium cérique (CAN) [99].



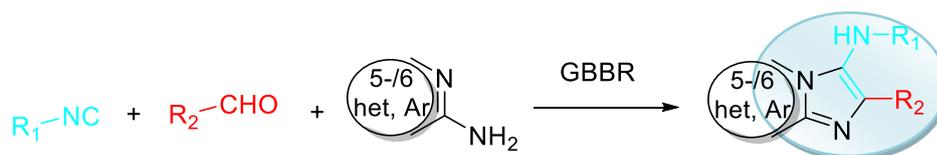
**Schéma I.53 :** Réaction de Pauson-Khand avec du cyclobutadiène fer-tricarbonyle

### III.11. Réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

#### III.11.1. Généralités

En 1998, la synthèse de Groebke-Blackburn-Bienaymé a été décrite par trois groupes de recherche indépendants Bienaymé [100] Groebke [101] et Blackburn [102], elle est souvent appelée GBBR.

Cette réaction est utilisée pour la synthèse «one pot» de nouveaux composés hétérocycliques de tête de pont azotés fusionnés à un noyau imidazoles, à partir d'aldéhyde, d'un isonitrile et d'une amidine (Schéma I.54).



**Schéma I.54 :** réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

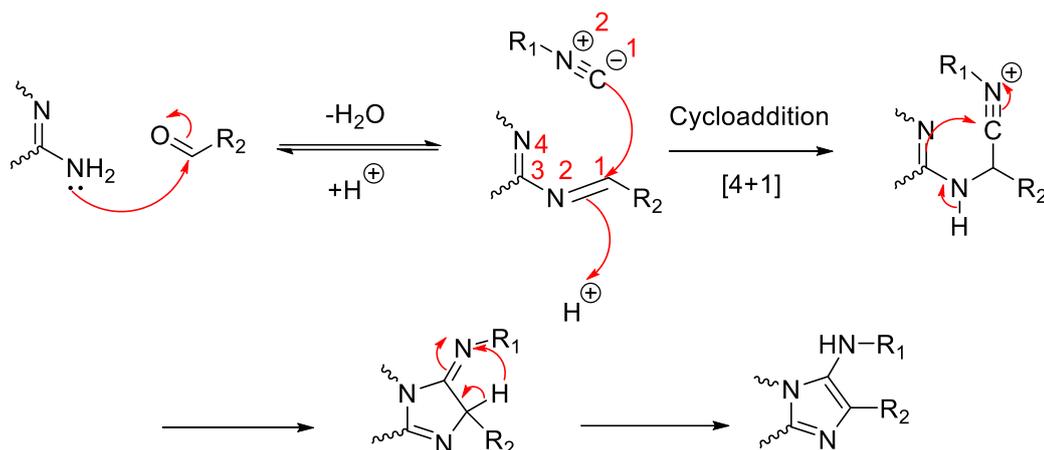
Cette réaction est entraînée par une large gamme de catalyseurs et peut être réalisée dans des conditions de solvant ou sans solvant, ou sous irradiation par micro-ondes en tant que source de chaleur.

La réaction du GBBR présente plusieurs applications en chimie combinatoire et médicinale et ses produits peuvent être utilisés pour la synthèse d'une variété d'échafaudages plus complexes ainsi pour la découverte de nouveaux médicaments [103].

#### III.11.2. Mécanisme réactionnel

On considère que la synthèse de Groebke-Blackburn-Bienaymé se déroule selon un mécanisme intramoléculaire semblable à celui de la réaction de Ugi (Schéma I.55), le mécanisme comprend la formation *in situ* d'une espèce d'iminium suivie d'une cycloaddition [4 + 1] non concertée avec l'isocyanure pour donner les imidazoles condensés correspondants [104].

## Voie A



## Voie B

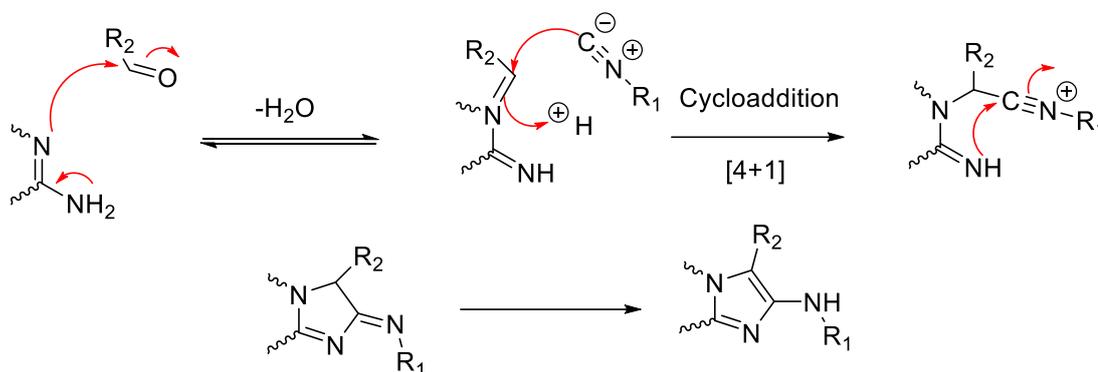


Schéma I.55 : Mécanisme GBBR non concerté intramoléculaire

Une large gamme de 2-aminoazines est utilisable dans ce couplage : 2-aminopyridines, 2-aminotriazoles, 2-aminothiazoles, 2-aminoxazoles [103, 105]. Dans cette synthèse la réaction des aldéhydes, des isocyanures et des 2-aminoazines n'est pas toujours simple, par exemple avec une 2-aminopyrimidine des régioisomères peuvent être trouvés dans le mélange réactionnel, il provient de la condensation entre un azote du cycle aromatique avec l'aldéhyde (Schéma I.56), ce qui donne une autre imine susceptible de réagir également avec l'isonitrile. Le rapport des deux régioisomères dépend de la nature du substrat et du type de catalyseur utilisé.

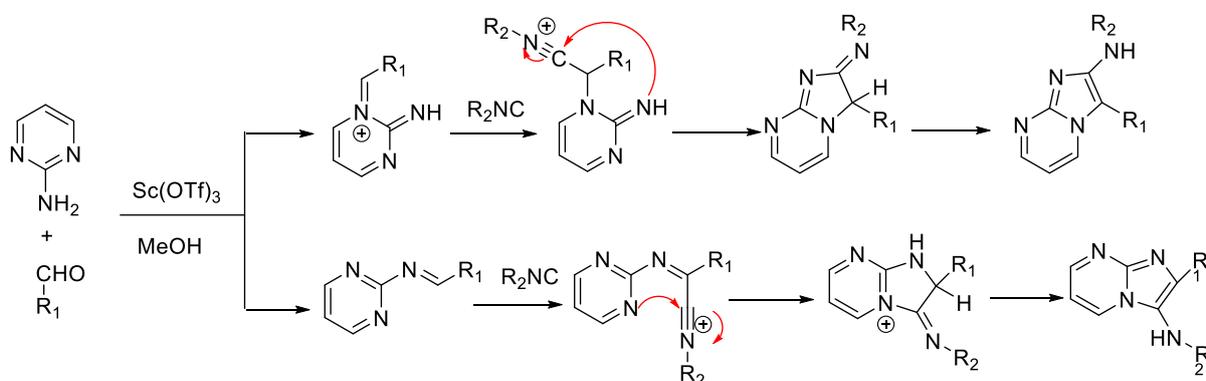


Schéma I.56 : Mécanisme GBBR avec une 2-aminopyrimidine

### III.11.3. Variante de la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé

Une des variantes de la réaction de Groebke-Blackburn-Bienaymé, est la synthèse d'oxazoles développée par J. Zhu et ces collaborateurs (Schéma I.57). Cette réaction fait également appel à une cyclisation intramoléculaire au niveau de l'intermédiaire nitrilium [106].

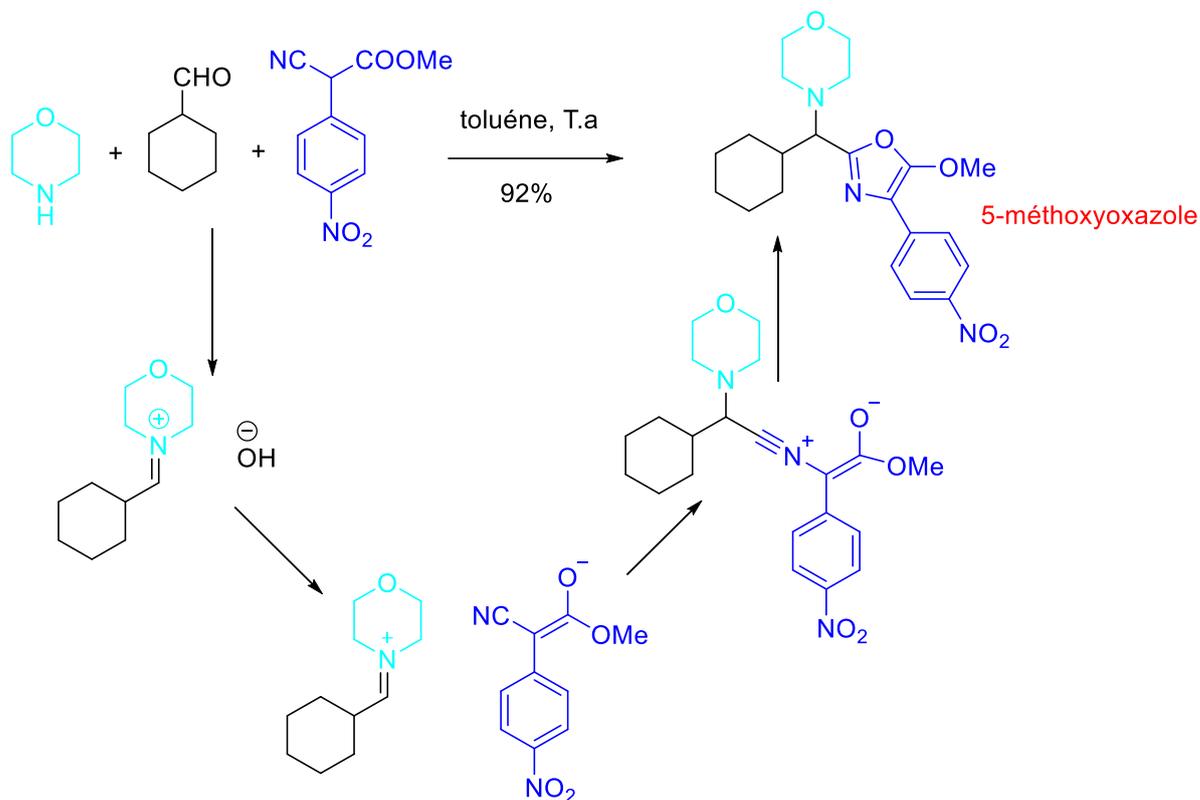


Schéma I.57 : La synthèse à trois composants de la 5-méthoxyoxazole

## III.12. Réaction de Gewald

### III.12.1. Généralités

La réaction de Gewald découverte en 1966 par le chimiste allemand Karl Gewald, est une réaction organique impliquant la condensation d'un composé carbonylé (cétones aliphatiques, aldéhydes ou composés 1,3-dicarbonylé) avec un  $\alpha$ -cyanoester en présence de soufre élémentaire et une base pour donner un 2-amino-thiophène poly-substitué [107, 108] (Schéma I.58).

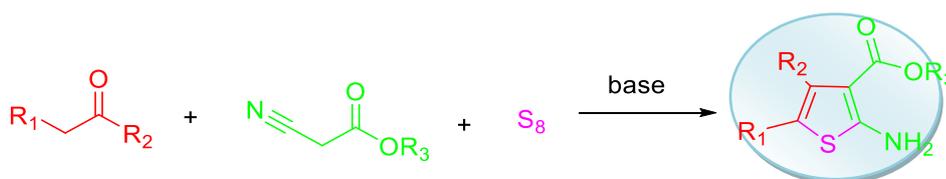


Schéma I.58 : La réaction de Gewald

### III.12.2. Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel de la réaction de Gewald n'a été que récemment élucidé [109] (Schéma I.59). La première étape est une condensation de Knoevenagel entre la cétone et l' $\alpha$ -cyanoester pour produire un acrylonitrile qui est ensuite thiolaté au niveau du groupe  $\gamma$ -méthylène avec du soufre élémentaire. Le composé sulfuré subit une fermeture de cycle par attaque de mercaptide nucléophile au niveau du carbone cyano pour fournir un intermédiaire. Enfin, un réarrangement prototrope donne le 2-aminothiophène.

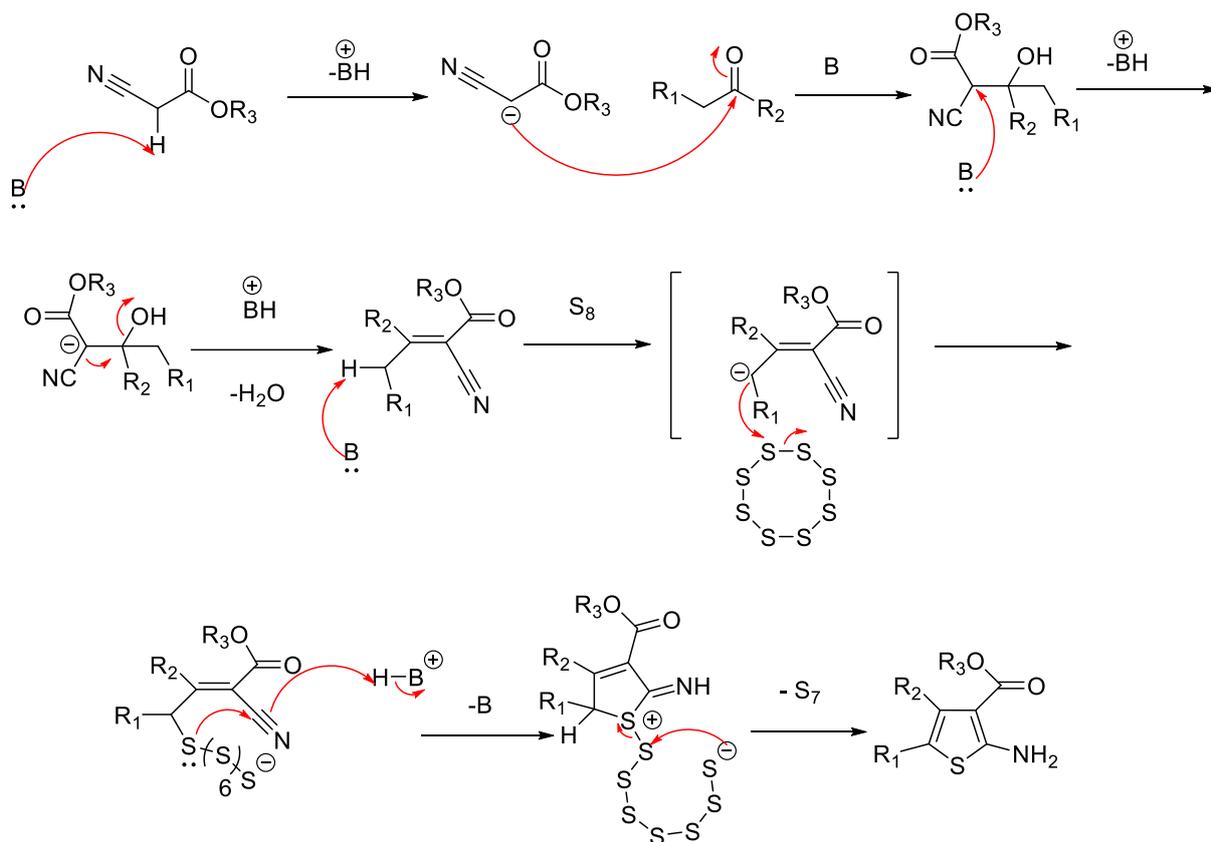
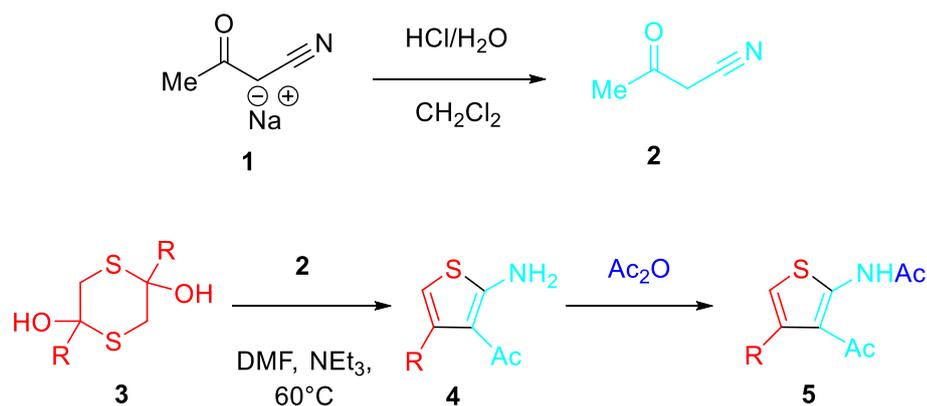


Schéma I.59 : Mécanisme de la réaction de Gewald

### III.12.3. Variante de la réaction de Gewald

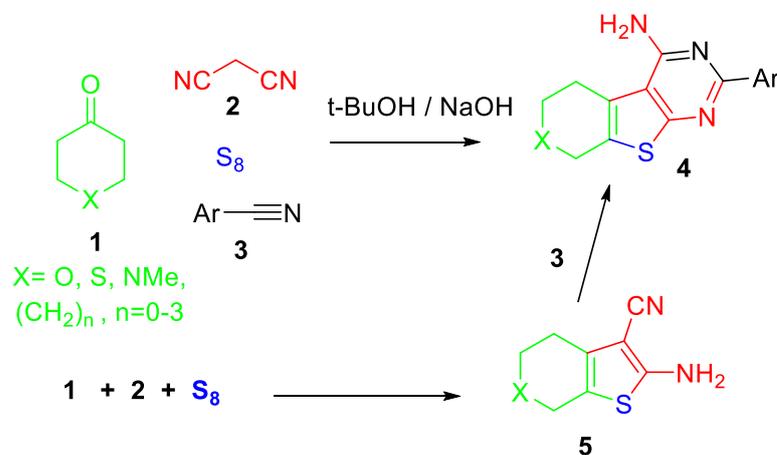
De nouveaux 3-acétyl-2-aminothiophènes ont été préparés à partir de cyanoacétone et de 1,4-dithianyl-2,5-diols en utilisant une réaction de Gewald modifiée (Schéma I.60). La cyanoacétone porteur de proton labile **2**, facilement accessible à partir de son sel de sodium **1** disponible dans le commerce, réagit avec le 1,4-dithianyl-2,5-diols **3** en utilisant de la triéthylamine dans du DMF à 60 ° C pour donner les nouveaux 3-acétyl-2 aminothiophènes **4** moyennement stables à température ambiante, un chauffage ultérieur avec de l'anhydride acétique donne les acétamides stables **5** [110].



**Schéma I.60** : Synthèse du dérivé 3-acétyl-2 aminothiophènes par réaction de Gewald

Une autre réaction efficace à quatre composants a été développée pour la synthèse de certaines structures typiques contenant le fragment thiéno [2,3-*d*] pyrimidine-4-amine **4** à partir du précurseur de 2-aminothiophène **5** obtenu lors de la réaction classique à trois composants de Gewald (Schéma I.61).

Dans cette réaction, diverses cétones portant un groupe α-méthylène **1** réagissent avec des dérivés de malononitrile **2**, de soufre élémentaire et d'aryle / hétéroarylnitrile **3** dans du *t*-BuOH / NaOH, ce qui a donné des rendements élevés en 2-arylthiéno [2,3-*d*] pyrimidine-4-amines [111].



**Schéma I.61** : Préparation des 2-arylthiéno [2,3-*d*] pyrimidine-4-amines par réaction de Gewald

#### IV. Les phthalazines

Les phthalazines constituent une classe de composés hétéro-aromatiques formées d'un cycle à 6 chaînons (pyridazine) fusionné avec un cycle de benzène, c'est un composé bicyclique de squelette identique au naphthalène. En raison du caractère élevé de la simple

liaison N-N, ce qui est bien confirmé à la fois théoriquement et expérimentalement, la phthalazine est exclusivement représentée par la structure de Kekulé, elle possède un système à 10 électrons  $\pi$  délocalisés sur les deux cycles ce qui confère à la phthalazine une géométrie plane (Figure I.8). La phthalazine est une base un peu plus forte que la pyridazine avec une valeur de  $P_{ka}$  de 3.5 à 20°C [112].

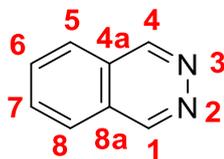


Figure I.8 : Noyau phthalazine

Les phthalazines ont attiré une attention considérable en raison de leur éventail d'activités biologiques et thérapeutiques. Certains des dérivés de phthalazines ont trouvé une application en médecine en raison de leurs activités antimicrobienne [113], anticancéreuse [114] et anti-tumorale [115] prononcées, tandis que d'autres ont montré d'intéressantes propriétés anti-hypertensive [116] et antidiabétique [117]. Les phthalazines portant une substitution représentent des intermédiaires clés dans la synthèse de divers composés dotés de propriétés pharmacologiques extrêmement intéressantes.

Les phthalazines se sont révélées être des inhibiteurs sélectifs de la phosphodiésterase (PDE) ou des inhibiteurs de *thromboxane synthase* et des bronchodilatateurs. Le noyau phthalazine s'est révélé être un système polyvalent en chimie médicinale. Par conséquent, un certain nombre de méthodes ont été rapportées pour le développement de nouveaux dérivés de phthalazine à activité biologique potentielle [118].

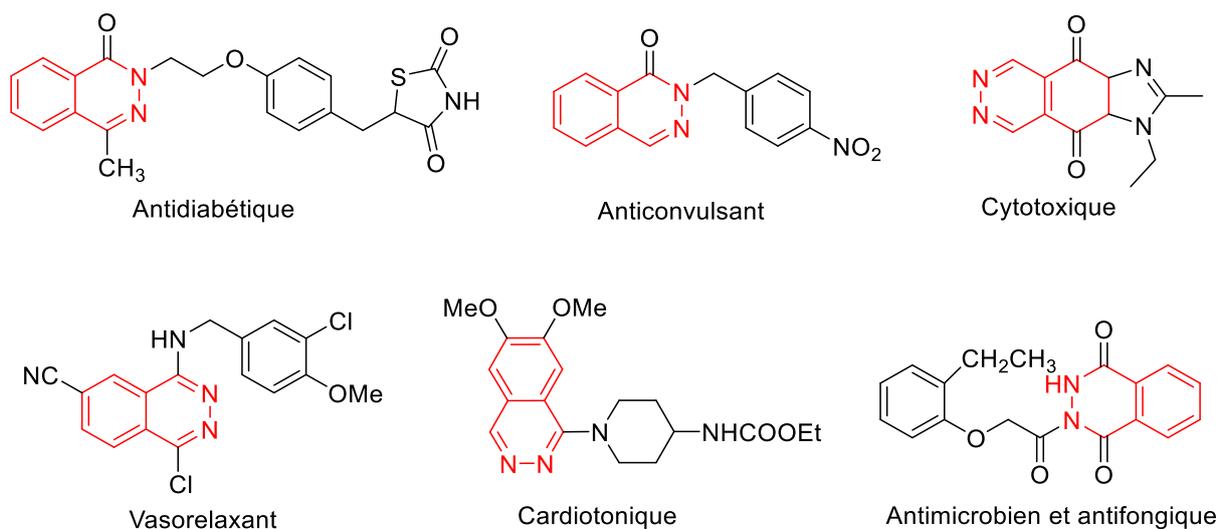
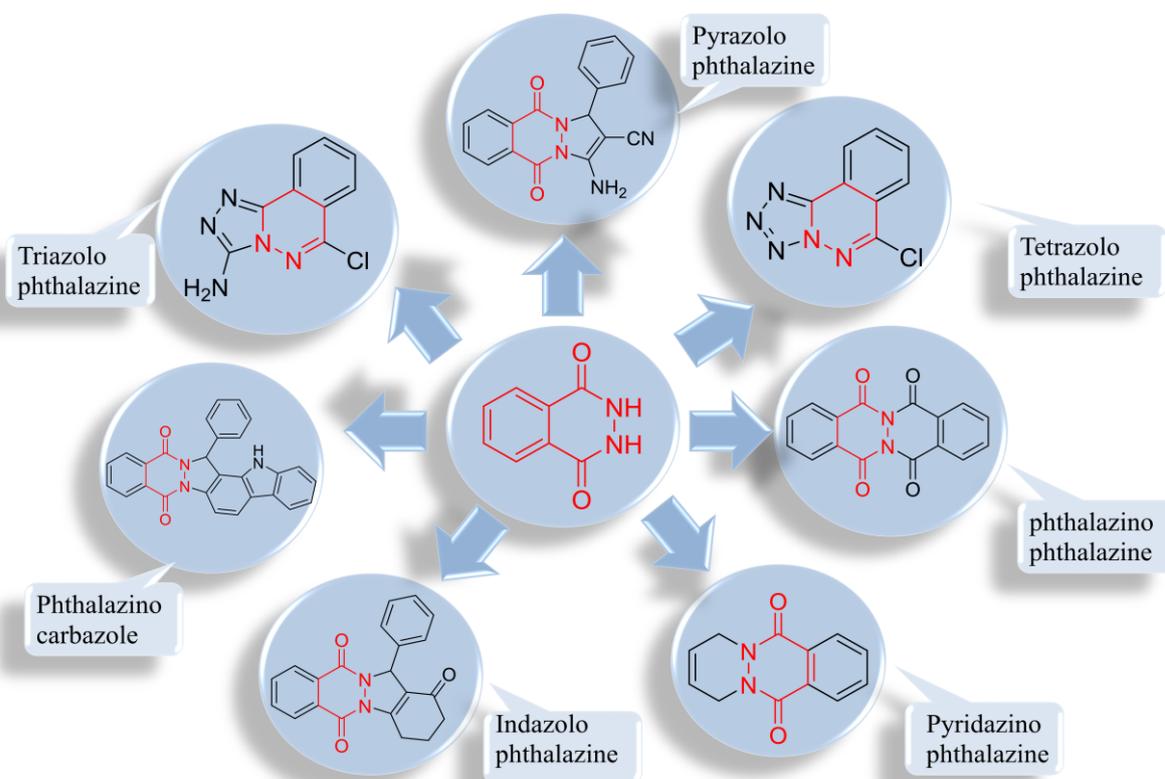


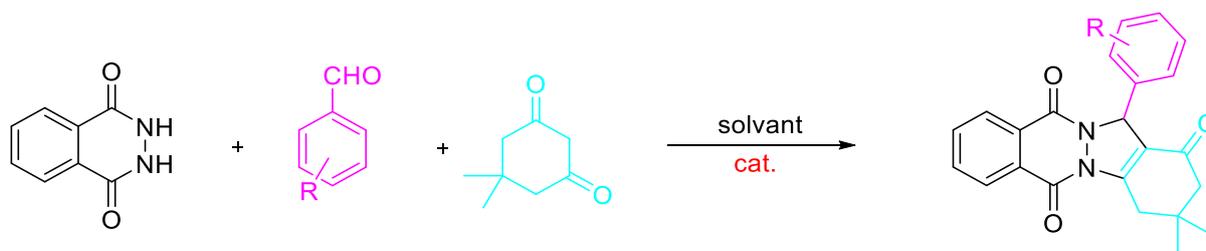
Figure I.9 : Quelques composés biologiquement actifs contenant le noyau phthalazine.

Le phthalhydrazide est un composé de départ très intéressant, il a été utilisé dans divers réactions permettant la préparation de plusieurs dérivés hétérocycliques tel que : les pyrazolophthalazine [119], les phthalazinocarbazole [120], les tétrazolophthalazine [121], les phthalazinophthalazine [122], les pyridazinophthalazine [123], les indazolophthalazine [124], les triazolophthalazine [125] et autres polycycles (Figure I.10).



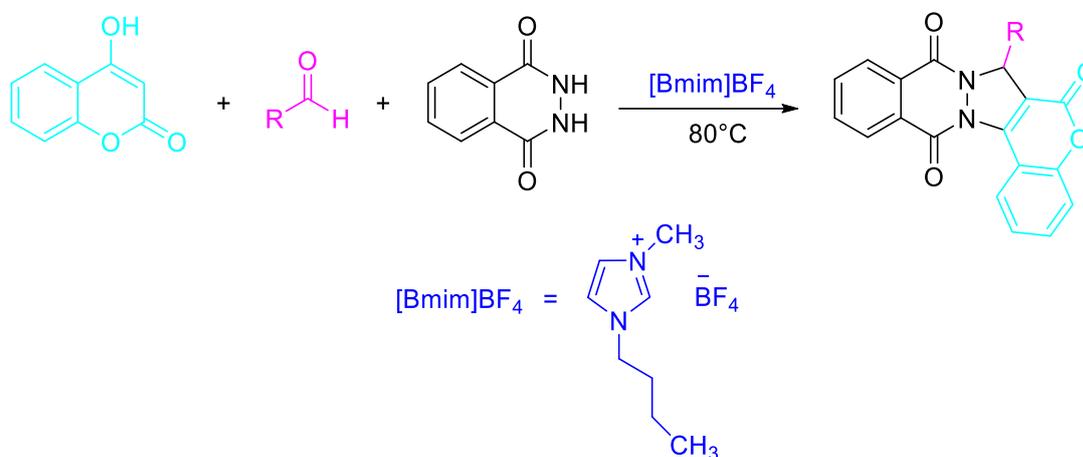
**Figure I.10 :** Quelques composés contenant le noyau phthalazine.

A. Bazgir et ces collaborateurs ont décrit la première synthèse des 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione via une cyclocondensation « *one-pot* » entre un aldéhyde aromatique, la dimédone et le phthalhydrazide en présence du PTSA (Schéma I.62) [126]. Nombreux catalyseurs ont été utilisés par la suite dans le cadre de cette réaction :  $\beta$ -Cyclodextrin ( $\beta$ -CD/ $H_2O$ ) [127], PTA@Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/EN-MIL-101 [128], [SuSA-H]HSO<sub>4</sub> [129], [Simp]HSO<sub>4</sub> [130], DPA [131],[Simp]<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub> [132],Ca<sub>2</sub>CuO<sub>3</sub>/CaCu<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/ CaO nanocomposite [133], Nano-ASA [134], [M(pzca)<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub>] (M :Cu(II), CO(II),Ni(II)) dans CH<sub>3</sub>COOH [135], Silica-SO<sub>3</sub>H[136], le TBBDA, le PBBS [137],.....



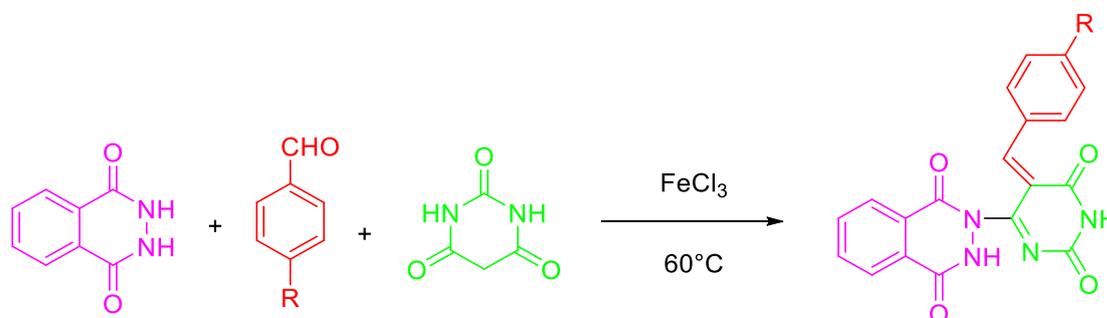
**Schéma I.62** : La réaction de Bazgir

Cette réaction a été largement exploitée par la suite afin de varier la structure des dérivés cibles par l'utilisation de divers composés  $\beta$ -dicétones. En effet, l'utilisation de la 4-hydroxy-2*H*-chromèn-2-one à la place du 1,3-cyclohexadione, a permis de réorienter cette réaction multicomposants vers l'obtention des dérivés du chromèno[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,9,14(7*H*)-trione dans le liquide ionique [Bmim]BF<sub>4</sub> (Schéma I.63) [138].



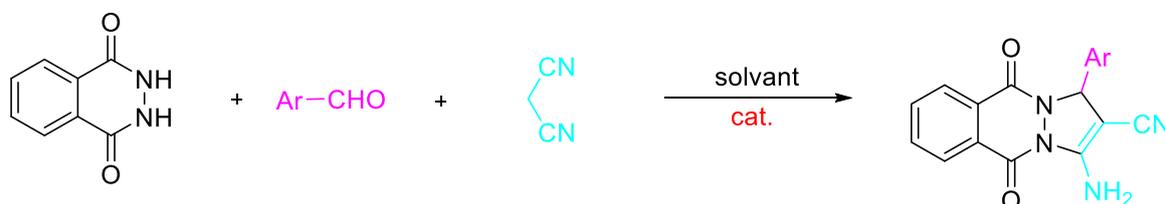
**Schéma I.63** : La synthèse des chromèno[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,9,14(7*H*)-trione

Le remplacement du 1,3-cyclohexadione par la pyrimidine-2,4,6 (1*H*,3*H*,5*H*)-trione, a permis d'orienter cette réaction multicomposant vers l'obtention des dérivés du (tétrahydro-2,6-dioxypyrimidin-4-yl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione en présence de FeCl<sub>3</sub> comme catalyseur (Schéma I.64) [139].



**Schéma I.64** : La synthèse des (tétrahydro-2,6-dioxypyrimidin-4-yl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

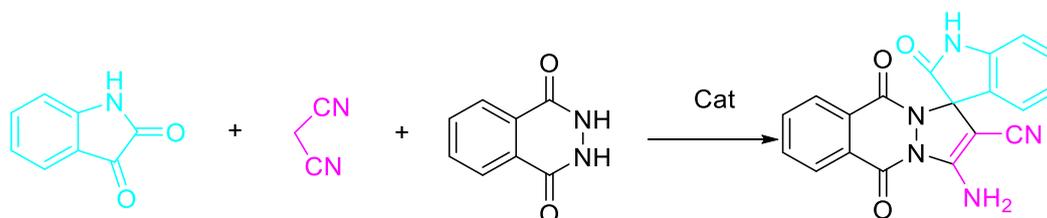
Beaucoup d'efforts ont été fournis durant ces dernières années afin d'étendre le champ d'application de cette réaction et de diversifier la structure des composés cibles par l'utilisation de divers composés à méthylène activé. En effet, l'utilisation de malononitrile à la place du  $\beta$ -dicétones, a permis de réorienter cette réaction multicomposants vers l'obtention des dérivés du 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione (Schéma I.65) [140,141].



**Schéma I.65** : La synthèse des 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones

Depuis la découverte de cette réaction, de nombreux catalyseurs (organique neutre ou chargé ou des nanoparticules) ont été utilisés: le PTSA dans le [bmim]Br [140], la Et<sub>3</sub>N [141], SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H [142], CAN [143], Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@HAP-Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> [144], ZnO [145], le SBA@BiPy<sup>2+</sup>Cl<sup>-</sup> [146], le [Bmim]OH [147], la Pipéridine [148], le sulfate du 1-éthyl-2-10-méthylimidazolium-3-yl dans le [Bpy][BF<sub>4</sub>] [149], le TBBDA, le PBBS [150], le DCDBTSD [151] et le RH@[SiPrDABCO@BuSO<sub>3</sub>H] HSO<sub>4</sub> [152], ....

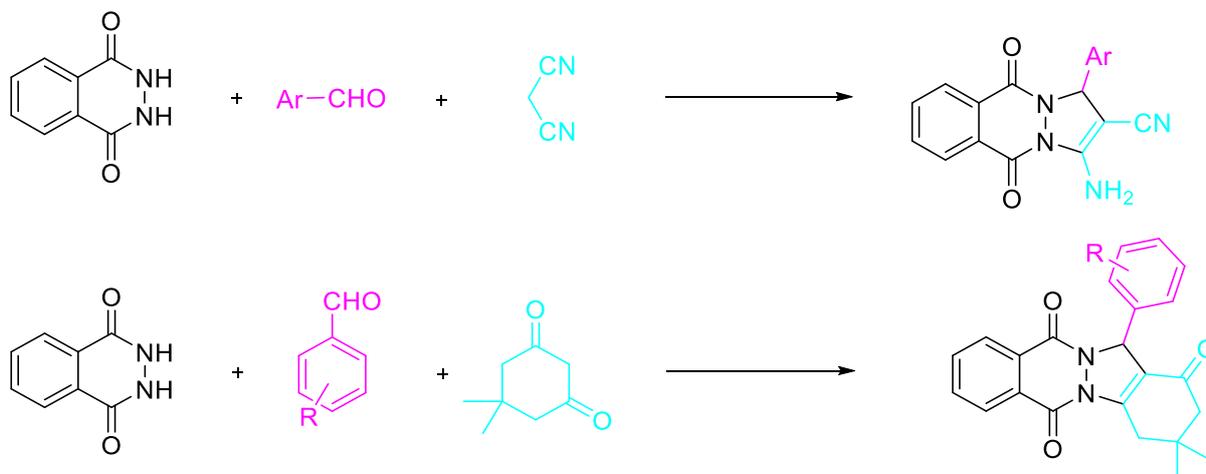
Une des variantes de cette réaction est celle qui a permis d'obtenir des dérivés de dihydrospiro [indoline-3,1'-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine]-2'-carbonitrile, à partir de l'indoline-2,3-dione et en présence de phthalhydrazide et le malononitrile (Schéma I.66) [153].



**Schéma I.66** : La synthèse des dihydrospiro [indoline-3,1'-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine]-2'-carbonitrile

**V. Objectifs de ce chapitre**

Dans l'objectif d'améliorer les protocoles expérimentaux existant d'une part et de développer un catalyseur plus efficace rendant ces réactions plus attractives d'une autre part, nous avons recherché, dans ce premier chapitre, une nouvelle méthode d'accès aux dérivés du 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*] phthalazine-5,10-dione à partir de malononitrile, phthalhydrazide et d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques ainsi qu'aux dérivés du 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione différemment substitué à partir du 1,3-cyclohexadione, phthalhydrazide et d'aldéhydes aromatiques par l'utilisation d'un catalyseur plus simple et plus efficace.

**Schéma I.67** : Synthèse des indazolo et pyrazolophthalazine

## VI. Résultats et discussion

### VI.1. Préparation de la matière première

#### VI.1.1. Préparation de 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**)

Le 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**) a été obtenu par l'action d'hydrate d'hydrazine sur l'anhydride phthalique dans l'acide acétique [154] (Schéma I.67). Le mélange réactionnel est chauffé à 120°C pendant 4h. La réaction conduit après traitement au 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**) avec un rendement en produit pur de (94%), la réaction est représentée sur le schéma qui suit :

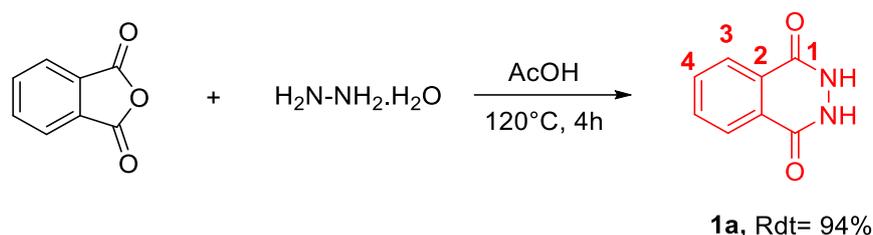


Schéma I.67

La réaction commence par la protonation de l'oxygène d'anhydride phthalique, ce qui aboutit à une espèce électrophile. Le carbone de la fonction  $\text{C}=\text{O}$  subit une attaque nucléophile d'hydrazine et donne un intermédiaire tétraédrique **A** (Schéma I.68). Ce dernier s'ouvre pour donner un hydrazide **B**. La cyclisation intramoléculaire d'hydrazide, via une réaction d'amidation en milieu acide, donne le phthalhydrazide correspondant. Le mécanisme de cette réaction est représenté sur le schéma suivant :

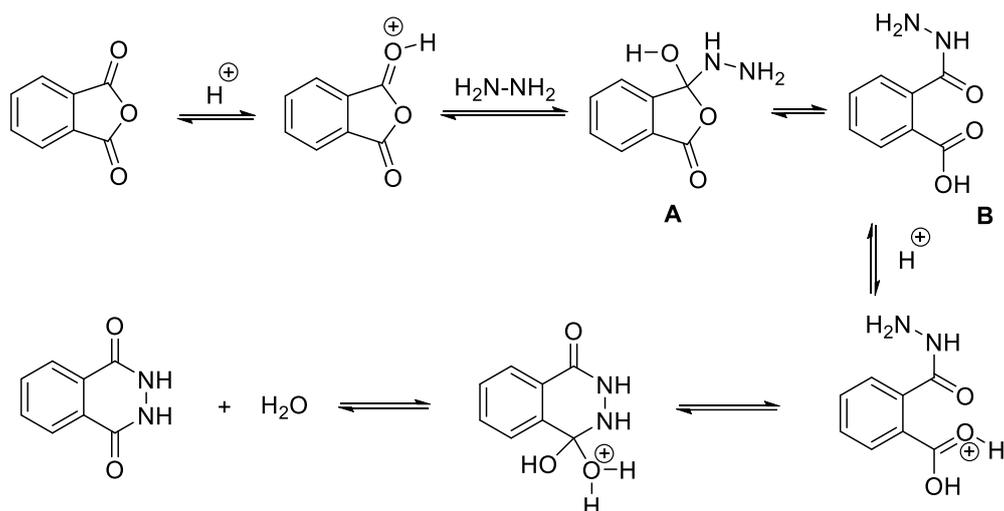


Schéma I.68

La structure du 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**) obtenue a été confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ ). L'analyse des résultats en

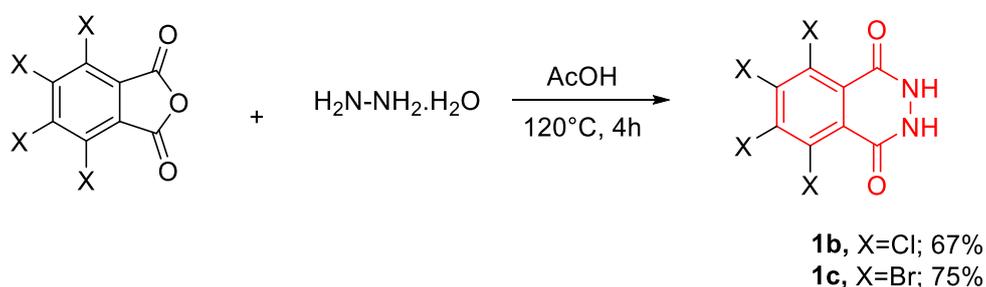
spectroscopie Infra-Rouge (FT-IR) du composé synthétisé révèle la présence d'une bande caractéristique du groupement fonctionnel C=O à  $1658\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H), montre, pour le composé préparé, trois signaux caractéristiques : un singulet large, à environ 11.56 ppm, correspondant aux protons NH, deux autres signaux sous forme de multiplet dans les intervalles [8.12-8.06] ppm et [7.92-7.87] ppm et qui correspondent aux protons aromatiques H3 et H4, respectivement.

En RMN du carbone, les CH aromatiques (C3 et C4 respectivement) résonnent à 133.1 et 125.6 ppm tandis que les carbones quaternaires du noyau aromatique (C2) résonnent à 127.5 ppm. Le signal à 155.1 ppm correspond aux carbones (C1) des deux fonctions C=O.

### VI.1.2. Préparation des tétrachloro et tétrabromophthalazines

Pour la préparation des tétrahalogénophthalazines, nous avons appliqué la même procédure décrite précédemment pour la préparation du 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**). Les deux composés ont été obtenus avec de bon rendements (Schéma I.69), 67% pour le tétrachlorophthalazine (**1b**) et de 75% pour le tétrabromophthalazine (**1c**). La réaction est décrite dans le schéma qui suit :



**Schéma I.69**

Les structures des composés obtenus ont été confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C).

### VI.1.3. Préparation de 5-nitro (5-méthyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

L'action de l'hydrazine hydratée sur l'anhydride phthalique nitré ou méthylo dans l'acide acétique à 120°C (Schéma I.70), donne les dérivés phthalhydrazide correspondants avec un rendement en produit pur de 93% pour le 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**), et de 84% pour le 5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**). La réaction est illustrée dans le schéma ci-dessous:

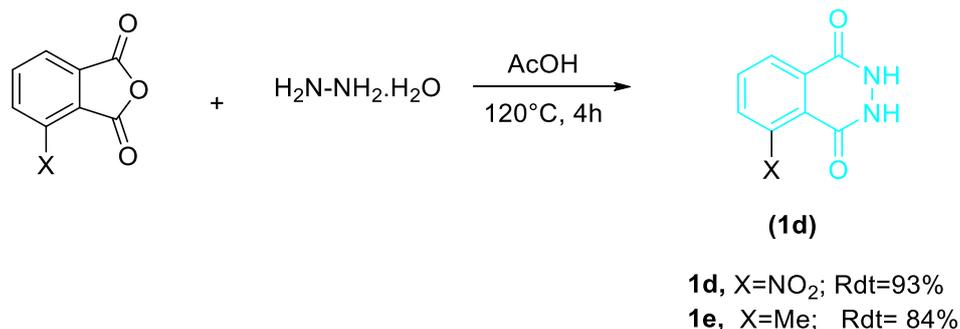


Schéma I.70

#### VI.1.4. Préparation de 6-nitro (6-méthyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f** et **1g**)

La même procédure a été appliquée au 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f**), et au 6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1g**) (Schéma I.71). Le 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione est obtenu avec un rendement de 80% alors que le 6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione est obtenu avec un rendement de 79%.

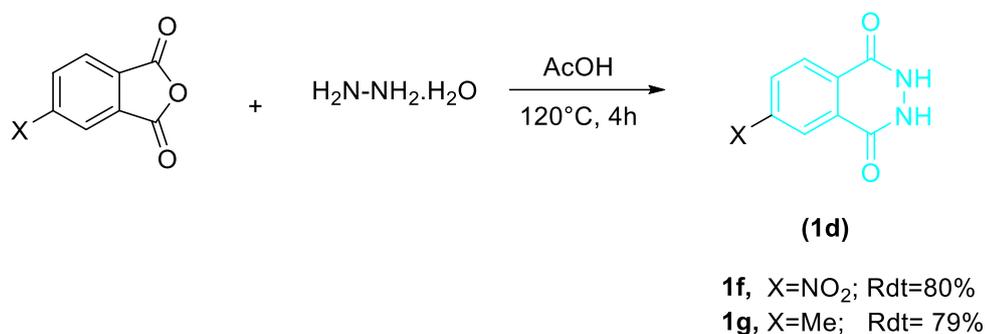


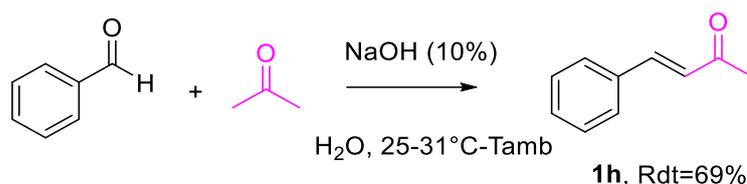
Schéma I.71

Les composés **1f**, **1g** ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C).

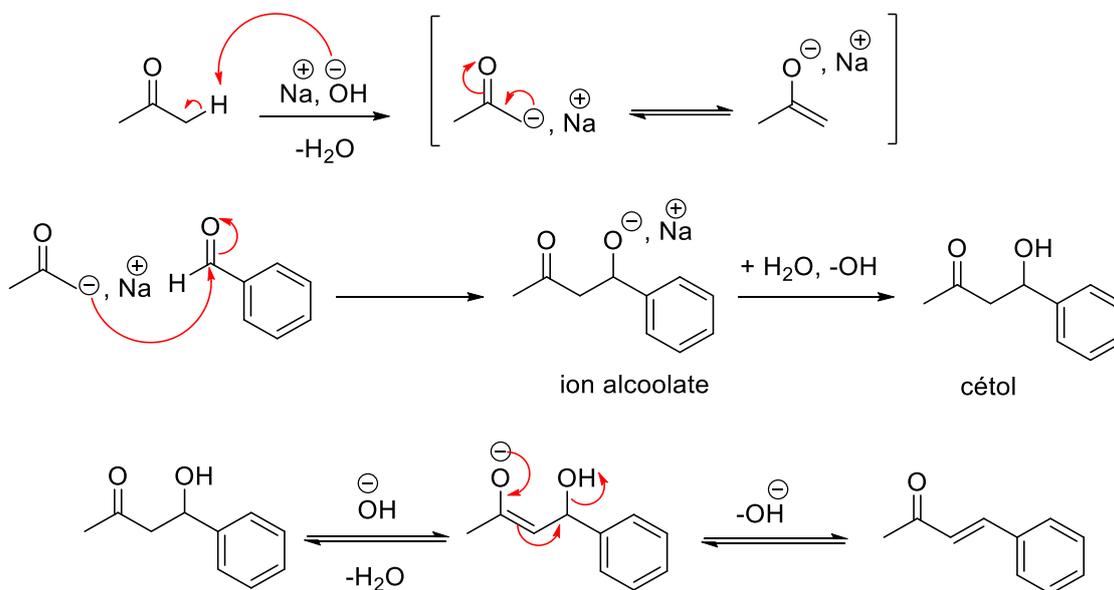
#### VI.1.5. Préparation de 5-phénylcyclohexane-1,3-dione

##### a) Préparation de (*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one (**1h**)

La cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée ((*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one) (**1h**) a été synthétisé selon la procédure décrite dans la littérature [155]. Cette méthode consiste en une addition en milieu aqueux de 1 éq. de benzaldéhyde à 2.75 éq. d'acétone, suivi de l'ajout goutte à goutte (entre 25-31°C) de 1 ml de NaOH (10%) (Schéma I.72), Le mélange est ensuite agité à la température ambiante pendant 2h, après traitement de la réaction (voir partie expérimentale), le produit attendu est obtenu avec un rendement de l'ordre de 69%.

**Schéma I.72**

C'est une réaction de condensation entre la forme énolate de l'acétone et l'aldéhyde. En effet, la présence de NaOH permet d'arracher l'hydrogène porté par le carbone en position  $\alpha$  du carbonyle ce qui aboutit à un carbanion qui possède une forme énolate équivalente (Schéma I.73). L'addition de l'ion énolate par la suite sur le benzaldéhyde donne le  $\beta$ -hydroxy cétone (cétol) correspondant. Une réaction de crotonisation (déshydratation du cétol) fournit le (*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one attendu. Le mécanisme de cette réaction est représenté dans le schéma ci-dessous :

**Schéma I.73**

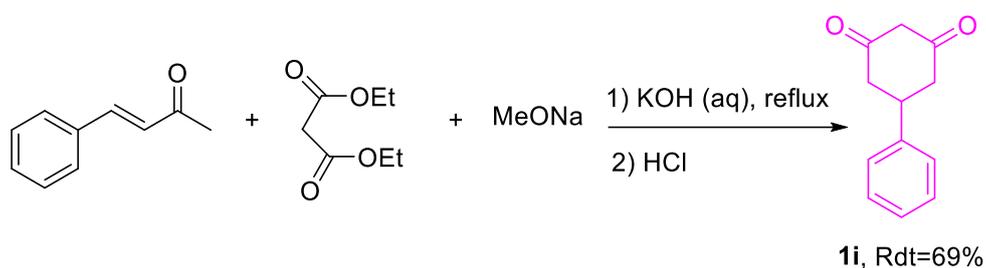
Le composé **1h** a été identifié à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles à savoir la RMN du proton et du carbone 13, et les résultats spectroscopiques sont en accord avec la structure attendue. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **1h**, montre en particulier la présence de deux multiplets dans l'intervalle [7.56-7.53] ppm et [7.41-7.39] ppm et qui correspondent aux protons du noyau phényle. Un doublet à 7.53 ppm d'intégration 1H avec une constante de couplage de l'ordre de 16.2 Hz, accompagné d'un autre doublet à 6.73 ppm d'intégration 1H avec la même constante de couplage sont assignés respectivement au deux protons éthyléniques, et enfin un singulet à 2.39 ppm d'intégration 3H est attribué aux protons du groupement méthyle lié au carbonyle.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  montre la présence de trois signaux à 129.0, 128.2 et 127.1 ppm qui correspondent aux CH aromatiques, les deux signaux à 143.5 et 130.5 ppm sont attribués aux deux CH éthyléniques, un autre signal à 134.3 ppm correspond au carbone quaternaire du noyau aromatique, un signal à 198.5 ppm assigné au carbone de la fonction C=O, et un autre tandis que le signal à 27.5 ppm est attribué au carbone hybridé  $\text{sp}^3$  ( $\text{CH}_3$ ) lié à la fonction C=O.

### b) Préparation de 5-phénylcyclohexane-1,3-dione (**1i**)

La préparation du 5-phénylcyclohexane-1,3-dione est réalisée selon la procédure décrite dans la littérature pour la préparation du 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione [156].

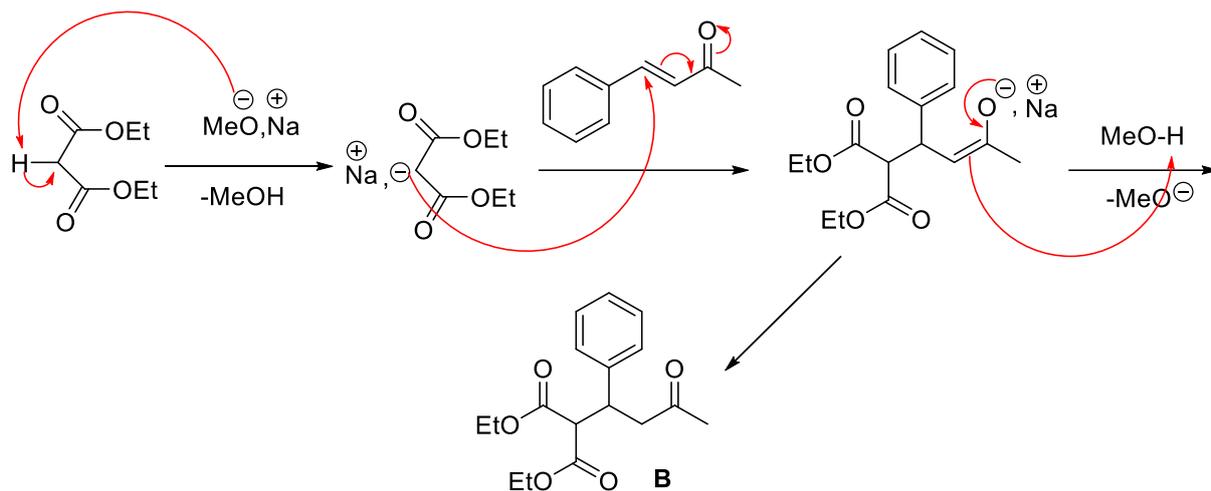
La procédure est la suivante : en milieu MeOH anhydre, on introduit 1 éq. de sodium (solution méthanolate de sodium 25%), 1.2 éq. de malonate de diéthyle sont ensuite ajoutés, suivi de l'ajout par petites portions de 1.2 éq. de (*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one (Schéma I.74). Le mélange est chauffé à reflux pendant 2h puis 1 éq. d'une solution d'hydroxyde de potassium est additionnée. La réaction est portée de nouveau à reflux pendant 6h. Après traitement (extraction, purification), la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione (**1i**) est obtenue avec un rendement de l'ordre de 69%.



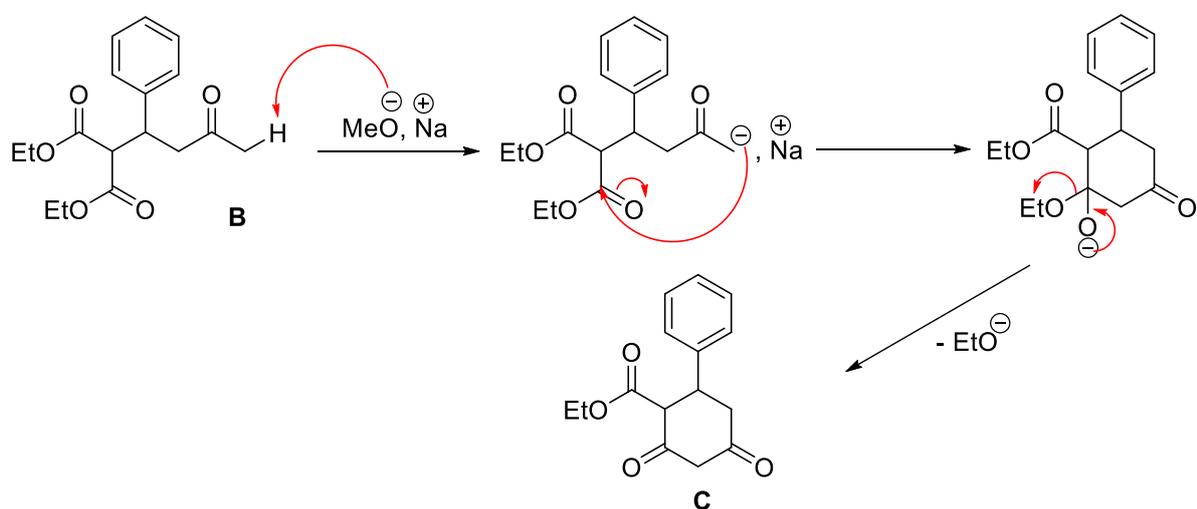
**Schéma I.74**

Cette synthèse est une modification de l'annélation de Robinson normale. La synthèse commence par une réaction de Michael entre le diéthyle malonate et la 4-phénylbut-3-èn-2-one ce qui aboutit à l'intermédiaire **B**, ce dernier subit une réaction de Claisen et une cyclisation intramoléculaire pour donner l'ester correspondant **C** (Schéma I.75). L'ester subit une réaction de saponification et hydrolysé ensuite pour donner l'acide attendu **D** qui sera ensuite décarboxylé *in situ* pour donner la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione désiré. Le mécanisme réactionnel est représenté dans le schéma ci-dessous :

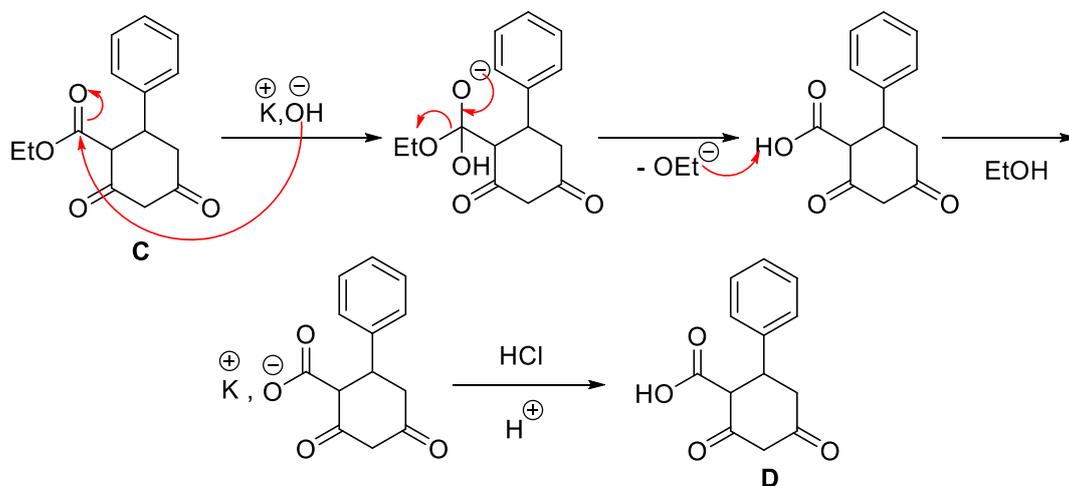
#### **Etape 1** : Addition de Michael

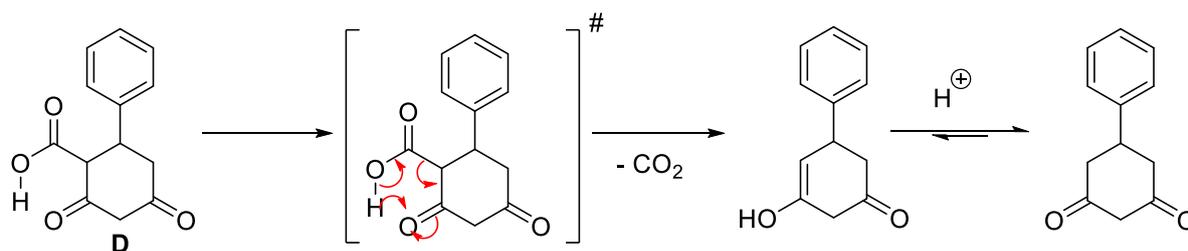


### Etape 2 : Réaction de Claisen : cyclisation intramoléculaire



### Etape 3 : Hydrolyse



**Etape 4 : Décarboxylation****Schéma I.75**

La structure du composé **1i** est confirmée par les méthodes spectroscopiques usuelles telles que la RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$ . Le spectre RMN  $^1\text{H}$  de ce composé montre la présence d'un multiplet dans l'intervalle [7.28-7.12] ppm qui correspond aux protons du noyau phényle. Deux autres multiplets dans l'intervalle [5.44-5.37] ppm et [3.39-2.68] ppm correspondent respectivement aux protons CH et  $\text{CH}_2$  du cycle cyclohexane-1,3-dione.

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  montre la présence de trois signaux à 128.3, 126.5 et 126.3 ppm correspondants aux CH aromatiques, un autre signal à 103.9 ppm correspond au CH du cycle cyclohexane-1,3-dione. Deux signaux à 39.4 ppm et 39.0 ppm sont attribués aux  $\text{CH}_2$  du cyclohexane-1,3-dione. Un signal à 142.5 ppm est attribué au carbone quaternaire du noyau aromatique. Un signal à 188.2 ppm est assigné aux carbones de la fonction  $\text{C}=\text{O}$ .

**VI.2. Les dérivés 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile****VI.2.1. Détermination des conditions réactionnelles et préparation des dérivés de 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile**

Afin de mettre au point les conditions réactionnelles optimales pour la préparation des 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitriles, nous avons sélectionné le phthalhydrazide et le benzaldéhyde comme substrats modèles avant de généraliser cette réaction sur d'autres substrats (Schéma I.76). Cette démarche a été adoptée afin d'éviter l'influence des substituants sur le déroulement général de la réaction. Différentes conditions ont été testées afin de mener à bien cette réaction. Le choix de solvant a été plus simple : l'éthanol est le premier milieu qui vient à l'esprit dans la catégorie des solvants. Les résultats sont rassemblés dans le tableau I.1.

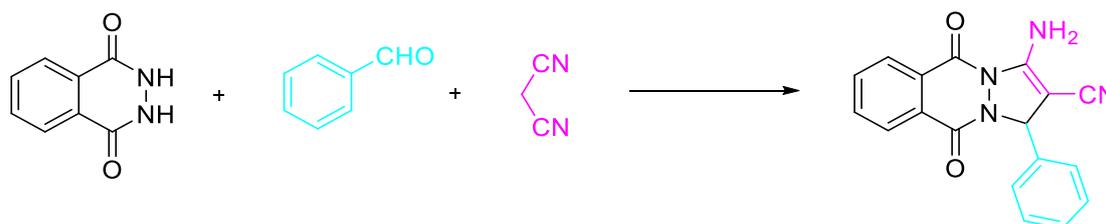
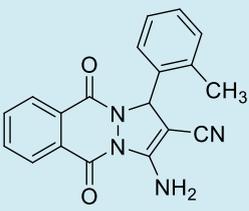
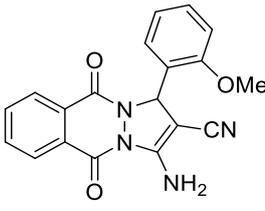
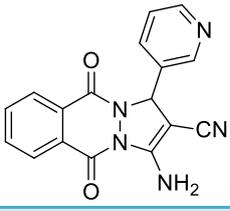
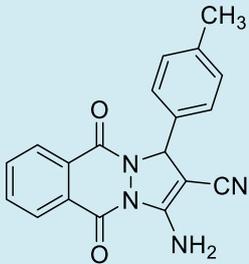
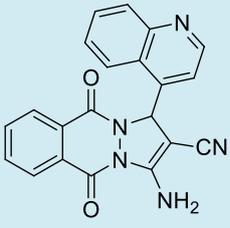
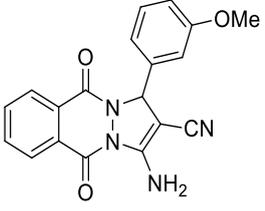
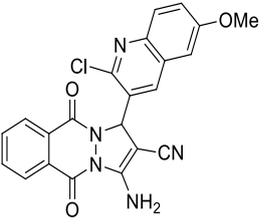
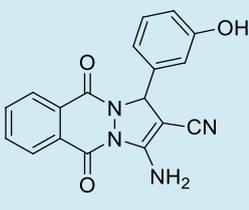
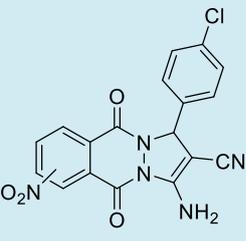
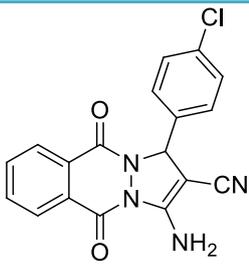
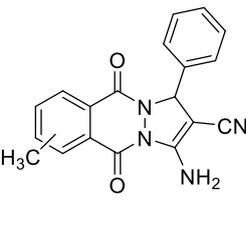
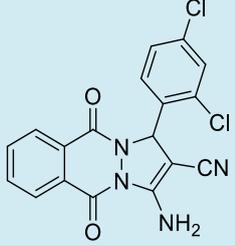
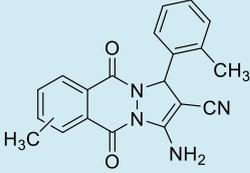
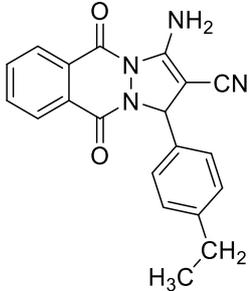
**Schéma I.76**



Tableau I.2 : Dérivés de 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile préparés

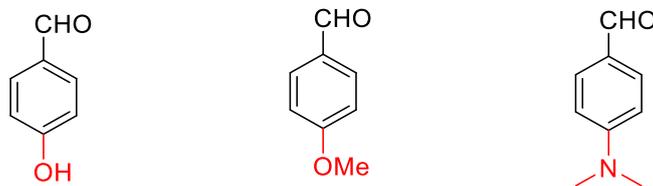
Composé	Structure	Rdt*	Temps/h	Composé	Structure	Rdt*	Temps/h
2a		92	1	2i		93	2
2b		97	1	2j		91	1
2c		88	2	2k		84	0.5
2d		95	1.5	2l		92	1
2e		92	2	2m		50	2
2f		94	2	2n		87	2

<b>2g</b>		97	1	<b>2o</b>		89	2
<b>2h</b>		94	2				

\*Rendement en produit pur.

Les dérivés préparés ont été identifiés par les méthodes d'analyse usuelles et les résultats spectroscopiques sont conformes à ceux attendus.

Suivant la procédure décrite précédemment, il apparaît que cette méthode constitue donc une voie d'accès simple et efficace pour cette catégorie de composés. D'après le tableau I.2, nous pouvons constater que le type des substrats aldéhydiques ainsi que la nature et la position des substituants portés par l'aldéhyde, n'ont pas une grande influence sur les rendements obtenus. Cependant, nous avons observé un échec de cette réaction lorsqu'on a utilisé certains aldéhydes ayant un groupement fortement donneur en position para (voir figure I.11). Ces derniers conduisent dans les mêmes conditions au produit de condensation de Knoevenagel. Ce produit apparaît sous forme d'une tache fluorescente jaune sur la plaque CCM. Les raisons de ce résultat inattendu, ne sont pas encore justifiées.



**Figure I.11**

Le phthalhydrazide substitué en position 5 par le groupement méthyl ou nitro (5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**) ou 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**)) donne les dérivés de 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazines recherchés avec de bons rendements. Cependant, nous avons observé que la réaction conduite avec le phthalhydrazide substitué en position 6 par un groupement méthyl ou nitro (6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1g**) ou 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f**)) donne un mélange de deux

régioisomères dans les mêmes conditions. Les deux produits apparaissent sous forme de deux tâches ayant presque le même  $R_f$  sur les plaques CCM donc difficilement séparables (Schéma I.78).

La position des deux substituants Me et  $\text{NO}_2$  sur la partie phthalhydrazine n'a pas pu être déterminée.

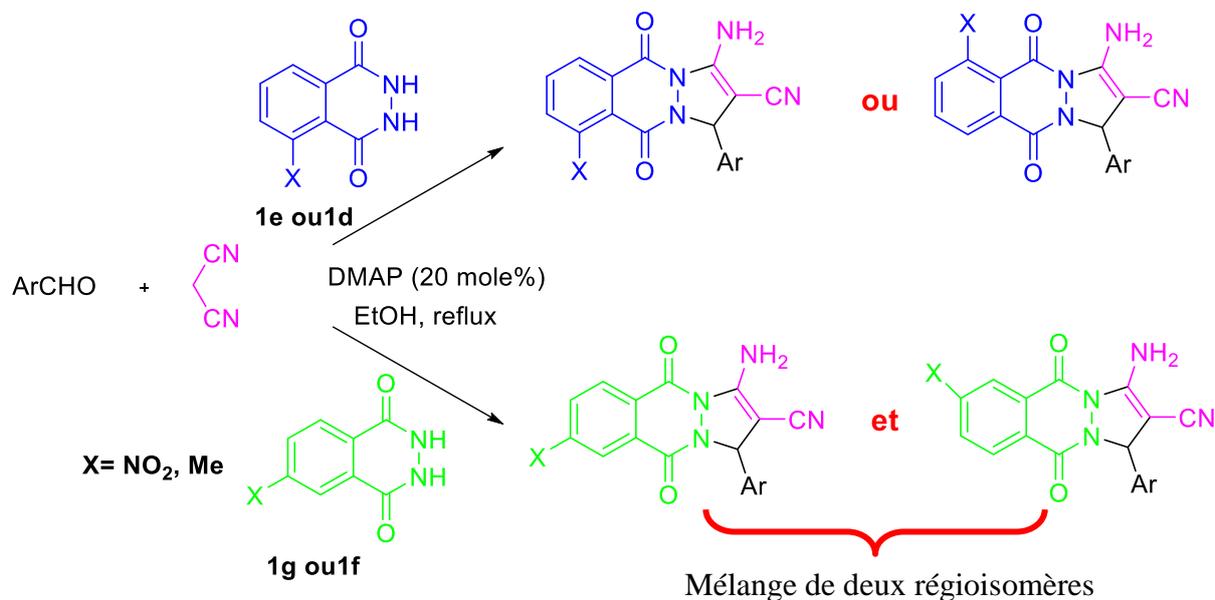
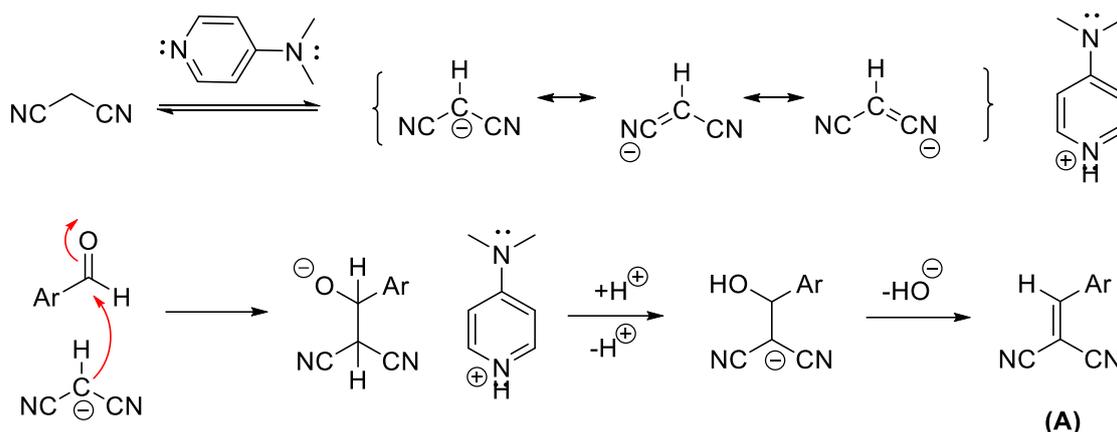
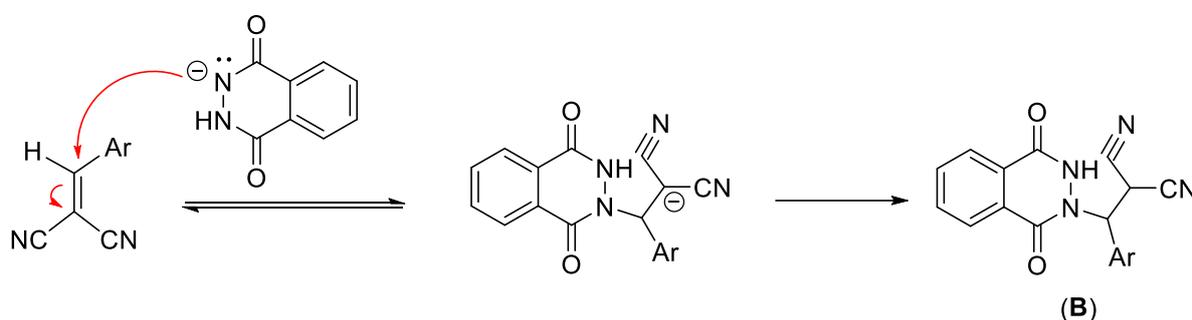
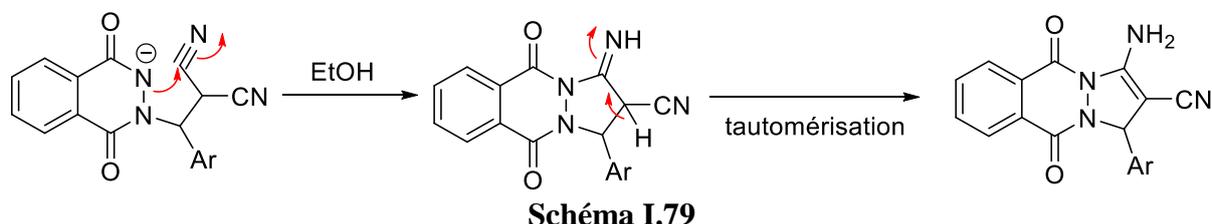


Schéma I.78

Le mécanisme proposé fait appel à des séquences réactionnelles successives. La réaction de Knoevenagel entre le malononitrile et l'aldéhyde aromatique, en présence de la DMAP, donne accès à un produit de condensation (**A**) qui subit par la suite une addition de Michael de la part du phthalhydrazide. L'intermédiaire résultant (**B**) se cyclise pour donner naissance à l'hétérocycle pyrazolique. Le mécanisme terminera par une tautomérisation et conduit au dérivé  $1H$ -pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile. Le mécanisme est représenté dans le schéma suivant (Schéma I.79):

**Etape 1** : Condensation de Knoevenagel

**Etape 2 : Addition de Michael****Etape 3 : Hétérocyclisation+tautomérisation****VI.2.2. Lecture comparative des résultats obtenus**

D'après la littérature [140-152, 157], quelques travaux ont été rapportés concernant la mise au point d'un catalyseur efficace pour l'obtention des 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitriles. Les travaux recensés dans la littérature sont rassemblés dans le tableau I.3.

La lecture comparative proposée ici est basée sur plusieurs critères d'évaluation: la disponibilité du catalyseur, le rendement obtenu, le *coût*, l'appareillage et les techniques utilisés.

Selon le tableau I.3, nous constatons que l'emploi des nanoparticules, tel que : le SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H, le Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@HAP-Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, le ZnO, le SBA@BiPy<sup>2+</sup>Cl<sup>-</sup> et le RH@[SiPrDABCO@BuSO<sub>3</sub>H] HSO<sub>4</sub> a été largement rapporté. Malgré leurs avantages en termes de rendement et de recyclage, leurs préparations impliquent souvent l'acquisition d'un

certain savoir faire et l'emploi de matériels sophistiqués et inaccessibles tels que l'ATG, le SEM et les DRX.

Les liquides ioniques utilisés dans cette réaction ont permis d'obtenir les 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitriles avec de bons rendements (exemple : le ([Bmim]OH, le [bmim]Br en présence du PTSA et le [Bpy][BF<sub>4</sub>] en présence du sulfate de 2-10-méthylimidazolium-3-yl-1-éthyle). Le recyclage des différents liquides ioniques représente un avantage pour ce genre d'espèces, cependant, leur préparation est longue, laborieuse et par conséquent coûteuse.

D'autres catalyseurs de nature organique (le TBBDA, le PBBS et le DCDBTSD) ont été aussi utilisés pour la préparation de cette famille de composés. Les rendements sont satisfaisants, cependant, leur disponibilité limitera leurs utilisations.

Pour notre part, nous avons obtenu les 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitriles par l'utilisation d'éthanol comme solvant et la DMAP comme catalyseur. Ce dernier est commercial, peu toxique (H301 ; H310 ; H315 ; H319, P280 ; P302 + P352 ; P305 + P351 + P338 ; P308 + P310), accessible et très peu coûteux (0.21 euro/100 mg).

Enfin, d'un point de vue pratique, la DMAP a montré une plus grande réactivité que les catalyseurs rassemblés dans le tableau précédant. La DMAP possède généralement une activité égale ou supérieure aux différents catalyseurs précédemment décrit. La mise en œuvre de cette réaction est facile.

	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3- HOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4- diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4- EtC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3- pyridyl	4- quinolyl	2-Cl-6- MeO-3- quinolyl
DMAP	92	97	88	95	92	94	97	94	93	91	84	92
PTSA/ [bmim]Br [140]	94	-	78	-	-	91	-	-	-	-	-	-
Et <sub>3</sub> N/Ultrason [141]	92	-	87	-	-	96	-	-	-	-	-	-
SBA-Pr-SO <sub>3</sub> H [142]	90	-	-	70	-	75	90	-	-	-	-	-
CAN [143]	92	-	92	-	90	90	-	-	-	-	-	-
(Ni <sub>0.5</sub> Zn <sub>0.5</sub> Fe <sub>2</sub> O <sub>4</sub> @HAP- Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> )[144]	93	98	86	-	87	98	-	-	-	-	-	-
ZnO nanoparticules [145]	90	-	86	87	-	-	92	-	-	90	-	-
SBA@BiPy <sup>2+</sup> Cl <sup>-</sup> [146]	96	-	86	90	-	87	-	-	-	-	-	-
[Bmim]OH/Micro ondes [147]	94	-	91	-	-	96	-	-	-	-	-	-
Pipéridine [148]	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	71
Sulfate de 1-éthyl-2-10- méthylimidazolium-3-yl /[Bpy][BF <sub>4</sub> ][149]	88	-	-	-	-	89	87	-	-	-	-	-
TBBDA [150]	89	-	84	-	-	-	89	-	-	-	-	-
PBBS [150]	65	-	72	-	-	-	65	-	-	-	-	-
DCDBTSD [151]	80	80	82	-	-	93	-	-	-	-	-	-

RH@[SiPrDABCO@BuSO <sub>3</sub> H] HSO <sub>4</sub> [152]	89	-	86	86	-	92	-	-	-	-	-	-
Electrolyse [157]	98	95	-	91	-	98	-	-	-	86	-	-

**Tableau I.3 :** Tableau comparatif des résultats obtenus

**SBA-Pr-SO<sub>3</sub>H:** SBA-15 fonctionnalisé par SO<sub>3</sub>H; **CAN :** ammonium cérium nitrate; **(Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@HAP-Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>):** Carbonate de Caesium adsorbée sur des nanoparticules magnétiques (Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>); **SBA@BiPy<sup>2+</sup>Cl<sup>-</sup> :** SBA-15 fonctionnalisé par un sel de pyridinium ; **[Bmim]OH/MW :** hydroxyde de butylméthylimidazolium/irradiation micro-onde ; **[Bupy][BF<sub>4</sub>]:** Butylpyridinium tétrafluoroborate; **TBBDA :** *N,N,N',N'*-tetrabromobenzene-1,3-disulfonamide **PBBS :** poly(*N*-bromo-*N*-éthylbenzene-1,3-disulfonamide) ; **DCDBTSD :** *N*,2-Dibromo-6-chloro-3,4-dihydro-2*H*-benzo[e][1,2,4]thiadiazine-7-sulfonamide 1,1-dioxyde ; **RH@[SiPrDABCO@BuSO<sub>3</sub>H] HSO<sub>4</sub> :** nanoparticules RH-SiO<sub>2</sub> attachées à un sel de diazoniabi-cyclo[2.2.2]octane.

### VI.2.3. Elucidation structurale du composé (2c) pris comme exemple représentatif

Une description structurale du 3-amino-5,10-dioxo-1-*p*-tolyl-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**2c**), pris comme exemple, a été menée. La structure du composé **2c** est élucidée sur la base des méthodes spectroscopiques notamment la RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR. En parallèle, nous avons soumis ce composé à une étude cristallographique par diffraction des rayons X. Une lecture des différents spectres ainsi que l'essentiel des résultats des différentes analyses sont exposés dans ce qui suit :

#### VI.2.3.1. Résonance magnétique nucléaire du proton

Le spectre RMN $^1\text{H}$  (Figure I.12) du composé (**2c**) montre l'apparition de nouveaux signaux par rapport à ceux relevés dans les produits de départ et qui correspondent aux protons du noyau phthalhydrazide. Les deux protons de la fonction amine ainsi que le proton H6 (ou H9) du noyau phthalazine apparaissent entre 8.11 et 8.09 ppm sous forme de multiplets. Les trois protons du noyau phthalazine H7, H8 et (H9 ou H6) résonnent sous forme de deux multiplets (H9 ou H6 entre 8.26-8.25 ppm ; H7 et H8 entre 8.00–7.96 (m, 2H)). Les deux doublets à 7.35 et 7.18 ppm ( $J = 7.9 \text{ Hz}$ ) correspondent aux deux paires de protons du noyau tolyl ( $2 \times \text{H}3'$ ) et ( $2 \times \text{H}2'$ ). Le signal singulet à 6.10 ppm correspond à H1 du cycle pyrazolique nouvellement créé tandis que le signal singulet qui apparaît à 2.31 ppm correspond aux protons du groupement  $\text{CH}_3$ .

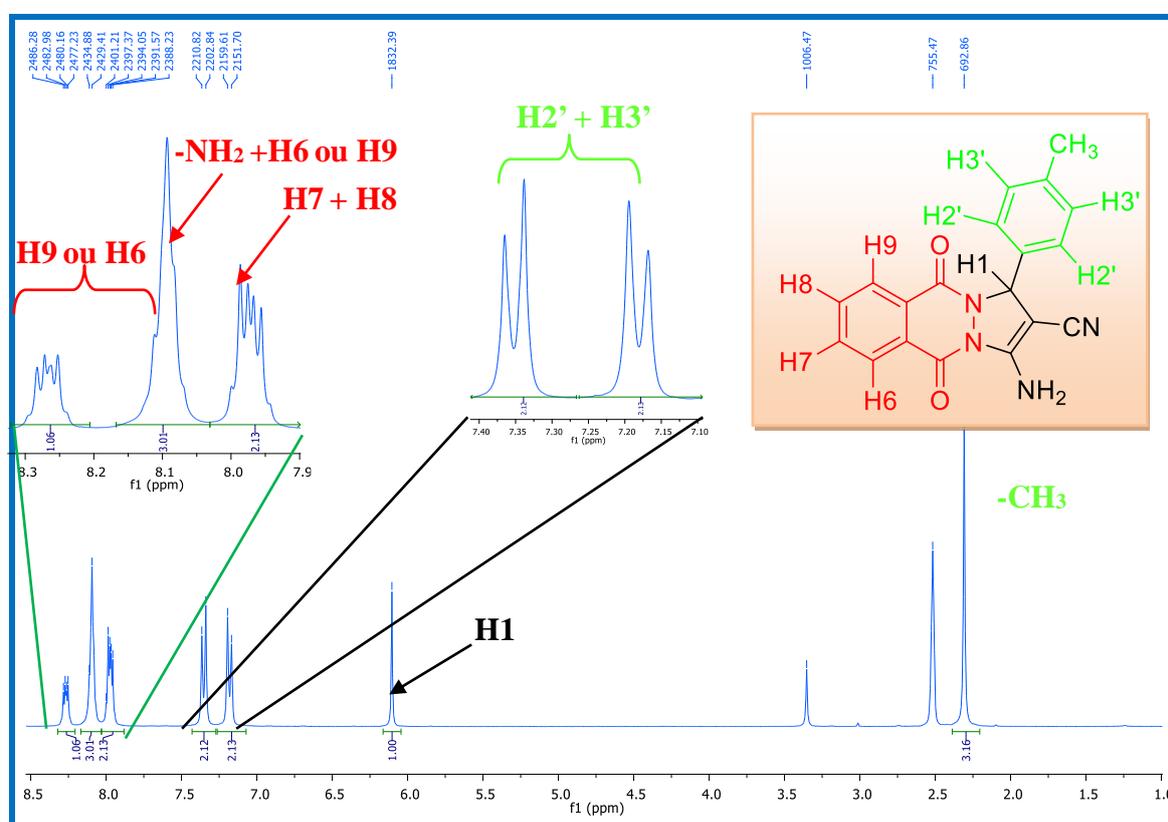


Figure I.12: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (**2c**).

### VI.2.3.2. Résonance magnétique nucléaire du carbone

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 1.13) du composé (**2c**), les CH aromatiques du noyau tolyl (C2' et C3') résonnent à 129.5 et 127.3 ppm. Les deux carbones des fonctions C=O (C4 et C11) apparaissent à 157.0 et 154.0 ppm alors que le carbone hybridé  $\text{sp}^2$  porteur du groupement  $-\text{NH}_2$  (C3) sort à 151.0 ppm. Le carbone tertiaire hybridé  $\text{sp}^3$  du noyau pyrazole (C1) résonne à 63.3 ppm. Le carbone hybridé  $\text{sp}^2$  porteur du groupement nitrile (C2) sort à 61.9 ppm. Les différents carbones aromatiques C et CH résonnent dans la zone attendue.

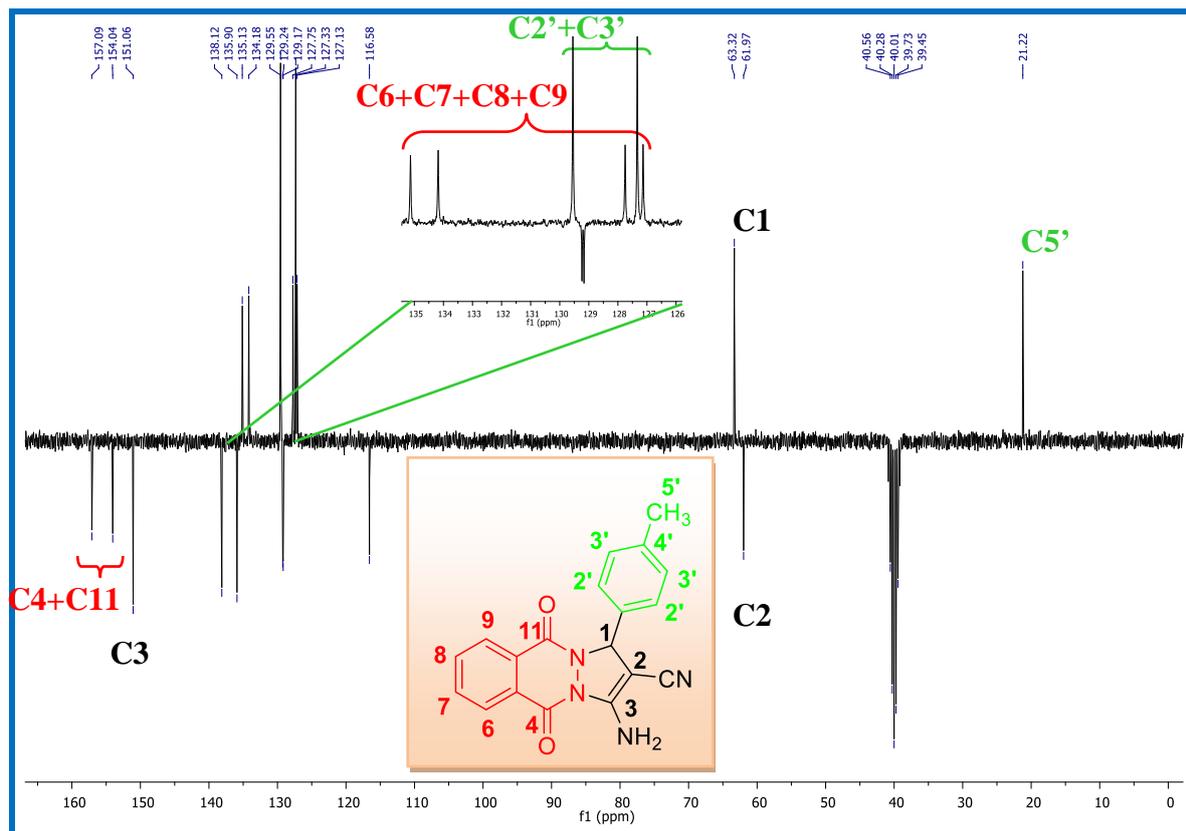
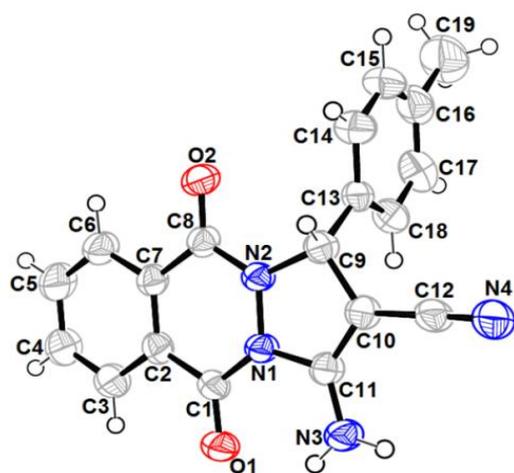


Figure I.13: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**2c**).

### VI.2.3.3. Etude cristallographique du composé 2c

Une étude de détermination structurale par diffraction des rayons X du composé **2c** a été également réalisée. Des monocristaux de ce composé ont été obtenus après une recristallisation dans le DMF/ $\text{CHCl}_3$ /Dioxane et la structure du composé **2c** a été confirmée par diffraction aux RX. La représentation ORTEP de la structure cristalline est illustrée dans la figure I.14, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau I.4.

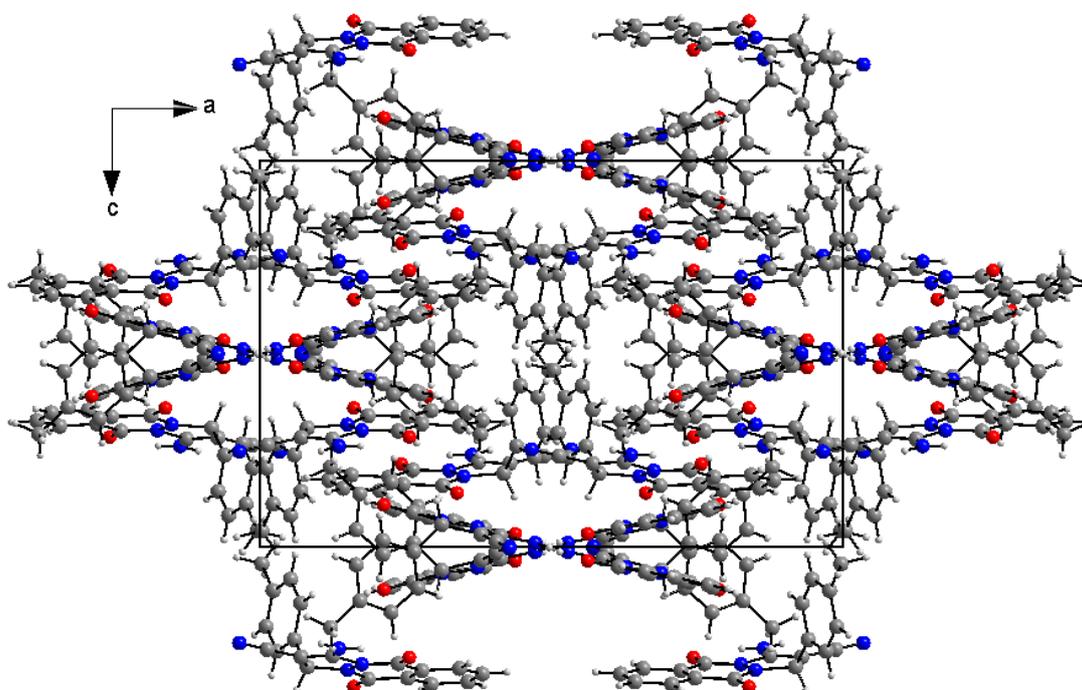


**Tableau I.4 :** Données cristallographiques du composé **2c**

Système cristallin : tétragonal	
$a = 21.4765(8) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 21.4765(8) \text{ \AA}$	$\beta = 90^\circ$
$c = 14.3538(6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$V = 6620.5(4) \text{ \AA}^3$	$Z = 16$

**Figure I.14:** Représentation ORTEP du composé **2c**.

L'étude cristallographique du composé **2c** (Figure I.14) montre la présence d'une molécule dans l'unité asymétrique. Une analyse sommaire des données cristallographiques de la structure cristalline du composé **2c** (Tableau I.4), montre que ce dernier est un composé cyclique composé de trois cycles accolés entre eux et un cycle phényl porté par le cycle pyrazolique. Le fragment 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione est pratiquement plan et forme un angle dièdre de  $86.96(8)^\circ$  avec le groupe tolyl. La figure I.15 représente l'empilement de la structure.



**Figure I.15:** Empilement de la structure du composé **2c**.

### VI.3. Les dérivés 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione

#### VI.3.1. Détermination des conditions réactionnelles et préparation des dérivés de 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione

Dans une première expérience, et afin de déterminer les conditions optimales de la réaction, le dérivé 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione a été préparé suivant la réaction à composants multiples de Bazgir (Schéma I.80), entre le benzaldéhyde, le phthalhydrazide et le cyclohexane-1,3-dione. Différentes conditions ont été testées et les résultats sont résumés dans le tableau I.5.

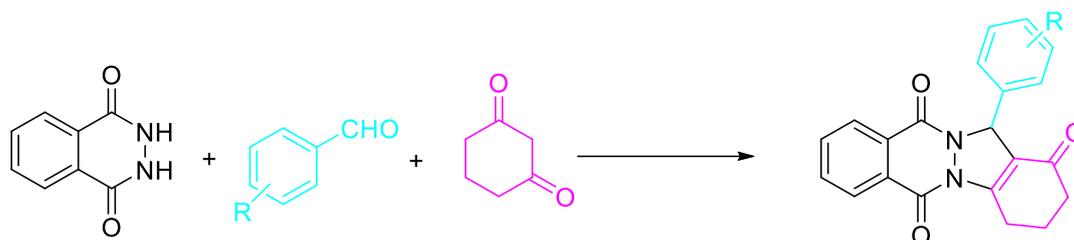


Schéma I.80

Tableau I.5: Etude de la réaction et optimisation des conditions opératoire

Entrée	Conditions*	Rdt
1	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> , EtOH+H <sub>2</sub> O, reflux, 4 jours	0
2	0.7éq PPA, Dioxane, reflux, 2 jours	30
3	CF <sub>3</sub> COOH, AcOH, reflux, 3h	96

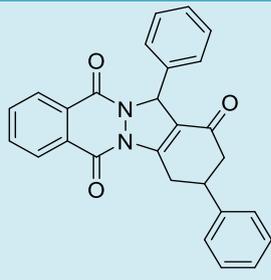
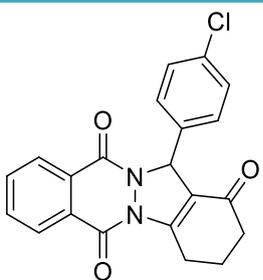
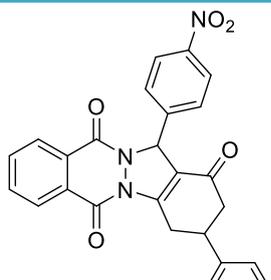
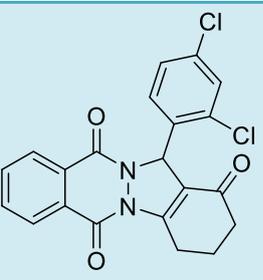
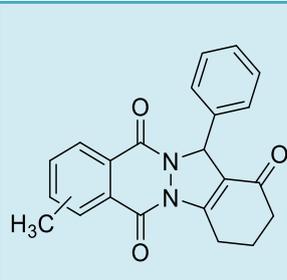
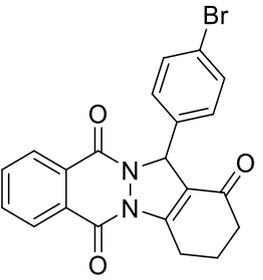
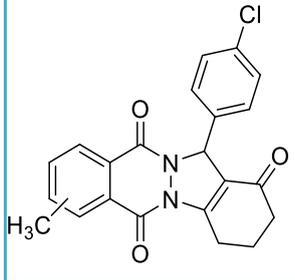
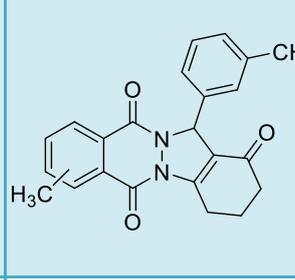
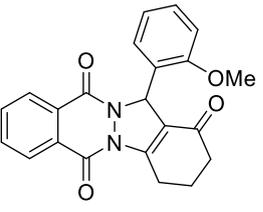
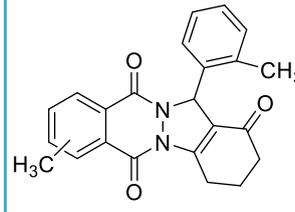
\*réaction conduite avec la phthalhydrazide (1éq.), le cyclohexane-1,3-dione (1.1éq.) et le benzaldéhyde (1.2 éq.).

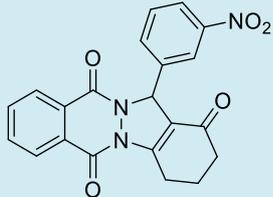
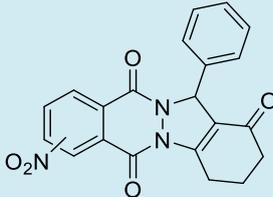
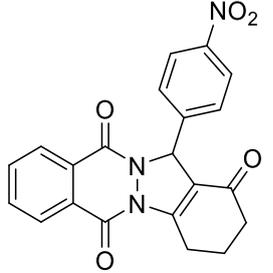
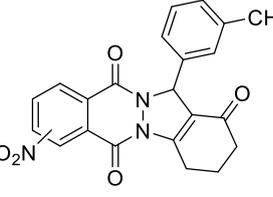
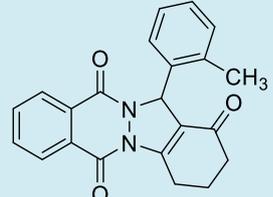
Selon les résultats présentés dans le tableau I.5, nous pouvons remarquer que l'utilisation de l'acide borique en présence du mélange éthanol/eau (entrée 1) est inefficace. Tandis que la réaction menée dans le dioxane comme solvant en présence de l'acide polyphosphorique (entrée 2) donne le produit attendu avec un faible rendement.

Lors de l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (CF<sub>3</sub>COOH) dans l'acide acétique, une conversion complète du phthalhydrazide de départ est observée (CCM) et la réaction donne le dérivé 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trion recherché avec un très bon rendement.

Ce résultat nous a encouragé à généraliser cette méthode par l'utilisation de différents substrats. 1 équivalent de phthalhydrazide, le 5-nitrophthalhydrazide, le 5-méthylphthalhydrazide ou de tétrahalogénophthalhydrazide réagissent avec 1.1 équivalent de la cyclohexane-1,3-dione ou la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione et 1.2 équivalent d'aldéhyde aromatique en présence d'acide trifluoroacétique dans l'acide acétique. Les dérivés 1*H*-



<b>3c</b>		91	<b>3n</b>		50
<b>3d</b>		94	<b>3o</b>		50
<b>3e</b>		95	<b>3p</b>		91
<b>3f</b>		95	<b>3q</b>		89
<b>3g</b>		95	<b>3r</b>		90
<b>3h</b>		91	<b>3s</b>		88

<b>3i</b>		93	<b>3t</b>		90
<b>3j</b>		88	<b>3u</b>		87
<b>3k</b>		90			

\*Rendement en produit pur.

La plupart de ces composés sont obtenus avec des rendements relativement bons (de 50 à 96%) et les résultats spectroscopiques obtenus sont conformes à ceux rapportés dans la littérature [162-164].

Le tétrachlorophthalhydrazide (**1b**) réagit dans les mêmes conditions et donne le 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazines correspondant avec un faible rendement (17%).

Par contre l'utilisation du tétrabromophthalhydrazide (**1c**) comme produit de départ (Schéma I.82), dans les mêmes conditions réactionnelles ne donne aucun résultat. Aucune évolution de la réaction n'a été décelée (aucun cycloadduit n'a été détecté) et le produit de départ est récupéré inchangé.

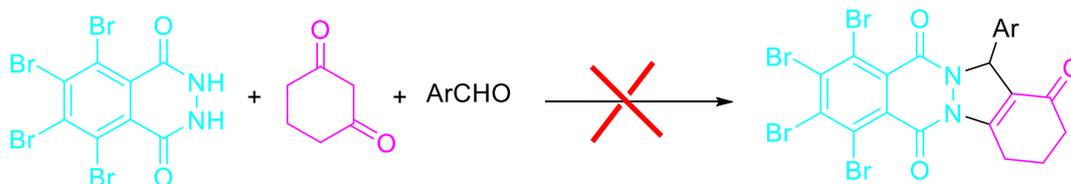


Schéma I.82

Dans les mêmes conditions, l'utilisation du phthalhydrazide substitué en position **6** par le groupement méthyl ou nitro (6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1g**) ou 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f**)) conduit également à un mélange de deux

régioisomères de même Rf sur plaque CCM (Schéma I.83). Tandis que le 5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**) et le 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**) réagissent dans les mêmes conditions et conduisent aux dérivés 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-triones recherchés avec de bons rendements (87-91%). La position des groupements méthyle et nitro sur la partie phthalhydrazide n'a pas pu être déterminée.

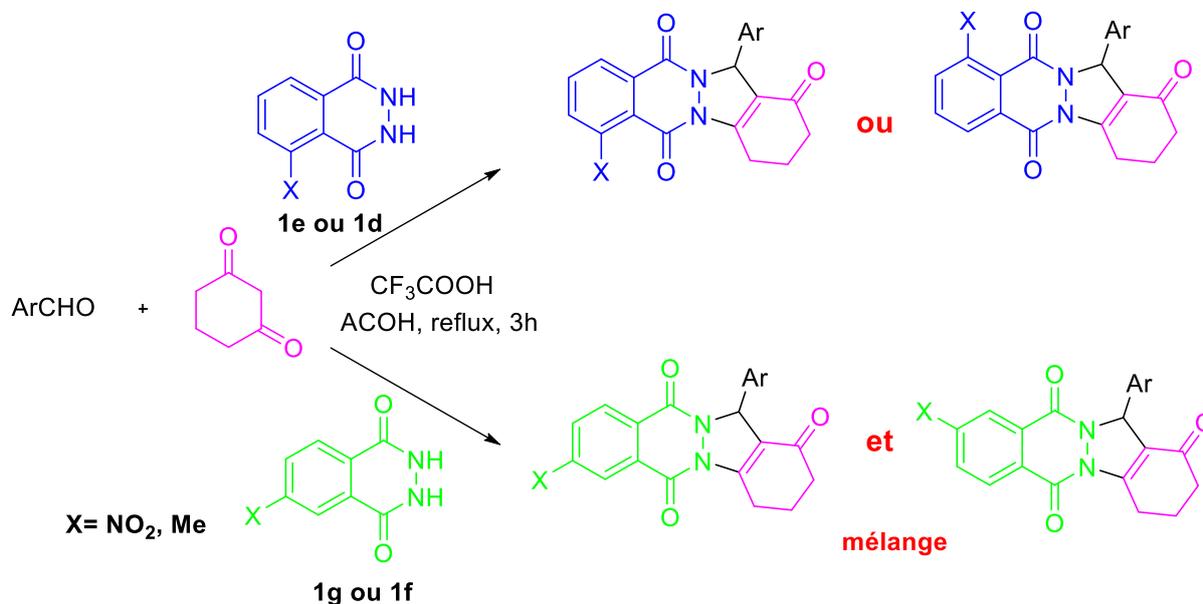
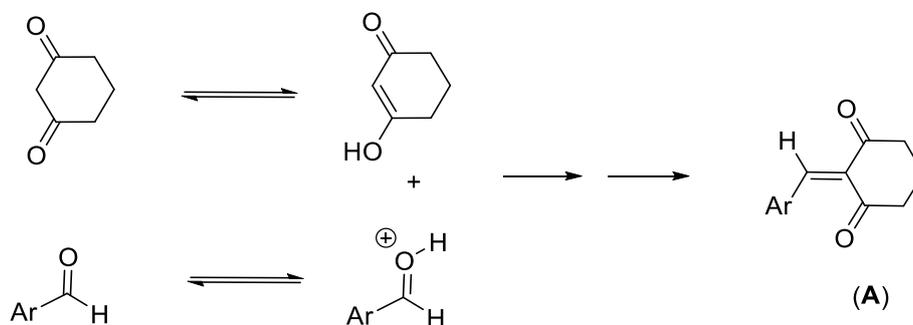
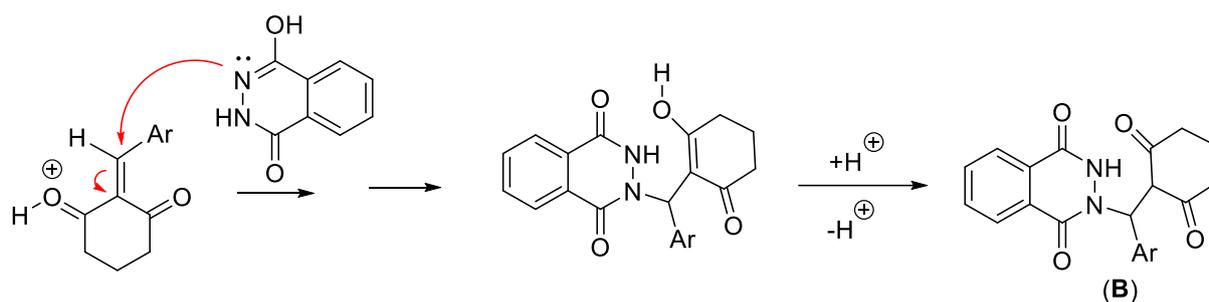
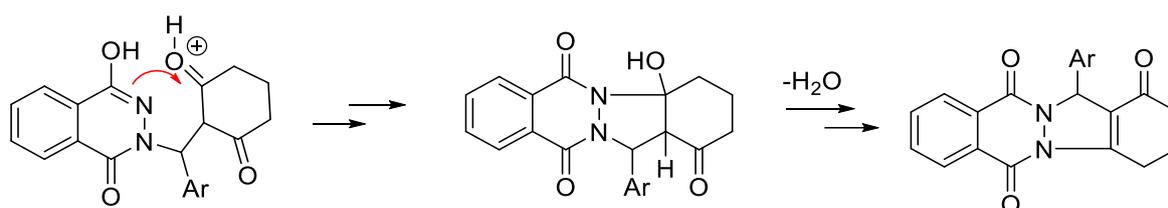


Schéma I.83

Le mécanisme est résumé dans le schéma I.84. La réaction de Knoevenagel entre le cyclohexane-1,3-dione et l'aldéhyde aromatique donne accès au produit de condensation (**A**) qui subit par la suite une addition de Michael de la part du phthalhydrazide. L'intermédiaire résultant (**B**) subit une réaction de cyclisation intramoléculaire suivie d'une tautomérisation pour donner un dérivé de 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione.

#### Etape 1 : Condensation de Knoevenagel.



**Etape 2 : Addition de Michael.****Etape 3 : Hétérocyclisation+tautomérisation****Schéma I.84****VI.3.2. Comparaison de  $CF_3COOH$  avec quelques catalyseurs utilisés**

Afin de situer l'efficacité et l'utilité du catalyseur, une lecture comparative a été menée. En effet, de nombreux travaux [165-170, 129, 132] ont été consacrés à la mise au point des catalyseurs dans la synthèse des dérivés *1H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-triones. Quelques travaux rapportés dans la littérature sont rassemblés dans le tableau I.7.

D'après le tableau I.7, nous constatons que : la synthèse des *1H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione a été investiguée par l'emploi des liquides ioniques en tant que solvants et catalyseurs (exemple : [bmim]BF<sub>4</sub>, [DABCO](HSO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>, [SuSA-H]HSO<sub>4</sub>, [Simp]<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>). Ces derniers sont très avantageux car ils peuvent être récupérés facilement et peuvent être réutilisés sans perdre leur efficacité. Cependant, leur préparation est laborieuse, longue et par conséquent coûteuse.

L'emploi des nanoparticules tel que : MNPs-guanidine, est une méthode très attractive grâce aux processus de recyclage et permet l'obtention de cette famille de composés avec de bon rendements. Malgré leurs avantages, la préparation des nanoparticules reste difficile à cause de l'utilisation de matériels sophistiqués et inaccessibles.

La réaction de Bazgir pour la préparation des *1H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione a également été catalysée par des catalyseurs de nature organique tel que : le [TMSCI] et le  $\beta$ -cyclodextrin-SO<sub>3</sub>H. Ces derniers permettent d'obtenir les dérivés désirés avec des rendements satisfaisants, cependant, la disponibilité de ces catalyseurs rend leurs utilisations un peu limitées.

Pour notre part, La méthode que nous avons proposé s'est avérée avantageuse par rapport à celles rapportées dans la littérature car:

- ✓ Les rendements des produits sont en général élevés.
- ✓ Les temps des réactions sont relativement courts.
- ✓ Le catalyseur utilisé ( $\text{CF}_3\text{COOH}$ ) est commercialement accessible, il est aussi manipulable et peu couteux (0.5 euro/1 ml).

	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4Me- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4- ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2,4- diClC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	4- BrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	2- MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	3- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4- NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	4- MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
CF <sub>3</sub> COOH	96	89	91	91	94	94	95	95	90	93	88	95
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / H <sub>2</sub> O-EtOH [165]	88	-	84	-	-	92	90	89	-	90	-	82
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> / [bmim]BF <sub>4</sub> [165]	91	-	86	-	-	94	93	92	-	90	-	85
TMSCl [166]	93	88	-	-	-	92	94	93	-	-	-	-
β-cyclodextrin-SO <sub>3</sub> H [167]	-	-	95	90	-	91	90	92	91	93	-	-
[DABCO](HSO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> (HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> [168]	87	-	90	-	-	93	-	90	-	91	87	93
[SuSA-H]HSO <sub>4</sub> [129]	-	-	-	-	-	-	-	92	-	-	91	-
MNPs-guanidine [169]	86	-	88	-	-	-	-	-	-	-	83	90
Acide citrique [170]	85	-	88	-	-	-	-	-	-	-	-	81
[Simp] <sub>3</sub> PW <sub>12</sub> O <sub>40</sub> [132]	89	-	-	-	-	-	-	90	-	92	-	-

**Tableau I.7 :** Comparaison du CF<sub>3</sub>COOH avec quelques catalyseurs

**[bmim]BF<sub>4</sub>**: 1-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate ; **TMSCl** : chlorure de triméthylsilyle; **[(DABCO)(HSO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>]**: 1,4-Disulfo-1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane-1,4-diium dihydrogène sulfate ; **[SuSA-H]HSO<sub>4</sub>**: succinimidinium acide N-sulfonique hydrogène sulfate; **MNPs-guanidine**: guanidine supportée par des nanoparticules magnétiques Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>; **[Simp]<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>**: liquide ionique formé par réaction de l'acide 3-sulfonique 1-imidazolopyridinium hydrogène sulfate [Simp] HSO<sub>4</sub> avec une solution aqueuse de H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>.

### VI.3.3. Elucidation structural du composé (3a) pris comme exemple représentatif

Une analyse structurale de la 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione (3a), pris comme exemple, a été menée. La structure du composé 3a est élucidée dans ce qui suit par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et IR. En parallèle, le composé (3a) a été soumis à une étude cristallographique par diffraction des rayons X.

#### VI.3.3.1. Résonance magnétique nucléaire du proton

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) du composé (3a) (Figure I.16), montre l'apparition de nouveaux signaux par rapport à ceux du phthalhydrazide de départ. Les protons du noyau phthalazine H11 et H12 apparaissent sous forme d'un multiplet d'intégration 2H entre 7.99-7.94ppm, tandis que les deux autres protons H10 et H13 résonnent sous forme de deux multiplets chacun d'intégration 1H entre 8.30-8.25 ppm et 8.14-8.08 ppm. Le multiplet entre 7.48-7.44 ppm d'intégration 2H correspond aux protons du noyau phényl H3' et H5'. Le groupe de protons H2', H4' et H6' résonne sous forme d'un multiplet entre 7.35-7.24 ppm. Le singulet à 6.26 ppm correspond à H1 du cycle pyrazolique tandis que les trois multiplets dans l'intervalle [3.51-2.10] ppm correspondent aux six protons du cyclohexyl (2×H4), (2×H5), et (2×H6).

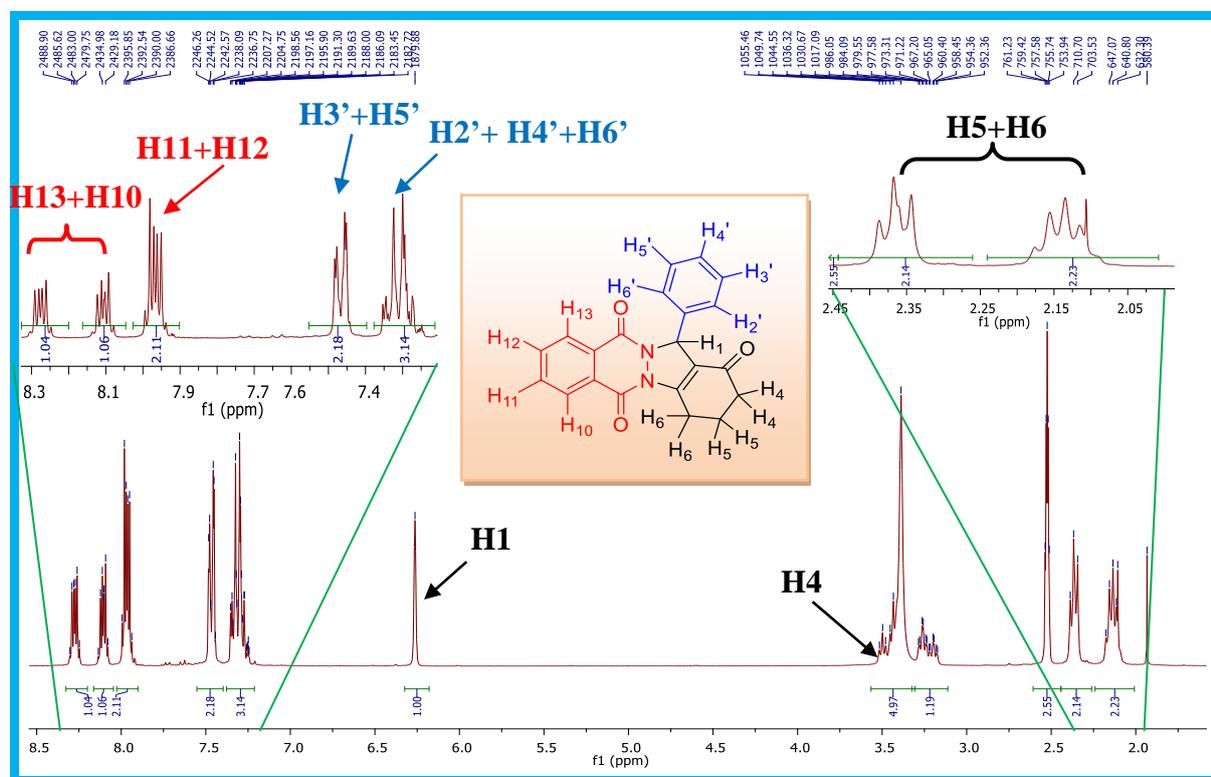


Figure I.16: Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (3a).

### VI.3.3.2. Résonance magnétique nucléaire du carbone

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure 1.17) du composé (**3a**) montre un signal à 192.8 ppm attribué au carbone C=O (C3) du cycle cyclohexanone. Deux autres signaux assignés aux carbones C=O (C8 et C15) du noyau phthalhydrazide à 155.8 et 154.1 ppm. On distingue également un autre signal assigné au carbone tertiaire hybridé  $\text{sp}^3$  (C1) du noyau pyrazole à 64.8 ppm. Les CH aromatiques du noyau phényl (C2' et C6', C3' et C5') résonnent à 128.6 et 127.9 ppm, tandis que les  $\text{CH}_2$  du cyclohexyl (C4, C5, C6) sortent à 36.9, 24.5 et 22.3 ppm.

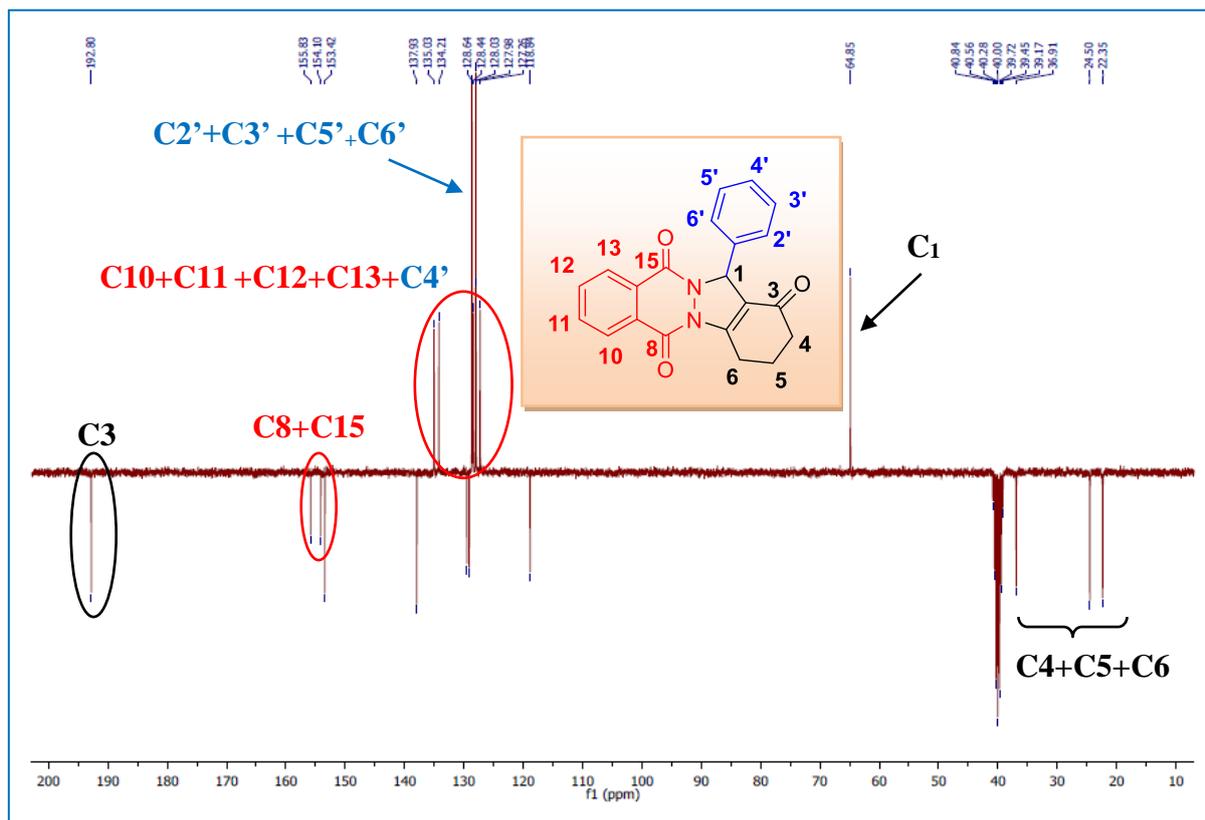


Figure I.17: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (**3a**).

### VI.3.3.3. Etude cristallographique du composé 3a

La structure du composé **3a**, a été confirmée par diffraction des rayons X. Des monocristaux jaunes de ce composé ont été obtenus après une recristallisation dans un mélange  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}/\text{EtOH}$  (1 : 1 : 1) et la structure du composé **3a** a été confirmée par diffraction RX. La représentation ORTEP de la structure cristalline est illustrée dans la figure I.18, et l'essentiel des données cristallographiques sont réunies dans le tableau I.8.

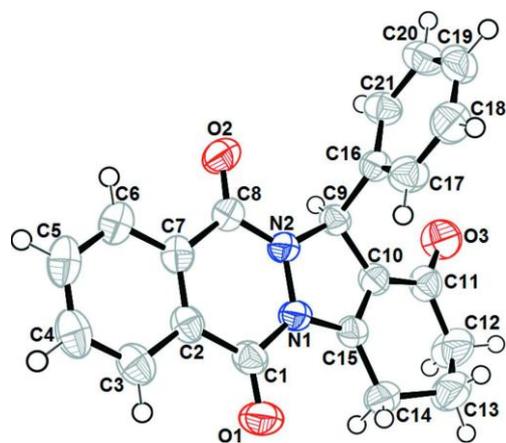


Figure I.18: ORTEP du composé **3a**.

Tableau I.8 : Données cristallographiques du composé **3a**

Système cristallin : monoclinique	
$a = 8.9028(2) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
$b = 11.4507(3) \text{ \AA}$	$\beta = 104.618(1)^\circ$
$c = 17.0274(4) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
$V = 1679.64(7) \text{ \AA}^3$	$Z = 4$

L'étude cristallographique du composé **3a** (Figure I.18) montre qu'il se compose d'un fragment d'indazolone portant un groupe phényle, fusionné à un système cyclique de phthalazine. Le fragment *1H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione est pratiquement plan et forme un angle dièdre de  $89.64(7)^\circ$  avec le phényl. La figure I.19 représente l'empilement de la structure.

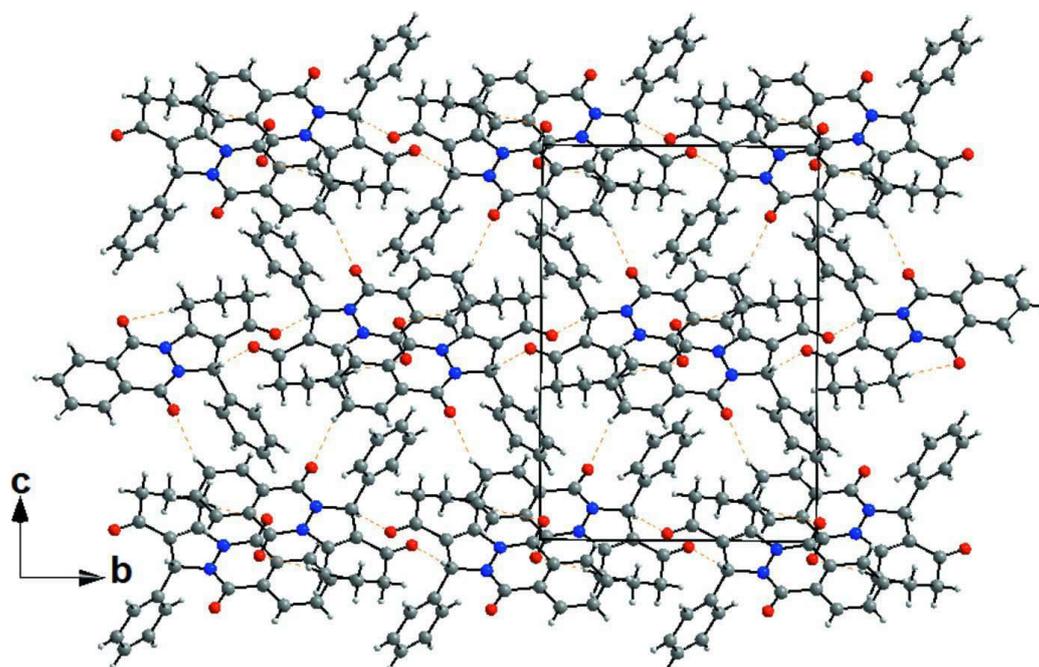


Figure I.19: Empilement de la structure du composé **3a**.

## VII. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu rendre la préparation des dérivés du *1H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile plus simple, rapide, environnementale et efficace par l'utilisation d'éthanol comme solvant et la DMAP comme catalyseur. Dans ce contexte, nous avons synthétisé une gamme de produits ayant à la fois, le noyau phthalazine fusionné à un noyau

pyrazolique, par la réaction entre le malononitrile, des dérivés aldéhydiques et le phthalhydrazide. Nous avons également élargi notre étude par la synthèse de quelques nouvelles molécules avec une grande pureté, les dérivés recherchés ont été obtenus avec d'excellents rendements (50 à 97%).

D'un autre côté, nous avons pu développer une procédure nouvelle, respectueuse de l'environnement et très efficace pour la synthèse des dérivés de 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-triones par une réaction multicomposant de Bazgir entre la cyclohexane-1,3-dione ou la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione, les dérivés aldéhydiques et les dérivés de phthalhydrazide.

Toute une chimiothèque d'indazolophthalazine (21 dérivés) à été préparée avec de bons rendements en utilisant l'acide acétique comme solvant et le CF<sub>3</sub>COOH comme catalyseur.

Les deux protocoles utilisés sont simples ainsi que les deux catalyseurs qui se sont avérés très performants en termes de rendement. Le gain de temps, le coût et les bons rendements ont accentué leurs valeurs.

---

---

## **Partie expérimentale**

---

---

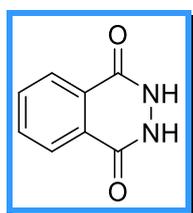
## I. Préparation de la matière première

### I.1. Préparation de 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1a)

#### Procédure générale

Dans un ballon de 100 mL, on introduit 1 éq. d'anhydride phthalique (3 g, 20 mmol), 1.4 mL d'hydrazine hydratée (22 mmol) et 11 mL d'acide acétique. Le mélange est chauffé à 120 °C pendant 4 h. Le mélange réactionnel est laissé revenir à la température ambiante. Le solide obtenu est filtré sous vide puis lavé avec 20 mL d'éther de pétrole.

#### 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1a)



Formule brute: **C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **162.15 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

T. fusion : **> 300 °C**

(Littérature. T. fusion= **342-345 °C**, [154])

Rdt: **94%**

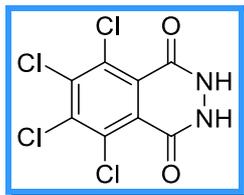
**IR (KBr)  $\nu$** : 3456, 2900, 2680, 2580, 2372, 1658, 1488, 299, 829  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  11.56 (s<sub>L</sub>, 2H), 8.12-8.06 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  155.1 (2×C), 133.1 (2×CH), 127.5 (2×C), 125.6 (2×CH) ppm.

### I.2. Préparation de 5,6,7,8-tétrahalogéno-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

Le tétrachlorophthalazine (**1b**) et le tétrabromophthalazine (**1c**) ont été préparés selon le même mode opératoire qui est décrit pour le 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**) à partir d'hydrazine hydratée et d'anhydride phthalique halogéné dans l'acide acétique à 120 °C.

**5,6,7,8-tétrachloro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1b)**

Formule brute: **C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>Cl<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **299.92 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

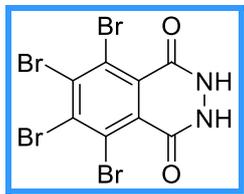
T. fusion : **280-282 °C**

(Littérature. T. fusion= **291°C**, [171])

Rdt: **67%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3440, 1724, 1365, 1149, 732 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  10.87 (s, 2H) ppm.

**5,6,7,8-tétabromo-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1c)**

Formule brute: **C<sub>8</sub>H<sub>2</sub>Br<sub>4</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **477.73 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

T. fusion : **296 °C**

(Littérature. T. fusion= **299°C**, [172])

Rdt: **75%**

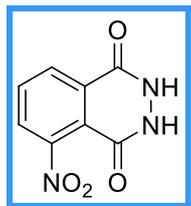
**IR (KBr)  $\nu$** : 3429, 1712, 1334, 952, 659 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  10.82 (s, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  163.3 (2×C), 136.7 (2×C), 130.1 (2×C), 120.7 (2×C) ppm.

**I.3. Préparation de 5-nitro (ou 5-méthyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione**

Le même protocole utilisé pour la préparation du 2,3-dihydrophthalazine 1,4-dione (**1a**), est appliqué pour la préparation du 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**) et pour le 5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**) par la réaction de l'hydrazine hydratée avec l'anhydride phthalique nitré ou méthylié dans l'acide acétique à 120°C.

**5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1d)**

Formule brute: **C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

Masse molaire : **207.15 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune pâle**

T. fusion : **335-336°C**

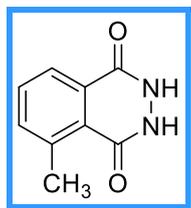
(Littérature. T. fusion : > **300°C**, [173])

Rdt: **93%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3008, 2932, 1595, 1350, 1271, 684  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  7.96 (s, 2H), 6.45-6.41 (m, 1H), 6.18-6.10 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  152.6 (C), 152.1 (C), 147.7 (C), 133.0 (CH), 127.8 (C), 127.4 (CH), 125.5 (CH), 114.4 (C) ppm.

**5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (1e)**

Formule brute: **C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **176.18 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

T. fusion : **229-230°C**

(Littérature. T. fusion: **340°C**, [174])

Rdt: **84%**

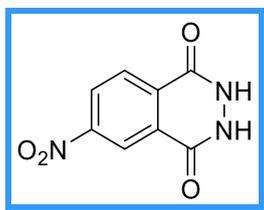
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3001, 2883, 1654, 1334, 1298, 785  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.45 (s, 2H), 7.86 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.59 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 7.47 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 2.79 (s, 3H) ppm.

#### I.4. Préparation de 6-nitro (ou 6-méthyl)-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

Les deux composés 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f**), et 6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1g**) ont été obtenu par le même protocole décrit précédemment.

##### 6-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1f**)



Formule brute: **C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>**

Masse molaire : **207.15 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **304-306°C**

(Littérature. T. fusion: **299-300°C**, [175])

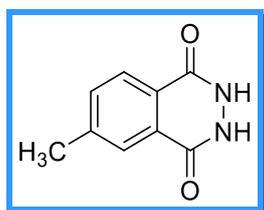
Rdt: **80%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3005, 2887, 1658, 1332, 1294, 767  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  9.02 (s, 2H), 8.09 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.81 (dd,  $J = 8.6$  Hz,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  149.2 (2 $\times$ C), 130.7 (C), 128.4 (C), 127.3 (CH), 126.0 (CH), 120.8 (CH), 115.0 (C) ppm.

##### 6-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1g**)



Formule brute: **C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **176.18 g/mole**

Aspect du produit : **solide blanc**

T. fusion: **310-312°C**

Rdt: **79%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3000, 2889, 1647, 1323, 1292, 808  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.65 (s, 2H), 6.85 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 2.37 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  155.3 (C), 155.0 (C), 142.5 (C), 133.2 (CH), 127.1 (C), 125.1 (CH), 124.7 (CH), 114.6 (C), 21.4 (CH<sub>3</sub>) ppm.

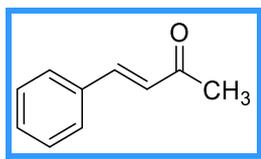
### **I.5. Préparation de 5-phénylcyclohexane-1,3-dione**

#### **a) préparation de (*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one (1h)**

##### **Procédure générale**

Dans un ballon bicol équipé d'un barreau magnétique on introduit 4ml (40 mmol, 1 équ.) de benzaldéhyde fraîchement distillé, 8ml (110 mmol, 2.75 équ.) d'acétone et 4ml d'H<sub>2</sub>O. 1ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (10%) est ajoutée goutte à goutte. Lors de l'ajout de NaOH, la température est maintenue entre 25 et 31°C. Le mélange est laissé agiter à la température ambiante jusqu'à disparition complète du produit de départ 2h, (suivi par CCM). Le mélange est acidifié (pH = 4) par l'ajout d'une solution de HCl (2M) puis transvasé à une ampoule à décanter pour procéder à une extraction liquide- liquide avec du toluène (2 × 20 ml). La phase organique récupérée est lavée avec de l'eau, séchée sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhydre puis concentrée sous vide. Le benzalacétone((*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one) est obtenu par distillation sous pression réduite (137-142°C/ 16mmHg).

#### **(*E*)-4-phénylbut-3-en-2-one (1h)**



Formule brute: **C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O**

Masse molaire : **146.19 g/mole**

Aspect du produit : **cristaux blanches**

T. fusion : **41-43°C**

(Littérature. T. fusion= **39-41°C**, [176])

Rdt: **69%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3042, 1678, 1350, 1174, 983  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7.56-7.53 (m, 2H), 7.53 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 7.41-7.39 (m, 3H), 6.73 (d,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  198.5 (C), 143.5 (CH), 134.3 (C), 130.5 (CH), 129.0 (2 $\times$ CH), 128.2 (2 $\times$ CH), 127.1 (CH), 27.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

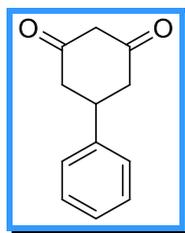
### b) Préparation de 5-phénylcyclohexane-1,3-dione (1i)

#### Procédure générale

Dans un ballon adéquat sec et muni d'un réfrigérant, on dissout 301.3 mg (13.1 mmol) de sodium (Na) dans 3 ml de MeOH anhydre (25% dans le MeOH), on rajout 2 ml de MeOH, et 2.4 ml (15.7 mmol) de malonate de diéthyle. Ensuite 2.23g (15.2 mmol) de la (*E*)-4-phénylbut-3-èn-2-one sont additionnés par petites portions au mélange réactionnel. Le mélange est ensuite chauffé à reflux pendant 2h (réaction suivi par CCM), puis une solution de l'hydroxyde de potassium (1.3 g, 13.1 mmol) dans l'eau (6.5 ml) est ajoutée et le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 6h.

A la fin de la réaction, le pH du mélange réactionnel est ajusté à 4 avec une solution de HCl (1N). Le volume du mélange réactionnel est réduit au rotavapor et transvasé dans une ampoule à décanté pour faire une extraction avec l'acétate d'éthyle (2 $\times$  20 ml). La phase organique est lavée avec de l'eau, séchée ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) et concentrée sous vide. Le produit obtenu est ensuite purifié sur colonne de gel de silice éluant : (acétate d'éthyle/éther de pétrole 3 :2) pour donner la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione correspondante.

#### 5-phénylcyclohexane-1,3-dione (1i)



Formule brute:  **$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_2$**

Masse molaire : **188.23 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **193-195°C**

(Littérature. T. fusion= **187-189°C**, [177])

Rdt: **69%**

**IR (KBr) v:** 1558, 1354, 1141, 833  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.28-7.12 (m, 5H), 5.44-5.37 (m, 1H), 3.39-2.68 (m, 6H) ppm.

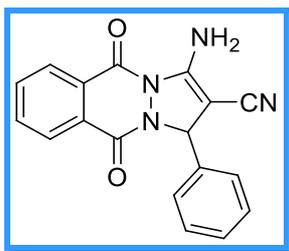
**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  188.2 (2 $\times$ C), 142.5 (C), 128.3 (2 $\times$ CH), 126.5 (CH), 126.3 (2 $\times$ CH), 103.9 (CH), 39.4 (2 $\times$ CH $_2$ ), 39.0 (CH $_2$ ) ppm.

## I.6. Préparation des dérivés pyrazolophthalazines

### Procédure générale

Dans un ballon de capacité adéquate, on place 1 mmol de la 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**), la 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**) ou la 5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**) et 5 ml d'éthanol. On additionne 1.2 éq. d'aldéhyde, 1.1 éq. du malononitrile et 20 % mol de la DMAP. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à disparition des produits de départ (voir tableau I.2). Après évaporation d'éthanol, 20 mL d'eau sont ajoutés au ballon. Le mélange est agité à 0°C pendant 20 min. Le solide formé est filtré puis lavé avec de l'éther de pétrole

### 3-amino-5,10-dioxo-1-phényl-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (**2a**)



Formule brute: **C $_{18}$ H $_{12}$ N $_4$ O $_2$**

Masse molaire : **316.32 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **278–281°C**

(Littérature. T. fusion= **276-278°C**, [157])

Rdt : **92%**

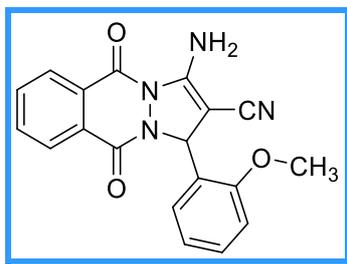
**IR (KBr) v:** 3359, 2194, 1654, 1380, 1276, 1149, 698, 582  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.29-8.26 (m, 1H), 8.13-8.11 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.89 (sL, 2H), 7.47-7.30 (m, 5H), 6.16 (s, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 157.1(C), 154.2 (C), 151.1 (C), 138.7 (C), 135.3 (CH), 134.1 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 128.9 (2×CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (2×CH), 127.2 (CH), 116.0 (C), 63.6 (CH), 62.5 (C) ppm.

**MS (ES-API):** m/z [M+H]<sup>+</sup> = 317.1.

**3-amino-1-(2-méthoxyphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2b)**



Formule brute: **C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **346.35 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **260–263°C**

(Littérature. T. fusion= **259-260°C**, [146])

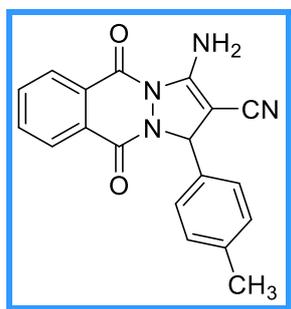
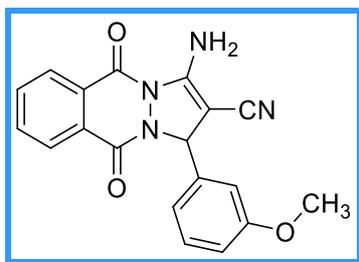
Rdt: **97%**

**IR (KBr) ν:** 3382, 2198, 1666, 1380, 698 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.31-8.28 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.03–7.97 (m, 4H), 7.33–7.28 (m, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.75 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 157.1 (C), 156.9 (C), 153.7 (C), 151.4 (C), 135.1 (CH), 134.2 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (C), 129.0 (C), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (C), 121.1 (CH), 116.5 (C), 112.1 (CH), 61.1 (C), 59.4 (CH), 56.3 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (ES-API):** m/z [M+H]<sup>+</sup> = 347.1.

**3-amino-5,10-dioxo-1-*p*-tolyl-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile****(2c)**Formule brute: **C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>**Masse molaire : **330.35 g/mole**Aspect du produit : **solide jaune**T. fusion : **261–262°C**(Littérature. T. fusion= **253-255°C**, [145])Rdt: **88%****IR (KBr)  $\nu$** : 3849, 3359, 3193, 3039, 2356, 1658, 1569, 1434, 1380, 1276, 956, 694 cm<sup>-1</sup>.**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  8.26-8.25 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 3H), 8.00–7.96 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.10 (s, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm.**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 138.1 (C), 135.9 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 129.5 (2×CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 127.7 (CH), 127.3 (2×CH), 127.1 (CH), 116.5 (C), 63.3 (CH), 61.9 (C), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.**MS (ES-API)**:  $m/z$  [*M*+H]<sup>+</sup> = 331.1.**3-amino-1-(3-méthoxyphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (2d)**Formule brute: **C<sub>19</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**Masse molaire : **346.35 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **265–269°C**

(Littérature. T. fusion= **264-266°C**, [148])

Rdt : **95%**

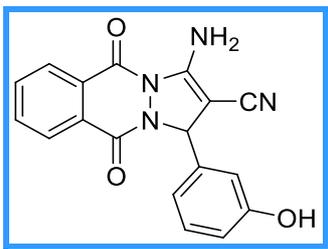
**IR (KBr)  $\nu$** : 3355, 2191, 1651, 1384, 1153, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.29-8.26 (m, 1H), 8.12–8.10 (m, 3H), 7.99–7.95 (m, 2H), 7.30 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 7.04–7.01 (m, 2H), 6.93-6.89 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  159.8 (C), 157.1 (C), 154.1 (C), 151.1 (C), 140.5 (C), 135.1 (CH), 134.1(CH), 130.1 (CH), 129.3 (C), 129.2 (C), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 119.2 (CH), 116.5 (C), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 63.3 (CH), 61.8 (C), 55.6 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (ES-API)**:  $m/z$   $[M+H]^+ = 347.1$ .

**3-amino-1-(3-hydroxyphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2e)**



Formule brute: **C<sub>18</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **332.32 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **270–271°C**

(Littérature. T. fusion= **270-272°C**, [149])

Rdt: **92%**

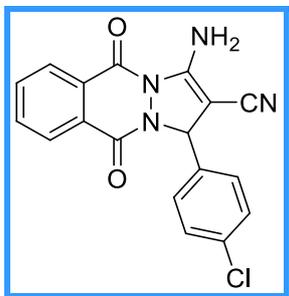
**IR (KBr)  $\nu$** : 3355, 2191, 1651, 1384, 1153, 690, 563  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 8.01-7.97 (m, 2H), 7.17 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (dd,  $J = 8.0$  Hz,  $J = 1.7$  Hz, 1H), 6.06 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  157.9 (C), 157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 140.3 (C), 135.2 (CH), 134.2 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (C), 129.1 (C), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 117.7 (CH), 116.5 (C), 115.7 (CH), 113.8 (CH), 63.2 (CH), 61.7 (C) ppm.

MS (ES-API):  $m/z$   $[M+H]^+ = 333.1$ .

**3-amino-1-(4-chlorophényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2f)**



Formule brute:  $C_{18}H_{11}N_4O_2$

Masse molaire : **350.76 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **274–276°C**

(Littérature. T. fusion= **272-274°C**, [145])

Rdt: **94%**

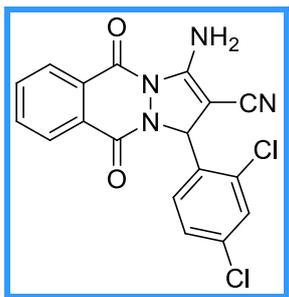
IR (KBr)  $\nu$ : 3371, 2198, 1662, 1566, 1377, 1265, 1141, 833, 694, 551 $cm^{-1}$ .

RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.30-8.26 (m, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 8.00-7.96 (m, 2H), 7.54 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.17 (s, 1H) ppm.

RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  157.1 (C), 154.1 (C), 151.2 (C), 137.9 (C), 136.7 (C), 135.1 (CH), 134.2 (CH), 133.3 (C), 129.3 (2 $\times$ CH), 129.1 (C), 129.0 (2 $\times$ CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 116.4 (C), 62.7 (CH), 61.4 (C) ppm.

MS (ES-API):  $m/z$   $[M+H]^+ = 351.1$ .

**3-amino-1-(2,4-dichlorophényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2g)**



Formule brute:  $C_{18}H_{10}Cl_2N_4O_2$

Masse molaire : **385.20 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **245–247°C**

(Littérature. T. fusion= **242-244°C**, [148])

Rdt : **97%**

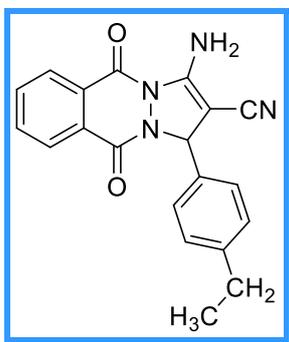
**IR (KBr)  $\nu$** : 3259, 2202, 1380, 1149, 698, 505  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.31-8.28 (m, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.12-8.09 (m, 1H), 8.01-7.98 (m, 2H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 6.46 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  157.1 (C), 154.1 (C), 151.7 (C), 135.2 (CH), 135.0 (C), 134.4 (CH), 134.0 (C), 132.7 (C), 129.6 (CH), 129.3 (C), 128.7 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 116.0 (C), 60.5 (CH), 59.7 (C) ppm.

**MS (ES-API)**:  $m/z$   $[M+H]^+ = 385.0$

**3-amino-1-(4-éthylphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2h)**



Formule brute:  $C_{20}H_{16}N_4O_2$

Masse molaire : **344.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **275–276°C**

Rdt: **94%**

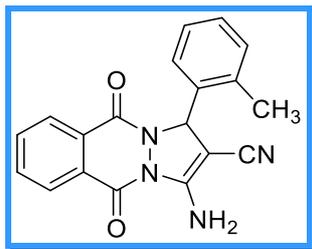
**IR (KBr)  $\nu$** : 3359, 2194, 1658, 1380, 694, 578  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.28-8.25 (m, 1H), 8.11-8.09 (m, 3H), 7.98-7.96 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 7.22 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 2.60 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.18 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 144.3 (C), 136.1 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 128.3 (2 $\times$ CH), 127.7 (CH), 127.3 (2 $\times$ CH), 127.1 (CH), 116.6 (C), 63.3 (CH), 61.9 (C), 28.3 (CH $_2$ ), 15.9 (CH $_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ : 345.1346; trouvé: 345.1349.

**3-amino-1-(2-méthylphényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2i)**



Formule brute:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$

Masse molaire : **330.35 g/mole**

Aspect du produit : **solide vert**

T. fusion : **245°C**

(Littérature. T. fusion= **248-251°C**, [178])

Rdt: **93%**

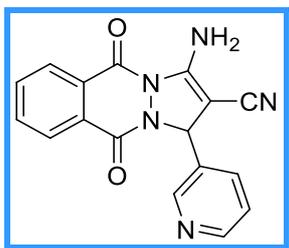
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3363, 2191, 1662, 1369, 1145, 574  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.31-8.26 (m, 1H), 8.11-8.07 (m, 3H), 8.01-7.92 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 2.47 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  157.1 (C), 153.9 (C), 151.1 (C), 136.9 (C), 135.6 (C), 135.2 (CH), 134.2 (CH), 131.6 (CH), 130.9 (CH), 129.2 (C), 129.0 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 127.1 (CH), 116.5 (C), 61.5 (C), 60.4 (CH), 19.1 (CH $_3$ ) ppm.

**MS (ES-API):**  $m/z$   $[M+H]^+ = 331.1$ .

**3-amino-5,10-dioxo-1-(pyridin-3-yl)-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2j)**



Formule brute:  $C_{17}H_{11}N_5O_2$

Masse molaire : **317.31 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **267–270°C**

(Littérature. T. fusion= **267-270°C**, [126])

Rdt: **91%**

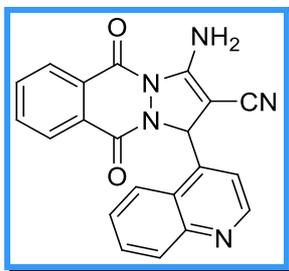
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3259, 2191, 1569, 1280, 698, 567  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.75 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 8.55 (dd,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 8.30-8.24 (m, 1H), 8.19 (s<sub>L</sub>, 2H), 8.13–8.07 (m, 1H), 7.01–7.92 (m, 3H), 7.44–7.40 (m, 1H), 6.24 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  157.2 (C), 154.2 (C), 151.4 (C), 150.0 (CH), 149.1 (CH), 135.1 (CH), 135.1 (CH), 134.4 (C), 134.2 (CH), 129.4 (C), 128.9 (C), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 124.2 (CH), 116.4 (C), 61.3 (CH), 60.8 (C) ppm.

**MS (ES-API):**  $m/z$   $[M+H]^+ = 318.1$ .

**3-amino-5,10-dioxo-1-(quinoléin-4-yl)-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2k)**



Formule brute:  $C_{21}H_{13}N_5O_2$

Masse molaire : **367.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **256°C**

Rdt: **84%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3382, 2206, 1662, 1562, 1423, 1369, 1276, 1149, 752, 694  $cm^{-1}$ .

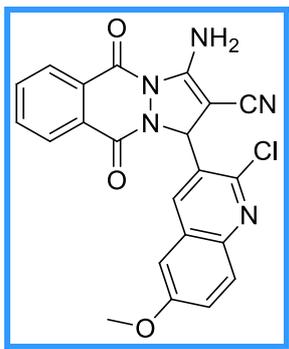
**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.88-8.87 (m, 1H), 8.42-8.33 (m, 2H), 8.23 (s<sub>L</sub>, 2H), 8.15–7.99 (m, 4H), 7.85 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.75-7.7 (m, 2H), 7.05 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  157.3 (C), 154.4 (C), 151.6 (C), 151.0 (CH), 148.0 (C), 144.6 (C), 135.5 (CH), 134.6 (CH), 130.5 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (C), 128.5 (C), 127.9

(CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 125.3 (C), 123.5 (CH), 116.1 (C), 83.5 (CH), 60.8 (C), 49.0 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{21}H_{14}N_5O_2$ : 368.1142; trouvé: 368.1134.

**3-amino-1-(2-chloro-6-méthoxyquinolin-3-yl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2l)**



Formule brute:  $C_{22}H_{14}ClN_5O_3$

Masse molaire : **431.84 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **285–286°C**

(Littérature. T. fusion= **220-222°C**, [150])

Rdt: **92%**

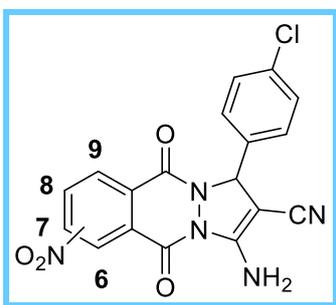
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3371, 2206, 1666, 1569, 1496, 1377, 1276, 1234, 1168, 1045, 833, 694  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.68 (s, 1H), 8.36-8.35 (m, 1H), 8.26 (s<sub>L</sub>, 2H), 8.12-7.97 (m, 3H), 7.91 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.86 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  158.4 (C), 157.2 (C), 154.1 (C), 153.3(C), 151.8 (C), 143.3 (C), 135.3 (CH), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (C), 129.0 (C), 128.8 (C), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 116.1 (C), 106.0 (CH), 83.5 (C), 61.5 (CH), 56.0 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**MS (ES-API):**  $m/z$   $[M+H]^+ = 432.1$ .

**6ou9-nitro-3-amino-1-(4-chlorophényl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2b]phthalazine-2-carbonitrile (2m)**



Formule brute:  $C_{18}H_{10}ClN_5O_4$

Masse molaire : **395.76 g/mole**

Aspect du produit : **solide orangé**

T. fusion : **245-247°C**

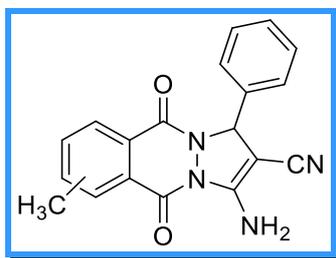
Rdt: **50%**

**IR (ATR)  $\nu$ :** 3346, 1652, 1346, 1265, 1143, 837  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.70-8.66 (m, 2H), 8.50-8.46 (m, 1H), 8.15 (s<sub>L</sub>, 2H), 7.57 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.13(s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  155.5, 152.7, 150.9, 150.5, 137.1, 133.6, 133.2, 130.0, 129.8, 2 $\times$ 129.1, 2 $\times$ 128.7, 127.9, 121.7, 115.9, 62.7, 61.6 ppm.

**6ou9-méthyl-3-amino-5,10-dioxo-1-phényl-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2n)**



Formule brute:  $C_{19}H_{14}N_4O_2$

Masse molaire : **330.35 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

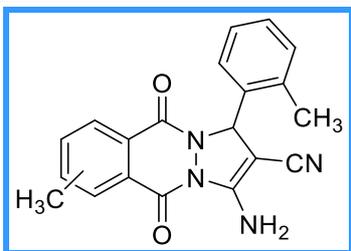
T. fusion : **275-276°C**

Rdt: **87%**

**IR (ATR)  $\nu$ :** 3361, 2191, 1678, 1379, 1278, 1163, 842  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.26-8.15 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.48-7.29 (m, 5H), 6.74 (s, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.20 (s, 3H) ppm.

**6ou9-méthyl-3-amino-5,10-dioxo-1-(o-tolyl)-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-2-carbonitrile (2o)**



Formule brute:  **$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$**

Masse molaire : **344.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune pâle**

T. fusion: **269-270°C**

Rdt: **89%**

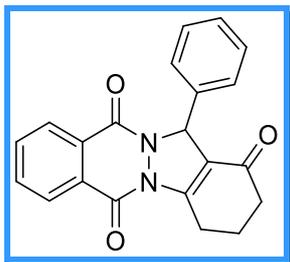
**IR (ATR)  $\nu$ :** 3371, 2210, 1676, 1373, 1274, 1163, 842  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8.27-8.07 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 4H), 6.72 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) ppm.

### **I.7. Préparation des dérivés d'indazolophthalazine**

#### **Procédure générale**

Dans un ballon de 100 mL surmonté d'un réfrigérant, on place 1 mmole de la 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1a**), 5-nitro-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1d**) ou la 5-méthyl-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione (**1e**) et 10 ml d'acide acétique, puis on ajoute 1.2 équivalent d'aldéhyde, 1.1 éq. de la cyclohexane-1,3-dione ou la 5-phénylcyclohexane-1,3-dione et 2 mL d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux jusqu'à disparition des produits de départ (environ 3h). Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante puis versé dans un mélange eau/glace. Après 20 min d'agitation, le solide obtenu est filtré puis séché.

**13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3a)**


Formule brute:  $C_{21}H_{16}N_2O_3$

Masse molaire : **344.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune-verdâtre**

T. fusion : **223– 224°C**

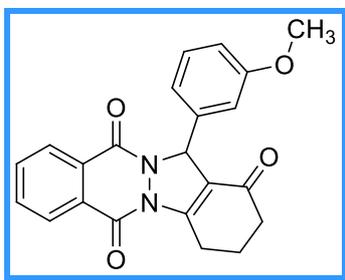
(Littérature. T. fusion= **223- 224°C**, [164])

Rdt: **96%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3494, 2947, 1658, 1365, 1272, 1176, 702  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.30-8.25 (m, 1H), 8.14-8.08 (m, 1H), 7.99-7.94 (m, 2H), 7.48-7.44 (m, 2H), 7.35-7.24 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 3.51-3.17 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.17-2.10 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.8 (C), 155.8 (C), 154.1 (C), 153.4 (C), 137.9 (C), 135.0 (CH), 134.2 (CH), 129.4 (C), 129.1 (C), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (2 $\times$ CH), 127.2 (CH), 118.8 (C), 64.8 (CH), 36.9 (CH $_2$ ), 24.5 (CH $_2$ ), 22.3 (CH $_2$ ) ppm.

**13-(3-méthoxyphényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione**
**(3b)**


Formule brute:  $C_{22}H_{18}N_2O_4$

Masse molaire : **374.40 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **213°C**

(Littérature. T. fusion= **210–211°C**, [179])

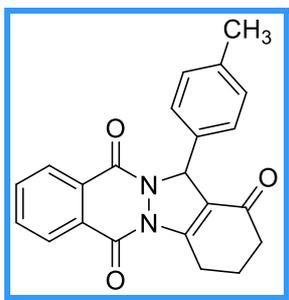
Rdt : **89%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3444, 2943, 1658, 1365, 1272, 1153, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.30-8.25 (m, 1H), 8.13-8.09 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 2H), 7.24 (t,  $J=8.2$  Hz, 1H), 7.04-7.01 (m, 2H), 6.87-6.84 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.50-3.19 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  192.7 (C), 159.5 (C), 155.8 (C), 154.1 (C), 153.4 (C), 139.4 (C), 135.0 (CH), 134.2 (CH), 129.7 (CH), 129.5 (C), 129.1 (C), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 120.1 (CH), 118.7 (C), 114.2 (CH), 113.4 (CH), 64.7 (CH), 55.5 ( $\text{CH}_3$ ), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**13-(p-tolyl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3c)**



Formule brute:  **$\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$**

Masse molaire : **358.40 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **247-249°C**

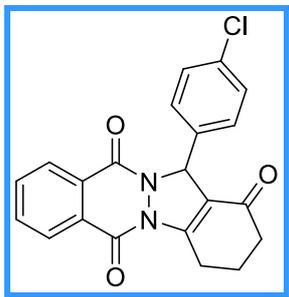
(Littérature. T. fusion=**245-246°C**, [164])

Rdt: **91%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3452, 2943, 1658, 1369, 1272, 1180, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.30-8.25 (m, 1H), 8.13-8.08 (m, 1H), 7.98 -7.92 (m, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.49-3.18 (m, 2H), 2.53-2.34 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.17-2.11 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  192.8 (C), 155.7 (C), 154.0 (C), 153.3 (C), 137.7 (C), 135.0 (CH), 134.9 (C), 134.1 (CH), 129.4 (C), 129.2 (2 $\times$ CH), 129.1 (C), 128.0 (CH), 127.8 (2 $\times$ CH), 127.2 (CH), 118.9 (C), 64.6 (CH), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**13-(4-chlorophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione**
**(3d)**

 Formule brute: **C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

 Masse molaire : **378.81 g/mole**

 Aspect du produit : **solide jaune**

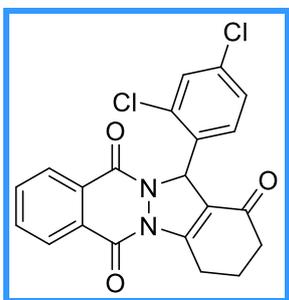
 T. fusion : **280-284°C**

 (Littérature. T. fusion= **272–273 °C**, [180])

 Rdt: **94%**
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3440, 2356, 1658, 1369, 1276, 1176, 698 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.31-8.23 (m, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 3.49-3.16 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  192.8 (C), 155.8 (C), 154.1 (C), 153.6 (C), 136.9 (C), 135.0 (CH), 134.2 (CH), 133.0 (C), 129.9 (2×CH), 129.5 (C), 129.0 (C), 128.6 (2×CH) 128.0 (CH), 127.2 (CH), 118.3 (C), 64.2 (CH), 36.8 (CH<sub>2</sub>), 24.5 (CH<sub>2</sub>), 22.3(CH<sub>2</sub>) ppm.

**13-(2,4-dichlorophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione**
**(3e)**

 Formule brute: **C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

 Masse molaire : **413.25 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion : **289-291°C**

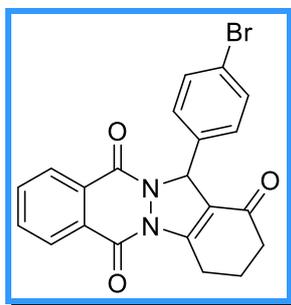
(Littérature. T. fusion=**274-275°C**, [179])

Rdt: **95%**

**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.31-8.27 (m, 1H), 8.18-8.13 (m, 1H), 7.83-7.76 (m, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 8.2 Hz, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.43-3.29 (m, 2H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H) ppm.

**13-(4-bromophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione**

**(3f)**



Formule brute: **C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **423.27 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion : **279-282°C**

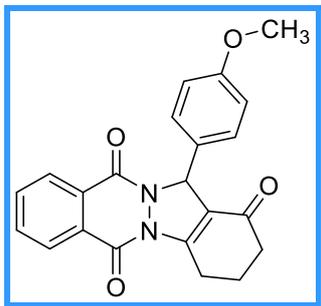
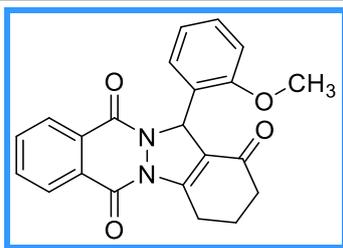
(Littérature. T. fusion= **279-282°C**, [181])

Rdt: **95%**

**IR (KBr) ν:** 3430, 2352, 1622, 1325, 1282, 1174, 840 cm<sup>-1</sup>.

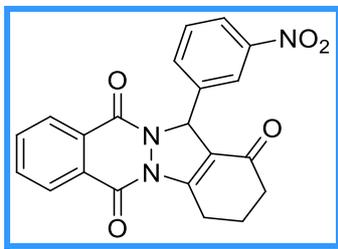
**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.40-8.35 (m, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 7.91-7.84 (m, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.41 (s, 1H), 3.64-3.38 (m, 2H), 2.51-2.46 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 192.6, 156.1, 154.4, 152.7, 135.4, 134.7, 2×133.8, 131.9, 2×129.0, 128.1, 127.8, 122.8, 119.1, 64.5, 36.9, 24.6, 22.3 ppm.

**13-(4-méthoxyphényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione****(3g)**Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**Masse molaire : **374.40 g/mole**Aspect du produit : **solide beige**T. fusion : **240-242°C**(Littérature. T. fusion= **254-255°C**, [181])Rdt : **95%****IR (KBr)  $\nu$ :** 3340, 2255, 1624, 1301, 1280, 827  $\text{cm}^{-1}$ .**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):**  $\delta$  8.26-8.21 (m, 1H), 8.14-8.06 (m, 1H), 7.82-7.78 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.52-3.19 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H) ppm.**13-(2-méthoxyphényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione****(3h)**Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**Masse molaire : **374.40 g/mole**Aspect du produit : **solide marron**T. fusion : **220-222°C**(Littérature. T. fusion=**276-277°C**, [180])Rdt: **91%**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.40-8.37 (m, 1H), 8.29-8.26 (m, 1H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.45 (dd,  $J = 7.3$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.02-6.84 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59-3.46 (m, 2H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.27-2.25 (m, 2H) ppm.

**13-(3-nitrophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3i)**



Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$

Masse molaire : **389.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion : **225-228 °C**

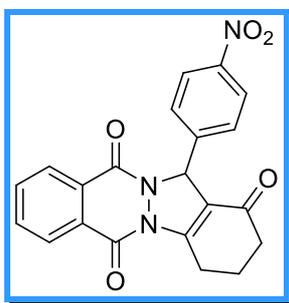
(Littérature. T. fusion= **228–230 °C**, [181])

Rdt: **93%**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.42-8.38 (m, 1H), 8.28-8.23 (m, 1H), 8.19-8.16 (m, 2H), 7.94-7.88 (m, 3H), 7.60-7.54 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.68-3.56 (m, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.6, 154.7, 153.3, 148.6, 138.6, 134.9, 134.4, 134.0, 129.7, 129.0, 128.7, 128.4, 127.8, 123.8, 121.6, 118.3, 104.22, 64.3, 36.8, 24.6, 22.3 ppm.

**13-(4-nitrophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3j)**



Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$

Masse molaire : **389.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion : **266-268°C**

(Littérature. T. fusion= **252-254°C**, [162])

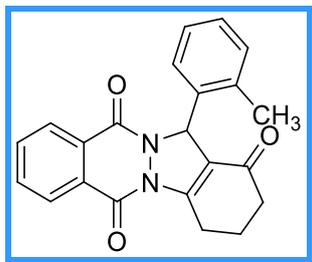
Rdt: **88%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3448, 2947, 1658, 1361, 1272, 1180, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.33-8.27 (m, 1H), 8.17 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.14-8.08 (m, 1H), 8.03-7.95 (m, 2H), 7.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 3.50-3.20 (m, 2H), 2.39-2.34 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  192.1 (C), 155.9 (C), 154.3 (C), 154.0 (C), 147.6 (C), 145.2 (C), 135.0 (CH), 134.3 (CH), 129.6 (C), 129.3 (2 $\times$ CH), 128.8 (C), 128.0 (CH), 127.3 (CH), 123.8 (2 $\times$ CH), 117.8 (C), 64.2 (CH), 36.7 (CH $_2$ ), 24.5 (CH $_2$ ), 22.3 (CH $_2$ ) ppm.

**13-(o-tolyl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3k)**



Formule brute: **C $_{22}$ H $_{18}$ N $_2$ O $_3$**

Masse molaire : **358.40 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **268°C**

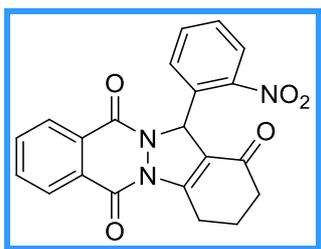
(Littérature. T. fusion= **252-254°C**, [162])

Rdt: **90%**

**IR (KBr)  $\nu$** : 3452, 2947, 1658, 1365, 1272, 1180, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  8.30-8.24 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.99-7.93 (m, 2H), 7.23-7.05 (m, 4H), 6.39 (s, 1H), 3.55-3.18 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  192.8 (C), 155.7 (C), 153.7 (C), 153.2 (C), 136.8 (C), 136.6 (C), 135.0 (CH), 134.2 (CH), 130.2 (CH), 129.4 (C), 129.0 (C), 128.1 (CH), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 126.8 (CH), 126.5 (CH), 120.0 (C), 61.2 (CH), 36.8 (CH $_2$ ), 24.4 (CH $_2$ ), 22.4 (CH $_2$ ), 19.4 (CH $_3$ ) ppm.

**13-(2-nitrophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3l)**


Formule brute:  $C_{21}H_{15}N_3O_5$

Masse molaire : **389.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion : **220-222°C**

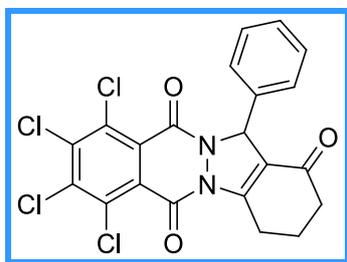
(Littérature. T. fusion= **248-250°C**, [181])

Rdt: **94%**

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.29-8.27 (m, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 8.00-7.96 (m, 3H), 7.70 (dd,  $J = 7.8$  Hz,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 7.62 (td,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.44-3.23 (m, 2H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.7 (C), 155.8 (C), 154.4 (C), 154.2 (C), 149.2 (C), 136.6 (CH), 135.0 (CH), 134.3 (CH), 131.8 (C), 129.7 (CH), 129.6 (C), 128.8 (C), 128.0 (CH), 127.2 (CH), 125.8 (CH), 124.8 (CH), 117.5 (C), 59.2 (CH), 36.7 (CH $_2$ ), 24.5 (CH $_2$ ), 22.2 (CH $_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{21}H_{16}N_3O_5$ : 390.1084; trouvé: 390.1085.

**7,8,9,10-tétrachloro-13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3m)**


Formule brute:  $C_{21}H_{12}Cl_4N_2O_3$

Masse molaire : **482.14 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **283°C**

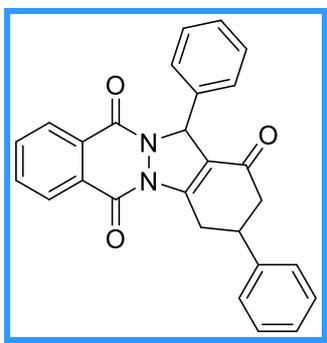
Rdt: 17%

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3436, 1751, 1299, 1103, 732  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  7.43-7.41 (m, 2H), 7.26 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 5.02 (s, 1H), 2.71-2.63 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H), 1.65-1.72 (m, 2H) ppm

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  195.7 (C), 161.3 (C), 161.0 (C), 152.2 (C), 148.9 (CH), 146.1 (C), 140.5 (C), 140.0 (C), 139.7 (C), 129.9 (C), 128.4 (CH), 128.4 (CH), 127.2 (C), 126.6 (CH), 125.8 (C), 115.9 (C), 106.6 (C), 36.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 (CH), 23.7 ( $\text{CH}_2$ ), 20.5 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**3,13-diphényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3n)**



Formule brute:  $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$

Masse molaire : 420.47 g/mole

Aspect du produit : solide jaune verdâtre

T. fusion : 173-175°C

Rdt: 50%

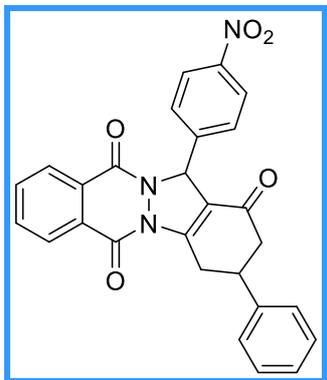
**IR (ATR)  $\nu$ :** 3430, 2340, 1692, 1367, 1261, 1105, 763  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.28-8.24 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.98-7.95 (m, 2H), 7.53 (dd,  $J = 8.4$  Hz,  $J = 1.4$  Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 6H), 6.31 (s, 1H), 3.88-3.83 (m, 1H), 3.64-3.60 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.85-2.78 (m, 1H), 2.51-2.44 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  191.2 (C), 155.5 (C), 153.7 (C), 152.2 (C), 142.8 (C), 137.5 (C), 134.6 (CH), 133.8 (CH), 128.9 (C), 128.6 (2 $\times$ CH), 128.2 (2 $\times$ CH), 128.0 (CH), 127.5 (2 $\times$ CH), 127.1 (2 $\times$ CH), 126.9 (CH), 126.8 (CH), 118.4 (C), 64.4 (CH), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 (CH), 31.7 ( $\text{CH}_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ : 421.1547; trouvé: 421.1548.

**13-(4-nitrophényl)-3-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3o)**



Formule brute:  $C_{27}H_{19}N_3O_5$

Masse molaire : **465.47 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **250-252°C**

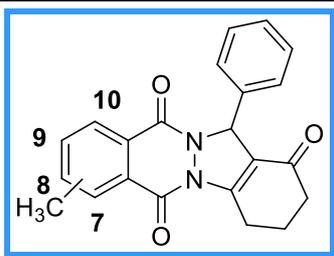
Rdt: **50%**

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.29-8.27 (m, 1H), 8.19 (dd,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 1.8$  Hz, 2H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.99-7.96 (m, 2H), 7.88 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.38 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.30 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.32-3.24 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.51-2.45 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  191.2 (C), 155.6 (C), 153.9 (C), 152.9 (C), 147.2 (C), 144.8 (C), 142.6 (C), 134.7 (CH), 133.9 (CH), 129.1 (C), 128.9 (2×CH), 128.6 (2×CH), 128.4 (C), 127.6 (CH), 127.1 (2×CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 123.3 (2×CH), 117.4 (C), 63.7 (CH), 43.1 (CH $_2$ ), 39.7 (CH), 31.6 (CH $_2$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{27}H_{20}N_3O_5$ : 466.1397; trouvé: 466.1405.

**10ou7-méthyl-13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3p)**



Formule brute:  $C_{22}H_{18}N_2O_3$

Masse molaire : **358.40 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion : **213-215°C**

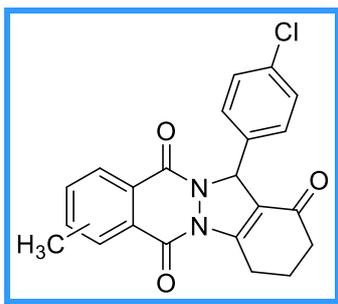
Rdt: **91%**

**IR (ATR)  $\nu$ : 3342, 2308, 1624, 1346, 1269, 1178, 833  $\text{cm}^{-1}$ .**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.14-7.89 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 3.29-3.11 (m, 2H), 2.5 (s, 3H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.19-2.14 (m, 2H) ppm.**

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  192.1, 155.3, 153.7, 152.3, 145.4, 144.3, 136.6, 135.2, 134.2, 128.4,  $2 \times 128.0$ , 127.6,  $2 \times 126.9$ , 126.0, 118.5, 64.2, 36.4, 23.9, 21.7, 21.3 ppm.**

**10ou7-méthyl-13-(4-chlorophényl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3q)**



Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **392.84 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion : **122-124 °C**

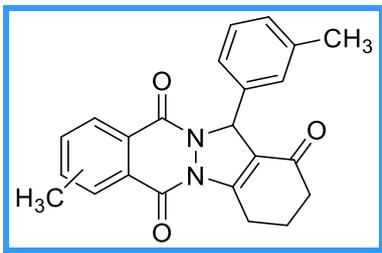
Rdt: **89%**

**IR (ATR)  $\nu$ : 3421, 2350, 1624, 1301, 1282, 837  $\text{cm}^{-1}$ .**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.14-8.00 (m, 1H), 7.99-7.90 (m, 1H), 7.61 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.33 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.39-2.29 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 2H) ppm.**

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  192.1, 155.3, 153.8, 152.5, 145.5, 144.4, 135.2, 134.3, 133.3,  $2 \times 128.4$ ,  $2 \times 128.2$ , 127.5, 126.9, 125.8, 118.1, 63.6, 36.3, 23.9, 21.7, 21.3 ppm.**

**10ou7-méthyl-13-(m-tolyl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3r)**



Formule brute:  $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Masse molaire : **372.42 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

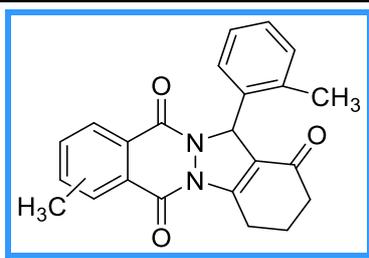
T. fusion : **196-198°C**

Rdt: **90%**

**RMN  $^1H$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.26-8.07 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.29-7.21 (m, 3H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.39-3.29 (m, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.49 (s, 3H), 2.48-2.45 (m, 2H), 2.30-2.23 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.2, 155.5, 153.8, 152.2, 145.5, 144.3, 137.6, 136.4, 135.2, 134.3, 128.9, 128.0, 127.6, 127.0, 126.1, 123.9, 118.9, 64.3, 36.4, 24.0, 21.8, 21.5, 21.0 ppm.

**10ou7-méthyl-13-(o-tolyl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3s)**



Formule brute:  $C_{23}H_{20}N_2O_3$

Masse molaire : **372.42 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

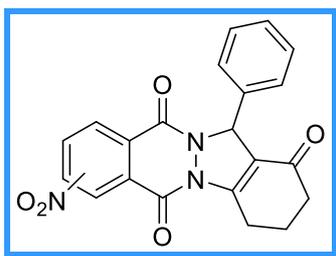
T. fusion : **238-240°C**

Rdt: **88%**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.13-8.01 (m, 1H), 7.96-7.82 (m, 1H), 7.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 4H), 6.38 (s, 1H), 3.27-3.19 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.17-2.15 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.0, 155.2, 153.2, 152.2, 145.4, 144.2, 136.4, 135.6, 135.2, 134.2, 129.8, 128.3, 127.4, 126.7, 126.0, 125.4, 119.7, 60.7, 36.4, 23.9, 21.8, 21.4, 18.9 ppm.

**10ou7-nitro-13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione  
(3t)**



Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_5$

Masse molaire : **389.37 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

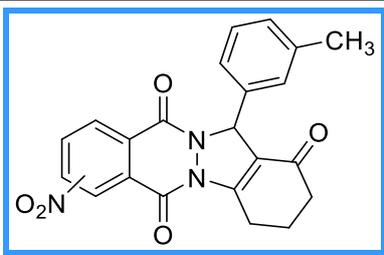
T. fusion : **202-204 °C**

Rdt:**90%**

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.97-7.83 (m, 1H), 8.60-8.56 (m, 1H), 8.51-8.33 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 2H), 7.30-7.19 (m, 3H), 6.34 (s, 1H), 3.31-3.19 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  192.0, 153.7, 152.0, 150.6, 150.2, 135.7, 133.0, 132.7, 130.2, 129.3, 2 $\times$ 128.2, 2 $\times$ 127.2, 122.8, 122.2, 119.5, 64.8, 36.4, 23.8, 21.7 ppm.

**10ou7-nitro-13-(m-tolyl)-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione (3u)**



Formule brute:  $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$

Masse molaire : **403.39 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion : **229-230 °C**

Rdt: **87%**

**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 8.95-7.81 (m, 1H), 8.61-8.57 (m, 1H), 8.51-8.32 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 3H), 7.1-6.96 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.51-2.35 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.21-1.85 (m, 2H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 192.0, 153.7, 151.9, 150.6, 137.5, 135.9, 132.8, 130.3, 129.9, 129.3, 128.9, 128.0, 127.6, 124.3, 122.7, 122.2, 119.2, 64.8, 36.4, 23.9, 21.7, 21.0 ppm.

## Références bibliographiques:

- [1] E. Ruijter, R. Scheffelaar, R. V. A. Orru, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50*, 6234.
- [2] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**.
- [3] H. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 54282.
- [4] (a) A. Domling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3168; (b) M. Abdesheikhi, Z. Karimi-Jaberi, *J. Chem. Res.*, **2015**, *39*, 482; (c) M. S. Singh, S. Chowdhury, *RSC Advances.*, **2012**, *2*, 4547.
- [5] N. Elders, D. van der Born, L. J. D. Hendrickx, B. J. J. Timmer, A. Krause, E. A. Janssen, F. J. J. de Kanter, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Angew. Chem.*, **2009**, *121*, 5970; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 5856.
- [6] A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, *75*, 27.
- [7] D. Enders, J. P. Shilvock, *Chem. Soc. Rev.*, **2000**, *29*, 359.
- [8] S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5634.
- [9] J. Wang, X. Liu, X. Feng, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 6947.
- [10] H. Ishitani, S. Komiyama, Y. Hasegawa, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 762.
- [11] J. Huang, E. J. Corey, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 5027.
- [12] C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron-Asymmetry.*, **2007**, *18*, 569.
- [13] X. H. Cai, B. Xie, *ARKIVOC.*, **2014**, 205.
- [14] J. T. Kuethe, D. R. Gauthier, G. L. Beutner, N. Yasuda, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7469.
- [15] (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, *215*, 1; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 1474.
- [16] C. Allais, J.-M. Grassot, J. Rodriguez, T. Constantieux, *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 10829.
- [17] (a) R. Miri, A. Mehdipour, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8329; (b) M. Kawase, A. Shah, H. Gaveriya, N. Motohashi, H. Sakagami, A. Varga, J. Molnar, *Bioorg. Med. Chem.*, **2002**, *10*, 1051.
- [18] T. Suresh, S. K. Swamy, V. M. Reddy, *Indian J. Chem.*, **2007**, *46*, 115.
- [19] A. K. Ogawa, C. A. Willoughby, R. Bergeron, K. P. Ellsworth, W. M. Geissler, R. W. Myers, J. Yao, G. Harris, K. T. Chapman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2003**, *13*, 3405.
- [20] G. Tenti, J. Egea, M. Villarroya, R. Leon, J. C. Fernandez, J. F. Padin, V. Sridharan, M. T. Ramos, J. C. Menendez, *Med.Chem.Comm.*, **2013**, *4*, 590.
- [21] A. Heydari, S. Khaksar, M. Tajbakhsh, H. R. Bijanzadeh, *J. Fluorine Chem.*, **2009**, *130*, 609.

- [22] R. Şimşek, C. Şafak, K. Erol, Ş. Ataman, M. Ülgen, A. Linden, *Arzneim.-Forsch.*, **2003**, 53, 159.
- [23] (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1893**, 23, 360; (b) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.*, **1891**, 21, 497; (c) P. Biginelli, *Chem. Ber.*, **1891**, 24, 1317.
- [24] G. G. O. Alvim, E. N. da Silva Júnior, B. A. D. Neto, *RSC Adv.*, **2014**, 4, 54282.
- [25] C. O. Kappe, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 879
- [26] I. Capanec, M. Litvić, A. Bartolinčić, M. Lovrić, *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 4275.
- [27] C. O. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.*, **2000**, 35, 1043.
- [28] A. Fatima, T. C. Braga, L. S. Neto, B. S. Terra, B. G. F. Oliveira, D. L. Silva, L. V. J. Modolo, *Adv. Res.*, **2015**, 6, 363.
- [29] (a) M. A. Arnold, K. A. Day, S. G. Duron, D. Y. Gin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 13255; (b) Z. D. Aron, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 3380.
- [30] K. L. Dhumaskar, S. N. Meena, S. C. Ghadi, S. G. Tilve, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 2897.
- [31] R. Chikhale, S. Menghani, R. Babu, R. Bansode, G. Bhargavi, N. Karodia, M. V. Rajasekharan, A. Paradkar, P. Khedekar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 96, 30.
- [32] U. Rashid, R. Sultana, N. Shaheen, S. F. Hassan, F. Yaqoob, M. J. Ahmad, F. Iftikhar, N. Sultana, S. Asghar, M. Yasinzai, F. L. Ansari, N. A. Qureshi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2016**, 115, 230.
- [33] A. R. Gholap, K. S. Toti, F. Shirazi, M. V. Deshpande, K. V. Srinivasan, *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 10214.
- [34] B. R. Prashantha Kumar, G. Sankar, R. B. Nasir Baig, S. Chandrashekar, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 4192.
- [35] K. Folkers, T. B. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1933**, 55, 3784.
- [36] F. S. Sweet, J. D. Fissekis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, 95, 8741.
- [37] (a) C. O. Kappe, *J. Org. Chem.*, **1997**, 62, 7201 ; (b) H. Nagarajaiah, A. Mukhopadhyay, J. N. Moorthy, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 5135. [38] J. G. Ma, J. M. Zhang, H. H. Jiang, W. Y. Ma, J. H. Zhou, *Chin. Chem. Lett.*, **2008**, 19, 375.
- [39] P. Sharma, N. Rane, V. K. Gurram, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, 14, 4185.
- [40] P. Sharma, A. Kumar, N. Rane, V. Gurram, *Tetrahedron.*, **2005**, 61, 4237.
- [41] M. Ashok, B. S. Holla, N. S. Kumari, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42, 380.
- [42] P. Mizar, B. Myrboh, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5283.
- [43] C. Mannich, W. Krösche, *Arch. Pharm.*, **1912**, 250, 647.
- [44] C. de Graaff, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 3969.

- [45] D. B. C. Martin, L. Q. Nguyen, C. D. Vanderwal, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 17.
- [46] G. Sirasani, T. Paul, W. Jr. Dougherty, S. Kassel, R. B. Andrade, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3529.
- [47] (a) M. C. de la Torre, M. A. Sierra, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 160; (b) F. A. Davis, N. Theddu, P. M. Gaspari, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1647.
- [48] M. Arend, B. Westermann, N. Risch, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 1044.
- [49] M. Ashok, B.S. Holla, B. Poojary, *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, *42*, 1095.
- [50] B. S. Holla, K. N. Poojary, B. S. Rao, M. K. Shivananda, *Eur. J. Med. Chem.*, **2002**, *37*, 511.
- [51] K. Walczak, A. Gondela, J. Suwin'ski, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 849.
- [52] M. Amir, K. Shikha, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, *39*, 535.
- [53] (a) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 126. (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 181.
- [54] A. Dömling, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 17.
- [55] A. R. Kazemizadeh, A. Ramazani, *Curr. Org. Chem.*, **2012**, *16*, 418.
- [56] T. Saegusa, N. Taka-ishi, H. Fujii, *Tetrahedron.*, **1968**, *24*, 3795.
- [57] L. Banfi, R. Riva, *The Passerini Reaction in Organic Reactions*; Vol. 65 (Eds.: L.E. Overman), Wiley: États-Unis, **2005**.
- [58] M. Paravidino, R. Scheffelaar, R. F. Schmitz, F. J. J. de Kanter, M. B. Groen, E. Ruijter, R. V. A. Orru, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 10239.
- [59] F. Sarabia, S. Chammaa, A. S. Ruiz, L. M. Ortiz, F. J. Herrera, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, *11*, 1309.
- [60] O. Kreye, T. Tóth, M. A. R. Meier, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 1790.
- [61] (a) H. Bergs, *German patent* 566,094 (May 26, **1929**); *Chem. Abstract.*, **1993**, *27*, 1001; (b) H. T. Bucherer, V. A. Lieb, *J. prakt. Chem.*, **1934**, *141*, 5.
- [62] E. Ware, *Chem. Rev.*, **1950**, *46*, 403.
- [63] M. Meusel, M. Gütschow, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2004**, *36*, 391.
- [64] F. Nique, S. Hebbe, C. Peixoto, D. Annot, J. -M. Lefrancois, E. Duval, L. Michoux, N. Triballeau, J. -M. Lemoullec, P. Mollat, M. Thauvin, T. Prange, D. Minet, P. Clement-Lacroix, C. Robin-Jagerschmidt, D. Fleury, D. Guédin, P. Deprez, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 8225.
- [65] J. C. Thenmozhiyal, P. T. -H. Wong, W. -K. Chui, *J. Med. Chem.*, **2004**, *47*, 1527.
- [66] Z. Iqbal, S. Ali, J. Iqbal, Q. Abbas, I. Z. Qureshi, S. Hameed, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 488.

- [67] A. A. Sallam, M. M. Mohyeldin, A. I. Foudah, M. R. Akl, S. Nazzal, S. A. Meyer, Y. -Y. Liu, K. A. El Sayed, *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 5295.
- [68] T. Maegawa, Y. Koutani, K. Otake, H. Fujioka, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 3384.
- [69] J. J. Li, *Bucherer–Bergs Reaction in Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, 5 Eds Wiley, **2014**.
- [70] C. Montagne, J. J. Shiers, M. Shipman, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 9207.
- [71] (a) F. Asinger, *Angew. Chem.*, **1956**, *68*, 413; (b) F. Asinger, *Angew. Chem.*, **1956**, *68*, 376.
- [72] F. Asinger, H. Offermanns, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1967**, *6*, 907.
- [73] F. Asinger, M. Thiel, *Angew. Chem.*, **1958**, *70*, 667.
- [74] R. P. Elander, *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, **2003**, *61*, 385.
- [75] S. Nakatani, K. Hidaka, E. Ami, K. Nakahara, A. Sato, J. -T. Nguyen, Y. Hamada, Y. Hori, N. Ohnishi, A. Nagai, T. Kimura, Y. Hayashi, Y. Kiso, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 2992.
- [76] W. M. Weigert, H. Offermanns, P. Scherberich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1975**, *14*, 330.
- [77] A. Bertamino, M. Soprano, S. Musella, M. R. Rusciano, M. Sala, E. Vernieri, V. D. Sarno, A. Limatola, A. Carotenuto, S. Cosconati, P. Grieco, E. Novellino, M. Illario, P. Campiglia, I. Gomez-Monterrey, *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5407.
- [78] J. C. Roberts, K. E. Koch, S. R. Detrick, R. L. Warters, G. Lubec, *Radiat. Res.*, **1995**, *143*, 203.
- [79] S. Rochat, J. -Y. de Saint Laumer, A. Chaintreau, *J. Chromatogr. A.*, **2007**, *1147*, 85.
- [80] (a) I. Ugi, R. Meyr, *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 2229; (b) I. Ugi, C. Steinbrück, *Chem. Ber.*, **1961**, *94*, 734.
- [81] I. A. O'Neil, *Isocyanides and their Heteroanalogues (RZC)*. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*; G. Pattenden, Ed.; Pergamon: Oxford, **2003**; Vol. 3, p 693.
- [82] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 8175.
- [83] P. Tempest, V. Ma, M. G. Kelly, W. Jones, C. Hulme, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4963.
- [84] J. H. Spatz, T. Bach, M. Umkehrer, J. Bardin, G. Ross, C. Burdack, J. Kolb, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48*, 9030.
- [85] K. Paulvannan, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1207.
- [86] J. Kolb, B. Beck, A. Dömling, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 6897.
- [87] N. A. Petasis, I. Akritopoulou, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 583.

- [88] N. R. Candeias, F. Montalbano, P. M. S. D. Cal, P. M. P. Gois, *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 6169.
- [89] N. Schlienger, M. R. Bryce, T. K. Hansen, *Tetrahedron.*, **2000**, *56*, 10023.
- [90] A. S. Voisin, A. Bouillon, J. -C. Lancelot, A. Lesnard, H. Oulyadi, S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 2165.
- [91] (a) A. Stütz, A. Georgopoulos, W. Granitzer, G. Petranyi, D. Berney, *J. Med. Chem.*, **1986**, *29*, 112; (b) H. Kanno, R. J. K. Taylor, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 7337.
- [92] P. L. Pauson, I. U. Khand, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1977**, *295*, 2.
- [93] J. Blanco-Urgoiti, L. Añorbe, L. Pérez-Serrano, G. Domínguez, J. Pérez-Castells, *Chem. Soc. Rev.*, **2004**, *33*, 32.
- [94] S. E. Gibson, N. Mainolfi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 3022.
- [95] R. Cabot, A. Lledó, M. Revés, A. Riera, X. Verdaguer, *Organometallics.*, **2007**, *26*, 1134.
- [96] M. Yamanaka, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 1703.
- [97] P. Magnus, L. M. Principe, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 4851.
- [98] N. Jeong, B. K. Sung, J. S. Kim, S. B. Park, S. D. Seo, J. Y. Shin, K. Y. In, Y. K. Choi, *Pure Appl. Chem.*, **2002**, *74*, 85.
- [99] B. A. Seigal, M. H. An, M. L. Snapper, *Angew. Chem.*, **2005**, *117*, 5009.
- [100] H. Bienaymé, K. Bouzid, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, *37*, 2234.
- [101] K. Groebke, L. Weber, F. Mehlin, *Synlett.*, **1998**, *6*, 661.
- [102] C. Blackburn, B. Guan, P. Fleming, K. Shiosaki, S. Tsai, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 3635.
- [103] S. Shaaban, B. F. Abdel-Wahab, *Mol. Divers.*, **2016**, *20*, 233.
- [104] C. Hulme, Y. -S. Lee, *Mol. Divers.*, **2008**, *12*, 1.
- [105] V. Z. Parchinsky, V. V. Koleda, O. Schuvalova, D.V. Kravchenko, M. Krasavin, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 6891.
- [106] (a) D. Bonne, M. Dekhane, J. Zhu, *Angew. Chem.*, **2007**, *119*, 2537; *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46*, 2485; (b) P. Janvier, X. Sun., H. Bienaymé, J. Zhu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 2560.
- [107] K. Gewald, E. Schinke, H. Böttcher, *Ber.* **1966**, *99*, 94.
- [108] Y. Huang, A. Dömling, *Mol Divers.*, **2011**, *15*, 3.
- [109] R. W. Sabnis, D. W. Rangnekar, N. D. Sonawane, *J. Heterocyclic Chem.*, **1999**, *36*, 333.
- [110] G. A. Eller, W. Holzer, *Molecules.*, **2006**, *11*, 371.

- [111] M. S. Abaee, A. Hadizadeh, M. M. Mojtahedi, M. R. Halvagar, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 1408.
- [112] (a) R. N. Castle, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Condensed Pyridazines Including Cinnolines and Phthalazines*, John Wiley & Sons, **2009**; (b) N. Haider, W. Holzer, In *Science of Synthesis*; Y. Yamamoto, Ed., Thieme: New York, **2004**; Vol. 16, p 315.
- [113] N. P. Shetgiri, B. K. Nayak, *Indian J. Chem. B.*, **2005**, 44B, 1267.
- [114] K. A. Menear, C. Adcock, R. Boulter, X. L. Cockcroft, L. Copesey, A. Cranston, K. J. Dillon, J. Drzewiecki, S. Garman, S. Gomez, H. Javaid, F. Kerrigan, C. Knights, A. Lau, V. M. Jr. Loh, I. T. Matthews, S. Moore, M. J. O'Connor, G. C. Smith, N. M. Martin, *J. Med. Chem.*, **2008**, 51, 6581.
- [115] J. S. Kim, H. J. Lee, M. E. Suh, H. Y. P. Choo, S. K. Lee, H. J. Park, C. Kim, S. W. Park, C. O. Lee, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, 12, 3683.
- [116] S. Demirayak, A. C. Karaburun, R. Beis, V. Balraju, K. Kasiram, R. K. Babu, J. Suresh, B. B. Lohray, V. B. Lohray, J. Iqbal, R. Rajagopalan, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**, 39, 1089.
- [117] G. R. Madhavan, R. Chakrabarti, S. K. B. Kumar, P. Misra, R. N. V. S Mamidi, *Eur. J. Med. Chem.*, **2001**, 36, 627.
- [118] M. Asif, *Curr. Med. Chem.*, **2012**, 19, 2984
- [119] D. S. Raghuvanshi, K. N. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 5702.
- [120] E. Lamera, S. Bouacida, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, A. Bouraiou, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 1305.
- [121] L. -Xu Ma, B. -Ri Cui, Y. Wu, J. -Chun Liu, X. Cui, L. -Ping Liu, H. -Ri Piao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 1737.
- [122] D. Habibi, N. Mahmoudi, O. Marvi, *Synth. Commun.*, **2007**, 37, 3165.
- [123] (a) B. Pouramiri, E. T. Kermani, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 1006; (b) T. Sheradsky, R. Moshenberg, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 5604.
- [124] R. Tayebee, M. Jomei, B. Maleki, M. K. Razi, H. Veisi, M. Bakherad, *J. Mol. Liq.*, **2015**, 206, 119.
- [125] D. C. Liu, G. H. Gong, C. X. Wei, X. J. Jin, Z. S. Quan, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 1576.
- [126] M. Sayyafi, M. Seyyedhamzeh, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *Tetrahedron.*, **2008**, 64, 2375.
- [127] A. V. Chate, P. K. Bhadke, M. A. Khande, M. A. Khande, J. N. Sangshetti, C. H. Gill, *Chin. Chem. Lett.*, **2017**, 28, 1577.
- [128] A. Hashemzadeh, M. M. Amini, R. Tayebee, A. Sadeghian, L. J. Durndell, M. A. Isaacs, A. Osatiashtiani, C. M. A. Parlett, A. F. Lee, *J. Mol. Catal.*, **2017**, 440, 96.

- [129] M. Abedini, F. Shirini, J. M. A. Omran, *J. Mol. Liq.*, **2015**, *212*, 405.
- [130] R. Tayebee, M. Jomei, B. Maleki, M. K. Razi, H. Veisi, M. Bakherad, *J. Mol. Liq.*, **2015**, *206*, 119.
- [131] M. Kidwai, A. Jahan, R. Chauhan, N. K. Mishra, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1728.
- [132] R. Tayebee, M. F. Abdizadeh, B. Maleki, E. Shahri, *J. Mol. Liq.*, **2017**, *241*, 447.
- [133] E. Mosaddegh, A. Hassankhani, *Catal. Commun.*, **2015**, *71*, 65.
- [134] A. R. Kiasat, S. Noorzadeh, M. Ghahremani, S. J. Saghanejad, *J. Mol. Struct.*, **2013**, *1036*, 216.
- [135] B. Afzalian, J. T. Mague, M. Mohamadi, S. Y. Ebrahimipour, B. P. amiri, E. T. Kermani, *Chinese. J. Catal.*, **2015**, *36*, 1101.
- [136] H. R. Shateria, M. Ghashang, M. Feyzi, *Appl. Catal., A.*, **2008**, *345*, 128.
- [137] R. Ghorbani-Vaghei, R. Karimi-Nami, Z. Toghraei-Semiromi, M. Amiri, M. Ghavidel, *Tetrahedron.*, **2011**, *67*, 1930.
- [138] P. S. V. Kumar, L. Suresh, G. V. P. Chandramouli, *J. Saudi Chem. Soc.*, **2017**, *21*, 306.
- [139] V. R. Mudumala, R. R. Chinthaparthi, T. J. Yeon, *Tetrahedron.*, **2014**, *70*, 3762.
- [140] R. Ghahremanzadeh, G. I. Shakibaei, A. Bazgir, *Synlett.*, **2008**, *8*, 1129.
- [141] M. R. Nabid, S. J. T. Rezaei, R. Ghahremanzadeh, A. Bazgir, *Ultrason. Sonochem.*, **2010**, *17*, 159.
- [142] G. M. Ziarani, N. H. Mohtasham, A. Badiei, N. Lashgari, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2014**, *61*, 990.
- [143] M. Kidwai, R. Chauhan, *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, *51*, 1689.
- [144] B. Maleki, S. B. N. Chalaki, S. S. Ashrafi, E. R. Seresht, F. Moeinpour, A. Khojastehnezhad, R. Tayebee, *Appl. Organometal. Chem.*, **2015**, *29*, 290.
- [145] A. Azarifar, R. Nejat-Yami, D. Azarifar, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2013**, *10*, 297.
- [146] A. Bashti, A. R. Kiasat, B. Mokhtari, *RSC Advances.*, **2015**, *5*, 25816.
- [147] D. S. Raghuvanshi, K. N. Singh, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 5702.
- [148] N. M. Shah, M. P. Patel, R. G. Patel, *J. Heterocyclic Chem.*, **2012**, *49*, 1310.
- [149] Y. Wan, C. Wang, X. -X. Zhang, J. Shi, S. -Y. Huang, G. -X. Liu, L. -F. Chen, L. -L. Zhao, H. -Y. Wang, H. Wu, *J. Heterocyclic Chem.*, **2014**, *51*, 77.
- [150] R. Ghorbani-Vaghei, S. Noori, Z. Toghraei-Semiromi, Z. Salimi, *RSC Advances.*, **2014**, *4*, 47925.
- [151] A. Khazaei, M. A. Zolfigol, F. Karimitabar, I. Nikokar, A. R. Moosavi-Zare, *RSC Advances.*, **2015**, *5*, 71402.
- [152] J. Davarpanah, A. R. Kiasat, *RSC Advances.*, **2015**, *5*, 7986.

- [153] X. N. Zhang, Y. X. Li, Z. H. Zhang, *Tetrahedron.*, **2011**, 67, 7426.
- [154] Q.-R. Zhang, X.-Q. Xue, P. He, K.-P. Shao, P.-J. Chen, Y.-F. Gu, J.-L. Ren, L.-H. Shan, H.-M. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 1236.
- [155] N. L. Drake, P. Jr. Allen, *Org. Synth.*, **1923**, 3, 17.
- [156] X. Fan, Y. He, L. Cui, S. Guo, J. Wang, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 673.
- [157] H. Kefayati, S. H. Amlashi, R. Kazemi-Rad, A. Delafrooz, *C. R. Chimie.*, **2014**, 17, 894.
- [158] R. Tayebee, M. Jomei, B. Maleki, M. K. Razi, H. Veisi, M. Bakherad, *J. Mol. Liq.*, **2015**, 206, 119.
- [159] B. Mirhosseini-Eshkevari, M. A. Ghasemzadeh, J. Safaei-Ghomi, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 7703.
- [160] H.-J. Wang, X.-N. Zhang, Z.-H. Zhang, *Monatsh. Chem.*, **2010**, 141, 425.
- [161] M. Soheilizad, M. Adib, S. Sajjadifar, *Monatsh. Chem.* **2014**, 145, 1353.
- [162] M. Abedini, F. Shirini, J. M.-A. Omran, *J. Mol. Liq.* **2015**, 212, 405.
- [163] M. A. Zolfigol, M. Mokhlesi, S. Farahmand, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2013**, 10, 577.
- [164] B. Atashkar, A. R. H. Gholami, B. Tahmasbi, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 3675.
- [165] J. M. Khurana, D. Magoo, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 7300.
- [166] L. Nagarapu, R. Bantu, H. B. Mereyala, *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, 46, 728.
- [167] A. B. Atar, S. D. Lee, B. G. Cho, D. W. Cho, D. W. Cho, Y. T. Jeong, *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, 42, 1707.
- [168] F. Shirini, M. S. N. Langarudi, O. Goli-Jolodar, O. Goli Jolodar, *Dyes Pigm.*, **2015**, 123, 186.
- [169] B. Atashkar, A. Rostami, H. Gholami, B. Tahmasbi, *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 3675.
- [170] M. A. Zolfigol, M. Mokhlesi, S. Farahmand, *J. Iran. Chem. Soc.*, **2013**, 10, 577.
- [171] I. Hannout, A. Islam, A. Elsharief, *Indian J. Chem. B.*, **1977**, 15, 112.
- [172] A. Najda-Bernatowicz, M. Lebska, A. Orzeszko, K. Kopanska, E. Krzywinska, G. Muszynska, M. Bretner, *Bioorganic Med. Chem.*, **2009**, 17, 1573.
- [173] F. Olmo, F. Gómez-Contreras, P. Navarro, C. Marín, M. J.R. Yunta, C. Cano, L. Campayo, D. Martín-Oliva, M. J. Rosales, M. Sánchez-Moreno, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 106,106.
- [174] H. D. K. Drew, R. F. Garwood, *J. Chem. Soc.*, **1939**, 836.
- [175] H. D. K. Drew, F. H. Pearman, *J. Chem. Soc.*, **1937**, 26.
- [176] C. Thiot, C. Mioskowski, A. Wagner, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2009, 3219.

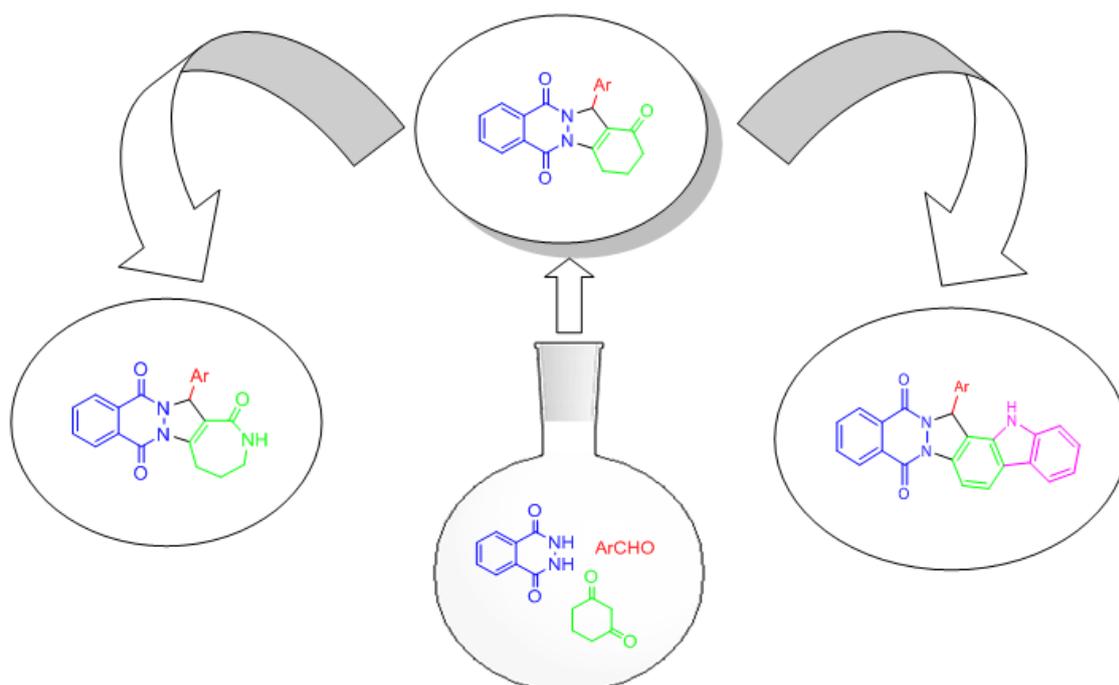
- [177] Y. Tamura, Y. Yoshimoto, K. Kunimoto, S. Tada, T. Tomita, T. Wada, E. Seto, M. Murayama, Y. Shibata, A. Nomura, K. Ohata, *J. Med. Chem.*, **1977**, *20*, 709.
- [178] H. R. Shaterian, M. Mohammadnia, *Res. Chem. Intermed.*, **2014**, *40*, 371.
- [179] L. Nagarapu, R. Bantu, H. B. Mereyala, *J. Heterocycl. Chem.*, **2009**, *46*, 728.
- [180] A. B. Atar, S. D. Lee, B. G. Cho, D. W. Cho, D. W. Cho, Y. T. Jeong, *Res. Chem. Intermed.*, **2016**, *42*, 1707.
- [181] O. Goli-Jolodar, F. Shirini, M. Seddighi, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2018**, *18*, 591.

---

## Chapitre II

Association d'une réaction simple à une RMC pour l'obtention de molécules d'intérêt biologique

---



## I. Introduction

Comme il a été évoqué dans le premier chapitre, les réactions multicomposants sont des méthodes de synthèse qui permettent d'accéder à la molécule cible poly fonctionnalisées par le couplage de trois composants ou plus en une seule étape [1]. Ainsi, la présence de ces fonctions permet alors de réaliser de nombreuses réactions pour fournir un large éventail de structures [2]. C'est pourquoi il est possible d'associer ces réactions à d'autres d'une manière monotopie ou séquentielle.

En effet, l'association des réactions multicomposants (RMC) à d'autres réactions constituent une puissante stratégie pour la synthèse rapide de divers composés hétérocycliques.

Lorsque les RMC utilisés sont suffisamment souples pour permettre l'incorporation d'une large gamme de groupes fonctionnels et que ces groupes fonctionnels sont choisis de manière à pouvoir utiliser diverses transformations post-RMC, les structures des composés accessibles sont considérablement augmentées, et une seule réaction multicomposants peut être utilisée pour générer des intermédiaires polyvalents pouvant être facilement transformés en diverses collections de composés [3].

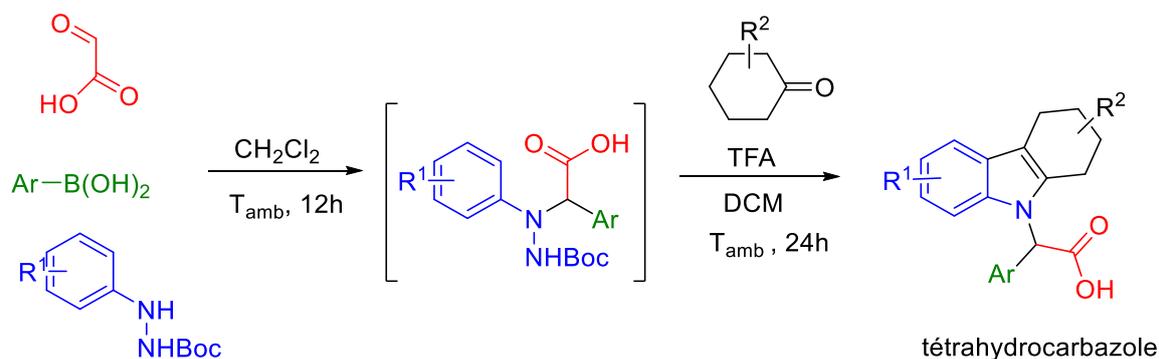
Beaucoup de travaux ont été réalisés par l'association des réactions à composants multiples à d'autres réactions dans le but d'élaborer de nouvelles méthodologies de synthèse plus efficaces, plus propres, plus sélectives et permettant l'obtention rapide de molécules relativement complexes.

Dans ce qui suit, nous exposons quelques exemples où une réaction classique a été associée à une réaction multicomposants afin d'obtenir des composés hétérocycliques de structure relativement complexes.

## II. Association d'une réaction simple à une RMC

### II.1. Association d'une réaction de synthèse d'indole de Fischer à la réaction de Petasis

Dans les travaux de D. Naskar et ses collaborateurs [4], la réaction de Petasis a été associée à une réaction de synthèse d'indole de Fischer. L'acide glyoxylique est mis en réaction avec l'acide phénylboronique et le phénylhydrazine dans le dichlorométhane à température ambiante. Après un temps de réaction de 12h, la cyclohexanone et l'acide trifluoroacétique (TFA) sont alors ajoutés. Cette séquence conduit au tétrahydrocarbazole correspondant (Schéma II.1). Les dérivés obtenus ont été ensuite criblés face à différentes cibles, pour détecter d'éventuelles activités biologiques.

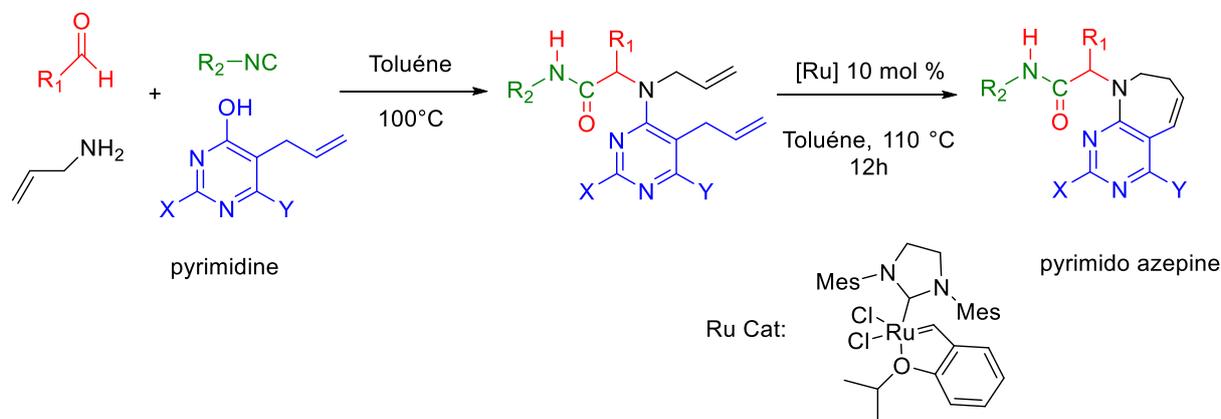


**Schéma II.1 :** Association réaction de Fischer à une Petasis

## II.2. Association d'une réaction métathèse / Isomérisation à une réaction de Ugi-Smiles

En 2005, El Kaïm et Grimaud ont publié une variante du couplage Ugi, appelée couplage Ugi-Smiles [5]. La particularité du procédé Ugi-Smiles réside dans la présence d'un groupement aryle déficient en électrons. En effet, un acide phénolique déficient en électrons remplace l'acide carboxylique normalement utilisé dans la réaction à 4 composantes de Ugi. La réaction Ugi-Smiles fonctionne bien avec une variété de phénols déficients en électrons, y compris des phénols hétérocycliques tels que les pyrimidines [6].

Lorsqu'un groupe allyle était incorporé à la pyrimidine, le produit formé subit une métathèse séquentielle de fermeture de cycle (MCR) et une isomérisation pour donner le dérivés pyrimido azepine correspondant (Schéma II.2)

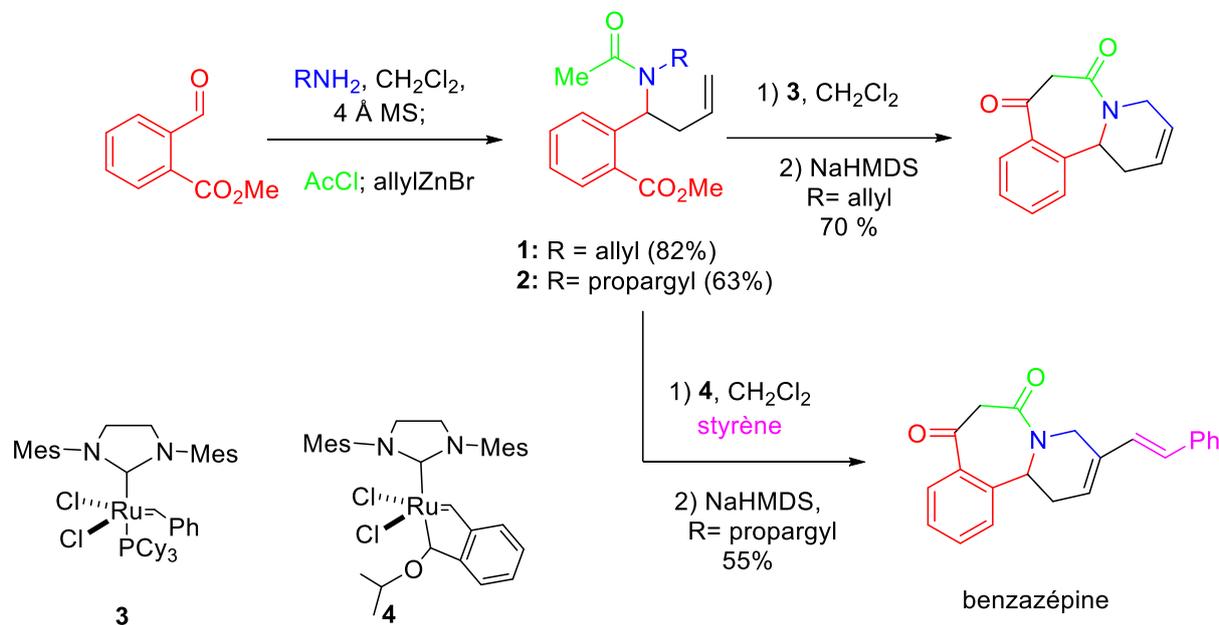


**Schéma II.2 :** Association réaction métathèse/Isomérisation à une Ugi-Smiles

## II.3. Association d'une réaction métathèse/cyclisation de Dieckmann à une réaction de Mannich

Une réaction basée sur une séquence réactionnelle : réaction de Mannich/réaction métathèse/cyclisation de Dieckmann a été rapporté pour la préparation des benzazépines.

Selon la réaction de Mannich, le 2-formylbenzoate de méthyle est condensé avec de l'allyle amine ou la propargylamine pour donner des imines intermédiaires qui ont été traitées successivement avec du chlorure d'acétyle et du bromure d'allylzinc pour fournir les intermédiaires **1** et **2**. La réaction se fait en « *one pot* » (Schéma II.3).



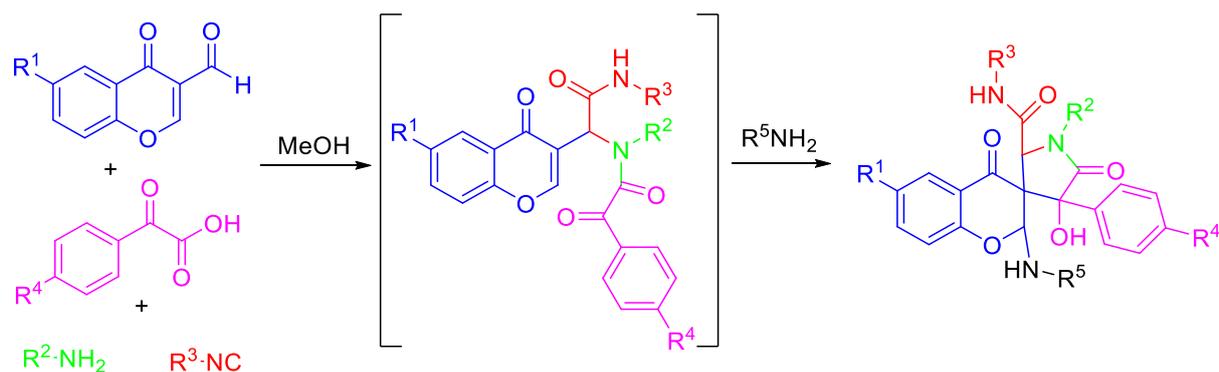
**Schéma II.3 :** Association réaction métathèse/cyclisation de Dieckmann à une réaction de Mannich

Le composé **1** a ensuite été converti en benzazépine via une réaction métathèse en utilisant le catalyseur de Grubbs **3**, suivi d'une cyclisation de Dieckmann.

Similairement, l'intermédiaire **2** a été transformé, via une métathèse croisée, catalysée par le catalyseur de Hoveyda-Grubbs **4** et dans laquelle le styrène a servi de cinquième composant, pour donner un intermédiaire qui est cyclisé par une réaction de Dieckmann pour donner le composé attendu [7].

#### II.4. Association d'une addition nucléophile conjuguée à une réaction de Ugi

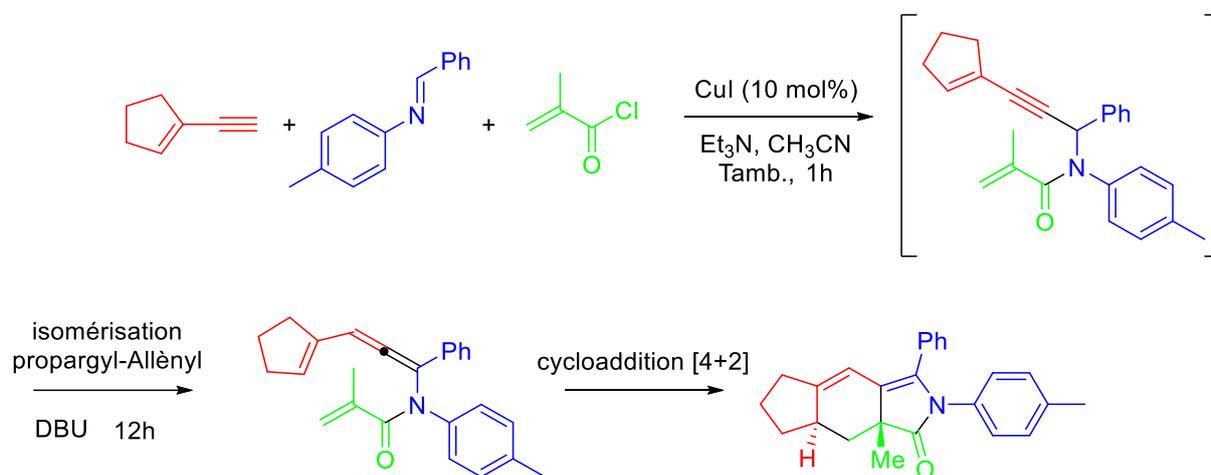
En 2009, S. Marcaccini et ses collaborateurs décrivent l'utilisation des formylchromones pour une préparation diastéréosélective des spiropyrrolidinochromanones hautement fonctionnalisés [8]. Ce processus séquentiel est une réaction de Ugi à 4 composants (formylchromones, amines, isocyanides et l'acide glyoxylique) suivie d'une addition nucléophile conjuguée d'amine. Cette addition provoque une cyclisation intramoléculaire conduisant à un cycle spiropyrrolidinique (Schéma II.4).



**Schéma II.4 :** Association réaction d'addition conjuguée à une réaction de Ugi

## II.5. Association d'une réaction d'isomérisation propargyl-Allényle /cyclisation [4 + 2] à un couplage multicomposants

Une réaction intéressante « *one-pot* » qui est constituée de trois étapes : réaction de couplage multicomposants, isomérisation propargyl-allényle et une réaction de cycloaddition [4+2], a été rapportée par J. Cao et X. Huang [9]. Cette réaction donne accès aux tétrahydro-1*H*-isoindolones différemment substitués à partir d'alcynes vinylique conjugués, imines et de chlorures d'acides  $\alpha,\beta$ -insaturés. L'avantage de cette réaction réside dans la création de plusieurs stéréocentres en une seule étape avec une diastéréosélectivité élevée (Schéma II.5).

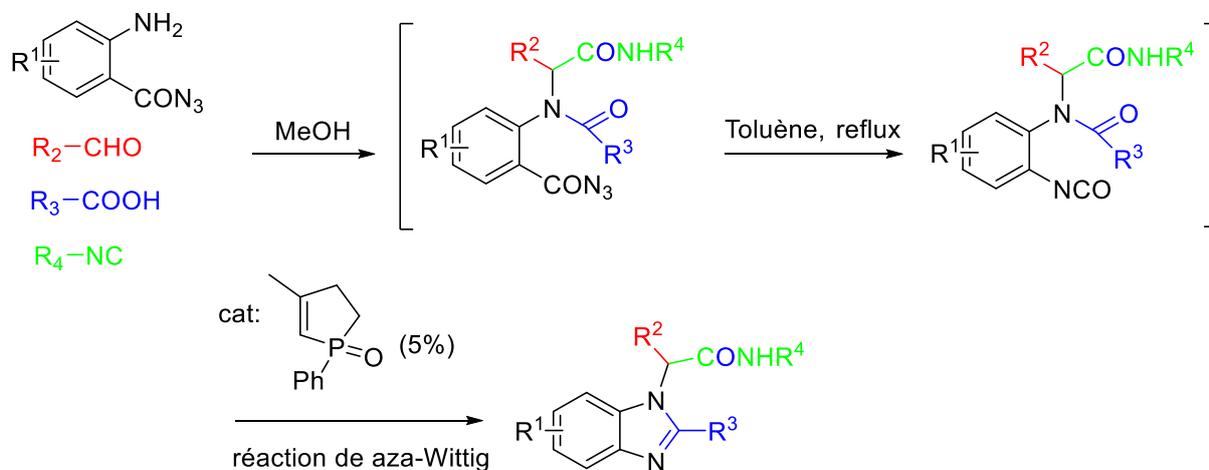


**Schéma II.5 :** Association isomérisation/cyclisation à une réaction multicomposants

## II.6. Association d'une réaction de aza-Wittig à une réaction de Ugi

L'association de différentes réactions à la réaction de Ugi constitue un outil puissant pour la synthèse de nombreuses molécules organiques, en particulier hétérocycliques. Une synthèse « *one-pot* » de benzimidazoles différemment substitués par une séquence Aza-Wittig/réaction de Ugi a été décrite par Y.-M. Yan [10]. La réaction entre l'azide 2-

aminobenzoyle, aldéhyde, acide carboxylique et l'isocyanide en présence d'oxyde de phospholène, donne la benzimidazole correspondante avec des bons rendements (Schéma II.6).



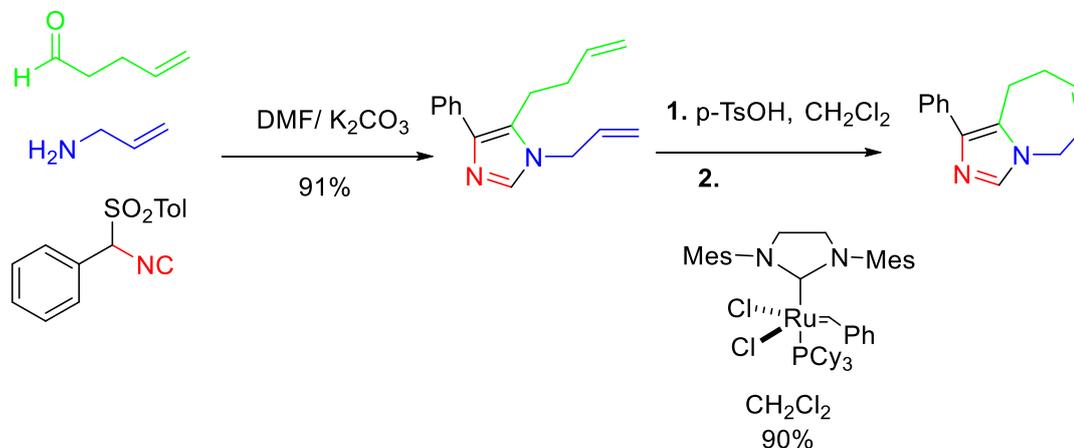
**Schéma II.6:** Association réaction d'aza-Wittig/Ugi

### II.7. Association d'une réaction métathèse à une réaction de Van Leusen

La synthèse d'imidazole de van Leusen est une réaction à trois composants impliquant la cycloaddition d'isocyanures de tosylméthyle (TosMIC) avec des imines dans des conditions de réaction douces [11]

En effet, la condensation du pentéanal avec de l'allylamine dans du DMF à la température ambiante génère l'imine correspondant in situ. L'ajout du TosMIC et du K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> donne l'intermédiaire imidazole de Van Leusen. Le mélange réactionnel est prétraité avec 1 équivalent de *p*-TsOH avant de le soumettre à l'étape suivante.

La réaction métathèse qui suit est activée par le catalyseur de Grubbs de deuxième génération est donne accès à un imidazole bicyclique condensé (Schéma II.7)



**Schéma II.7 :** Association réaction métathèse à une réaction de Van Leusen

### II.8. Association d'une cyclisation de Heck à une réaction de Ugi-Smiles

Une séquence couplage Ugi – Smiles / Heck a été réalisée par El Kaïm et ses collaborateurs. En effet, l'utilisation d'ortho-iodonitrophénol dans la réaction de Ugi-Smiles suivie d'une cyclisation de Heck donne un accès rapide au squelette indolique [12]. (Schéma II.8)

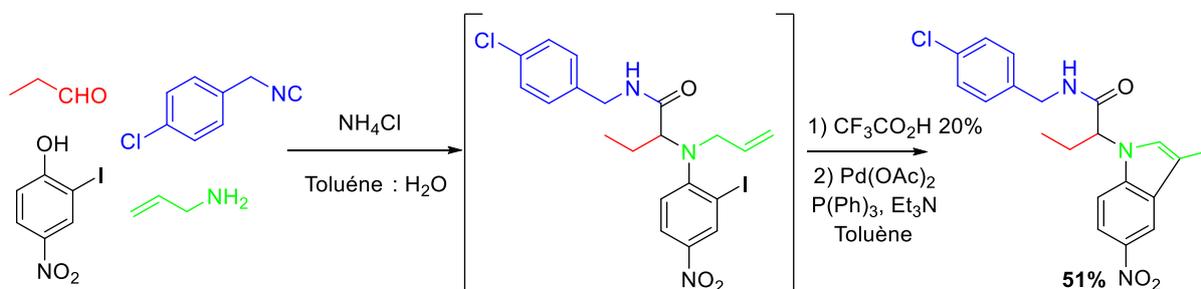


Schéma II.8 : Association isomérisation/Heck/Ugi-Smiles

### II.9. Association de la réaction de Wittig à une RMC d'isocyanide

Une réaction «one-pot» basée sur une séquence RMC/réaction de Wittig a été développée par L. Wang pour la préparation des 1*H*-isochromènes et des 1,2-dihydroisoquinoléines (Schéma II.9). La réaction de Passerini entre un sel de phosphonium, l'acide benzoïque et le *tert*-butyl isocyanide donne un intermédiaire qui se cyclise en présence de  $K_2CO_3$  pour donner le 1*H*-isochromène correspondant via une condensation de Wittig intramoléculaire. Cependant, en présence d'amine, la réaction de Ugi à 4 composants fournit un intermédiaire qui se cyclise, via une réaction de Wittig, pour donner un 1,2-dihydroisoquinoléine [13].

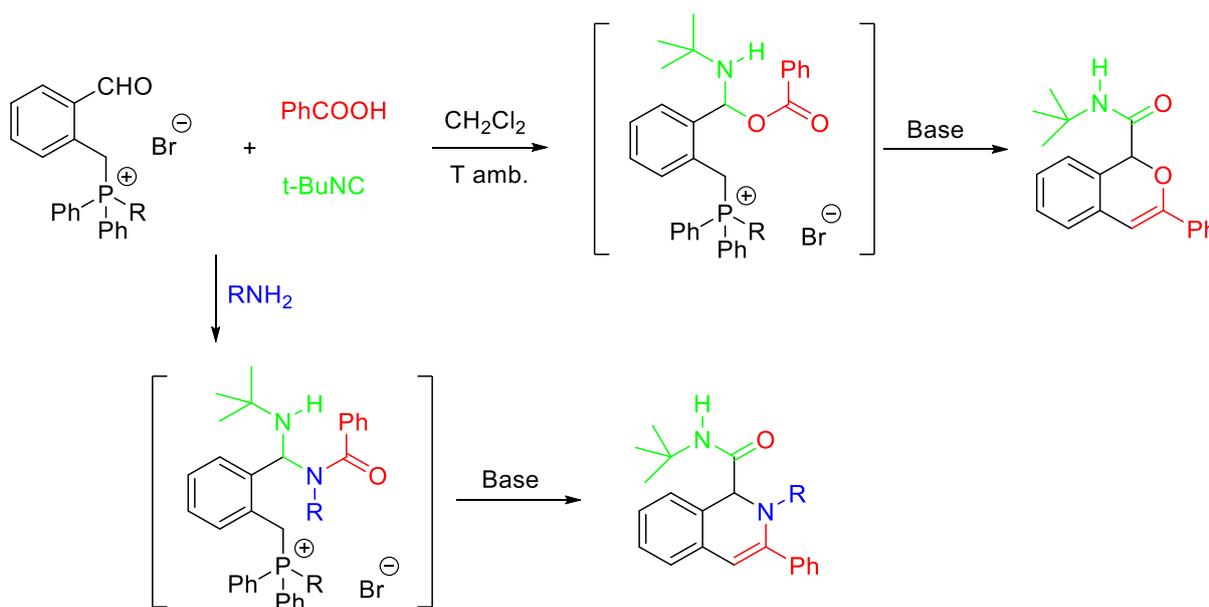
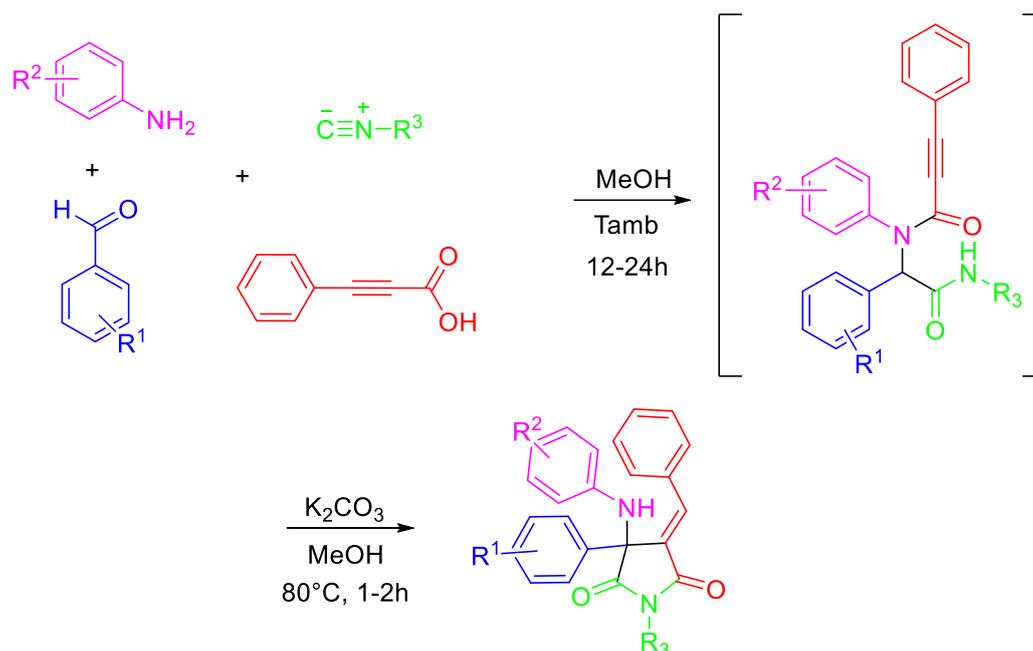


Schéma II.9: Association Wittig/passerini ou Ugi

### II.10. Association d'une cyclisation intramoléculaire à une réaction de Ugi

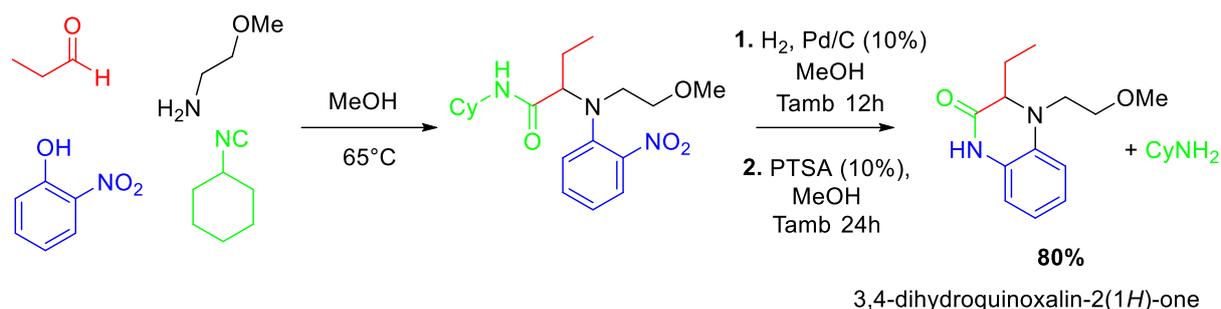
La réaction entre l'acide phénylpropiolique, l'aniline, le benzaldéhyde en présence de *tert*-butylisocyanide dans le méthanol, via une réaction de Ugi à 4 composants, donne l'intermédiaire N-phényl 2-alcynamide. L'intermédiaire non-isolé est convertit par la suite à la pyrrolidine-2,5-dione correspondante par l'ajout du  $K_2CO_3$  au mélange réactionnel via une réaction de cyclisation intramoléculaire [14]. Ces deux réactions (Ugi et cyclisation intramoléculaire) ont lieu dans le même récipient et constituent donc un procédé « *one-pot* » pour la synthèse des pyrrolidines (Schéma II.10).



**Schéma II.10** : Association cyclisation intramoléculaire à une réaction de Ugi

### II.11. Association d'une cyclisation à une réaction de Ugi-Smiles

La réaction Ugi-Smiles du propanaldéhyde, la 2-méthoxyéthylamine, l'isocyanure de cyclohexyle et l'ortho-nitrophénol donne un produit d'addition. Ce dernier est réduit en amine correspondante par l'hydrogène en présence du palladium (Schéma II.11). L'ajout d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique (10% en moles) dans du méthanol au mélange réactionnel donne le 3,4-dihydroquinoxalin-2(1*H*)-one avec un rendement de 80% [15].

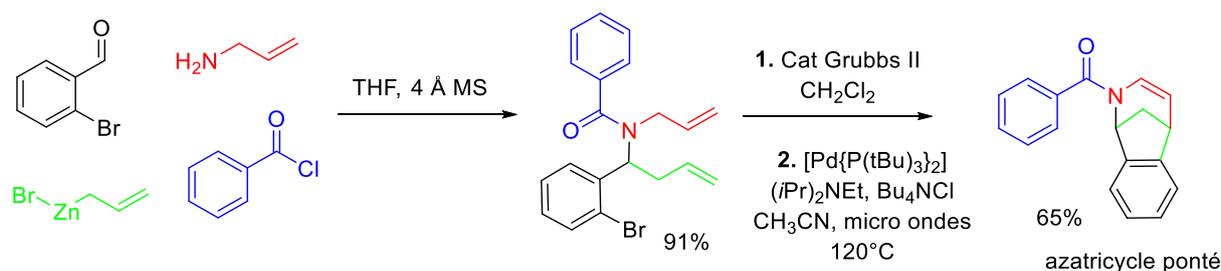


**Schéma II.11** : Association cyclisation à une réaction de Ugi-Smiles

## II.12. Association d'une réaction métathèse/ Heck à une réaction de Mannich

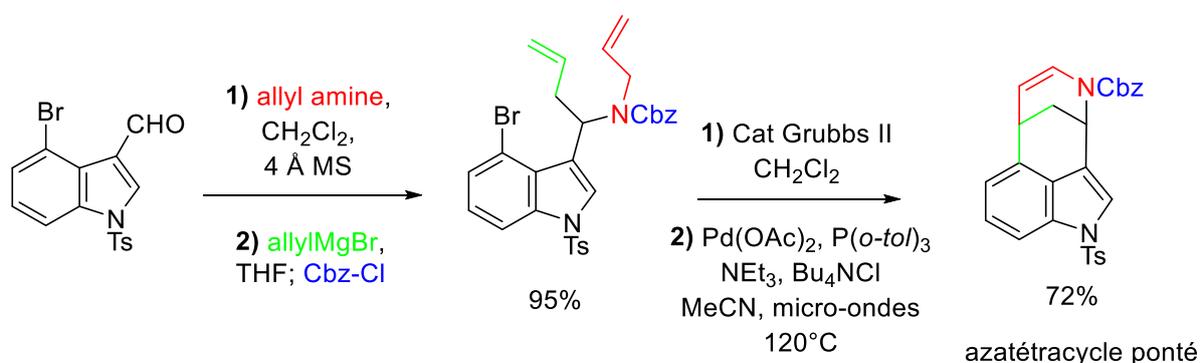
Une séquence réactionnel : réaction de Mannich/ réaction métathèse/ couplage de Heck a été rapporté par J. D. Sunderhaus et ses collaborateurs.

L'utilisation du 2-bromobenzaldéhyde dans la réaction de Mannich à 4 composantes conduit à une amide tertiaire qui est converti en dérivé azatricycle ponté via une métathèse en présence du catalyseur de Grubbs suivie d'une réaction de Heck (Schéma II.12) [7].



**Schéma II.12** : Association réaction métathèse/Heck à une réaction de Mannich

Dans une séquence similaire, l'indolecarboxaldéhyde protégé a été converti en azatétracycle ponté par succession de réaction : réaction de Mannich/réaction métathèse et réaction de Heck (Schéma II.13) [7].



**Schéma II.13** : Association réaction métathèse/cyclisation de Heck à une réaction de Mannich

### II.13. Association de la réaction de Heck à une réaction de Ugi

L'association de la réaction d'Ugi à une réaction de Heck est l'une des approches qui permet l'obtention d'isoquinoléine hautement fonctionnalisées en deux étapes (réaction de Ugi à quatre composants/ réaction de Heck intramoléculaire). Ce noyau est présent dans le squelette d'un certain nombre de produits naturels et réactifs thérapeutiques [16].

Dans la réaction à quatre composants de Ugi, le propène amine, le benzaldéhyde, l'acide benzoïque et l'isocyanure réagissent ensemble dans le MeOH à 25°C pour fournir le dérivé **2**. Ce dernier subit une réaction intramoléculaire catalysée par le Pd. Ce couplage organométallique permet d'avoir l'isoquinoléine correspondante (Schéma II.14).

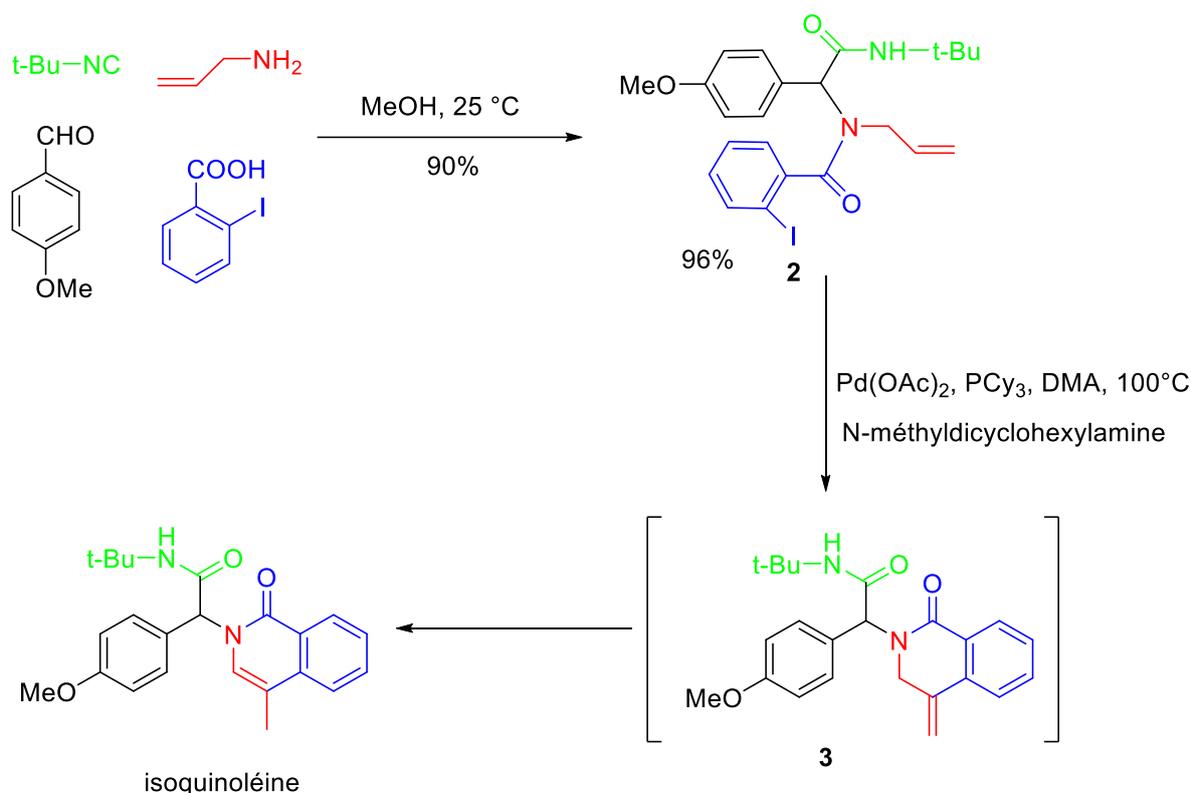


Schéma II.14 : Association réaction de Heck à une réaction d'Ugi

### II.14. Association d'une réaction métathèse/ Diels-Alder/ à une réaction de Ugi

Schreiber *et coll.* ont pu mettre au point une séquence réactionnelle permettant la synthèse de molécules structurellement très complexes par la combinaison d'une réaction de Ugi à une réaction de cycloaddition de Diels-Alder, suivie d'une réaction métathèse [17].

Cette méthodologie a permis la synthèse d'un polyhétérocycle contenant quatre cycles : deux à 5 chaînons, et deux à 7 chaînons, en seulement quatre étapes, et à partir de substrats de départ très simples (Schéma II.15).

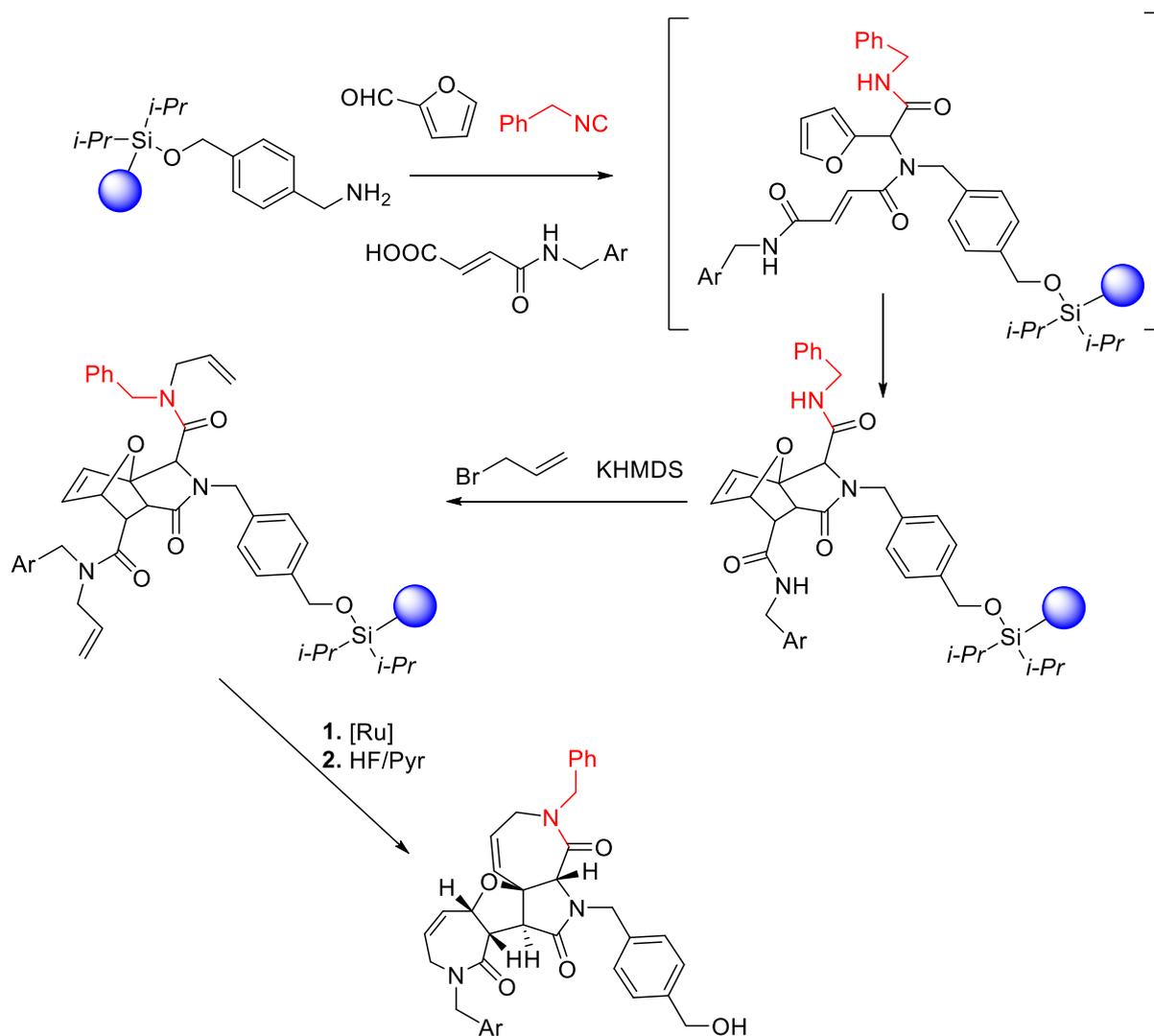


Schéma II.15 : Association réaction métathèse/Diels-Alder/Ugi

### II.15. Association d'une réaction de Heck à une réaction de Mannich

Dans cet exemple (réaction de Heck/ Mannich) le traitement de l'aldéhyde indolique avec le bis (triméthylsilyl)allylamine en présence de 10% en moles de TMSOTf donne une imine intermédiaire. Le traitement de cette imine « in situ » avec le chlorure d'acétyle et le silylcétène acétal, donne accès à un amide intermédiaire [7].

Le chauffage de ce dernier dans un four micro-ondes en présence de 10% de Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20% de PPh<sub>3</sub> et de la Et<sub>3</sub>N donne un mélange d'isomères polyhétérocyclique via la cyclisation de Heck avec des rendements de 85% et 12% (Schéma II.16).

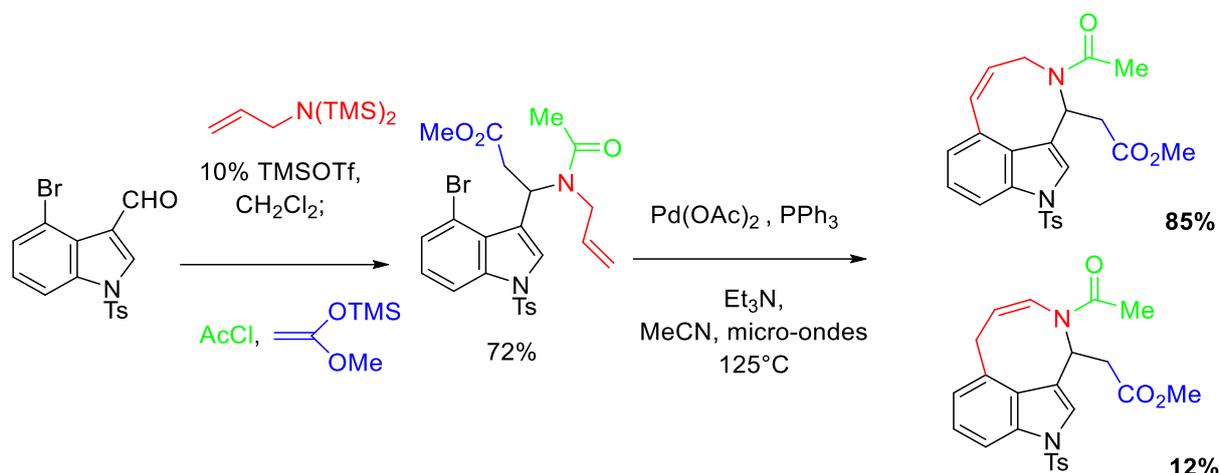


Schéma II.16 : Association réaction de Heck/Mannich

### II.16. Association d'une cyclisation radicalaire à une réaction de Ugi

La réaction de l'isovaléraldéhyde, l'allylamine, l'acide chloroacétique et l'isocyanure de *t*-butyle dans du méthanol à température ambiante, permet de donner le produit d'addition Ugi [18]. Ce dernier est converti en Ugi-xanthate par l'addition d'O-éthylxanthate de potassium au mélange réactionnel.

Le produit Ugi-xanthate conduit, par une réaction de cyclisation radicalaire en présence de 15% de peroxyde de dilauroyle au pyrrolidinone fonctionnalisée (Schéma II.17).

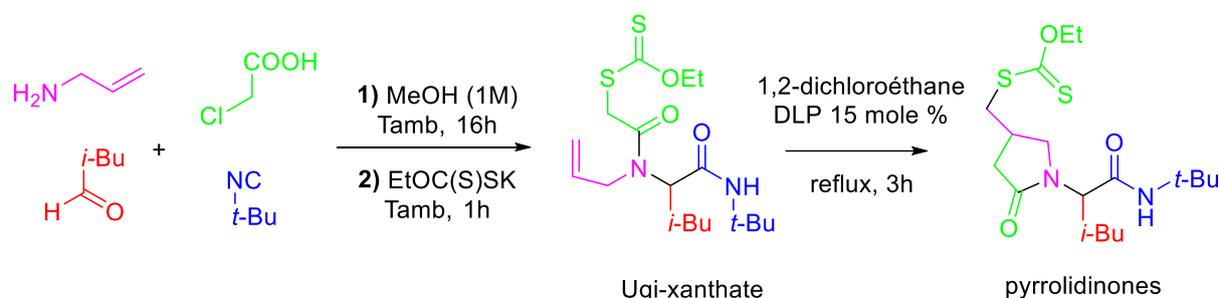


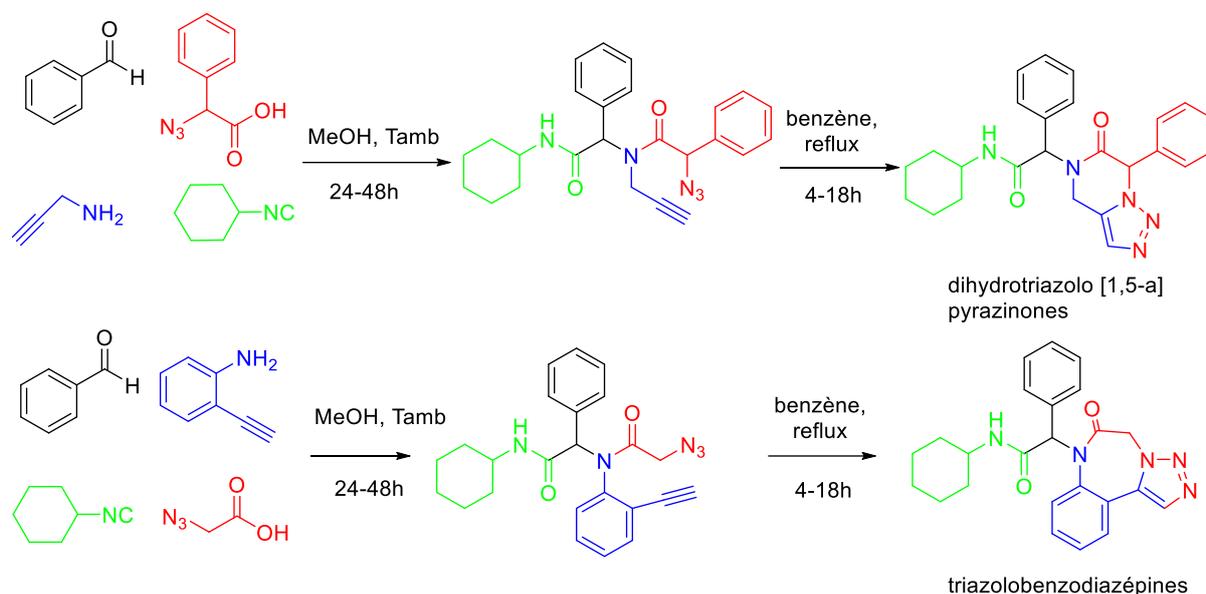
Schéma II.17 : Association de cyclisation radicalaire/Ugi

### II.17. Association d'une cyclo-addition [3 + 2] a une réaction de Ugi

Akritopoulou-Zanze et ses collaborateurs ont présenté une synthèse facile de dihydrotriazolo [1,5-*a*] pyrazinones et de triazolobenzodiazépines fusionnées selon la séquence suivante: réaction de Ugi / cycloaddition alcyne-azoture [19].

En effet, la réaction de l'acide carboxylique porteur d'une fonction azoture avec l'amine, l'aldéhyde et l'isocyanide selon la réaction de Ugi dans le méthanol à température ambiante permet de fournir les intermédiaires souhaités.

Les produits de Ugi chauffés à reflux dans le benzène ont permis d'obtenir les systèmes cycliques triazoliques attendu (Schéma II.18).



**Schéma II.18 :** Association de cyclo-addition [3+2]/Ugi

### II.18. Association d'une réaction aza-wittig à une réaction de Biginelli

La combinaison de la réaction de Biginelli avec une réaction aza-Wittig a été réalisée par W.-J. Li et ses collaborateurs pour faciliter l'accès à de nouveaux composés hétérocycliques azotés [20].

En effet, dans cette approche le dihydropyrimidinone azide obtenu à partir de la réaction de Biginelli catalysée par le chlorure de triméthylsilyl en présence de 2-azidobenzaldéhyde, de l'acétoacétate d'éthyle et de l'urée (ou thiourée) à la température ambiante, réagit avec de la triphénylphosphine pour donner l'imino-phosphorane. Une réaction tandem-aza-Wittig de l'imino-phosphore avec du CS<sub>2</sub> en présence de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, génère le pyrimido [1,6-c] quinazoline-4-ones souhaité (Schéma II.19).

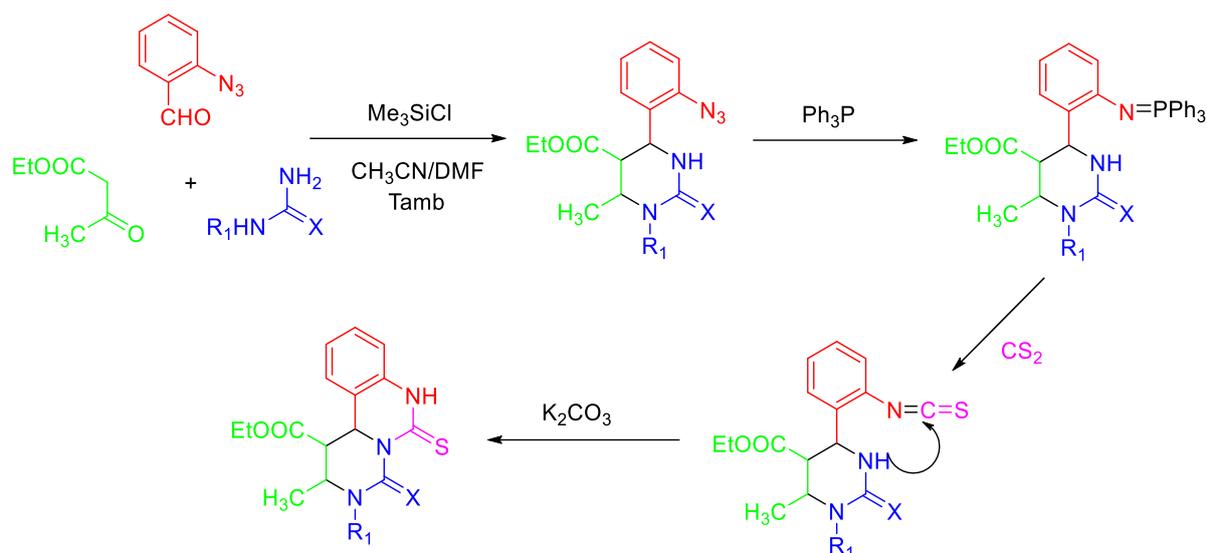


Schéma II.19 : Association de réaction aza-wittig/Biginelli

### II.19. Association d'un couplage à trois composants à une réaction de substitution

Une synthèse « *one-pot* » des dérivés benzopyraniques a été réalisée selon une séquence de deux réactions consécutives. Cette séquence consiste en une réaction de couplage à trois composants de 3-méthoxy-2-(triméthylsilyl)phényl trifluorométhanesulfonate, DMF et du dimédone, suivie d'une réaction de type  $S_N2'$  du composé intermédiaire avec le thiophénol (Schéma II.20). Cette réaction permet la formation de tétrahydro-1*H*-xanthen-1-one correspondant [21].

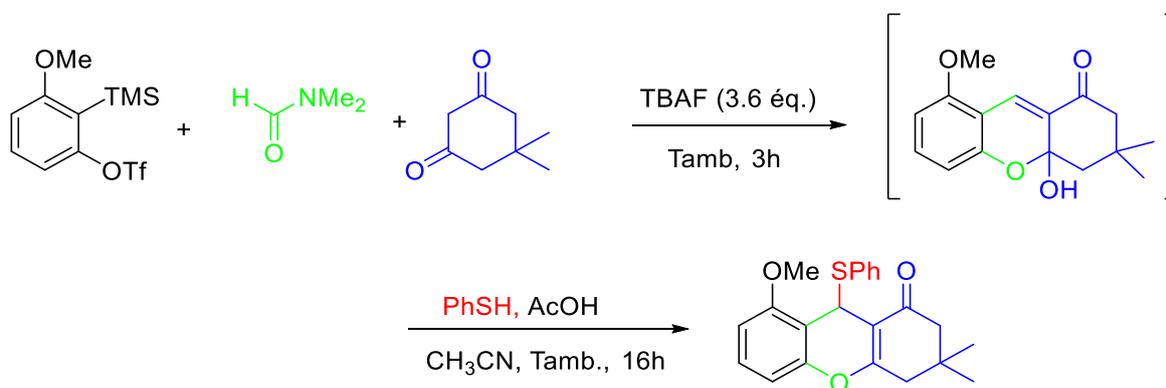
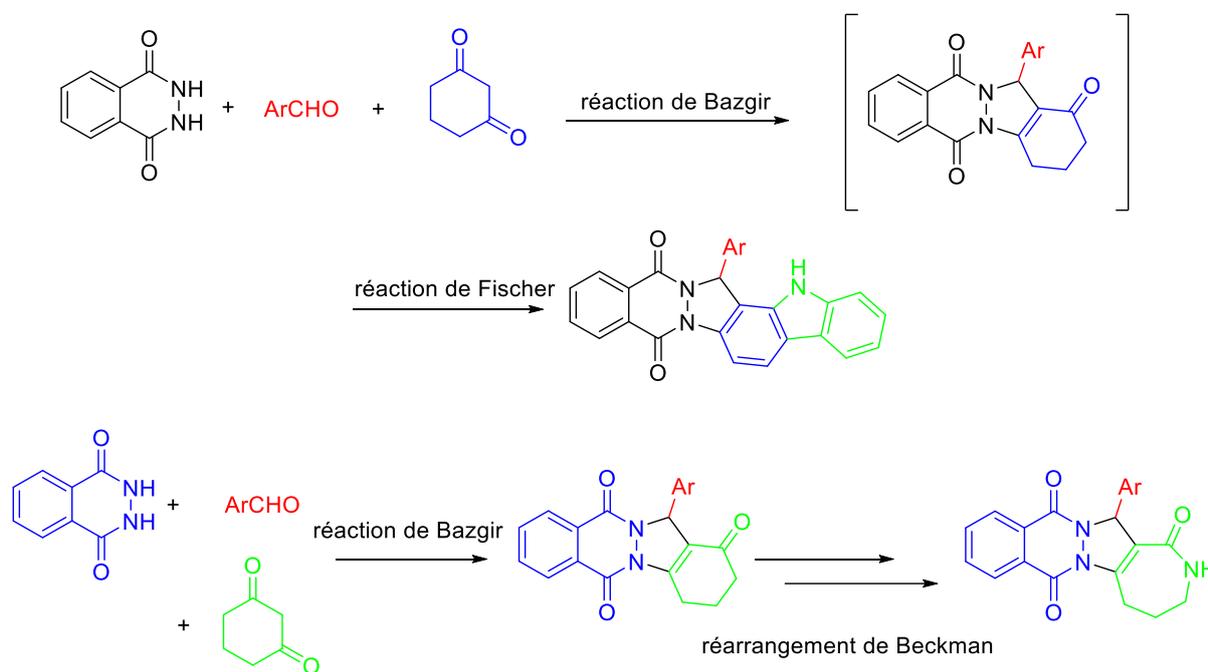


Schéma II.20 : Association substitution/couplage multicomposants

Dans l'objectif d'élaborer de nouveaux poly-hétérocycles potentiellement bioactifs, nous avons envisagé, dans ce chapitre, d'associer la réaction multicomposante de Bazgir [22] à d'autres réactions simples.

Dans une première partie, nous avons procédé à l'association de la réaction multicomposante de Bazgir à une réaction d'indolisation de Fischer [23].

Alors que dans une deuxième partie, nous avons envisagé d'associer la réaction multicomposante de Bazgir à une réaction de réarrangement de Beckman [24] (Schéma II.21).



**Schéma II.21** : Objectif du deuxième chapitre

### III. Résultats et discussion

#### III.1 Association de l'indolisation de Fischer à la réaction multicomposants de Bazgir

##### III.1.1. Préparation des dérivés de 16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione

Dans l'objectif d'obtenir des dérivés poly-hétérocycliques originaux potentiellement actifs possédant dans leurs structures un noyau carbazole combiné à un 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine (Schéma II.22), nous avons envisagé d'associer la réaction de Bazgir à une réaction d'indolisation de Fischer [25] selon le schéma réactionnel suivant :

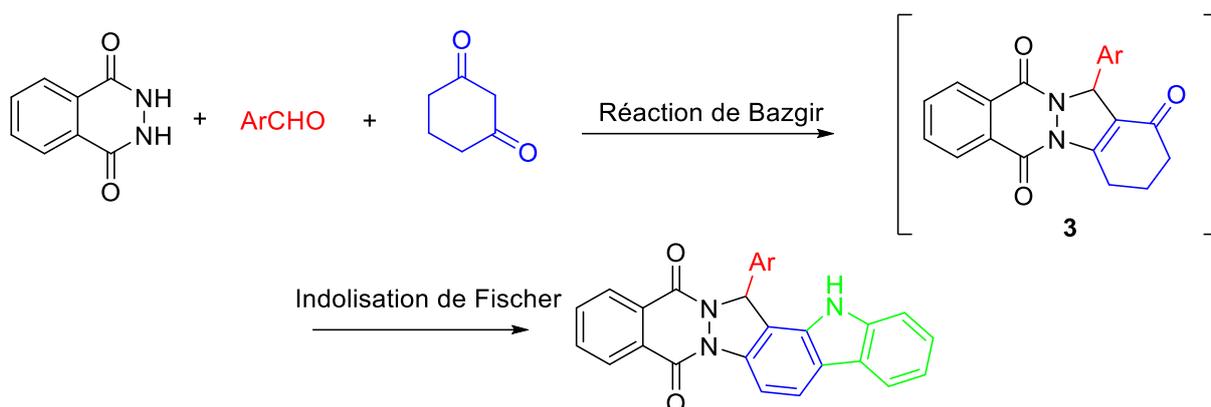


Schéma II.22

Tout d'abord, nous avons testé la réaction d'indolisation de Fischer en présence du phénylhydrazine sur la 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione (**3a**) afin de vérifier la faisabilité de cette réaction (Approche A). Plusieurs conditions ont été choisies afin de déterminer les conditions opératoires optimales pour cette réaction : HCl (aq) dans EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> dans *i*-PrOH ou CF<sub>3</sub>COOH dans AcOH (Tableau II.1).

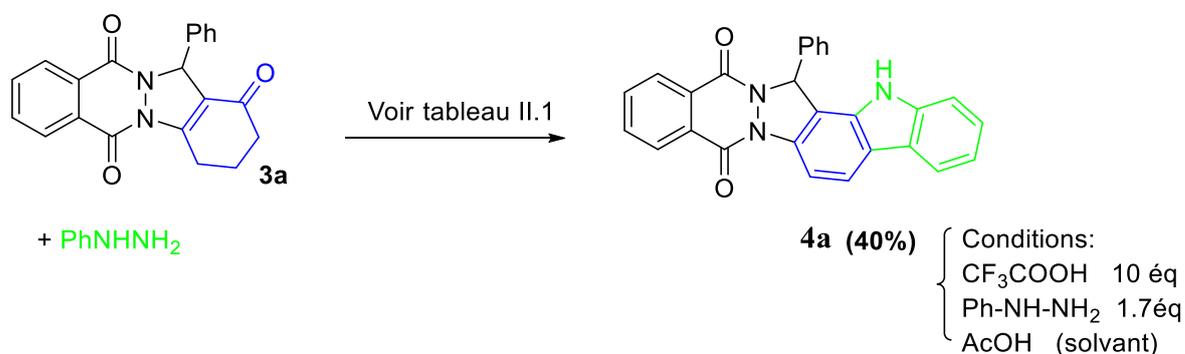


Schéma II.23

**Tableau II.1** : Détermination des conditions opératoire de la réaction

Entrée	Conditions*	Rdt
1	HCl (aq), EtOH, reflux, 4 jours	0
2	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , i-PrOH, reflux, 4 jours	0
3	10 éq CF <sub>3</sub> COOH, AcOH, reflux, 24h	40

\*réaction conduite avec le composé **3a** (1éq.) et la phénylhydrazine (1.7éq.).

La carbazole **4a** a été obtenue avec un rendement modéré (40%) par l'utilisation de l'acide trifluoroacétique (CF<sub>3</sub>COOH) dans l'acide acétique comme solvant et en présence de 1.7 équivalent de la phénylhydrazine (Schéma II.23). Cependant, aucune évolution n'a été observée lorsque l'HCl ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ont été utilisés.

Une autre approche a été exploitée. Dans laquelle (Approche B), nous avons pensé qu'une association entre la réaction multicomposante de Bazgir (détailler dans le premier chapitre) et une réaction d'indolisation de Fischer selon un processus « *one pot* », sera bénéfique pour l'obtention des dérivés carbazole avec des meilleurs rendements et dans une durée plus courte (Schéma II.24).

Dans cette optique, une réaction modèle de 1mmol de 2,3-phthalazine-1,4-dione (phthalhydrazide), (1.1 mmol) du benzaldéhyde et (1.2 mmol) de la cyclohexane-1,3-dione a été réalisée au reflux d'AcOH et en présence d'acide trifluoroacétique comme catalyseur.

A la fin de cette première étape (disparition des matériaux de départ), 1.7 éq de la phénylhydrazine est ajouté au composé intermédiaire 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo [1,2-*b*] phthalazine-1,6,11-trione (**3a**) puis le mélange est chauffé au reflux.

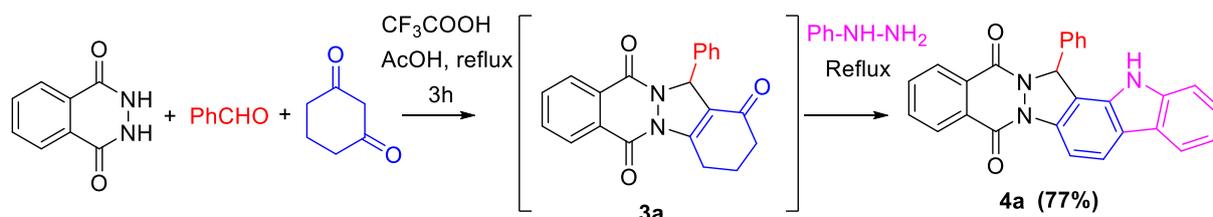
La conversion du dérivé 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione (**3a**) en 16-phényl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-*a*]carbazole-9,14-dione (**4a**) est complète après 24h.

On n'observe qu'une seule tâche sur la plaque CCM. Cependant, une coloration accompagne le composé brut, donc différents essais de purification ont été adoptés afin d'éliminer cette coloration :

- a- Lavage du produit brut par un mélange refroidi d'acide acétique/éthanol.
- b- Recristallisation du brut.
- c- Purification par colonne chromatographique.

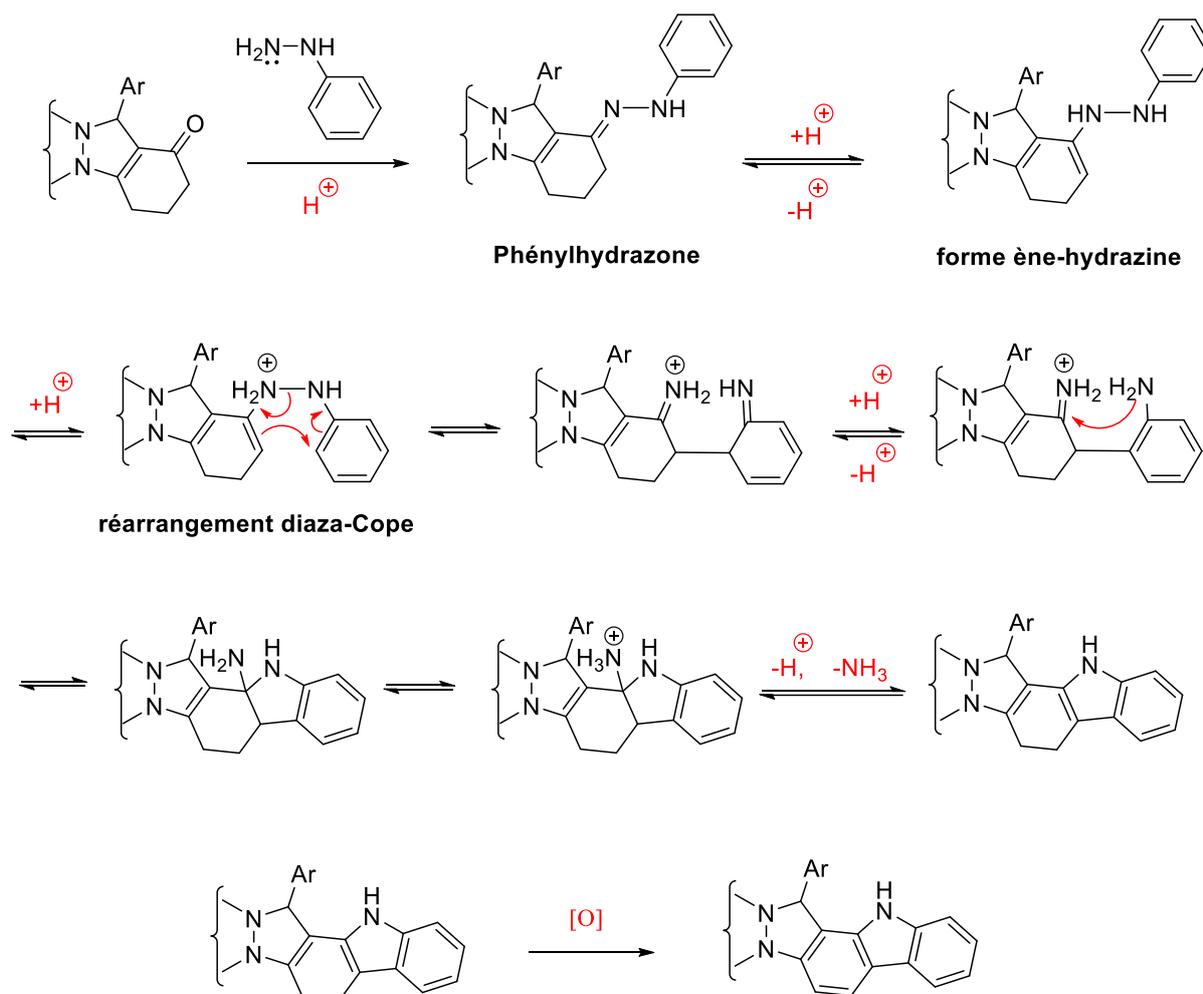
Le produit **4a** à été obtenus après une chromatographie sur colonne avec un bon rendement (77%).

On note qu'une oxydation spontanée se produit à la fin de cette étape et la réaction donne le cycle carbazole à la place de la dihydrocarbazole.



Concernant le mécanisme réactionnel, la 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phtalazine-1,6,11-trione **3** réagit avec le phénylhydrazine dans un premier temps pour conduire à un phénylhydrazone correspondante. Cette dernière se réarrange en indole, avec élimination d'une molécule d'ammoniac.

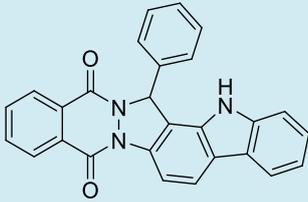
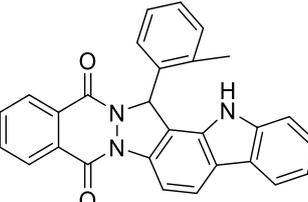
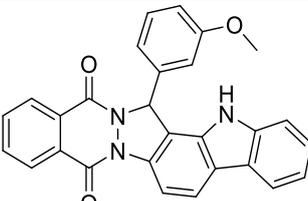
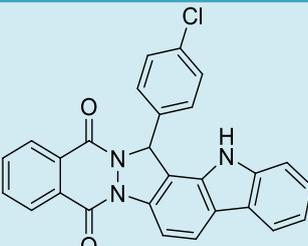
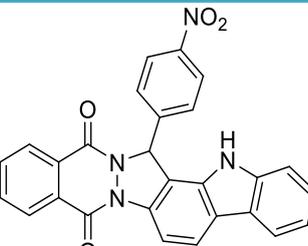
Cette étape commence par un déplacement d'équilibre de la forme hydrazone vers la forme tautomère ène-hydrazine, qui est alors protonée sur l'azote en  $\alpha$  de la double liaison. Un mouvement électronique cyclique faisant intervenir, en particulier, les électrons  $\pi$  du groupe phényle (réarrangement diaza-Cope), conduit à un système chimique instable portant deux fonctions imines dont l'une est protonée. Une prototropie rétablit l'aromaticité du groupe phényle en transformant la fonction imine non protonée en amine aromatique. Cette dernière attaque la fonction imine restante protonée en créant un sel de 2-aminoindoline, instable, qui élimine une molécule d'ammoniac, pour donner le squelette indolique correspondant. Finalement, la molécule subit une réaction d'oxydation spontanée ce qui conduit à un noyau carbazole (Schéma II.25).

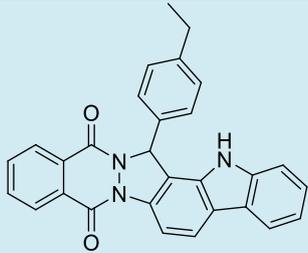
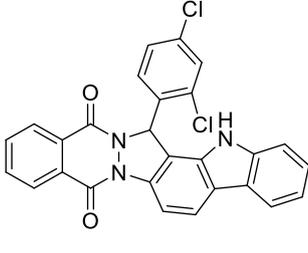
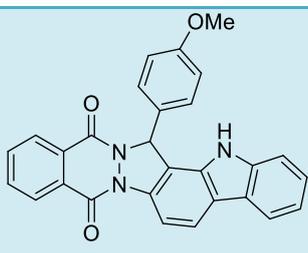


Afin de diversifier les structures des composés cibles, différents aldéhydes aromatiques substitués ont été engagés dans cette réaction. Comme le montre le Tableau II.2, les substrats contenant des cycles aromatiques avec des groupements attracteurs d'électrons ( -X, NO<sub>2</sub>,...) ou donneurs d'électrons ( R, O-R,..) donnent les dérivés carbazoles avec de bons rendements (56-87%), cela signifie que la substitution du cycle aromatique n'a pas d'effet significatif sur le rendement ou le temps de réaction dans ces conditions.

L'ensemble des réactions réalisées est rapporté dans le Tableau II.2:

**Tableau II.2:** Les dérivés de s16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-diones **4** préparés

Composé	Structure	Approche B Rdt (%) <sup>a</sup>
4a		77
4b		75
4c		81
4d		60
4e		87
4f		61

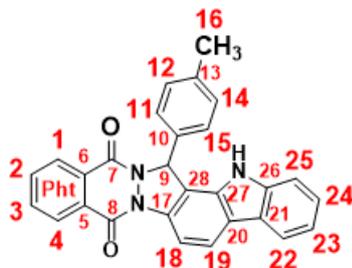
4g		56
4h		62
4i		62

<sup>a</sup> : Rdt calculé après Purification par colonne chromatographique.

Les dérivés obtenus ont été analysés à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles, et les résultats spectroscopiques de la résonance magnétique nucléaire, sont en bon accord avec les structures proposées.

### III.1.2. Elucidation structurale du composé (4c)

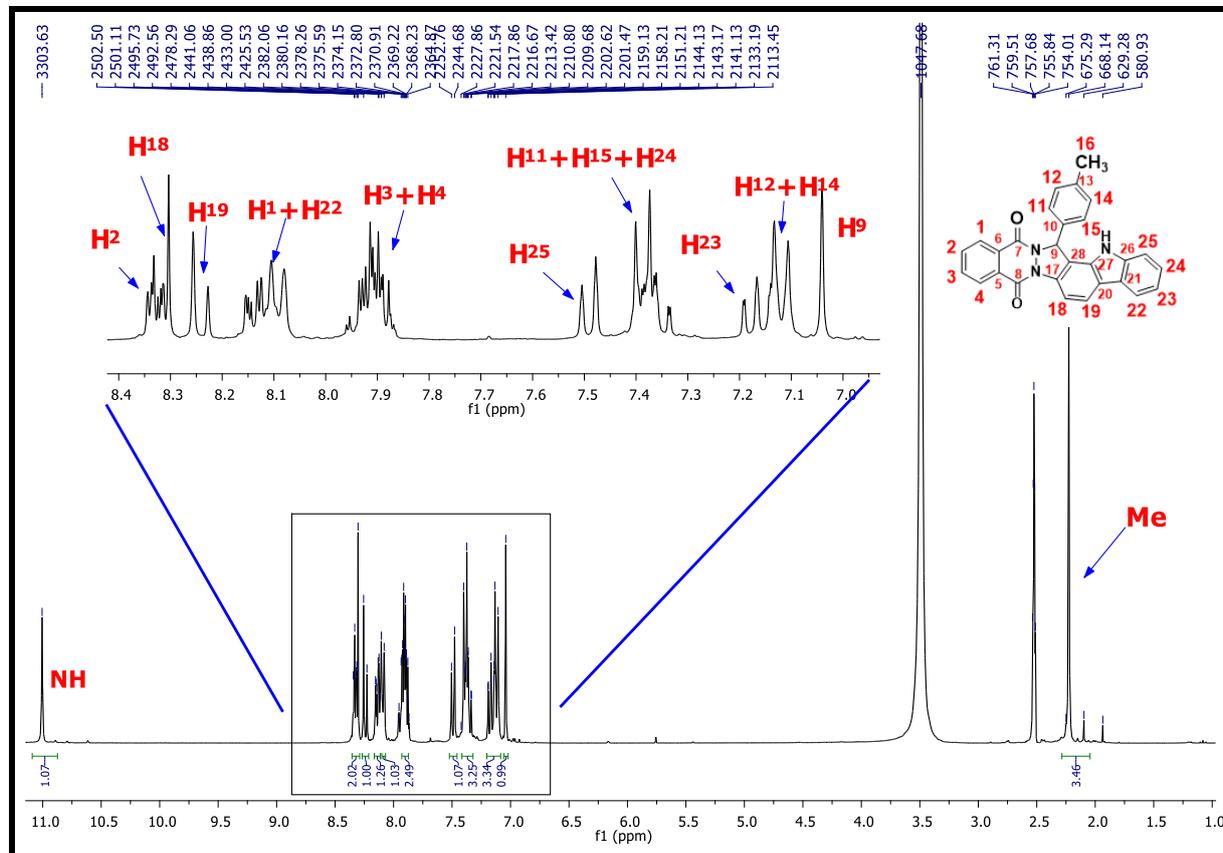
La structure du composé **4c** a été établie sans ambiguïté par les méthodes spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C et IR, aussi par les méthodes spectroscopiques bidimensionnelles (HSQC, COSY, et HMBC). Les données spectrales en résonance magnétique nucléaire sont rapportées dans ce qui suit :



**Tableau II.3 :** Données spectrales en résonance magnétique nucléaire du composé **4c**.

$\delta^{13}\text{C}$	Carbone	$\delta^1\text{H}$ (m, J)
154.0, 153.9	2×C=O	-
140.8	C <sub>26</sub>	-

137.9	C <sub>13</sub>	-
134.7	C <sub>10</sub>	-
134.4	C <sub>20</sub>	-
129.3	C <sub>12</sub> -H <sub>12</sub> C <sub>14</sub> -H <sub>14</sub>	7.14 (d, $J=7.9$ Hz)
128.6	C <sub>17</sub>	-
127.8	C <sub>11</sub> -H <sub>11</sub> C <sub>15</sub> -H <sub>15</sub>	7.41 (d, $J=8.1$ Hz)
126.1	C <sub>24</sub> -H <sub>24</sub>	7.39 (td, $J=8.1$ Hz, $J=1.1$ Hz)
122.5	C <sub>21</sub>	-
122.0	C <sub>27</sub>	-
121.3	C <sub>19</sub> -H <sub>19</sub>	8.26 (d, $J=8.5$ Hz)
120.3	C <sub>22</sub> -H <sub>22</sub>	8.13-8.10 (m)
119.7	C <sub>23</sub> -H <sub>23</sub>	7.19 (td, $J=8.0$ Hz, $J=1.0$ Hz)
111.7	C <sub>25</sub> -H <sub>25</sub>	7.52 (d, $J=8.0$ Hz)
110.7	C <sub>28</sub>	-
106.6	C <sub>18</sub> -H <sub>18</sub>	8.34 (d, $J=8.5$ Hz)
63.9	C <sub>9</sub> -H <sub>9</sub>	7.06 (s)
20.9	C <sub>16</sub> -H <sub>16</sub>	2.25 (s)
133.8; 133.7; 133.7; 129.9; 127.4; 126.8	C <sub>1</sub> -C <sub>6</sub> (Ph <sub>t</sub> )	7.98-7.90 (m, 2H); 8.18-8.15 (m, 1H); 8.37-8.34 (m, 1H)
-	-	11.03 (s, N-H)

Figure II.1: Spectre RMN <sup>1</sup>H du composé (**4c**)

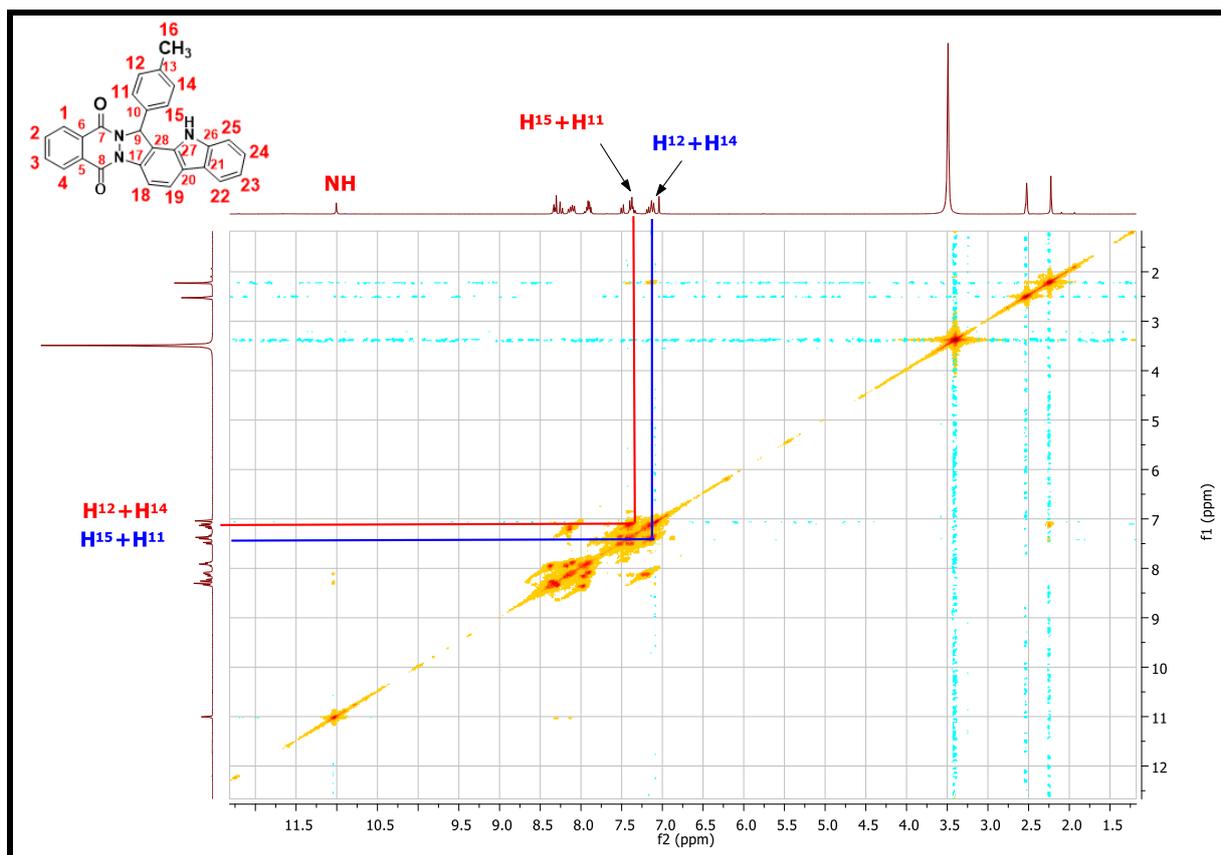
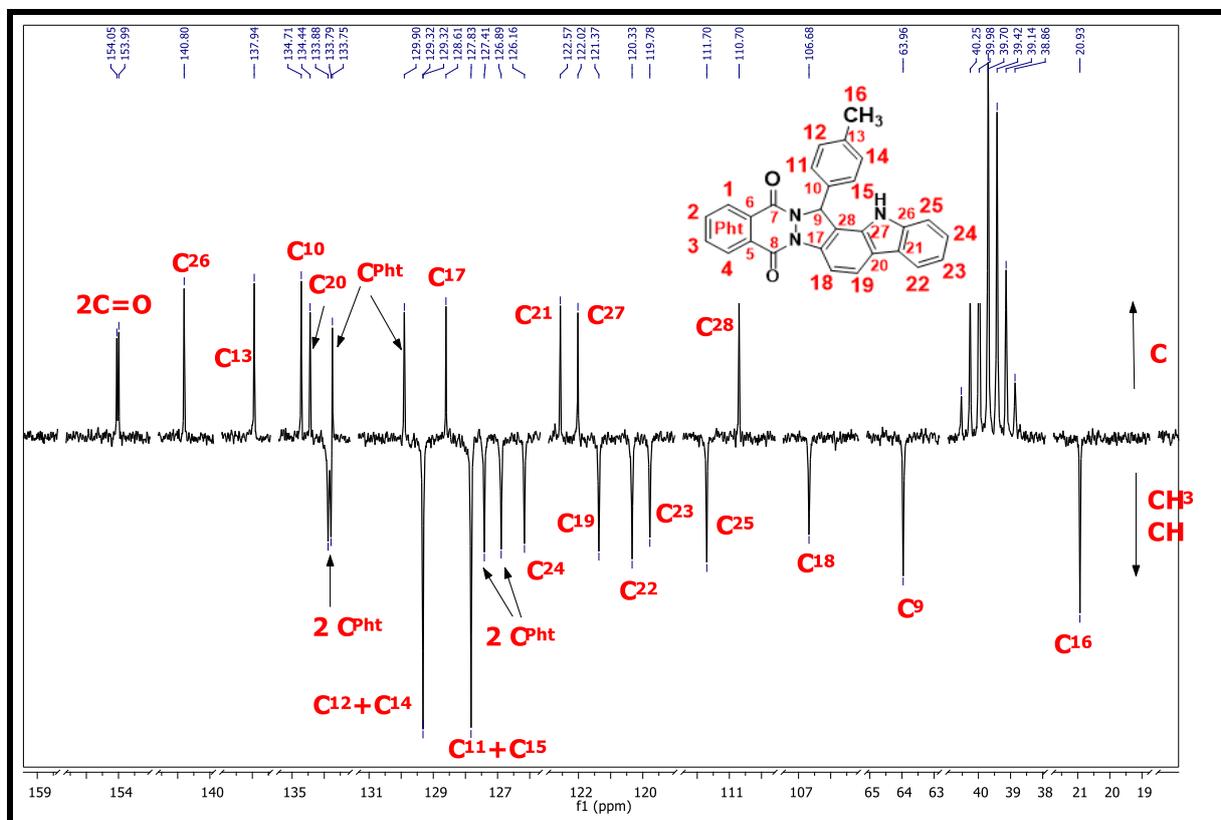


Figure II.2: Spectre COSY du composé (4c)

Figure II.3: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (4c)

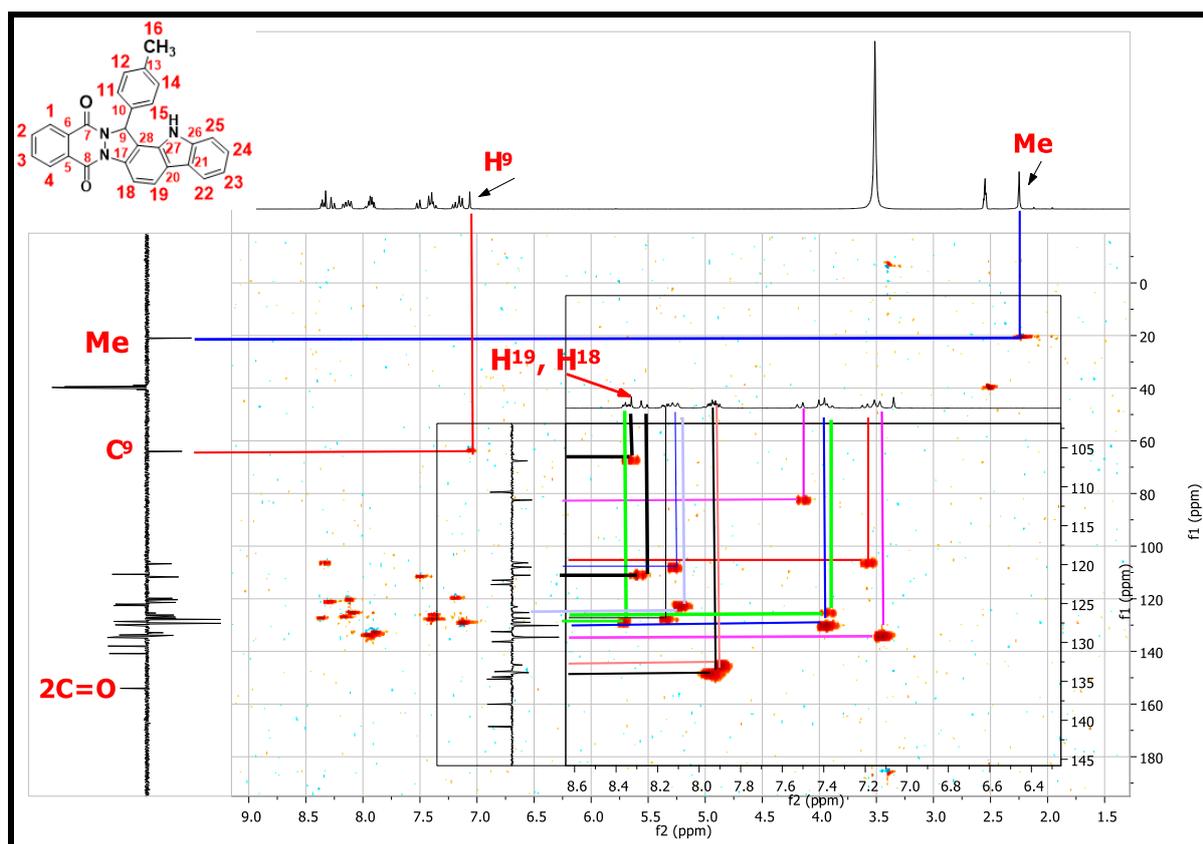


Figure II.4: Spectre HSQC du composé (4c)

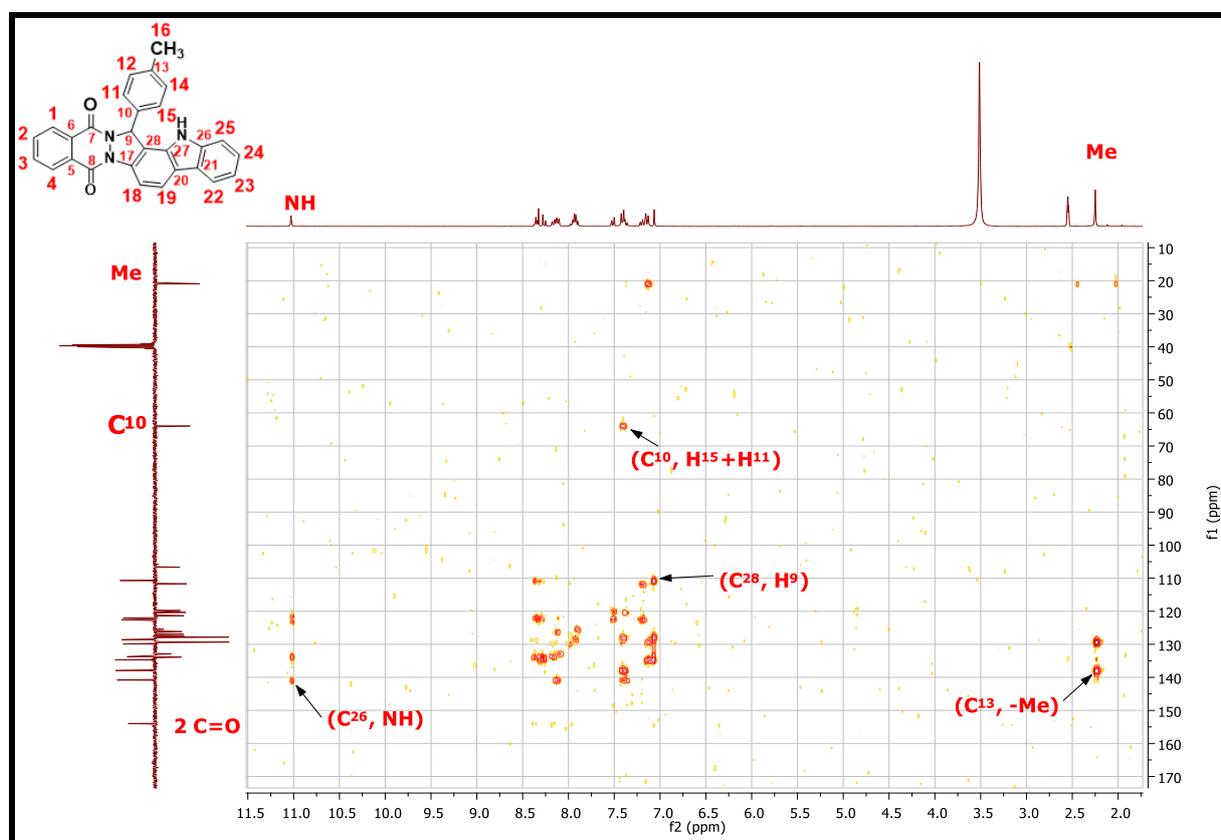
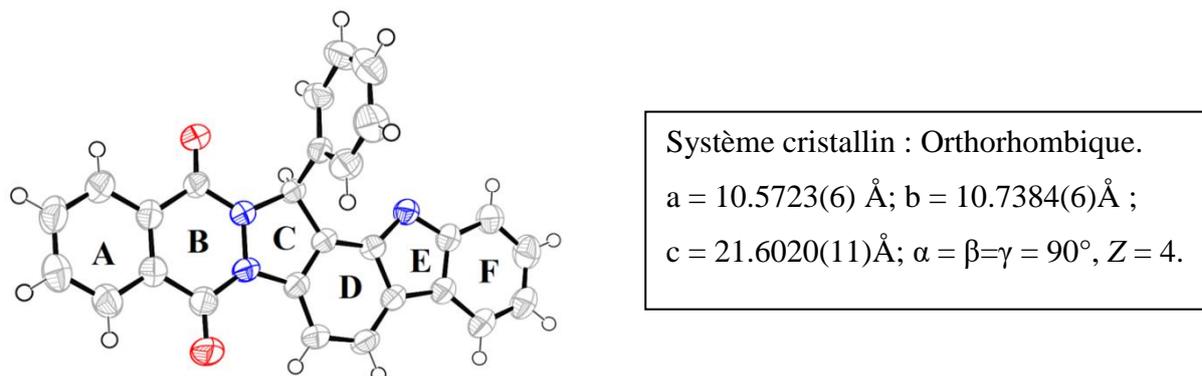


Figure II.5: Spectre HMBC du composé (4c)

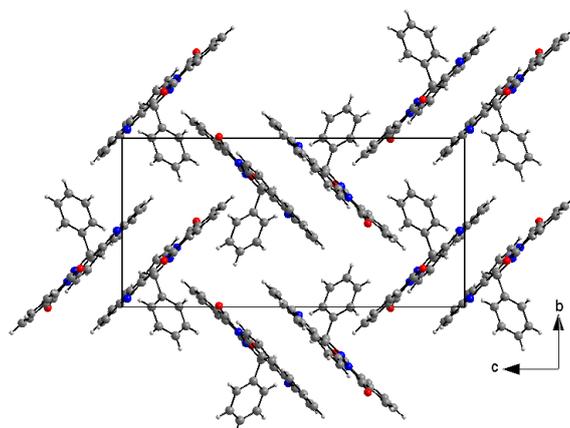
### III.1.3. Etude cristallographique

Le composé **4a** (voir partie expérimentale) est obtenu avec un rendement de 77 % selon la procédure rapportée. Les monocristaux du composé **4a** ont été obtenus par une recristallisation à chaud dans le DMF. Un cristal adéquat pour la diffraction des rayons X a été choisi et la structure du composé **4a** a été ainsi confirmée par diffraction RX. La représentation ORTEP est illustrée dans la Figure II.6 et l'essentiel des données cristallographiques sont rassemblées dans ce qui suit :



**Figure II.6:** ORTEP du composé **4a**.

Une analyse sommaire des données cristallographiques de la structure cristalline du composé **4a**, montre que ce dernier est un composé cyclique composé de six cycles A, B, C, D, E et F accolés entre eux et un cycle phényl porté par le cycle C. Le fragment 1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione est pratiquement plan et forme un angle dièdre de  $114.82^\circ$  avec le phényl. La figure II.7 représente l'empilement de la structure :



**Figure II.7:** Empilement de la structure du composé **4a**.

### III.1.4. Conclusion

En conclusion, de nouveaux polyhétérocycles ont été obtenus par l'action du phénylhydrazine sur les composés **3** via la séquence suivante : réaction multicomposante de Bazgir /indolisation de Fischer.

La première stratégie (approche A) qui a été testée consiste en la mise en œuvre de deux réactions indépendantes. Après préparation et isolement du dérivé 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phtalazine-1,6,11-trione (**3a**) via la réaction de Bazgir (voir Préparation des dérivés indazolophthalazines), 1.7 équivalent de la phénylhydrazine sont ajoutés. Le reflux dans l'acide acétique et en présence d'acide trifluoroacétique, permet d'obtenir le dérivé polyhétérocyclique **4a** désiré avec un faible rendement (40%).

La deuxième approche a été accomplie en deux étapes selon une réaction « *one pot* ». Cette dernière s'effectue au reflux d'acide acétique et en présence d'acide trifluoroacétique. Après la conversion totale du phthalhydrazide, en présence de 1.1 équivalent de la 1,3-cyclohexadione et 1.2 équivalent d'aldéhyde, en dérivé 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phtalazine-1,6,11-trione (**3a**) (suivie par CCM), 1.7 équivalent de la phénylhydrazine sont ajoutés au mélange réactionnel, ce qui donne accès au composé hétérocyclique correspondant **4a** avec un bon rendement (77%).

La deuxième stratégie a été adoptée comme une méthode d'accès aux dérivés carbazoles recherchés. La préparation de toute une variété de dérivés 16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-*a*]carbazole-9,14-dione **4** a été réalisée, les composés recherchés ont été obtenus avec des rendements satisfaisants (56-87%).

### III.2. Association du réarrangement de Beckmann à la réaction multicomposants de Bazgir

#### III.2.1. Préparation des dérivés de 14-aryl 3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione

Afin de préparer quelques dérivés nouveaux contenant dans leurs structures un noyau pyrazolophthalazine et un noyau tétrahydroazépine (Schéma II.26), nous avons pensé d'associer la réaction de bazgir, qui a été utilisée pour l'obtention des dérivés **3** à une réaction de réarrangement de Beckman [30].

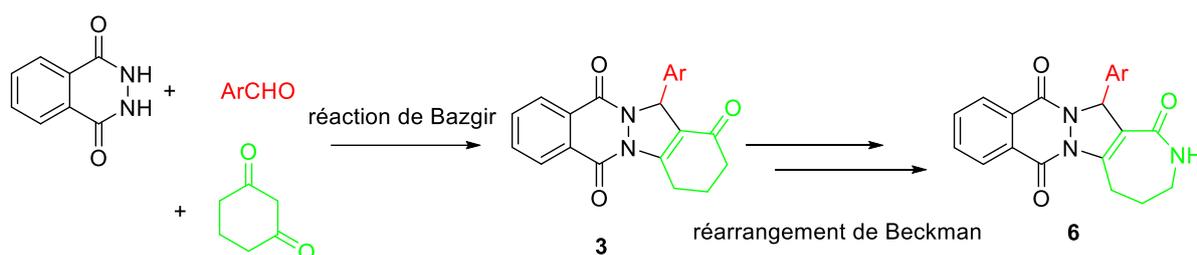


Schéma II.26

Tout d'abord, l'oxime 1-(hydroxyimino)-13-phényl-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-6,11(2H, 13H)-dione **5a** a été préparée à partir de la 13-phényl-2,3,4,13-tétrahydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-1,6,11-trione **3a** [31] en utilisant 1.7 équivalent de l'hydroxylamine HCl,  $\text{NH}_2\text{OH}$  et 1 équivalent du carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$  au reflux de l'éthanol (Schéma II.27).

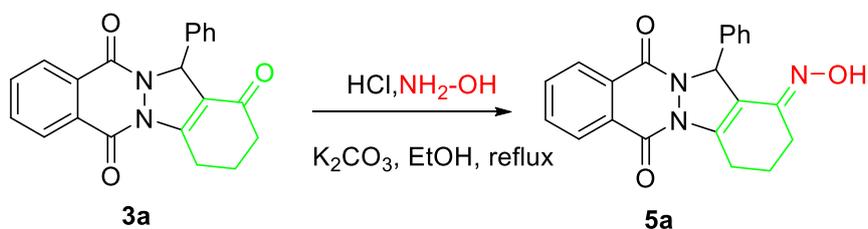


Schéma II.27

La réactivité de l'oxime **5a** dans les conditions classiques de la réaction de Beckman a été évaluée (Schéma II.28). Différents systèmes catalytiques ont été choisis :  $\text{I}_2 / \text{CH}_3\text{CN}$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2 / \text{CH}_3\text{CN} / \text{EtOH}$ ,  $\text{HgCl}_2 / \text{CH}_3\text{CN}$  et PPA (Tableau II.4)

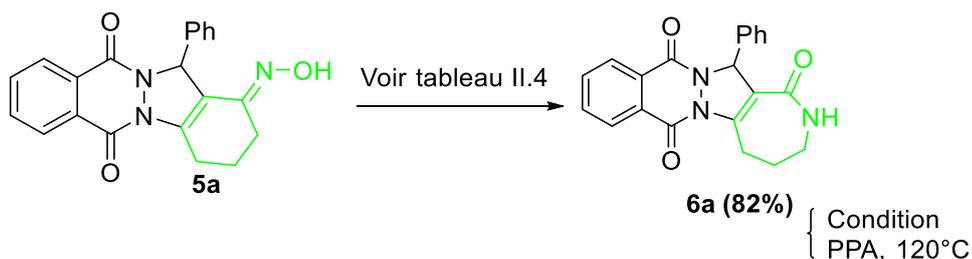


Schéma II.28

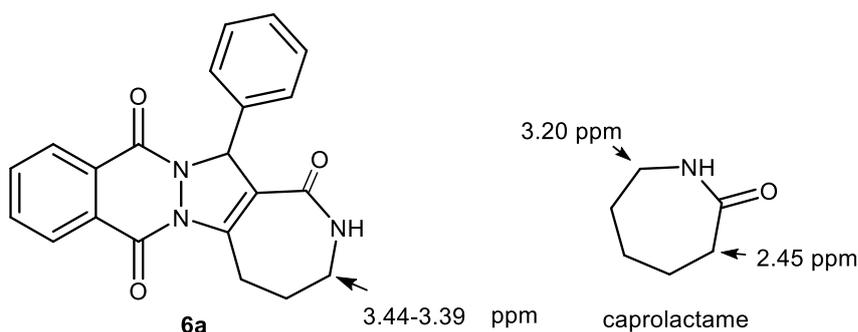
**Tableau II.4** : Recherche des conditions opératoire

Entrée	Conditions*	Rdt en produit cible
1	I <sub>2</sub> , CH <sub>3</sub> CN, reflux, 2 jours	0
2	Cu (OAc) <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> CN / EtOH, reflux, 2 jours	0
3	HgCl <sub>2</sub> / CH <sub>3</sub> CN, reflux, 2 jours	0
4	PPA, 120°C, 2h	82

On constate que, lorsque la réaction de Beckman du composé **5a** est conduite dans les trois premières conditions, une combinaison de produit de départ et de nombreux autres produits existe (suivi par CCM). Le composé tétrahydroazépine attendu n'a pas été obtenu.

Cependant, lorsque le PPA est utilisé comme milieu réactionnel, l'oxime **5a** disparaît au bout de 2 heures de chauffage et le composé tétrahydroazépine **6a** recherché est isolé, après traitement, avec un bon rendement (82%).

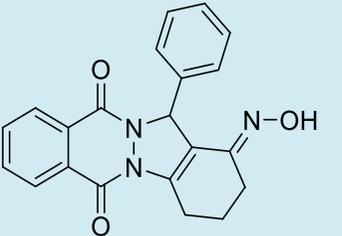
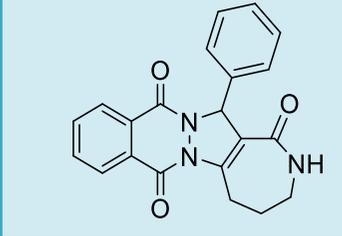
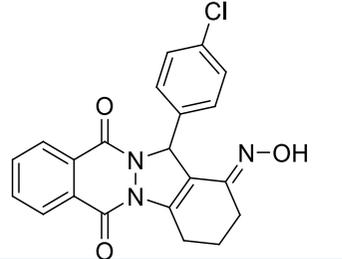
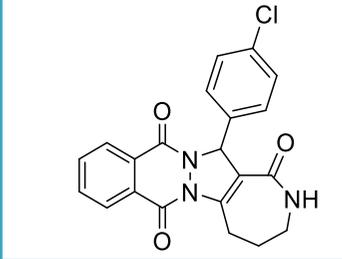
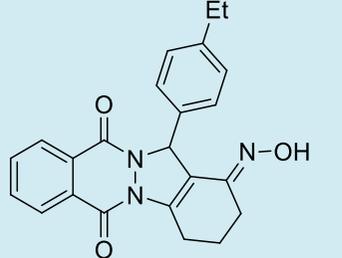
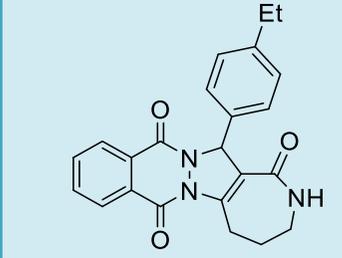
La régiosélectivité de cette réaction a été confirmée par comparaison des valeurs des déplacements chimique en RMN du proton des groupements CH<sub>2</sub> du noyau azépine avec des structures similaires.

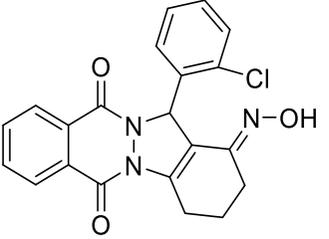
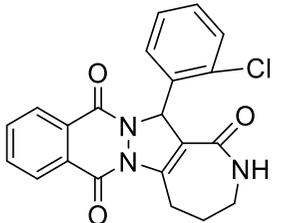
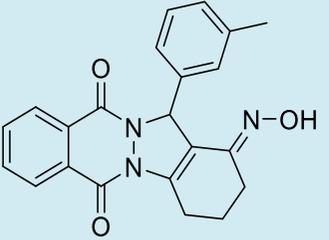
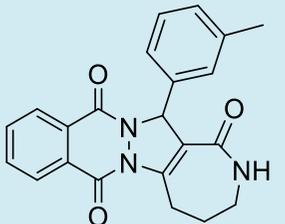
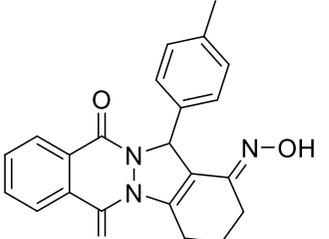
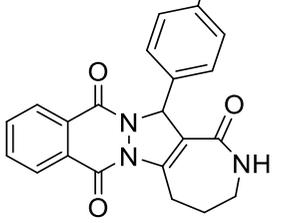
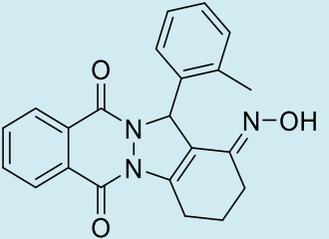
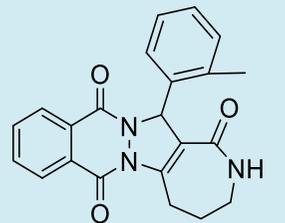
**Figure II.8** : structure de la tétrahydroazépinophthalazine **6a**.

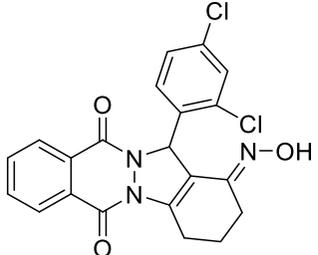
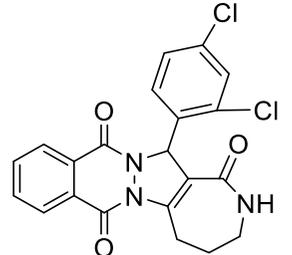
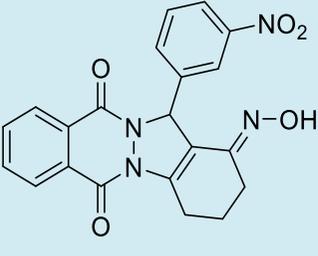
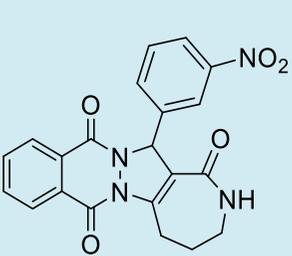
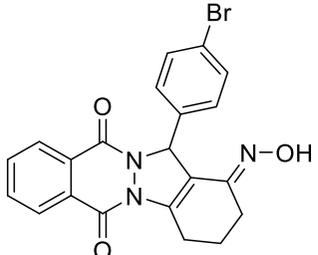
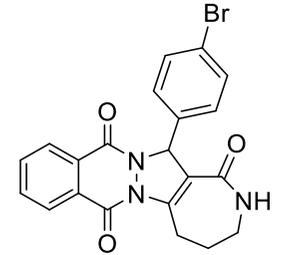
Encouragés par ce résultat, nous avons tenté d'explorer l'efficacité de cette procédure pour la synthèse d'une large variété de tétrahydroazépinophthalazine **6** dans les mêmes conditions en faisant varier la structure des oximes.

Les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau II.5:

**Tableau II.5:** Les dérivés 1-(hydroxyimino)-13-aryl-3,4-dihydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*] phthalazine-6,11(2*H*, 13*H*)-diones **5** et 14-aryl-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,7,12(2*H*)-trione **6** préparés

Composé	Structure	Temps/h	Rdt* (%)	Composé	Structure	Temps/h	Rdt* (%)
<b>5a</b>		24	94	<b>6a</b>		2	82
<b>5b</b>		24	85	<b>6b</b>		2	96
<b>5c</b>		24	84	<b>6c</b>		2	80

<b>5d</b>		24	84	<b>6d</b>		2	82
<b>5e</b>		24	91	<b>6e</b>		2	91
<b>5f</b>		24	62	<b>6f</b>		2	56
<b>5g</b>		24	51	<b>6g</b>		2	60

<b>5h</b>		24	61	<b>6h</b>		2	70
<b>5i</b>		24	71	<b>6i</b>		2	71
<b>5j</b>		24	65	<b>6j</b>		2	88

\*Rendement en produit pur.

Concernant le mécanisme réactionnel, la 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione **3** réagit avec l'hydroxyleamine dans un premier temps pour conduire à l'oxime **5** correspondante (Schéma II.29).

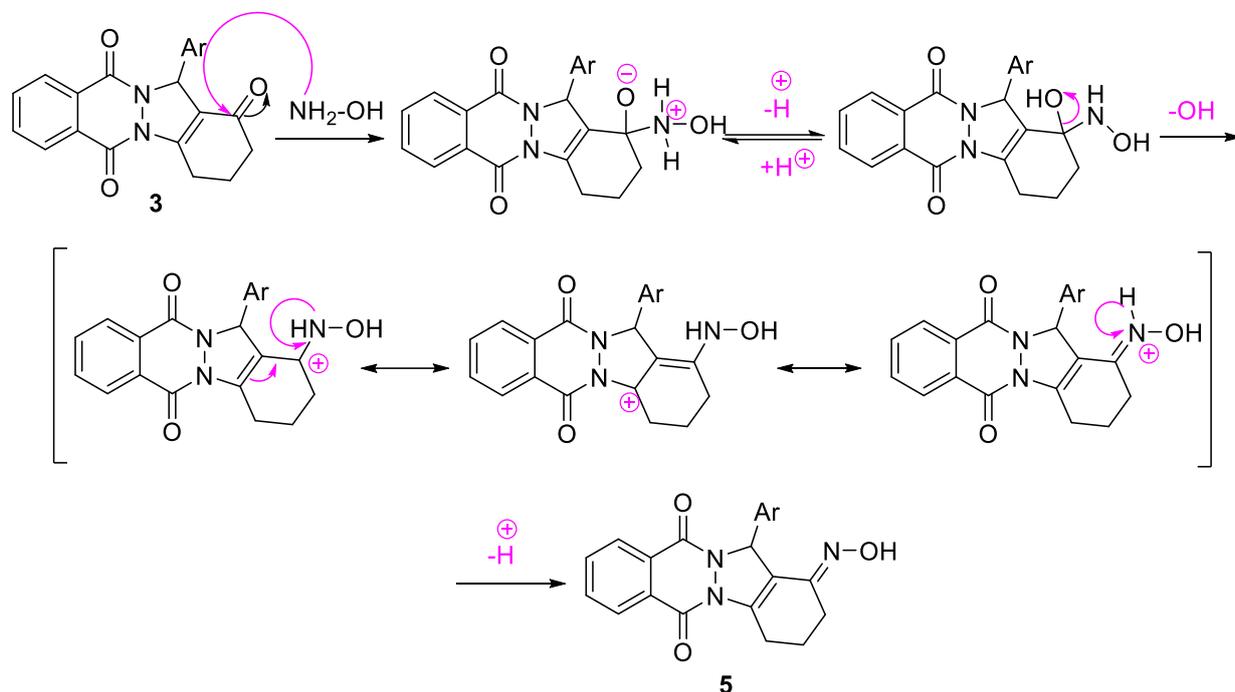


Schéma II.29

L'oxime **5** se réarrange en tétrahydroazépinopyrazolo[1,2-*b*]phthalazine **6** via un réarrangement de Beckmann.

Cette étape commence par la protonation du groupement OH de l'oxime pour donner un ion oxonium, ce dernier peut facilement perdre une molécule d'eau ce qui donne naissance à l'ion nitrilium (Schéma II.30). La migration du substituant, situé en trans par rapport au groupement OH, avec sa paire d'électrons et la perte d'une molécule d'eau se fait spontanément. L'espèce cationique réagit par la suite avec l'eau et on obtient l'iminoalcool, qui se tautomérise en amide (plus stable) (Schéma II.31).

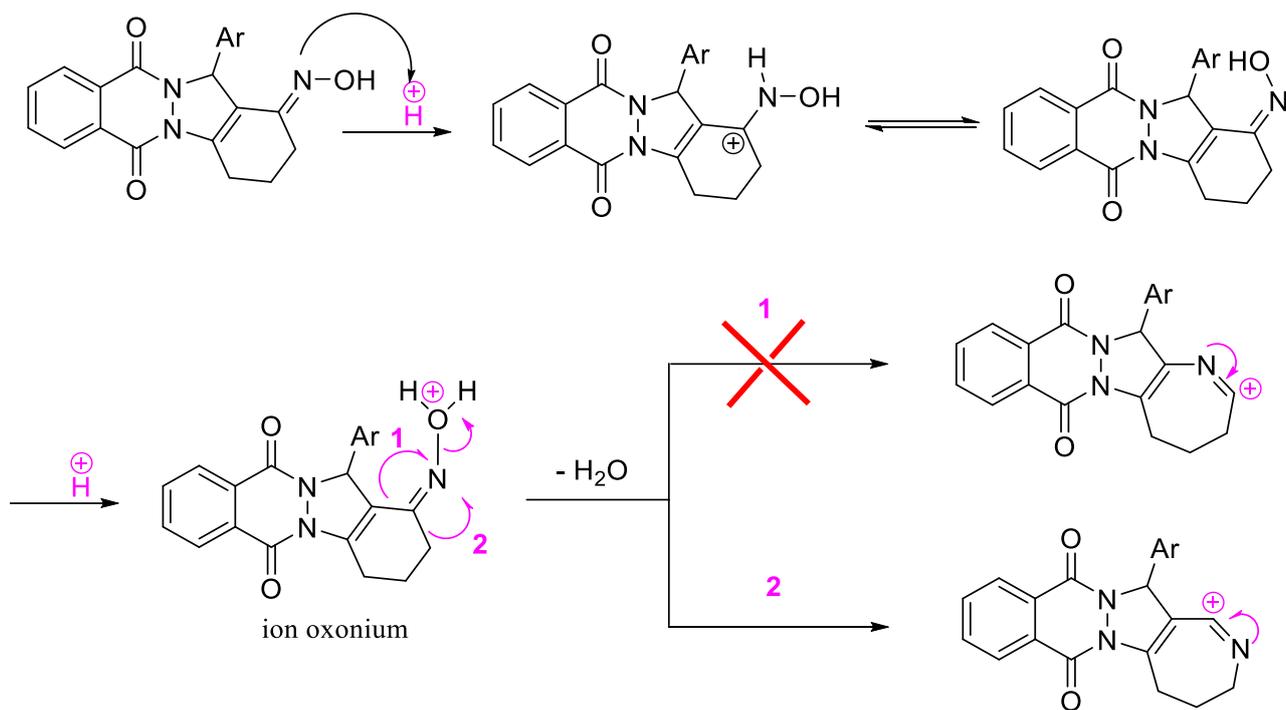


Schéma II.30

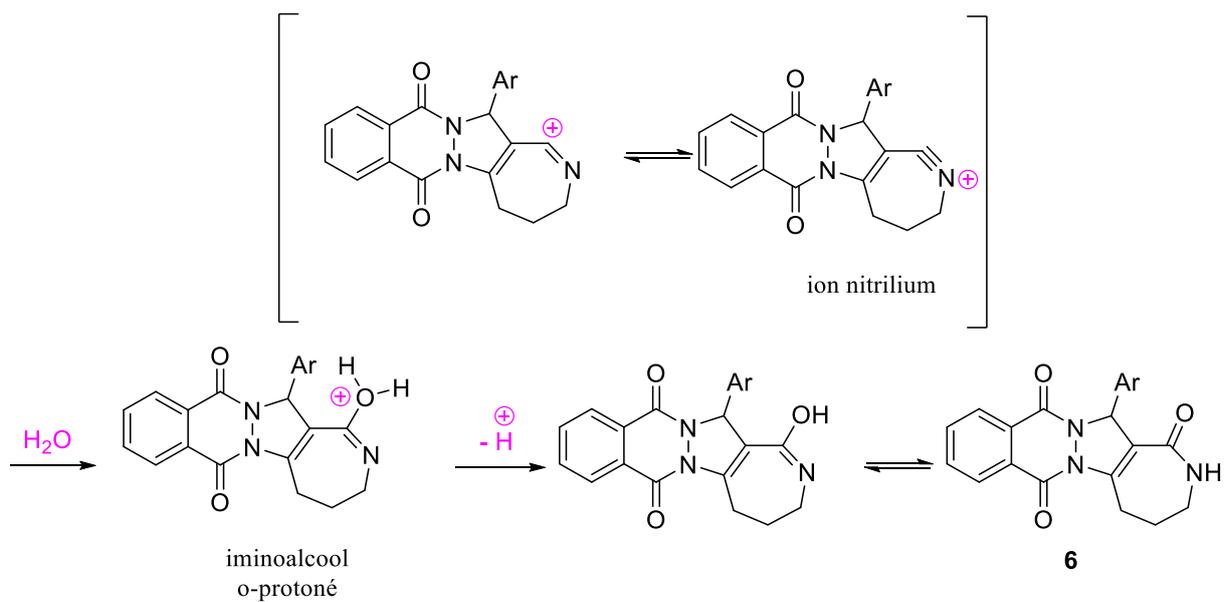
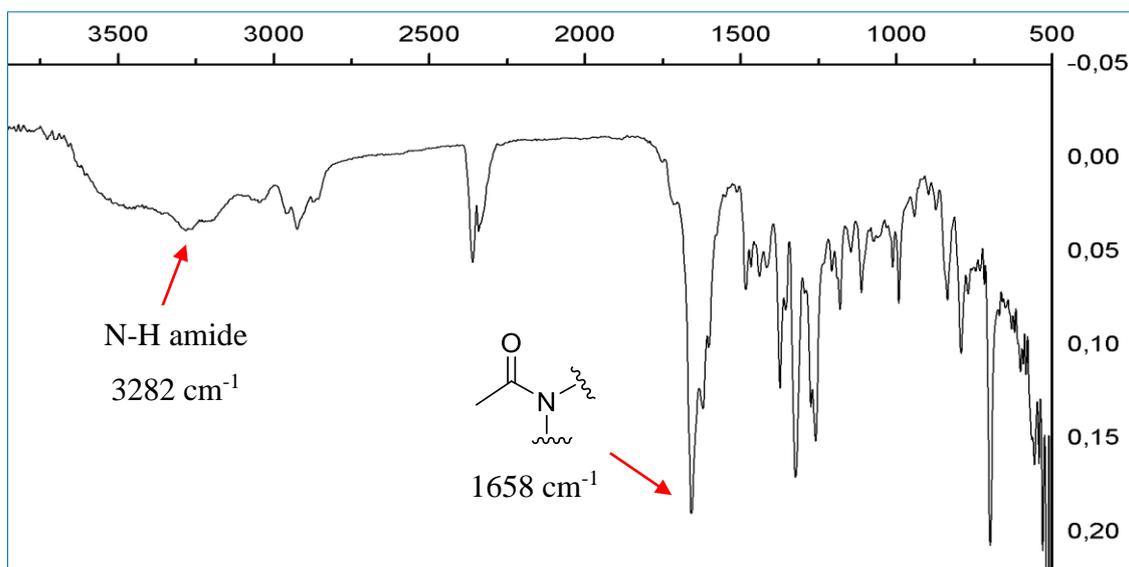


Schéma II.31

### III.2.2. Elucidation structurale du composé (6a)

Une analyse structurale de la tétrahydroazépinopyrazolo[1,2-b]phthalazine (**6a**), pris comme exemple, a été menée. La structure du composé **6a** est confirmée dans ce qui suit par les méthodes spectroscopiques notamment la RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et l'IR. Une lecture des différents spectres ainsi que l'essentiel des résultats des différentes analyses sont exposés dans ce qui suit :

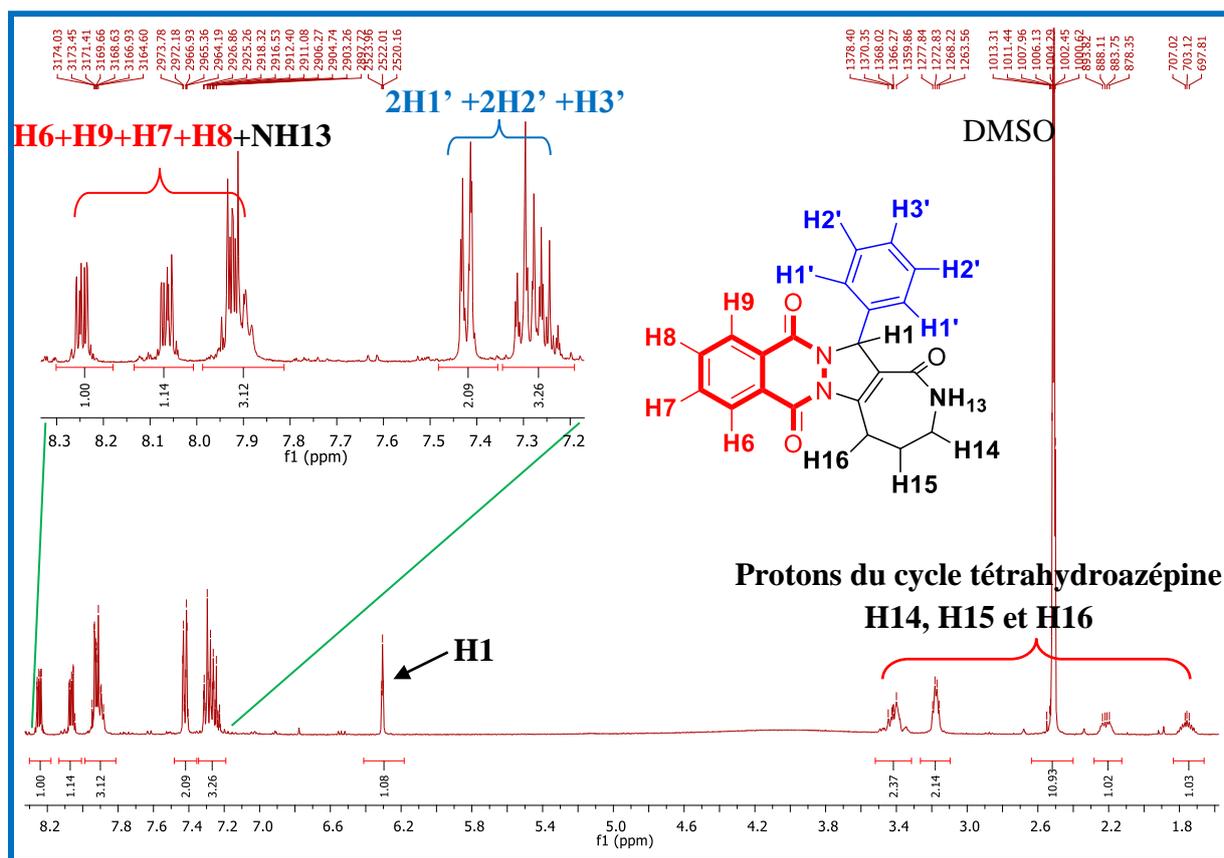
L'analyse des résultats en spectroscopie Infra-Rouge (FT-IR) (Figure II.8) du composé **6a** montre la présence des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels majeurs de ce produit (N-H amide à  $3282\text{ cm}^{-1}$ , C=O amide à  $1658\text{ cm}^{-1}$ ).



**Figure II.9:** Spectre IR expérimentale du composé (**6a**)

L'analyse spectrale en résonance magnétique nucléaire du proton (RMN $^1\text{H}$ ) du composé (**6a**) (Figure II.9), montre l'apparition de nouveaux signaux par rapport à ceux trouvés dans le spectre de l'oxime de départ.

Le proton H13 lié à l'atome d'azote du noyau tétrahydroazépine ainsi que les protons du noyau phthalazine H6, H7, H8 et H9 apparaissent sous forme de multiplets entre 8.25-7.87 ppm. Les deux multiplets à 7.43-7.40 et 7.31-7.22 ppm correspondent aux protons du noyau phényl. Le signal singulet à 6.30 ppm correspond à H1 du cycle pyrazolique, tandis que les trois multiplets dans l'intervalle [3.44-1.74] ppm correspondent aux six protons du cycle tétrahydroazépine.



**Figure II.10:** Spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé (6a).

Sur le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Figure II.10) du composé (6a), le carbone C=O de la fonction amide (C12) sort à 164.28 ppm, Les deux autres carbones C=O du noyau phthalhydrazide (C4 et C11) apparaissent à 155.67 et 153.97 ppm, alors que les C et les CH aromatiques résonnent entre 143.73-116.78 ppm. Le carbone tertiaire hybridé  $\text{sp}^3$  du noyau pyrazole (C1) résonne à 67.64 ppm, et les groupements  $\text{CH}_2$  du noyau tétrahydroazépine sortent entre 40.02-27.66 ppm.

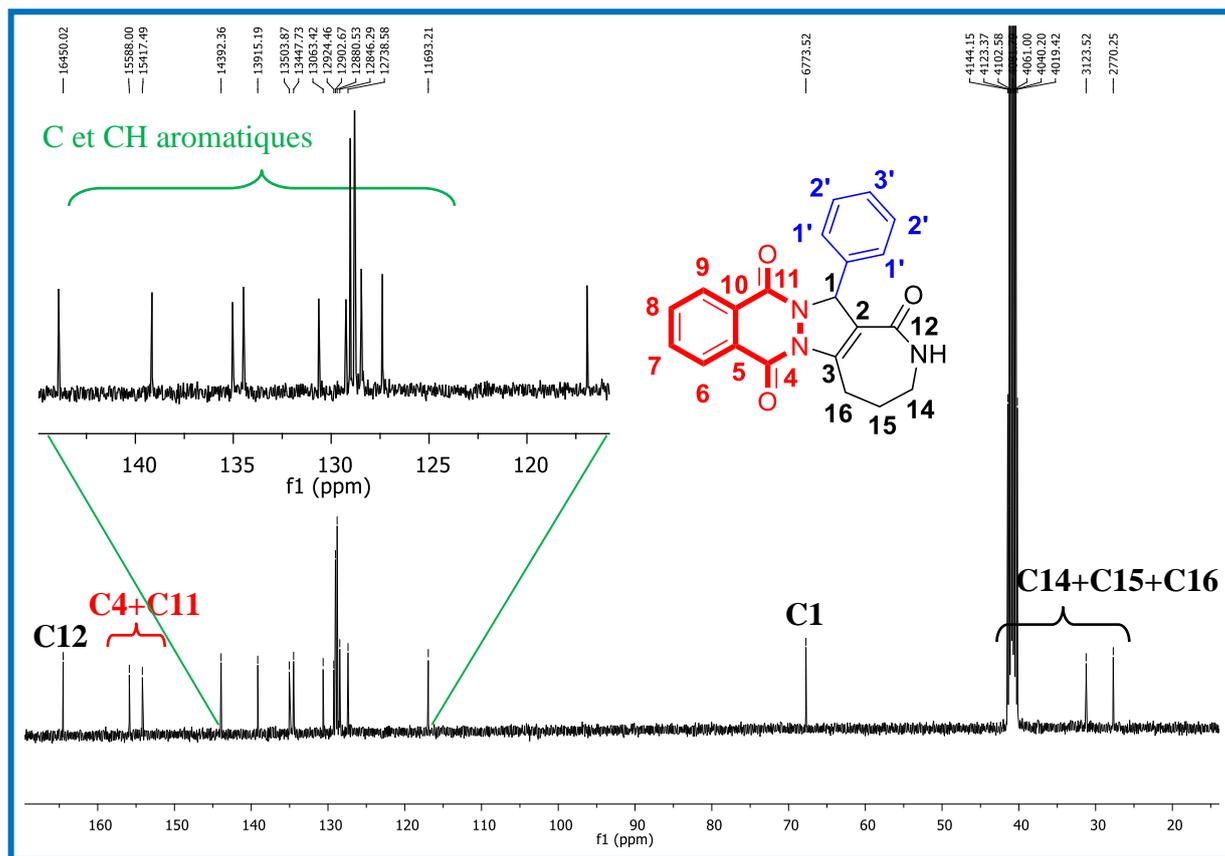


Figure II.11: Spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé (6a).

### III.2.3. Conclusion

Des dérivés originaux de tétrahydroazépinophthalazine ont été obtenus par l'association de la réaction multicomposant de Bazgir à une réaction de réarrangement de Beckman.

D'abord le dérivé indazolophthalazine obtenu par la réaction de Bazgir (voir Préparation des dérivés indazolophthalazines), est converti en oxime correspondante par l'action de l'hydroxylamine HCl,  $\text{NH}_2\text{OH}$  et du carbonate de potassium  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Le chauffage de l'oxime à  $120^\circ\text{C}$  et en présence de l'acide polyphosphorique conduit au dérivé tétrahydroazépinophthalazine attendu.

Selon cette approche la préparation de toute une variété de nouveaux dérivés tétrahydroazépinophthalazine a été menée avec de bons rendements (56-96%). La structure de ces derniers ont été confirmées à l'aide des méthodes spectroscopiques usuelles (RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , IR), et les résultats obtenus, sont en bon accord avec les structures proposés.

---

---

## **Partie expérimentale**

---

---

## I. Préparation des dérivés de 16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione

### Procédure générale

#### ❖ Approche A (deux étapes):

**1<sup>ère</sup> étape :** Cette étape a été déjà décrite précédemment pour la préparation d'indazolophthalazine **3**. Après filtration et séchage de ce dernier, il sera engagé dans l'étape suivante.

**2<sup>ème</sup> étape :** Dans un ballon de capacité adéquate, on introduit un volume adéquat d'acide acétique et 1 mmol d'indazolophthalazine **3** précédemment préparé, puis sous agitation magnétique, on additionne 1.7 éq. de phénylhydrazine et 2 mL d'acide trifluoroacétique. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux pendant 24h.

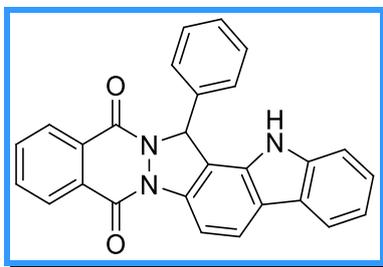
Le mélange réactionnel est évaporé à sec, puis 10 mL d'éthanol est additionné. La suspension est abandonnée à -20°C pendant 18h et le précipité formé est ensuite filtré sous vide. Ce dernier est purifié soit par lavage à l'aide d'un mélange refroidi AcOH/EtOH, soit par recristallisation.

#### ❖ Approche B « One pot »:

Selon l'approche **B**, l'intermédiaire **3** formé, lors de la première étape (décrite dans l'approche A), n'est pas isolé et 1.7 éq. de phénylhydrazine sont ajoutés au mélange réactionnel. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 24h.

A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est versé sur l'eau glacée. Après agitation de 20 min, le résidu obtenu est filtré, séché, et purifié par chromatographie sur colonne du gel de silice (éluant : EtOAc /Ether de pétrole 3/2).

### 16-phényl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (**4a**)



Formule brute:  $C_{27}H_{17}N_3O_2$

Masse molaire : 415.45 g/mole

Aspect du produit : solide jaune

T. fusion : **286-290 °C**

Rdt: **77%**

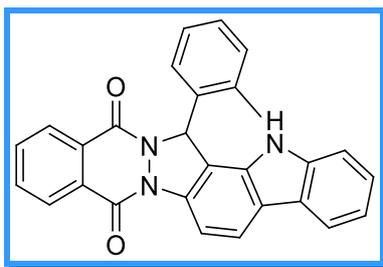
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3282, 1635, 1377, 1215, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.39-8.36 (m, 1H), 8.35 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.30 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 8.08 (s<sub>L</sub>, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.91-7.87 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.40-7.25 (m, 4H), 7.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.3 (C), 154.2 (C), 137.9 (C), 134.7 (C), 134.1 (CH), 134.1 (CH), 133.9 (C), 130.2 (C), 129.0 (2 $\times$ CH), 128.8 (C), 128.7 (CH), 128.0 (2 $\times$ CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 122.7 (C), 122.2 (C), 121.6 (CH), 120.5 (CH), 120.0 (CH), 111.9 (CH), 111.5 (C), 110.8 (C), 106.9 (CH), 64.3 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ : 416.1394; trouvé: 416.1389.

**16-(*o*-tolyl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-*a*]carbazole-9,14-dione (4b)**



Formule brute:  **$\text{C}_{28}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$**

Masse molaire : **429.48 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune verdâtre**

T. fusion: **265-275 °C**

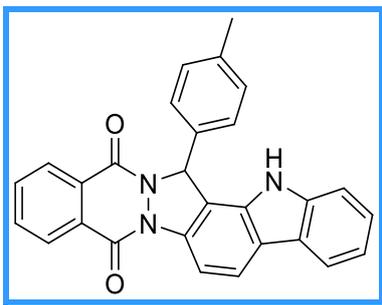
Rdt: **75%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3352, 3028, 1639, 1338, 1215, 732  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.38 (s, 1H), 8.39-8.34 (m, 2H), 8.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.51 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.36 (td,  $J = 7.6$  Hz,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.22-7.04 (m, 6H), 2.65 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.2 (C), 154.1 (C), 141.1 (C), 137.9 (C), 135.3 (C), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 133.7 (C), 133.0 (C), 131.1 (CH), 129.9 (C), 128.7 (CH), 128.6 (C), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 122.7 (C), 122.4 (C), 121.6 (CH), 120.4 (CH), 120.0 (CH), 112.1 (CH), 110.7 (C), 106.8 (CH), 62.1(CH), 19.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M}-\text{H}]^-$  Calc. pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_2$ : 428.1405; trouvé: 428.1392.

**16-(*p*-tolyl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-*a*]carbazole-9,14-dione (4c)**

Formule brute: **C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **429.48 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **265-275 °C**

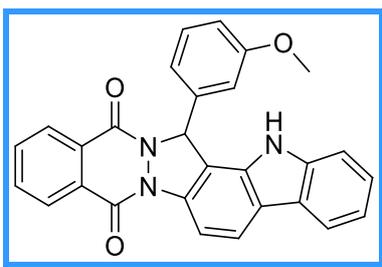
Rdt: **81%**

**IR (KBr) v:** 3448, 1639, 1377, 1107, 694 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 11.03 (s, 1H), 8.37-8.34 (m, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.18-8.15 (m, 1H), 8.13-8.10 (m, 1H), 7.98-7.90 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.41 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.39 (td, *J* = 8.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, 1H), 7.19 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 2.25 (s, 3H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 154.0 (C), 153.9 (C), 140.8 (C), 137.9 (C), 134.7 (C), 134.4 (C), 133.8 (CH), 133.7 (CH), 133.7 (C), 129.9 (C), 129.3 (2×CH), 128.6 (C), 127.8 (2×CH), 127.4 (CH), 126.8 (CH), 126.1 (CH), 122.5 (C), 122.0 (C), 121.3 (CH), 120.3 (CH), 119.7 (CH), 111.7 (CH), 110.7 (C), 106.6 (CH), 63.9 (CH), 20.9 (CH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):** *m/z* [M-H]<sup>-</sup> Calc. pour C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 428.1405; trouvé: 428.1417.

**16-(3-méthoxyphényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-*a*]carbazole-9,14-dione (4d)**

Formule brute: **C<sub>28</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **445.48 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **285-290 °C**

Rdt: **60%**

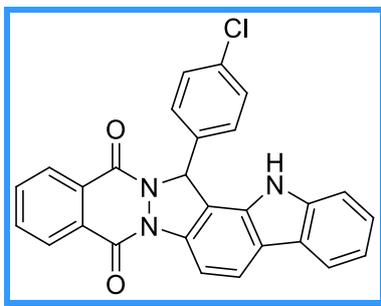
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3247, 1635, 1380, 1215, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$ = 10.92 (s, 1H), 8.38 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 8.34 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.28 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 8.19 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 7.23-7.18 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 8.1 Hz,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  159.7 (C), 154.4 (C), 154.4 (C), 141.1 (C), 139.5 (C), 134.8 (C), 134.1 (C), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 130.2 (C), 130.1 (CH), 128.9 (C), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 122.9 (C), 122.3 (C), 121.6 (CH), 120.5 (CH), 120.0 (CH), 119.6 (CH), 114.8 (CH), 113.7 (CH), 111.9 (CH), 110.7 (C), 106.9 (CH), 64.2 (CH), 55.6 (OCH<sub>3</sub>) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$  [M-H]<sup>-</sup> Calc. pour C<sub>28</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 444.1354; trouvé: 444.1347.

**16-(4-chlorophényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (4e)**



Formule brute: **C<sub>27</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>**

Masse molaire : **449.89 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **250 °C**

Rdt: **87%**

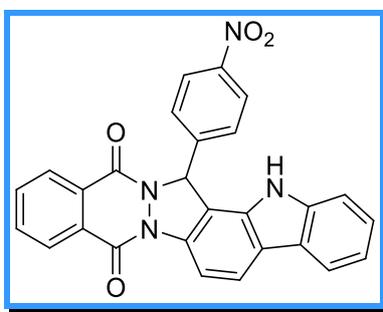
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3452, 1639, 1377, 1153, 690  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  11.03 (s, 1H), 8.36-8.28 (m, 3H), 8.16-8.11 (m, 2H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.57-7.54 (m, 2H), 7.49 (d,  $J=8.1$  Hz, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.18 (td,  $J = 7.7$  Hz,  $J = 0.9$  Hz, 1H), 7.10 (s, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.3 (C), 154.3 (C), 141.0 (C), 136.6 (C), 134.8 (C), 134.1 (CH), 134.1 (CH), 133.9 (C), 133.3 (C), 130.2 (2 $\times$ CH), 128.9 (2 $\times$ CH), 128.7 (C), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 122.7 (C), 122.2 (C), 121.8 (CH), 120.5 (CH), 120.0 (CH), 111.9 (CH), 110.2 (C), 106.9 (CH), 63.7 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M-H}]^-$  Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$ : 448.0858; trouvé: 448.0867.

**16-(4-nitrophényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (4f)**



Formule brute:  $\text{C}_{27}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$

Masse molaire : **460.45 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **225 °C**

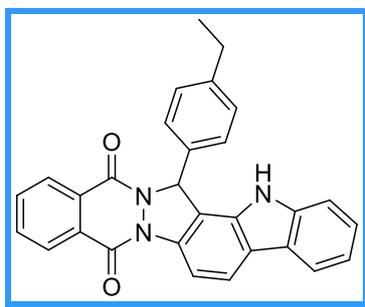
Rdt: **61%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3336, 1635, 1342, 1234, 694  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.94 (s, 1H), 8.41-8.30 (m, 3H), 8.18-8.12 (m, 4H), 8.01-7.93 (m, 2H), 7.87-7.84 (m, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.39 (td,  $J = 7.1$  Hz,  $J = 0.1$  Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (td,  $J = 7.4$  Hz,  $J = 0.8$  Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.6 (C), 154.4 (C), 147.9 (C), 144.7 (C), 141.1 (C), 135.0 (C), 134.2 (CH), 134.1 (CH), 130.4 (C), 129.6 (2 $\times$ CH), 128.7 (C), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.1 (2 $\times$ CH), 122.8 (C), 122.5 (C), 122.0 (CH), 120.5 (CH), 120.1 (CH), 111.9 (CH), 109.6 (C), 107.0 (CH), 66.8 (C), 63.7 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M-H}]^-$  Calc. pour  $\text{C}_{27}\text{H}_{15}\text{N}_4\text{O}_4$ : 459.1099; trouvé: 459.1099.

**16-(4-éthylphényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (4g)**

Formule brute:  $C_{29}H_{21}N_3O_2$

Masse molaire : **443.51 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **290-295 °C**

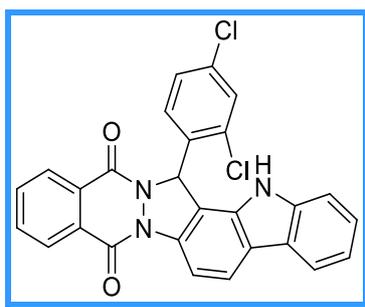
Rdt: **56%**

**IR (KBr)  $\nu$**  : 3344, 1631, 1377, 1153, 686  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.36-8.31 (m, 2H), 8.26 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 8.17-8.10 (m, 2H), 7.98-7.91 (m, 2H), 7.50 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.43-7.35 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 3H), 7.06 (s, 1H), 2.53-2.52 (m, 2H), 1.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ )**:  $\delta$  154.3 (C), 154.2 (C), 144.3 (C), 141.0 (C), 135.2 (C), 134.7 (C), 134.1 (CH), 134.1 (CH), 133.9 (C), 130.1 (C), 128.8 (C), 128.4 (2 $\times$ CH), 128.0 (2 $\times$ CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 122.8 (C), 122.2 (C), 121.6 (CH), 120.6 (CH), 120.0 (CH), 111.9 (CH), 111.0 (C), 106.9 (CH), 64.1 (CH), 28.2 (CH $_2$ ), 15.8 (CH $_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI)**:  $m/z$  [M-H] $^-$  Calc. pour  $C_{29}H_{20}N_3O_2$ : 442.1561; trouvé: 442.1564.

**16-(2,4-dichlorophényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (4h)**

Formule brute:  $C_{27}H_{15}Cl_2N_3O_2$

Masse molaire : **484.34 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **235 °C**

Rdt: **62%**

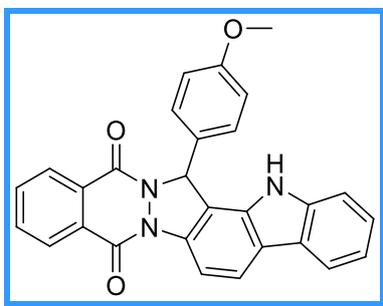
**IR (KBr)  $\nu$ :** 3433, 1647, 1377, 1107, 694  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 3H), 8.14 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.99-7.97 (m, 3H), 7.85 (s<sub>L</sub>, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.40-7.32 (m, 2H), 7.20 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.3 (C), 154.2 (C), 141.1 (C), 135.8 (C), 134.3 (C), 134.1 (CH), 134.0 (CH), 133.8 (C), 131.8 (C), 130.2 (C), 130.1 (CH), 129.0 (CH), 128.3 (C), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 122.7 (C), 122.5 (C), 121.9 (CH), 120.3 (CH), 120.0 (CH), 112.2 (CH), 108.1 (C), 106.8 (CH), 65.2 (CH) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[M-H]^-$  Calc. pour  $C_{27}H_{14}Cl_2N_3O_2$ : 482.0469; trouvé: 482.0454.

**16-(4-méthoxyphényl)-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (4i)**



Formule brute:  $C_{28}H_{19}N_3O_3$

Masse molaire : **445.48 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **226-228 °C**

Rdt: **62%**

**IR (KBr)  $\nu$ :** 3448, 3012, 1639, 1377, 242, 744  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (400.13 MHz,  $CDCl_3$ +DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.36-8.33 (m, 2H), 8.23-8.20 (m, 1H), 8.17-8.14 (m, 1H), 8.07 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.93-7.89 (m, 2H), 7.45 (d,  $J = 8.0$  Hz,

1H), 7.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 3.68 (s, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.61 MHz,  $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-}d_6$ ):**  $\delta$  159.5 (C), 154.2 (C), 154.2 (C), 140.9 (C), 134.6 (C), 134.0 (CH), 133.9 (CH), 133.8 (C), 130.1 (C), 129.6 (2 $\times$ CH), 129.4 (C), 128.8 (C), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.2 (CH), 122.7 (C), 122.3 (C), 121.4 (CH), 120.4 (CH), 119.8 (CH), 114.1 (2 $\times$ CH), 111.8 (CH), 110.7 (C), 106.8 (CH), 63.9 (CH), 55.4 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ : 446.1499; trouvé: 446.1485.

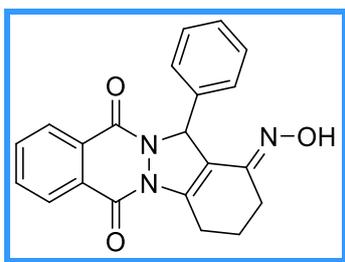
## II. Préparation des dérivés de 1-(hydroxyimino)-13-aryl-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-6,11(2H,13H)-dione

### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 ml muni d'un réfrigérant, 1 mmol d'indazolophthalazine **3** précédemment préparé est dissout dans une quantité appropriée d'EtOH, puis on ajoute 1.7 éq. de l'hydroxylamine chlorohydraté (HCl,  $\text{NH}_2\text{-OH}$ ) et 1 éq. de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ . Le mélange est chauffé à reflux pendant 24 h. Le mélange réactionnel est laissé revenir à la température ambiante, le solide obtenu est filtré sous vide puis lavé avec 20 mL d'eau.

### 1-(hydroxyimino)-13-phényl-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine 6,11

#### (2H,13H)-dione (5a)



Formule brute:  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$

Masse molaire : 359.39 g/mole

Aspect du produit : solide jaune verdâtre

T. fusion: 255-257 °C

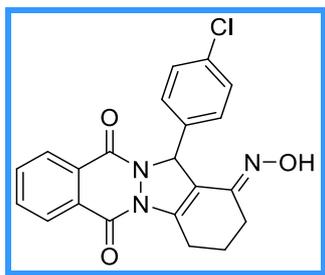
Rdt: 94%

**IR (ATR)  $\nu$  :** 3269, 2922, 1651, 1361, 1288, 705  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  11.03 (s, 1H), 8.23-8.18 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.26 (s, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.08-3.00 (m, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.23-1.06 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.6, 154.3, 149.8, 140.4, 138.3, 134.7, 134.4, 130.4, 129.2, 2 $\times$ 129.0, 2 $\times$ 128.9, 128.8, 128.1, 127.5, 117.5, 66.2, 24.9, 22.5, 21.9 ppm.

**13-(4-chlorophényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-6,11(2H,13H)-dione (5b)**



Formule brute:  **$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$**

Masse molaire : **393.83 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **253-255°C**

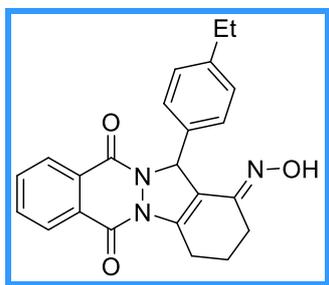
Rdt: **85%**

**IR (ATR)  $\nu$ :** 3242, 1654, 1332, 1273, 676  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.22-8.20 (m, 1H), 8.06-8.04 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.07-3.02 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 1.93-1.90 (m, 2H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.4, 154.2, 149.6, 140.4, 137.2, 134.6, 134.3, 133.2, 2 $\times$ 130.7, 130.3, 128.9, 2 $\times$ 128.8, 127.9, 127.3, 116.5, 65.5, 24.9, 22.5, 21.9 ppm.

**13-(4-éthylphényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1H indazolo[1,2b]phthalazine-6,11(2H,13H)-dione (5c)**



Formule brute:  $C_{23}H_{21}N_3O_3$

Masse molaire : **387.44 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **247-249°C**

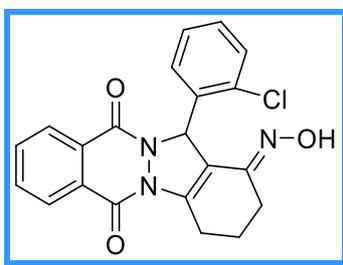
Rdt: **84%**

**IR (ATR)  $\nu$ :** 3329, 2966, 1625, 1369, 1276, 673  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  11.04 (s, 1H), 8.22-8.18 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.92-7.86 (m, 2H), 7.30 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 3.35-3.23 (m, 2H), 3.06-3.01 (m, 1H), 2.57-2.53 (m, 3H), 1.99-1.87 (m, 2H), 1.14 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  154.3, 154.0, 149.6, 144.1, 140.1, 135.4, 134.5, 134.2, 130.21, 129.0, 2 $\times$ 128.7, 2 $\times$ 128.2, 127.9, 127.3, 117.1, 65.9, 29.1, 24.9, 22.5, 21.9, 16.8 ppm.

**13-(2-chlorophényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-6,11(2H,13H)-dione (5d)**



Formule brute:  $C_{21}H_{16}ClN_3O_3$

Masse molaire : **393.83 g/mole**

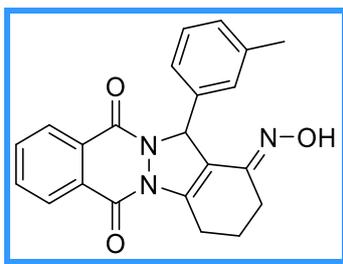
Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **235-237°C**

Rdt: **84%**

IR (ATR)  $\nu$ : 3214, 2920, 1654, 1365, 1286, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**13-(*m*-tolyl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,11(2*H*,13*H*)-dione (5e)**



Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **373.41 g/mole**

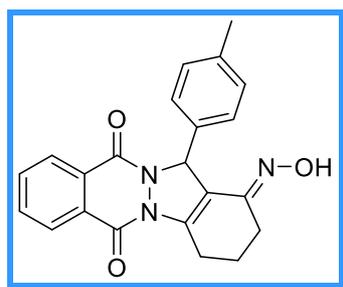
Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **242-245 °C**

Rdt: **91%**

IR (ATR)  $\nu$ : 3327, 3251, 1627, 1367, 1286, 721  $\text{cm}^{-1}$ .

**13-(*p*-tolyl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,11(2*H*,13*H*)-dione (5f)**



Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

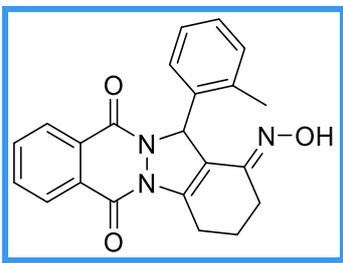
Masse molaire : **373.41 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **255-257°C**

Rdt: **62%**

IR (ATR)  $\nu$ : 3282, 2943, 1627, 1375, 1286, 783  $\text{cm}^{-1}$ .

**13-(*o*-tolyl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,11(2*H*,13*H*)-dione (5g)**

Formule brute:  $C_{22}H_{19}N_3O_3$

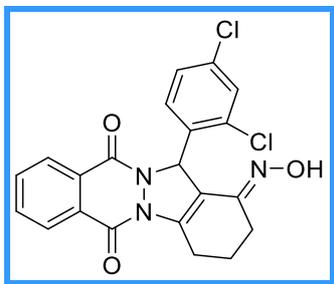
Masse molaire : **373.41 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **260-263°C**

Rdt: **51%**

**IR (ATR)  $\nu$ : 3213, 2933, 1654, 1365, 1280, 769 cm<sup>-1</sup>.**

**13-(2,4-dichlorophényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-6,11(2*H*,13*H*)-dione (5h)**

Formule brute:  $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_3$

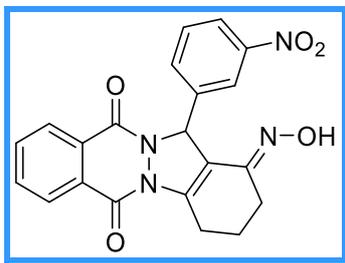
Masse molaire : **428.27 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **260-263°C**

Rdt: **61%**

**13-(3-nitrophényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-  
6,11(2H,13H)-dione (5i)**



Formule brute:  $C_{21}H_{16}N_4O_5$

Masse molaire : **404.38 g/mole**

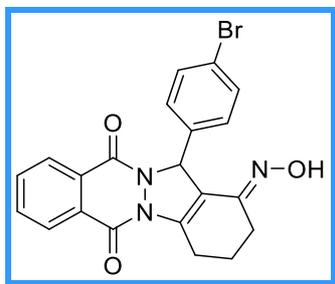
Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **239-242°C**

Rdt: **71%**

**IR (ATR) v:** 3321, 1641, 1365, 1284, 773  $cm^{-1}$ .

**13-(4-bromophényl)-1-(hydroxyimino)-3,4-dihydro-1H-indazolo[1,2-b]phthalazine-  
6,11(2H,13H)-dione (5j)**



Formule brute:  $C_{21}H_{16}BrN_3O_3$

Masse molaire : **438.28 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **294-298 °C**

Rdt: **65%**

**IR (ATR) v:** 3010, 2893, 1627, 1369, 1249, 821  $cm^{-1}$ .

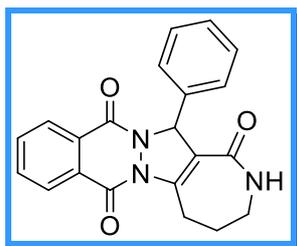
### III. Préparation des dérivés 14-aryl-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2H)-trione

#### Procédure générale :

Dans un ballon de 100 mL muni d'un barreau magnétique et d'un bouchon adéquat, on introduit 3 g de polyphosphorique acide (PPA) et 100 mg de l'oxime correspondante. Le contenu du ballon est chauffé à 120°C pendant 2 h.

Le mélange réactionnel est laissé revenir à la température ambiante, le ballon est ensuite placé dans un bain de glace puis 10 ml d'eau distillée sont par la suite ajoutées. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 20min. Le solide formé est filtré sous pression réduite.

#### 14-phényl-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2H)-trione (6a)



Formule brute:  $C_{21}H_{17}N_3O_3$

Masse molaire : 359.39 g/mole

Aspect du produit : solide marron

T. fusion: 179-181°C

Rdt: 82%

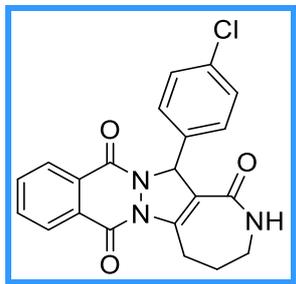
IR (ATR)  $\nu$ : 3282, 2361, 2342, 1658, 1323, 1259, 699  $cm^{-1}$ .

RMN  $^1H$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.25-8.23 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.94-7.87 (m, 3H), 7.43-7.40 (m, 2H), 7.31-7.22 (m, 3H), 6.30 (s, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 3.23-2.19 (m, 1H), 1.76-1.74 (m, 1H) ppm.

RMN  $^{13}C$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  164.2, 155.6, 153.9, 143.7, 138.9, 134.8, 134.3, 130.4, 129.0, 2 $\times$ 128.8, 2 $\times$ 128.6, 128.2, 127.2, 116.7, 67.6, 40.0, 31.1, 27.6 ppm.

HRMS (ESI):  $m/z$   $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{21}H_{18}N_3O_3$ : 360.1343; trouvé: 360.1331.

**14-(4-chlorophényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6b)**



Formule brute:  $C_{21}H_{16}ClN_3O_3$

Masse molaire : **393.83 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion: **283-284°C**

Rdt: **96%**

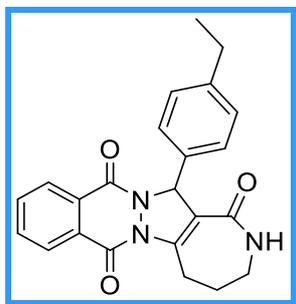
**IR (ATR)  $\nu$ :** 3193, 2359, 2341, 1658, 1320, 1296, 698  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  8.25-8.22 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.94-7.89 (m, 3H), 7.47-7.44 (m, 2H), 7.35-7.32 (m, 2H), 6.28 (s, 1H), 3.42-3.38 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.21-2.18 (m, 1H), 1.79-1.75 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  164.1, 155.6, 153.9, 144.1, 138.0, 134.8, 134.3, 133.1, 2 $\times$ 130.5, 130.4, 128.9, 2 $\times$ 128.7, 128.2, 127.1, 116.2, 67.0, 40.0, 31.2, 27.5 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{21}H_{17}ClN_3O_3$ : 394.0953; trouvé: 394.0945.

**14-(4-éthylphényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6c)**



Formule brute:  $C_{23}H_{21}N_3O_3$

Masse molaire : **387.44 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion: **254-255°C**

Rdt: **80%**

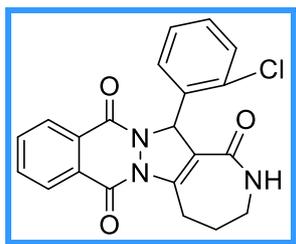
**IR (ATR) v:** 3290, 2362, 2342, 1656, 1324, 1264, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (400.16 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  8.25-8.21 (m, 1H), 8.06-8.03 (m, 1H), 7.93-7.87 (m, 3H), 7.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.43-3.38 (m, 2H), 3.19-3.15 (m, 2H), 2.55 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 2.23-2.19 (m, 1H), 1.77-1.72 (m, 1H), 1.15 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  164.2, 155.6, 153.8, 144.0, 143.5, 136.2, 134.8, 134.2, 130.4, 129.1, 2 $\times$ 128.5, 2 $\times$ 128.2, 127.2, 116.8, 67.4, 40.0, 31.1, 29.1, 27.6, 16.8 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3$ : 388.1656; trouvé: 388.1662.

**14-(2-chlorophényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6d)**



Formule brute:  **$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{ClN}_3\text{O}_3$**

Masse molaire : **393.83 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion: **284-286°C**

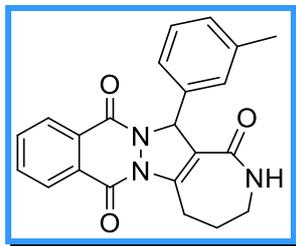
Rdt: **82%**

**IR (ATR) v:** 3269, 2360, 2342, 1660, 1323, 1266, 696  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  8.27-8.23 (m, 1H), 8.07-8.04 (m, 1H), 7.92-7.87 (m, 3H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.34-7.23 (m, 3H), 6.59 (s, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.96-2.90 (m, 2H), 2.23-2.18 (m, 1H), 1.85-1.77 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  163.4, 155.0, 153.0, 143.5, 133.6, 133.1, 129.6, 129.4, 129.2, 128.0, 127.5, 126.9, 126.4, 119.8, 116.2, 65.1, 40.0, 30.0, 26.0 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_3$ : 394.0953; trouvé: 394.0959.

**14-(*m*-tolyl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,7,12(2*H*)-trione (6e)**

Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **373.41 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion: **279-280°C**

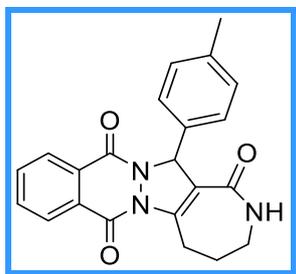
Rdt: **91%**

**IR (ATR) v:** 3022, 2912, 1658, 1321, 1265, 680 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250.13 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) :** δ 8.28-8.21 (m, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.22-6.86 (m, 3H), 6.37 (s, 1H), 3.51-3.37 (m, 2H), 3.31-3.13 (m, 2H), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93-1.78 (m, 1H) ppm.

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>):** δ 163.6, 154.9, 153.1, 142.4, 137.7, 137.0, 133.7, 133.1, 129.4, 128.4, 128.2, 127.8, 127.4, 126.3, 124.5, 119.4, 116.1, 66.4, 40.0, 29.8, 26.2, 21.0 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z [M+H]<sup>+</sup> Calc. pour C<sub>22</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>: 374.1499; trouvé: 374.1500.

**14-(*p*-tolyl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,7,12(2*H*)-trione (6f)**

Formule brute: **C<sub>22</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>**

Masse molaire : **373.41 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion: **218-219°C**

Rdt: **56%**

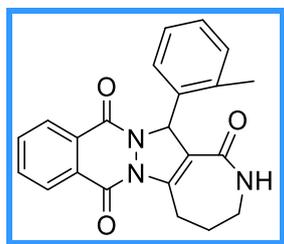
**IR (ATR) v:** 3284, 2361, 2342, 1656, 1320, 1258, 697  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.23-8.22 (m, 1H), 8.06-8.05 (m, 1H), 7.94-7.78 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.06 (d,  $J = 6.3$  Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.19-2.91 (m, 2H), 2.78-2.51 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.81-1.79 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  163.6, 154.9, 153.1, 142.4, 137.0, 129.5, 2 $\times$ 128.5, 128.2, 127.5, 2 $\times$ 127.4, 126.3, 119.2, 66.2, 40.0, 29.9, 26.2, 20.7 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ : 374.1499; trouvé: 374.1498.

**14-(*o*-tolyl)-3,4,5,14-tétrahydroazépine[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,7,12(2*H*)-trione (6g)**



Formule brute:  **$\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$**

Masse molaire : **373.41 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **239-240 °C**

Rdt: **60%**

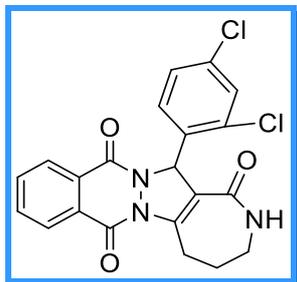
**IR (ATR) v:** 2946, 2359, 2341, 1651, 1363, 1280, 702  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.27-8.22 (m, 1H), 8.08-8.03 (m, 1H), 7.86-7.71 (m, 3H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.21-6.94 (m, 3H), 6.56 (s, 1H), 3.47-3.42 (m, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.26-2.19 (m, 1H), 1.90-1.84 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  163.7, 154.9, 152.9, 142.5, 137.5, 136.4, 133.7, 133.0, 129.6, 129.4, 128.1, 127.4, 126.3, 126.0, 125.4, 119.4, 117.3, 62.7, 40.0, 30.0, 26.2, 18.9 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3$ : 374.1499; trouvé: 374.1494.

**14-(2,4-dichlorophényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6h)**



Formule brute:  $C_{21}H_{15}Cl_2N_3O_3$

Masse molaire : **428.27 g/mole**

Aspect du produit : **solide marron**

T. fusion: **167-169°C**

Rdt: **70%**

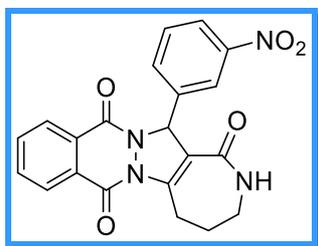
**IR (ATR) v:** 3285, 2361, 2342, 1658, 1323, 1264, 697  $cm^{-1}$ .

**RMN  $^1H$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ) :**  $\delta$  8.26-8.22 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.90-7.86 (m, 3H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.40-7.39 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.49-3.33 (m, 2H), 3.27-3.11 (m, 2H), 2.21-2.16 (m, 1H), 1.86-1.83 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  163.4, 155.1, 153.2, 144.2, 134.5, 134.0, 133.5, 133.1, 129.6, 128.7, 127.8, 127.5, 127.1, 126.4, 119.8, 62.7, 40.0, 30.2, 26.1 ppm.

**HRMS (ESI):** m/z  $[M+H]^+$  Calc. pour  $C_{21}H_{16}Cl_2N_3O_3$ : 428.0563; trouvé: 428.0550.

**14-(3-nitrophényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6i)**



Formule brute:  $C_{21}H_{16}N_4O_5$

Masse molaire : **404.38 g/mole**

Aspect du produit : **solide beige**

T. fusion: **289-292°C**

Rdt: **71%**

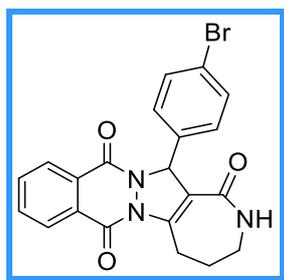
**IR (ATR)  $\nu$ :** 3044, 2359, 2341, 1651, 1319, 1278, 731  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.28-8.24 (m, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.99-7.87 (m, 5H), 7.59 (t,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 3.50-3.34 (m, 2H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 1H), 1.83-1.78 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):** 163.7, 155.2, 153.7, 147.5, 144.3, 140.6, 134.3, 134.1, 133.7, 129.8, 129.7, 128.1, 127.6, 126.5, 123.1, 122.9, 114.9, 66.2, 40.0, 30.2, 26.2 ppm.

**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_5$ : 405.1193; trouvé: 405.1194.

**14-(4-bromophényl)-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine-1,7,12(2H)-trione (6j)**



Formule brute:  **$\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_3$**

Masse molaire : **438.28 g/mole**

Aspect du produit : **solide jaune**

T. fusion: **254-255 °C**

Rdt: **88%**

**IR (ATR)  $\nu$  :** 3546, 2362, 2343, 1659, 1324, 1265, 698  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (250.13 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  8.25-8.22 (m, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 3H), 7.49 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.25-3.09 (m, 2H), 2.22-2.17 (m, 1H), 1.90-1.75 (m, 1H) ppm.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  163.6, 155.0, 153.4, 143.5, 137.8, 134.2, 133.6, 2 $\times$ 131.0, 2 $\times$ 130.2, 129.7, 128.2, 127.5, 126.4, 121.1, 115.4, 66.1, 40.0, 30.1, 26.3 ppm.

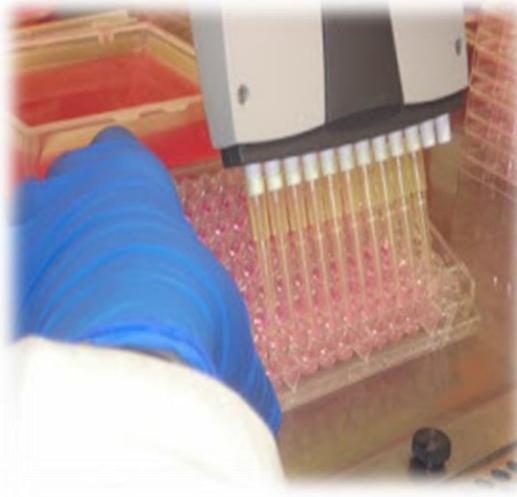
**HRMS (ESI):**  $m/z$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  Calc. pour  $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{BrN}_3\text{O}_3$ : 438.0448; trouvé: 438.0439.

## Références bibliographiques:

- [1] J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**.
- [2] A. Dömling, W. Wang, K. Wang, *Chem. Rev.*, **2012**, *112*, 3083.
- [3] J. D. Sunderhaus, S. F. Martin, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 1300.
- [4] S. Neogi, A. Roy, D. Naskar, *J. Comb. Chem.*, **2010**, *12*, 617.
- [5] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *44*, 7961.
- [6] L. El Kaïm, L. Grimaud, J. Oble, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 5835.
- [7] J. D. Sunderhaus, C. Dockendorff, S. F. Martin, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4223.
- [8] S. Marcaccini, A. G. Neo, C. F. Marcos, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6888.
- [9] J. Cao, X. Huang, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5048.
- [10] Y.-M. Yan, Y. Rao, M.-W. Ding, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 1263.
- [11] V. Gracias, A. F. Gasiecki, S. W. Djuric, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3183.
- [12] L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 3417.
- [13] L. wang, Z. Guan, M. Ding, *Org. Biomol. Chem.*, **2016**.
- [14] E. Ghabraie, Saeed Balalaie, S. Mehrparvar, F. Rominger, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 7926.
- [15] J. Oble, L. El Kaïm, M. Gizzi, L. Grimaud, *Heterocycles.*, **2007**, *73*, 503.
- [16] Z. Xiang, T. Luo, K. Lu, J. Cui, X. Shi, R. Fathi, J. Chen, Z. Yang, *Org Lett.*, **2004**, *6*, 3155.
- [17] D. S. Lee, J. K. Sello, S.L. Schreiber, *Org Lett.*, **2000**, *2*, 709.
- [18] L. El Kaïm, L. Grimaud, L. D. Miranda, E. Vieu, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8259.
- [19] I. Akritopoulou-Zanze, V. Gracias, S.W. Djuric, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 8439.
- [20] W.-J. Li, S. Liu, P. He, M.-W. Ding, *Tetrahedron.*, **2010**, *66*, 8151.
- [21] E. Yoshioka, M. Nishimura, T. Nakazawa, S. Kohtani, H. Miyabe, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 8464.
- [22] M. Sayyafi, M. Seyyedhamzeh, H. R. Khavasi, A. Bazgir, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2375.
- [23] B. Robinson, *Chem. Rev.*, **1963**, *63*, 373.
- [24] L. De Luca, G. Giacomelli, A. Porcheddu, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6272.
- [25] M. Bender, J. Christoffers, *Z. Naturforsch.*, **2011**, *66b*, 1209.
- [26] A. R. Kiasat, A. Mouradzadegun, S. J. Saghanezhad, *J. Serb. Chem. Soc.*, **2013**, *78*, 469.
- [27] G. M. Sheldrick, *ActaCryst.*, **2008**, *A64*, 112.
- [28] L. J. Farrugia, *J. Appl. Cryst.*, **1999**, *32*, 837.
- [29] K. Brandenburg, M. Berndt, "Daimond, Crystal impact", Bonn, Germany, **2001**.

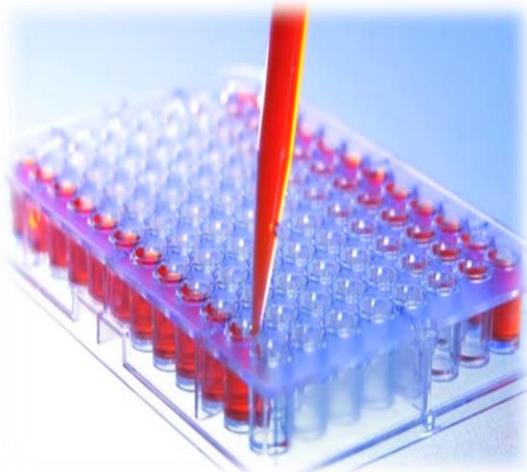
[30] R. X. Ren, L. D. Zueva, W. Ou, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 8441.

[31] E. Lamera, S. Bouacida, M. Le Borgne, Z. Bouaziz, A. Bouraiou, *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 1305.



## Chapitre III

### Evaluation biologique



## I. Evaluation *in vitro* de l'activité antioxydante

### I.1. Introduction

Stress oxydant, antioxydants et Radicaux libres, sont devenus des termes couramment utilisés dans les discussions modernes des professionnels de la santé.

L'oxygène, l'élément indispensable à la vie, dans certaines situations a des effets néfastes sur le corps humain dus à la formation et à l'activité d'un certain nombre de composés chimiques, appelés espèces réactives d'oxygène (reactive oxygen species, ROS), qui ont tendance à donner de l'oxygène à d'autres substances. Donc notre organisme produit des ROS dont il doit se protéger [1].

### I.2. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

L'oxygène moléculaire est un élément crucial pour la vie des organismes aérobiques parce qu'il permet de produire de l'énergie en oxydant la matière organique, toutefois nos cellules convertissent une partie de cet oxygène en éléments toxiques, nommés radicaux libres ou espèces réactives d'oxygène (ROS), ces derniers peuvent apparaître également au cours des réactions enzymatiques ou sous l'effet des rayons U.V

C'est une famille de molécules ou d'entités chimiques regroupant les radicaux libres oxygénés (espèces chimiques possédant un électron célibataire) comme l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le radical hydroxyle ( $HO^{\bullet}$ ), le monoxyde d'azote ( $NO^{\bullet}$ ), le peroxyde ( $ROO^{\bullet}$ ) ... et les dérivés de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène (ne possédant pas d'électron célibataire), comme l'anion peroxyde ( $O_2^{2-}$ ) et le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) [2].

Aux doses faibles, les ROS sont très utiles pour l'organisme et jouent des rôles importants au fonctionnement de certaines enzymes, ils peuvent agir en tant que médiateurs et régulateurs du métabolisme.

Les ROS deviennent néfastes et toxiques pour l'organisme à des doses excessives. En effet, le principal danger des radicaux libres vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN, les lipides, les protéines....etc. Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme, accélérant le vieillissement et la dégradation des cellules et des tissus [3,4].

### I.3. Le stress oxydatif

Généralement, il y'a un équilibre relatif entre les radicaux libres qui sont produits quotidiennement dans l'organisme et le contrôle de ceux-ci par des molécules antioxydantes.

Le stress oxydatif se définit comme un déséquilibre entre les facteurs pro-oxydants (espèces réactives de l'oxygène) et les facteurs antioxydants en faveur des premiers, il survient également lors d'une altération des mécanismes de défense. Ce déséquilibre peut avoir diverses origines, telle que l'exposition aux radiations ionisantes (exposition importante au soleil, radioactivité artificielle ou naturelle), la pollution, le contact avec certains pesticides et solvants, la consommation de tabac et d'alcool, ...etc.

Les modifications génomiques, métaboliques et fonctionnelles induites par le stress oxydatif ont été impliquées dans le développement de diverses maladies dégénératives. Les traitements antioxydants, sur le plan nutritionnel ou pharmacologique, sont donc apparus comme de nouveaux traitements puissants [5].

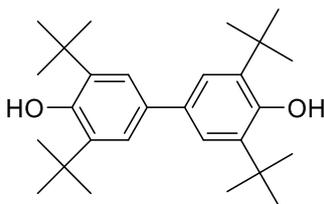
#### **I.4. Systèmes de défenses antioxydants**

Un antioxydant est une substance qui, lorsqu'elle est présente à des concentrations faibles par rapport au substrat oxydable, retarde ou empêche considérablement l'oxydation de ce substrat [6].

Les organismes aérobies ont un système de défense antioxydant qui neutralise les radicaux libres, ce système comprend à la fois des enzymes (antioxydants enzymatiques), constituent la première ligne de défense, on peut citer : les superoxydes dismutases, la catalase et les glutathions peroxydases, ainsi des antioxydants non enzymatiques (antioxydants naturels), on peut citer parmi les plus actifs: les dipeptides, l'acide urique, le glutathion, le NADPH, l'acide lipoïque ou la bilirubine [7]. Le taux de ce système de défense dans l'organisme est essentiellement assuré par un apport alimentaire. Parmi les antioxydants naturels on peut citer les plus connus: vitamine E,  $\beta$ -carotène, vitamine C, sélénium et les polyphénols [4].

#### **I.5. Antioxydants de synthèse**

Il existe de nombreux antioxydants synthétiques dont les squelettes sont souvent dérivés des antioxydants naturels tels que les polyphénols. Parmi les polyphénols de synthèse, on peut citer à titre d'exemple : la 3,3',5,5'-tétratert-butyl[1,1'-biphényl]-4,4'-diol (Figure III.1) qui a montré un effet protecteur des cellules neuronales [8, 9].



**Figure III.1:** Structure chimique d'un polyphénol de synthèse

Les antioxydants de synthèse sont introduits dans toutes les formulations contenant des corps gras insaturés et parfois aussi dans des phases aqueuses où se trouvent des extraits végétaux riches en oxydases. Parmi les antioxydants phénoliques qui sont autorisés dans certains aliments: le BHT 321 (Hydroxytoluène butylé), BHA 320 (Hydroxyanisole butylé), tert-butylhydroquinone (THBQ) et Gallate de propyle (GP).

### I.6. Méthodologie utilisée pour l'évaluation de l'activité antioxydante

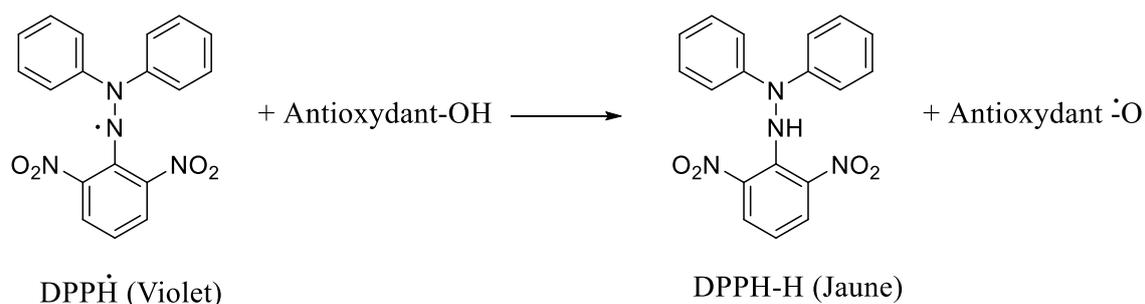
De nombreuses méthodes ont été mises au point pour estimer l'efficacité des antioxydants en étudiant la disparition ou la formation d'un produit spécifique dans un milieu soumis à un stress oxydant. Cependant, chaque test permet d'étudier l'inhibition d'une seule espèce oxydante ou bien la protection d'une seule cible à la fois [10].

Afin d'évaluer l'activité antioxydante de nos composés synthétisés, quatre tests *in vitro* ont été réalisés avec des cibles et des espèces oxydantes variées : piégeage du radical libre DPPH, pouvoir réducteur (FRAP), méthode CUPRAC et piégeage de l'anion superoxyde.

#### I.6.1. Principe du teste DPPH

Le DPPH<sup>•</sup> (2,2-Diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical azoté, libre, stable ou accepteur d'hydrogène de couleur violet intense [11], ce radical perd sa coloration native lorsque il se lie avec des substances anti oxydantes, qui lui transportent des électrons ou des protons. La forme réduite du DPPH<sup>•</sup> donne à la solution une couleur jaune, plus la substance est antioxydante plus la coloration violette initiale va disparaître.

Le radical DPPH est caractérisé par son spectre UV avec un maximum d'absorbance à 517 nm, la forme réduite ne possède plus de bande d'absorption autour de 517 nm [12], la modification de couleur peut être donc suivie par spectrophotométrie à 517nm [13] et de cette façon le potentiel antioxydant d'une substance peut être déterminé. La réaction peut se résumer de la façon suivante :

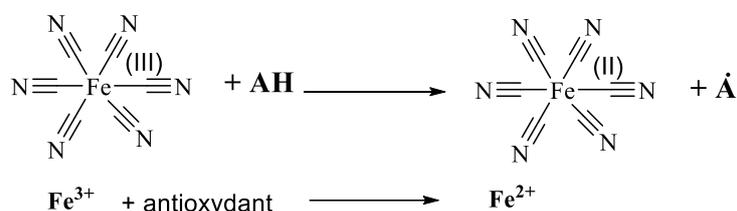


**Schéma III.1:** Equation du radical DPPH transformé en DPPH-H

### I.6.2. Principe du teste FRAP

De nombreux auteurs considèrent la capacité réductrice d'un composé comme indicateur significatif de son pouvoir antioxydant [14].

La méthode FRAP évalue le pouvoir réducteur des composés testés en se basant sur la réaction chimique de réduction de l'ion ferrique  $\text{Fe}^{3+}$  présent dans le complexe  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  en ion ferreux  $\text{Fe}^{2+}$  en présence des antioxydants réducteurs [15]. Par conséquent, le  $\text{Fe}^{2+}$  peut être évalué en mesurant et en surveillant l'augmentation de la densité de la couleur bleu dans le milieu réactionnel à 700 nm, et une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des produits testés [16].



**Schéma III.2 :** Mécanisme réactionnel intervenant lors du test FRAP

### I.6.3. Principe du teste superoxyde DMSO alcalin

Le radical superoxyde anion ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ) est l'un des radicaux oxygène très importants, car c'est le premier radical oxygéné formé par la capture d'un électron par la molécule d'oxygène.



**Schéma III.3 :** Equation de formation du radical superoxyde

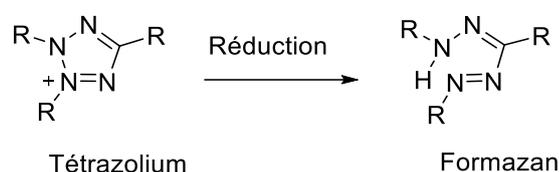
Il peut être transformé en d'autres radicaux oxygène par des réactions successives. La durée de vie de ce radical dans l'eau est assez longue, c'est donc l'un des radicaux les plus dangereux et mérite d'être étudié.

Certaines réactions chimiques peuvent produire le radical anion superoxyde, telle que l'oxydation du DMSO par l'oxygène en présence de l'hydroxyde de sodium (NaOH), Le

diméthylsulfoxyde (DMSO) est capable de stabiliser le superoxyde dans des conditions alcalines de quelques heures à plusieurs jours, le superoxyde généré, stable en solution réduit le nitro-bleu de tétrazolium (NBT) en formazan à la température ambiante. La concentration en superoxyde dans ce système correspond à la concentration en oxygène dissous dans le DMSO [17, 18].

Dans un récipient fermé le superoxyde est stable pendant plus de 24 heures, l'agitation du mélange dans des récipients ouverts diminue rapidement sa concentration.

Cette méthode a été utilisée pour montrer l'efficacité des produits sur le radical superoxyde  $O_2^{\bullet-}$  et pour l'évaluation de leur activité antiradicalaire, elle semble être efficace, douce et simple [19].

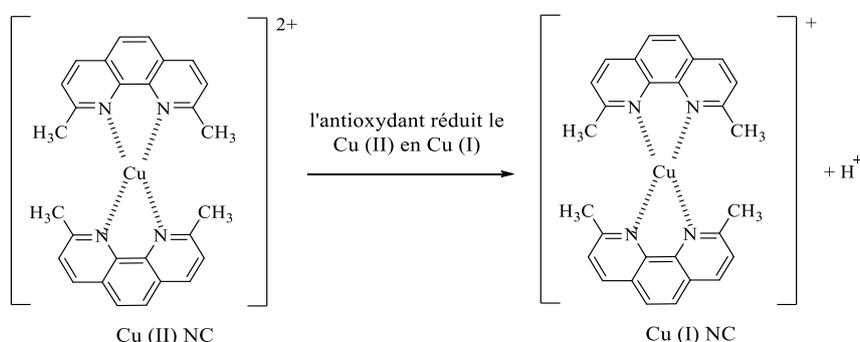


**Schéma III.4** : réduction de nitro-bleu de tétrazolium (NBT) en formazan

#### I.6.4. Principe du teste de la capacité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

La méthode CUPRAC (Cupric ion Reducing Antioxidant Capacity) est basée sur la réduction du Cu (II) avec le réactif Néocuproïne (Nc) (2,9 -diméthyl- 1,10-phénanthroline) [20].

Le complexe cuivre (II)-Néocuproïne (Nc) est réduit en présence d'un anti oxydant. En effet, le potentiel de réduction de l'échantillon convertit efficacement le  $Cu^{+2}$  en  $Cu^{+1}$ , changeant ainsi l'absorbance maximal. Ce complexe de cuivre réduit montre un maximum d'absorption, et cette réaction est quantifié spectrophotométriquement a une longueur d'onde de 450 nm [21].

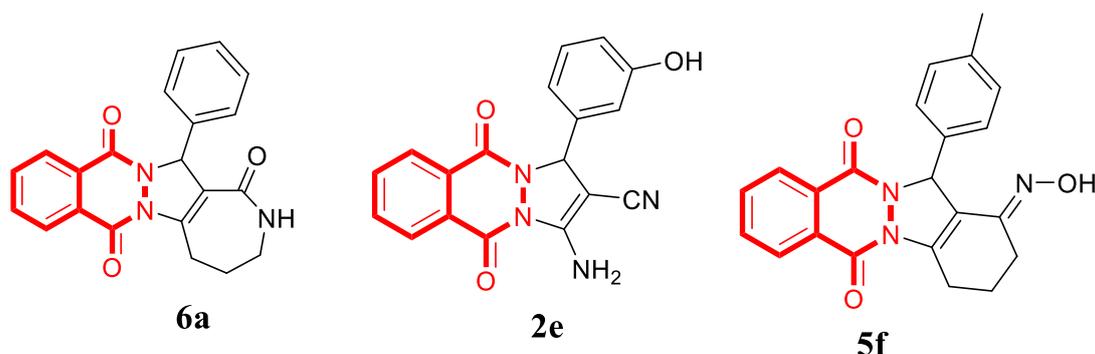


**Schéma III.5** : Réduction du complexe Néocuproïne/Cu (II)

## I.7. Evaluation *in vitro* du pouvoir antioxydant : résultats et discussion

### I.7.1. Activité Scavenger du radical DPPH

Les composés ont été sélectionnés arbitrairement (Figure III.2), l'activité anti-oxydante vis-à-vis du radical DPPH a été mesurée selon le protocole décrit par Blois [22], en utilisant les témoins : hydroxytoluène butylé (BHT) et hydroxyanisole butylé (BHA).



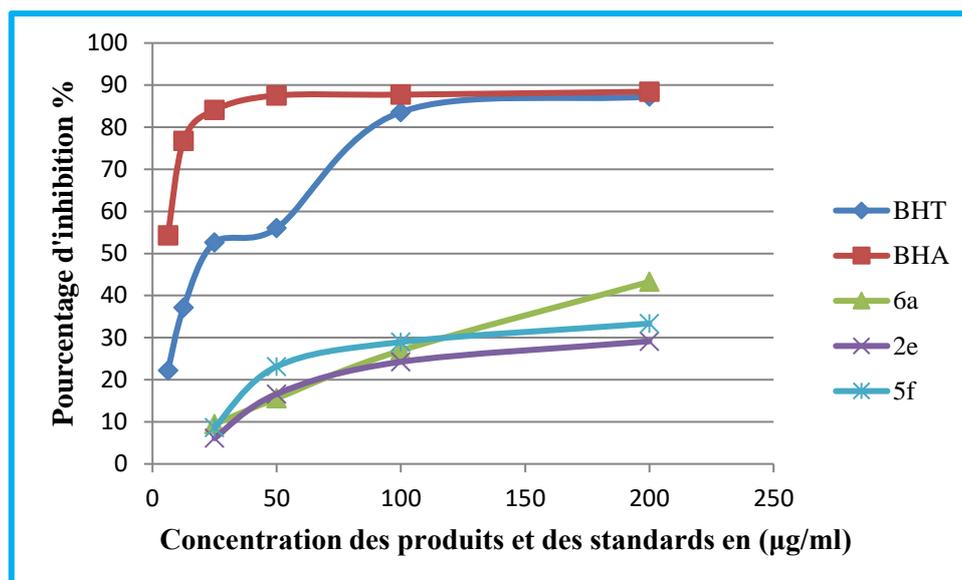
**Figure III.2 :** Composés soumis à l'évaluation de l'activité anti-oxydante

En faisant varier la concentration des échantillons testés et en calculant pour chaque concentration le pourcentage d'inhibition correspondant (PI%), nous avons établi les profils d'activité antiradicalaire présentés dans la (Figure III.3) et c'est à partir de ces profils que nous avons déduit les valeurs des  $IC_{50}$  (Tableau III.1).

**Tableau III.1 :** Inhibition du radical DPPH par les produits **6a**, **2e**, **5f**.

[C] µg/ml	Inhibition% (PI%)						$IC_{50}$ µg/ml
	6.25	12.5	25	50	100	200	
<b>6a</b>	NT	NT	9.46±0.53	15.58±0.32	26.95±0.21	43.27±0.90	239.93±0.57
<b>2e</b>	NT	NT	6.12±0.11	16.63±0.21	24.26±0.21	29.14±0.11	468.03±0.97
<b>5f</b>	NT	NT	8.62±0.43	23.15±0.76	28.96±0.32	33.35±0.54	502.46±5.71
<b>BHT</b>	22.21±1.30	37.12±1.80	52.63±2.70	56.02±0.53	83.60±0.23	87.28±0.26	22.32±1.19
<b>BHA</b>	54.33±1.59	76.76±1.65	84.09±0.35	87.53±0.82	87.73±0.15	88.43±0.23	5.73±0.41

NT: non testé



**Figure III.3:** Activité antiradicalaire DPPH des produits **6a**, **2e**, **5f**.

D'après les résultats représentés dans la (Figure III.3), il semble que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour les standards (BHA, BHT) ou pour les différents produits de synthèse.

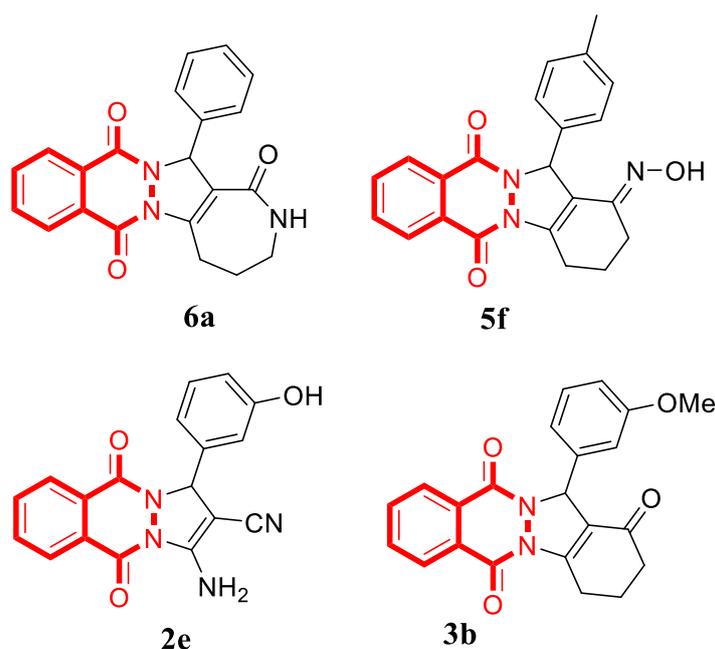
Nous constatons que le dérivé tétrahydroazépine **6a**, le pyrazolophthalazine **2e**, et l'oxime **5f** à une concentration de 200 µg/ml ont montrés des activités antiradicalaires avec des pourcentages de 43.27%, 29.14% et 33.35% respectivement. Le BHT et le BHA présentent des pourcentages de 87.28 % et 88.43 %, respectivement à la même concentration.

D'après les résultats du Tableau III.1 on constate que le pyrazolophthalazine **2e** ( $IC_{50}=468.03\pm 0.97$  µg/ml) a montré une activité inhibitrice du radical DPPH deux fois moins faible que celle du tétrahydroazépine **6a** ( $IC_{50}=239.93\pm 0.57$  µg/ml). L'oxime **5f** ( $IC_{50}=502.46\pm 5.71$  µg/ml) donne l'activité la moins faible par rapport au autres produits, donc on peut conclure que parmi les composés testés, le dérivé tétrahydroazépine **6a** porteur du groupement amide est le plus performant.

Tous les composés testés se sont avéré des faibles inhibiteurs du radical DPPH avec des  $IC_{50}$  supérieur à 200 µg/ml.

### I.7.2. Activité antioxydante du pouvoir réducteur « FRAP »

L'évaluation *in vitro* du pouvoir réducteur du fer selon le protocole décrit par Oyaizu [23] est testée sur quelques composés de synthèse choisie arbitrairement (Figure III.4).



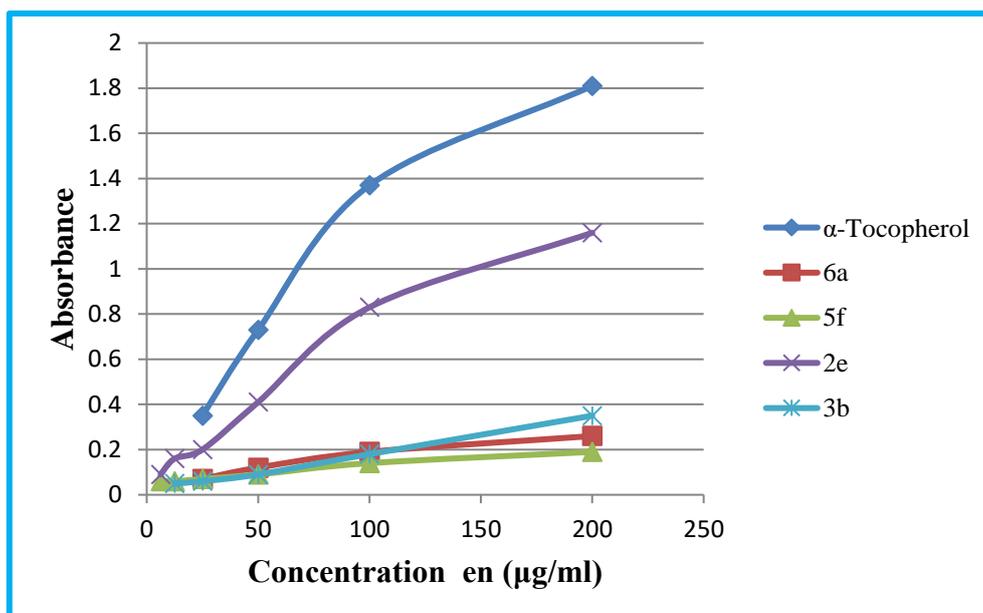
**Figure III.4 :** Composés soumis à l'évaluation du pouvoir réducteur du fer

D'après les valeurs de densités optiques obtenues (Tableau III.2), nous pouvons constater qu'il y a une augmentation proportionnelle du pouvoir réducteur en fonction des concentrations. C'est résultats ont permis de tracer des courbes ayant des allures linéaires (Figure III.5).

**Tableau III.2 :** Le pouvoir réducteur du fer des produits **6a**, **2e**, **5f**, **3b**.

	Absorbance						$A_{0.5 \mu\text{g/ml}}$
[C] $\mu\text{g/ml}$	6.25	12.5	25	50	100	200	
<b>6a</b>	NT	NT	$0.07 \pm 0.001$	$0.12 \pm 0.003$	$0.19 \pm 0.01$	$0.26 \pm 0.01$	$426.50 \pm 4.95$
<b>2e</b>	$0.09 \pm 0.01$	$0.16 \pm 0.01$	$0.20 \pm 0.005$	$0.41 \pm 0.001$	$0.83 \pm 0.06$	$1.16 \pm 0.08$	$66.88 \pm 1.78$
<b>5f</b>	$0.06 \pm 0.001$	$0.06 \pm 0.004$	$0.07 \pm 0.002$	$0.09 \pm 0.001$	$0.14 \pm 0.01$	$0.19 \pm 0.01$	$484.33 \pm 0.71$
<b>3b</b>	NT	$0.05 \pm 0.004$	$0.06 \pm 0.004$	$0.09 \pm 0.001$	$0.18 \pm 0.01$	$0.35 \pm 0.03$	$507.00 \pm 1.41$
$\alpha$ - Tocopherol	NT	NT	$0.35 \pm 0.03$	$0.73 \pm 0.03$	$1.37 \pm 0.08$	$1.81 \pm 0.09$	$34.93 \pm 2.38$

NT: non testé



**Figure III.5 :** Profile du pouvoir réducteur des produits **6a**, **2e**, **5f**, **3b**.

Les résultats obtenus montrent que :

- Par analogie à la capacité antiradicalaire, la comparaison des  $A_{0.5}$  des différents produits par rapport au standard  $\alpha$ -Tocopherol a révélé une variabilité significative des  $A_{0.5}$  due à la diversité structurale des produits étudiés. En effet, le produit pyrazolophthalazine **2e** ( $A_{0.5} = 66.88 \pm 1.78 \mu\text{g/ml}$ ) a présenté une activité réductrice deux fois moins faible que celle de l' $\alpha$ -Tocopherol ( $A_{0.5} = 34.93 \pm 2.38 \mu\text{g/ml}$ ).
- L'activité du produit **2e** porteur des deux groupements OH et NH<sub>2</sub> est meilleure que celle des autres produits tétrahydroazépine **6a** ( $A_{0.5} = 426.50 \pm 4.95 \mu\text{g/ml}$ ), oxime **5f** ( $A_{0.5} = 484.33 \pm 0.71 \mu\text{g/ml}$ ) et indazolophthalazine **3b** ( $A_{0.5} = 507.00 \pm 1.41 \mu\text{g/ml}$ ).
- La capacité des produits de réduire le Fer est inférieure à celle de l' $\alpha$ -Tocopherol.
- Le pouvoir réducteur des produits est probablement dû à la présence des groupements qui peuvent servir comme donneur d'électron.

### I.7.3. Activité de piégeage du radical superoxyde produit par DMSO alcalin

L'activité de piégeage du radical superoxyde des produits représentés dans la Figure III.6 a été déterminée par la méthode au diméthylsulfoxyde alcalin (DMSO) avec une légère modification [19].

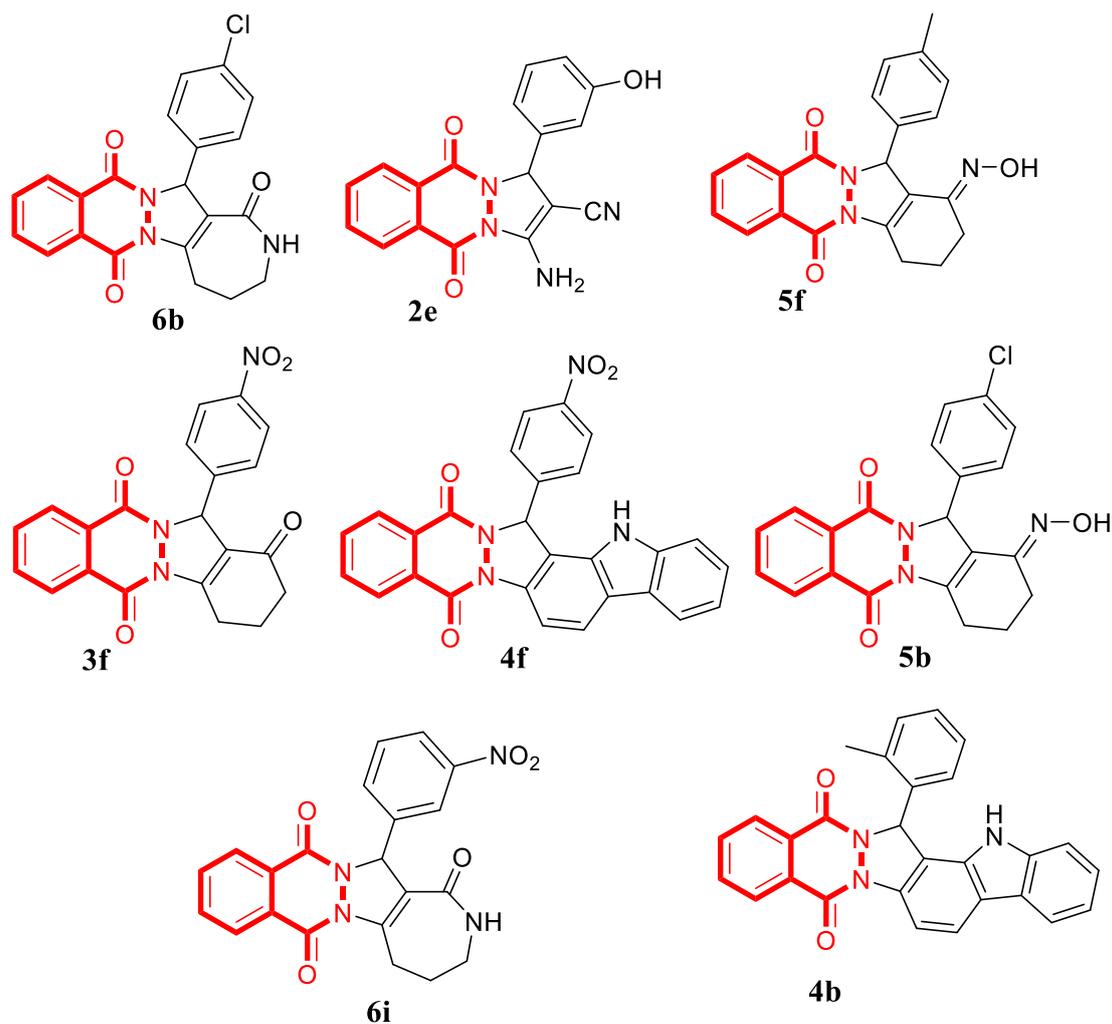


Figure III.6 : Composés soumis au test superoxyde DMSO alcalin

Tableau III.3 : Capacité de piégeage du radical superoxyde par les produits testés

[C] µg/ml	Pourcentage d'inhibition%						IC <sub>50</sub> µg/ml
	6.25	12.5	25	50	100	200	
4f	29.33±1.52	48.15±0.99	56.35±1.71	69.98±1.33	78.45±1.45	78.23±2.88	17.80±0.39
2e	42.72±0.91	66.16±0.12	75.87±0.87	84.17±0.12	81.03±0.74	74.77±0.74	8.49±0.18
5f	NT	52.50±3.13	68.55±1.17	70.85±3.02	82.02±4.05	81.89±1.43	7.75±0.06
6b	66.39±0.76	76.96±0.74	83.62±1.41	86.30±1.18	91.58±1.57	90.87±0.70	1.25±0.02
5b	58.36±0.53	65.85±0.71	77.41±0.74	85.54±1.89	90.99±2.26	92.41±0.50	6.41±0.01

<b>6i</b>	45.79±2.24	61.98±4.11	78.71±1.03	85.99±0.22	86.47±0.99	87.95±0.25	7.74±0.20
<b>4b</b>	10.32±0.71	19.79±0.58	40.30±0.65	35.57±0.38	42.74±0.91	54.76±1.54	156.17±1.60
<b>3f</b>	46.75±0.25	58.17±0.34	71.39±0.39	78.18±0.61	82.94±2.49	85.13±0.11	8.46±0.22
<b>Acide tannique</b>	88.35±0.61	92.66±0.42	94.98±0.85	96.53±0.23	96.95±0.81	97.54±0.68	<3.125
<b>α-Tocopherol</b>	79.07±2.54	85.1±1.36	89.48±0.88	94.76±0.28	96.62±0.29	96.86±1.53	<3.125

NT: non testé

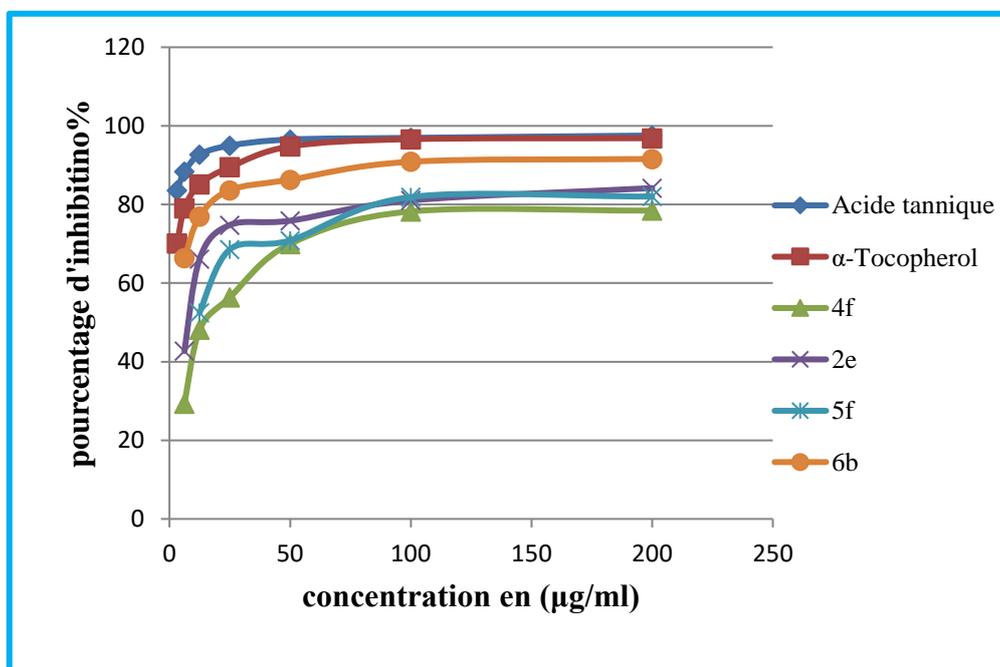
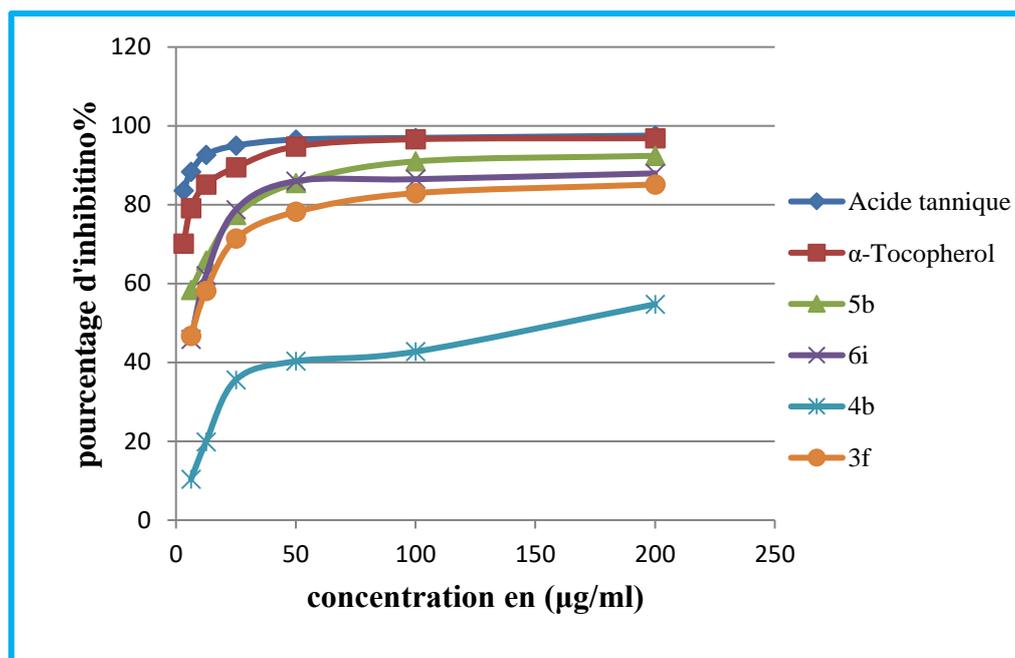


Figure III.7 : Profile de piégeage du radical superoxyde des produits 4f, 2e, 5f, 6b.



**Figure III.8 :** Profil de piégeage du radical superoxyde des produits **5b**, **6i**, **4b**, **3f**.

D'après les résultats représentés dans le tableau III.3, la figure III.7 et la figure III.8, on déduit que :

- Le tétrahydroazépine **6b** ( $IC_{50}=1.25\pm 0.02\mu\text{g/mL}$ ) a présenté une excellente activité réductrice du radical superoxyde par rapport au standard ; l'acide tannique ( $IC_{50} < 3.125$ ) et l' $\alpha$ -Tocopherol ( $IC_{50} < 3.125$ ).
- Le tétrahydroazépine **6i** ( $IC_{50}=7.74\pm 0.20\mu\text{g/mL}$ ), le pyrazolophthalazine **2e** ( $IC_{50}=8.49\pm 0.18\mu\text{g/mL}$ ), l'indazolophthalazine **3f** ( $IC_{50}=8.46\pm 0.22\mu\text{g/mL}$ ), ainsi que les deux oximes **5b** ( $IC_{50}=6.41\pm 0.01\mu\text{g/mL}$ ) et **5f** ( $IC_{50}=7.75\pm 0.06\mu\text{g/mL}$ ) ont montré une bonne activité de réduction du radical superoxyde.
- Les dérivés carbazole **4f** et **4b** ont montré la plus faible activité avec des  $IC_{50}$  de  $17.80\pm 0.39\mu\text{g/mL}$  et  $156.17\pm 1.60\mu\text{g/mL}$ , respectivement.

#### I.7.4. Activité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

Les composés représentés dans la Figure III.9, ont été soumis à une évaluation de leur capacité anti-oxydante à réduire le cuivre par la méthode CUPRAC décrite par Apak et coll. [21].

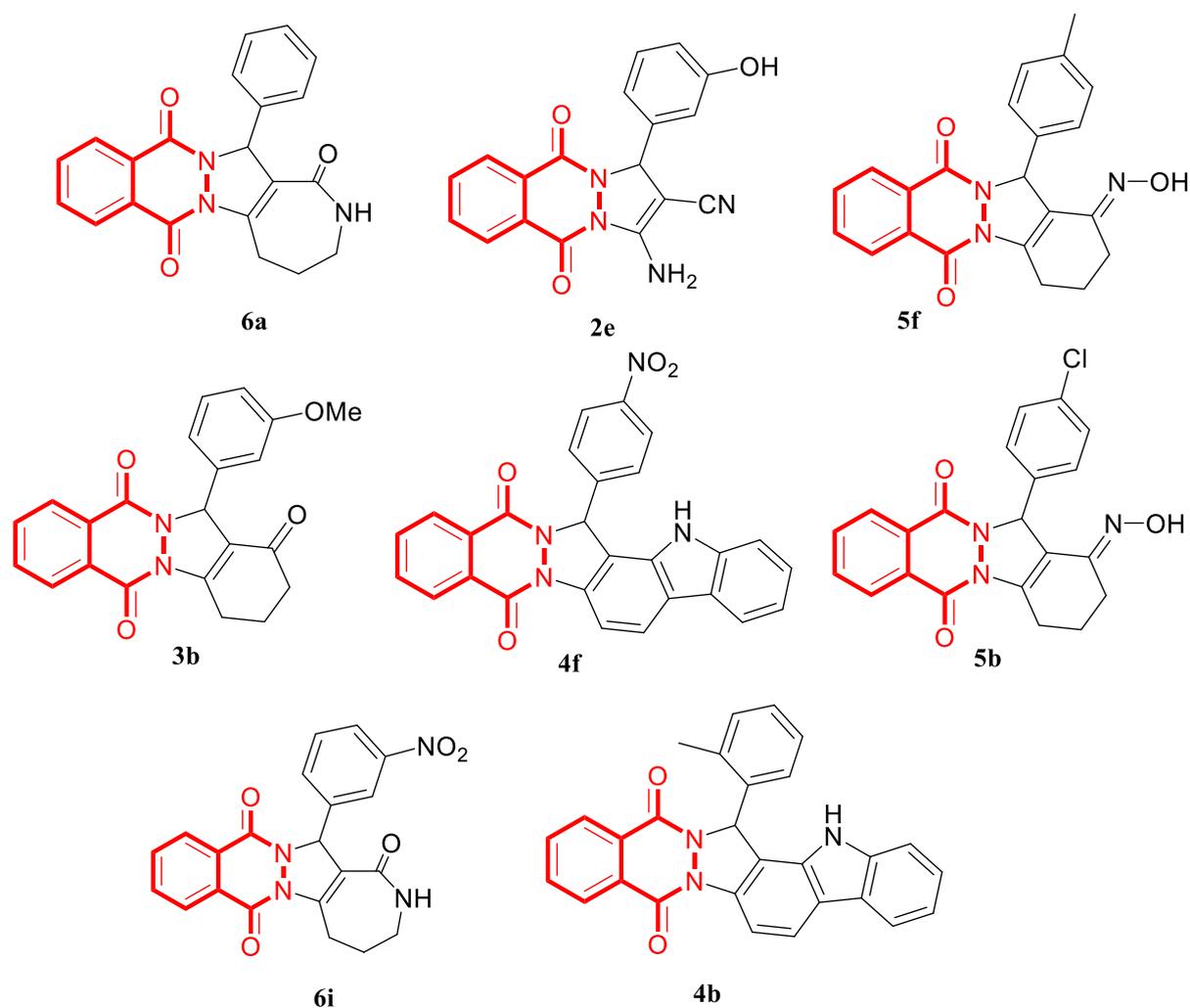


Figure III.9 : Composés soumis au test (CUPRAC)

Tableau III.4 : Capacité antioxydante par réduction du cuivre des produits sélectionnés.

[C] µg/ml	Absorbance						$A_{0.5}$ µg/ml
	6.25	12.5	25	50	100	200	
6a	0.18±0.004	0.24±0.01	0.32±0.004	0.42±0.01	0.48±0.02	0.58±0.01	135.00±1.41
2e	0.25±0.001	0.32±0.01	0.37±0.01	0.67±0.03	1.38±0.12	2.11±0.06	33.72±0.55
5f	0.20±0.01	0.29±0.01	0.41±0.004	0.61±0.1	0.84±0.00	0.94±0.04	39.81±0.09
3b	0.11±0.003	0.13±0.002	0.17±0.01	0.22±0.004	0.63±0.01	0.78±0.01	88.50±1.59
4f	0.18±0.01	0.30±0.02	0.54±0.04	0.74±0.01	1.87±0.10	2.36±0.003	19.55±0.99

<b>5b</b>	0.15±0.004	0.20±0.004	0.27±0.01	0.50±0.005	0.56±0.004	0.99±0.05	61.33±0.94
<b>6i</b>	0.12±0.01	0.12±0.01	0.15±0.01	0.19±0.004	0.30±0.01	0.47±0.001	390.50±0.71
<b>4b</b>	0.23±0.01	0,28±0.01	0.47±0.01	0.80±0.06	1.67±0.05	2.86±0.06	26.51±0.42
<b>BHT</b>	0.33±0.01	0.66±0.05	1.03±0.07	1.48±0.09	2.04±0.14	2.32±0.28	9.62±0.87
<b>BHA</b>	0.78±0.01	1.34±0.08	2.36±0.17	3.45±0.02	3.76±0.03	3.93±0.01	3.64±0.19

A<sub>0.50</sub> : la concentration à l'absorbance 0.5

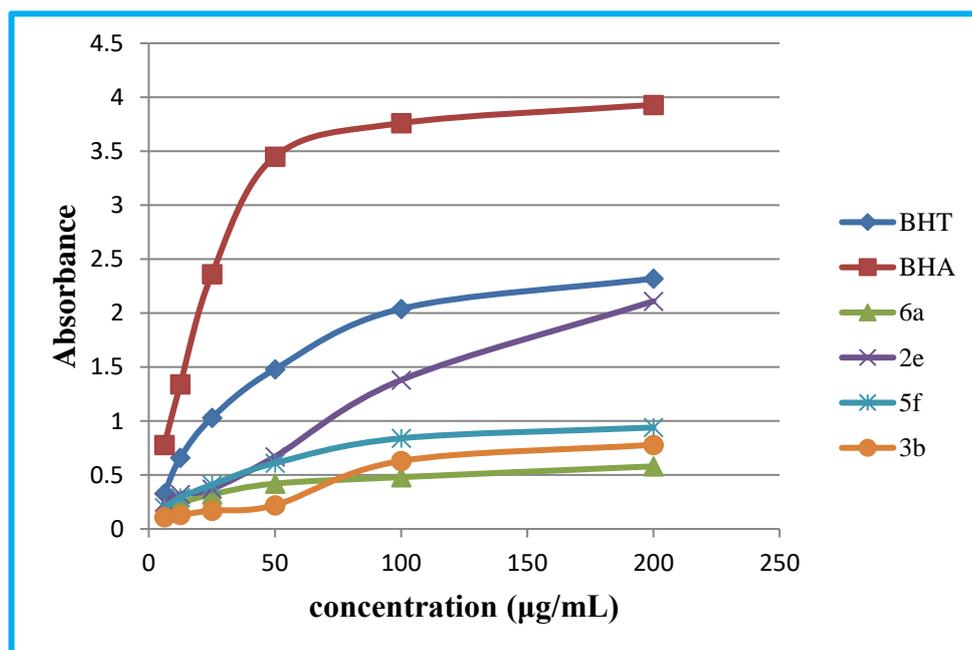


Figure III.10 : Profil de réduction du cuivre (CUPRAC) des produits 6a, 2e, 5f, 3b.

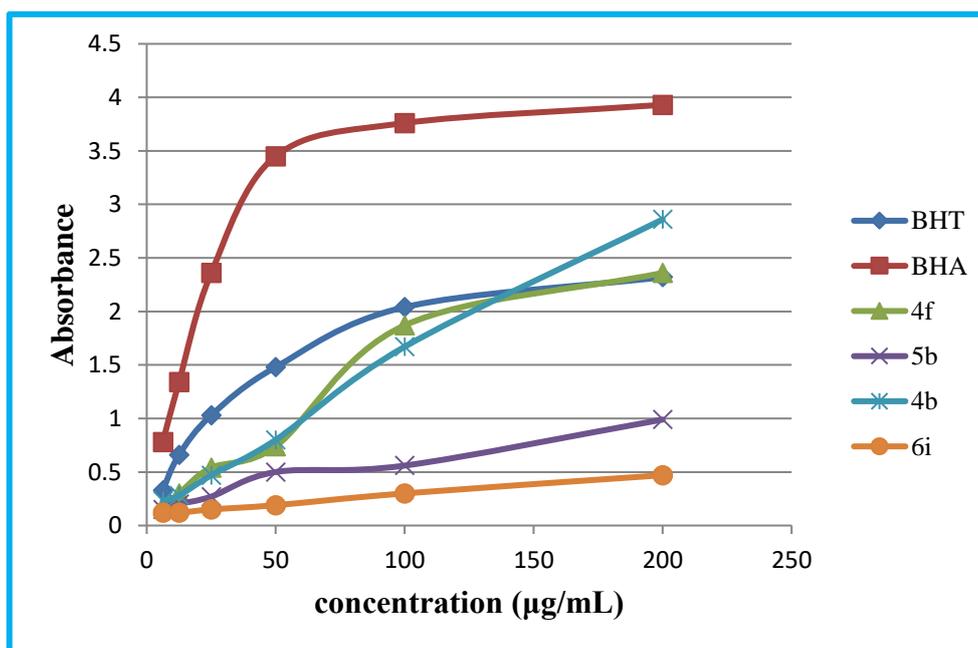


Figure III.11 : Profil de réduction du cuivre (CUPRAC) des produits 4f, 5b, 4b, 6i.

D'après les résultats représenté dans le tableau III.4, la figure III.10 et la figure III.11, on déduit que :

- Le produit carbazole **4f** ( $A_{0.50} = 19.55 \pm 0.99 \mu\text{g/mL}$ ) a présenté une activité réductrice du cuivre deux fois moins faible que celle du BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ).
- Le dérivé carbazole **4b** ( $A_{0.50} = 26.51 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ ) a montré une activité trois fois moins importante que celle du BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ).
- Le composé pyrazolophthalazine **2e** ( $A_{0.50} = 33.72 \pm 0.55 \mu\text{g/mL}$ ) a donné une activité trois fois et demi moins faible que celle du standard BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ), tandis que l'oxime **5f** ( $A_{0.50} = 39.81 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ ) a montré une activité quatre fois moins faible que celle du BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ).
- Les dérivés tétrahydroazépine **6a** ( $A_{0.50} = 135.00 \pm 1.41 \mu\text{g/mL}$ ) et **6i** ( $A_{0.50} = 390.50 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ) montrent l'activité la moins faible.
- Le classement des produits testés comparativement avec les deux témoins, le BHT ( $A_{0.50} = 9.62 \pm 0.87 \mu\text{g/mL}$ ) et le BHA ( $A_{0.50} = 3.64 \pm 0.19 \mu\text{g/mL}$ ) selon leur activité antioxydante par ordre décroissant est comme suit :

**4f** ( $A_{0.50} = 19.55 \pm 0.99 \mu\text{g/mL}$ ) > **4b** ( $A_{0.50} = 26.51 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ ) > **2e** ( $A_{0.50} = 33.72 \pm 0.55 \mu\text{g/mL}$ ) > **5f** ( $A_{0.50} = 39.81 \pm 0.09 \mu\text{g/mL}$ ) > **5b** ( $A_{0.50} = 61.33 \pm 0.94 \mu\text{g/mL}$ ) > **3b** ( $A_{0.50} = 88.50 \pm 1.59 \mu\text{g/mL}$ ) > **6a** ( $A_{0.50} = 135.00 \pm 1.41 \mu\text{g/mL}$ ) > **6i** ( $A_{0.50} = 390.50 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ).

En conclusion, tous les composés testés présentent une activité réductrice du cuivre moyenne, et les dérivés carbazole (**4f et 4b**) sont les plus performants avec des  $A_{0.50}$  de  $19.55 \pm 0.99 \mu\text{g/mL}$  et  $26.51 \pm 0.42 \mu\text{g/mL}$ .

Afin de donner une vision plus large sur l'étendue du champ d'activité biologique de nos produits de synthèse, nous avons soumis également ces composés préparés à une détermination de leur pouvoir inhibiteur envers l'*AChE* et la *BuChE*, aussi nous avons testé leur pouvoir cytotoxique.

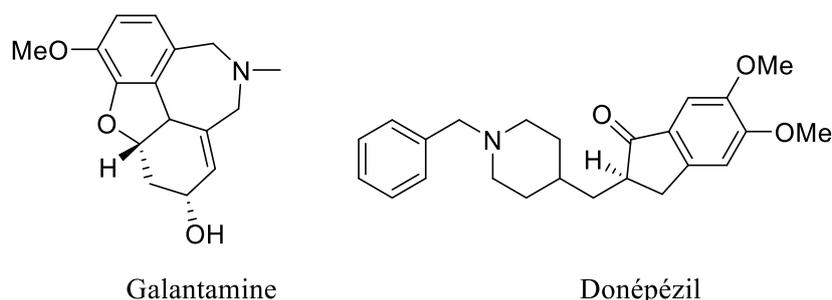
## II. Evaluation *in vitro* de l'activité *anti-Alzheimer*

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. C'est la cause la plus fréquente de démence chez l'être humain qui affecte plus de 35 millions de personnes dans le monde [24].

Le déficit ou la dégradation de l'acétylcholine joue un rôle prépondérant dans la perturbation de mémoire chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'acétylcholine est une molécule organique libérée au niveau des terminaisons nerveuses comme un neurotransmetteur du système cholinergique qui est impliqué notamment dans les fonctions cognitives.

Une cholinestérase est une enzyme responsable de la métabolisation d'un ester de la choline (acétylcholine, butyrylcholine).

Les inhibiteurs *AChE* tels que la galanthamine (synthétique) [25] et le donépézil (isolé à partir de bulbes de narcisses) diminuent l'activité de l'acétylcholinestérase; enzyme détruisant l'acétylcholine, leur action favorise donc l'élévation de la concentration d'acétylcholine dans le cerveau.



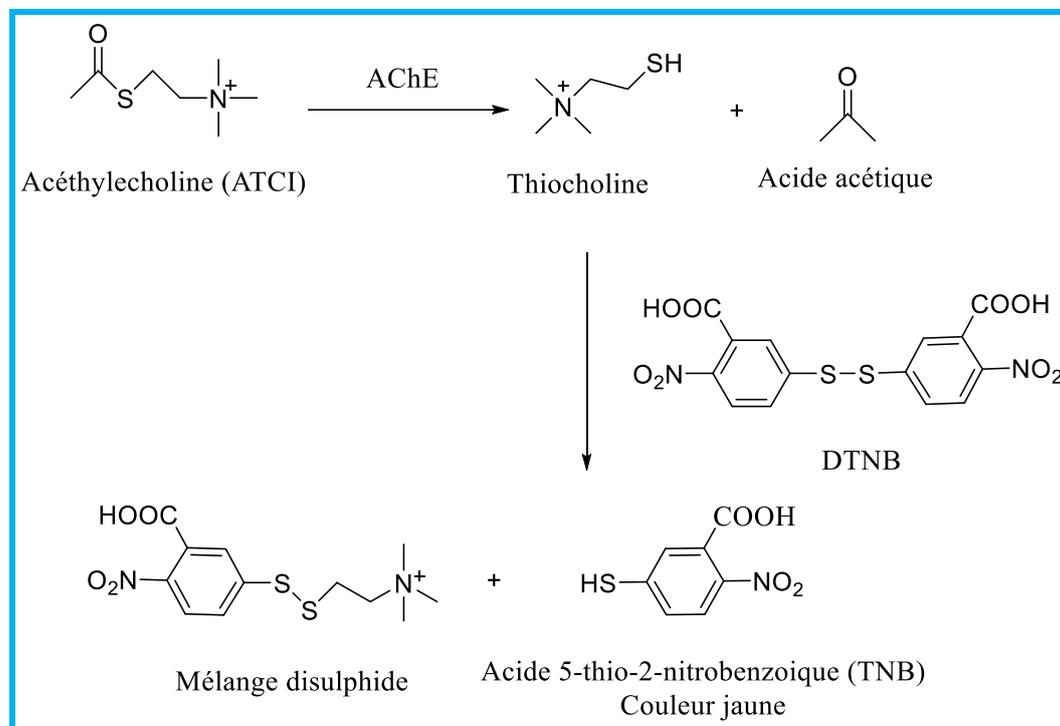
**Figure III.12 :** Structure de quelque inhibiteur de l'*AChE*

### II.1. Mesure de la capacité inhibitrice des produits vis-à-vis de *AChEs* et la *BuChE*

Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase (*AChE*) et la butyrylcholinestérase (*BChE*) ont été mesurées en modifiant légèrement la méthode spectrophotométrique présentée par Ellman [26].

Dans cette méthode on a utilisés les enzymes *AChE* de l'anguille électrique et *BChE* de sérum de cheval, alors que l'iodure d'acétylthiocholine et le chlorure butyrylthiocholine ont été utilisés comme substrats de la réaction (*AChE* et *BChE* respectivement). Le DTNB (Acide 5,5'-dithio-bis 2-nitrobenzoïque) est utilisé pour la mesure de l'activité anticholinestérase, aussi que la Galanthamine était utilisé comme référence [27].

Le principe chimique de la réaction est représenté dans le schéma III.6, L'enzyme hydrolyse le substrat ATCI ce qui donne lieu à la thiocholine et l'acide acétique. La thiocholine est capable à réagir avec le DTNB, et cette réaction donne une coloration jaune [28].



**Schéma III.6 :** Mécanisme chimique de la méthode d'Ellman's

## II.2. Evaluation *in vitro* de la capacité inhibitrice de *AChEs* : résultats et discussion

Dans ce qui suit nous avons examiné la capacité de quelques composés sélectionnés (Figure III.13) à inhiber l'acétylcholinestérase (*AChE*), en utilisant la méthode d'Ellman [26]. Les résultats de l'évaluation de l'activité des composés vis-à-vis l'*AChE* sont réunis dans le tableau III.5 et la figure III.14.

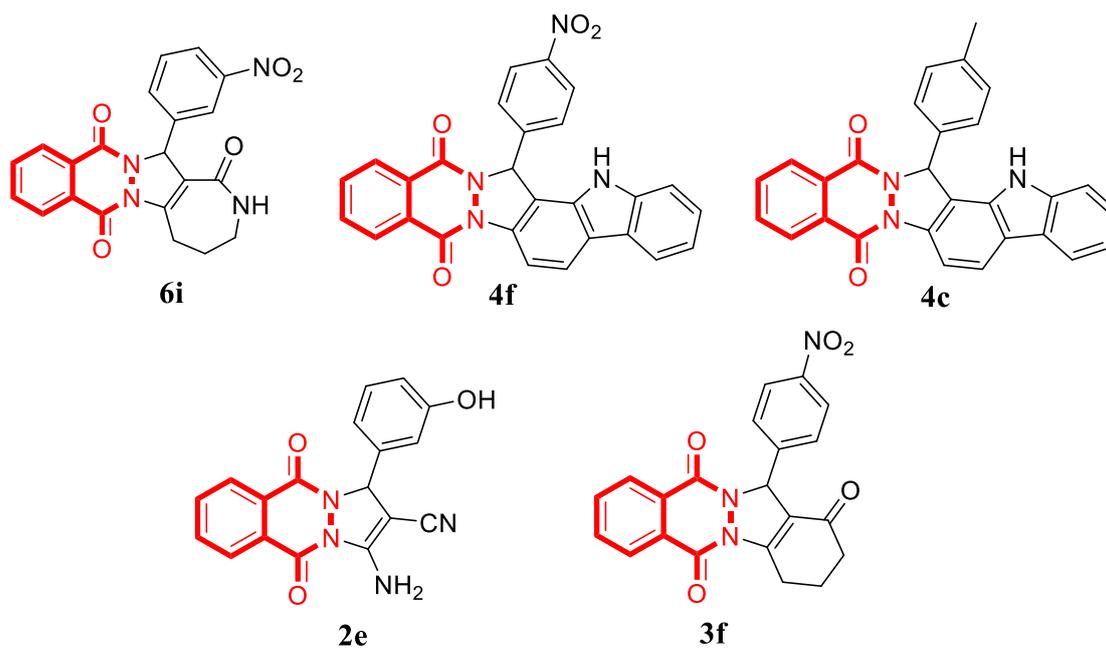
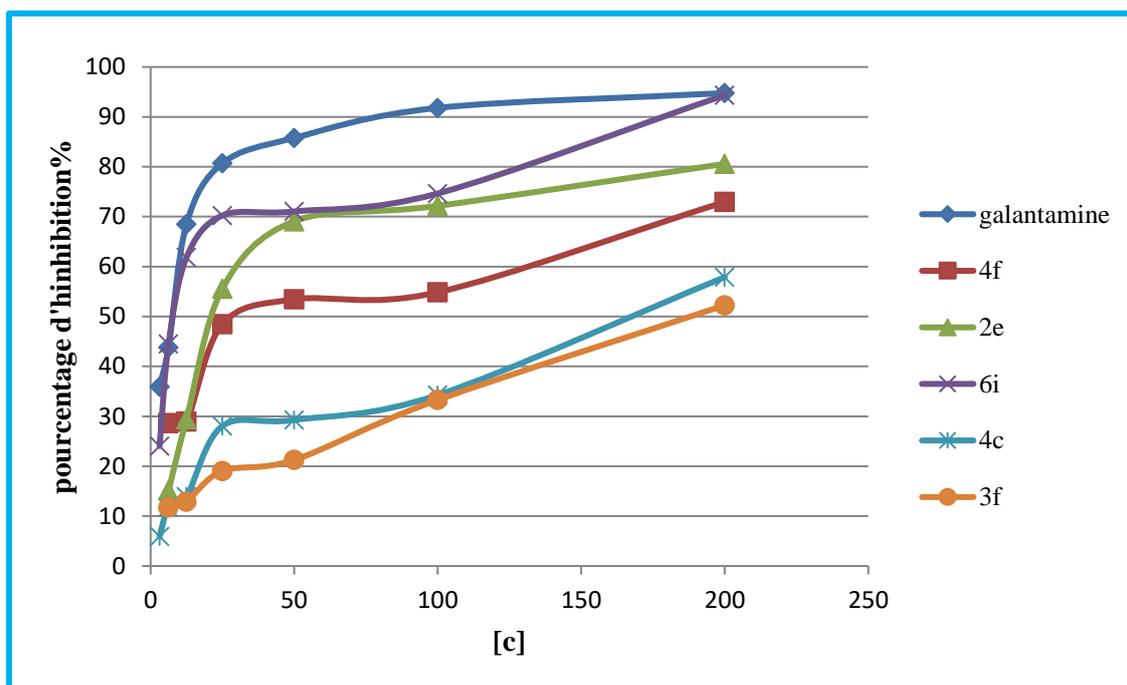


Figure III.13 : Produits soumis au test de l'inhibition de l'AChE

Tableau III.5 : Mesure de la capacité inhibitrice AChE des produits

composé	IC <sub>50</sub> (μM / ml)	IC <sub>50</sub> (μM / ml) standard galantamine
6i	0.02±0.002	0.02±0.0003
4f	0.10±0.0008	
4c	0.38±0.004	
2e	0.07±0.005	
3f	0.01±0.0002	

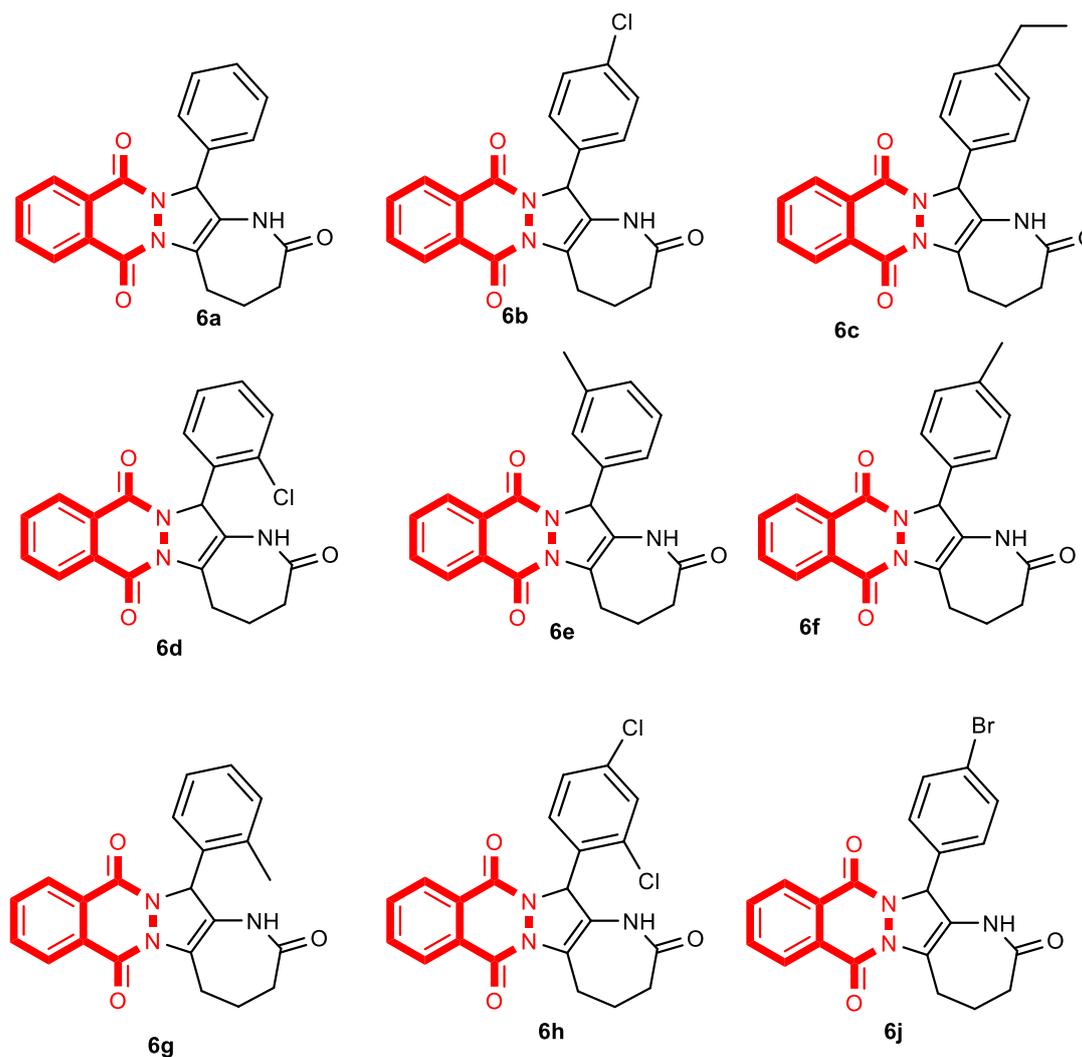


**Figure III.14 :** Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits **4f**, **2e**, **6i**, **4c**, **3f**.

D'après les résultats du (Tableau III.5), on constate que :

- L'indazolophthalazine **3f** ( $IC_{50}=0.01\pm 0.0002 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) a montré une excellente activité inhibitrice contre l'*AChE* meilleur que celle de la galantamine ( $IC_{50}=0.02\pm 0.0003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ).
- Le dérivé tétrahydroazépine **6i** ( $IC_{50}= 0.02\pm 0.002 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) a présenté une même activité inhibitrice contre l'*AChE* que celle de la galantamine ( $IC_{50}=0.02\pm 0.0003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) utilisée comme médicament contre la maladie d'Alzheimer, alors que le pyrazolophthalazine **2e** ( $IC_{50}=0.07\pm 0.005 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) à manifesté une bonne activité d'inhibition de l'*AChE*.
- Le carbazole **4f** ( $IC_{50}=0.10\pm 0.0008 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) possèdent un pouvoir inhibiteur de l'acétylcholinestérase (*AChE*) modéré par rapport à celui du standard de la galantamine ( $IC_{50}=0.02 \pm 0.0003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ). Le produit **4c** est moins actif contre l'*AChE* ( $IC_{50}= 0.38\pm 0.004 \mu\text{M}/\text{mL}$ ).

Ces résultats nous a encouragé a testé également l'activité d'inhibition de l'acétylcholinestérase (*AChE*) de la série des dérivés 14-aryl-3,4,5,14-tétrahydroazépine[4,3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2*H*)-trione (Figure III.15), les résultats trouvés sont rassemblé dans le tableau III.6, la figure III.16 et figure III.17.



**Figure III.15** : Groupe des tétrahydroazépine[3',2':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 2,7,12(1*H*)-trione

**Tableau III.6** : Mesure de la capacité inhibitrice *AChE* des tétrahydroazépine[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2*H*)-trione

composé	IC <sub>50</sub> (μM / ml)	IC <sub>50</sub> (μM / ml) standard galantamine
6a	0.05±0.002	0.02±0.0003
6h	0.07±0.005	
6e	0.04±0.0007	
6f	0.03±0.0004	
6j	0.03±0.0002	
6d	0.06±0.0005	

6b	$0.05 \pm 0.003$	
6c	$0.02 \pm 0.002$	
6g	$0.009 \pm 0.0001$	

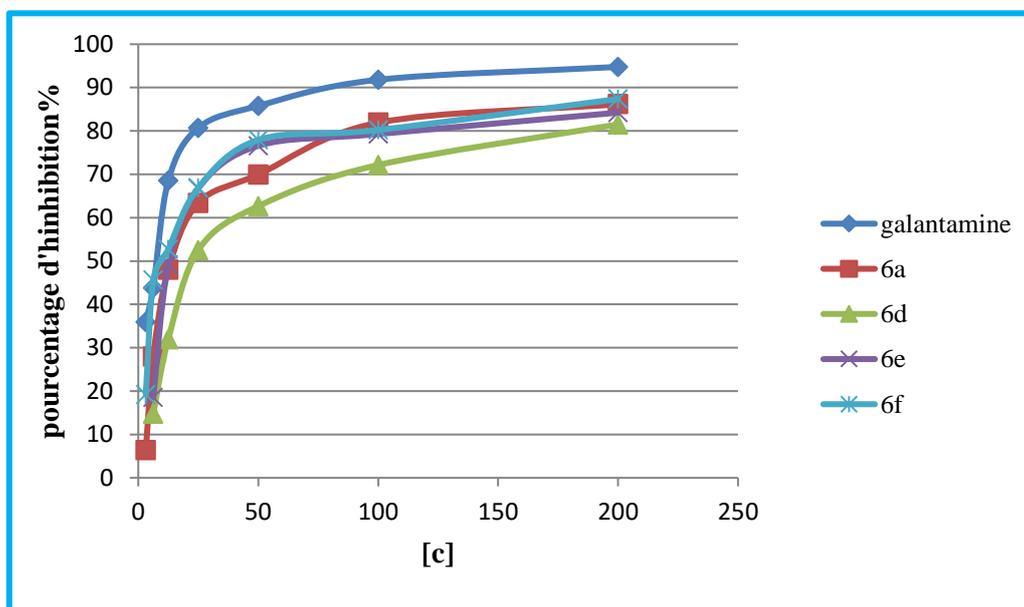


Figure III.16 : Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits **6a**, **6d**, **6e**, **6f**.

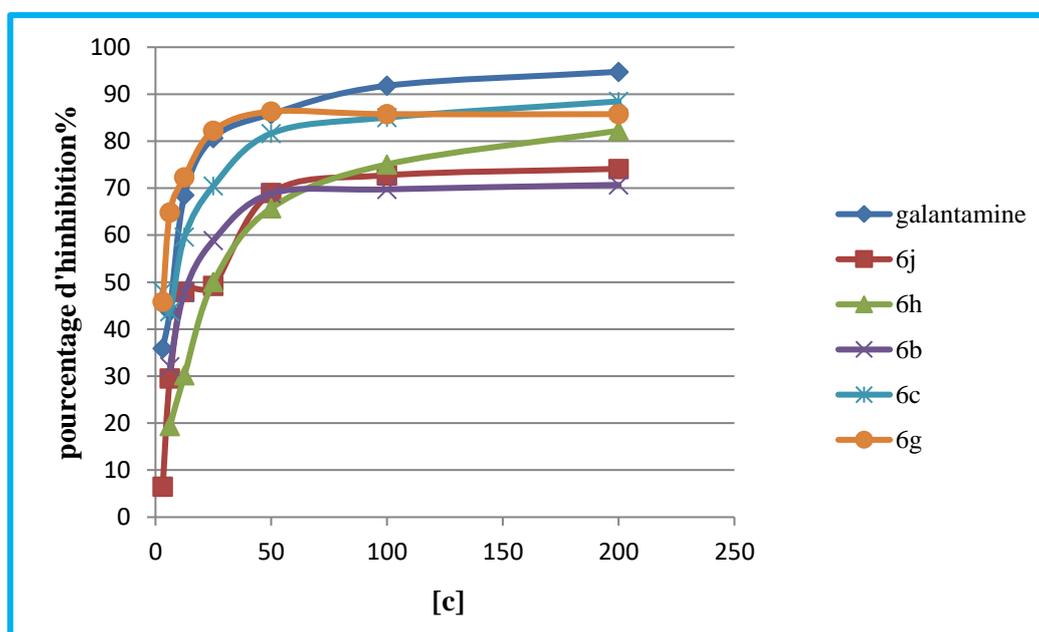
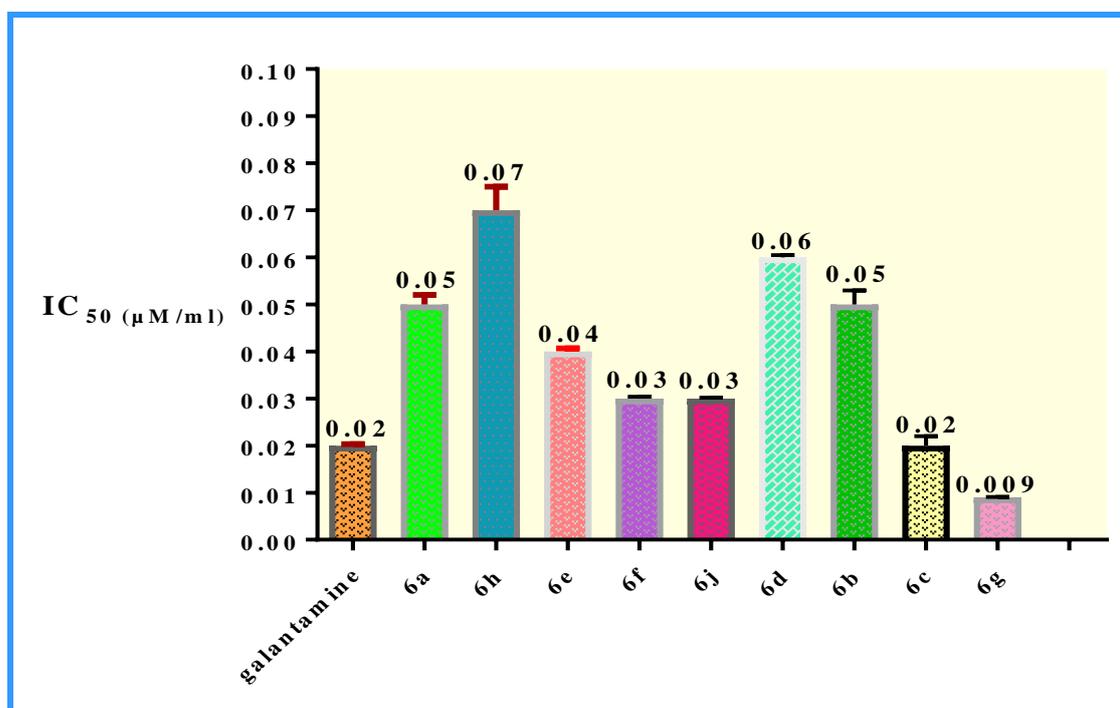


Figure III. 17 : Inhibition de l'acétylcholinestérase par les produits **6j**, **6h**, **6b**, **6c**, **6g**.

D'après les résultats trouvés pour la série des dérivés 14-aryl-3,4,5,14-tétrahydroazépino[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2H)-trione, on remarque que :

- ❖ le dérivé tétrahydroazépine **6g** ( $IC_{50}=0.009\pm 0.0001 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) porteur du groupement méthyle en ortho a montré une excellente activité inhibitrice de l'*AChE* meilleur que celle de la galantamine ( $IC_{50}=0.02\pm 0.0003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ).
- ❖ Les autres dérivés tétrahydroazépine **6e** ( $IC_{50}=0.04\pm 0.0007 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) et **6f** ( $IC_{50}=0.03\pm 0.0004 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) porteur de groupement méthyle ainsi que le produit **6c** ( $IC_{50}=0.02\pm 0.002 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) qui porte le groupement éthyle donnent une bonne activité inhibitrice de l'*AChE* proche de celle du galantamine.
- ❖ Les tétrahydroazépine **6b** ( $IC_{50}=0.05\pm 0.003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ), **6d** ( $IC_{50}=0.06\pm 0.0005 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) et **6h** ( $IC_{50}=0.07\pm 0.005 \mu\text{M}/\text{mL}$ ) substitués par des chlores (groupement électroattracteur) donne une activité inhibitrice de l'*AChE* moins importante par rapport au standard de la galantamine ( $IC_{50}=0.02\pm 0.0003 \mu\text{M}/\text{mL}$ ).
- ❖ Tout les dérivés tétrahydroazépine[4',3':3,4]pyrazolo[1,2-b]phthalazine 1,7,12(2*H*)-trione sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*.
- ❖ Les dérivés tétrahydroazépine porteur d'un groupement donneur affichent une bonne activité de l'inhibition de l'*acétylcholinestérase* (*AChE*) un peut plus importante par rapport aux autres qui comportent un groupement électroattracteur, ce qui signifie que la nature du substituant du groupement phényle influe légèrement sur cette activité.



**Figure III.18** : Représentation graphique du pouvoir inhibition de l'*AChE*

### II.3. Evaluation *in vitro* de la capacité inhibitrice de la Butyrylcholinestérase

Les mêmes produits ont été testés contre la *BChE*, et les résultats montrent que ces derniers exercent plus d'inhibition de l'*AChE* comparativement à la butylcholinestérase (*BChE*) dont l'inhibition est nulle.

## III. Evaluation *in vitro* de l'activité cytotoxique

### III.1. Evaluation de l'activité cytotoxique utilisant brine shrimp (larves)

Le test de toxicité consiste à observer le comportement d'un individu mis en contact avec la substance étudiée, afin d'évaluer le degré de sensibilité ou de résistance à cette dernière.

Une substance est dite toxique si elle provoque des effets néfastes et mauvais pour le fonctionnement de l'organisme vivant conduisant à des effets nocifs et notamment la mort de cet organisme. Ces dernières décennies, de nombreux tests de toxicité ont été développés dont lesquels la réponse a été mesurée chez les invertébrés. En effet, *Artemia Salina* (Larve) est largement utilisée en raison de sa disponibilité commerciale, dans les applications toxicologiques [29].

### III.2. *Artemia Salina* (larve)

*Artemia Salina* (larve) est un petit crustacé de la faune de l'écosystème aquatique et marin, il joue un rôle important dans le flux d'énergie de la chaîne alimentaire [30], et il peut être utilisé dans un essai biologique en laboratoire afin de déterminer la toxicité des produits.

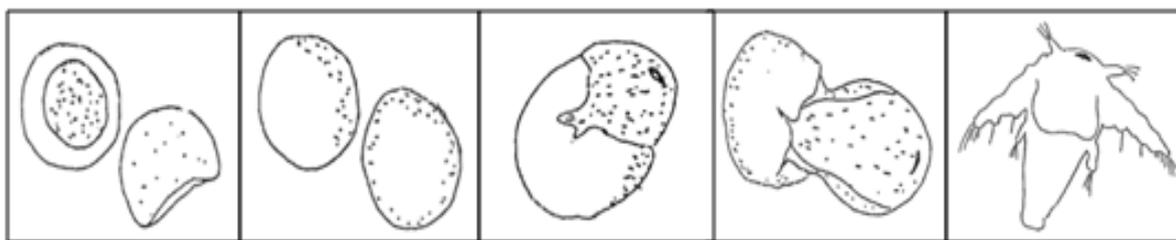
### III.3. Répartition des *Artemia Salina* dans le biotope

Les *Artemia* sont très répandus dans les eaux dont le taux de salinité est supérieur à la normale et sont rejetés sur les côtes par le vent et les vagues. Ils se présentent sous forme de petits grains apparemment inactifs qui ont la capacité d'entrer en période de latence. L'élevage des *Artemia* dans un milieu artificiel est encore possible. Au niveau commercial leurs présentation se fait sous la forme de cystes déshydratés sous vide en boîte de conserve pour faciliter le stockage [31].

### III.4. Préparation des *Artemia*

Les cystes sont mis à éclore dans un récipient remplie d'eau de mer à 70% sous fort bullage, la préparation s'effectue la veille et l'éclosion étant supérieure à 80% en 24 heures.

Cystes secs    Cystes hydratés    Stade d'éclatement    Stade d'éclosion    Nauplius éclos



**Figure III.19 :** Eclosion d'*Artemia*

### III.5. Paramètres de culture

- La température: il est préférable de la maintenir entre 25 et 30°C; si ce paramètre n'est pas respecté le métabolisme du cyste est stoppé de façon irréversible.
- La salinité: favorable entre 20 et 25 g/l.
- L'aération: permet d'homogénéiser le milieu et de favoriser l'éclosion.
- L'éclairage: une lumière artificielle continue favorise un meilleur rendement.



**Figure III.20:** Préparation des *Artemia* et évaluation du teste de cytotoxicité

### III.6. Principe du teste de cytotoxicité en utilisant brine shrimp (larves)

L'activité cytotoxique utilisant brine shrimp est déterminée par la méthode de Meyer avec une légère modification [32].

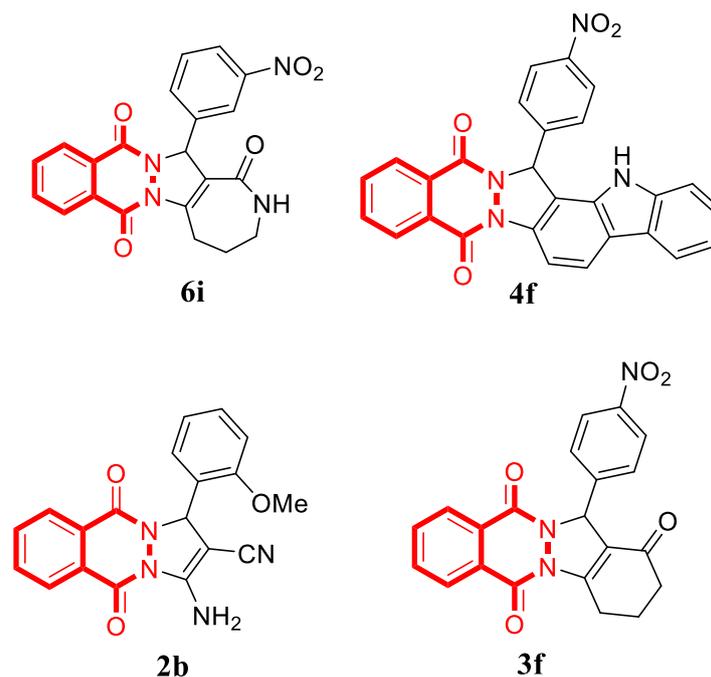
Cette étude se concentre sur la mesure de l'activité toxique des produits testés en se basant sur leurs effets vis-à-vis les larves de crevettes d'eau salée : *Artemia Salina*, il consiste à déterminer la concentration qui tue 50 % des *Artemia* en 24 heures sous des conditions standardisées (température ambiante). Cette concentration représente la dose létale ou concentration létale DL<sub>50</sub> qui peut déterminer le pouvoir de toxicité des produits testés par rapport à des produits de référence.

De nos jours, on utilise couramment le test de létalité des larves pour vérifier l'effet cytotoxique des produits chimiques bioactifs. C'est un criblage de toxicité préliminaire des

produits. L'essai biologique sur la létalité des brine shrimp (larves) est une méthode faciles à maîtriser, ne coûtent pas cher, fiable et utilisent une petite quantité de matériel d'essai.

### III.7. Activités Cytotoxiques : résultats et discussion

La crevette à la saumure (*Artemia Salina*) est utilisée comme simple outil de bio-essai pour le test de cytotoxicité sur les produits de synthèse. Pour ce faire nous avons soumis quelques composés préparés à une détermination de leur pouvoir cytotoxique (Figure III.21) en utilisant les larves d'*Artemia Salina* (brin shrimp).



**Figure III.21** : Molécules sélectionnées pour l'évaluation de la cytotoxicité

La procédure détermine la valeur de la DL<sub>50</sub> en µg/ml des composés actifs dans le milieu de saumure.

Les larves qui ont survécu ont été comptées après 24 heures et les produits ont été testés à 20, 40, 60 et 100 µg/mL. La mortalité totale et les valeurs des pourcentages de mortalité des larves en fonction de la concentration sont données dans le tableau III.7, III.8, III.9, III.10, le test est répété trois fois.

**Tableau III.7** : L'essai de cytotoxicité du produit 4f

Dose (µg/ml)	Log dose	Nombre totale de larves	Nombre de larves morts			% de Mortalité		
80	1.903	10	4	4	4	40	40	40
40	1.602	10	3	3	2	30	30	20
20	1.301	10	1	3	1	10	30	10

<b>10</b>	1	10	0	0	0	0	0	0
<b>T</b>	/	10	0	0	0	0	0	0

Pourcentage de mortalité= (Nombre de mortalité/10)\*100

**Tableau III.8** : L'essai de cytotoxicité du produit **6i**

Dose (µg/ml)	Log dose	Nombre totale de larves	Nombre de larves morts			% de Mortalité		
<b>80</b>	1.903	10	4	4	4	40	40	40
<b>40</b>	1.602	10	3	2	3	30	20	30
<b>20</b>	1.301	10	1	2	0	10	20	0
<b>10</b>	1	10	0	0	0	0	0	0
<b>T</b>	/	10	0	0	0	0	0	0

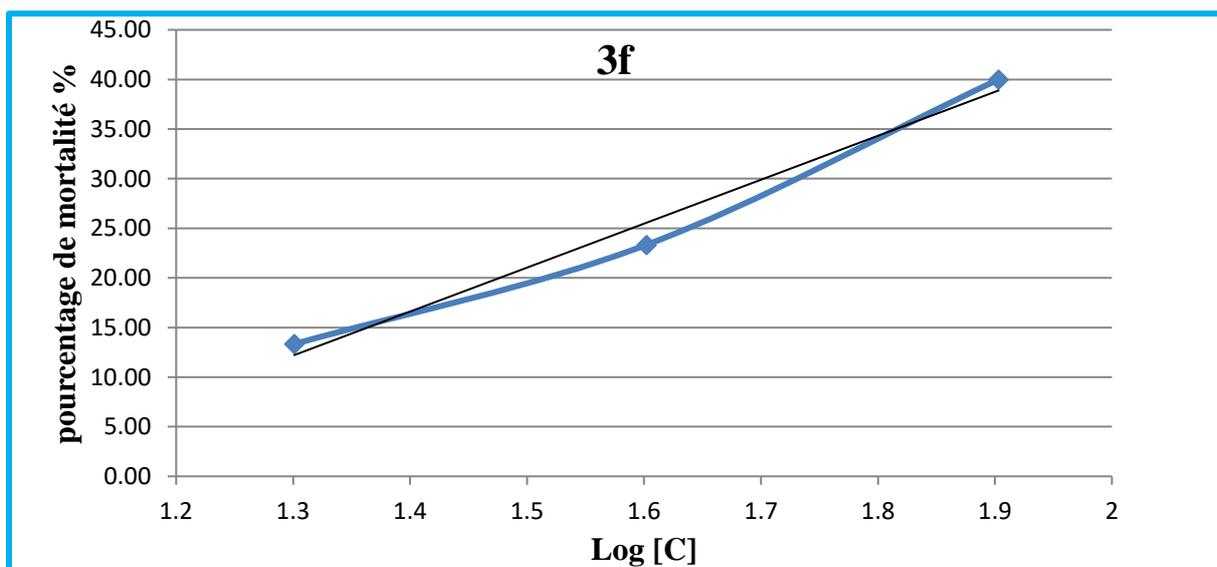
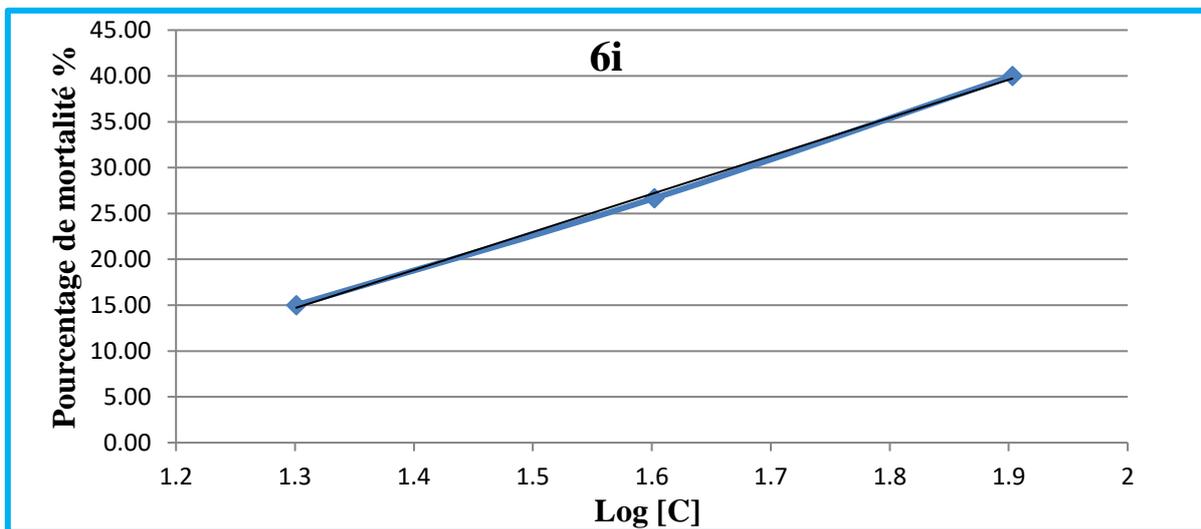
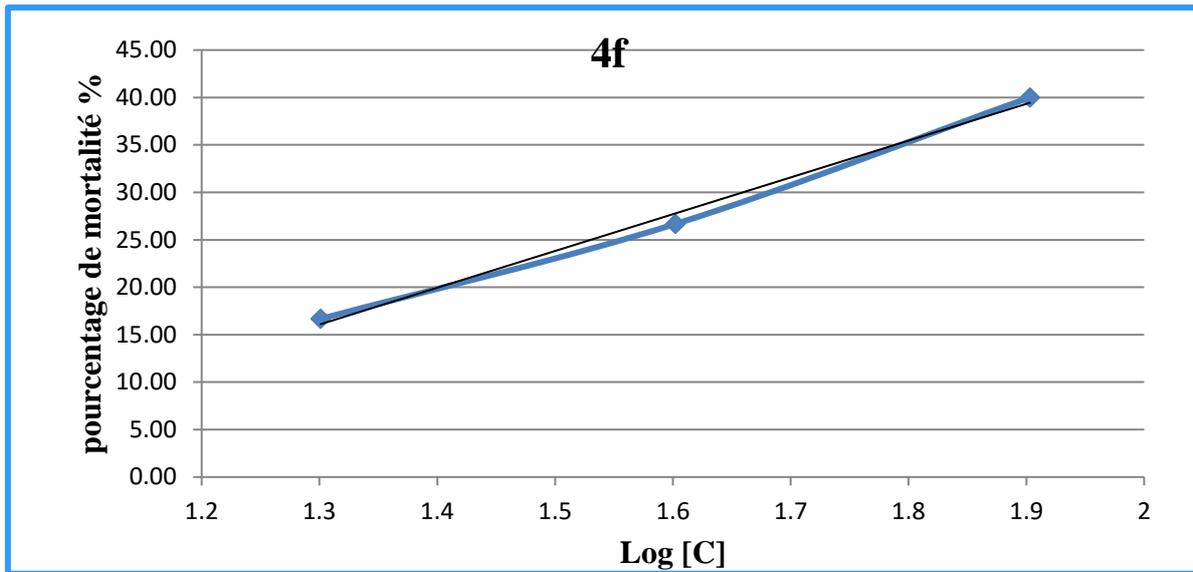
**Tableau III.9** : L'essai de cytotoxicité du produit **3f**

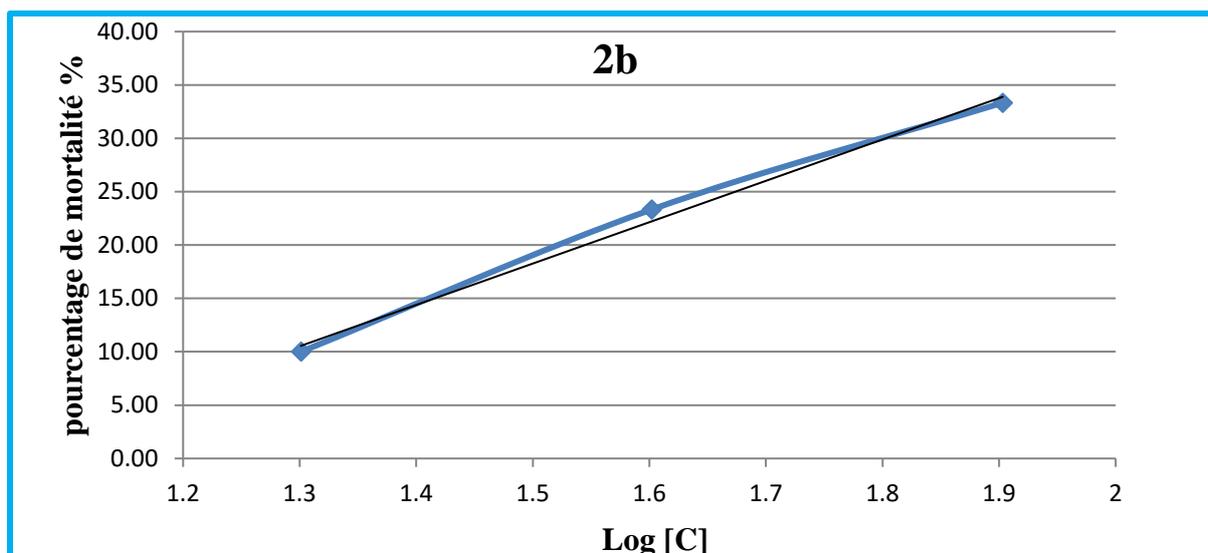
Dose (µg/ml)	Log dose	Nombre totale de larves	Nombre de larves morts			% de Mortalité		
<b>80</b>	1.903	10	4	4	4	40	40	40
<b>40</b>	1.602	10	2	3	2	20	30	20
<b>20</b>	1.301	10	1	2	1	10	20	10
<b>10</b>	1	10	0	0	0	0	0	0
<b>T</b>	/	10	0	0	0	0	0	0

**Tableau III.10** : L'essai de cytotoxicité du produit **2b**

Dose (µg/ml)	Log dose	Nombre totale de larves	Nombre de larves morts			% de Mortalité		
<b>80</b>	1.903	10	3	4	3	30	40	30
<b>40</b>	1.602	10	2	3	2	20	30	20
<b>20</b>	1.301	10	1	1	1	10	10	10
<b>10</b>	1	10	0	0	1	0	0	10
<b>T</b>	/	10	0	0	0	0	0	0

A partir de ces tableaux, on déduit que le pourcentage de mortalité des larves croît en fonction de la concentration, ceci est bien illustré par les courbes représentées dans la figure III.22 qui présentent les pourcentages de mortalité en fonction de logarithme des concentrations.





**Figure III.22 :** Courbes représentant le pourcentage de mortalité en fonction de la concentration

Les valeurs de la dose létale 50% ( $DL_{50}$ ) des différents produits testés, et des produits de référence sont affichées au (Tableau III.11)

**Tableau III.11 :** Valeurs des  $DL_{50}$  des produits **4f**, **6i**, **3f** et **2b** Tableau III.13 et des produits de référence

produits	% taux de mortalités				
	10 $\mu$ g	20 $\mu$ g	40 $\mu$ g	80 $\mu$ g	$DL_{50}$ $\mu$ g/mL
<b>4f</b>	0.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00	30.00 $\pm$ 0.00	40.00 $\pm$ 0.00	127.08 $\pm$ 0.05
<b>6i</b>	0.00 $\pm$ 0.00	-	30.00 $\pm$ 0.00	40.00 $\pm$ 0.00	108.93 $\pm$ 0.05
<b>3f</b>	0.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00	20.00 $\pm$ 0.00	40.00 $\pm$ 0.00	137.38 $\pm$ 0.00
<b>2b</b>	0.00 $\pm$ 0.00	10.00 $\pm$ 0.00	20.00 $\pm$ 0.00	30.00 $\pm$ 0.00	320.31 $\pm$ 0.00
<b>Produits de référence</b>					
caféine					306 [33]
arbutin					275 [33]
Sulfate de strychnine					77.2 [33]

D'après ces résultats on constate que :

Le dérivé pyrazolophthalazine **2b** montre une  $DL_{50}$  de  $320.31 \pm 0.00 \mu\text{g/ml}$  supérieur à la caféine ( $306 \mu\text{g/ml}$ ), et à l'arbutin ( $275 \mu\text{g/ml}$ ) et donc présente une activité cytotoxique moins faible.

Les dérivés tétrahydroazépine **6i** ( $DL_{50}=108.93 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ ), carbazole **4f** ( $DL_{50}=127.08 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$ ) et indazolophthalazine **3f** ( $DL_{50}=137.38 \pm 0.00 \mu\text{g/ml}$ ) sont plus toxiques par rapport au dérivé **2b** vis à vis les larves d'*Artemia salina*. Cette toxicité comparée à d'autres produits, montre que l'activité cytotoxique des dérivés **6i**, **4f** et **3f** est inférieure à la sulfate de strychnine ( $77,2 \mu\text{g/mL}$ ) et supérieurs à la caféine ( $306 \mu\text{g/mL}$ ) et à l'arbutin ( $275 \mu\text{g/mL}$ ).

La comparaison des valeurs de  $DL_{50}$  des différents produits indiqué dans le tableau III.11, montre que les produits **4f** et **3f** sont environ deux fois plus puissant que le produit **2b**. Le produit **6i** présente une  $DL_{50}$  plus faible  $108.93 \pm 0.05 \mu\text{g/ml}$  et donc l'activité cytotoxique la plus élevé, elle est environ trois fois plus puissante que celle du produit **2b**. Le résultat de se test indique clairement que nos produits sont dotés d'une faible activité cytotoxique.

#### IV. Conclusion

Dans cette partie réservée à l'évaluation biologique de certains de nos composés hybrides, nous avons rapporté les résultats des tests antioxydants de quelques composés. Les résultats du test DPPH effectués montrent que les trois composés testés: tétrahydroazépine **6a**, pyrazolophthalazine **2e** et l'oxime **5f** ont montré une faible activité à inhiber le radicale DPPH avec des  $IC_{50}$  supérieur à  $200 \mu\text{g/ml}$ . Parmi ces composés le dérivé tétrahydroazépine **6a** ( $IC_{50}=239.93 \pm 0.57 \mu\text{g/ml}$ ) porteur du groupement amide s'est avéré le plus performant.

L'évaluation *in vitro* du pouvoir réducteur « FRAP » de quelques composés montre que parmi les dérivés testés, le pyrazolophthalazine **2e** ( $A_{0.5}= 66.88 \pm 1.78 \mu\text{g/ml}$ ), porteur des deux groupements OH et  $\text{NH}_2$ , montre une activité intéressante et deux fois moins faible que celle de l' $\alpha$ -Tocopherol ( $A_{0.5}= 34.93 \pm 2.38 \mu\text{g/ml}$ ). Tandis que les autres produits ont montré une faible activité à réduire le fer.

L'activité de piégeage du radical superoxyde a été réalisée sur quelque produits, et le résultat de ce test a montré que tout les produits testés sont avérés être des inhibiteurs du radical superoxyde, le dérivé **6b** est le plus performant avec une  $IC_{50}$  de  $1.25 \pm 0.02 \mu\text{g/mL}$ .

L'activité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC) de quelques composés synthétisés a été aussi évaluée, et les résultats trouvés montrent que tous les composés testés présentent une activité réductrice du cuivre, et les dérivés carbazole (**4f** et **4b**) sont les plus performants avec des  $IC_{50}$  de  $19.55 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$  et  $26.51 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$  respectivement. Le test

sur les composés tétrahydroazépine **6a** ( $A_{0.50} = 135.00 \pm 1.41 \mu\text{g/mL}$ ) et **6i** ( $A_{0.50} = 390.50 \pm 0.71 \mu\text{g/mL}$ ), a montré que ces dérivés présentent une faible activité de réduire le cuivre.

L'évaluation de l'activité *anti-Alzheimer* envers l'*AChE* en utilisant la galantamine comme référence a été rapportée. Parmi les composés testés le dérivé **3f** ( $IC_{50} = 0.01 \pm 0.0002 \mu\text{M/mL}$ ) et **6i** ( $IC_{50} = 0.02 \pm 0.002 \mu\text{M/mL}$ ) présentent une bonne activité d'inhibition de l'*AChE* comparativement au galantamine ( $IC_{50} = 0.02 \pm 0.0003 \mu\text{M/mL}$ ). Les dérivés carbazole **4f** ( $IC_{50} = 0.10 \pm 0.0008 \mu\text{M/mL}$ ) et **4c** ( $IC_{50} = 0.38 \pm 0.004 \mu\text{M/mL}$ ) sont moins actifs contre l'*AChE*. La série des dérivés tétrahydrazépine a été également testé envers l'*AChE* et sont être des bons inhibiteurs de l'*AChE*.

Nous avons aussi rapporté les résultats de l'évaluation de l'activité cytotoxique de certains de nos composés sur les larves d'*Artemia Salina*. Parmi les dérivés testés, le composé pyrazolophthalazine **2b** ( $DL_{50} = 320.31 \pm 0.00 \mu\text{g/ml}$ ) présente l'activité cytotoxique la moins faible.

---

---

## **Matériels et méthodes**

---

---

## I. Activité antioxydante:

### I.1. Activité antiradicalaire au DPPH•

#### *Expérience :*

Une solution de 0.4 mM de DPPH• est préparée dans le méthanol et 160 µl de cette solution ont été ajoutés à 40 µl d'échantillon dilué dans du méthanol à des concentrations différentes. Le mélange obtenu est ensuite gardé à l'abri de la lumière à la température ambiante pendant 30 minutes, puis l'absorbance est mesurée à 517 nm. Le BHT et le BHA ont été utilisés comme témoins positifs. Une valeur faible de l'absorbance du mélange réactionnel indique une activité de piégeage des radicaux libres élevée.

Le pourcentage d'inhibition du radical DPPH (PI %) a été calculé suivant la formule ci-dessous :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{A_{\text{Contrôle}} - A_{\text{Produit}}}{A_{\text{Contrôle}}} \times 100$$

$A_{\text{Contrôle}}$  : est l'absorbance de la réaction ne contenant que le DPPH•.

$A_{\text{Produit}}$  : est l'absorbance de la réaction contenant le DPPH• et le produit à tester.

### I.2. Activité antioxydante du pouvoir réducteur « FRAP »

#### *Expérience :*

Un volume de 10 µl de solution d'échantillon à différentes concentrations et 40 µl de solution de tampon phosphate (pH= 6.6) ont été ajoutés à 50 µl de potassium ferricyanide  $[\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6]$  (1% dans l'eau distillée). L'ensemble est incubé à 50°C pendant 20 minutes à l'étuve. Un volume de 50 µl d'acide trichloracétique (10%) est ensuite ajouté puis 40 µl d'eau distillée et 10 µl de  $\text{FeCl}_3$  (1%) fraîchement préparé dans de l'eau distillée ont été additionnés.

La lecture de l'absorbance du milieu réactionnel se fait à 700 nm contre un blanc négatif semblablement préparé, en remplaçant l'échantillon par le méthanol qui permet de calibrer l'appareil (UV-VIS spectrophotomètre). Le contrôle positif est représenté par une solution d'un antioxydant standard; l' $\alpha$ -Tocopherol dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons.

Les résultats ont été calculés en  $A_{0.5}$  (µg / ml) correspondant à la concentration indiquant 0.5 d'absorbance.

### I.3. Activité de piégeage du radical superoxyde produit par DMSO alcalin

#### *Expérience :*

40 µl de chaque produit dilué est mélangé avec 130 µl de DMSO alcalin (20 mg de NaOH est dissoute dans 1 ml de l'eau distillé, le volume est porté à 100 ml par du DMSO) et 30 µl de NBT (10 mg dans 10 ml d'eau distillée) pour donner un volume final de 200 µl. L'absorbance est mesurée à 560 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques, et sa diminution indique la consommation de superoxyde généré.

Le pourcentage d'inhibition de la production d'anion superoxyde a été calculé en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = \frac{A_{\text{Produit}} - A_{\text{Contrôle}}}{A_{\text{Produit}}} \times 100$$

$A_{\text{Produit}}$  : absorbance en présence de produit/ l'acide tannique / l' $\alpha$ -tocophérol.

$A_{\text{Contrôle}}$  : absorbance en absence de produit.

NB : tous les produits testés et les standards à différentes concentrations ont été dissous dans le DMSO.

### I.4. Activité antioxydante par réduction du cuivre (CUPRAC)

#### *Expérience :*

La méthode consiste à préparer une solution avec le mélange de : 50 µl Cu (II) (10 mM), 50 µl Néocuproïne (7.5 mM), et 60 µl de solution tampon  $\text{NH}_4\text{Ac}$  (1 M, pH = 7.0). 40 µl de produit ont été ajoutées à différentes concentrations au mélange initial. Les microplaques de 96 puits ont été mises à l'abri de la lumière, et après 1 h, l'absorbance est mesurée à 450 nm. La capacité de réduction des produits a été comparée à celles de BHA et du BHT. Les résultats ont été calculés en  $A_{0.5}$  (µg / ml) correspondant à la concentration indiquant 0.5 d'absorbance.

## II. Activité anti-Alzheimer

### II.1. Evaluation *in vitro* de la capacité inhibitrice de AChEs et la BuChE

#### *Expérience :*

Pour mesurer l'activité inhibitrice de l'AChE ou BChE, un volume de: 150 µL du tampon de phosphate de sodium (100 mM, pH = 8), 10 µL d'une solution d'échantillon à différentes concentrations, et 20 µL de l'enzyme AChE ( $5.32 \times 10^{-3}$  U) ou BChE ( $6.85 \times 10^{-3}$  U), ont été incubés pendant 15 min à 25°C. La réaction est ensuite initiée par l'addition de 20

$\mu\text{L}$  d'iodure d'acétylthiocholine (0.2 mM) ou de chlorure de butyrylthiocholine (0.2 mM), puis 10  $\mu\text{L}$  de DTNB (0.5 mM) ont été ajoutés.

L'hydrolyse de ces substrats a été surveillée par spectrophotométrie et la coloration jaune de l'acide 5-thio-2-nitrobenzoïque est formé par la réaction de DTNB avec la thiocholine libérée par l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylthiocholine ou de chlorure de butyrylthiocholine.

L'absorbance a été mesurée à l'aide d'un lecteur de microplaque de 96 puits à une longueur d'onde de 412 nm.

Le pourcentage d'inhibition de l'*AChE* ou *BChE* a été déterminé par comparaison des vitesses de réaction d'échantillons par rapport au témoin (éthanol dans du tampon phosphate pH = 8) en utilisant la formule :

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{A_{\text{Contrôle}} - A_{\text{Produit}}}{A_{\text{Contrôle}}} \times 100$$

Où :  $A_{\text{Contrôle}}$ : est l'activité de l'enzyme sans échantillon d'essai.

$A_{\text{Produit}}$ : est l'activité de l'enzyme avec l'échantillon de test.

La galantamine a été utilisé comme composé de référence.

### III. Activité cytotoxique

#### III.1. Evaluation de l'activité cytotoxique utilisant brine shrimp (larves)

##### *Expérience :*

Des cystes de brin shrimp ont été recueillis au centre de recherche en biotechnologie (CRBT), ces derniers sont mis à éclore dans un récipient rempli d'eau de mer, l'ensemble du matériel est placé à 25°C sous une intensité lumineuse et une aération constante. Les jeunes larves sont obtenues au bout de 24 heures, ceux qui sont actives ont été collectées et utilisées pour le test.

Les échantillons à tester sont mis en solution dans le DMSO (solvant miscible à l'eau et ne présentant aucun effet toxique vis à vis des larves), et des dilutions appropriées de la substance d'essai ont été effectuées conformément aux concentrations.

100  $\mu\text{L}$  de la solution d'échantillon sont ajoutés aux tubes à essais contenant dix larves actives d'*Artemia salina*, le volume est ajusté à 5ml avec l'eau de mer à 70%, les tubes à essais sont placés dans une étuve à la température ambiante et sous éclairage. La lecture des résultats se fait après 24 heures par comptage des larves survivantes, et la concentration létale  $\text{DL}_{50}$  a été évaluée.

Le pourcentage de mortalité peut être calculé à partir de la formule suivante:

$$\text{Pourcentage de mortalité} = \frac{\text{Nombre de mortalité}}{10} \times 100$$

Au cas où le témoin contient des larves mortes, le pourcentage de mortalité est corrigé en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ Mortalité} = \frac{\% \text{ morts essai} - \% \text{ morts témoin}}{100 - \% \text{ morts témoin}}$$

La dose  $DL_{50}$  est déterminée à partir de la courbe de régression qui exprime le pourcentage des larves tuées en fonction du logarithme de la dose du produit utilisé.

## Références bibliographiques:

- [1] A. Favier, *L'Act. Chim.*, **2003**, 108.
- [2] M. Gardès-Albert, D. Bonnefont-Rousselot, Z. Abedinzadeh, D. Jore, *L'Act. Chim.*, **2003**, nov.Déc, 57.
- [3] M. Valko, C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic, M. Mazur, *Chem. Biol. Interact.*, **2006**, 160, 1.
- [4] C. Koechlin-Ramonatxo, *Nutr. Clin. Metabol.*, **2006**, 20, 165.
- [5] M. Morena, M. Martin-Mateo, J. P. Cristol, B. Canaud, *Nephrologie.*, **2002**, 23, 201.
- [6] W. Droge, *Physiol. Rev.*, **2002**, 82, 47.
- [7] J. S. Jeeva, J. Sunitha, R. Ananthalakshmi, S. Rajkumari, M. Ramesh, R. Krishnan, *J. Pharm. Bioallied. Sci.*, **2015**, 7, 331.
- [8] C. Y. Lee, A. Sharma, J. E. Cheong, J. L. Nelson, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, 19, 6326.
- [9] T. T. Duong, S. Antao, N. A. Ellis, S. J. Myers, P. K. Witting, *Brain. Res.*, **2008**, 11, 1219.
- [10] Y. Hanasaki, S. Ogawa, S. Fukui, *Free. Radic. Biol. Med.*, **1994**, 16, 845.
- [11] S. Čavar, F. Kovač, M. Maksimović, *Food. Chem.*, **2009**, 117, 135.
- [12] C. Popovici, I. Saykova, B. Tylkowski, *Rev. Génie. Ind.*, **2009**, 4, 25.
- [13] W. Brand-Williams, M. E. Cuvelier, C. Berset, *U. Lebensm. Wiss. Technol.*, **1995**, 28, 25.
- [14] B. Tepe, M. Sokmen, H. A. Akpulat, A. Sokmen, *Food. Chem.*, **2006**, 95, 200.
- [15] I. Hinneburg, H. J. Damien Dorman, R. Hiltunen, *Food. Chem.*, **2006**, 97, 122.
- [16] R. Amarowicz, R. B. Pegg, P. Raim-Mohaddam, B. Bral, J. A. Weil, *Food. Chem.*, **2004**, 84, 551.
- [17] X. Qiao, S. Chen, L. Tan, H. Zheng, Y. Ding, Z. Ping, *Magn. Reson. Chem.*, **2001**, 39, 207.
- [18] U. S. Harput, Y. Genç, N. Khan, C. Saracoglu, *Rec. Nat. Prod.*, **2011**, 5, 100.
- [19] K. Elizabeth, M. N. A. Rao, *Int. J. Pharm.*, **1990**, 58, 237.
- [20] A. A. Gouda, A. S. Amin, *Arab. J. Chem.*, **2010**, 3, 159.
- [21] R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek, S. E. Karademir, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 7970.
- [22] M. S. Blois, *Nature.*, **1958**, 181, 1199.
- [23] M. Oyaizu, *Jpn. J. Nutr.*, **1986**, 44, 307.
- [24] A. K. Singhal, V. Naithani, O. P. Bangar, *Int. J. Nutr. Pharmacol. Neurol. Dis.*, **2012**, 2, 84.

- [25] M. I. Stanilova, E. D. Molle, S. Yanev, Galanthamine production by *Leucojum aestivum* cultures in vitro. In *The alkaloids*, Cordell, G. A., Ed. Elsevier: Evanston, Illinois., **2010**, 68, 167.
- [26] G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. Jr. Andres, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, 7, 88.
- [27] G. Tel, M. Öztürk, M. E. Duru, M. Harmandar, G. Topçu, *Food chem. toxicol.*, **2010**, 48, 3189.
- [28] M. S. A. Shtayeh, R. M. Jamous, S. Y. Abu Zaitoun, I. B. Qasem, *Funct. food health dis.*, **2014**, 4, 381.
- [29] F. Ramade, *Ecotoxicologie* ; Eds.; Masson : Paris, France, **1979**.
- [30] S. Ramachandran, M. Vamsikrishna, K. V. Gowthami, B. Heera, M. D. Dhanaraju , *Asian. J. Sci. Res.*, **2011**, 4, 90.
- [31] P. Sorgeloos, P. Lavens, P. Leger, W. Tackaert, D. Versichele, FAO report, State University of Ghent (Belgium) "Manuel for the culture and use of brine shrimp *Artemia* in aquaculture", **1986**.
- [32] B. N. Meyer, N.R. Ferrigni, J. E. Putnam, L. B. Jacobsen, D. E. Nichols, J. L. McLaughlin, *Planta Med.*, **1982**, 45, 31.
- [33] M. H. Moshafi, F. Sharififar, G. R. Dehghan. A. Ameri. *Iran J Pharm Res.*, **2009**, 8, 59.

---

---

## **CONCLUSION GENERALE**

---

---

L'objectif recherché à travers cette thèse a été la synthèse et l'élucidation structurale de quelques composés hétérocycliques originaux à visée thérapeutique, comportant le motif phthalazine comme structure de base, et l'évaluation de leur activité biologique.

Trois chapitres ont été développés dans le cadre de cette thèse, le premier a été consacré à la mise au point de nouvelles voies d'accès au composés polyhétérocycliques contenant dans leurs structures un noyau phthalazine fusionné au cycle pyrazolique et indazolique. Alors que l'objectif du deuxième chapitre été d'élaborer de nouveaux poly-hétérocycles potentiellement actives possédant dans leurs structures un noyau carbazole combiné à un 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine, ainsi la préparation de toute une variété de composés hybrides hétérocycliques originaux possédant dans leurs structures un noyau tétrahydroazépine fusionné à un 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine, le troisième chapitre est dédiée à l'évaluation biologique.

Le premier chapitre de cette thèse est subdivisé en deux parties :

Dans la première partie, nous avons procédé au développement d'un nouveau catalyseur plus efficace pour accéder aux dérivés du 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione.

Dans ce contexte, le 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione qui constitue notre matériau de base est obtenu par l'action d'hydrate d'hydrazine sur l'anhydride phthalique dans l'acide acétique (composé **1a** (94%)). Selon la même procédure d'autres dérivés de 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione ont été obtenus. Les dérivés tétrahalogéno-2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione ont été préparés avec de bon rendement (X=Cl, 67%, X=Br, 75%), tandis que d'autres dérivés de 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione méthylé (5-Me, 84%, 6-Me, 79%) et nitré (5-NO<sub>2</sub>, 93%, 6-NO<sub>2</sub>, 80%) ont été également synthétisés.

En utilisant les conditions optimisées, nous avons préparés 15 dérivés ayant à la fois, le noyau phthalazine fusionné à un noyau pyrazolique (2a-2o), via une réaction multicomposante. Cette dernière est effectuée par la mise en présence de 1 équivalent de phthalhydrazide, 5-méthylephthalhydrazide ou 5-nitrophthalhydrazide, 1.1 équivalent de malononitrile et 1.2 équivalent d'aldéhyde aromatique en présence de 0.2 éq du DMAP au reflux de l'éthanol. Les dérivés désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements (50 à 97%).

La deuxième partie de ce chapitre a été consacré à la préparation d'une série des dérivés de 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione **3**, qui on été obtenus en une seule étape par une réaction à composants multiples connue sous le nom de la réaction de Bazgir, cette dernière est effectué par la mise en œuvre de 1 équivalent de phthalhydrazide,

tétrachlorophthalhydrazide, 5-méthylephthalhydrazide ou 5-nitrophthalhydrazide, 1.1 équivalent de cyclohexane-1,3-dione ou 5-phénylcyclohexane-1,3-dione et 1.2 équivalent d'aldéhyde aromatique au reflux d'acide acétique et en présence de CF<sub>3</sub>COOH pour la première fois, qui s'est avéré un bon catalyseur de cette réaction, et qui offrent vingt-et-un (21) dérivés indazolophthalazine avec de bons rendements (de 50 à 96%).

Le second chapitre a été réservé à l'association des réactions multicomposant à d'autres réactions dans le but d'obtenir des hétérocycles hautement fonctionnalisés.

Dans ce contexte, nous avons envisagé dans une première partie d'associer la réaction multicomposants de Bazgir à une réaction d'indolisation de Fischer, pour préparer des produits polyhétérocyclique dérivés de 16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione. Divers dérivés carbazole **4** ont été obtenus, ainsi que deux stratégies ont été adoptés, la première stratégie consiste en la préparation et l'isolement du produit intermédiaire **3a** puis son engagement dans une réaction de Fischer en présence du phénylhydrazine. Lors de la deuxième stratégie, qui a été adoptée, les dérivés de 16-aryl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione (**4a-4i**) ont été obtenus directement via une synthèse séquentielle « *one pot* » réaction multicomposants de Bazgir/indolisation de Fischer. Vue les rendements des deux stratégies, la deuxième stratégie semble plus avantageuse et plus rentable et permet d'obtenir les dérivés carbazole avec de bon rendement (56%-87%).

Dans une deuxième partie, nous avons procédé à la préparation de nouveau dérivés tétrahydroazépinophthalazine **6** par la combinaison d'une réaction multicomposante de Bazgir à une réaction de réarrangement de Beckman. Les indazolophthalazine **3** précédemment préparé par la réaction de Bazgir ont été converties en oximes correspondantes **4**, qui subissent ensuite une réaction de réarrangement de Beckman. Cette séquence réactionnelle permet d'obtenir les dérivés recherchés avec de bon rendement (56%-96%).

Les structures des composés préparés ont été élucidées par les méthodes d'analyses usuelles (IR, RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, MS), et par l'utilisation de la diffraction des Rayons X dans certains cas (**2c**, **3a** et **4a**).

Le troisième chapitre de cette thèse concerne l'évaluation biologique (tests anti-oxydant, anti-*Alzheimer* et cytotoxique) de quelques composés préparés.

L'activité antioxydante des produits synthétisés a été évalué par quatre méthodes (teste DPPH, CUPRAC, FRAP et DMSO alcalin). Le teste DPPH a été réalisé sur les dérivées hybrides de tétrahydroazépinophthalazine (**6a**), pyrazolophthalazine (**2e**), et l'oxime (**5f**), les

trois composés testés se sont avérés être des faibles inhibiteurs du radical DPPH avec des  $IC_{50} > 200 \mu\text{g/ml}$ .

De même, quelques composés de térahydroazépinophthalazine (**6a**), pyrazolophthalazine (**2e**), oxime (**5f**), et indazolophthalazine (**3b**) ont été soumis à une évaluation *in vitro* de leur pouvoir réducteur du fer (FRAP), selon les résultats trouvés, le dérivé pyrazolophthalazine (**2e**) porteur des deux groupements OH et NH<sub>2</sub> semble le plus performant avec une  $IC_{50}$  de  $66.88 \pm 1.78 \mu\text{g/ml}$ .

Quelques dérivés térahydroazépinophthalazine (**6b**, **6i**), pyrazolophthalazine (**2e**), oxime (**5f**, **5b**), indazolophthalazine (**3f**), et carbazole (**4f**, **4b**) ont été évalués pour leur activité anti-oxydante envers le radical superoxyde produit par DMSO alcalin. L'analyse des résultats obtenus montre que tous les composés testés se sont avérés être des inhibiteurs du radical superoxyde. Le produit térahydroazépinophthalazine (**6b**) montre la meilleure activité inhibitrice avec une  $IC_{50}$  de  $1.25 \pm 0.02 \mu\text{g/ml}$ .

Enfin, quelques-uns de nos molécules synthétisées ont été sélectionnés et évalués pour leur capacité anti-oxydante à réduire le cuivre (CUPRAC). Parmi les composés testés, les térahydroazépinophthalazine (**6a**, **6i**), pyrazolophthalazine (**2e**), oxime (**5f**, **5b**), indazolophthalazine (**3b**), et carbazole (**4f**, **4b**), L'analyse des résultats obtenus montre que tous les composés testés présentent une nette activité réductrice du cuivre, les dérivés carbazole (**4f**, **4b**) sont les plus performants avec des  $IC_{50}$  de  $19.55 \pm 0.99 \mu\text{g/ml}$  et  $26.51 \pm 0.42 \mu\text{g/ml}$ .

La mesure de la capacité inhibitrice envers l'*Acétylcholinestérase* et la *Butyrylcholinestérase* (tests anti-*Alzheimer*) a été également réalisée sur quelques dérivés préparés (**4f**, **4c**, **2e**, **3f**), carbazole (série **6a-6j**), L'analyse des différents résultats montre que tous les produits testés sont des inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase*, et ne présentent aucune inhibition de la (*BChE*).

A la fin de ce chapitre, nous avons clôturé notre évaluation biologique par la détermination du pouvoir cytotoxique de quelques composés préparés **4f**, **6i**, **3f** et **2b** en utilisant les larves d'*Artemia Salina* (brin shrimp). Le résultat de ce test indique clairement que tous nos produits sont dotés d'une faible activité cytotoxique.

## Résumé :

L'objectif des travaux présentés dans cette thèse est la mise au point de nouvelles voies d'accès à une variété de composés polyhétérocycliques azotés contenant dans leurs structures un noyau phthalazine fusionné à d'autres cycles selon des réactions multicomposants.

Le premier chapitre commence par un aperçu bibliographique sur les réactions à composants multiples. Ce chapitre est subdivisé en 2 parties :

La première partie a été consacrée au développement d'une synthèse simple et efficace de 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine par l'emploi du DMAP comme catalyseur efficace de la réaction à trois composants entre le malononitrile, phthalazine et les aldéhydes aromatiques.

Dans la deuxième partie, nous avons procédé à la synthèse d'une gamme de 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione, suivant la réaction de Bazgir entre l'aldéhyde aromatique, le phthalhydrazide, et le cyclohexane-1,3-dione, avec l'utilisation du CF<sub>3</sub>COOH comme nouveau catalyseur de cette réaction.

Le deuxième chapitre, est consacré à la préparation de nouveaux dérivés hétérocycliques par l'association des réactions multicomposants à d'autres réactions. Ce chapitre est divisé en 2 parties :

La première partie a été consacrée à la préparation de nouveaux poly-hétérocycles carbazole *via* une réaction one pot, par l'association de la réaction d'indolisation de Fischer à une réaction multicomposante de Bazgir.

La deuxième partie a été dédiée à la synthèse d'une variété de composés polyhétérocycliques originaux de tétrahydroazépinophthalazine, par l'association de la réaction de réarrangement de Beckman à une réaction multicomposante de Bazgir.

Dans le troisième chapitre, qui a été consacré à l'évaluation biologique de certains composés préparés, nous avons donné quelques notions fondamentales relatives à cette partie (l'activité antioxydante, la maladie d'Alzheimer et la cytotoxicité). Les résultats auxquels nous sommes parvenus, ont été exposés et commentés dans la partie résultats et discussion.

Chaque chapitre a été clôturé par une section expérimentale qui détaille les protocoles expérimentaux, ainsi que les caractéristiques spectroscopiques et physiques des composés obtenus. Les molécules préparées ont été identifiées par les méthodes spectrales usuelles telles que l'IR, la RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, la spectroscopie de masse. Les structures de quelques composés ont été établies par diffraction des rayons X.

**Mots-clés :** Les polyhétérocycles azotés; Pyrazole ; Réaction multicomposants; azépine ; DMAP ; One pot; Phthalazine; Association; Indole; Indazole; Carbazole ; activité biologique.

## **Abstract:**

The objective of the works presented in this thesis is the development of new access routes to a variety of nitrogen polyheterocyclic compounds containing in their structures a phthalazine nucleus fused to other cycles using a multicomponents reactions.

The first chapter begins with a bibliographic overview of multi-component reactions. This chapter is divided into two parts:

The first part was dedicated to the development of a simple and efficient synthesis of *1H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine by the use of DMAP as an effective catalyst of the three-component reaction between malononitrile, phthalazine and aromatics aldehydes.

In the second part, we proceeded to the synthesis of a range of *1H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione, following the Bazgir reaction between the aromatic aldehyde, the phthalhydrazide, and cyclohexane-1,3-dione, with the use of CF<sub>3</sub>COOH as a new catalyst for this reaction.

The second chapter is devoted to the preparation of new heterocyclic derivatives by the association of multicomponents reactions with others reactions. This chapter is divided into 2 parts:

The first part was devoted to the preparation of new polyheterocycles carbazole via a one pot reaction, by the combination of the Fischer indolization reaction with a multicomponent reaction of Bazgir.

The second part was dedicated to the synthesis of a variety of original polyheterocyclics compounds of tetrahydroazepinophthalazine, by the combination of the Beckman rearrangement reaction with a multicomponent reaction of Bazgir.

In the third chapter, which was devoted to the biological evaluation of some prepared compounds, we gave some basic notions about this part (antioxidant activity, Alzheimer's disease and cytotoxicity). The results we have reached have been presented and commented on in the results and discussion section.

Each chapter was closed by an experimental section which details the experimental protocols, as well as the spectroscopic and physical characteristics of the compounds obtained. The molecules prepared were identified by the usual spectral methods such as IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR, and mass spectroscopy. The structures of some compounds have been established by X-ray diffraction.

**Key words:** Nitrogen polyheterocycles; Pyrazole; Multicomponent reaction; azepine; DMAP; One pot; phthalazine; Association; Indole; indazole; Carbazole; biological activity.

## الملخص :

يهدف هذا العمل إلى تطوير طرق جديدة لصناعة مجموعة متنوعة من المركبات الحلقية غير المتجانسة المحتوية على النيتروجين والتي تحتوي في بنيتها على نواة الفتالازين مدمجة مع حلقات أخرى وفقاً لتفاعلات متعددة المكونات. تم تقسيم العمل إلى ثلاثة فصول:

في الفصل الأول من الأطروحة تعرضنا في القسم النظري إلى لمحة ببيولوجرافية حول التفاعلات متعددة المكونات. في القسم التجريبي قمنا بتطوير صناعة بسيطة وفعالة لمركبات البيرازولوفتالازين عن طريق استخدام الديميتيل أمينوبيريدين DMAP كعامل مساعد و فعال للتفاعل ثلاثي المكونات بين المالنتريل و الفتالازين و الأدهيدات العطريات، كما قمنا بتصنيع مجموعة من مركبات الأندازولوفتالازين عن طريق تفاعل بازجير بين الأدهيد العطري ، الفثالهايدرازيد و السيكلوهيكساديون، باستخدام ال  $CF_3COOH$  كمحفز جديد لهذا التفاعل.

خصصنا الفصل الثاني من الأطروحة لإعداد مشتقات حلقية جديدة غير متجانسة من خلال جمع تفاعلات متعددة المكونات مع تفاعلات أخرى بسيطة و ينقسم هذا الجزء إلى قسمين:

خصص الجزء الأول من هذا الفصل لإعداد مركبات الكاربازول المتعددة الحلقات من خلال تفاعل يتم في وعاء واحد، بواسطة جمع تفاعل الأندوليزاسيو لفيشر مع تفاعل بازجير متعدد المكونات. تم في الجزء الثاني من هذا الفصل تصنيع مجموعة متنوعة من المركبات الأصلية متعددة الحلقات من رباعي هيدروأزيبينوفتالازين ، من خلال مزج تفاعل إعادة الترتيب لبيكمان مع تفاعل متعدد المكونات لبازجير.

في الفصل الثالث ، الذي خصص للتقييم البيولوجي لبعض المركبات المحضرة ، قدمنا بعض المفاهيم الأساسية (نشاط مضادات الأكسدة، مرض الزهايمر والسمية الخلوية). وقد تم عرض النتائج التي توصلنا إليها والتعليق عليها في قسم النتائج والمناقشة.

تم ختام كل فصل بقسم تجريبي يشرح بالتفصيل البروتوكولات التجريبية، بالإضافة إلى المعطيات الطيفية والفيزيائية للمركبات التي تم الحصول عليها.

تم إثبات البنية الكيميائية للمركبات المصنعة بواسطة التقنيات الطيفية المعتادة، الرنين النووي المغناطيسي للبروتون و الكربون و باستعمال مطيافية الأشعة تحت الحمراء والتحليل الطيفي الشامل. كما و قد تم التأكد من بنية بعض المركبات بواسطة الأشعة السينية.

**مفاتيح اللفظ:** متعدد الحلقات النيتروجينية ؛ بيرازول؛ تفاعل متعدد المكونات؛ أزيبين؛ DMAP ؛ وعاء واحد؛ فتالازين؛ جمع؛ أندول؛ أندازول؛ كاربازول؛ نشاط بيولوجي.



## Sequential MCR/Fisher indolization strategy for the construction of polycyclic carbazole derivatives



Esmalamera<sup>a</sup>, Sofiane Bouacida<sup>a,b</sup>, Marc Le Borgne<sup>c</sup>, Zouhair Bouaziz<sup>c,\*</sup>, Abdelmalek Bouraiou<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria

<sup>b</sup> Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algeria

<sup>c</sup> Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie, ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC), SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453-INSERM U57, 8 Avenue Rockefeller, F-69373 Lyon Cedex 8, France

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 25 December 2016

Revised 8 February 2017

Accepted 14 February 2017

Available online 16 February 2017

#### Keywords:

Multicomponent reaction

One pot

Fischer reaction

Carbazole

Polycycle

### ABSTRACT

A one-pot method for the synthesis of novel polycyclic carbazole derivatives from readily available starting materials using a sequential multicomponent reaction/Fisher indolization strategy is described.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

The synthesis and application of carbazole derivatives have been a source of great interest due to their intriguing structural features and promising biological activities.<sup>1</sup> To improve the pharmacological profile of the carbazole moiety, numerous work in the literature has reported the synthesis of heterocyclic compounds condensed with the carbazole nucleus.<sup>2</sup> Many examples of compounds including cyclopentacarbazoles,<sup>3</sup> pyridocarbazoles,<sup>4</sup> pyrrolocarbazoles<sup>5</sup> and indolocarbazoles<sup>6</sup> have shown antitumor activities (see Fig. 1).

Condensed phthalazines, containing two bridgehead nitrogen atoms in a fused ring system, are of particular interest and significant work has been devoted to their synthesis. Numerous condensed phthalazine derivatives have been reported to show a broad range of biological activities; notably anticancer,<sup>7</sup> antimicrobial,<sup>8</sup> anti-inflammatory,<sup>9</sup> anticonvulsant,<sup>10</sup> antihypertensive<sup>11</sup> and antioxidant properties.<sup>12</sup>

The fusion of phthalazine to the carbazole heterocycle might result in novel biological activities. In this context, herein, we report the synthesis of new polycyclic carbazoles condensed to pyrazolophthalazine *via* a one-pot reaction.

Initially, the polycyclic carbazole formation reaction was tested on 13-phenyl-2,3,4,13-tetrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-

1,6,11-trione **1a** under three sets of conditions: HCl in EtOH, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in *i*-PrOH or CF<sub>3</sub>COOH in AcOH. The desired carbazole **2a** was obtained in satisfying yield (70%) using CF<sub>3</sub>COOH (1.7 eq.) in acetic acid in the presence of phenylhydrazine (Scheme 1). Conversely, neither of the first two conditions gave the desired cyclized product.

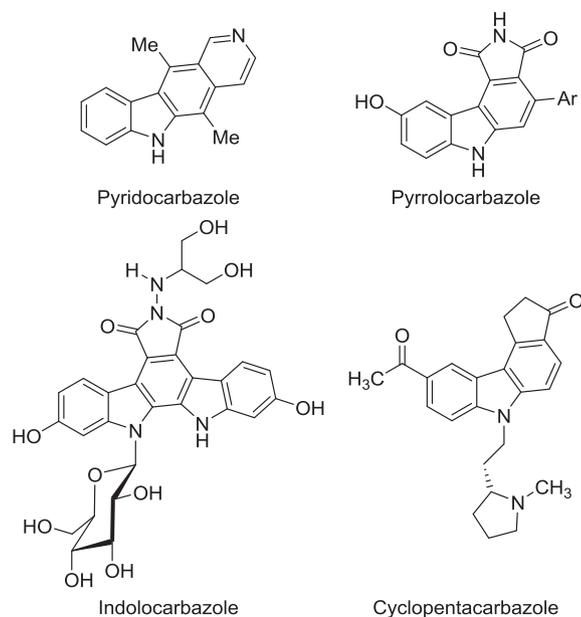
Since the synthetic utility of an acidic medium for the preparation of **1a** had already been reported,<sup>13</sup> we next explored the multicomponent reaction (MCR)/Fisher indolization cascade using the same conditions in order to extend this to a one-pot processes.

The model reaction of 2,3-phthalazine-1,4-dione (1 mmol), benzaldehyde (1.1 mmol) and cyclohexane-1,3-dione (1.2 mmol) at reflux in CF<sub>3</sub>COOH/AcOH was performed in order to establish the effectiveness of this system for the synthesis of **1a**. Under these conditions, conversion to 13-phenyl-2,3,4,13-tetrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione **1a** was complete after 4 h (TLC). Compound **1a** was used without isolation in the next step; under these conditions, **1a** is sufficiently pure to be used for further transformations. After the addition of phenylhydrazine (1.7 eq.), the reaction mixture was heated at reflux for 24 h to give **2a** in 77% yield.<sup>14</sup> A spontaneous oxidation occurs at the end of this sequence to give the carbazole ring instead of the dihydrocarbazole (Scheme 2).

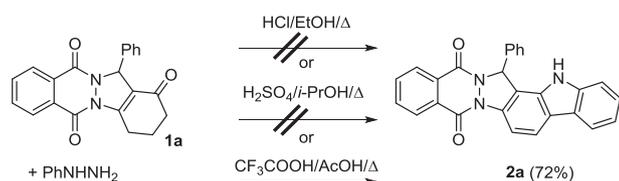
To demonstrate the scope of the method, the reaction was performed using various substituted benzaldehydes. As shown in Table 1, substrates containing aromatic rings with

\* Corresponding authors.

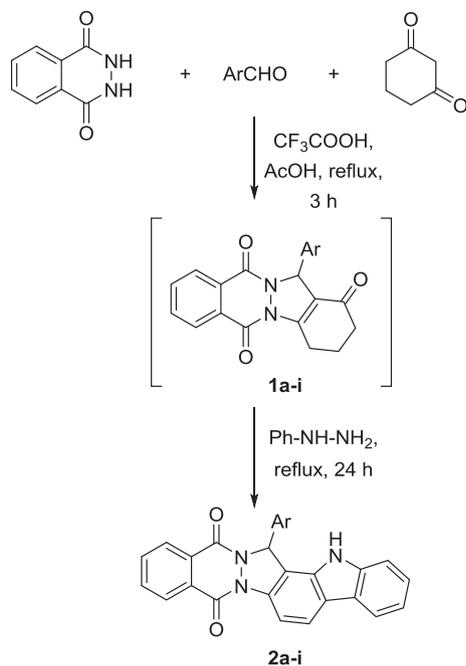
E-mail addresses: [zouhair.bouaziz@univ-lyon1.fr](mailto:zouhair.bouaziz@univ-lyon1.fr) (Z. Bouaziz), [bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr](mailto:bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr) (A. Bouraiou).



**Fig. 1.** Selected heterocyclic compounds containing the carbazole motif.



**Scheme 1.** Synthesis of polycyclic carbazole **2a**.



**Scheme 2.** One-pot synthesis of polycyclic carbazoles **2a-i**.

**Table 1**  
Polycyclic carbazole derivatives prepared according to [Scheme 2](#).<sup>a</sup>

Product	Yield (%) <sup>b</sup>
<b>2a</b>	77
<b>2b</b>	87
<b>2c</b>	61
<b>2d<sup>c</sup></b>	60
<b>2e</b>	62
<b>2f<sup>c</sup></b>	75
<b>2g</b>	81
<b>2h</b>	56
<b>2i</b>	62

<sup>a</sup> Reagents and conditions: benzaldehyde (1.1 mmol), 1,3-cyclohexadione (1.2 mmol), phthalhydrazide (1 mmol), acetic acid (5 mL), trifluoroacetic acid (2 mL) then phenylhydrazine (1.7 eq.), trifluoroacetic acid (2 mL), reflux.

<sup>b</sup> Isolated yield from phthalhydrazide.

<sup>c</sup> Products precipitated during solvent evaporation and were isolated by filtration then washed with AcOH.

electron-withdrawing groups (halide, nitro) or electron-donating groups (alkoxy, alkyl), gave the corresponding products **2** in good to high yield. Substituents on the aromatic ring had no obvious effect on the yield or reaction time.

The structures of compounds **2a-i** were confirmed by their spectral data. For example, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **2a** displayed a singlet at 11.04 ppm due to the N–H of the carbazole ring. Signals for the two aromatic protons 6 and 7 of the carbazole

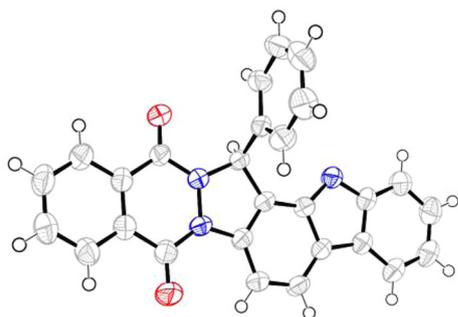


Fig. 2. ORTEP plot of the X-ray crystal structure of **2a** with the DMF molecule omitted for clarity (thermal ellipsoids drawn at the 50% probability level).<sup>15</sup>

nucleus were observed as doublets at 8.35 and 8.30 ppm. The signals of the other aromatic protons appeared between 8.39 and 7.17 ppm as multiplets. The signal attributable to the proton of the pyrazole ring was found at 7.10 ppm as a singlet.

The <sup>13</sup>C NMR spectrum data of **2a** showed signals for the two C=O carbon at 154.2 and 154.3 ppm. The carbon of the pyrazolo ring resonated at 64.3 ppm, while the signals for the other aromatic carbons were between 140.9 and 106.9 ppm. Furthermore single crystal X-ray structural analysis was used to verify the proposed structure of **2a** (Fig. 2).

Bond lengths and angles were comparable to those reported previously for the starting material **1a**<sup>16</sup> and are in the expected range.

In conclusion, we have reported an efficient and convenient protocol for the one-potsynthesis of polycyclic carbazole derivatives from phthalhydrazide, benzaldehyde, cyclohexane-1,3-dione and phenylhydrazine using a sequential MCR/Fisher indolization strategy. This method is quite general and works with a broad range of substrates.

## Acknowledgments

We thank MESRS-Algérie (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) Algeria, for Financial support.

## A. Supplementary material

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.02.047>.

## References

- (a) Knölker H-J, Reddy KR. *Chem Rev.* 2002;102:4303–4427; (b) Knölker H-J. *Top Curr Chem.* 2005;244:115–148.
- (a) Issa S, Walchshofer N, Kassab I, et al. *Eur J Med Chem.* 2010;45:2567–2577; (b) Rongved P, Kirsch G, Bouaziz Z, Jose J, Le Borgne M. *Eur J Med Chem.* 2013;69:465–479; (c) Bouaziz Z, Issa S, Gentili J, et al. *J Enzyme Inhib Med Chem.* 2015;30:180–188.
- Tucker J, Sviridov S, Brodsky L et al. Eur. Patent 2,356,093. 2009.
- (a) Goodwin S, Smith AF, Horning EC. *J Am Chem Soc.* 1959;81:1903–1908; (b) Gribble GW. In: Brossi A, ed. *Alkaloids*. New York: Academic Press; 1990; (c) Kansal VK, Potier P. *Tetrahedron.* 1986;42:2389–2408; (d) Ishikura M, Hino A, Yaginuma T, Agata I, Katagiri N. *Tetrahedron.* 2000;56:193–207; (e) Diaz MT, Cobas A, Guitian E, Castedo L. *Synlett.* 1998;157–158; (f) Ergun Y, Patir S, Okay G. *J Heterocycl Chem.* 1998;35:1445–1447.
- Giraud F, Akué-Gédu R, Nauton L, et al. *Eur J Med Chem.* 2012;56:225–236.
- Lee HJ, Schaefer G, Heffron TP, et al. *Cancer Discov.* 2013;3:168–181.
- Xue DQ, Zhang XY, Wang CJ, et al. *Eur J Med Chem.* 2014;85:235–244.
- (a) Zhang QR, Xue DQ, He P, et al. *Bioorg Med Chem Lett.* 2014;24:1236–1238; (b) Khalil AM, Berghot MA, Gouda MA. *Eur J Med Chem.* 2009;44:4448–4454.
- (a) Liu DC, Gong GH, Wei CX, Jin XJ, Quan ZS. *Bioorg Med Chem Lett.* 2016;26:1576–1579; (b) Sun XY, Hu C, Deng XQ, Wei CX, Sun ZG, Quan ZS. *Eur J Med Chem.* 2010;45:4807–4812.
- Grasso S, De Sarro G, De Sarro A, et al. *J Med Chem.* 2000;43:2851–2859.
- Wilson CL, Apatu JOJ. *Heterocyclic Chem.* 1989;26:571–576.
- Sangani CB, Makwana JA, Duan YT, et al. *Res Chem Intermed.* 2016;42:2101–2117.
- (a) Davarpanah J, Rezaee P, Elahi S. *Res Chem Intermed.* 2015;41:9903–9915; (b) Zolfogol MA, Mokhlesi M, Farahmand S. *J Iran Chem Soc.* 2013;10:577–581; (c) Wang HJ, Zhang XN, Zhang ZH. *Monatsh Chem.* 2010;141:425–430; (d) Soheilzad M, Adib M, Sajjadifar S. *Monatsh Chem.* 2014;145:1353–1356; (e) Abedini M, Shirini F, Omran JM-A. *J Mol Liq.* 2015;212:405–412; (f) Tayebee R, Jomei M, Maleki B, Razi MK, Veisi H, Bakherad M. *J Mol Liq.* 2015;206:119–128.
- Representative procedure for the synthesis of 16-phenyl-1,16-dihydrophthalazino[2',3':1,2]pyrazolo[4,3-a]carbazole-9,14-dione **2a**: To a mixture of acetic acid (5 mL) and trifluoroacetic acid (2 mL) in a 50 mL round-bottomed flask, benzaldehyde (1.1 mmol), 1,3-cyclohexadione (1.2 mmol) and phthalhydrazide (1 mmol) were added. The resulting mixture was magnetically stirred at reflux for 4 h. After completion (TLC), the reaction mixture was cooled and phenylhydrazine (1.7 eq.) and trifluoroacetic acid (2 mL) were added. The reaction mixture was heated at reflux for 24 h. Upon completion, the solvents were removed under reduced pressure and the product was isolated by chromatography. Compounds **2b–c**, **2e**, **2j–i** were obtained analogously to **2a**. Compounds **2d** and **2f** precipitated during solvent evaporation and were isolated by filtration then washed with AcOH.
- Crystal structure analysis for **2a**: C<sub>27</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, Mr = 415.13 g/mol, Orthorhombic, space group P 2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>2<sub>1</sub>, a = 10.5723(6) Å; b = 10.7384(6) Å; c = 21.6020(11) Å; α = β = γ = 90°, Z = 4, V = 2452.5(2) Å<sup>3</sup>, Z = 4, ρ<sub>c</sub> = 1.323, F(000) = 1024, crystal size: 0.14 × 0.11 × 0.09 mm. Crystallographic data (excluding structure factors) for compound **2a** have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 978520. This data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).
- (a) Lamera E, Benzerka S, Bouraiou A, et al. *Acta Cryst.* 2015;E71:o1036–o1037; (b) Bouraiou A, Bouacida S, Merazig H, Chibani A, Bouaziz Z. *Acta Cryst.* 2015; E71:o604–o605.

Esmalamera, Sofiane Bouacida, Hocine Merazig, Aissa Chibani, Marc Le Borgne, Zouhair Bouaziz and Abdelmalek Bouraiou\*

# DMAP as a new efficient catalyst for the one-pot synthesis of condensed phthalazines

DOI 10.1515/znb-2016-0262

Received December 10, 2016; accepted February 15, 2017

**Abstract:** A new, convenient, and efficient method for the synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones is developed starting from phthalhydrazide, aromatic aldehydes, and malononitrile using 4-*N,N*-dimethylaminopyridin as catalyst. This modified route provides much higher yields and a simple work-up procedure of products. Also this methodology is of interest due to the use of ethanol as a solvent without use of any toxic metals as catalyst, thus minimizing the cost, the operational hazards, and environmental pollution.

**Keywords:** catalyst; DMAP; heterocycles; multicomponent reaction; phthalazine; X-ray structure determination.

## 1 Introduction

Numerous research programs have been devoted to the establishment of new synthetic methods and new heterocyclic combination because several biological active compounds contain a heterocyclic moiety as a fundamental subunit [1]. Bridgehead nitrogen-containing heterocycles are important targets in synthetic and medicinal chemistry due to their useful biological activities [2]. Condensed phthalazines which have two bridgehead

nitrogen atoms in a fused ring system are of particular interest.

The different structures of condensed phthalazine compounds showed different biological activities. They have been reported to possess antimicrobial [3, 4], anti-inflammatory [5, 6], anticancer [7], inotropic [8], anticonvulsant [9], antihypertensive [10], cytotoxic, and antioxidant activities [11, 12]. Over time, numerous studies have been reported for the synthesis of condensed phthalazine derivatives [13–18]. Thus, the development of simple methods for the preparation of heterocycles containing phthalazine moiety is an interesting challenge in organic synthesis.

On the other hand, multicomponent reactions constitute an efficient synthetic strategy for drug design and drug discovery because of their simplicity, efficiency, and high selectivity [19]. The products are obtained in a one-pot and one step synthesis and diver skeletons can be obtained by changing the reaction components [20, 21].

Recently, several well-designed multicomponent strategies for the synthesis of condensed phthalazines such as 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-triones and 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones have been reported by one-pot reactions of various aldehydes, activated methylene, and phthalhydrazide using different types of catalysts such as Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub> nanoparticles, sodium hydrogenocarbonate, piperidine, and basic ionic liquids [22–26].

Herein we report a new efficient synthesis of structurally diverse 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones via a three-component reaction of various aromatic aldehydes **1**, malononitrile as active methylene **2** and phthalhydrazide **3**, in the presence of 4-*N,N*-dimethylaminopyridin (DMAP) as catalyst (Scheme 1).

## 2 Results and discussion

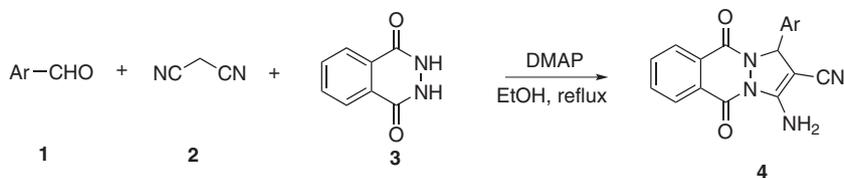
After some experimentation with respect to the molar ratio of the reactants, reaction temperature, reaction time, and possible solvents, we found optimized conditions for benzaldehyde as a representative example. The results indicate that 20% mol of DMAP with respect to

\*Corresponding author: Abdelmalek Bouraiou, Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie, e-mail: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr

Esmalamera, Hocine Merazig and Aissa Chibani: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie

Sofiane Bouacida: Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des frères Mentouri, Constantine 25000, Algérie; and Département Sciences de la Matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algérie

Marc Le Borgne and Zouhair Bouaziz: Université Lyon 1, Faculté de Pharmacie, ISPB, EA 4446 Bioactive Molecules and Medicinal Chemistry (B2MC), SFR Santé Lyon-Est CNRS UMS3453-INSERM US7, F-69373 Lyon Cedex 8, France



**Scheme 1:** DMAP catalyze the synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones.

phthalhydrazide suffices for complete conversion of the starting materials and the yield was not obviously affected with different amounts of DMAP.

Ethanol was chosen as a solvent due to some advantages, including its low cost and low toxicity. Moreover, we found that the best results were observed when the molar ratio of phthalhydrazide to malononitrile to benzaldehyde was 1:1.1:1.1.

After completion of the reaction, ethanol was removed and water was added to the reaction mixture in order to solidify the residual and dissolve the catalyst before the precipitated product is isolated by filtration. The crude product **4a** was isolated in good yield and no further purification processes were required (Table 1, Entry 1).

In order to determine the effects of substituents on the phenyl moiety, several substituted benzaldehydes were used instead of benzaldehyde under the conditions mentioned above (Table 1). In most cases, the envisaged compounds were obtained in similar yields indicating that the change in the substituent on the phenyl moiety did not affect the result of the reaction (Entries 2–9). However, the use of aromatic aldehydes possessing either strong electron-donating substituents at *para*-position, such as dimethylamino, hydroxy, or methoxy group, inhibited the reaction, and the Knoevenagel condensation compound (A) (Scheme 2) was the sole isolated product. The reason for this behavior is not clear to us.

Next, we examined a variety of heterocyclic aldehydes to establish the scope of the catalyst. As represented in Table 1 (Entries 10–12), all reactions worked well and the results were excellent in terms of yields and product purity using DMAP.

According to the literature [24, 25], aromatic aldehyde and malononitrile undergo base-catalyzed Knoevenagel condensation to obtain the intermediate (A) in the presence of DMAP [26], which reacts with phthalhydrazide via Michael addition followed by cyclization and tautomerization to afford the corresponding 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-dione derivatives (Scheme 2).

All compounds **4a–l** obtained according to this protocol were characterized and identified by their melting points, mass spectra, and NMR spectra in comparison

to the analytical data reported in the literature [3, 24, 27–34]. For example, the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **4a** shows one singlet at 7.89 ppm due to the –NH<sub>2</sub> substituent at the pyrazole ring. The signals of the aromatic protons of the phthalazine nucleus are found at 8.29 and 7.93 ppm as multiplets. The signals of the aromatic protons of the phenyl group appear between 7.47 and 7.30 ppm as multiplets. The signal attributable to the proton of the pyrazole ring is found at 6.16 ppm as singlet.

The <sup>13</sup>C NMR spectrum data in **4a** showed the signals of the two C=O carbon at 157.1 and 154.1 ppm. The carbon of the pyrazolo ring absorbs at 63.6 ppm. The signal attributable to the carbon atom of the nitrile is found at 62.5 ppm. The signals of the other aromatic carbon atom appear between 151.1 and 116.0 ppm. The MS spectrum of **4a** shows a molecular ion peak at *m/z* = 317.1.

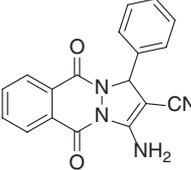
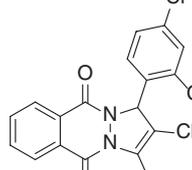
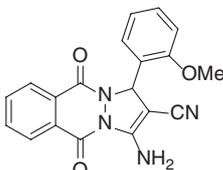
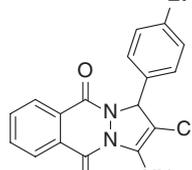
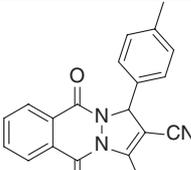
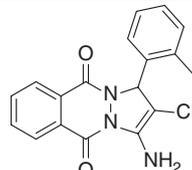
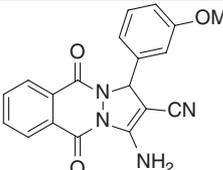
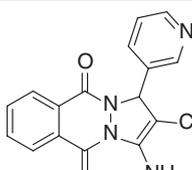
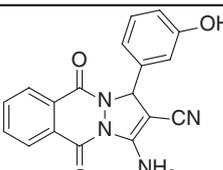
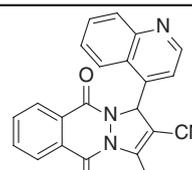
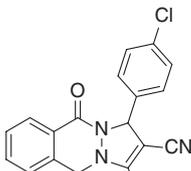
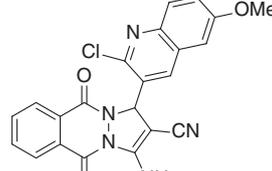
Furthermore, single crystals of **4c** suitable for X-ray diffraction were obtained from a hot acetone-dimethylformamide solution of **4c**. The structure determination verified the proposed structure (Fig. 1, Tables 2 and 3) consisting of a phthalazine ring fused to a pyrazolo moiety and one phenyl group linked to the pyrazole ring.

The fragment pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine is essentially planar and forms a dihedral angle of 86.25(5)° with the phenyl ring. The packing of the molecules in the crystal can be described as double layers running parallel to the (220) plane along the crystallographic *c* axis (Fig. 2). These layers are interconnected by N–H⋯O and N–H⋯N hydrogen bond interactions (Fig. 3, Table 4). The crystal structure is also supported by one strong intermolecular Cg⋯Cg (π–π stacking) interaction with an inter-ring distance of 3.8109(12) Å and C–H⋯π interactions (Table 5). These interactions link the molecules within the layers and also link layers together thus reinforcing the cohesion of the crystal structure.

### 3 Conclusions

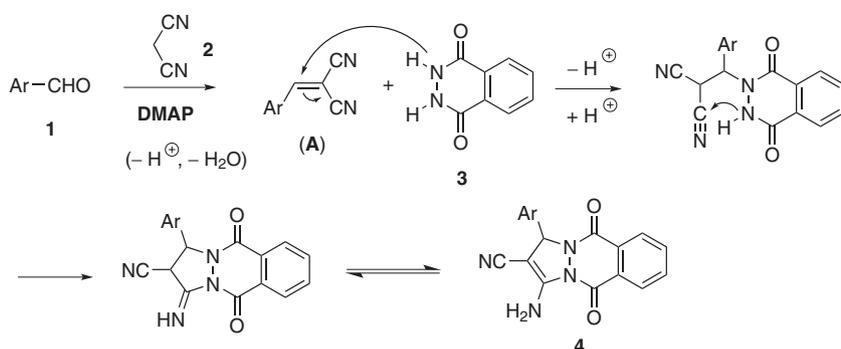
In conclusion, as demonstrated herein, the approaches developed in this work allow an efficient access to some

**Table 1:** Synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones **4a–l** catalyzed by DMAP.

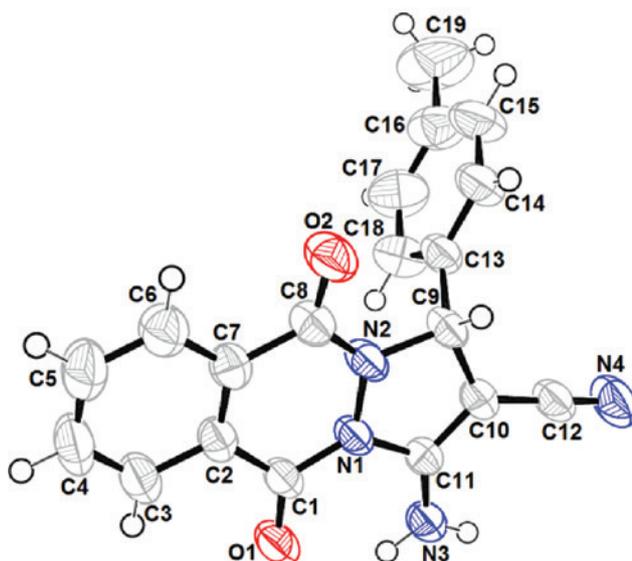
Entry	Product	Yield (%)	Time (h)	Entry	Product	Yield (%)	Time (h)
1	 <b>4a</b>	96	1	7	 <b>4g</b>	97	1
2	 <b>4b</b>	97	1	8	 <b>4h</b>	94	2
3	 <b>4c</b>	88	2	9	 <b>4i</b>	95	2
4	 <b>4d</b>	97	1.5	10	 <b>4j</b>	92	1
5	 <b>4e</b>	92	2	11	 <b>4k</b>	85	0.5
6	 <b>4f</b>	94	2	12	 <b>4l</b>	92	1

condensed phthalazines using new appropriate catalyst, DMAP as Brønsted base catalyst. These approaches allow a diverse range of substituted 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]

phthalazine-5,10-diones. In all cases, quantitative yields and pure products were obtained without the need for recrystallization or chromatographic separation.



**Scheme 2:** Proposed mechanism for the synthesis of 1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-5,10-diones catalyzed by DMAP.



**Fig. 1:** ORTEP plot of the molecular structure of **4c** in the crystal and atom numbering scheme adopted (displacement ellipsoids at the 50% probability level; H atoms with arbitrary radii; blue: nitrogen, red: oxygen).

## 4 Experimental section

The starting materials were generally used as received (Acros, Fontenay-sous-Bois, France) without any further purification. Melting points were determined in open capillary tubes and were uncorrected.  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR spectra were recorded on Bruker Avance 300 spectrometers. Phthalhydrazide was synthesized following a literature procedure starting from phthalic anhydride [3]. Fourier transform-infrared (FT-IR) measurements were carried out by the KBr method using a Shimadzu FT/IR-8201 PC spectrophotometer. The purity of the final compound (greater than 95%) was determined by uHPLC/MS on an Agilent 1290 system (Lyon 1 University, Lyon, France) using an Agilent 1290 Infinity ZORBAX Eclipse Plus C18 column (2.1 mm  $\times$  50 mm, 1.8  $\mu\text{m}$  particle size)

**Table 2:** Crystal structure data for **4c**.

Formula	$\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_2$
$M_r$	330.34
Cryst. size, mm <sup>3</sup>	0.11 $\times$ 0.13 $\times$ 0.16
Crystal system	Triclinic
Space group	$P\bar{1}$ (#2)
$a$ , Å	5.5916(2)
$b$ , Å	10.9002(4)
$c$ , Å	14.8247(5)
$\alpha$ , deg	111.067(2)
$\beta$ , deg	91.269(2)
$\gamma$ , deg	98.131(2)
$V$ , Å <sup>3</sup>	832.08(5)
$Z$	2
$D_{\text{calcd}}$ , g cm <sup>-3</sup>	1.318
$\mu(\text{MoK}\alpha)$ , cm <sup>-1</sup>	0.089
$F(000)$ , e	344
$hkl$ range	$\pm 6, \pm 12, \pm 17$
$((\sin\theta)/\lambda)_{\text{max}}$ , Å <sup>-1</sup>	0.717
Refl. measured/unique/ $R_{\text{int}}$	13 210/2821/0.0313
Param. refined	227
$R(F)/wR(F^2)^{a,b}$ ( $I > 2\sigma(I)$ )	0.0474/0.1395
$R(F)/wR(F^2)^{a,b}$ (all data)	0.0654/0.1595
GoF ( $F^2$ ) <sup>c</sup>	1.045
$\Delta\rho_{\text{fin}}$ (max/min), e Å <sup>-3</sup>	0.242/−0.284

$$^a R(F) = \sum ||F_o| - |F_c|| / \sum |F_o|; \quad ^b wR(F^2) = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / \sum w(F_o^2)]^{1/2};$$

$$w = [\sigma^2(F_o^2) + (AP)^2 + BP]^{-1}, \quad \text{where } P = (\text{Max}(F_o^2, 0) + 2F_c^2)/3;$$

$$^c \text{GoF} = S = [\sum w(F_o^2 - F_c^2)^2 / (n_{\text{obs}} - n_{\text{param}})]^{1/2}.$$

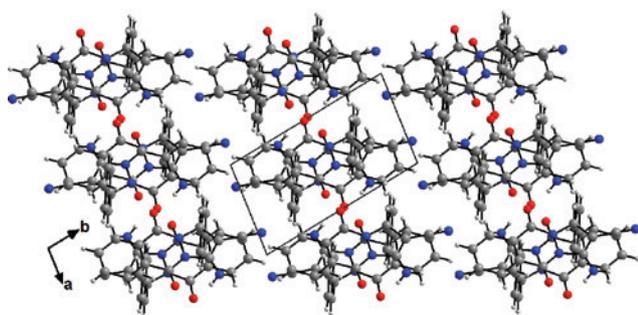
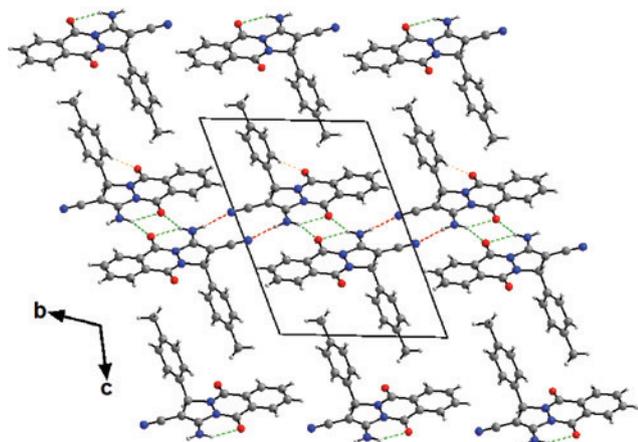
with a gradient mobile phase of  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (90:10, v/v) with 0.1% of formic acid to  $\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_3\text{CN}$  (10:90, v/v) with 0.1% of formic acid at a flow rate of 0.5 mL/min, with UV monitoring at the wavelength of 254 nm with a run time of 10 min. The mass spectra were performed by direct ionization on a ThermoFinnigan MAT 95 XL apparatus.

### 4.1 General procedure

A mixture of aromatic aldehyde **1** (1.1 mmol), malononitrile **2** (1.1 mmol), phthalhydrazide **3** (1.0 mmol), and DMAP

**Table 3:** Selected bond lengths (Å) and angles (deg) for **4c** with estimated standard deviations in parentheses.

Distances	
N1–C1	1.371(2)
N1–C11	1.406(2)
N2–C8	1.354(2)
N2–C9	1.477(2)
N3–C11	1.327(2)
N4–C12	1.151(2)
O1–C1	1.224(2)
O2–C8	1.225(2)
Angles	
C1–N1–C11	128.71(14)
C8–N2–C9	124.47(14)
N2–C9–C13	112.57(14)
C10–C9–C13	114.33(14)

**Fig. 2:** A diagram of the layered crystal structure of **4c** as viewed down the crystallographic *c* axis.**Fig. 3:** N–H...O and N–H...N hydrogen bond interactions resulting in the formation of an infinite two-dimensional network of compound **4c** in the crystal (in red N–H...N and in green N–H...O).**Table 4:** Hydrogen bond distances (Å) and angles (deg) for **4c**.

D–H...A	<i>d</i> (D–H)	<i>d</i> (H...A)	<i>d</i> (D–A)	D–H...A	Symmetry
N3–H3a...N4	0.86	2.2000	3.060(2)	177	2– <i>x</i> , 2– <i>y</i> , 1– <i>z</i>
N3–H3b...O1	0.86	2.1100	2.725(2)	128	<i>x</i> , <i>y</i> , <i>z</i>
N3–H3b...O1	0.86	2.2400	3.018(2)	151	2– <i>x</i> , 1– <i>y</i> , 1– <i>z</i>

(20 mol%) was placed in 10 mL of ethanol. The reaction mixture was then refluxed for appropriate time (the reaction was monitored by thin-layer chromatography; see Table 1). After completion, ethanol was evaporated under vacuum and 10 mL of water was added. The resulting solid was filtered, and washed with water and then hexane. The structures of the products were fully established on the basis of their <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR, and IR spectra as well as MS spectral analysis.

## 4.2 Spectral data

### 4.2.1 3-Amino-5,10-dioxo-1-phenyl-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4a**)

Yield 92%; yellow solid; m.p. 278–281°C (lit. 275–276°C [28, 30]). – IR (KBr):  $\nu = 3359, 2194, 1654, 1380, 1276, 1149, 698, 582$ . – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.29\text{--}8.26$  (m, 1H, Harom), 8.13–8.11 (m, 1H, Harom), 7.99–7.93 (m, 2H, Harom), 7.89 (sL, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.47–7.30 (m, 5H, Harom), 6.16 (s, 1H, H-1) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.1$  (C), 154.2 (C), 151.1 (C), 138.7 (C), 135.3 (CH), 134.1 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 127.2 (CH), 116.0 (C), 63.6 (CH), 62.5 (C) ppm. – MS (ES-API):  $m/z = 317.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

### 4.2.2 3-Amino-1-(2-methoxyphenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4b**)

Yield 97%; yellow solid; m.p. 260–263°C (lit. 259–260°C [27]). – IR (KBr):  $\nu = 3382, 2198, 1666, 1380, 698, 497$ . – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.31\text{--}8.28$  (m, 1H, Harom), 8.12–8.09 (m, 1H, Harom), 8.03–7.97 (m, 4H, 2Harom and NH<sub>2</sub>), 7.33–7.28 (m, 2H, Harom), 7.05 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, Harom), 6.93 (t, 1H, *J* = 7.0 Hz, Harom), 6.36 (s, 1H, H-1), 3.75 (s, 3H, OMe) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.1$  (C), 156.9 (C), 153.7 (C), 151.4 (C), 135.1 (CH), 134.2 (CH), 129.8 (CH), 129.1 (C), 129.0 (C), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (C), 121.1 (CH), 116.5 (C), 112.1 (CH), 61.1 (C), 59.4 (CH), 56.3 (OCH<sub>3</sub>) ppm. – MS (ES-API):  $m/z = 347.1$  [M + H]<sup>+</sup>.

### 4.2.3 3-Amino-5,10-dioxo-1-*p*-tolyl-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4c**)

Yield 88%; yellow solid; m.p. 261–262°C (lit. 253–255°C [29]). – IR (KBr):  $\nu = 3359, 2194, 1658, 1380, 1276, 1149, 694, 574$ . – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.26\text{--}8.25$  (m, 1H,

**Table 5:** Intramolecular C–H... $\pi$  interaction in the crystal structure of **4c** (Å, deg).<sup>a</sup>

C–H...Cg	d(C–H)	d(H...Cg)	d(C–Cg)	C–H...Cg	Symmetry
C(18)–H(18)...Cg1 (N1 N2 C9 C10 C11)	0.93	2.69	2.978(2)	99	x, y, z

<sup>a</sup>Cg1 = center of gravity of N1-N2-C9-C10-C11.

Harom), 8.11–8.09 (m, 3H, 1Harom and NH<sub>2</sub>), 8.00–7.96 (m, 2H, Harom), 7.35 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, Harom), 7.18 (d, 2H, *J* = 7.9 Hz, Harom), 6.10 (s, 1H, H-1), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 138.1 (C), 135.9 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 116.5 (C), 63.3 (CH), 61.9 (C), 21.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. – MS (ES-API): *m/z* = 331.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 4.2.4 3-Amino-1-(3-methoxyphenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4d**)

Yield 95%; yellow solid; m.p. 265–269°C (lit. 264–266°C [30]). – IR (KBr):  $\nu$  = 3355, 2191, 1651, 1384, 1153, 690. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.29–8.26 (m, 1H, Harom), 8.12–8.10 (m, 3H, 1Harom and NH<sub>2</sub>), 7.99–7.95 (m, 2H, Harom), 7.30 (t, 1H, *J* = 8.3 Hz, Harom), 7.04–7.01 (m, 2H, Harom), 6.93–6.89 (m, 1H, Harom), 6.11 (s, 1H, H-1), 3.76 (s, 3H, OMe) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 159.8 (C), 157.1 (C), 154.1 (C), 151.1 (C), 140.5 (C), 135.1 (CH), 134.1(CH), 130.1 (C), 129.3 (C), 129.2 (C), 127.7 (CH), 127.1 (C), 119.2 (CH), 116.5 (C), 113.8 (CH), 113.1 (CH), 63.3 (CH), 61.8 (C), 55.6 (OCH<sub>3</sub>) ppm. – MS (ES-API): *m/z* = 347.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 4.2.5 3-Amino-1-(3-hydroxyphenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4e**)

Yield 92%; yellow solid; m.p. 270–271°C (lit. 270–272°C [31, 34]). – IR (KBr):  $\nu$  = 3355, 2191, 1651, 1384, 1153, 690, 563. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 9.48 (s, 1H, OH), 8.29–8.24 (m, 1H, Harom), 8.14–8.09 (m, 3H, 1Harom and NH<sub>2</sub>), 8.01–7.97 (m, 2H, Harom), 7.17 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, Harom), 6.87 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, Harom), 6.73 (dd, 1H, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.7 Hz, Harom), 6.06 (s, 1H, H-1) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 157.9 (C), 157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 140.3 (C), 135.2 (CH), 134.2 (CH), 130.0 (CH), 129.1 (C), 129.1 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 117.7 (CH), 116.5 (C), 115.7 (CH), 113.8 (CH), 63.2 (CH), 61.7 (C) ppm. – MS (ES-API): *m/z* = 333.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 4.2.6 3-Amino-1-(4-chlorophenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4f**)

Yield 94%; yellow solid; m.p. 274–276°C (lit. 272–274°C [28]). – IR (KBr):  $\nu$  = 3371, 2198, 1662, 1566, 1377, 1265, 1141, 833, 694, 551. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.30–8.26 (m, 1H, Harom), 8.14–8.09 (m, 3H, 1Harom and NH<sub>2</sub>), 8.00–7.96 (m, 2H, Harom), 7.54 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Harom), 7.44 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, Harom), 6.17 (s, 1H, H-1) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 157.1 (C), 154.1 (C), 151.2 (C), 137.9 (C), 136.7 (C), 135.1 (CH), 134.2 (CH), 133.3 (C), 129.3 (CH), 129.1 (C), 129.0 (CH), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 116.4 (C), 62.7 (CH), 61.4 (C) ppm. – MS (ES-API): *m/z* = 351.1 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 4.2.7 3-Amino-1-(2,4-dichlorophenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4g**)

Yield 97%; yellow solid; m.p. 245–247°C (lit. 242–244°C [30]). – IR (KBr):  $\nu$  = 3259, 2202, 1380, 1149, 698, 505. – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.31–8.28 (m, 1H, Harom), 8.19 (s<sub>L</sub>, 2H, NH<sub>2</sub>), 8.12–8.09 (m, 1H, Harom), 8.01–7.98 (m, 2H, Harom), 7.71–7.67 (m, 2H, Harom), 7.43 (dd, 1H, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.9 Hz, Harom), 6.46 (s, 1H, H-1) ppm. – <sup>13</sup>C NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 75 MHz):  $\delta$  = 157.1 (C), 154.1 (C), 151.7 (C), 135.2 (CH), 135.0 (C), 134.4 (CH), 134.0 (C), 132.7 (CH), 129.6 (C), 129.3 (C), 128.7 (C), 128.5 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 116.0 (C), 60.5 (CH), 59.7 (C) ppm. – MS (ES-API): *m/z* = 385.0 [M + H]<sup>+</sup>.

#### 4.2.8 3-Amino-1-(4-ethylphenyl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1H-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**4h**)

Yield 94%; yellow solid; m.p. 275–276°C. – IR (KBr):  $\nu$  = 3359, 2194, 1658, 1380, 694, 578; – <sup>1</sup>H NMR ([D<sub>6</sub>]DMSO, 300 MHz):  $\delta$  = 8.28–8.25 (m, 1H, Harom), 8.11–8.09 (m, 3H, 1Harom and NH<sub>2</sub>), 7.98–7.96 (m, 2H, Harom), 7.37 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Harom), 7.22 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, Harom), 6.12 (s, 1H, H-1), 2.60 (q, 2H, *J* = 7.4 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.5 Hz,

$\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ppm. –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz): –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.0$  (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 144.3 (C), 136.1 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 116.6 (C), 63.3 (CH), 61.9 (C), 28.3 ( $\text{CH}_2$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. – ESI-HRMS:  $m/z = 345.1349$  (calcd. 345.1346 for  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_4\text{O}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

#### 4.2.9 3-Amino-5,10-dioxo-1-*o*-tolyl-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (4i)

Yield 95%; yellow solid; m.p. 249–250°C (lit. 248–251°C [32]). – IR (KBr):  $\nu = 3371, 2194, 1670, 1573, 1423, 1272, 1149, 1095, 759, 694$ . –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.31$ – $8.26$  (m, 1H, Harom), 8.11–8.07 (m, 3H, 1Harom and  $\text{NH}_2$ ), 8.01–7.97 (m, 2H, Harom), 7.35 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz, Harom), 7.22–7.20 (m, 3H, 1Harom), 6.34 (s, 1H, H-1), 2.47 (s, 3H, Me) ppm. –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.1$  (C), 153.9 (C), 151.2 (C), 136.9 (C), 135.6 (C), 135.2 (CH), 134.2 (CH), 134.0 (CH), 131.6 (CH), 130.9 (CH), 129.2 (C), 129.0 (C), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 116.5 (C), 61.5 (C), 60.4 (CH), 19.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. – MS (ES-API):  $m/z = 331.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 4.2.10 3-Amino-5,10-dioxo-1-(pyridin-3-yl)-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (4j)

Yield 91%; yellow solid; m.p. 267–270°C (lit. 268–270°C [33]). – IR (KBr):  $\nu = 3259, 2191, 1569, 1280, 698, 567$ ; –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.75$  (d, 1H,  $J = 1.8$  Hz, Harom), 8.55 (dd, 1H,  $J = 4.7$  Hz,  $J = 1.5$  Hz, Harom), 8.30–8.24 (m, 1H, Harom), 8.19 (sL, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.13–8.07 (m, 1H, Harom), 7.01–7.92 (m, 3H, Harom), 7.44–7.40 (m, 1H, Harom), 6.24 (s, 1H, H-1) ppm. –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.2$  (C), 154.2 (C), 151.4 (C), 150.0 (CH), 149.1 (CH) 135.1 (CH), 135.1 (CH), 134.4 (C), 134.2 (CH), 129.4 (C), 128.9 (C), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 124.2 (CH), 116.4 (C), 61.3 (CH), 60.8 (C) ppm. – MS (ES-API):  $m/z = 318.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

#### 4.2.11 3-Amino-5,10-dioxo-1-(quinolin-4-yl)-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (4k)

Yield 84%; yellow solid; m.p. 256°C; IR (KBr):  $\nu = 3382, 2206, 1662, 1562, 1423, 1369, 1276, 1149, 752, 694$ ; –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.87$  (d, 1H,  $J = 4.5$  Hz, Harom), 8.42–8.33 (m, 2H, Harom), 8.23 (sL, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.15–7.99 (m, 4H, Harom), 7.85 (t, 1H,  $J = 7.5$  Hz, Harom), 7.75–7.7 (m, 2H, Harom), 7.05 (s, 1H, H-1) ppm; –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 157.3$  (C), 154.4 (C), 151.6 (C), 150.9 (CH), 148.0

(C), 144.6 (C), 135.5 (CH), 134.6 (CH), 130.5 (CH), 129.9 (CH), 129.2 (C), 128.5 (C), 127.9 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 125.3 (C), 123.5 (CH), 116.1 (C), 83.5 (CH), 60.8 (C), 49.0 (CH) ppm. – ESI-HRMS:  $m/z = 368.1134$  (calcd. 368.1142 for  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}_2$ ,  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ).

#### 4.2.12 3-Amino-1-(2-chloro-6-methoxyquinolin-3-yl)-5,10-dioxo-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (4l)

Yield 92%; yellow solid; m.p. 285–286°C (lit. 220–222°C [24]). – IR (KBr):  $\nu = 3371, 2206, 1666, 1569, 1496, 1377, 1276, 1234, 1168, 1045, 833, 694$ . –  $^1\text{H}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 300 MHz):  $\delta = 8.68$  (s, 1H, Harom), 8.36–8.35 (m, 1H, Harom), 8.26 (sL, 2H,  $\text{NH}_2$ ), 8.12–7.97 (m, 3H, Harom), 7.91 (d, 1H,  $J = 9.2$  Hz, Harom), 7.48 (dd, 1H,  $J = 9.1$  Hz,  $J = 2.4$  Hz, Harom), 7.34 (s, 1H, Harom), 6.57 (s, 1H, H-1), 3.86 (s, 3H, OMe) ppm. –  $^{13}\text{C}$  NMR ( $[\text{D}_6]$ DMSO, 75 MHz):  $\delta = 158.4$  (C), 157.2 (C), 154.1 (C), 153.3 (C), 151.8 (C), 143.3 (C), 135.3 (CH), 134.4 (CH), 129.5 (CH), 129.3 (C), 129.0 (C), 128.8 (C), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 124.4 (CH), 116.1 (C), 106.0 (CH), 83.5 (C), 61.5 (CH), 56.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. – MS (ES-API):  $m/z = 432.1$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

## 4.3 X-ray structure determination

Yellow crystals of compound **4c** were obtained from acetone-dimethylformamide solution. Diffraction data were collected with a Bruker Apex II CCD area detector diffractometer with graphite-monochromatized  $\text{MoK}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073$  Å) at 298 K. Tables 2 and 3 summarize important crystal structure data and selected bond lengths and angles of **4c**, respectively.

CCDC 1476723 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif).

## 5 Supplementary information

Pictures of the NMR and mass spectra of compounds **4a**–**4l** are given as Supporting Information available online (DOI: 10.1515/znb-2016-0262).

**Acknowledgments:** We are grateful to the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique – Algérie (MESRS) for financial support. Z. Bouaziz and M. Le Borgne would like to gratefully thank Elodie Monniot for her assistance in the realization of LCMS experiments.

## References

- [1] O. Meth-Cohn, in *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Vol. 1 (Eds.: A. R. Katritzky, C. W. Rees), Pergamon Press, New York, **1984**.
- [2] S. Keshipour, S. Shojaei, A. Shaabani, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6141.
- [3] Q. R. Zhang, D. Q. Xue, P. He, K. P. Shao, P. J. Chen, Y. F. Gu, J. L. Ren, L. H. Shan, H. M. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1236.
- [4] A. M. Khalil, M. A. Berghot, M. A. Gouda, *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 4448.
- [5] D. C. Liu, G. H. Gong, C. X. Wei, X. J. Jin, Z. S. Quan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1576.
- [6] X. Y. Sun, C. Hu, X. Q. Deng, C. X. Wei, Z. G. Sun, Z. S. Quan, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 4807.
- [7] D. Q. Xue, X. Y. Zhang, C. J. Wang, L. Y. Ma, N. Zhu, P. He, K. P. Shao, P. J. Chen, Y. F. Gu, X. S. Zhang, C. F. Wang, C. H. Ji, Q. R. Zhang, H. M. Liu, *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *85*, 235.
- [8] L. X. Ma, B. R. Cui, Y. Wu, J. C. Liu, X. Cui, L. P. Liu, H. R. Piao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1737.
- [9] S. Grasso, G. De Sarro, A. De Sarro, N. Micale, M. Zappalà, G. Puja, M. Baraldi, C. De Micheli, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2851.
- [10] C. L. Wilson, J. O. Apatu, *J. Hetrocyclic Chem.* **1989**, *26*, 571.
- [11] M. Rodríguez-Ciria, A. M. Sanz, M. J. R. Yunta, F. Gomez-Contre-ras, P. Navarro, I. Fernandez, M. Pardo, C. Cano, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 2143.
- [12] C. B. Sangani, J. A. Makwana, Y. T. Duan, N. J. Thumar, M. Y. Zhao, Y. S. Patel, H. L. Zhu, *Res. Chem. Intermed.* **2016**, *42*, 2101.
- [13] F. G. Baddar, M. F. El-Newaihy, M. R. Salem, *J. Chem. Soc.* **1969**, *1969*, 838.
- [14] L. Lomme, Y. Lepage, *Bull. Soc. Chim. France* **1969**, 4183.
- [15] H. Beyer, C. E. Voelcker, *Z. Chem.* **1961**, *1*, 224.
- [16] C. E. Voelcker, J. Marth, H. Beyer, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 875.
- [17] R. N. Castle, M. Onda, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4465.
- [18] L. S. Bresford, G. Allen, J. M. Bruce, *J. Chem. Soc.* **1963**, *1963*, 2867.
- [19] A. Nefzi, J. M. Ostresh, R. A. Houghten, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 449.
- [20] L. A. Thompson, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, *4*, 324.
- [21] A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 3168.
- [22] B. Mirhosseini-Eshkevari, M. A. Ghasemzadeh, J. Safaei-Ghomi, *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 7703.
- [23] A. Vafaei, A. Davoodnia, M. Pordel, M. R. Bozorgmehr, *Orient. J. Chem.* **2015**, *31*, 2153.
- [24] N. M. Shah, M. P. Patel, R. G. Patel, *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, *49*, 1310.
- [25] J. Wang, X. Bai, C. Xu, Y. Wang, W. Lin, Y. Zou, D. Shi, *Molecules* **2012**, *17*, 8674.
- [26] P. Kour, A. Kumar, V. K. Rai, *C. R. Chimie* **2017**, *20*, 140.
- [27] H. R. Shaterian, M. Mohammadnia, *J. Mol. Liq.* **2012**, *173*, 55.
- [28] H. Kefayati, S. H. Amlashi, R. Kazemi-Rad, A. Delafrooz, *C. R. Chimie* **2014**, *17*, 894.
- [29] J. Safaei-Ghomi, H. Shahbazi-Alavi, A. Ziarati, R. Teymuri, M. R. Saberi, *Chin. Chem. Lett.* **2014**, *25*, 401.
- [30] G. M. Ziarani, N. H. Mohtasham, A. Badiei, N. Lashgari, *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 990.
- [31] B. Maleki, S. B. N. Chalaki, S. S. Ashrafi, E. R. Seresht, F. Moeinpour, A. Khojastehnezhad, R. Tayebee, *Appl. Organometal. Chem.* **2015**, *29*, 290.
- [32] H. R. Shaterian, M. Mohammadnia, *Res. Chem. Intermed.* **2014**, *40*, 371.
- [33] A. Azarifar, R. Nejat-Yami, D. Azarifar, *J. Iran. Chem. Soc.* **2013**, *10*, 297.
- [34] M. Kidwai, R. Chauhan, *J. Heterocyclic Chem.* **2014**, *51*, 1689.

**Supplemental Material:** The online version of this article (DOI: 10.1515/znb-2016-0262) offers supplementary material, available to authorized users.

# Synthesis, characterization, X-ray structure, optical properties and theoretical calculations of condensed phthalazines

ESMA LAMERA<sup>a</sup>, LYAMINE MESSAADIA<sup>b</sup>, SOFIANE BOUACIDA<sup>a,c</sup>, AISSA CHIBANI<sup>a</sup>, KARIM BOUCHOUIT<sup>d</sup>, BOUCHTA SAHRAOUI<sup>e</sup> and ABDELMALEK BOURAIOU<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Unité de Recherche de Chimie de l'Environnement et Moléculaire Structurale, Université des Frères Mentouri, Constantine 25000, Algeria

<sup>b</sup>Laboratoire Énergétique Appliquée et Matériaux, Université de Jijel, 18000 Jijel, Algeria

<sup>c</sup>Département des sciences de la matière, Université Oum El Bouaghi, 04000 Oum El Bouaghi, Algeria

<sup>d</sup>Ecole Normal Supérieure de Constantine, Ville Universitaire, Ain El Bey Ali Mendjeli, Constantine, Algeria

<sup>e</sup>CNRS UMR 6200, Laboratoire MOLTECH-Anjou, LUNAM Université, Université d'Angers, 2 Bd Lavoisier, 49045 Angers Cedex, France

E-mail: bouraiou.abdelmalek@yahoo.fr

MS received 5 February 2017; revised 6 April 2017; accepted 10 April 2017

**Abstract.** Two condensed phthalazine compounds were synthesized and characterized by FT-IR, UV-Vis, NMR spectroscopic studies. Single crystal XRD and molecular orbital calculations. Optimized geometrical structures were computed with RB3LYP method with the 6-31G(p, d) basis set. The geometrical parameters of both compounds obtained from Single Crystal XRD were found to be in accord with the calculated (DFT) values. The electronic contribution  $\chi_{THG}^{<3>}$  was measured using the third harmonic generation technique on thin films at 1064 nm for both compounds. Also, the values of dipole moment  $\mu$ , the average polarizability  $\bar{\alpha}$ , and the first static hyperpolarizability ( $\beta_0$ ) were computed. The theoretical and experimental results confirm the NLO behavior of both compounds.

**Keywords.** Condensed phthalazine; DFT calculations; spectroscopic analysis; X-ray structure; NLO.

## 1. Introduction

Phthalazine belongs to the azine class of molecules. It is an important group of heterocyclic compound which contains bridgehead hydrazine in a fused ring system and has a wide range of pharmaceutical and biological activities such as antitumor,<sup>1</sup> antimicrobial,<sup>2</sup> antifungal,<sup>3</sup> anti-inflammatory,<sup>4</sup> antioxidant activities<sup>5</sup> and vasorelexant effect.<sup>6</sup> In addition, these compounds are promising materials for the development of new luminescent materials and fluorescence probes.<sup>7</sup>

Organic molecular systems having an electron donor and electron acceptor group linked through a  $\pi$ -conjugated electronic bridge are of great interest because of their application as potential materials in modern chemistry and material science.<sup>8-10</sup> The dipolar type, with a donor-bridge-acceptor (D- $\pi$ -A) motif, plays a vital role in NLO activity. The design of new push-pull  $\pi$ -conjugated molecular system with strong NLO response was developed by many researchers, based

on intramolecular charge transfer through a  $\pi$ -conjugated framework from a good electron donor to a good electron acceptor group which will improve the NLO susceptibility.<sup>11</sup>

In the present work, based on the above considerations and in continuation of our research in NLO field,<sup>12,13</sup> two condensed phthalazines containing push-pull  $\pi$ -conjugated system were synthesized. In these molecules, the amine or methyl group acts as electron-donor and the nitrile or carbonyl group acts as the electron-acceptor. The spectroscopic characterization and crystal structure are reported. Third-order NLO properties were measured using the third harmonic generation technique on thin films at 1064 nm. The quantum chemical parameters, such as  $E_{HOMO}$ ,  $E_{LUMO}$ ,  $\Delta E$ , dipole moment ( $\mu$ ), average polarizability and first hyperpolarizability were calculated using Density Functional Theory (DFT). The relationship between structure of compounds and their properties were investigated both experimentally and theoretically.

\*For correspondence

## 2. Experimental

### 2.1 General considerations

All the chemicals used were of the analytical reagent grade and were used as received.  $^1\text{H-NMR}$  and  $^{13}\text{C-NMR}$  measurements were recorded at room temperature on a Bruker Avance DPX250 and Bruker Avance 300 spectrometers. The melting point was determined using an Electrothermal IA9100 digital melting point apparatus. UV/Vis spectrum of the compound was recorded in the region of 200–600 nm using an Optizen 1220 UV/Vis Spectrophotometer. Fourier transform-infrared (FT-IR) measurements were carried out by the KBr method using a Shimadzu FT/IR-8201 PC spectrophotometer.

### 2.2 Synthesis

**2.2a Synthesis of 3-amino-5,10-dioxo-1-(*p*-tolyl)-5,10-dihydro-1*H*-pyrazolo[1,2-*b*]phthalazine-2-carbonitrile (**1**):** Compound **1** was synthesized following a literature procedure starting from a mixture of phthalhydrazide (1.0 mmol), *p*-tolualdehyde (1.1 mmol), malononitrile **4** (1.05 mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (20% mol) in ethanol.<sup>14</sup> Yield 80%; yellow solid; M.p. 261–262°C (lit. = 253–255°C<sup>15</sup>); IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3359, 3259, 3039, 2194, 1658, 1569, 1434, 1380, 1276, 1149, 1026, 694, 574;  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$ : 8.26–8.25 (m, 1H), 8.11–8.09 (m, 3H), 8.00–7.96 (m, 2H), 7.35 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.18 (d, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 6.10 (s, 1H), 2.31 (s, 3H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $\delta$ : 157.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 138.1 (C), 135.9 (C), 135.1 (CH), 134.1 (CH), 129.5 (CH), 129.2 (C), 129.1 (C), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 116.5 (C), 63.3 (CH), 61.9 (C), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; UV–Vis (MeOH,  $\lambda/\text{nm}$ ): 220, 240, 355.

**2.2b Synthesis of 13-(*p*-tolyl)-2,3,4,13-tetrahydro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazine-1,6,11-trione (**2**):** Compound **2** was synthesized following a literature procedure starting from a mixture of phthalhydrazide (1.0 mmol), *p*-tolualdehyde (1.1 mmol), cyclohexane-1,3-dione (1.05 mmol) and  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (15% mol) in EtOH– $\text{H}_2\text{O}$ .<sup>16</sup> Yield 83%; yellow solid; M.p. 247–249°C (lit. = 245–246°C<sup>17</sup>); IR (KBr)  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3460, 3028, 2939, 1658, 1512, 1465, 1419, 1103, 995, 783, 698, 532  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 8.30–8.25 (m, 1H), 8.13–8.08 (m, 1H), 7.98–7.92 (m, 2H), 7.32 (d, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 7.11 (d, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 6.27 (s, 1H), 3.49–3.18 (m, 2H), 2.53–2.34 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.17–2.11 (m, 2H) ppm;  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$ : 192.8 (C), 155.7 (C), 154.0 (C), 153.3 (C), 137.7 (C), 135.0 (CH), 134.9 (C), 134.1 (CH), 129.4 (C), 129.2 (CH), 129.1 (C), 128.0 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 118.9 (C), 64.6 (CH), 36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; UV–Vis (MeOH,  $\lambda/\text{nm}$ ): 220, 245, 276, 360.

### 2.3 X-ray crystallography

Single Crystal XRD data were collected on a Bruker Apex II diffractometer. All diffraction measurements were performed

at 273 K using graphite monochromated Mo– $\text{K}\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073\text{\AA}$ ). The structures were solved by direct methods with SIR2002<sup>18</sup> to locate all the non-H atoms which were refined anisotropically with SHELXL97.<sup>19,20</sup> All absorption corrections were performed with the SADABS program.<sup>21</sup> All the H atoms were placed in the calculated positions and constrained to ride on their parent atoms.

### 2.4 Nonlinear optical properties

**2.4a Preparation of thin films:** Compounds **1** and **2** were dissolved in chloroform (5 mg/mL). The films were deposited by spin coating technique on BK7 glass substrates with an angular speed of 600–1000 rpm. After the deposition, the thin films of the studied compounds were dried in an oven at 60°C for 20 min in order to eliminate any remaining solvent. The thickness of the layers was around 100 nm, as measured with a 6M DEKTAK profile-meter.

**2.4b THG measurement:** The electronic contribution  $\chi_{THG}^{<3>}$  values of the compounds **1** and **2** was evaluated by using the third harmonic generation (THG) method on thin films at 1064 nm. Third harmonic (TH) signal was analyzed with fused silica as reference material using the Maker fringes technique.<sup>22</sup> More details of the experimental setup were reported in our previous works.<sup>12,13</sup>

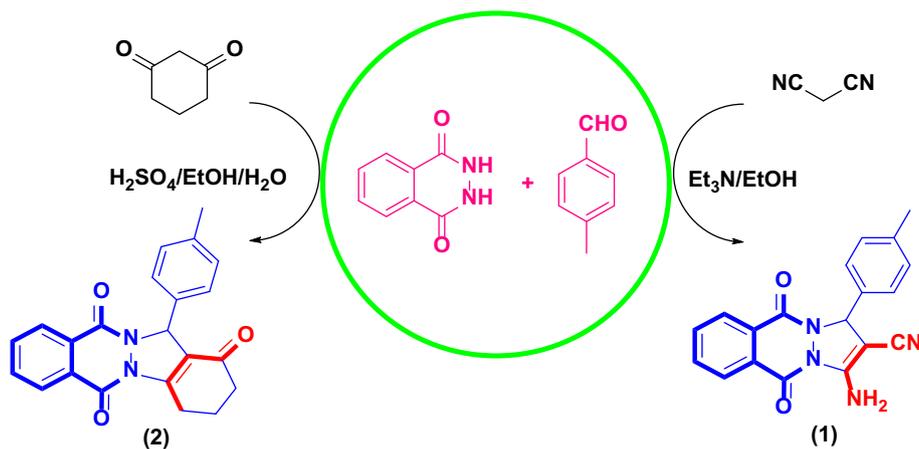
### 2.5 Computational studies

The optimized geometrical parameters were calculated using the Gaussian 09 package<sup>23</sup> and the Gauss-View molecular visualization program.<sup>24</sup> Stationary points have been positively identified for local minima with the number imaginary frequencies (NIMAG=0). Density functional theoretical (DFT) methods used the combination of the Becke exchange functional RB3LYP<sup>25</sup> combined with the 6-31G(p, d) basis set. The quantum chemical parameters, such as  $E_{\text{HOMO}}$ ,  $E_{\text{LUMO}}$ ,  $\Delta E$  (energy gap), dipole moment ( $\mu$ ), average polarizability, and first static hyperpolarizability were calculated.

## 3. Results and Discussion

### 3.1 Synthesis

The routes to the target compounds **1** and **2** are shown in Scheme 1. Compound **1** was obtained *via* the multicomponent reaction under ultrasonic irradiation of phthalhydrazide (1 mmol), 1.05 mmol of malononitrile and 1.05 mmol of *p*-tolualdehyde using triethylamine ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) as catalyst in ethanol. The result is excellent in terms of yield and product purity. Compound **2** was obtained in a one-pot multicomponent reaction of 1 mmol of phthalhydrazide, 1 mmol of cyclohexane-1,3-dione and 1.05 mmol of *p*-tolualdehyde employing a



**Scheme 1.** Synthesis of compounds **1** and **2**.

mixture of EtOH-H<sub>2</sub>O as solvents and catalytic quantity of sulfuric acid. Two hours are sufficient for complete conversion of the starting materials. The crude product was isolated in good yield and no further purification process was required.

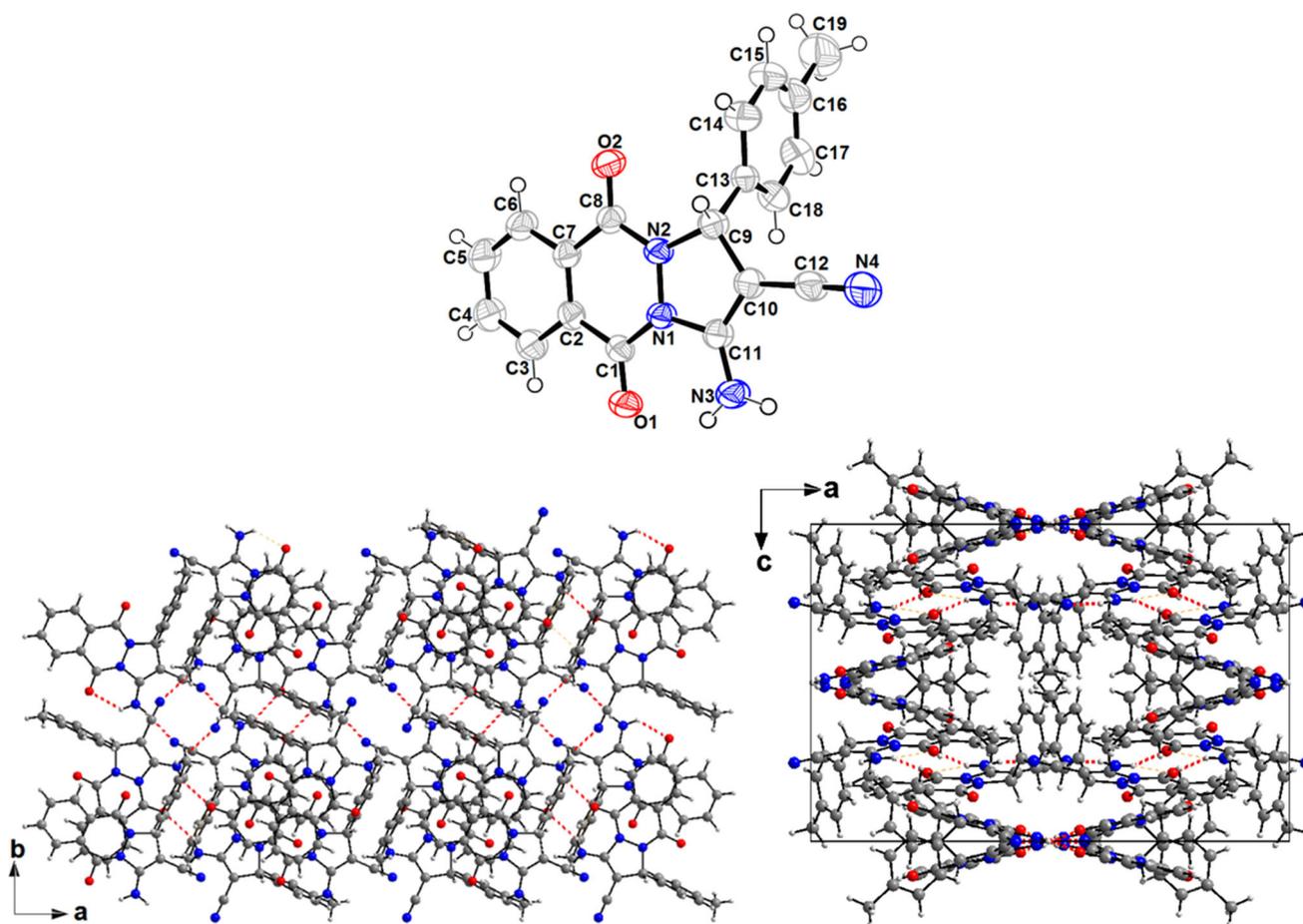
The identity of both known compounds was confirmed by comparison of their melting points and spectral data (UV, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR) with those reported in the literature. The <sup>1</sup>H NMR spectrum of compound **1** shows one multiplet between 8.11 and 8.09 ppm due to the -NH<sub>2</sub> of the pyrazole ring and one aromatic proton. The signals phthalazine protons are found at intervals [8.26–8.25] and [8.00–7.96] ppm as multiplets. The signals of the aromatic protons of the tolyl group appear at 7.35 and 7.18 ppm as doublets (*J* = 7.9 Hz). The signal attributable to the proton of the pyrazole ring is found at 6.10 ppm as singlet. The <sup>13</sup>C NMR spectrum data in **1** showed the signals of the two C=O carbon at 157.0 and 154.0 ppm. The carbon of the pyrazolo ring is observed at 63.3 ppm. The signal attributable to the carbon of the nitrile is found at 61.9 ppm. The signals of other aromatic carbons appear between 151.0 and 116.5 ppm. The observed in FT-IR band at 2194 cm<sup>-1</sup> is due to C≡N stretching vibration. The <sup>1</sup>H NMR spectrum of **2** shows signals of the aromatic protons between 8.30 and 7.11 ppm as multiplets. The singlet at 6.27 ppm is due to the proton of the pyrazole ring. The signals of the methylene protons are found between 3.49 and 2.11 ppm as multiplets. The <sup>13</sup>C NMR spectrum data in compound **2** showed the signals of the three C=O carbons at 192.8, 155.7 and 154.0 ppm. The carbon signal of the pyrazolo ring is at 64.6 ppm. The signals of the aromatic carbons appear between 153.3 and 118.9 ppm. The signals the methylene carbons appear at 36.9, 24.4 and 22.3 ppm. The characteristic FT-IR band appearing at 1658 cm<sup>-1</sup> in the **2** confirms the presence of carbonyl group.

### 3.2 Crystal structures

Both the compounds were recrystallized and suitable crystals of **1** and **2** were grown in DMF and CHCl<sub>3</sub>/Dioxane solutions, respectively. The X-ray crystallographic analysis confirmed their respective structures and the refined X-ray crystal structures are shown in Figures 1 and 2. Crystal data, structure refinement parameters, selected angles, bond lengths and some intra- and intermolecular interactions hydrogen bonds for compounds **1** and **2** are listed in Tables 1, 2 and 4.

**3.2a Crystal structure of compound 1:** Compound **1** crystallizes in tetragonal system with I4<sub>1</sub>/a space group (*Z* = 16). The asymmetric unit consists of one enantiomer with absolute stereochemistry R of the stereogenic centre C9. However, the second one is generated by a crystallographic inversion centre. The structure of **1** is composed of phthalazine ring fused to pyrazolo moiety and one phenyl group attached. The pyrazole ring is planar and forms dihedral angle of 86.96(8)° with the tolyl group. The bond distances C9–N2 and C11–N1 are 1.483(2) Å and 1.405(2) Å, respectively, while the distance C12–N4 is 1.152(3) Å (Table 4). The carbonyl bond lengths C8–O2 (1.231(2) Å), C1–O1 (1.230(2) Å) show a typical double bond character. The crystal packing can be described as double layers in zig-zag along the *c* axis (Figure 1). These layers are connected with N–H···O and N–H···N hydrogen bonds interactions (Table 2). The crystal structure is also supported by π–π stacking interactions.

**3.2b Crystal structure of compound 2:** Compound **2** crystallizes in the monoclinic space group P21/*c* with *Z* = 4 (Table 1). X-ray crystallography of compound **2** showed that the unit cell contains two pairs of



**Figure 1.** (a) The molecular structure of compound **1** showing the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 50% probability level. (b) View of N–H...N and N–H...O interactions leading to supramolecular layers; (c) Crystal packing shows formation of layers in zig-zag along the c axis.

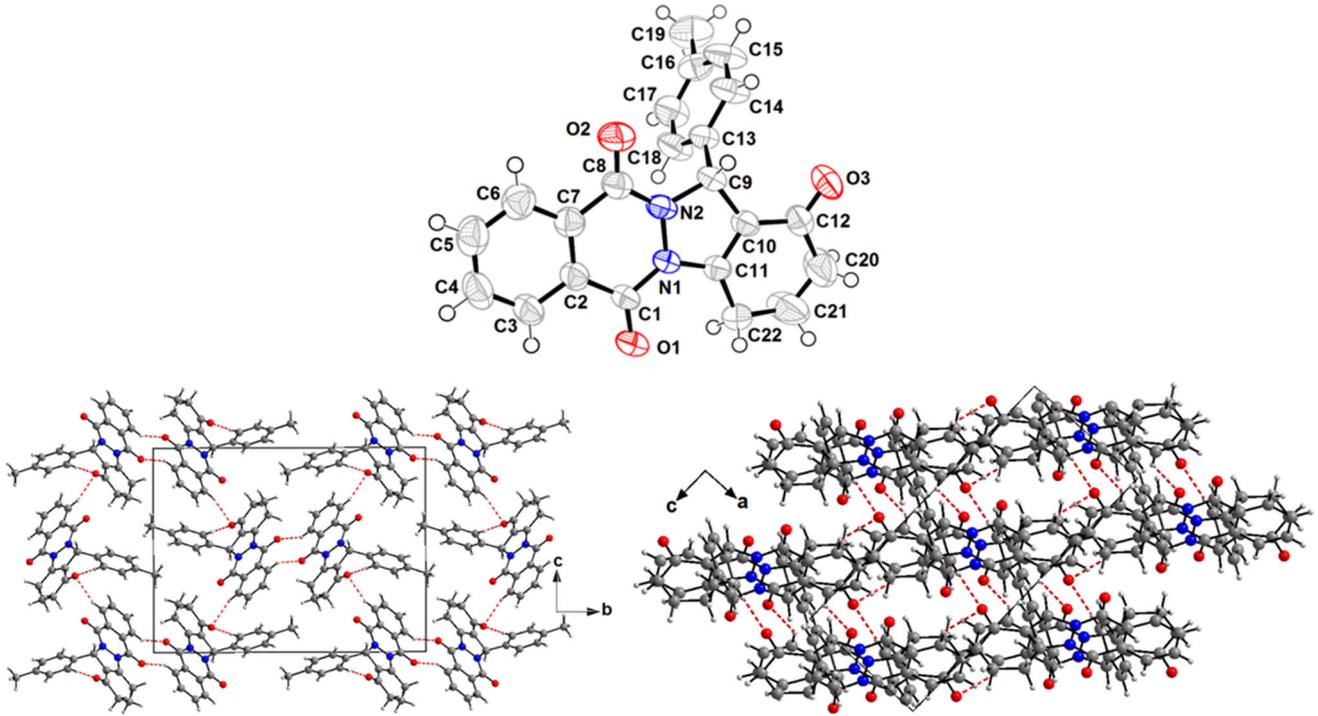
stereoisomers generated by a crystallographic inversion centre. The analysis shows that the two enantiomers have for each one, the absolute stereochemistry (*R*) and (*S*) of the new stereocenters created in the cyclocondensation reaction. The asymmetric unit consists of an indazolone moiety fused to a phthalazine ring system and bearing a tolyl group at the stereogenic centre C9 (Figure 2). The phenyl ring (C13–C18) is almost normal to the mean plane of the five-membered ring (N1/N2/C9–C11) of the indazolone moiety with a dihedral angle of 84.02(8)°. The cyclohexene ring (C10–C12/C20–C22) is fused to the pyrazolidine ring, so forming the indazolophthalazine unit, has a half-chair conformation with the central methylene C atom, C21, as the flap. The carbonyl bond lengths C8–O2 (1.221(2) Å), C1–O1 (1.221(2) Å) and C12–O3 (1.229(3) Å), show a typical double bond character. The C–N bonds, C1–N1 (1.382(2) Å), C8–N2 (1.346(3) Å) and C11–N1 (1.385(3) Å) indicate partial double bond character while the bond length, C9–N2 (1.473(3) Å) shows single bond character. The crystal packing can be described by alternating

layers parallel to (101) plane (Figure 1) and molecules are linked also *via* C–H...O intermolecular hydrogen bonds forming alternating layers parallel to (101) plane (Table 2 and Figure 2). Furthermore, the crystal packing is consolidated by  $\pi$  –  $\pi$  stacking interactions.

### 3.3 Nonlinear optical properties

Figure 3 shows the UV-Visible spectra of compounds **1** and **2** in methanolic solution. These spectra were recorded using a cuvette with a path length of 10 mm and concentration of  $1.66 \times 10^{-5}$  mol/L. From the spectra, we can observe that these molecules exhibit two absorption bands with  $\lambda_{\text{max}}$  at  $\sim 240$  and  $\sim 360$  nm, which correspond to the  $\pi \rightarrow \pi^*$  and  $n \rightarrow \pi^*$  transitions attributed to the different units of the molecule.

For the third order NLO susceptibility, SiO<sub>2</sub> was used as a standard reference material to calibrate THG measurements. Third order nonlinear optical susceptibility of SiO<sub>2</sub> was estimated to be  $\chi^{(3)} = 2.00 \cdot 10^{-22} [m^2/V^2]$ .<sup>26</sup> For the calculation of electronic



**Figure 2.** (a) The molecular structure of compound **2** showing the atom numbering scheme. Displacement ellipsoids are drawn at 50% probability level. (b) View of C–H ··· O interactions leading to supramolecular layers along the b axis; (c) Formation of alternating double layers parallel to (101).

contribution  $\chi^{<3>}$  susceptibilities, we have used the model of Kubodera and Kobayashi:<sup>27</sup>

$$\chi^{(3)} = \chi_{silica}^{(3)} \frac{2 l_{c,s}}{\pi d} \sqrt{\frac{I^{3\omega}}{I_{silica}^{3\omega}}} \quad (1)$$

$$l_{c,s} = \frac{\lambda_{\omega}}{6(n_{s(3\omega)} - n_{s(\omega)})} \quad (2)$$

Here,  $\chi^{<3>}$  and  $\chi_{silica}^{<3>}$  are the third order nonlinear susceptibilities of the studied compounds and silica ( $\text{SiO}_2$ ), respectively,  $I^{3\omega}$  and  $I_s^{3\omega}$  are the TH intensities of the compound studied and the standard reference (silica), respectively,  $d$  is thickness of film,  $\lambda_{\omega}$  is the wavelength of the fundamental laser beam ( $\lambda_{\omega} = 1064$  nm), and  $n_{s(\omega)}$  and  $n_{s(3\omega)}$  are the refractive indices of silica at the wavelength of the fundamental and the third harmonic beam, respectively ( $n_{s(\omega)} = 1.4496$  at 1064 nm and  $n_{s(3\omega)} = 1.4761$  at 355 nm).  $l_{c,s}(1064 \text{ nm}) = 6.69 \mu\text{m}$ .

The TH intensity as a function of the incident angle presented in Figure 4 for compounds **1** and **2** shows that **1** presents a higher THG response compared to compound **2**. We have used eq. 1 for the calculation of  $\chi_{THG}^{<3>}$  susceptibilities. The values obtained from THG measurements for compounds **1** and **2** are reported in Table 3.

The values of susceptibility  $\chi_{THG}^{<3>}$  of compounds **1** and **2** as thin films at the measurement wavelength of 1064

nm are  $0.46 \cdot 10^{-20} [m^2/V^2]$  and  $0.30 \cdot 10^{-20} [m^2/V^2]$ , respectively (Table 3). These values are one order of magnitude higher than that for  $\text{SiO}_2$ , which is the reference material. Also, we can observe from Table 3 that the  $\chi_{THG}^{<3>}$  of compound **1** is higher than that of **2**, and this difference is due to their molecular structures. Compounds **1** and **2** have the same chemical nucleus; however, Compound **1** possesses a better electron-drawing group ( $-\text{CN}$ ) and better electron-donating group ( $-\text{NH}_2$ ), which favor greater charge transfer compared to compound **2**.

### 3.4 Computational details

**3.4a Geometrical structure:** The optimized structure parameters (bond lengths and angles) obtained using the RB3LYP/6-31G(d, p) basis set for the compounds **1** and **2** are compared with experimental data in Table 4. The geometry structures are followed by the vibrational analysis to check the absence of imaginary frequencies. The selected bond lengths and angles are in good agreement with their corresponding values deduced from X-ray diffraction. The small deviations are probably due to the intermolecular interactions in the compounds. Additionally, we note that the experimental results belong to the solid state and the theoretical calculations belong to the gas phase.

**Table 1.** Crystallographic data and refinement parameters for compounds (1) and (2).

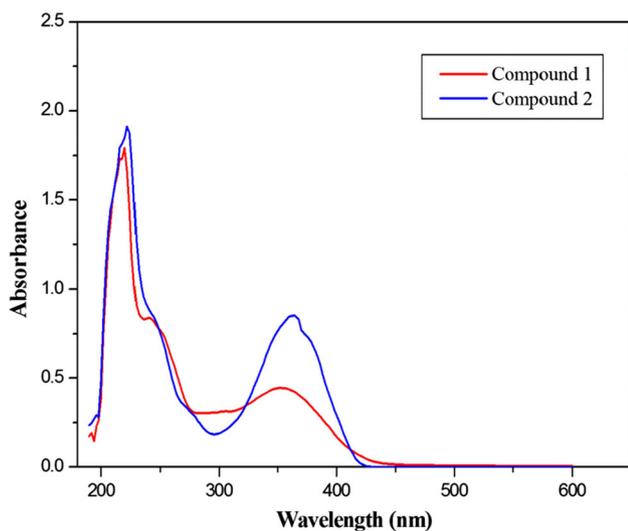
	Compound 1	Compound 2
Formula	C <sub>19</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub>	C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
Formula weight	330.34	358.38
Crystal habit, color	Prism, Colorless	Prism, Colorless
Crystal system	Tetragonal	monoclinic
Space group	I4 <sub>1</sub> /a	P21/c
a (Å)	21.4765(8)	6.2993(9)
b (Å)	21.4765(8)	19.436(3)
c (Å)	14.3538(6)	14.739(2)
α (°)	90	90
β (°)	90	91.626(7)
γ (°)	90	90
Volume (Å <sup>3</sup> )	6620.5(4)	1803.8(4)
Z	16	4
Density (calculated, g cm <sup>-3</sup> )	1.326	1.32
Absorption coefficient (mm <sup>-1</sup> )	0.09	0.089
F(000)	2752	752
Crystal size (mm)	0.15 × 0.13 × 0.11	0.09 × 0.13 × 0.22
θ range for data collection (°)	3.14–24.32	3.47–32.49
Reflections collected	12818	20311
Independent reflections	3290	5349
R <sub>int</sub>	0.0464	0.0407
Reflections with I ≥ 2σ(I)	2034	3188
Number of parameters	227	239
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.017	1.033
Final R indices [I ≥ 2σ(I)]	0.0482	0.0777
R indices [all data]	R <sub>1</sub> = 0.0898, wR <sub>2</sub> = 0.1567	R <sub>1</sub> = 0.1249, wR <sub>2</sub> = 0.2137
Largest difference peak and hole (Å <sup>-3</sup> )	0.187, -0.183	0.566, -0.415

**Table 2.** Distances (Å) and angles (°) of hydrogen bonds for compounds 1 and 2.

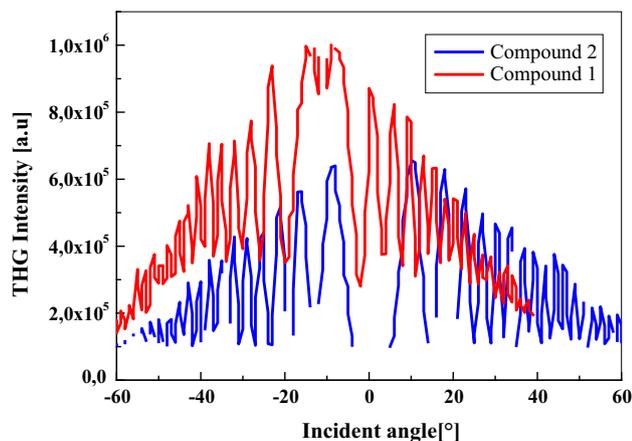
D–H···A	d(D–H)	d(H···A)	d(D–A)	D–H–A	Symmetry
<b>Compound (1)</b>					
N3–H3A···N4	0.86	2.229	3.070(3)	166	–x + 2, –y + 1/2, z
N3–H3B···O1	0.86	2.088	2.713(3)	129	x, y, z
N3–H3B···O1	0.86	2.320	3.085(3)	148	–x + 2, –y, –z + 1
<b>Compound (2)</b>					
C3–H3···O1	0.93	2.47	3.259(3)	142	2–x, –y, –z
C6–H6···O3	0.93	2.40	3.193(3)	143	1+x, 1/2–y, –1/2 + z
C18–H18···O3	0.93	2.44	3.368(3)	175	1+x, y, z

**3.4b Frontier molecular orbitals (HOMO–LUMO) analysis:** The frontier molecular orbital (FMOs) energies and the gap analysis are useful for understanding the chemical reactivity and optical properties of organic compounds. The important molecular orbitals in a compound are the highest occupied molecular orbital (HOMO) and lowest unoccupied molecular orbital (LUMO). The HOMO energy represents the ability to donate an electron and LUMO represents

the ability to accept an electron. The energy gap of orbitals ( $\Delta E_{H-L} = E_{HOMO} - E_{LUMO}$ ) was calculated at B3LYP/6-31G(p, d) level, which reveals the chemical reactivity of molecule and proves the occurrence of eventual charge transfer within molecule. The frontier orbital gap helps to characterize the chemical reactivity and kinetic stability of the molecule. A molecule with a small frontier orbital gap is more polarizable and is generally associated with a high chemical reactivity,



**Figure 3.** The absorption spectra of compounds **1** and **2**.



**Figure 4.** Third harmonic intensity as a function of the incident angle for compounds **1** and **2**.

**Table 3.** The values of third order nonlinear optical susceptibility ( $\chi_{THG}^{<3>}$ ) for compounds **1** and **2** as thin films of thickness  $d$ , obtained from THG measurements.

	$d$ (nm)	$\chi_{THG}^{<3>} \cdot 10^{22} [m^2/V^2]$
Compound <b>1</b>	160	46.4
Compound <b>2</b>	~100	29.65
Silica	–	2

low kinetic stability and is also termed as soft compound.<sup>28</sup> The calculated HOMO and LUMO gaps are presented in Table 5, the frontier orbital gaps  $\Delta E$  (H-L) of compounds **1** and **2** are 3.692 and 3.812 eV, respectively. This result shows that compound **1** is slightly more reactive than **2**, and affirms the occurrence of

eventual intermolecular charge transfer and delocalization of electron density within the compound **1**.

The 3D plots of the frontier molecular orbitals HOMO and LUMO, for the both compounds are shown in Figure 5. It can be seen that, the HOMO for the compounds **1** and **2** is localized over the C=O, N–N, NH<sub>2</sub> and CN atoms. The LUMO is almost distributed on the entire compound except the toluene ring.

**3.4c First hyperpolarizability:** All the quantum chemical calculations were performed using Density Functional Theory (DFT) using RB3LYP/6-31G(p,d) basis set. The polarizabilities and first static hyperpolarizability characterize the response of a system in an applied electric field.<sup>29,30</sup> The components of GAUSSIAN 09 output are reported in atomic units and therefore the calculated values are converted into electrostatic units (esu) ( $1 \text{ a.u.} = 8.36939 \times 10^{-33} \text{ esu}$ ). The First hyperpolarizability is a third rank tensor that can be described by a  $3 \times 3 \times 3$  matrix. The 27 Components of the 3D matrix can be reduced to 10 components due to the Kleinman symmetry.<sup>31</sup> The total dipole moment  $\mu$ , the average polarizability  $\bar{\alpha}$ , and the first static hyperpolarizability ( $\beta_0$ ), using the x, y, z components are defined as follows:

$$\mu = (\mu_x^2 + \mu_y^2 + \mu_z^2)^{1/2} \quad (3)$$

$$\bar{\alpha} = \frac{\alpha_x + \alpha_y + \alpha_z}{3} \quad (4)$$

$$\beta_0 = (\beta_x^2 + \beta_y^2 + \beta_z^2)^{1/2} \quad (5)$$

where  $\beta_x = \beta_{xxx} + \beta_{yyy} + \beta_{zzz}$ ,  $\beta_y = \beta_{yyy} + \beta_{zzz} + \beta_{xxx}$  and  $\beta_z = \beta_{zzz} + \beta_{xxx} + \beta_{yyy}$ .

In order to study the correlation between the compound and Non-Linear Optical properties (NLO), the components of the polarizabilities, hyperpolarizabilities ( $\beta$ ) and average polarizability  $\alpha$  ( $\text{\AA}^3$ ) were calculated. The components of the first hyperpolarizability for the compounds **1** and **2** are listed in Table 6.

As seen, the first hyperpolarizability of compound **1** is 1.83 times greater than that of **2**. The results indicate that **1** is a better candidate for use as nonlinear optical material than **2**. It is expected that compound **1** has NH<sub>2</sub> as the donor group and CN as acceptor group which increase of first hyperpolarizability when compared to compound **2** where  $-\text{CH}_2-$  acts as donor and C=O as acceptor group.

According to the present study, the calculated values of the dipole moment  $\mu_{\text{tot}}$ , average polarizability  $\bar{\alpha}$ , and the first static hyperpolarizability ( $\beta_0$ ) of compound **1** are equal to 5.253 Debye,  $36.314 \text{ \AA}^3$  and  $1.209 \times 10^{-29} \text{ esu}$ , respectively (Table 7). In case of the compound **2**, these values are 3.477 Debye,  $34.877 \text{ \AA}^3$  and  $6.58 \times 10^{-30} \text{ esu}$ , respectively. The calculated average polarizability  $\bar{\alpha}$  and

**Table 4.** Selected bond lengths (Å) and angles (°) for compounds **1** and **2** with estimated standard deviations. Theoretical structure parameters obtained by RB3LYP/6-31G(p,d) are given in parentheses.

Bond lengths/bond angles	Compound <b>1</b>	Compound <b>2</b>
N1– N2	1.411(2) (1.410)	1.417(2) (1.418)
C10– C11	1.357(3) (1.370)	1.355(3) (1.355)
C9– C13	1.517(3) (1.524)	1.514(3) (1.526)
C10– C12	1.403(3) (1.405)	1.432(3) (1.459)
N1– C11	1.405(2) (1.404)	1.385(3) (1.395)
N2– C9	1.483(2) (1.486)	1.473(3) (1.478)
C8– O2	1.231(2) (1.226)	1.221(2) (1.226)
C1– O1	1.230(2) (1.235)	1.221(2) (1.226)
C12– N4	1.152(3) (1.168)	–
C12– O3	–	1.229(3) (1.225)
N1– C1– O1	120.41(17) (121.19)	120.6(2) (121.2)
N2– N1– C1	123.06(15) (123.99)	107.61 (18) (107.69)
N1– N2– C9	111.63(14) (111.15)	110.88(17) (110.80)
N2– C9– C10	99.20(14) (100.06)	100.14(15) (99.99)
N1– C11– C10	109.22(17) (109.78)	110.48(18) (109.99)

**Table 5.** Quantum chemical parameters of compounds **1** and **2** calculated by DFT using the RB3LYP/6-31G (d, p).

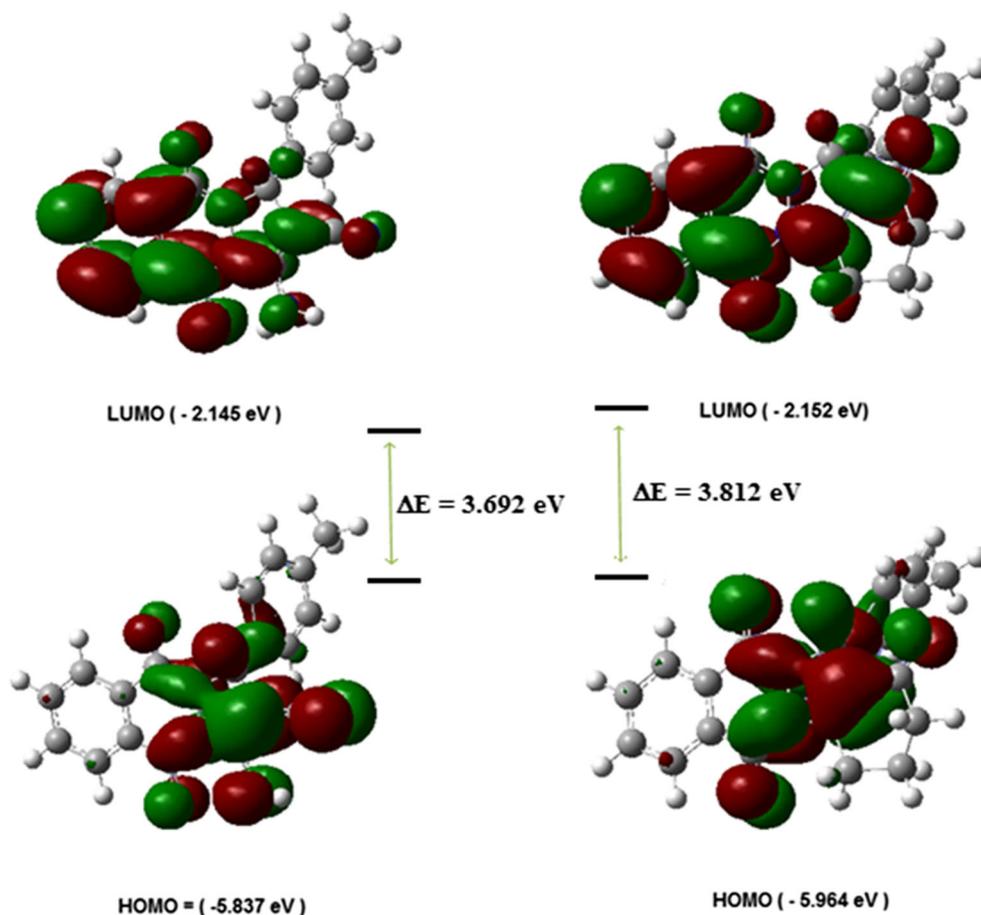
Parameters	Compound <b>1</b>	Compound <b>2</b>
Total energy (Hartree)	–1101.92426338	–1184.39767286
$E_{HOMO}(eV)$	–5.837	–5.964
$E_{LUMO}(eV)$	–2.145	–2.152
$\Delta E_{H-L}(eV)$	3.692	3.812

dipole moment of compound **2** is about 1.041, 1.51 times, respectively, greater than those of **1**. In addition, these results prove that compound **1** shows better NLO behavior.

#### 4. Conclusions

We have presented in this work the synthesis, structural characterization, nonlinear optical properties (NLO)

and theoretical calculations for two condensed phthalazines. These compounds were obtained by a multi-component reaction of *p*-tolualdehyde, phthalhydrazide and activated methylene. The structure of both compounds were established with usual spectroscopic methods and confirmed by X-ray analysis. Compound **1** shows better nonlinear optical effect than **2**. This is in good agreement with the results obtained from Density Functional Theory (DFT); therefore, charge transfer



**Figure 5.** Frontier molecular orbitals of compounds **1** and **2**.

**Table 6.** Calculated  $\beta$  components and  $\beta_{\text{tot}}$ , using RB3LYP/6-31G(p, d) for compounds **1** and **2**.

Components	Compound 1	Compound 2
$\beta_{xxx}$	-0.135281	-0.632438
$\beta_{xxy}$	-0.200071	0.338251
$\beta_{xyy}$	0.404718	0.227007
$\beta_{yyy}$	0.740081	0.288506
$\beta_{xxz}$	-0.246261	0.816194
$\beta_{xyz}$	0.841411	-0.153842
$\beta_{yyz}$	-0.587429	-0.756012
$\beta_{xzz}$	-0.611213	-0.192385
$\beta_{yzz}$	-0.406538	0.165012
$\beta_{zzz}$	0.280832	0.367805
$\beta_{\text{tot}}$ (esu)	$1.209 \times 10^{-29}$	$6.58 \times 10^{-30}$

**Table 7.** Calculated total dipole moment  $\mu$  (Debye), average polarizability  $\alpha$  ( $\text{\AA}^3$ ) for the compounds **1** and **2** using RB3LYP/6-31G(p, d).

Components	Compound 1	Compound 2
$\mu_x$	-3.984	-2.660
$\mu_y$	-2.601	0.572
$\mu_z$	2.227	2.164
$\mu_{\text{tot}}$ (Debye)	5.253	3.477
$\alpha_x$	331.793	317.27
$\alpha_y$	245.409	232.987
$\alpha_z$	157.993	155.843
$\bar{\alpha}$ ( $\text{\AA}^3$ )	36.314	34.877

in compound **1** is greater than in compound **2**. This result is clearly due to the differences between these compounds, mostly due to the nature of the donor and acceptor groups attached to pyrazolophthalazine entity.

### Supplementary Information (SI)

Crystallographic information for compounds **1** and **2** have been deposited with the Cambridge crystallographic data center (CCDC): CCDC No. 1476722 and 1454729. The electronic Supplementary Information is available at [www.ias.ac.in/chemsci](http://www.ias.ac.in/chemsci).

## Acknowledgements

We are grateful to the Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique—Algérie (MESRS) for financial support. AB thanks Professor H. Merazig (UR. CHEMS, Université des Frères Mentouri, Constantine) for his assistance in structural determination.

## References

- Xue D Q, Zhang X Y, Wang C J, Ma L Y, Zhu N, He P, Shao K P, Chen P J, Gu Y F, Zhang X S, Wang C F, Ji C H, Zhang QR and Liu H M 2014 Synthesis and anticancer activities of novel 1,2,4-triazolo[3,4-a]phthalazine derivatives *Eur. J. Med. Chem.* **85** 235
- Zhang Q R, Xue D Q, He P, Shao K P, Chen P J, Gu Y F, Ren J L, Shan L H and Liu H M 2014 Synthesis and antimicrobial activities of novel 1,2,4-triazolo [3,4-a] phthalazine derivatives *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **24** 1236
- Ryu C K, Park R E, Ma M Y and Nho J H 2007 Synthesis and antifungal activity of 6-arylamino-phthalazine-5,8-diones and 6,7-bis(arylthio)-phthalazine-5,8-diones *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **17** 2577
- Sinkkonen J, Ovcharenko V, Zelenin K N, Bezhan I P, Chakchir B A, Al-Assar F and Pihlaja K 2002 <sup>1</sup>H]phthalazine-5,10-diones and Their Ring-Chain Tautomerism *Eur. J. Org. Chem.* **2002** 2046
- Sangani C B, Makwana J A, Duan Y T, Thumar N J, Zhao M Y, Patel Y S and Zhu H L 2016 Synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives: Assessment of their antimicrobial, antituberculosis and antioxidant activity *Res. Chem. Intermed.* **42** 2101
- Watanabe N, Kabasawa Y, Takase Y, Matsukura M, Miyazaki K, Ishihara H, Kodama K and Adachi H 1998 4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted phthalazines: Synthesis and inhibitory activity toward phosphodiesterase 5 *J. Med. Chem.* **41** 3367
- Wu H, Chen X M, Wan Y, Xin H Q, Xu H H, Ma R, Yue C H and Pang L L 2009 Synthesis and Luminescence of 7-amino-2H-indazolo[2,1-b]phthalazine- 1,6,11(13H)-triones Catalyzed by Silica Sulfuric Acid *Lett. Org. Chem.* **6** 219
- Prasad P N and Williams D J 1991 In *Introduction to non-linear optical effects in molecules and Polymers* (New York: Wiley) pp. 120–131
- Ekbote A, Patil P S, Maidur S R, Chia T S and Quah C K 2017 Structure and nonlinear optical properties of (E)-1-(4-aminophenyl)-3-(3-chlorophenyl) prop-2-en-1-one: A promising new D- $\pi$ -D type chalcone derivative crystal for nonlinear optical devices *J. Mol. Struct.* **1129** 239
- Morales A R, Frazer A, Woodward A W, Ahn-White H -Y, Fonari A, Tongwa P, Timofeeva T and Belfield K D 2013 Design, Synthesis, and Structural and Spectroscopic Studies of Push–Pull Two-Photon Absorbing Chromophores with Acceptor Groups of Varying Strength *J. Org. Chem.* **78** 1014
- Ramkumar V, Anandhi S, Kannan P and Gopalakrishnan R 2013 Synthesis, single crystal growth, characterization and comparison of two new enone shifted chalcones and their NLO behavior *CrystEngComm* **15** 2438
- Arroudj S, Bouchouit M, Bouchouit K, Bouraiou A, Messaadia L, Kulyk B, Figa V, Bouacida S, Sofiani Z and Taboukhat S 2016 Synthesis, spectral, optical properties and theoretical calculations on schiff bases ligands containing o-tolidine *Opt. Mater.* **56** 116
- Bouchouit M, Elkouari Y, Messaadia L, Bouraiou A, Arroudj S, Bouacida S, Taboukhat S and Bouchouit K 2016 Synthesis, spectral, theoretical calculations and optical properties performance of substituted-azobenzene dyes *Opt. Quant. Electron.* **48** 178
- Nabid M R, Rezaei S J T, Ghahremanzadeh R and Bazgir A 2010 Ultrasound-assisted one-pot, three-component synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-diones *Ultrason. Sonochem.* **17** 159
- Safaei-Ghomi J, Shahbazi-Alavi H, Ziarati A, Teymuri R and Saberi M R 2014 A highly flexible green synthesis of 1H-pyrazolo[1,2-b]phthalazine-5,10-dione derivatives with CuI nanoparticles as catalyst under solvent-free conditions *Chin. Chem. Lett.* **25** 401
- Khurana J M and Magoo D 2009 Efficient one-pot syntheses of 2H-indazolo[2,1-b] phthalazine-triones by catalytic H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in water–ethanol or ionic liquid *Tetrahedron Lett.* **50** 7300
- Atar A B, Lee S D, Cho B G, Cho D W and Jeong Y T 2016  $\beta$ : the most efficient catalyst for one-pot synthesis of 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-triones under solvent-free conditions *Res. Chem. Intermed.* **42** 1707
- Burla M C, Caliandro R, Camalli M, Carrozzini B, Cascarano G L, De Caro L, Giacovazzo C, Polidori G and Spagna R 2005 an improved tool for crystal structure determination and refinement *J. Appl. Cryst.* **38** 381
- Sheldrick G M 2008 A short history of SHELX *Acta Cryst. A* **64** 112
- Farrugia L J 2012 WinGX and ORTEP for Windows: An update *J. Appl. Cryst.* **45** 849
- Sheldrick G M 2002 SADABS Bruker AXS Inc., Madison, Wisconsin, USA
- Maker D, Terhune R W, Niseno M F and Savage C M 1962 Effects of Dispersion and Focusing on the Production of Optical Harmonics *Phys. Rev. Lett.* **8** 21
- Dennington R, Keith T and Millam J 2009 *GaussView* Version 5.0.9, Semicem Inc.: Shawnee Mission KS
- Becke A D 1988 Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior *Phys. Rev. A* **38** 3098
- Perdew J P 1986 Density-functional approximation for the correlation energy of the inhomogeneous electron gas *Phys. Rev. B* **33** 8822
- Gubler U and Bosshard C 2000 Optical third-harmonic generation of fused silica in gas atmosphere: Absolute value of the third-order nonlinear optical susceptibility  $\chi^{(3)}$  *Phys. Rev. B* **61** 10702
- Kubodera K and Kobayashi H 1990 Determination of Third-Order Nonlinear Optical Susceptibilities for Organic Materials by Third-Harmonic Generation *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **182** 103

28. Fleming I 1976 *Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions* (New York: John Wiley) pp. 05–27
29. Zhang C R, Chen H S and Wang G H 2004 Structure and properties of semiconductor microclusters  $\text{GaN}_n$  ( $n= 1-4$ ): a first principle study *Chem. Res. Chin. U.* **20** 640
30. Sun Y, Chen X, Sun L, Guo X and Lu W 2003 Nanoring structure and optical properties of  $\text{Ga}_8\text{As}_8$  *Chem. Phys. Lett.* 397
31. Kleinman, D A 1962 Nonlinear Dielectric Polarization in optical media *Phys. Rev.* **126** 1977