

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT 3^{ème} CYCLE

Option : Chimie Organique

Présentée par

LAROUM Rima

**Nouvelles Procédures de Préparation Des 4-Arylméthylidène-
Isoxazol-5(4H)-ones et Pyrano[2,3-c]pyrazoles et Nouvelle Méthode
de Synthèse Des Tétrahydro-1H-indazoles et Pyrazoles**

Soutenue le 28/10/2019 devant le Jury :

Président	Pr. RHOUATI Salah	Université Frères Mentouri, Constantine
Rapporteur	Pr. DEBACHE Abdelmadjid	Université Frères Mentouri, Constantine
Co-rapporteur	Dr. CARBONI Bertrand	CNRS, Université Rennes 1, France
Examineur	Pr. GOUASMIA Abdelkrim	Université de Larbi Tébessi, Tébessa
Examineur	Pr. TEBBANI Dahmane	Université Frères Mentouri, Constantine
Examinatrice	Pr. BOUMOU D Taous	Université Frères Mentouri, Constantine

ANNEE 2019

*Et dis : «Œuvrez, car **Allah** va voir votre œuvre, de même que Son messenger et les croyants, et vous serez ramenés vers Celui qui connaît bien l'invisible et le visible. Alors Il vous informera de ce que vous faisiez».*

Le repentir-105

À ceux que nulle dédicace ne puisse exprimer ce que je leurs dois,

À Mes PARENTS

Remerciements

C'est avec un réel plaisir et un grand enthousiasme que je me livre à la rédaction de cette page. Cette page représente une méditation sur une période relatant quatre années de vie très riches en évènements.

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques (SYMOBIO) de l'université Frères Mentouri Constantine, et de l'équipe «Chimie Organique et Interfaces CORINT» à l'institut des sciences chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1, dans le cadre d'une bourse à l'étranger.

Avant tout, je remercie *Dieu*, le tout puissant qui m'a donné le courage, la patience et la volonté et qui m'a éclairé le chemin pour réaliser ce travail.

Ma reconnaissance revient principalement au Professeur *DEBACHE Abdelmadjid*, mon directeur de thèse. Je tiens à vous exprimer mon profond respect et mes remerciements les plus sincères, d'une part pour m'avoir accueillie au sein de votre laboratoire, et d'une autre part, pour votre présence même immatérielle constante, malgré vos nombreuses occupations et charges, ainsi pour votre soutien, conseils et plume scientifique que vous m'avez sans cesse prodigués. Ce fût un réel plaisir de travailler sous votre direction.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements au docteur *Bertrand CARBONI*, d'avoir co-encadré ce travail, faisant preuve d'une grande disponibilité et sachant redonner du courage dans les moments difficiles avec de nouvelles idées chaque jour. Je pense avoir eu beaucoup de chance de réaliser une partie de ma thèse de doctorat dans son laboratoire. Mention spéciale à *Dr Fabienne BERREE*, *Dr François CARREAUX* et *Dr Aurélie MACE*, pour leur aide et leur caractère profondément humain que j'ai pu découvrir au cours de ma présence avec eux dans le laboratoire à l'université de Rennes 1.

Aux membres de jury : M. *GOUASMIA Abdelkrim*, Professeur à l'université Larbi Tébéssi, Tébéssa, Mr. *RHOUATI Salah*, Mr. *TEBBANI Dahmane* et Mme *BOUMOUD Taous*, professeurs à l'université Frères Mentouri Constantine, vous me

faites l'honneur de siéger dans ce jury, veuillez trouver en ces termes, l'expression de mes remerciements les plus sincères.

Je remercie mes collègues thésards, *Mohamed REDOUANE Abdenour*, *BOUALIA Imen*, *BOUREGHDA Chaima*, et *ZIADI CHIBANE Adil*, pour leur contribution à créer une atmosphère confortable de travail et pour les bons moments passés ensemble, ainsi les collègues du laboratoire CORINT à l'université de Rennes 1, *Samar ABOU ZEID* et *Andreas LUDWIG*.

Même si une thèse de doctorat est considérée étant un travail personnel, on ne peut la réussir sans appel à d'autres bonnes volontés. Ainsi, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à tout le personnel impliqué dans les services techniques RMN et IR à l'université Frères Mentouri Constantine ainsi que le CRMPO (Centre Régional des Mesures Physiques de l'Ouest), le département de RMN et de cristallographie de l'université de Rennes 1, pour toute leur aide et leur expertise.

Un grand merci également au ministère de l'enseignement supérieur et de la Recherche scientifique et au département de chimie de l'Université Frères Mentouri Constantine, pour le financement qui m'a permis de travailler sur ce projet.

De manière plus personnelle et chaleureuse, je tiens à remercier mes copines *AMIRA* et *NIHED* les plus chères à mon cœur, pour leur présence au quotidien, leur soutien, leurs encouragements et pour avoir toujours su me remonter le moral, les jours où les choses ne se passaient pas comme souhaité ! Tout simplement : Merci.

Bien entendu, je ne peux pas terminer sans remercier mes très chers parents. *MAMAN*, *PAPA*, vous avez su guider mes pas, vous m'avez aidée à devenir ce que je suis, vous m'avez forgée et encouragée à suivre mes choix, ma force et mes réussites c'est à vous que je les dois. Merci d'être là dans les moments de doute, merci de me supporter merci de croire en moi et quoique je puisse vous dire ça ne sera jamais assez, je vous serai toujours reconnaissante.

Je remercie aussi mes chers frères *Riad*, *Sami* et *Imed* qui m'ont toujours entourée, ce qui m'a permis d'acquérir plus de force.

Enfin, tous ceux qui me connaissent de près ou de loin et qui m'ont soutenue, physiquement et moralement et à qui je demande pardon de ne pas pouvoir les citer car ils sont nombreux et je risque d'en oublier certains, tous ceux que j'aime et qui m'aiment, infiniment merci.

Abréviations & Symboles utilisés

A

AChE : Acétylcholine estérase.

Ar : Aryle.

ATP : Adénosine triphosphate.

B

Bn : Benzyle.

BACE1 : Bêta-sécrétase 1.

C

°C : Degré Celsius.

CAT : Catalyseur.

CCM : Chromatographie sur couche mince.

CDK2 : kinase 2 dépendant de la cycline.

CMI : Concentration minimale inhibitrice.

CDPPB : 3-cyano-N- (1,3-diphényl-1H-pyrazol-5-yl) benzamide.

COX-1 : Cyclooxygénase-1.

COX-2 : Cyclooxygénase-2.

D

DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane.

DCM : Dichlorométhane.

DCE : Dichlorométhane.

DDQ : 2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone.

DMF : *N,N*-diméthylformamide.

DMSO : Diméthylsulfoxyde.

DMAC : Diméthylacétamide.

E

Éq : équivalent.

I

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane.

INH : Isonicotinyl hydrazine.

IT : Indice thérapeutique.

IR : Infrarouge.

IZD : Diamètre des zones d'inhibition.

K

K_i : Constante d'inhibition d'un médicament.

L

LTP : Potentialisation à long terme.

M

Me : Méthyle.

Min : Minute.

MCRs : Réactions multicomposants.

MGS : Modulateur de gamma sécrétase.

MTB : Mycobacterium tuberculosis.

MW : Micro-wave (micro-onde).

N

***n*-BuLi** : *n*-butyllithium.

NMP : *N*-Méthyl-2-pyrrolidone.

Nu- : Nucléophile.

NBS : *N*-bromosuccinimide.

P

PEG-400 : Polyéthylène glycol.

pH : potentiel hydrogène.

pK_a : constante d'acidité.

Ph : phényle.

ppm : Partie par million.

Pf : point de fusion.

Et : Ethyle.

EMO : Enzyme monoamine oxydase.

F

FDA : Agence fédérale pour le médicament et l'alimentation (Food & Drug Administration) USA.

G

GAP : Groupe adjoint de purification.

GEA : Groupe électroattracteur.

H

h : heure.

Hz : Hertz.

HRMS : spectre de masse à haute résolution.

δ : Déplacement chimique.

HBsAg : L'antigène de surface du virus de l'hépatite B.

Het : Hétérocycle.

HepG2 : Cellules hépatiques humaines de type 2.

HPA : Hétéro-polyacides.

PPh₃ : Triphénylphosphine.

PPTS : pyridinium *p*-toluènesulfonate.

R

R : Radical.

Rf : Rapport frontal.

Rdt : Rendement.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

ROS : Espèces réactives de l'oxygène.

RSV : Virus respiratoire syncytial.

RX : Rayons X.

T

T.A : Température ambiante.

THF : Tétrahydrofurane.

TMS : Tétraméthylsilane.

TSA : Acide sulfurique du tungstate.

V

VHC : Virus de l'hépatite C.

VHB : Virus de l'hépatite B.

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.

Généralités expérimentales

Résonance magnétique nucléaire

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

- Brüker avance DPX 250.13 MHz pour le ^1H et 62.53 pour le ^{13}C , du département de Chimie de l'université Frères Montouri-Constantine.
- Bruker à 300, 400 ou 500 MHz pour le ^1H et 75, 101 ou 126 MHz pour le ^{13}C , à l'institut des sciences chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1.
- Les déplacements chimiques des RMN ^1H et ^{13}C ont été référencés à Me_4Si comme référence interne. Les données sont représentées comme suit : déplacement chimique δ exprimé en (ppm), multiplicité (s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m = multiplet, br = large), constante de couplage J (Hz) et intégration.

Spectrométrie Infrarouge

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre :

- Shimadzu FT-IR 8201 du laboratoire IR-UV-Visible du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université Frères Mentouri-Constantine
- Perkin-Elmer 100 FT, à l'institut des sciences chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1.
- Seules les fréquences significatives de bandes d'absorption de groupements fonctionnels majeurs sont citées, et exprimées en cm^{-1} .

Spectrométrie de masse

- Les spectres de masse à haute résolution (HRMS) ont été enregistrés sur un Bruker Micro-Tof-Q II ou sur un Waters Q-Tof 2 au CRMPO (Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest - Rennes-France) en utilisant l'électrospray en mode positif.

Diffraction des rayons X

- Les données de cristallographie aux rayons X ont été recueillies sur un diffractomètre à cristal APEXII (CDIFX, Institut des sciences chimiques de Rennes, UMR 6226, Rennes, France).

Point de fusion

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide :

- Un banc Kofler Heizbank (50-250 °C) du département de chimie de la faculté des sciences exactes de l'université Frères Mentouri-Constantine.
- Un appareil à point de fusion Stuart SMP10 à l'institut des sciences chimiques de Rennes de l'université de Rennes 1.

Chromatographies

- La Chromatographie sur couche mince analytique a été effectuée sur des plaques Merck Silica gel 60 F₂₅₄.
- Les produits chimiques ont été utilisés tels que reçus de sources commerciales tandis que la plupart des solvants sont distillés avant utilisation.

Table des matières

Remerciements	I
Abréviations & Symboles utilisés	III
Généralités expérimentales.....	V
Table des matières	VII
Introduction générale.....	1
CHAPITRE I : Études des effets de trois catalyseurs sur la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles et des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones	7
PARTIE I	
Étude de l'effet catalytique du citrate trisodique sur la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	8
I.1 Introduction	9
I.2 Activités biologiques.....	10
I.2.1 Activité anticancéreuse	11
I.2.2 Activité antiplaquettaire	12
I.2.3 Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)	12
I.2.4 Activité vasodilatatrice.....	13
I.3 Méthodes de synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles	15
I.3.1 Synthèse à deux composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles	15
I.3.2 Synthèse à trois composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	16
I.3.3 Synthèse à quatre composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles	18
I.4 Résultats et discussion.....	21
I.4.1 Optimisation des conditions opératoires	22
I.4.2 Généralisation de la réaction	23
I.4.3 Partie expérimentale	27
I.4.4 Études spectrales générales.....	28

I.5	Conclusion.....	36
-----	-----------------	----

PARTIE II

	Étude de l'effet catalytique de K_2CO_3 et du PPTS sur la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones	37
II.1	Introduction	38
II.2	Activités biologiques.....	40
II.2.1	Activité inhibitrice de la Protein-tyrosine phosphatase :.....	40
II.2.2	Activité anti leishmania :	41
II.2.3	Activité antiplaquettaire :	41
II.2.4	Activité anticancéreuse :	42
II.2.5	Activité antituberculeuse :	43
II.3	Méthodes de synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones	44
II.4	Résultats et discussion.....	48
II.4.1	Étude de l'effet catalytique du K_2CO_3 sur la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.....	49
II.4.1.1	Optimisation des conditions opératoires	49
II.4.1.2	Généralisation de la réaction.....	51
II.4.2	Étude de l'effet catalytique du PPTS sur la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4 <i>H</i>)-ones.....	55
II.4.2.1	Optimisation des conditions opératoires	55
II.4.2.2	Généralisation de la réaction.....	57
II.4.3	Partie expérimentale :	61
II.4.4	Etude spectrale :	62
II.5	Évaluation biologique :	70
II.5.1	Activité anti-oxydante	70
II.5.1.1	Activité scavenger du radical DPPH.....	71
II.5.1.2	Activité scavenger de l'ABTS	73
II.5.1.3	Test de blanchissement du mélange β -Carotène/acide linoléique	75
II.5.1.4	Activité de la capacité antioxydante réductrice cuprique CUPRAC	77

II.5.2	Activité antibactérienne	78
II.6	Conclusion :	82

CHAPITRE II : Préparation des hydrazones et synthèse des 4,5,6,7-tétrahydro-1<i>H</i>-indazoles et pyrazoles.....		83
--	--	-----------

PARTIE I

Préparations des hydrazones.....		84
I.1	Introduction :	85
I.2	Activités biologiques.....	86
I.2.1	Activité analgésique et anti-inflammatoire :	86
I.2.2	Activité antibactérienne et antimicrobienne	87
I.2.3	Activité antidépressive	89
I.2.4	Activité anti-tumorale	90
I.3	Méthodes de synthèses des hydrazones	91
I.4	Réactivité des hydrazones.....	94
I.5	Résultats et discussion.....	96
I.5.1	Essai de préparation des pyrazoles : synthèses des arylhydrazones :	96
I.5.2	Optimisation des conditions opératoires	97
I.5.3	Généralisation de la réaction	98
I.5.4	Partie expérimentale	102
I.5.5	Etude spectrale.....	103
I.6	Evaluation biologique.....	109
I.6.1	Activité antioxydante.....	109
I.6.2	Activité antibactérienne	111
I.7	Conclusion :	113

PARTIE II

Préparation des 4,5,6,7-tétrahydro-1 <i>H</i> -indazoles et des pyrazoles.....	114
II.1 Les 4,5,6,7-tétrahydro-1<i>H</i>-indazoles.....	115
II.1.1 Introduction	115
II.1.2 Activités biologiques des 4,5,6,7-tétrahydro-1<i>H</i>-indazoles	116
II.1.2.1 Activité anti-tuberculeuse	117
II.1.2.2 Activité proliférative	118
II.1.2.3 Activité modulatrice du gamma sécrétase.....	118
II.1.2.4 Activité anti-inflammatoire	119
II.1.3 Méthodes de synthèse des 4,5,6,7-tétrahydro-1<i>H</i>-indazoles	120
II.2 Les pyrazoles.....	123
II.2.1 Introduction	123
II.2.2 Activités biologiques des pyrazoles	126
II.2.2.1 Activité anticancéreuse	126
II.2.2.2 Activité anti-Alzheimer	127
II.2.2.3 Activité antidiabétique	128
II.2.2.4 Activité antivirale	130
II.2.2.5 Activité antiparkinsonienne.....	131
II.2.3 Méthodes de synthèse des pyrazoles	133
II.2.3.1 La cyclocondensation des dérivés de l'hydrazine avec les systèmes carbonyles.....	133
II.2.3.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire.....	134
II.2.3.3 Réactions multicomposants	136
II.3 Travail réalisé	138
II.3.1 Optimisation des conditions opératoires	139
II.3.2 Partie expérimentale	145
II.3.3 Étude spectrale.....	146
II.4 Évaluation biologique.....	161

II.4.1	Activité scavenger du radical DPPH.....	162
II.4.2	Activité inhibitrice de l'alpha glucosidase.....	163
II.5	Conclusion.....	165
	Conclusion générale	166
	Bibliographie.....	169
	Annexe	183

Introduction générale

La chimie est une branche très vaste et riche de la science, et d'une utilité inestimable pour les êtres vivants, plus précisément pour les scientifiques qui essaient de comprendre l'univers.

Toute classe de composés chimiques organiques appartenant à une classe majeure, est caractérisée par le fait que tout ou partie des atomes de leurs molécules sont jointes dans des cycles contenant au moins un atome d'un élément autre que le carbone, ces molécules sont appelés hétérocycles. La partie cyclique de l'hétérocyque indique qu'au moins une structure cyclique est présente dans un tel composé, tandis que le préfixe hétéro, fait référence aux atomes autres que le carbone.¹

Dans leur structure générale, les composés hétérocycliques ressemblent à des composés organiques cycliques qui incorporent uniquement des atomes de carbone, mais la présence des hétéroatomes confère aux composés hétérocycliques des propriétés physiques et chimiques souvent bien différentes de celles de leurs analogues carbonés.

La chimie des composés hétérocycliques est l'une des branches les plus complexes de la chimie ; son histoire a commencé au XIXe siècle, parallèlement au développement de la chimie organique. En 1818 Brugnatelli isole l'alloxane de l'acide urique, en 1832 Dobereiner produit du furfural (un furanne) en traitant l'amidon avec de l'acide sulfurique, par la suite Runge obtient du pyrrole (huile de feu) par distillation à sec des os en 1834. Après une bonne période et en 1906 Friedlander synthétise un colorant indigo, permettant à la chimie de synthèse de remplacer une grande industrie agricole. Treibs à son tour, en 1936, isole les dérivés chlorophyles du pétrole brut, expliquant ainsi l'origine biologique du pétrole. Et c'est en 1951 que les règles de Chargaff sont décrites, soulignant le rôle des composés hétérocycliques (purines et pyrimidines) dans le code génétique.²

De nos jours, et dans notre vie quotidienne, les composés hétérocycliques sont essentiels, à cause de leur large gamme d'applications chimique, biologique, pharmacologique et en produits agrochimiques.³

¹ Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.S.; Wadhwa, D. *IJPSR*, **2012**, 9, 2947.

² Hossain, M.; Nanda, A.K. *J. Chem. Sci.* **2018**; 65, 83.

³ Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611.

Les estimations varient, mais une majorité des articles publiés en chimie organique impliquent des composés hétérocycliques. En outre, plus de la moitié de tous les produits naturels sont hétérocycliques, la majorité des produits pharmaceutiques sont de petites molécules hétérocycliques,⁴ et une étude de la littérature révèle maintenant que plus de 85 à 95% des nouveaux médicaments contiennent des hétérocycles.⁵

D'autre part, la structure de nombreux composés hétérocycliques a une caractéristique importante, la possibilité d'incorporer des groupes fonctionnels, soit en tant que sous-constituants, soit en tant que partie intégrante de l'anneau lui-même. Par exemple, des atomes d'azote basiques peuvent être incorporés à la fois en tant que substituants amino et en tant que partie d'un cycle. Cela signifie que les structures sont particulièrement polyvalentes pour fournir ou imiter un groupe fonctionnel.⁶

Les hétérocycles trouvent également une utilisation croissante en tant qu'intermédiaires en synthèse organique.⁷ Cela est très souvent dû au fait qu'un système cyclique relativement stable peut être traité en plusieurs étapes de synthèse, puis clivé à un stade requis dans une synthèse pour révéler d'autres groupes fonctionnels.

Plusieurs méthodes de réticulation pour obtenir des fractions hétérocycliques sont décrites dans la littérature, toutefois, les scientifiques tentent toujours de mieux comprendre la chimie des composés hétérocycliques, et d'intégrer des principes durables et verts afin d'améliorer la conception de ces molécules, en s'inspirant de la nature qui produit les molécules les plus complexes très facilement.

Dans ce concept, les chimistes se sont orientés vers la méthode des réactions à composants multiples (RMCs), qui favorise les objectifs de la chimie verte en économisant les atomes et les étapes, formant moins de sous-produits, tout en assurant un bon rendement et à un coût moindre, pour la conception des composés organiques structurellement complexes.⁸

Au début de leur évolution, la majorité des réactions multicomposants étaient basées sur des condensations classiques entre des dérivés carbonylés et divers

⁴ Buntrock, R.E. *J. Chem. Educ.* **2012**, 89, 1349.

⁵ Hossain, M.; Nanda, A.K. *J. Chem. Sci.* **2018**; 65, 83.

⁶ Foye, W.O.; Thomas, L. *Foye's Prin Med Chem*, **2007**, 6, 75.

⁷ (a) Lipshutz, B.H. *Chem Rev.* **1986**, 86, 795. (b) Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.*, **1995**, 2, 1.

⁸ Muller TJJ, editor. *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart; **2014**.

nucléophiles. Le premier exemple connu étant la synthèse de Strecker d'acides aminés à partir d'aldéhydes, de cyanure de potassium et de chlorure d'ammonium rapporté en 1850.⁹ D'autres, comme la réaction de Mannich¹⁰, et une multitude de transformations conçues pour la synthèse d'hétérocycles contenant de l'azote notamment les réactions de Biginelli,¹¹ Hantzsch,¹² et Asinger,¹³ reposent également sur les processus de condensation classiques.

L'introduction des réactions multicomposants Ugi¹⁴ et Passerini,¹⁵ à base d'isocyanures a élargi la gamme des produits accessibles aux composés riches en fonctionnalités amide et ester réactives et biologiquement pertinentes. Les applications de RMC de type Ugi ont dominé le domaine pendant une longue période, comme l'indiquent les nombres mises au point et les publications éditées.¹⁶

Actuellement, des RMCs exploitant pratiquement toutes les voies mécanistiques connues de la chimie organique de synthèse moderne ont été rapportées, y compris des transformations organocatalytiques, des cycloadditions et des protocoles à médiation radicalaire ou catalysés par un métal de transition.¹⁷

Les avantages fondamentaux des RMCs proviennent de l'augmentation rapide de la complexité moléculaire des produits, ce qui améliore notablement l'économie de la synthèse, de plus leur modularité permet de générer efficacement des assemblages de composés possédant un noyau structurel décoré de divers substituants.¹⁸

D'autre part, la majorité des composés chimiques subissent au moins une étape catalytique au cours de leur synthèse, il est de notoriété publique que les catalyseurs augmentent les vitesses de réaction.¹⁹ De même, la catalyse occupe une place stratégique dans la chimie verte,²⁰ notamment dans la recherche de procédés de synthèses respectueux de l'environnement. De ce fait, de nombreux catalyseurs ont été

⁹ Strecker, A. *Ueber*. **1850**, 75, 27.

¹⁰ Mannich, C.; Krösche, W. *Ueber*. **1912**, 250, 647.

¹¹ Biginelli, P. *Ueber*. **1891**, 24, 2962.

¹² Hantzsch, A. *Chem Ber*. **1881**, 14, 1637.

¹³ Asinger, F. *Über*. **1956**, 68, 413.

¹⁴ Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzner, U.; Steinbrücker, C. *Angew Chem*. **1959**, 71, 386.

¹⁵ Banafi, L.; Riva, R. *Organic Reactions*. **2005**, 65, 1.

¹⁶ Dömling, A. *Angew Chem Int Ed Engl*. **2000**, 39, 3168.

¹⁷ Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*. Weinheim, Wiley-VCH; **2005**.

¹⁸ Malinakova, H.C. *Rep Org Chem*, **2015**, 5, 75.

¹⁹ Roduner, E. *Chem. Soc. Rev*. **2014**, 06, 000210

²⁰ Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry*, Oxford University Press: New York. **1998**, 30.

utilisés ces dernières décennies permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions organiques.

Dans cette optique, les travaux menés au cours de cette thèse s'articulent autour de deux chapitres, divisés chacun en deux parties.

Dans le premier chapitre de cette thèse, et dans le cadre des réactions à composants multiples, on se focalisera sur l'étude des effets de trois catalyseurs sur la synthèse de deux grandes réactions.

On va discuter le pouvoir catalytique du citrate trisodique dans la préparation des hétérocycles pyrano[2,3-*c*]pyrazoles et le pouvoir catalytique du carbonate de potassium et du pyridinium *p*-toluènesulfonate dans la préparation des hétérocycles 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones (**Figure I**). Par la suite des dérivés de 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-one ont été valorisés par une évaluation de leurs propriétés biologiques antibactérienne et antioxydante.

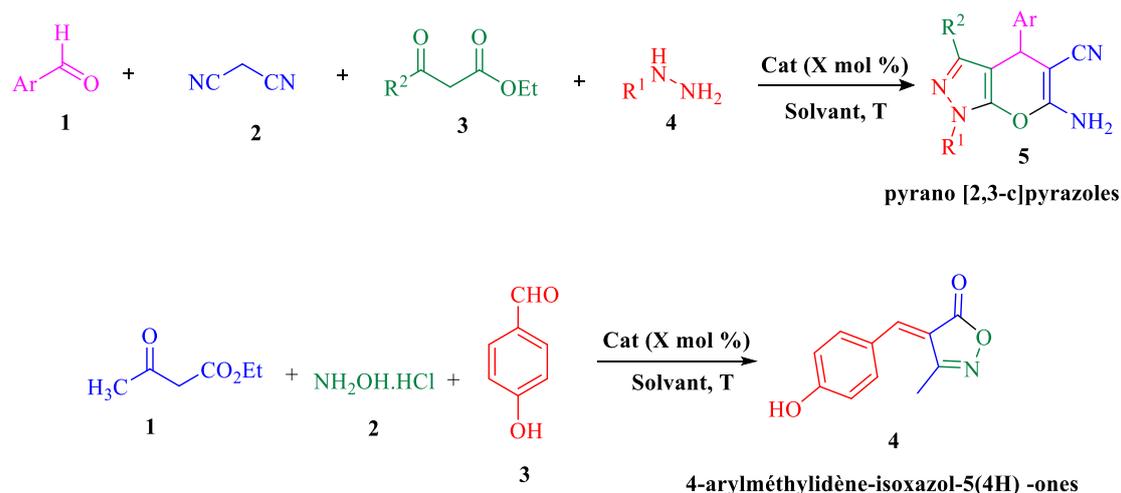


Figure I

Dans le deuxième chapitre, la première partie sera d'abord consacrée à une étude bibliographique des hydrazones, suivie de nos résultats concernant la mise au point d'une nouvelle voie d'accès à ces composés, de plus l'évaluation biologique antibactérienne et antioxydante de certains dérivés originaux synthétisés sera réalisée.

Dans la deuxième partie, l'objectif sera d'illustrer la synthèse d'une série de 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles et une série de pyrazoles à partir des phénylhydrazones en deux étapes, activées par un acide de Lewis, et l'évaluation de l'activité antioxydante et inhibitrice de l'enzyme alpha glucosidase de certains dérivés. (**Figure II**)

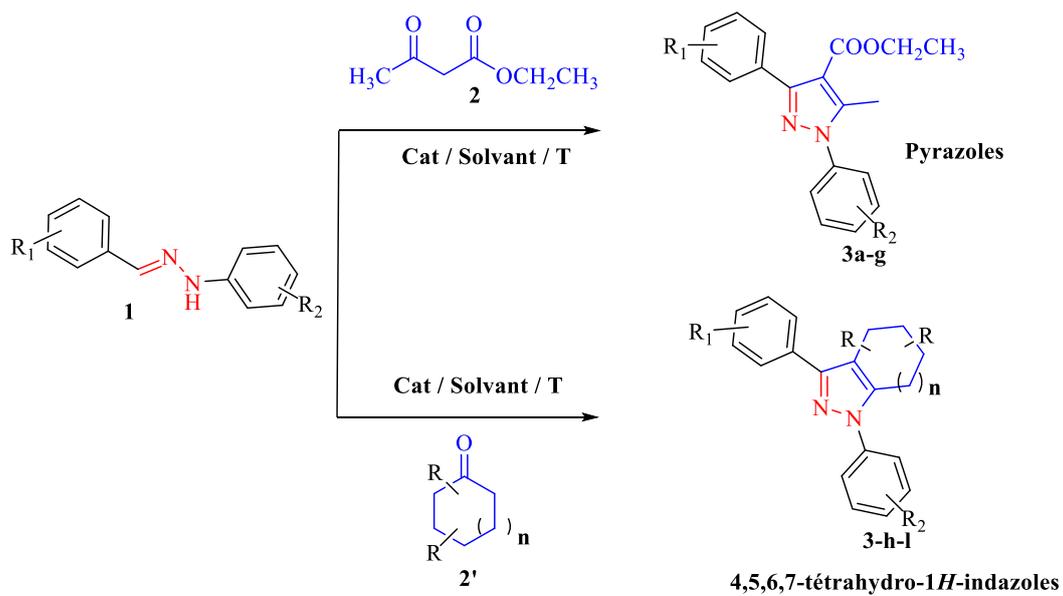


Figure II

***CHAPITRE I : Études des effets de trois catalyseurs
sur la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles et des 4-
arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones***

PARTIE I

***Étude de l'effet catalytique du citrate trisodique sur
la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles***

I.1 Introduction

Les pyrano[2,3-c]pyrazoles sont des composés hétérocycliques fusionnés, constitués d'un noyau à cinq chaînons (pyrazole) et d'un noyau à six chaînons (pyrane).²¹



Pyrano[2,3-c]pyrazoles

Connus dans la littérature depuis le début du 19^{ème} siècle, car, en 1905, Stolle²² a découvert leur formation en étudiant la réaction entre l'hydrazine et l'acétoacétate d'éthyle ; cela a également été rapporté par Wolf,²³ à peu près dans la même période. Ces composés ont été isolés par la suite, en 1908, par Bulow et Schaub²⁴ et en 1929 par Wilson et coll.²⁵ En 1935 Seidel et coll.²⁶ ont réinvesti la réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec l'hydrazine et ont trouvé que la réaction successive de l'hydrazine avec l'acétoacétate d'éthyle en deux étapes produit le 3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one à partir du 3-méthyl-1H-pyrazol-5(4H)-one. Par la suite, une voie alternative pour obtenir des composés similaires a été rapportée en 1963 par Renault et coll.²⁷

Après la publication de Junek et coll.,²⁸ en 1973 sur la synthèse des dérivés de polynitrile de pyrano[2,3-c]pyrazoles par condensation de pyrazol-5-ones et tétracyanoéthylène et la publication de Otto et coll.,²⁹ en 1974, d'énormes développements ont été faits sur la synthèse de ces dérivés fonctionnalisés et leurs applications en chimie médicinale.

²¹ Aslam, N.; White, J.M.; Zafar, A.M.; Jabeen, J.; Ghafoor, A.; Ain KhandM. *Arkivoc*, **2018**, 6, 0.

²² Stolle, R. *Ber.*, **1905**, 38, 3023.

²³ Wolf, L. *Ber.*, **1905** 38, 3036.

²⁴ Bulow, C.; Schaub, F. *Ber.*, **1908** 41, 1945.

²⁵ Wilson, F.J.; Baird, W.; Burns, R.; Munro, A.M.; Stephen, H.W. *J. Roy. Tech.*, **1929**, 2, 56.

²⁶ Seidel, F.; Thier, H.; Uber, A.; Dittmer, J. *Chem. Ber.*, **1935**, 68B, 1913.

²⁷ Renault, J. ; Fauran, C.; Pellerin, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2742.

²⁸ Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 914.

²⁹ Otto, H.H. *Arch. Pharm.*, **1974**, 307, 444.

Il y a quatre isomères possibles des pyranopyrazoles (les pyrano[2,3-c]pyrazoles, les pyrano[4,3-c]pyrazoles, les pyrano[3,2-c]pyrazoles et les pyrano[3,4-c]pyrazoles), les plus exploités sont les pyrano[2,3-c]pyrazoles, cela pourrait être attribué à l'importance biologique de ces composés.³⁰ D'autre part, les rapports sur la synthèse des trois autres isomères sont rares.

Ces molécules, forment une classe très importante de composés hétérocycliques fonctionnalisés, qui montre un grand éventail d'activités biologiques, telles que : antimicrobienne et antibactérienne³¹, anti-inflammatoire et analgésique³², antioxydante³³, ainsi qu'anticonvulsive³⁴ et antituberculeuse³⁵. Ils trouvent également une application comme ingrédients agrochimiques biodégradables.³⁶ En outre, ils jouent un rôle important en tant qu'intermédiaires de synthèse dans un certain nombre de schémas réactionnels.³⁷

I.2 Activités biologiques

Les dérivés des pyrano[2,3-c]pyrazoles fonctionnalisés sont connus comme substances biologiquement actives, leur application en chimie médicinale est devenue de plus en plus populaire. Dans ce qui suit, quelques dérivés pharmaceutiques et bioactifs importants sont mis en évidence avec leurs activités.

³⁰ Das, D.; Banerjee, R.; Mitra, A. *J. Chem & Pharma Research.*, **2014**, 11, 108.

³¹ (a)Katariya, L.K.; Kharadi, G.J. *Int. J. Pharma. Res. Scholars.*, **2014**, 3, 627. (b) Amin, B.N.; Parikh, A.R.; Parikh, H. *J. Pharm. Res.*, **2014**, 3, 51. (c)Mistry, P.T.; Kamdar, N.R.; Haveliwala, D.D. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 349. (d) Ahadi, S.; Yasaei, Z.; Bazgir, A. *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 1090. (e) Fisher, J.F.; Meroueh, S.O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 395.

³²(a)Ueda, T.; Mase, H.; Oda, N.; Ito, I. *Chem.Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 3522. (b)Kumar, A.; Lohan, P.; Aneja, D.K.; Gupta, G. K.; Kaushik, D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 81. (c)Mandha, S.R.; Siliveri, S.; Alla, M.; Bommena, V.R.; Bommineni, M.R.; Balasubramanian, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5272. (d)Kuo, S.C.; Huang, L.J.; Nakamura, H. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 539.

³³ Yang, X.H.; Zhang, P.H.; Wang, Z.M.; Jing, F.; Zhou, Y.H. *Ind. Crops. Prods.* **2014**, 52, 413.

³⁴Ahadi, S.; Yasaei, Z.; Bazgir, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1090.

³⁵ Janin, Y.L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2479.

³⁶(a)Ismail, Z.H.; Aly, G.M.; El-Degwi, M.S.; Heiba, H.I. *Egypt. J. Biotech.* **2003**, 13, 73. (b)Abdelrazek, F.M.; Metz, P.; El-Mahrouky, S.F. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **2006**, 339: 456.

³⁷ Stachulski, A.V.; Berry, N.G.; Low, A.C.L.; Moores, S.L. Row, E.; Warhurst, D.C.; Adagu, I.S.; Rossignol, J.F.; *Med. Chem.* **2006**, 49, 1450.

1.2.1 Activité anticancéreuse

Abidi et coll.³⁸ ont synthétisé une série de 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4 dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-carbonitrile et étudié son activité de cytotoxicité *in vitro*, contre les lignées cellulaires cancéreuses (SW48, A549, KB, HepG2) en comparaison avec la doxorubicine, un médicament anticancéreux bien connu, utilisant un dosage colorimétrique. Les composés synthétisés ont montré une cytotoxicité bonne et raisonnable par rapport à la doxorubicine dans certaines lignées cellulaires étudiées. Les composés **1.1**, **1.2**, **1.4** dans la lignée cellulaires KB ($IC_{50} = 8 \pm 2.217 \mu M$, $7 \pm 2.77 \mu M$, $7.5 \pm 1.49 \mu M$). Le composé **1.6** dans la lignée cellulaire A549 ($IC_{50} = 31.5 \pm 2.02 \mu M$). Le composé **1.5** dans la lignée cellulaire HepG2 ($IC_{50} = 22.5 \pm 3.09 \mu M$) et les composés **1.6**, **1.3** dans la lignée cellulaire SW48 ($IC_{50} = 23 \pm 0.772 \mu M$, 23 ± 4.97 respectivement). Tous ces composés ont révélé des résultats proches du médicament de contrôle ($IC_{50} = 6.8 \pm 0.78 \mu M$, $6.3 \pm 0.65 \mu M$, $5.4 \pm 0.5 \mu M$, $4.3 \pm 0.12 \mu M$ dans A549, HepG2, KB et des lignées cellulaires SW48 respectivement) (**Figure 1.1**).

Erugu et coll. ont,³⁹ à leur tour, synthétisé des dérivés 6-amino-5-cyno-3 trifluorométhylpyranopyrazole-4-spiro-oxindoles et ont évalué leur cytotoxicité *in vitro* contre les lignées cellulaires U937 (lymphome histiocytaire humain) en utilisant un dosage colorimétrique. Douze (12) produits ont été testés, le composé **1.7** a montré une puissance remarquable, lorsque le groupe nitro est présent dans la fraction spirooxindole et un atome de chlore dans le fragment pyrazole. La puissance des composés diminue marginalement lorsque le groupe nitro est absent ou remplacé par des groupes halogénés (**Figure 1.1**).

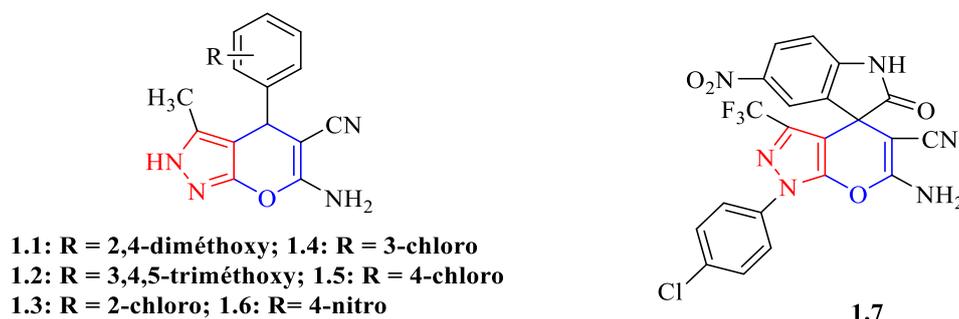


Figure 1.1

³⁸Adibi, H.; Hosseinzadeh, L.; Farhadi, S.; Ahmadi, F. *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116.

³⁹YErugu, Y.; Sangepu, B.; Varre, K.; Pamanji, R.; Bomma, Y.; Janapala, V.R.; Srinivasarao, V.; Tigulla, P.; Jetty, V.R. *World J. Pharm Pharm Sci.*, **2014**, 3, 1895.

I.2.2 Activité antiplaquettaire

Un antiplaquettaire est un médicament qui diminue l'agrégation plaquettaire et inhibe la formation de thrombus, le produit final de la coagulation sanguine.⁴⁰

Huang et coll.⁴¹ ont synthétisé une série de dérivés de 1- et 2-arylméthyl-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-ones, et ils les ont examinés pour leur activité antiplaquettaire. Le 1-phénylméthyl-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(1*H*)-one (**1.8**), le 2-(2'-méthoxyphényl)méthyl-3,4-diméthyl-pyrano[2,3-c]pyrazol-6(2*H*)-one (**1.9**) et le 2-(3'-méthoxyphényl) méthyl-3, 4-diméthylpyrano[2, 3-c]pyrazol-6-(2*H*)-one (**1.10**) qui ont agi de manière dépendante de la concentration, se sont révélés être les plus efficaces (**Figure 1.2**).

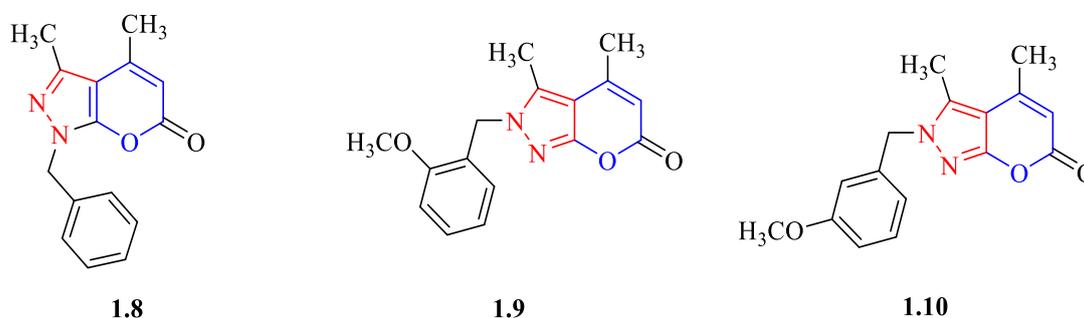


Figure 1.2

I.2.3 Activité inhibitrice de l'acétylcholinestérase (AChE)

L'inhibition de l'acétylcholinestérase par de petites molécules présente un grand intérêt thérapeutique pour l'oncologie et la compréhension de la régulation cellulaire du point de contrôle kinase 1 (Chk1).

Foloppe et coll.⁴² ont illustré par docking comment le criblage virtuel peut identifier un ensemble divers de ligands qui se lient aux sites cibles. Ainsi ils ont découverte dix (10) nouveaux inhibiteurs de Chk1, répartis entre neuf squelettes chimiques. Parmi ces composés, des dérivés dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles.

⁴⁰ Capodanno, D.; Ferreiro, J.L.; Angiolillo, D.J. *J. Thrombosis Haemostasis.*, **2013**, 11, 316.

⁴¹ Huang, L.J.; Hour, M.J.; Teng, C.M.; Kuo, S.C. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*., **1992**, 9, 2547.

⁴² Foloppe, N.; Fisher, L.M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, G. S.; Surgenor, A.E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792.

Ramtekkar et coll.⁴³ ont également rapporté un criblage virtuel d'une bibliothèque interne de 2499 dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles contre le site de liaison de la kinase Chk1 en utilisant le programme Glide 5.0.

Quant à Khoobi et coll.,⁴⁴ ils ont synthétisé une nouvelle série d'inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (AChE) à base de tacrine, en remplaçant le cycle benzène de la tacrine par l'aryl-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole, par une réaction multicomposants et une réaction subséquente de Friedländer, entre les pyrano[2,3-c]pyrazoles obtenus et la cyclohexanone. La plupart des composés cibles ont montré une activité anti-AChE puissante et sélective à un niveau sub-micromolaire. Le composé **1.11** portant un groupe 3,4-diméthoxyphényle ($IC_{50} = 0.19 \pm 0.01 \mu M$) s'est révélé plus actif que le médicament de référence tacrine ($IC_{50} = 0.28 \pm 0.02 \mu M$). Ce dernier pourrait protéger de manière significative les neurones contre le stress oxydatif à de faibles concentrations (**Figure 1.3**).

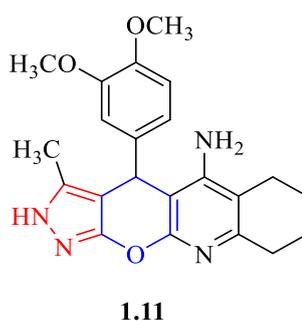


Figure 1.3

I.2.4 Activité vasodilatatrice

Sato et coll.⁴⁵ ont préparé des dérivés de 5-aminoéthylpyrano[2,3-c] pyrazole par amination des composés chloroéthyls correspondants. Après l'étude de leurs activités biologiques, ils ont trouvé que le composé 5-(2-(diéthylamino)éthyl)-1,3,4-triméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(1H)-one **1.12**, possède une activité hypotensive, vasodilatatrice et hypoglycémique (**Figure 1.4**).

⁴³Ramtekkar, R.; Kumarvel, K.; Vasuki, G.; Krishna, R. *Lett. Drug Design & Discov.*, **2009**, 6, 579.

⁴⁴Khoobi, M.; Ghanoni, F.; Nadri, H.; Moradi, A.; Hamedani, M.P.; Moghadam, F.H.; Emami, S.; Vosooghi, M.; Zadmard, R.; Foroumadi, A.; Shafiee, A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 89, 296.

⁴⁵Sato, Y.; Shimoji, Y.; Kamakura, S.; Takagi, H. *Japan. Kokai*, **1975**, 75151896, *Chem. Abstr*, **1976**, 84, 164771.

Yu et coll.,⁴⁶ de leur part, ont testé l'effet pharmacologique du composé (2-(4-méthoxyphénylméthyl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one) (**1.13**) sur l'aorte thoracique d'un rat dans un milieu riche en potassium (60 MM), et la vasoconstriction induite par le Ca^{2+} (0,03-3 MM) a été inhibée par le produit (10-100 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Il est ainsi conclu que le produit a détendu l'aorte du rat en supprimant l'influx de Ca^{2+} à travers les canaux calciques (**Figure 1.4**).

Dans une autre approche, une série de pyrano[2,3-c]pyrazol-4-ones a été préparée et évaluée pour son affinité de liaison avec le récepteur bovin de l'adénosine A_1 et A_{2A} par Colotta et coll.⁴⁷ Ensuite, ils ont varié les substituants en positions 5 et/ou 6 afin de définir la relation structure/activité dans ces nouveaux types de ligands des récepteurs de l'adénosine. Le composé le plus sélectif et le plus puissant parmi les composés signalés était le 1,4-dihydro-1-phényl-3-méthyl-6-(3-aminophényl)-pyrano [2,3-c]pyrazol-4-one **1.14**, il a montré une sélectivité 27 fois plus grande pour le récepteur A_1 et une valeur de K_i de 84 nM. (**Figure 1.4**).

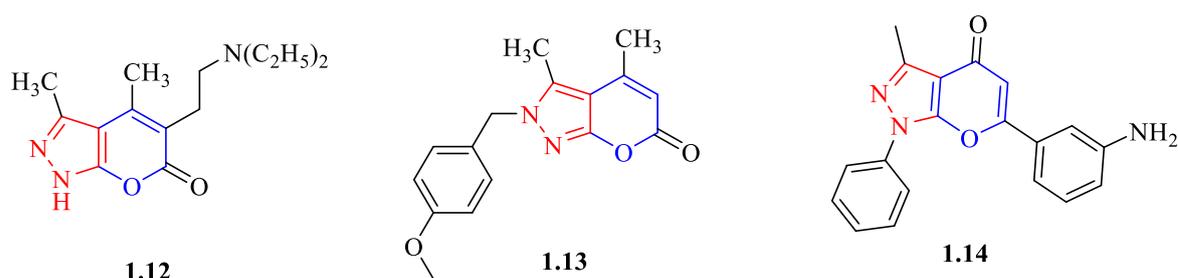


Figure 1.4

✚ Par conséquent, le pyrano[2,3-c]pyrazole, est l'un des pharmacophores les plus prometteurs, et ses dérivés sont des composés d'une grande importance biologique et pharmacologique. Pour ces raisons, plusieurs méthodes de synthèse et approches à ces dérivés ont été établies, et ils continuent de susciter l'intérêt des chimistes organiciens, pour le développement de nouvelles méthodologies de synthèse et la préparation de nouvelles molécules, dans le but de trouver de nouvelles propriétés biologiques ou augmenter l'efficacité de celles déjà avérées.

⁴⁶Yu, S.M.; Kuo, S.C.; Huang, L.G.; Sun, S.M.; Teng, C.M. *J. Pharm.Pharmacol.*, **1992**, 44, 667.

⁴⁷Colotta, V.; Catarzi, D.; Varano, F.; Melani, F.; Filacchioni, G.; Cecchi, L.; Trincavelli, L.; Martini, C. *A Lucacchini, Il Farmaco*. **1998**, 53, 189.

I.3 Méthodes de synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles

La construction du motif pyrano[2,3-c]pyrazole a été établie par différents modes de réaction et de cyclisation telles que les réactions à deux composants, à trois composants et à quatre composants. Les molécules principales qui participent couramment à la construction de ce cadre sont : les hydrazines, les β -cétoesters, les aldéhydes et les méthylènes nitriles activés. Le mécanisme proposé pour la formation d'un pyrano[2,3-c]pyrazole par la réaction de ces composants, est une addition en tandem de Michael et une cyclisation de type Thorpe-Ziegler (une addition d'énol sur un groupe nitrile).⁴⁸

I.3.1 Synthèse à deux composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles

Les premiers pyrano[2,3-c]pyrazoles signalés en 1905 ont été synthétisés ou isolés comme produits secondaires. La vraie représentation de la synthèse du pyrano [2,3-c]pyrazole impliquant l'hydrate d'hydrazine et l'acétoacétate d'éthyle, est celle rapportée par Seidel et coll.⁴⁹ qui ont obtenu le produit 3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2*H*)-one par reflux du 3-méthyl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one avec de l'acétoacétate d'éthyle. Le composé est ensuite substitué sur l'atome d'azote par réaction avec le chlorure de benzoyle, pour donner le 3,4-diméthyl-1-benzoylpyrano [2,3-c]pyrazol-6(1*H*)-one (**Schéma 1.1**).

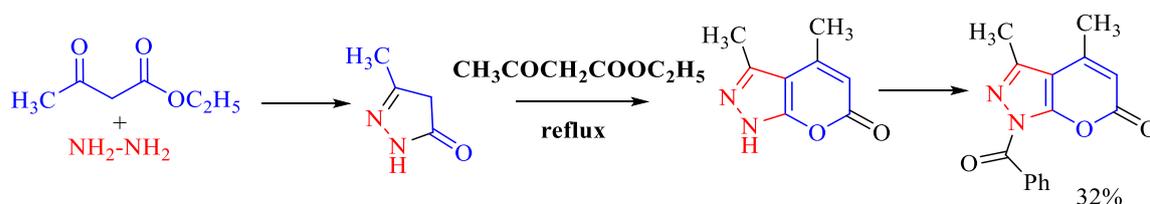


Schéma 1.1

Junek et Aigner⁵⁰ ont découvert que la réaction entre les pyrazolin-5-ones et le tétracyanoéthylène (TCE) à reflux de l'éthanol, induisait une hétérocyclisation intermoléculaire et donnait des 6-amino-2*H*,4*H*-pyrano[2,3-c]pyrazol-4,4,5-tricarbonitriles (**Schéma 1.2**). Cependant, lorsque la réaction est effectuée sans

⁴⁸ Sharanin, Y.A.; Sharanina, L.G.; Puzanova, V.V. *Zh. Org. Khim.*, **1983** 19, 2609; *Chem. Abstr.*, **1984**, 100, 209685.

⁴⁹ Seidel, F.; Thier, W.; Uber, A.; Dittmer, J. *Chem. Ber.*, **1935**, 68B, 1913 (1935).

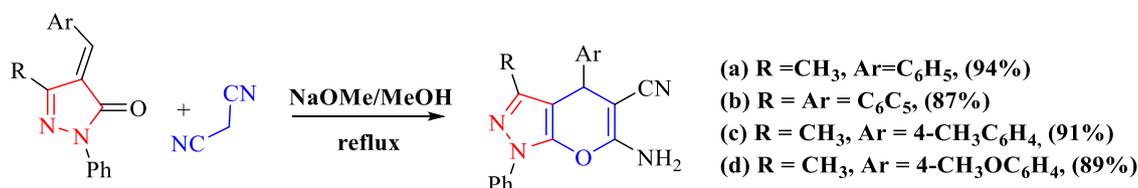
⁵⁰ Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 914.

chauffage, les bis-pyrazoles sont obtenus. Bien que cette réaction ait été une approche pionnière vis-à-vis des dérivés de pyranopyrazole, le protocole a été limité à seulement quelques variations possibles. Ainsi, une grande variété de pyrano[2,3-c] pyrazoles avec divers groupes fonctionnels incorporés n'a pas pu être atteinte.



Schéma 1.2

Dans une autre approche, Otto.⁵¹ a fait avancer la synthèse des pyrano[2,3-c] pyrazoles par une réaction catalysée par une base, une cyclisation entre le 4-arylidène-5-pyrazolone et le malononitrile dans des conditions de reflux en présence d'une base, le méthylate de sodium (**Schéma 1.3**).



(Schéma 1.3)

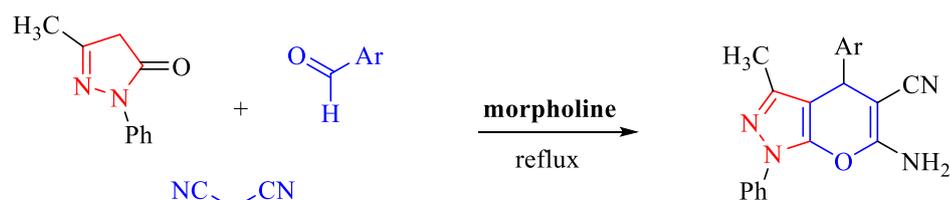
I.3.2 Synthèse à trois composants des pyrano[2,3-c] pyrazoles

La condensation en un seul récipient de la pyrazolone, l'aldéhyde et le malononitrile est considérée comme l'une des procédures à trois composants les plus efficaces pour synthétiser les pyrano[2,3-c]pyrazoles.

En se basant sur la synthèse à deux composants des pyrano[2,3-c]pyrazoles, Sharanina et coll.⁵² ont développé en 1982 la synthèse à trois composants à partir de la réaction des pyrazol-5-ones, les aldéhydes et le malononitrile en présence de la morpholine comme catalyseur (**Schéma 1.4**).

⁵¹Otto, H.H. *Arch. Pharm.*, **1974**, 307, 444; *Chem. Abstr.*, **1974**, 81, 77832.

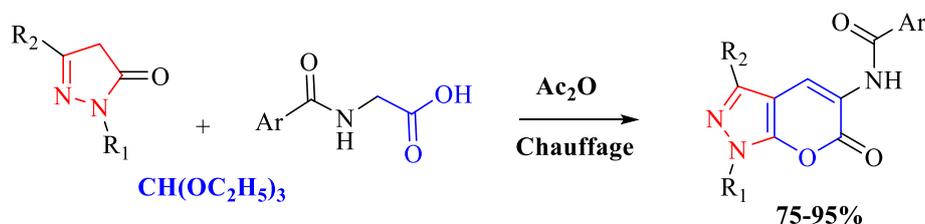
⁵²Sharanina, L.G.; Promonenkov, V.K.; Marshtupa, V.P.; Paschenko, A.V.; Puzanova, V.V.; Sharanin, L.G.; Klyuev, N.A.; Gusev, L.F.; Gnatusina, A.P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1982**, 801; *Chem. Abstr.*, **1982**, 97, 109918.



Ar = C₆H₅, (93%); 4-FC₆H₄, (94%); 4-Cl-C₆H₄, (90%)
 4-CH₃OC₆H₄, (88%); 3-NO₂-C₆H₄, (91%)
 4-Br-C₆H₄, (98%); 2-Cl-C₆H₄, (85%);

Schéma 1.4

Elgemeie et coll.⁵³ ont rapporté que le chauffage doux d'un mélange d'acide hippurique, les pyrazol-5-ones substitués et l'orthoformiate triéthyle dans l'anhydride acétique donnent les N-(3-oxo-1,6-dihydropyranno[2,3-c]pyrazol-5-yl)benzamides (Schéma 1.5). La réaction passe d'abord par la formation du 4-(éthoxyméthylène)-3-substitué-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one.



R₁ = COCH₃, C₆H₅
 R₂ = CH₃, NH₂;
 Ar = C₆H₅, 4-CH₃C₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-ClC₆H₄

Schéma 1.5

Shaabani et coll.⁵⁴ ont développé une réaction multicomposants à base d'isocyanate pour la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles (Schéma 1.6). Ce protocole fournit, pour la première fois, une synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles impliquant des zwitterions générés à partir des dialkyl acétylènedicarboxylates et des isocyanures avec de la 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one. La réaction a efficacement fourni les produits désirés avec de bons rendements sans l'utilisation de catalyseur.

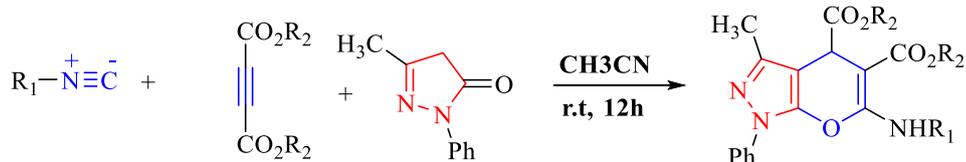


Schéma 1.6

⁵³ Elgemeie, G.H.; Elghandour, A.H.; Hussein, A.M. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3293.

⁵⁴ Shaabani, A.; Sarvary, A., Rezayan A.H.; Keshipour, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 3492.

I.3.3 Synthèse à quatre composants des pyrano [2,3-c]pyrazoles

Les réactions à quatre composants sont apparues comme des méthodes utiles pour générer de nouveaux produits en une seule opération, ce qui est plus avantageux avec une réduction du temps, du travail, des coûts et de la production de déchets. Une grande variété de pyrano[2,3-c]pyrazoles a été obtenue par des réactions à quatre composants avec d'excellents rendements. Le développement d'une telle stratégie était une grande avancée dans la chimie.

En 2008, Vasuki et Kumaravel,⁵⁵ ont décrit que la réaction de l'acétoacétate d'éthyle, d'hydrazine hydratée, le malononitrile et divers aldéhydes, dans l'eau, en présence d'une quantité catalytique de pipéridine, est achevée presque instantanément et forme les 6-amino-3-méthyl-4-aryl/alkyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles (**Schéma 1.7**). Bien que la réaction impliquant le benzaldéhyde ne nécessite pas la présence d'une base, une quantité catalytique de pipéridine et d'eau comme solvant produisait généralement des rendements maximaux comparés aux autres solvants organiques étudiés.

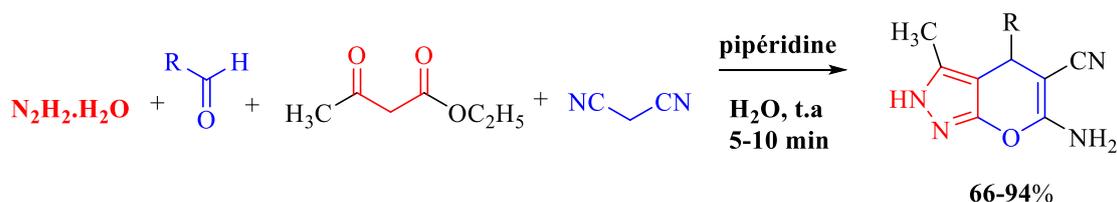


Schéma 1.7

Amine Khodja et coll.,⁵⁶ dans une autre approche, ont étudié l'effet catalytique d'un acide (l'acide phenylboronique), sur la réaction à quatre composants, de l'hydrazine hydratée, l'acétoacétate d'éthyle, d'aldéhydes et du malononitrile, dans un milieu aqueux, chauffé à reflux (**Schéma 1.8**). Les réactions étaient rapides et à haut rendement.

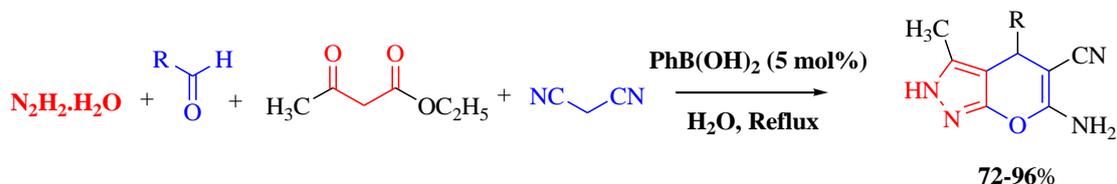


Schéma 1.8

⁵⁵Vasuki, G.; Kumaravel. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5636.

⁵⁶Amine Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Der Pharma Chemica*, **2015**, 8, 175.

Boualia et coll.⁵⁷ ont démontré que le C₈[DABCO]Br, un liquide ionique, était très efficace pour catalyser la synthèse d'une série de dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles, via une réaction multicomposants, d'aldéhydes, d'hydrazine hydratée, le malononitrile et de β-cétoester dans un milieu aqueux. Les dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles correspondants sont obtenus avec de bons rendements. Ils ont d'abord testé plusieurs catalyseurs, DABCO, C₈[DABCO]Br, C₁₀[DABCO]Br et C₁₄[DABCO]Br. Cependant, le C₈[DABCO]Br s'est avéré être le catalyseur de choix pour ce type de réaction (**Schéma 1.9**).

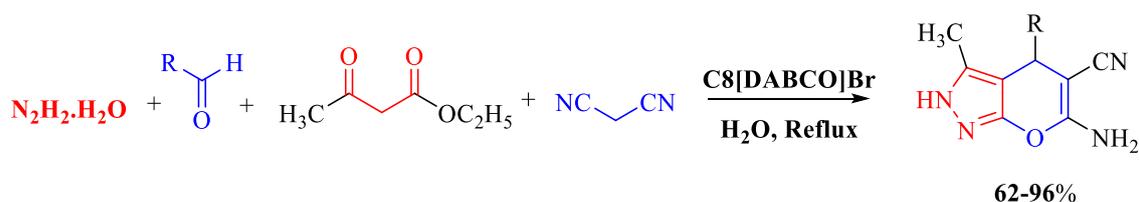


Schéma 1.9

Abd El Aleem et Ali El-Remaily⁵⁸ ont développé une procédure efficace par l'utilisation des nanoparticules magnétiques (Fe₃O₄MNPs) en tant que catalyseur hétérogène. Ces derniers se sont révélés être efficaces pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles, par une réaction RMC, dans l'eau à température ambiante, impliquant la condensation de l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrate d'hydrazine, d'aldéhydes (ou de cétones) et du malononitrile. Les produits étaient attribués aux nanométriques d'environ 16 nm, dans lequel le catalyseur pourrait agir comme un nano-réacteur (**Schéma 1.10**).

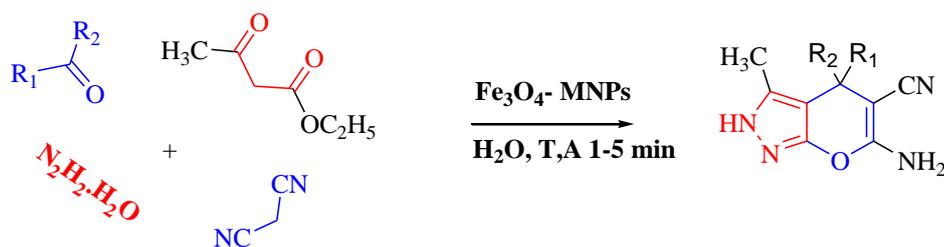


Schéma 1.10

Yang et coll.⁵⁹ ont décrit la synthèse d'une nouvelle série de dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles, sans l'emploi de catalyseur sous irradiation micro-ondes à

⁵⁷Boualia, I.; Benelhadj, S.; Debache, A.; Boulcina. R.; *Der Pharma Chemica*, **2017**, 10, 62.

⁵⁸Abd El Aleem, M.; El-Remaily, A. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 2971.

⁵⁹Yang, X-H.; Zhang, P-H.; Wang, Z-M.; Jing, F.; Zhou, Y-H.; Hu, Y-H. *Ind. Crop. Prod.*, **2014**, 52, 413.

80°C. Des quantités équimoléculaires de l'hydrazine hydratée et un β -cétoster sont placés en premier lieu, pendant 2 minutes, le mlononitrile et l'aldéhyde aromatique sont ajoutés par la suite sur le mélange réactionnel. La réaction a été reconduite dans les mêmes conditions en utilisant plusieurs β -cétosters et aldéhydes, l'utilisation de l'acétoacétate d'éthyle comme β -cétoster et le 4-hydroxy-3,5-diméthoxybenzaldéhyde a favorisé la réaction en donnant un rendement de 95% (**Schéma 1.11**).

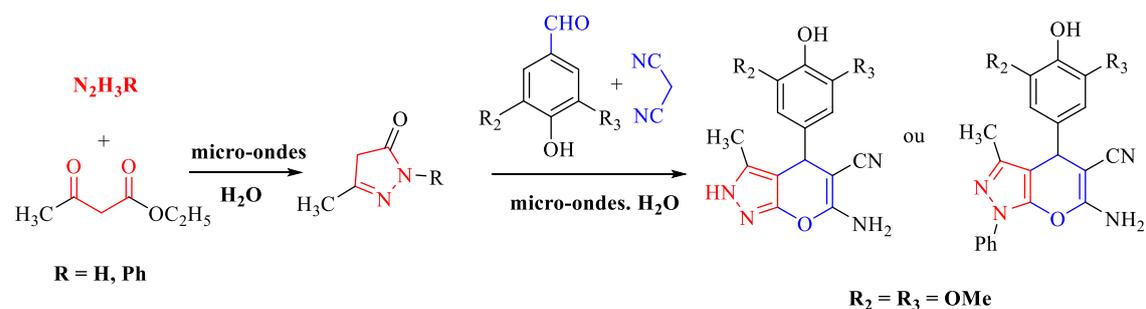


Schéma 1.11

Yi Zoo et coll.⁶⁰ à leur tour ont proposé un travail efficace. En effet, par une réaction multiconposants entre l'hydrazine, un β -cétoster, l'isatine et le malononitrile, sous irradiation ultrasonique, en présence de la pipéridine comme catalyseur, dans l'eau, à température ambiante, ils ont pu décrire la synthèse d'une série de dérivés dihydropyrano[2,3-c]pyrazole, avec des rendements bons à excellents et le temps des réactions est d'une heure. La synthèse a été établie par le processus de chimie GAP (Groupe-Adjoint-Purification) permettant ainsi d'éviter toutes méthodes de purifications traditionnelles, chromatographie ou recristallisation. (**Schéma 1.12**).

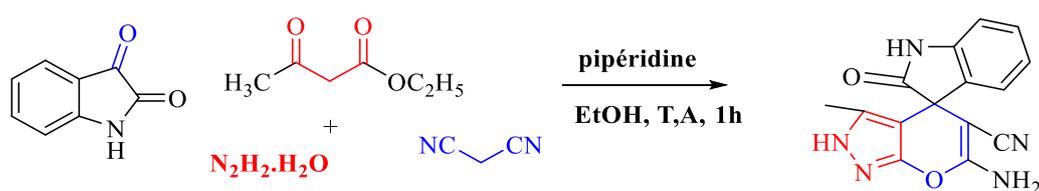


Schéma 1.12

✚ Plusieurs autres méthodes et encore d'autres approches ont été décrites pour la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazole. Dans ce qui suit nous allons proposer notre propre voie d'accès aux pyrano[2,3-c]pyrazoles en étudiant l'effet catalytique d'un nouveau catalyseur sur la synthèse de ces dérivés.

⁶⁰ Zou, Y.; Hu, Y.; Liu, H.; Shi, D. *ACS Comb. Sci.*, **2012**, 14, 38.

I.4 Résultats et discussion

Les dérivés des pyrano[2,3-c]pyrazoles possèdent plusieurs effets thérapeutiques. La littérature a également révélé que ces dérivés ont été utilisés dans la synthèse de nombreux composés hétérocycliques biologiquement actifs. Ces raisons ont favorisé l'étude approfondie de leur synthèse et les chimistes ont donné une grande importance pour le développement de nouvelles méthodes de synthèse et procédures de préparation de ces produits en utilisant une diversité de catalyseurs.⁶¹⁻⁶²

Pour notre part, notre objectif est de développer de nouvelles conditions opératoires pour la préparation des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles, en étudiant pour la première fois, l'effet catalytique du citrate trisodique dihydraté sur leur synthèse, en une seule étape, entre un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle (ou le benzoylacétate d'éthyle), l'hydrazine hydratée (ou la phénylhydrazine) et le malononitrile (**Schéma 1.13**).

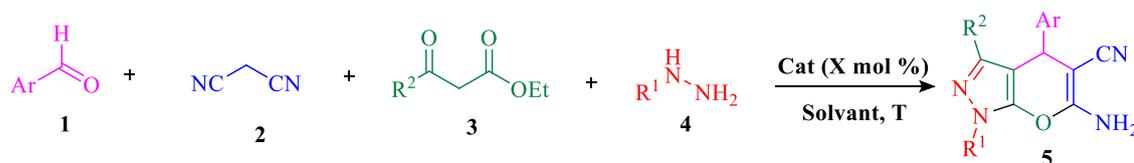
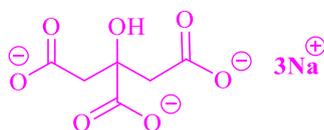


Schéma 1.13

- **Catalyseur** : le citrate trisodique appelé également citrate de sodium est le sel de sodium de l'acide citrique. Préparé par neutralisation de l'acide citrique avec de l'hydroxyde de sodium ou le carbonate de sodium, le citrate trisodique se présente sous forme de cristaux incolores ou poudre cristalline blanche. Il peut être à l'état anhydre ou hydraté par deux moles d'eau pour une mole de citrate de sodium et il est souvent utilisé comme catalyseur dans les synthèses organiques.⁶³⁻⁶⁴



Citrate trisodique

⁶¹Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebhour, O.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett Org Chem.*, **2016**, 13, 85.

⁶²Khurana, J.M.; Nand, B.; Kumar, S. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 405.

⁶³Rikani, A.B.; Setamdideh, D. *Oriental. J. Chem.*, **2016**, 3, 1433.

⁶⁴Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl. Lett.*, **2013**, 3, 145.

I.4.1 Optimisation des conditions opératoires

L'optimisation des conditions opératoires a été effectuée à l'aide de la réaction modèle du benzaldéhyde (2 mmol) avec l'acétoacétate d'éthyle (2 mmol), le malononitrile (2 mmol), l'hydrazine hydratée (2 mmol) et le citrate trisodique dihydraté (10 mol%).

Nous avons entamé notre travail par l'étude de l'effet de la température, plusieurs réactions ont été effectuées à différentes températures (tableau 1, entrées 1-3), dans l'eau comme solvant (5 mL). Selon les résultats obtenus, la meilleure performance correspond à la réaction à reflux (tableau 1.1, entrée 3).

Nous avons ensuite examiné l'effet du solvant par l'exécution de la réaction modèle dans un milieu sans solvant à 80°C, à reflux dans l'éthanol, l'acétonitrile, le dichlorométhane et dans un mélange eau : éthanol (1/1) (tableau 1.1, entrées 4-8) : le meilleur rendement a été observé pour le mélange eau/éthanol (1:1) (tableau 1.1, entrée 6).

Pour terminer l'optimisation, les derniers tests étaient focalisés sur l'effet de la quantité catalytique sur le rendement des produits (calculé en produit isolé), en variant la quantité de 5 à 50 mol% du catalyseur sur la réaction modèle dans un mélange eau/éthanol (1:1) à reflux (tableau 1.1, entrées 9-13). Les résultats ont montré que la quantité de 5% était suffisante pour fournir le meilleur rendement 80% (tableau 1.1, entrée 9). La réaction effectuée sans catalyseur a donné un rendement de 26% seulement (entrée 14).

Ainsi le reflux, un mélange eau/éthanol (1:1) et 5 mol% de catalyseur représentent les conditions optimales pour la préparation des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles, catalysée par le citrate trisodique dihydraté.

Tableau 1.1 : optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	10	3	Ambiante	53
2	H ₂ O	10	0,5	50	22
3	H ₂ O	10	1	Reflux	70
4	-	10	1	80	60
5	EtOH	10	1	Reflux	39
6	EtOH/H ₂ O	10	1	Reflux	76
7	CH ₂ Cl ₂	10	1	Reflux	Des traces
8	CH ₃ CN	10	1	Reflux	Des traces
9	EtOH/H ₂ O	5	1	Reflux	80
10	EtOH/H ₂ O	15	1	Reflux	69
11	EtOH/H ₂ O	20	1	Reflux	76
12	EtOH/H ₂ O	30	1	Reflux	76
13	EtOH/H ₂ O	50	1	Reflux	73
14	EtOH/H ₂ O	0	1	Reflux	26

Aldéhydes / malononitrile/ acetoacétate d'éthyle / hydrazine hydratée : 2/2/2/2

I.4.2 Généralisation de la réaction

Une fois les conditions opératoires optimisées, et à fin de généraliser la réaction et étendre sa méthodologie, nous les avons appliquées à une variété d'aldéhydes aromatiques portant des substituants différents, avec la même procédure (**Schéma 1.14**). Les résultats obtenus sont regroupés dans le **Tableau 1.2**.

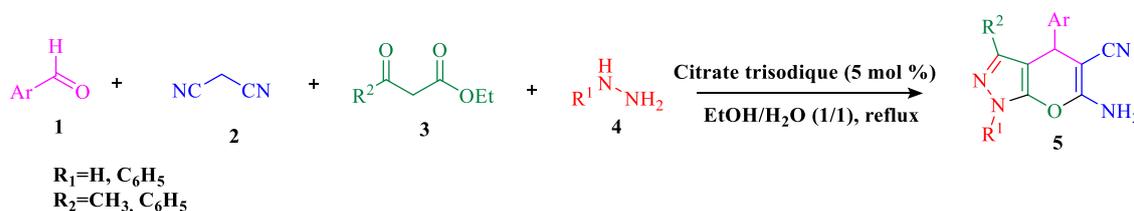
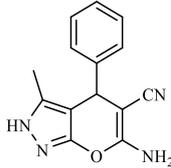
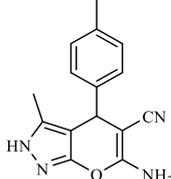
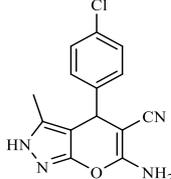
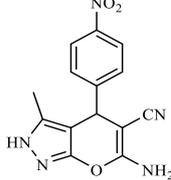
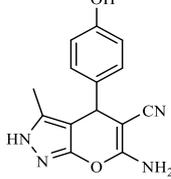
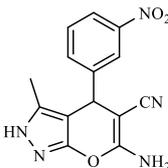
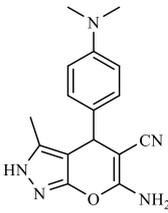
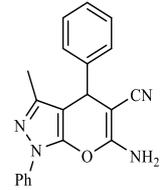
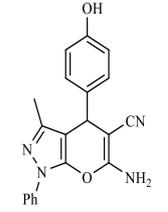
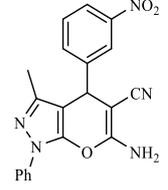
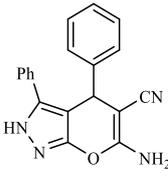
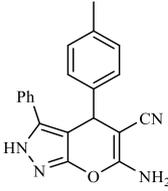


Schéma 1.14

Tableau 1.2 : Synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par le citrate trisodique.

Entrée	Ar	R ₁	R ₂	Temps (h)	Produit	^a Rdt(%)	Tfus °C	
							Mesurée	Rapportée
5a	C ₆ H ₅	H	CH ₃	1		80	246-248	243 ⁶⁵
5b	4-Me-C ₆ H ₄	H	CH ₃	2		62	200-202	196-198 ⁶⁶
5c	4-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	2		73	>270	233-224 ⁴⁵
5d	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	CH ₃	2		81	>250	249 ⁶⁷
5e	4-OH-C ₆ H ₄	H	CH ₃	2		71	225-227	224-226 ⁶⁸

⁶⁵Moeinpour, F.; Khojastechnezhad, A. *Chinese Chem. Lett.*, **2015**, 26, 575.⁶⁶Khurana, J.M.; Chaudhary, A. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2012**, 5, 633-638⁶⁷Moeinpour, F.; Khojastechnezhad, A. *Chinese Chem. Lett.*, **2015**, 26, 575.⁶⁸Khurana, J.M.; Chaudhary, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5, 633.

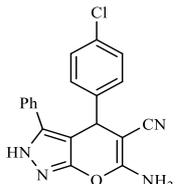
5f	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	CH ₃	2		82	264	232-234 ⁴⁶
5g	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	H	CH ₃	3		84	214- 216	218-220 ⁶⁹
5h	C ₆ H ₅	Ph	CH ₃	2		84	168	167-169 ⁴⁷
5i	4-OH-C ₆ H ₄	Ph	CH ₃	3		87	254	210-212 ⁷⁰
5j	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	Ph	CH ₃	2		94	204	190-191 ⁶⁸
5k	C ₆ H ₅	H	Ph	1,5		50	270	268-270 ⁷¹
5l	4-Me-C ₆ H ₄	H	Ph	3		56	>270	268-2070 ⁷²

⁶⁹Saha, M.; Pal, A.K. *Adv. Nanopart.* **2012**, 1, 61.

⁷⁰Jin, T.-S.; Zhao, R.-Q.; Li, T.-S. *Arkivoc* **2006**, xi, 176.

⁷¹Litvinov, Y.; Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2008**, 58, 2362.

⁷²Zou, Y.; Hu, Y.; Liu, H.; Q, D. Shi. *J. Heterocyclic Chem.*, **2013**, 50, 1174.

5m	4-Cl-C ₆ H ₄	H	Ph	1		72	254-256	254-256 ⁵¹
----	------------------------------------	---	----	---	--	----	---------	-----------------------

Condition de la réaction : aldéhydes 1, malononitrile 2, acetoacétate d'éthyle 3a (ou benzoylacétate d'éthyle 3b), hydrazine hydratée 4a (ou phenylhydrazine 4b) 2/2/2/2, citrate trisodique (5 mol %), dans le reflux de (H₂O/EtOH) (1/1) (5 mL). ^a rendement en produit isolé.

- les rendements montrent que la substitution des aldéhydes par un électrodonneur ou un électroattracteur n'a pas d'effet significatif sur ces derniers, des bons rendements sont obtenus avec des aldéhydes portant des groupements aussi bien électrodonneurs que des électroattracteurs, et les temps des réactions sont relativement courts (1-3h).

🚩 Le mécanisme proposé pour la synthèse des pyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par le citrate trisodique

Un mécanisme de réaction plausible de cette condensation est représenté sur le **Schéma 1.15**. Sur la base de la chimie des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles, il est raisonnable de supposer que le produit obtenu a été formé par une réaction de condensation entre deux intermédiaires, le premier formé entre l'hydrazine et l'acétoacétate d'éthyle qu'il n'est autre que la pyrazolone (1) et le second résultant d'une réaction de Knoevenagel entre l'aldéhyde aromatique et le malononitrile conduisant à un benzylidène (2)⁷³. La formation des deux intermédiaires est rendue facile à l'aide du catalyseur. L'étape suivante consiste en une addition de Michael du groupe méthylène du pyrazolone à un carbone déficient en électrons du benzylidène, ce qui conduit à un intermédiaire (3), conduisant à son tour, par une cyclisation intramoléculaire à l'intermédiaire (4) qui, par tautomérisation, donne le produit final.

⁷³Gein, V.L.; Zamaraeva, T.M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 4525–4528.

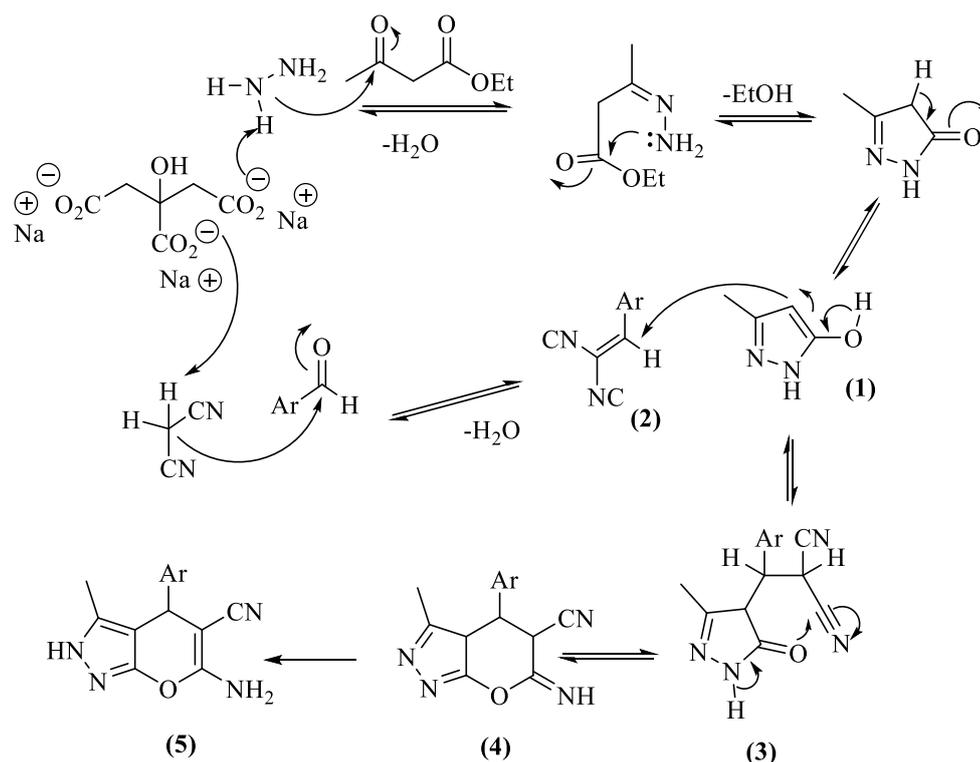


Schéma 1.15 : Mécanisme plausible pour la formation des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par le citrate trisodique

I.4.3 Partie expérimentale

Dans un ballon de 50 mL muni d'un barreau magnétique, on introduit des quantités équimolaires de 2 mmol des réactifs suivants : l'acétoacétate d'éthyle (ou le benzoylacétate d'éthyle), l'hydrazine (ou la phénylhydrazine), le malononitrile et l'aldéhyde avec 5 mol% de citrate trisodique (catalyseur), et un mélange eau/éthanol (1:1) comme solvant (5 mL). Le mélange est porté à reflux sous agitation continue, jusqu'à ce que la réaction soit finie, cette dernière est suivie par CCM, l'éluant utilisé étant l'acétate d'éthyle/ *n*-hexane (1:2).

Après refroidissement, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau glacée et est maintenu sous agitation pendant 10 à 15 min, le solide obtenu est ensuite filtré et lavé à l'aide de l'eau glacée. La purification des produits obtenus est réalisée par recristallisation dans l'éthanol.

I.4.4 Études spectrales générales

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C .

Spectroscopie IR :

Les spectres IR montrent des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels présents dans les pyrano[2,3-c]pyrazoles. Une bande à $3100\text{-}3360\text{ cm}^{-1}$ correspond à l'amine primaire (NH_2), une autre bande à $2170\text{-}2150\text{ cm}^{-1}$ correspond au nitrile ($\text{C}\equiv\text{N}$). Quant à la bande caractéristique du NH, elle est observée à $3360\text{-}3470\text{ cm}^{-1}$. La présence du groupement $\text{C}=\text{N}$ est confirmée par la présence d'un pic à $1630\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$.

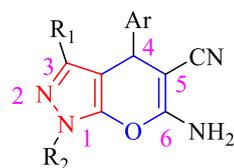
Spectroscopie RMN ^1H :

Les dérivés du dihydropyrano[2,3-c]pyrazole obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par : un singulet dans l'intervalle [11.79-12.76] ppm, correspondant au proton N-H. Un autre singulet dans l'intervalle [6.24-7.23] ppm correspond aux protons de la fonction amine. Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [6.90-8.00] ppm, et le proton $\text{C}_4\text{-H}$ du cycle pyrane est observé sous forme d'un singulet à environ 4.35-7.07 ppm. L'apparition d'un singulet d'intégration 3H dans l'intervalle [1.68-2.37] ppm, est caractéristique du groupement méthyle.

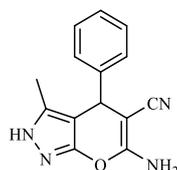
Spectroscopie RMN ^{13}C :

En RMN ^{13}C , les dérivés de la dihydropyrano[2,3-c]pyrazole obtenus ont permis d'observer un signal entre 159.02 et 163.04 ppm, qui correspond au C-NH_2 , un autre signal entre [115.14-120.38] ppm, correspond à la fonction CN, tandis que le carbone lié à la fonction CN apparaît vers 59.22-56.01 ppm. Les signaux observés entre 120.46-149.60 ppm, correspondent aux carbones aromatiques.

🚩 Données spectrales des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés



➤ **6-amino-3-méthyl-4-phényl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5a)**

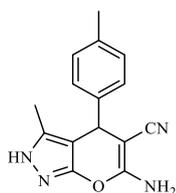


$C_{14}H_{12}N_4O$
 $M = 252,10g.mol^{-1}$
 $T_f = 246-248^{\circ}C$. Rdt=80%

IR (KBr, cm^{-1}): $V_{max} = 3367$ (NH); 3170 (NH₂); 2191(C≡N); 1647 (C=C); 1600 (C=N); 1396 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz):** 1.77(s, 3H, CH₃); 4.44 (s, 1H, CH); 6.64 (s, 2H, NH₂); 7.13-7.3 (m, 5H_{Ar}); 11.98 (s, 1H, NH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz): 8.3 (CH₃); 35.0 (C4); 56.0 (C-CN); 95.9 (C-pyrane); 119.3 (CN); 125.1 (C4'); 125.9 (C3', C5'); 126.7 (C2', C6'); 134.0 (C1'); 142.6 (C3); 153.3 (C-O); 159.3 (C-NH₂).

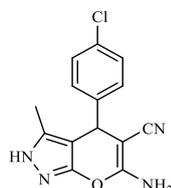
➤ **6-amino-3-méthyl-4(4-méthylphényl)-2, 4-dihydropyrano[2, 3-c]pyrazole carbonitrile (5b)**



$C_{15}H_{14}N_4O$
 $M = 266,30g.mol^{-1}$
 $T_f = 200-202^{\circ}C$. Rdt=62%

IR (KBr, cm^{-1}): $V_{max} = 3406$ (NH); 3193 (NH₂); 2191 (C≡N); 1643 (C=C); 1604 (C=N); 1392 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250.13 MHz) :** 1.68 (s, 3H, CH₃); 2.24 (s, 3H, CH₃); 4.35 (s, 1H, CH); 6.64 (s, 2H, NH₂); 7.18 (m, 4H_{Ar}); 11.80 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 9.9 (CH₃); 20.8 (CH₃-Ar); 36.2 (C4); 58.9 (C-CN); 98.0 (C-pyrane); 120.1 (CN); 121.5 (C4'); 128.0 (C3', C5'); 129.6 (C2',C6'); 136.7 (C1'); 141. (C3); 155.8 (C-O); 161.5 (C-NH₂).

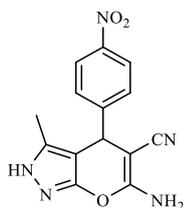
➤ **6-amino-4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -
5- carbonitrile (5c)**



$C_{14}H_{11}ClN_4O$
 $M = 286,72 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
 $T_f = 236-238^\circ\text{C}$. Rdt=73%

IR (KBr, cm^{-1}) : $V_{\text{max}} = 3433$ (NH) ; 3328 (NH₂) ; 2183 (C≡N) ; 1658 (C=C) ; 1608 (C=N) ; 1392 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz)**: 1.77 (s, 3H, CH₃); 4.52 (s, 1H, CH); 6.57 (s, 2H, NH₂); 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H); 7.22 (d, $J = 8.4$, 2H); 11.93 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)**: 9.8 (CH₃); 35.9 (C4); 57.4 (C-CN); 96.8 (C-pyrane); 120.6 (CN); 128.2 (C3', C5'); 129.0 (C2', C6'), 131.7 (C4'), 135.7 (C1'); 142.6 (C3); 154.7 (C-O); 160.7 (C-NH₂).

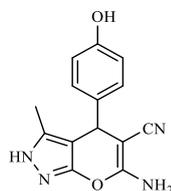
➤ **6-amino-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-
Carbonitrile (5d)**



$C_{14}H_{11}N_5O_3$
 $M = 297,27 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
 $T_f = 250-252^\circ\text{C}$. Rdt=81%

IR (KBr, cm^{-1}): $V_{\text{max}} = 3413$ (NH); 3124 (NH₂); 2194 (C≡N); 1643 (C=C); 1600 (C=N); 1396 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz)**: 1.79 (s, 3H, CH₃); 4.74 (s, 1H, CH); 6.88 (s, 2H, NH₂); 7.44 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); 8.14 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H); 12.11 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)** : 9.7 (CH₃) ; 36.1 (C4); 56.0 (C-CN); 96.2 (C-pyrane); 120.3 (CN); 123.6 (C3', C5') ; 128.6 (C2', C6'), 135.6 (C1') ; 146.3 (C4'); 151.7 (C-O); 161.0 (C-NH₂).

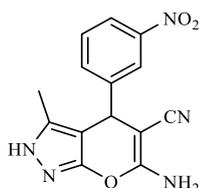
➤ **6-amino-4-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-1,4-dihydropyrano
[2,3c]pyrazole- 5- carbonitrile (5e)**



$C_{14}H_{12}N_4O_2$
 $M = 268,28g.mol^{-1}$
 $T_f = 225-227^\circ C. Rdt = 71\%$

IR (KBr, cm^{-1}) : $V_{max} = 3309$ (NH) ; 3240 (NH₂) ; 3136 (O-H) ; 2175 (C≡N) ; 1647 (C=C) ; 1600 (C=N) ; 1265 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz)** : 1.71 (s, 3H, CH₃) ; 4.42 (s, 1H, C4-H) ; 6.52 (s, 2H, NH₂) ; 6.67 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H_{Ar}) ; 6.93 (d, $J = 8.3$, 2H_{Ar}) ; 9.17 (s, 1H, OH) ; 11.92 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)** : 9.8 (CH₃) ; 35.7 (C4) ; 58.2 (C-CN) ; 97.9 (C-pyrane) ; 120.9 (CN) ; 115.0 (C3', C5') ; 128.3 (C1') ; 134.5 (C2', C6') ; 154.8 (C4') ; 135.6 (C3) ; 156.0 (C-O) ; 160.6 (C-NH₂).

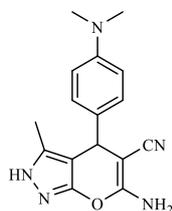
➤ **6-amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-
Carbonitrile (5f)**



$C_{14}H_{11}N_5O_3$
 $M = 297,27g.mol^{-1}$
 $T_f = 235-236^\circ C. Rdt = 82\%$

IR (KBr, cm^{-1}) : $V_{max} = 3456$ (NH) ; 3228 (NH₂) ; 2191 (C≡N) ; 1654 (C=C) ; 1593 (C=N) ; 1392 (C-N) ; 1527 (Ar-NO₂). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz)** : 1.70 (s, 3H, CH₃) ; 4.69 (s, 1H, CH) ; 6.53 (s, 2H, NH₂) ; 8.05-7.095 (m, 2H_{Ar}) ; 7.55-7.42 (m, 2H_{Ar}) ; 11.00 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)** : 9.8 (CH₃) ; 36,1 (C4) ; 56.8 (C-CN) ; 96.1 (C-pyrane) ; 119.2 (CN) ; 120.4 (C4') ; 121.9 (C3') ; 129.4 (C6') ; 133.9 (C2') ; 135.8 (C1') ; 146.1 (C3) ; 147.8 (C5') ; 154.7 (C-O) ; 160.9 (C-NH₂).

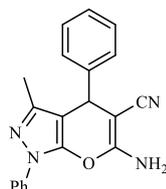
➤ **6-amino-4-(4-diméthylaminophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -5- carbonitrile (5g)**



$C_{16}H_{17}N_5O$
 $M=295,35g.mol^{-1}$
 $T_f=214-216^{\circ}C$. Rdt=84%

IR (KBr, cm^{-1}) : V_{max} = 3390 (NH); 3174 (NH₂); 2187 (C≡N); 1604 (C=N); 1392 (C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz)** : 1.78 (s, 3H, CH₃); 2.86 (s, 6H, 2CH₃); 4.40 (s, 1H, CH); 6.24 (s, 2H, NH₂); 6.60 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 6.98 (d, 2H, $J=8,6$ Hz); 11.78 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)**: 9.7 (CH₃); 35.4 (C4); 40.1 (N-CH₃); 58.6 (C-CN) ; 97.7(c-pyrane); 111.9 (CN) ; 120.8 (C3', C5'); 127.8 (C1'); 131.5 (C2', C6'); 135.4 (C3); 148.9 (C4'); 154.7 (C-O); 160.3 (C-NH₂).

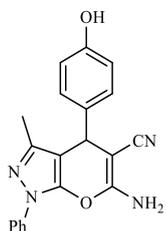
➤ **6-amino-3-méthyl-1,4-diphényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5- carbonitrile (5h)**



$C_{20}H_{16}N_4O$
 $M=328,38g.mol^{-1}$
 $T_f=162-164^{\circ}C$. Rdt=84%

IR (KBr, cm^{-1}): V_{max} : 3321 (N-H); 3205 (NH₂); 2194 (C≡N); 1589 (C=N); 1658 (C=C); 1446 (C=C); 1261(C-N). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz)**: 1.78 (s, 3H, CH₃); 4.60 (s, 1H, C4-H); 7.01 (s, 2H, NH₂); 7.24-7.79 (m, 10H_{Ar}). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz)**: 12.6(CH₃) ; 37.0 (C4); 58.4 (C-CN); 98.3(C-pyrane); 119.9(CN) ; 120.4(C2',C6') ; 125.8(C4',C4'') ; 126.9(C3'', C5'') ; 127.6(C2'',C6'') ; 128.3(C3', C5') ; 128.5(C1'') ; 137.5(C1'') ; 143.8(C1') ; 143.3(C3) ; 145.3(C-O) ; 159.3(C-NH₂).

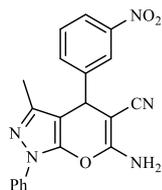
➤ **6-amino-4-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-2-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -5- carbonitrile (5i)**



$C_{20}H_{16}N_4O_2$
 $M=344,37g.mol^{-1}$
 $T_f=214-216^{\circ}C$. Rdt=87%

IR (KBr, cm^{-1}): V_{max} = 3398 (NH); 3136 (NH₂); 2175 (C≡N); 1600 (C=N); 1400 (C-N); 1504 (C=C). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz):** 1.79 (s, 3H, CH₃); 4.48 (s, 1H, CH); 6.70 (d, J = 8.3Hz, 2H); 6.82 (s, 2H, NH₂); 7.0 (d, J = 8,3 Hz, 2H); 7.20 (t, J = 7.2Hz, 1H); 7.41 (t, J = 8.0Hz, 2H); 7.75 (d, J = 7,8 Hz, 2H); 9.22 (s, 1H, OH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 12.6 (CH₃); 36.2 (C4); 59.2 (C-CN); 98.7 (C-pyrane); 115.1 (CN); 119.9 (C3'', C5''); 120.1 (C2', C6'); 125.7 (C4'); 133.5 (C3', C5'); 128,5 (C3); 128.9 (C2'', C6''); 137.5 (C1'); 143.7 (C1''); 145.4 (C-O); 156.2 (C-OH); 159.1 (C-NH₂).

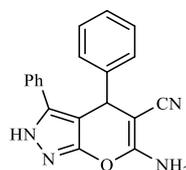
➤ **6-amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5j)**



$C_{20}H_{15}N_5O_3$
 $M=373,37g.mol^{-1}$
 $T_f=202-204^{\circ}C$. Rdt=94%

IR (KBr, cm^{-1}) : V_{max} : 3298 (N-H); 3228 (NH₂) 2191 (C≡N); 1589 (C=N); 1257(C-N); 1118 (C-O-C); 1346-1446 (NO₂). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz):** 1.79 (s, 3H, CH₃); 4.96 (s, 1H, CH); 7.25-7.54 (m, 5H_{Ar}); 7.62-7.80 (m, 4H_{Ar}); 8.14 (s, 2H, NH₂). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 12.8 (CH₃); 36.4 (C4); 57.3 (C-CN); 97.9 (C-pyrane); 117.3 (CN); 120.1 (C4'); 120.4 (C5'); 122.4 (C2'', C6''); 126.6 (C4''); 129,3 (C3'', C5''); 129.6 (C2'); 135.0 (C6'); 137.6 (C1''); 144.2 (C1'); 146.1 (C3); 146.2 (C3'); 148.2 (C-O); 160.0 (C-NH₂).

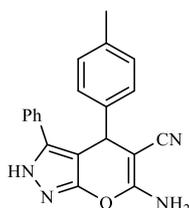
➤ **6-amino-3,4-diphényl -2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -5- carbonitrile (5k)**



C₁₉H₁₄N₄O
M=314,35g.mol⁻¹
T_f=268-270°C. Rdt=50%

IR (KBr, cm⁻¹): V_{max}= 3433 (NH); 3105 (NH₂); 2198 (C≡N); 1789 (C=C); 1596 (C=N); 1400(C-N); 1064(C-O-C). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz):** 4.82 (s, 1H, CH); 6.59 (s, 2H, NH₂); 7.11-7.32 (m, 10H); 12.76 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 37.2 (C4); 58.7 (C-CN) ; 97.1 (C-pyrane); 119.3 (CN); 120.6 (C4'); 126.5 (C2'',C6''); 126.6 (C3', C5'); 127.2 (C4'); 128.0 (C2', C6'); 128.3 (C3'', C5''); 128.7 (C1''); 138.0 (C1'); 144.4 (C3); 156.1 (C-O); 160.1 (C-NH₂).

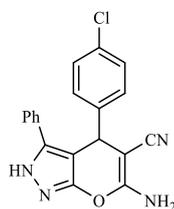
➤ **6-amino-4-(4-méthylphényl)-3-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -5-carbonitrile (5l)**



C₂₀H₁₆N₄O
M=328,38g.mol⁻¹
T_f=268-270°C. Rdt=56%

IR (KBr, cm⁻¹): V_{max} = 3390 (NH); 3217 (NH₂); 2198 (C≡N); 1600 (C=N); 1396 (C-N); 1492 (C=C). **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz):** 2.11 (s, 3H, CH₃); 4.78 (s, 1H, CH); 6.55 (s, 2H, NH₂); 6.98 (s, 5H) ; 7.25 (d, J = 7.0Hz, 2H); 7.42 (d, J = 7.0Hz, 2H); 12.67 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 19.2(CH₃); 35.4 (C4); 57.4 (C-CN); 95.9 (C-pyrane); 119.3 (CN); 124.6 (C3',C5'); 125.6 (C2'',C6''); 126.6 (C4''); 126.9 (C2',C6'); 127.3 (C3'',C5''); 127.4 (C1'); 134.2 (C1''); 136.4 (C4'); 140.1 (C3); 154.7 (C-O); 158.6 (C-NH₂).

➤ **6-amino-4-(4-chlorophényl)-3-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3c]pyrazole -
5-carbonitrile (5m)**



C₁₉H₁₃ClN₄O
M=348,79g.mol⁻¹
T_f=254-256°C. Rdt=72%

IR (KBr, cm⁻¹): V_{max} = 3436; 2148; 1624; 1481; 1280; 1157; 817. **RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250,13 MHz):** 4.90 (s, 1H, CH); 6.78 (s, 2H, NH₂); 7.16 (m, 5H_{Ar}); 7.46 (d, *J* = 7.2Hz, 2H); 7.83 (d, *J* = 7.2Hz, 2H); 12.89 (s, 1H, NH). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 62,5 MHz):** 25.2 (C4); 59.4 (C-CN); 110.4 (C-pyrane); 115.9 (CN); 123.3 (C3',C5'); 126.6 (C2'',C6''); 128.6 (C4''); 129.6 (C3'',C5''); 130.9 (C2',C6'); 131.3 (C4'); 133.1 (C1'); 134.4 (C1''); 141.2 (C3); 162.4 (C-O); 176.1 (C-NH₂).

I.5 Conclusion

Nous avons mis au point une nouvelle procédure hautement efficace pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles par une réaction à quatre composants entre les aldéhydes aromatiques, le malononitrile, l'acétoacétate d'éthyle (ou le benzoylacétate d'éthyle) et l'hydrazine hydratée (ou la phénylhydrazine) catalysée pour la première fois par le citrate trisodique, un catalyseur peu coûteux, commercialement disponible, facilement manipulable et respectueux de l'environnement. Il est à noter que le catalyseur utilisé est un additif alimentaire est donc bénin pour l'homme et la nature.

Les avantages significatifs de cette procédure sont : la simplicité opérationnelle, la manipulation facile du catalyseur, une sécurité accrue et le respect de l'environnement à un moment où la sauve garde de la planète devient un problème mondial majeur.

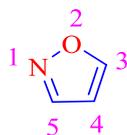
Tous les pyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C ainsi que par leurs points de fusion.

Partie II

*Étude de l'effet catalytique de K_2CO_3 et du PPTS sur
la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-
ones*

II.1 Introduction

L'isoxazole est un composé cyclique à cinq chaînons contenant un atome d'azote et un atome d'oxygène dans les positions 1 et 2.⁷⁴



Isoxazole

La chimie d'isoxazole est associée au nom de Ludwig Claisen,⁷⁵ qui a reconnu en 1888 la structure cyclique du produit 3-méthyl-5-phénylisoxazole, que Ceresole,⁷⁶ avait obtenu en 1884 par l'action de l'hydroxylamine sur la benzoylacétone, faisant avancer l'hypothèse qu'il pourrait contenir le cycle à cinq chaînons C₃NO. En premier lieu, Claisen a suggéré le nom de monoazole, qui a par la suite été modifié par Hantzsch,⁷⁷ au nom isoxazole, de l'isomère déjà connu l'oxazole.

Claisen a découvert également l'isoxazole monosubstitué en étudiant l'action de l'hydroxylamine sur le benzoylacétaldéhyde et l'acétoacétaldéhyde.⁷⁸ En 1891, il a publié son papier classique "Ueber Isoxazole",⁷⁹ dans lequel a été rapporté l'aperçu fondamental de la chimie de l'isoxazole.

Dans la même année de la découverte de l'isoxazole par Claisen en 1888, Dunstan et Dymond,⁸⁰ ont rapporté une autre synthèse du cycle isoxazole, en chauffant le nitroéthane avec des alcalis aqueux, ils ont pu isoler une base liquide à laquelle ils ont attribué la structure de 3,4,5 triméthylisoxazole, après avoir démontré qu'elle était différente de l'isomère déjà connu, le triméthylloxazole.

En 1899 Hill et Torrey,⁸¹ ont préparé un dérivé simple, le nitroisoxazole, à partir du nitromalondialdéhyde et l'hydroxylamine. En 1903 Claisen⁸² a synthétisé une

⁷⁴Nigam, N.; Joshi Y.C. *Textbook of Heterocyclic Chemistry, DE Gruyter*. **2003**, 9, 405.

⁷⁵Claisen. L.; Lowmann. *Ber.* **1888**, 21, 1150.

⁷⁶Ceresole, M. *Ber.*, **1884**, 17, 812.

⁷⁷Hantzsch. A.R. *Ann.*, **1888**, 1, 249.

⁷⁸ (a)Claisen, L. *Stock, Ber.* **1891**, 24, 130. (b)Claisen, L.; Hori. *Ber.*, **1891**, 24, 139.

⁷⁹Claisen, L. *Ber.* **1891**, 24, 3900.

⁸⁰Dunstan, W.R.; Dymond, T.S. *Proc. Roy.*, **1888**, 17.

⁸¹Hill, H.B.; Torrey, J. *J. Am. Chem. SOC.*, **1899**, 22, 89.

⁸²Claisen, L. *Ber.*, **1903**, 36, 3665.

nouvelle série d'isoxazoles à partir d'acétaldéhyde propargylique et l'hydroxylamine. En prolongeant cette réaction à d'autres aldéhydes et cétones acétyléniques, Moureu et coll.⁸³ ont réussi la synthèse d'un certain nombre d'homologues.

La chimie de l'isoxazole continuait à se développer au cours des années suivantes. Ainsi, Wieland⁸⁴ a développé une nouvelle voie par l'action des nitreux acides sur les aldéhydes éthyléniques et les cétones. Schmidt,⁸⁵ de sa part, a utilisé les acides nitriques et les dérivés γ -dicarbonylés. En outre, une très importante contribution au développement de la chimie de l'isoxazole est intervenue entre 1929-1946 de la part de Quilico et coll.⁸⁶ qui ont développé la synthèse des systèmes cycliques à partir de l'oxyde de nitrile et les composés insaturés. Les composés d'isoxazole jadis difficilement préparés, sont désormais facilement accessibles à partir de l'alcool propargylique commercialisé, ou le malondialdéhyde bis-diacétal.⁸⁷

Dans les premiers temps, aucun produit naturel contenant le cycle de l'isoxazole n'était connu, à l'exception possible du glycoside hiptagin, isolé en 1920 par Gorter⁸⁸. En 1955 Buhs, Hidy, et coll.⁸⁹ ont isolé un antibiotique, la cyclosérine (ou oxamycine) et ils ont démontré qu'il s'agissait de la D-4-aminoisoxazolidone.

La reconnaissance de l'activité pharmacologique de certains dérivés d'isoxazole, tels que les dialkylamides d'acides isoxazolecarboxyliques, utilisés comme analeptiques, et les sulfamides d'aminoisoxazoles, a contribué au développement de la chimie de l'isoxazole. Et c'est après ces découvertes que l'isoxazole a attiré l'intention des chimistes comme molécule à intérêt biologique.

⁸³Moureu, C.H.; Brachin, M. *Compt. Rend.* **1903**, 137, 795; *Compt. rend.* **1094**, 138, 1339.

⁸⁴Wieland, H. *Ann.* **1903**, 328, 160, 195, 243, 245.

⁸⁵Schmidt, J.; Widmann, K.T. *Ber.* **1869**, 41, 1252; *Ber.* **1909**, 42, 1869.

⁸⁶(a) Quilico, A.; Speroni, J. *Gazz. chim. ital.* **1946**, 76, 148. (b) Quilico, A.; Speroni, J. *Gazz. chim. ital.* **1939**, 69, 508. (c) Quilico, A.; Fusco, R. *Rmd. ist. lombardo sci.* **1936**, 2 69, 439. (d) Quilico, A.; Simonetta, M. *Gazz. chim. ital.* **1964**, 76, 200.

⁸⁷Justoni, B.; Pessina, R. *Gazz. chim. ital.* **1955**, 85, 34.

⁸⁸Gorter, B.; Jard, B. *Chem. Zenfr.* **1920**, 3 2, 187.

⁸⁹(a) Buhs, R.P.; Putter, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2344; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2346. (b) Hidy, P.H.; Hodge, E.B. *J. Am. Chem. Soc.*, **1955**, 77, 2345.

Un autre composé dérivé de l'isoxazole, analogue des pyrazolones, connu sous le nom de l'isoxazolone, dont la découverte revient également à Claisen, qui a obtenu la 3-phénylisoxazolone en traitant l'ester benzoylacétique avec de l'hydroxylamine.⁹⁰ Dans la même année, Hantzsch a étudié cette réaction et a trouvé que les esters cétoniques, lorsqu'ils sont traités avec de l'hydroxylamine, ne forment pas d'oximes mais conduisent aux isoxazolones.⁹¹

Les composés hétérocycliques contenant un atome d'azote et un atome d'oxygène dans leur cycle sont considérés comme une classe importante dans la chimie médicinale en raison de leur diversité d'applications biologiques. Par conséquent, les dérivés d'isoxazoles sont des composés hétérocycliques importants avec une large gamme d'activités biologiques.

II.2 Activités biologiques

Les hétérocycles contenant un groupement isoxazole sont classés parmi les blocs de construction synthétiques utiles et privilégiés en chimie médicinale,⁹² montrant une variété d'activités biologiques telles que : antimicrobienne⁹³, antioxydante⁹⁴, antiinflammatoire⁹⁵, antifongique⁹⁶, analgésique⁹⁷ et encore :

II.2.1 Activité inhibitrice de la Protéine tyrosine phosphatase

Des dérivés de l'isoxazolone ont été préparés par Bhooshan Kafle et Hyeongjin Cho,⁹⁸ par condensation d'un aldéhyde aromatique et un précurseur d'isoxazolone, à 65°C pendant 4h sans réactifs supplémentaires ou catalyseurs. Certains de ces dérivés ont montré une activité inhibitrice de la protéine tyrosine phosphatase 1B. Le composé

⁹⁰ Claisen, L.; Zedel, W. *Ber.* **1891**, 24, 142.

⁹¹ Hantzsch, A.R. *Ber.* **1891**, 24, 495.

⁹² Baraldi, P.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G.P.; Simoni, D. *Synthesis.* **1987**, 10, 857.

⁹³(a) Prashanthi, A.; Kiranmai, K.; Subha shini, N.J.P. *Spectrochim. Acta A*, **2008**, 70, 30. (b) Changtam, C.; Hongmanee, P.; Suksamrarn, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4446.

⁹⁴(a) Padmaja, A.; Rajasekhar, C.; Muranikrishna, A.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5034. (b) Padmaja, A.; Payani, T.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4557.

⁹⁵ Karabasanakouda, T.; Adhikari, A.V.; Girisha, M. *Indian J. Chem.* **2009**, 48B, 430.

⁹⁶ Santos, M.M.; Faria, N.; Iley, J.; Coles, S.J.; Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 193.

⁹⁷ Kano, H.; Adachi, I.; Kido, R.; Hirose, K.J. *Med. Chem.* **1967**, 10, 411.

⁹⁸ Kafle, B.; Cho, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 275.

1.15 était identifié comme le plus puissant inhibiteur de la PTP1B, sa valeur de IC_{50} était de $0,7 \mu M$. (**Figure 1.5**).

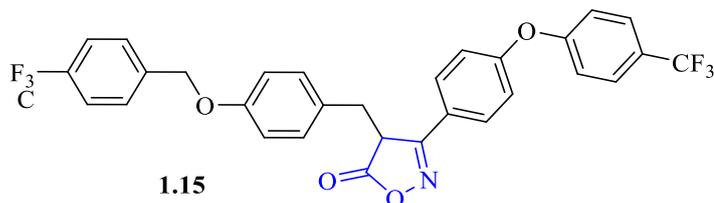


Figure 1.5

II.2.2 Activité anti leishmania

De nouveaux isoxazoles contenant des hétérorétinoïdes et leurs dérivés amides ont été synthétisés par Suryawanshi et coll.⁹⁹ dans le but d'évaluer leur activité antileishmanienne contre *leishmania donovani* chez les hamsters. Les composés **1.16**, **1.17**, **1.18** et **1.19** synthétisés ont pu inhiber 70-76% de la croissance des parasites à 50 mg.kg^{-1} pendant 5 jours, se montrant ainsi comme agents antileishmaniens potentiels (**Figure 1.6**).

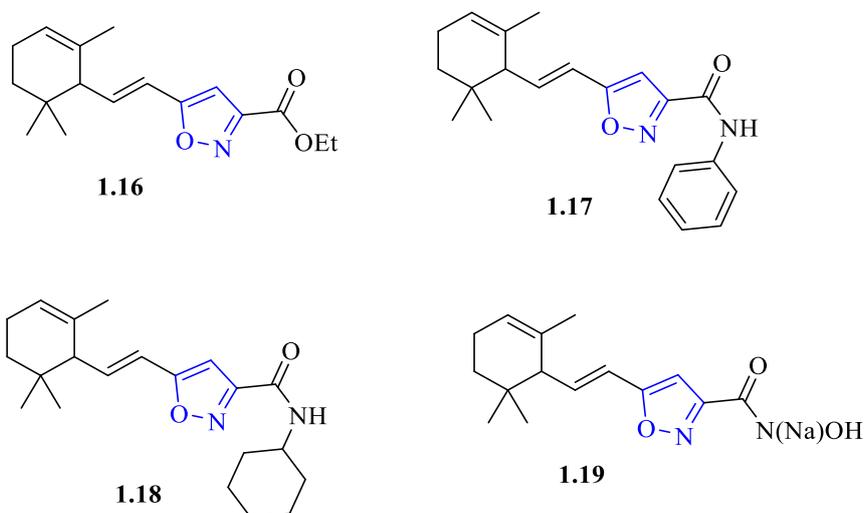


Figure 1.6

II.2.3 Activité antiplaquettaire :

Chu-Biao et coll.¹⁰⁰ ont synthétisé une série d'isoxazoles de la glycoprotéine en remplacement le noyau de benzamide par un isoxazolecarboxamide, ce remplacement

⁹⁹Suryawanshi, S.N.; Tiwari, A.; Chandra, N.; Gupta, R.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 6559.

¹⁰⁰Xue, C.B.; Roderick, J.; Olson, R.E.; DeGrado, D.F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3499.

a entraîné une amélioration de l'activité *in vivo* des composés et le composé **1.20** s'est révélé être le plus puissant (**Figure 1.7**).

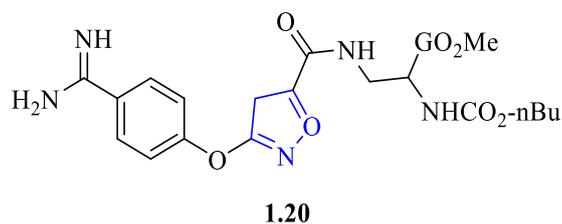


Figure 1.7

II.2.4 Activité anticancéreuse

Une nouvelle série de dérivés d'isoxazole, (N-phényl-5-carboxamidylisoxazoles), a été étudiée par Shaw et coll.¹⁰¹ pour son activité anticancéreuse avec une sélectivité de tumeur solide. Six (06) composés de N-phényl-5-carboxamidylisoxazoles ont été synthétisés et évalués par l'essai de diffusion sur disque *in vitro* et la détermination de la cytotoxicité IC₅₀. Après investigations, les résultats ont montré que l'un des dérivés, le composé 3, N-(4-chlorophényl)-5-carboxamidylisoxazole **1.21**, était le plus actif contre les cellules tumorales du colon murin 38 et CT-26, avec une IC₅₀ = 2,5µg/L pour les deux lignées cellulaires (**Figure 1.8**).

Poma et coll.¹⁰² ont examiné les effets de la curcumine et de son analogue de l'isoxazole **1.22**, sur la lignée cellulaire du cancer du sein MCF-7 et sur son variant MCF-7R, multi-résistant aux médicaments. L'analogue de l'isoxazole **1.22** a montré des activités antitumorales et moléculaires puissantes dans les cellules tumorales parentales. Ce dernier produit une inhibition directe significativement plus élevée de l'activité catalytique de la COX-2 que la curcumine (**Figure 1.8**).

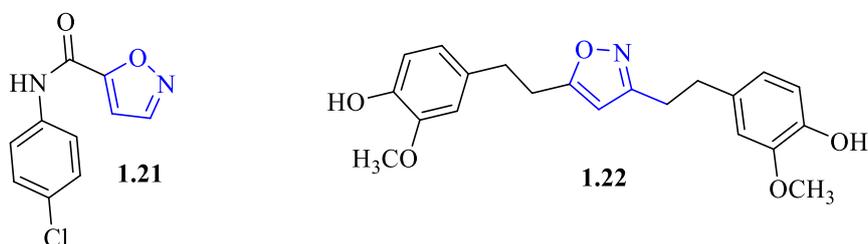


Figure 1.8

¹⁰¹Shaw, J.; Chen, B.; Bourgault, J.P.; Jiang, H.; Narendra, K.; Jayshree, M.; Frederick, A.V.; Joe, M.; Kevin, B.; Halina, P.; Matthew, E.; Peter, R.A. *Am. J. Biomed. Sci.*, **2012**, 4, 14.

¹⁰²Paola, P.; Monica, N.; Manuela, L.; Annamaria, M.; Valeria, C.; Alessandra, A.; D'Alessandro, N. *Int. J. mol. med.* **2007**, 20, 329.

II.2.5 Activité antituberculeuse

Mao et coll.¹⁰³ ont rapporté que l'ester éthylique de l'acide 5-(2,8-bis(trifluorométhyl)quinoléin-4-yloxyméthyl)isoxazole-3-carboxylique **1.22** avait une excellente activité antituberculeuse contre la réplication et la non-réplication tuberculeuse microbienne, avec une concentration d'inhibition minimale (CIM) de 0,9 μM et 12,2 μM respectivement. (**Figure 1.9**).

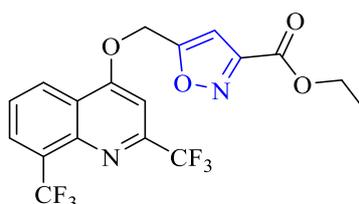


Figure 1.9

- ✚ L'isoxazole est considéré comme un fragment utile en synthèse organique. Il a été efficacement transformé en diverses classes de molécules importantes sur le plan médical, et en raison de son large gamme d'activités biologiques et diverses applications, il a attiré un intérêt considérable pour le développement d'approches synthétiques innovantes pour ce genre de molécules.

¹⁰³ Mao, J.; Yuan, H.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1263.

II.3 Méthodes de synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones

L'exploitation des molécules avec des fonctionnalités différentes pour la synthèse d'hétérocycles est une contribution intéressante dans la chimie des hétérocycles. Et, grâce à l'intérêt suscité par les isoxazolones, plusieurs conditions réactionnelles et méthodes de synthèses ont été mises au point pour l'accès à ces derniers.

Les premiers dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones ont été synthétisés en deux étapes consécutives, impliquant la réaction de l'acétoacétate d'éthyle avec le chlorure d'hydroxylamine pour donner le 3-méthyl-isoxazole-5(4H)-ones, suivie d'une condensation de Knoevenagel avec des aldéhydes aromatiques.¹⁰⁴⁻¹⁰⁵

Kafle et coll.¹⁰⁶ ont réalisé une autre approche en deux étapes pour la synthèse des isoxazolones, par condensation des solutions d'isopropanol d'un arylaldéhyde et un précurseur d'isoxazolone, dans un tube, chauffé à 65 °C pendant 4 h sans réactifs supplémentaires ou catalyseurs (**Schéma 1.13**).

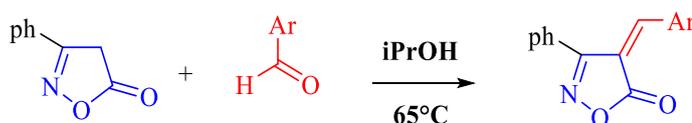


Schéma 1.13

Toutefois, la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones la plus décrite dans la littérature récente est la réaction de polycondensation entre l'acétoacétate d'éthyle ou le benzoylacétate d'éthyle, le chlorure d'hydroxylamine et les aldéhydes aromatiques ou hétéro-aromatiques via une réaction multicomposants.¹⁰⁷

Zhang et coll.¹⁰⁸ ont rapporté la première synthèse à trois composants des 3-méthyl-4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, par une réaction de polycondensation entre un aldéhyde aromatique, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorhydrate d'hydroxylamine, catalysée par la pyridine au reflux de l'éthanol (**Schéma 1.14**).

¹⁰⁴Cocivera, M.; Emo, A.; Chen, H.E.; Vaish, S.G. *Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7362.

¹⁰⁵Villemin, D.; Martin, B.; Garrigues, B. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2251.

¹⁰⁶Kafle, B.; Cho, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 275.

¹⁰⁷Kiyani, H.; Jabbari, M.; Mosallanezhad, A. *Jordan J. Chem.* **2014**, 4, 279.

¹⁰⁸Zhang, Y.Q.; Ma, J.J.; Wang, C.; Li, J.C.; Zhang, D.N. *Chin. J. Org. Chem.*, **2008**, 28, 141.

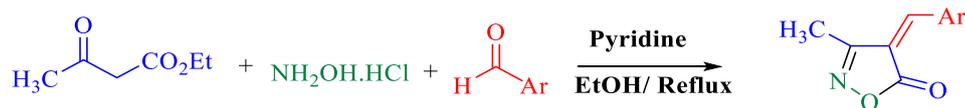


Schéma 1.14

Amine Khodja et al.¹⁰⁹ à leur tour, ont rapporté une autre voie d'accès aux 4-arylidène-3-méthylisoxazol-5(4H)-ones, via une réaction à trois composants, utilisant le dihydrogénosulfate de sodium comme catalyseur dans des conditions sans solvant. (Schéma 1.15). Les produits synthétisés sont obtenus avec des rendements élevés et des temps de réaction courts.

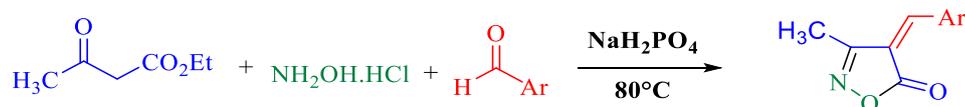


Schéma 1.15

Dans une autre approche, et en remplaçant l'acetoacétate d'éthyle par du benzoylacétate d'éthyle, Keyume Ablajan et Hainimu Xiamuxi,¹¹⁰ ont synthétisé une série des 4-arylidène-3-phénylisoxazol-5-ones, par deux voies différentes. La première voie (1), consiste en la réaction pratique à trois composants du benzoylacétate d'éthyle, l'hydroxylamine et des aldéhydes aromatiques en présence de la pyridine dans l'éthanol à reflux (Schéma 1.16), dans la deuxième voie (2), ils ont essayé de chauffer le mélange de 3-phénylisoxazol-5-one et l'aldéhyde aromatique à 105°C sans solvant et sans catalyseur (Schéma 1.16). Les deux méthodes ont montré que la réactivité et les rendements sont meilleurs lorsqu'un groupe donneur d'électrons est attaché au cycle aromatique de l'aldéhyde.

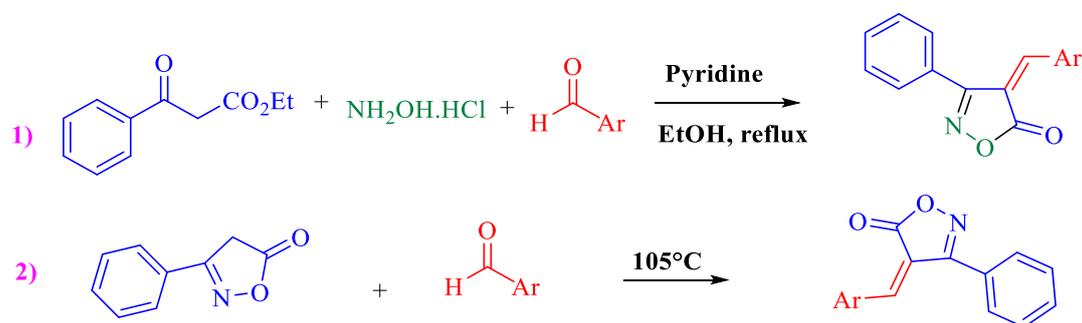


Schéma 1.16

¹⁰⁹Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Debache, A. *Der. Pharma. Chem.*, **2016**, 8, 97.

¹¹⁰Keyume, A.; Hainimu, X. *Chin. Chem. Lett.* **2011** 22, 151.

Maryam Mirzazadeh et Gholam H. Mahdavinia,¹¹¹ ont synthétisé une série des 4-arylidène-3-phénylisoxazol-5-ones, par condensation à trois composants, le benzoylacétate d'éthyle, l'hydroxylamine et l'aldéhyde aromatiques dans l'éthanol en utilisant le DABCO comme base dans des conditions de reflux (**Schéma 1.17**). Les bons rendements ainsi que les temps de réactions les plus courts pour cette série également, sont obtenus avec les aldéhydes portant des groupements électrodonneurs comparativement aux aldéhydes avec des groupements électroattracteurs.

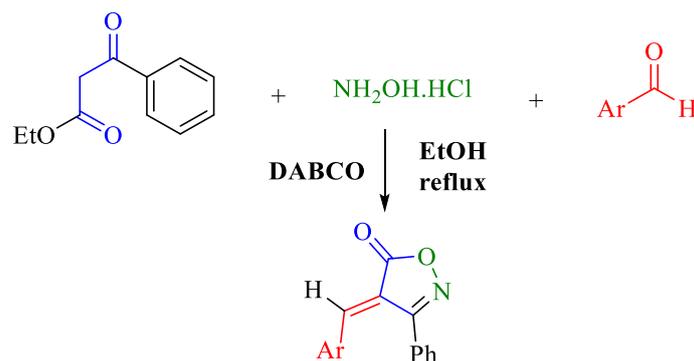


Schéma 1.17

Plusieurs autres catalyseurs ont été utilisés dans la synthèse d'isoxazolones par la réaction à trois composants. Qing Lui et coll. ont utilisé le benzoate de sodium,¹¹² le silicate de sodium¹¹³ et le sulfite de sodium¹¹⁴, Hamzeh Kiyani et coll., quant à eux, ont utilisé l'ascorbate de sodium¹¹⁵, le citrate de sodium¹¹⁶, la saccharine sodique¹¹⁷ et le tétraborate de sodium¹¹⁸; l'acide tartrique a été également utilisé par Khandebharad Amo et coll.¹¹⁹ tous ces derniers sont des catalyseurs respectueux de l'environnement.

¹¹¹Maryam, M.; Gholam, H.M. *E-J.Chem.*, **2012**, 9, 425.

¹¹²Liu, Q.; Zhang, Y.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 59, 32.

¹¹³Liu, Q.; Wu, R.T. *J. Chem. Res.* **2011**, 598.

¹¹⁴Liu, Q.; Hou, X. *Relat. Elem.* **2012**, 187, 448.

¹¹⁵Kiyani, H. *Org. Chem. Indian J.* **2013**, 4, 97.

¹¹⁶Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl., Lett.* **2013**, 3, 145.

¹¹⁷Kiyani, H.; Ghorbani, F. *OJOC.*, **2013**, 1, 5.

¹¹⁸Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl. Lett.* **2013**, 3, 359.

¹¹⁹Khandebharad, A.; Sarda Swapnil, R.; Gill Charansingh, G. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.

Diverses autres méthodes efficaces ont été mises au point pour la synthèse d'isoxazolones telles que : l'utilisation de l'acétate de sodium sous la lumière visible,¹²⁰ la pyridine sous irradiation ultrasonique,¹²¹ Fe₂O₃ et H₃PW₁₂O₄₀ sous irradiation micro-ondes¹²² et le broyage sans catalyseur.¹²³

Pour notre part, et dans la continuité des efforts fournis dans notre laboratoire dans la recherche de nouvelles procédures simples et respectueuses de l'environnement pour la synthèse d'hétérocycles par des réactions multicomposants,¹²⁴⁻¹²⁵ nous proposons dans ce qui suit, deux nouvelles voies d'accès aux dérivés d'isoxazolone et qui rentrent parfaitement dans le cadre de la chimie verte.

¹²⁰Saikh, F.; Das, J.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4679.

¹²¹Ablagan, K.; Xiamuxi, H. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 1128.

¹²²Fozooni, S.; Hosseinzadeh, N.G.; Hamidian, H.; Akhgar, M.R. *J. Bras. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1649.

¹²³Zhang, Y.Q.; Wang, C.; Zhang, M.Y.; Cui, P.L.; Li, J.C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 914.

¹²⁴Sehout, I.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 185.

¹²⁵Amine Khodja, I.; Ghalem, W.; Dehimat, Z.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 959.

II.4 Résultats et discussion

Au cours de ces dernières années, les chimistes ont donné une hausse d'importance à la synthèse à trois composants des isoxazolones, en étudiant plusieurs voies synthétiques, par l'utilisation de divers catalyseurs, permettant ainsi l'élaboration de nouvelles voies d'accès à ces molécules.

Pour notre côté, et dans le but de développer une nouvelle voie d'accès aux 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, plusieurs catalyseurs ont été testés ainsi que la réaction sans catalyseur (**Tableau 1.3**). La réaction étant effectuée entre le 4-hydroxybenzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure d'hydroxylamine, en quantité équimolaire de 1 mmol (**Schéma 1.18**).

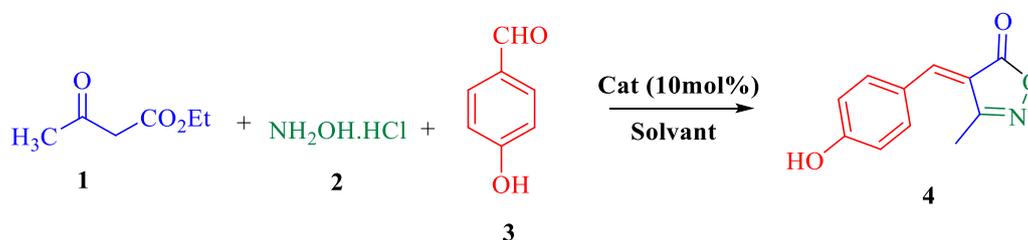


Schéma 1.18

Tableau 1.3 : Test des catalyseurs

Entrée	Solvant	Catalyseur (10 mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	-	24	Ambiante	54
2	EtOH	-	24	Ambiante	Traces
3	H ₂ O	-	3	Reflux	54
4	EtOH	-	3	Reflux	Traces
5	H ₂ O	PPh ₃	9	Reflux	76
6	H ₂ O	(Isp) ₂ EtN	1	Reflux	68
7	H ₂ O	K ₂ CO ₃	1	Reflux	83
8	H ₂ O	PPTS	1	Reflux	80
9	H ₂ O	Et ₃ N	1	Reflux	72

Aldéhydes / acétoacétate d'éthyle / chlorure d'hydroxyle amine/ catalyseur : 1/1/1/10 mol%

A partir des résultats regroupés dans le **Tableau 1.3**, on a choisi d'étudier l'effet catalytique du K₂CO₃ et du pyridinium *p*-toluènesulfonate sur la synthèse à trois composants des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, faisant intervenir un aldéhyde aromatique, le chlorure d'hydroxylamine et l'acétoacétate d'éthyle.

II.4.1 Étude de l'effet catalytique de K_2CO_3 sur la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones

- **Catalyseur** : Le carbonate de potassium est un solide ionique basique et hygroscopique, de formule brute K_2CO_3 , préparé industriellement par fixation du gaz carbonique sur la potasse caustique, le pKa de son acide conjugué est de 10,2 et son point de fusion est de 891°C. Ce dernier, dans la nature, a l'aspect d'un sel blanc ou légèrement coloré. En synthèse organique, le carbonate de potassium est souvent utilisé comme un catalyseur basique, à titre d'exemples dans : la synthèse des dihydrobenzofuranes,¹²⁶ la synthèse des dicyanométhylanilines¹²⁷ et les dérivés de pyrimidinone¹²⁸. Il a également été utilisé dans les réactions de couplage de Knoevenagel¹²⁹ et de Suzuki.¹³⁰

Dans ce contexte, nous avons utilisé le K_2CO_3 comme catalyseur, pour la mise au point d'une nouvelle voie catalytique dans la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, via une réaction multicomposants.

II.4.1.1 Optimisation des conditions opératoires

Afin de définir les meilleures conditions optimales de la température, le système de solvatation ainsi que la quantité catalytique, on a effectué la réaction entre le 4-hydroxybenzaldehyde, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure d'hydroxylamine, en quantité équimolaire de 1 mmol, en présence du K_2CO_3 , sous différentes conditions.

Par l'initiative de tester l'effet de la température, des réactions étaient réalisées à température ambiante ainsi qu'au reflux, dans l'eau et d'après les résultats la réaction sous reflux menait au meilleur rendement (tableau 1.4, entrée 2).

Après avoir déterminé le meilleur choix de la température, plusieurs systèmes de solvants ont été utilisés. La réaction effectuée dans l'éthanol a donné un rendement de 44% (tableau 1.4, entrée 3). En outre, l'utilisation d'un mélange (eau /éthanol) ainsi que le dichlorométhane ont donné des traces (tableau 1.4, entrées 4 et 5). On note par

¹²⁶Li, Q-B.; Zhout, F-T.; Liu, A-G.; Li, X-F.; Zhu, W-D.; Xie, J-W. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7222.

¹²⁷Datta, B.; Pasha, M.A. *J. Chem. Sci.* **2012**, 125, 291.

¹²⁸Wang, J.; Gao, Y.; Zhang, J.; Zhang, G.; Zhao, Y.; Wang, Y. *Heterocycles.*, **2017**, 94, 1143.

¹²⁹Cao, Y-Q.; Dai, Z.; Zhang, R.; Chen, B-H. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2965.

¹³⁰Cai, Y.; Song, G.; Wu, Z.; Zhang, J. *GCS*, **2013**, 3, 1.

ailleurs que la réaction sous reflux de l'acétonitrile n'a montré aucune évolution (tableau 1.4, entrée 6). Tandis que, la réaction réalisée dans l'eau a fourni le meilleur rendement (tableau 1.4, entrée 2).

Nous avons ensuite étudié l'efficacité catalytique du catalyseur en faisant varier la concentration catalytique de 5 mol% à 30 mol%. Nous avons constaté que l'utilisation de 5 mol% (tableau 1.4, entrée 8) ainsi que 10 mol% (tableau 1.4, entrée 2) du catalyseur, fournissent le produit désiré avec un très bon rendement (83%). Par ailleurs, l'augmentation de la quantité du catalyseur décroît légèrement le rendement, et on a obtenu 79%, 78 %, 76 %, respectivement en présence de 15 mol %, 20 mol% et 30 mol% du catalyseur (tableau 1.4, entrées 9-11). Par conséquent, le choix était porté sur 5 mol%.

Tableau 1.4 : Optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	10% K ₂ CO ₃	24	Ambiante	78
2	H ₂ O	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	83
3	EtOH	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	44
4	EtOH /Eau	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	Traces
5	CH ₂ Cl ₂	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	Traces
6	CH ₃ CN	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	-
7	H ₂ O	10% K ₂ CO ₃	1	Reflux	83
8	H ₂ O	5% K ₂ CO ₃	1	Reflux	83
9	H ₂ O	15% K ₂ CO ₃	1	Reflux	79
10	H ₂ O	20% K ₂ CO ₃	1	Reflux	78
11	H ₂ O	30% K ₂ CO ₃	1	Reflux	76

4-hydroxybenzaldehyde / acétoacétate d'éthyle / chlorure d'hydroxylamine : 1/1/1

Les paramètres optimaux pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones en présence du K₂CO₃ sont : le reflux de l'eau et 5 mol% du catalyseur.

II.4.1.2 Généralisation de la réaction

Une fois que les conditions opératoires optimisées, nous les avons appliquées à la synthèse d'une série de 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones en faisant intervenir une variété d'aldéhydes aromatiques portant des substituants électroattracteurs ainsi que des substituants électro-donneurs et un aldéhyde hétéroaromatique (**Schéma 1.19**).

De bons rendements sont obtenus avec des temps relativement courts. Toutefois l'aldéhyde dérivé de l'acide phénylboronique, l'acide 4-formyl phénylboronique, n'était pas aussi actif dans ces conditions optimales, donnant ainsi un rendement de 40% (tableau 1.5, entrée 14). Le 2-méthylbenzaldéhyde a donné également un faible rendement de 41% (Tableau 1.5, entrée 11). En outre le meilleur rendement de 85% est obtenu avec le 4-éthylbenzaldéhyde (tableau 1.5, entrée 9).

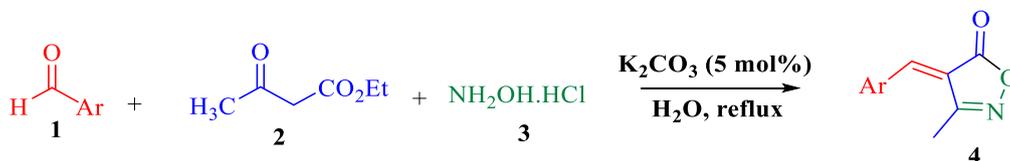
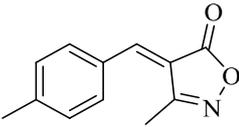
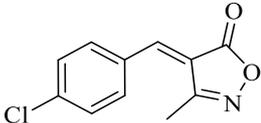
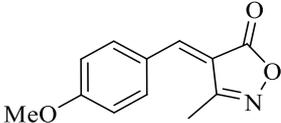
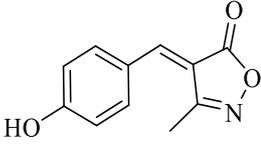
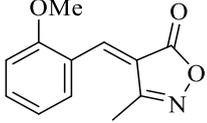


Schéma 1.19

Tableau 1.5 : synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones catalysée par K_2CO_3

Entrée	Ar	Produits	Temps (h)	^b Rdt(%)	T fusion °C	
					Mesurée	Rapportée
4a	C_6H_5-		3	70	142-144	140-142 ¹³¹

¹³¹Setamdideh, D. J. Mex. Chem. Soc., **2015**, 59, 191.

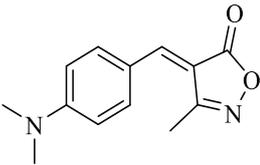
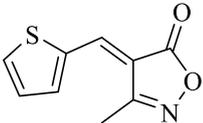
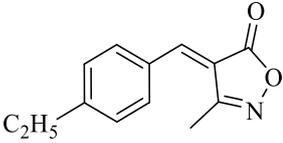
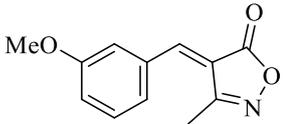
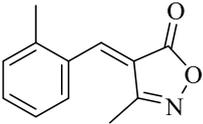
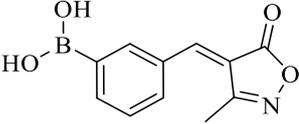
4b	4-MeC ₆ H ₄ -		3	72	148-150	130-132 ¹³²
4c	4-ClC ₆ H ₄ -		4	76	128-130	128-130 ¹³³
4d	4-MeOC ₆ H ₄ -		2	85	198-200	175-177 ¹³⁴
4e	4-HOC ₆ H ₄ -		1	83	222-224	214-216 ¹¹⁵
4f	2-MeOC ₆ H ₄ -		2.5	80	151-152	159-160 ¹³⁵

¹³²Batra, S.; Bhaduri, A.P. *J. Ind. Sci.*, **1994**, 74, 213.

¹³³Khandebharad, A.U.; Sarda, S.R.; Gill, C.H.; Agrawal, B.R. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.

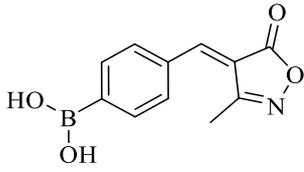
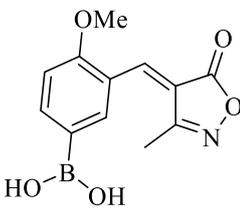
¹³⁴Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der. Pharm. Chem.*, **2016**, 8, 97.

¹³⁵Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.

4g	4-(Me) ₂ N- C ₆ H ₄ -		2	73	208-210	206-209 ¹¹⁵
4h	2-Thienyl		3	72	144-146	146-147 ¹³⁶
4i	4-H ₅ C ₂ C ₆ H ₄ -		4	85	98-99	-
4j	3-MeOC ₆ H ₄ -		3	77	130-132	130-132 ¹¹⁷
4k	2-MeC ₆ H ₄ -		4	41	100-102	99-101 ¹³⁷
4l	2-(HO) ₂ B- C ₆ H ₄ -		3	64	+260	-

¹³⁶Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 2653.

¹³⁷Wentrup, C.; Winter, H.W.; Kvaskof, D. *J. Phys. Chem. A*, **2015**, 119, 6370.

4m	4-(HO) ₂ B- C ₆ H ₄ -		4	40	+260	-
4n	3-(HO) ₂ B-2 MeOC ₆ H ₄ -		4	66	+260	-

Conditions de la réaction : aldéhyde 1 (1 mmol), acétoacétate d'éthyle 2 (1 mmol), chlorure d'hydroxylamine 3 (1mmol), K₂CO₃ (5mol%), reflux de l'H₂O (5mL). ^b rendement en produit isolé.

🔗 Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par K₂CO₃

Un mécanisme de réaction plausible est représenté dans le **Schéma 1.20**. Dans un premier temps, on observe une réaction de condensation entre l'hydroxylamine et la fonction carbonyle de l'acétoacétate d'éthyle conduisant à une oxime, intermédiaire (1). La deuxième étape est une cyclisation intramoléculaire qui conduit à la formation de l'intermédiaire (2), suivie de la perte d'une molécule d'EtOH pour donner le 3-méthyl-isoxazole-5(4H)-one, intermédiaire (3). Ensuite une réaction de condensation type Knoevenagel avec l'aldéhyde aromatique conduit au produit final (4). Toutes les étapes ont été facilitées par la présence du catalyseur K₂CO₃.

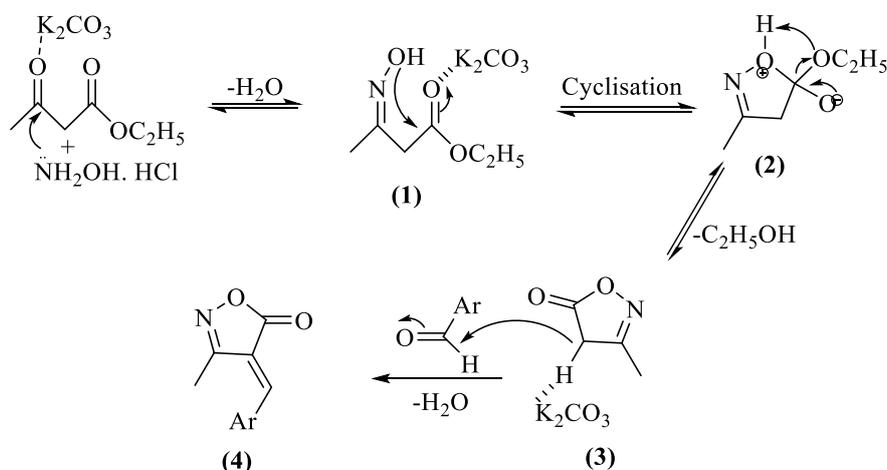
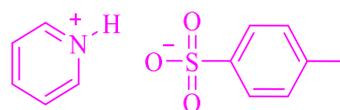


Schéma 1.20 : Mécanisme plausible de la formation des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par K₂CO₃

II.4.2 Étude de l'effet catalytique du PPTS sur la synthèse des 4 arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones

- **Catalyseur** : Le pyridinium *p*-toluènesulfonate connu également par son abréviation (PPTS) est un sel formé par la pyridine et l'acide *p*-toluènesulfonique de formule brute C₁₂H₁₃NO₃S avec un point de fusion de 120°C, ce dernier se présente sous forme de solide incolore. Le PPTS à l'origine est un complexe ionique, qui par son aspect structural, peut s'apparenter à un liquide ionique. Ce complexe ionique a été largement utilisé en synthèse organique comme un catalyseur acide, à titre d'exemple : l'estérification de Fischer¹³⁸, la tétrahydropyranlation régiosélective des dérivés d'indazoles¹³⁹ et l'acétalisation des aldéhydes α , β -insaturés.¹⁴⁰ Il a été également bien exploité comme catalyseur efficace au sein de notre laboratoire, notamment dans la synthèse des 2-amino-4*H*-pyranes¹⁴¹, les dérivés 1,4-benzoxazines¹⁴², les 3,4-dihydropyrimidinones et les tétrahydroquinazoline-2,5-diones¹⁴³.



Pyridinium p-toluènesulfonate

Dans ce contexte, nous avons utilisé le pyridinium *p*-toluènesulfonate comme catalyseur, pour la mise au point d'une nouvelle voie catalytique dans la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, via une réaction multicomposants.

II.4.2.1 Optimisation des conditions opératoires

Dans le but d'étudier l'effet catalytique du pyridinium *p*-toluènesulfonate dans la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, via une réaction multicomposants, on a entrepris d'optimiser les conditions de la réaction modèle entre le 4-hydroxybenzaldehyde, l'acétoacétate d'éthyle et le chlorure d'hydroxylamine, en présence du PPTS.

¹³⁸ Ganeshpure, P. A.; Das, J. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, 92, 69.

¹³⁹ Thatipally, S.; Acharyulu, P. V. R.; Dubey, P. K. *Asian J. Chem.* **2011**, 23, 451.

¹⁴⁰ Boese, D.; Luebcke, M.; Pietruszka, J. *Synthesis*, **2013**, 45, 729.

¹⁴¹ Bouregghda, C.; Amine Khodja, I.; Kermiche, O.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 482.

¹⁴² Mahdjoub, S.; Derabli, C.; Kisch, J.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Research.* **2016**, 40, 449.

¹⁴³ Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 77.

Nous avons initialement commencé par l'effet de la température, ainsi nous avons réalisé la réaction avec des quantités équimolaires de réactifs de 1 mmol, dans l'eau, sous reflux ainsi qu'à la température ambiante (tableau 1.6, entrées 1-2), les résultats ont montré que le meilleur rendement correspond à la réaction sous reflux.

Ensuite on a joué sur l'effet du solvant et une gamme de solvants a été utilisée, cependant le meilleur rendement est observé pour la réaction dans l'eau (tableau 1.6, entrée 2). Notant que la réaction dans l'acétonitrile ainsi que dans l'éthanol a donné des traces (tableau 1.6, entrées 3 et 6) alors que la réaction dans le chlorométhane n'a montré aucune évolution (tableau 1.6, entrée 5). En outre, la réaction sans solvant à 80°C a donné un rendement moindre de 42% (tableau 1.6, entrée 13).

Et pour terminer, nous nous sommes intéressés à examiner l'effet de la quantité catalytique sur le rendement des produits, en variant la quantité de 5 à 50 mol% du catalyseur dans l'eau au reflux (tableau 1.6, entrées 8-12). Les résultats ont montré que les quantités de 5 et 10% permettent d'avoir le meilleur rendement de 80%.

Tableau 1.6 : Optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	10%	24	Ambiante	79
2	H ₂ O	10%	1	Reflux	80
3	EtOH	10%	3	Reflux	Traces
4	EtOH /Eau	10%	4	Reflux	40
5	CH ₂ Cl ₂	10%	1	Reflux	-
6	CH ₃ CN	10%	1	Reflux	Traces
7	H ₂ O	0%	1	Reflux	63
8	H ₂ O	5%	1	Reflux	80
9	H ₂ O	15%	1	Reflux	69
10	H ₂ O	20%	1	Reflux	76
11	H ₂ O	30%	1	Reflux	76
12	H ₂ O	50%	1	Reflux	73
13	-	10%	1	80	42

4-hydroxybenzaldehyde / acétoacétate d'éthyle / chlorure d'hydroxylamine : 1/1/1

Les paramètres optimaux pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones en présence du PPTS sont : le reflux de l'eau et 5 mol% du catalyseur.

II.4.2.2 Généralisation de la réaction

L'étude des conditions optimales de la réaction a été élargie à la synthèse de plusieurs dérivés des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, en faisant usage d'une large gamme d'aldéhydes aromatiques différemment substitués et un aldéhyde hétéroaromatique. (**Schéma 1.21**).

Quelle que soit la nature du substituant et sa position, les rendements restent modérés à très bons et varient entre 40 et 80% (tableau 1.7).

Le meilleur résultat est obtenu avec le 4-hydroxybenzaldéhyde (80%). De plus, on constate que l'aldéhyde hétéroaromatique conduit au produit **4h'** avec un bon rendement de 63%.

En outre, les aldéhydes dérivés de l'acide phénylboronique n'étaient pas aussi actifs dans ces conditions optimales, donnant ainsi des rendements de 40%, 42% et 40% respectivement avec l'acide 3-formylphénylboronique, l'acide 4-formyl phénylboronique et l'acide 3-formyl-4-methoxyphénylboronique.

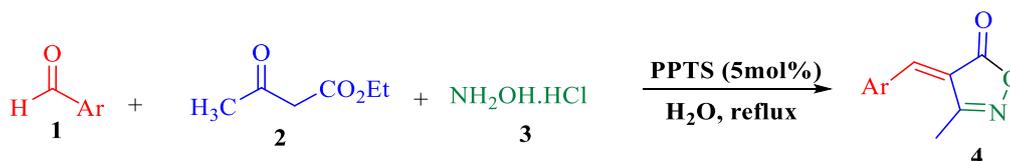
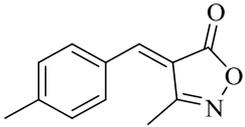
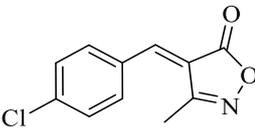
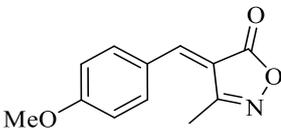
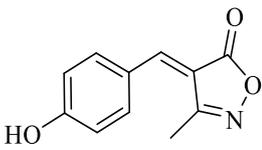
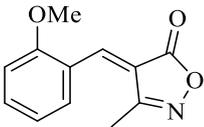


Schéma 1.21

Tableau 1.7 : synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le PPTS

Entrée	Ar	Produits	Temps (h)	^b Rdt(%)	T fusion °C	
					Mesurée	Rapportée
4a'	C ₆ H ₅ -		3	64	142-144	140-142 ¹⁴⁴

¹⁴⁴Setamdideh, D. J. Mex. Chem. Soc., 2015, 59, 191.

4b'	4-MeC ₆ H ₄ -		2	62	148-150	130-132 ¹⁴⁵
4c'	4-ClC ₆ H ₄ -		3	60	128-130	128-130 ¹⁴⁶
4d'	4-MeOC ₆ H ₄ -		1	65	198-200	175-170 ¹⁴⁷
4e'	4-HOC ₆ H ₄ -		0.5	80	222-224	214-216 ¹¹⁵
4f'	2-MeOC ₆ H ₄ -		1	72	151-152	159-160 ¹⁴⁸

¹⁴⁵Batra, S.; Bhaduri. A.P. *J. Ind. Sci.*, **1994**, 74, 213.

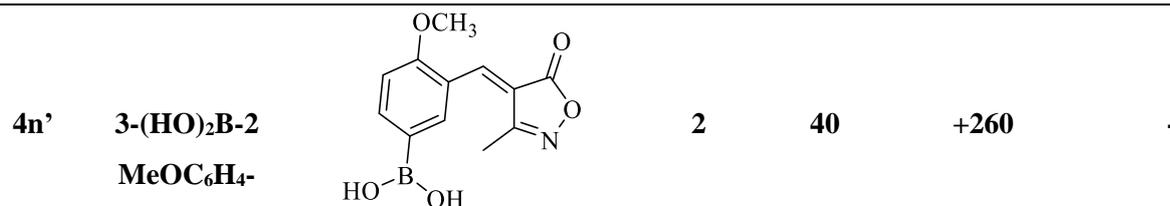
¹⁴⁶Khandebharad, A.U.; Sarda, S.R.; Gill, C.H.; Agrawal, B.R. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.

¹⁴⁷ Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der. Pharm. Chem.*, **2016**, 8, 97.

¹⁴⁸ Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.

4g'	4-(Me) ₂ N- C ₆ H ₄ -		0.5	70	208-210	206-209 ¹¹⁵
4h'	2-Thienyl		3	63	144-146	146-147 ¹⁴⁹
4i'	4-H ₅ C ₂ C ₆ H ₄ -		2.5	50	98-99	-
4j'	3-MeOC ₆ H ₄ -		3	50	130-132	130-132 ¹¹⁷
4l'	2-(HO) ₂ B- C ₆ H ₄ -		2	40	+260	-
4m'	4-(HO) ₂ B- C ₆ H ₄ -		2	42	+260	-

¹⁴⁹Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 2653.



Conditions de la réaction : aldéhydes 1 (1 mmol), acétoacétate d'éthyle 2 (1 mmol), chlorure d'hydroxylamine 3 (1mmol), PPTS (5mol%), reflux de l'H₂O (5ml). ^b rendement en produit isolé.

🔗 Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones catalysée par le PPTS

Un mécanisme de réaction plausible est représenté par le **Schéma 1.22**. En premier lieu, on observe une réaction de condensation entre l'hydroxylamine et la fonction carbonyle de l'acétoacétate d'éthyle conduisant à une oxime, intermédiaire (1). La deuxième étape est une cyclisation intramoléculaire qui conduit à la formation de l'intermédiaire (2), suivie de la perte d'une molécule d'EtOH pour donner le 3-méthylisoxazole-5(4H)-one, intermédiaire (3). Ensuite une réaction de condensation type Knoevenagel avec l'aldéhyde aromatique conduit au produit final (4). Toutes les étapes ont été facilitées par la présence du catalyseur pyridinium *p*-toluènesulfonate.

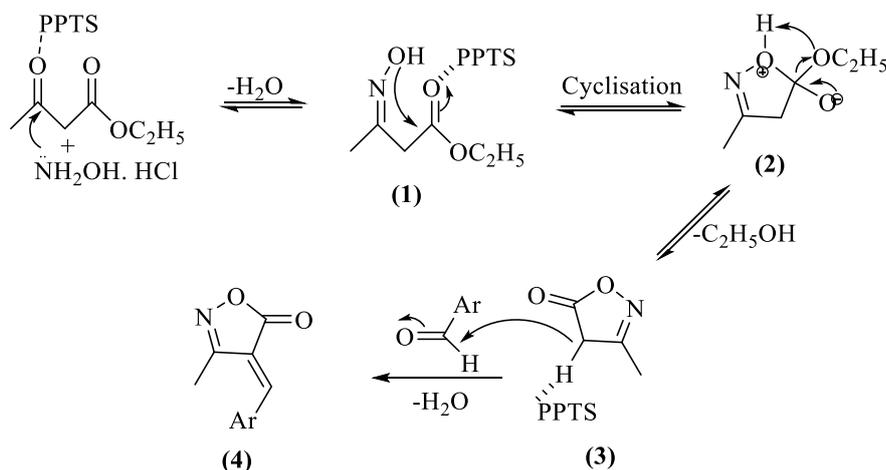


Schéma 1.22 : Mécanisme plausible de la formation des isoxazolones catalysée par le PPTS

✚ En nous référant à ces constatations expérimentales, nous concluons que l'utilisation des deux catalyseurs K_2CO_3 et pyridinium *p*-toluènesulfonate dans la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones s'est révélée très avantageuse. Ces derniers permettent l'obtention des dérivés avec des rendements intéressants et des temps de réaction relativement courts (0.5-4h). Nous constatons également que les rendements des réactions faisant intervenir K_2CO_3 comme catalyseur, sont relativement plus élevés que ceux du pyridinium *p*-toluènesulfonate, selon la diversité des dérivés utilisés.

II.4.3 Partie expérimentale :

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau magnétique, on mélange 1 mmol de 4-OH-benzaldéhyde, 1 mmol de chlorhydrate d'hydroxylamine et 1 mmol d'acétoacétate d'éthyle et 5 mol % de K_2CO_3 ou 5 mol % de PPTS.

On porte le mélange à reflux dans 5 mL d'eau, pendant le temps nécessaire (voir tableau 1.5 et tableau 1.7), la réaction étant suivie par CCM.

Lorsque la réaction est jugée finie, on verse progressivement le mélange sur de l'eau glacée, et on maintient l'agitation quelques minutes puis on filtre.

Le solide obtenu est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

II.4.4 Etude spectrale :

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C et IR.

Spectroscopie RMN ^1H :

Les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par : le groupement méthyle qui sort sous forme d'un singulet à environ [2.30-3.40] ppm, le proton éthylénique sous forme également d'un singulet dans l'intervalle [7.30-8.52] ppm et les protons du noyau aromatique qui sont observés dans l'intervalle [6.85- 8.60] ppm.

Spectroscopie RMN ^{13}C :

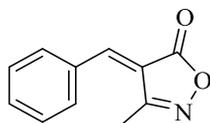
En RMN ^{13}C , les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones obtenus montrent l'existence d'un signal entre [167.4 et 169.7] ppm qui correspond à la fonction C=O, et un signal entre [161.0-164.4] ppm qui correspond au C=N. Le C du groupe méthyle apparait vers [11.0-11.7] ppm et les carbones aromatiques quant à eux apparaissent dans la zone habituelle entre [120-140] ppm.

Spectroscopie IR :

Les spectres IR montrent des bandes caractéristiques des groupements fonctionnels présents dans les 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones. La bande du groupement carbonyle (C=O) est observée entre [1712-1739] cm^{-1} , la bande entre [1593-1693] cm^{-1} correspond au groupe (C=N), en outre la bande caractéristique de (CH₃) est observée à [2923-2947] cm^{-1} .

🚦 Données spectrales des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones synthétisées

➤ 4-benzylidène-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4a, 4a')



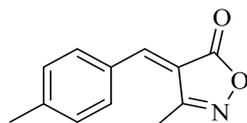
$C_{11}H_9NO$
 $M=87,20g.mol^{-1}$
 $T_f=142-144^{\circ}C$. Rdt=70%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.4 (s, 3H, CH₃), 7.42-7.66 (m, 5H), 8.2 (s, 1H, CH=C).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.1 (CH₃), 118.8, 119.3, 128.4, 131.9, 133.3, 150.4 (CH=C), 161.1 (C=N), 167.4 (C=O).

IR (cm⁻¹): V_{max} = 756, 1181, 1523, 1624, 1739, 2858.

➤ 4-(4-méthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4b,4b')



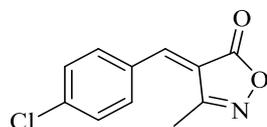
$C_{12}H_{11}NO_2$
 $M=201,23g.mol^{-1}$
 $T_f=130-132^{\circ}C$. Rdt=72%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.3 (s, 3H, CH₃), 2.5 (s, 3H, CH₃), 7.5 (s, 1H, CH=C), 7.3 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 8.3 (d, J = 8.2 Hz, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.7(CH₃), 22.1 (CH₃-Ar), 118.4, 129.8, 131.1, 134.2, 145.8, 150.1 (CH=C), 161.3 (C=N), 168.3 (C=O).

IR (cm⁻¹): V_{max} = 771, 1122, 1512, 1631, 1735, 2923.

➤ 4-(4-chlorobenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4c,4c')



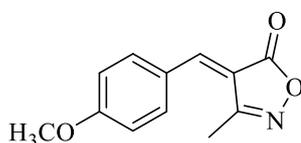
$C_{11}H_8ClNO_2$
 $M = 221,64 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 128-130^\circ\text{C}$. Rdt=76%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 3.11 (s, 3H, CH₃), 7.67 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.95 (s, 1H, CH=C), 8.42 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.3 (CH₃), 119.4, 119.7, 129.1, 131.3, 135.2, 150.0, 162.2 (C=N), 167.8 (C=O).

IR (cm $^{-1}$): $V_{\text{max}} = 844, 1137, 1550, 1666, 1739, 2858$.

➤ 4-(4-méthoxybenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4d, 4d')

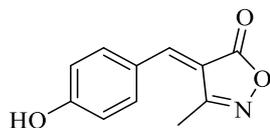


$C_{12}H_{11}NO_3$
 $M = 217,22 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 175-177^\circ\text{C}$. Rdt=85%

RMN ^1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.38 (s, 1H, CH=C), 8.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.7 (CH₃), 55.8 (OCH₃), 114.7, 125.9, 128.9, 130.2, 137.0, 149.5, 163.7 (C=N), 164.6 (C=O).

IR (cm $^{-1}$): $V_{\text{max}} = 813, 1218, 1550, 1593, 1720, 2935$.

➤ 4-(4-hydroxybenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4^e, 4e')

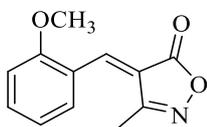
$C_{11}H_9NO_3$
 $M=203,20g.mol^{-1}$
 $T_f=222-224^{\circ}C$. Rdt=83%

RMN¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 3.2 (s, 3H, CH₃), 6.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H, CH=C), 8.25 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 10.5 (s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 11.2 (CH₃), 113.9, 116.0, 124.2, 134.4, 137.2, 150.2, 163.7 (C=N), 168.6 (C=O).

IR (cm⁻¹): V_{max} = 813, 1172, 1550, 1593, 1728, 2935, 3741.

➤ 4-(2-méthoxybenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4f, 4f')

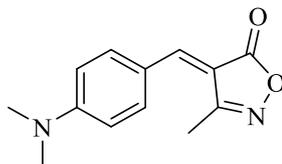


$C_{12}H_{11}NO_3$
 $M=217,22g.mol^{-1}$
 $T_f=151-152^{\circ}C$. Rdt=80%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.93 (s, 3H, OCH₃), 7.08 (t, *J* = 7.33 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.28 Hz, 1H), 7.6 (t, *J* = 7.41 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.6 (d, *J* = 7.71 Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 11.3 (CH₃), 56.3 (O-CH₃), 111.8, 117.9, 119.9, 120.5, 120.3, 132.4, 136.6, 144.8 (CH=C), 162.1 (C=N), 168.0 (C=O). **IR (cm⁻¹):** V_{max} = 860, 1373, 1550, 1593, 1728, 2935.

➤ 4-(4-(diméthylamino)benzaldène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4g, 4g')



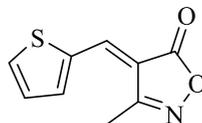
$C_{13}H_{14}N_2O_2$
 $M=230,27g.mol^{-1}$
 $T_f=208-210^{\circ}C. Rdt=73\%$

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.16 (s, 3H, CH₃), 3.10 (s, 6H, 2 CH₃), 6.7 (d, $J = 8.21$ Hz, 2H), 7.4 (s, 1H, CH=C), 8.33 (d, $J = 7.64$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.2 (CH₃), 22.1 (2CH₃), 109.6, 111.1, 120.9, 137.4, 149.7, 154.0 (CH=C), 161.5 (C=N), 169.7 (C=O).

IR (cm $^{-1}$): $V_{max} = 825, 1161, 1377, 1562, 1624, 1712, 2920$.

➤ 4-(thiophène-2-ylméthylène)isoxazol-5-(4H)-one (4h, 4h')



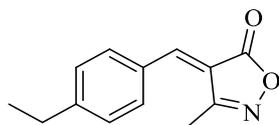
$C_9H_7NO_2S$
 $M=193,22g.mol^{-1}$
 $T_f=144-164^{\circ}C. Rdt=72\%$

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 3.4 (s, 3H, CH₃), 7.3 (s, 1H, CH=C), 8.10-8.17 (m, 3H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.0 (CH₃), 113.2, 128.5, 136.1, 140.2, 140.9, 142.4, 161.0 (C=N), 168.3 (C=O).

IR (cm $^{-1}$): $V_{max} = 1141, 1508, 1693, 1735, 2927$.

➤ 4-(4-éthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4i, 4i')



$C_{13}H_{13}NO_2$
 $M=215,25g.mol^{-1}$
 $T_f=98-99^{\circ}C$. Rdt=85%

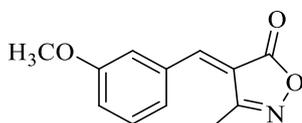
RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 1.3 (t, $J = 6.25$ Hz, 3H), 2.3 (s, 3H, CH₃), 2.7 (q, $J = 6.25$ Hz, 2H), 7.23-7.43 (m, 4H_{Ar}), 8.3 (s, 1H, CH=C).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 9.2 (CH₃-Ar), 11.4 (CH₃), 22.1 (CH₂-Ar), 120.5, 127.3, 128.0, 130.4, 140.8, 150.0 (CH=C), 164.4 (C=N), 169.5 (C=O).

IR (cm⁻¹): $V_{max} = 3244, 1735, 1631, 1388, 1118$.

MS-ESI, m/z: [M+H]⁺ calculated for (C₁₃H₁₄NO₂) 216.10, found 216.10.

➤ 4-(3-méthoxybenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4j, 4j')



$C_{12}H_{11}NO_3$
 $M=217,22g.mol^{-1}$
 $T_f=130-132^{\circ}C$. Rdt=77%

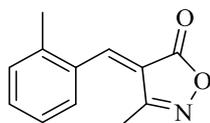
RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 3.11(s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 7.10 (t, $J = 6.25$ Hz, 1H), 7.4 (t, $J = 6.25$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 5.01$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H, CH=C), 8.20 (s, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 10.1 (CH₃), 53.9 (CH₃-O), 115.7, 117.8, 119.3, 125.7, 123.3, 132.3, 143.8, 160.5, 163.5 (C-CH₃), 166.5 (C=O).

IR (cm⁻¹): $V_{max} = 813, 1218, 1550, 1593, 1720, 2935$.

HRMS (MS-ESI, m/z): [M+H]⁺ calculated for (C₁₂H₁₂NO₃) 218.08117, found 218.0812.

➤ 4-(2-méthylbenzylidène)-3-méthylisoxazol-5(4H)-one (4k)



$C_{12}H_{11}NO_2$
 $M=201,23g.mol^{-1}$
 $T_f=100-102^{\circ}C$. Rdt=41%

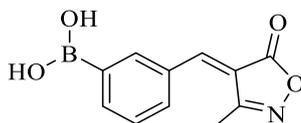
RMN¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃), 7.30 (t, *J* = 5.01 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 3.75 Hz, 2H), 7.80 (s, 1H, CH=C), 8.50 (d, *J* = 5.01 Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 11.6 (CH₃), 20.1 (CH₃-Ar), 119.6, 125.9, 126.3, 129.9, 133.7, 140.2, 147.5, 150.0 (CH=C), 161.0, 167.7 (C=O).

IR (cm⁻¹): V_{max} = 767, 1130, 1550, 1624, 1735, 2935.

MS-ESI, m/z: [M+H]⁺ calculated for (C₁₂H₁₂NO₂) 202.09, found 202.09.

➤ Acide 3-((3-méthyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidène)méthyl)phénylboronique (4l, 4l')



$C_{11}H_{10}BNO_4$
 $M=231,01g.mol^{-1}$
 $T_f=+260^{\circ}C$. Rdt=40%

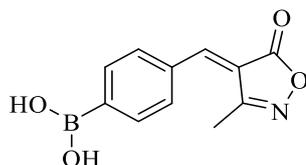
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 2.55 (s, 3H, CH₃), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H_{Ar}), 8, 03 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 8.2 (s, 2H, 2OH) 8.52 (s, 1H, CH=C), 8.66 (dd, *J* = 7.2, 2.2 Hz, 1H).

RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 11.7 (CH₃), 118.9, 128.3, 132.1, 134.4, 139.8, 141.1, 152.7, 162.7 (C-CH₃), 168.2 (C=O).

IR (cm⁻¹): V_{max} = 686, 1161, 1566, 1608, 1751, 2931, 3363.

HRMS (MS-ESI, m/z): [M+Na]⁺ calculated for (C₁₁H₁₀BNO₄Na⁺) 254.06006, found 254.0607.

➤ **Acide 4-((3-méthyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidène)méthyl)phénylboronique (4m, 4m')**



$C_{11}H_{10}BNO_4$
 $M=231,01g.mol^{-1}$
 $T_f = +260^{\circ}C$. Rdt=68%

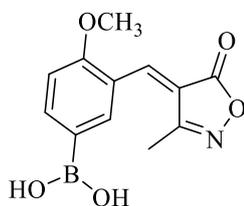
RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.3 (s, 3H, CH₃), 7.8-8.05 (m, 3H, 2OH, CH=C), 8.24-8.47 (m, 4H_{Ar}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.3 (CH₃), 119.1, 126.8, 128.3, 132.3, 133.6, 134.2, 134.5, 151.6 (CH=C).

IR (cm $^{-1}$): $V_{max} = 773, 1006, 1335, 1612, 1719, 2360, 3309$.

HRMS (MS-ESI, m/z): [M+Na]⁺ calculated for (C₁₁H₁₀BNO₄Na⁺) 254.06006, found 254.0605.

➤ **4-méthoxy-3-((3-méthyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidène)méthyl)phénylboronique (4n, 4n')**



$C_{12}H_{12}BNO_5$
 $M=261,04g.mol^{-1}$
 $T_f = +260^{\circ}C$. Rdt=66%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 2.5 (s, 3H, CH₃), 3.9 (s, 3H, O-CH₃) 7.15 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.01 (s, 2H, 2OH), 8, 03 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H_{Ar}), 8.55 (s, 1H, CH=C).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 11.2 (CH₃), 56.2 (O-CH₃), 110.9, 117.7, 120.0, 138.2, 141.1, 142.0, 147.0, 158.7, 161.9 (C-CH₃), 167.6 (C=O).

IR (cm $^{-1}$): $V_{max} = 879, 1122, 1577, 1608, 1728, 2947, 3502$.

MS-ESI, m/z: [M+Na]⁺ calculated for (C₁₂H₁₂BNO₂Na⁺) 284.07, found 284.07.

II.5 Évaluation biologique :

Suite à l'exigence de la médecine pour pouvoir combattre les nouvelles maladies, en améliorant les traitements actuels ou trouver même de nouvelles alternatives pour diminuer les effets indésirables, les chercheurs sont sur une quête continue afin qu'il puisse proposer des solutions fiables.

Les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones sont connus pour leur large éventail d'activités biologiques, dans ce contexte, nous avons procédé à l'évaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne de quelques dérivés que nous avons préparés (**4i**, **4j**, **4k**, **4l**, **4m**, **4n**) (**Figure 1.10**).

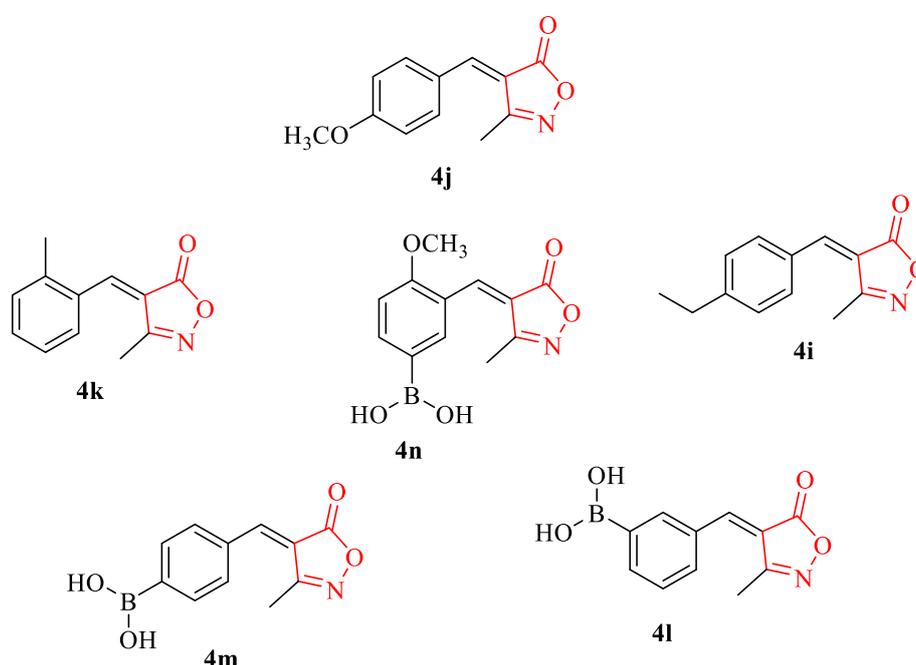


Figure 1.10

II.5.1 Activité anti-oxydante

La plupart des agressions chimiques (acidose, toxines), physiques (traumatisme, irradiation, hyper ou hypothermie), et métaboliques (privation d'un facteur hormonal ou facteur de croissance) sur les tissus et les cellules, débouchent sur une expression commune appelée stress oxydant, dû à la perturbation de l'équilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et des défenses antioxydantes.¹⁵⁰

¹⁵⁰ Słowińska, M.; Nynca, J.; Wilde, J.; Bąk, B.; Siuda, M.; Cierieszko, A. *Apidologie*, Springer Verlag, **2016**, 47, 227.

Un antioxydant est, par définition, une espèce chimique synthétique ou naturelle, diminuant le stress oxydant au sein de l'organisme.¹⁵¹ Il peut donc prévenir la synthèse de radicaux libres en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles ou désactiver directement les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS).¹⁵²

Les plantes et les animaux entretiennent des systèmes complexes de plusieurs types d'antioxydants, tels que le glutathion, la vitamine C (acide ascorbique), la provitamine A (le β -carotène) et la vitamine E (le tocophérol), ainsi que des enzymes telles que la catalase, le superoxyde dismutase et divers peroxydes.¹⁵³

De nombreuses méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydante. La plupart de ces méthodes sont basées sur la coloration ou la décoloration d'un réactif dans le milieu réactionnel.

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité antioxydante de quelques dérivés des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones synthétisés, par les méthodes suivantes :

II.5.1.1 Activité scavenger du radical DPPH

L'activité anti-radicalaire libre est déterminée par spectrophotométrie par le dosage du DPPH,¹⁵⁴ ce dernier est un radical libre relativement stable à température ambiante, et sa bande d'absorbance est à 517 nm ; la méthodologie consiste à évaluer la décroissance de l'absorbance d'une solution méthanolique de DPPH suite à l'addition de l'antioxydant. Une solution méthanolique de DPPH affiche une coloration violette sombre, en présence d'un antioxydant, la forme réduite DPPH-H confère à la solution une coloration jaune, et par conséquent une diminution de l'absorbance.

Afin d'évaluer l'activité des radicaux libres de nos dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, 6 mg de DPPH ont été dissouts dans un volume de 100 mL de méthanol et gardé à -20°C à l'abri de la lumière. Ensuite, 160 μ L de DPPH préparé est mélangé avec 40 μ L de l'échantillon dans un lecteur de microplaque à 96 puits de volume 200 μ L pour chaque puits et laissé au repos dans l'obscurité à température

¹⁵¹ Mandal, S.; Yadav, S.; Yadav, S.; Nema, R.K. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2009**, 1, 102.

¹⁵² Berset, C.; Cervelier, M.E. *Sciences des aliments*, **1996**, 16, 219.

¹⁵³ Yadav, A.; Kumari, R.; Yadav As.; Mishra, J.P.; Srivatva, S.; Prabha, S. *Res. Environ. Life Sci.* **2016**, 9, 1328.

¹⁵⁴ Blois, M.S. *Nature*, **1958**, 181, 1119.

ambiante pendant 15 min ; la lecture est ensuite effectuée à 517 nm à l'aide du spectromètre.

Le contrôle blanc est préparé avec un mélange de 160 µL de DPPH et 40 µL de méthanol, et le BHT (Butylhydroxytoluène) et le BHA (Butylhydroxyanisole) sont utilisés comme standards antioxydants.

L'inhibition du radical DPPH est exprimée en pourcentage et calculée par l'équation suivante : Inhibition (%) = $(A_C - A_S / A_C) * 100$

A_C : absorbance du contrôle

A_S : absorbance de l'échantillon

Après le traitement des résultats, ces derniers sont regroupés dans le (Tableau 1.8).

Tableau 1.8 : Résultats de l'activité scavenger du radical DPPH

Produits	% d'inhibition du radical DPPH ^a							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC ₅₀ µg/mL
4i	3.85±0.56	12.20±2.31	19.64±2.25	31.31±0.24	45.85±1.68	61.36±0.28	72.03±0.37	67.51±0.52
4j	17.42±0.89	24.67±2.11	31.62±1.88	44.14±1.33	59.26±2.46	70.07±2.74	75.94±1.26	35.91±2.23
4k	2.51±1.25	8.70±0.21	18.30±0.29	27.90±0.29	42.72±0.52	57.44±0.42	68.29±0.59	77.67±0.62
4l	NA ^c	NA ^c	5.79±2.82	34.58±1.48	48.24±2.47	63.12±0,52	72.24±1.29	64.00±0.48
4m	7.22±5.75	14.56±1,48	20.38±0.43	31.77±2,75	41.53±3.16	60.02±2.65	74.02±0.17	75.53±3.02
4n	7.37±1.55	13.33±1.60	16.24±3.50	22.50±1.67	29.06±1.68	43.60±1.58	65.05±2.90	134.03±3.63
BHT ^b	11,69±1,88	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
BHA ^b	28,95±1,16	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

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p <0,05). ^b Composés de référence. ^c pas d'absorbance.

- Nous observons que toutes les molécules testées ont une activité scavenger du radical DPPH, en effet le composé **4j** affiche l'effet scavenger le plus élevé avec une IC₅₀ = 35.91 ± 2.23 µg/mL, suivie du **4l** avec une IC₅₀ = 64.00 ± 0.48 µg/mL, comparés aux antioxydants utilisés comme témoins.

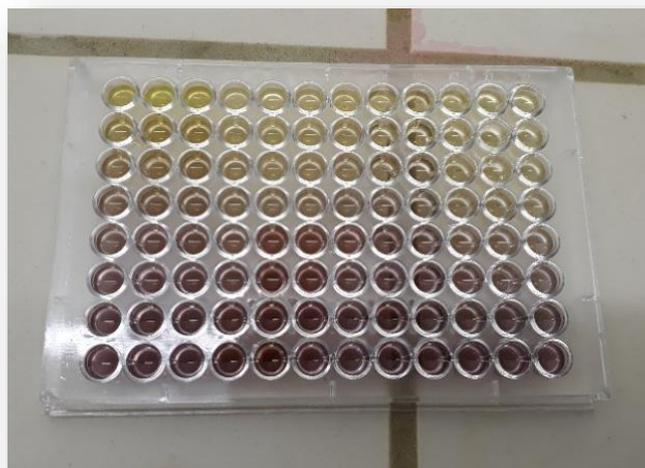


Figure 1.11 : La décoloration du DPPH initialement violet, lorsque l'électron célibataire sur l'atome du pont d'azote s'apparie avec un atome d'hydrogène

II.5.1.2 Activité scavenger de l'ABTS

L'oxydation de l'ABTS avec du persulfate de potassium, génère le cation radicalaire de l'acide 2,2'-azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS^{*+}) de couleur bleu, cette opération peut être réduite en présence d'antioxydants donneurs d'hydrogène. Pour évaluer cette activité on utilise la technique de décoloration, en ce sens, le radical est généré directement sous une forme stable avant la réaction avec les antioxydants supposés.¹⁵⁵

L'influence de la concentration d'antioxydant et de la durée de la réaction sur l'inhibition de l'absorption des cations radicalaires est prise en compte lors de la détermination de l'activité antioxydante.

À partir de l'ABTS et du persulfate de potassium $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_8$: les deux produits en solution aqueuse sont mélangés et mis à l'abri de la lumière pendant 12-16 h, l'absorbance de la solution ainsi obtenue est ajustée par Ethanol ou H_2O à 0.700 ± 0.020 à 734 nm avant l'usage.

Pour tester l'activité scavenger de l'ABTS des dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, 160 μL d' ABTS^{*+} est mélangé avec 40 μL de l'échantillon dans un lecteur de microplaque, laissé 10 mn à température ambiante, ensuite la lecture est

¹⁵⁵ Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Bio. Med.* **1999**, 26, 1231.

effectuée à 734 nm à l'aide du spectromètre. Les résultats sont présentés dans le (Tableau 1.9).

L'activité ABTS*⁺ est exprimée en pourcentage et calculée par l'équation suivante : Inhibition (%) = $(A_c - A_s/A_c) * 100$

A_c : absorbance du contrôle

A_s : absorbance de l'échantillon

Tableau 1.9 : Résultats de l'activité scavenger de l'ABTS

Produits	^a % inhibition de l'ABTS* ⁺							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC ₅₀ µg/mL
4i	26.12±0.74	47.32±0.11	60.06±0.79	61.67±0.37	68.15±0.23	71.63±3.41	PSPC ^c	7.49±1.85
4j	32.61±0.76	41.88±0.29	55.77±0.38	73.44±2.09	86.55±2.38	90.34±2.09	89.30±0.86	10.00±0.10
4k	15.34±0.73	19.85±0.51	25.58±1.13	31.78±0.49	41.60±0.42	51.78±0.84	61.60±1.44	90.51±0.59
4l	24.49±1.21	36.83±2.31	46.71±0.67	67.18±0.38	85.02±0.72	87.43±1.52	88.69±2.19	14.33±0.68
4m	30.47±0.95	43.31±0.34	53.02±0.62	60.05±2.19	74.43±2.95	87.93±1.53	92.92±1.53	10.68±0.15
4n	21.19±0.48	28.77±1.43	45.67±1.94	53.90±1.31	68.72±1.14	79.48±1.28	89.85±1.06	19.38±1.14
BHT^b	59.22±0.59	78.55±3.43	90.36±0.00	92.18±1.27	93.37±0.86	94.87±0.87	96.68±0.39	1.29±0.30
BHA^b	83.42±4.09	93.52±0.09	93.58±0.09	93.63±0.16	93.63±0.95	94.20±0.90	95.39±2.62	1.81±0.10

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p < 0,05). ^b Composés de référence. ^c PSPC= Problème de saturation : produit coloré.

- Tous les produits testés ont montré un effet scavenger de l'ABTS intéressant par rapport aux composés de référence utilisés, le composé **4i** étant le plus efficace avec une IC₅₀ = 7.49 ± 1.85 µg/mL, les composés **4j** et **4m** ont montré à peu près la même efficacité avec des IC₅₀ = 10.00 ± 0.10 µg/mL et 10.68 ± 0.15 µg/mL. Le composé le moins efficace est le **4k** avec une IC₅₀ = 90.51 ± 0.59 µg/mL.

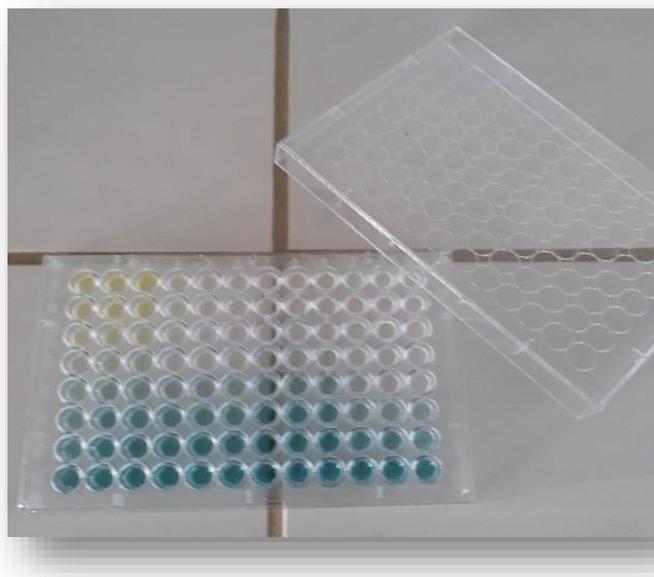


Figure 1.12 : La décoloration du cation radicalaire ABTS⁺ en présence d'antioxydant donneur d'hydrogène.*

II.5.1.3 Test de blanchissement du mélange β -Carotène/acide linoléique

L'oxydation de l'acide linoléique en émulsion aqueuse génère des radicaux libres, ces radicaux formés sont piégés par le β -carotène entraînant ainsi la disparition de sa couleur rouge, ce qui a pour effet de diminuer la conjugaison. La mesure de l'activité antioxydante spectrophotométriquement à 470 nm, suit la diminution de la densité optique en fonction du temps. Toutefois la présence d'un antioxydant pourrait neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique et donc prévenir l'oxydation et le blanchissement du β -carotène.¹⁵⁶

Dans l'investigation de l'activité antioxydante du couple β -carotène /acide linoléique vis-à-vis de nos dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4H)-ones, 20 mg de l'acide linoléique et 100 mg du Tween 40 (polysorbate 40) sont ajoutés à 1 mL de β -carotène dans du chloroforme (100 μ g/mL). Le chloroforme est ensuite éliminé à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40°C et au résidu, 50 mL d'eau oxygénée ont été ajoutés lentement, sous agitation vigoureuse pendant 30 min.

Par la suite, 160 μ L de la solution du β -carotène sont mélangés avec 40 μ L de l'échantillon dans un lecteur de microplaque, et l'absorbance est mesurée dès l'ajout de

¹⁵⁶ Marco, G.J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, 45, 594.

l'émulsion sur l'échantillon à 470 nm, puis une lecture de l'absorbance est effectuée après chaque 30 mn d'incubation dans l'étuve à 45°C pendant 2h.

L'activité antioxydante est exprimée en pourcentage et calculée par l'équation :

$$AA(\%) = [1 - (A_{H0} - A_{Ht}) / (A_{C0} - A_{Ct})] \times 100.$$

AA (%) : Activité antioxydante

A_{H0} , A_{Ht} : valeurs de l'absorbance de la β -carotène en présence de l'échantillon mesurées à $t = 0$ et $t = 120$ mn.

A_{C0} , A_{Ct} : valeurs de l'absorbance du β -carotène en présence de contrôle négatif mesurées à $t = 0$, et $t = 120$ mn.

Tableau 1.10 : Résultats du test de blanchissement du mélange β -Carotène/acide linoléique

Produits	% du blanchissement du β -carotene ^a							IC ₅₀ μ g/ml
	3.125 μ g	6.25 μ g	12.5 μ g	25 μ g	50 μ g	100 μ g	200 μ g	
4i	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA ^c
4j	2.73±2.06	11.01±2.47	21.44±2.62	31.56±1.42	40.05±0.31	46.57±0.79	47.93±1.15	200<
4k	NA	NA	NA	NA	NA	NA	3.36±0.26	200<
4l	NA	NA	24.17±1.06	28.43±1.32	39.36±2.31	47.28±1.03	52.93±2.25	157.80±1.20
4m	0.28±1.52	5.23±2.16	20.98±2.16	39.22±1.91	47.16±0.74	53.55±0.62	57.40±1.34	73.84±1.09
4n	NA	NA	NA	0.18±0.51	25.40±3.54	29.27±0.14	37.79±0.67	200<
BHT ^b	81.14±0.84	86.0.9±1.04	87.52±4.24	91.67±0.52	94.11±0.42	94.41±0.32	95.28±3.25	1.05±0.01
BHA ^b	84.23±1.14	90.11±0.68	94.59±0.77	96.09±0.02	97.35±1.08	99.59±0.14	99.76±	0.90±0.02

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes \pm S.D de trois mesures parallèles. ($p < 0,05$). ^b Composés de référence. ^c pas d'absorbance.

- D'après les résultats, les produits **4l**, **4m**, ont affiché une activité d'inhibition plus au moins efficace, le produit **4i** n'a montré aucune absorbance, cependant, à une concentration plus élevée de 200 μ g/mL, les produits **4j**, **4k** et **4n**, auront un effet d'inhibition sur la peroxydation de l'acide linoléique et le blanchiment ultérieur du β -carotène.

II.5.1.4 Activité de la capacité antioxydante réductrice cuprique CUPRAC

La capacité antioxydante réductrice cuprique est déterminée par la méthode CUPRAC, décrite par Apak et al.¹⁵⁷ Le principe est basé sur l'utilisation du réactif cuivre (II)-néocuproïne [Cu(II)-Nc] en tant qu'agent oxydant chromogène. Le procédé comprend le mélange de la solution antioxydante (directement ou après hydrolyse acide) avec une solution de chlorure de cuivre (II), une solution alcoolique de néocuproïne et un tampon aqueux d'acétate d'ammonium à pH 7, puis une mesure de l'absorbance développée à 450 nm après 30-60 mn à l'aide d'un spectromètre.

Les solutions utilisées dans le test CUPRAC sont préparées comme suit :

- 1,927 g d'acétate d'ammonium (ACNH₄) + 25 mL (H₂O) sont mélangés pour donner la solution (S1) transparente avec un (Ph = 7.0).
- 0,042625 g de (CuCl₂, 2H₂O) + 25 mL (H₂O) sont mélangés pour donner (S2) une solution de couleur bleu.
- 0,039 g (Neocupronine) + 25 mL d'EtOH) sont mélangés pour donner (S3).

Dans le but de tester la capacité antioxydante réductrice cuprique des dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, on mélange 40 µL d'échantillon + 60 µL (S1) + 50 µL (S3) + 50 µL (S2), on attend 1 heure, puis on effectue la lecture à 450 nm, à l'aide du spectromètre (**Tableau 1.11**).

Tableau 1.11 : Résultats de l'activité de la capacité antioxydante réductrice cuprique

Produits	% d'inhibition CUPRAC ^a							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	A _{0.50} µg/mL
4i	0.18±0.01	0.25±0.01	0.39±0.01	0.62±0.07	1.06±0.02	1.89±0.04	3.13±0.07	19.04±0.59
4j	0.26±0.01	0.37±0.01	0.55±0.02	0.89±0.05	1.56±0.05	2.19±0.61	2.84±0.55	10.86±0.49
4k	0.16±0.02	0.22±0.01	0.38±0.03	0.75±0.03	1.17±0.07	2.05±0.10	3.04±0.25	16.34±0.47
4l	0.22±0.01	0.35±0.02	0.52±0.04	0.84±0.03	1.43±0.18	2.36±0.19	2.97±0.35	11.79±1.11
4m	0.18±0.01	0.27±0.02	0.38±0.02	0.64±0.09	1.06±0.6	1.75±0.10	3.58±0.39	18.13±2.88
4n	0.23±0.03	0.36±0.01	0.55±0.08	0.93±0.09	1.56±0.03	2.64±0.16	3.47±0.34	11.18±1.59
BHT ^b	0.19±0.01	0.33±0.04	0.66±0.07	1.03±0.07	1.48±0.09	2.04±0.14	2.32±0.28	9.62±0.87
BHA ^b	0.46±0.00	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 Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p <0,05). ^b Composés de référence.

¹⁵⁷ Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., & Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 7970.

- Les résultats de ce test montrent que les dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones possèdent une grande capacité antioxydante réductrice cuprique, comparés aux antioxydants utilisés comme témoins positifs.

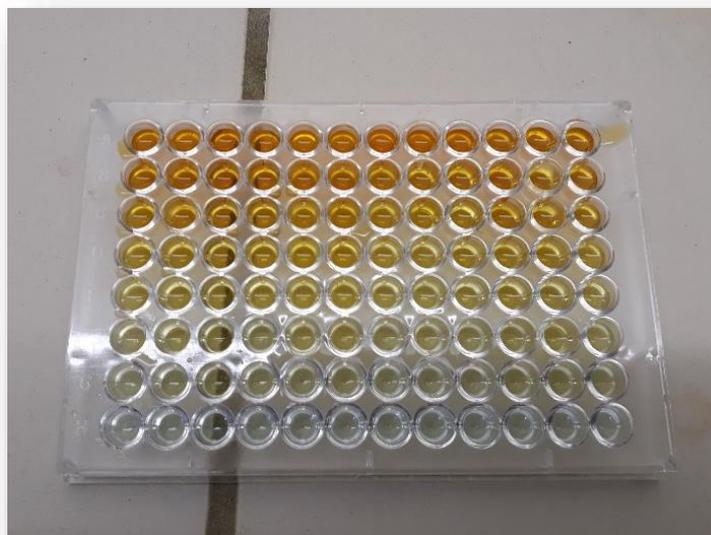


Figure 1.13 : Changement de couleur du à la capacité antioxydante réductrice cuprique

II.5.2 Activité antibactérienne

Les micro-organismes tels que les bactéries jouent un rôle vital dans presque tous les écosystèmes, cependant ils peuvent être des agents pathogènes et causer des infections et des maladies chez l'homme, les plantes et les animaux. À partir de plusieurs investigations et recherches approfondies de nombreux chercheurs tels que : Pasteur, Joubert,¹⁵⁸ et Fleming,¹⁵⁹ les antibiotiques ont été découverts. Toutefois, malgré les progrès accomplis dans le développement des agents antibactériens, il reste encore à trouver de nouveaux agents en raison du développement de bactéries multi-résistantes.¹⁶⁰

Afin d'étendre le champ d'activité biologique de nos dérivés synthétisés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, quatre (04) microorganismes dont trois (03) bactéries pathogènes pour l'être humain et une non-pathogène ont été sélectionnés pour tester l'activité antibactérienne. Les bactéries utilisées sont les suivantes :

¹⁵⁸ Pasteur, L. ; Joubert. J. C. r. hebd. Séances Acad. sci. **1877**, 85, 101.

¹⁵⁹ Fleming, A. Br. J. Exp. Pathol. **1929**, 10, 229.

¹⁶⁰ Wise, R.; Hart, T.; Cars O. Br. Med. J, **1998**, 317, 609.

***Staphylococcus aureus* (*S. aureus*)** : une bactérie de la famille des *Micrococcaceae* à Gram positif, elle est responsable d'intoxications alimentaires, et il a été décrit également qu'elle joue un rôle dans la formation de la septicémie et de l'abcès.¹⁶¹

***Bacillus subtilis* (*B. subtilis*)** : une bactérie de la famille des *Bacillaceae* à Gram positif non pathogène fortement exploitée en microbiologie industrielle. Décrite *Vibrio subtilis* en 1835 par Christian Ehrenberg et renommée *Bacillus subtilis* en 1872 par Ferdinand Cohn.¹⁶² La *Bacillus subtilis* est incriminée par intermittence dans des conditions pathologiques depuis 1898 et un certain nombre de cas rapportés dans la littérature médicale récente ont mis davantage l'accent sur les potentialités pathogènes de ce saprophyte omniprésent.¹⁶³

***Escherichia coli* (*E. coli*)** : découverte en 1885 par Théodore Escherich dans des selles de nourrissons, une bactérie colibacille à Gram négatif de la famille des *entérobactéries*, elle existe principalement en tant que composant inoffensif du microbiote intestinal naturel chez les animaux, y compris l'homme.¹⁶⁴

Pseudomonas aeruginosa : une bactérie à Gram négatif qui appartient à la famille des *Pseudomonaceae*, omniprésente dans des environnements humides tels que les écosystèmes aquatiques et pédologiques. Elle est souvent associée aux infections humaines et considérée comme un agent pathogène opportuniste avec une capacité à résister à de nombreux antibiotiques et antiseptiques, causant principalement des infections nosocomiales chez les patients immunodéprimés.¹⁶⁵

L'activité antibactérienne des dérivés 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones synthétisés a été évaluée *in vitro* contre *Staphylococcus aureus* (SA, ATCC 25923) et *Bacillus subtilis* (BS, ATCC 6633) comme exemples de bactéries à Gram positif et *Pseudomonas aeruginosa* (PA, ATCC 25922) et *Escherichia coli* (EC, ATCC 9027) en tant qu'exemples de bactéries à Gram négatif. Toutes ces espèces bactériennes nous ont

¹⁶¹ Franklin, D.; Lowy, M.D. *N Engl J Med*, **1998**; 339, 520.

¹⁶² Logan, N.A ; De Vos, P. *Endospore-forming soil bacteria*, **2011**.

¹⁶³ Cox, R.; Sockwell, G.; Landers, B. *N. Engl. J. Med.* **1959**, 261,894.

¹⁶⁴ Méric, G.; Hitchings, MD.; Pascoe, B.; Sheppard, SK. *Lancet. Infect. Dis*, **2016**, 16, 634.

¹⁶⁵ Streeter, K.; Katouli, M. *Infect. Epidemiol. Med.* **2016**, 2, 25.

été fournies par le laboratoire de Mycologie, Biotechnologie et de l'Activité Microbienne de l'université Frères Mentouri-Constantine.

Le diamètre de la zone d'inhibition (IZD) en millimètres a été utilisé comme critère pour l'activité antibactérienne en utilisant la méthode de diffusion en gélose sur disque de papier Watteman n°3 de diamètre 6 mm, ces derniers doivent avoir un contour régulier pour donner une zone d'inhibition facile à mesurer. Les disques une fois stérilisés dans l'autoclave pendant 20 minutes à 120° C, sont chargés de 10µL de composés solubilisés dans du DMSO prélevé d'une solution contenant 10 mg/mL, ce qui donne une charge du disque de 100 µg, ensuite ils sont placés à la surface des boîtes préalablement ensemencées avec la suspension bactérienne. Les boîtes de Pétri sont incubées à 37°C, pendant 24h. L'ensemble des résultats de cette étude sont rassemblés dans le (Tableau 1.12).

Tableau 1.12 : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne.

Composés	Diamètre des zones d'inhibition (IZD) en millimètres			
	Gram-positive		Gram-négative	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4i	16.75	16	9	r^a
4j	21.5	22	7.75	r
4k	19	18.5	8.75	r
4l	19.45	17	6	r
4m	18.25	18.5	r	r
4n	17.5	17	6.5	r

^a = résistant (pas d'inhibition)

- L'analyse des résultats montre que les produits testés présentent des zones d'inhibition intéressantes, relativement variables entre 16.75-21.5 mm pour les microorganismes *Staphylococcus aureus*, 16-22 mm pour *Bacillus subtilis* et 6-9 mm pour *Escherichia coli*, en revanche, aucune zone d'inhibition n'est observée pour *Pseudomonas aeruginosa* avec tous les produits testés.
- Le produit **4i** est jugé le moins inhibiteur avec un diamètre de zone d'inhibition 16.75 mm pour *Staphylococcus aureus* et 16 mm pour *Bacillus subtilis* tandis que, pour *Escherichia coli*, il était le plus actif avec un diamètre de zone

d'inhibition 9 mm, cette dernière était résistante au produit **4m** et aucune zone d'inhibition n'était observée.

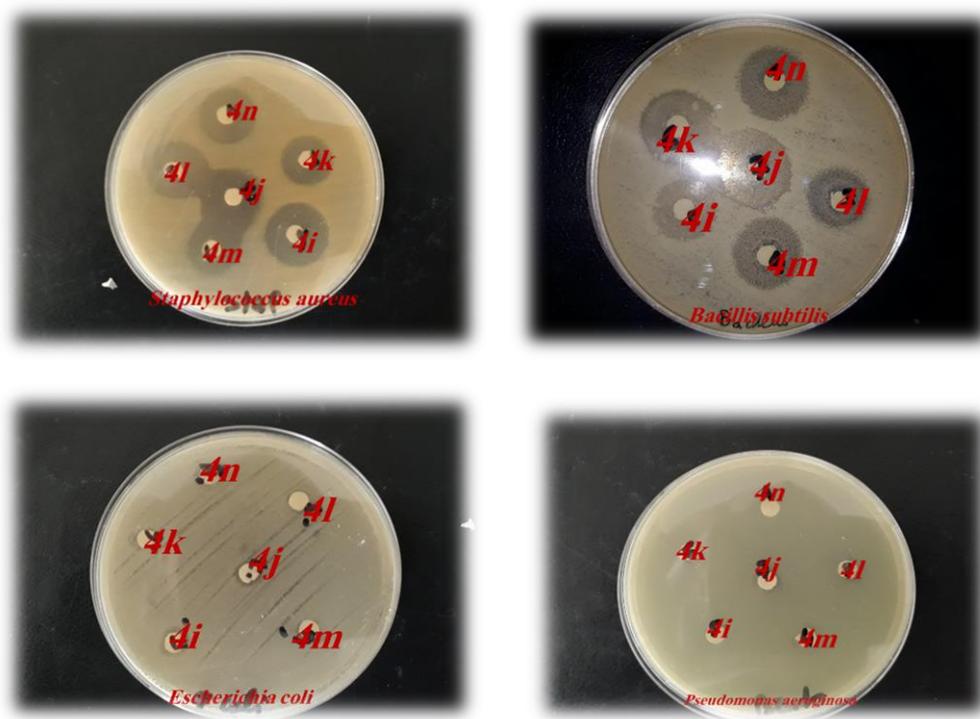


Figure 1.13 : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne

II.6 Conclusion :

Dans le cadre des réactions à composants multiples, nous avons mis au point deux nouvelles procédures hautement efficaces pour la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, par une réaction à trois composants, faisant intervenir un aldéhyde aromatique, le chlorure d'hydroxylamine et l'acétoacétate d'éthyle en utilisant le K_2CO_3 et le pyridinium-*p*-toluensulfonate comme catalyseurs dans un milieu aqueux.

Ces méthodes ont le mérite de la simplicité et le respect de l'environnement par l'utilisation du solvant universel l'eau et des catalyseurs disponibles et facilement manipulables. À noter que le pyridinium-*p*-toluensulfonate est un catalyseur inoffensif et peu coûteux, tandis que le K_2CO_3 est utilisé comme un additif alimentaire et donc ne représente aucun danger pour l'homme et la nature.

Certains dérivés synthétisés ont été testés pour leurs activités antioxydante et antibactérienne, les résultats obtenus ont montrés que tous les dérivés testés avaient une activité antioxydante importante et relative entre les différentes méthodes utilisées, et une activité antibactérienne intéressante.

Tous les dérivés synthétisés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : IR, RMN 1H , RMN ^{13}C ainsi que par leurs points de fusion, et la masse MS-ESI pour les nouveaux produits. Toutes les structures sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature ou attendu.

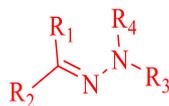
*Chapitre II : Préparation des hydrazones et synthèse
des 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles et pyrazoles*

PARTIE I

Préparations des hydrazones

I.1 Introduction :

Les hydrazones,¹⁶⁶ dérivant des cétones et aldéhydes appartiennent à une classe de composés organiques avec la structure :



Hydrazones

Ces composés contiennent une liaison C=N qui est conjuguée avec une paire d'électrons libres de l'atome d'azote fonctionnel.¹⁶⁷ Les atomes d'azote des hydrazones sont nucléophiles, bien que l'azote de type amine soit plus réactif, quant à l'atome de carbone il a une nature à la fois électrophile et nucléophile.¹⁶⁸ L' α -hydrogène des hydrazones est plus puissant que celui des cétones acides.¹⁶⁹ La facilité de préparation, la stabilité hydrolytique accrue par rapport aux imines et la tendance à la cristallinité sont les caractéristiques souhaitables des hydrazones.¹⁷⁰

La combinaison d'hydrazones avec d'autres groupes fonctionnels conduit à des composés ayant un caractère physique et chimique unique.¹⁷¹ En raison de leur puissance biologique, propriétés pharmacologiques et de leur flexibilité synthétique, ils sont considérés comme importants pour la synthèse de composés hétérocycliques,¹⁷² l'organocatalyse et également comme ligands possibles pour les complexes métalliques.¹⁷³

En raison de ces caractères positifs, les hydrazones sont étudiées depuis très longtemps. Il a été démontré qu'ils constituent une classe polyvalente de composés en chimie organique avec de fascinantes propriétés biologiques. Par exemple : les isonicotinoylhydrazones sont des molécules de médicaments antituberculeux (isoniazide)¹⁷⁴, le composé dénommé nifuroxazide est un antiseptique intestinal.¹⁷⁵ (**Figure 2.1**).

¹⁶⁶ Uppal, G.; Bala, S.; Kamboj, S.; Saini, M. *Der. Pharma. Chem.* **2011**. 3. 250.

¹⁶⁷ Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**. 17. 3.

¹⁶⁸ Corey, E.J.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**. 17. 11.

¹⁶⁹ Belskaya, NP.; Dehaen, W.; Bakulev, VA. *Arch. Org. Chem.* **2010**. 1. 275.

¹⁷⁰ Praveen, K.; Amit, R.; Mahendra, S.; Durgesh, K.; Vinit, R. *EC Pharm. Science.* **2016**. 2.3. 278.

¹⁷¹ Xavier, A.J.; Thakur, M.; Marie, J.M. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**. 4. 986.

¹⁷² Banerjee, S.; Mondal, S.; Chakraborty, W.; Gachhui, R.; Butcher, R.J. *Polyhedron.* **2009**. 28. 2785.

¹⁷³ Kamalaker, R.; Sayaji, R.; Biyyala, S.R. *Int. J. Innov. Res. Sc.i Eng .Technol.* **2015**. 4. 2347.

¹⁷⁴ Sah, P.P.T.; Peoples, S.A. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, 43, 513.

¹⁷⁵ Sevim, R.; Ş. Güniz K. *Molecules* .**2007**. 12. 1910.

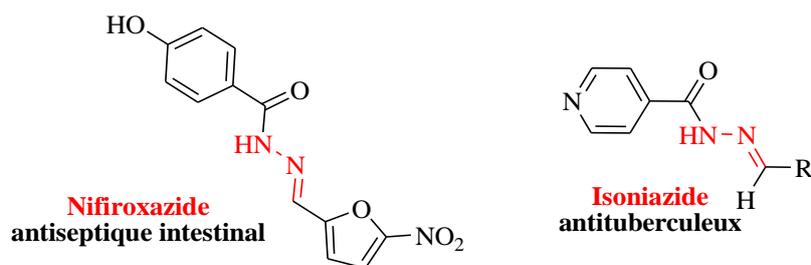


Figure 2.1

I.2 Activités biologiques

De nombreux chercheurs ont synthétisé les hydrazones en tant que structures cibles et évalué leurs activités biologiques, telles que : anticonvulsivante,¹⁷⁶ antimalarique,¹⁷⁷ antioxydante,¹⁷⁸ antivirale,¹⁷⁹ vasodilatatrice,¹⁸⁰ schistosomiase¹⁸¹, activité d'agrégation antiplaquettaire,¹⁸² ainsi que :

I.2.1 Activités analgésique et anti-inflammatoire :

Todeschini et coll.¹⁸³ ont rapporté que le dérivé anti-inflammatoire la 2-(2-formylfuryl)pyridylhydrazone (**2.1**) présente une inhibition de 79% de la pleurésie à une dose de 80,1 $\mu\text{mol/kg}$. Ce dernier était également décrit être capable de complexer Ca^{2+} dans l'agrégation plaquettaire, dans des expériences *in vitro* à une concentration de 100 μM , indiquant ainsi qu'il peut agir comme accepteur de Ca^{2+} en fonction de la nature du fragment aryle présent dans la sous-unité imine (**Figure 2.2**).

Lima et coll.¹⁸⁴ ont synthétisé une nouvelle série de composés antinociceptifs appartenant à la classe N-acylarylhydrazone à partir de safrole naturel. Le composé (**2.2**) [(4'-N,N-Diméthylaminobenzylidène-3-(3',4'-méthylènedioxyphényl)propionyl hydrazine] s'est révélé être plus puissant que les médicaments anti-inflammatoires/antinociceptifs standards, la dipyrone et l'indométhacine, (**Figure 2.2**).

¹⁷⁶ Ragavendran, J.; Sriram, D.; Patel, S.; Reddy, I.; Bharathwajan, N.; Stables, J.; Yogeeswari, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 146.

¹⁷⁷ Gemma, S.; Kukreja, G.; Fattorusso, C.; Persico, M.; Romano, M.; Altarelli, M.; Savini, L.; Campiani, G.; Fattorusso, E.; Basilico, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5384.

¹⁷⁸ Yadav, A.G.; Patil, V.N.A.; Asrondkar, L.; Naik, A.A.; Ansulkar, P.V.; Bobade, A.S. *Rasayan. J. Chem.* **2012**, *5*, 117.

¹⁷⁹ Abdel-Aal, M.T.; El-Sayed, W.A.; El-Ashry, E.H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, *339*, 656.

¹⁸⁰ Silva, A.G.; Zapata-Suto, G.; Kummerle, A.E.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Sudo, R.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3431.

¹⁸¹ Friedman, J.F.; Mital, P.; Kanzaria, H.K.; Kurtis, J.D. *Trends Parasitol.* **2007**, *23*, 159.

¹⁸² Tehrani, K.H.M.; Sardari, S.; Mashayekhi, V.; Esfahani Zadeh, M.; Azerang, P.; Kobarfard, F. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 160.

¹⁸³ Todeschini, A.R.; Miranda, A.L.; Silva, C.M.; Barreiro, E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, *33*, 189.

¹⁸⁴ Lima, P.C.; Lima, L.M.; Silva, K.C.; Leda, P.H.; Miranda, A.L.P.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Özalp, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, *35*, 187.

Gökhan-Kelekçi et coll.¹⁸⁵ ont mis au point des hydrazones contenant la 5-méthyl-2-benzoxazoline. Les effets analgésiques de la 2-[2-(5-méthyl-2-benzoxazoline-3-yl)acétyl]-4-chloro-/4-méthylbenzylidènehydrazine (**2.3**) et (**2.4**) se sont révélés plus élevés que ceux de la morphine et de l'aspirine. En outre, la 2-[2-(5-méthyl-2-benzoxazoline-3-yl)acétyl]-4-méthoxybenzylidènehydrazine(**2.5**) à une dose de 200 mg/kg possède l'activité anti-inflammatoire la plus puissante (**Figure 2.2**).

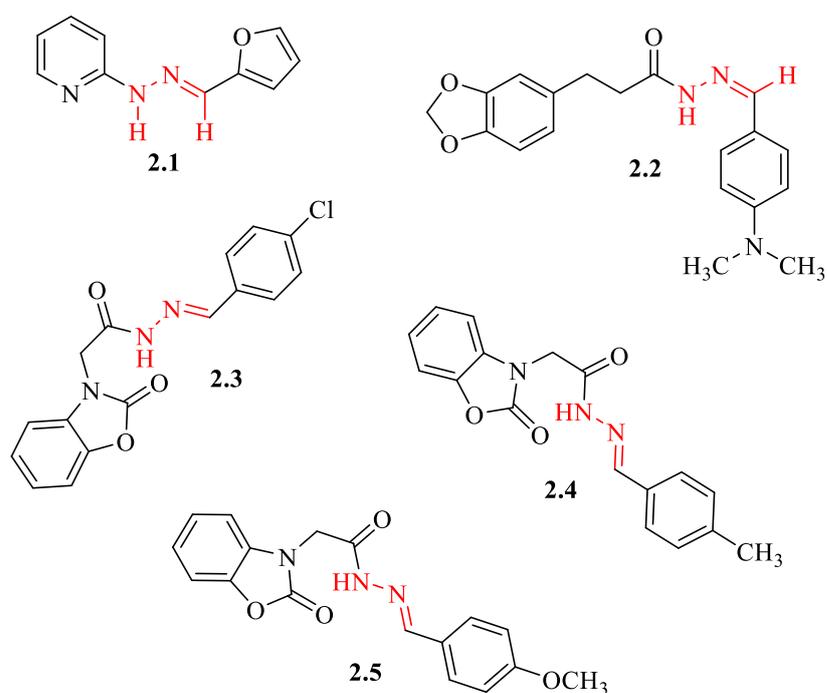


Figure 2.2

I.2.2 Activités antibactérienne et antimicrobienne

La tuberculose est un problème de santé grave qui cause la mort d'environ trois millions de personnes chaque année dans le monde.¹⁸⁶ En outre, l'augmentation des souches de *M. tuberculosis* résistantes aux médicaments antimycobactériens de première ligne tels que la rifampicine et l'INH (l'isoniazide) a compliqué davantage le problème, ce qui indique clairement la nécessité de disposer de médicaments plus efficaces pour une prise en charge efficace de la tuberculose.

Meyer et Mally¹⁸⁷ ont préparé de nouvelles hydrazones en faisant réagir de l'isoniazide (INH) avec du benzaldéhyde, de l'*o*-chlorobenzaldéhyde et de la vaniline.

¹⁸⁵ Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Kelekçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5738.

¹⁸⁶ Sevim, R.; Güniz S.K. *Molecules.* **2007**, 12, 1910.

¹⁸⁷ (a) Meyer, H.; Mally, J. *Monatsh. Chem.* **1912**, 4, 393. (b) Sah, P.P.T.; Peoples, S.A. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, 43, 513.

Shchukina et coll.¹⁸⁸ ont préparé des hydrazides-hydrazones en faisant réagir de l'INH avec divers aldéhydes et cétones. Les composés ont été signalés comme ayant une activité chez les souris qui avaient été infectées par diverses souches de *M. tuberculosis*, et ont également montré une toxicité plus faible que l'INH. La réaction de l'hydrazide de l'acide 1-méthyl-1H-2-imidazo [4,5-b]pyridine-2-carboxylique avec des aldéhydes substitués a donné les hydrazides-hydrazones correspondantes. Le composé **2.6 (Figure 2.3)**, présentait une activité antimycobactérienne contre *M. tuberculosis* H37 Rv, *M. tuberculosis* 192 et *M. tuberculosis* 210, à une concentration de 31,2 µg/mL¹⁸⁹.

Cocco et coll.,¹⁹⁰ en outre, ont mis à réagir des isonicotinoylhydrazones avec des pyridinecarboxaldéhydes pour donner les dérivés de pyridylméthylèneamino correspondants. Les nouvelles hydrazones synthétisées **2.7 (Figure 2.3)** ont été testées pour leur activité contre les mycobactéries, Gram-positives et Gram-négatives ainsi que pour leur cytotoxicité. Plusieurs composés ont montré une bonne activité contre *M. tuberculosis* H37Rv et certaines isonicotinoylhydrazones ont montré une activité modérée contre une *M. tuberculosis* cliniquement isolée (6,25-50 µg/mL) qui était résistante à l'INH.

Maliki Reddy et coll.¹⁹¹ ont synthétisé, caractérisé et sondé l'activité antimicrobienne de nouveaux composés de type **2.8, 2.9 et 2.10 (Figure 2.3)** qui ont montré une meilleure activité antibactérienne que d'autres analogues de la même série.

Loncle et coll.¹⁹² ont mis en évidence une série d'hydrazones à partir de divers dérivés du cholestérol (**2.11**), cette dernière a été évaluée pour sa propriété antimicrobienne *in vitro* contre les pathogènes humains. L'activité était fortement dépendante de la structure des différents composés impliqués. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des dérivés de tosylhydrazone cholestérol présentant des activités contre *C. albicans* (CIP 1663-80) à une concentration de 1,5 µg/mL (**Figure 2.3**).

¹⁸⁸ (a) Shchukina, M.N.; Pershin, G.N.; Makeeva, O.O. *Dokl Akad Nauk SSSR*. **1952**, 84, 981. (b) Bavin E.M.; Drain, D.J.; Seiler, M.; Seymour, D.E. *J. Pharm. Pharmacol.* **1954**, 4, 844.

¹⁸⁹ Bukowski L.; Janowiec, M. *Pharmazie* **1996**, 51, 27.

¹⁹⁰ Cocco, M.T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Pusceddo, M.C.; Schivo, M.L.; De Logu, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1071.

¹⁹¹ Reddy, M.R.; Prasad, A.R.; Spoorthy, Y.N.; Ravindranath, L.R. *Adv. Pharm. Bull.* **2013** 3.1, 153.

¹⁹² Loncle, C. ; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 1067.

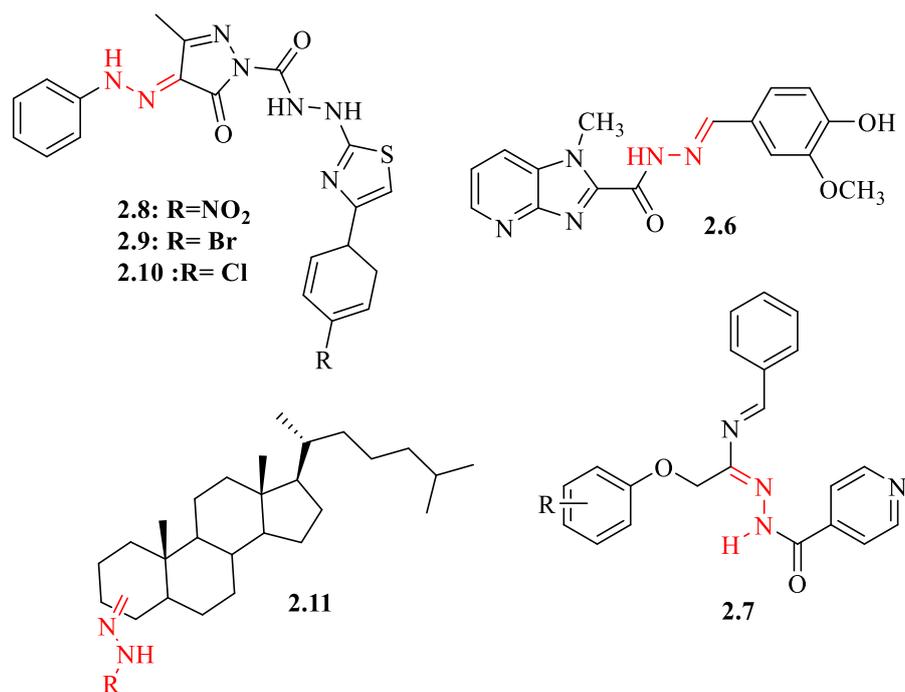


Figure 2.3

I.2.3 Activité antidépressive

L'iproniazide, l'isocarboxazide et le nialamide, dérivés de l'hydrazide, exercent leur action en inhibant l'enzyme monoamine oxydase (EMO). L'inhibition entraîne une augmentation des taux de norépinéphrine, de dopamine, de tyramine et de sérotonine dans les neurones du cerveau et dans divers autres tissus.¹⁹³ Il y a eu de nombreux rapports sur l'antidépresseur EMO, inhibant l'activité des hydrazones dérivées d'hydrazides substitués et de produits de réduction.¹⁹⁴ Dix nouveaux arylidènehydrazides **2.12** (**Figure 2.4**), ont été synthétisés par Ergenç et Günay¹⁹⁵ en faisant réagir l'hydrazide de l'acide 3-phényl-5-sulfonamidoindole-2-carboxylique avec divers aldéhydes, et évalués pour leur activité antidépressive. Le 3,4-méthylènedioxy/4-méthyl-4-nitrobenzylidène-hydrazide de l'acide 3-phényl-5-sulfonamidoindole-2-carboxylique a présenté une activité antidépressive à 100 mg/kg.

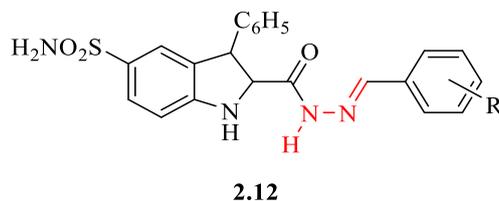


Figure 2.4

¹⁹³ Fangmann, P.; Assion, H.J.; Gonzalez, C.A.; Lopez-Munoz, F. *J. Clin. Pharmacol.* 2008, 28, 1.

¹⁹⁴ Pletscher A. *Experientia.* 1991, 47, 4.

¹⁹⁵ Ergenç, N.; Günay, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* 1998, 33, 143.

I.2.4 Activité anti-tumorale

L'Organisation mondiale de la santé définit le cancer comme la création rapide de cellules anormales qui poussent au-delà de leurs limites habituelles et qui peuvent envahir les parties adjacentes du corps et se propager à d'autres organes.¹⁹⁶

Dandawate et coll.¹⁹⁷ ont développé des dérivés de la plumbagine hydrazone tel que **2.13** avec une activité élevée contre le cancer du sein.

Mohareb et Al-Omran¹⁹⁸ ont synthétisé la cyanoacétylhydrazone avec des dérivés de pregnanolone **2.14**, actifs contre plusieurs lignées cellulaires cancéreuses.

À leur tour Aydın et coll.¹⁹⁹ ont synthétisé et évalué les dérivés du flurbiprofène hydrazide tel que **2.15** contre les lignées cellulaires de cancer de l'ovaire et de la leucémie.

Quand à Cui et coll.²⁰⁰ ont rapporté des acylhydrazones comme **2.16** avec une activité puissante contre les cellules leucémiques promyélocyaires humaines (HL-60).

Al-Said et coll.²⁰¹ d'autre part, ont identifié certains composés tels que **2.17** comme ayant une activité anticancéreuse *in vitro* contre les lignées cellulaires du cancer du sein humain MCF7.

Et dans une autre approche, Liu et coll.²⁰² ont mis au point et évalué des dérivés d'acétylhydrazone de structure **2.18** pour l'activité antitumorale contre les lignées cellulaires A549, HCT11b, HepG2, PC-9 et A375 avec une valeur IC₅₀ de 4-17 µM.

En outre, des dérivés d'arylhydrazone dont **2.19**, synthétisés par Vogel et coll.²⁰³ ont été décrits comme ayant une IC₅₀ de 6,7 µM contre les lignées cellulaires de cancer du sein MDA-MB 231 et MCF-7 (**Figure 2.5**).

¹⁹⁶ Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Rahmat Ali, M.; Alam, M.M. *Pharm. Bioall. Sci.* **2014**, 6, 69.

¹⁹⁷ Dandawate, P.; Khan, E.; Padhye, S.; Gaba, H.; Sinha, S.; Deshpande, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3104.

¹⁹⁸ Mohareb, RM.; Al-Omran, F. *Steroids.* **2012**, 77, 1551.

¹⁹⁹ Aydın, S.; Kaushik-Basu, N.; Arora, P.; Basu, A.; Nichols, BD.; Talele, TT. *Marmara. Pharm. J.* **2013**, 17, 26.

²⁰⁰ Cui, Z.; Li Y.; Ling, Y.; Huang, J.; Cui, J.; Wang, R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5576.

²⁰¹ Al-Said, M.S.; Bashandy, M.S.; Al-Qasoumi, SI.; Ghorab, MM. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46,137.

²⁰² Liu, T.; Sun, C.; Xing, X.; Jing, L.; Tan, R.; Luo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 3122.

²⁰³ Vogel, S.; Kaufmann, D.; Pojarová, M.; Müller, C.; Pfaller, T.; Kühne, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6436.

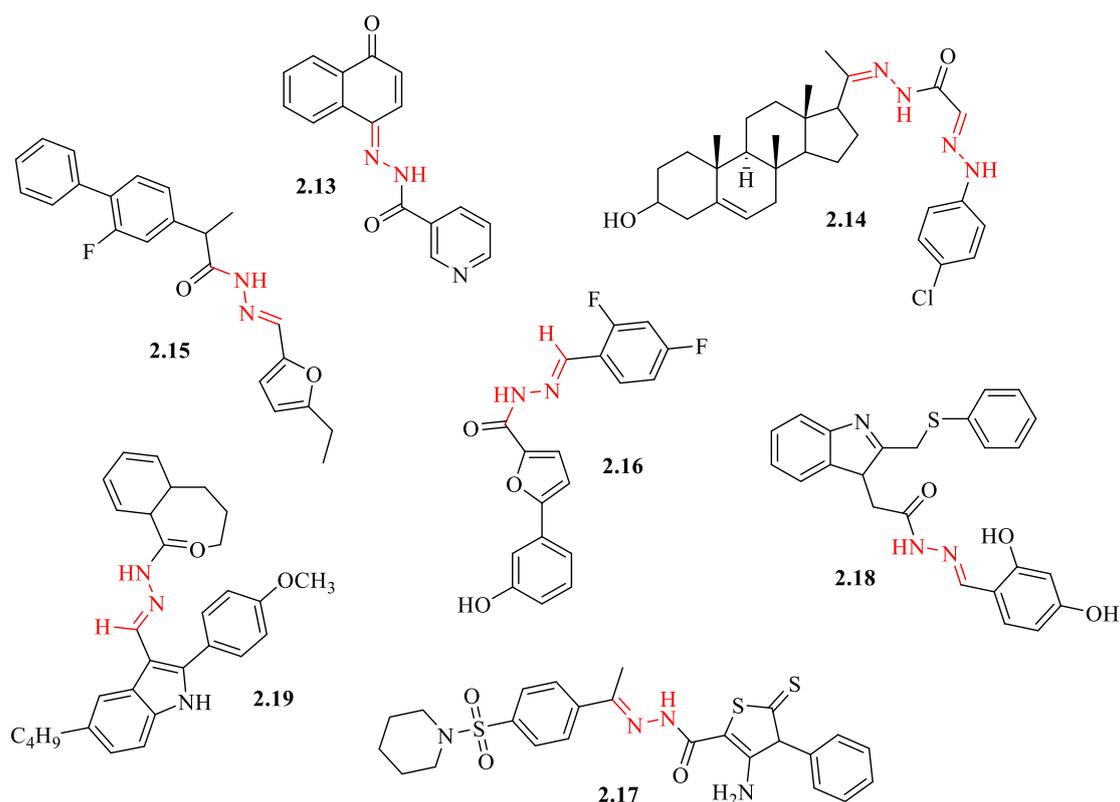


Figure 2.5

I.3 Méthodes de synthèses des hydrazones

La synthèse la plus générale pour la préparation des hydrazones est bien sûr la réaction d'une hydrazine ou une arylhydrazine avec un composé carbonylé.²⁰⁴ La chimie des arylhydrazones doit sa fondation à Emil Fischer qui a découvert la phénylhydrazine²⁰⁵ et montré que cette dernière peut se combiner avec des composés carbonylés pour former des substances arylhydrazones.²⁰⁶

Toutes les approches rapportées incluent des méthodologies de synthèse classiques organiques et varient dans les modèles de sélectivité. Une grande variété de méthodologies ont été développées par les chercheurs au cours des dernières décennies, certaines sont décrites ci-dessous :

Bramson et coll.²⁰⁷ par des réactions d'isatines avec des arylhydrazines ont préparé une série d'hydrazones portant un groupe amide incorporé dans un fragment

²⁰⁴ Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Bakulev, V.A. *ARKIVOC*, **2010**, (i), 275.

²⁰⁵ Fischer, E. *Annalen*. **1877**, 190, 67.

²⁰⁶ Fischer, E. *Ber.* **1884**, 17, 572.

²⁰⁷ Bramson, H.N.; Corona, J.; Davis, S.T.; Dickerson, S.H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Campe, Jr., R. T.; Harris, P. A.; Hassell, A.; Holmes, W. D.; Hunter, R. N.; Lackey, K. E.; Lovejoy, B.; Luzzio, M. J.; Montana, V.; Rocque, W. J.; Rusnak, D.; Shewchuk, L.; Kuyper, L.F.J. *Med. Chem.* **2001**, 44, 4339.

indole (**Schéma 2.1**). Cette série représente une nouvelle classe d'inhibiteurs de CDK2 (kinase 2 dépendant de la cycline), qui provoque un arrêt du cycle cellulaire et présente un effet de destruction sélective sur plusieurs lignées de cellules tumorales.

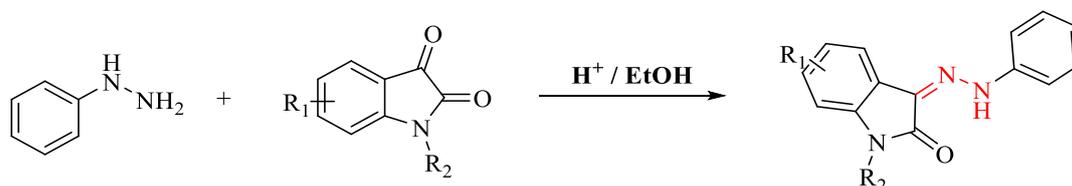


Schéma 2.1

Borisov et coll.²⁰⁸ ont réalisé la synthèse des 2-hydrazonocoumarines, sur la base de la réaction de l'imine avec des arylhydrazines assistée par micro-ondes (**Schéma 2.2**). Dans ces conditions, une conversion complète des imines de départ en 2-hydrazone-2*H*-chromènes désirés a eu lieu en un temps de réaction de 2 min.

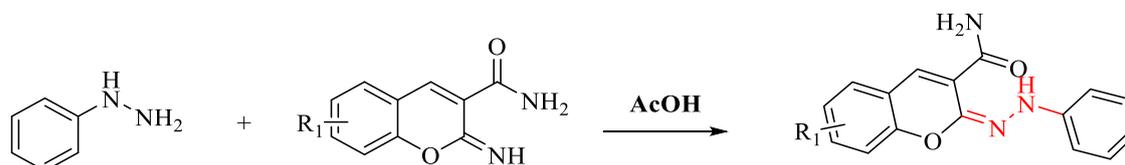
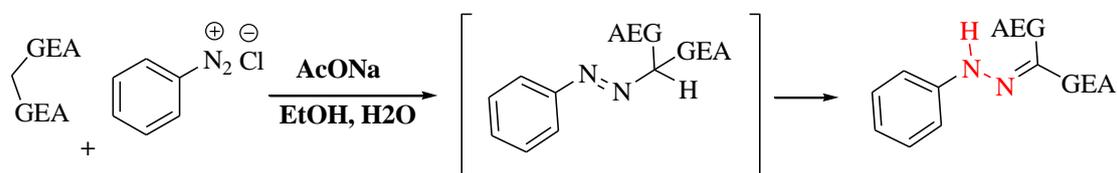


Schéma 2.2

Par ailleurs, l'un des procédés les plus anciens de synthèse d'arylhyazones est le couplage de composés de diazonium avec des composés à méthylène actif.²⁰⁹

Dans une réaction typique entre des composés contenant deux groupes électro-attracteurs, avec du chlorure d'aryldiazonium, un intermédiaire azoïque instable se forme puis se tautomérise spontanément en hydrazone (**Schéma 2.3**). La réaction est généralement effectuée dans une solution aqueuse froide tamponnée avec de l'acétate de sodium, mais le pH du milieu peut être abaissé pour les composés à méthylène fortement activé.²¹⁰



GEA = groupe électroattracteur

Schéma 2.3

²⁰⁸ Borisov, A.V.; Gorobets, N.Yu.; Yermolayev, S.A.; Zhuravel, I.O.; Kovalenko, S.M.; Desenko, S.M. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 909.

²⁰⁹ Enders, E. *Methoden der Organischen Chemie.* **1967**, 10, 410.

²¹⁰ Parmeter, S. M. *In Organic Reactions.* **1959**, 10, 3.

Christian Reichardt et Klaus Halbritter²¹¹ ont signalé le couplage de composés carbonylés contenant le fluor avec des chlorures d'aryldiazonium selon la réaction de Japp-Klingemann (**Schéma 2.4**). Cette étude fournit le premier exemple de préparation des arylhydrazones monoflorées utilisant le sel d'aryl diazonium dans de l'eau.

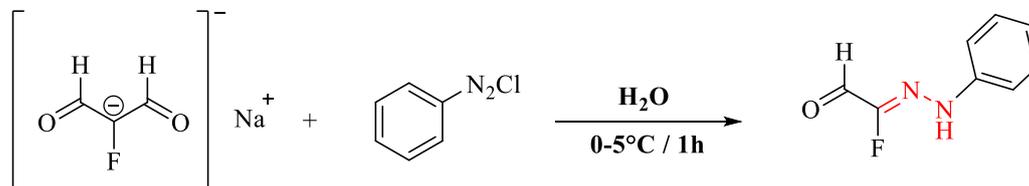


Schéma 2.4

En outre, une méthode commune et traditionnelle pour la préparation des hydrazones implique le traitement d'hydrazides d'acides substitués et de composés carbonylés dans les solvants appropriés.^{212,213}

Witschel et coll.²¹⁴ ont préparé une série de 1,3-diiminoisoindolines carbohydrazides en traitant l'ester éthylique avec l'hydrazine et les dérivés hydrazides correspondants à l'isoindoline dans l'éthanol et les composés obtenus se sont avérés être de puissants inhibiteurs de la prolifération de *P. Falciparum* des cellules sanguines rouges (**Schéma 2.5**).

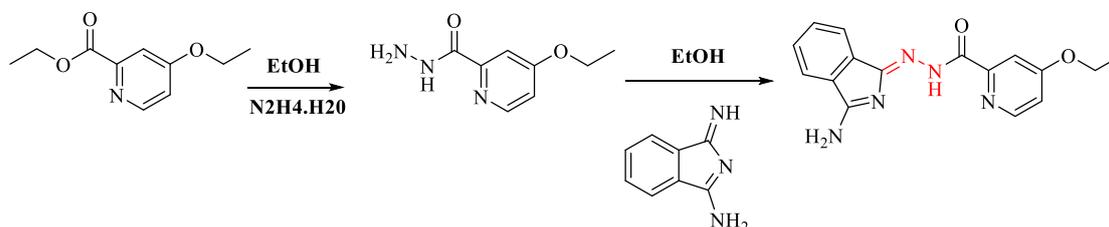


Schéma 2.5

Sadjadi et coll.²¹⁵ ont rapporté la préparation de dérivés de N-acyl-benzoyl hydrazone et de benzoylhydrazone en présence de différents types d'hétéro-polyacides de type keggin tels que : $H_3[PMo_{12}O_{40}]$, $H_4[PMo_{11}VO_{40}]$, $H_5[PMo_{10}V_2O_{40}]$, et $H_6[PMo_9V_3O_{40}]$ comme catalyseurs dans l'acétonitrile. Le mélange réactionnel a été filtré dans le but de recycler le catalyseur (**Schéma 2.6**).

²¹¹Reichardt, C.; Halbritter, K. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1661.

²¹²Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.

²¹³Martin-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Munoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6111.

²¹⁴Mombelli, P.; Witschel, C.M.; Van Zijl, M.W.; Geist, J.G.; Rottmann, M.; Freymond, C.; Rçhl, F.; Kaiser, M. et al. *Chem. Med. Chem.* **2012**, 7, 151.

²¹⁵Sadjadi, S.; Heravi, M.M.; Haj, N.M.; Oskooie, H.A.; Shoar, H.R.; Bamoharram, F. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2009**, 23, 467.

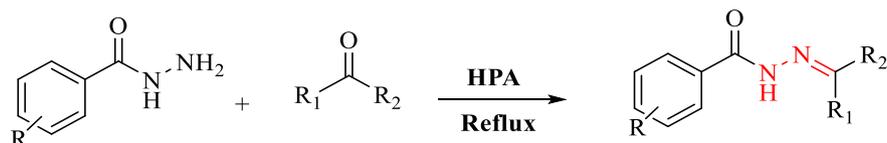


Schéma 2.6

Pandey et coll.²¹⁶ ont rapporté une nouvelle librairie de N-acylhydrazones par reflux des aldéhydes aromatiques avec des hydrazides d'acide appropriés dans de l'acide acétique glacial. Le produit final a été précipité en versant le mélange réactionnel dans du méthanol et le composé isolé a été purifié avec de l'éthanol pour obtenir la pureté désirée (Schéma 2.7).

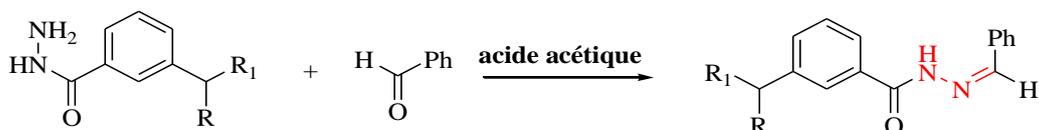


Schéma 2.7

I.4 Réactivité des hydrazones

En raison de la capacité à réagir avec des réactifs électrophiles et nucléophiles, les hydrazones sont largement utilisées dans la synthèse organique, en particulier pour la préparation de composés hétérocycliques. Il convient de mentionner la synthèse des indoles (2.21) selon la réaction de Fischer²¹⁷, la synthèse des 4-thiazolidin-4-ones (2.22),²¹⁸ la synthèse des azétides (2.23) par cycloaddition [2 + 2]²¹⁹ et différentes synthèses de divers hétérocycliques à cinq chaînons (2.24) par cycloaddition 1,3-dipolaire d'azométhine imines²²⁰ qui sont formés par un déplacement de 1,2-H comme représenté dans le Schéma (2.7).²²¹

²¹⁶Pandey, V.K.; Gupta, V.D.; Upadhyay, M.; Upadhyay, R.; Singh V.K.; Tandon, M. *Indian. J. Chem.* **2005**, 44, 158.

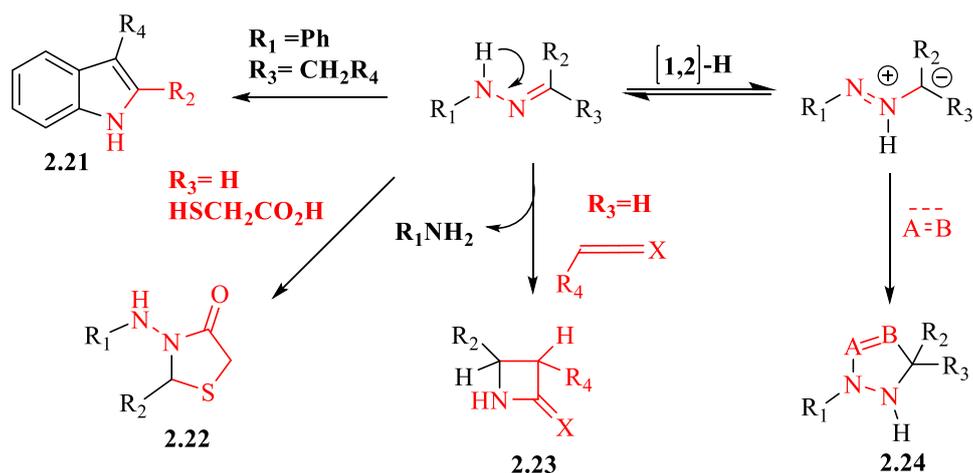
²¹⁷ Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* **2004**, 27, 671.

²¹⁸ Rollas, S.; Kucukguzel, S. G. *Molecules* **2007**, 12, 1910.

²¹⁹ Martin-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Munoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6111.

²²⁰ (a) Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, 16, 89. (b) Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2412.

²²¹ Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Vasiliy, A.; Bakulev. *ARKIVOC.* **2010**, I, 275.



(Schéma 2.7)

De plus, les hydrazones contenant un atome d'halogène en position α ou β ont été explorées pendant de nombreuses années comme moyens de générer des nitriles imines²²² et des 1,2-diaza-1,3-butadiènes²²³ qui sont des intermédiaires actifs dans la chimie de cycloaddition. Les amidrazones et les thiosemicarbazones sont bien documentées en raison de leur activité biologique et de leur utilisation dans la synthèse de composés hétérocycliques.²²⁴ En outre, de nouvelles découvertes ont été ajoutées récemment sur les approches synthétiques et la réactivité chimique des hydrazones substituées par des groupes ester et cyano²²⁵ bien que, les réactivités ont été signalées pour la première fois en 1894.²²⁶

²²² (a) Shawali, A. S.; Parkanyi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 833. (b) Shawali, A. S.; Edrees, M. *M. Arkivoc* **2006**, (ix), 292.

²²³ (a) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusano, S. *Arkivoc* **2002**, (xi), 274. (b) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F. R.; Santeusano, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3109.

²²⁴ Aly, A. A.; Brown, A. B.; El-Emary, T. I.; Ewas, A. M. M.; Ramadan, M. *Arkivoc* **2009**, (i), 150.

²²⁵ Elassar, A.-Z. A.; Dib, H. H.; Al-Awadi, N. A.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc* **2007**, (ii), 272.

²²⁶ Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Vasiliy, A.; Bakulev. *ARKIVOC*. 2010, I, 275.

I.5 Résultats et discussion

I.5.1 Essai de préparation des pyrazoles : synthèses des arylhydrazones :

De nombreuses méthodologies synthétiques sont disponibles pour la synthèse des dérivés de pyrazoles. La littérature montre que la majorité des stratégies rapportées, impliquent des séquences à plusieurs étapes, une atmosphère inerte, des conditions anhydres, des temps de réaction assez longs, des catalyseurs coûteux, et un traitement laborieux. Toutefois, la méthode la plus simple décrite dans la littérature est la réaction à trois composants entre les aldéhydes aromatiques, le malononitrile et la phénylhydrazine.²²⁷⁻²²⁸

Nous avons entrepris cette méthode, en présence d'une quantité catalytique de la triphénylphosphine, dans le but de synthétiser une série de dérivés de pyrazoles toujours, dans la poursuite de notre intérêt pour la synthèse de composés hétérocycliques biologiquement actifs.

- **Catalyseur** : la triphénylphosphine, est un composé organophosphoré de formule $P(C_6H_5)_3$, parfois abrégé en PPh_3 ou Ph_3P , un composé relativement stable qui existe sous la forme d'un solide cristallin à température ambiante et qui se dissout dans les solvants non polaires. Appelée également la triphénylphosphane, cette dernière est largement utilisée dans la synthèse organométallique,²²⁹ la réaction de Heck,²³⁰ la réaction de Staudinger,²³¹ et aussi dans la synthèse organique,²³² elle a été bien exploitée dans notre laboratoire, comme base de Lewis notamment dans les réactions multicomposants, permettant la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones,²³³ les 1,4-dihydropyridines²³⁴ et les pyrano[2,3-c]pyrazoles.²³⁵

²²⁷Bhale, P.S.; Dongare, B.S.; Chanshetti, U.B. *Res. J. Chem. Sci.* **2014**, 9, 16.

²²⁸Kamal, A.; Sastry, K.N.; Chandrasekhar, D.; Mani, G.S.; Adiyala, P.R.; Nanubolu, J.B.; Singarapu, K.K.; Maurya, R.A. *J. Org. Chem.* **2015**, 9, 4325.

²²⁹Fujihara, T.; Yoshida, S.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Org. Lett.* **2009**, 10, 2121.

²³⁰Jagtap, S. *Catalysts*. **2017**, 7, 267.

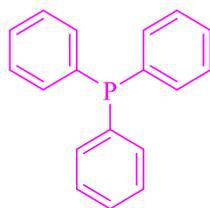
²³¹Leffler, J.E.; Temple, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5235.

²³²Slimia, H.; Moussaoui, Y.; Ben Salema, R. *Arab. J. Chem.* **2011**, 1878.

²³³Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* 2008, 49, 6119.

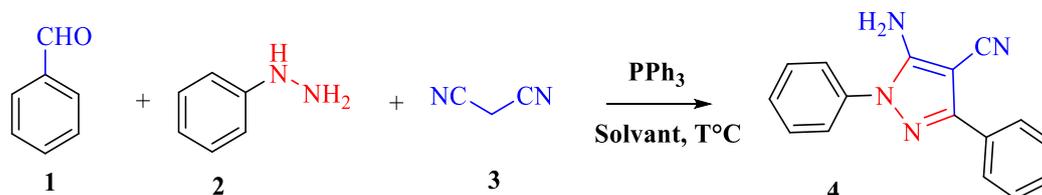
²³⁴Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50, 5248.

²³⁵Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebour, O.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 8591.



Triphénylphosphine

Dans la continuité de notre travail dans ce domaine, nous allons étudier l'effet catalytique de la triphénylphosphine, dans la synthèse des 5-aminopyrazoles en une seule étape, entre un aldéhyde aromatique, la phénylhydrazine et le malononitrile (**Schéma 2.8**).



(Schéma 2.8)

I.5.2 Optimisation des conditions opératoires

Pour réaliser notre étude, nous avons utilisé comme modèle la réaction de condensation de la phénylhydrazine, le benzaldéhyde et le malononitrile en quantité équimolaire de 1 mmol et en présence de 10 mol% du catalyseur, que nous avons soumis à différentes conditions opératoires.

Dans une première expérience, nous avons testé la réaction dans divers solvant tels que : H₂O, EtOH, EtOH/H₂O (1/1), CH₃CN et CH₂Cl₂, et la réaction en milieu sec à 80°C, les résultats sont rassemblés dans le (**tableau 2.1**). Le produit final est obtenu avec des rendements variant entre 53% et 80%, et la réaction au reflux de l'EtOH a donné le meilleur rendement (tableau 2.1, entrée 2).

Après avoir déterminé le choix du solvant, nous avons étudié l'effet de la température ambiante, 50°C et le reflux dans l'EtOH (tableau 2.1, entrée 7-9). Le meilleur rendement est observé avec la réaction au reflux de (tableau 2.1, entrée 2).

Et pour terminer, Nous nous sommes intéressés à examiner l'effet de la quantité catalytique sur le rendement des produits. Nous avons fait varier la quantité de catalyseur de 5 à 30 mol% (tableau 2.1, entrée 10-13), toujours dans les mêmes conditions de solvant et de température. Les résultats résumés dans le (**tableau 2.1**) montrent que les rendements variant entre 55% et 80%, et que la quantité catalytique 10 mol% a donné le rendement le plus élevé (tableau 2.1, entrée 10).

Tableau 2.1 : Optimisation de la réaction

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol %)	Temps (h)	Température (°C)	Rendement (%)
1	H ₂ O	10%	4	Reflux	62
2	EtOH	10%	4	Reflux	80
3	EtOH/Eau	10%	4	Reflux	64
4	CH ₃ CN	10%	4	Reflux	79
5	CH ₂ Cl ₂	10%	4	Reflux	Traces
6	-	10%	1	Reflux	53
7	EtOH	10%	4	Reflux	80
8	EtOH	10%	4	50	65
9	EtOH	10%	4	Ambiante	64
10	EtOH	5%	4	Reflux	56
11	EtOH	15%	4	Reflux	63
12	EtOH	20%	4	Reflux	75
13	EtOH	30%	4	Reflux	79
14	EtOH	-	4	Reflux	55

Benzaldéhyde / phénylhydrazine / [malononitrile] : 1/1/1/

De ce fait, 10 mol% de la PPh₃, le reflux de l'EtOH, sont les conditions optimales pour la synthèse espérée des 5-aminopyrazoles.

I.5.3 Généralisation de la réaction

Compte tenu de ces résultats, et dans le but de généraliser la réaction, nous avons appliqué les conditions optimales déterminées précédemment sur une diversité d'aldéhydes aromatiques différemment substitués par des groupements électrodonneurs et électroattracteurs. Toutefois, une étude avisée des spectres RMN ¹H et RMN ¹³C montre qu'en fait la réaction n'est pas totale et n'est pas celle espérée car, contrairement à ce qui est décrit dans la littérature, on obtient exclusivement les arylhydrazones et non les dérivés du pyrazole (**Schéma 2.9**), les rendements variant entre 60% et 87% et le meilleur rendement est obtenu avec le 4-bromobenzaldéhyde (**Tableau 2.2**).

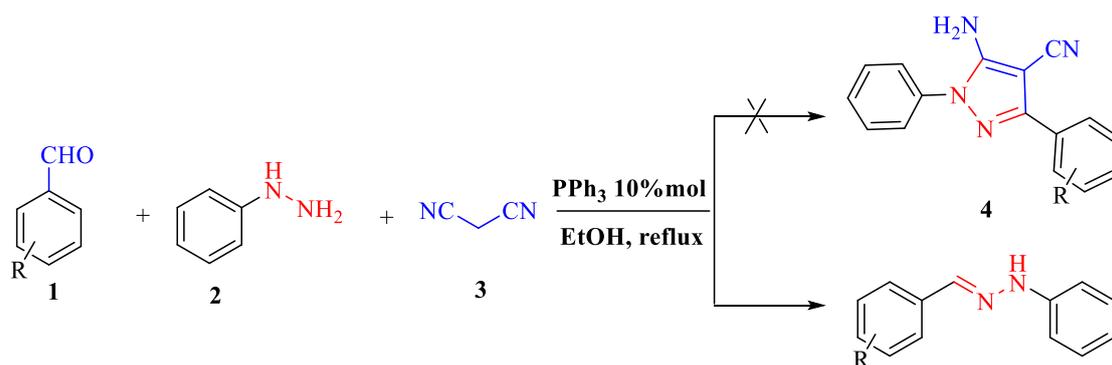
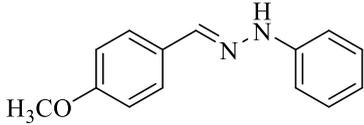
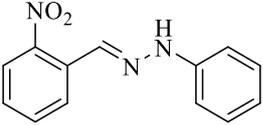
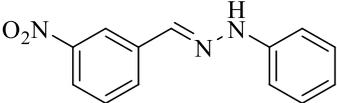
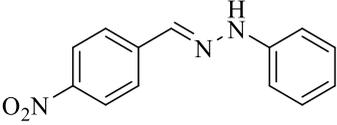
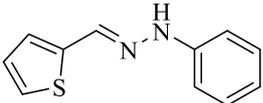
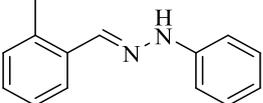
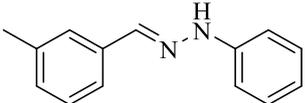
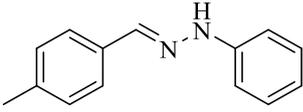
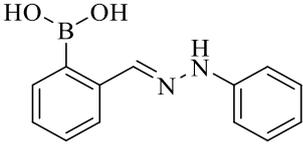
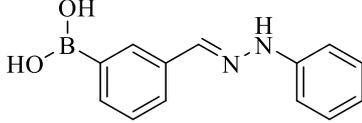
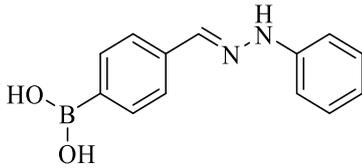
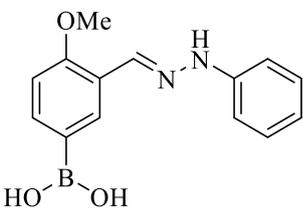


Schéma 2.9

Tableau 2.2 : synthèse des arylhydrazones catalysée par PPh_3

Entrée	R	Produits	Temps (h)	^b Rdt(%)	T fusion °C
4a	H		4	80	160-162
4b	4-OH		4	68	162-164
4c	4-Cl		2	75	131-133
4d	4-Br		2	87	118-119

4e	4-MeO		4	78	126-128
4f	2-NO ₂		1.5	68	160-162
4g	3-NO ₂		1.5	83	130-132
4h	4-NO ₂		2	84	146-148
4i	2-Thienyl		1	71	135-137
4j	2-Me		1.5	74	119-121
4k	3-Me		1.5	77	96-98

4l	4-Me		1.5	73	118-120
4m	2-(HO)₂B		2	73	+260
4n	3-(HO)₂B		2	80	+260
4o	4-(HO)₂B		2	60	+260
4p	3-(HO)₂B-2 MeO		2	78	+260

Conditions de la réaction : aldéhydes 1 (1 mmol), phénylhydrazine 2 (1 mmol), [malononitrile 3 (1mmol)], PPh₃ (10mol%), reflux de l'EtOH (5 ml). ^brendement en produit isolé.

🚩 Mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des arylhydrazones catalysée par la PPh₃

Un mécanisme probable est illustré dans le **Schéma 2.10**. PPh₃ attaque le carbone électrophile de l'aldéhyde, pour augmenter son électrophilie et faciliter l'attaque de la phénylhydrazine, cette dernière attaque conduit à la formation de l'hydrazone, après une perte d'une molécule d'eau.

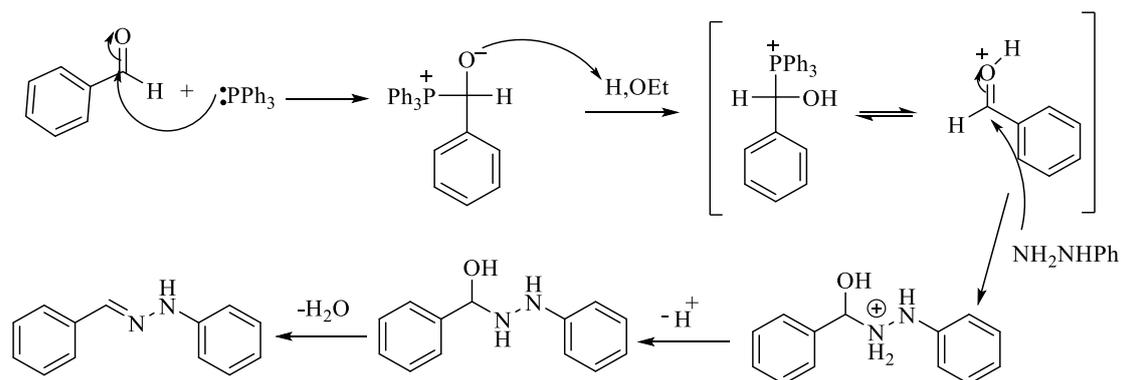


Schéma 2.10 : Un mécanisme probable pour la synthèse des arylhydrazones catalysée par PPh₃

I.5.4 Partie expérimentale

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, on introduit successivement des quantités équimolaires de 1 mmol des réactifs suivants : la phénylhydrazine, [le malononile] et l'aldéhyde avec 10 mol% de catalyseur (triphénylphosphine) dans l'EtOH (5 mL). Ensuite on chauffe le mélange à reflux pendant le temps nécessaire. La réaction est suivie par plaque CCM.

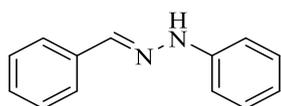
Après refroidissement, le mélange résultant est versé sur de l'eau glacée et maintenu sous agitation pendant 15 à 30 min, puis le solide obtenu est filtré et lavé à l'aide de l'eau glacée. La purification des produits obtenus est réalisée par recristallisation dans un mélange EtOH/H₂O.

I.5.5 Etude spectrale

Les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques RMN¹H et RMN¹³C.

En comparant avec la littérature, on a déduit que, nous n'avons pas atteint le résultat souhaité, ce qui a été confirmé par l'étude spectrale RMN¹H et RMN¹³C. L'absence de signal de NH₂ entre 7-8 ppm dans le spectre RMN¹H et le manque de 3 carbones, le signal de CN qui apparaît à 119 ppm et deux carbones quaternaires dans le spectre RMN¹³C, confirme que les produits obtenus sont conformes avec des arylhydrazones et non des dérivés de pyrazole, et ils sont en parfait accord avec ceux décrits dans la littérature.

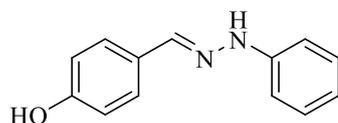
➤ 1-benzylidène-2-phénylhydrazine (4a)



C₁₃H₁₂N₂
M=196,25g.mol⁻¹
Tf=160-162°C. Rdt=80%

RMN¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 7.71 (d, *J* = 7.41 Hz, 2H_{Ar}), 7.62 (s, 1H, CH), 7.59-7.37 (t, *J* = 6.62 Hz, 1H_{Ar}), 7.32-7.18 (m, 5H_{Ar}), 7.17 (d, *J* = 7.81 Hz, 2H_{Ar}).
RMN¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 144.7, 137.4, 135.3, 129.4, 128.7, 126.2, 120.1, 119.7, 112.8.

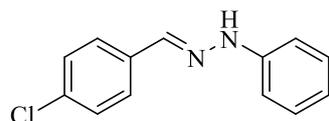
➤ 1-(4-OH-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4b)



C₁₃H₁₂N₂O
M=212,25g.mol⁻¹
Tf=162-164°C. Rdt=68%

RMN¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 8.5 (s, 1H, OH), 7.7 (s, 1H, CH), 7.49 (d, *J* = 7.44 Hz, 2H_{Ar}), 7.15 (m, 5H_{Ar}), 5.82 (d, *J* = 7.44 Hz, 2H_{Ar}).
RMN¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 157.5, 145.3, 137.4, 133.3, 131.7, 128.8, 128.3, 127.0, 118.4, 115.4, 111.9.

➤ 1-(4-Cl-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4c)

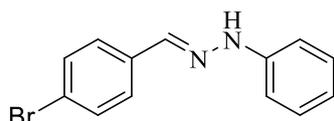


$C_{13}H_{11}ClN_2$
 $M=230,70g.mol^{-1}$
 Tf=131-132°C. Rdt=87%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 10.40 (s, 1H, NH), 7.7 (s, 1H, CH), 7.66 (d, $J=7.7$ Hz, 2H_{Ar}), 7.42 (d, $J=7.7$, 2H_{Ar}), 7.22 (d, $J=8.7$ Hz, 2H_{Ar}), 7.07 (d, $J=8.7$ Hz, 2H_{Ar}), 6.76 (t, $J=7.3$ Hz, 1H_{Ar}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 150.2, 140.1, 140.0, 137.2 (CCl), 136.7, 136.6, 134.3, 134.0, 132.2, 124.1, 117.2.

➤ 1-(4-Br-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4d)

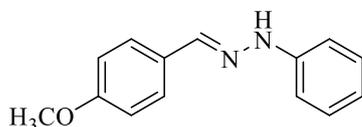


$C_{13}H_{11}BrN_2$
 $M=275,15g.mol^{-1}$
 Tf=118-119°C. Rdt=87%

RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 10.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 4H), 7.31 – 7.15 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 6.76 (t, $J=7.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 144.4, 134.6, 134.4, 130.9, 128.5, 126.8, 120.1, 118.4, 111.5.

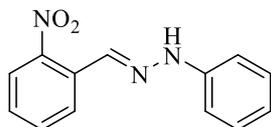
➤ 1-(4-MeO-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4e)



$C_{14}H_{14}N_2O$
 $M=226,28g.mol^{-1}$
 Tf=126-168°C. Rdt=78%

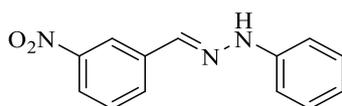
RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 10 (s, 1H, NH), 7.7(s, 1H, CH), 7.5(d, $J=8.2$ Hz, 2H_{AR}), 7.1-7.4(m, 4H_{Ar}), 6.9(d, $J=8.2$ Hz, 2H_{Ar}), 6.7 (t, $J=7.5$ Hz, 1H_{Ar}), 3.8 (s, 3H, OMe).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 159.2, 145.4, 136.6, 128.9, 128.5, 126.9, 118.4, 113.8, 111.9, 55.0.

➤ 1-(2-NO₂-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4f)

$C_{13}H_{11}N_3O_2$
 $M=241,25g.mol^{-1}$
 Tf=160-162°C. Rdt=68%

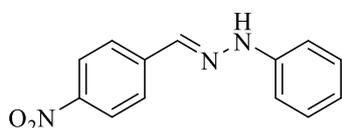
RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 10.3 (s, 1H, NH), 8.33 (t, *J* = 5.75 Hz, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H_{Ar}), 7.84 (s, 1H, CH), 7.46 (t, *J* = 7.31 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.79 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.8 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H). **RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) :** 143.6, 141.6, 134.1, 132.4, 130.6, 130.2, 128.2, 126.4, 124.9, 122.0, 117.5.

➤ 1-(3-NO₂-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4g)

$C_{13}H_{11}N_3O_2$
 $M=241,25g.mol^{-1}$
 Tf=130-132°C. Rdt=83%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz): 8.45 (s, 1H, NH), 8.12 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H_{Ar}), 7.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H_{Ar}), 7.7 (s, 1H, CH), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.0 ; 12.0 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H).

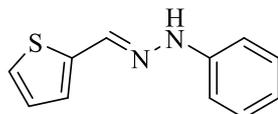
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 148.0, 143.3, 143.0, 134.6, 132.5, 129.7, 129.5, 126.2, 122.4, 121.6, 113.9.

➤ 1-(4-NO₂-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4h)

$C_{13}H_{11}N_3O_2$
 $M=241,25g.mol^{-1}$
 Tf=160-162°C. Rdt=84%

RMN ¹H (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 10.89 (s, 1H, NH), 8.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.92 (s, 1H, CH), 7.85 (d, *J* = 8.5, 2H_{Ar}), 7.26 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H_{Ar}), 7.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H_{Ar}), 6.83 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H_{Ar}).

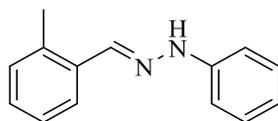
RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, δ ppm, 250, 13 MHz) : 146.4, 144.8, 143.0, 134.0, 126.6, 126.4, 124.4, 120.3, 113.0.

➤ **-1-phényl-2-(thiophèn-2-ylméthylène)hydrazine (4i)**

$C_{11}H_{10}N_2S$
 $M=202,28g.mol^{-1}$
 $T_f=135-137^{\circ}C. Rdt=71\%$

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): - 10.31 (s, 1H, NH), 7.45 (d, large pique, 2H_{Ar}), 7.23 (m, 4H, 3H_{Ar}, CH), 7.05 (dd, $J=3.7, 4.9$ Hz, 1H), 6.99 (d, large pique, 1H_{Ar}), 6.74 (t, $J=7.3$ Hz, 1H).

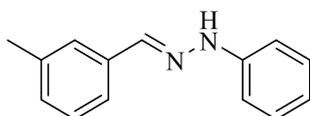
RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 150.2, 146.1, 138.5, 137.1, 136.7, 134.3, 133.9, 132.7, 130.9, 123.9, 117.0.

➤ **1-(2-Me-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4j)**

$C_{14}H_{14}N_2$
 $M=210,28g.mol^{-1}$
 $T_f=119-121^{\circ}C. Rdt=74\%$

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 10.3 (s, 1H, NH), 7.9 (s, 1H, CH), 7.05-7.55 (m, 9H, H_{Ar}), 2.2 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 144.8, 135.9, 133.5, 129.3, 128.7, 127.2, 126.4, 125.7, 119.9, 114.1, 113.0, 31.0.

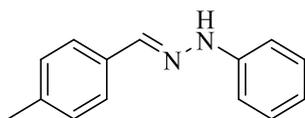
➤ **1-(3-Me-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4k)**

$C_{14}H_{14}N_2$
 $M=210,28g.mol^{-1}$
 $T_f=96-98^{\circ}C. Rdt=77\%$

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 7.7 (d, $J=7.6$ Hz, 2H_{Ar}), 7.48-7.58 (m, 2H, 2H_{Ar}), 7.29-7.39 (m, 3H_{Ar}, 2H_{Ar}, CH), 7.12-7.21 (m, 2H_z, 2H_{Ar}), 6.93 (t, $J=6.9$ Hz, 1H_{Ar}), 2.4 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 144.1, 138.3, 137.6, 135.3, 129.4, 128.6, 126.7, 123.6, 120.1, 112.8, 21.5.

➤ 1-(4-Me-benzylidène)-2-phénylhydrazine (4l)

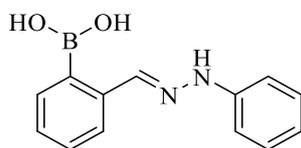


$C_{14}H_{14}N_2$
 $M=210,28g.mol^{-1}$
 Tf=118-120°C. Rdt=73%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 7.52-7.71 (m, 4H_{Ar}), 7.15-7.36 (m, 5H, 4H_{AR}, CH), 6.93 (t, $J=6.9Hz$, 1H_{Ar}), 2.2 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 144.9, 138.0, 132.3, 130.0, 129.0, 128.8, 127.4, 120.04, 112.7, 21.4.

➤ Acide (2-((2-phénylhydrazono)méthyl)phényl)boronique (4m)

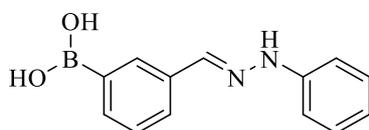


$C_{13}H_{13}BN_2O_2$
 $M=240,07g.mol^{-1}$
 Tf=+260°C. Rdt=73%

RMN 1H (300 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.54 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.75 (m, 1H), 6.72 (dd, $J=8.4, 1.0$ Hz, 2H), 6.55 (dd, $J=10.6, 5.0$ Hz, 2H), 6.37 (q, $J=7.0$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 146.9, 139.7, 135.6, 132.2, 132.0, 129.6, 128.7, 127.5, 125.4, 125.1.

➤ Acide (3-((2-phénylhydrazono) méthyl) phényl)boronique (4n)

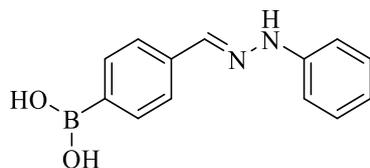


$C_{13}H_{13}BN_2O_2$
 $M=240,07g.mol^{-1}$
 Tf=+260°C. Rdt=80%

RMN H^1 (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H), 7.27 (s, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (dt, $J=11.4, 5.8$ Hz, 2H), 6.57 – 6.41 (m, 1H), 6.35 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.26 – 6.16 (m, 2H), 5.87 (t, $J=7.2$ Hz, 1H).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) δ 145.1, 136.6, 134.5, 133.5, 131.4, 128.8, 128.5, 127.4, 126.9, 118.3, 111.6.

➤ Acide (4-((2-phénylhydrazono)méthyl)phényl)boronique (4o)

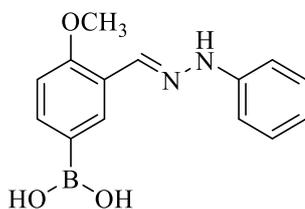


$C_{13}H_{13}BN_2O_2$
 $M=240,07g.mol^{-1}$
 Tf=+260°C. Rdt=60%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz) : 10.49 (s, 1H, NH), 8.09 (s, 2H, B(OH) $_2$), 7.85 (s, 1H, CH), 7.79 (d, $J=12.0$ Hz, 2H_{Ar}), 7.59 (d, $J=8.0$ Hz, 2H_{Ar}), 7.22 (d, $J=10.0$ Hz, 2H_{Ar}), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 2H_{Ar}), 6.75 (t, $J=4.0$ Hz, 1H_{Ar}).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 137.7, 136.2, 134.8, 132.5, 131.9, 131.8, 129.5, 129.1, 125.0, 119.3, 112.4.

➤ Acide (E)-(4-méthoxy-3-((2-phénylhydrazono)méthyl)phényl)boronique (4p)



$C_{14}H_{15}BN_2O_3$
 $M=270,10g.mol^{-1}$
 Tf=+260°C. Rdt=78%

RMN 1H (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 8.5 (s, 1H, BOH), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 2H_{Ar}), 7.59 (m, 3H, 2H_{Ar}, CH), 7.22 (m, 2H_{Ar}), 6.96 (d, $J=6.9$ Hz, 2H_{Ar}), 3.9(s, 3H, OCH $_3$).

RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , δ ppm, 250, 13 MHz): 159.9, 155.1, 152.2, 142.4, 139.1, 137.1, 135.1, 133.2, 128.3, 119.0, 114.1, 112.6, 110.3, 55.5.

I.6 Evaluation biologique

Il a été rapporté que les hydrazones ont trouvé de larges applications dans le domaine médical et thérapeutique, pour cette raison, ils ont suscité et continuent de susciter l'intérêt des chercheurs pour trouver de nouvelles propriétés biologiques ou augmenter l'efficacité de celles déjà avérées.

Dans ce contexte, nous avons envisagé de soumettre quelques nouveaux dérivés d'hydrazones synthétisés, porteuses de la fonction acide boronique dans diverses positions (**4m**, **4n**, **4o**, **4p**) (Figure 2.6) à l'évaluation de leurs activités biologiques antioxydante et antibactérienne.

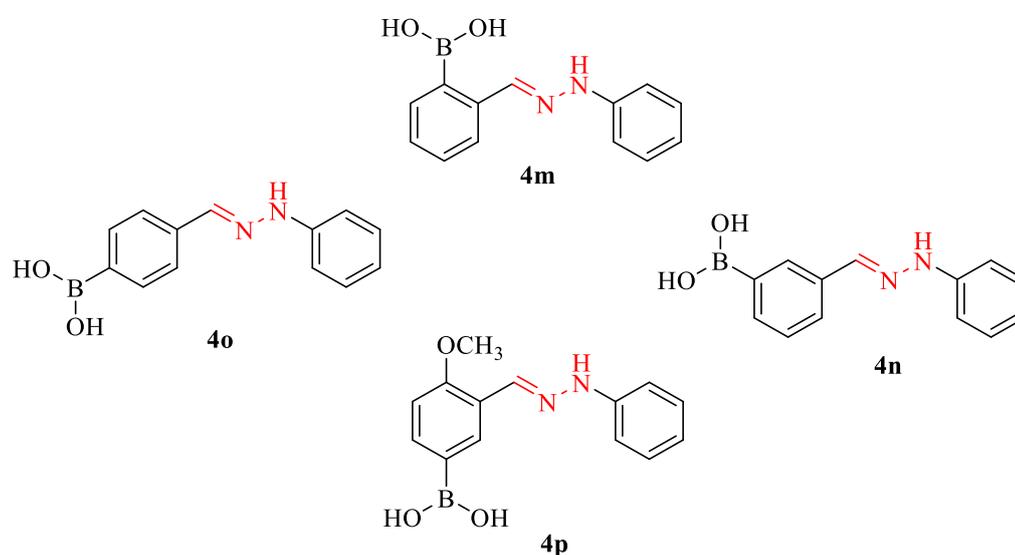


Figure 2.6

I.6.1 Activité antioxydante

Dans cette étude, nous avons évalué l'activité antioxydante des dérivés d'hydrazones par la méthode de scavenger de l'ABTS décrite par Re et al.²³⁶ (Tableau 2.3). Aussi par le test de blanchissement du mélange β -Carotène/acide linoléique.²³⁷ (Tableau 2.4) et enfin, par la méthode CUPRAC (capacité antioxydante réductrice cuprique), décrite par Apak et al.²³⁸ (Tableau 2.5).

²³⁶ Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Bio. Med.* **1999**, 26, 1231.

²³⁷ Marco, G.J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, 45, 594.

²³⁸ Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., & Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 7970.

Tableau 2.3 : Résultats de l'activité scavenger de l'ABTS

Produits	^a % inhibition de l'ABTS**							IC ₅₀ µg/mL
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	
4m	1.42±0.77	3.85±1.63	7.17±0.32	12.25±0.72	18.20±1.73	31.67±2.07	44.57±2.26	>200
4n	8.31±1.62	20.07±2.10	33.23±1.57	55.61±0.11	81.87±1.62	83.99±2.50	88.76±0.32	21.90±1.35
4o	7.43±1.93	12.51±1.98	19.50±0.66	29.86±0.99	40.01±0.82	57.06±0.63	80.47±2.20	79.71±1.10
4p	8.10±1.68	13.33±0.77	19.91±2.82	30.53±1.12	41.62±0.36	52.65±1.36	65.50±0.77	87.92±1.49
BHT^b	59.22±0.59	78.55±3.43	90.36±0.00	92.18±1.27	93.37±0.86	94.87±0.87	96.68±0.39	1.29±0.30
BHA^b	83.42±4.09	93.52±0.09	93.58±0.09	93.63±0.16	93.63±0.95	94.20±0.90	95.39±2.62	1.81±0.10

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p < 0,05). ^b Composés de référence.

- Le composé **4n** présente le meilleur résultat avec une IC₅₀ = 21.90±1.35 µg/mL, suivie du composé **4o** et **4p** avec des IC₅₀ = 79.71±1.10, 87.92±1.49 µg/mL respectivement, en outre, la concentration du composé **4m** doit être supérieure à 200 µg/mL pour avoir un effet scavenger de l'ABTS.

Tableau 2.4 : Résultats du test de blanchissement du mélange β-Carotène/acide linoléique

Produits	% du blanchissement du β-carotene ^a							IC ₅₀ µg/mL
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	
4m	34.99±2.60	43.31±0.60	53.09±0.83	60.64±0.04	65.59±1.40	69.79±1.58	71.55±1.07	10.66±0.67
4n	29.76±2.47	38.03±1.54	51.90±2.39	60.18±1.87	73.58±2.03	82.29±0.67	86.55±0.34	11.20±0.67
4o	5.57±2.20	13.32±0.99	23.98±2.23	31.67±2.19	32.13±0.16	38.18±0.16	42.88±2.51	>200
4p	27.41±1.12	38.87±0.12	46.91±2.82	54.84±1.87	61.26±1.82	67.86±1.97	71.68±2.55	16.30±2.52
BHT^b	81.14±0.84	86.09±1.04	87.52±4.24	91.67±0.52	94.11±0.42	94.41±0.32	95.28±3.25	1.05±0.01
BHA^b	84.23±1.14	90.11±0.68	94.59±0.77	96.09±0.02	97.35±1.08	99.59±0.14	99.76±	0.90±0.02

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p < 0,05). ^b Composés de référence.

- Dans le test de blanchissement β-carotène/acide linoléique, les produits **4m**, **4n** et **4p** ont affiché une activité importante en comparaison avec les composés de référence, leurs valeurs IC₅₀ respectivement sont : 10.66 ± 0.67, 11.20 ± 0.67 et 16.30 ± 2.52 µg/mL.
- À une concentration >200 µg/mL, le produit **4o** aura une activité inhibitrice de la peroxydation de l'acide linoléique et le blanchiment ultérieur de la β-carotène.

Tableau 2.5 : Résultats de l'activité de la capacité antioxydante réductrice cuprique^a Les valeurs exprimées sont des moyennes \pm S.D de trois mesures parallèles. ($p < 0,05$). ^b Composés de référence.

Produits	% d'inhibition CUPRAC ^a							
	3.125 μ g	6.25 μ g	12.5 μ g	25 μ g	50 μ g	100 μ g	200 μ g	A _{0.50} μ g/mL
4m	0.11 \pm 0.00	0.13 \pm 0.00	0.17 \pm 0.00	0.23 \pm 0.02	0.41 \pm 0.11	0.51 \pm 0.06	0.64 \pm 0.01	82.50 \pm 0.00
4n	0.16 \pm 0.01	0.21 \pm 0.01	0.31 \pm 0.03	0.48 \pm 0.07	0.96 \pm 0.02	1.09 \pm 0.16	1.44 \pm 0.17	26.48 \pm 0.13
4o	0.22 \pm 0.03	0.28 \pm 0.03	0.45 \pm 0.04	0.72 \pm 0.04	1.06 \pm 0.10	1.57 \pm 0.08	1.92 \pm 0.11	15.35 \pm 0.64
4p	0.20 \pm 0.02	0.30 \pm 0.04	0.47 \pm 0.03	0.70 \pm 0.03	1.10 \pm 0.05	1.66 \pm 0.06	2.19 \pm 0.00	15.05 \pm 0.59
BHT	0.19 \pm 0.01	0.33 \pm 0.04	0.66 \pm 0.07	1.03 \pm 0.07	1.48 \pm 0.09	2.04 \pm 0.14	2.32 \pm 0.28	9.62 \pm 0.87
BHA	0.46 \pm 0.00	0.78 \pm 0.01	1.34 \pm 0.08	2.36 \pm 0.17	3.45 \pm 0.02	3.76 \pm 0.03	3.93 \pm 0.01	3.64 \pm 0.19

- Tous les produits testés ont montré une capacité antioxydante réductrice cuprique intéressante.
- Les composés **4o** et **4p** ont une capacité antioxydante réductrice cuprique similaire (15.35 \pm 0.64 μ g/mL et 15.05 \pm 0.59 μ g/mL). Tandis que, le composé **4m** était le moins efficace avec une valeur IC₅₀= 82.50 \pm 0.00 μ g/mL.

✚ L'analyse des résultats de cette étude montre que l'activité antioxydante des produits testés varie relativement d'une façon non-arbitraire d'une méthode à une autre, par conséquent, c'est difficile d'établir une relation structure-activité.

I.6.2 Activité antibactérienne

Nous avons évalué l'activité antibactérienne des dérivés d'hydrazones porteurs de la fonction acide boronique (**4n**, **4o**, **4p**), in vitro contre les espèces à Gram positif, *Staphylococcus aureus* (SA, ATCC 25923) et *Bacillus subtilis* (BS, ATCC 6633) et à Gram négatif, *Pseudomonas aeruginosa* (PA, ATCC 25922) et *Escherichia coli* (EC, ATCC 9027), fournies par le laboratoire de Mycologie, Biotéchnologie et de l'Activité Microbienne de l'université Frères Mentouri-Constantine.

La méthode utilisée est la diffusion en gélose sur disque de papier Watteman n°3 de diamètre 6 mm, imprégné de solutions des produits à tester de concentration (10 mg de produit dans 1 mL de DMSO). L'ensemble des résultats est regroupé dans le (Tableau 2.5).

Tableau 2.5 : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne.

Diamètre des zones d'inhibition (IZD) en millimètres				
Produits	Gram positif		Gram négatif	
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
4n	15.5	20	7.25	r ^a
4o	17	19	6.5	r
4p	12	15.25	6.75	r

^a = résistant (pas d'inhibition)

- Aucune zone d'inhibition des microorganismes n'a été observée pour *Pseudomonas aeruginosa* pour les trois produits testés. En revanche, les résultats montrent des zones d'inhibition relativement variables entre (6.5-20 mm) selon la souche utilisée, traduisant ainsi une activité antibactérienne relativement modérée, avec les zones d'inhibition les plus élevées 20 mm (produit **4n**) et 19 mm (produit **4o**) pour *Bacillus subtilis* et 17 mm (produit **4o**) et 15.5 mm (produit **4n**) pour *Staphylococcus aureus*.

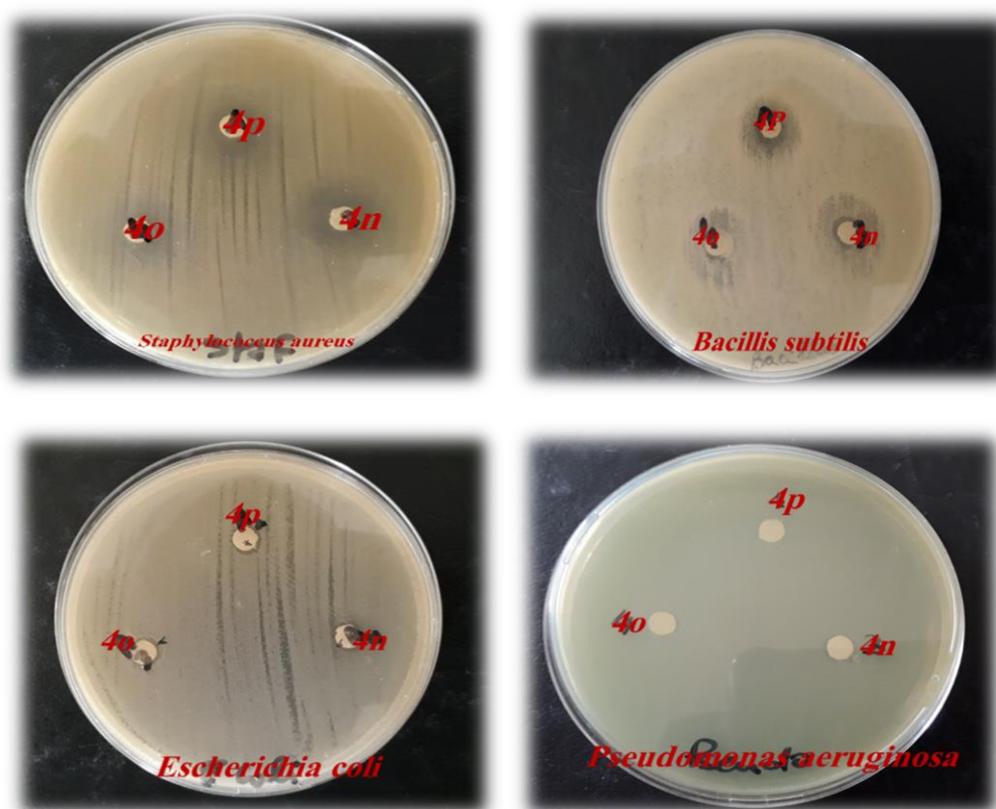


Figure 2.7 : Résultats des tests in vitro de l'activité antibactérienne

I.7 Conclusion :

Nous avons essayé de développer une nouvelle voie d'accès aux dérivés du pyrazole, via une réaction à trois composants, toutefois, le résultat obtenu n'était pas celui souhaité, malgré la description dans la littérature de la réaction mise en œuvre, nous avons obtenu des arylhydrazones et non des dérivés du pyrazole.

D'autre part, les arylhydrazones obtenues, sont des intermédiaires de synthèse intéressants et des molécules en elles-mêmes importantes, vu le spectre d'activités biologiques qu'elles présentent et par conséquent, nous avons mis au point une bonne méthode de synthèse pour ces molécules, et nous les avons utilisées pour la conception de dérivés de pyrazole et de l'indazole dans un nouveau type de réaction qui sera décrite dans la deuxième partie de ce même chapitre.

Certains dérivés d'hydrazones synthétisées ont été testés pour leurs activités antioxydante et antibactérienne qui se sont avérées intéressantes et variables selon les méthodes utilisées.

Tous les dérivés des arylhydrazones obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques : RMN ^1H , RMN ^{13}C ainsi que par leurs points de fusion.

Partie II

*Préparation des 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles et
des pyrazoles*

II.1 Les 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles

II.1.1 Introduction

Les 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles sont des dérivés saturés de l'indazole, qui est un composé hétérocyclique contenant de l'azote et portant une structure bicyclique, composée d'un cycle pyrazole et d'un cycle cyclohexane.²³⁹



4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles

L'indazole a été défini pour la première fois comme un cycle pyrazole fusionné avec le cycle cyclohexane par le scientifique Emil Fisher.²⁴⁰ Fisher et Kuzel, en 1883, ont isolé une molécule ne contenant pas d'oxygène et cela était remarquable au plus haut degré et ils l'ont appelé indazole par analogie avec le nom d'indole.

L'indazole également appelé benzopyrazole ou isoindazone, contient généralement deux formes tautomères : 1H-indazole et 2H-indazole, puisque le 1H-indazole est plus stable thermodynamiquement que le 2H-indazole, il est le tautomère prédominant.²⁴¹

Les composés contenant de l'indazole diversement substitués, dotés de différents groupes fonctionnels, représentent des activités pharmacologiques importantes et servent de motifs structurels dans les molécules de médicament. À titre d'exemple : le niraparib a été largement utilisé en tant que médicament anticancéreux pour le traitement des cancers récurrents épithéliaux de l'ovaire, de la trompe de Fallope ou du péritonéal du sein et de la prostate.²⁴² Le pazopanib est un inhibiteur de la tyrosine kinase approuvé par la FDA (Food and Drug Administration) pour le carcinome à cellules rénales.²⁴³ Bendazac et Benzydamine sont deux médicaments anti-

²³⁹ Zhang, S-G.; Liang, C-G.; Zhang, W-H. *Molecules*, **2018**, 23, 2783.

²⁴⁰ Gaikwad, D.D ; Chapolikar, A.D.; Devkate, C.G. ; Warad, K.D ; Tayade, A.P.; R.P.; Pawar, Domb, A.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 7522.

²⁴¹ Teixeira, F.C.; Ramos, H.; Antunes, I.F.; Curto, M.J.M.; Teresa Duarte, M.; Bento, I. *Molecules*, **2006**, 11, 867.

²⁴² Scott, L.J. *Drugs*. **2017**, 77, 1029.

²⁴³ Baddam, S.R.; Kumar, N.U.; Reddy, A.P.; Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661.

inflammatoires disponibles dans le commerce, qui contiennent le motif 1*H*-indazole (Figure 2.8).²⁴⁴

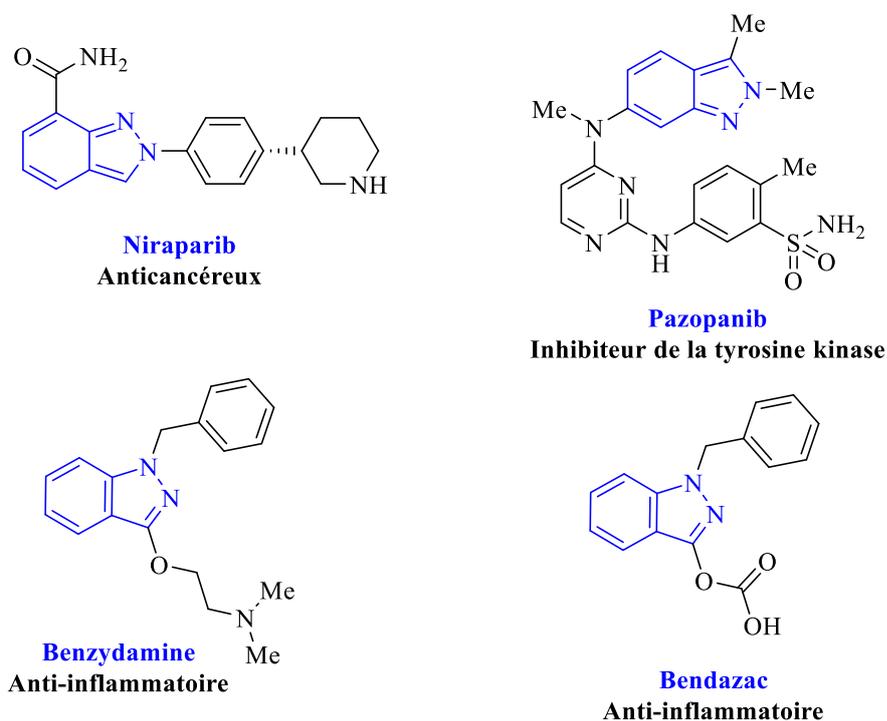


Figure 2.8

Ces exemples suggèrent que les composés à base d'indazole peuvent servir de squelette prometteur pour la mise au point de nouveaux médicaments.

II.1.2 Activités biologiques des 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles

Parmi les composés hétérocycliques disponibles pour la préparation de nouveaux éléments constitutifs potentiellement intéressants en chimie médicale, le noyau indazole est probablement l'un des moins étudiés.²⁴⁵ Le nombre de publications basées sur la chimie de l'indazole est limité, probablement du fait que la fraction indazole est plutôt rare dans les produits naturels,²⁴⁶ à savoir seulement trois isollements sont enregistrés jusqu'à l'an 2018²⁴⁷ : nigellicine,²⁴⁸ nigeplanine²⁴⁹ et nigellidine.²⁵⁰

²⁴⁴ Al-Bogami, A.S. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 5457.

²⁴⁵ Shafakat Ali, N.A.; Dar, B.A.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Med. Chem.* **2013**, 13, 1792.

²⁴⁶ Atta ill, R.; Malik, S.; He C.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2759.

²⁴⁷ Denya, I.; Malan S.; Joubert, J. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2018**, 28, 441.

²⁴⁸ Catalan, J.; del Valle, JC.; Claramunt, RM. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 10606.

²⁴⁹ Catalán, J.; De Paz, JL.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 2, 57.

²⁵⁰ Öğretir, C.; Kaypak, NF. *J. Mol. Strut. THEOCHEM.* **2002**, 583, 137.

Néanmoins, le motif indazole et notamment les 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles ont fait l'objet de nombreuses études, et un grand nombre de ces dérivés synthétiques ont présenté des propriétés biologiques et pharmacologiques intéressantes : antimicrobienne,²⁵¹ anti-protozoaire,²⁵² anti-cancéreuse,²⁵³ anti-hypertensive,²⁵⁴ agonistes inverses des récepteurs cannabinoïdes-1,²⁵⁵ inhibitrice de la kinase des cellules T inductible par l'interleukine-2,²⁵⁶ et également :

II.1.2.1 Activité anti-tuberculeuse

Une nouvelle classe de composés à base de tétrahydroindazole en tant qu'inhibiteurs puissants et uniques du MTB a été identifiée par Songpo Guo et all.²⁵⁷ Les composés **2.20**, **2.21** et **2.32**, (**Figure 2.9**), ont présenté une activité dans le domaine micromolaire contre le phénotype de *Mycobacterium tuberculosis* (R-TB) en réplification, avec des concentrations inhibitrices minimales (CIM) de 1.7, 1.9 et 1.9 μM , respectivement, tout en ne présentant aucune toxicité vis-à-vis des cellules véro.

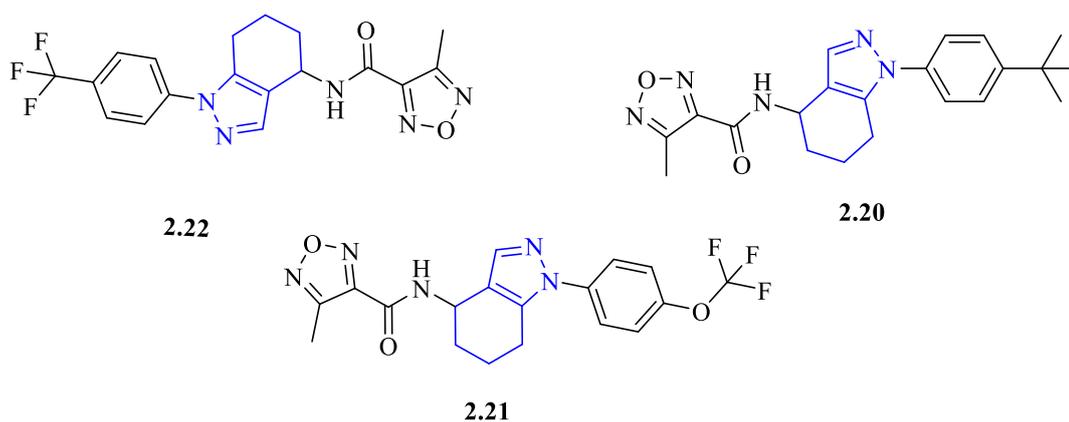


Figure 2.9

²⁵¹ (a) Minu, M.; Thangadurai, A.; Wakode, S.R.; Agrawal, S.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 2960. (b) Raikova, S.V.; Shub, G.M.; Golikov, A.G.; Krivenko, A.P. *Antibiot Khimioter* **2004**, 49, 21.

²⁵² (a) López-Vallejo, F.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L. *J. Biomol. Screening*. **2011**, 16, 862. (b) Marrero-Ponce, Y.; Meneses-Marcel, A.; Castillo-Garit, J.A.; Machado-Tugores, Y.; Escario, J.A.; Barrio, A.G.; Pereira, D.M.; Martínez-Fernández, A.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6502.

²⁵³ (a) Zhao, Q.; Du, J.; Gu, H.; Teng, X.; Zhang, Q.; Qin, H.; Liu, N. *Pancreas*, **2007**, 34, 242. (b) Bouissane, L.; El Kazzouli, S.; Leonce, S.; Pfeiffer, B.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Guillaumet, G. *Bioorg Med Chem.* **2006**, 14, 1078.

²⁵⁴ Ranise, A.; Bondavalli, F.; Lampa, E.; Scafuro, M.; Marmo, E. *Farmacologia*. **1984**, 39, 200.

²⁵⁵ Matthews, J.M.; McNally, J.J.; Connolly, P.J.; Xia, M.; Zhu, B.; Black, S.; Chen, C.; Hou, C.; Liang, Y.; Tang, Y.; Macielag, M.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5346.

²⁵⁶ Burch, J.D.; Barrett, K.; Chen, Y.; DeVoss, J.; Eigenbrot, C.; Goldsmith, R.; Ismaili, M.H.A.; Lau, K.; Lin, Z.; Ortwine, D.F.; Zarrin, A.A.; McEwan, P.A. Pei. *Z. J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3806.

²⁵⁷ Guo, S.; Song, Y.; Huang, Q.; Yuan, H.; Wan, B.; Wang, Y.; He, R.; Beconi, M.G.; Kozikowski, A.P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 649.

II.1.2.2 Activité proliférative

Plusieurs nouveaux dérivés de pyrazole et d'indazole à partir de substrats d'acétophénone et de tétralone ont été décrits et évalués par des essais *in vitro* de prolifération des cellules endothéliales et de formation de tubes. Les résultats ont indiqué que les composés contenant le cadre structural indazole présentent des propriétés cytostatiques puissantes contre toutes les lignées cellulaires testées, les composés **2.23** et **2.24** étant les plus actives avec des IC₅₀ de 1,5 ± 0,4 µM et de 5,6 ± 2,5 µM, respectivement, contre les cellules MCF-7²⁵⁸ (**Figure 2.10**).

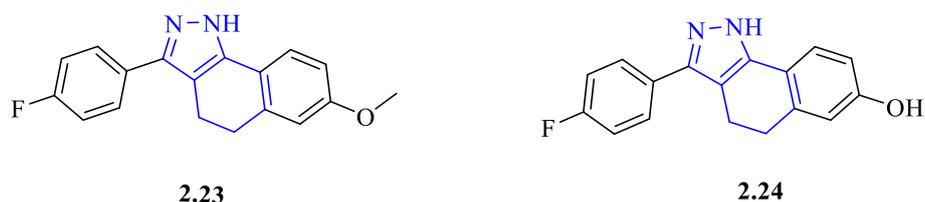


Figure 2.10

II.1.2.3 Activité modulatrice du gamma sécrétase

Le gamma sécrétase est responsable de la coupe finale du précurseur du peptide bêta amyloïde (Abeta) (APP) pour produire le peptide Abeta impliqué dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Ainsi, cette protéase est une cible prioritaire pour le développement du traitement de la maladie.²⁵⁹

Kai Gerlach et all.²⁶⁰ ont identifié une nouvelle série de triazolopyridines chirales bicycliques à substitution tétrahydroindazolylamine en tant que modulateurs de gamma sécrétase (MGS) à efficacité centrale. Le composé **2.25**, (**Figure 2.11**), s'est avéré efficace chez les rats à une dose orale de 30 mg.kg⁻¹.

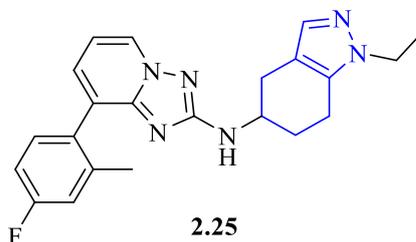


Figure 2.11

²⁵⁸ Tzanetou, E.; Liekens, S.; Kasiotis, K.M.; Fokialakis, N.; Haroutounian, S.A. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 804.

²⁵⁹ Wolfe, MS. *Curr Alzheimer Res.* **2007**, 5, 571.

²⁶⁰ K. Gerlach, S. Hobson, C. Eickmeier, U. Gross, C. Braun, P. Sieger, M. Garneau, S. Hoerer, N. Heine, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3227.

II.1.2.4 Activité anti-inflammatoire

Une nouvelle série d'acides 1-aryl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole-5-carboxyliques synthétisée par Masahiko Nagakura et coll.²⁶¹ a été évaluée pour l'activité anti-inflammatoire, dans le test d'œdème au carraghénane. Cette dernière a présenté une activité anti-inflammatoire assez élevée. Le composé le plus actif de la série était l'acide 1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole-5-carboxylique **2.26** avec une valeur IC₅₀ de 3,5 mg.kg⁻¹ (**Figure 2.12**).

Une autre série de tétrahydro-1*H*-indazole **2.27** (**Figure 2.12**), a été synthétisée par Hyun Hee Kim et coll.²⁶² et évaluée pour son activité inhibitrice vis-à-vis de la COX-2. Certains composés ont montré une forte activité inhibitrice de la COX-2 par rapport à la COX-1.

À signaler que les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens ont été utilisés pour traiter l'inflammation, la douleur et la fièvre en contrôlant le niveau de prostagladine dans le site inflammatoire.²⁶³ Leur activité principale a été démontrée par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX) qui est l'enzyme clé de la séquence de synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

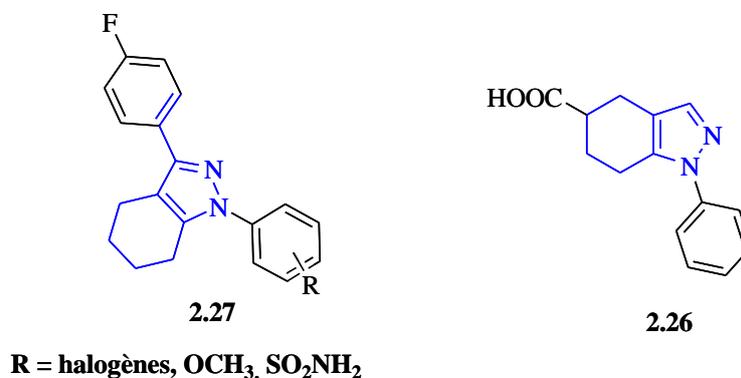


Figure 2.12

²⁶¹ Nagakura, M.; Ota, T.; Shimidzu, N.; Kawamura, K.; Wada, Y. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 48.

²⁶² Kim, H.H.; Park, J.G.; Moon, T.C.; Chang, H.W.; Jahng, Y. *Arch. Pharm. Res.* **1999**, 22, 372.

²⁶³ Insel, P.A. *McGraw-Hill, New York*, **1996**, 9, 617.

II.1.3 Méthodes de synthèse des 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles

L'indazole et ses analogues sont des squelettes importants avec un large éventail d'activités pharmacologiques. Ainsi, de nombreux chimistes ont été motivés et ont commencé à développer différentes méthodes pour la synthèse de ces composés, notamment les tétrahydro-1H-indazoles.

Le tétrahydro-1H-indazole a été préparé la première fois en 1937 par Wallach,²⁶⁴ et depuis, plusieurs approches ont été développées pour la préparation de ses dérivés. Les dérivés du tétrahydro-1H-indazole ont été principalement préparés par des réactions d'arylhydrazines avec des 1,3-dicétones,²⁶⁵ ou des cétones α - β insaturées,²⁶⁶ une approche qui peut parfois être affectée par la formation de régioisomères.

Setareh Rahmatzadeh et coll.²⁶⁷ ont réalisé la réaction de Knorr catalysée par l'acide sulfurique du tungstate pour la synthèse des dérivés 1H-indazoles hydrogénés, basée sur la condensation de dérivés d'hydrazine et de composés dicarbonylés dans des conditions sans solvant (**Schéma 2.11**). Il a été constaté que le catalyseur pouvait être récupéré et réutilisé sans perte significative de son activité.

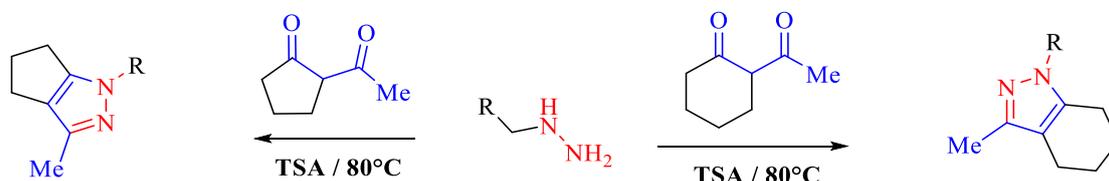


Schéma 2.11

Azadeh Nakhai et Jan Bergman,²⁶⁸ à leur tour ont décrit la synthèse des dérivés 4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazoles en utilisant des cétones α - β -insaturées issues des dérivés 1-cyanocyclohexène et des dérivés d'hydrazine. La dernière étape de la synthèse est une déshydrogénation en présence de DDQ (2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone) pour conduire aux tétrahydroindazoles correspondants.

²⁶⁴ Wallach, O.; Steindorff, A. *Ann.* **1903**, 329, 109.

²⁶⁵ Sevenard, D.V.; Khomutov, O.G.; Kodess, M.I.; ashkevich, K.I.; Loop, I.; Lork, E.; Roschenthaler, G.V.; *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 183.

²⁶⁶ Gar, M.M.; Ereemeev, A.V.; Suponitsky, K.Yu.; Popkov, S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 1142.

²⁶⁷ Rahmatzadeh, S.S.; Karami, B.; Khodabakhshi, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, 62, 17.

²⁶⁸ Nakhai, A.; Bergman, J.; *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2298.

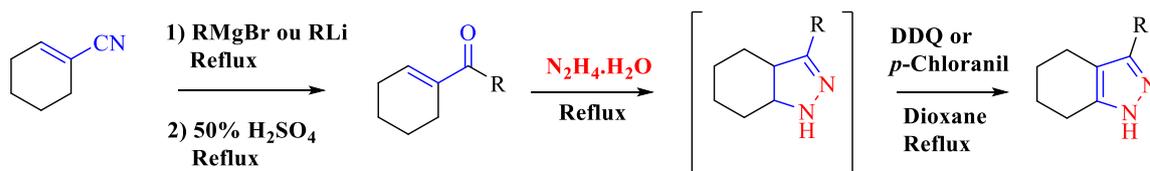


Schéma 2.12

Hye Kyung Lee et Chan Sik Cho,²⁶⁹ ont décrit une autre approche intéressante qui consiste à cycliser les arylhydrazones dans du PEG-400 à 110 °C en présence d'une quantité catalytique de poudre de cuivre avec NaO^tBu pour donner des dérivés de 1*H*-indazole avec de bons rendements (Schéma 2.13).

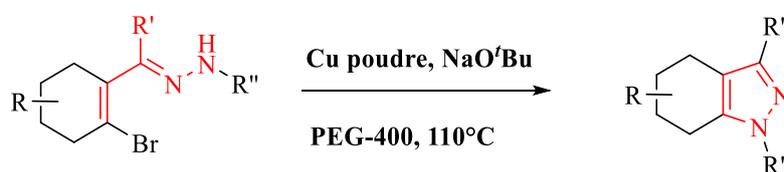


Schéma 2.13

B. Bajia et coll.²⁷⁰ ont synthétisé par condensation des 2-hydroxychalcones avec de l'acétate d'éthyle les 3,5-diaryl-6-carbéthoxy-2-cyclohexènonnes, qui ont ensuite été traitées avec de l'hydrate d'hydrazine pour donner les tétrahydro-1*H*-indazoles. Toute la transformation a été réalisée dans des conditions induites par micro-ondes sans solvant (Schéma 2.14). Les composés synthétisés ont été criblés pour leur activité antibactérienne *in vitro*, et certains ont présenté une activité potentielle.

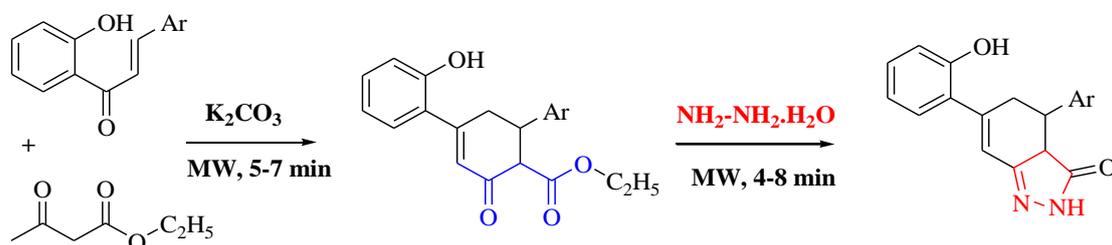


Schéma 2.14

²⁶⁹ Lee, H.K.; Cho, C.S. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 915.

²⁷⁰ Rao, N.S.; Bajia, B.; Srivastava Y.K.; Kumar, R. *E- J. Chem.* **2008**, 5, 39.

D'autres stratégies importantes pour la création du noyau tétrahydroindazole ont été décrites : l'addition d'hydrazones à médiation par une base à des nitro-oléfines,²⁷¹ la cyclisation catalysée par un métal des cétones-bromo-insaturées avec des arylhydrazines²⁷² l'aminohydroxylation d'allyle hydrazones,²⁷³ la cycloaddition de nitrilimine enamines,²⁷⁴ et l'amination intramoléculaire induite par l'iode.²⁷⁵ De plus, des approches alternatives incluent la modification d'une sous-unité pré-construite précyclique, comme l'oxydation du dihydroindazole,²⁷⁶ la réduction partielle de l'indazole,²⁷⁷ l'arylation de C-3 catalysée par le Pd(II) ou la photorédox,²⁷⁸ et la N-arylation en présence de Cu(I).²⁷⁹

²⁷¹(a) Deng, X.; Mani, N.S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2412.

²⁷² Lee, H.C.; Cho, C.S. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 570.

²⁷³ Chen, Y.C.; Zhu, M.K.; Loh, T.P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2712.

²⁷⁴ (a) Tshiamala, K.; Kitane, S.; Vebrel, J.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, 1083. (b) Kuehne, M.E.; Weaver, J.; Franz, P. *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1582.

²⁷⁵ Wei, W.; Wang, Z.; Yang, X.; Yu, W. *J. Chang, Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3378.

²⁷⁶ Nishiguchi, G.A. Rodriguez, A.L.; Katzenellenbogen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 947.

²⁷⁷ Gerlach, K.; Hobson, S.; Eickmeier, C.; Gross, U.; Braun, C.; Sieger, P.; Garneau, M.; Hoerer, S.; Heine, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3227.

²⁷⁸ Romero, N.A.; Margrey, K.A.; Tay, N.E.; Nicewicz, D.A. *Science.* **2015**, 349, 1326.

²⁷⁹ Ward, S.E.; Harries, M.; Aldegheri, L.; Austin, N.E.; Ballantine, S.; Ballini, E.; Bradley, D.M.; Bax, B.D.; Harrison, S.A.; Melarange, R.A.; Woollard, P.M.; Yusaf, S.P. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 78.

II.2 Les pyrazoles

II.2.1 Introduction

Les pyrazoles, également appelés azoles,²⁸⁰ représentent une classe très de composés hétérocycliques avec deux azotes adjacents dans un système d'anneau à cinq chaînons.²⁸¹



Pyrazole

En 1883, le chimiste allemand Ludwig Knorr.²⁸² fût le premier à découvrir l'action antipyrétique du dérivé de pyrazole chez l'homme, il nomma le composé, antipyrine. Quand il a tenté de synthétiser des dérivés de quinoléine ayant une activité antipyrétique, il a obtenu accidentellement une antipyrine (2,3-diméthyl-1-phényl-3-pyrazolin-5-one), cette dernière s'est révélée avoir une activité analgésique, antipyrétique et antirhumatismale.

Ludwig Knorr.²⁸³ a ensuite synthétisé les premiers composés contenant ce système pyrazolique, par la réaction d'acétoacétate d'éthyle avec de la phénylhydrazine, conduisant au 1-phényl-3-méthyl-5-pyrazolone et il lui a introduit le nom pyrazole,²⁸⁴ pour indiquer que le noyau était dérivé du pyrrole, par le remplacement d'un carbone par l'atome d'azote.

La littérature a révélé par la suite que le premier pyrazole stéroïdien a été rapporté en 1938 par Ruzicka et coll.²⁸⁵ et seulement un seul dérivé, l'acide cholest-4-éno[3,2-c]pyrazole-5-carboxylique a été mentionné.

Les pyrazoles sont classés comme des alcaloïdes, bien qu'ils soient rares dans la nature ; le premier dérivé naturel de pyrazole a été isolé par Kosuge et Okeda²⁸⁶ en 1954, jusqu'à leur découverte, on pensait que les pyrazoles ne pouvaient pas être obtenus naturellement. Ils ont isolé le 3-nonylpyrazole de *Houttuynia Cordata*²⁸⁷, une

²⁸⁰ Eicher, T.; Hauptmann, S. Wiley, VCH. **2003**.

²⁸¹ Ajay Kumar, K.; Jayaropa, P. *Int. J. PharmTech. Res.* **2013**, 5, 1473.

²⁸² Knorr, L. *Ber.*, **1883**, 16, 2597.

²⁸³ Knorr, L. *German Patent.* **1883**, 26, 429.

²⁸⁴ Knorr, L.; Blank, A. *Ber.*, **1885**, 18, 311.

²⁸⁵ Ruzicka, L.; Platter, PA. *Helv Chim Acta.*, **1938**, 21, 1717.

²⁸⁶ Kosuge, T.; Okeda, H. *J. Biochem. (Japan)*. **1954**, 41, 183.

²⁸⁷ Liu, H-L.; Jiang, H-F.; Zhang, M.; Yao, W-J.; Tang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3805.

plante de la famille des "piperaceae" d'Asie tropicale, qui a montré une activité antimicrobienne et ils ont également isolé la lévo-β-(1-pyrazolyl)alanine, un acide aminé à partir des graines de pastèque²⁸⁸

Ces découvertes ont stimulé l'intérêt pour la chimie du pyrazole et la vaste gamme d'activités biologiques associées à ses dérivés en a fait des cibles synthétiques importantes.

De nos jours, les systèmes pyrazoliques, en tant que biomolécules, ont attiré plus d'attention en raison de leurs propriétés pharmacologiques intéressantes. Cet hétérocycle peut être retracé dans un certain nombre de médicaments bien établis appartenant à différentes catégories avec diverses activités thérapeutiques, à titre d'exemples : le celecoxib, lonozolac, mepirazole sont des antiinflammatoires potentiels,²⁸⁹ CDPPB un antipsychotique,²⁹⁰ difenamizole un analgésique,²⁹¹ l'antidépresseur fezolamide²⁹², l'anti-obésité rimonabant²⁹³ et l'agoniste du récepteur H₂ betazole²⁹⁴ (**Figure 2.13**). En raison de cette diversité, ce noyau a attiré l'attention de nombreux chercheurs pour étudier son squelette biologiquement, pour d'autres activités biologiques.

²⁸⁸ Biard, M.S.; Li, X.; Al Dulayymi, R.J.; Pavlov, A.V. *J Chem Soc.* **1993**, 21, 2507.

²⁸⁹ (a) Steinbach, G.; Lynch, P.M.; Robin K.S.P.; Wallace, M.H.; Hawk, E.; Gordon, G.B.; Wakabayashi, N.; Saunders, B.; Shen, Y.; Fujimura, T.; Su, L.-K.; Levin, A.B. *Engl. J. Med.*, **2000**, 342, 1946. (b) Friedrich, G.; Rose, T.; Rissler, K. *J. Chromatogr. B.*, **2002**, 766, 295. (c) García-Lozano, J.; Server-Carrió, J.; Escrivà, E.; Folgado, J.-V.; Lezama, L. *Polyhedron.*, **1997**, 16, 939.

²⁹⁰ Uslaner, J.M.; Parmentier-Batteur, S.; Flick, R.B.; Surles, N.O.; Lam, J.S.; McNaughton, C.H. *Neuropharmacology.* **2009**, 57, 531.

²⁹¹ Tsutomu, K.; Toshitaka, N. *Neuropharmacology.* **1978**, 17, 249.

²⁹² Luttinger, D.; Hlasta, D.J. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1987**, 22, 21.

²⁹³ Hampp, C.; Hartzema, A.G.; Kauf, T.L. *Value Health.*, **2008**, 11, 389.

²⁹⁴ Spitz, I.; Novis, B.; Ebert, R.; Trestian, S.; Creutzfeld, W. *Metabolism.*, **1982**, 31, 380.

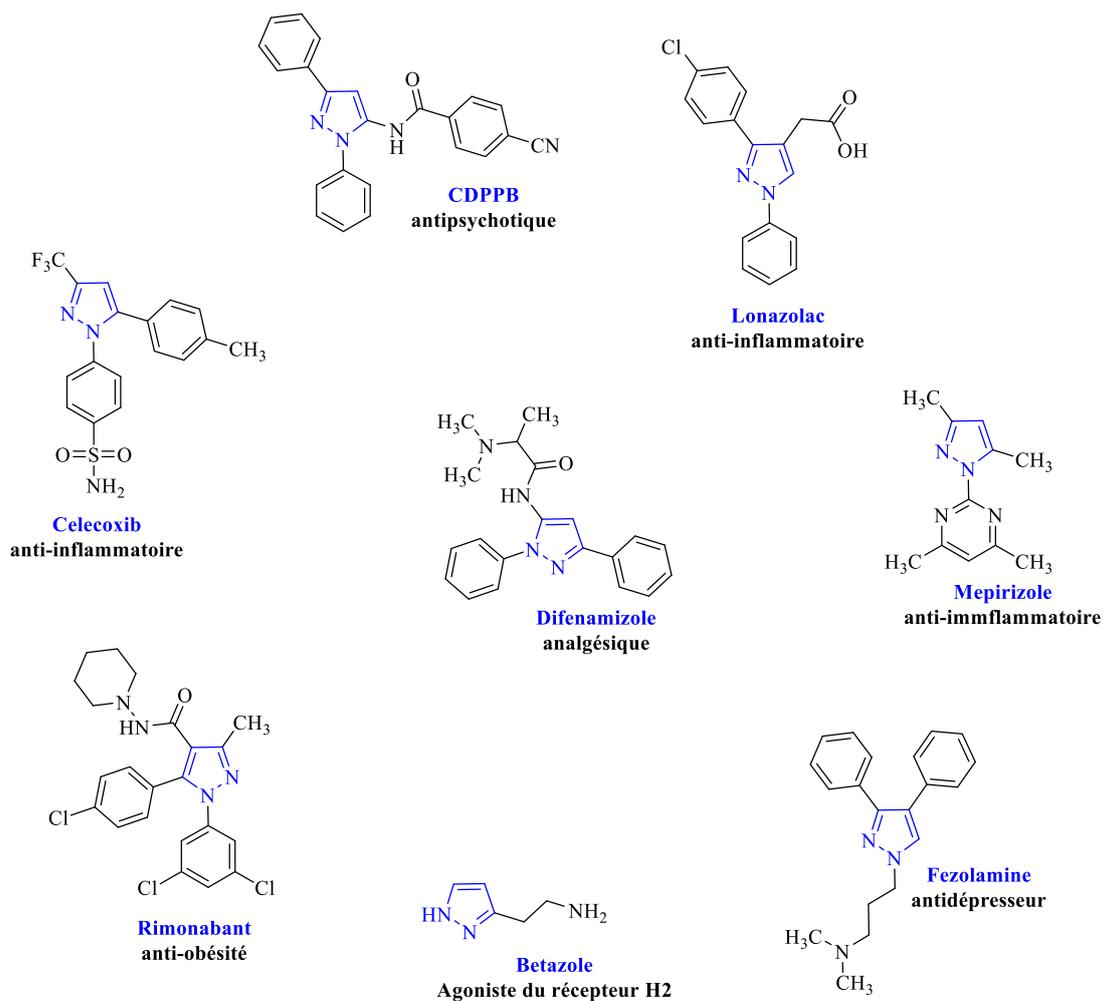


Figure 2.13

II.2.2 Activités biologiques des pyrazoles

Le pyrazole et ses dérivés sont considérés comme des structures pharmacologiquement actives qui possèdent presque tous les types d'activités pharmacologiques. Par conséquent, ils constituent l'un des groupes de composés les plus biologiquement étudiés de la famille des azoles.²⁹⁵ En effet, une grande variété d'activités biologiques associées à ce motif a été rapportée au cours des dernières années.

II.2.2.1 Activité anticancéreuse

Kamel et coll.²⁹⁶ ont synthétisé une nouvelle classe de pyrazole-oxindole (**Figure 2.14**), et étudié son activité antiproliférative sur différentes lignées de cellules cancéreuses humaines ; le composé **2.28** a révélé une cytotoxicité significative et il a inhibé l'assemblage de la tubuline avec une valeur de $IC_{50} = 3 \mu M$.

Xu et coll.²⁹⁷ ont rapporté que le composé **2.29** est un agent anticancéreux potentiel, avec une IC_{50} de 5,94 et 6,40 μM contre les lignées cellulaires A549 et NCI-H1299 respectivement, (**Figure 2.14**).

Vial et coll.²⁹⁸ ont investigué l'activité antiproliférative de certains pyrazoles synthétisés, et ils ont rapporté que le composé **2.30** peut être considéré comme un bon composé principal pour le développement ultérieur (**Figure 2.14**).

Tzanetou et coll.²⁹⁹ ont évalué la bioactivité d'une série de pyrazoles synthétisée, par des essais *in vitro* contre la prolifération des cellules endothéliales et la formation de tubes. Les résultats indiquent que le composé synthétisé **2.31** présente des propriétés cytostatiques puissantes avec une valeur de $IC_{50} = 1,5 \mu M$ (**Figure 2.14**).

Zheng et coll.³⁰⁰ ont synthétisé et testé une série de pyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5H)-ones pour son inhibition de la croissance des cellules cancéreuses A549 et H322. Les résultats ont montré que le composé **2.32** exerçait une bonne activité, avec une IC_{50} de 24,2 et 29,4 μM contre les lignées de cellules A549 et H322 respectivement (**Figure 2.14**).

²⁹⁵ Karrouchi, K.; Ramli, S.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y.N.; Ansar, M. *Molecules.*, **2018**, *23*, 134.

²⁹⁶ Kamal, A.; Shaik, A.B.; Jain, N.; Kishor, C.; Nagabhushana, A.; Supriya, B.; Kumar, G.B.; Chourasiya, S.S.; Suresh, Y.; Mishra, R.K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *92*, 501.

²⁹⁷ Xu, Y.; Liu, X.-H.; Saunders, M.; Pearce, S.; Foulks, J.M.; Parnell, K.M.; Clifford, A.; Nix, R.N.; Bullough, J.; Hendrickson, T.F.; et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *24*, 515.

²⁹⁸ Viale, M.; Anzaldi, M.; Aiello, C.; Fenoglio, C.; Albicini, F.; Emionite, L.; Gangemi, R.; Balbi, A. *Pharmacol. Rep.* **2013**, *65*, 717.

²⁹⁹ Tzanetou, E.; Liekens, S.; Kasiotis, K.M.; Fokialakis, N.; Haroutounian, S.A. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 804.

³⁰⁰ Zheng, L.-W.; Shao, J.-H.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3909,

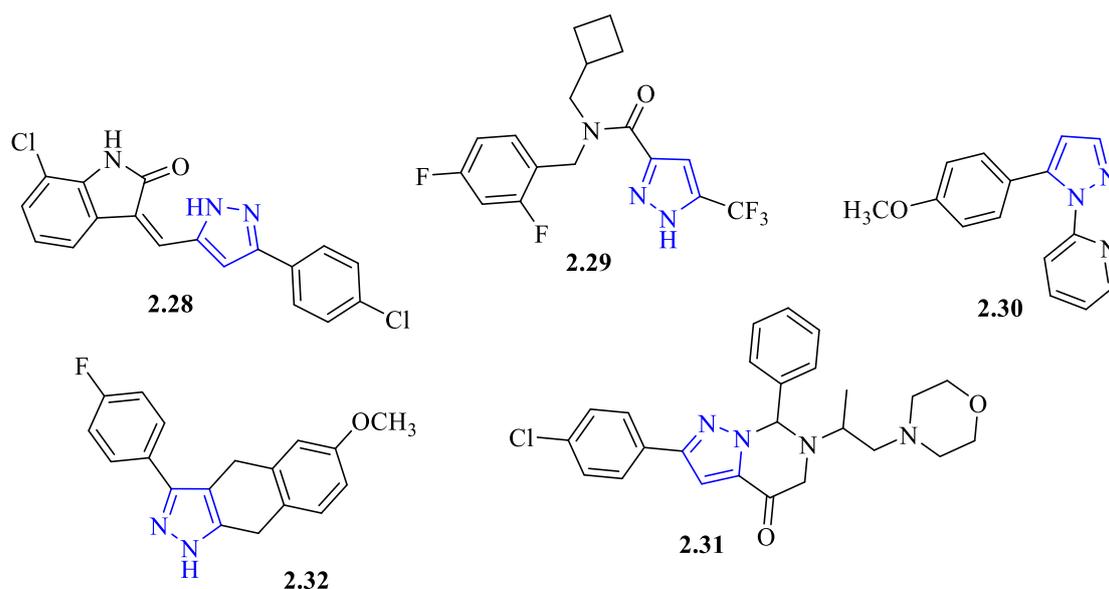


Figure 2.14

II.2.2.2 Activité anti-Alzheimer

Chimenti et coll.³⁰¹ ont préparé et testé une série de 3,5-diarylpyrazoles pour sa capacité à inhiber de façon réversible la monoamine oxydase-A (MAO-A) et la monoamine oxydase B (MAO-B). Le composé **2.33** (**Figure 2.15**) a montré une bonne activité inhibitrice contre MAO-A et MAO-B, mais une faible sélectivité (pIC_{50} MAO-A = 9,00 μ M, pIC_{50} MAO-B = 8,00 μ M et $pSI = 1,00$).

Kuduk et coll.³⁰² ont identifié le composé **2.34** comme un agoniste puissant et sélectif des modulateurs allostériques positifs M1. Ce dernier présentait également une puissance élevée, $IP = 94 \mu$ M et une fraction libre élevée (10%) dans le plasma de rat et humain (**Figure 2.15**).

Malamas et coll.³⁰³ ont mis au point de nouveaux pyrazolyl et thiényl aminohydantoïnes en tant qu'inhibiteurs puissants de β -sécrétase (BACE1). L'analogue de *n*-butyle **2.35** s'est montré le plus puissant, avec une valeur IC_{50} de 8 μ M, (**Figure 2.15**).

³⁰¹Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Manna, F.; Chimenti, P.; Secci, D.; Befani, O.; Turini, P.; Ortuso, F.; Alcaro, S. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 425.

³⁰²Kuduk, S.D.; Di Marco, C.N.; Cofre, V.; Pitts, D.R.; Ray, W.J.; Ma, L.; Wittmann, M.; Veng, L.; Seager, M.A.; Koeplinger, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1334.

³⁰³Malamas, M.S.; Erdei, J.; Gunawan, I.; Barnes, K.; Hui, Y.; Johnson, M.; Robichaud, A.; Zhou, P.; Yan, Y.; Solvibile, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 5164.

Kenchappa et coll.³⁰⁷ ont mis en évidence des dérivés de la coumarine contenant des cycles pyrazole et indénone en tant qu'agents anti-hyperglycémiant puissants. Le composé **2.39** a montré une diminution significative de la concentration du glucose (115 et 138 mg/dL) avec une dose de 100 mg/kg (**Figure 2.16**).

Hernández-Vázquez et coll. ont décrit l'activité antidiabétique des nouveaux N'-arylidène-pyrazole-3-carbohydrazides. Le composé **2.40** présentait un effet hypoglycémiant remarquable avec 90% de réduction du glucose plasmatique.³⁰⁸ En outre, ils ont préparé l'hybride **2.41**, qui a montré à la fois des effets antioxydants et anti-diabétiques *in vitro*.³⁰⁹ Dans un test de tolérance au glucose sur des rats normoglycémiques, le composé **2.41** a montré un effet anti-hyperglycémique prononcé, à la dose de 5 mg/kg ($p < 0,001$) (**Figure 2.16**).

Kashtoh et coll.³¹⁰ ont réalisé une série de dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazole, cette dernière s'est révélée avoir une activité inhibitrice de l' α -glucosidase. Le composé **2.42** était l'analogue le plus puissant ($IC_{50} = 54,2 \mu M$), comparé au médicament standard, l'acarbose ($IC_{50} = 937,0 \mu M$) (**Figure 2.16**).

Chaudhry et coll.³¹¹ ont réalisé à leur tour une série d'imidazolypyrazoles, cette dernière s'est révélée avoir également une activité inhibitrice de l' α -glucosidase. L'inhibition enzymatique *in vitro* a indiqué que le composé **2.43** présentait des potentiels inhibiteurs et des affinités de liaison significatifs ($IC_{50} = 23,95 \mu M$) par rapport à celui de référence l'acarbose (**Figure 2.16**).

³⁰⁷ Kenchappa, R.; Bodke, Y.D.; Chandrashekar, A.; Sindhe, M.A.; Peethambar, S. *Arab. J. Chem.* **2017**, 10, S3895.

³⁰⁸ Hernández-Vázquez, E.; Salgado-Barrera, S.; Ramírez-Espinosa, J.J.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Luis, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, 24, 2298.

³⁰⁹ Hernández-Vázquez, E.; Ocampo-Montalban, H.; Cerón-Romero, L.; Cruz, M.; Gómez-Zamudio, J.; Hiriart-Valencia, G.; Villalobos-Molina, R.; Flores-Flores, A.; Estrada-Soto, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, 803, 159.

³¹⁰ Kashtoh, H.; Muhammad, M.T.; Khan, J.J.A.; Rasheed, S.; Khan, A.; Perveen, S.; Javaid, K.; Atiatul, W.; Khan, K.M.; Choudhary, M.I. *Bioorg. Chem.* **2016**, 65, 61.

³¹¹ Chaudhry, F.; Naureen, S.; Huma, R.; Shaukat, A.; Al-Rashida, M.; Asif, N.; Ashraf, M.; Munawar, M.A.; Khan, M.A. *Bioorg. Chem.* **2017**, 71, 102.

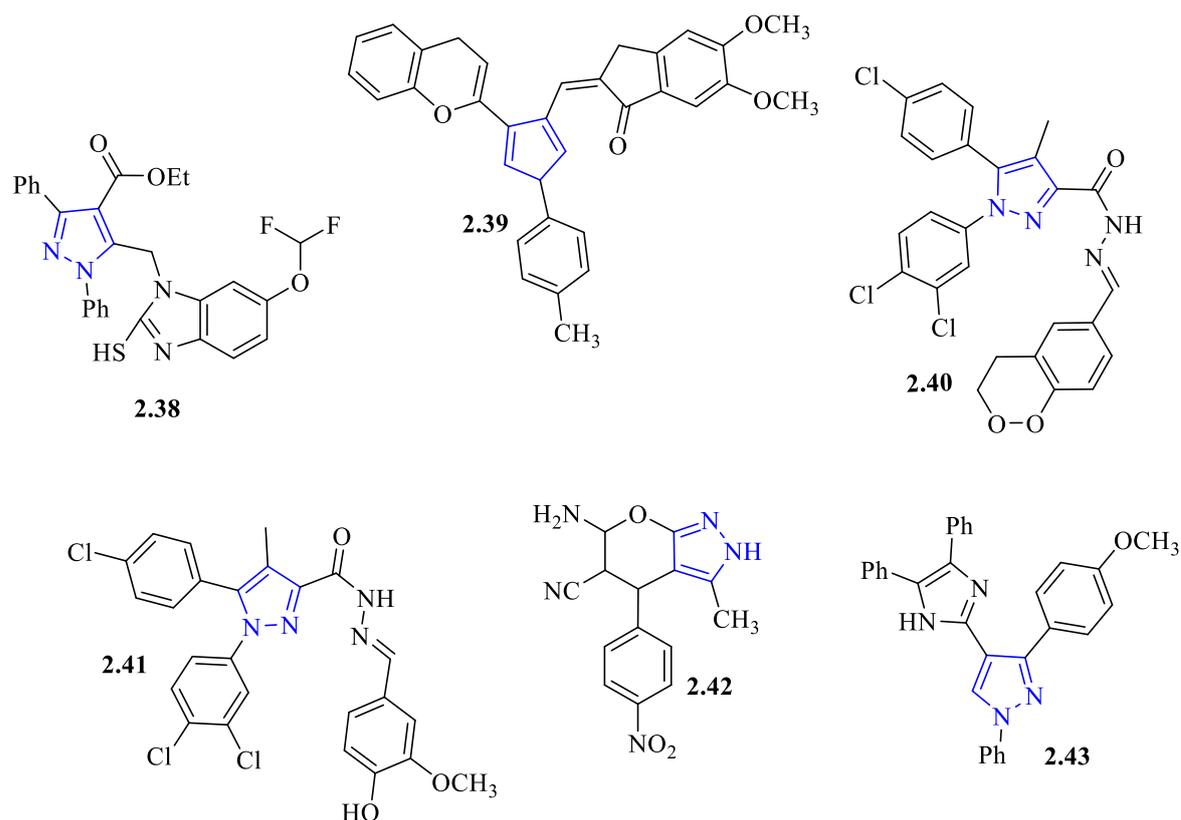


Figure 2.16

II.2.2.4 Activité antivirale

Manvar et coll.³¹² ont rapporté la synthèse et le mécanisme d'inhibition des dérivés de pyrazolecarboxamide (**Figure 2.17**) en tant que nouvelle classe d'inhibiteurs du VHC. Le composé **2.44** présentait une IC_{50} de 6,7 μ M et un indice de sélectivité de 23 contre VHC lb.

Chuang et coll.³¹³ ont examiné une série de pyridine-pyrazole-sulfonates pour son activité anti-VHB et a établi la relation structure-activité dans les cellules HepG2 2.2.15 (**Figure 2.17**). Parmi ces composés, le composé **2.45** montre l'activité inhibitrice la plus puissante avec une valeur de IC_{50} de 9,19 μ M et un indice de sélectivité élevé, IS (TC_{50} / IC_{50}) 35,46.

Jia et coll.³¹⁴ ont identifié une série de nouveaux dérivés de pyrazole en tant qu'inhibiteurs non nucléosidiques du VHB par bioisostérisme. En particulier, le

³¹² Manvar, D.; Pelliccia, S.; La Regina, G.; Famiglini, V.; Coluccia, A.; Ruggieri, A.; Anticoli, S.; Lee, J.-C.; Basu, A.; Cevik, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, 90, 497.

³¹³ Chuang, H.; Huang, L.-C.S.; Kapoor, M.; Liao, Y.-J.; Yang, C.-L.; Chang, C.-C.; Wu, C.-Y.; Hwu, J.R.; Huang, T.-J.; Hsu, M.-H. *MedChemComm* **2016**, 7, 832.

³¹⁴ Jia, H.; Bai, F.; Liu, N.; Liang, X.; Zhan, P.; Ma, C.; Jiang, X.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, 123, 202.

composé **2.46** a montré une activité puissante contre la sécrétion de HBsAg et de HBeAg avec une IC₅₀ de 24,33 µM et de 2,22 µM, respectivement (**Figure 2.17**).

Liu et coll.³¹⁵ ont évalué l'activité antivirale d'une série de dérivés de pyrrolopyrazole contre le VIH-1. Parmi ceux-ci, le composé **2.47** avait des activités anti-VIH-1 puissantes (CE₅₀ = 3,98 µM) et un excellent indice thérapeutique (IT, CC₅₀ / EC₅₀ > 105,25) (**Figure 2.17**).

Fioravanti et coll.³¹⁶ ont testé une série de N-((1,3-diphényl-1*H*-pyrazol-4-yl)méthyl)anilines *in vitro* pour la cytotoxicité et l'activité antivirale contre un large panel de virus. La plupart des composés testés **2.48** (**Figure 2.17**), ont interféré avec la réplication du RSV (Virus respiratoire syncytial) dans les concentrations micromolaires (CE₅₀ allant de 5 µM à 28 µM).

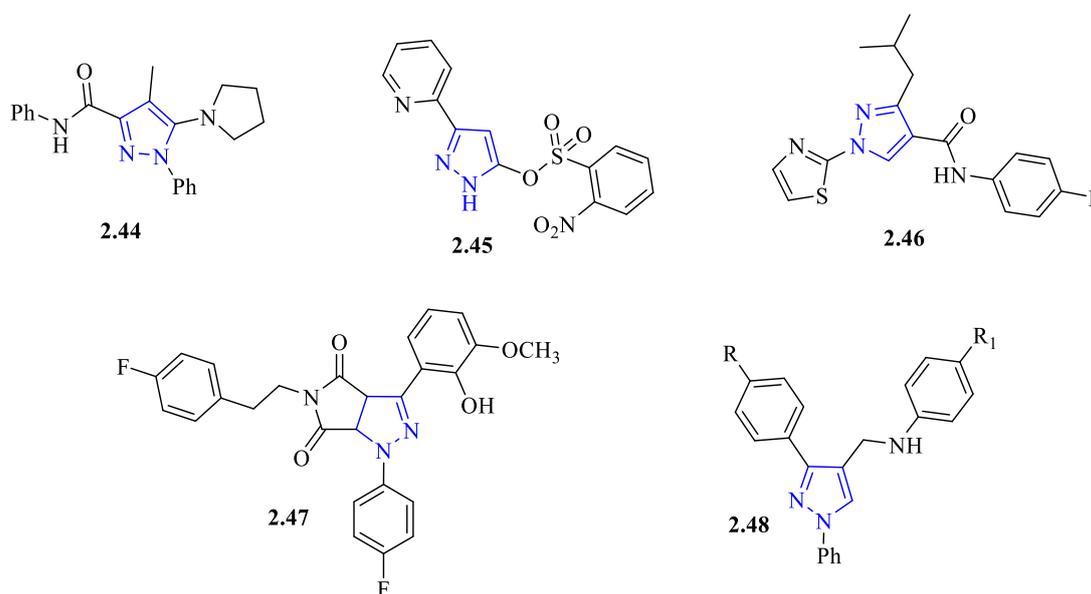


Figure 2.17

II.2.2.5 Activité antiparkinsonienne

Niswender et coll.³¹⁷ ont découvert de nouveaux dérivés de pyrazolo[3,4-d]pyrimidines (**Figure 2.18**) en tant que nouveaux modulateurs des allostériques positifs du récepteur métabotrope du glutamate sous-type 4. Les résultats ont indiqué que le composé **2.49** avait une activité antiparkinsonienne remarquable.

³¹⁵ Liu, G.-N.; Luo, R.-H.; Zhou, Y.; Zhang, X.-J.; Li, J.; Yang, L.-M.; Zheng, Y.-T.; Liu, H. *Molecules*. **2016**, *21*, 1198.

³¹⁶ Fioravanti, R.; Desideri, N.; Biava, M.; Droghini, P.; Atzori, E.M.; Ibba, C.; Collu, G.; Sanna, G.; Delogu, I.; Loddo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2401.

³¹⁷ Niswender, C.M.; Lebois, E.P.; Luo, Q.; Kim, K.; Muchalski, H.; Yin, H.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5626.

Chimenti et coll.³¹⁸ ont étudié la capacité à inhiber l'activité des isoformes A et B de la monoamine oxydase humaine de la série de dérivés N1-thiocarbamoyl-3,5-di(hétéro)aryl-4,5-dihydro-(1*H*)-pyrazole et ils ont trouvé que le dérivé **2.50** est le plus actif de la série avec une valeur IC₅₀ de 2,75 μM et un rapport de sélectivité de 25 (**Figure 2.18**).

Maher et coll.³¹⁹ ont mis en évidence une structure de pyrazole **2.51** dérivant de la curcumine et ils ont testé sa capacité à améliorer l'activité de la protéine kinase II. Cette dernière a amélioré l'induction et la potentialisation à long terme (LTP) dans les tranches d'hippocampe de rat (**Figure 2.18**).

Chan et coll.³²⁰ ont identifié un nouvel aminopyrazole (**Figure 2.18**) en tant qu'inhibiteur de la Kinase 2 à répétition riche en leucine. Dans des études *in vivo* sur des rongeurs, le composé **2.52** a démontré une bonne exposition cérébrale et a engendré une réduction significative des niveaux de la Kinase 2 dans le cerveau.

Dore et coll.³²¹ ont conçu et synthétisé un nouveau pyrazole tricyclique comme phosphodiesterase. La pyrazolo[5,1-f][1,6]naphthyridine **2.53** a montré la plus forte affinité pour l'enzyme PDE10A (IC₅₀ = 40 μM) (**Figure 2.18**).

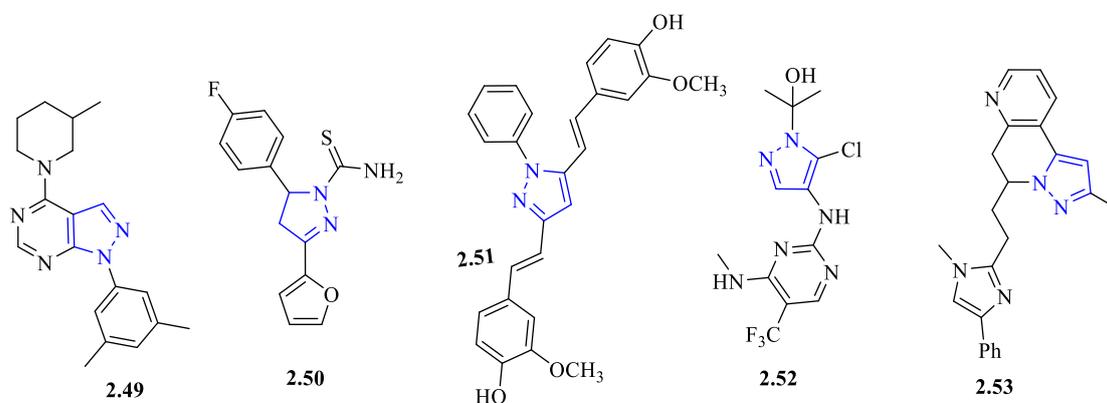


Figure 2.18

Ces propriétés biologiques et médicinales des pyrazoles ont suscité d'énormes recherches visant à développer des voies synthétiques de ces hétérocycles.

³¹⁸Chimenti, F.; Carradori, S.; Secci, D.; Bolasco, A.; Bizzarri, B.; Chimenti, P.; Granese, A.; Yanez, M.; Orallo, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 800.

³¹⁹Maher, P.; Akaishi, T.; Schubert, D.; Abe, K. *Neurobiol. Aging* **2010**, *31*, 706.

³²⁰Chan, B.K.; Estrada, A.A.; Chen, H.; Atherall, J.; Baker-Glenn, C.; Beresford, A.; Burdick, D.J.; Chambers, M.; Dominguez, S.L.; Drummond, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *4*, 85.

³²¹Dore, A.; Asproni, B.; Scampuddu, A.; Pinna, G.A.; Christoffersen, C.T.; Langgård, M.; Kehler, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 181.

II.2.3 Méthodes de synthèse des pyrazoles

Les différentes voies d'accès au noyau pyrazole ont subi de nombreuses modifications depuis les premières synthèses décrites par Knorr,³²² De nombreuses méthodes ont été développées. Toutefois, les méthodes généralement utilisées pour accéder aux pyrazoles substitués sont :

- (i) La cyclocondensation des dérivés de l'hydrazine avec les systèmes carbonyles.
- (ii) La cycloaddition 1,3-dipolaire.
- (iii) Réactions multicomposants.

II.2.3.1 La cyclocondensation des dérivés de l'hydrazine avec les systèmes carbonyles.

La principale méthode utilisée pour obtenir des pyrazoles substitués est une réaction de cyclocondensation entre une hydrazine appropriée, agissant comme un nucléophile bidenté et une unité carbonée, 1,3-dicarbonyle, un dérivé 1,3-dicarbonyle ou une cétone α , β -insaturée.

• À partir d'un 1,3-dicétone ou son dérivé et un dérivé d'hydrazine, plusieurs chimistes ont rapporté cette méthode à différentes conditions. Girish et coll.³²³ ont utilisé un catalyseur nano-ZnO dans l'eau à température ambiante. Ohtsuka et coll.³²⁴ ont utilisé l'EtOH comme solvant en absence de catalyseur. Gosselin et coll.³²⁵ ont employé un solvant amide (DMF, NMP, DMAC) auquel ils ont ajouté une solution de HCl 10 N, montrant ainsi que l'utilisation des solvants dipolaires aprotiques donne de meilleurs résultats que les solvants protiques polaires.

Cette approche reste simple et rapide et le meilleur exemple, la première synthèse réalisée en 1883 par Knorr et coll.³²⁶ qui ont pu obtenir deux régioisomères de pyrazoles substitués (**Schéma 2.15**).

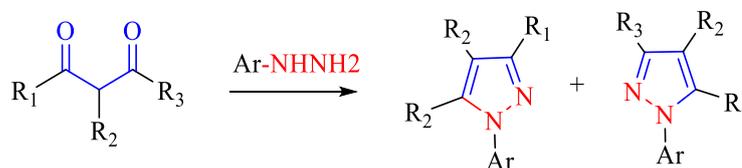


Schéma 2.15

³²²Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, 16, 2597.

³²³Girish, Y.R.; Kumar, K.S.S.; Manasa, H.S.; Shashikanth, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, 61, 1175.

³²⁴Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron* **2012**, 68, 2636.

³²⁵Gosselin, F.; O'Shea, P.D.; Webster, R.A.; Reamer, R.A.; Tillyer, R.D.; Grabowski, E.J.J. *Synlett* **2006**, 19, 3267.

³²⁶Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, 16, 2597.

• À partir des cétones acétyléniques, cette méthode est connue depuis plus de 100 ans.³²⁷ Baldwin et coll.³²⁸, Guojing et coll.³²⁹ et Bishop et coll.³³⁰ ont tous adopté cette méthode sous différentes conditions et avec différents substrats. Toutefois, la réaction conduit à nouveau à un mélange de deux régioisomères (**Schéma 2.16**).

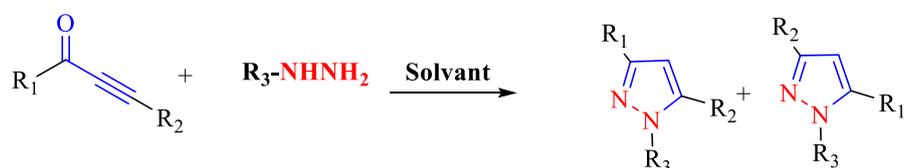


Schéma 2.16

• À partir des cétones vinyliques, on obtient des pyrazolines qui, après oxydation, fournissent l'anneau pyrazole. Rao et coll.³³¹ ont manié cette méthode en utilisant le triflate de cuivre et l'hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium comme catalyseurs. D'autre part, Bhat et coll.³³² ont exploité les β-arylchalcones avec du peroxyde d'hydrogène qui donnent des époxydes, ensuite, l'addition d'hydrate d'hydrazine conduit aux pyrazolines (**Schéma 2.17**).

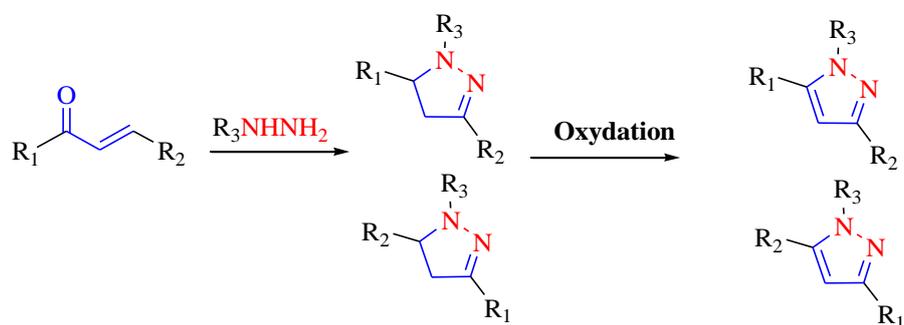


Schéma 2.17

II.2.3.2 La cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les réactions de cycloaddition [3 + 2] entre un alcyne (ou une oléfine) et des composés 1,3-dipolaires tels que les composés diazoïques, les sydnones ou les nitrilimines, ont permis également l'accès au noyau pyrazole.

³²⁷Moureu, C.; Delange, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, 25, 302.

³²⁸Baldwin, J.E.; Pritchard, G.J.; Rathmell, R.E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2906.

³²⁹Ji, G.; Wang, X.; Zhang, S.; Xu, Y.; Ye, Y.; Li, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 4361.

³³⁰Bishop, B.C.; Brands, K.M.; Gibb, A.D.; Kennedy, D.J. *Synthesis* **2004**, 2004, 43.

³³¹Rao, K.; Tiwari, R.; Chhikara, B.S.; Shirazi, A.N.; Parang, K.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2013**, 3, 15396.

³³²Bhat, B.A.; Puri, S.C.; Qurishi, M.A.; Dhar, K.L.; Qazi, G.N. *Synth. Commun.* **2005**, 35, 1135.

• À partir des composés diazocarbonylés, différentes approches ont été décrites dans la littérature.³³³ He et coll.³³⁴ par exemple, ont rapporté une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire dans la triéthylamine, en présence de triflate de zinc comme catalyseur ; la réaction a conduit au pyrazole correspondant avec un bon rendement (89%) (**Schéma 2.18**).

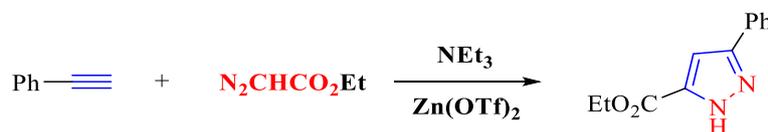


Schéma 2.18

• A partir des sydnones avec un alcyne, Delaunay et coll.³³⁵ ont présenté la synthèse des deux pyrazoles régio-isomères 1,3,4,5-substitués via une réaction de cycloaddition. La réaction a été achevée en 15 h, donnant naissance à un mélange 3:1 de 5-iodopyrazoles régioisomères, (**Schéma 2.19**).

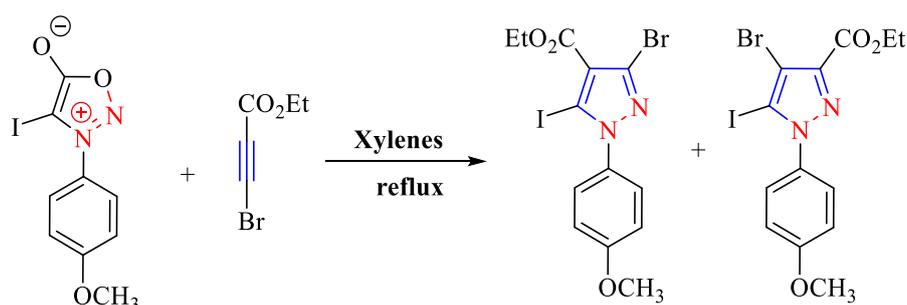


Schéma 2.19

• À partir d'une nitrilimine générée *in situ* d'une arylhydrazone avec un dérivé vinylique, L.M. Oh.³³⁶ a rapporté la synthèse du pyrazole substitué 1,3,5 par une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire. La réaction a donné le pyrazole correspondant avec un rendement de 72%. Le protocole est simple et pratique, utilisant des réactifs économiques et facilement disponibles (**Schéma 2.20**).

³³³(a)Gioiello, A.; Khamidullina, A.; Fulco, M.C.; Venturoni, F.; Zlotzky, S.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5978–5980. (b)Jiang, N.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2004**, 394.

³³⁴He, S.; Chen, L.; Niu, Y.-N.; Wu, L.-Y.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2443.

³³⁵Delaunay, T.; Genix, P.; Es-Sayed, M.; Vors, P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3328.

³³⁶Oh, L.M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943.

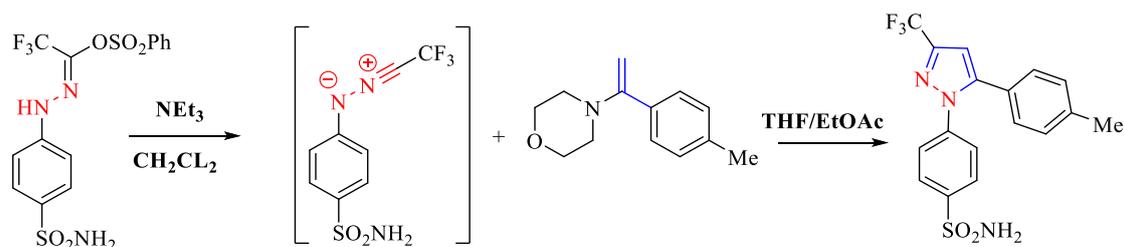


Schéma 2.20

II.2.3.3 Réactions multicomposants

Différentes approches multicomposants ont été mises en évidence pour la synthèse des pyrazoles, à partir des substrats formés *in situ* : dérivés de carbonyle,³³⁷ β -aminéones,³³⁸ hydrazones,³³⁹ et même des diazo-composés.³⁴⁰ En plus, plusieurs systèmes hétérocycliques étaient la base de la conception des pyrazoles : les pyranones,³⁴¹ furandiones,³⁴² pyrimidines et pyrimidones,³⁴³ de même des imidazoles,³⁴⁴ oxazoles,³⁴⁵ tétrazoles,³⁴⁶ triazines³⁴⁷ et benzodiazépinones.³⁴⁸ En outre, une autre approche séquentielle multicomposants efficace est utilisée pour la formation des pyrazole, une Knoevenagel-cyclo condensation d'aldéhydes aromatiques, de dérivés maloniques et de dérivés de la phénylhydrazine.

Hasaninejad et coll.³⁴⁹ ont synthétisé une série de nouveaux dérivés de pyrazole via une réaction à trois composants, aldéhydes aromatiques, dérivés maloniques et dérivés du chlorure de phénylhydrazinium, dans l'eau et l'éthanol à température ambiante et en absence de catalyseur (Schéma 2.21).

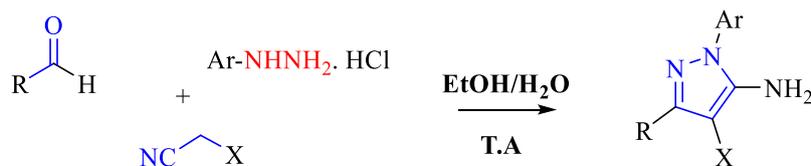


Schéma 2.21

³³⁷Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2049.

³³⁸Kovacs, S.; Novak, Z. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8987.

³³⁹Dang, T.T.; Fischer, C.; Görls, H.; Langer, P. *Tetrahedron* **2008**, 64, 2207.

³⁴⁰Aggarwal, V.K.; de Vicente, J.; Bonnert, R.V. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5381.

³⁴¹Xie, F.; Cheng, G.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 286.

³⁴²İlhan, İ.Ö.; Saripinar, E.; Akçamur, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, 42, 117.

³⁴³Bisenieks, E.; Uldrikis, J.; Duburs, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, 40, 869.

³⁴⁴Grošelj, U.; Drobnič, A.; Rečnik, S.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Golobič, A.; Nina, L.; Ivan, L.; Anton, M.; Simona, G.-G. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 3403.

³⁴⁵Kawase, M.; Koiwai, H.; Yamano, A.; Miyamae, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 663.

³⁴⁶Simoni, D.; Rondanin, R.; Aiello, E.; Invidiata, F.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2699.

³⁴⁷Rykowski, A.; Branowska, D. *Heterocycles* **1996**, 10, 2095.

³⁴⁸Ferfra, S.; Ahabchane, N.H.; Garrigues, B.; Essassi, E.M. *C. R. Acad. Sci. IIC* **2001**, 4, 905.

³⁴⁹Hasaninejad, A.; Firoozi, S. *Mol. Divers.* **2013** 17, 459.

- ✚ Malgré toutes ces méthodes de synthèses et approches au noyau hétérocyclique azoté, déjà rapportées dans la littérature, ce genre de motifs continue de recevoir de plus en plus d'attention, pour la conception de nouvelles voies synthétiques, et la synthèse de nouvelles molécules. Dans la continuité de l'intérêt pour la synthèse d'hétérocycles possédant de l'activité biologique, nous mettons en évidence dans le travail réalisé qui suit, une nouvelle méthode de synthèse en deux étapes des dérivés pyrazoles et des 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles

II.3 Travail réalisé

Dans le cadre de notre recherche en cours sur les composés hétérocycliques qui pourraient servir de pistes pour la conception de nouveaux agents chimiothérapeutiques et dans le but de développer des approches simples et directes pour la synthèse de ces hétérocycles, et inspiré par les travaux de Minunni³⁵⁰ et Cecchi³⁵¹ et leurs collaborateurs, sur la réaction des aldohydrzones avec les esters benzoylacétiques, nous avons émis l'hypothèse qu'une approche similaire pourrait constituer un accès direct aux dérivés hétérocycliques azotés.

De ce fait, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse en deux étapes des dérivés 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles, et aux pyrazoles substitués.

La première étape était déjà rapportée dans la première partie de ce même chapitre et elle consiste à la formation de différentes hydrazones à partir de la phénylhydrazine et les aldéhydes aromatiques. La deuxième étape consiste à faire réagir les hydrazones synthétisées avec des cycloalcanones ou l'acétoacétate d'éthyle par un procédé catalysé par un acide (**Schéma 2.22**).

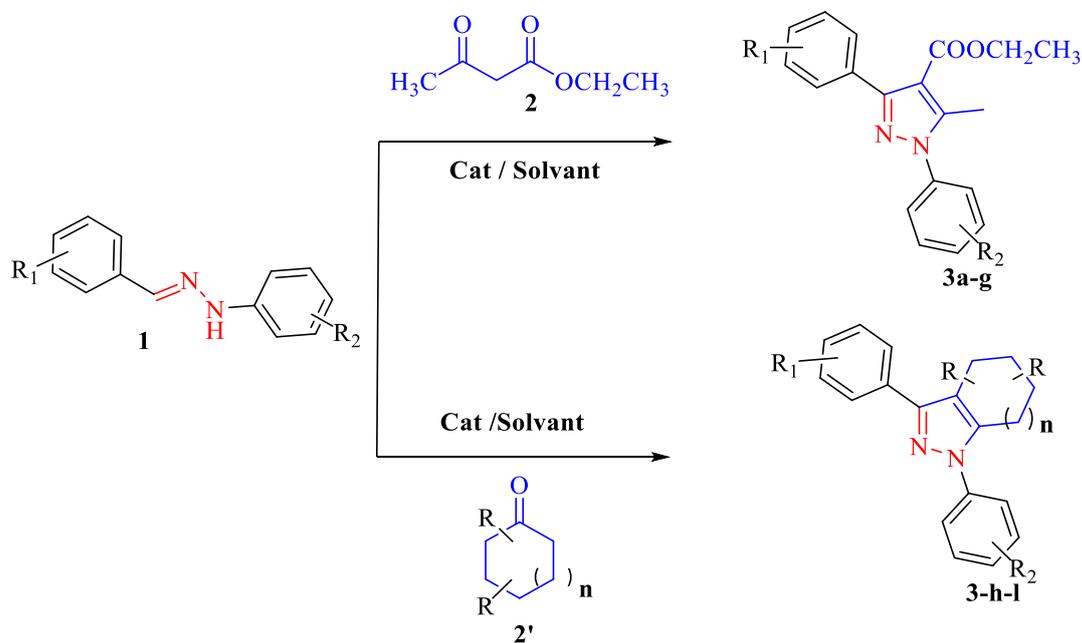


Schéma 2.22

³⁵⁰ (a) Minunni, G. ; Lazzarini, G. ; D'Urso, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1925**, 55, 502. (b) Minunni, G.; D'Urso, S. ; Troia, T.G. ; Carnevale, A. ; Arezzi, G. ; Vizzini, C. *Gazz. Chim. Ital.* **1928**, 58, 691.

³⁵¹ Cecchi, L. ; Melani, F. ; Palazzino, G. ; Filacchioni, Porretta, G.C. *Farmaco* **1984**, 39, 888. (b) L. Cecchi, L. ; Melani, F. ; Palazzino, G. Filacchioni, G. *Farmaco* **1984**, 39 953.

II.3.1 Optimisation des conditions opératoires

L'optimisation des conditions opératoires a été initiée avec de la phénylhydrazone (1éq) et de la cyclohexanone (1éq) comme substrats modèles en présence d'un acide (1éq) dans le reflux du 1,2-dichloroéthane (5 mL), pendant 16 h comme indiqué dans le **Schéma 2.23**.

Des rendements faibles de 45% et 35% ont été observés avec les acides de Lewis, FeCl_3 et $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (tableau 2.6, entrées 2 et 3) alors que la réaction a échoué avec TsOH ou $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (tableau 2.6, entrées 4 et 5). Tandis que, en présence de AlCl_3 un rendement de 49% a été observé (tableau 2.6, entrée 1).

Une brève étude de l'influence des quantités relatives de la cyclohexanone et de l'acide AlCl_3 a montré qu'un rendement optimal de 72 % était obtenu avec un rapport $\text{AlCl}_3/\text{cyclohexanone}/\text{phénylhydrazone}$: 2/1,5/1, (tableau 2.6, entrée 7).

Aucune réaction ne s'est produite avec le rapport $\text{AlCl}_3/\text{cyclohexanone}/\text{phénylhydrazone}$: 2 /1,5/ 1, à température ambiante dans le 1,2-dichloroéthane.

A la lumière de ces résultats, nous déduisons que les meilleures conditions sont : le rapport $\text{AlCl}_3/\text{cyclohexanone}/\text{phénylhydrazone}$: 2/1,5/1 dans le reflux du 1,2-dichloroéthane.

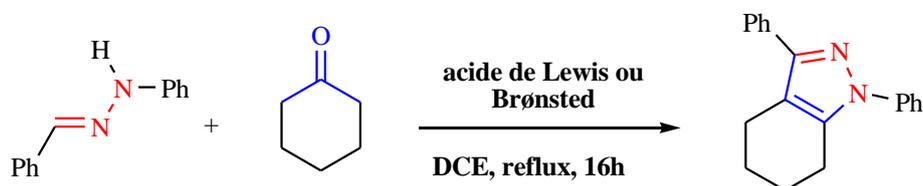


Schéma 2.23

Tableau 2.6 : optimisation des conditions opératoires

Entrée	Acide	n ['] _{eq} d'acide	n _{eq} de la cyclohexanone	n _{eq} de la phénylhydrazone	Rdt(%) ^a
1	AlCl ₃	1	1	1	49
2	FeCl ₃	1	1	1	45
3	Yb(OTf) ₃	1	1	1	35
4	PhB(OH) ₂	1	1	1	0
5	TsOH	1	1	1	0
6	AlCl ₃	2	1	1	53
7	AlCl ₃	2	1.5	1	72
8	AlCl ₃	2	2	1	45

Conditions : phénylhydrazone (1 mmol), cyclohexanone (n mmol), acide (n' mmol), 1,2-dichloroethane (5 mL), reflux, 16 h. ^a Le rendement a été calculé sur la RMN ¹H du produit brut avec du 1,3,5-triméthoxybenzène comme étalon interne.

Dans la continuité de notre étude, nous avons exploité les conditions optimales obtenues (**Schéma 2.24**) avec une variété de cycloalcanones et des hydrazones différemment substitués, avec divers substituants donneurs ou récepteurs d'électrons sur le fragment aromatique, sans influence notable de leur nature ou de leur emplacement. Différents dérivés de tétrahydro-1*H*-indazoles ont été obtenus avec des rendements modérés à bons. (**Tableau 2.7**)

Le faible rendement observé pour le produit **3g** peut être attribué à une déméthylation partielle due à la présence du catalyseur. L'introduction d'un substituant à la position C-2 de la cyclohexanone a notamment réduit le rendement (produit **3a** par rapport à **3h**).

Aucun produit n'ayant été observé avec un substrat plus encombré tel que la menthone. En revanche, la cycloheptanone et la cyclooctanone sont de bons partenaires pour accéder aux analogues du 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole, de même pour les α et β -tétralones. Dans ce dernier cas, un seul régioisomère a été formé.

Afin d'élargir la librairie des hétérocycles azotés et de synthétiser des produits potentiellement actifs, le même rapport des conditions opératoires a été reproduit en introduisant l'acétoacétate d'éthyle à la place des cycloacanones et en remplaçant le AlCl_3 avec du SnCl_4 et le 1,2-dichloroéthane avec du toluène (**Schéma 2.24**), ainsi des dérivés du pyrazole ont été obtenus, avec des rendements modérés à bons. (**Tableau 2.7**).

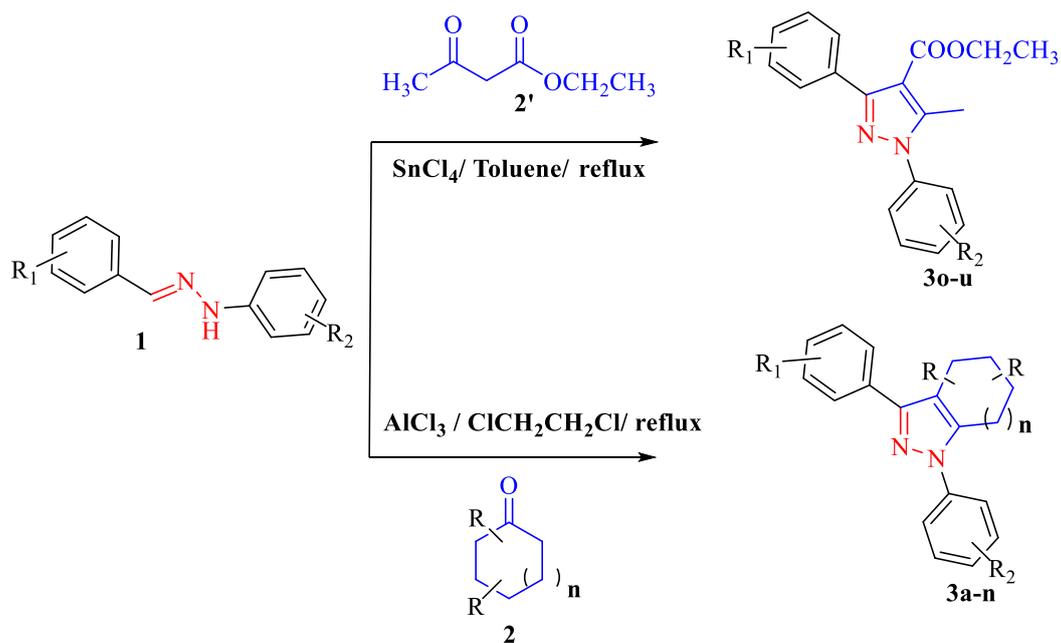
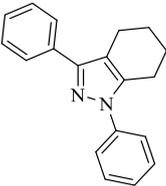
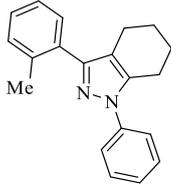
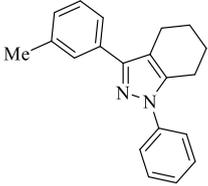
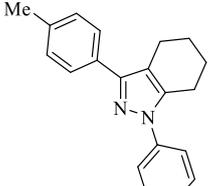
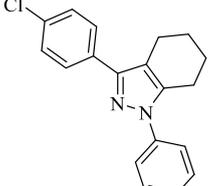
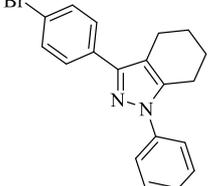
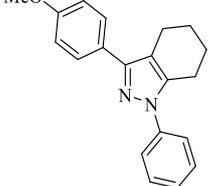
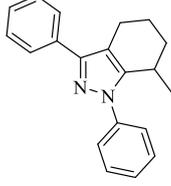
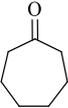
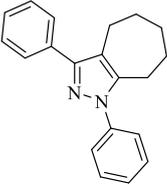
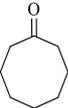
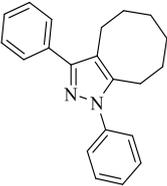
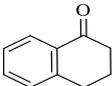
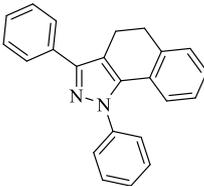
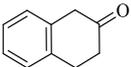
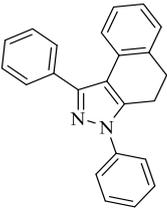
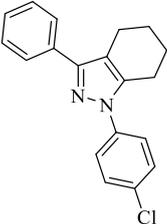
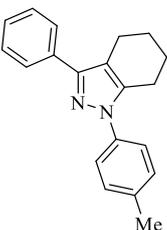
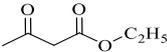
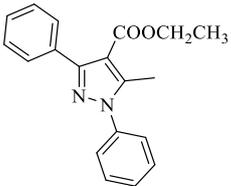


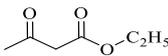
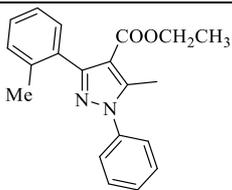
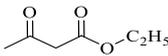
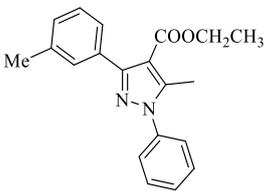
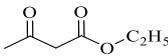
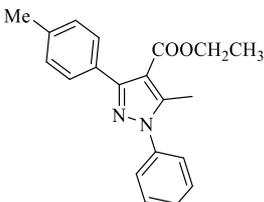
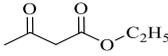
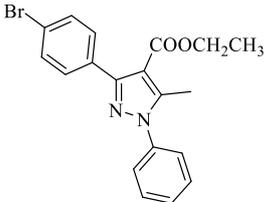
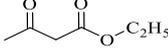
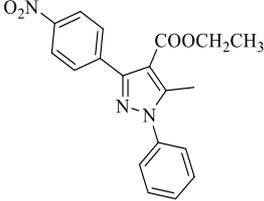
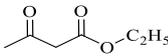
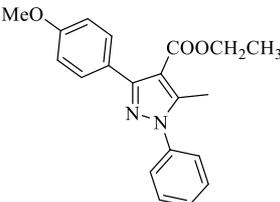
Schéma 2.24

Tableau 2.7 : Synthèse des tétrahydro-1H-indazoles et des pyrazoles

Entrée	R ₁	R ₂	Réactifs	Produits	^a Rtd(%)	Tfus°C
3a	H	H			65	130-132

3b	2-Me	H			48	Une huile
3c	3-Me	H			53	108-110
3d	4-Me	H			52	92-94
3e	4-Cl	H			54	134-136
3f	4-Br	H			50	137-139
3g	4-MeO	H			35	96-98
3h	H	H			31	Une huile

3i	H	H			60	94-96
3j	H	H			65	138-140
3k	H	H			54	170-172
3l	H	H			31	190-194
3m	H	4-Cl			54	108-110
3n	H	4-Me			56	84-86
3o	H	H			62	103-105

3p	2-Me	H			57	80-82
3q	3-Me	H			70	82-84
3r	4-Me	H			62	102-104
3s	4-Br	H			53	80-82
3t	4-NO2	H			22	114-116
3u	4-MeO	H			35	88-90

Conditions de la réaction : hydrazones 1 (1 mmol), cycloalcanone 2 (ou acétoacétate d'éthyle 2') (1 mmol), AlCl_3 (ou SnCl_4) (2 mmol), $(\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl})$ (ou toluène) 5 mL, reflux, 16 h. ^a rendement en produit pur.

✚ Mécanisme proposé pour la synthèse des tétrahydro-1H-indazoles et des pyrazoles

Un mécanisme de réaction plausible est décrit par le **schéma 2.25**. La formation d'un énolate d'aluminium (1) est suivie de l'addition d'hydrazone pour donner l'hydrazinocétone (2)³⁵². La cyclisation et l'aromatisation intramoléculaires fournissent l'hétérocycle (3) correspondant en éliminant l'eau et l'hydrogène. Ces hypothèses sont en accord avec la régiosélectivité observée dans le cas de la β -tétralone **31** résultant alors de l'énolate le plus stable. Dans le cas des pyrazoles, le mécanisme est identique et le SnCl₄ joue le même rôle qu'AlCl₃.

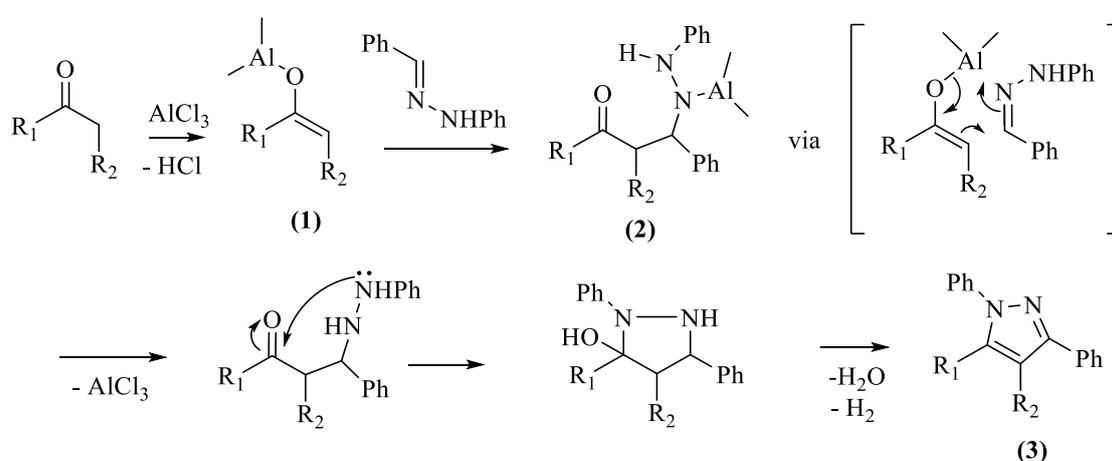


Schéma 2.25 : Mécanisme plausible de la formation des tétrahydro-1H-indazoles et des pyrazoles catalysée par un acide de Lewis

II.3.2 Partie expérimentale

AlCl₃ ou SnCl₄ (2 mmol) a été ajouté à une solution d'hydrazone 1 (1,0 mmol) et de cycloalcanone 2 ou acétoacétate d'éthyle 2' (1,5 mmol) dans du 1,2-dichloroéthane anhydre ou toluène (5 mL) sous argon. Le mélange résultant a été chauffé au reflux pendant 16 heures sous agitation. La réaction a été refroidie à la température ambiante et une solution aqueuse de NaOH (5 mL, 2 N) a été lentement ajoutée. Après addition de 10 mL de dichlorométhane, les couches ont été séparées et la phase aqueuse a été encore extraite avec du dichlorométhane (3 x 10 ml). Les couches organiques combinées ont été séchées sur MgSO₄. Après filtration et concentration sous vide, le résidu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle : 95/5 à 90/10).

³⁵² Hariprasad, K.S. Prasada, K.V. Raju, B.C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 108654-108661.

II.3.3 Étude spectrale

Les produits obtenus ont été caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectroscopie de masse, avec des données expérimentales en accord avec les formules proposées. En outre, les structures des composés **3k** et **3l** ont été confirmées par analyse aux rayons X sur monocristal.

Spectroscopie IR :

Les résultats spectroscopiques IR des 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles montrent 3 bandes importantes qui caractérisent le produit, la première bande est vers 1597 cm^{-1} indique la présence de la fonction imine C=N, la deuxième bande est vers 1453 cm^{-1} correspond à la fonction amine (C-N), et une bande se situe à environ 1111 cm^{-1} pour la liaison C-C.

Spectroscopie RMN ^1H :

Les 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par : deux multiplets d'intégration 4 protons dans les intervalles [2.85-2.72] ppm et [1.91-1.74] ppm correspondant aux protons de la partie non-aromatique. À l'exception du produit **3b**, dont le spectre ^1H a montré trois multiplets, le premier d'intégration 4H dans l'intervalle [1.89-1.75] ppm et les deux autres multiplets d'intégration 2H dans les intervalles [2.88-2.78] ppm et [2.54-2.45] ppm, cela peut être dû à la présence d'un méthyle en position ortho du noyau aromatique. Tandis que les protons des noyaux aromatiques sont observés dans l'intervalle [6-8] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre, selon la substitution des noyaux aromatiques.

Les dérivés du pyrazole obtenus sont caractérisés en RMN ^1H par des signaux qui confirment leurs structures qui sont également en parfait accord avec ceux de la littérature. On constate un triplet d'intégration 3H vers [0.80-1.24] ppm correspondant au CH_3 de l'éthyle, un singulet d'intégration 3H dans l'intervalle [2.36-2.59] ppm correspondant au méthyle aromatique et un quadruplet d'intégration 2H dans l'intervalle [3.84-4.24] ppm correspondant au CH_2 de l'éthyle. Les protons des noyaux aromatiques sont observés dans l'intervalle [6-8] ppm.

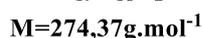
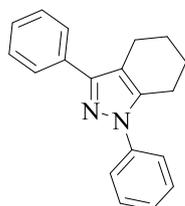
Spectroscopie RMN ^{13}C :

En RMN ^{13}C , les spectres des dérivés 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles ont permis de distinguer des pics caractéristiques ; un signal à environ [159.0-147.7] ppm correspond au C=N et un autre signal à environ [139.9-148.9] ppm correspond au C-N. Les signaux observés entre [120-140] ppm, correspondent aux carbones aromatiques, tandis que les signaux observés dans l'intervalle [20-32] correspondent aux carbones non-aromatiques.

Les spectres ^{13}C des dérivés du pyrazole ont permis d'observer le carbone lié à la fonction carbonyle entre [164.4-164.8] ppm, alors que le carbone du C=N est observé entre [137.7-153.8] ppm et le carbone C-N est observé entre [139.8-164.6] ppm. Les signaux aromatiques sont observés dans l'intervalle [120-140] ppm. Le signal à environ 60 ppm correspond au CH₂-O, tandis que le CH₃ de l'éthyle et le CH₃ aromatique apparaissent respectivement à environ 14 ppm et 13 ppm.

🚦 Données spectrales des dérivés synthétisés

➤ **1,3-Diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole (3a)**

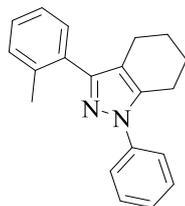


IR : ν_{max} = 2936, 1595, 1497, 1369, 1111, 989, 775, 759.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.91-7.79 (m, 2H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.51-7.29 (m, 6H), 2.87-2.74 (m, 4H), 1.90-1.81 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.6, 140.6, 140.2, 134.7, 129.6, 129.0, 127.9, 127.5, 127.3, 123.9, 116.1, 24.5, 23.7, 23.3, 23.1.

➤ 3-(2-Méthylphényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3b)



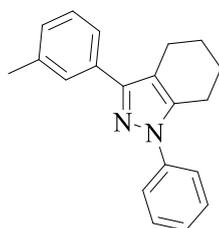
$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 Une huile, Rdt=48%.
 $R_f = 0.58$ (cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR: $\nu_{\text{max}} = 2933, 1596, 1499, 1370, 755$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.60-7.55 (m, 2H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.38-7.21 (m, 6H), 2.88-2.78 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.89-1.75 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-*d*) 150.4, 140.2, 138.5, 137.2, 133.3, 130.4, 130.0, 129.0, 127.7, 126.4, 125.3, 123.0, 116.9, 24.0, 23.1, 23.0, 21.4, 20.5.

➤ 3-(3-Méthylphényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3c)



$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 108-110^\circ\text{C}$. Rdt=53%.
 $R_f = 0.42$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

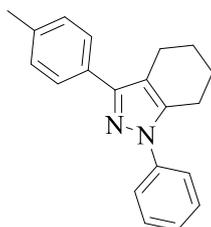
IR: $\nu_{\text{max}} = 2936, 2853, 1599, 1501, 1450, 1363, 1111, 1014, 902, 853, 786$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (s, 1H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 2.85-2.73 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.91-1.74 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 149.2, 140.1, 139.6, 138.0, 134.0, 129.0, 128.3, 128.1, 127.6, 126.7, 124.1, 123.5, 115.5, 23.9, 23.1, 22.8, 22.6, 21.5.

HRMS (ESI+) calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($C_{20}H_{20}N_2\text{Na}$): 311.1518, trouvée: 311.1517.

➤ 3-(4-Méthylphényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole (3d)



$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g.mol}^{-1}$
 $T_f = 92-94^\circ\text{C}$. Rdt=52%.
 $R_f = 0.62$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

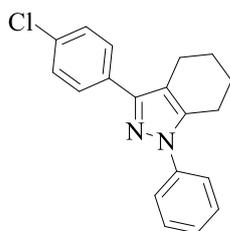
IR: ν_{max} = 2962, 1593, 1499, 1452, 1368, 1258, 1014, 795, 760.

RMN ^1H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.72 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 7.2$ Hz, 2H), 7.34-7.28 (m, 1H), 7.23 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 2.85-2.72 (m, 4H), 2.38 (s, 3H), 1.89-1.80 (m, 4H).

RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 148.9, 139.9, 139.4, 136.9, 131.1, 129.0, 128.9, 126.7, 126.5, 123.3, 115.2, 23.8, 23.0, 22.6, 22.4, 21.1.

HRMS (ESI+) calculée pour $[M+\text{Na}]^+$ ($C_{20}H_{20}N_2\text{Na}$): 311.1518, trouvée: 311.1521.

➤ 3-(4-Chlorophényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole (3e)



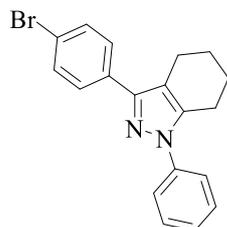
$C_{19}H_{17}\text{ClN}_2$
 $M = 308,81 \text{ g.mol}^{-1}$
 $T_f = 134-136^\circ\text{C}$. Rdt=54%.
 $R_f = 0.62$ (cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR : ν_{max} 2933, 2853, 1599, 1504, 1441, 1401, 1366, 1323, 1111, 1087, 1011, 992, 835.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81-7.74 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.51-7.73 (m, 3H), 7.42-7.29 (m, 2H), 2.84-2.73 (m, 4H), 1.92-1.81 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 147.7, 139.7, 132.8, 132.4, 128.8, 128.3, 127.8, 126.6, 123.2, 115.2, 23.6, 22.8, 22.4, 22.3.

➤ 3-(4-Bromophényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3f)



$C_{19}H_{17}BrN_2$
 $M = 353,26 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 137-139^\circ\text{C}$. Rdt=50%.
 $R_f = 0.6$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

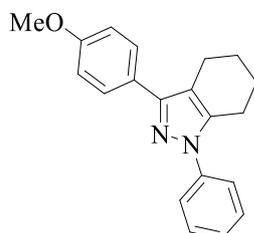
IR : ν_{max} 2929, 2857, 1599, 1499, 1453, 1399, 1363, 1323, 1263, 1109, 1071, 994, 829.

RMN ^1H (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.59-7.50 (m, 4H), 7.49-7.43 (m, m 2H), 7.38-7.30 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 4H), 1.89-1.81 (m, 4H).

RMN ^{13}C (101 MHz, Chloroform-*d*) δ 148.4, 140.4, 140.4, 133.6, 132.0, 129.6, 128.9, 127.4, 123.9, 121.8, 116.0, 24.4, 23.5, 23.1, 23.0.

HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{17}N_2^{79}BrNa$): 375.0467, trouvée: 375.0468.

➤ 3-(4-Méthoxyphényl)-1-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3g)



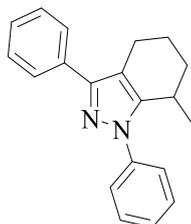
$C_{20}H_{20}N_2O$
 $M = 304,16 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 96-98^\circ\text{C}$. Rdt=35%.
 $R_f = 0.44$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR : ν_{max} = 2947, 2831, 1597, 1501, 1453, 1292, 1243, 1172, 1111, 1036, 991, 831, 760.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.76 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.31 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.82-1.73 (m, 4H), 1.89-1.80 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-*d*) δ 159.0, 148.9, 140.1, 139.6, 129.0, 128.2, 126.9, 126.6, 123.3, 115.1, 113.9, 55.3, 24.0, 23.1, 22.8, 22.6.

➤ 7-Méthyl-1,3-diphényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3h)



$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
 Une huile. Rdt=31%.
 $R_f = 0.41$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

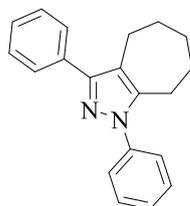
IR: $\nu_{\text{max}} = 2929, 2853, 1595, 1501, 1453, 1370, 1261, 1072, 909, 762$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.84-7.75 (m, 2H), 7.57-7.29 (m, 8H), 3.29-3.18 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 2H), 2.09-1.98 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.66-1.61 (m, 1H), 0.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 148.8, 144.3, 140.9, 134.0, 129.1, 128.4, 127.4, 127.3, 127.1, 124.8, 115.0, 31.4, 27.3, 22.9, 20.4, 19.5.

HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($C_{20}H_{20}N_2\text{Na}$): 311.1518, trouvée: 311.1520.

➤ 1,3-Diphényl-1,4,5,6,7,8-hexahydrocyclohépta[c]pyrazole (3i)



$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$
 $T_f = 94-96^\circ\text{C}$. Rdt=59%.
 $R_f = 0.30$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

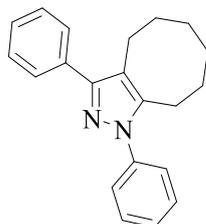
IR : $\nu_{\text{max}} = 2914, 2850, 1597, 1497, 1444, 1370, 1121, 1069, 989, 918, 768$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.65-7.58 (m, 2H), 7.50-7.30 (m, 8H), 2.86-2.74 (m, 4H), 1.94-1.84 (m, 2H), 1.78-1.67 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 150.6, 143.5, 139.9, 134.0, 128.9, 128.6, 128.3, 127.5, 127.4, 125.8, 119.6, 31.7, 28.3, 27.1, 26.9, 25.0.

HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($C_{20}H_{20}N_2\text{Na}$): 311.1518, trouvée: 311.1523.

➤ 1,3-Diphényl-4,5,6,7,8,9-hexahydro-1H-cycloocta[c]pyrazole (3j)



$C_{21}H_{22}N_2$
 $M = 302,42 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 138-140^\circ\text{C}$. Rdt=65%.
 $R_f = 0.28$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

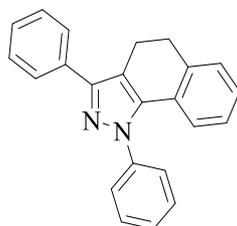
IR : $\nu_{\text{max}} = 2929, 1597, 1501, 1455, 1372, 1067, 762$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.75-7.68 (m, 2H), 7.54-7.28 (m, 8H), 2.81-2.72 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 4H), 1.56-1.63 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 149.9, 141.8, 139.8, 133.9, 128.7, 128.1, 127.7, 127.4, 127.1, 125.3, 116.8, 30.1, 29.1, 25.6, 25.5, 23.6, 22.3.

HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($C_{21}H_{22}N_2\text{Na}$): 325.1675, trouvée: 325.1674.

➤ 1,3-Diphényl-4,5-dihydro-1H-benzo[g]indazole (3k)



$C_{23}H_{18}N_2$
 $M = 322,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 170-172^\circ\text{C}$. Rdt=54%.
 $R_f = 0.33$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR : $\nu_{\text{max}} = 2943, 2839, 1680, 1597, 1504, 1365, 1152, 1072$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.82-7.74 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 2H), 7.53-7.29 (m, 7H), 7.17 (td, $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (td, $J = 7.6, 1.3 \text{ Hz}$, 1H), 6.87-6.80 (m, 1H), 3.07-2.94 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 148.7, 141.0, 139.1, 137.2, 133.5, 129.3, 128.6, 128.6, 128.3, 127.7, 127.5, 127.4, 127.1, 126.3, 125.9, 123.2, 117.6, 30.9, 20.9. **HRMS (ESI $^+$)** calculée pour $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($C_{23}H_{18}N_2\text{Na}$): 345.1362, trouvée: 345.1362.

RX:

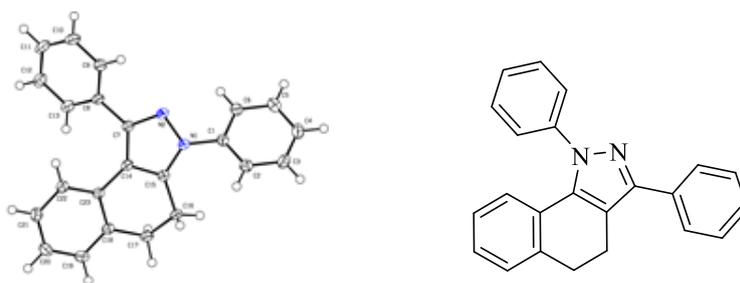
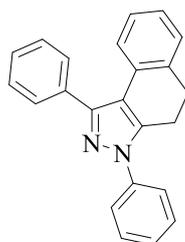


Tableau 2.8 : données cristallographiques du composé 3k

Empirical formula	C ₂₃ H ₁₈ N ₂
Formula weight	322.39 g/mol
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P ⁻¹
Unit cell dimensions	a = 9.1458(7) Å b = 9.3568(7) Å c = 10.3275(8) Å α = 74.818(3) ° β = 72.519(3) ° γ = 82.075(3) °
Volume	811.86(11) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.319 g.cm ⁻³
Absorption coefficient	0.078 mm ⁻¹
F(000)	340
Crystal size	0.600 x 0.450 x 0.250 mm
Crystal color	orange
Theta range for data collection	3.071 to 27.481 °
h_min, h_max	-11, 11
k_min, k_max	-12, 12
l_min, l_max	-13, 13
Reflections collected / unique	31597 / 3693 [R(int)a = 0.0585]
Reflections [I>2σ]	3274
Completeness to theta_max	0.992

Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.981, 0.846
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	3693 / 0 / 226
bS (Goodness-of-fit)	1.026
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.0396$, $wR2^d = 0.1018$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0455$, $wR2^d = 0.1069$
Largest diff. peak and hole	0.279 and -0.271 e \cdot Å $^{-3}$

➤ **1,3-Diphényl-4,5-dihydro-3H-benzo[e]indazole (3l)**



$C_{23}H_{18}N_2$
 $M = 322,41 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 190-194^\circ\text{C}$. Rdt=31%.
 $R_f = 0.47$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR : $\nu_{\text{max}} = 2965, 2831, 1593, 1499, 1441, 1374, 1258, 1016, 969, 797$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.78-7.73 (m, 2H), 7.60-7.27 (m, 10H), 7.14-7.04 (m, 2H), 3.08-2.96 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 149.0, 140.8, 138.9, 133.8, 130.8, 128.9, 128.6, 128.2, 127.9, 127.8, 127.0, 126.3, 125.3, 123.4, 123.0, 116.0, 29.8, 21.8. **HRMS (ESI $^+$)** calculée pour $[M+\text{Na}]^+$ ($C_{23}H_{18}N_2\text{Na}$): 345.1362, trouvée: 345.1366.

RX:

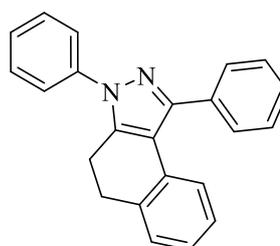
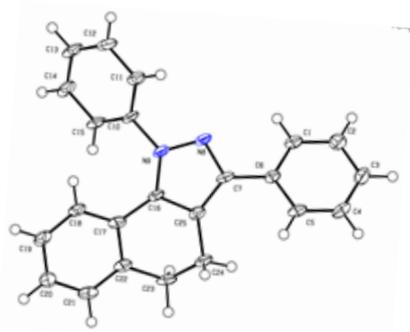
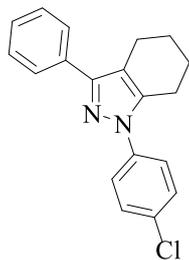


Tableau 2.9 : données cristallographiques du composé 3l

Empirical formula	C ₂₃ H ₁₈ N ₂
Formula weight	322.39 g/mol
Temperature	150 K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 9.206(2) Å b = 9.401(3) Å c = 10.1311(19) Å α = 74.394(13) ° β = 71.805(8) ° γ = 81.011(13) °
Volume	799.8(3) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.339 g.cm ⁻³
Absorption coefficient	0.079 mm ⁻¹
F(000)	340
Crystal size	0.580 x 0.420 x 0.110 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.256 to 27.509 °
h_min, h_max	-11, 11
k_min, k_max	-12, 12
l_min, l_max	-12, 13
Reflections collected / unique	11291 / 3481 [R(int) ^a = 0.1324]
Reflections [I>2σ]	2331
Completeness to theta_max	0.947
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.991, 0.413
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3481 / 0 / 226
bS (Goodness-of-fit)	1.220
Final R indices [I>2σ]	R1 ^c = 0.1299, wR2 ^d = 0.3148
R indices (all data)	R1 ^c = 0.1686, wR2 ^d = 0.3472
Largest diff. peak and hole	0.625 and -0.570 e ⁻ .Å ⁻³

➤ 1-(4-Chlorophényl)-3-phényl-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3m)



$C_{19}H_{17}ClN_2$
 $M = 308,81 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 108-110^\circ\text{C}$. Rdt=54%.
 $R_f = 0.37$ (cyclohexane/AcOEt: 10/1)

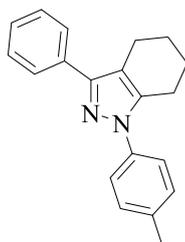
IR : $\nu_{\text{max}} = 2940, 2860, 1595, 1495, 1372, 1261, 1112, 1092, 989, 827, 773$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.84-7.78 (m, 2H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 4H), 7.36-7.30 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 4H), 1.91-1.80 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 149.2, 139.4, 138.4, 133.6, 132.0, 128.9, 128.2, 127.2, 126.7, 124.1, 115.7, 23.7, 22.8, 22.5, 22.3.

HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[M+Na]^+$ ($C_{19}H_{17}N_2$ $^{35}ClNa$): 331.0972, trouvée: 331.0972.

➤ 3-Phényl-1-(4-méthylphényl)-4,5,6,7-tétrahydro-1H-indazole (3n)



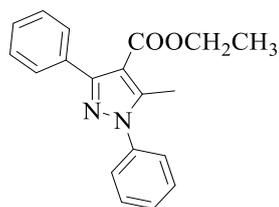
$C_{20}H_{20}N_2$
 $M = 288,39 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$
 $T_f = 84-86^\circ\text{C}$. Rdt=56%.
 $R_f = 0.50$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

IR : $\nu_{\text{max}} = 2925, 2853, 1611, 1513, 1445, 1370, 1314, 1101, 1027, 820$.

RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-d) δ 7.90-7.82 (m, 2H), 7.50-7.41 (m, 4H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 2.88-2.74 (m, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.91-1.84 (m, 4H).

RMN ^{13}C (75 MHz, Chloroform-d) δ 148.9, 139.8, 137.7, 136.7, 134.3, 129.7, 128.5, 127.4, 127.0, 123.5, 115.4, 23.9, 23.3, 22.9, 22.7, 21.2.

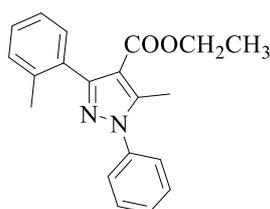
HRMS (ESI $^+$) calculée pour $[M+Na]^+$ ($C_{20}H_{20}N_2Na$): 311.1518, trouvée: 311.1524.

➤ 5-méthyl-1,3-diphényl-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (3o)

$C_{19}H_{18}N_2O_2$
 $M=306,37g.mol^{-1}$
 $T_f=103^{\circ}C$. Rdt=62%.
 $R_f=0.38$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

RMN 1H (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.54 – 7.34 (m, 5H), 7.42 – 7.34 (m, 3H), 4.24 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (101 MHz, $CDCl_3$) δ 164.6, 154.0, 145.2, 139.3, 133.6, 129.9, 129.6, 129.1, 128.6, 128.0, 126.3, 111.0, 60.4, 14.5, 13.2.

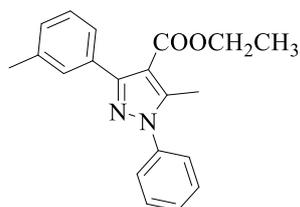
➤ 5-méthyl-1-phenyl-3-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (3p)

$C_{20}H_{20}N_2O_2$
 $M=320,39g.mol^{-1}$
 $T_f=80-82^{\circ}C$. Rdt=57%.
 $R_f=0.38$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.32 – 6.87 (m, 9H), 3.87 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.02 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 163.6, 153.4, 143.8, 138.5, 136.8, 133.3, 129.6, 129.1, 128.8, 128.1, 127.8, 125.3, 124.6, 111.4, 59.3, 19.7, 13.4, 12.3.

➤ **5-méthyl-1-phényl-3-(*m*-tolyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (3q)**

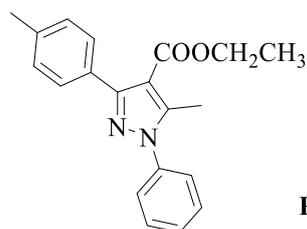


$C_{20}H_{20}N_2O_2$
 $M=320,39g.mol^{-1}$
 $T_f=82-84^{\circ}C$. Rdt=70%.
 $R_f=0.46$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

NMR 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) : δ 7.31 – 6.94 (m, 9H), 4.02 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.00 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (300 MHz, Chloroform-*d*) : δ 164.7, 154.1, 145.2, 139.3, 137.6, 133.5, 130.5, 129.7, 129.5, 129.1, 128.0, 127.2, 126.3, 111.1, 60.4, 21.9, 14.6, 13.2.

➤ **5-méthyl-1-phényl-3-(*o*-tolyl)-1*H*-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle (3r)**

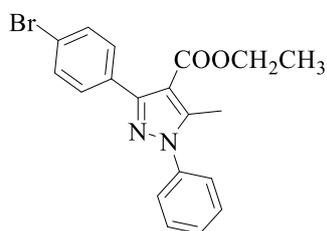


$C_{20}H_{20}N_2O_2$
 $M=320,39g.mol^{-1}$
 $T_f=102-104^{\circ}C$. Rdt=62%.
 $R_f=0.39$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

RMN 1H (400 MHz, Chloroform-*d*) : δ 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.53 – 7.41 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.7, 154.0, 145.1, 139.3, 138.4, 130.6, 129.7, 129.6, 129.0, 128.8, 126.3, 111.0, 60.4, 21.8, 14.6, 13.2.

➤ **3-(4-bromophényl)-5-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle**
(3s)

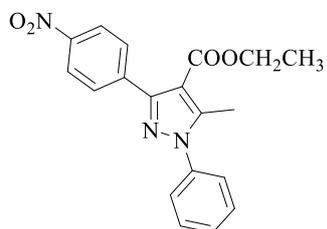


$C_{19}H_{17}BrN_2O_2$
 $M=385,26g.mol^{-1}$
 $T_f=80-82^{\circ}C$. Rdt=53%.
 $R_f=0.42$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

RMN 1H (300 MHz, Chloroform-*d*) : δ 7.32 – 6.87 (m, 9H), 3.87 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.80 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (300 MHz, Chloroform-*d*) : δ 164.4, 153.0, 145.5, 139.2, 132.6, 131.6, 131.3, 129.8, 129.3, 126.3, 123.0, 111.0, 60.6, 14.7, 13.3.

➤ **5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle**
(3t)

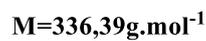
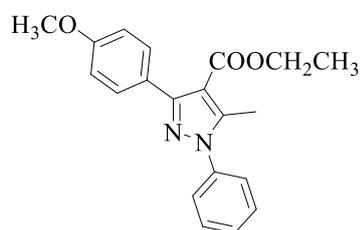


$C_{19}H_{17}N_3O_4$
 $M=351,36g.mol^{-1}$
 $T_f=114-116^{\circ}C$. Rdt=22%.
 $R_f=0.33$ (Cyclohexane/AcOEt: 10/1)

RMN 1H (400 MHz, Chloroform-*d*) : δ 8.26 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.59 – 7.42 (m, 5H), 4.28 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.26 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

RMN ^{13}C (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 164.0, 151.8, 148.1, 145.8, 140.2, 138.9, 130.8, 129.8, 129.5, 126.2, 123.3, 111.3, 60.8, 14.6, 13.2.

➤ **3-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole-4-carboxylate d'éthyle**
(3u)



RMN ^1H (300 MHz, Chloroform-*d*) : δ 7.63 (d, 2H), 7.55 – 7.37 (m, 5H), 6.93 (d, 2H), 4.26 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H). **RMN ^{13}C (300 MHz, Chloroform-*d*) :** δ 164.8, 160.2, 153.8, 145.2, 139.4, 131.2, 129.7, 129.1, 126.3, 126.1, 113.6, 110.93, 60.5, 55.8, 14.7, 13.3.

II.4 Évaluation biologique

Les médicaments les plus vendus au monde sont des hétérocycles contenant de l'azote,³⁵³ en raison de leurs nombreuses molécules biologiques et produits pharmaceutiques. Par conséquent, il y a eu un intérêt croissant pour le développement de composés hétérocycliques azotés et l'étude de leurs activités biologiques.

De ce fait, les composés représentés dans la **figure 2.19** ci-dessous, ont été soumis à une évaluation de leur activité anti-oxydante en utilisant le test DPPH, et l'activité inhibitrice de l'enzyme alpha-glucosidase.

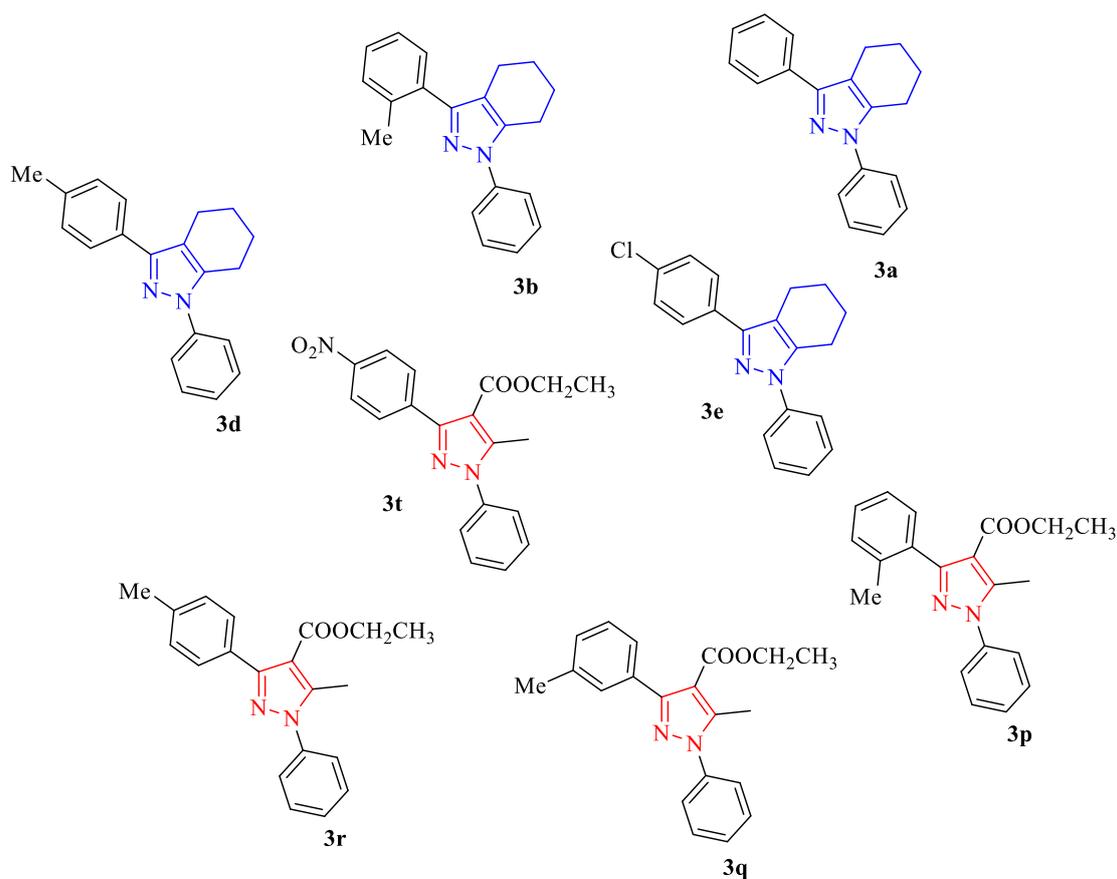


Figure 2.19

³⁵³ Mills, A.D.; Nazer, M.Z.; haddadin, M.J.; Kurth, M.J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2687-2689.

II.4.1 Activité scavenger du radical DPPH

L'activité anti-oxydante des dérivés choisis vis-à-vis du radical DPPH a été mesurée selon le protocole rapporté par Blois,³⁵⁴ précédemment décrit dans le chapitre 1. Le **Tableau 2.8** regroupe l'ensemble des résultats obtenus.

Tableau 2.8 : Résultats de l'activité scavenger du radical DPPH

produits	% d'inhibition du radical DPPH ^a							IC ₅₀ µg/mL
	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400 µg	800 µg	
3a	NA	NA	NA	1.36±1.92	2.01±0.41	2.27±0.14	2.78±1.00	800<
3b	NA	1.15 ± 1.16	2.37 ± 1.22	5.25 ± 1.63	8.26 ± 0.48	15.49 ± 0.27	36.62 ± 2.87	800<
3d	1.66 ± 0.69	6.15 ± 0.40	12.16 ± 1.35	22.41 ± 1.36	42.64 ± 1.17	66.97 ± 0.54	82.46 ± 0.29	242.04 ± 1.62
3e	3.50±2.06	5.76±2.39	6.67±0.41	8.68±0.41	22.99±1.84	39.25±0.69	68±52±1.51	554.03±0.04
3p	NA ^c	NA	NA	0.32 ± 1.07	0.54 ± 1.17	1.34 ± 1.44	2.56 ± 0.54	800<
3q	NA	NA	NA	NA	NA	0.58 ± 0.54	2.88 ± 1.78	800<
3r	NA	NA	NA	NA	NA	2.78±1.10	7.38±	800<
3t	NA	3.37±1.48	3.76±1.58	5.18±1.54	10.82±1.36	29.86±	40.35±1.27	800<
BHA^b	76,55± 0,48	79,89± 0,26	81,73±0,10	84,18±0,10	87,13±0,17	89,36±0,19	90,14±0,00	6.14±0.41
BHT^b	49,09± 0,76	72,63± 2,06	88.73±0,89	94.00±0,31	94.97±0,08	95.38±0,41	95.02±0,23	12.99±0.41
αTocopherol^b	37,21±1,82	81,53±1,51	89,23±0,12	89,38±0,19	89,45±0,22	89,99±0,23	89,52±0,33	13.02±5,17

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes ± S.D de trois mesures parallèles. (p <0,05). ^b Composés de référence. ^c pas d'absorbance.

- Tous les produits testés ont montré une activité antioxydante scavenger du radical DPPH faible par rapport aux témoins utilisés.
- Les dérivés du pyrazole **3p**, **3q**, **3r**, **3t**, ont montré une activité antioxydante moindre par rapport aux dérivés du 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole, ces derniers et idem pour les produits **3a**, **3b**, à une concentration supérieure à 800 µg/mL auront une activité antioxydante significative.
- Les produits **3d**, **3e**, ont montré le meilleur résultat avec des valeurs IC₅₀ µg/ml 242.04 ± 1.62 µg/mL et 554.03 ± 0.04 µg/mL respectivement.

³⁵⁴ Blois, M.S. *Nature*, **1958**, 181, 1119-1200.

II.4.2 Activité inhibitrice de l'alpha glucosidase

L'hydrolyse de l'amidon alimentaire est la principale source du glucose dans le sang, l' α -amylase et l' α -glucosidase étant les enzymes clé de la dégradation de l'amidon et de l'absorption intestinale. L'inhibition de ces enzymes peut diminuer de manière significative la glycémie (taux de sucre dans le sang) et donc constituer une stratégie importante dans la gestion de l'hyperglycémie liée au diabète de type II.³⁵⁵

Pour mesurer l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase des dérivés azotés choisis, on a appliqué la méthode décrite par Nampoothiri et coll.³⁵⁶

La procédure consiste à ajouter 50 μ L de produit, 100 μ L de la solution d'enzyme, 50 μ L de solution de substrat dans un lecteur de microplaque à 96 puits, ensuite incubé à 37°C pendant 10 min ; la lecture est effectuée par la suite à 405 nm à l'aide du spectromètre, chaque 10 min, pendant 30 min. L'inhibition est calculée par l'équation : % d'inhibition = (Abs de l'extrait-Abs de Blanc) / Abs de control x 100.

Tableau 2.9 : Résultats de l'activité inhibitrice de l' α -glucosidase

Produits	^a % d'inhibition de l' α -glucosidase							
	15,625 μ g/ml	31,25 μ g/ml	62,5 μ g/ml	125 μ g/ml	250 μ g/ml	500 μ g/ml	1000 μ g/ml	IC ₅₀ (μ g/ml)
3a	NA	NA	NA	AN	NA	NA	NA	NA ^c
3b	NA	6.27 \pm 1.78	31.17 \pm 4.60	60.10 \pm 1.65	64.41 \pm 6.51	69.90 \pm 0.60	70.27 \pm 1.03	97.23 \pm 3.20
3d	NA	2.39 \pm 3.20	24.64 \pm 1.00	44.95 \pm 1.95	63.06 \pm 1.15	67.63 \pm 1.00	68.17 \pm 1.49	163.98 \pm 0.76
3e	NA	NA	NA	NA	NA	6.06 \pm 3.44	11.34 \pm 11.03	>1000
3p	NA	NA	NA	36.22 \pm 2.67	70.19 \pm 0.25	70.40 \pm 0.88	75.47 \pm 0.87	178.39 \pm 3.62
3q	NA	NA	6.10 \pm 4.56	57.02 \pm 1.06	70.34 \pm 0.69	72.12 \pm 0.78	75.70 \pm 0.30	79.67 \pm 2.32
3r	NA	NA	NA	AN	NA	NA	NA	NA
3t	NA	NA	NA	26.18 \pm 2.82	35.71 \pm 0.93	45.23 \pm 7.90	53.70 \pm 2.01	539.47 \pm 0.00
	78,125	156,	312,5 μ g/ml	625 μ g/ml	1250 μ g/ml	2500 μ g/ml	5000 μ g/ml	IC ₅₀ (μ g/ml)
Acarbose ^b		25 μ g/ml						
	27,43 \pm 2,18	38,91 \pm 3,20	54,86 \pm 1,79	67,29 \pm 2,63	80,19 \pm 1,66	85,54 \pm 0,45	91,05 \pm 0,72	275,43 \pm 1,59

^a Les valeurs exprimées sont des moyennes \pm S.D de trois mesures parallèles. (p <0,05). ^b Composé de référence. ^c pas d'absorbance.

³⁵⁵ Kwon, Y.I.; Apostolidis, E.; Shetty, K. *Bioresour Technol.* **2008**, 99, 2981–2988.

³⁵⁶ Nampoothiri, S. V.; Prathapan, A.; Cherian, O. L.; Raghu, K. G.; Venugopalan, V. V.; Sundaresan, A. *Food Chem Toxicol.* **2011**, 49, 125–131.

- Le produit **3a**, dérivé du 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazole et le produit **3r**, dérivé du pyrazole ont montré aucune absorbance lors de la lecture à l'aide du spectromètre, ainsi les deux produits n'ont pas d'activité inhibitrice de l'enzyme alpha glucosidase.
- Le meilleur résultat est affiché pour le produit **3q** avec une valeur $IC_{50} = 79.67 \pm 2.32 \mu\text{g/mL}$ suivie du produit **3b**, avec une valeur $IC_{50} (\mu\text{g/mL}) = 97.23 \pm 3.20 \mu\text{g/mL}$. En revanche, pour afficher une activité inhibitrice de l' α -glucosidase, le produit **3e** devrait avoir une concentration supérieure à 1000 $\mu\text{g/mL}$.
- Les produits **3d**, **3p**, ont affiché une activité intéressante avec des valeurs $IC_{50} = 163.98 \pm 0.76 \mu\text{g/mL}$, $178.39 \pm 3.62 \mu\text{g/mL}$, respectivement.

II.5 Conclusion

Une série de 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles et une série de pyrazoles ont été synthétisées par réaction de cycloalcanones ou acétoacétate d'éthyle avec des hydrazones activées par un acide de Lewis.

Même si les rendements ne sont que modérés à bons, cette approche directe offre l'avantage majeur d'utiliser des matériaux de départ disponibles dans le commerce ou facilement accessibles avec une grande diversité de structures.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectroscopie de masse avec des données expérimentales en accord avec les formules proposées (voir ESI), pour les produits originaux. Toutes les structures sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature ou attendu. De plus, les structures des composés **3K** et **3I** ont été confirmées par analyse aux rayons X sur monocristal.

Des tests antioxydant et inhibiteur de l'enzyme alpha glucosidase ont été réalisés sur certains dérivés de 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole et dérivés de pyrazole, ces derniers ont affiché des activités modérées à intéressante par rapport aux témoins utilisés.

Conclusion générale

Le présent travail répond à la problématique de proposer de nouvelles voies d'accès à une large variété de molécules hétérocycliques extrêmement fonctionnalisées et potentiellement bioactives. Ces molécules privilégiées peuvent être utilisées comme base pour la conception de nouvelles molécules actives ou encore la création d'une librairie de composés.

Dans la continuité des efforts fournis dans notre laboratoire pour la recherche de nouvelles procédures simples et respectueuses de l'environnement pour la synthèse d'hétérocycles basée sur la mise en œuvre des réactions multicomposants, nous avons pu développer et démontrer de nouvelles approches simples et efficaces à une large gamme de dérivés hétérocycliques.

Dans la première partie du premier chapitre, nous avons mis au point une nouvelle procédure hautement efficace pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles par une réaction à quatre composants, catalysée pour la première fois, par le citrate trisodique. Tous les dérivés obtenus avec des rendements bons à excellents ont été identifiés, et ils sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature.

Dans la seconde partie, et toujours dans le cadre des réactions à composants multiples, nous avons étudié l'effet catalytique de K_2CO_3 et du pyridinium *p*-toluènesulfonate sur la synthèse des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, dans un milieu aqueux. Ainsi, nous avons développé deux méthodes qui ont le mérite de la simplicité, et le respect de l'environnement par l'utilisation du solvant universel l'eau et des catalyseurs bénins pour l'homme et la nature. Certains dérivés de 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-one, ont été évalués pour leur activité antioxydante par plusieurs méthodes et activité antibactérienne, ces derniers ont affiché des activités intéressantes.

Dans le second chapitre, l'objectif dans la première partie était de développer une nouvelle voie d'accès aux dérivés du pyrazole, via une réaction à trois composants. Toutefois, la réaction n'était pas complète et le résultat obtenu n'était pas celui souhaité, malgré la description dans la littérature de la réaction mise en œuvre, ainsi, nous avons obtenu des arylhydrazones. Des molécules importantes, utilisées souvent en tant qu'intermédiaires de synthèse, et qui présentent un large spectre d'activités biologiques. Par conséquent, nous avons mis au point une bonne méthode de synthèse de ces molécules.

Après l'identification de toutes les arylhydrazones préparées, certains dérivés ont été testés pour leurs activités antioxydante et antibactérienne, ces dernières se sont avérées intéressantes et variables selon les méthodes utilisées.

Ensuite, nous avons utilisé les arylhydrazones préparées, dans la dernière partie pour la conception de dérivés hétérocycliques azotés. Par conséquent, nous avons développé une nouvelle méthode de synthèse des 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles et des pyrazoles, par une réaction des cycloalcanones ou de l'acétoacétate d'éthyle avec les hydrazones précédemment préparées.

Les composés synthétisés ont été caractérisés par RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectroscopie de masse et toutes les structures sont conformes à ce qui est décrit dans la littérature ou attendu. De plus, des structures ont été confirmées par analyse aux rayons X sur monocristal. En outre, des tests antioxydant et inhibiteur de l'enzyme alpha glucosidase ont été réalisés sur certains dérivés synthétisés et ces derniers ont affiché des activités modérées à intéressantes par rapport aux témoins utilisés.

Bibliographie

- (1) Arora, P.; Arora, V.; Lamba, H.S.; Wadhwa, D. *IJPSR*, **2012**, 9, 2947.
- (2) Hossain, M.; Nanda, A.K. *J. Chem. Sci.* **2018**; 65, 83.
- (3) Taylor, A.P.; Robinson, R.P.; Fobian, Y.M.; Blakemore, D.C.; Jones, L.H.; Fadeyi, O. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, 14, 6611.
- (4) Buntrock, R.E. *J. Chem. Educ.* **2012**, 89, 1349.
- (5) Hossain, M.; Nanda, A.K. *J. Chem. Sci.* **2018**; 65, 83.
- (6) Foye, W.O.; Thomas, L. *Foye's Prin Med Chem*, **2007**, 6, 75.
- (7) (a)Lipshutz, B.H. *Chem Rev.* **1986**, 86, 795. (b)Shipman, M. *Contemp. Org. Synth.*, **1995**, 2, 1.
- (8) Muller TJJ, editor. *Science of Synthesis: Multicomponent Reactions*. Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart; **2014**.
- (9) Strecker, A. *Ueber.* **1850**, 75, 27.
- (10) Mannich, C.; Krösche, W. *Ueber.* **1912**, 250, 647.
- (11) Biginelli, P. *Ueber.* **1891**, 24, 2962.
- (12) Hantzsch, A. *Chem Ber.* **1881**, 14, 1637.
- (13) Asinger, F. *Über.* **1956**, 68, 413.
- (14) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrüker, C. *Angew Chem.* **1959**, 71, 386.
- (15) Banafi, L.; Riva, R. *Organic Reactions.* **2005**, 65, 1.
- (16) Dömling, A. *Angew Chem Int Ed Engl.* **2000**, 39, 3168.
- (17) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions. Weinheim, Wiley-VCH; 2005.*
- (18) Malinakova, H.C. *Rep Org Chem*, **2015**, 5, 75.
- (19) Roduner, E. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 06, 000210
- (20) Anastas, P.T.; Warner, J.C. *Green Chemistry, Oxford University Press: New York.* **1998**, 30.
- (21) Aslam, N.; White, J.M.; Zafar, A.M.; Jabeen, J.; Ghafoor, A.; Ain Khand. *Arkivoc*, **2018**, 6, 0.
- (22) Stolle, R. *Ber.*, **1905**, 38, 3023.
- (23) Wolf, L. *Ber.*, **1905** 38, 3036.
- (24) Bulow, C.; Schaub, F. *Ber.*, **1908** 41, 1945.
- (25) Wilson, F.J.; Baird, W.; Burns, R.; Munro, A.M.; Stephen, H.W. *J. Roy. Tech.*, **1929**, 2, 56.
- (26) Seidel, F.; Thier, H.; Uber, A.; Dittmer, J. *Chem. Ber.*, **1935**, 68B, 1913.
- (27) Renault, J.; Fauran, C.; Pellerin, F. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1963**, 2742.
- (28) Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 914.
- (29) Otto, H.H. *Arch. Pharm.*, **1974**, 307, 444.
- (30) Das, D.; Banerjee, R.; Mitra, A. *J. Chem & Pharma Research.*, **2014**, 11, 108.
- (31) (a)Katariya, L.K.; Kharadi. G.J. *Int. J. Pharma. Res. Scholars.*, **2014**, 3, 627. (b) Amin, B.N.; Parikh, A.R.; Parikh. H. *J. Pharm. Res.*, **2014**, 3, 51. (c)Mistry, P.T.; Kamdar, N.R.; Haveliwala. D.D. *J. Heterocyclic Chem.* **2012**, 49, 349. (d) Ahadi, S.; Yasaei, Z.; Bazgir. A. *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 1090. (e) Fisher, J.F.; Meroueh, S.O.; Mobashery, S. *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 395.
- (32) (a)Ueda, T.; Mase, H.; Oda, N.; Ito, I. *Chem.Pharm. Bull.*, **1981**, 29, 3522. (b)Kumar, A.; Lohan, P.; Aneja, D.K.; Gupta, G. K.; Kaushik. D. *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 81. (c)Mandha, S.R.;

- Silveri, S. ; Alla, M.; Bommena, V.R.; Bommineni, M.R.; Balasubramanian. S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 5272. (d)Kuo, S.C.; Huang, L.J.; Nakamura. H. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 539.
- (33) Yang, X.H.; Zhang, P.H.; Wang, Z.M.; Jing, F.; Zhou, Y.H. *Ind. Crops. Prods.* **2014**, 52, 413.
- (34) Ahadi, S.; Yasaei, Z.; Bazgir, A. *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1090.
- (35) Janin, Y.L.; *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 2479.
- (36) (a)Ismail, Z.H.; Aly, G.M.; El-Degwi, M.S.; Heiba. H.I. *Egypt. J. Biotech.* **2003**, 13, 73.
(b)Abdelrazek, F.M.; Metz, P.; El-Mahrouky, S.F. *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **2006**, 339: 456.
- (37) Stachulski, A.V.; Berry, N.G.; Low, A.C.L.; Moores, S.L. Row, E.; Warhurst, D.C.; Adagu, I.S.; Rossignol, J.F.; *Med. Chem.* **2006**, 49, 1450.
- (38) Adibi, H.; Hosseinzadeh, L.; Farhadi, S.; Ahmadi. F. *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116.
- (39) YErugu, Y.; Sangepu, B.; Varre, K.; Pamanji, R.; Bomma, Y.; Janapala, V.R.; Srinivasarao, V.; Tigulla, P.; Jetti. V.R. *World J. Pharm Pharm Sci.*, **2014**, 3, 1895.
- (40) Capodanno, D.; Ferreiro, J.L.; Angiolillo. D.J. *J. Thrombosis Haemostasis.*, **2013**, 11, 316.
- (41) Huang, L.J.; Hour, M.J.; Teng, C.M.; Kuo. S.C. *Chem Pharm Bull (Tokyo).*, **1992**, 9, 2547.
- (42) Foloppe, N.; Fisher, L.M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, G. S.; Surgenor, A.E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792.
- (43) Ramtekkar, R.; Kumarvel, K.; Vasuki, G.; Krishna. R. *Lett. Drug Design & Discov.*, **2009**, 6, 579.
- (44) Khoobi, M.; Ghanoni, F.; Nadri, H.; Moradi, A.; Hamedani, M.P.; Moghadam, F.H.; Emami, S.; Vosooghi, M.; Zadward, R.; Foroumadi, A.; Shafiee. A. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 89, 296.
- (45) Sato, Y.; Shimoji, Y.; Kamakura, S.; Takagi, H. *Japan. Kokai*, **1975**, 75151896, *Chem. Abstr.*, **1976**, 84, 164771.
- (46) Yu, S.M.; Kuo, S.C.; Huang, L.G.; Sun, S.M.; Teng, C.M. *J. Pharm. Pharmacol.*, **1992**, 44, 667.
- (47) Colotta, V.; Catarzi, D. ; Varano, F. ; Melani, F.; Filacchioni, G.; Cecchi, L. ; Trincavelli, L.; Martini. C. *A Lucacchini, Il Farmaco.* **1998**, 53, 189.
- (48) Sharanin, Y.A.; Sharanina, L.G.; Puzanova. V.V. *Zh. Org. Khim.*, **1983** 19, 2609; *Chem. Abstr.*, **1984**, 100, 209685.
- (49) Seidel, F.; Thier, W.; Uber, A.; Dittmer. J. *Chem. Ber.*, **1935**, 68B, 1913 (1935).
- (50) Junek, H.; Aigner. H. *Chem. Ber.*, **1973**, 106, 914.
- (51) Otto, H.H. *Arch. Pharm.*, **1974**, 307, 444; *Chem. Abstr.*, **1974**, 81, 77832.
- (52) Sharanina, L.G.; Promonenkov, V.K.; Marshtupa, V.P.; Paschenko, A.V.; Puzanova, V.V.; Sharanin, L.G.; Klyuev, N.A.; Gusev, L.F.; Gnatusina. A.P. *Khim. Geterotsikl. Soedin.* **1982**, 801; *Chem. Abstr.*, **1982**, 97, 109918.
- (53) Elgemeie, G.H.; Elghandour, A.H.; Hussein, A.M. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 3293.
- (54) Shaabani, A.; Sarvary, A., Rezayan A.H.; Keshipour, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 3492.
- (55) Vasuki, G.; Kumaravel. K. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5636.
- (56) Amine Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Der Pharma Chemica*, **2015**, 8, 175.
- (57) Boualia, I.; Benelhadj, S.; Debache, A.; Boulcina. R.; *Der Pharma Chemica*, **2017**, 10, 62.
- (58) bd El Aleem, M.; El-Remaily, A. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 2971.

- (59) Yang, X-H.; Zhang, P-H.; Wang, Z-M.; Jing, F.; Zhou, Y-H.; Hu, Y-H. *Ind. Crop. Prod.*, **2014**, 52, 413.
- (60) Zou, Y.; Hu, Y.; Liu, H.; Shi, D. *ACS. Comb. Sci.*, **2012**, 14, 38.
- (61) Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebour, O.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett Org Chem.*, **2016**, 13, 85.
- (62) Khurana, J.M.; Nand, B.; Kumar, S. *Synth. Commun.* **2011**, 41, 405.
- (63) Rikani, A.B.; Setamdideh, D. *Oriental. J. Chem.*, **2016**, 3, 1433.
- (64) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl. Lett.*, **2013**, 3, 145.
- (65) Moeinpour, F.; Khojastehnezhad, A. *Chinese Chem. Lett.*, **2015**, 26, 575.
- (66) Khurana, J.M.; Chaudhary, A. *Green Chem. Lett. Rev.*, **2012**, 5, 633-638
- (67) Moeinpour, F.; Khojastehnezhad, A. *Chinese Chem. Lett.*, **2015**, 26, 575.
- (68) Khurana, J.M.; Chaudhary, A. *Green Chem. Lett. Rev.* **2012**, 5, 633.
- (69) Saha, M.; Pal, A.K. *Adv. Nanopart.* **2012**, 1, 61.
- (70) Jin, T.-S.; Zhao, R.-Q.; Li, T.-S. *Arkivoc* **2006**, xi, 176.
- (71) Litvinov, Y.; Rodinovskaya, L.A.; Shestopalov, A.M. *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2008**, 58, 2362.
- (72) Zou, Y.; Hu, Y.; Liu, H.; Q, D. Shi. *J. Heterocyclic Chem.*, **2013**, 50, 1174.
- (73) Gein, V.L.; Zamaraeva, T.M. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 4525-4528.
- (74) Nigam, N.; Joshi Y.C. *Textbook of Heterocyclic Chemistry, DE Gruyter.* **2003**, 9, 405.
- (75) Claisen, L.; Lowmann. *Ber.* **1888**, 21, 1150.
- (76) Ceresole, M. *Ber.*, **1884**, 17, 812.
- (77) Hantzsch, A.R. *Ann.*, **1888**, 1, 249.
- (78) (a)Claisen, L. Stock, *Ber.* **1891**, 24, 130. (b)Claisen, L.; Hori. *Ber.*, **1891**, 24, 139.
- (79) Claisen, L. *Ber.* **1891**, 24, 3900.
- (80) Dunstan, W.R.; Dymond, T.S. *Proc. Roy.*, **1888**, 17.
- (81) Hill, H.B.; Torrey, J. *J. Am. Chem. SOC.*, **1899**, 22, 89.
- (82) Claisen, L. *Ber.*, **1903**, 36, 3665.
- (83) Moureu, C.H.; Brachin, M. *Compt. Rend.* **1903**, 137, 795; *Compt. rend.* **1094**, 138, 1339.
- (84) Wieland, H. *Ann.* **1903**, 328, 160, 195, 243, 245.
- (85) Schmidt, J.; Widmann, K.T. *Ber.* **1869**, 41, 1252; *Ber.* **1909**, 42, 1869.
- (86) (a) Quilico, A.; Speroni, J. *Gazz. chim. ital.* **1946**, 76, 148. (b) Quilico, A.; Speroni, J. *Gazz. chim. ital.* **1939**, 69, 508. (c) Quilico, A.; Fusco, R. *Rmd. ist. lombardo sci.* **1936**, 2 69, 439. (d) Quilico, A.; Simonetta, M. *Gazz. chim. ital.* **1964**, 76, 200.
- (87) Justoni, B.; Pessina, R. *Gazz. chim. ital.* **1955**, 85, 34.
- (88) Gorter, B.; Jard, B. *Chcm. Zenfr.* **1920**, 3 2, 187.
- (89) (a)Buhs. R.P.; Putter, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2344; *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 2346. (b) Hidy, P.H.; Hodge, E.B. *J. Am. Chem. SOC.*, **1955**, 77, 2345.
- (90) Claisen, L.; Zedel, W. *Ber.* **1891**, 24, 142.
- (91) Hantzsch, A.R. *Ber.* **1891**, 24, 495.
- (92) Baraldi, P.; Barco, A.; Benetti, S.; Pollini, G.P.; Simoni, D. *Synthesis.* **1987**, 10, 857.

- (93) (a) Prashanthi, A.; Kiranmai, K.; Subha shini, N.J.P. *Spectrochim. Acta A*, **2008**, 70, 30. (b) Changtam, C.; Hongmanee, P.; Suksamrarn, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4446.
- (94) (a) Padmaja, A.; Rajasekhar, C.; Muranikrishna, A.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 5034. (b) Padmaja, A.; Payani, T.; Padmavathi, V. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 4557.
- (95) Karabasanakouda, T.; Adhikari, A.V.; Girisha, M. *Indian J. Chem.* **2009**, 48B, 430.
- (96) Santos, M.M.; Faria, N.; Iley, J.; Coles, S.J.; Moreira, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 193.
- (97) Kano, H.; Adachi, I.; Kido, R.; Hirose, K.J. *Med. Chem.* **1967**, 10, 411.
- (98) Kafle, B.; Cho, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 275.
- (99) Suryawanshi, S.N.; Tiwari, A.; Chandra, N.; Gupta, R.S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22, 6559.
- (100) Xue, C.B.; Roderick, J.; Olson, R.E.; DeGrado, D.F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1998**, 8, 3499.
- (101) Shaw, J.; Chen, B.; Bourgault, J.P.; Jiang, H.; Narendra, K.; Jayshree, M.; Frederick, A.V.; Joe, M.; Kevin, B.; Halina, P.; Matthew, E.; Peter, R.A. *Am. J. Biomed. Sci.*, **2012**, 4, 14.
- (102) Paola, P.; Monica, N.; Manuela, L.; Annamaria, M.; Valeria, C.; Alessandra, A.; D'Alessandro, N. *Int. J. mol. med.* **2007**, 20, 329.
- (103) Mao, J.; Yuan, H.; Wan, B.; Pak, D.; He, R.; Franzblau, S.G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 1263.
- (104) Cocivera, M.; Emo, A.; Chen, H.E.; Vaish, S.G. *Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 7362.
- (105) Villemin, D.; Martin, B.; Garrigues, B. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2251.
- (106) Kafle, B.; Cho, H. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, 33, 275.
- (107) Kiyani, H.; Jabbari, M.; Mosallanezhad, A. *Jordan J. Chem*, **2014**, 4, 279.
- (108) Zhang, Y.Q.; Ma, J.J.; Wang, C.; Li, J.C.; Zhang, D.N. *Chin. J. Org. Chem.*, **2008**, 28, 141.
- (109) Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Debache, A. *Der. Pharma. Chem.*, **2016**, 8, 97.
- (110) Keyume, A.; Hainimu, X. *Chin. Chem. Lett.* **2011** 22, 151.
- (111) Maryam, M.; Gholam, H.M. *E-J.Chem.*, **2012**, 9, 425.
- (112) Liu, Q.; Zhang, Y.N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, 59, 32.
- (113) Liu, Q.; Wu, R.T. *J. Chem. Res.* **2011**, 598.
- (114) Liu, Q.; Hou, X. *Relat. Elem.* **2012**, 187, 448.
- (115) Kiyani, H. *Org. Chem. Indian J.* **2013**, 4, 97.
- (116) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl., Lett.* **2013**, 3, 145.
- (117) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *OJOC.*, **2013**, 1, 5.
- (118) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl. Lett.* **2013**, 3, 359.
- (119) Khandebharad, A.; Sarda Swapnil, R.; Gill Charansingh, G. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.
- (120) Saikh, F.; Das, J.; Ghosh, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 4679.
- (121) Ablagan, K.; Xiamuxi, H. *Synth. Commun.* **2012**, 42, 1128.
- (122) Fozooni, S.; Hosseinzadeh, N.G.; Hamidian, H.; Akhgar, M.R. *J. Bras. Chem. Soc.* **2013**, 24, 1649.
- (123) Zhang, Y.Q.; Wang, C.; Zhang, M.Y.; Cui, P.L.; Li, J.C. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, 28, 914.
- (124) Sehout, I.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2017**, 47, 185.

- (125) Amine Khodja, I.; Ghalem, W.; Dehimat, Z.; Boulcina, R.; Carboni, B.; Debache, A. *Synth. Commun.* **2014**, 44, 959.
- (126) Li, Q-B.; Zhout, F-T.; Liu, A-G.; Li, X-F.; Zhu, W-D.; Xie, J-W. *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 7222.
- (127) Datta, B.; Pasha, M.A. *J. Chem. Sci.* **2012**, 125, 291.
- (128) Wang, J.; Gao, Y.; Zhang, J.; Zhang, G.; Zhao, Y.; Wang, Y. *Heterocycles.*, **2017**, 94, 1143.
- (129) Cao, Y-Q.; Dai, Z.; Zhang, R.; Chen, B-H. *Synth. Commun.* **2004**, 34, 2965.
- (130) Cai, Y.; Song, G.; Wu, Z.; Zhang, J. *GCS*, **2013**, 3, 1.
- (131) Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.
- (132) Batra, S.; Bhaduri, A.P. *J. Ind. Sci.*, **1994**, 74, 213.
- (133) Khandebharad, A.U.; Sarda, S.R.; Gill, C.H.; Agrawal, B.R. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.
- (134) Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der. Pharm. Chem.*, **2016**, 8, 97.
- (135) Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.
- (136) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 2653.
- (137) Wentrup, C.; Winter, H.W.; Kvaskof, D. *J. Phys. Chem. A*, **2015**, 119, 6370.
- (138) Ganeshpure, P. A.; Das, J. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, 92, 69.
- (139) Thatipally, S.; Acharyulu, P. V. R.; Dubey, P. K. *Asian J. Chem.* **2011**, 23, 451.
- (140) Boese, D.; Luebcke, M.; Pietruszka, J. *Synthesis*, **2013**, 45, 729.
- (141) Bouregghda, C.; Amine Khodja, I.; Kermiche, O.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, 13, 482.
- (142) Mahdjoub, S.; Derabli, C.; Kisch, J.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Research.* **2016**, 40, 449.
- (143) Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2015**, 12, 77.
- (144) Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.
- (145) Batra, S.; Bhaduri, A.P. *J. Ind. Sci.*, **1994**, 74, 213.
- (146) Khandebharad, A.U.; Sarda, S.R.; Gill, C.H.; Agrawal, B.R. *Res. J. Chem. Sci.*, **2015**, 5, 27.
- (147) Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der. Pharm. Chem.*, **2016**, 8, 97.
- (148) Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.*, **2015**, 59, 191.
- (149) Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Res. Chem. Intermed.*, **2015**, 41, 2653.
- (150) Slowińska, M.; Nynca, J.; Wilde, J.; Bąk, B.; Siuda, M.; Ciereszko, A. *Apidologie, Springer Verlag*, **2016**, 47, 227.
- (151) Mandal, S.; Yadav, S.; Yadav, S.; Nema, R.K. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2009**, 1, 102.
- (152) Berset, C.; Cervelier, M.E. *Sciences des aliments*, **1996**, 16, 219.
- (153) Yadav, A.; Kumari, R.; Yadav As.; Mishra, J.P.; Srivatva, S.; Prabha, S. *Res. Environ. Life Sci.* **2016**, 9, 1328.
- (154) Blois, M.S. *Nature*, **1958**, 181, 1119.
- (155) Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Bio. Med.* **1999**, 26, 1231.
- (156) Marco, G.J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, 45, 594.
- (157) Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., & Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 7970.
- (158) Pasteur, L. ; Joubert. J. *C. r. hebd. Séances Acad. sci.* **1877**, 85, 101.

- (159) Fleming, A. *Br. J. Exp. Pathol.* **1929**, 10, 229.
- (160) Wise, R.; Hart, T.; Cars O. *Br. Med. J.* **1998**, 317, 609.
- (161) Franklin, D.; Lowy, M.D. *N Engl J Med*, **1998**; 339, 520.
- (162) Logan, N.A ; De Vos, P. *Endospore-forming soil bacteria*, **2011**.
- (163) Cox, R.; Sockwell, G.; Landers, B. *N. Engl. J. Med.* **1959**, 261,894.
- (164) Méric, G.; Hitchings, MD.; Pascoe, B.; Sheppard, SK. *Lancet. Infect. Dis*, **2016**, 16, 634.
- (165) Streeter, K.; Katouli, M. *Infect. Epidemiol. Med.* **2016**, 2, 25.
- (166) Uppal, G.; Bala, S.; Kamboj, S.; Saini, M. *Der. Pharma. Chem.* **2011**. 3. 250.
- (167) Corey, EJ.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**. 17. 3.
- (168) Corey, EJ.; Enders, D. *Tetrahedron Lett.* **1976**. 17. 11.
- (169) Belskaya, NP.; Dehaen, W.; Bakulev, VA. *Arch. Org. Chem.* **2010**. 1. 275.
- (170) Praveen, K.; Amit, R.; Mahendra, S.; Durgesh, K.; Vinit, R. *EC Pharm. Science.* **2016**. 2.3. 278.
- (171) Xavier, AJ.; Thakur, M.; Marie, JM. *J. Chem. Pharm. Res.* **2012**. 4. 986.
- (172) Banerjee, S.; Mondal, S.; Chakraborty, W.; Gachhui, R.; Butcher, RJ. *Polyhedron.* **2009**. 28. 2785.
- (173) Kamalaker, R.; Sayaji, R.; Biyyala, SR. *Int. J. Innov. Res. Sc.i Eng .Technol.* **2015**. 4. 2347.
- (174) Sah, P.P.T.; Peoples, S.A. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, 43, 513.
- (175) Sevim, R.; Ş. Güniz K. *Molecules* .**2007**. 12. 1910.
- (176) Ragavendran, J.; Sriram, D.; Patel, S.; Reddy, I.; Bharathwajan, N. ; Stables, J.; Yogeeswari ,P. *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, 42, 146.
- (177) Gemma, S.; Kukreja, G.; Fattorusso, C.; Persico, M.; Romano, M.; Altarelli, M.; Savini, L.; Campiani, G.; Fattorusso, E.; Basilico, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5384.
- (178) Yadav, A.G.; Patil, V.N.A.; Asrondkar, L.; Naik, A.A.; Ansulkar, P.V.; Bobade, A.S. *Rasayan. J. Chem.* **2012**, 5, 117.
- (179) Abdel-Aal, M.T.; El-Sayed, W.A.; El-Ashry, E.H. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2006**, 339, 656.
- (180) Silva, A.G.; Zapata-Suto, G.; Kummerle, A.E.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Sudo, R.T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 3431.
- (181) Friedman, J.F.; Mital, P.; Kanzaria, H.K.; Kurtis, J.D. *Trends Parasitol.* **2007**, 23, 159.
- (182) Tehrani, K.H.M.; Sardari, S.; Mashayekhi, V.; Esfahani Zadeh, M.; Azerang, P.; Kobarfard, F. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, 61, 160.
- (183) Todeschini, A.R.; Miranda, A.L.; Silva C.M.; Barreiro, E.J. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 189.
- (184) Lima, P.C.; Lima, L.M.; Silva, K.C.; Leda, P.H.; Miranda, A.L.P.; Fraga, C.A.M.; Barreiro, E.J.; Özalp, M. *Eur. J. Med. Chem.* **2000**, 35, 187.
- (185) Salgın-Gökşen, U.; Gökhan-Kelekçi, N.; Göktaş, Ö.; Köysal, Y.; Kılıç, E.; Işık, Ş.; Aktay, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 5738.
- (186) Sevim, R.; Güniz S.K. *Molecules*. **2007**, 12, 1910.
- (187) (a) Meyer, H.; Mally, J. *Monatsh. Chem.* **1912**, 4, 393. (b) Sah, P.P.T.; Peoples, S.A. *J. Am. Pharm. Assoc.* **1954**, 43, 513.

- (188) (a) Shchukina, M.N.; Pershin, G.N.; Makeeva, O.O. *Dokl Akad Nauk SSSR*. **1952**, 84, 981. (b) Bavin E.M.; Drain, D.J.; Seiler, M.; Seymour, D.E. *J. Pharm. Pharmacol.* **1954**, 4, 844.
- (189) Bukowski L.; Janowiec, M. *Pharmazie* **1996**, 51, 27.
- (190) Cocco, M.T.; Congiu, C.; Onnis, V.; Pusceddo, M.C.; Schivo, M.L.; De Logu, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 1071.
- (191) Reddy, M.R.; Prasad, A.R.; Spoorthy, Y.N.; Ravindranath, L.R. *Adv. Pharm. Bull.* **2013** 3.1, 153.
- (192) Loncle, C. ; Brunel, J.; Vidal, N.; Dherbomez, M.; Letourneux, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 1067.
- (193) Fangmann, P.; Assion, HJ.; Gonzalez, CA.; Lopez-Munoz, F. *J. Clin. Pharmacol.* 2008, 28, 1.
- (194) Pletscher A. *Experientia*. **1991**, 47, 4.
- (195) Ergenç, N.; Günay, N.S. *Eur. J. Med. Chem.* **1998**, 33, 143.
- (196) Verma, G.; Marella, A.; Shaquiquzzaman, M.; Akhtar, M.; Rahmat Ali, M.; Alam, M.M. *Pharm. Bioall. Sci.* **2014**, 6, 69.
- (197) Dandawate, P.; Khan, E.; Padhye, S.; Gaba, H.; Sinha, S.; Deshpande, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22, 3104.
- (198) Mohareb, RM.; Al-Omran, F. *Steroids*. **2012**, 77, 1551.
- (199) Aydın, S.; Kaushik-Basu, N.; Arora, P.; Basu, A.; Nichols, BD.; Talele, TT. *Marmara. Pharm. J.* **2013**, 17, 26.
- (200) Cui, Z.; Li Y.; Ling, Y.; Huang, J.; Cui, J.; Wang, R.; *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 5576.
- (201) Al-Said, M.S.; Bashandy, M.S.; Al-Qasoumi, SI.; Ghorab, MM. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46,137.
- (202) Liu, T.; Sun, C.; Xing, X.; Jing, L.; Tan, R.; Luo, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012, 22, 3122.
- (203) Vogel, S.; Kaufmann, D.; Pojarová, M.; Müller, C.; Pfaller, T.; Kühne, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 6436.
- (204) Belskaya, N.P; Dehaen, W.; Bakulev, V.A. *ARKIVOC*, **2010**, (i), 275.
- (205) Fischer, E. *Annalen*. **1877**, 190, 67.
- (206) Fischer, E. *Ber.* **1884**, 17, 572.
- (207) Bramson, H.N.; Corona, J.; Davis, S.T.; Dickerson, S.H.; Edelstein, M.; Frye, S. V.; Campe, Jr., R. T.; Harris, P. A.; Hassell, A.; Holmes, W. D.; Hunter, R. N.; Lackey, K. E.; Lovejoy, B.; Luzzio, M. J.; Montana, V.; Rocque, W. J.; Rusnak, D.; Shewchuk, L.; Kuyper, L.F.J. *Med. Chem.* **2001**, 44, 4339.
- (208) Borisov, A.V.; Gorobets, N.Yu.; Yermolayev, S.A.; Zhuravel, I.O.; Kovalenko, S.M.; Desenko, S.M. *J. Comb. Chem.* **2007**, 9, 909.
- (209) Enders, E. *Methoden der Organischen Chemie*. **1967**, 10, 410.
- (210) Parmeter, S. M. *In Organic Reactions*. **1959**. 10, 3.
- (211) Reichardt, C.; Halbritter, K. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 1661.
- (212) Brehme, R.; Enders, D.; Fernandez,R.; Lassaletta, J. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5629.
- (213) Martin-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Munoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, 10, 6111.

- (214) Mombelli, P.; Witschel, C.M.; Van Zijl, M.W.; Geist, J.G.; Rottmann, M.; Freymond, C.; Rçhl, F.; Kaiser, M. et al. *Chem. Med. Chem.* **2012**, *7*, 151.
- (215) Sadjadi, S.; Heravi, M.M.; Haj, N.M.; Oskooie, H.A.; Shoar, H.R.; Bamoharram, F. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2009**, *23*, 467.
- (216) Pandey, V.K.; Gupta, V.D.; Upadhyay, M.; Upadhyay, R.; Singh V.K.; Tandon, M. *Indian. J. Chem.* **2005**, *44*, 158.
- (217) Kim, S.; Yoon, J.-Y. *Sci. Synth.* **2004**, *27*, 671.
- (218) Rollas, S.; Kucukguzel, S. G. *Molecules* **2007**, *12*, 1910.
- (219) Martin-Zamora, E.; Ferrete, A.; Llera, J. M.; Munoz, J. M.; Pappalardo, R. R.; Fernandez, R.; Lassaletta, J. M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6111.
- (220) (a) Grigg, R. *Chem. Soc. Rev.* **1987**, *16*, 89. (b) Deng, X.; Mani, N. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2412.
- (221) Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Vasiliy, A.; Bakulev. *ARKIVOC.* **2010**, *I*, 275.
- (222) (a) Shawali, A. S.; Parkanyi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **1980**, *17*, 833. (b) Shawali, A. S.; Edrees, M. M. *Arkivoc* **2006**, (ix), 292.
- (223) (a) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Santeusanio, S. *Arkivoc* **2002**, (xi), 274. (b) Attanasi, O. A.; De Crescentini, L.; Favi, G.; Filippone, P.; Mantellini, F.; Perrulli, F. R.; Santeusanio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 3109.
- (224) Aly, A. A.; Brown, A. B.; El-Emary, T. I.; Ewas, A. M. M.; Ramadan, M. *Arkivoc* **2009**, (i), 150.
- (225) Elassar, A.-Z. A.; Dib, H. H.; Al-Awadi, N. A.; Elnagdi, M. H. *Arkivoc* **2007**, (ii), 272.
- (226) Belskaya, N.P.; Dehaen, W.; Vasiliy, A.; Bakulev. *ARKIVOC.* 2010, *I*, 275.
- (227) Bhale, P.S.; Dongare, B.S.; Chanshetti, U.B. *Res. J. Chem. Sci.* **2014**, *9*, 16.
- (228) Kamal, A.; Sastry, K.N.; Chandrasekhar, D.; Mani, G.S.; Adiyala, P.R.; Nanubolu, J.B.; Singarapu, K.K.; Maurya, R.A. *J. Org. Chem.* **2015**, *9*, 4325.
- (229) Fujihara, T. ; Yoshida, S.; Terao, J.; Tsuji, Y. *Org. Lett.* **2009**, *10*, 2121.
- (230) Jagtap, S. *Catalysts.* **2017**, *7*, 267.
- (231) Leffler, J.E.; Temple, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 5235.
- (232) Slimia, H.; Moussaoui, Y.; Ben Salema, R. *Arab. J. Chem.* **2011**, 1878.
- (233) Debache, A.; Amimour, M.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* 2008, *49*, 6119.
- (234) Debache, A.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Carboni, B. *Tetrahedron. Lett.* **2009**, *50*, 5248 .
- (235) Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebour, O.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2016**, *13*, 8591.
- (236) Re, R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Rice-Evans, C. *Free Radical Bio. Med.* **1999**, *26*, 1231.
- (237) Marco, G.J. *J. Am. Oil Chem. Soc.* **1968**, *45*, 594.
- (238) Apak, R., Guclu, K., Ozyurek, M., & Karademir, S. E. *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 7970.
- (239) Zhang, S-G.; Liang, C-G.; Zhang, W-H. *Molecules*, **2018**, *23*, 2783.

- (240) Gaikwad, D.D ; Chapolikar, A.D.; Devkate, C.G. ; Warad, K.D ; Tayade, A.P.; R.P.; Pawar, Domb, A.G. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 7522.
- (241) Teixeira, F.C.; Ramos, H.; Antunes, I.F.; Curto, M.J.M.; Teresa Duarte, M.; Bento, I. *Molecules*, **2006**, 11, 867.
- (242) Scott, L.J. *Drugs*. **2017**, 77, 1029.
- (243) Baddam, S.R.; Kumar, N.U.; Reddy, A.P.; Bandichhor, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 1661.
- (244) AI-Bogami, A.S. *Res. Chem. Intermed.* **2016**, 42, 5457.
- (245) Shafakat Ali, N.A.; Dar, B.A.; Pradhan, V.; Farooqui, M. *Med. Chem.* **2013**, 13, 1792.
- (246) Atta ill, R.; Malik, S.; He C.; Clardy, J. *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2759.
- (247) Denya, I.; Malan S.; Joubert, J. *Expert. Opin. Ther. Pat.* **2018**, 28, 441.
- (248) Catalan, J.; del Valle, J.C.; Claramunt, R.M. *J. Phys. Chem.* **1994**, 98, 10606.
- (249) Catalán, J.; De Paz, J.L.; Elguero, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1996**, 2, 57.
- (250) Öğretir, C.; Kaypak, N.F. *J. Mol. Strut. THEOCHEM.* **2002**, 583, 137.
- (251) (a)Minu, M.; Thangadurai, A.; Wakode ,SR. ; Agrawal, SS.. *Bioorg. Med. Chem. Let.* **2009**, 19, 2960. (b)Raikova, S.V.; Shub, G.M.; Golikov, A.G.; Krivenko, A.P. *Antibiot Khimioter* **2004**, 49, 21.
- (252) (a) López-Vallejo, F.; Castillo, R.; Yépez-Mulia, L. *J. Biomol. Screening.* **2011**, 16, 862. (b) Marrero-Ponce, Y.; Meneses-Marcel, A.; Castillo-Garit, J.A.; Machado-Tugores, Y.; Escario, J.A.; Barrio, A.G.;Pereira, D.M.; Martínez-Fernández, A.R. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 6502.
- (253) (a) Zhao, Q.; Du, J.; Gu, H.; Teng, X.; Zhang, Q.; Qin, H.; Liu, N. *Pancreas*, **2007**, 34, 242. (b) Bouissane, L. ; El Kazzouli, S. ; Leonce, S.. Pfeiffer, B.; Rakib, E.M.; Khouili, M.; Guillaumet, G. *Bioorg Med Chem.* **2006**, 14, 1078.
- (254) Ranise, A.; Bondavalli, F.; Lampa, E.; Scafuro, M.; Marmo, E. *Farmaco.* **1984**, 39, 200.
- (255) Matthews, J.M.; McNally, J.J.; Connolly, P.J.; Xia, M.; Zhu, B.; Black, S.; Chen, C.; Hou, C.; Liang, Y.; Tang, Y.; Macielag, M.J.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, 26, 5346.
- (256) Burch, J.D.; Barrett, K.; Chen, Y.; DeVoss, J.; Eigenbrot, C.; Goldsmith, R.; Ismaili, M.H.A.; Lau, K.; Lin, Z.; Ortwine, D.F.; Zarrin, A.A.; McEwan, P.A. Pei. *Z. J. Med. Chem.* **2015**, 58, 3806.
- (257) Guo, S.; Song, Y.; Huang, Q.; Yuan, H.; Wan, B.; Wang, Y.; He, R.; Beconi, M.G; Kozikowski, A.P. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 649.
- (258) Tzanetou, E.; Liekens, S.; Kasiotis, K.M.; Fokialakis, N.; Haroutounian, S.A. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 804.
- (259) Wolfe, M.S. *Curr Alzheimer Res.* **2007**, 5,571.
- (260) K. Gerlach, S. Hobson, C. Eickmeier, U. Gross, C. Braun, P. Sieger, M. Garneau, S. Hoerer, N. Heine, *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3227.
- (261) Nagakura, M.; Ota, T.; Shimidzu, N.; Kawamura, K.; Wada, Y. *J. Med. Chem.* **1979**, 22, 48.
- (262) Kim, H.H.; Park, J.G; Moon, T.C.; Chang, H.W.; Jahng, Y. *Arch. Pharm. Res.* **1999**, 22, 372.
- (263) Insel, P.A. *McGraw-Hill, New York*, **1996**, 9, 617.
- (264) Wallach, O.; Steindorff, A. *Ann.* **1903**, 329, 109.
- (265) Sevenard, D.V.; Khomutov, O.G.; Kodess, M.I.; ashkevich, K.I.; Loop, I.; Lork, E.; Rosenthaler, G.V.; *Can. J. Chem.* **2001**, 79, 183.
- (266) Gar, M.M; Ereemeev, A.V.; Suponitsky, K.Yu.; Popkov, S.V. *Russ. Chem. Bull.* **2014**, 63, 1142.

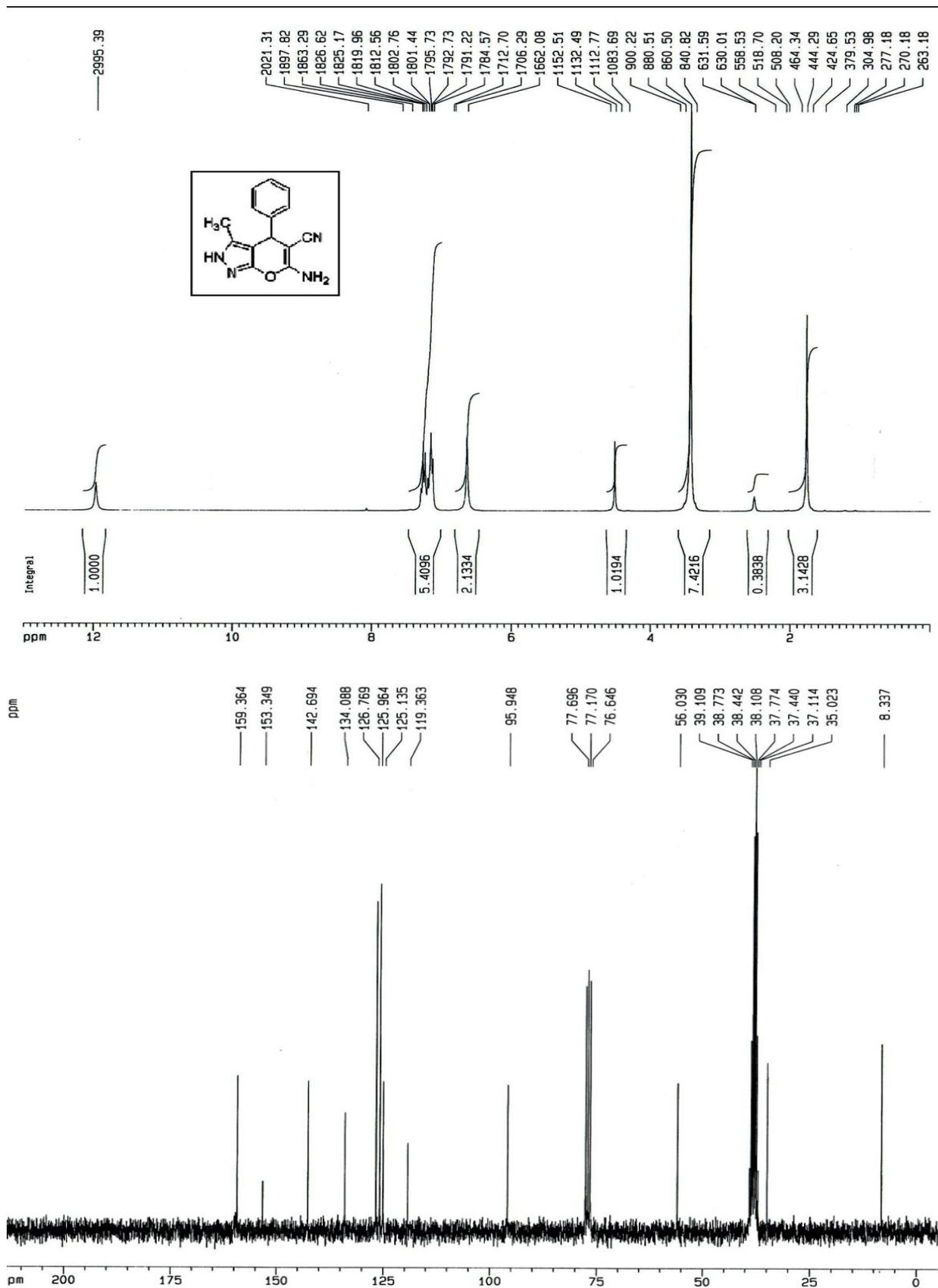
- (267) Rahmatzadeh, S.S.; Karami, B.; Khodabakhshi, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2015**, 62, 17.
- (268) Nakhai, A.; Bergman, J.; *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2298.
- (269) Lee, H.K.; Cho, C.S. *Synth. Commun.* **2013**, 43, 915.
- (270) Rao, N.S.; Bajia, B.; Srivastava Y.K.; Kumar, R. *E- J. Chem.* **2008**, 5, 39.
- (271) (a) Deng, X.; Mani, N.S. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 2412.
- (272) Lee, H.C.; Cho, C.S. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 570.
- (273) Chen, Y.C.; Zhu, M.K.; Loh, T.P. *Org. Lett.* **2015**, 17, 2712.
- (274) (a) Tshiamala, K.; Kitane, S.; Vebrel, J.; Laude, B. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1986**, 95, 1083.(b) Kuehne, M.E.; Weaver, J.; Franz, P.; *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 1582.
- (275) Wei, W.; Wang, Z.; Yang, X.; Yu, W. *J. Chang, Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 3378.
- (276) Nishiguchi, G.A. Rodriguez, A.L.; Katzenellenbogen, J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12 947.
- (277) Gerlach, K.; Hobson, S.; Eickmeier, C.; Gross, U.; Braun, C.; Sieger, P.; Garneau, M.; Hoerer, S.; Heine, N. *Bioorg. Med. Chem.* **2018**, 26, 3227.
- (278) Romero, N.A.; Margrey, K.A.; Tay, N.E.; Nicewicz, D.A. *Science.* **2015**, 349, 1326.
- (279) Ward, S.E.; Harries, M.; Aldegheri, L.; Austin, N.E.; Ballantine, S.; Ballini, E.; Bradley, D.M.; Bax, B.D.; Harrison, S.A.; Melarange, R.A.; Woollard, P.M.; Yusaf, S.P. *J. Med. Chem.* **2011**, 54 78.
- (280) Eicher, T.; Hauptmann, S. *Wiley, VCH.* **2003**.
- (281) Ajay Kumar, K.; Jayaroopa, P. *Int. J. PharmTech. Res.* **2013**, 5, 1473.
- (282) Knorr, L. *Ber.*, **1883**, 16, 2597.
- (283) Knorr, L. *German Patent.* **1883**, 26, 429.
- (284) Knorr, L.; Blank, A. *Ber.*, **1885**, 18, 311.
- (285) Ruzicka, L.; Platter, P.A. *Helv Chim Acta.*, **1938**, 21, 1717.
- (286) Kosuge, T.; Okeda, H. *J. Biochem. (Japan).* **1954**, 41, 183.
- (287) Liu, H-L.; Jiang, H-F.; Zhang, M.; Yao, W-J.; Tang, Z. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3805.
- (288) Biard, M.S.; Li, X.; Al Dulayymi, R.J.; Pavlov, A.V. *J Chem Soc.* **1993**, 21, 2507.
- (289) (a) Steinbach, G.; Lynch, P.M.; Robin K.S.P.; Wallace, M.H.; Hawk, E.; Gordon, G.B.; Wakabayashi, N.; Saunders, B.; Shen, Y.; Fujimura, T.; Su, L.-K.; Levin, A.B. *Engl. J. Med.*, **2000**, 342, 1946. (b) Friedrich, G.; Rose, T.; Rissler, K. *J. Chromatogr. B.*, **2002**, 766, 295. (c) García-Lozano, J.; Server-Carrió, J.; Escrivà, E.; Folgado, J.-V.; Lezama, L. *Polyhedron.*, **1997**, 16, 939.
- (290) Uslaner, J.M.; Parmentier-Batteur, S.; Flick, R.B.; Surles, N.O.; Lam, J.S.; McNaughton, C.H. *Neuropharmacology.* **2009**, 57, 531.
- (291) Tsutomu, K.; Toshitaka, N. *Neuropharmacology.* **1978**, 17, 249.
- (292) Luttinger, D.; Hlasta, D.J. *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1987**, 22, 21.
- (293) Hampp, C.; Hartzema, A.G.; Kauf, T.L. *Value Health.*, **2008**, 11, 389.
- (294) Spitz, I.; Novis, B.; Ebert, R.; Trestian, S.; Creutzfeld, W. *Metabolism.*, **1982**, 31, 380.
- (295) Karrouchi, K.; Ramli, S.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y.N.; Ansar, M. *Molecules.*, **2018**, 23, 134.
- (296) Kamal, A.; Shaik, A.B.; Jain, N.; Kishor, C.; Nagabhushana, A.; Supriya, B.; Kumar, G.B.; Chourasiya, S.S.; Suresh, Y.; Mishra, R.K. *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, 92, 501.
- (297) Xu, Y.; Liu, X.-H.; Saunders, M.; Pearce, S.; Foulks, J.M.; Parnell, K.M.; Clifford, A.; Nix, R.N.; Bullough, J.; Hendrickson, T.F.; et al.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, 24, 515.

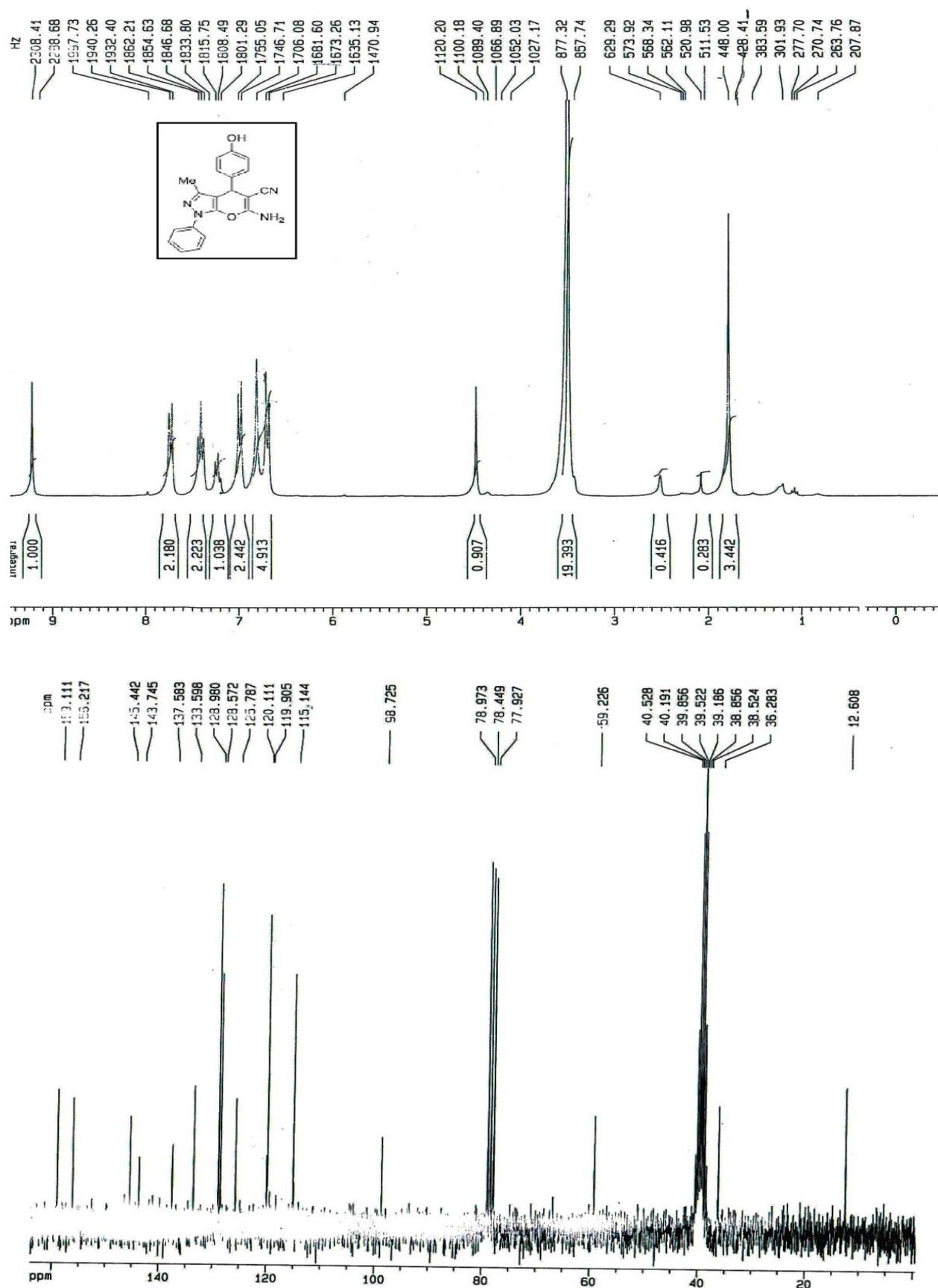
- (298) Viale, M.; Anzaldi, M.; Aiello, C.; Fenoglio, C.; Albicini, F.; Emionite, L.; Gangemi, R.; Balbi, A. *Pharmacol. Rep.* **2013**, *65*, 717.
- (299) Tzanetou, E.; Liekens, S.; Kasiotis, K.M.; Fokialakis, N.; Haroutounian, S.A. *Arch. Pharm.* **2012**, *345*, 804.
- (300) Zheng, L.-W.; Shao, J.-H.; Zhao, B.-X.; Miao, J.-Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 3909.
- (301) Chimenti, F.; Fioravanti, R.; Bolasco, A.; Manna, F.; Chimenti, P.; Secci, D.; Befani, O.; Turini, P.; Ortuso, F.; Alcaro, S. *J. Med. Chem.*, **2007**, *50*, 425.
- (302) Kuduk, S.D.; Di Marco, C.N.; Cofre, V.; Pitts, D.R.; Ray, W.J.; Ma, L.; Wittmann, M.; Veng, L.; Seager, M.A.; Koeplinger, K. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1334.
- (303) Malamas, M.S.; Erdei, J.; Gunawan, I.; Barnes, K.; Hui, Y.; Johnson, M.; Robichaud, A.; Zhou, P.; Yan, Y.; Solvibile, W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 5164.
- (304) Probst, G.; Aubele, D.L.; Bowers, S.; Dressen, D.; Garofalo, A.W.; Hom, R.K.; Konradi, A.W.; Marugg, J.L.; Mattson, M.N.; Neitzel, M.L. *J. Med. Chem.*, **2013**, *56*, 5261.
- (305) Zou, Y.; Xu, L.; Chen, W.; Zhu, Y.; Chen, T.; Fu, Y.; Li, L.; Ma, L.; Xiong, B.; Wang, X. *Eur. J. Med. Chem.*, **2013**, *68*, 270.
- (306) Doddaramappa, S.D.; Lokanatha Rai, K.M.; Srikantamurthy, N.; Chethan. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 3671.
- (307) Kenchappa, R.; Bodke, Y.D.; Chandrashekar, A.; Sindhe, M.A.; Peethambar, S. *Arab. J. Chem.* **2017**, *10*, S3895.
- (308) Hernández-Vázquez, E.; Salgado-Barrera, S.; Ramírez-Espinosa, J.J.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Luis, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2016**, *24*, 2298.
- (309) Hernández-Vázquez, E.; Ocampo-Montalban, H.; Cerón-Romero, L.; Cruz, M.; Gómez-Zamudio, J.; Hiriart-Valencia, G.; Villalobos-Molina, R.; Flores-Flores, A.; Estrada-Soto, S. *Eur. J. Pharmacol.* **2017**, *803*, 159.
- (310) Kashtoh, H.; Muhammad, M.T.; Khan, J.J.A.; Rasheed, S.; Khan, A.; Perveen, S.; Javaid, K.; Atia tul, W.; Khan, K.M.; Choudhary, M.I. *Bioorg. Chem.* **2016**, *65*, 61.
- (311) Chaudhry, F.; Naureen, S.; Huma, R.; Shaukat, A.; Al-Rashida, M.; Asif, N.; Ashraf, M.; Munawar, M.A.; Khan, M.A. *Bioorg. Chem.* **2017**, *71*, 102.
- (312) Manvar, D.; Pelliccia, S.; La Regina, G.; Famigliani, V.; Coluccia, A.; Ruggieri, A.; Anticoli, S.; Lee, J.-C.; Basu, A.; Cevik, O. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 497.
- (313) Chuang, H.; Huang, L.-C.S.; Kapoor, M.; Liao, Y.-J.; Yang, C.-L.; Chang, C.-C.; Wu, C.-Y.; Hwu, J.R.; Huang, T.-J.; Hsu, M.-H. *MedChemComm* **2016**, *7*, 832.
- (314) Jia, H.; Bai, F.; Liu, N.; Liang, X.; Zhan, P.; Ma, C.; Jiang, X.; Liu, X. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *123*, 202.
- (315) Liu, G.-N.; Luo, R.-H.; Zhou, Y.; Zhang, X.-J.; Li, J.; Yang, L.-M.; Zheng, Y.-T.; Liu, H. *Molecules.* **2016**, *21*, 1198.
- (316) Fioravanti, R.; Desideri, N.; Biava, M.; Droghini, P.; Atzori, E.M.; Ibba, C.; Collu, G.; Sanna, G.; Delogu, I.; Loddo, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *25*, 2401.
- (317) Niswender, C.M.; Lebois, E.P.; Luo, Q.; Kim, K.; Muchalski, H.; Yin, H.; Conn, P.J.; Lindsley, C.W.. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5626.

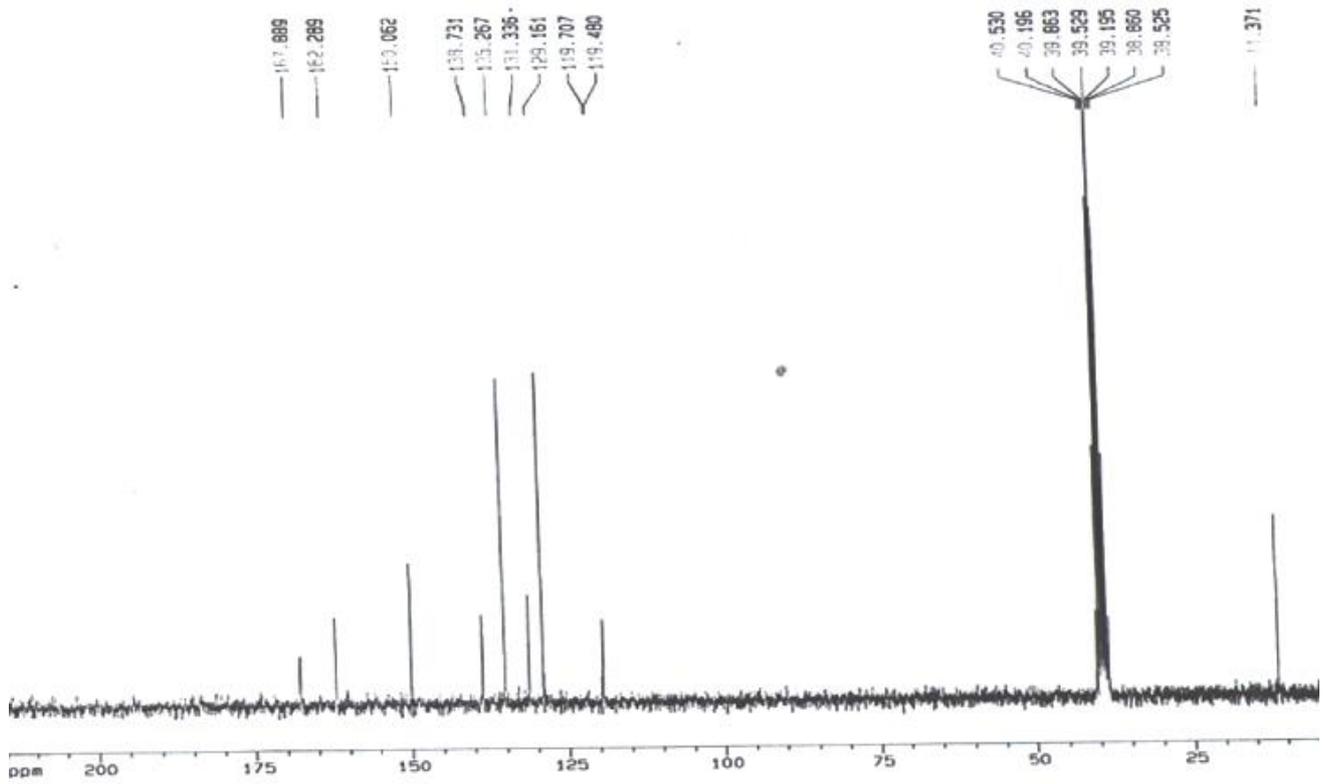
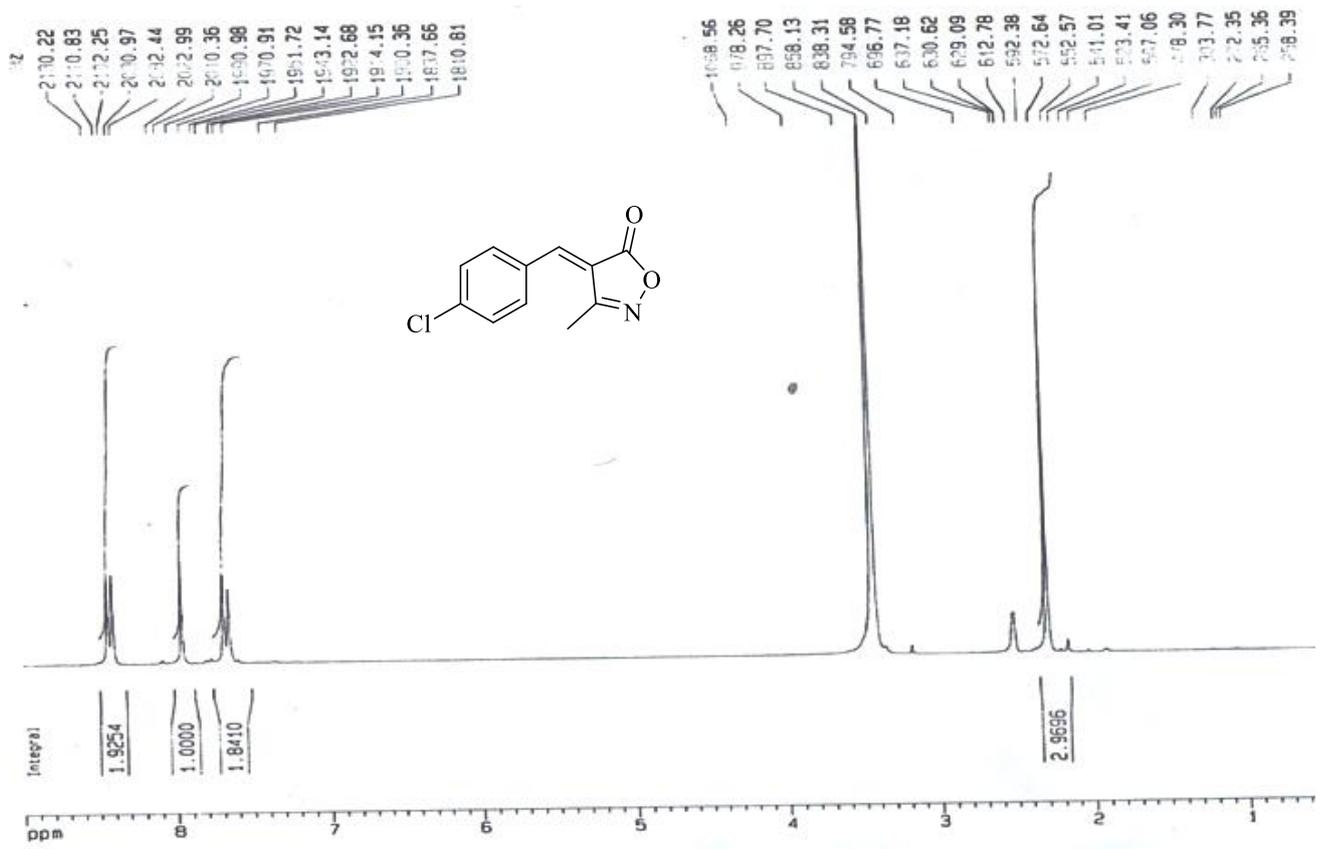
- (318) Chimenti, F.; Carradori, S.; Secci, D.; Bolasco, A.; Bizzarri, B.; Chimenti, P.; Granese, A.; Yanez, M.; Orallo, F. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 800.
- (319) Maher, P.; Akaishi, T.; Schubert, D.; Abe, K. *Neurobiol. Aging* **2010**, *31*, 706.
- (320) Chan, B.K.; Estrada, A.A.; Chen, H.; Atherall, J.; Baker-Glenn, C.; Beresford, A.; Burdick, D.J.; Chambers, M.; Dominguez, S.L.; Drummond, J. *ACS Med. Chem. Lett.* **2012**, *4*, 85.
- (321) Dore, A.; Asproni, B.; Scampuddu, A.; Pinna, G.A.; Christoffersen, C.T.; Langgård, M.; Kehler, J. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *84*, 181.
- (322) Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, *16*, 2597.
- (323) Girish, Y.R.; Kumar, K.S.S.; Manasa, H.S.; Shashikanth, S. *J. Chin. Chem. Soc.* **2014**, *61*, 1175.
- (324) Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2636.
- (325) Gosselin, F.; O'Shea, P.D.; Webster, R.A.; Reamer, R.A.; Tillyer, R.D.; Grabowski, E.J.J. *Synlett* **2006**, *19*, 3267.
- (326) Knorr, L. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1883**, *16*, 2597.
- (327) Moureu, C.; Delange, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1901**, *25*, 302.
- (328) Baldwin, J.E.; Pritchard, G.J.; Rathmell, R.E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2906.
- (329) Ji, G.; Wang, X.; Zhang, S.; Xu, Y.; Ye, Y.; Li, M. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 4361.
- (330) Bishop, B.C.; Brands, K.M.; Gibb, A.D.; Kennedy, D.J. *Synthesis* **2004**, *2004*, 43.
- (331) Rao, K.; Tiwari, R.; Chhikara, B.S.; Shirazi, A.N.; Parang, K.; Kumar, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 15396.
- (332) Bhat, B.A.; Puri, S.C.; Qurishi, M.A.; Dhar, K.L.; Qazi, G.N. *Synth. Commun.* **2005**, *35*, 1135.
- (333) (a) Gioiello, A.; Khamidullina, A.; Fulco, M.C.; Venturoni, F.; Zlotzky, S.; Pellicciari, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5978–5980. (b) Jiang, N.; Li, C.-J. *Chem. Commun.* **2004**, 394.
- (334) He, S.; Chen, L.; Niu, Y.-N.; Wu, L.-Y.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2443.
- (335) Delaunay, T.; Genix, P.; Es-Sayed, M.; Vors, P.; Monteiro, N.; Balme, G. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3328.
- (336) Oh, L.M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7943.
- (337) Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2049.
- (338) Kovacs, S.; Novak, Z. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8987.
- (339) Dang, T.T.; Fischer, C.; Görls, H.; Langer, P. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2207.
- (340) Aggarwal, V.K.; de Vicente, J.; Bonnert, R.V. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5381.
- (341) Xie, F.; Cheng, G.; Hu, Y. *J. Comb. Chem.* **2006**, *8*, 286.
- (342) İlhan, İ.Ö.; Saripinar, E.; Akçamur, Y. *J. Heterocycl. Chem.* **2005**, *42*, 117.
- (343) Bisenieks, E.; Uldrikis, J.; Duburs, G. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2004**, *40*, 869.
- (344) Grošelj, U.; Drobnič, A.; Rečnik, S.; Svete, J.; Stanovnik, B.; Golobič, A.; Nina, L.; Ivan, L.; Anton, M.; Simona, G.-G. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 3403.
- (345) Kawase, M.; Koiwai, H.; Yamano, A.; Miyamae, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 663.
- (346) Simoni, D.; Rondanin, R.; Aiello, E.; Invidiata, F.P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2699.
- (347) Rykowski, A.; Branowska, D. *Heterocycles* **1996**, *10*, 2095.
- (348) Ferfra, S.; Ahabchane, N.H.; Garrigues, B.; Essassi, E.M. *C. R. Acad. Sci. IIC* **2001**, *4*, 905.

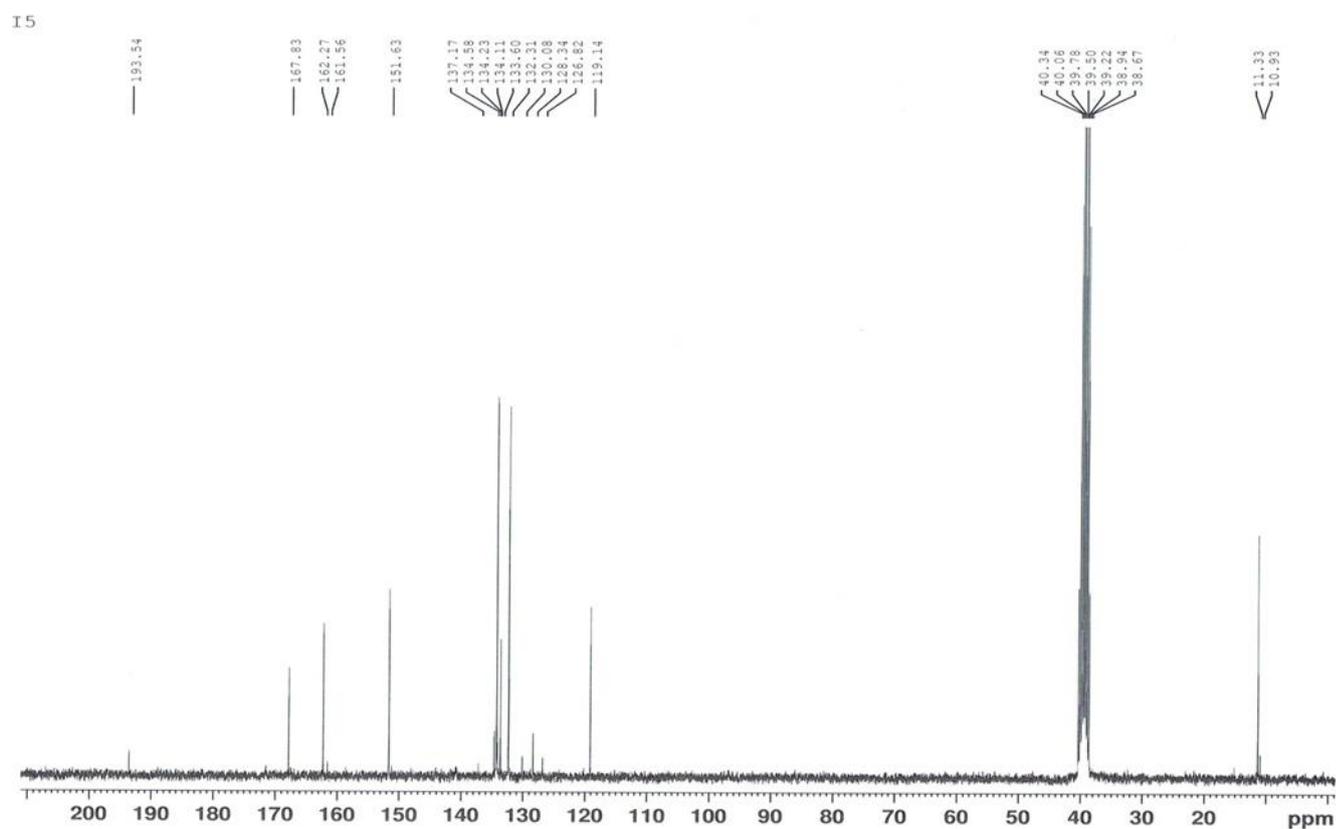
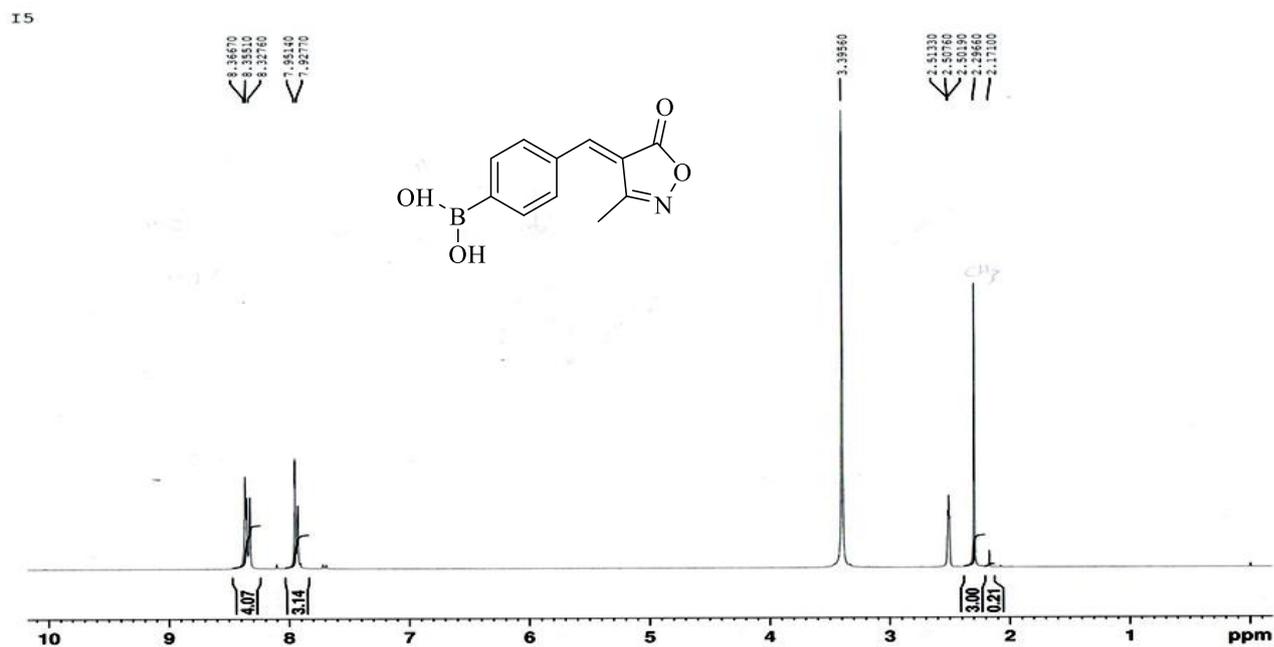
- (349) Hasaninejad, A.; Firoozi, S. *Mol. Divers.* **2013**, 17, 459.
- (350) (a) Minunni, G. ; Lazzarini, G. ; D'Urso, S. *Gazz. Chim. Ital.* **1925**, 55, 502. (b) Minunni, G.; D'Urso, S. ; Troia, T.G. ; Carnevale, A. ; Arezzi, G. ; Vizzini, C. *Gazz. Chim. Ital.* **1928**, 58, 691.
- (351) Cecchi, L. ; Melani, F. ; Palazzino, G. ; Filacchioni, Porretta, G.C. *Farmaco* **1984**, 39, 888. (b) L. Cecchi, L. ; Melani, F. ; Palazzino, G. Filacchioni, G. *Farmaco* **1984**, 39 953.
- (352) Hariprasad, K.S. Prasada, K.V. Raju, B.C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 108654-108661.
- (353) Mills, A.D.; Nazer, M.Z.; haddadin, M.J.; Kurth, M.J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2687-2689.
- (354) Blois, M.S. *Nature*, **1958**, 181, 1119-1200.
- (355) Kwon, Y.I.; Apostolidis, E.; Shetty, K. *Bioresour Technol.* **2008**, 99, 2981–2988.
- (356) Nampoothiri, S. V.; Prathapan, A.; Cherian, O. L.; Raghu, K. G.; Venugopalan, V. V.; Sundaresan, A. *Food Chem Toxicol.* **2011**, 49, 125–131.

Annexe

Spectres ^1H et ^{13}C du composé 5a

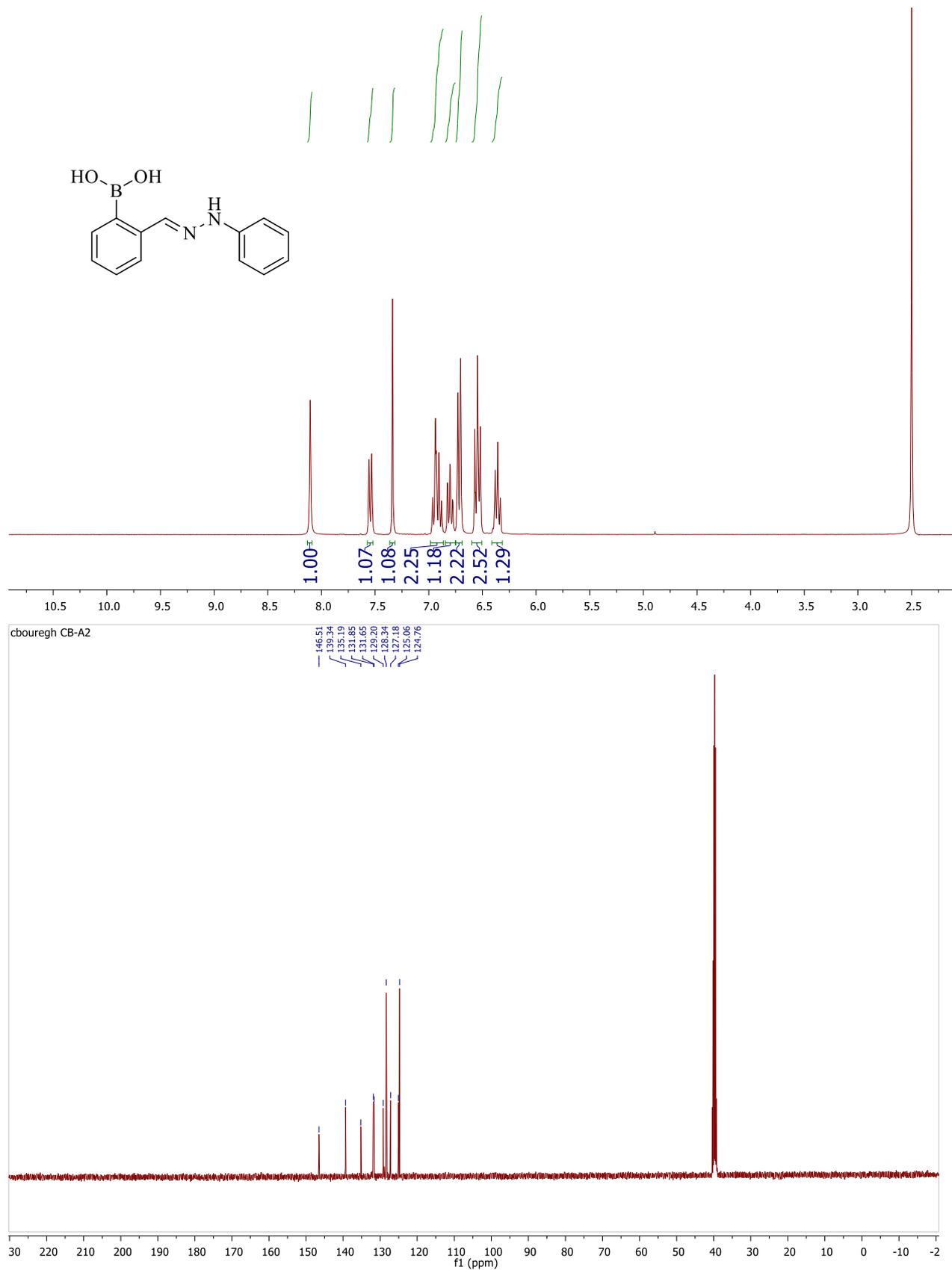
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 5i

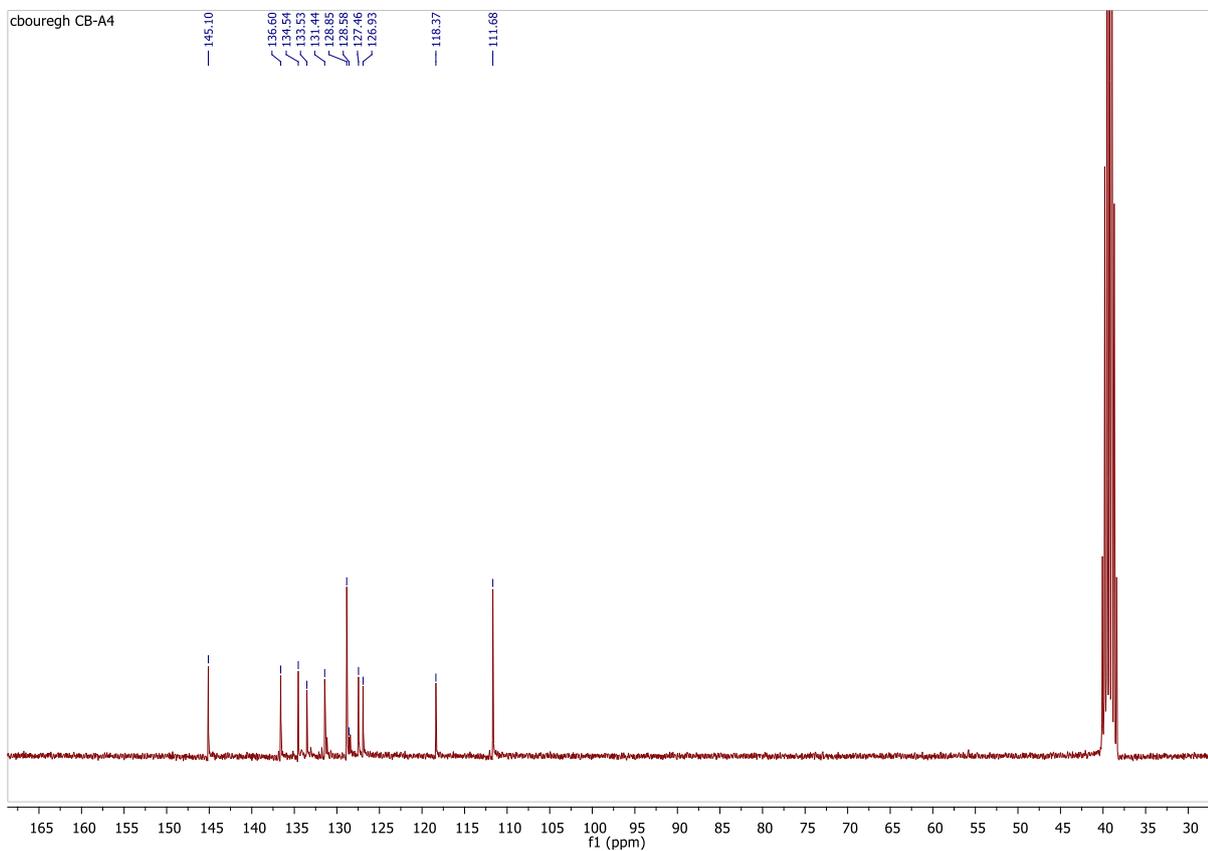
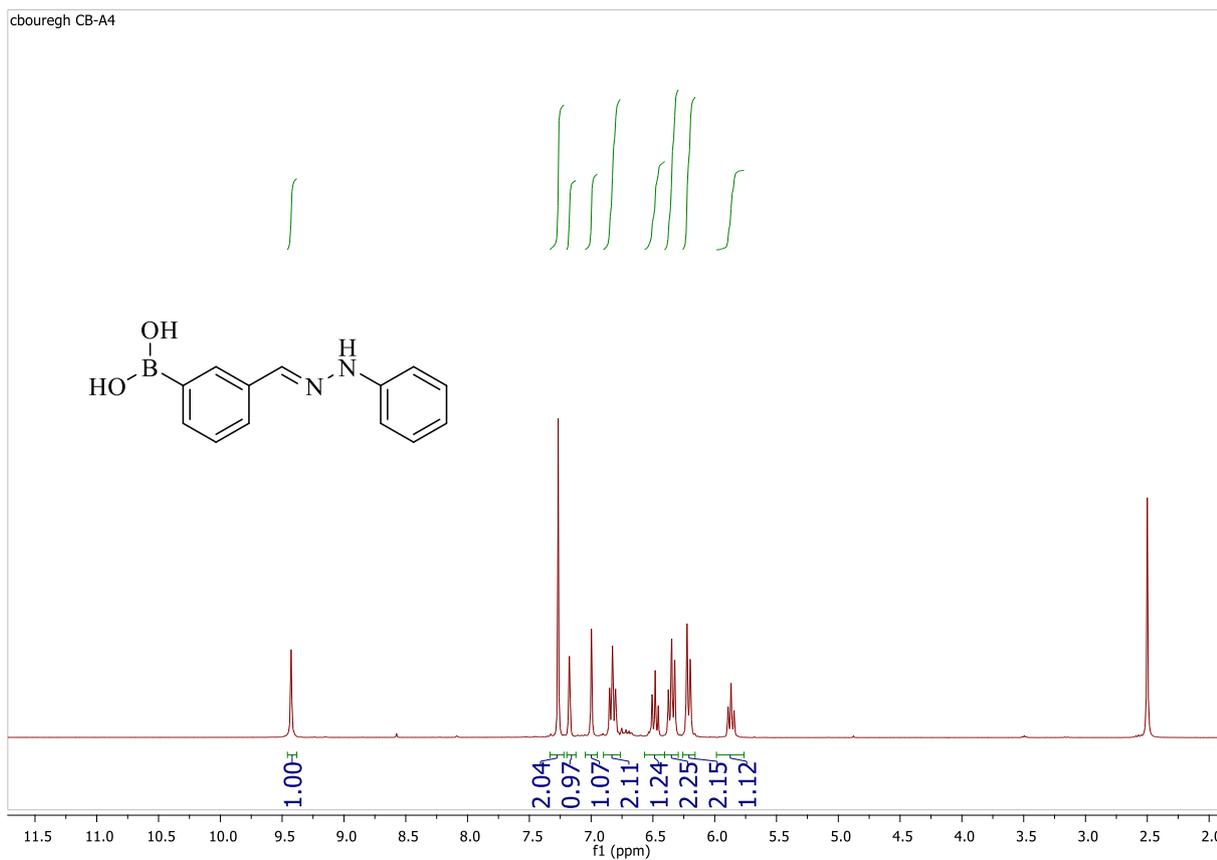
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 4c

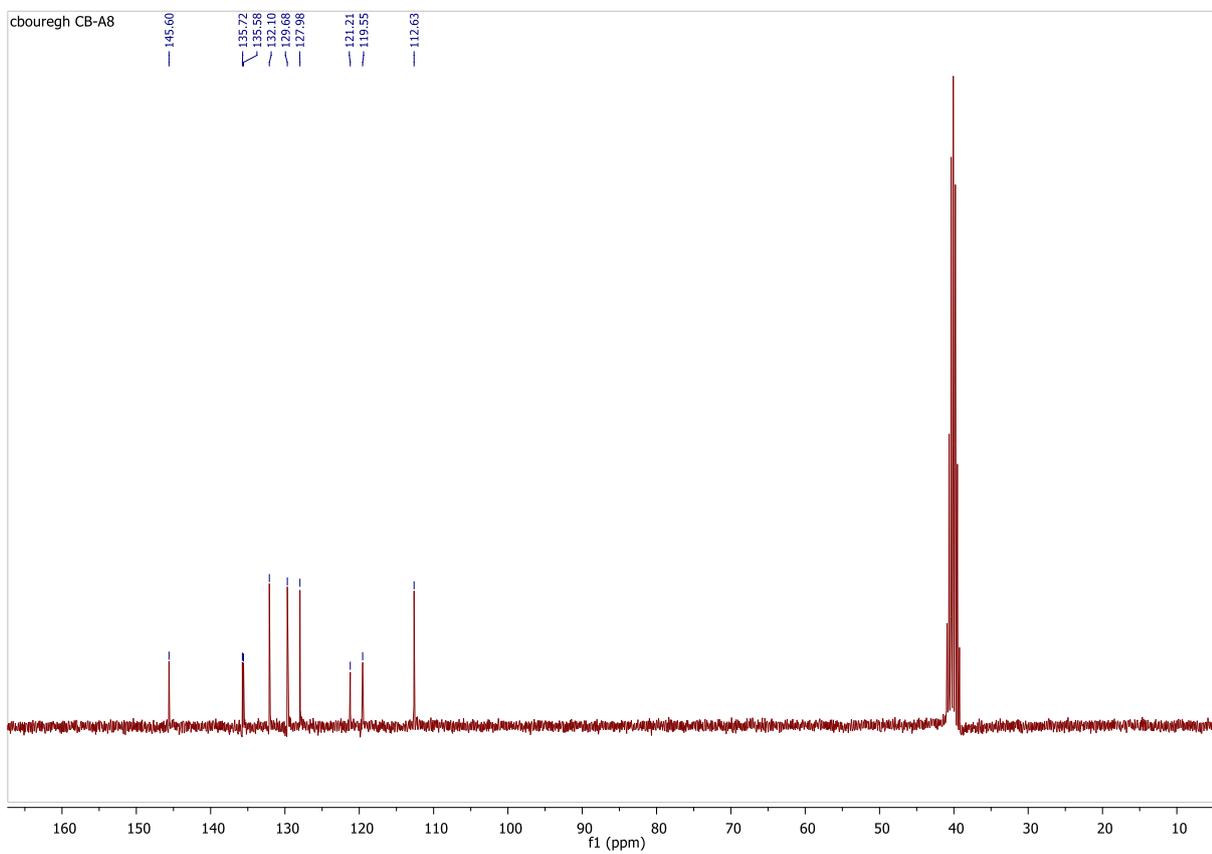
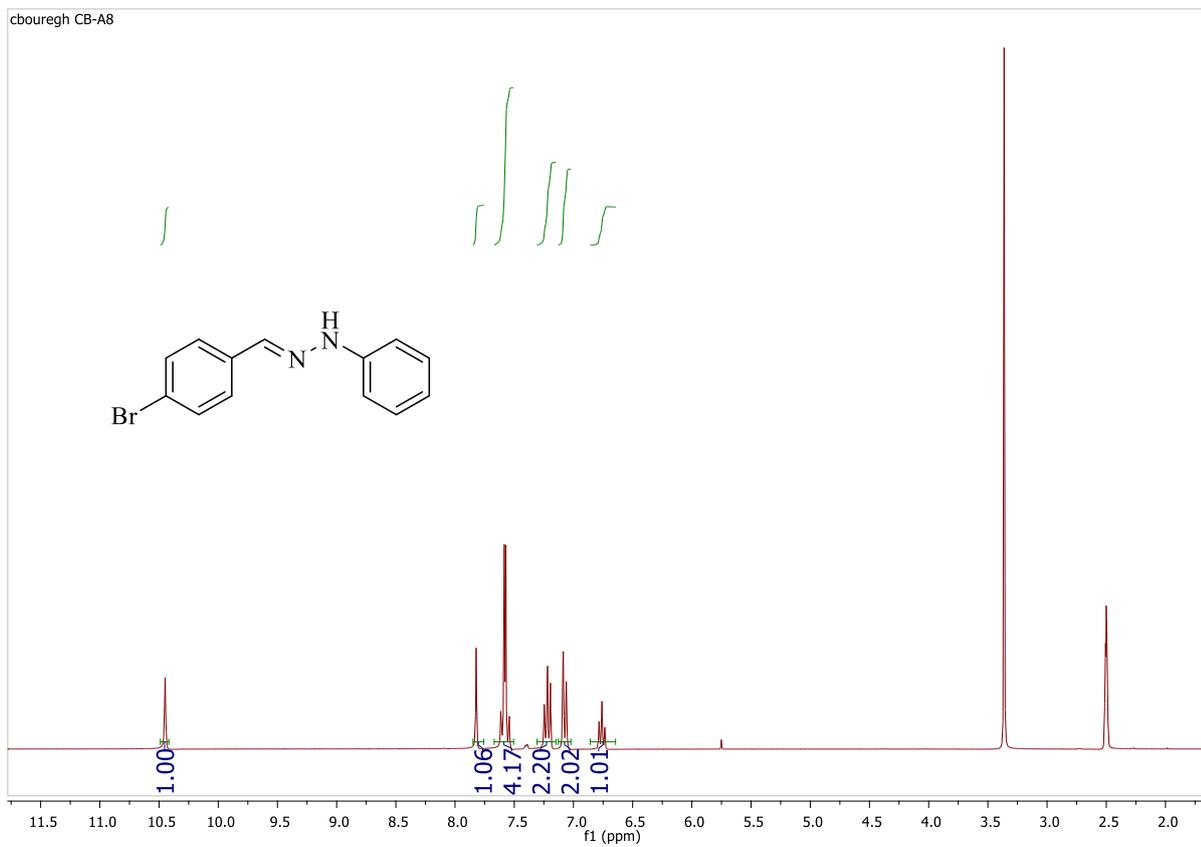
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 4m

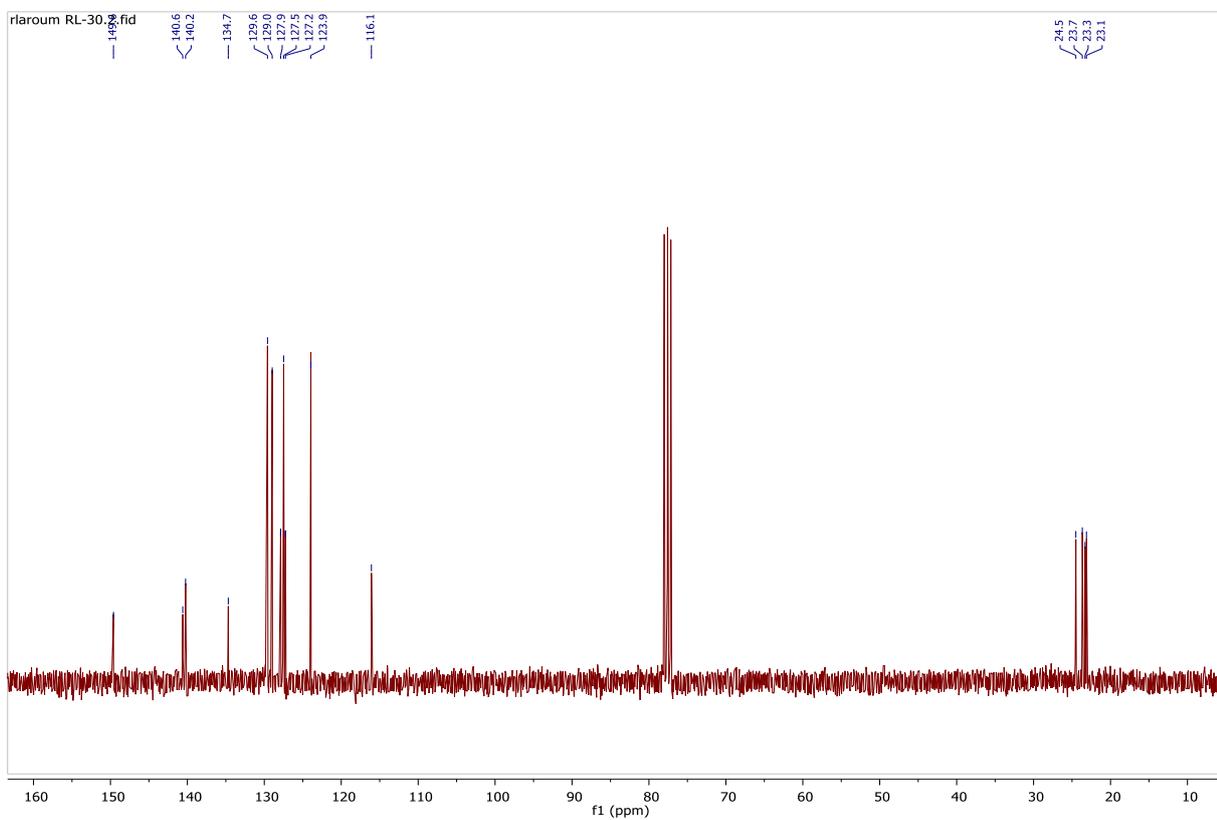
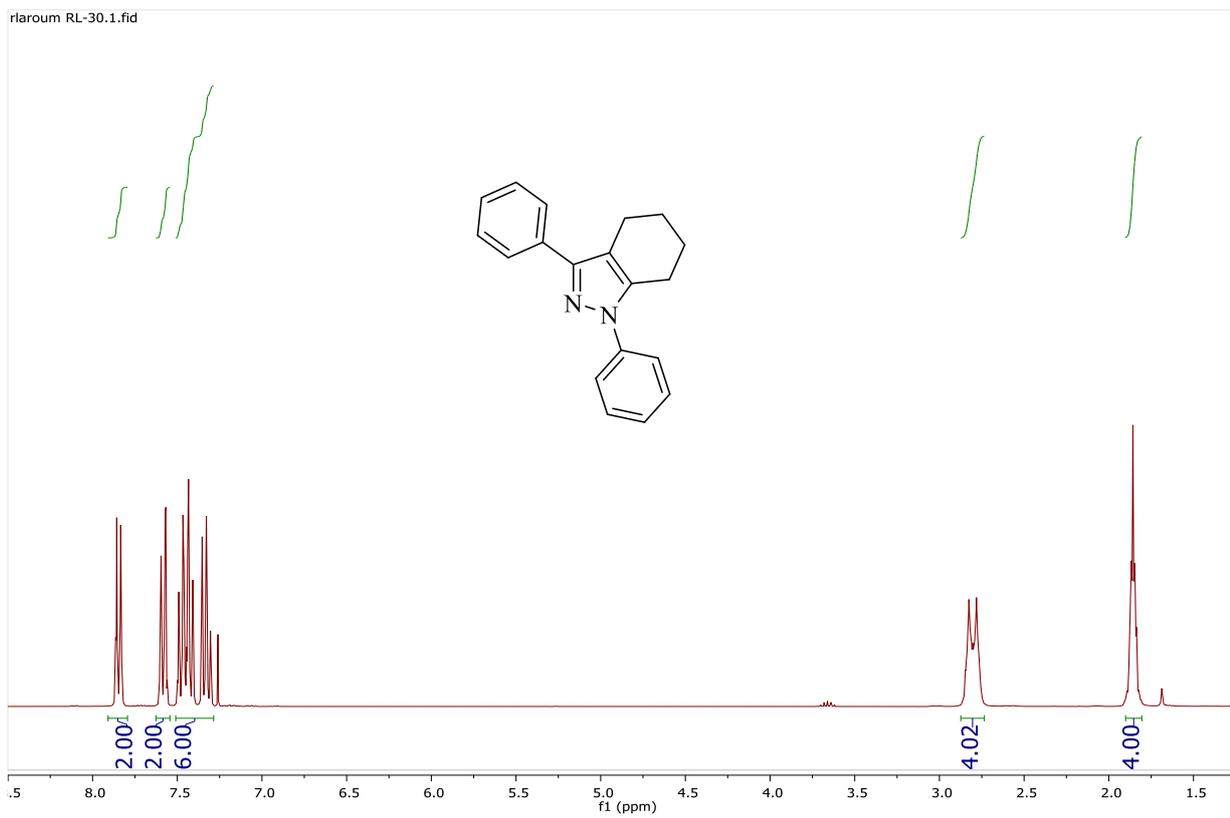
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 4m

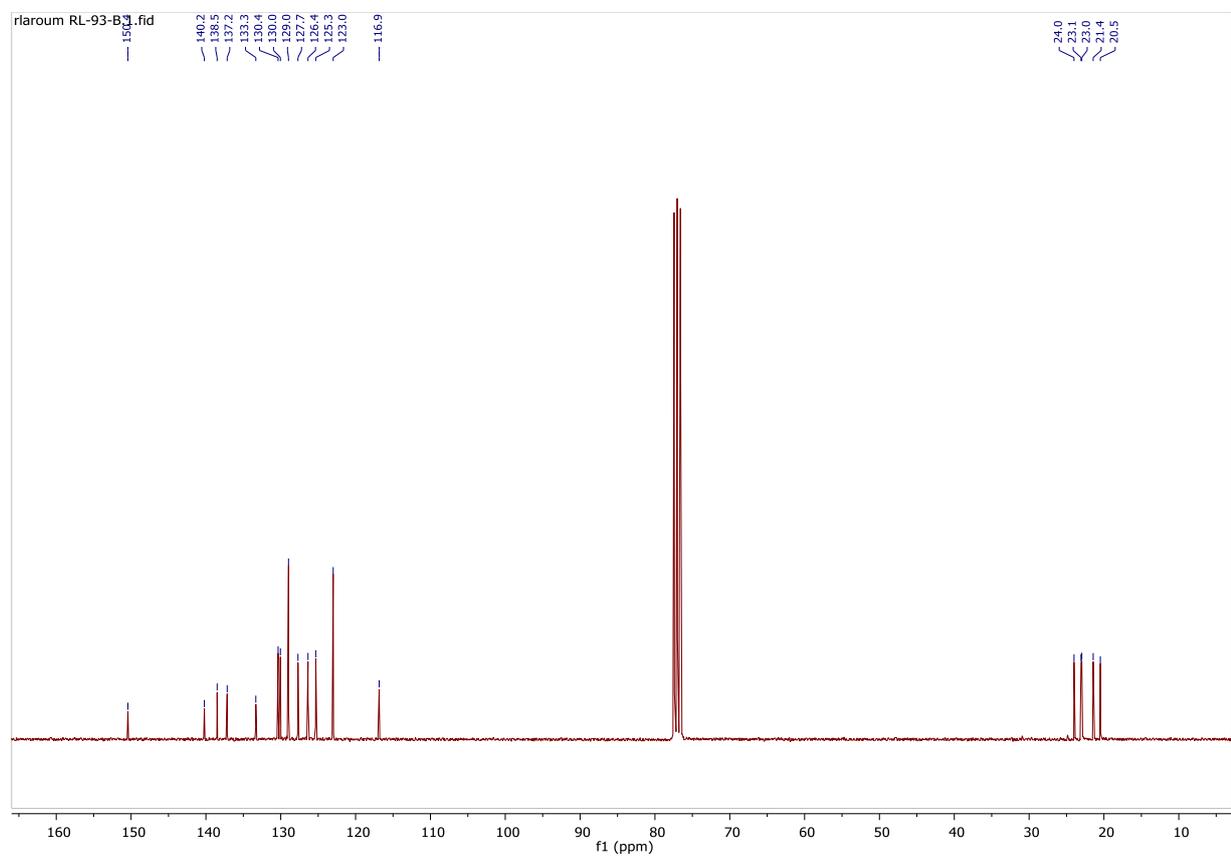
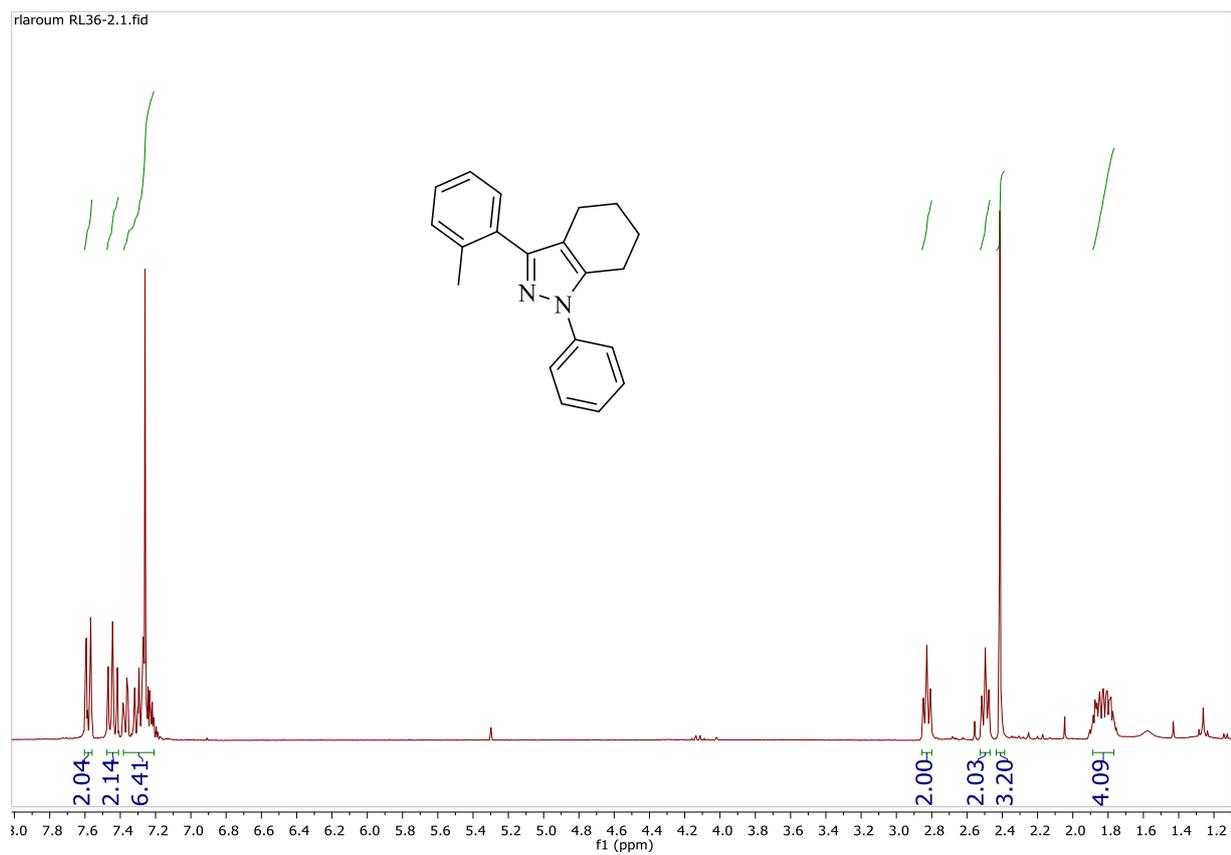
cboureg CB-A2

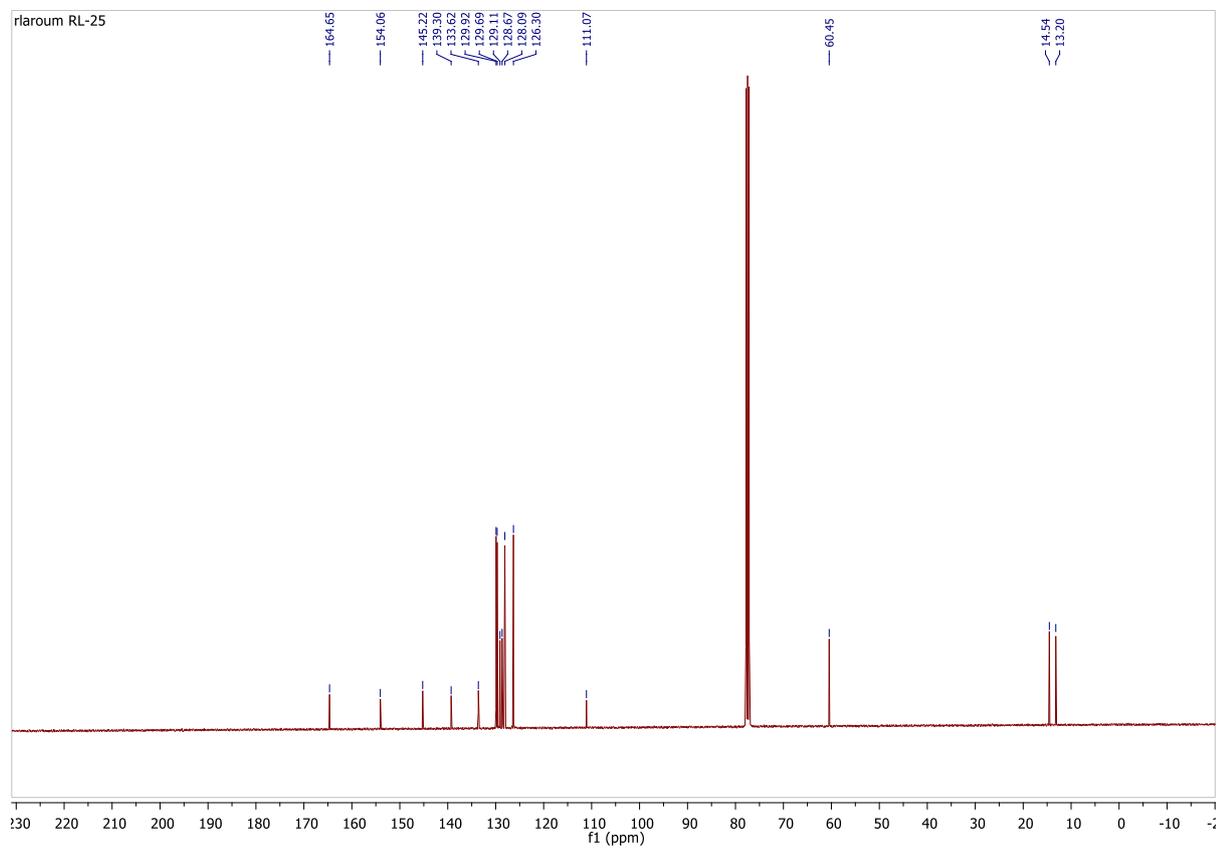
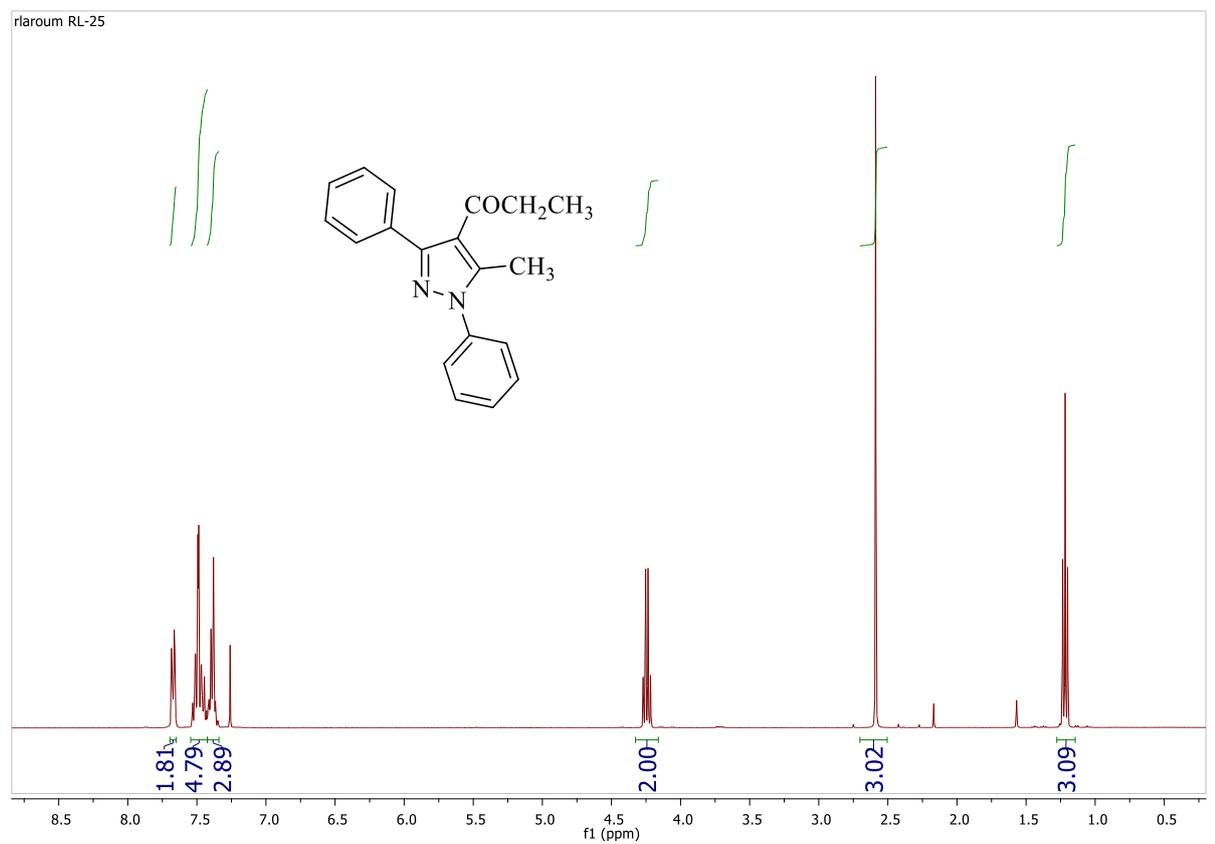


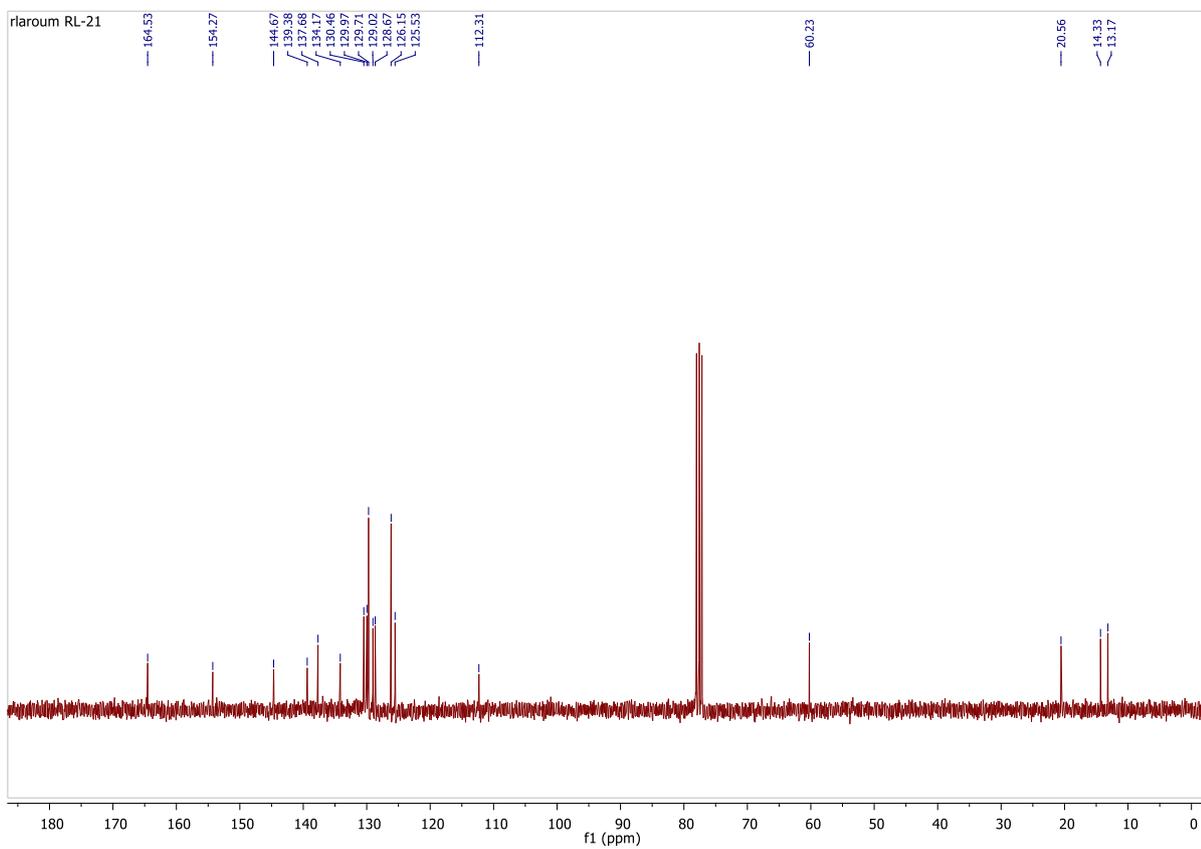
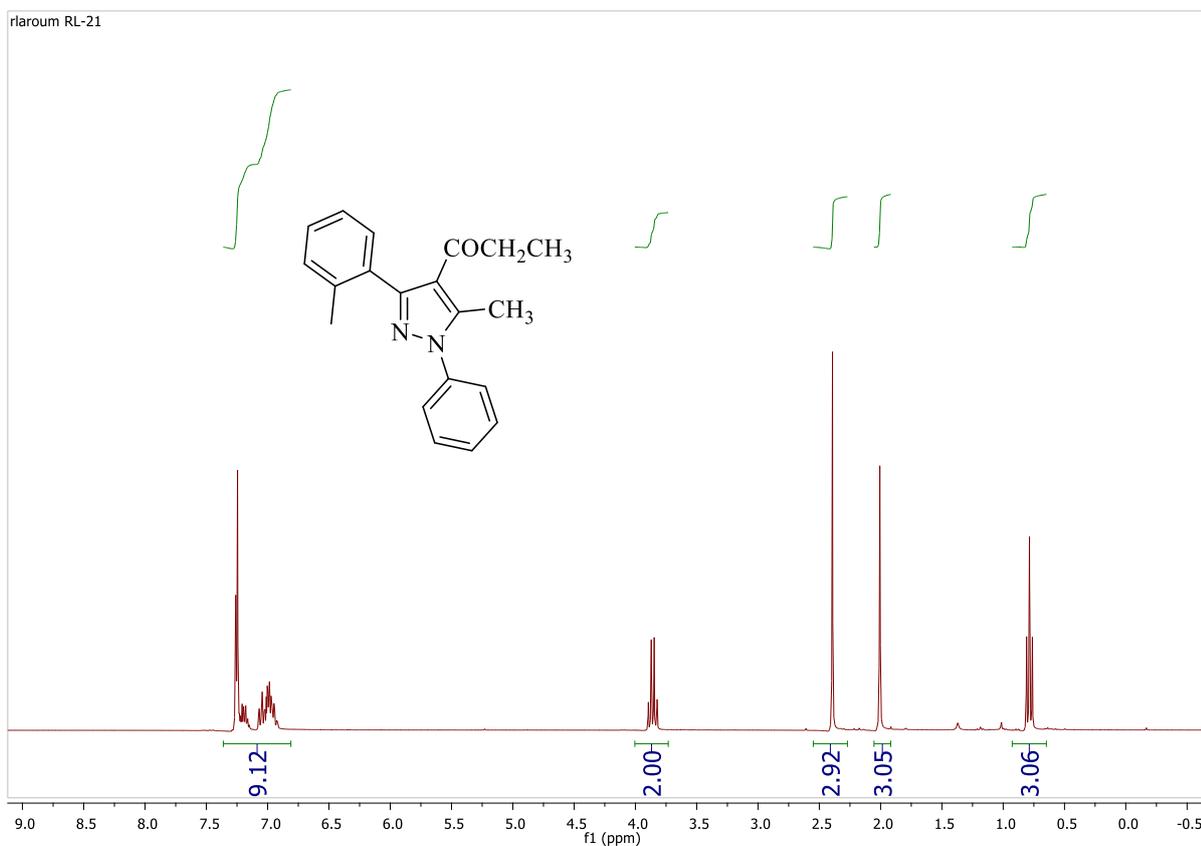
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 4n

Spectres ^1H et ^{13}C du composé 4d

Spectres ^1H et ^{13}C du composé 3a

Spectres ^1H et ^{13}C du composé 3b

Spectres ^1H et ^{13}C du composé 3o

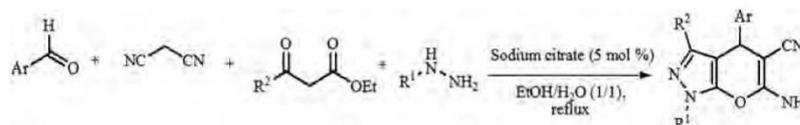
Spectres ^1H et ^{13}C du composé 3p

Study of the Catalytic Effect of Sodium Citrate on the Four-Component Synthesis of Pyrano[2,3-c]pyrazole Derivatives: An Eco-Friendly Method

Rima Laroum, Chaïma Boureghda, Amina Benhadid, Raouf Boulcina, Abdelmadjid Debache*

Laboratoire de synthèse de molécules d'intérêts biologiques, Université de Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie

ABSTRACT An efficient and clean protocol was developed for the convenient synthesis of pyrano[2,3-c]pyrazoles *via* a one-pot four-component reaction of commercially available aldehydes, malononitrile, ethyl acetoacetate (or ethyl benzoylacetate), and hydrazine hydrate (or phenylhydrazine). The reactions were conducted in aqueous EtOH in the presence of sodium citrate as a catalyst. A series of pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives were quickly obtained in excellent yields using this eco-friendly four-component one-pot reaction.



KEY WORDS Multicomponent reaction, One-pot reaction, Pyrano[2,3-c]pyrazole, Sodium citrate, Eco-friendly catalyst.

INTRODUCTION

Substituted pyrano[2,3-c]pyrazoles are important building blocks with rich bioactivity profile that includes anticancer,^[1] anti-inflammatory,^[2] antimicrobial,^[3] analgesic properties,^[4] Chk1 kinase inhibitory activity,^[5] and also as biodegradable agrochemicals.^[6] Potential biological activities and extensive synthetic utilities of pyranopyrazoles have led to their identification as a class of heterocyclic compounds, which has created considerable interest in the pharmaceutical industry and the diversified field of organic synthesis.^[7] Furthermore, they play a significant role as important synthetic intermediates.^[8]

As a result, several strategies have been developed for the synthesis of pyranopyrazoles from the earlier reported multistep protocols^[9,10] to multicomponent reactions.^[11,12] A three-component reaction of aromatic aldehydes, malononitrile, and substituted pyrazolin-5-ones in ethanol medium was reported using triethylamine as a catalyst.^[13] Recently, a four-component reaction of ethyl

acetoacetate, hydrazine hydrate, aldehydes, and malononitrile in the presence of (*S*)-proline under ultrasonic irradiation for the synthesis of functionalized 4*H*-pyrano[2,3-c]pyrazoles has been developed.^[14] Some other base catalysts have been used for this condensation.^[15]

In addition, some environmentally friendly four-component methods also have been developed by using catalysts such as *L*-proline,^[16] γ -alumina,^[17] amberlyst A21,^[18] triethylamine,^[19] and hexadecyl dimethyl benzyl ammonium chloride.^[20]

Recently, some other catalysts such as per-6-amino- β -cyclodextrin,^[21] basic ionic liquids,^[22] or piperidine^[23] were also used to achieve this transformation. Muramulla and Zhao^[24] reported the first organocatalytic methods for asymmetric synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles. An efficient four-component reaction of dimethyl acetylenedicarboxylate, hydrazine hydrate, malononitrile, and aromatic aldehydes for the synthesis of 2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-3-carboxylates in water has been also reported by Zonouz *et al.*^[25]

*Corresponding author: E-mail: a_debache@yahoo.fr

Published & Hosted by :

Journal Homepage :
www.connectjournals.com/ijhc

CONNECT
JournalsTM

©2017 Connect Journals

www.connectjournals.com

Natural products have been used as catalysts in various organic transformations because of their easy handling and the absence of toxicity.^[26]

As part of our research program to develop selective, efficient green methods, and catalysts in organic synthesis,^[27] we have been studying the catalytic effect of sodium citrate, an inexpensive, commercially available and environmentally friendly compound, for the synthesis of pyrano [2,3-*c*] pyrazoles, in a single step via four-component condensation involving aromatic aldehydes **1**, malononitrile **2**, ethyl acetoacetate **3a** (or ethyl benzoylacetate **3b**), and hydrazine hydrate **4a** (or phenylhydrazine **4b**) (Scheme 1).

RESULTS AND DISCUSSION

The optimization of the operating conditions was performed using the model reaction involving benzaldehyde **1a** (2 mmol), malononitrile **2** (2 mmol), ethyl acetoacetate **3a** (2 mmol), hydrazine hydrate **4a** (2 mmol), and sodium citrate (10 mol %) in solvent (5 ml) at different conditions (Scheme 1).

We began by studying the effect of the temperature. Some reactions were performed at different temperatures (Table 1, entries 1-3). The best results were obtained in refluxing water. We then looked at the effect of the solvent on this four-component condensation. The execution of the model reaction under solvent-free conditions at 80°C, under refluxing ethanol, acetonitrile, dichloromethane or in 50% aqueous ethanol (Table 1, entries 4-8). A higher yield of 76% was obtained when aqueous ethanol was used (Table 1, entry 6). The reaction carried out without catalyst gave a yield of only 26% (Table 1, entry 14).

To complete the optimization, the last tests were focused on the effect of the catalyst's amount on the product yield, by varying the amount of sodium citrate from 5 to 50 mol% under the above conditions (Table 1, entries 9-13). The results showed that 5 mol% of the catalyst was sufficient to obtain product **5a** an excellent yield of 80% (Table 1, entry 9).

Once the optimal conditions were determined, we explored the scope and limitations of the one-pot reaction involving different aromatic or heteroaromatic aldehydes **1** bearing different substituents, malononitrile **2**, β -ketoesters **3**, and hydrazines **4**. The results of the investigation involving the previous optimized conditions are presented in Table 2. In all cases, excellent yields with good selectivity were obtained.

A possible reaction mechanism of this four-component reaction is illustrated in Scheme 2. Based on the chemistry of pyranopyrazoles, it is reasonable to assume that the resulting product is obtained from the condensation

between two key intermediates **1** and **2**. The first pyrazolone intermediate **1** results from an initial condensation between ethyl acetoacetate and hydrazine hydrate, while the second is formed via a Knoevenagel reaction between aromatic aldehyde and malononitrile leading to an arylidene **2**. The formation of these two intermediates is made easy with the assistance of the catalyst. The Michael adduct **3** is obtained from condensation between intermediates **1** and **2**. Finally, intramolecular cyclization of adduct **3** leads after tautomerization, to the final target product **5**.

EXPERIMENTAL

Specified solvents and reagents were of reagent grade and used without further purification. ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded as solutions on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250.13 and 62.5 MHz, respectively, using TMS as internal standard and DMSO-*d*₆ as a solvent. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm), and coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Infrared (IR) spectra were obtained on potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu Fourier-transform IR (FT-IR)-8201 PC spectrometer. Melting points were determined in a capillary tube and are uncorrected.

General procedure for the synthesis of dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles: **5a-m**

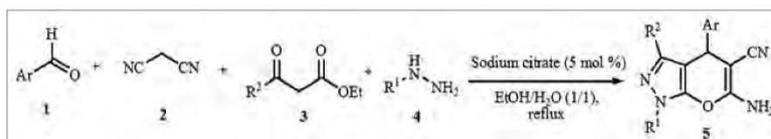
In a 50 ml flask equipped with a magnetic stirrer was charged with an equimolar amount of the following reagents: Aldehyde **1**, malononitrile **2**, ethyl acetoacetate **3** (or ethyl benzoylacetate), hydrazine hydrate **4** (or phenylhydrazine), and 5 mol % of sodium citrate (catalyst) in aqueous ethanol (1:1) (5 ml). The mixture was heated with continued stirring at reflux until the reaction was complete (followed by thin layer chromatography, eluent: ethyl acetate/*n*-hexane: 1/2).

After cooling, the reaction mixture was poured onto ice water and is stirred for 10-15 min; the obtained solid is then filtered and washed with cold water. Purification of the obtained products was carried out by crystallization from ethanol.

Data for selected products

6-amino-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile (**5a**)

IR (KBr, cm⁻¹): ν_{max} = 3367; 3170; 2191; 1647; 1600; 1396. ¹H NMP: 1.77(σ , 3H, XH₃); 4.44 (σ , 1H, XH); 6.64 (s, 2H, NH₂); 7.13-7.3 (m, 5H_{Ar}); 11.98 (s, 1H, NH). ¹³C NMR: 8.33 (CH₃); 35.02 (C4); 56.03 (C-CN); 95.94 (C-pyran); 119.36 (CN); 125.13 (C4'); 125.96 (C3', C5'); 126.76 (C2', C6'); 134.08 (C1'); 142.69 (C3); 153.34 (C-O); 159.36 (C-NH₂).



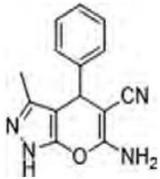
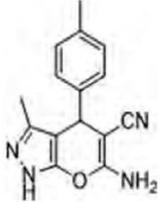
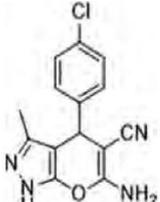
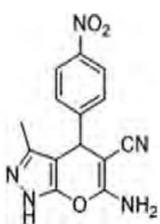
Scheme 1: Synthesis of pyrano[2,3-*c*]pyrazoles catalyzed by sodium citrate

Rima Laroum *et al.***Table 1: Optimization of reaction conditions^a**

Entry	Solvent	Catalyst (mol %)	Time (h)	Temperature (°C)	Yield ^b (%)
1	H ₂ O	10	3	Ambient	53
2	H ₂ O	10	1	50	40
3	H ₂ O	10	1	Reflux	70
4	-	10	1	80	60
5	EtOH	10	1	Reflux	39
6	EtOH/H ₂ O	10	1	Reflux	76
7	CH ₂ Cl ₂	10	1	Reflux	-
8	CH ₃ CN	10	1	Reflux	-
9	EtOH/H ₂ O	5	1	Reflux	80
10	EtOH/H ₂ O	15	1	Reflux	69
11	EtOH/H ₂ O	20	1	Reflux	76
12	EtOH/H ₂ O	30	1	Reflux	76
13	EtOH/H ₂ O	50	1	Reflux	73
14	EtOH/H ₂ O	0	1	Reflux	26

^aReaction conditions: Benzaldehyde **1a** (2 mmol), malononitrile **2** (2 mmol), ethyl acetoacetate **3a** (2 mmol), hydrazine hydrate (2 mmol), and sodium citrate (5-50 mol %), ^bisolated yields (Part of **Table 1**)

Table 2: Synthesis of dihydropyrano[2,3-c] pyrazoles catalyzed by sodium citrate

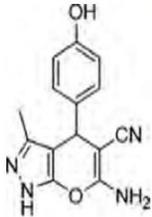
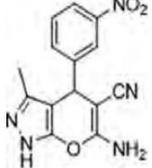
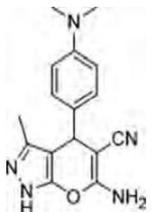
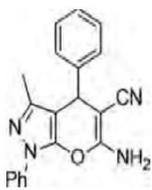
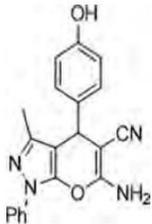
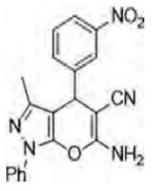
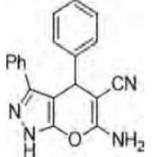
Compound	Structure	Time (h)	Yield (%)	M.p. (°C)	
				Measured	Reported
5a		1	80	246-248	242-244 ^[28]
5b		2	62	200-202	196-198 ^[22a]
5c		2	73	236-238	233-235 ^[28]
5d		2	81	250-252	249-252 ^[28]

(Contd...)

297



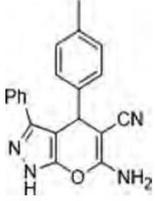
Table 2: (Continued)

Compound	Structure	Time (h)	Yield (%)	M.p. (°C)	
				Measured	Reported
5e		2	71	225-227	224-226 ^[22a]
5f		2	82	235-236	232-234 ^[22a]
5g		3	84	214-216	218-220 ^[27]
5h		2	84	162-164	167-169 ^[29]
5i		3	87	214-216	210-212 ^[30]
5j		2	94	202-204	190-191 ^[30]
5k		1.5	50	>270	268-270 ^[31]

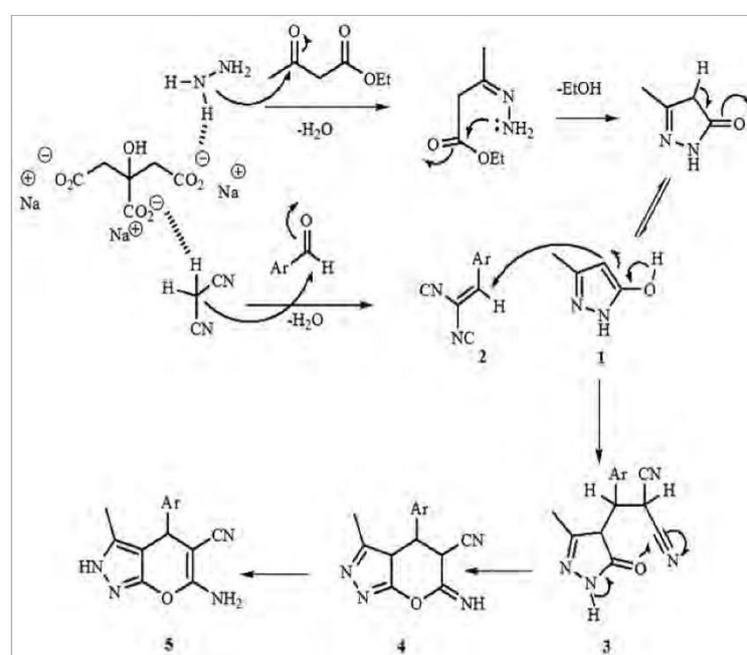
(Contd...)

Rima Laroum *et al.*

Table 2: (Continued)

Compound	Structure	Time (h)	Yield (%)	M.p. (°C)	
				Measured	Reported
5l		3	56	268-270	268-270 ^[31]
5m		1	72	254-256	254-256 ^[31]

^aReaction conditions: Aldehydes **1** (2 mmol), malononitrile **2** (2 mmol), ethyl acetoacetate **3a** (or ethyl benzoylacetate **3b**) (2 mmol), hydrazine hydrate **4a** (or phenylhydrazine **4b**) (2 mmol), and sodium citrate (5 mol %) in aqueous ethanol (5 ml) at reflux, ^bisolated yields



Scheme 2: Plausible mechanism of pyrano[2,3-c]pyrazoles synthesis

6-amino-3-methyl-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**5b**)

IR (KBr, cm^{-1}): ν_{max} = 3406; 3193; 2191; 1643; 1604; 1392. ¹H NMR: 1.68 (s, 3H, CH₃); 2.24 (s, 3H, CH₃); 4.35 (s, 1H, CH); 6.64 (s, 2H, NH₂); 7.18 (m, 4H_{Ar}); 11.80 (s, 1H, NH). ¹³C NMR: 9.9 (CH₃); 20.84 (CH₃-Ar); 36.26 (C4); 58.99 (C-CN); 98.03 (C-pyran); 120.14 (CN); 121.58 (C4'); 128.05 (C3', C5'); 129.61 (C2', C6'); 136.73 (C1'); 141.5 (C3); 155.82 (C-O); 161.59 (C-NH₂).

CONCLUSION

We have developed a new, highly efficient process for the synthesis of dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles by a four-component reaction with aromatic aldehydes, malononitrile,

ethyl acetoacetate (or ethyl benzoylacetate), and hydrazine hydrate (or phenylhydrazine) catalyzed by sodium citrate as an eco-friendly and inexpensive catalyst, commercially available, easy to handle. The significant advantages of this procedure are higher yields, quicker reactions, and a convenient and simple method.

REFERENCES

- [1] Wang, J.L., Liu, D., Zheng, Z.J., Shan, S., Han, X., Srinivasula, S.M., Croce, C.M., Alnemri, E.S., Huang, Z. Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells, *Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A.*, **2000**, *97*, 7124–7129.
- [2] Zaki, M.E.A., Soliman, H.A., Hiekal, H.A., Rashad, A.E. Pyrazolopyranopyrimidines as a class of



- anti-inflammatory agents, *Z. Naturforsch.*, **2006**, *C61*, 1–5.
- [3] El-Tamany, E.S., El-Shahed, F.A., Mohamed, B.H. Synthesis and biological activity of some pyrazole derivatives, *J. Serb. Chem. Soc.*, **1999**, *64*, 9–18.
- [4] Kuo, S.C., Huang, L.J., Nakamura, H. Studies on heterocyclic compounds. 6. Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities of 3,4-dimethylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-one derivatives, *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 539–544.
- [5] Foloppe, N., Fisher, L.M., Howes, R., Potter, A., Robertson, A.G.S., Surgenor, A.E. Identification of chemically diverse Chk1 inhibitors by receptor-based virtual screening, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, *14*, 4792–4802.
- [6] (a) Junek, H., Aigner, H. Synthesen mit Nitrilen, XXXV. Reaktionen von tetracyanäthylen mit heterocyclen, *Chem. Ber.*, **1973**, *106*, 914; (b) Wamhoff, H.; Kroth, E.; Strauch, K. Dihalogentriphenylphosphorane in der heterocyclensynthese. XXVII: Heterokondensierte 1, 2, 4-triazolo [1, 5-c] pyrimidine aus enamionitrilen via O-ethylformimide, *Synthesis*, **1993**, *11*, 1129.
- [7] (a) Desai, N.C., Rajpara, K.M., Joshi, V.V. Synthesis of pyrazole encompassing 2-pyridone derivatives as antibacterial agents, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 2714–2717; (b) Kupcewicz, B., Sobiesiak, K., Malinowska, K., Koprowska, K., Cysz, M., Keppler, B., Budzisz, E. Copper(II) complexes with derivatives of pyrazole as potential antioxidant enzyme mimics, *Med. Chem. Res.*, **2013**, *22*, 2395–2402; (c) Martins, D.R., Pazini, F., Alves, V.D., de Moura, S.S., Liao, L.M., de Magalhaes, M.T.Q., Valadares, M.C., Andrade, C.H., Menegatti, R., Rocha, M.L. Synthesis, docking studies, pharmacological activity and toxicity of a novel pyrazole derivative (LQFM 021)-possible effects on phosphodiesterase, *Chem. Pharm. Bull.*, **2013**, *61*, 524–531; (d) Purohit, M.K., Scovell, I., Neschadim, A., Katsman, Y., Branch, D.R., Kotra, L.P. Disulfide linked pyrazole derivatives inhibit phagocytosis of opsonized blood cells, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 2324–2327.
- [8] Stachulski, A.V., Berry, N.G., Low, A.C.L., Moores, S.L., Row, E., Warhurst, D.C., Adagu, I.S., Rossignol, J.F.J. Identification of is flavone derivatives as effective anticryptosporidial agents *in vitro* and *in vivo*, *Med. Chem.*, **2006**, *49*, 1450.
- [9] (a) Ramon, D.J., Yus, M. Asymmetric multicomponent reactions (AMCRs): The new frontier, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, *44*, 1602; (b) Zhu, J. Recent developments in the isonitrile-based multicomponent synthesis of heterocycles, *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *7*, 1133; (c) Ugi, I., Domling, A., Werner, B. Since 1995 the new chemistry of multicomponent reactions and their libraries, including their heterocyclic chemistry, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, *37*, 647; (d) Bienayme, H., Hulme, C., Odon, G., Schmitt, P. Maximizing synthetic efficiency: Multi-component transformations lead the way, *Chem. Eur. J.*, **2000**, *6*, 3321.
- [10] (a) Chebanov, V.A., Muravyova, E.A., Desenko, S.M., Musatov, V.I., Knyazeva, I.V., Shishkina, S.V., Shishkin, O.V., Kappe, C.O. Microwave-assisted three-component synthesis of 7-aryl-2-alkylthio-4, 7-dihydro-1, 2, 4-triazolo [1, 5-a]-pyrimidine-6-carboxamides and their selective reduction, *J. Comb. Chem.*, **2006**, *8*, 427; (b) Dondoni, A., Massi, A., Sabbatini, S., Bertolasi, V. Three-component biginelli cyclocondensation reaction using c-glycosylated substrates. Preparation of a collection of dihydropyrimidinone glycoconjugates and the synthesis of c-glycosylated monastrol analogues, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 6979; (c) Rashinkar, G., Salunkhe, R. Ferrocene labelled supported ionic liquid phase (SILP) containing organocatalytic anion for multi-component synthesis, *J. Mol. Catal. A Chem.*, **2010**, *316*, 146; (d) Srihari, P., Singh, V.K., Bhunia, D.C., Yadav, J.S. One-pot three-component coupling reaction: Solvent-free synthesis of novel 3-substituted indoles catalyzed by PMA-SiO₂, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, 3763.
- [11] (a) Muramulla, S., Zhao, C.G. A new catalytic mode of the modularly designed organ catalysts (MDOs): Enantioselective synthesis of dihydropyrano[2,3-c] pyrazoles, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52*, 3905–3908; (b) Parmar, N.J., Barad, H.A., Pansuriya, B.R., Talpada, N.P. A highly efficient, rapid one-pot synthesis of some new heteroaryl pyrano [2, 3-c] pyrazoles in ionic liquid under microwave-irradiation, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 8064–8070.
- [12] (a) Sheibani, H., Babaie, M. Three-component reaction to form 1, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazol-5-yl cyanides, *Synth. Commun.*, **2010**, *40*, 257–265; (b) Karimi-Jaberi, Z., ReyazoShams, M.M. Trichloroacetic acid as a solid heterogeneous catalyst for the rapid synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles under solvent-free conditions, *Heterocycl. Commun.*, **2011**, *17*, 177–179; (c) Azarifar, D., Nejat-Yami, R., Sameri, F., Akrami, Z. Ultrasonic-promoted one-pot synthesis of 4H-chromenes, pyrano [2, 3-d] pyrimidines, and 4H-pyrano [2, 3-c] pyrazoles, *Lett. Org. Chem.*, **2012**, *9*, 435–439; (d) Kumar, G.S., Kurumurthy, C., Veeraswamy, B., Rao, P.S., Rao, P.S., Narsaiah, B. Synthetic developments in functionalized pyrano [2, 3-c] pyrazoles, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2013**, *45*, 429–436.
- [13] Sharanin, Y.A., Sharanina, L.G., Puzanova, V.V.Z. Cyclization reactions of nitriles 7. Synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-5-cyano-1H, 4H-pyrazolo[3, 4-B] pyrans, *Org. Khim.*, **1983**, *19*, 2609.
- [14] Khoobi, M., Ghanoni, F., Nadri, H., Moradi, A., Hamedani, M.P., Moghadam, F.H., Emami, S., Vosoughi, M., Zadmar, R., Foroumadi, A., Shafiee, A. New tetracyclic tacrine containing pyrano[2,3-c]pyrazole: Efficient synthesis, biological assessment and docking simulation study, *Eur. J. Med. Chem.*, **2015**, *89*, 296–303.
- [15] (a) Al-Matar, H.M., Khalil, K.D., Adam, A.Y., Elnagdi, M.H. Green one pot solvent-free synthesis of pyrano [2, 3-c]-pyrazoles and pyrazolo [1, 5-a] pyrimidines, *Molecules*, **2010**, *15*, 6619–6629. (b) Litvinov, Y.M., Shestopalov, A.A., Rodinovskyaya, L.A., Shestopalov, A.M. New convenient four-component synthesis of 6-amino-2,4-dihydropyrano[2,3-c] pyrazol-5-carbonitriles and one-pot synthesis of 6'-aminospiro[(3H)-indol-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazol]- (1H)-2-on-5'-carbonitriles, *J. Comb. Chem.*, **2009**, *11*, 914–919. (c) Lehman, F., Holm, M., Laufer, S. Three-component combinatorial synthesis of novel dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles, *J. Comb. Chem.*,

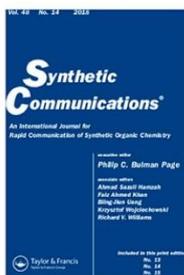
Rima Laroum *et al.*

- 2008, 10, 364–367. (d) Peng, Y., Song, G., Dou, R. Surface cleaning under combined microwave and ultrasound irradiation: Flash synthesis of 4 H-pyrano [2, 3-c] pyrazoles in aqueous media, *Green Chem.*, **2006**, 8, 573–575.
- [16] (a) Khurana, J.M., Nand, B., Kumar, S. Rapid synthesis of polyfunctionalized pyrano [2, 3-c] pyrazoles via multicomponent condensation in room-temperature ionic liquids, *Synth. Commun.*, **2011**, 41, 405–410; (b) Mecadon, H., Rohman, M.R., Kharbangar, I., Laloo, B.M., Kharkongor, I., Rajbangshi, M., Myrboh, B. L-proline as an efficient catalyst for the multi-component synthesis of 6-amino-4-alkyl/aryl-3-methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles in water, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 3228–3231.
- [17] Mecadon, H., Rohman, M.R., Rajbangshi, M., Myrboh, B. γ -alumina as a recyclable catalyst for the four-component synthesis of 6-amino-4-alkyl/aryl-3-methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles in aqueous medium, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2523–2525.
- [18] Bihani, M., Bora, P.P., Bez, G., Askari, H. Amberlyst A21 catalyzed chromatography-free method for multicomponent synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles in ethanol, *ACS Sustain. Chem. Eng.*, **2013**, 1, 440–447.
- [19] Litvinov, Y.M., Rodinovskaya, L.A., Shestopalov, A.M. A new convenient four-component synthesis of 6-amino-2H, 4H-pyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles and one-pot synthesis of 6'-amino-5-cyano-1, 2-dihydrospiro-[(3H)-indole-3, 4'-(4'H)-pyrano [2, 3-c] pyrazol]-2-ones, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.*, **2008**, 58, 2362–2368.
- [20] Ablajan, K., Wang, L.J., Tuoheti, A., Kelimu, Y. An efficient four-component, one-pot synthesis of 6-amino-4-Aryl-3-Methyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitriles under phase-transfer catalyst, *Lett. Org. Chem.*, **2012**, 9, 639–643.
- [21] Kanagaraj, K., Pitchumani, K. Solvent-free multicomponent synthesis of pyranopyrazoles: Per-6-amino- β -cyclodextrin as a remarkable catalyst and host, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, 51, 3312–3316.
- [22] (a) Khurana, J.M., Chaudhary, A. Efficient and green synthesis of 4 H-pyrans and 4 H-pyrano [2, 3-c] pyrazoles catalyzed by task-specific ionic liquid [bmim] OH under solvent-free conditions, *Green Chem. Lett. Rev.*, **2012**, 5, 633–638; (b) Li, X.J., Guo, H.Y. One-pot synthesis of 1, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles catalyzed by basic ionic liquids, *Chin. J. Org. Chem.*, **2012**, 32, 127–132.
- [23] Vasuki, G., Kumaravel, K. Rapid four-component reactions in water: Synthesis of pyranopyrazoles, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 5636–5638.
- [24] Gogoi, S., Zhao, C.G. Organocatalyzed enantioselective synthesis of 6-amino-5-cyanodihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 2252–2255.
- [25] Zonouz, A.M., Eskandari, I., Khavasi, H.R. A green and convenient approach for the synthesis of methyl 6-amino-5-cyano-4-aryl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-3-carboxylates via a one-pot, multi-component reaction in water, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, 53, 5519–5522.
- [26] (a) Patil, S., Jadhava, D.D., Deshmukhb, M.B. Natural acid catalyzed multi-component reaction as a green approach, *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2011**, 3, 203–208. (b) Ramu, E., Kotra, V., Bansal, N., Varala, R., Adapa, S.R. Rasāyan, J. Green approach for the efficient synthesis of biginelli compounds promoted by citric acid under solvent-free conditions, *J. Chem.*, **2008**, 1, 188–194. (c) Nazeruddin, G.M., Shaikh, Y.I. Tamarind juice catalyzed one pot synthesis of dihydropyrimidinone and thione under ultrasound irradiation at ambient conditions: A green approach, *Der Pharm. Sin.*, **2014**, 5, 64–68. (d) Zheng, J., Li, Y.Q. One-pot synthesis of tetrahydrobenzo [b]pyran and dihydropyrano [c] chromene derivatives in aqueous media by using trisodium citrate as a green catalyst, *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2011**, 3, 381–388.
- [27] (a) Debache, A., Ghalem, W., Boulcina, R., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B. An efficient one-step synthesis of 1, 4-dihydropyridines via a triphenylphosphine-catalyzed three-component hantzsch reaction under mild conditions, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, 50, 5248–5250. (b) Ghalem, W., Sedrati, R.H., Benloucif, N., Berrée, F., Boumoud, B., Debache, A. Triphenylphosphine-catalyzed one-pot three component synthesis of tetrahydrobenzo [b] Pyrans in aqueous medium, *Lett. Org. Chem.*, **2013**, 10, 150–154. (c) Amine-Khodja, I., Ghalem, W., Dehimat, Z., Boulcina, R., Carboni, B., Debache, A. Solvent-free synthesis of dihydropyridines and acridinediones via a salicylic acid-catalyzed hantzsch multicomponent reaction, *Synth. Commun.*, **2014**, 44, 959–967. (d) Amine-Khodja, I., Boulcina, R., Debache, A. Novel one-pot synthesis of 3, 4-dihydropyrimidin-2 (1H)-ones and 3, 4, 7, 8-tetrahydroquinazoline-2, 5-diones using pyridinium p-toluenesulfonate as catalyst, *Lett. Org. Chem.*, **2015**, 12, 77–84.
- [28] Moeinpour, F., Khojastehnezhad, A. Cesium carbonate supported on hydroxyapatite coated Ni_{0.5}Zn_{0.5}Fe₂O₄ magnetic nanoparticles as an efficient and green catalyst for the synthesis of pyrano [2, 3-c] pyrazole, *Chin. Chem. Lett.*, **2015**, 26, 575–579.
- [29] Saha, M., Pal, A.K. Palladium (0) nanoparticles: A novel and reusable catalyst for the synthesis of various pyran derivatives, *Adv. Nanopart.*, **2012**, 1, 61–70.
- [30] Jin, T.S., Zhao, R.Q., Li, T.S. An one-pot three-component process for the synthesis of 6-amino-4-aryl-5-cyano-3-methyl-1-phenyl-1, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles in aqueous media, *Arxivoc*, **2006**, 11, 176–182.
- [31] Zou, Y., Hu, Y., Liu, H., Shi, D.Q. An efficient and green synthesis of 6-amino-3-phenyl-4-aryl-1, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitrile derivatives under ultrasound irradiation in aqueous medium, *J. Heterocycl. Chem.*, **2013**, 50, 1174–1179.

Received: 17 Jun 2017, Accepted: 18 Aug 2017

301





Synthetic Communications

An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry



ISSN: 0039-7911 (Print) 1532-2432 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/lcyc20>

New eco-friendly procedure for the synthesis of 4-arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-ones catalyzed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) in aqueous medium

Rima Laroum & Abdelmadjid Debache

To cite this article: Rima Laroum & Abdelmadjid Debache (2018) New eco-friendly procedure for the synthesis of 4-arylmethylene-isoxazol-5(4*H*)-ones catalyzed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) in aqueous medium, *Synthetic Communications*, 48:14, 1876-1882, DOI: 10.1080/00397911.2018.1473440

To link to this article: <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1473440>

 View supplementary material [↗](#)

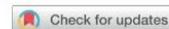
 Published online: 18 Jun 2018.

 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 7

 View Crossmark data [↗](#)

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=lcyc20>



New eco-friendly procedure for the synthesis of 4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones catalyzed by pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS) in aqueous medium

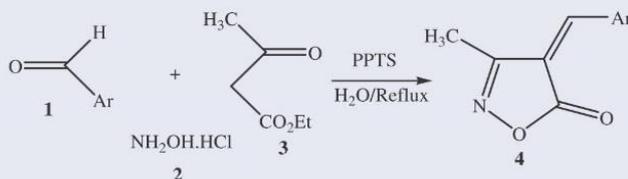
Rima Laroum and Abdelmadjid Debache

Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Université de Constantine 1, Constantine, Algérie

ABSTRACT

In this work we describe a new, highly efficient method for the synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-one derivatives by a three-component reaction between aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate, and hydroxylamine hydrochloride under the influence of PPTS as a low-toxicity, inexpensive, commercially available and easy to handle catalyst. The advantages of this procedure are good yields, short reaction times, simplicity of implementation, and respect of the environment.

GRAPHICAL ABSTRACT



ARTICLE HISTORY

Received 12 January 2018

KEYWORDS

Aqueous media; eco-friendly method; 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones; PPTS; three-component reaction

Introduction

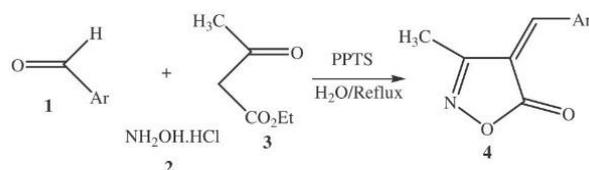
The isoxazolone derivatives possess very interesting biological and pharmacological properties. They are anti-prostate tumor^[1] and antimicrobial,^[2] inhibitors of the factorization of tumor necrosis alpha (TNF- α),^[3] potent inhibitors of PTP1B,^[4] and hormone-sensitive lipase.^[5] These compounds are used for the treatment of cerebrovascular disorders and as muscle relaxants.^[6] They are also used in agriculture as herbicides, plant growth regulators,^[7] and fungicides.^[8] Otherwise, the isoxazolone unit has also been used as the basis for the design and construction of merocyanine dyes with applications in optical recording and nonlinear optical research.^[9]

On the other hand the 4-arylmethyleneisoxazol-5(4H)-ones are very useful synthesis intermediates of various heterocycles such as pyridopyrimidines,^[10] imidazoles,^[11]

CONTACT Abdelmadjid Debache  a_debache@yahoo.fr  Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Université de Constantine 1, Constantine, Algérie.

 Supplemental data for this article can be accessed on the publisher's website.

© 2018 Taylor & Francis



Scheme 1. PPTS-catalyzed 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones synthesis.

1,3-oxazin-6-ones,^[12] and quinolines.^[13] They also undergo various chemical transformations^[14] such as N-methylation, alkylation, epoxidation, reduction, reduction/bromination, reduction/hydroxylation, Reformatsky reaction, and addition of organomagnesiens. Some cycloaddition reactions are also described and provide access to several poly-cycles types.^[15]

Therefore, 4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones have interested the organic chemists and the review of the literature shows two main methods for the synthesis of these heterocycles. Carried out in two successive stages, the conventional process consists firstly of a reaction between ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride to give the 3-methyl-isoxazole-5(4H)-one followed, in a second step, by a Knoevenagel condensation type with aromatic aldehydes.^[16] The recent method is a one-pot three-component reaction between aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride. Catalyzed by the pyridine at reflux of ethanol, it has been reported for the first time in 2008 by Zhang et al.,^[17] and now in the literature, we note the successful use of several catalysts and techniques^[18] such as sodium silicate,^[19] boric acid,^[20] DOWEX® 50WX4/H₂O,^[21] sodium benzoate,^[22] NaH₂PO₄,^[23] sulfuric acid-modified Mesolite,^[24] sodium acetate under visible light,^[25] imidazole under ultrasonic irradiation^[26] and Fe₂O₃, Clinoptilolite and H₃PW₁₂O₄₀ under microwave irradiation.^[27] Some environmentally friendly catalysts such as tartaric acid,^[28] sodium tetraborate,^[29] sodium ascorbate,^[30] citric acid^[31] and sodium saccharin^[32] were reported. The same reaction without catalyst in aqueous medium was also successfully performed.^[33]

With a melting point of 120 °C, PPTS is an ionic complex which can be assimilated to an ionic liquid. It has been used as a catalyst in various chemical transformations such as Fisher's esterification,^[34] the acetalization of α,β -unsaturated aldehydes,^[35] and as a mild and efficient catalyst for the regioselective tetrahydropyranylation of indazole derivatives.^[36]

For our part we have previously used PPTS as an efficient catalyst in the synthesis of 2-amino-4H-pyran,^[37] 1,4-benzoxazine derivatives,^[38] 3,4-dihydropyrimidinones, and tetrahydroquinazoline-2,5-diones.^[39]

Here, we report its use in the synthesis of 4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones by the reaction between aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride, in an aqueous medium (Scheme 1). This is an environmentally friendly method.

Results and discussion

The selected model, an equimolar mixture of 4-hydroxybenzaldehyde, ethyl acetoacetate, hydroxylamine chloride, and PPTS (10 mol%), was subjected to various solvents and temperatures such as H₂O at room temperature and reflux, EtOH, EtOH/H₂O (1/1),

CH_2Cl_2 , and CH_3CN at reflux. The results are summarized in Table 1 (Entries 1–7). We note that the best result has been obtained in refluxing H_2O . The reaction in water without catalyst was found more effective than the reaction without solvent and in the presence of the catalyst (Table 1, entries 8 and 1). This is probably due to a better solvation of the different reagents and a larger contact area. In addition, the water is a polar solvent and the temperature is higher for the entry 8 and these conditions facilitate this procedure. The combination of the effect of H_2O and the catalyst makes the method more efficient (Table 1, entry 9).

In a second step, and in order to determine the optimum amount of catalyst, we worked with increasing amounts of 0, 5, 15, 20, 30, and 50 mol% in refluxing H_2O (Table 1, entries 8–13). The best yield of 80% was observed with 5 and 10 mol%. Therefore, the optimum conditions of the PPTS catalyzed 3-substituted-4-aryl-methylene-isoxazol-5(4*H*)-ones synthesis are 5 mol% of catalyst in refluxing H_2O .

The optimum conditions are applied to a variety of differently substituted aldehydes. The results obtained are summarized in Table 2. We notice that whatever the nature of the substituent and its position yields remain moderate to very good and vary between 50 and 80% (Table 2, entries 1–8): The best result is obtained with 4-hydroxybenzaldehyde (80%) while the worst with 3-methoxybenzaldehyde (50%). Moreover, it is observed that the heteroaromatic aldehyde (Table 2, entry 9) leads to a good yield of 63%.

In Scheme 2, we suggest a plausible mechanism for the formation of 4-aryl-methylene-isoxazol-5(4*H*)-ones (4). The first step is a condensation reaction between the

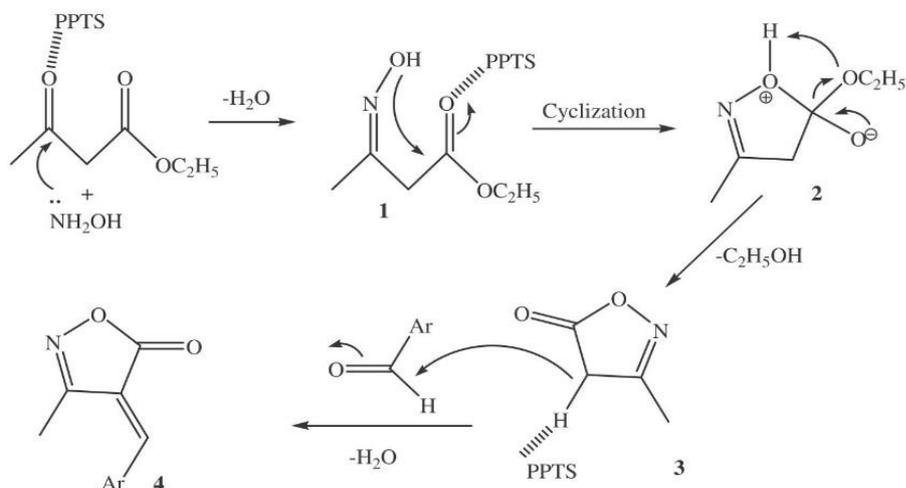
Table 1. Optimization of reaction conditions.

Entry	Solvent	Catalyst (mol%)	Time (h)	Temp. (°C)	Yield (%)
1	–	10	1	80 °C	42
2	H_2O	10	24	r.t	79
3	H_2O	10	1	Reflux	80
4	EtOH	10	3	Reflux	Traces
5	EtOH/ H_2O	10	4	Reflux	40
6	CH_2Cl_2	10	1	Reflux	–
7	CH_3CN	10	1	Reflux	Traces
8	H_2O	0	1	Reflux	63
9	H_2O	5	1	Reflux	80
10	H_2O	15	1	Reflux	69
11	H_2O	20	1	Reflux	76
12	H_2O	30	1	Reflux	76
13	H_2O	50	1	Reflux	73

Table 2. PPTS-catalyzed 3-methyl-4-aryl-methylene-isoxazol-5(4*H*)-ones synthesis (4a-i).

Entry	Ar	Product ^a	Time (h)	Yield ^b
1	C_6H_5	4a	3	64
2	4-Me C_6H_4	4b	2	62
3	4-Cl C_6H_4	4c	3	60
4	4-MeOC $_6\text{H}_4$	4d	1	65
5	4-HOC $_6\text{H}_4$	4e	0.5	80
6	2-MeOC $_6\text{H}_4$	4f	1	72
7	(Me) $_2\text{NC}_6\text{H}_4$	4g	0.5	70
8	3-MeOC $_6\text{H}_4$	4h	3	50
9	2-Thienyl	4i	1	63

^aConditions: 1 mmol of the aldehyde, 1 mmol of hydroxylamine hydrochloride, 1 mmol of ethyl acetoacetate and 5 mol% of PPTS in 5 ml of water at reflux. ^bIsolated yields of pure products.



Scheme 2. Mechanism of formation of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones catalyzed by PPTS.

hydroxylamine and the carbonyl function of ethyl acetoacetate leading to an oxime (intermediate **1**). The second step is an intramolecular cyclization (intermediate **2**) followed by the loss of an EtOH molecule to give 3-methyl-isoxazole-5(4H)-one (intermediate **3**). A Knoevenagel condensation type of intermediate **3** and aromatic aldehydes leads to the final products (**4**). All the steps were facilitated by the presence of PPTS.

Conclusions

We describe here a new, efficient process for the synthesis of 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones by a three-component reaction between aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate, and hydroxylamine hydrochloride catalyzed by PPTS as a benign catalyst, commercially available, inexpensive, and easy to handle. The essential advantages of this method are simplicity of use, good yields, short reaction times and the use of non-toxic solvent. It is an environmentally friendly process.

Experimental

The chemicals and solvents of grade “for synthesis” have been purchased from Aldrich (USA) and Alfa Aesar (Germany) and used without further purification. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded as solutions in DMSO- d_6 on a BRUKER ADVANCE DPX spectrometer at 250.13 and 62.5 MHz respectively, using TMS as an internal reference. Chemical shifts are expressed in parts per million (*ppm*) and the coupling constants (*J*) in Hertz (*Hz*). IR spectra were obtained on potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer, ν_{max} are given in cm^{-1} . The melting points were determined in a Kofler apparatus and were not corrected.

General procedure for 3-methyl-4-arylmethylene-isoxazol-5(4H)-ones synthesis (4a-k)

1 mmol of the aldehyde, 1 mmol of hydroxylamine hydrochloride, 1 mmol of ethyl acetoacetate and 5 mol% of PPTS are mixed in a 25 ml flask equipped with a magnetic stirrer. The mixture is refluxed in 5 ml of water for the time required (Table 2), followed by TLC. When the reaction is judged to be finished, the mixture is gradually poured into ice-cold water. The stirring is maintained for a few minutes and the obtained solid is filtered and purified by crystallization from ethanol.

Spectral data for selected products

4-(4-Methylbenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one 4b

M.p.: 148–150 °C; lit.^[14] 140–142 °C; ¹H NMR: 2.3 (s, 3H, CH₃), 2.5 (s, 3H, CH₃), 7.5 (s, 1H, CH=C), 7.3 (d, 2H, J = 8.2), 8.3 (d, 2H, J = 8.2). ¹³C NMR: 11(CH₃), 22 (CH₃-Ar), 128, 130, 140, 150 (CH=C), 162 (C=N), 169 (C=O). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 771, 1122, 1512, 1631, 1735, 2923.

4-(4-Methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one 4d

M.p.: 178–180 °C; lit.^[23] 175–177; ¹H NMR: 2.35 (s, 3H, CH₃), 3.95 (s, 3H, OCH₃), 7.01 (d, 2H, J = 7.5), 7.38 (s, 1H, CH=C), 8.44 (d, 2H, J = 7.5). ¹³C NMR: 11.72 (CH₃), 55.79 (OCH₃), 114.72, 125.87, 137.06, 137.21, 149.56, 163.78 (C=N), 164.69 (C=O). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 813, 1218, 1550, 1593, 1720, 2935.

4-(3-Methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one 4i

M.p.: 130–132 °C; ¹H NMR: 3.11 (s, 3H, CH₃), 3.80 (s, 3H, O-CH₃), 7.10 (t, 1H, J = 6.25), 7.4 (t, 1H, J = 6.25), 7.70 (d, 1H, J = 5), 7.60 (s, 1H, CH=C), 8.20 (s, 1H). ¹³C NMR: 11 (CH₃), 55 (CH₃-O), 113.5, 120, 120.6, 150, 160.5 (C-OCH₃), 163.2 (C-CH₃), 169.2 (C=O). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 813, 1218, 1550, 1593, 1720, 2935. HRMS (MS-ESI, m/z): [M + H]⁺ calculated for (C₁₂H₁₂NO₃) 218.08117, found 218.0812.

Funding

The study received financial support from the Algerian MESRS (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique).

References

- [1] Ishioka, T.; Tanatani, A.; Nagasawa, K.; Hashimoto, Y. Anti-Androgens with Full Antagonistic Activity toward Human Prostate Tumor LNCaP Cells with Mutated Androgen Receptor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 2655–2658. DOI:10.1016/S0960-894X(03)00575-4.
- [2] Mazimba, O.; Wale, K.; Loeto, D.; Kwape, T. Antioxidant and Antimicrobial Studies on Fused-Ring Pyrazolones and Isoxazolones. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 6564–6569. DOI:10.1016/j.bmc.2014.10.015.

- [3] Laughlin, S. K.; Clark, M. P.; Djung, J. F.; Golebiowski, A.; Brugel, T. A.; Sabat, M.; Bookland, R. G.; Laufersweiler, M. J.; VanRens, J. C.; Townes, J. A.; et al. The Development of New Isoxazolone Based Inhibitors of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-Alpha) Production. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 2399–2403. DOI:10.1016/j.bmcl.2005.02.066.
- [4] Kafle, B.; Cho, H. Isoxazolone Derivatives as Potent Inhibitors of PTP1B. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 275–278. DOI:10.5012/bkcs.2012.33.1.275.
- [5] Lowe, D. B.; Magnuson, S.; Qi, N.; Campbell, A.-M.; Cook, J.; Hong, Z.; Wang, M.; Rodriguez, M.; Achebe, F.; Kluender, H.; et al. In Vitro SAR of (5-(2H)-Isoxazolonyl) Ureas, Potent Inhibitors of Hormone-Sensitive Lipase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3155–3159. DOI:10.1016/j.bmcl.2004.04.015.
- [6] European Patent. EP042064A2. *3-Isoxazolones derivatives, their preparation and their therapeutic uses*, 1993.
- [7] US Patent. US 4044018 A. *Isoxazolone derivatives, their preparation and their use as plant growth regulators*. 1977.
- [8] Miyake, T.; Yagasaki, Y.; Kagabu, S. Potential New Fungicides: N-Acyl-5-Methyl-3(2H)-Isoxazolone Derivatives. *J. Pestic. Sci.* **2012**, *37*, 89–94. DOI:10.1584/jpestics.D11-004.
- [9] Zhang, X.-H.; Zhan, Y.-H.; Chen, D.; Wang, F.; Wang, L.-Y. Merocyanine Dyes Containing an Isoxazolone Nucleus: Synthesis, X-Ray Crystal Structures, Spectroscopic Properties and DFT Studies. *Dyes Pigments* **2012**, *93*, 1408–1415. DOI:10.1016/j.dyepig.2011.10.003.
- [10] Tu, S.; Zhang, J.; Jia, R.; Jiang, B.; Zhang, Y.; Jiang, H. An Efficient Route for the Synthesis of a New Class of Pyrido[2,3-d]Pyrimidine Derivatives. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1450–1453. DOI:10.1039/b617201f.
- [11] Beccalli, E. M.; La Rosa, C.; Marchesini, A. Oxidation of 4-Aryl-Substituted Isoxazolin-5-Ones. A New Synthesis of 2,5-Diaryl-1,3-Oxazin-6-Ones. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4287–4290. DOI:10.1021/jo00196a034.
- [12] Beccalli, E. M.; Marchesini, A.; Pilati, T. *Synthesis* **1991**, *1991*, 127–131. DOI:10.1055/s-1991-26396.
- [13] Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Broggin, G.; Zoni, C. A Valuable Heterocyclic Ring Transformation: From Isoxazolin-5(2H)-Ones to Quinolines. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9887–9893. DOI:10.1016/j.tet.2003.10.053.
- [14] Batra, S.; Bhaduri, A. P. *J. Ind. Sci.* **1994**, *74*, 213–226.
- [15] Kausar, R.; Akhtar, N.; Gomha, S. M. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* **2016**, *9*, 236–239. DOI:10.22159/ijpps.2017v9i1.15123.
- [16] Villemain, D.; Martin, B.; Garrigues, B. Potassium Fluoride on Alumina: Dry Condensation of 3-Phenylisoxazol-5-One with Aldehydes under Microwave Irradiation. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2251–2257. DOI:10.1080/00397919308013781.
- [17] Zhang, Y.-Q.; Ma, J.-J.; Wang, C.; Li, J.-C.; Zhang, D.-N.; Zang, X.-H.; Li, J. *Chin. J. Org. Chem.* **2008**, *28*, 141–144.
- [18] Vekariya, R. H.; Prajapati, N. P.; Patel, K. D.; Mayur, K.; Vekariya, M. K.; Dhaval, B.; Patel, D. B.; Hitesh, D.; Patel, H. D. *W. J. P. P. S.*, **2017**, *6*, 2003–2036..
- [19] Liu, Q.; Wu, R. -T. Facile Synthesis of 3-Methyl-4-Arylmethylene-Isoxazol-5(4H)-Ones Catalysed by Sodium Silicate in an Aqueous Medium. *J. Chem. Res. (S)* **2011**, *35*, 598–599. DOI:10.3184/174751911X13176501108975.
- [20] Kiyani, H.; Ghorbani, F. Boric Acid-Catalyzed Multi-Component Reaction for Efficient Synthesis of 4H-Isoxazol-5-Ones in Aqueous Medium. *Res. Chem. Intermed.* **2015**, *41*, 2653–2664. DOI:10.1007/s11164-013-1411-x.
- [21] Setamdideh, D. *J. Mex. Chem. Soc.* **2015**, *59*, 191–197.
- [22] Liu, Q.; Zhang, Y. N. One-Pot Synthesis of 3-Methyl-4-Arylmethylene-Isoxazol-5(4H)-Ones Catalyzed by Sodium Benzoate in Aqueous Media: A Green Chemistry Strategy. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3559–3560. DOI:10.5012/bkcs.2011.32.10.3559.
- [23] Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Debache, A. *Der. Pharm. Chem.* **2016**, *8*, 97–101.

1882  R. LAROUM AND A. DEBACHE

- [24] Pawar, G. T.; Gadecar, S. P.; Arbad, B. R.; Lande, M. K. *Bull. Chem. React. Eng. Cat.* **2017**, *12*, 32–40. DOI:10.9767/bcrec.12.1.655.32-40.
- [27] Ghosh, S.; Saikh, F.; Das, J.; Pramanik, A. K. Hantzsch 1,4-Dihydropyridine Synthesis in Aqueous Ethanol by Visible Light. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 58–4682. DOI:10.1016/j.tetlet.2012.10.079.
- [26] Safari, J.; Ahmadzadeh, M.; Zarnegar, Z. *Org. Chem. Res.* **2016**, *2*, 134–139.
- [27] Fozooni, S.; Hosseinzadeh, N. G.; Hamidian, H.; Akhgar, M. R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2013**, *24*, 1649–1655.
- [28] Khandebharad, A. U.; Sarda, S. R.; Gill, C. H.; Agrawal, B. R. *Res. J. Chem. Sci.* **2015**, *5*, 27–32.
- [29] Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Open J. Org. Chem.* **2013**, *1*, 5–9.
- [30] Kiyani, H. *Org. Chem: Indian J.*, **2013**, *9*, 97–101.
- [31] Rikani, A. B.; Setamdideh, D. One-Pot and Three-Component Synthesis of Isoxazol-5(4H)-One Derivatives in the Presence of Citric Acid. *Orient. J. Chem.* **2016**, *32*, 1433–1437. DOI:10.13005/ojc/320317.
- [32] Kiyani, H.; Ghorbani, F. *Heterocycl. Lett.* **2013**, *3*, 359–369.
- [33] Chavan, A. P.; Pinjari, A. B.; Mhaske, P. C. An Efficient Synthesis of 4-Arylmethylidene-3-Substituted-Isoxazol-5(4H)-Ones in Aqueous Medium. *J. Heterocyclic Chem.* **2015**, *52*, 1911–1915. DOI:10.1002/jhet.2293.
- [34] Ganeshpure, P. A.; Das, J. Application of High-Melting Pyridinium Salts as Ionic Liquid Catalysts and Media for Fischer Esterification. *React. Kinet. Catal. Lett.* **2007**, *92*, 69–74. DOI:10.1007/s11144-007-5077-5.
- [35] Boese, D.; Niesobski, P.; Luebcke, M.; Pietruszka, J. *2014*, *45*, no-733.
- [36] Thatipally, S.; Acharyulu, P. V. R.; Dubey, P. K. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 451–454.
- [37] Bouregghda, C.; Amine Khodja, I.; Carboni, B.; Boulcina, R.; Kermiche, O.; Debache, A. A Facile One-Pot and Green Multi-Component Synthesis of 2-Amino-4Hpyrans Promoted by Pyridinium p-Toluenesulfonate in Aqueous Medium. *LOC* **2016**, *13*, 482–490., DOI:10.2174/1570178613666160822164749.
- [38] Mahdjoub, S.; Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Debache, A. Design and Synthesis of Novel 2-Hydroxy-1,4-Benzoxazine Derivatives through Three-Component Pétasis Reaction Catalysed by Pyridinium Toluene-Sulphonate. *J. Chem. Res. (S)* **2016**, *40*, 449–452., DOI:10.3184/174751916X14656634976813.
- [39] Amine Khodja, I.; Boulcina, R.; Debache, A. *Lett. Org. Chem.* **2015**, *12*, 77–84. DOI:10.2174/1570178612666141226193727.

Journal Pre-Proof

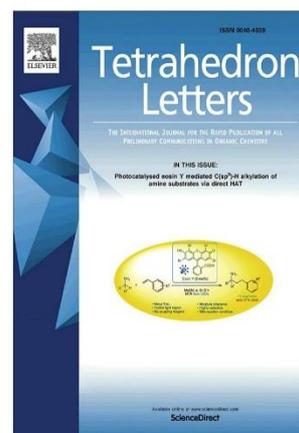
AlCl_3 -promoted reaction of cycloalkanones with hydrazones: a convenient direct synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues

Rima Laroum, Fabienne Berrée, Thierry Roisnel, Vincent Dorcet, Bertrand Carboni, Abdelmadjid Debache

PII: S0040-4039(19)30743-9
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.150988>
Reference: TETL 150988

To appear in: *Tetrahedron Letters*

Received Date: 11 June 2019
Revised Date: 19 July 2019
Accepted Date: 26 July 2019



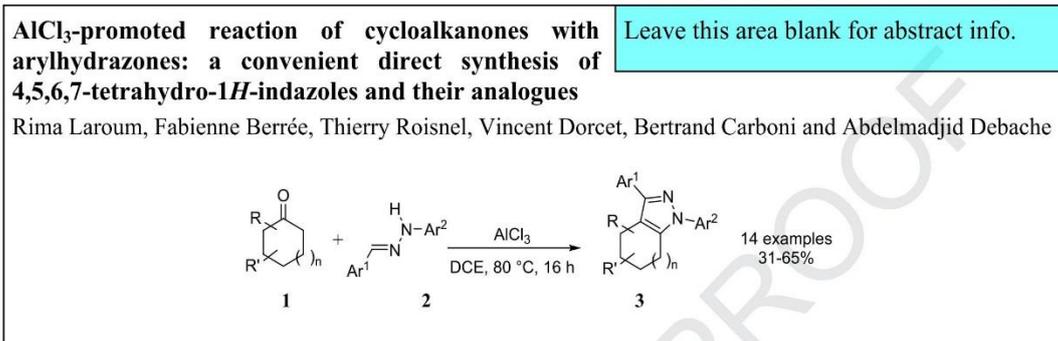
Please cite this article as: Laroum, R., Berrée, F., Roisnel, T., Dorcet, V., Carboni, B., Debache, A., AlCl_3 -promoted reaction of cycloalkanones with hydrazones: a convenient direct synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues, *Tetrahedron Letters* (2019), doi: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.150988>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2019 Published by Elsevier Ltd.

Graphical Abstract

To create your abstract, type over the instructions in the template box below.
Fonts or abstract dimensions should not be changed or altered.





Tetrahedron Letters
journal homepage: www.elsevier.com

AlCl₃-promoted reaction of cycloalkanones with hydrazones: a convenient direct synthesis of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues

Rima Laroum,^a Fabienne Berrée,^b Thierry Roisnel,^b Vincent Dorcet,^b Bertrand Carboni^{b*} and Abdelmadjid Debache^{a*}

^a Laboratoire de Synthèse des Molécules d'Intérêts Biologiques, Université des Frères Mentouri-Constantine, 25000 Constantine, Algérie

^b Univ Rennes, CNRS, ISCR (Institut des Sciences Chimiques de Rennes), UMR 6226, F-35000 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received
Received in revised form
Accepted
Available online

ABSTRACT

The AlCl₃-promoted reactions of cycloalkanones with hydrazones are described. This approach represents a mild and operationally simple method to access 2,3-diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues in good to moderate yields.

2009 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Keywords:

Cycloalkanones
Hydrazones
Tetrahydroindazoles
Aluminium chloride

Introduction

Nitrogen-containing heterocycles represent one of the most important classes of organic compounds. They are abundant in natural products and are also the major constituents of a variety of drugs.¹ Among the vast number of pharmacologically active heterocyclic compounds, 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues are of particular interest since they possess anti-inflammatory,² antituberculosis,³ and antiproliferative properties,⁴ are sigma-1 receptor ligands,⁵ ER α agonist/ER β antagonists,⁶ cannabinoid-1 receptor inverse agonists,⁷ gamma secretase modulators⁸ or interleukin-2 inducible T-cell kinase inhibitors⁹ (Fig. 1). In parallel, they are also used as ligands in gold, uranium, rhodium, iridium and palladium complexes.¹⁰

4,5,6,7-Tetrahydro-1*H*-indazoles are generally prepared *via* the reaction of aryl hydrazines with 1,3-diketones^{2b,4c,11} or α,β -unsaturated ketones,¹² an approach that is often affected by regioisomer formation. Other important strategies for the construction of the tetrahydro-indazole ring consist of base-mediated addition of hydrazones to nitroolefins¹³ metal-catalyzed cyclization of β -bromo- α,β -unsaturated ketones with arylhydrazines,¹⁴ aminohydroxylation of allylic hydrazones,¹⁵ nitrilimine cycloaddition to enamines,¹⁶ or iodine-mediated intramolecular amination.¹⁷ Alternative approaches include modification of a prebuilt bicyclic subunit *via* oxidation of dihydroindazoles,^{2a,18} partial reduction of indazoles,⁸ Pd(II)- or photoredox-catalyzed C-3 arylation,¹⁹ or *N*-arylation reactions in the presence of Cu(I).²⁰

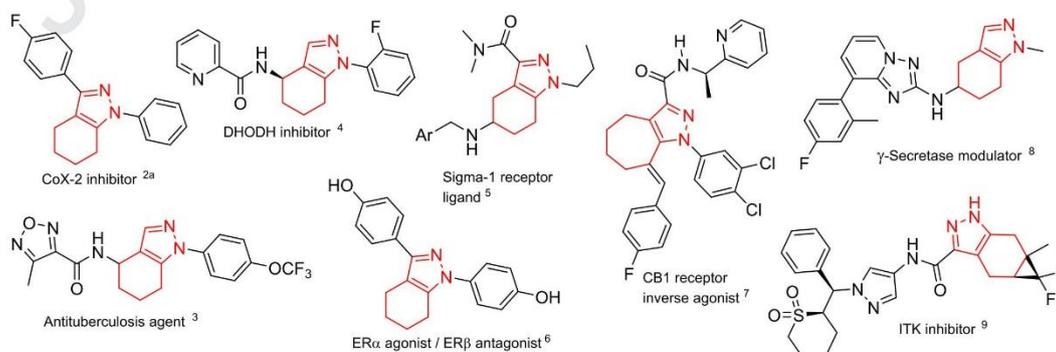
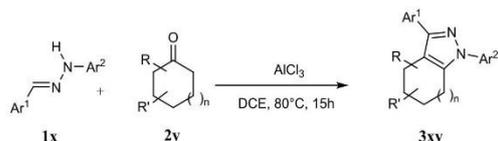


Figure 1. Selected examples of bioactive 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues.

In this context, it is still relevant to develop simple and direct approaches for the synthesis of this class of heterocycles. Inspired by the work of Minunni²¹ and Cecchi²² and co-workers regarding the reaction of aldehydrazones with benzoylacetate esters, we hypothesized that a similar approach could constitute a direct access to 2,3-diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues starting from cycloalkanones and aryl hydrazones via an acid-catalyzed process (Scheme 1).

Scheme 1. Synthesis of 2,3-diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles.

Results and Discussion

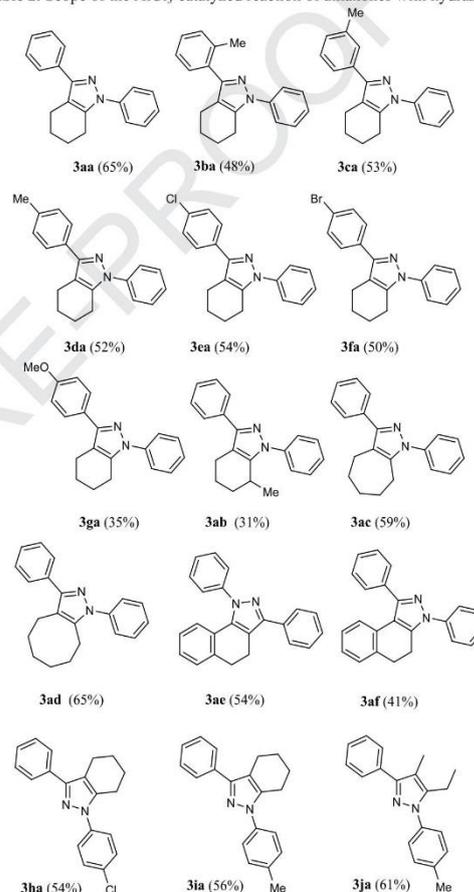
Our investigations were initiated with phenylhydrazone **1a** and cyclohexanone **2a** as model substrates to develop optimal conditions for the formation of **3aa**, as depicted in Table 1. In the presence of AlCl_3 in 1,2-dichloroethane, no reaction occurred at room temperature; however, the desired product was obtained in 49% yield after heating for 15 h at 80 °C (Table 1, entry 1). Lower yields were observed with FeCl_3 and $\text{Yb}(\text{OTf})_3$; the latter had the advantage of requiring only 0.1 equivalents of catalyst (Entries 2-3). The reaction failed with TsOH or $\text{PhB}(\text{OH})_2$ (Entries 4-5). A short study of the influence of the relative amounts of **1a**, **2a** and AlCl_3 showed that the highest yield was obtained with a 1/1.5/2 ratio (Entries 1, 6-8).

Table 1. Optimization of the reaction conditions.

Entry	Acid	2a (equiv.) ^a	Acid (equiv.) ^a	Yield 3aa (%) ^b
1	AlCl_3	1	1	49
2	FeCl_3	1	1	45
3	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	1	0.1	35
4	$\text{PhB}(\text{OH})_2$	1	1	0
5	TsOH	1	1	0
6	AlCl_3	1.5	2	72
7	AlCl_3	1	2	53
8	AlCl_3	2	2	45

The scope of the reaction was then evaluated under the optimized conditions. A range of arylhydrazones **1** derived from phenylhydrazine and aromatic aldehydes were first engaged in this process using cyclohexanone **2a** as a model partner (Scheme 1, Table 2). Various electron-donating or withdrawing substituents on the aromatic moiety were tolerated with no significant influence of their nature or location. The lower yield observed for **3ga** was attributed to partial demethylation due to the presence of the Lewis acid. The introduction of a substituent at the C-2 position of the cyclohexanone notably decreased the

yield (**3aa** versus **3ab**) and no product was observed with a more hindered substrate such as menthone. In contrast, cycloheptanone and cyclooctanone gave 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazole analogues, as α - and β -tetralones, which afforded **3ae** and **3af**, respectively. In the latter case, a single regioisomer was formed. Finally, similar yields were obtained with hydrazones prepared from 4-methyl and chloro-substituted benzaldehydes. It is worth noting that this approach can be extended to a dialkylketone, such as 3-pentanone, while the reaction inexplicably failed with cyclopentanone.

Table 2. Scope of the AlCl_3 -catalyzed reaction of alkanones with hydrazones.

^a Reagents and conditions: **1a** (1 mmol), alkanone **2a** (1.5 mmol), AlCl_3 (2 mmol), 1,2-dichloroethane (5 mL), 80 °C, 16 h. ^b Yield was calculated using the ^1H NMR of the crude product with 1,3,5-trimethoxybenzene as an internal standard.

Compounds **3** were fully characterized by ^1H NMR, ^{13}C NMR, IR, and mass spectroscopy with experimental data in full agreement with the proposed formula (see ESI). Additionally, the structures of compounds **3ae** and **3af** were confirmed by single crystal X-ray analysis (Fig. 2).²³

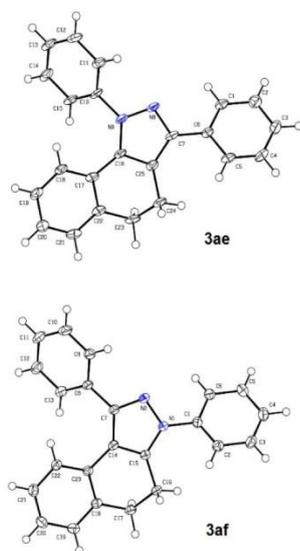
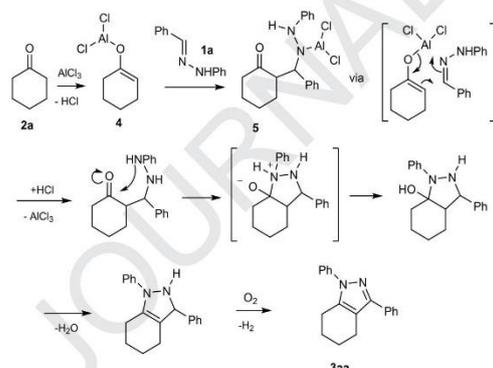


Figure 2. X-Ray crystallographic structures of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles **3ae** and **3af**.

A plausible mechanism was proposed using 1-benzylidene-2-phenylhydrazine **1a** and cyclohexanone **2a** as model reactants (Scheme 2). The formation of aluminum enolate **4** is followed by the addition of hydrazone to afford hydrazinoketone **5**.²⁴ Cyclization provides the corresponding 2,3,4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazole *via* the elimination of water. The final aromatization step results from oxidation by atmospheric oxygen, either during the reaction or upon workup.^{13,25} This proposal is in agreement with the observed regioselectivity in the case of β -tetralone **3af** resulting from the more stable enolate.



Scheme 2. Proposed mechanism for the formation of **3**

Conclusion

A series of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and their analogues was synthesized *via* the reaction of cycloalkanones with hydrazones promoted by the inexpensive aluminum chloride. Although the yields are only moderate, this direct approach offers the major advantage of using commercially available or easily accessible starting materials with a wide range of structural diversity.

Acknowledgments

This work was supported by the University of Rennes 1 and the Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS). RL gratefully acknowledges le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique (Algeria) for financial support (Profas program).

Appendix A. Supplementary data

Experimental procedures for the preparation of compounds **3** and the copies of their ¹H/¹³C NMR spectra can be found online at

References and notes

- (a) E. Vitaku, D.T. Smith, J.T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **57** (2014) 10257–10274. (b) R. D. Taylor, M. MacCoss, A. D. G. Lawson, *J. Med. Chem.* **57** (2014) 5845–5859.
- (a) Z. Sui, J. Guan, M.P. Ferro, K. McCoy, M.P. Wachter, W.V. Murray, M. Singer, M. Steber, D.M. Ritchie, D.C. Argentieri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **10** (2000) 601–604. (b) H.H. Kim, J.G. Park, T.C. Moon, H.W. Chang, Y. Jahng, *Arch. Pharm. Res.* **22** (1999) 372–379. (c) M. Nagakura, T. Ota, N. Shimidzu, K. Kawamura, Y. Eto, Y. Wada, *J. Med. Chem.* **22** (1979) 48–52. (d) V.B. Anderson, M.N. Agnew, R.C. Allen, J.C. Wilker, H.B. Lassman, W.J. Novick Jr., *J. Med. Chem.* **19** (1976) 318–325.
- S. Guo, Y. Song, Q. Huang, H. Yuan, B. Wan, Y. Wang, R. He, M.G. Beconi, S.G. Franzblau, A.P. Kozikowski, *J. Med. Chem.* **53** (2010) 649–659.
- (a) M.J. Ladds, I.M. van Leeuwen, C.J. Drummond, S. Chu, A.R. Healy, G. Popova, A. Pastor Fernandez, T. Mollick, S. Darekar, S.K. Sedimbi, M. Nekulova, M.C. Sachweh, J. Campbell, M. Higgins, C. Tuck, M. Popa, M.M. Safont, P. Gelebart, Z. Fandalyuk, A.M. Thompson, R. Svensson, A.-L. Gustavsson, L. Johansson, K. Faernegaardh, U. Yngve, A. Saleh, M. Haraldsson, A.C. D'Hollander, M. Franco, Y. Zhao, M. Haakansson, B. Walse, K. Larsson, E.M. Peat, V. Pelechano, J. Lunec, B. Vojtesek, M. Carmena, W.C. Earnshaw, A.R. McCarthy, N.J. Westwood, M. Arsenian-Henriksson, D.P. Lane, R. Bhatia, E. McCormack, S. Lain, *Nat. Commun.* **9** (2018) 1–14. (b) K.M. Kasiotis, E.N. Tzanetou, D. Stagos, N. Fokialakis, E. Koutsiotheodorou, D. Kouretas, S.A. Haroutounian, *Z. Naturforsch.* **70** (2015) 677–690. (c) E. Tzanetou, S. Liekens, K.M. Kasiotis, N. Fokialakis, S.A. Haroutounian, *Arch. Pharm.* **345** (2012) 804–811.
- I. D. Iyamu, W. Lv, N. Malik, R. K. Mishra, G. E. Schiltz, *Bioorg. Med. Chem.* **27** (2019), 1824–1835.
- X. Alexia, K. M. Kasiotis, N. Fokialakis, G. Lambrinidis, A. K. Meligova, E. Mikros, S. A. Haroutounian, M. N. Alexis, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **117** (2009) 159–167.
- J.M. Matthews, J.J. McNally, P.J. Connolly, M. Xia, B. Zhu, S. Black, C. Chen, C. Hou, Y. Liang, Y. Tang, M.J. Macielag, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **26** (2016) 5346–5349.
- K. Gerlach, S. Hobson, C. Eickmeier, U. Gross, C. Braun, P. Sieger, M. Garneau, S. Hoerer, N. Heine, *Bioorg. Med. Chem.* **26** (2018) 3227–3241.
- J.D. Burch, K. Barrett, Y. Chen, J. DeVoss, C. Eigenbrot, R. Goldsmith, M.H.A. Ismaili, K. Lau, Z. Lin, D.F. Ortwine, A.A. Zarrin, P.A. McEwan, J.J. Barker, C. Ellebrandt, D. Kordt, D.B. Stein, X. Wang, Y. Chen, B. Hu, X. Xu, P.-W. Yuen, Y. Zhang, Z. Pei, *J. Med. Chem.* **58** (2015) 3806–3816.
- (a) S. Radisavljevic, I. Bratsos, A. Scheurer, J. Korzekwa, R. Masnikosa, A. Tot, N. Gligorijevic, S. Radulovic, A. Rilak Simovic, *Dalton Trans.* **47** (2018) 13696–13712. (b) J. Korzekwa, A. Scheurer, F.W. Heinemann, K. Meyer, *Dalton Trans.* **46** (2017) 13811–13823. (c) A. Herrera, A. Briceno, T. Gonzalez, A. Linden, F.W. Heinemann, G. Agrifoglio, J. Pastran, R. Dorta, *Tetrahedron: Asymmetry.* **27** (2016) 759–767. (d) I. Ilaldinov, D. Fatkulina, S. Bucharov, R. Jackstell, A. Spannenberg, M. Beller, R. Kadyrov, *Tetrahedron: Asymmetry.* **22** (2011) 1936–1941. (e) I.Z. Ilaldinov, D.A. Fatkulina, R. Kadyrov, *Russ. J. Org. Chem.* **47**

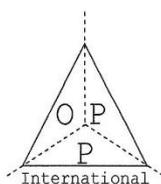
- (2011) 952–953. (f) M.J. Spallek, S. Stockinger, R. Goddard, O. Trapp, *Adv. Synth. Catal.* 354 (2012) 1466–1480.
11. (a) S.S. Rahmatzadeh, B. Karami, S. Khodabakhshi, *J. Chin. Chem. Soc.* 62 (2015) 17–20. (b) M. Curini, O. Rosati, V. Campagna, F. Montanari, G. Cravotto, M. Boccalini, *Synlett.* (2005) 2927–2930. (c) D.V. Sevenard, O.G. Khomutov, M.I. Kodess, K.I. Pashkevich, I. Loop, E. Lork, G.-V. Roschenthaler, *Can. J. Chem.* 79 (2001) 183–194. (e) C. Ainsworth, *Org. Synth.* 39 (1959), 27–30.
12. (a) M.M. Gar, A.V. Eremeev, K.Yu. Suponitsky, S.V. Popkov, *Russ. Chem. Bull.* 63 (2014) 1142–1147. (b) A. Nakhai, J. Bergman, *Tetrahedron.* 65 (2009) 2298–2306. (c) G.A. Nishiguchi, A.L. Rodriguez, J.A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 947–950.
13. (a) X. Deng, N.S. Mani, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 2412–2415. (b) X. Deng, N.S. Mani, *Org. Lett.* 10 (2008) 1307–1310.
14. (a) H.K. Lee, C.S. Cho, *Synth. Commun.* 43 (2013) 915–921. (b) H.K. Lee, C.S. Cho, *Appl. Organomet. Chem.* 26 (2012) 570–575.
15. Y.-C. Chen, M.-K. Zhu, T.-P. Loh, *Org. Lett.* 17 (2015) 2712–2715.
16. K. Tshiamala, S. Kitane, J. Vebrel, B. Laude, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 95 (1986) 1083–1098. (b) S. Kitane, T. Kabula, J. Vebrel, B. Laude, *Tetrahedron Lett.* 22 (1981) 1217–1218. (c) M.E. Kuehne, J. Weaver, P. Franz, *J. Org. Chem.* 29 (1964) 1582–1586.
17. W. Wei, Z. Wang, X. Yang, W. Yu, J. Chang, *Adv. Synth. Catal.* 359 (2017) 3378–3387.
18. G. A. Nishiguchi, A. L. Rodriguez, J. A. Katzenellenbogen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 12 (2002) 947–950.
19. N.A. Romero, K.A. Margrey, N.E. Tay, D.A. Nicewicz, *Science* 349 (2015) 1326–1330.
20. S.E. Ward, M. Harries, L. Aldegheri, N.E. Austin, S. Ballantine, E. Ballini, D.M. Bradley, B.D. Bax, B.P. Clarke, A.J. Harris, S.A. Harrison, R.A. Melarange, C. Mookherjee, J. Mosley, G. Dal Negro, B. Oliosi, K.J. Smith, K.M. Thewlis, P.M. Woollard, S.P. Yusaf, *J. Med. Chem.* 54 (2011) 78–94.
21. (a) G. Minunni, G. Lazzarini, S. D'Urso, *Gazz. Chim. Ital.* 55 (1925) 502–539. (b) G. Minunni, S. D'Urso, T.G. Troia, A. Carnevale, G. Arezzi, C. Vizzini, *Gazz. Chim. Ital.* 58 (1928) 691–712.
22. L. Cecchi, F. Melani, G. Palazzino, G. Filacchioni, G. C. Porretta, *Farmaco* 39 (1984) 888–900. (b) L. Cecchi, F. Melani, G. Palazzino, G. Filacchioni, *Farmaco* 39 (1984) 953–962.
23. CCDC 1922242 and 1922243 contains the crystallographic data for compounds **3ae** and **3af**, respectively. These data can be obtained free of charge from the Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
24. For a similar mechanistic hypothesis in the case of β -ketoesters, see: K. S. Hariprasad, K. V. Prasada, B. C. Raju, *RSC Adv.* 6 (2016) 108654–108661.
25. A. Citterio, M. Ramperti, E. Vismara, *J. Heterocyclic Chem.* 18, (1981) 763–765

Highlights

- Direct synthesis of 2,3-diaryl-4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and analogues
- Pharmacologically active heterocyclic compounds
- Commercially available or easily accessible starting materials
- Inexpensive Lewis acid as reagent

JOURNAL PRE-PROOF

Executive Editor
 M. J. Hearn
 Department of Chemistry
 Wellesley College
 Wellesley, MA 02481, USA
 mhearn@wellesley.edu



**ORGANIC PREPARATIONS
 AND PROCEDURES
 INTERNATIONAL**

Associate Editor
 J. A. Moore
 Rensselaer Polytechnic Institute
 Troy, NY 12180, USA

European Corresponding Editor
 N. De Kimpe
 Ghent University
 Ghent, BELGIUM

The New Journal for Organic Synthesis

Founded by J.-P. Anselme
 Now in Its 51st Year of Publication

Associate Editor
 J. C. Warner
 Warner-Babcock Institute
 Wilmington, MA 01887, USA

Monday, 29th July, 2019.

To Whom It May Concern:

I am writing to formally certify the full acceptance for publication in *Organic Preparations and Procedures International* of the experimental article " Facile Synthesis and Antioxidant Evaluation of 4-Arylmethylideneisoxazol-5(4H)-ones," by Rima Laroum, Raouf Boulcina, Chawki Bensouicib and Abdelmadjid Debache, with Abdelmadjid Debache as the corresponding author.

The article has been duly peer-reviewed and edited and is now in press, scheduled for publication in Volume 51, Issue 6, for November, 2019. If need be, I would be pleased to provide further information or answer any questions, directed to me at the above postal or e-mail addresses.

Sincerely,

Professor Michael J. Hearn
 Executive Editor
Organic Preparations and Procedures International

Organic Preparations and Procedures International is a journal of Taylor and Francis Group, LLC, published in print and online at <http://www.tandfonline.com/toc/uopp20/current>

Editor's Note: This represents the final text of the article as accepted for publication in Organic Preparations and Procedures International, Volume 51, Issue 6.

OPPI Brief

Facile Synthesis and Antioxidant Evaluation of

4-Arylmethylideneisoxazol-5(4H)-ones

Rima Laroum,^a Raouf Boulcina,^a Chawki Bensouici^b and Abdelmadjid Debache^{a*}

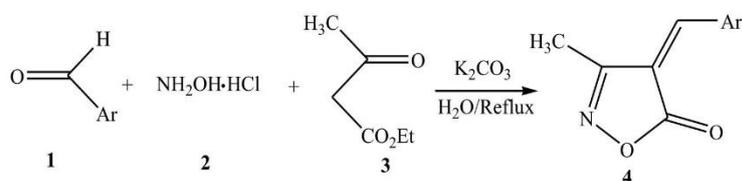
^aLaboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Université Frères Mentouri de Constantine, Algeria

^bCentre de Recherche en Biotechnologie, Constantine, Algeria

*Corresponding author: a_debache@yahoo.fr

Isoxazolone derivatives show significant biological and medicinal properties.¹⁻⁷ They constitute excellent intermediates for the synthesis of numerous heterocycles and undergo several chemical transformations.⁸⁻¹⁰ A literature review shows that the best method for the synthesis of these molecules is a three-component reaction among aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride under different catalysts and conditions.¹¹

In continuing our research on new simple and environmentally friendly procedures for the preparation of heterocycles by multi-component reactions,¹²⁻¹⁴ we now report the synthesis of 4-arylmethylideneisoxazol-5(4H)-ones by the reaction among aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride catalyzed by K₂CO₃. This commonly available base is very inexpensive, well-tolerated in organic agriculture, and safe; it has found wide use in numerous chemical transformations.¹⁵⁻¹⁹ Scheme 1 below shows the approach taken.



Scheme 1. K_2CO_3 -catalyzed synthesis of 3-methyl-4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-ones

We chose as our model system an equimolar mixture of 4-hydroxybenzaldehyde, ethyl acetoacetate and hydroxylamine chloride in a reaction catalyzed by different amounts of K_2CO_3 . The selected model was subjected to different solvent and temperature conditions, as shown in Table 1. The best result was observed in Entry 8, with 5 mol% catalyst in water at reflux for an hour (see Experimental Section)

Table 1. Optimization of reaction conditions

Entry	Solvent	Catalyst (mol%)	Time (h)	Temperature (°C)	Yield (%)
1	H ₂ O	10	24	ambient	78
2	H ₂ O	10	1	reflux	83
3	EtOH	10	1	reflux	44
4	EtOH/H ₂ O (1/1)	10	1	reflux	traces
5	CH ₂ Cl ₂	10	1	reflux	traces
6	CH ₃ CN	10	1	reflux	-
7	-	10	1	80	42
8	H ₂ O	5	1	reflux	83
9	H ₂ O	15	1	reflux	79
10	H ₂ O	20	1	reflux	78
11	H ₂ O	30	1	reflux	76

The optimum reaction conditions were applied to a number of aromatic and heteroaromatic aldehydes bearing different substituents. The results are summarized in Table 2. Reaction times were determined by thin layer chromatography in each case. Whatever the position of the substituent, yields were generally good to very good (between 64% and 85% and an average of 69%). Compounds **4k-4m** are novel and reported here for the first time.

Table 2. K₂CO₃-catalyzed synthesis of compounds (**4a-m**)

Entry	Ar	Product	Time (h)	Yield ^a %	Mp °C	Mp °C (Lit.)
1	C ₆ H ₅ -	4a	3	70	142-144	140-142 ²⁴
2	4-ClC ₆ H ₄ -	4b	4	76	128-130	128-130 ²⁵
3	4-MeC ₆ H ₄ -	4c	3	72	130-132	129-132 ²⁴
4	4-MeOC ₆ H ₄ -	4d	1	83	175-177	175-177 ²⁴
5	2-MeOC ₆ H ₄ -	4e	2	85	151-152	159-160 ²⁷
6	4-HOC ₆ H ₄ -	4f	2.5	80	222-224	214-216 ²⁴
7	4-(Me) ₂ NC ₆ H ₄ -	4g	2	73	208-210	206-209 ²⁴
8	2-Thienyl	4h	3	72	144-146	146-147 ²⁵
9	3-MeOC ₆ H ₄ -	4i	3	77	130-132	130-132 ²⁶
10	2-MeC ₆ H ₄ -	4j	4	41	100-102	99-101 ²⁸
11	2-(HO) ₂ BC ₆ H ₄ -	4k	3	40	>260	This work
12	4-(HO) ₂ BC ₆ H ₄ -	4l	4	68	>260	This work
13	3-(HO) ₂ B-2-MeOC ₆ H ₄ -	4n	4	66	>260	This work

^aIsolated yield*Antioxidant activity*

The antioxidant activity of some of the compounds (**4i-4m**) was determined using four complementary methods: The 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazil (DPPH) free radical scavenging assay, the cupric reducing antioxidant capacity assay, the β-carotene-linoleic acid assay and the 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulphonic acid (ABTS) scavenging assay. The results are summarized in Table 3.

Table 3. Antioxidant activity of compounds (**4i-4m**)

Product	Antioxidant activity ^a			
	DPPH ⁺ assay IC ₅₀ (μg/ml)	ABTS ⁺ assay IC ₅₀ (μg/ml)	β-Carotene-linoleic acid assay IC ₅₀ (μg/ml)	CUPRAC assay A _{0.50} (μg/ml)
4i	35.91±2.23	10.00±0.10	>200	10.86±0.49
4j	77.67±0.62	90.51±0.59	>200	16.34±0.47
4l	64.00±0.48	14.33±0.68	175.80±1.20	11.79±1.11
4l	75.53±3.02	16.68±0.15	73.84±1.09	18.13±2.88
4m	134.03±3.63	19.38±1.14	>200	11.18±1.59
BHT ^b	22.32±1.19	1.29±0.30	1.05±0.01	9.62±0.87
BHA ^b	5.73±0.41	1.81±0.10	0.90±0.02	3.64±0.19

^a Values expressed are means ± S.D. of three parallel measurements. (*p*<0.05). ^b Reference compounds BHA: Butylhydroxyanisole, BHT: Butylhydroxytoluene

We observe that all the studied molecules had at least some activity, however the best results were obtained with **4i** and **4k** for the DPPH assay ($IC_{50} = 35.91 \pm 2.23$ and 64.00 ± 0.48) and with **4i** and **4m** in the CUPRAC assay ($A_{0.50} = 10.86 \pm 0.49$ and 11.18 ± 1.59).

In this report, we describe a three-component reaction among aromatic aldehydes, ethyl acetoacetate and hydroxylamine hydrochloride for the synthesis of 3-methyl-4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-ones in good to very good yields. The process is catalyzed by potassium carbonate, a universally available and inexpensive reagent that is easy to handle and comparatively green. The chief merits of our method are its simplicity, convenience and low cost. We examined the antioxidant activity of some of the new derivatives and found significant activity. We hope that our results will stimulate further exploration in this interesting area.

Experimental section

Chemistry

The solvents and reagents were used as received from commercial sources. 1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a BRUKER AVANCE DPX spectrometer at 250.13 and 62.5 MHz respectively, using TMS as an internal reference. Chemical shifts are expressed in parts per million (ppm) and the coupling constants (*J*) in Hertz (Hz). IR spectra were obtained as potassium bromide (KBr) pellets with a Shimadzu FT IR-8201 PC spectrometer. The reaction monitoring was accomplished by layer chromatography (TLC) which was carried out using 0.2 mm Kieselgel F₂₅₄ silica plates (Merck) with hexane/ethyl acetate (8/2) as eluting solvent. Mass spectrometry was performed on Bruker MaXis 4G using ESI technique. Because of their low volatility, it was not possible to obtain elemental analyses for the new boron compounds, their HRMS are given.

General Procedure for 3-methyl-4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-one synthesis (4*a-m*)

One mmol of the aldehyde, 1 mmol of hydroxylamine hydrochloride, 1 mmol of ethyl acetoacetate and 5 mol% of K_2CO_3 are mixed in a 25 ml flask equipped with a magnetic stirrer. The mixture is refluxed in 5 ml of water for the time required (see Table 2), followed by TLC. When the reaction is judged to be finished, the mixture is gradually poured into ice-cold water. The stirring is maintained for a few minutes and the obtained solid is filtered and purified by crystallization from ethanol. Spectrometric data for selected compounds are provided below.

4-Benzylidene-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4a)

1H NMR (DMSO- d_6): 2.4 (s, 3H, CH_3), 7.42-7.66 (m, 5H), 8.2 (s, 1H, $CH=C$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 11.18 (CH_3), 118.82, 119.34, 128.46, 131.91, 133.38, 133.52, 150.41 ($CH=C$), 161.11 ($C=N$), 167.46 ($C=O$). IR (cm^{-1}): ν_{max} = 756, 1181, 1523, 1624, 1739, 2858.

4-(4-Methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4d)

1H NMR (DMSO- d_6): 2.35 (s, 3H, CH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 7.01 (d, 2H, $J = 7.5$), 7.38 (s, 1H, $CH=C$), 8.44 (d, 2H, $J = 7.5$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 11.72 (CH_3), 55.79 (OCH_3), 114.72, 125.87, 137.06, 137.21, 149.56, 163.78 ($C=N$), 164.69 ($C=O$). IR (cm^{-1}): ν_{max} = 813, 1218, 1550, 1593, 1720, 2935.

4-(2-Methoxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4e)

1H NMR (DMSO- d_6): 3.11 (s, 3H, CH_3), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 7.08 (t, 1H, $J = 7.33$), 7.19 (d, 1H, $J = 8.28$), 7.6 (t, 1H, $J = 7.41$), 8.05 (s, 1H), 8.6 (d, 1H, $J = 7.71$). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 11.30 (CH_3), 56.32 ($O-CH_3$), 111.86, 117.96, 119.94, 120.56, 120.38, 132.44, 136.64, 144.86 ($CH=C$), 162.14 ($C=N$), 168.05 ($C=O$). IR (cm^{-1}): ν_{max} = 860, 1373, 1550, 1593, 1728.

4-(4-Hydroxybenzylidene)-3-methylisoxazol-5(4H)-one (4f)

¹H NMR (DMSO-d₆): 3.2 (s, 3H, CH₃), 6.85 (d, 2H, *J* = 8.2), 7.35 (s, 1H, CH=C), 8.25 (d, 2H, *J* = 8.2), 10.5 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 11.23 (CH₃), 113.95, 116.06, 124.26, 134.41, 137.21, 150.20, 163.78 (C=N), 168.69 (C=O). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 813, 1172, 1550, 1593, 1728, 2935, 3741.

3-((3-Methyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenylboronic acid (4k)

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.55(s, 3H, CH₃), 7.56 (t, 1H, *J* = 7.2), 7.97 (s, 1H_{Ar}), 8.03 (dd, 1H_{Ar}, *J* = (7.2, 2.2), 8.2 (s, 2H, 2OH) 8.52 (s, 1H, CH=C), 8.66 (dd, 1H_{Ar}, *J* = (7.2, 2.2). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 11.73 (CH₃), 118.91, 128.39, 132.11, 134.46, 139.83, 141.17, 152.76, 162.71 (C-CH₃), 168.2 (C=O). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 686, 1161, 1566, 1608, 1751, 2931, 3363. HRMS (MS-ESI, m/z): [M+Na]⁺ calculated for (C₁₁H₁₀BNO₄Na⁺) 254.06006, found 254.0607.

4-((3-Methyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenylboronic acid (4l)

¹H NMR (DMSO-d₆): 2.3 (s, 3H, CH₃), 7.8-8.05 (m, 3H, 2OH, CH=C), 8.24-8.47 (m, 4H_{Ar}). ¹³C NMR (DMSO-d₆): 11.33 (CH₃), 119.14, 126.82, 128.34, 132.31, 133.60, 134.23, 134.58, 151.63 (CH=C). IR (cm⁻¹): ν_{max} = 773, 1006, 1335, 1612, 1719, 2360, 3309. HRMS (MS-ESI, m/z): [M+Na]⁺ calculated for (C₁₁H₁₀BNO₄Na⁺) 254.06006, found 254.0607.

4-Methoxy-3-((3-methyl-5-oxoisoxazol-4(5H)-ylidene)methyl)phenylboronic acid (4m)

^1H NMR (DMSO- d_6): 2.5 (s, 3H, CH_3), 3.9 (s, 3H, O- CH_3) 7.15 (d, 1H, $J = 7.6$), 8.01 (s, 2H, 2OH), 8.03 (d, 1H_{Ar}, $J = 7.6$), 8.13 (s, 1H_{Ar}), 8.55 (s, 1H, CH=C). ^{13}C NMR (DMSO- d_6): 11.20 (CH_3), 56.20 (O- CH_3), 110.90, 117.70, 120.00, 138.20, 141.10, 142.00, 147.00, 158.70, 161.90 (C- CH_3), 167.60 (C=O). IR (cm^{-1}): $\nu_{\text{max}} = 879, 1122, 1577, 1608, 1728, 2947, 3502$. MS-ESI, m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ calculated for ($\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{BNO}_2\text{Na}^+$) 236.08588, found 236.0859.

Antioxidant activity

Bioactivity measurements were carried out on a 96-well microplate reader, namely, a Perkin Elmer Multimode Plate Reader En Spire, at the Center for Biotechnology Research. 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazyl (DPPH), butylhydroxyanisole (BHA), butylhydroxytoluene (BHT), β -carotene, linoleic acid, polyoxyethylene sorbitan monopalmitate (Tween-40), Neocuproine, and 2,2'-azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid) (ABTS), were obtained from Sigma-Aldrich GmbH, Sternheim, Germany; copper (II) chloride, potassium persulfate, and ammonium acetate were obtained from Biochem Chemopharma.

The DPPH free radical-scavenging activity was evaluated by a slight modification of the well-documented method of Blois.²⁰ The ABTS free cation-radical scavenging activity was obtained by spectrophotometric analysis according to a slight modification of the method proposed by Re et al.²¹. The β -carotene bleaching activity was determined by the β -carotene-linoleic acid system described by Miller²² and the cupric-reducing antioxidant capacity (CUPRAC) was evaluated according to the method of Apak et al.,²³ with slight modifications.

Acknowledgments

We gratefully acknowledge the Algerian Ministry of Higher Education and Scientific Research for financial support.

References

1. B. Kafle and H. Cho, *Bull. Korean Chem. Soc.*, **33**, 275 (2012).
2. D. B. Lowe, S. Magnuson, N. Qi, A-M. Cambell, J. Cook, Z. Hong, M. Wang, M. Rodriguez, F. Achebe, H. Kluender and W. C. Wong, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 3155 (2004).
3. T. Ishioka, A. Tanatani, K. Nagasawa and Y. Hashimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, 2655 (2003).
4. O. Mazimba, K. Wale, D. Loeto and T. Kwape, *Bioorg Med. Chem.*, **22**, 6564 (2014).
5. European Patent. EP042064A2. 3-Isoxazolone derivatives, their preparation and their therapeutic uses. **1993**.
6. US Patent. US 4044018 A. Isoxazolone derivatives, their preparation and their use as plant growth regulators. **1977**.
7. T. Miyake, Y. Yagasaki and S. Kagabu, *J. Pestic. Sci.*, **37**, 89 (2012).
8. G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Brogginini and C. Zoni, *Tetrahedron*, **59**, 9887 (2003).
9. S. Batra and A. P. Bhaduri, *J. Ind. Sci.*, **74**, 213 (1994) and references therein.
10. M. G. Badrey and S. M. Gomha, *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, **6**, 236 (2014).
11. R. H. Vekariya, N. P. Prajapati, K. D. Patel, K. Mayur, M. K. Vekariya, B. Dhaval, D. B. Patel, D. Hitesh and H.D. Patel, *W. J. P. P. S.*, **6**, 2003 (2017) and references therein.
12. I. Amine Khodja, W. Ghalem, Z. Dehimat, R. Boulcina, B. Carboni and A. Debache, *Synth. Commun.*, **44**, 959 (2014).
13. I. Amine Khodja, R. Boulcina and A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **12**, 77 (2015).
14. I. Sehout, R. Boulcina, B. Boumoud, T. Boumoud and A. Debache, *Synth. Commun.*, **47**, 185 (2017).

-
15. Q-B. Li, F-T. Zhout, Z-G. Liu, X-F. Li, W-D. Zhu and J-W. Xie, *J. Org. Chem.*, **76**, 7222 (2011).
16. B. Datta and M. A. Pasha, *J. Chem. Sci.*, **125**, 291 (2012).
17. J. Wang, Y. Gao, J. Zhang, G. Zhang, J. Ren, Y. Zhao, Y. Wang and D. Shi, *Heterocycles*, **94**, 1143 (2017).
18. Y-Q. Cao, Z. Dai, R. Zhang and B-H. Chen, *Synth. Commun.*, **34**, 2965 (2004).
19. Y. Cai , G. Song, Z.Wu and J. Zhang, *GCS*, **3**, 1 (2013).
20. M. S. Blois, *Nature*, **181**, 1199 (1958).
21. R. Re, N. Pellegrini, A. Proteggente, A. Pannala, M. Yang and C. Rice-Evans, *Free Radical Biol. Med.*, **26**, 1231 (1999).
22. H. M. Miller, *Journal American Oil Chemist's Society*, **45**, 916 (1971).
23. R. Apak, M. Güçlü, M. Özyürek and S. E. Karademir, *J. Agr. Food Chem.*, **52**, 7970 (2004).
24. D. Setamdideh, *J. Mex. Chem. Soc.*, **59**, 191 (2015).
25. A. U. Khandebharad, S. R. Sarda, C. H. Gill and B.R. Agrawal, *Res. J. Chem. Sci.*, **5**, 27 (2015).
26. R. Laroum and A. Debache, *Synth. Commun.*, **14**, 1876 (2018).
27. I. Amine Khodja, R. Boulcina, T. Boumoud, B. Boumoud and A. Debache, *Der Pharm. Chem.*, **8**, 97 (2016).
28. C. Wentrup, H.-W. Winter and D. Kvaskof, *J. Phys. Chem. A*, **119**, 6370 (2015).

Abstract

The work undertaken through this thesis responds to the problematic of proposing new access routes in the context of multi-component reactions, to a wide variety of heterocyclic molecules, highly functionalized and biologically active.

The first chapter concerns the study of the effects of three catalysts on the synthesis of two major reactions. The study of the catalytic power of trisodium citrate in the preparation of pyrano[2,3-*c*]pyrazoles and the catalytic potential of potassium carbonate and pyridinium *p*-toluènesulfonate in the preparation of 4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-ones. Some of 4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-one derivatives have been valued by an evaluation of their antibacterial and antioxidant activities.

The second chapter aims in a first part to the development of a new pathway to arylhydrazones, in addition to the antibacterial and antioxidant biological evaluation of certain synthesized original derivatives.

In the second part, the synthesis of a series of 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazoles and a series of pyrazole activated by a Lewis acid is further illustrated, besides the evaluation of the antioxidant and inhibitory activity of the alpha glucosidase enzyme of certain synthesized derivatives.

Key words: Multicomponent reaction, pyrano[2,3-*c*]pyrazoles, 4-arylmethylidene-isoxazol-5(4*H*)-ones, trisodium citrate, potassium carbonate, *p*-toluenesulfonic pyridinium, arylhydrazone, 4,5,6,7-tetrahydro-1*H*-indazole, pyrazole, biological activity.

ملخص

العمل المقدم من خلال هذه الأطروحة يجيب على اشكالية اقتراح طرق وصول جديدة لمجموعة واسعة من الجزيئات الحلقية الغير متجانسة وعالية الفعالية من الناحية البيولوجية.

الفصل الأول يهتم بدراسة آثار ثلاث من المحفزات الجديدة في تفاعلين رئيسيين. دراسة القدرة التحفيزية لسبترات الصوديوم في تحضير البيغانوبيغازول ودراسة القدرة التحفيزية لكاربونات البوتاسيوم و STPP في تحضير الازوغزازولون ثم تقييم الخواص البيولوجية المضادة للبكتيريا ومضادات الأكسدة لبعض مشتقات الازوغزازولون.

يهدف الفصل الثاني، في الجزء الأول، إلى تطوير مسار جديد للأريل هيدرازون، بالإضافة إلى التقييم البيولوجي المضاد للبكتيريا ومضادات الأكسدة لبعض المشتقات الأصلية المركبة.

في الجزء الثاني، تم توضيح توليف سلسلة من إنذولات 4،5،6،7-رباعي هيدروجينات، وسلسلة من بيرازول في خطوتين بوجود حمض لويس وتقييم النشاط المضاد للأكسدة والمثبط لإنزيم ألفا جلوكوزيداز لبعض المشتقات المركبة.

Résumé

Le travail entrepris à travers cette thèse répond à la problématique de proposer de nouvelles voies d'accès, dans le cadre des réactions à composants multiples, à une large variété de molécules hétérocycliques extrêmement fonctionnalisées et potentiellement biologiquement actives.

Le premier chapitre repose sur l'étude des effets de trois nouveaux catalyseurs sur la synthèse de deux grandes réactions. L'étude du pouvoir catalytique du citrate trisodique dans la préparation des pyrano [2,3-*c*]pyrazoles et le pouvoir catalytique du carbonate de potassium et du pyridinium *p*-toluènesulfonate dans la préparation des 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones. Des dérivés de 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-one ont été valorisés par une évaluation de leurs propriétés biologiques antibactérienne et antioxydante.

Le deuxième chapitre, vise dans une première partie à la mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux arylhydrazones, en plus l'évaluation biologique antibactérienne et antioxydante de certains dérivés originaux synthétisés.

Dans la deuxième partie, la synthèse d'une série de 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazoles et une série de pyrazoles à partir des hydrazones en deux étapes, activées par un acide de Lewis, est illustrée, en plus de l'évaluation de l'activité antioxydante et inhibitrice de l'enzyme alpha glucosidase de certains dérivés synthétisés.

Mots clés : Réaction à composants multiples, pyrano[2,3-*c*]pyrazoles, 4-arylméthylidène-isoxazol-5(4*H*)-ones, citrate trisodique, carbonate de potassium, pyridinium *p*-toluènesulfonate, arylhydrazone, 4,5,6,7-tétrahydro-1*H*-indazole, pyrazole, activité biologique.