

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

N° de série

SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine

Faculté des Sciences Exactes Département de Chimie

THÈSE DE DOCTORAT

Présentée pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} Cycle

Spécialité : **Chimie Organique**

Par

Faiza BOUKEZZOULA

Thème

***ÉLABORATION DE NOUVELLES VOIES CATALYTIQUES DANS LA
SYNTHESE DE MOLÉCULES HÉTÉROCYCLIQUES***

Devant le jury composé de:

Mr Boudjemaa Boumoud	Pr. à l'université des Frères Mentouri Constantine	Président
Mr Gilbert Kirsch	Pr Émérite. à l'université de Lorraine Metz.	Examineur
Mr smail Khelili	Pr. à l'université Mohamed Sadik Ben Yahya Jijel	Examineur
Mr Youcef Mechhoud	Dr. à l'université des Frères Mentouri, Constantine	Examineur
Mme Taoues Boumoud	Pr. à l'université des Frères Mentouri, Constantine	Rapporteur

1 JUIN 2016

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Dédicace

A mes très chers parents

A mon frère et mes sœurs

A mes amis (es)

Remerciement

"La louange est à Allah, nous Le louons. Nous Le remercions, Celui qu'Allah guide, nul ne l'égare et celui qu'Allah égare, nul ne le guide. Et nous témoignons qu'il n'est de dieu que Allah, Lui Seul, Il est l'Unique, Il n'a pas d'associé, Il n'a pas de semblable, ni d'égal, ni d'équivalent, et nous témoignons que notre maître, notre bien-aimé, notre éminent et notre guide, Son Messager, Que Allah honore et élève davantage notre maître Mohammed le prophète, ainsi que sa famille et ses compagnons bons et purs "

et après,

C'est dans le cadre de la préparation d'une thèse de doctorat troisième cycle en chimie organique que s'inscrit le présent manuscrit, qui représente les résultats de mes travaux de recherches effectués au sein de laboratoire de "Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques" (SYMOIB) à l'université des frères Mentouri Constantine, dirigé par la professeur **Abdelmadjid DEBACHE**, je tiens à le remercier de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire; tout comme j'adresse mes plus vifs remerciements au Professeur **Taoues BOUMOUD** pour m'avoir comptée parmi son équipe, pour ses conseils pertinents et sa disponibilité scientifique qui m'ont servie à bien mener cette thèse. J'aimerais aussi la remercier pour l'intérêt qu'elle a porté à mes travaux et pour sa passion pour la synthèse organique qu'elle m'a fait partager. Je tiens à la remercier également d'avoir cru en mes compétences.

J'exprime mes sincères remerciements à messieurs:

- **Boudjamaa BOUMOUD**, Professeur à l'université des frères Mentouri Constantine, d'avoir accepté de présider le jury de cette soutenance de thèse.
- **Gilbert KIRSCH**, Professeur Émérite à l'Université de Lorraine Metz, d'avoir accepté de m'accueillir dans son laboratoire dans le cadre d'un stage de recherche à l'étranger, fourni par notre université. Je vous adresse Monsieur, mes sincères remerciements pour votre disponibilité, votre aide et votre gentillesse. Je n'oublierai jamais les bons moments

que j'ai passés dans votre laboratoire. Je vous remercie également d'avoir eu l'obligeance d'avoir accepté d'être examinateur dans le jury de ma soutenance de thèse. Vous trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude et reconnaissance et mes profonds respects.

- **Ismail KHALILI**, Professeur à l'université Seddik Ben Yahya, Djijel, et monsieur **Youcef MECHHOUD**, Docteur à l'université des frères Mentouri, Constantine, d'avoir bien voulu faire partie de ce jury et d'en être les examinateurs.

Un très grand merci à monsieur **Raouf BOULCINA**, la personne avec qui j'ai fait mes premiers pas dans le laboratoire et celui dont la présence était très importante pour moi et pour tous les autres chercheurs de l'équipe. Je vous remercie vivement pour votre générosité, votre disponibilité totale, votre gentillesse, vos qualités humaines et pour vos encouragements illimités. J'en suis très reconnaissante, et je vous souhaite la réussite dans votre vie personnelle ainsi que pour la suite de votre carrière.

Tous les enseignants (es) et étudiant(es) passés (es) au laboratoire, qui ont partagé de près ou de loin ces quatre années de thèse:

Enfin, je voudrais remercier toutes les personnes qui ont croisé mon chemin tout au long de ces années d'étude, sans citer de nom de peur d'en oublier quelqu'un.

Liste des abréviations

Unité

°C	degré Celsius
Cm	centimètre
g,	gramme,
h,	heure
Hz, MHz	hertz, Méga hertz
Min	minute
ml	millilitre,
mol, mmol	mole, milli mole
Ppm	parties par million

Produits

APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DMAP	DimethylAminoPyridine
PPTS	<i>p</i> -toluènesulfonate de pyridinium
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	acide anhydride trifluoroacétique
TEA	triéthylamine
MTPPBr	Bromure Methyltriphenylphosphonium
OTPPBr	Bromure Octyltriphenylphosphonium
Boc	Tert-butoxycarbonyle
KBr	Bromure de potassium
DHP	Dihydropyridine
DHPM	Dihydropyrimidinone
HBPIn	PinacolBorane
dppe	Palladium diphényl phosphonium éthane

Solvant

DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
MeOH	méthanol
EtOH	éthanol
CH ₃ CN	Acetonitile

Groupements chimiques

Et	éthyl
Me	méthyl
OAc	acétate
OTf	triflate
Ph	phényl

<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
TMS	Triméthylsilyle

Chromatographie et spectroscopie

br s	Broad, singulet
CCM	chromatographie sur couche mince
d	doublet
I.R.	infrarouge
<i>J</i>	constante de couplage
m	multiplet
RMN	résonance magnétique nucléaire
t	Triplet
δ	déplacement chimique relativement au TMS

Autres

cat.	catalyseur
Éq	nombre d'équivalents
MBFT's	Multiple Bond-Forming transformations
<i>one-pot</i>	réaction en un seul pot (monotope)
Pf	point de fusion
RCM	réaction à composants multiples
Rdt	rendement
Tamb	température ambiante
Δ	chauffage

Notes techniques

L'appareillage utilisé au cours de ce travail est le suivant:

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire : RMN

L'appareil utilisé est :

Spectromètre à transformée de Fourier DP 250 (250 MHz pour le ^1H , 62.9 MHz pour le ^{13}C) du département de Chimie de l'université Constantine 1.

Spectromètre à transformée de Fourier DP 400 (400 MHz pour le ^1H , 100 MHz pour le ^{13}C) et université de Lorraine.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) utilisé comme référence interne pour la RMN du ^1H et du ^{13}C .

Les spectres sont enregistrés dans le DMSO deutéré.

Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) ; pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées :

s: singulet; d: doublet; dd: doublet dédoublé; m: multiplet; t: triplet; q: quadruplet.

Les notations utilisées en carbone 13 sont: C_q : carbone quaternaire; C_{Ar} : carbone aromatique; eq : équivalent.

Spectrométrie Infra Rouge :

Spectromètre Shimadzu F IR-8201 PC de l'université Constantine1. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption sont données en cm^{-1} .

Point de fusion:

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler et d'un appareil pour point de fusion à capillaire.

Chromatographie:

Les chromatographies analytiques sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Table des matières

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

I. PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. LES HETEROCYCLES	4
I.1.1. Des hétérocycles naturels biologiquement actifs:	4
I.1.2. Des hétérocycles de synthèse	7
I.2. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES.....	9
I.2.1. La stratégie divergente	9
I.2.2. Stratégie convergente	10
I.2.2.1. Réactions Domino, Tandem ou Cascade.....	12
I.2.2.2. Réactions à composants multiples.....	13
I.2.2.3. Réactions consécutives ou séquentielles:	14
I.3. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES VIA DES RÉACTIONS À COMPOSANTS MULTIPLES	15
INTRODUCTION	15
I.4. LA CATALYSE ET LA SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES VIA LES RÉACTIONS À COMPOSANTS MULTIPLES	28
I.4.1. Introduction	28
I.4.2. La catalyse et les RCMs	28
I.4.2.1. Catalyse minérale	28
I.4.2.2. Catalyse organométallique	30
I.4.2.3. Catalyse enzymatique.....	32
I.4.2.4. Catalyse organique	34

II. NOUVELLES SYNTHÈSES DES PYRAZOLOPYRANO-PYRIMIDINES ET PYRANOPYRAZOLES VIA LES RCMs ORGANOCATALYSEES

II.1. SYNTHÈSE DES PYRAZOLOPYRANOPYRIMIDINES VIA LA RCM ORGANOCATALYSÉE.....	38
II.1.1. Introduction	38
II.1.2. Intérêts biologiques du noyau pyrazolopyranopyrimidine.....	38
II.1.2.1. Activité antibactérienne.....	38
II.1.2.2. Activité antituberculeuse	39
II.1.2.3. Activité antifongique.....	40
II.1.2.4. Activité antioxydante	40
II.1.2.5. Activité anti-inflammatoire	41

II.1.3.	Principales méthodes de synthèse	41
II.1.4.	Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des pyrazolopyranopyrimidindiones	45
II.1.4.1.	Détermination des conditions optimales avec la "DMAP" comme catalyseur 46	
II.1.4.2.	Détermination des conditions optimales Avec la "L-proline" comme catalyseur.....	47
II.1.4.3.	Applications des nouvelles voies dans la préparation des pyrazolopyranopyrimidindiones.....	50
II.1.5.	Étude et détermination de nouvelles conditions de synthèse des pyrazolopyranopyrimidinones	56
II.1.5.1.	Détermination des conditions optimales avec "DABCO" comme catalyseur	56
II.1.5.2.	Applications des nouvelles voies dans la Préparation des Pyrazolopyranopyrimidinones	57
II.1.5.3.	Procédure générale pour la synthèse des pyrazolopyranopyrimidindindiones.....	63
II.1.5.4	Procédure générale pour la synthèse des Pyrazolopyranopyrimidinones	70
	CONCLUSION.....	76
II.2.	SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES VIA LA RCM ORGANOCATALYSÉE	77
II.2.1.	Introduction	77
II.2.2.	Intérêts biologiques des pyranopyrazoles	77
II.2.2.1.	Analgésiques	77
II.2.2.2.	Anti-inflammatoires, anticonvulsifs et antimicrobiens	78
II.2.2.3.	Antiplaquettaires	78
II.2.2.4.	Inhibiteurs de la ChK1 kinase	79
II.2.2.5.	Antioxydants	79
II.2.2.6.	Anticancéreux.....	80
II.2.3.	Stratégies de synthèse des pyranopyrazoles.....	80
II.2.4.	Détermination des conditions optimales avec la cinchonine comme catalyseur	85
II.2.4.1.	Applications des nouvelles voies dans la préparation des pyranopyrazoles .	86
II.2.5.	Procédure générale pour la préparation de 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitriles (5a-o) catalysée par la Cinchonine ...	94
III. USAGE DES LIQUIDES IONIQUES POUR LA PRÉPARATION DE COMPOSÉS POSSÉDANT UN MOTIF TYPE OXINDOLE ET DES PYRANOPYRAZOLES		
III.1.	LES LIQUIDES IONIQUES.....	102
III.1.1.	Introduction	102

III.1.2. Structure des liquides ioniques.....	102
III.1.3. Préparation des liquides ioniques.....	103
III.1.4. Utilisation des liquides ioniques	104
III.1.4.1. Les liquides ioniques dans les RCMs.....	105
III.2. Les composés comportant un motif type oxindole.....	108
III.2.1. Activité biologique des Oxindoles	108
III.2.2. Les méthodes de synthèse	109
III.2.2.1 Les molécules organiques	109
III.2.2.2 Utilisation des liquides ioniques.....	112
III.2.2.3 Utilisation des nanoparticules.....	114
III.2.3. Détermination des conditions optimales avec le MTPPBr comme catalyseur. 115	
III.2.2.1 APPLICATION DES NOUVELLES CONDITIONS POUR LA SYNTHÈSE DES SPIROOXINDOLES	118
III.2.4. PROCÉDURE GÉNÉRALE POUR LA PRÉPARATION DES <i>SPIROOXINDOLES</i>	130
III.3. ÉTUDE ET SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES EN PRÉSENCE DES LIQUIDES IONIQUES COMME CATALYSEURS	137
III.3.1. LES LIQUIDES IONIQUES ET LA SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES	137
III.3.2. Réalisation de nouvelles voies de synthèse des pyranopyrazoles	139
III.3.2.1. Application des nouvelles conditions pour la synthèse des pyranopyrazoles	142
III.3.3. Procédure générale pour la préparation des amino-4-aryl-3-méthyl-2,4- dihydropyrano[2,3-c] pyrazole-5-carbonitriles	151
Conclusion générale	160

Résumé

Abstract 203

الملخص

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale.

La *chimie hétérocyclique* est présente dans pratiquement tous les domaines industriels, car beaucoup de leurs structures sont impliquées, soit par une *propriété spécifique*, dans un des domaines de notre quotidien (phytosanitaire, cosmétique, entretien ...etc.), soit par des *activités biologiques*, qui constituent en outre, pour certaines d'entre elles, les bases structurales de nombreux médicaments.

L'intérêt des industriels pour la molécule hétérocyclique utile n'a pas laissé le chimiste insensible quant au développement de nouvelles voies de synthèses simples, faciles et propres. Notre laboratoire en s'inscrivant dans cette optique a fait des réactions à composants multiples un challenge pour la synthèse des composés hétérocycliques, car elles sont les plus appropriées aux *critères de l'éco-compatibilité*. En rapport avec cette conception, notre travail sera développé selon trois parties:

- Dans un premier chapitre: la démarche pour déterminer la thématique de nos travaux à travers une étude bibliographique; dans laquelle nous évoquerons:
 - L'intérêt qui a motivé notre choix sur la *molécule hétérocyclique*.
 - Une *étude comparative* avec quelques réactions utilisées en synthèse des hétérocycles, pour nous orienter vers la synthèse convergente.
 - Une étude bibliographique sur les réactions "one-pot" pour orienter notre choix quant à l'utilisation des réactions à composants multiples, qui jalonnent la synthèse organique moderne, pour préparer des hétérocycles cibles.
 - Un criblage catalytique des différents types de *catalyseurs* avec les avantages et les inconvénients, pour faire ressortir le type de catalyse en l'occurrence la *catalyse organique* et le choix des catalyseurs à étudier

Ce chapitre met les pignons sur rue du thème développé à savoir « *Élaboration de nouvelles voies catalytiques pour synthétiser des molécules hétérocycliques via des réactions à composants multiples* ».

- Dans un deuxième chapitre, nous développerons:
 - Une étude préliminaire sur la *catalyse organique* vis-à-vis de la *réaction à composants multiples*, pour faire ressortir son impact sur l'aspect qualitatif et quantitatif, sur la toxicité et l'environnement.

- Une étude consacrée aux nouvelles voies catalytiques organiques avec une molécule organique achirale la "*DMAP*" et une molécule organique chirale la "*L-proline*" pour la synthèse des *pyrazolopyranopyrimidindiones*, dans l'espoir d'avoir une synthèse stéréosélective, suivie d'une étude *DABCO* comme catalyseur pour la synthèse des *pyrazolopyranopyrimidinones*.
- Une étude sur une nouvelle voie catalytique avec la *Cinchonine* vis à vis de la synthèse des *pyranopyrazoles* dans l'espoir d'avoir, également, une induction asymétrique.
- Dans un troisième chapitre, nous évoquerons:
 - Une étude sur l'usage des *liquides ioniques* et leurs utilisations comme *catalyseurs* dans les réactions à composants multiples.
 - Une étude d'un *liquide ionique* comme activateur vis-à-vis d'une réaction à composants multiples pour la préparation des composés comportant un motif *oxindole*.
 - Une étude comparative de deux *liquides ioniques* utilisés pour la synthèse des *pyranopyrazoles*.

Enfin, une *conclusion générale* regroupant les principaux résultats obtenus clôturera ce travail.

CHAPITRE I

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. LES HETEROCYCLES

Les hétérocycles sont caractérisés par des *structures cycliques* condensées ou non, où un cycle au moins présente un sommet occupé par un *hétéroatome* (O, S, N..). L'importance de ce groupe est perçue à travers:

- La diversification structurale des hétérocycles où chaque famille présente à elle seule une chimie spéciale «*la chimie des hétérocycles oxygénés à cinq chaînons, la chimie de l'indole, la chimie de la quinoléine...etc.*» cela fait, que la chimie des hétérocycles s'impose comme étant un domaine vaste et nécessaire de la chimie organique.
- Les propriétés *physico-chimiques, biologiques et médicinales* intéressantes qui font que la *molécule hétérocyclique* occupe la première place en *molécules utiles* dans notre quotidien. Nous le feront constater à travers:

I.1.1. Des hétérocycles naturels biologiquement actifs:

Étant donné que la source intarissable en molécules hétérocycliques reste la nature, nous y puisons pour percer ses secrets et se ressourcer en idées, afin d'établir des stratégies de synthèse des molécules hétérocycliques qui assurent notre bien être, comme nous le ferons remarquer à travers quelques exemples:

- **Les pénicillines:** découlent d'un système hétérocyclique fondamental l'*acide 6 amino pénicillanique* (6-APA), composé d'un système hétérocyclique condensé porteur des groupements: R qui conditionne le *pouvoir bactérien* (spectre étroit, moyen, large et très large) et R' qui conditionne la *durée d'action* (action rapide, semi-retard et retard) (Figure I.1).

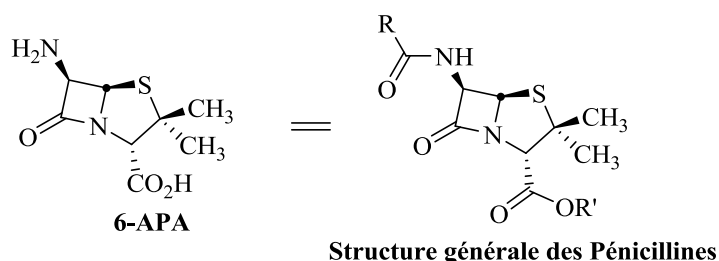


Figure I.1

- **Les coenzymes:** molécules indispensables pour des réactions biologiques comme la phosphorylation avec l'ATP, l'acylation avec l'Acétylcoenzyme-A, ...etc., portent dans leurs structures généralement un système hétérocyclique comme nous le constatons à travers les molécules suivantes (Figure I.2).

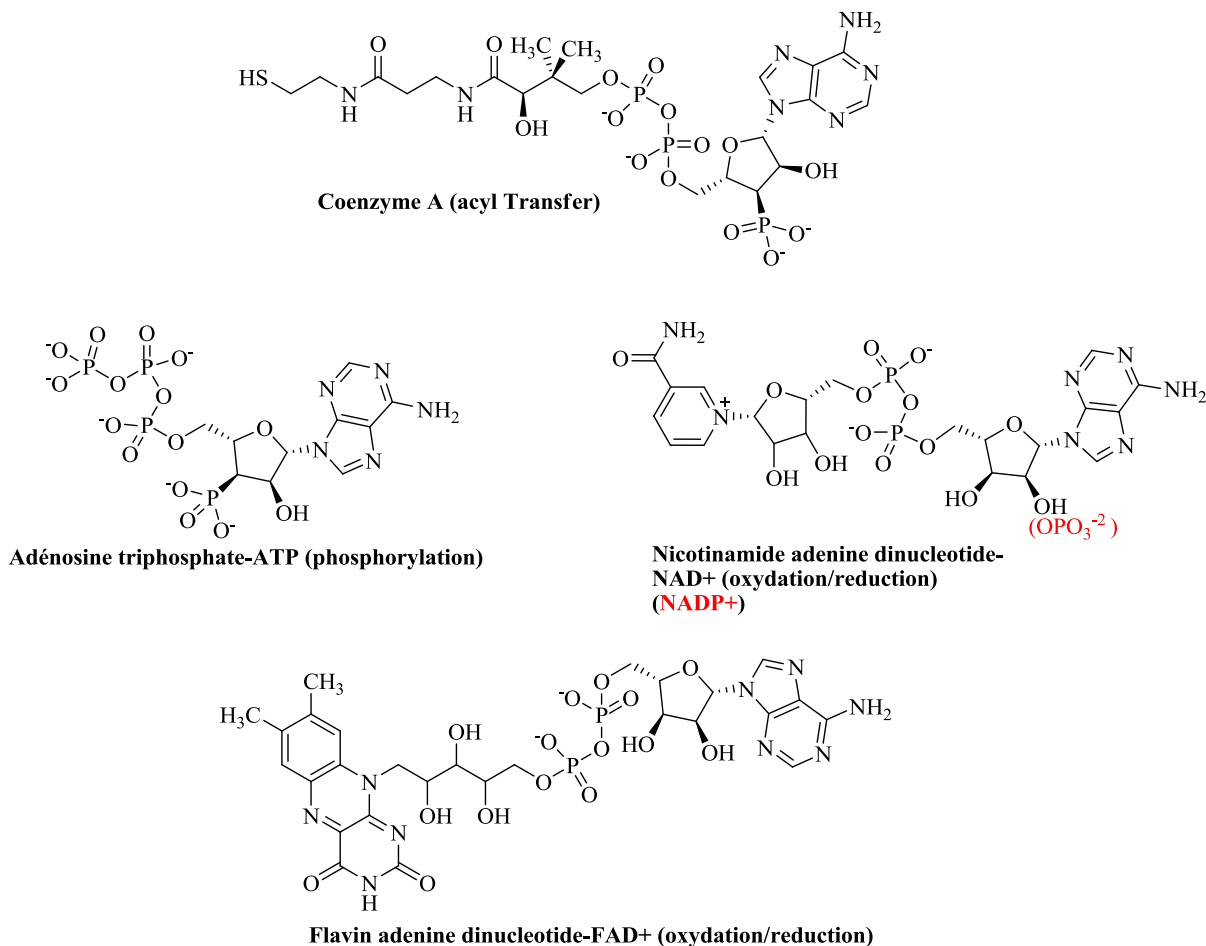


Figure I.2

- **Les alcaloïdes:** substances élaborées par les plantes dans leurs métabolismes secondaires, pour généralement assurer leurs défense, propriétés exploitées par l'être humain pour développer des molécules biologiquement actives, comme:
 - **La Morphine:** développée par le pavot somnifère dans le latex pour assurer sa protection, est utilisée par l'être humain comme un des médicaments analgésiques des plus efficaces pour soulager la douleur. Elle découle de la famille des *morphinanes*.

- **La Nicotine:** élaborée par les plantes de la famille des solanacées (tabac et autres), présente des propriétés acaricides et insecticides.
- **La Papavérine:** retirée également du latex du pavot, est utilisée comme spasmolytique, musculotrope et vasodilatateur.

Pratiquement tous les alcaloïdes présentent dans leurs structures moléculaires des hétérocycles types azotés. (Figure I.3).

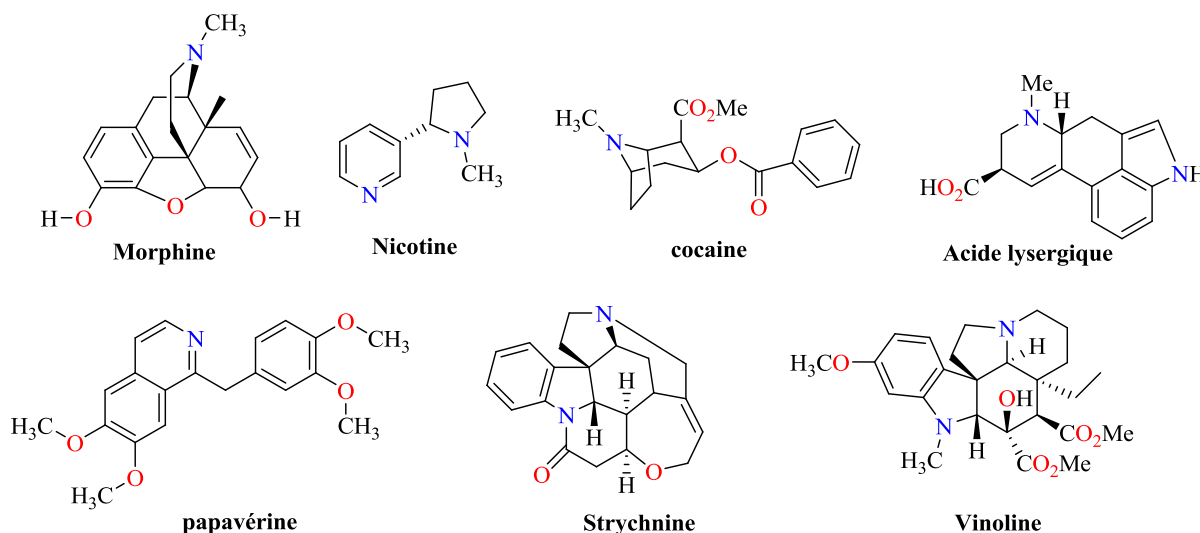


Figure I.3

- **L'Adénosine MonoPhosphate cyclique** (l'AMP cyclique) un produit naturel; découle de L'ATP, comporte un système hétérocyclique phosphoré-oxygéné découlant du ribose, collé à l'adénosine (un hétérocycle condensé azoté). Depuis sa découverte en 1956 par l'Américain E. W. Sutherland et ses collaborateurs, l'AMP cyclique a été mise en évidence chez toutes les espèces animales, chez les bactéries et chez d'autres organismes unicellulaires, où elle joue un rôle essentiel dans la régulation de certaines fonctions cellulaires et agit souvent en tant qu'intermédiaire dans l'action des hormones ou de neurotransmetteurs (Figure I.4).

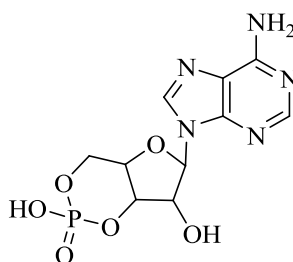


Figure I.4

I.1.2. Des hétérocycles de synthèse

La molécule hétérocyclique naturelle n'est pas fournie en quantité suffisante par la nature pour répondre aux besoins exprimés, elle est souvent pourvue de propriétés suffisantes qui restent à fortifier. Le chimiste de synthèse devant cette situation sollicitée a fait de la synthèse de ces molécules complexes un des défis intellectuels des plus excitants en synthèse organique. En 2006, par exemple, 27 nouvelles structures chimiques ont été synthétisées et déposées parmi lesquelles on cite (Figure I.5).

- Le **Rimonabant**, avec un noyau *pyrazole* qui est le cœur de la molécule, est un médicament anorexigène contre l'obésité.
- Le **Sitaxsentan**, avec un thiophène *le thiazole*, est un antagoniste sélectif des récepteurs de type A de l'endothéline, il améliore la capacité d'exercice et la dyspnée des patients ayant une hypertension artérielle pulmonaire idiopathique, associée à une connectivité ou à une cardiopathie congénitale.¹
- La **Varenicline**, avec un noyau *pteridylrique* avec des azotes, est un agoniste partiel des récepteurs nicotiques du système nerveux central. La spécialité qui contient ce principe actif est proposée à la vente dans le monde sous le nom de Champix, (Chantix aux États-Unis, depuis février 2006). Son indication est l'aide à l'arrêt du tabac fumé.²
- Le **Conivaptan**, avec un hétérocycle le *diazole*, est un médicament qui régule les résistances vasculaires systémiques en agissant sur les récepteurs V1a de la musculature lisse des vaisseaux, des cardiomyocytes, des hépatocytes et des plaquettes.³

¹B. J. Barst; D. D Langleben; D. Badesch; A. Frost; E Clintown Lawrence; S. Shapiro, R. Naeije; N. Galie, *J Am Coll Cardiol* .**2006**, 47, 2049.

²J.O.Ebbert ; J.R. Hughes; R.J. West; S.I.Rennard; C.Russ; T.D.McRae; J.Treadow; Ch-RayYu; M.P.Dutro; P.W.Park.,*JAMA*.**2015**, 313,7,687

³J.K Ghali;J.O Farah;S.Daifallah;H.A Zabalawi;H.D Zmily , *Drug Des Devel Ther*. **2009**, 3, 253.

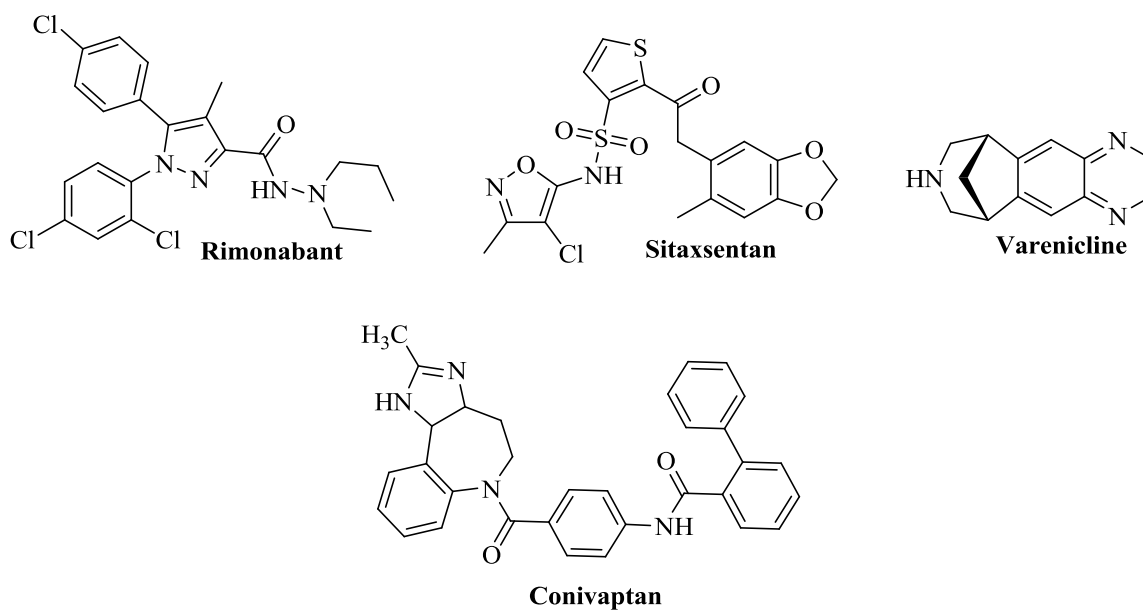


Figure I.5

- Les dérivés de la *quinazole* sont également importants, on peut citer entre autres la série développée par A-Garfalo lors de la préparation de sa thèse, dont certaines structures ont montré une activité anti cancéreuse très intéressante⁴ (Figure I.6).

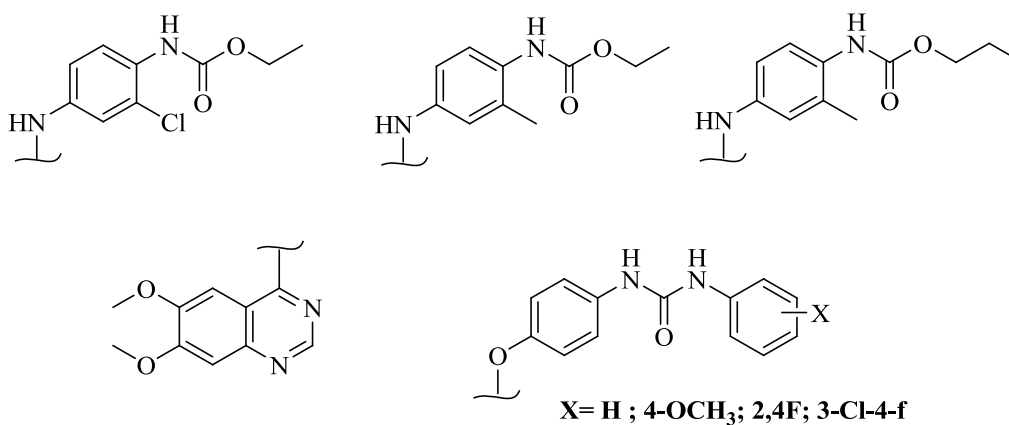


Figure I.6

⁴ Antonio GAROFALO, Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliniques à activité anticancéreuse potentielle, Spécialité : Sciences du Médicament, Université Lille Nord de France - Lille 2 Droit et Santé, Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, 2009

- Les hétérocycles de synthèse sont également largement utilisés comme herbicides, fongicides, insecticides et colorants (Figure I.7).

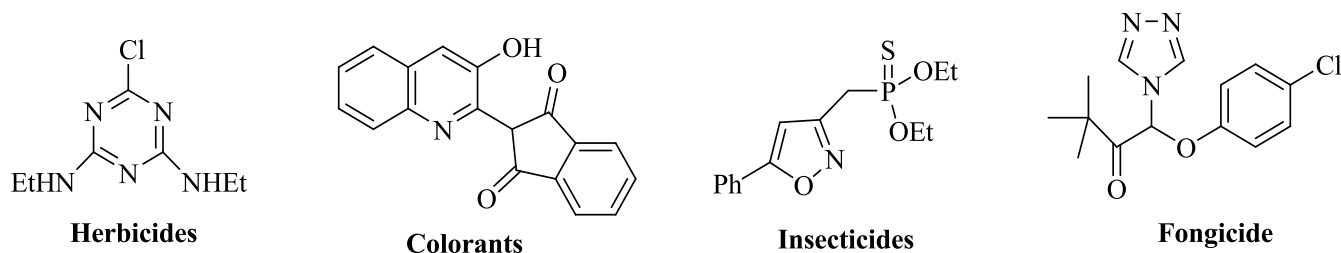


Figure I.7

À travers ces quelques exemples tirés de la littérature, nous pensons reconforter notre choix quant au développement de nouvelles voies catalytiques pour synthétiser des composés hétérocycliques cibles. Mais, par quelle stratégie de synthèse allons-nous préparer ces structures ?

I.2. STRATÉGIE DE SYNTHÈSE DES COMPOSÉS HÉTÉROCYCLIQUES

La synthèse des systèmes hétérocycliques découle généralement de deux grandes stratégies:

I.2.1. La stratégie divergente

Où le produit cible est obtenu après plusieurs opérations successives (Figure I.8).

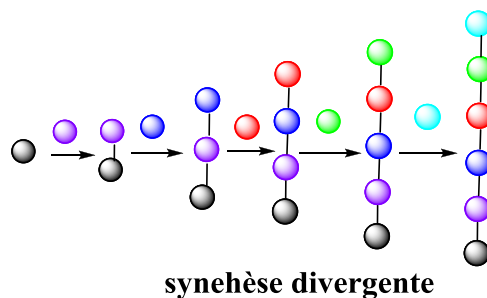


Figure I.8

L'inconvénient de cette stratégie réside dans le nombre des opérations chimiques fastidieuses plus ou moins longues pour aboutir à la molécule cible, ce qui affecte les

économies en temps, en énergie et en matière. L'exemple de la Tropinone préparée par Richard Willstätter en 1901⁵ est édifiant (Schéma I.1).

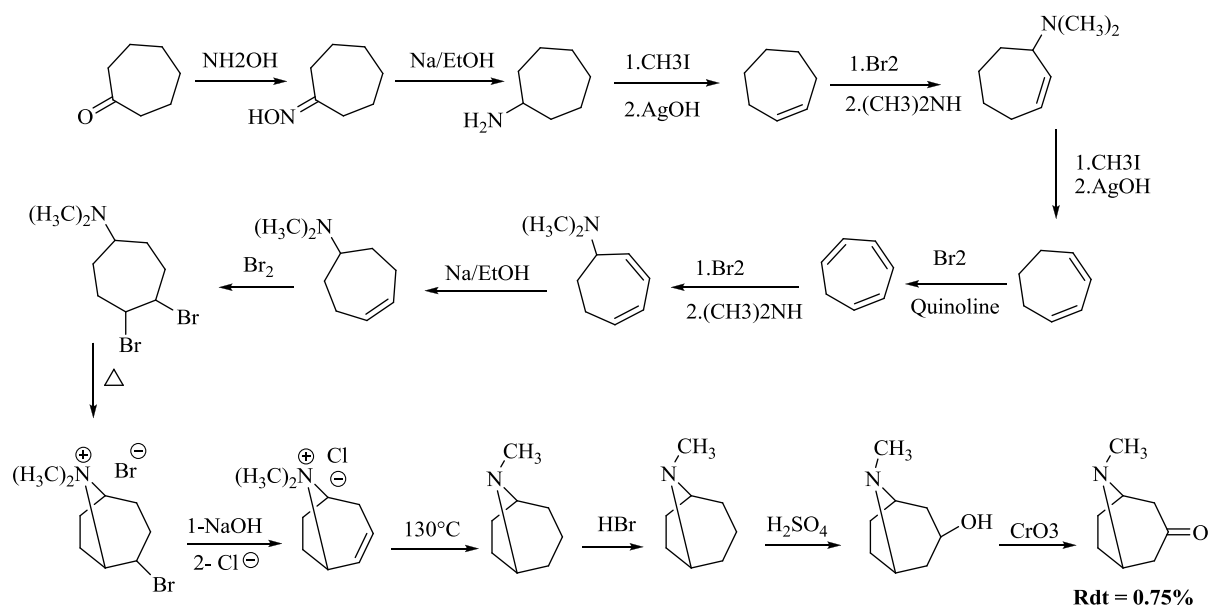


Schéma I.1

I.2.2. Stratégie convergente

Utilise des voies donnant des intermédiaires clés, qui convergent vers le produit cible par leurs réactions (Figure I.9).

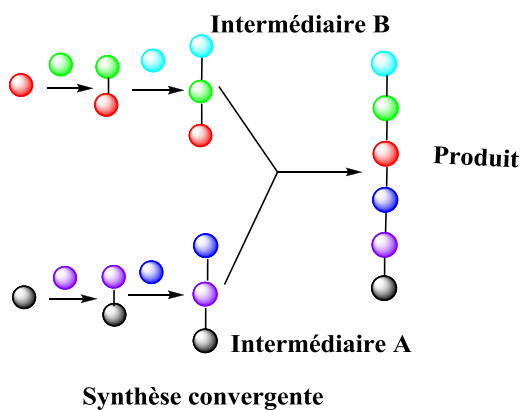


Figure I.9

La stratégie convergente est inspirée de la nature, qui élabore facilement et merveilleusement des molécules très complexes indispensables à la vie comme l'ADN, les

⁵R. Willstätter, *Annalen*, **1903**, 317, 204.

porphyrines⁶....etc. Le chimiste, cherchant à mimer la nature, élabore des stratégies de synthèse pour obtenir le composé désiré avec un bon rendement, avec le minimum d'étapes, sans aucun impact sur l'environnement en évitant ou en minimisant la production des sous-produits indésirables. Un exemple particulièrement intéressant est la synthèse de l'alcaloïde de la famille des *Aspidospermanes* réalisée au laboratoire du Pr. E. J. Corey⁷ en usant d'une *stratégie convergente* (Schéma I.2).

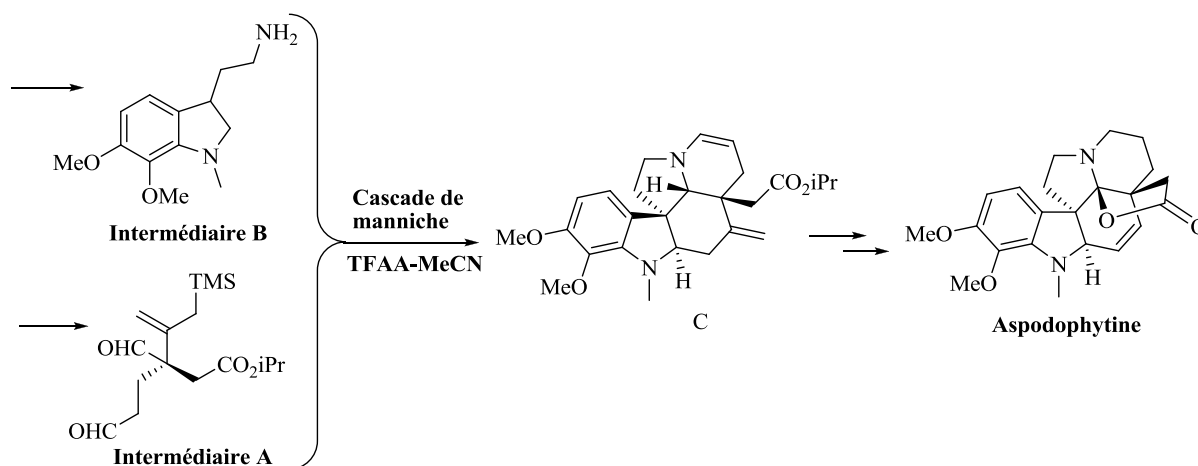


Schéma I.2

L'intermédiaire *dialdéhyde* A, préparé, réagit avec un autre intermédiaire B de type *aminoindole*, avec une cascade de cyclisations pour conduire à un composé *pentacyclique* C, un intermédiaire immédiat de l'alcaloïde cible *l'aspodophytine*.

A travers cet exemple nous notons l'importance de la stratégie convergente qui permet de synthétiser des structures hétérocycliques complexes avec facilité et avec de bons rendements.

Lorsque celle-ci utilise des réactions one pot d'autres avantages sont enregistrés. Dans le cas cité ci-dessus, la réaction use d'un double avantage: de la *réaction cascade* et de la réaction à *composants multiples de Mannich*.

Ces deux stratégies montrent le privilège de l'approche convergente par rapport à la stratégie linéaire; étant donné que le rendement global diminue de manière exponentielle

⁶ (a) J.Zhu; H.Bienaymé, *Wiley-VCH, Multicomponent Reactions*. 2005. (b) A. I. Scott, *Synlett*.1994, 346, 870.

⁷ I. He, Y. Bo, D. altom, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6771.

quand le nombre des étapes croît. En plus, la stratégie convergente oriente vers la synthèse idéale⁸ qui est presque devenue possible grâce aux réactions "one-pot", qui sont des processus qui permettent la formation de plusieurs liaisons covalentes en une seule opération (Multiple Bond-Forming Transformations).⁹

Les MBFT's comprennent plusieurs types de réactions dont les plus couramment utilisées au laboratoire sont:

I.2.2.1. Réactions Domino, Tandem ou Cascade

Ces réactions constituent un processus impliquant au moins deux transformations s'effectuant dans les mêmes conditions réactionnelles, sans ajout de réactifs ou de catalyseurs, et au cours desquelles les fonctions nouvellement créées sont impliquées dans les réactions suivantes.¹⁰ La première application, de ce type de réaction, connue en synthèse totale remonte à 1917, date à laquelle fut décrite par Robinson la synthèse de la *Tropinone* à partir du succindialdéhyde, de la méthylamine et de l'acide acétone dicarboxylique. (Schéma I.3).¹¹

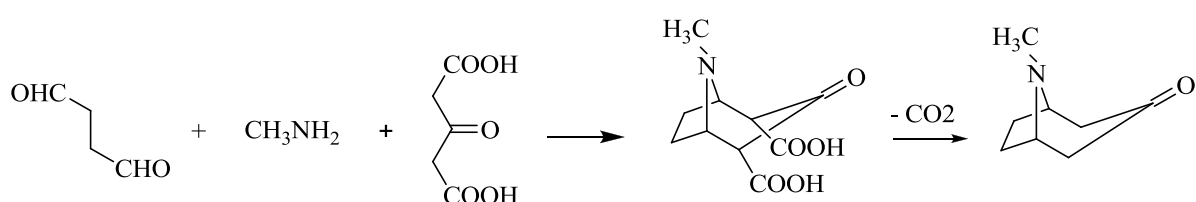


Schéma I.3

De nombreuses synthèses de produits naturels ainsi que de nombreuses méthodologies ont été élaborées par un processus tandem, citons par exemple la synthèse *de la (-)Hirsutine*, un alcaloïde naturel, par Tietze¹² en utilisant un processus domino composé d'une réaction de Knoevenagel et d'une réaction Hétéro-Diels-Alder pour préparer le squelette principal (**1.1**)

⁸ (a) P. A. Wender, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1-2; (b) A. Dömling; I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3168.

⁹ Y. Coquerel; T. Boddaert; M. Presset; D. Mailhol; J. Rodriguez, *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*. Chap. 9, 187. B. Pignataro, *Ed.*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2010. et references citées dedans.

¹⁰ (a) L. Tietze, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 115; (b) Domino reactions in organic synthesis, L.F. Tietze; G. Brasche; K. Gericke; *Eds.*; Wiley-VCH : Weinheim, Germany, 2006; (c) A. Grossmann; D. Enders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 314; (d) J. Rodriguez, *Synlett.* **1999**, 5, 505; (e) Y. Coquerel; M.-H. Filippini; D. Bensa; J. Rodriguez, *Eur. J. Chem.* **2008**, 14, 3078; (f) M. Presset; Y. Coquerel; J. Rodriguez, *Org. Lett.* **2009**, 11, 5706; (g) J. -C. Castillo; M. Presset; R. Abonia; Y. Coquerel; J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2338.

¹¹ R. J. Robinson, *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762.

¹² L. F. Tietze; A. Modi, *Med. Res. Rev.* **2000**, 304.

de cette molécule utilisée dans la préparation de médicaments traitant les affections du myocarde (Schéma I.4).

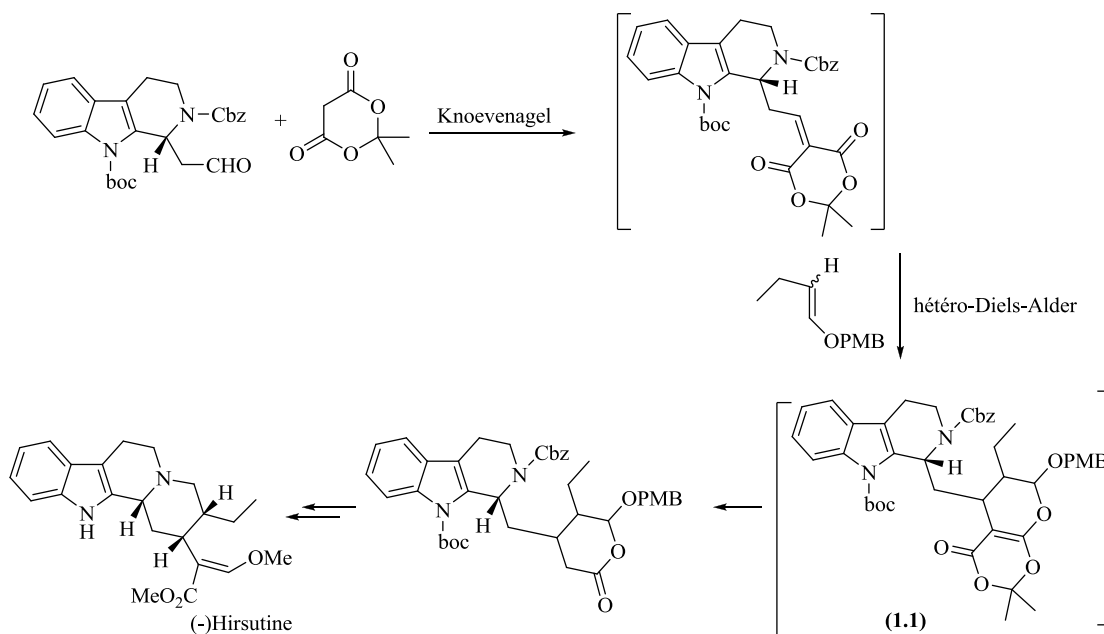


Schéma I.4

I.2.2.2. Réactions à composants multiples

Les réactions à composants multiples (RCMs) sont une classe particulière de transformations domino, par ailleurs, la formation d'un intermédiaire réactif tel qu'un carbocation ou carbanion n'est pas considérée comme une étape de la réaction.

Les réactions à composants multiples (RCMs), sont définies comme étant des réactions faisant réagir au moins trois réactifs dans le même réacteur en une seule opération donnant un produit où tous les réactifs sont présents en partie ou en totalité.¹³ Le premier exemple fut rapporté par Strecker en 1850,¹⁴ qui synthétisait un produit portant deux fonctions «cyano-amine géminés» précurseur immédiat d'acide aminé (Schéma I.5).



Schéma I.5

¹³(a) J. Zhu; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, Germany, *Multicomponent reactions*, **2005** ; (b) C. Simon; T. Constantieux; J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem.***2004**, 24, 4947; (c) C. Allais; T. Constantieux; J. Rodriguez, *Eur. J. Chem.* **2009**, 15, 12945.

¹⁴ A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27.

I.2.2.3. Réactions consécutives ou séquentielles:

La définition est similaire à celle des réactions domino, avec toute fois pour différence la possibilité de modifier les conditions réactionnelles durant le processus (température, ajout d'un réactif), citons à titre d'exemple la formation de dérivés 3-amidophénols 5-substitués (1.2) réalisée chimio- et régio-sélectivement à partir d'halobenzènes via une approche "one pot" borylation/amidation/oxydation (Schéma I.6.)¹⁵.

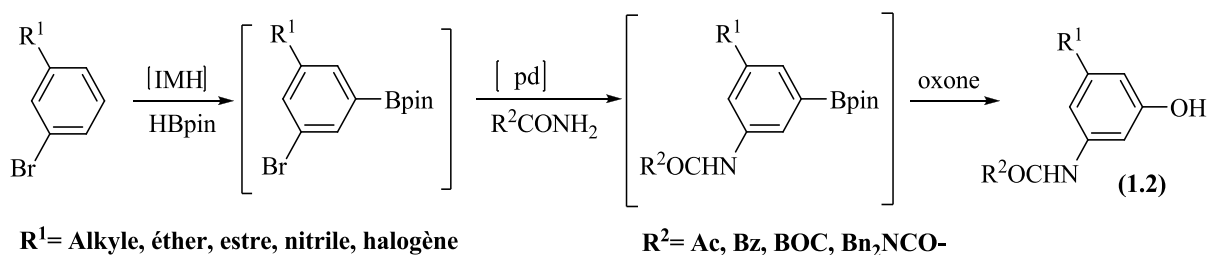


Schéma I.6

CONCLUSION

Toutes ces réactions sont dites "one-pot" ou "monotope", c'est-à-dire qu'elles s'effectuent dans un seul réacteur et sans isolement des intermédiaires ce qui évite des étapes de séparation et de purification, en conséquence, ces réactions sont économiques en matière, en temps et en énergie, principes fondateurs de la chimie verte.¹⁶ Elles sont de ce fait très utilisées dans la construction de bibliothèques de molécules hétérocycliques potentiellement biologiquement actives,¹⁷ et dans la synthèse totale de molécules complexes.¹⁸ De manière générale, les MBFT's jalonnent la synthèse organique car elles sont éco-compatibles.

Notre laboratoire s'inscrit sur le registre des réactions "monotopes", en s'intéressant plus particulièrement à la réaction à composants multiples pour synthétiser des hétérocycles divers à visé thérapeutique.

¹⁵ F. Shi; M. R. Smith; R. E. Maleczka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1411.

¹⁶(a) J. Clark, *Green Chemistry*. **1999**, 1; (b) P. T. Anastas; M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.

¹⁷(a) M. Colombo; I. Peretto, *Drug Discov. Today*. **2008**, 13, 677; (b) E. Ruijter; R. Scheffelaar; R. V. A. Orru, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2011**, 50, 6234. c) C. Vaxelaire; P. Winter; M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3605.

¹⁸ (a) K. C. Nicolaou; J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 299; (b) B. B. Touré; D. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.

I.3. SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES VIA DES RÉACTIONS À COMPOSANTS MULTIPLES

INTRODUCTION

Les réactions à composants multiples (RCMs), qui permettent l'obtention en "one-pot" ou "monotope" de la molécule cible à partir de trois produits de départ ou plus, sont un outil de choix pour assurer la convergence d'une stratégie de synthèse (Schéma I.7).

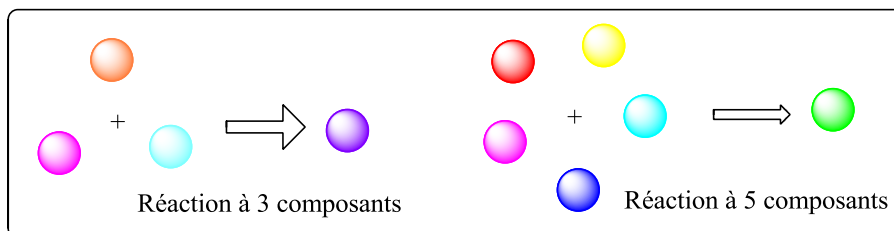


Schéma I.7

Autant que telles, les RCMs recèlent plusieurs avantages et sont particulièrement prisées car elles minimisent la production de produits secondaires indésirables tout en maximisant l'efficacité synthétique et la diversité structurelle des produits désirés (Figure I.10).

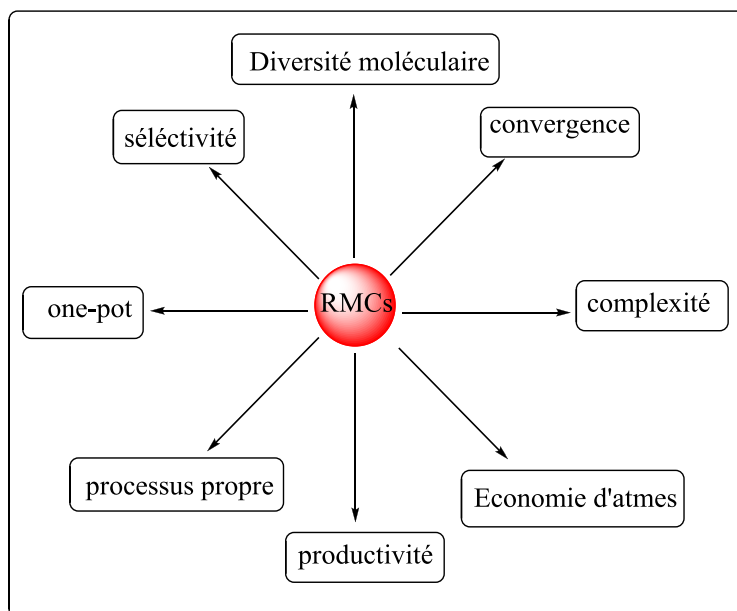


Figure I.10

Convaincu de l'efficacité de cette nouvelle approche synthétique, le chimiste s'est mis à l'appliquer, que ce soit dans l'académique ou dans l'industrie, dans la synthèse des molécules hétérocycliques complexes à fort potentiel thérapeutique,¹⁹ on cite entre autres:

- 1) *Les 1,4-dihydropyridines* préparées par Hantzsch,²⁰ en 1882, via une condensation de trois composants: l'acétoacétate d'éthyle, le benzaldéhyde et ses dérivés et l'ammoniaque ou sels d'ammonium sous reflux d'éthanol (Schéma I.8).

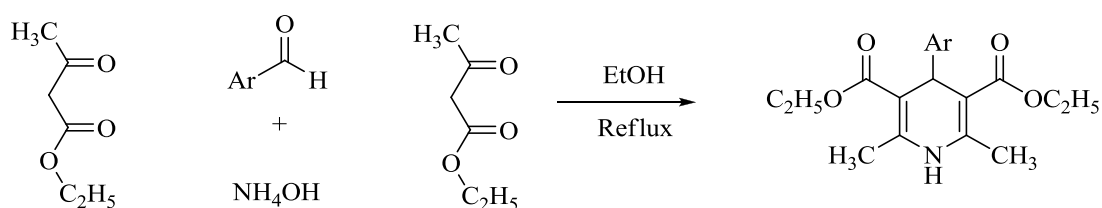


Schéma I.8

Plusieurs composés possédant le noyau dihydropyridine ont des activités biologiques utilisés dans le traitement de plusieurs maladies comme:

- L'angine de poitrine, l'hypertension, les arythmies cardiaques, les insuffisances cardiaques ...etc., dont la première dihydropyridine (DHP) utilisée comme médicament est la *Nifédipine* sous le nom d'*Adalat* utilisée pour faire abaisser la tension artérielle (Figure I.11).

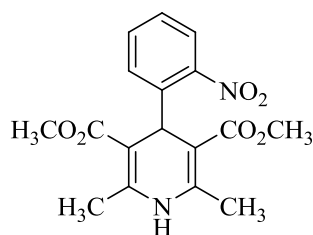


Figure. I.11

¹⁹(a) J. D. Zhang; G.Rivers; Y. Y. Zhu; A. Jacobsen; J. Peyers; G. Grundstrom; P. Burch; S. Hussein; A. Marolewski; W. Herlihy, *Rusche, J. Bioorg.Med.Chem.* **2001**, 9, 825. (b) Akritopoulou-Zanze; I. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.

²⁰ (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Ges.* **1890**, 23, 1474.

- L'hyperplasie bénigne de la prostate HBP (l'adénome prostatique), comme l'ester de Hantzsch déposé sous le numéro SNAP 5089²¹ qui agit de manière sélective avec un récepteur adrénergique spécifique (Figure I.12).

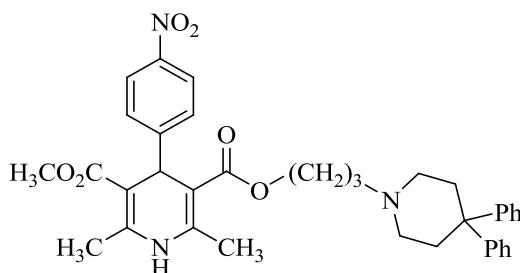


Figure. I.12

On peut également citer d'autres molécules ayant d'autres activités fort intéressantes comme:

- Le Decahydroacridin-1,8-dione (**1.3**), portant un groupe 3-nitrophényl, et l'hexahydroquinoléine (**1.4**), portant un groupement 2,4-dichloro, sont les composés les plus actifs à la fois contre les bactéries à Gram positif et négatif (Figure I.13).²²

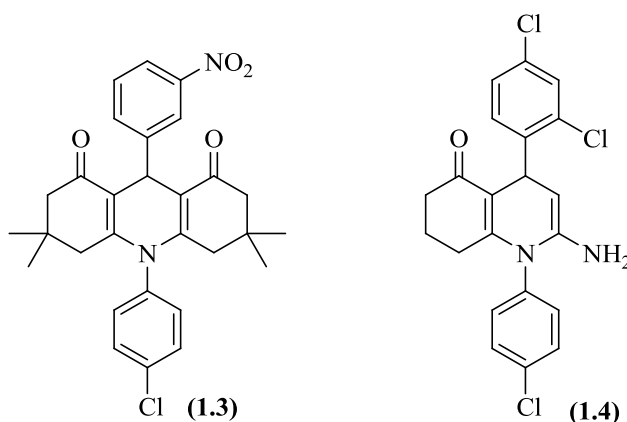


Figure. I.13

- Les composés 2,6-diméthyl- 3,5-diéthoxy-carbonyl-1,4-dihydropyridine (**1.5**) et 2,6-diméthyl-3, 5-dibutyl oxycarbonyl-1, 4-dihydropyridines (**1.6**) ont montré une forte activité antioxydante (Figure I.14).²³

²¹ D. J. Trigg, *chemtech*. **1990**, 20, 58.

²² O. I. El-Sabbagh, M.A. Shabaan, H.H. Kadry, E.Saad Al-Din, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 9, 519.

²³ T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, 3, 96.

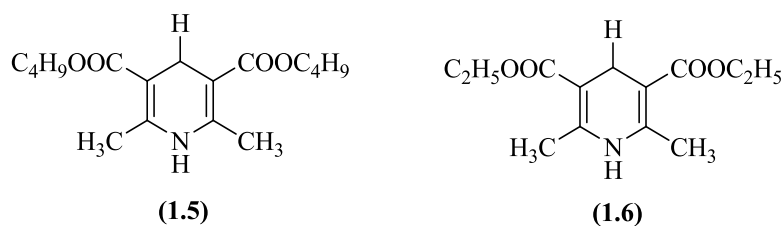


Figure I.14

- Plusieurs 1,4-dihydropyridines, récemment synthétisées, ont montré une activité antitumorale dont le composé donné sous le code N276-9 est le plus actif pour vaincre la résistance multidrogue ceci est dû à la présence de l'ester 3-pyridylpropyl (Figure I.15).²⁴

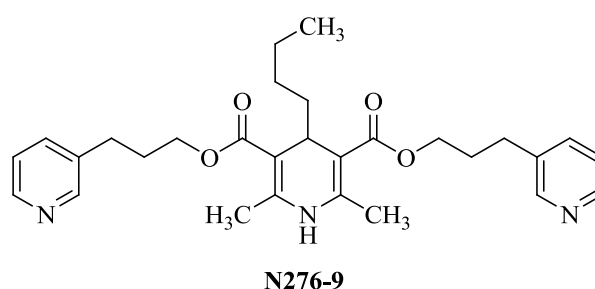


Figure I.15

- 2) *Les produits à noyau imidazolique*: préparés pour la première fois par Debus,²⁵ en 1858, par réaction d'un glyoxal, d'un aldéhyde et de deux équivalents d'ammoniac; puis, en 1881, cette réaction a été exemplifiée par Radziszewski²⁶ à des imidazoles 2,4,5-tri-substitués et notamment le 2,4,5-triphénylimidazole ou Lophine²⁷ utilisé pour ses propriétés de photoluminescence (Schéma I.9).

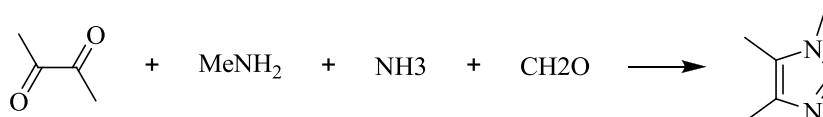


Schéma I.9

²⁴ S. Hatakeyama; N. Ochi; H. Numata; S. Takano, *J.Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 1202.

²⁵ H. Debus, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 107, 199.

²⁶ B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499.

²⁷(a) B. Radziszewski, *Ber.* **1882**, 15, 1493. (b) R.D. Crouch ; J.L. Howard; J.L. Zile; K.H. Barker, *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1658.

Un grand nombre de ces hétérocycles possèdent des activités thérapeutiques variées dont quelques unes sont présentées ci-dessous (Figure I.16):

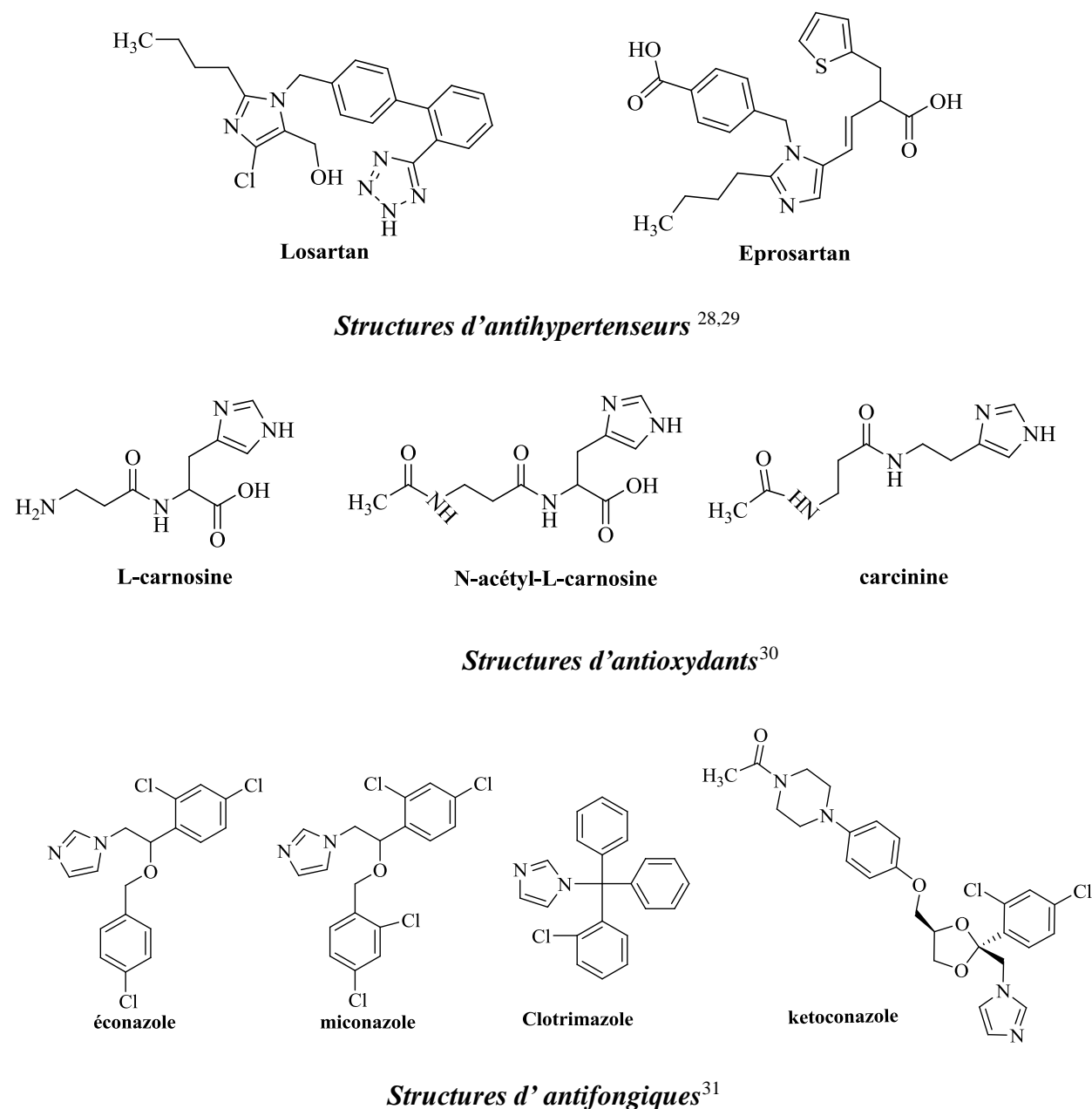


Figure I.16

²⁸ R.D. Larsen, et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6391.

²⁹ S.C. Shilcrat; M.K. Mokhallalati; J.M.D. Fortunak; L.N. Pridgen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8449.

³⁰ (a) M.A. Babizhayev, *Life Sciences.* **2006**, 78, 2343. (b) Y. Soujanya; G.N. Sastry, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2109.

³¹ (a) J. Heeres; L.J.J. Backx; J.H. Mostmans; J.V. J Cutsem, *Med. Chem.* **1979**, 22, 1003. (b) V. Strippoli; A. Piacentini; F.D. D'Auria; N. Simonetti, *Infection.* **1997**, 25, 303.

- 3) *Les Dihydropyrimidin-2-(1H)-ones (DHPMs)*: préparées pour la première fois en 1891 par Pietro Biginelli³² en faisant réagir un aldéhyde, l'urée et un β-cétoester (Schéma I.10).

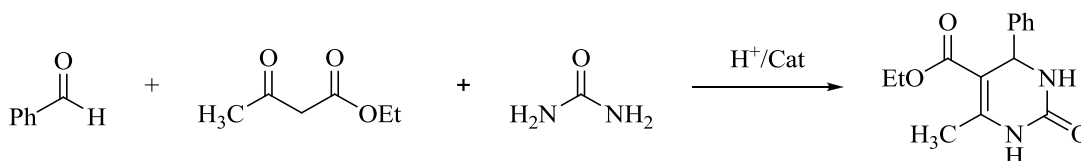


Schéma I.10

Cette réaction à composants multiples s'est avérée être une prestigieuse synthèse des DHPMs possédant plusieurs activités biologiques comme:³³

- 5-(Ethoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(3-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione, nommée le **Monastrol**,³⁴ est une molécule abordable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux (Figure I.17)

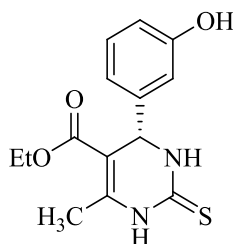


Figure I.17

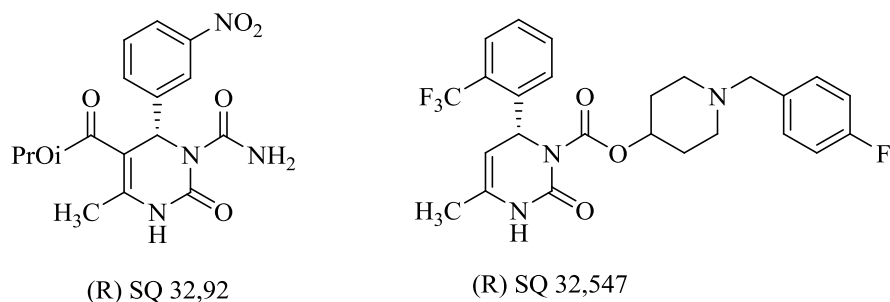
- Les composés déposés sous les codes: SQ 32.926 et le SQ 32.547³⁵ ont également montré une activité inhibitrice d'échange de calcium à travers les canaux cellulaires. Cependant cette efficacité est observée exclusivement pour les énantiomères (R) de ces composés (Figure I.18).^{18a}

³²(a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Ges.* **1893**, 26, 447; (c) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360; (d) Biginelli Reaction *Ber.* **1891**, 24, 1317; (e) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1889**, 19, 212.

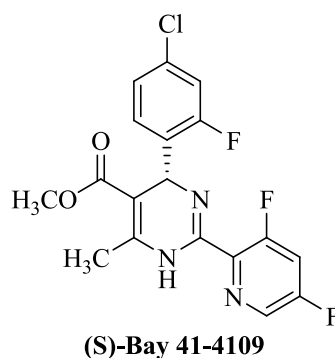
³³C. O. Kappe, A. Stadler, *Org. React.* **2004**, 63, 6937.

³⁴T. U. Mayer; T. M. Kapoor; S. J. Haggarty; R. W. King; S. L. Schreiber; T.J. Mitchison, *Science*. **1999**, 286, 971.

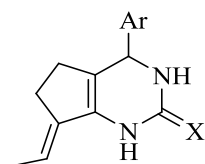
³⁵(a) K. S. Atwal; B. N. Swanson; S. E. Unger; D. M. Floyd; S. Moreland; A. Hedberg; B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806. (b) G. C. Rovnyak; K. S. Atwal; A. Hedberg; S. D. Kimball; S. Moreland; J. Z. Gougoutas; B. C. O'Reilly; J. Schwartz; M.F. Malley, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254. (c) G. J. Grover; S. Dzwonczyk; D. M. McMullen; D. E. Normandin; C. S. Parham; P. G. Slep; S. Moreland, *J. Cardiovasc. Pharm.* **1995**, 26, 289.

**Figure I.18**

- Une bonne activité inhibitrice de l'hépatite B a été réalisée par l'emploi d'un composé de synthèse dénommé sous le code Bay 41-4109.³⁶ Ce composé présente des propriétés inhibitrices non nucléotidiques de la réplication du virus de l'hépatite B. Il a été démontré également que cette activité est liée exclusivement à l'énantiomère (S) de ce composé (Figure I.19).

**Figure I.19**

- Il a été récemment découvert que certaines pyrimidinones fusionnées comportant un motif arylidène sont des agents anti-tumoraux puissants (Figure I.20).³⁷

**Figure I.20**

³⁶K. Deres; C. H. Schroeder; A. Paessens; S. Goldmann; H. J. Hacker; O. Weber; T. Kraemer; U. Niewoehner; U. Pleiss; J. Stoltefuss; E. Graef; D. Koletzki; R. N. A. Masantschek; A. Reimann; R. Jaeger; R. Gro; B. Beckermann; K.-H. Schlemmer; D. Haebich; H. Ruebsamen-Waigmann, *Science*, **2003**, 299, 893.

³⁷H. I. El-Subbagh; S. M. Abu-Zaid; M. A. Mahran; F. A. Badria; A. M. Al-Obaid, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2915.

- Certaines DHPMs ont montré également un large spectre d'activité anti-tumorale. Des études ont montré que le dérivé représenté dans la figure suivante a un potentiel thérapeutique puissant contre les cellules malignes du cancer du sein de la souche MCF7 (Figure I.21).³⁸

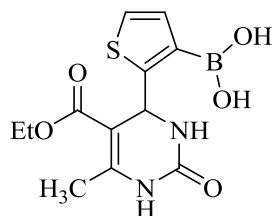


Figure I.21

- La DHPM, connue sous le code L-771.668, et précisément l'énantiomère (S) de ce composé,³⁹ a montré une activité significative sur les troubles cardiaques et respiratoires (Figure I.22)

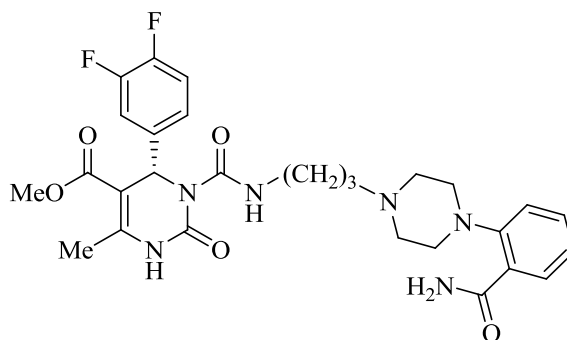


Figure I.22

- Borowsky *et Coll.*⁴⁰ ont réalisé une étude récente qui a mis en évidence l'activité du composé donné sous le SNAP-7941 comme un antagoniste spécifique des

³⁸(a) J. M. Blacquiere; O. Sicora; C. M. Vogels; M. Čuperlović-Culf; A. Decken; R. J. Ouellette ; S. A. Westcott, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 2052; (b) C. M. Wright; R. J. Chovatiya; N. E. Jameson; D. M. Turner; G. Zhu; S. Werner; D. M. Huryn; J. M. Pipas; B. W. Day; P. Wipfb; J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3291.

³⁹(a) D. Nagarathnam; S. W. Miao; B. Lagu; G. Chiu; J. Fang; T. G. M. Dhar; J. Zhang; S. Tyagarajan; M. R. Marzabadi; F. Q. Zhang; W. C. Wong; W. Y. Sun; D. Tian; J. M. Wetzel; C. Forray; R. S. L. Chang; T. P. Broten; R. W. Ransom; T. W. Schorn; T. B. Chen; S. O'Malley; P. Kling; K. Schneck; R. Benedesky; C. M. Harrell; K. P. Vyas; C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4764. (b) J. C. Barrow; P. G. Nantermet; H. G. Selnick; K. L. Glass; K. E. Rittle; K. F. Gilbert; T. G. Steele; C. F. Homnick; R. M. Freidinger; R. W. Ransom; P. Kling; D. Reiss; T. P. Broten; T. W. Schorn; R. S. L. Chang; S. S. O'Malley; T. V. Olah; J. D. Ellis; A. Barrish; K. Kassahun; P. Leppert; D. Nagarathnam; C. Forray, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2703.

⁴⁰B. Borowsky; M. M. Durkin; K. Oqozalek; M. R. Marzabadi; J. Deleon; B. Lagu; R. Heurich; H. Lichtblau; Z. Shaposhnik; I. Dniewska; T. P. Blackburn; T. A. Branchek; C. Gerald; P. J. Vaysse; C. Forray, *Nature Med.* **2002**, 8, 825.

récepteurs de type 1 de l'hormone de la mélanine, qui est un polypeptide produit essentiellement par l'hypothalamus latéral, et joue un rôle essentiel dans la prise alimentaire et la régulation de la balance énergétique,⁴¹ qui pourrait également intervenir dans les troubles de l'humeur (Figure I.23).

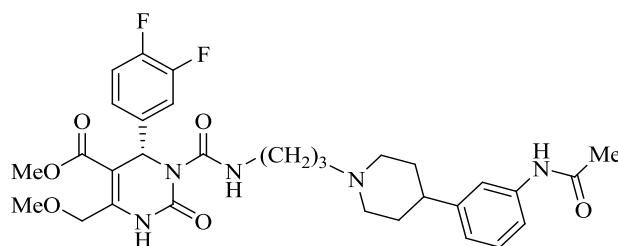


Figure I.23

- 4) *Les tétrahydrobenzo[b]pyranes*, généralement préparés par une condensation qui fait intervenir trois réactifs: un aldéhyde aromatique, le malononitrile et la dimédone en présence d'un catalyseur (Schéma I.11), ont connu un grand intérêt dans le domaine scientifique pour leur vaste éventail de propriétés biologiques et pharmaceutiques:

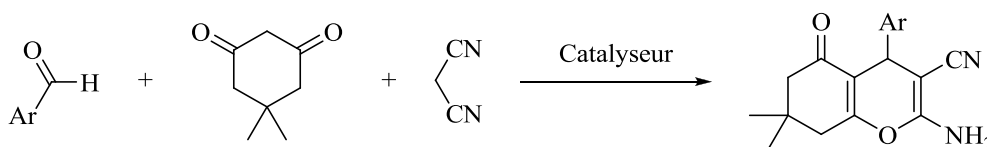


Schéma I.11

- Ils peuvent être utilisés comme agents antioxydants,⁴² antibactériens,⁴³ anticoagulants, spasmolytiques, diurétiques et anticancéreux⁴⁴. Ils ont également une activité antiinflammatoire (Figure I.24).⁴⁵

⁴¹M.W. Schwartz; R.W. Gelling, *Nature Med.* **2002**, 8, 779.

⁴²M. M. Heravi; F. Derikvand; M. Haghghi; Kh. Bakhtiari, *Lett.Org.Chem.* **2006**, 3, 297.

⁴³N.M. Sabry; H.N. Mohamed; E.S. Khattabe; S. Motlaq; A.M. El-Agrody, *European Journal of Medicinal Chemistry*. **2011**, 46, 765.

⁴⁴(a) W. O. Foye, *Principi di Chimica Farmaceutica* Piccin; Padova; Italy. **1991**, 4, 416; (b) L. L. Andreni; E. E Lap, *Ball.Chim.Farm.* **1990**, 1999, 583; (c) Y. L. Zhang; B. Z. Chen; K. Q. Zhang; M. L. Xu; X. H. Lei; X. Yao; B. Due, *Chem. Abstract.* **1982**, 96, 135, (d) L. Bonsibrone; G. Loy; D. Secci; A. Calignano, *Eur.J. of Med. Chem.* **1993**, 28,517; (e) E. C. Witte; P. Neubert; A. Roesch; D. E. Ger, *Chem Abstract.* **1986**, 104, 224.

⁴⁵(a) S. Chandrasekhar; A. K. Harvey; C. P. Dell; S. J. Ambler; C. W. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 273, 1519.

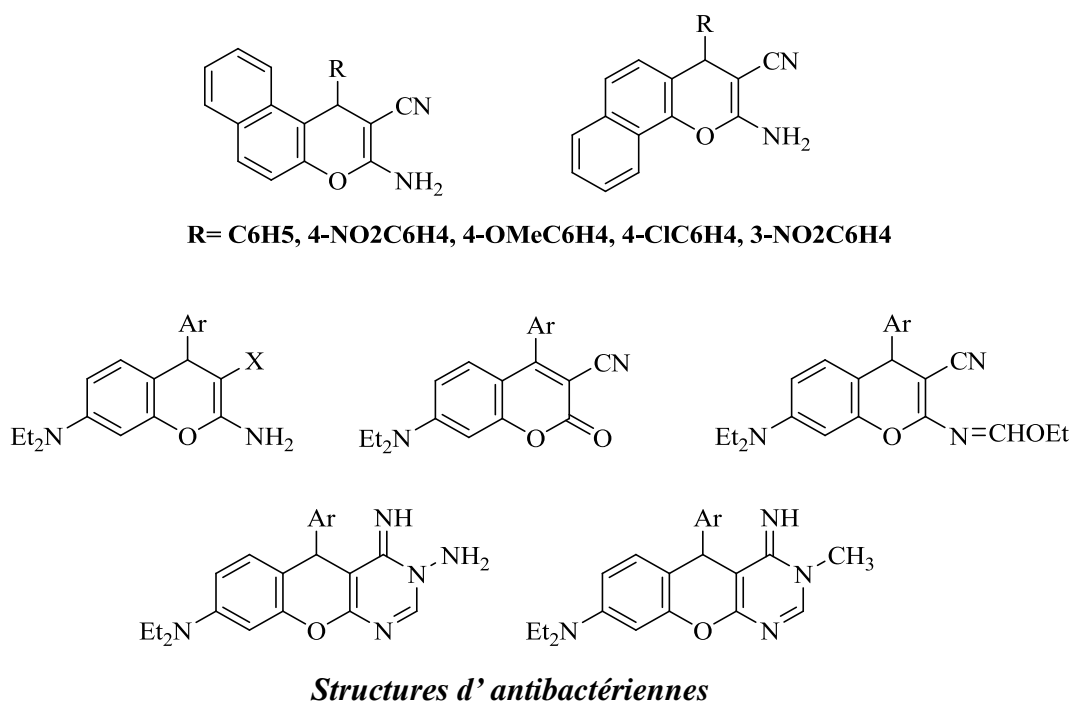


Figure I.24

- Ils ont également été utilisés pour le traitement des maladies neuro-dégénératives y compris les maladies d'Alzheimer et de Parkinson.⁴⁶

5) **Les Hydantoïnes**, préparés en 1934 par la réaction d'un composé carbonylé (aldéhyde ou cétone), le carbonate d'ammonium et le cyanure de potassium, nommée la réaction de Bucherer-Bergs (Schéma I.11).

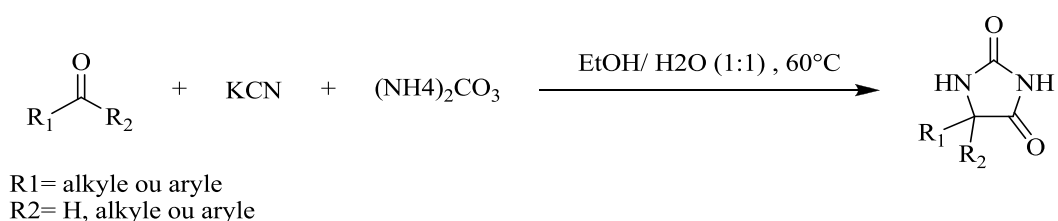


Schéma I.11

Les dérivés des hydantoïnes ont de nombreuses applications thérapeutiques comme: anxiolytiques,⁴⁷ anti-androgènes,⁴⁸ antibactériens,⁴⁹ anti-inflammatoires⁵⁰ et antiépileptiques.⁵¹

⁴⁶(a) D. Arnesto; W.M. Horspool; D. Martin; A. Ramos; C. Seaone, *J. Org Chem.* **1989**, 54, 1202; (b) C. S. Konkoy; D. B. Fick; S.X. Cai; N.C. Lan; J. F. W. Keana, *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 0075123.

- Le Nilutamide (**1.7**), BMS-564929 (**1.8**) et RU59063 (**1.9**), synthétisés sur la base d'une structure hydantoïne, sont utilisés dans le traitement du cancer de la prostate⁵² (Figure I.25).

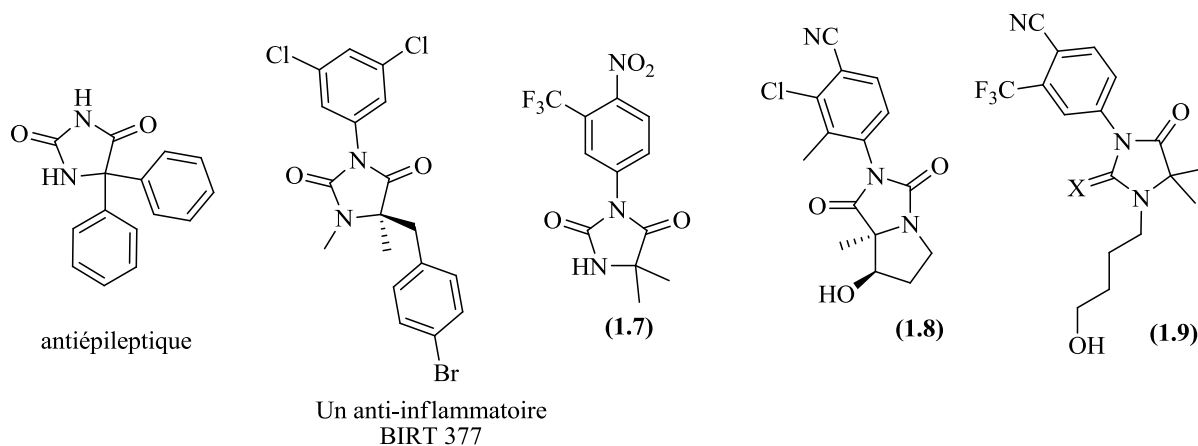


Figure I.25

- 6) *Des structures indoliques* préparées par Yonemitsu *et coll.* en 1978 à partir de l'indole et l'acide de Meldrum, une réaction que Bailey développa peu après en 1983^{53,54,55}(Schéma I.12).

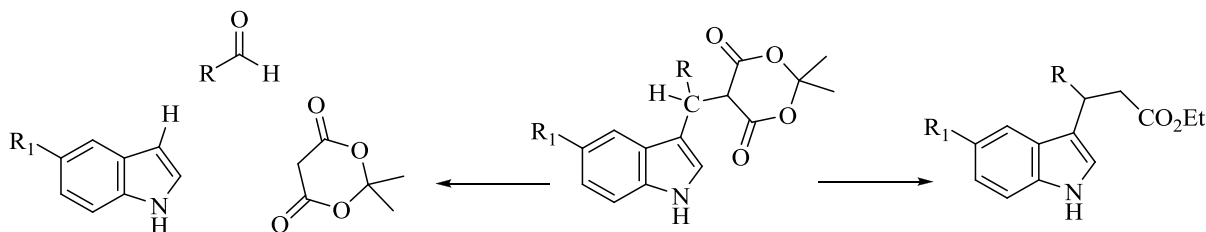


Schéma I.12

⁴⁷ M. L. Lopez-Rodriguez; M. L. Rosado; B. Benhamu; M. J. Morcillo; A. M. Sanz; L. Orensanz; M. E. Beneitez; J. A. Fuentes; J. Manzanares, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4439.

⁴⁸ O. Payen; S. Top; A. Vessières; E. Brulé; M. A. Plamont; M. McGlinchey; H. Müller-Bunz; G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1791.

⁴⁹ K.; Liang J.; Wu R.; Worley R. L.; Lee J.; Broughton R. M.; Huang T. S. *Biomaterial*, 2006, 27, 4825.

⁵⁰ E. Ware; *Chem. Rev.* **1950**, 46, 403.

⁵¹ K. Last-Barney; W. Davidson; M. Cardozo; L. L. Frye; C. A. Grygon; J. L. Hopkins; D. D. Jeanfavre; S. Pav; J. M. Stevenson; L. Tong; R. Zindell; T. A. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 5643.

⁵² X. Zhang; G. P. Allan; T. Sbriscia; O. Linton; S. G. Lundeen; Z. Sui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5763.

⁵³ Y. Oikawa; H. Hirasawa; O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 20, 1759.

⁵⁴ Y. Oikawa; H. Hirasawa; O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 30, 7437.

⁵⁵ A. S. Bailey; J. H. Ellis; J. M. Peach; M. L. Pearman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1983**, 1, 2425.

- Les composés ayant un motif indolique dans leurs structures sont connus pour avoir des propriétés antibactériennes et antifongiques.⁵⁶
- Olesen *et coll.*⁵⁷ ont préparé les pyrido[2,3-b]indoles pour le traitement des maladies du système nerveux central et également pour les traitements de l'épilepsie. (Figure I.26).

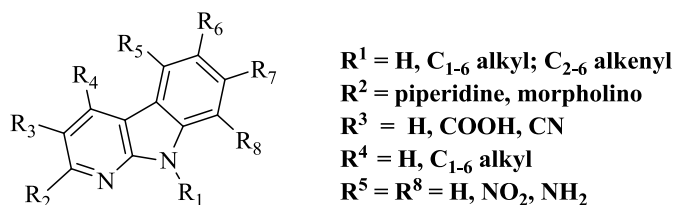


Figure I.26

- 7) **Les tétrahydroquinoléines**: la condensation d'aniline différemment substituée avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques et une oléfine (le styrène ou le méthylstyrène) en présence d'acide sulfurique concentré dans l'acide acétique glacial, est une des premières synthèse à composants multiples de 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines.⁵⁸ (Schéma I.13).

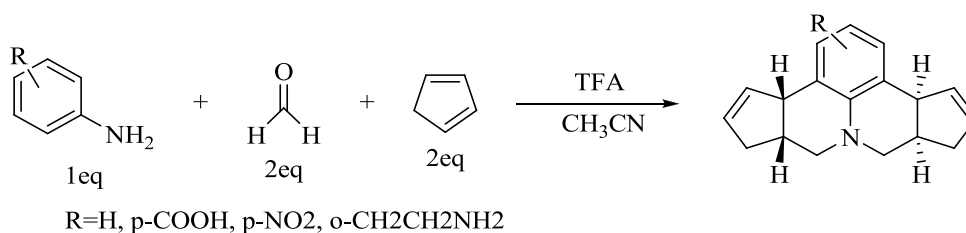


Schéma I.13

- Les tétrahydroquinoléines préparées par la réaction à trois composants de Povarov ont des activités thérapeutiques comme (Figure I.27).

⁵⁶ R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles* ; Academic: New York, NY, **1996**.

⁵⁷H.P.Olesen ; A.Kanstrup, Den. Pat. **1997**, 97,05, 137, *Chem. Abstr.*, 126, **1997**, 21050.

⁵⁸ K.D. Hesse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 741, 117-123.

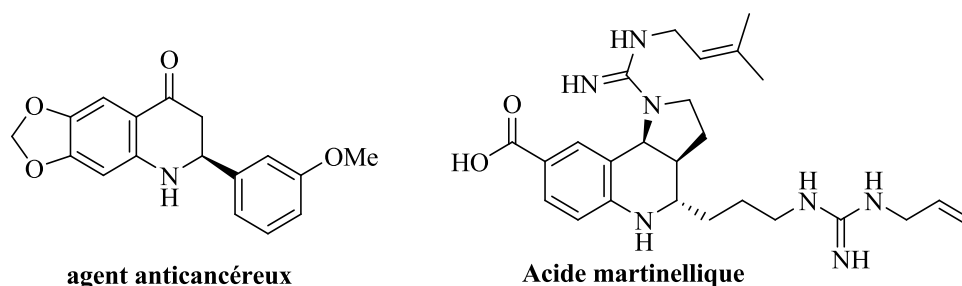


Figure I.27

L'acide martinellique, isolé des racines d'une plante amazonienne (*Martinella iquitosensis*), a une activité antagoniste au niveau des récepteurs bradykiniques B1 et B2. Cette molécule est le premier produit naturel-non-peptidique-à posséder une telle activité et elle constitue une base de réflexion pour la synthèse de nouvelles molécules (analogues structuraux).

CONCLUSION

Nous avons voulu, à travers cette partie, situer la place importante qu'occupent les RMCs dans l'élaboration de divers systèmes hétérocycliques et orienter notre choix sur les RMCs permettant la synthèse des hétérocycles condensés suivants (Figure I.28):

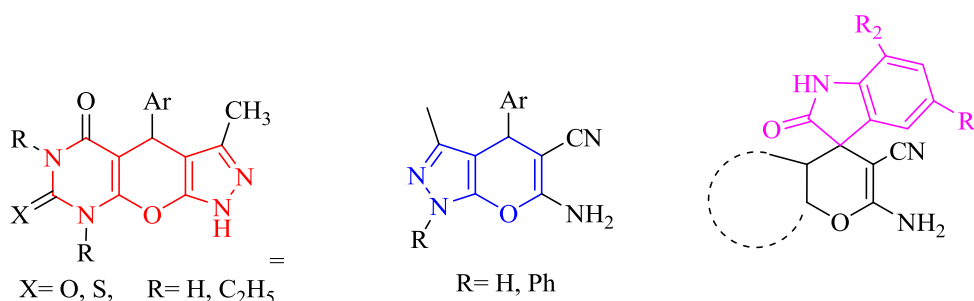


Figure I.28

La préparation de ces hétérocycles doit être optimisée, tant sur le plan qualitatif que quantitatif, pour cela, nous avons jugé utile de développer une quatrième partie portant sur le facteur le plus recherché dans toute étude technico-économique de tout nouveau procédé, qui est le **catalyseur**.

I.4. LA CATALYSE ET LA SYNTHÈSE DES HÉTÉROCYCLES VIA LES RÉACTIONS À COMPOSANTS MULTIPLES

I.4.1. Introduction

Le chimiste cherchant à optimiser les conditions, pour un rendement meilleur d'une réaction, a usé de certains variables qui peuvent accélérer la réaction chimique: *la concentration des réactifs, la température, le solvant, le catalyseur et la surface de contact, le milieu, les moyens de chauffage...*etc. Parmi ces variables, c'est le **catalyseur** qui est le plus impliqué dans le conditionnement de la réaction tant sur l'aspect qualitatif que quantitatif et par conséquent très influant sur l'économie du produit.

La catalyse est un domaine fortement positionné à l'interface entre recherche fondamentale et recherche industrielle. Pour le démontrer, il suffit de rappeler des réactions telles que l'hydrogénation asymétrique, les couplages de Suzuki-Miyaura et la métathèse, où les avancées conceptuelles et méthodologiques ont été immédiatement suivies par des applications industrielles. De nos jours les préoccupations de développement durable et de « chimie verte » sont des enjeux majeurs pour le monde industriel.

Le catalyseur permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps, et l'énergie, ainsi la catalyse demeure un outil pertinent, innovant et performant pour apporter des solutions, *la catalyse est la clé de l'éco-compatibilité*

I.4.2. La catalyse et les RCMs

Un coup d'œil sur la littérature dans la synthèse des hétérocycles via les RCMs nous fait constater qu'une très grande variété de voies catalytiques «minérale, organométallique, enzymatique ou organique» a été utilisée dont nous citons quelques exemples:

I.4.2.1. Catalyse minérale

Les activateurs acides comme les acides de Lewis ont largement démontré leur potentiel catalytique au cours de ces dernières années, permettant l'accès à une grande variété de substrats organiques, à titre d'exemples on cite:

- *l'hydrosulfate de cobalt* ($\text{Co}(\text{HSO}_4)_2$): utilisé comme catalyseur acide de Lewis dans la réaction de Biginelli par Memarian et Ranjbar⁵⁹ (Schéma I.14).

⁵⁹ H.R. Memarian; M. Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, 58, 522.

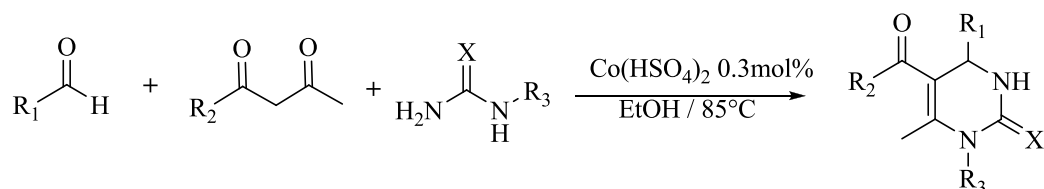


Schéma I.14

- Certains perchlorates métalliques sont récemment utilisés comme catalyseurs efficaces pour la synthèse de 1,4-dihydropyridines non symétriques par Sambri *et coll.*⁶⁰ (Schéma I.15).

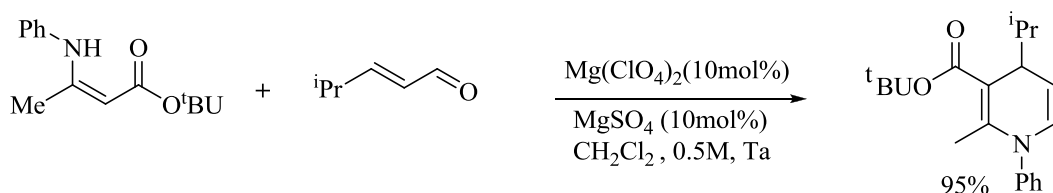


Schéma I.15

- Le diode a été utilisé comme catalyseur dans la condensation du benzaldéhyde sur la dimédone et l'acétoacétate d'éthyle par Yao *et coll.*⁶¹ pour préparer la polyhydroquinoléine (Schéma I.16).

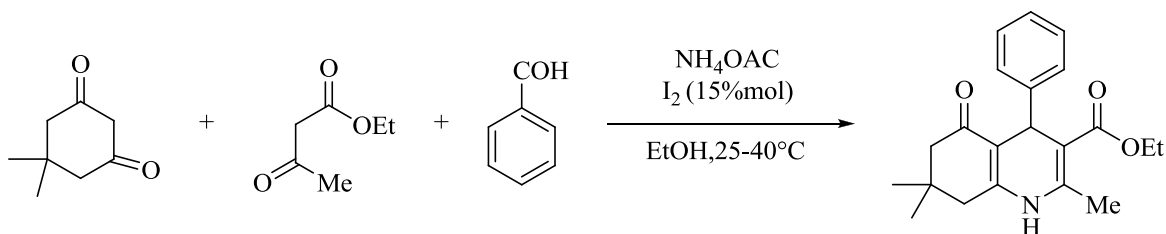


Schéma I.16

- Le chlorure d'hydrogène utilisé par Biginelli lui-même en préparant les dihydropyrimidinones⁶² (Schéma I.17).

⁶⁰ G. Bartoli; K. Babbiuch; M. Bosco; A. Carlone; P. Galzerano; P. Melchiorre; L. Sambri; *Synlett*, **2007**, 2897.

⁶¹ S. Ko; M. N. V. Sastry; C. Lin; C. F. Yao, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5771.

⁶² (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360; (b) Biginelli reaction [*Ber.* **1891**, 24, 1317]; (c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* **1889**, 19, 212.

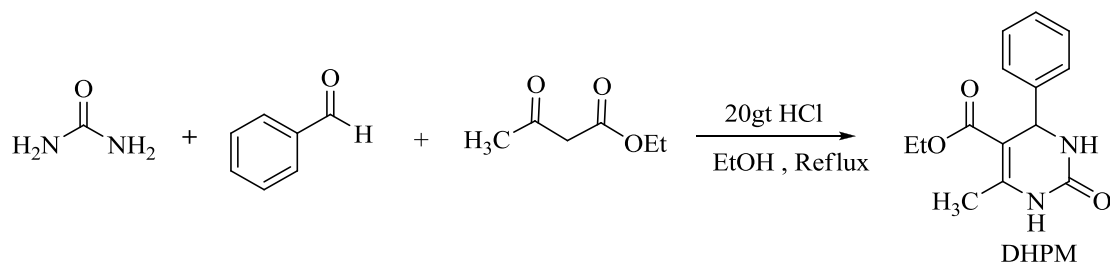


Schéma I.17

Malgré l'efficacité et la diversité de ces catalyseurs, la majorité souffrent plus ou moins d'inconvénients: utilisations des acides forts, des entités toxiques, restriction de la catalyse pour les aldéhydes aromatiques uniquement, utilisation des quantités stœchiométriques du catalyseur, certains catalyseurs sont incompatibles avec d'autres fonctions, d'autres sont sensibles à l'humidité (conditions anhydres), utilisation de co-catalyseurs, des rendements faibles et/ou temps longs / température élevée ...etc.;

I.4.2.2. Catalyse organométallique

Les réactions catalysées par des complexes organométalliques occupent depuis quarante ans une place de plus en plus importante aussi bien en recherche académique que sur le plan industriel. En dépit du coût élevé des métaux de transition, la catalyse organométallique est souvent avantageuse. L'emploi de faibles quantités de complexe associé à l'économie d'atomes de certaines réactions rend ces catalyseurs intéressants du point de vue du développement durable. Ces dernières décennies, de nombreux catalyseurs organométalliques homogènes et hétérogènes ont été développés permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions à composants multiples, on cite à titre d'exemples:

- Les *Métallophthalocyanines*: complexes organiques avec un noyau métallique insoluble dans les solvants usuels, ce qui facilite la séparation, ont été utilisés comme catalyseurs hétérogènes recyclables dans la condensation de Biginelli par S. L. Jain *et coll.*⁶³ (Schéma I.18)

⁶³S. L. Jain; J.K. Joseph; S. Singhal; B. Sain, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 268, 134.

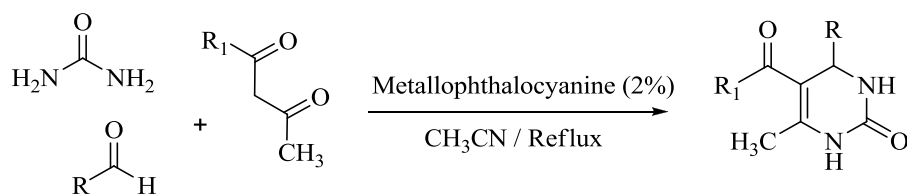


Schéma I.18

- Le $H_5PW_{10}V_2O_{40}$ /pipérazine-SBA-15 utilisé par R. Tayebee et son équipe⁶⁴, en 2013, comme nouveau catalyseur acide solide dans la réaction de Biginelli (Schéma I.19).

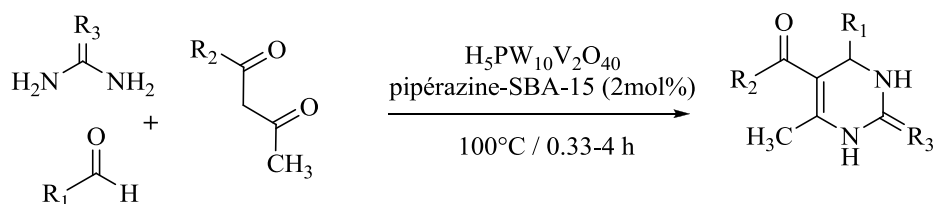


Schéma I.19

Ce système catalytique a montré une efficacité intéressante en étant à la fois recyclable et respectueux vis-à-vis de l'environnement.

- Le $Zn[(L-proline)_2]$, un acide de Lewis modéré soluble dans l'eau,⁶⁵ a été utilisé en milieu aqueux pour la synthèse des dihydropyrimidinones via la réaction de Biginelli avec d'excellents rendements (Schéma I.20).

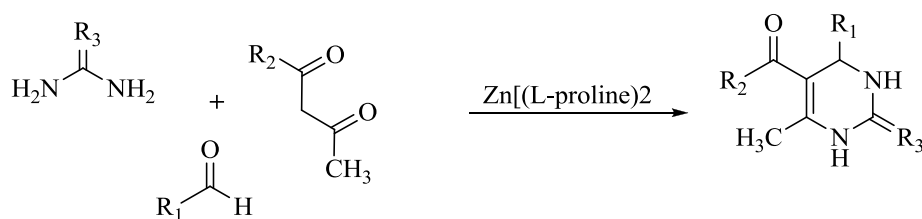


Schéma I.20

- Le *Palladium*, récemment utilisé comme catalyseur dans la synthèse des tétrahydrofuranes par Cavicchioli *et coll.*⁶⁶ (Schéma I.21).

⁶⁴ R. Tayebee; M.M. Amini; M. Ghadangahi; M. Armaghan, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 366, 266

⁶⁵ J. T. Starcevich ; T. J. Laughlin; R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 983.

⁶⁶M. Cavicchioli ; E. Sixdenier ; A. Derrey ; D. Bouyssi ; G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1763.

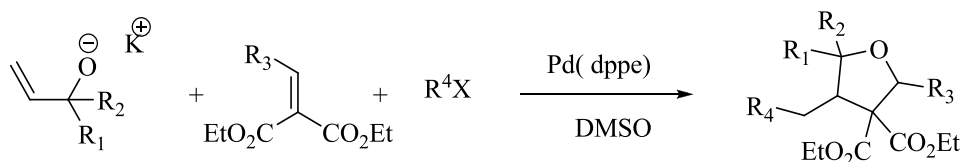


Schéma I.21

L'utilisation des catalyseurs organométalliques homogènes dans des procédés industriels nécessite des traitements de purification supplémentaires pour pallier à la contamination des produits de réaction. Ceci est encore plus contraignant quand ces derniers sont destinés à des applications pharmaceutiques, cosmétiques ou agronomiques car les catalyseurs utilisés sont principalement constitués de métaux lourds et de ligands toxiques.

Dans ce contexte, la catalyse sur supports solides, tels que la silice, les zéolithes, ou les polymères par exemple, se présente comme une alternative intéressante pour le recyclage des catalyseurs⁶⁷. Toutefois, cette méthode conduit souvent à une perte de réactivité due à la réduction de l'accessibilité des sites catalytiques présents dans la matrice support, à des problèmes de diffusion des réactifs dans le matériau ou encore à une incompatibilité avec certains solvants de réaction.

I.4.2.3. Catalyse enzymatique

En 1893, Wilhelm Ostwald montra que les enzymes sont des catalyseurs et en 1894 Emi Fisher posa l'acte fondateur de la notion de stéréospécificité dans le phénomène de catalyse enzymatique sous l'image d'une clé qui ouvre une serrure et une seule, donc, seuls les réactifs disposant d'une forme adaptée pourront se fixer sur le catalyseur et réagir (Schéma I.22).⁶⁸.

⁶⁷ (a) N. E. Leadbreter; M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3217. (b) C. E. Song; S-G. Lee, *Chem. Rev.*, 2002, 102, 3495. (c) N. End; K-U. Schöning; *Top. Curr.Chem.*, **2004**, 242, 241. (d) A. Corma; H. Garcia; *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391. (e) P. Barbaro, F. Liguori, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 515.

⁶⁸ (a) Chemistry Explained, Chemistry Encyclopedia, (b) Types of Catalysis From a website provided by Jim Clarke, retired Head of Chemistry and then Head of

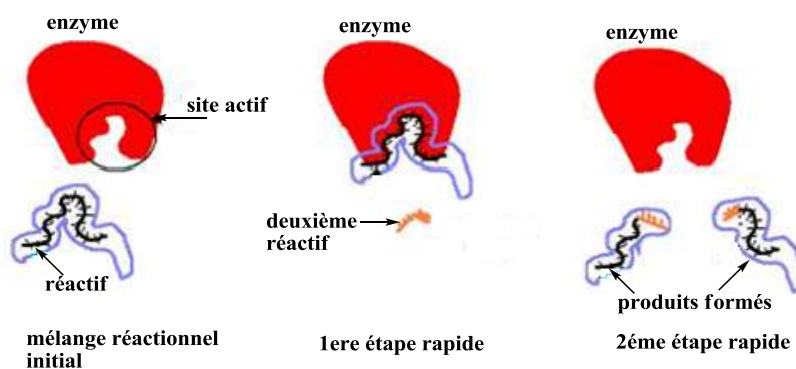


Schéma I.22

Plusieurs enzymes ont été utilisées comme catalyseurs dans diverses RCMs, on cite à titre d'exemples:

- *La lipase B de Candida Antarctica*, (CALB), une protéine globulaire, utilisée par Jun-Liang Wang et *Coll.*⁶⁹ dans la synthèse de Hantzsch (Schéma I.23).

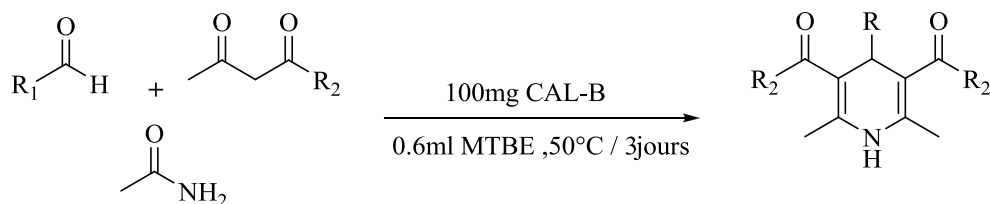


Schéma I.23

- *La lipase de Rhizopus Oryzae* employée par B. N. Borse et son équipe⁷⁰ comme catalyseur bio-organique dans un solvant eutectique profond (DES), un mélange de chlorure de choline et de l'urée, dans la synthèse de Hantzsch (Schéma I.24).

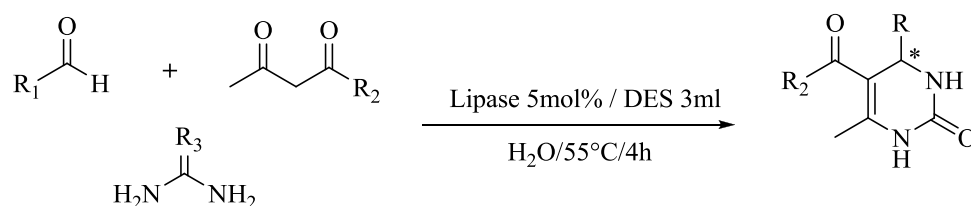


Schéma I.24

⁶⁹ J.-L. Wang; B.-K.Liu; C. Yin; Q. Wu; W.-F. Lin, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2689.

⁷⁰ B.N.Borse; V.S.Borude; S.R. Shukla, *Current. Chem. Lett.* **2012**, 1, 59.

La très grande efficacité des enzymes, leur sélectivité ainsi que les conditions très douces, dans lesquelles elles interviennent, suscitent un grand intérêt auprès des industriels. Cependant, cet essor est pour l'instant limité par la difficulté à recycler les enzymes.

I.4.2.4. Catalyse organique

L'organocatalyse définie comme étant l'utilisation de petites molécules organiques, ne possédant pas d'atomes métalliques, comme catalyseurs de réaction. Bien que l'utilisation de molécules organiques en tant que catalyseurs soit connue depuis les débuts de la chimie, c'est uniquement au cours de ces dernières décennies que l'organocatalyse s'est démarquée et est devenue un concept à part entière,⁷¹ notamment avec le développement de variantes énantiosélectives.

Les protocoles opératoires développés, en l'absence de métaux de transition, sont en accord avec le principe de la chimie respectueuse de l'environnement «chimie verte» et particulièrement attractifs pour des extensions en chimie médicinale, par conséquent de nombreux organocatalyseurs ont vu le jour, parmi lesquels on cite:

- La *β-Cyclodextrine*, une molécule naturelle de la famille d'oligosaccharides, non toxique, recyclable, a été utilisée par Liberta et son équipe⁷² pour catalyser la condensation de Biginelli (Schéma I.25).

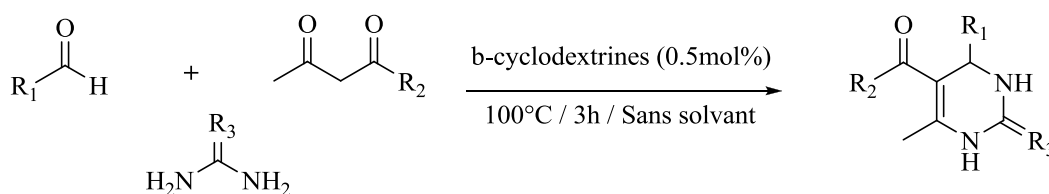


Schéma I.25

- La *L-Proline*, un acide aminé, utilisée comme un organocatalyseur chiral bifonctionnel par N.N. Karade *et coll.*⁷³ pour la synthèse des polyhydroquinoléines via la réaction de Hantzsch (Schéma I.26).

⁷¹P. I. Dalko; L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.

⁷²D.A.Liberto; S.P. Silva; A. Fatima; S.A. Fernandes; *Tetrahedron.* **2013**, 69, 8245.

⁷³ N.N. Karade; V.H. Budhewar; S.V. Shinde; W.N. Jadhav; *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 16.

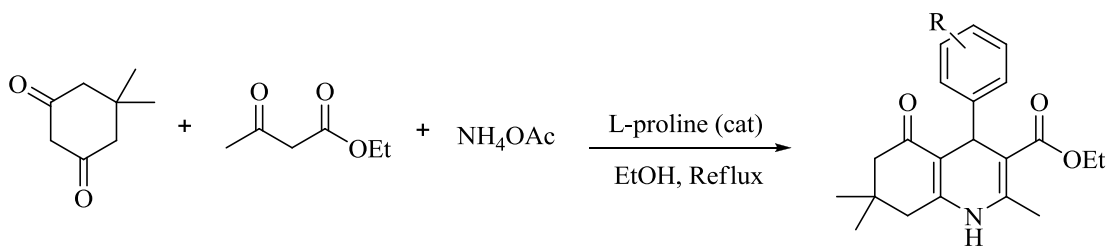


Schéma I.26

- La *L-Proline* utilisée, également par N. M. H. Elnagdi et N. S. Al-Hokbany⁷⁴ dans la synthèse en "one-pot" des pyranes (Schéma I.27).

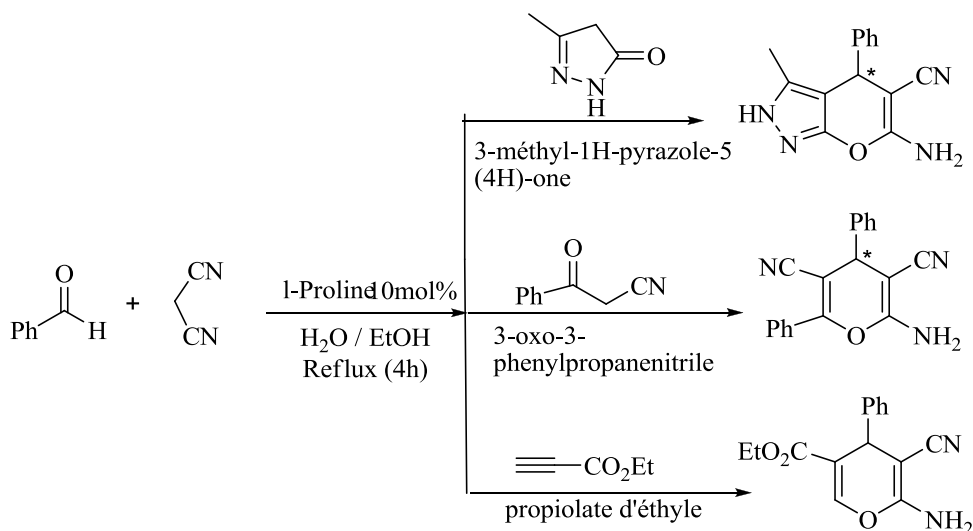


Schéma I.27

- Le 1, 4-Diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO), une base de Lewis, utilisé par Tahmassebi *et Coll.*⁷⁵ pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes dans différentes conditions (Schéma I.28).

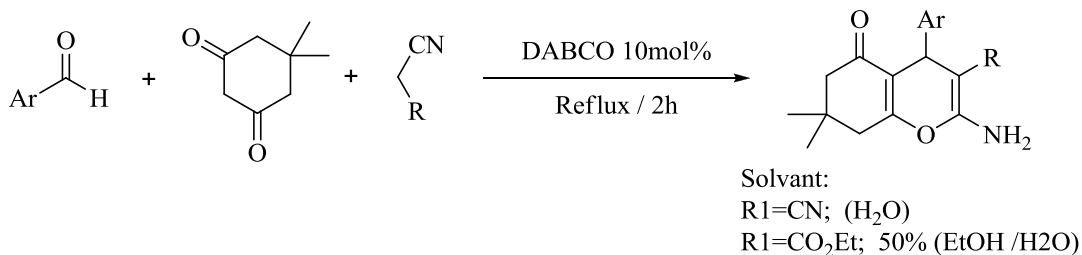


Schéma I.28

⁷⁴N.M.H. Elnagdi; N.S. Al-Hokbany, *J. Mole.* **2012**, *17*, 4300.

⁷⁵D. Tahmassebi; J.A. Brison; S.I. Binz, *Synth. Commu.* **2011**, *41*, 2701.

CONCLUSION

Cette étude montre que:

- Le catalyseur organique est de faible poids moléculaire (en comparaison avec les enzymes), et ne contient pas de métaux de transition, il est ainsi moins polluant, moins toxique et moins coûteux.
- L'utilisation des catalyseurs organiques réduit la toxicité des catalyseurs utilisés en synthèse ainsi que leurs conséquences sur l'environnement, qui sont des aspects faisant partie des principes fondateurs de la chimie verte,⁷⁶ ce qui a fait que l'organocatalyse occupe une place importante en recherche depuis plusieurs années.
- L'organocatalyse présente différents avantages, car non seulement les molécules organiques utilisées, dans ce type de catalyse, ont la plupart du temps une meilleure tolérance à l'eau et à l'air que les composés organométalliques mais aussi elles sont moins contraignantes que les enzymes vis-à-vis du milieu réactionnel (température, solvant, pH), ce qui les rend plus simples à manipuler.⁷⁷

Ainsi,

L'association d'une RCM et d'un catalyseur organique doit permettre une avancée significative pour le développement d'une chimie plus éco-compatible ce qui représente un défi important qui permettrait de combiner les avantages de l'organocatalyse à ceux de la RCM, ce qui explique notre intérêt à l'utilisation des molécules organiques comme catalyseurs pour préparer des produits hétérocycliques cibles via des RCMs, objet du deuxième chapitre de notre projet de thèse.

⁷⁶Green Chemistry, <http://www.organic-chemistry.org/topics/green-chemistry.shtml>

⁷⁷ D. W. C. MacMillan, *Nature*. **2008**, 455, 304.

CHAPITRE II

NOUVELLES SYNTHÈSES DES PYRAZOLOPYRANO- PYRYMIDINES ET PYRANOPYRAZOLES VIA LES RCMs ORGANOCATALYSEES

II.1. SYNTHÈSE DES PYRAZOLOPYRANOPYRIMIDINES VIA LA RCM ORGANOCATALYSÉE

II.1.1. Introduction

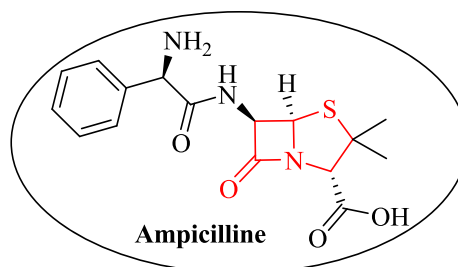
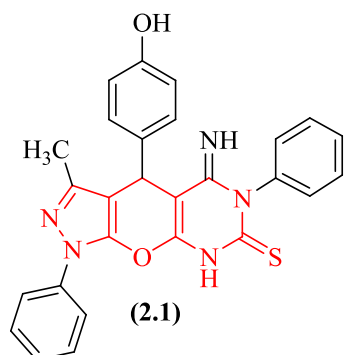
Les hétérocycles à structure pyrazolopyranopyrimidine ont attiré l'attention des chimistes et les biochimistes ces dernières années, cela s'explique par leurs nombreuses applications dans le domaine pharmacologique.

II.1.2. Intérêts biologiques du noyau pyrazolopyranopyrimidine

- Parmi les différentes activités biologiques on cite:

II.1.2.1. Activité antibactérienne

- Prashant T. Mistry *et coll.*⁷⁸, en 2013, ont préparé une série des pyrazolopyranopyrimidines testés pour leurs activités antibactériennes in vitro:
 - Contre deux bactéries, Gram-positives (*Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes*), et deux bactéries Gram-négatives (*Escherichia coli* et *Pseudomonas aeruginosa*), le composé **(2.1)** de structure *pyrazolopyranopyrimidine* s'est avéré plus actif que *l'ampicilline* de structure hétérocyclique dérivant d'une β -lactame;
 - Les composés **(2.2)**, **(2.3)** et **(2.4)** également de structures *pyrazolopyranopyrimidines* se sont avérés efficaces contre *Pseudomonas aeruginosa*, une bactérie gram-négatif, par rapport aux médicaments classiques (Figure II.1).



⁷⁸ P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, S.K. Patel, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 561–572.

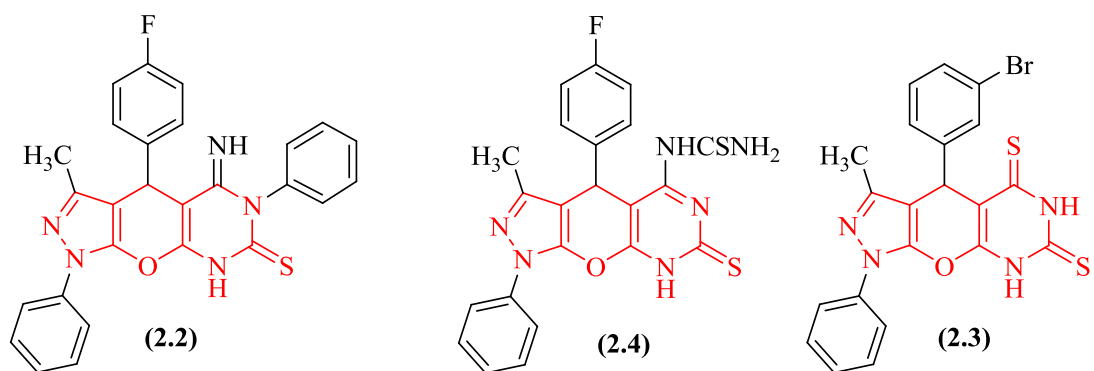


Figure II.1

II.1.2.2. Activité antituberculeuse

- D'autres composés de structure *pyrazolopyranopyrimidine* préparés par la même équipe⁷⁸ ont montré d'excellentes activités antituberculeuses par rapport aux antituberculeux naturels comme la *streptomycine*, d'une famille des antibiotiques appelée des aminoglycosides, de structure hétérocyclique contenant la streptidine (Figure II.2).

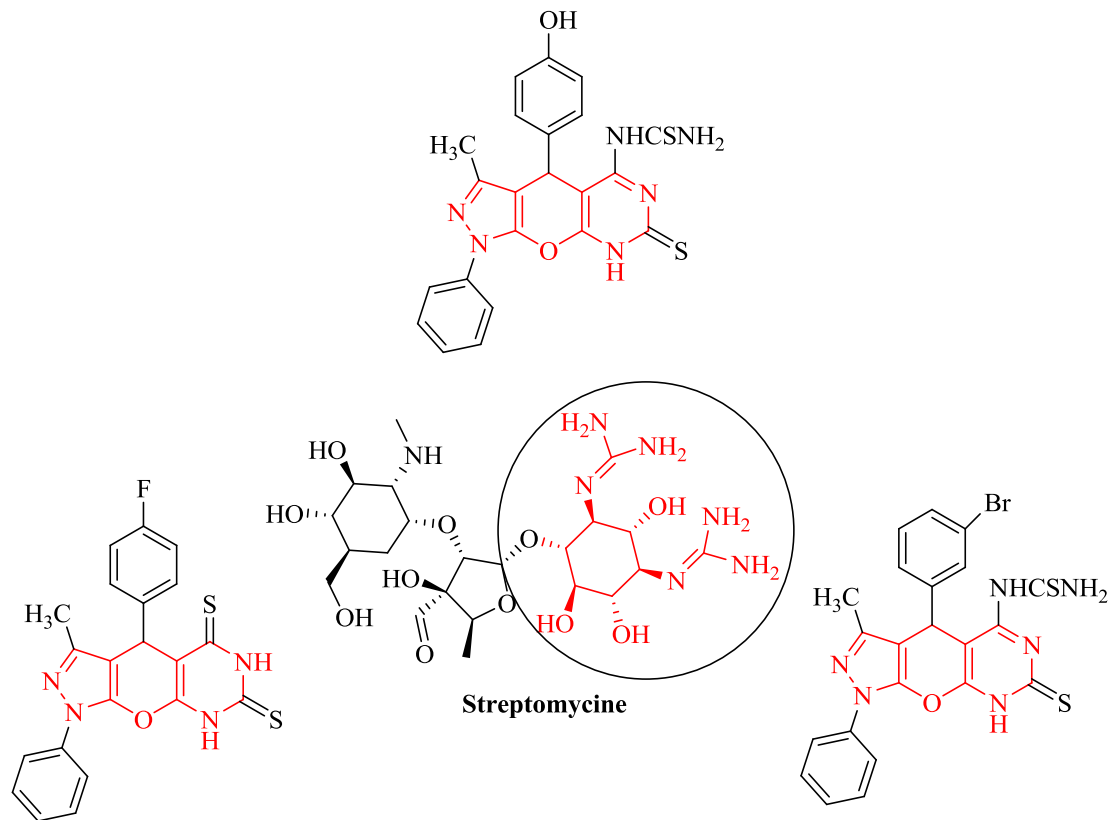


Figure II.2

II.1.2.3. Activité antifongique

- La même équipe, en 2013, a testé l'activité antifongique de quelques produits synthétisés parmi lesquels les composés (2.5) et (2.6) ont une activité antifongique plus puissante que celle de l'*ampiciline* qui a été prise comme médicament de référence contre *candidat albicans* (*C. albicans*) (Figure II.3).

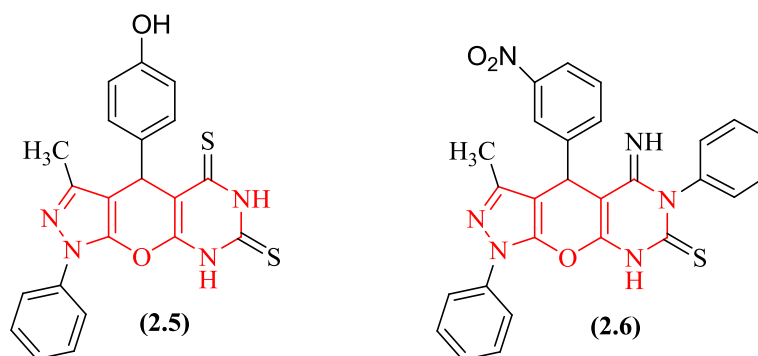


Figure II.3

II.1.2.4. Activité anti oxydante

- Le nouveau pyrazolopyranopyrimidine (2.7), préparé par Mistry *et coll.*⁷⁹ en 2013, possède une activité anti-oxydante importante (Figure II.4).

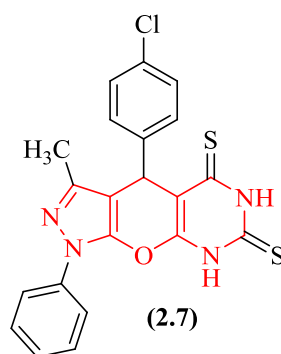
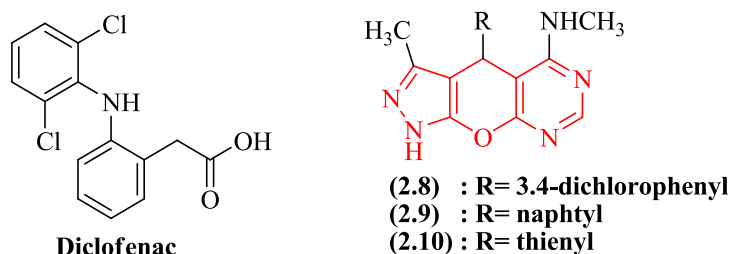


Figure II.4

⁷⁹P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, and S.K. Patel *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 561–572.

II.1.2.5. Activité anti-inflammatoire

- En 2004, Zaki *et coll.*⁸⁰ ont effectué une étude pharmacologique sur une série de pyrazolopyranopyrimidines pour évaluer leurs effets anti-inflammatoires, ils ont trouvé que le composé (2.8) n'a donné aucune activité anti-inflammatoire et a un effet inhibiteur plus faible par rapport au *Diclofenac*. Par contre, le composé (2.9) est meilleur que le composé (2.8) car il réduit l'œdème avec un pourcentage d'inhibition de 40 à 50%. Le composé (2.10) s'est avéré plus efficace que le composé (2.8) car il réduit l'œdème avec un pourcentage d'inhibition supérieur à 60% en impliquant ainsi un effet anti-inflammatoire élevé (Figure II.5).

**Figure II.5**

A travers ces exemples, nous constatons que le noyau pyrazolopyranopyrimidine présente les caractéristiques d'un noyau à médicament, car il engendre des molécules à masse moléculaire petite, avec plusieurs fonctions pour assurer l'encrage sur les sites de fixations,....etc. caractéristiques très recherchées pour l'activité biologique, ce qui explique l'engouement des chercheurs pour synthétiser des molécules de cette classe de produits.

II.1.3. Principales méthodes de synthèse

La littérature dégage peu d'exemples de voies de synthèses des pyrazolopyrano-pyrimidines, celles qui existent sont exploitées en cherchant à améliorer:

- Leur aspect quantitatif en développant de nouvelles conditions opératoires: 'catalyseur, solvant, moyen de chauffage...etc.
- Leur aspect qualitatif en élargissant la bibliothèque de cette famille par l'utilisation de nouveaux réactifs.

Parmi ces synthèses on cite:

⁸⁰M. zaki, E. M. Morsy, F. M. Abdel-Motti, F. M. E. Ab-del-Megeid, *Heterocycl. Commun.* **2004**, 10, 97-102.

- Majid M. Heravi *et coll.* en 2014⁸¹ ont réalisé la première réaction pour la synthèse de nouveaux composés tricycliques contenant le noyau pyrazolopyranopyrimidindione par une condensation "one pot" à quatre composants entre l'hydrazine, l'acétoacétate d'éthyle, l'aldéhyde aromatique et l'acide barbiturique, en utilisant 20 mol% de **DABCO** comme catalyseur dans *l'eau* à reflux (Schéma II.1).

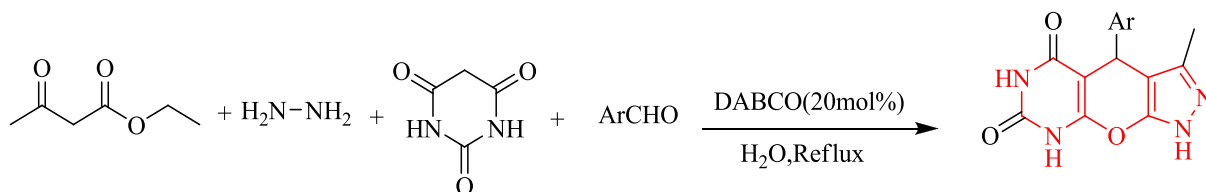


Schéma II.1

- Sadegh Dastkhooon *et coll.*⁸², en 2015, ont utilisé des **nanoparticules de dioxyde de titane** dans un mélange *eau/éthanol* pour synthétiser une nouvelle série des composés tri-hétérocycliques par une condensation "one pot" entre l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrazine hydratée, l'acide barbiturique, et les dérivés du benzaldéhyde (Schéma II.2).

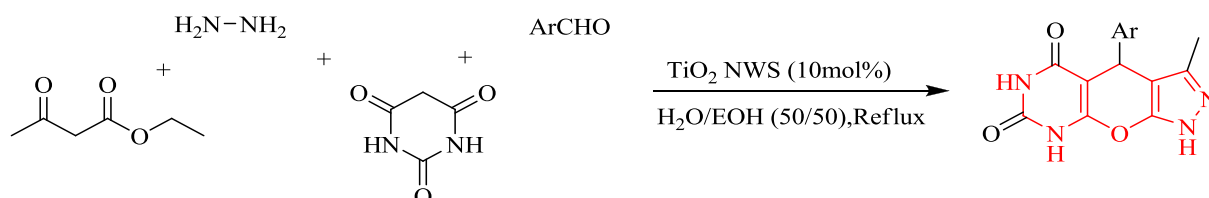


Schéma II.2

- Xiao-Tang Li *et coll.*⁸³, en 2014, ont utilisé le **Meglumine** comme catalyseur, qui est peu coûteux, biodégradable et réutilisable, dans un *milieu aqueux* à température ambiante pour synthétiser toute une bibliothèque de pyrazolopyranopyrimidines (Schéma II.3).

⁸¹Heravi ; F.Mousavizadeh ; N.Ghobadi ; M Tajbakhsh, *Tetrahedron Letters*.**2014**, 55,1226.

⁸²S.Dastkhooon ; Z. Tavakoli ; S. Khodabakhshi ; M. Baghernejad ; M. K. Abbasabadi , *New J. Chem.***2015**, 10,1039.

⁸³X-T. Li ; Ai-D.Zhao ; Li-P.Mo ; Z-H. Zhang, *RSC Adv.***2014**, 4, 51580.

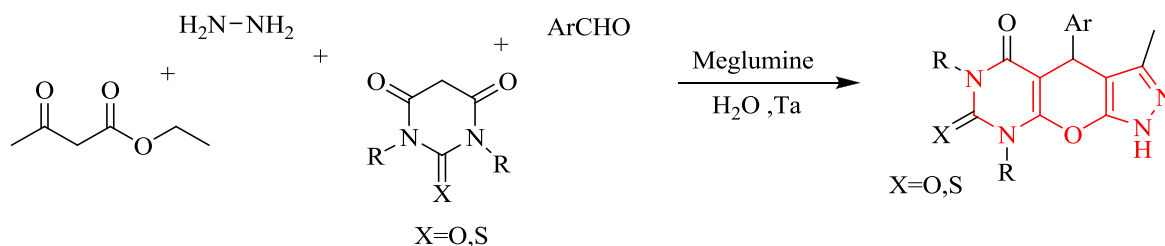


Schéma II.3

- *Prashant T. Mistry et coll.*⁸⁴, en 2013, ont décrit une réaction à deux composants, entre les dérivés du pyranopyrazole et différents réactifs tels que le carbone disulfide, le isothiocyanatobenzène, et l'ammonium thiocyanate, pour préparer une série de composés hétérocycliques bioactifs de type pyrazolopyranopyrimidin-(dithione, thione, et thiourée), en utilisant la *pyridine et le DMF* (Schéma II.4).

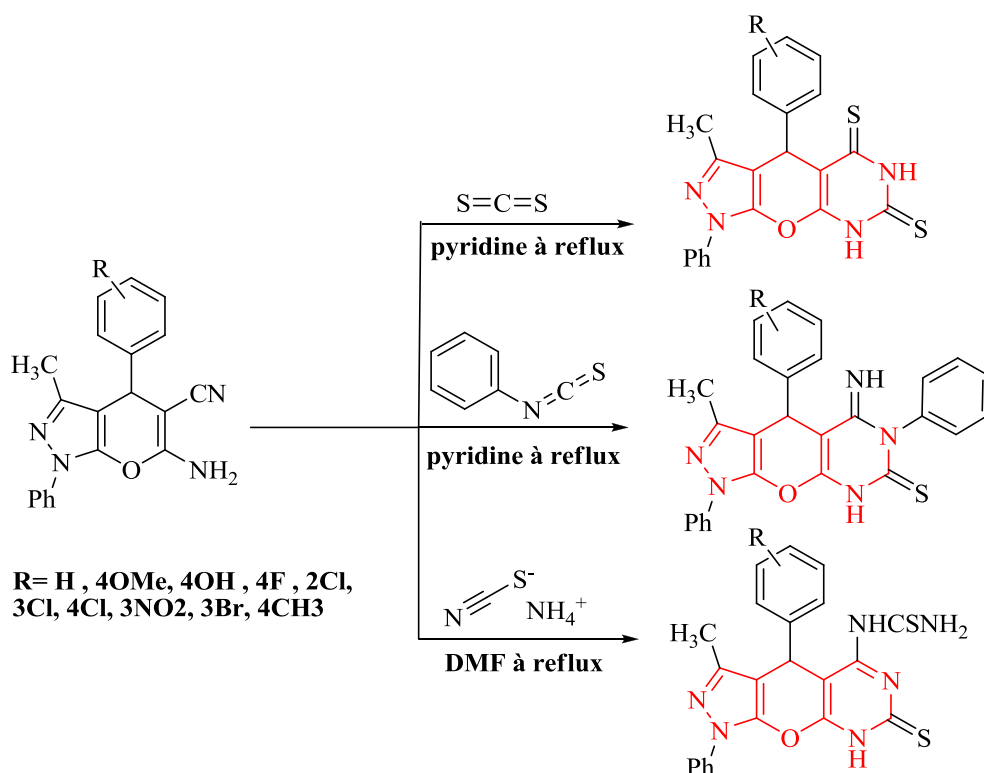


Schéma II.4

⁸⁴ P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, and S.K. Patel *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 561–572.

- Afaf Kamal El-Din El-Ansary *et coll.*⁸⁵, en 2014, ont réalisé une nouvelle voie à deux composants pour la synthèse des pyrazolopyranopyrimidines, en utilisant les pyranopyrazoles avec différents réactifs tels que:
 - *L'acide formique.*
 - *Le formamide avec l'acide formique et le DMF comme solvant.*
 - *L'anhydride acétique et H₂SO₄.*

Dans tous les cas le mélange réactionnel a été chauffé au reflux pendant 10 heures (Schéma II.5).

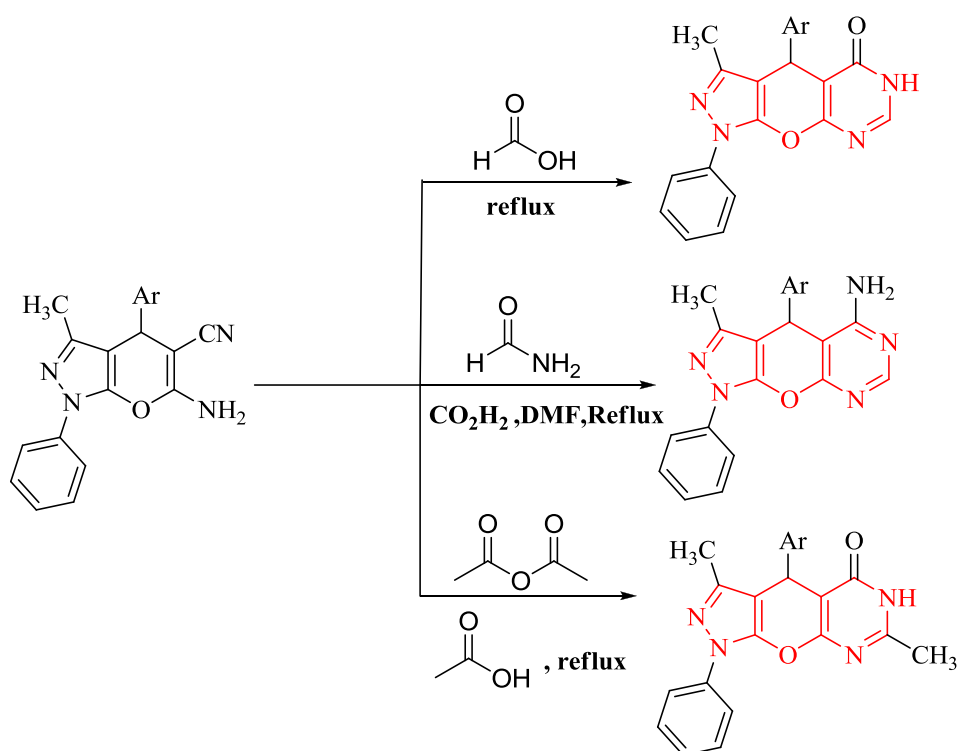


Schéma II.5

Cette prospection bibliographique a orienté notre choix; d'une part, sur le type de molécules organiques potentiellement catalytiques que nous allons étudier vis-à-vis des réactions à composants multiples donnant les pyrazolopyranopyrimidindiones et, d'autre part, sur les conditions (gamme de solvant, moyen de chauffage) d'étude de nos nouvelles voies catalytiques.

⁸⁵A.K .El-D.El-Ansary; A.T.Taher; A.A.El-H.El-Rahmany; S.El Awdan, *J Am Sci* .**2014**, 10, 284.

II.1.4. Étude, analyse et détermination de nouvelles conditions de synthèse des pyrazolopyranopyrimidindiones

Après avoir ciblé des molécules organiques, nous allons, tout d'abord tester l'effet catalytique de chacune dans une réaction modèle et choisir celles qui possèdent les meilleurs pouvoirs catalytiques pour les utiliser comme nouveaux catalyseurs. Ensuite, nous allons mener des études sur les molécules choisies pour déterminer les conditions optimales.

La réaction modèle: benzaldéhyde (1éq), l'acide barbiturique (1éq) et le 3-méthyl-1-pyrazole-5-one (1éq) est menée en présence d'une quantité de 20 mol% (à l'égard de l'aldéhyde) de: *la pipéridine, le méthyle imidazole, l'imidazole, la glycine, la L-proline et la DMAP* en milieu aqueux à reflux (Schéma II.6). Les résultats sont réunis dans le Tableau II.1.

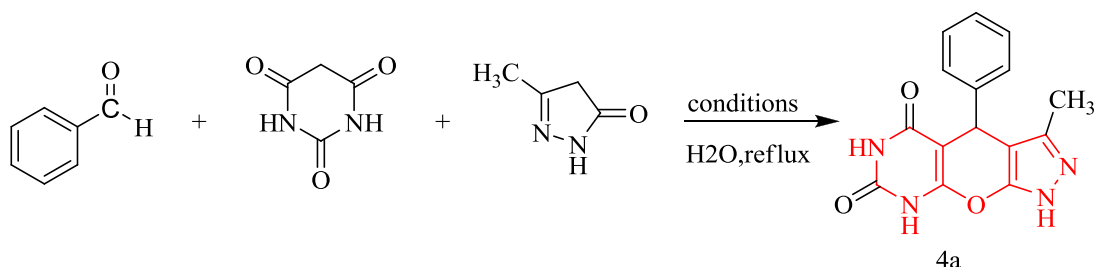


Schéma II.6

Tableau II.1: Optimisation de la réaction sous différents catalyseurs^a.

Entrée	Catalyseur	Temps	Rendement (%)
1	Pipéridine	1h	55
2	Méthyle imidazole	2.5h	73
3	DMAP	1h	82
4	Imidazole	1h	77
5	L-proline	30 min	83
6	Glycine	1h	76

Le produit **4a** est obtenu avec de bons rendements avec toutes les molécules utilisées (Tableau II.1, entrées 1-6), à part la pipéridine qui a donné un faible rendement (Tableau II.1) et le méthyle imidazole avec un temps plus long (Tableau II.1, entrée 2).

Notre choix s'est donc porté sur la **DMAP** et la **L-proline** qui ont donné les meilleurs résultats (Tableau II.1, entrées 3 et 5), que nous allons étudier leurs effets catalytiques dans la synthèse des pyrazolopyranopyrimidindiones.

II.1.4.1. Détermination des conditions optimales avec la "DMAP" comme catalyseur

- **Étude du solvant avec la DMAP**

Le choix du solvant est déterminant pour avoir un bon rendement de la réaction. Pour cela, nous avons effectué la même réaction modèle en présence de la **DMAP** (20 mol%, à l'égard de l'aldéhyde) dans différents solvants à reflux. Les rendements obtenus sont réunis dans le Tableau II.2.

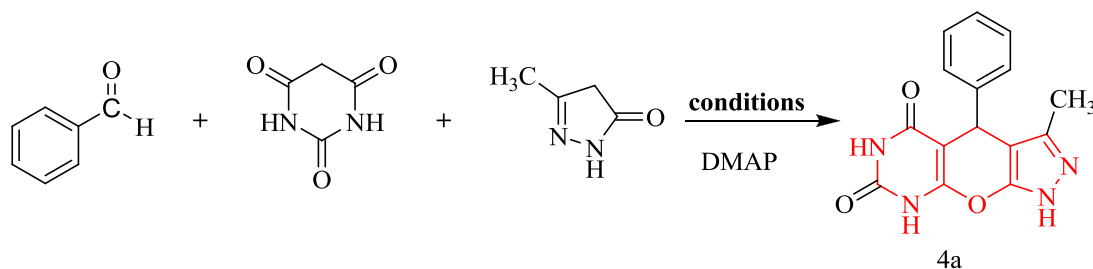


Tableau II.2: Optimisation de la réaction dans différents solvants

Entrée	Solvant	Temp.(°C)	Temps (h)	Rendements(%)
1	H ₂ O	Reflux	1	84
2	----	100	2	40
3	EtOH	Reflux	5	73
4	H ₂ O-EtOH	Reflux	3	85

Les résultats réunis, dans le tableau ci-dessus, montrent qu'un bon rendement et un temps plus court sont obtenus en utilisant l'eau à reflux dû certainement à la solubilité de l'acide barbiturique dans ces conditions. Sur la base de cette réaction, nous considérons l'eau comme solvant de référence pour notre catalyseur (DMAP).

- **Détermination de la quantité optimale du catalyseur (DMAP)**

La quantité du catalyseur est déterminante dans une réaction chimique ce qui impose une étude afin de déterminer la quantité exacte à effet catalytique maximum.

L'étude est faite sur la même réaction modèle à reflux d'eau avec variation de la quantité du catalyseur de 0 à 30 mol%; Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau II.3):

Tableau II.3. Optimisation de la quantité du catalyseur.

Entrée	DMAP(mol %)	Temps (h)	Rdt (%)
1	-	5	60
2	5	3	82
3	10	1	78
4	20	1	84
5	30	3	77

L'étude détaillée des résultats obtenus montre que 20 mol% a donné le meilleur rendement (Tableau II.3, entrée 4).

- **Étude de l'effet de la température**

Nous avons ensuite étudié l'effet de la température sur la réaction modèle, pour cela, nous avons étudié la réaction modèle dans l'eau à température ambiante, à 50°C et à reflux (Tableau II.4, entrées 1-3)

Tableau II.4. Influence de la température

Entrée	DMAP(mol%)	Temp.(°C)	Temps(h)	Rdt(%)
1	20	T.amb	5	66
2	20	50	2	78
3	20	Reflux	1	84

La réaction est très lente à température ambiante et le meilleur rendement est obtenu en chauffant à reflux d'eau (Tableau II.4, entrée 3).

Ainsi, nous avons déterminé les conditions optimales (DMAP 20 mol%, l'eau comme solvant en chauffant à reflux) que nous allons appliquer pour préparer une série des pyrazolopyranopyrimidindiones

II.1.4.2. Détermination des conditions optimales Avec la "L-proline" comme catalyseur

Les pyrazolopyranopyrimidindiones présentent un centre chiral, donnant par là deux énantiomères. Pour accéder à un des énantiomère quantitativement, les chimistes use d'une des méthodes soit: par la séparation des deux énantiomères en les transformant à un

mélange de diastéréoisomères par des artifices de synthèse, soit par la synthèse asymétrique. Parmi ces méthodes, la catalyse asymétrique est la méthode la plus avantageuse. Dans ce contexte, nous allons user de la **L-proline** pour une éventuelle induction asymétrique.

✓ Optimisation de la voie catalytique

• Détermination du solvant approprié :

Afin d'optimiser le milieu réactionnel, nous avons réalisé la condensation entre le benzaldéhyde, le pyrazolone **3a**, l'acide barbiturique en présence de 10 mol% de la L-proline à reflux de quelques solvants protiques (H₂O, EtOH/H₂O, EtOH), et sans solvant à 100 °C (Tableau II.5).

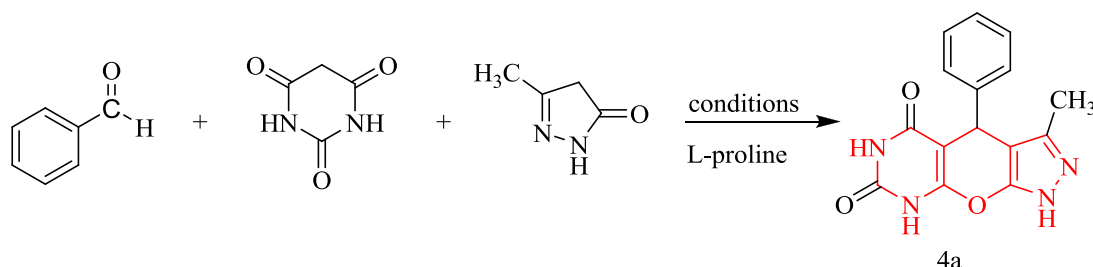


Tableau II.5: Synthèse du pyrazolopyranopyrimidindione **4a** catalysée par **L-proline** dans différents solvants.

Entrée	Solvant	Temp (°C)	Temps	Rdt (%)
1	H ₂ O	Reflux	30 min	83
2	H ₂ O/EtOH	Reflux	2h	88
3	EtOH	Reflux	5h	79
4	SS	80°C	réaction incomplete	-

Le meilleur solvant pour cette réaction est l'eau avec un rendement de 83% et un temps de 30 minutes (Tableau II.5, entrée 1).

• Détermination de la quantité optimale de la L-proline

Pour cela, nous avons effectué la même réaction modèle en présence de différentes quantités de la L-proline dans un milieu aqueux à reflux.

Tableau II.6: Optimisation de la quantité catalytique de la **L-proline**

Entrée	L-proline (mol %)	Temps	Rdt (%)
1	---	5h	62
2	5	3h	82
3	10	30min	83
4	20	1h	82
5	30	3h	82

Le meilleur résultat est obtenu par l'utilisation de 10 mol% de la L-proline (Tableau II.3, entrée 2). Les autres quantités ont donné de bons rendements mais avec des temps plus longs. La même réaction menée dans l'eau en absence de catalyseur a donné 60 % du produit désiré après 5h d'agitation à reflux (Tableau II.6, entrée 1).

- **Influence de la température**

La même réaction a été refaite à différentes températures: reflux, 50 °C et à température ambiante. Le meilleur rendement est obtenu en menant la réaction à reflux (Tableau II.7, entrée 5).

Tableau II.7: Effet de la température.

Entrée	Température	Temps	Rdt (%)
1	Tamb	24h	--
2	Reflux	5h	60
3	T.amb	5h	75
4	50 °C	2h	78
5	Reflux	30 min	83

Ainsi, nous avons déterminé les conditions optimales (L-proline 10 mol%, l'eau comme solvant en chauffant à reflux) que nous allons appliquer dans la synthèse d'une série bien riche en produits pyrazolopyranopyrimidindiones

CONCLUSION

Cette étude a permis, d'une part, la détermination de deux nouveaux catalyseurs organiques: DMAP (achirale) et L-Proline (chirale) et, d'autre part, l'élaboration des conditions optimales de la réaction one-pot pour ces deux nouveaux catalyseurs en vue d'optimiser les rendements en produits et de synthétiser de nouveaux pyrazolopyranopyrimidindiones à travers les applications suivantes:

II.1.4.3. Applications des nouvelles voies dans la préparation des pyrazolopyranopyrimidindiones

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction "one-pot" avec nos deux catalyseurs, nous avons procédé à leurs applications pour préparer quelques dérivés du pyrazolopyranopyrimidindiones par la variation de la librairie des aldéhydes aromatiques (Schéma II.7).

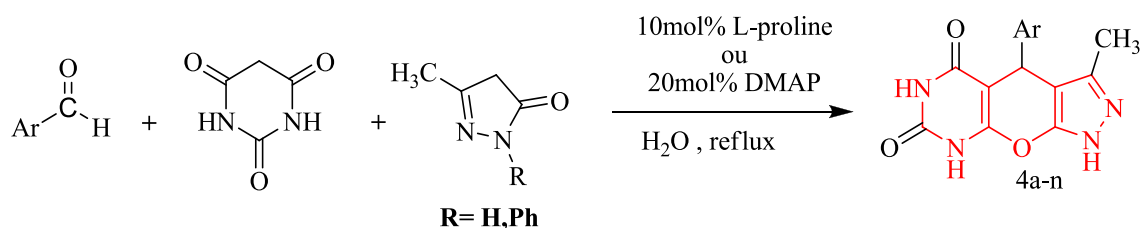


Schéma II.7

✓ Préparation des pyrazolopyranopyrimidindiones (4a-n)

Dans le même ballon le mélange des trois réactifs: l'aldéhyde/l'acide barbiturique/le pyrazolone dans les proportions 1/1/1 molaires dans l'eau et en présence du catalyseur (20 mol% de la DMAP, ou 10 mol% de la L-proline), est chauffé à reflux. Le temps de la réaction pour chaque aldéhyde est déterminé suite à une chromatographie sur couche mince. Les points de fusion et les rendements des produits synthétisés sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau II.6)

Tableau II.6: Synthèse des pyrazolopyranopyrimidindiones **4a-n**

entrée	Ar	R	Comp. ^a	Catalyseur				Pf (°C) mesuré
				L-proline		DMAP		
				Temps (min)	Rdt (%) ^b	Temps (min)	Rdt (%) ^b	
1	C ₆ H ₅	H	4a	30	81	60	82	218
2	4-Cl-C ₆ H ₄	H	4b	30	90	45	92	220
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	4c	120	91	160	89	230
4	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	4d	60	87	90	87	206
5	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	H	4e	30	88	45	89	204
6	4-OH-C ₆ H ₄	H	4f	60	70	120	77	264
7	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	4g	30	85	60	86	270
8	3-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	4h	45	95	60	93	223
9	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	4i	60	82	60	85	262
10	2-MeO-C ₆ H ₄	H	4j	45	83	120	84	230
11	2,4-Cl-C ₆ H ₃	H	4k	45	95	90	94	232
12	BiPh	H	4l	60	55	120	60	207
13	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	Ph	4m	60	62	90	63	226
14	4-Cl-C ₆ H ₄	Ph	4n	60	70	180	75	212

^aTous les produits ont été caractérisés par IR, RMN¹H et ¹³C et les points de fusion; ^bRdt en produits isolés.

CONCLUSION

Les deux catalyseurs se sont révélés bons dans la réaction de condensation "one-pot". D'excellents rendements ont été obtenus (jusqu'à 95%), l'excès énantiomérique avec la L-proline n'est pas vu car le mélange racémique a donné un pouvoir rotatoire très faible (inférieur à +5°).

- Plusieurs paramètres ont, également, été étudiés tels que la nature du solvant, la température ou encore la quantité du catalyseur.

Sur la base de ces données on propose les mécanismes réactionnels suivants:

✓ Le Mécanisme réactionnel proposé avec la DMAP

Un mécanisme proposé pour la synthèse de pyrazolopyranopyrimidindiones **4a-n** est illustré dans le Schéma II.8. Le pyrazolone **3** est converti en sa forme énoate correspondante **4'** en présence de la DMAP, intermédiaire relativement stable par rapport à d'autres énoates, parce que 'il est aromatique. Le groupe amine dans la DMAP joue un rôle important pour la formation de l'intermédiaire **5'** à partir de la condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et l'acide barbiturique. L'addition de Michael de **4'** sur l'arylidene **5'** donne un nouveau intermédiaire **6'**, qui subit une cyclisation intramoléculaire pour donner un autre intermédiaire **7'** qui perd une molécule d'eau pour former le produit cible **4a** (Schéma II.8).

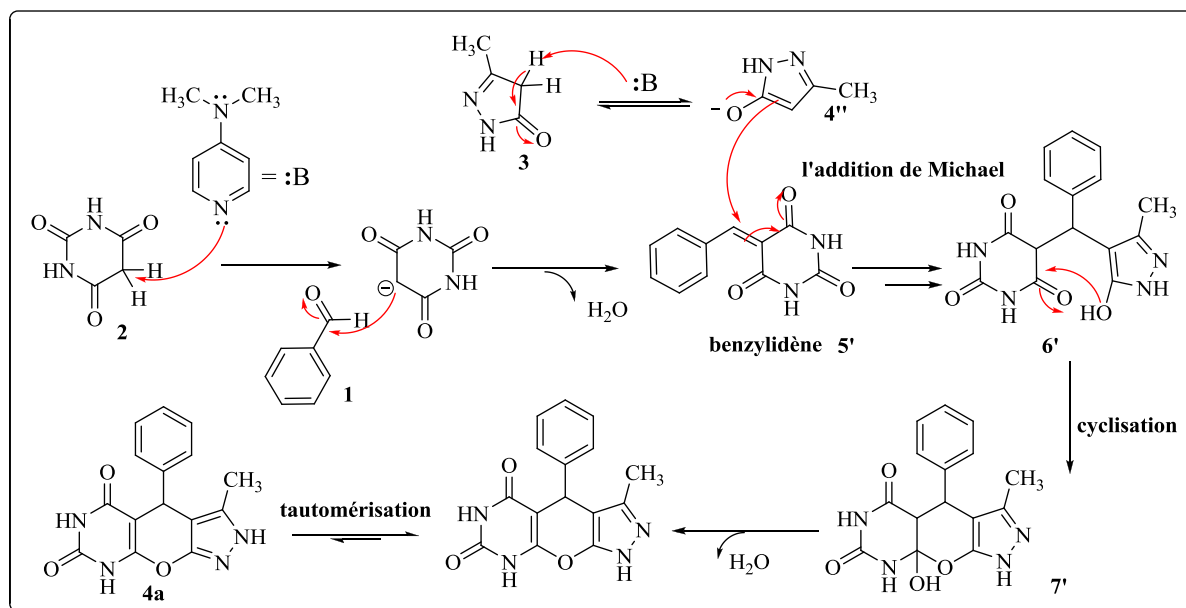


Schéma II.8

✓ Mécanismes réactionnels avec la L-proline

Selon l'étude mécanistique de l'organocatalyse chirale par la L-proline reporté par le groupe de Houk,⁸⁶ on suppose que le mécanisme évolue comme suit:

Dans la première étape, la L-proline réagit avec l'acide barbiturique pour donner l'ion iminium **1'**, par une réaction réversible. L'énamine **2'** s'additionne sur l'aldéhyde pour donner l'intermédiaire **3'** qui subit une déshydratation pour donner un nouvel ion iminium **4'**. Cet intermédiaire peut évoluer selon deux voies donnant le même produit:

1. La réaction est stéréosélective si elle évolue avec l'iminium **4'** (l'attaque nucléophile sur l'iminium **4'** avant l'hydrolyse) (voir Schéma II.8b);
2. Comme nous n'avons pas détecté de pouvoir rotatoire, il y'a eu une hydrolyse avant l'attaque du nucléophile, ainsi nous suggérons que: l'ion iminium **4'** a subit une hydrolyse pour donner le benzylidène **5'** et régénération de la L-proline. Ensuite, **5'** est attaqué par le pyrazolone **3** (addition de Michael) pour donner l'intermédiaire **6'**, suivie d'une cyclisation, déshydratation et tautomérisation pour former le produit désiré **4a** (Schéma II.8a).

⁸⁶S. Bahmanyar, K.N. Houk, *Org.Lett.*, **2003**, 5, 1249.

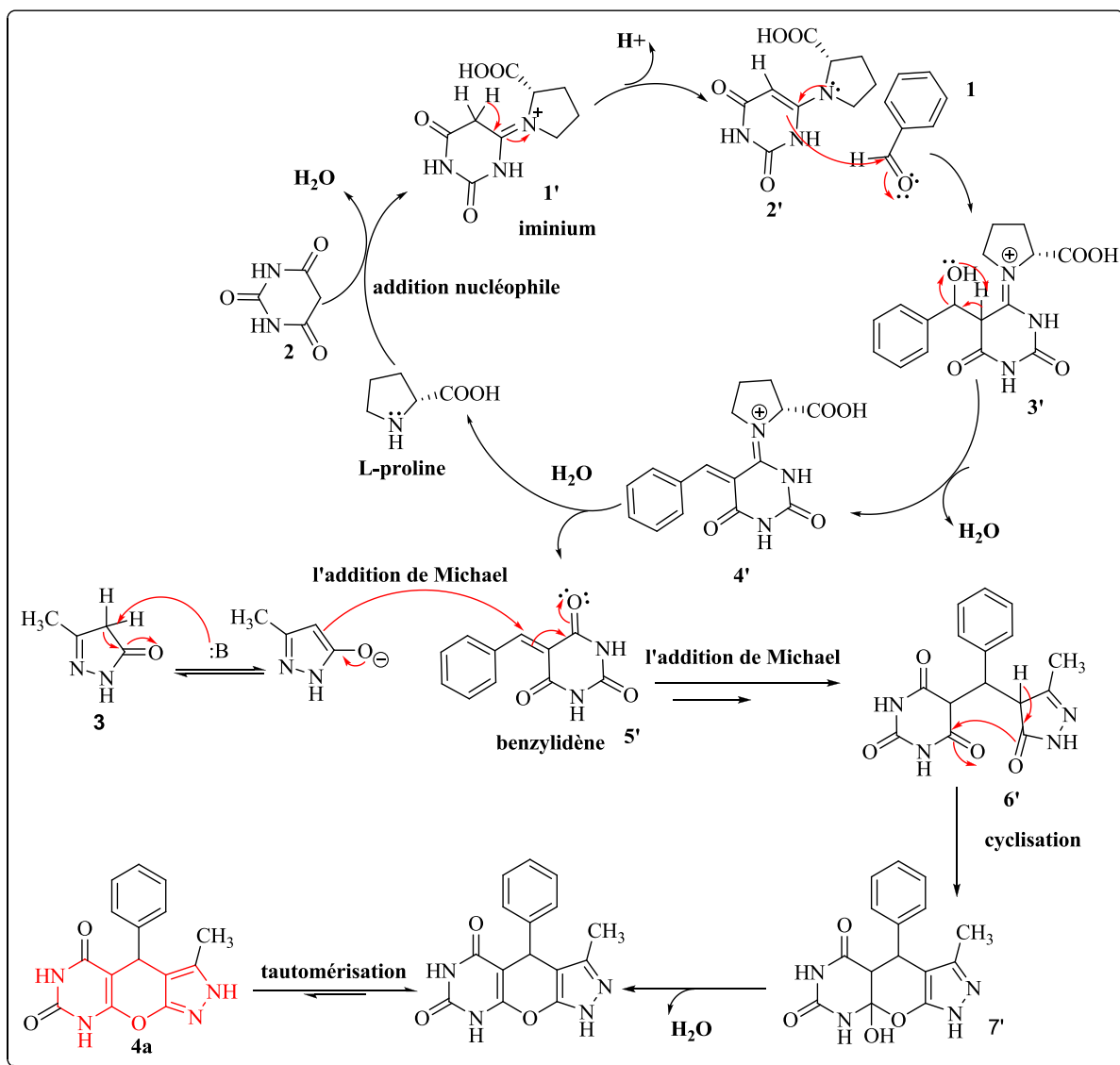


Schéma II.8a: Synthèse non stéréosélective.

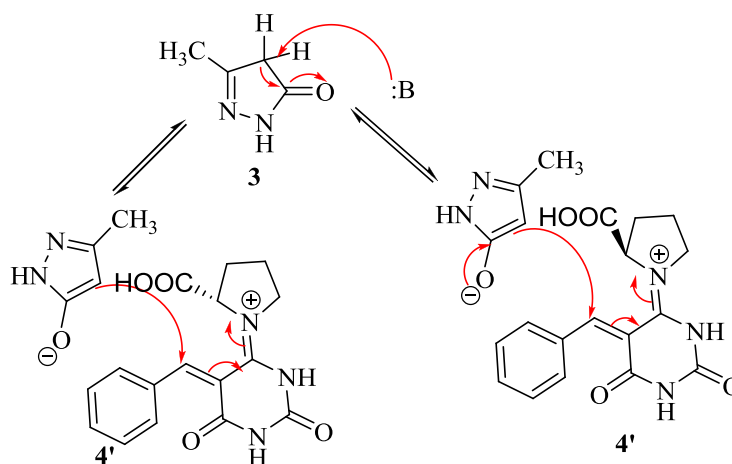


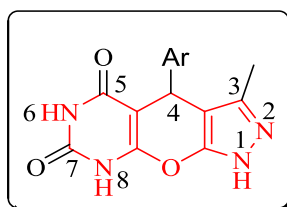
Schéma II.8b: Synthèse stéréosélective

✓ INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES SPECTRES

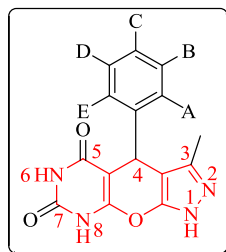
• IR

Les pyrazolopyranopyrimidindiones sont caractérisées par les bandes d'absorption suivantes:

- Une bande d'absorption, de la fonction amine NH, dans la zone [3616- 3139] cm^{-1} .
- Une autre bande d'absorption comprise entre [2899-2960] cm^{-1} indique la présence des C-H
- Une bande d'absorption dans l'intervalle [1678-1710] cm^{-1} indique la présence de la fonction carbonyle CO du groupement amide
- Une bande comprise entre [1579-1624] cm^{-1} indique la présence de la liaison C=C aromatique.

• RMN ^1H :

- Un singulet, dans la zone [11.30-14.00] ppm et d'intégration 1H, caractérise le proton porté par la fonction amine N1-H,
- Deux singulets, dans la zone [10.11-11.40] ppm d'intégration 2H, correspondant aux protons N6-H et N8-H,
- Les protons du noyau aromatique résonnent dans un intervalle de [6.46- 8.11] ppm où la multiplicité dépend des substituants portés par le noyau aromatique et varie d'un composé à un autre.
- Un singulet, qui caractérise le proton porté par le carbone 4, apparaît dans l'intervalle [5.00- 5.67] ppm,
- Les protons du groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à environ [2.16-2.35] ppm.

Tableau II.7: Données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des pyrazolopyranopyrimidinoes préparés.

Comp.	NH ₁	NH ₆ , NH ₈	A	B	C	D	E	C ⁴ -H	CH ₃	
4a	13.18, s, 1H	10.18, s, 2H	(A = B = C = D = E = H), 7.05-7.21, m, 5H					5.45, s, 1H	2.25, s, 3H	
4b	13.19, s, 1H	10.20, s, 2H	(B=D=H), 7.26, d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz		C = Cl	(A=E=H), 7.06, d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz,		5.40, s, 1H	2.23, s, 3H	
4c	13.34, s, 1H	10.24, s, 2H	(B=D=H), 8.11, d, 2H, <i>J</i> = 8.8 Hz,		C = NO ₂	(A=E=H), 7.32, d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz,		5.52, s, 1H	2.26, s, 3H	
4d	13.06, s, 1H	10.15, s, 2H	(A=E=H), 7.00, d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz,		C = CH ₃ , 2.40, s, 3H	(B=D=H), 6.93, d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz,		5.37, s, 1H,	2.23, s, 3H	
4e	13.00, s, 1H	10.16, s, 2H	(A=E=H), 7.04, d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz,		C = Et, 2.50-2.56 m, 2H, 1.17, t, 3H, <i>j</i> ₃ =8HZ	(B=D=H), 6.96, d, 2H, <i>J</i> = 8.0 Hz,		5.40, s, 1H,	2.22, s, 3H	
4f	12.96, s, 1H,	10.19, s, 2H,	(A=E=H), 6.50, d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz,		C = OH	(B=D=H), 6.46, d, 2H, <i>J</i> = 8.4 Hz,		5.35, s, 1H	2.22, s, 3H	
4g	13.10, s, 1H	10.26, s, 2H	=H) 8.01–8.04, m, 1H, Harom		B=NO ₂	(A=H), 7.86, s, 1H		=H) 7.54, d, <i>J</i> =6, 2H,	5.54, s, 1H	2.27, s, 3H,
4h	13.07, s, 1H,	10.15, s, 2H	(D=H), 7.13, t, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H		(B = OCH ₃), 3.65, s, 3H,	(E=H), 6.70, dd, <i>J</i> =8.0, <i>J</i> = 2.4Hz, 1H		(C=H), 6.64, d, <i>J</i> =8 Hz, 1H,	(A=H) 6.58, s, 1H	5.40, s, 1H, 2.22, s, 3H
4i	13.17, s, 1H	10.14, s, 2H	(A=CH ₃), 2.48, s, 3H		(B= C = D =E = H), 7.01-7.3, m, 4H			5.35, s, 1H	2.16, s, 3H	
4j	12.94, s, 1H	10.11, s, 2H	(A= OCH ₃) 3.66, s, 3H		(E=H), 7.35, d, <i>J</i> =8.0 Hz, 1H	(D=H), 7.12, t, <i>J</i> =8.0, 1H	(B=C=H), 6.80-6.86, m, 2H		5.67, s, 1H	2.22, s, 3H,
4k	13.03, s, 1H	10.23, s, 2H	A = C = Cl		(B=E=H), 7.44 -7.48, m, 2H,		(D=H), 7.34, dd, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H		5.50, s, 1H	2.22, s, 3H
4l	13.00, s, 1H	11.40, s, H,	(A = B = C = D =E = H), 7.23 - 7,93 (m, 9H)					5.00, s, 1H	2.35, s, 3H	
4m	11.30, s, H	10.62, s, 2H,	7.70, d, <i>J</i> = 7.6 2H	2.55, q, 2H, CH ₂ CH ₃ , 1.15	7.50, t, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H	7.31, t, <i>J</i> = 4.0Hz, 2H	7.01-7.15, m, 4H		5.51, s, 1H,	2.33, s, 3H

II.1.5. Étude et détermination de nouvelles conditions de synthèse des pyrazolopyranopyrimidinones

Nous avons choisi le "DABCO" comme un organocatalyseur, dans un milieu aqueux qui ont été utilisés dans plusieurs travaux donnés par la littérature.

II.1.5.1. Détermination des conditions optimales avec "DABCO" comme catalyseur

- **Détermination de la quantité optimale du catalyseur (DABCO)**

L'étude est faite sur la réaction modèle: l'hydrazine (1 éq), benzaldéhyde (1 éq), l'acétoacétate d'éthyle (1 éq), l'acide thiobarbiturique substitué (1 éq) en milieu aqueux chauffée à reflux en présence de différentes quantités du DABCO (Schéma II.10). Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau II.7):

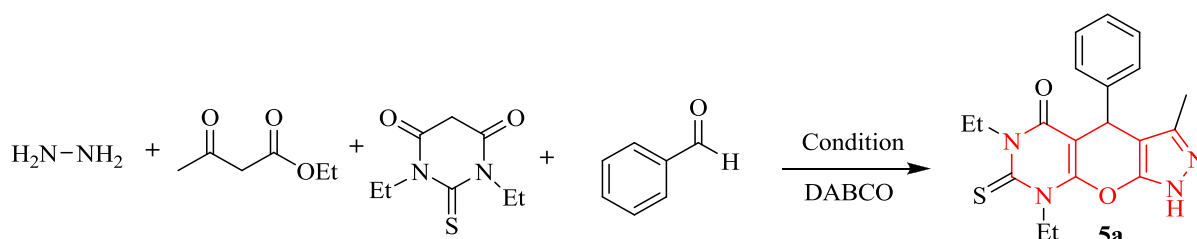


Schéma II.10

Tableau II.7. Optimisation de la quantité du catalyseur.

Entrée	DABCO (mol %)	Temp. (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	10	Reflux	1	72
2	20	Reflux	1	67
3	30	Reflux	3	67

L'étude détaillée des résultats obtenus montre que 10 mol% a donné le meilleur rendement (Tableau III.3, entrée 3).

- **Étude du solvant avec le "DABCO"**

Le choix du solvant est déterminant pour avoir un bon rendement de la réaction. Pour cela nous avons effectué la même réaction modèle avec le catalyseur DABCO (10 mol%, à

l'égard de l'aldéhyde) dans différents solvants à reflux. Les rendements obtenus sont réunis dans le Tableau II.8.

Tableau II.8: Optimisation de la réaction sous différents solvants

Entrée	Solvant	Temps (h)	Rendements(%)
1	H ₂ O	1	72
2	EtOH	5	40
3	H ₂ O-EtOH (9:1)	1	75
4	H ₂ O-EtOH (1:1)	1	90

Les résultats réunis dans le tableau ci-dessus montrent un meilleur rendement avec l'eau/éthanol (1:1). Sur la base de cette réaction, nous considérons ce mélange comme solvant de référence pour notre catalyseur (DABCO).

Cette étude a permis l'élaboration des conditions optimales de la réaction "one-pot" pour le DABCO comme nouveau organocatalyseur, en vue d'optimiser les rendements en produits et de synthétiser de nouveaux pyrazolopyranopyrimidinones à travers les applications suivantes:

II.1.5.2. Applications des nouvelles voies dans la Préparation des Pyrazolopyranopyrimidinones

Après avoir optimisé les conditions de cette réaction, nous avons procédé à étudier la généralité de cette méthode en utilisant le DABCO comme catalyseur, avec divers aldéhydes aromatiques (Schéma II.11).

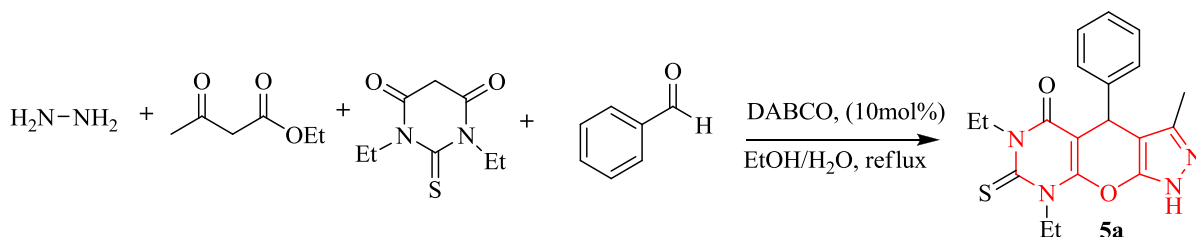


Schéma II.11

✓ Préparation des pyrazolopyranopyrimidinones (5a-l)

Dans le même ballon, le mélange des quatre réactifs: l'hydrazine/ l'acétoacétate d'éthyle/l'acide thiobarbiturique/l'aldéhyde dans les proportions 1/1/1/ molaires dans un

mélange eau/éthanol (1/1) et en présence du DABCO (10 mol%) est chauffé à reflux. Le temps de la réaction pour chaque aldéhyde est déterminé suite à une chromatographie sur couche mince. Les points de fusion des produits synthétisés trouvés ainsi que les rendements sont rassemblés dans le tableau suivant (**Tableau II.9**).

Tableau II.9: Synthèse des pyrazolopyranopyrimidinones **5a-n** catalysée par DABCO

Entrée	Ar	R	Produit ^a	Temps (h)	Rd t(%) ^b	Pf (C) mesuré
1	C ₆ H ₅	H	5a	2	90	242-244
2	4-Cl-C ₆ H ₄	H	5b	1	94	218-220
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	H	5c	1.5	96	212-214
4	4-Br-C ₆ H ₄	H	5d	1	90	214-216
5	4-F-C ₆ H ₄	H	5e	1.5	90	220-222
6	4-SCH ₃ -C ₆ H ₄	H	5f	2	89	210-212
7	3,4-OH-C ₆ H ₃	H	5g	3	75	212-214
8	3,4,5-(OCH ₃) ₃ -C ₆ H ₂	H	5h	3	87	188-190
9	2-OCH ₃ -C ₆ H ₄	H	5i	2.5	95	198-200
10	Phtaldehyde	H	5g	1	94	265-267
11	4-Cl-C ₆ H ₄	PH	5k	4	94	200-202
12	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	PH	5l	4	83	220-224

^aTous les produits ont été caractérisés par IR, RMN¹H et ¹³C et les points de fusion.

^bRendements en produits isolés.

• Mécanisme réactionnel

Un mécanisme plausible pour la formation des dérivés de pyrazolopyranopyrimidinones est donné par le Schéma ci-dessous. (Schéma II.12).

- Le mécanisme commence par la formation de la 3-méthyl-1H-pyrazol-5(4H)-one par la condensation entre l'acétoacétate d'éthyle et l'hydrazine hydratée. La pyrazole ainsi formée se déprotonne pour donner **4''** en présence du DABCO.
- La 2^{ème} étape de ce mécanisme consiste en la formation d'un intermédiaire issu de la condensation de Knoevenagel. En effet, le catalyseur "DABCO" agit d'abord sur 1,3-diéthyl-2-thioxodihydropyrimidin-4,6(1H,5H)-one en lui arrachant un proton acide pour former une entité nucléophile qui se condense par la suite avec le benzaldéhyde pour donner un intermédiaire qui se déshydrate pour donner accès au benzylidène **5'**.

- La formation du produit de Michael **6'** entre les intermédiaires **4''** et **5'** suivie par une cyclisation intramoléculaire résulte en la génération de l'intermédiaire **7'** qui produit
- finalement le composé attendu après déshydratation et tautomérisation (Schéma II.11).

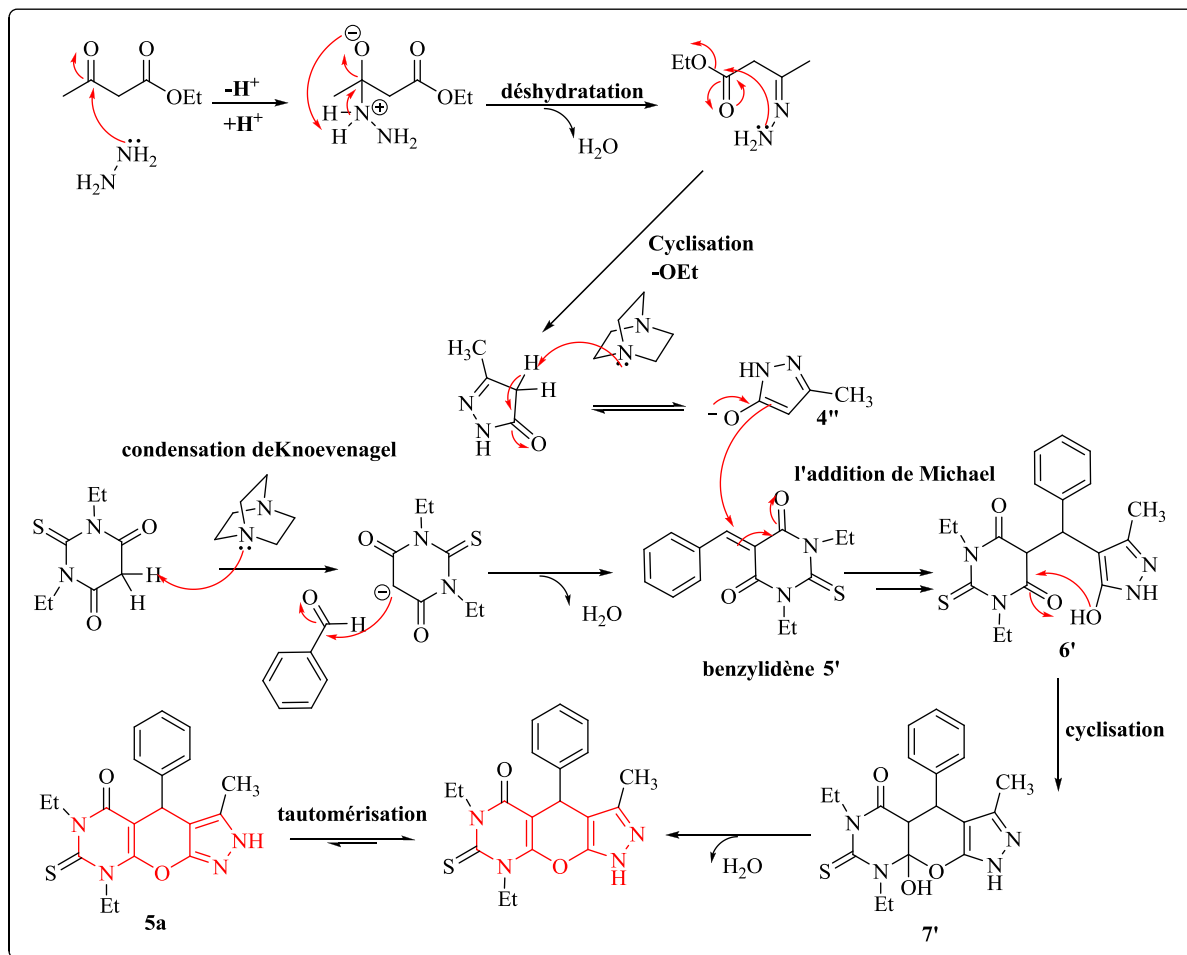


Schéma II. 12

Les structures des produits synthétisés ont été établies par les méthodes spectroscopiques RMN ^1H et RMN ^{13}C .

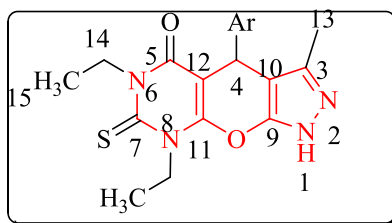
✓ INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES SPECTRES

• Spectroscopie RMN ^1H :

Les pyrazolopyranopyrimidinones synthétisées sont caractérisées principalement par la présence de :

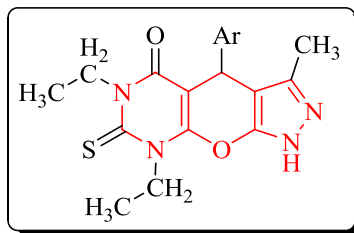
- Un singulet qui caractérise la fonction amine N1-H et qui apparaît à [12.60-13.80] ppm avec une intégration 1H.
- Les protons du noyau aromatique résonnent dans l'intervalle [6.24-8.11] ppm où la multiplicité dépend des substituants portés par le noyau aromatique et varie d'un composé à un autre.
- Un singulet qui caractérise le proton C4-H, apparaît dans l'intervalle [5.00- 5.79] ppm.
- Un multiplet correspond aux protons du groupement CH₂CH₃ apparaît à [4.37-4.50] ppm d'intégration 4H.
- Les protons du groupement CH₃ résonnent sous forme d'un singulet d'intégration 3H à [2.26-2.35] ppm.
- Les protons des groupements 2CH₃ résonnent sous forme d'un triplet ou d'un singulet large d'intégration 6H à [1.11-1.35] ppm.

- **Spectroscopie RMN ¹³C**



L'analyse spectrale de ce composé, montre l'existence des signaux à:

- 174.0- 174.5 ppm (C-7 qui porte le groupement Thio), 161.6 ppm (C-5), 150.48 ppm (C-9), 104.4 -105.8 ppm (C-10), 95.5-96.2 ppm (C-12), 42.1-42.4 ppm (C-4), 27.9-32.7 ppm (C-14), 12.4 ppm (C-13), 9.9-10.1 (C-15).

Tableau II.7:Données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des pyrazolopyranopyrimidinones (**5a-l**).

Comp.	NH	Ar	C4-H	2CH ₂	2CH ₃	CH ₃
5a	13.64, s, 1H	7.22, t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H; 7.12, t, <i>J</i> = 7.0Hz, 1H; 7.02, d, <i>J</i> = 7.6Hz, 2H	5.59, s, 1H	4.44–4.47, m, 4H	1.33, s large, 6H	2.30, s, 3H
5b	13.60, s, 1H	7.27, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.03, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H	5.55, s, 1H	4.42–4.47, m, 4H	1.14, t, <i>J</i> =7Hz, 6H	2.30, s, 3H
5c	13.50, s, 1H	8.11, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.31, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H	5.65, s, 1H	4.37–4.48, m, 4H	1.14, t, <i>J</i> =7Hz, 6H	2.26, s, 3H
5d	13.70, s, 1H	7.40, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 6.97, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H	5.53, s, 1H,	4.43–4.48, m, 4H	1.14, t, <i>J</i> =7Hz, 6H	2.30, s, 3H
5e	13.80, s, 1H	7.04–7.00, m, 4H	5.57, s, 1H,	4.42–4.49, m, 4H	1.11, t, <i>J</i> =6Hz, 6H	2.31, s, 3H
5f	12.60, s, 1H,	7.23, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.12, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 2H; 2.56 s, 3H, SCH ₃	5.50, s, 1H	4.42–4.48, m, 4H	1.18, t, <i>J</i> =8Hz, 6H	2.22, s, 3H
5g	13.61, s, 1H	8.64 s, 2H, OH; 6.55, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H; 6.44 s, 1H; 6.24, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H	5.44, s, 1H	4.44–4.47, m, 4H	1.15, s large, 6H	2.30, s, 3H,
5h	13.64, s, 1H,	6.32, s, 2H; 3.64, s, 3H, OCH ₃ ; 3.62, s, 3H, OCH ₃ ; 3.60, s, 3H, OCH ₃	5.54, s, 1H,	4.43–4.48, m, 4H	1.35, t, <i>J</i> =6Hz, 6H	2.33, s, 3H
5i	13.75, s, 1H	7.27, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H; 7.13, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H; 6.80–6.86, m, 2H; 3.65, s, 3H, OCH ₃	5.79, s, 1H	4.40–4.50, m, 4H	1.15, t, <i>J</i> =7.0, 6H	2.31, s, 3H
5j	13.77, s, 1H	6.88, s, 2H	5.54, s, 1H	4.43–4.45, m, 4H	1.14, large, 6H	2.30, s, 3H,
5k	----	7.70, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.50, t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.42, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H; 7.30, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.15, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H.	5.62, s, 1	4.42–4.46, m, 4H	1.16, large, 6H	2.35, s, 3H
5l	----	7.71, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.51, t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.40, d, <i>J</i> = 8.0Hz, 1H; 7.27, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H; 7.15, d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H.	5.52, s, 1H	4.42–4.46, m, 4H	1.14, large, 6H	2.25, s, 3H

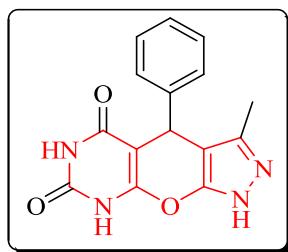
PARTIE EXPÉRIMENTALE

II.1.5.3. Procédure générale pour la synthèse des pyrazolopyranopyrimidindiones

Un mélange d'aldéhyde (1mmol) et de dérivés du pyrazolone **3** (1mmol) et l'acide barbiturique (1mmol) en présence du catalyseur [L-proline (10 mol%) ou la DMAP (20 mol%)] dans H₂O (5 ml) est chauffé à reflux sous agitation magnétique (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel est ensuite versé dans l'eau froide, tout en maintenant l'agitation pendant 10 min. Le solide formé est filtré, lavé avec de l'eau glacée et purifié par recristallisation dans l'EtOH.

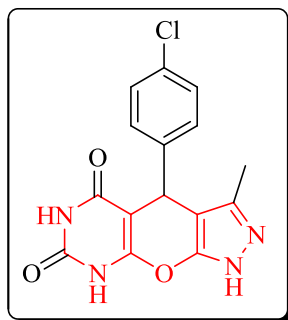
Tous les composés ont été caractérisés par les analyses spectroscopiques usuelles: IR, RMN ¹H et ¹³C et sont tous en parfait accord avec les données décrites dans la littérature (pour les composés connus).

3-Méthyl-4-phényl-1,4-dihydropyrazolo [4',3', 5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4a)



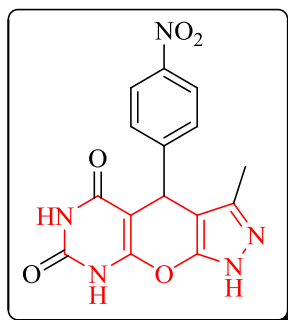
Pf: 218 °C; IR (KBr): 3424(NH), 2899 (CH) , 1678 (C=O) , 1631 (C=N), 1588 (C=C) cm⁻¹;
RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.18 (br s, 1H, NH); 10.18 (s, 2H, 2NH), 7.05-7.21 (m, 5 Harom), 5.45 (s, 1H, CH), 2.25 (s, 3H, CH₃), RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.4, 150.9, 143.5, 142.5, 127.8, 126.8, 125.3, 106.0, 91.4, 30.6, 10.1.

4-(4-chlorophényl)-3-Méthyl-1,4-dihydropyrazolo[4', 3', 5, 6] pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H, 8H)-dione (4b)



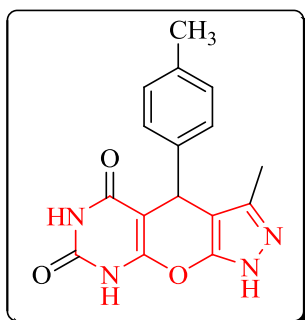
Pf: 220 °C; IR (KBr): 3052 (NH), 2879 (CH), 1688 (C=O), 1588 (C=C) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.19 (br s, 1H, NH), 10.20 (s, 2H, 2NH), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Harom), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Harom), 5.40 (s, 1H, CH), 2.23 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.3, 150.6, 143.6, 141.6, 134.6, 129.9, 128.9, 127.7, 105.5, 91.06, 30.64, 10.00.

3-Méthyl-4-(4-nitrophényl)-1,4-dihydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4c)



Pf: 230°C; IR (KBr): 3139 (NH), 2906 (CH), 1689 (C=O), 1595 (C=C) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.34 (br s, 1H, NH), 10.24 (s, 2H, 2NH), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, Harom), 7.32 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, Harom), 5.52 (s, 1H, CH), 2.26 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.1, 151.2, 150.6, 145.6, 143.7, 128.0, 123.10, 122.8, 104.85, 91.00, 31.09, 10.00.

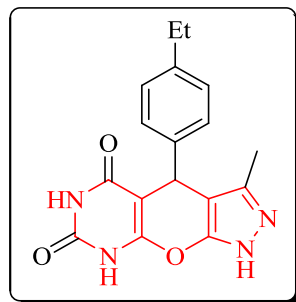
3-Méthyl-4-(4-méthylphényl)-1,4-dihydropyrazolo [4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4d)



Pf: 206 °C; IR (KBr): 3437-3128 (NH), 3002 (CH), 1687 (C=O), 1579 (C=C) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.06 (br s, 1H, NH), 10.15 (s, 2H, 2NH), 7.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 6.93 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 5.37 (s, 1H, CH), 2.4 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃).

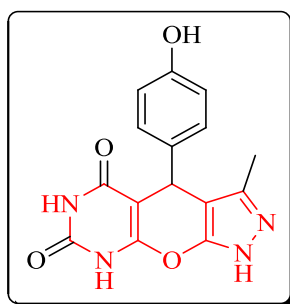
CH₃), RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.70, 154.9, 150.57, 143.54, 139.42, 134.10, 128.82, 128.37, 126.58, 106.06, 91.33, 30.14, 20.45, 10.00.

3-Méthyl-4-(4-éthylphényl)-1,4-dihydropyrazolo [4, 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4e)



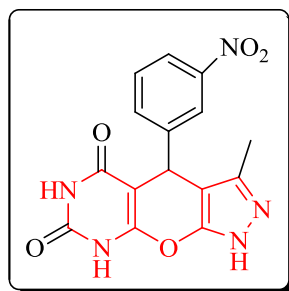
Pf: 204 °C; IR(KBr): 3440 (NH), 3043 (CH), 1688 (C=O), 1580 (C=C) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.00 (br s, 1H, NH), 10.16 (s, 2H, 2NH), 7.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 6.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.40(s, 1H, CH), 2.50-2.56 (m, 2H, CH₂ -DMSO), 2.22 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, 3H, *J*³ = 8.0 HZ, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.4, 150.6, 143.6, 141.6, 134.1, 129.9, 128.6, 127.7, 105.5, 91.1, 30.2, 27.6, 15.6, 10.0.

3-Méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-1,4-dihydropyrazolo [4, 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4f)



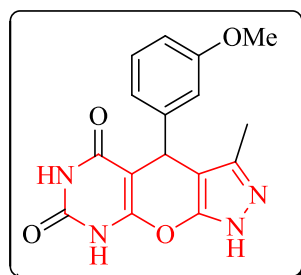
Pf: 264 °C; IR (KBr): 3430-3202 (NH), 3026 (CH), 1685 (C=O), 1646 (C=N), 1624 (C=C) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.96 (br s, 1H, NH), 10.19 (s, 2H, 2NH), 6.50 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Harom), 6.46 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Harom), 5.35 (s, 1H, CH), 2.22 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.64, 156.98, 150.59, 144.07, 143.59, 128.63, 124.76, 117.39, 113.71, 112.29, 89.35, 30.32, 9.97.

3-Méthyl-4-(3-nitrophényl)-1,4-dihydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4g)



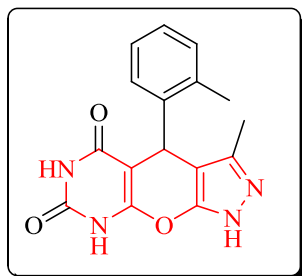
Pf: 270 °C; IR (KBr): 3616-3476 (NH), 2923 (CH), 1710 (C=O), 1586 (C=C) cm^{-1} ; RMN^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.10 (br, s, 1H, NH), 10.26 (s, 2H, NH), 8.01–8.04 (m, 1H, Harom), 7.86 (s, 1H, Harom), 7.54 (d, $J = 6$ Hz, 2H, Harom), 5.54 (s, 1H, CH), 2.27 (s, 3H, CH_3); RMN^{13}C (100 MHz, DMSO-d_6) δ : 164.80, 160.10, 150.60, 150.53, 147.67, 145.19, 143.79, 133.80, 129.42, 121.09, 120.70, 104.78, 90.83, 30.70, 10.00.

4-(3-Méthoxyphényl)- 3-méthyl-1,4-dihydropyrazolo [4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5,7(6H,8H)-dione (4h)



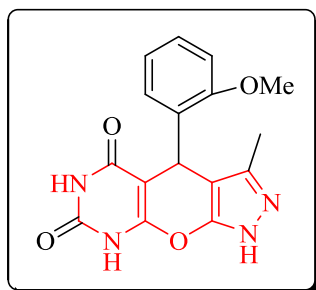
Pf: 223 °C; IR (KBr): 3379-3088 (NH), 2923 (CH), 1701 (C=O), 1604 (C=C) cm^{-1} ; RMN^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 13.07 (br s, 1H, NH), 10.15 (s, 2H, NH), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 6.70 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H, Harom), 6.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 6.58 (s, 1H, Harom), 5.40 (s, 1H, CH), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 2.22 (s, 3H, CH_3); RMN^{13}C (100 MHz; DMSO-d_6) δ : 160.6, 159.5, 151.3, 144.7, 144.2, 129.4, 119.7, 113.8, 110.3, 106.2, 91.7, 55.2, 31.1, 10.5.

4-(2-Méthylphényl)- 3-méthyl-1,4-dihydropyrazolo [4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4i)



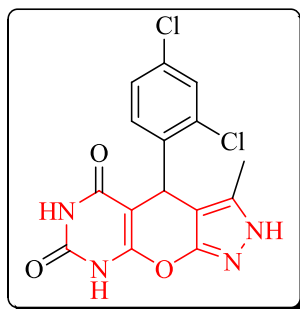
Pf: 262 °C; IR (KBr): 3424 (NH), 2899 (CH), 1678 (C=O), 1631 (C=N), 1588 (C=C) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 13.17 (br s, 1H, NH), 10.14 (s, 2H, 2NH), 7.01-7.3 (m, 4H, Harom), 5.35 (s, 1H, CH), .248 (s, 3H, CH₃), 2.16 (s, 3H, CH₃), RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 167.7, 161.3, 151.6, 150.6, 140.8, 135.5, 128.0, 125.4, 124.8, 106.0, 89.12, 30.6, 19.5, 10.0.

4-(2-Méthoxyphényl)- 3-méthyl-1,4-dihydropyrazolo [4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4j)



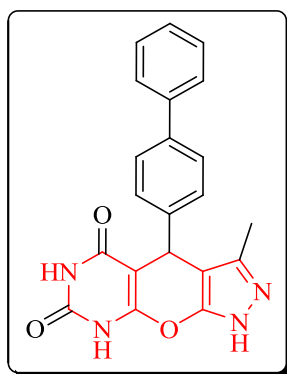
Pf: 230 °C; IR (KBr): 3529-3461 (NH), 2960 (CH), 2839 (CH), 1693 (C=O), 1612 (C=C) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.94 (br s, 1H, NH), 10.11 (s, 2H, NH), 7.35 (dt, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 6.80-6.86 (m, 2H, Harom), 5.67 (s, 1H, CH), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, (DMSO-d₆)) δ : 160.6, 156.6, 150.5, 143.7, 130.6, 128.6, 126.9, 119.5, 110.5, 106.0, 90.0, 55.2, 31.3, 10.2.

4-(2,4-Dichlorophényl)-3-méthyl-1,4-dihydropyrazolo[4', 3', 5, 6] pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H, 8H)-dione (4k)



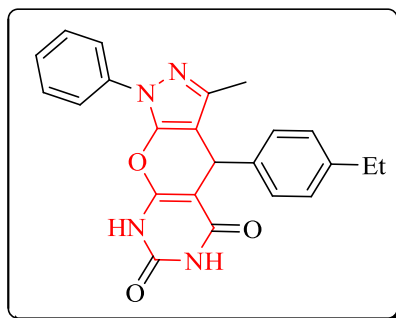
Pf :233–234 °C; IR (KBr): 3433 (NH), 3049 (CH), 2842 (CH), 1701 (C=O), 1589 (C=C) cm^{-1} ;
RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6) δ : 13.03 (br s, 1H, NH), 10.23 (s, 2H, 2NH), 7.44-7.48 (m, 2H, Harom), 7.34(dd, $J = 2.0$ Hz, 1H, Harom), 5.50 (s, 1H, CH), 2.22 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 164.5, 160.5, 150.6, 143.2, 138.9, 133.4, 131.5, 131.1, 128.7, 126.3, 104.3, 90.2, 29.8, 10.20.

4-(Biphényl-4-yl)-3-méthyl-1,4-dihydropyrazolo [4',3', 5,6] pyrano [2,3-d] pyrimidin-5,7(6H, 8H)-dione (4l)



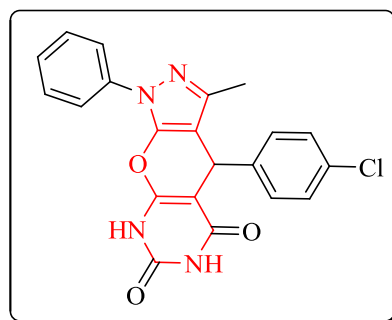
Pf: 230 °C; IR (KBr): 3434 (NH), 2899 (CH), 1679 (C=O), 1631 (C=N), 1588 (C=C) cm^{-1} ;
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 14.00 (br s, 1H, NH), 11.40 (s, 2H, 2NH), 11.26 (s, 2H, 2NH), 7.23-7.93 (m, 9H, Harom), 5.00 (s, 1H, CH), 2.35 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 160.1, 151.2, 150.6, 145.6, 143.7, 128.0, 123.10, 122.8, 104.85, 91.00, 31.09, 10.00.

4-Ethylphényl-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrazolo [4',3', 5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4m)



Pf: 230 °C; IR (KBr): 3442 (NH), 2900 (CH), 1680 (C=O), 1635 (C=N), 1590 (C=C) cm^{-1} ;
NMR¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.62 (s, 2H, 2NH), 7.70 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, Harom), 7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.31 (t, $J = 4.0$ Hz, 2H, Harom), 7.01-7.15 (m, 4H, Harom), 5.51 (s, 1H, CH), 2.55 (q, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.3, 150.3, 146.3, 141.0, 138.7, 135.3, 129.2, 127.4, 126.7, 121.0, 105.7, 92.6, 30.4, 27.8, 15.7, 10.5.

3-Méthyl-4-4-clorophényl-1,4-dihydropyrazolo [4',3', 5,6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5,7(6H,8H)-dione (4n)



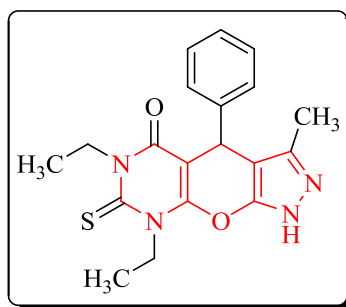
Pf: 212 °C; IR (KBr): 3445 (NH), 2877 (CH), 1710 (C=O), 1640 (C=N), 1600 (C=C) cm^{-1} ;
RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.24 (s, 2H, 2NH), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.44 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 5.00 (s, 1H, CH), 2.32 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.1, 146.2, 141.1, 135.3, 130.5, 129.1, 128.9, 128.7, 128.0, 125.6, 120.5, 118.4, 104.8, 91.0, 32.5, 11.5.

II.1.5.4. Procédure générale pour la synthèse des pyrazolopyranopyrimidinones

Un mélange d'hydrazine hydraté (2 mmol), l'acétoacétate d'éthyle (2 mmol), dérivés des aldéhydes aromatiques (2 mmol) et le 3-diéthyl-2-thioxodihydropyrimidine-4,6(1H, 5H)-dione (2 mmol) en présence du DABCO (10 mol %) dans un mélange EtOH/H₂O (10 ml, 5:5), est chauffé à reflux (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le mélange réactionnel est refroidi et versé sur l'eau glacée. Le solide formé est isolé par filtration et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

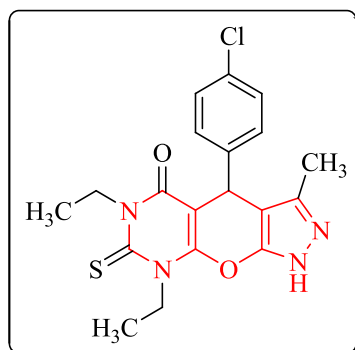
Tous les produits ont été identifiés par RMN¹H et RMN¹³C.

6, 8-Diéthyl-3-méthyl-4-phényl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (5a)



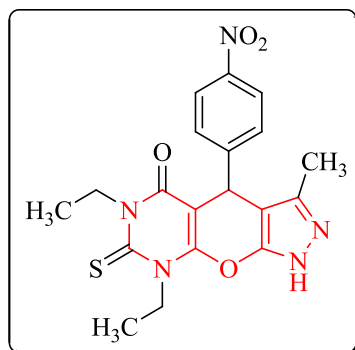
Pf. 242-244 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.64 (br s, 1H, NH), 7.22 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Harom), 7.12 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, Harom), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, Harom), 5.59 (s, 1H, C4-H), 4.44-4.47 (m, 4H, 2CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.33 (s, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.2, 161.6, 158.1, 144.0, 141.6, 127.9, 126.4, 125.4, 105.3, 96.2, 42.4, 32.1, 12.4, 9.9.

4-(4-Chlorophényl)-6, 8-diéthyl-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidin-5(1H)-one (5b)



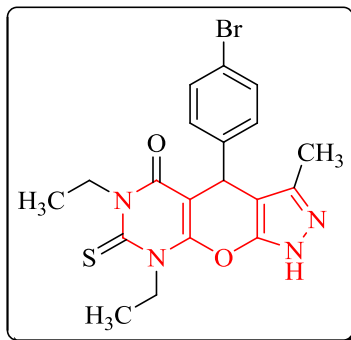
Pf: 218-220 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.85 (br s, 1H, NH), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.55 (s, 1H, C4-H), 4.42–4.47 (m, 4H, 2CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.3, 161.5, 157.9, 144.0, 140.8, 130.0, 128.3, 127.8, 105.0, 96.0, 42.4, 31.7, 12.4, 9.9.

6, 8-Diéthyl-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5c)



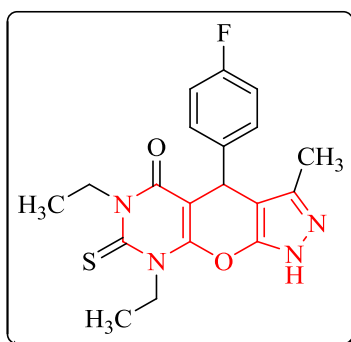
Pf; 212-214°C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:13.50 (br s, 1H, NH), 8.11(d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.31(d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.65 (s, 1H, C4-H), 4.37–4.48 (m, 4H, 2CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.5, 161.5, 157.7, 150.4, 145.6, 144.0, 127.8, 123.2, 104.4, 95.5, 42.4, 32.7, 12.4, 9.9.

4-(4-Bromophényl)-6, 8-diéthyl-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5d)



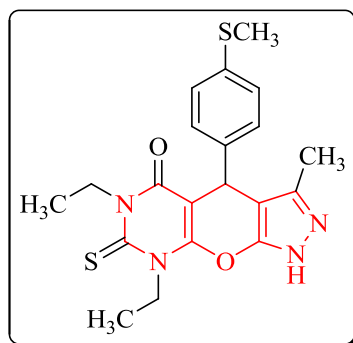
Pf: 214-216 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.90 (br s, 1H, NH), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 6.97 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.53 (s, 1H, C4-H), 4.43–4.48 (m, 4H, 2CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.14 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.3, 161.5, 157.9, 144.0, 141.2, 130.7, 128.8, 118.5, 104.9, 96.0, 42.4, 31.8, 12.4, 9.9.

6, 8-Diéthyl-4-(4-fluorophényl)-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5e)



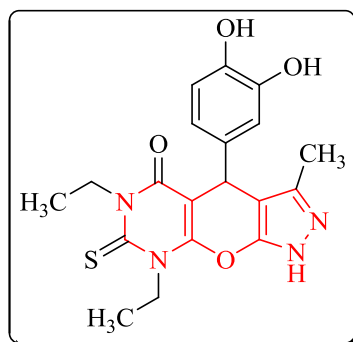
Pf: 220- 222 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.80 (br s, 1H, NH), 7.04-7.00 (m, 4H, Harom) 5.57 (s, 1H, C4-H), 4.42–4.49 (m, 4H, 2CH₂), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.11 (t, *J* = 6.0Hz, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.3, 161.5, 159.2, 158.0, 145.0, 137.6, 128.2, 114.6, 105.3, 96.1, 42.4, 31.6, 12.3, 9.9.

4-(4-Méthylthiophényl)-6, 8-diéthyl-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5f)



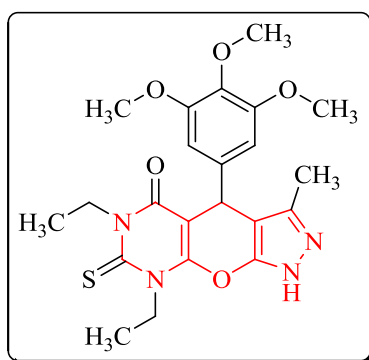
Pf: 210-212 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.60 (br s, 1H, NH), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.50 (s, 1H, C4-H), 4.42–4.48 (m, 4H, 2CH₂), 2.56 (s, 3H, CH₃), 2.22 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, *J* = 8.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.0, 170.3, 161.5, 158.8, 140.8, 139.5, 133.5, 127.4, 125.9, 104.0, 96.0, 42.1, 32.4, 14.04, 12.5, 10.1.

6, 8-Diéthyl-4-(3,4-dihydroxyphényl)-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5g)



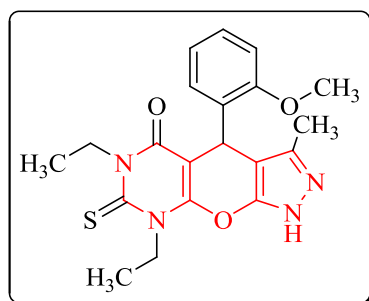
Pf: 212-214 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.61 (br s, 1H, NH), 8.64 (br s, 2H, OH), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 6.44 (s, 1H, Harom), 6.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 5.44 (s, 1H, C4-H), 4.44–4.47 (m, 4H, 2CH₂), 2.30 (s, 3H, CH₃), 1.15 (br, 6H, 2CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.0, 161.5, 158.3, 144.7, 143.8, 143.0, 132.4, 117.04, 115.0, 114.0, 105.8, 96.4, 42.4, 31.3, 12.4, 9.9.

6, 8-Diéthyl-3-méthyl-4-(3,4,5-triméthoxyphényl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5h)



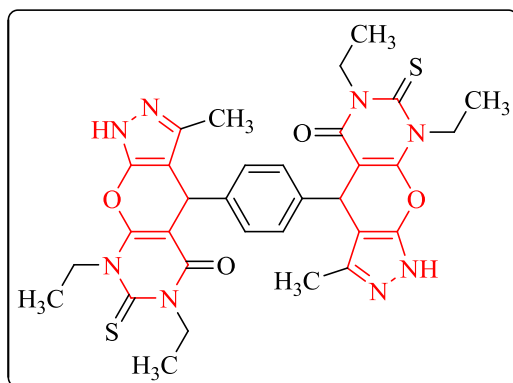
Pf: 188-190 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.64 (br s, 1H, NH), 6.32 (s, 2H, Harom), 5.54 (s, 1H, CH), 4.43–4.48 (m, 4H, 2CH₂), 3.64 (s, 3H, OCH₃), 3.62 (s, 3H, OCH₃), 3.60 (s, 3H, OCH₃), 2.33 (s, 3H, CH₃), 1.35 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.2, 161.5, 158.5, 156.7, 144.0, 129.8, 127.0, 119.6, 110.8, 105.6, 95.4, 56.4, 56.2, 56.0, 42.5, 27.9, 12.4, 10.0.

6, 8-Diéthyl-3-méthyl-4-(2-méthoxyphényl)-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5i)



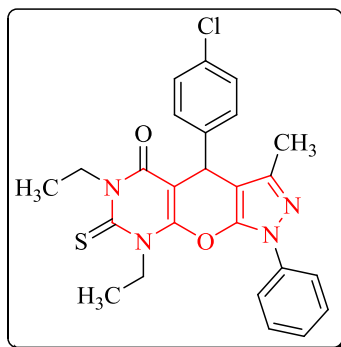
Pf: 198-200 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13.75 (br s, 1H, NH), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 6.80–6.86 (m, 2H, Harom), 5.79 (s, 1H, C4-H), 4.40–4.50 (m, 4H, 2CH₂), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 2.31 (s, 3H, CH₃), 1.15 (t, *J* = 7.0 Hz, 6H, 2CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.0, 161.4, 158.5, 156.7, 144.0, 129.8, 128.4, 127.0, 119.6, 110.8, 105.6, 95.4, 56.0, 42.5, 27.7, 12.4, 10.1.

4,4'-(1,4-Phénylène) bis(6, 8-diéthyl-3-méthyl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one) (5j)



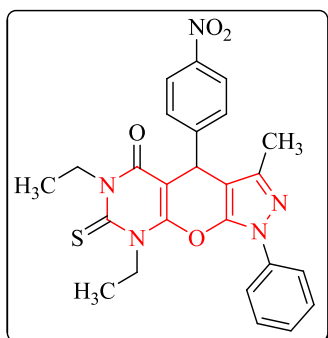
Pf: 265-267 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ :13.77 (br s, 2H, 2NH), 6.88 (s, 4H, Harom), 5.54 (s, 2H, 2C4-H), 4.43–4.45 (m, 8H, 4CH₂), 2.3 (s, 6H, 2CH₃), 1.14 (br, 12H, 4CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 174.2, 161.5, 158.1, 143.9, 138.7, 125.1, 105.5, 95.9, 42.4, 31.6, 12.4, 9.9.

4-(4-Chlorophényl)-6, 8-diéthyl-3-méthyl-1-phényl-7-thioxo-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5k)



Pf:200-202 °C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ :7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom),7.50 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom),7.15 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 5.62 (s, 1H, C4-H), 4.42–4.46 (m, 4H, 2CH₂), 2.35 (s, 3H, CH₃), 1.16(br, 6H, 2CH₃); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 174.3, 161.2, 146.1, 140.5, 135.0, 130.1, 129.2, 129.0, 128.5, 127.9, 127.5, 122.3, 121.0, 104.6, 97.2, 42.7, 32.1, 12.3, 10.6.

6, 8-Diéthyl-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-1-phényl-7-thio-4,6,7,8-tetrahydropyrazolo[4', 3', 5, 6]pyrano[2,3-d]pyrimidine-5(1H)-one (5l)



Pf: 220-224 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.40 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Harom), 5.50 (s, 1H, C4-H), 4.42–4.46 (m, 4H, 2CH₂), 2.25 (s, 3H, CH₃), 1.14 (br, 6H, 2CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 174.4, 161.3, 145.6, 140.5, 135.0, 130.1, 129.2, 129.0, 128.5, 127.9, 127.8, 122.3, 121.0, 104.4, 95.5, 42.4, 32.7, 12.4, 9.9.

CONCLUSION

- 1 Les pyrazolopyranopyrimidindiones en utilisant soit la L-proline ou la DMAP comme de nouveaux organocatalyseurs en milieu aqueux à reflux ont été préparés avec des rendements intéressants allant jusqu'à 95%.

Cette partie de notre travail a fait l'objet:

- D'une communication internationale qui a pour intitulé: "Développement d'un nouveaux organocatalyseurs pour la synthèse des dérivés de pyrazolopyranopyrimidine par RCMS. IV^{ème} congrès international de Biotechnologie et Valorisation des Bio-Ressources (AT-BVBR), Hammamet, Tunisie, 24-27 Mars 2016.
 - Une publication en utilisant la DMAP est soumise
- 2 La condensation entre les aldéhydes aromatiques, le pyrazolone et l'acide thiobarbiturique substitué, en utilisant DABCO comme nouveau organocatalyseur en milieu protique (EtOH/H₂O, 1:1) à reflux, a conduit aux pyrazolopyranopyrimidinones avec des excellents rendements (une publication est soumise).

II.2. SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES VIA LA RCM ORGANOCATALYSÉE

II.2.1. Introduction

Les dérivés de pyrano[2,3-c] pyrazoles sont connus dans la littérature depuis le début du 19^{ème} siècle. Il existe quatre isomères possibles du noyau pyranopyrazole:

- Le pyrano[4,3-c]pyrazole.
- Le pyrano[3,2-c]pyrazole.
- Le pyrano[3,4-c]pyrazole.
- Le pyrano[2,3-c] pyrazole.

Parmi ces quatre isomères, le pyrano[2,3-c] pyrazole est l'isomère le plus populaire car il possède un rôle important dans le domaine de la chimie médicinale et pharmacologique⁸⁷ (Figure II.6).

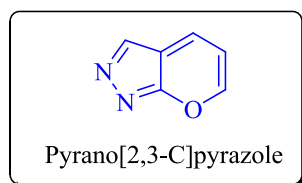


Figure II.6

II.2.2. Intérêts biologiques des pyranopyrazoles

Le potentiel thérapeutique de cette classe de composés hétérocycliques fusionnés est considérable, ce qui a donné naissance à une panoplie de produits utilisés comme:

II.2.2.1. Analgésiques

Les études pharmacologiques, menées sur les composés portés par la figure II.7 ont montré que les composés (2.11) et (2.12) ont une activité analgésique (70 % d'inhibition), par comparaison avec l'aminopyrine (une molécule connue pour ses propriétés analgésique, anti-inflammatoire et antipyrétique par contre les composés (2.13) et (2.14) ont montré uniquement 5 % d'inhibition.

⁸⁷D.Das. R.Banerjee. A.Mitra. *J. Chem. Pharm. Res*, 2014, 6, 108-116

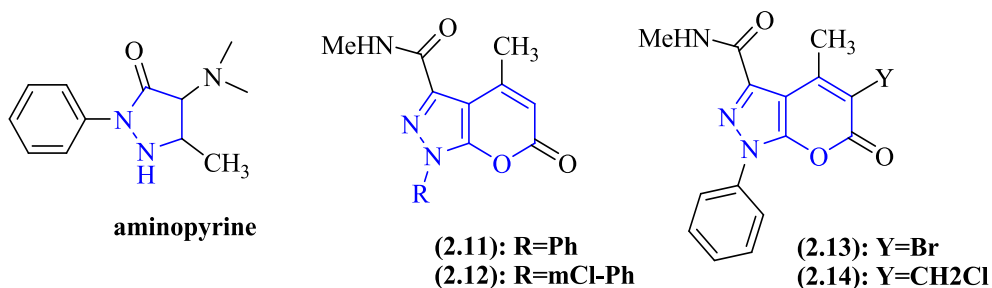


Figure II.7

II.2.2.2. Anti-inflammatoires, anticonvulsifs et antimicrobiens

Les pyranopyrazoles de structures (2.15), (2.16) et (2.17), synthétisés et étudiés par A. H Mandouren en 2012,⁸⁸ présentent des activités anti-inflammatoire, analgésique et anticonvulsive dont la puissance anticonvulsive est la plus prononcée. En plus, la plupart de ces composés possèdent une activité antimicrobienne potentielle contre *Escherichia coli* et la *Pseudomonas aeruginosa* (Figure II.8).

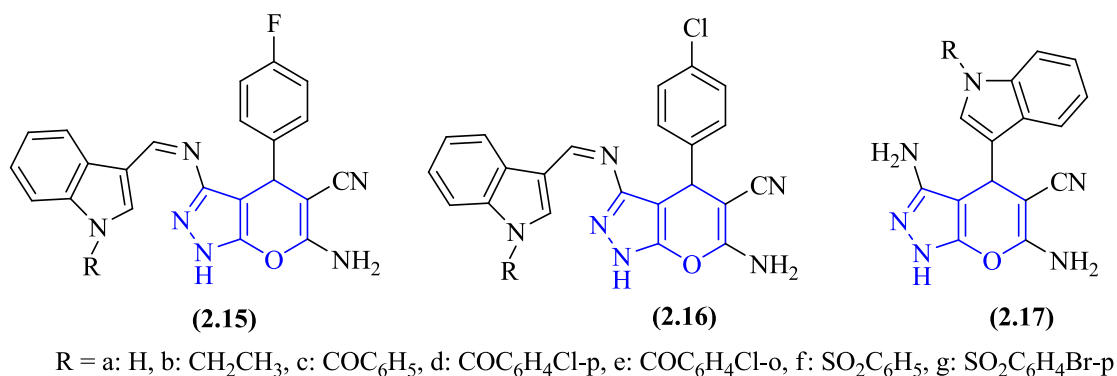


Figure II.8

II.2.2.3. Antiplaquettaires

Antiplaquettaire est un terme générique, décrivant les agents qui diminuent l'agrégation plaquettaire et inhibent la formation de thrombus.

Huang *et coll.*⁸⁹ en 1992, ont synthétisé une série de pyrano[2,3-c]pyrazoles qui possède une activité antiplaquettaire importante. Parmi ces produits, le 2-phényl-3,4-diméthyl-pyrano[2,3-c]pyrazol-6-(1H)-one et le 2-(2'-méthoxyphényl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-(2H)-one ont montré plus d'efficacité (Figure II.9).

⁸⁸AH. Mandour, ER El-Sawy, SM Ebaid, *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15-30.

⁸⁹L.J. Huang, M.J. Hour, C.M. Teng, S.C. Kuo. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **1992**, 40 (9), 2547-51.

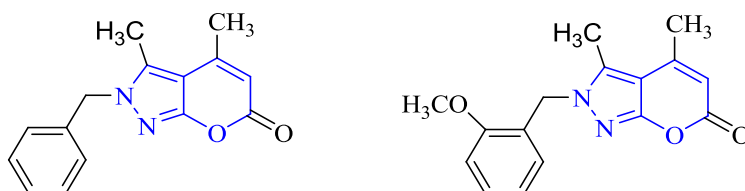


Figure II. 9

II.2.2.4. Inhibiteurs de la ChK1 kinase

L'inhibition de la kinase Chk1 humaine, qui joue un rôle important dans le contrôle du G2M du cycle cellulaire par des petites molécules, est d'un grand intérêt thérapeutique pour l'oncologie et dans la compréhension de la régulation cellulaire. Le composé 4-(6-amino-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c] pyrazol-4-yl) benzène-1,2-diol a été identifié comme un inhibiteur potentiel de la Chk1 humaine par Foloppe *et coll.*⁹⁰ en 2006 (Figure II.10).

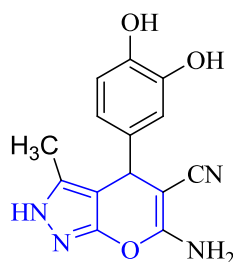


Figure II.10

II.2.2.5. Antioxydants

Yang *et coll.*⁹¹, en 2014, ont synthétisé deux nouvelles séries de la 1H,4H-dihydropyrano-[2,3-c]pyrazoles et la 2H,4H-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles, avec des aldéhydes aromatiques, et ont montré que:

- L'introduction d'un groupement méthoxy sur le noyau aromatique du dihydropyrano[2,3-c]pyrazole pourrait augmenter de manière significative leurs activités de piégeage des radicaux libres.
- Les substituants sur N-1 ou C-3 dans le noyau dihydropyrano[2,3-c]pyrazole pourraient avoir une influence sur leurs activités anti oxydantes.

(Figure II.11).

⁹⁰N. Foloppe, L.M. Fisher, R. Howes, A. Potter; A.G Robertson, A.E Surgenor, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792–4802.

⁹¹ X.H. Yang, P.H. Zhang, Z.M. Wang, F .Jing, Y.H .Zhou, L.H .Hu , *Ind. Crops Prods.*, **2014**, 52, 413-419.

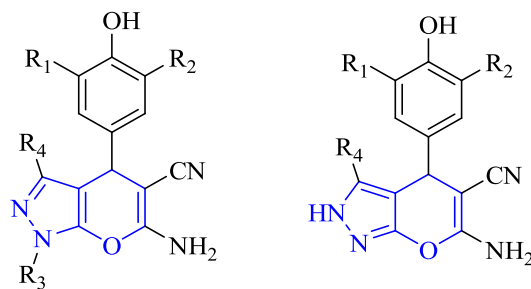


Figure II.11

II.2.2.6. Anticancéreux

Récemment, une série de 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazol-carbonitriles a été étudiée pour son activité cytotoxique, par Adibi *et coll.*⁹², en agissant contre les lignées cellulaires du cancer. Par comparaison avec le *Doxorubicin*, un médicament anticancéreux bien établi, les composés synthétisés ont montré une cytotoxicité considérable comparée à la référence dans certaines lignées cellulaires (Figure II.12).

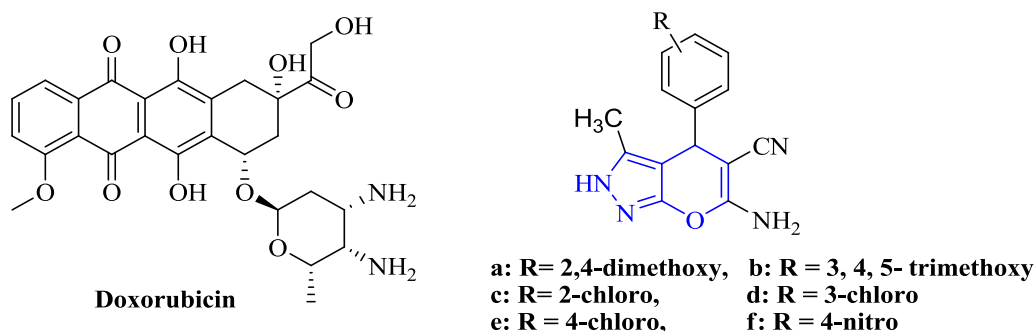


Figure II.12

A travers cette brève étude, nous avons essayé de démontrer l'importance de ces hétérocycles dans le domaine thérapeutique qui est très importante et diversifiée.

II.2.3. Stratégies de synthèse des pyranopyrazoles

La stratégie suivie pour la synthèse des pyranopyrazoles est de trouver des conditions favorables en jouant sur les paramètres suivants:

⁹² H. Adibi, L. Hosseinzadeh, S. Farhadi, F. Ahmadi, *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116-124..

- La température
- Le solvant
- Le catalyseur

Parmi ces paramètres, *le catalyseur* est le facteur le plus recherché car la catalyse permet d'optimiser les rendements réactionnels, d'économiser le temps et l'énergie, facteurs déterminants dans toute étude technico-économique de tout nouveau procédé. Par conséquent, dans ce qui suit, nous allons parler uniquement de la catalyse dans la préparation des pyranopyrazoles

- ***La catalyse dans la synthèse des pyranopyrazoles:***

Dans le contexte de la demande sociétale pour une meilleure protection de l'environnement, de minimiser la production associée de déchets chimiques, nous nous sommes limitées dans ce chapitre à l'étude d'une transformation chimique dont l'intérêt en termes d'impact environnemental est reconnu: *l'organocatalyse*.

Parmi les organocatalyseurs utilisés dans la synthèse des pyranopyrazoles, on cite les molécules données dans la Figure II.13:

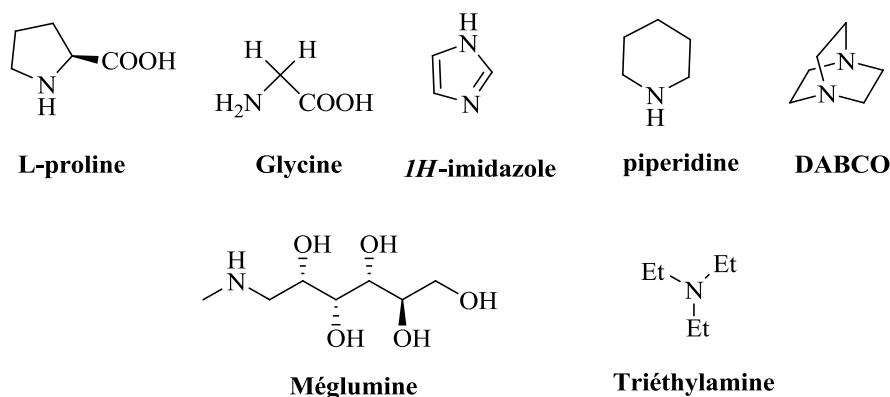


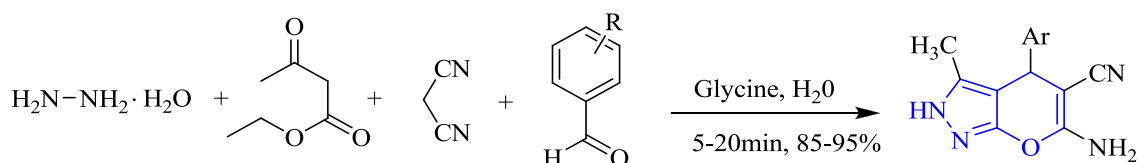
Figure II. 13

- ***La glycine***

- A été utilisée comme catalyseur en 2010 par M. B. Madhusudana Reddy *et coll.*⁹³ pour la synthèse des pyranopyrazoles avec d'excellents rendements par la condensation à quatre

⁹³M. B. Madhusudana Reddy, V. P. Jayashankara, M. A. Pasha, *Synthetic Communications*, **2010**, 40, 2930-2934,

composants: l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrazine hydratée, un aldéhyde aromatique et le malononitrile en milieu aqueux (Schéma II.13).



R=Me, OMe, NO₃, Cl, F, OH

Schéma II.13

▪ La **L-proline**

- Cet acide aminé chiral a été utilisé par Mecadon *et coll.*⁹⁴ en 2011 dans la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles via un couplage à quatre composants entre l'hydrazine hydratée, l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile ainsi que différents aldéhydes aromatiques dans l'eau comme solvant (Schéma II.14).

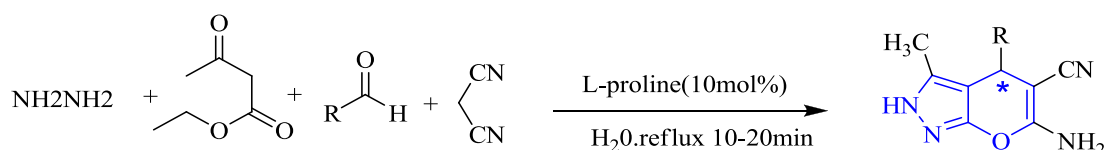


Schéma II.14

La **L-proline** a été également utilisée en 2012 par Noha M. *et coll.*⁹⁵ dans la synthèse des pyranopyrazoles par la réaction à trois composants dans l'éthanol (Schéma II.5).

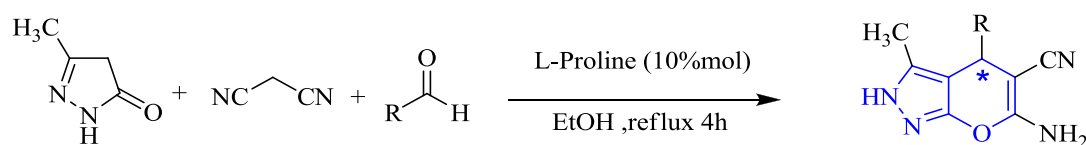


Schéma II.15

▪ **L'imidazole**

- En 2011, A- Siddek *et coll.*⁹⁶ ont utilisé une quantité catalytique d'imidazole en milieu aqueux pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles via une réaction à quatre

⁹⁴H. Mecadon, Md. R. Rohman, I. Kharbanga. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 3228–3231.

⁹⁵M. Noha, E. Hilmy, S. Al-H. Noura, *Molecules*, **2012**, 17, 4300-4312.

⁹⁶A. Siddek, A. Nizama, M.A. Pashaa, *Spectrochimica Acta Part A*, **2011**, 81, 431.

composants impliquant des arylaldéhydes, l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile et l'hydrazine hydratée (Schéma II.16).

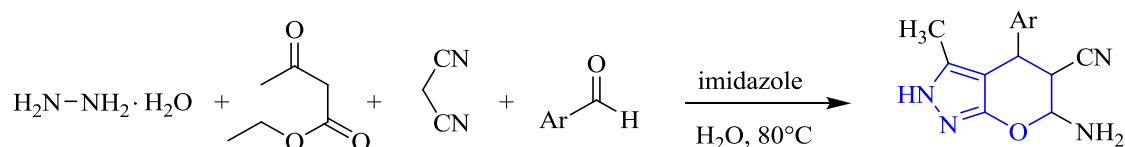


Schéma II.16

▪ **La triéthylamine**

- En 2012, *K-Ablajan et Z-Maimaiti*⁹⁷ ont utilisé une base de Lewis "la Et₃N" comme nouveau catalyseur pour la préparation des pyrano[2,3-c]pyrazoles, fondée sur la condensation des aldéhydes aromatiques, du malononitrile, le 4-méthyl-3-oxovalérate et la phénylhydrazine dans l'éthanol (Schéma II.17).

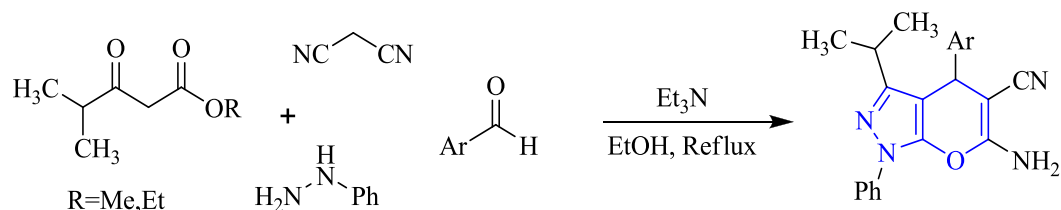


Schéma II.17

▪ **La Méglumine ou N-méthylglucamine**

- Une Osamine, utilisée par R.-Y. Guo *et coll.*⁹⁸, en 2013, comme catalyseur hautement efficace et réutilisable dans la condensation à quatre composants entre: un composé carbonylé, l'hydrazine hydratée, le malononitrile et le β-cétoester dans un mélange EtOH/H₂O à température ambiante (Schéma II.18).

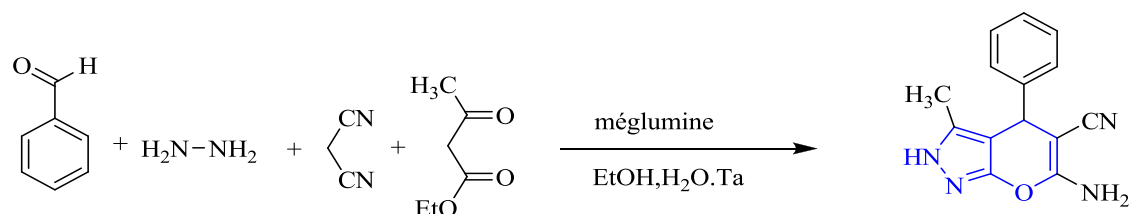


Schéma II.18

⁹⁷K .Ablajan, Z. Maimaiti, *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 1959.

⁹⁸R-Y .Guo, Z -M .An, Li-P .Mo, S -T.Yang, H -X .Liu, S -X .Wang, Z -H. Zhang, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9931-9938.

▪ **1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO)**

- Une molécule organique utilisée par Amit *et Coll.*⁹⁹, en 2015, pour préparer une série des pyranopyrazoles en milieu aqueux (Schéma II. 19).

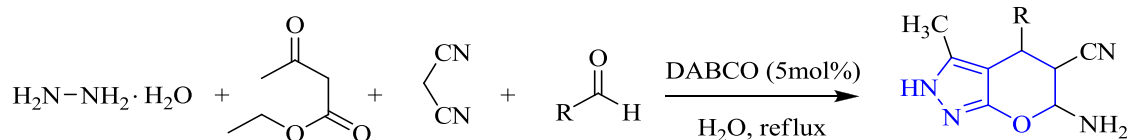


Schéma II.19

▪ **La pipéridine**

- Une base de Lewis utilisée comme catalyseur par Katariya *et coll.*¹⁰⁰, en 2014, pour préparer toute une série des pyranopyrazoles dans l'éthanol comme solvant sous agitation à température ambiante (Schéma II.20).

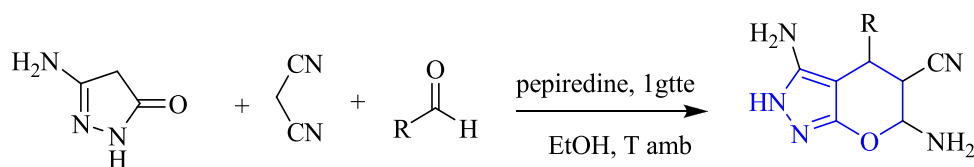


Schéma II.20

CONCLUSION

L'étude bibliographique, nous a orientées vers le choix de la Cinchonine (Figure II.25), une base de Lewis chirale commercialement accessible, très peu coûteuse non toxique, que nous allons essayer d'exploiter son pouvoir catalytique dans la réaction à trois composants qui implique la condensation d'un aldéhyde aromatique, le malononitrile et les dérivés du pyrazolone dans l'espoir de voir une catalyse asymétrique, but principal de notre choix.

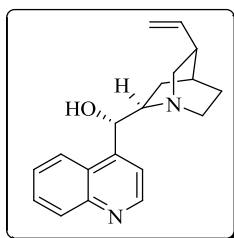


Figure II. 25

⁹⁹Amit S. Waghmare, Shivaji S. Pandit, Journal of Saudi Chemical Society (2015) (article in press)

¹⁰⁰Katariya L.K.; Kharadi G.J., *IJPRS*, 2014,3, 1-2

II.2.4. Détermination des conditions optimales avec la Cinchonine comme catalyseur

Afin de déterminer les meilleures conditions, nous avons considéré la condensation du benzaldéhyde, le malononitrile et le 3-méthylpyrazolone **3a** dont les proportions respectives sont 1/1/1 à reflux dans l'eau (5ml) comme réaction modèle (Schéma II.20):

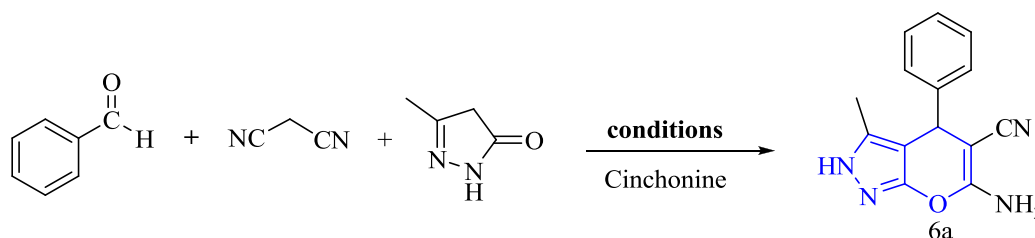


Schéma II.20

- **Détermination de la quantité optimale de la Cinchonine**

Pour cela, nous avons effectué la réaction modèle en présence de différentes quantités de la Cinchonine dans un milieu aqueux à reflux (Tableau II.8).

Tableau II.8: Optimisation de la quantité catalytique de la Cinchonine

Entrée	Cinchonine (mol %)	Temps	Rendement (%)
1	-----	4h	70
2	5	2h	71
3	10	45min	77
4	20	45min	76

Les résultats montrent que le meilleur rendement est obtenu en utilisant 10 mol% de la Cinchonine (Tableau II.8, entrée 3). Les autres quantités ont donné de bons rendements mais avec une durée plus longue. La même réaction menée dans l'eau en absence de catalyseur a donné 70% du produit désiré après 4h d'agitation à reflux (Tableau II.8, entrée 1).

- **Détermination du solvant approprié**

Ce liquide, dans lequel la réaction est menée, joue un rôle capital, c'est lui qui détermine la température du reflux, donc de la réaction. Tout comme il solubilise les réactifs et par conséquent il augmente la surface de contact et le nombre de collisions entre les

réactifs, ainsi, pour déterminer le solvant approprié, nous avons mené la réaction modèle (Schéma II.20) dans différents solvants. Les résultats sont réunis dans le Tableau II.9

Tableau II.9: Synthèse des pyranopyrazoles^a **6a** catalysée par Cinchonine

Entrée	Solvant	Temps	Température	Rdt (%)
5	-----	2h	80C°	71
6	H ₂ O	45 min	reflux	83
7	EtOH/H ₂ O	30 min	reflux	95
8	EtOH	5h	reflux	75
9	CH ₃ CN	10h	reflux	72

^aLa réaction a été effectuée avec un mélange de 3-méthyl-1- pyrazole-5-one(1 éq.), le benzaldéhyde (1 éq), et le malonitrile (1 éq) en présence d'une quantité catalytique de la cinchonine (10 mol%).

Cette étude sur la réaction modèle, citée ci-dessus, a montré un meilleur rendement avec un mélange de solvants protiques (eau: éthanol, 1:1) dû certainement à la solubilité de la cinchonine dans ce solvant binaire. Le temps long avec l'acétonitrile probablement est dû à la stabilité de l'état de transition dans ce solvant. Sur la base de cette réaction, nous le considérons comme solvant de référence pour notre catalyseur.

Ainsi, nous avons élaboré des conditions optimales de la réaction "one-pot" pour ce nouveau catalyseur en vue d'optimiser les rendements en produits et de synthétiser de nouveaux pyranopyrazoles à travers les applications suivantes:

II.2.4.1. Applications des nouvelles voies dans la préparation des pyranopyrazoles

Après avoir déterminé les conditions optimales de la réaction "one-pot", nous procédons à leurs applications pour préparer quelques pyranopyrazoles avec l'utilisation d'une variété des réactifs de chaque librairie. Nous allons employer des aldéhydes aromatiques carbocycliques et hétérocycliques et deux dérivés du 3-méthyl-1-pyrazole-5-one **3a-b**.

✓ Préparation des pyranopyrazoles (**6a-o**)

Dans le même ballon, le mélange des trois réactifs: l'aldéhyde/le malonitrile/ le dérivé du 3-méthyl-1- pyrazole-5-one **3a,b** dans les proportions 1/1/1 molaires en présence de 10 mol% de la Cinchonine dans un mélange H₂O/EtOH (5 ml; 1/1), est porté à reflux (le

temps de la réaction pour chaque aldéhyde est déterminé suite à une chromatographie sur couche mince) (Schéma-II.21)

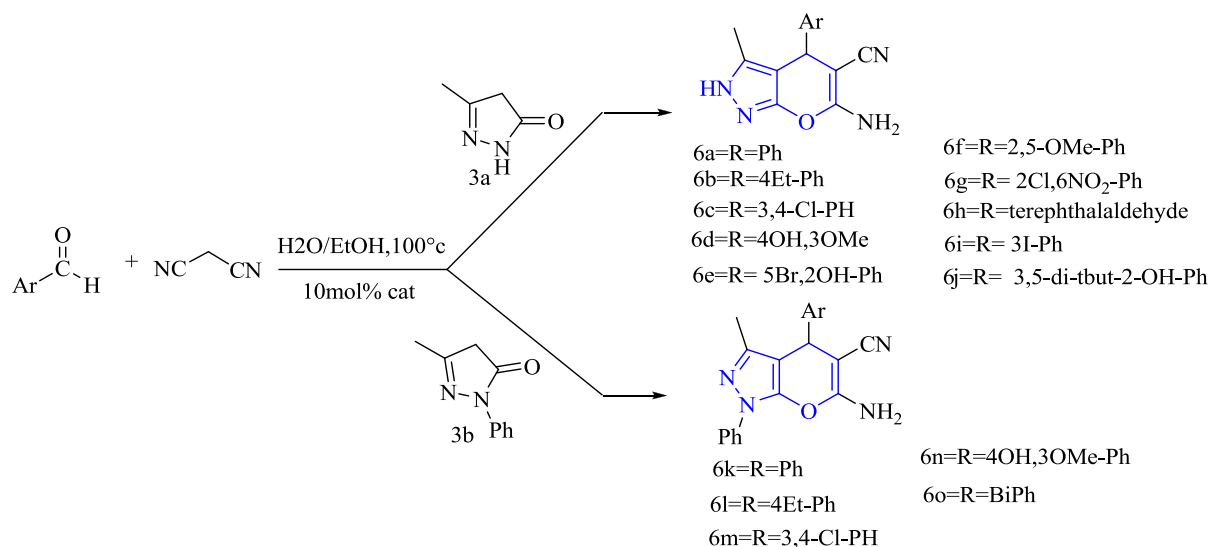


Schéma II.21

Les points de fusion, des produits synthétisés, trouvés ainsi que les rendements sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau II.10):

Tableau II.10. Synthèse des pyranopyrazoles **6a-o** catalysée par la Cinchonine.

Entrée	Ar	pyrazolone	Produit ^a	Temps (min)	Rdt (%) ^b	Pf (°C) mesuré
1	C ₆ H ₅	3a	6a	30	91	244-245
2	4-Et-C ₆ H ₄	3a	6b	40	90	232-234
3	3,4-Cl-C ₆ H ₃	3a	6c	45	89	258-260
4	4OH, 3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3a	6d	30	96	>260
5	2-OH-5Br-C ₆ H ₃	3a	6e	90	94	>260
6	2,5-OMe-C ₆ H ₄	3a	6f	40	98	215-217
7	2-Cl-6-NO ₂ -C ₆ H ₃	3a	6g	150	90	>260
8	Phtaldehyde	3a	6h	30	96	>260
9	3-I	3a	6i	60	94	238-240
10	3,5-di-tbut-2-OH-C ₆ H ₂	3a	6j	180	91	216-218
11	C ₆ H ₅	3b	6k	60	96	184-186
12	4-Et-C ₆ H ₄	3b	6l	120	90	186-188
13	3,4-Cl-C ₆ H ₃	3b	6m	90	91	228-230
14	4OH, 3-OCH ₃ -C ₆ H ₃	3b	6n	90	92	170-172
15	biphényle	3b	6o	120	95	218-220

^aTous les produits ont été caractérisés par IR, RMN¹H et ¹³C et les points d'ébullition. ^bRendements en produits isolés.

Étant donné que le produit préparé n'a pas donné une déviation de la lumière mesurée avec un polarimètre ($\alpha \ll \ll$), on propose le mécanisme suivant:

✓ **Mécanisme réactionnel avec la Cinchonine.**

Le pyrazolone **3** est converti en sa forme énolate correspondante **4''** en présence de la Cinchonine; l'intermédiaire **5'** formé à partir de la condensation de Knoevenagel entre le benzaldéhyde et le malonitrile **5** réagit avec le produit **4''** par addition de Michael pour produire à l'intermédiaire **6'**, qui subit une cyclisation intramoléculaire pour donner un autre intermédiaire **7'** qui donne le produit final **6a** après une cyclisation intramoléculaire suivie par une déshydratation et tautomerisation (Schéma II.22).

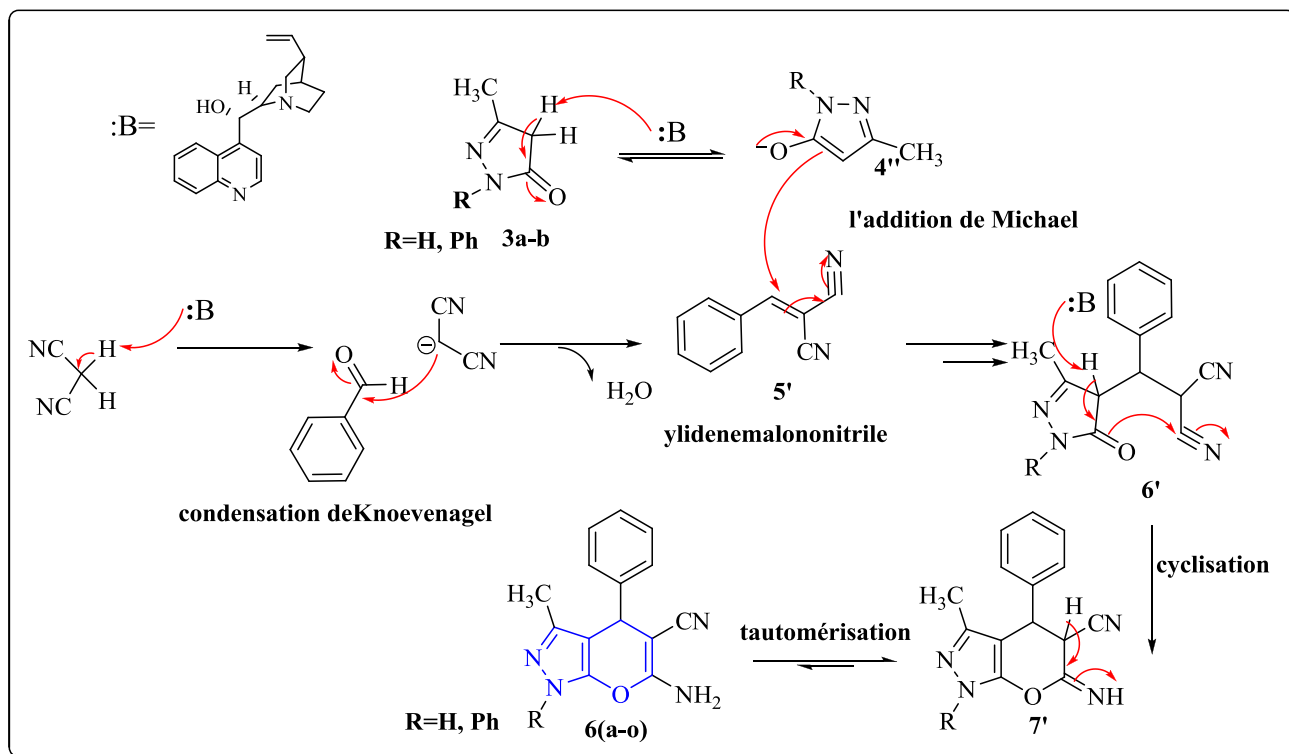


Schéma II.22

✓ **INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES SPECTRES**

▪ **IR:**

Les données spectroscopiques IR sont caractérisées par 4 bandes d'absorption caractéristiques:

- Fonction amine (NH_2) dans l'intervalle $[3270-3481] \text{ cm}^{-1}$,
- Les C-H dans la zone $[2970-2839] \text{ cm}^{-1}$,
- La fonction $C\equiv N$ dans l'intervalle $[2175-2214] \text{ cm}^{-1}$,
- Les C=C aromatiques dans la zone $[1520-1610] \text{ cm}^{-1}$

▪ ^1H RMN

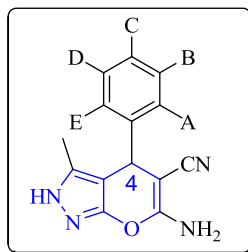
Les spectres RMN ^1H , que nous avons enregistrés, confirment les structures des produits préparés et sont également en parfait accord avec ceux décrits dans la littérature.

- Le proton de la fonction amine (N-H) résonne sous forme d'un singulet d'intégration 1H dans la zone [11.0 -12.20] ppm,
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [6.63-7.80] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.
- Les protons de la fonction amine (NH_2) résonnent dans la zone [6.60-7,35] ppm sous forme de singulet,
- Le proton porté par le carbone 4 (C4-H) résonne sous forme d'un singulet dans la zone [4.5-5.0] ppm,
- Les protons du groupement méthyle résonnent sous forme d'un singulet dans la zone [1.8-2.0] ppm.

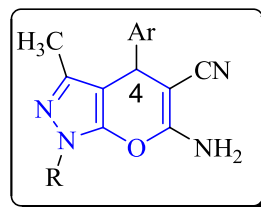
▪ RMN ^{13}C

Les spectres de la RMN ^{13}C sont caractérisés par la présence des signaux suivants:

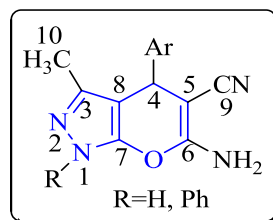
- Le carbone C-6 porteur du groupement amine à [157.5 et 162.1] ppm
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone entre [110.0 -153.4] ppm.
- Les carbones quaternaires C-3, C-7, C-8, résonnent respectivement dans l'intervalle [135.2-147.1] ppm, [145.3-155.0] ppm, [93.8-106.0] ppm.
- Le carbone C-5 porteur du groupement cyanure résonne vers [52.6-58.1] ppm.
- CN se situe entre [118.4 et 121.0] ppm.
- Le carbone C-4 apparaît dans [29.6-36.8] ppm.
- Les carbones des groupements méthyle (CH_3) sont les plus blindés, et sortent vers [12.7-9.2] ppm.

Tableau II.11: Données de RMN ^1H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des pyranopyrazoles préparés:

Produit	NH	A, B, C, D, E				NH ₂	H-C4	CH ₃	
6a	12.12, s, 1H.	(A=B=C=D=E=H) 7.35–7.16, m, 5H.				6.90, s, 2H.	4.60, s, 1H.	1.80, s, 3H.	
6b	12.10, s, 1H.	(A=E=H), 7.20, d, 2H, $J_{ortho}=8.0\text{Hz}$	C = Et (2.60, q, 2H), (1.20, t, 3H)		(B=D=H), 7.10, d, 2H $J_{ortho}=8.0\text{Hz}$.	6.90, s, 2H.	4.50, s, 1H.	1.80, s, 3H.	
6c	12.20, s, 1H	(D=H), 7.60, d, 1H, $J_{ortho}=8.0\text{Hz}$	B=C = Cl	(A=H), 7.45, d, 1H, $J_{metha}=2.0\text{Hz}$,	(E=H), 7.20, 1H, dd, $J_{ortho}=8.0\text{Hz}$, $J_{metha}=2.0\text{Hz}$,	7.00, s, 2H.	4.70, s, 1H.	1.80, s, 3H,	
6d	12.00, s, 1H,	(C= OH, 9.00, s, 1H) (B= OCH ₃ , 3.70, s, 3H)	(A=H), 6.74, s, 1H	(D=H), 6.72, d, $J_{ortho}=7.5\text{Hz}$, 1H	(E=H), 6.5, d, 1H, $J_{ortho}=8.0\text{Hz}$,	6.83, s, 2H.	4.50, s, 1H.	1.80, s, 3H,	
6e	11.00, s, 1H,	(B=H) 7.32, d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H	(E=H) 7.12, s, 1H	A=OH, D=Br	(C=H) 6.93, d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H	6.80, s, 2H	4.63, s, 1H	2.00, s, 3H	
6f	12.00, s, 1H	(D=H), 7.00, d, 1H, $J_{ortho}=8.7\text{Hz}$,	(A=H) 6.50, s, 1H	(E=H), 6.70, d, 1H, $J_{ortho}=7\text{Hz}$,	(B=C=OCH ₃), 3.7, s, 6H.	6.80, s, 2H.	5.00, s, 1H	1.80, s, 3H	
6g	12.16, s, 1H	(B=H) 7.85, d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H	A=Cl, E=NO ₂	(D=H) 7.70, d, $J=8\text{Hz}$, 1H	(C=H) 7.56, t, $J=8\text{Hz}$, 1H	7.10, s, 2H.	4.94, s, 1H	1.80, s, 3H	
6h	12.12, s, 1H	7.13, s, 2H				6.90, s, 2H	4.60, s, 1H	1.80, s, 3H	
6i	12.16, s, 1H	(C=H) 7.60, d, $J=8\text{Hz}$, 1H	B=I	(A=H) 7.53, d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H	(E=H) 7.21, d, $J=6\text{Hz}$, 1H	(D=H) 7.14, t, $J=8\text{Hz}$, 1H	6.95, s, 2H	4.61, s, 1H	1.81, s, 3H



Produit	R=Ph	Ar	NH ₂	H -C ⁴	CH ₃	Sub ar
6k	7.80, d, 2H, $J=8.0\text{Hz}$; 7.50, t, 2H, $J=8.0\text{Hz}$; 7.3, d, 1H, $J=6.0\text{Hz}$	7.25-7.28, m, 7H, 5Harom, 2H-NH ₂		4.70, s, 1H	1.80, s, 3H	-----
6l	7.70, d, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$; 7.40, t, 2H, $J=7.5\text{ Hz}$; 7.24, d, 1H, $J=7.4, 2\text{Hz}$,	7.10, m, 4H,	6.70, s, 2H,	4.50, s, 1H,	1.80, s, 3H	Et, 2.60, q, 2H; 1.20, t, 3H,
6m	7.8, 2H, d, $J=8.0\text{Hz}$; (7.6-7.5), m, 2H; 7.50, t, 2H, $J=8.0\text{ Hz}$; 7.28, m, 2H		7.35, s, 2H	4.80, s, 1H	1.82, s, 3H	-----
6n	7.80, d, 2H, $J=7.7\text{Hz}$; 7.50, t 2H, $J=7.0\text{ Hz}$; 7.30, d, 1H, $J=7\text{Hz}$,	6.80, s, 1H; 6.75, d, 1H, $J=8.5\text{Hz}$; 6.63, d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$,	7.12, s, 2H,	4.60, s, 1H	1.90, s, 3H	OH, 9.00, s, 1H; OCH ₃ , 3.75, s, 3H;
6o	7.81, d, 2H, $J=8\text{Hz}$; 7.73, d, 2H, $J=8\text{Hz}$; 7.67, t, 2H, $J=8\text{Hz}$; 7.53-7.44, m, 4H; 7.47, d, 2H, $J=7\text{Hz}$; 7.34, d, 2H, $J=6.4\text{Hz}$;		7.25, s, 2H	4.76, s, 1H	1.84, s, 3H	-----

Tableau.II.12: Données de RMN ^{13}C des pyranopyrazoles:

Produit	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	R, Ar	Sub. arom.
6a	144.5	36.3	57.2	161.3	154.3	97.7	120, 9	9.6	135.7, 128.56, 127.6, 126.9	--
6b	141.8	35.9	57.4	160.9	154.8	97.8	121,0	9.9	142.12, 135.67, 127.90, 127.45	15.6, 27.8
6c	145.8	35.4	56.3	161.1	154.7	96.7	120.0	9.8	135.95, 131.10, 130,96 , 129.45,128.05	--
5d	145.5	35.9	57.6	160.7	154.8	98.0	119.1	9.9	147.4, 135.7, 135.4 , 119.8, 115.5, 111.6	55.6
6e	138.1	30.6	57.5	161.5	149.2	106.0	118.8	10.9	132.7, 131.2, 127.6, 121.9, 117.3	--
6f	135.2	29.6	56.2	161.6	155.0	97.7	121.0	9.6	150.2, 153.4, 133.5, 114.9, 112.6, 111.8	55.3, 56.2
6g	135.4	30.9	52.6	162.1	155.5	93.8	119.8	9.2	152.2, 134.9, 132.7, 130.9, 129.8, 121.9	--
6h	142.9	36.0	57.3	161.0	154.8	97.8	120.9	9.8	135.7, 127.8	--
6i	147.1	35.6	56.6	161.0	154.6	94.9	120.6	9.7	136.2 , 135.9 , 135.7 , 130.7, 127.0, 97.1	--
6k	144.0	36.8	58.2	159.5	145.4	98.7	120.1	12.7	143.7, 137.6, 129.5, 128.7,127.9, 127.2, 126.3 , 120.2	--
6l	142.8	35.7	58.0	158.2	144.4	97.4	119.5	11.6	141.4 , 139.2 , 136.5 , 127.9, 126.6, 126.4, 124.8 ,119.0	14.3, 26.9
6m	144.4	35.9	57.2	159.7	144.9	97.7	119.5	12.7	144.1, 137.5, 131.3, 130.9, 129.8, 129.4, 128.4, 126.3, 120.2	---
6n	142.0	34.7	56.8	157.5	145.6	97.0	118.4	11.0	143.7,135.9, 132.7 ,127.5,124.2,118.0,113.7, 110.0	53.9
6o	143.9	36.7	58.1	159.5	145.3	98.5	120.0	12.6	142.8, 139.7, 138.8, 137.5 , 129.3 , 129.0, 128.9 ,128.3, 127.5, 127.0, 126.8, 126.6	--

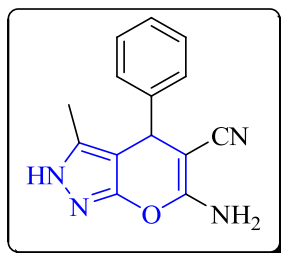
PARTIE EXPÉRIMENTALE

II.2.5. Procédure générale pour la préparation de 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4 dihydropyrano[2,3-c] pyrazole-5-carbonitriles (5a-o) catalysée par la Cinchonine

Un mélange d'un dérivé du 3-méthyl-1-pyrazole-5-one **3** (1mmol), l'aldéhyde (1 mmol), le malononitrile (1mmol) en présence de la Cinchonine (10 mol %) dans un mélange eau /éthanol (5 ml) est chauffé à reflux pendant un temps approprié (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le solide formé est filtré, lavé avec H₂O et purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner le produit pur correspondant.

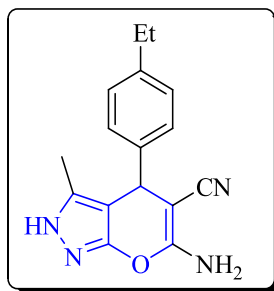
Tous les dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés sont caractérisés par IR, RMN¹H et RMN¹³C.

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



Pf: 245–246 °C; V_{\max} (KBr): 3309 (NH₂), 2870 (CH), 2191 (CN), 1647 (C=N) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.12 (s, 1H, NH), 7.35–7.16 (m, 5H, Harom), 6.9 (s, 2H, NH₂), 4.60 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.3, 154.3, 144.5, 135.7, 128.56, 127.6, 126.9, 120, 9, 97.7, 57.2, 36.3, 9.6.

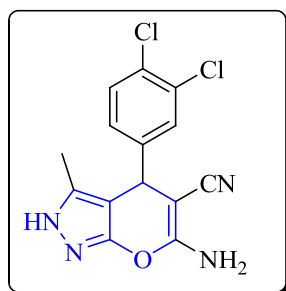
6-Amino-4-(4-éthylphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**6b**)



Pf: 232-234 °C; V_{\max} (KBr): 3340 (NH₂), 2924-2860 (CH), 2190 (CN), 1659 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.10 (s, 1H ,NH), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 2H,

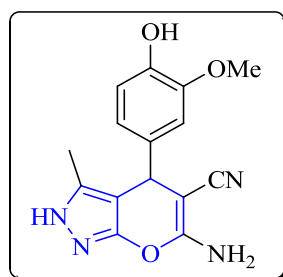
Harom), 7.10 (d, $J = 8.2\text{Hz}$, 2H, Harom), 6.90 (s, 2H, NH_2), 4.50 (s, 1H, C4-H), 2.60 (q, 2H, CH_2), 1.80 (s, 3H, CH_3), 1.20 (t, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 160.9, 154.8, 141.8, 142.1, 135.7, 127.9, 127.4, 121.0, 97.8, 57.4, 35.9, 27.8, 15.6, 9.9.

6-Amino-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6c)



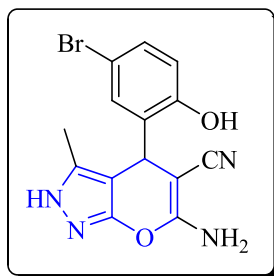
Pf: 258-260 °C; V_{max} (KBr): 3452 (NH_2), 2940-2843 (CH), 2214 (CN), 1728 (C=N), 1590 (Ar) cm^{-1} ; RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.20 (s, 1H, NH), 7.60 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, Harom), 7.45 (d, $J = 2.0\text{ Hz}$, 1H, Harom.), 7.20 (dd, $J^1 = 8.0\text{ Hz}$, $J^2 = 2.0\text{ Hz}$, 1H, Harom), 7.00 (s, 2H, NH_2), 4.70 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 161.1, 154.7, 145.8, 135.95, 131.10, 130.96, 129.45, 128.05, 120.0, 96.7, 56.3, 35.4, 9.8.

6-Amino-4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6d)



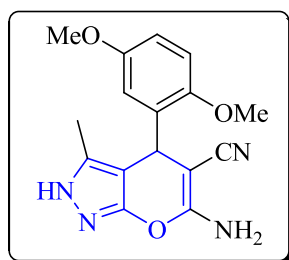
Pf: >260 °C; V_{max} (KBr): 3481 (NH_2), 2930 (CH), 2191 (CN), 1640 (C=N), 1600 (Ar) cm^{-1} ; RMN ^1H (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.00 (s, 1H, NH), 9.00 (s, 1H, OH), 6.74 (s, 1H, Harom), 6.72 (d, $J = 7.5\text{ Hz}$, 1H, Harom), 6.5 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H, Harom), 6.83 (s, 2H, NH_2), 4.50 (s, 1H, C4-H), 3.70 (s, 3H, OCH_3); 1.80 (s, 3H, CH_3); RMN ^{13}C (250 MHz, DMSO-d_6) δ : 160.70, 154.8, 147.4, 145.3, 135.7, 135.4, 119.8, 115.5, 111.6, 119.1, 98.0, 57.6, 55.6, 35.9, 9.9.

6-Amino-4-(5-bromo-2-hydroxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile (6e)



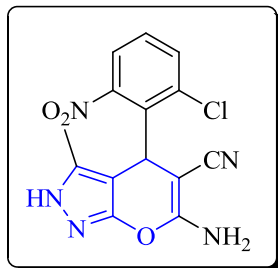
Pf: >260 °C; V_{\max} (KBr): 3340 (NH₂), 2187 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 11.00 (s, 1H, NH), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Harom), 7.12 (s, 1H, Harom), 6.93 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Harom), 6.8 (s, 2H, NH₂), 4.63 (s, 1H, C4-H), 2.00 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.5, 149.2, 138.1, 132.7, 131.2, 127.6, 121.9, 118.8, 117.3, 106.0, 57.5, 30.6, 10.9.

6-Amino-4-(2,5-diméthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6f)



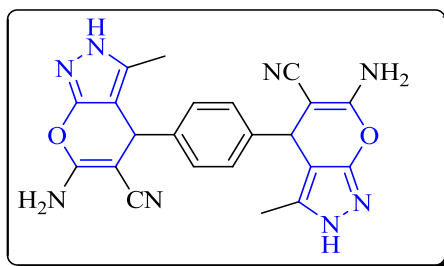
Pf: 215-217 °C; V_{\max} (KBr): 3444 (NH₂), 2947 (CH), 2210 (CN), 1700 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.00 (s, 1H, NH), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, Harom), 6.7 (dd, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H, Harom), 6.50 (s, 1H, Harom), 6.8 (s, 2H, NH₂), 5.00 (s, 1H, C4-H), 3.7 (s, 6H, OCH₃), 1.8 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.6, 150.2, 135.2, 155.0, 153.4, 133.5, 114.9, 112.61, 111.8, 121.0, 97.71, 56.20, 56.20, 55.3, 29.60, 9.60.

6-Amino-4-(2-chloro-6-nitrophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6g)



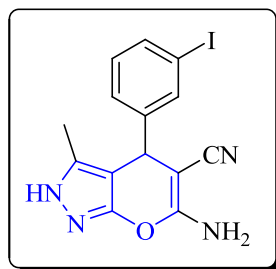
Pf: >260 °C; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.16 (s, 1H, NH), 7.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.56 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.10 (s, 2H, NH₂), 4.94 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 162.1, 155.5, 152.2, 135.4, 134.9, 132.7, 130.9, 129.8, 121.9, 119.8, 93.77, 52.6, 30.9, 9.2.

4,4'-(1,4-phénylène)bis(6-amino-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile) (6h)



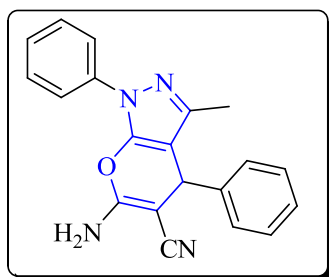
Pf: >260 °C; V_{max} (KBr): 3409, 3325 (NH₂), 2935-2858 (CH), 2195 (CN), 1655 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.12 (s, 1H, NH), 7.13 (s, 2H, Harom), 6.90 (s, 2H, NH₂), 4.60 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.0, 154.8, 142.9, 135.7, 127.8, 120.9, 97.8, 57.3, 36.0, 9.80.

6-Amino-4-(3-iodophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6i)



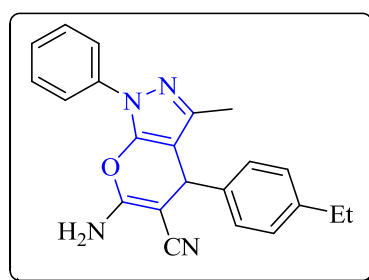
Pf: 238-240 °C; V_{\max} (KBr): 3382 (NH₂), 2839 (CH), 2194 (CN), 1635 (C=N), 1520 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.16 (s, 1H, NH), 7.60 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.53 (d, J = 1.6 Hz, 1H, Harom), 7.21 (d, J = 6.0 Hz, 1H, Harom), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 6.95 (s, 2H, NH₂), 4.61 (s, 1H, C4-H), 1.81 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.00, 154.6, 147.1, 136.2, 135.9, 135.7, 130.7, 127.0, 120.6, 97.1, 94.9, 56.6, 35.6, 9.7.

6-Amino-3-méthyl-1,4-diphényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6k)



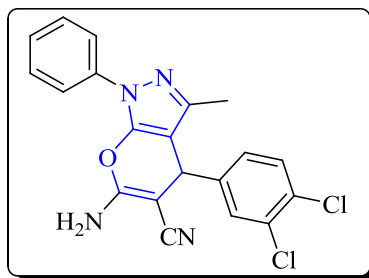
Pf: 184–186 °C; V_{\max} (KBr): 3331 (NH₂), 2920 (CH), 2195 (CN), 1659 (C=N), 1590 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.80 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.35 (d, J = 6.0 Hz, 1H, Harom), 7.25-7.28 (m, 7H, Harom & NH₂), 4.70 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.5, 145.4, 144.0, 143.7, 137.6, 129.5, 128.7, 127.9, 127.2, 126.3, 120.2, 120.1, 98.7, 58.2, 36.8, 12.7.

6-Amino-4-(4-éthylphényl)-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6l)



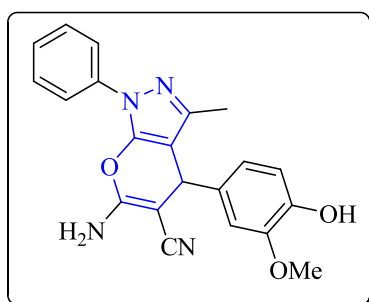
Pf: 186-188 °C; V_{\max} (KBr): 3333 (NH₂), 2966-2866 (CH), 2191 (CN), 1659 (C=N), 1593 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.70 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Harom), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Harom), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 1H, Harom), 7.10 (m, 4H, Harom), 6.70 (s, 2H, NH₂), 4.50 (s, 1H, C4-H), 2.60 (q, 2H, CH₂), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.20 (t, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 158.2, 144.4, 142.8, 141.4, 139.2, 136.5, 127.9, 126.6, 126.4, 124.8, 119.0, 119.5, 97.4, 58.0, 35.7, 26.9, 14.3, 11.6.

6-Amino-4-(3,4-dichlorophényl)-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6m)

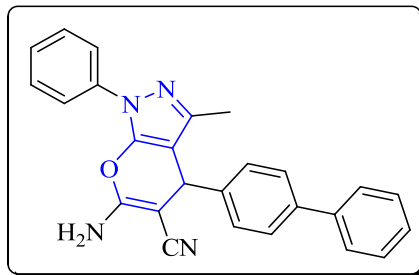


Pf: 228-230 °C; V_{\max} (KBr): 3325-3460 (NH₂), 2924-2858 (CH), 2199 (CN), 1659 (C=N), 1590 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.8(d, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.6 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Harom), 7.50 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.28 (m, 2H, Harom), 7.35(s, 2H, NH₂), 4.80 (s, 1H, C4-H), 1.82 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.7, 144.9, 144.4, 144.1, 137.5, 131.3, 130.9, 129.8, 129.4, 128.4, 126.3, 120.2, 119.5, 97.7, 57.2, 35.9, 12.7.

6-Amino-4-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (6n)



Pf: 170-172 °C; V_{\max} (KBr): 3325 (NH₂), 2935 (CH), 2187 (CN), 1651 (C=N), 1590 (Ar) cm⁻¹; NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.00 (s, 1H, OH), 7.80 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Harom), 7.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H, Harom), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H, Harom), 6.8 (s, 1H, Harom), 6.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H, Harom), 6.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.12 (s, 2H, NH₂), 4.60 (s, 1H, C4-H), 3.75 (s, 3H, OCH₃); 1.90 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 157.5, 145.6, 143.7, 142.0, 135.9, 132.7, 127.5, 124.2, 118.0, 113.7, 110.0, 118.4, 97.0, 56.8, 53.9, 34.7, 11.0.

6-Amino-4-(biphényl-4-yl)-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyranopyrazole-5-carbonitrile (6o)

Pf: 218-220 °C; V_{\max} (KBr): 3328 (NH₂), 2920 (CH), 2191 (CN), 1654 (C=N), 1593 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 7.81 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom) 7.67 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.53-7.44 (m, 4H, Harom), 7.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 7.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H, Harom), 7.25 (s, 2H, NH₂), 4.76 (s, 1H, C4-H), 1.84 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.5, 145.3, 143.9, 142.8, 139.7, 138.8, 137.5, 129.3, 129.0, 128.9, 128.3, 127.5, 127.0, 126.8, 126.6, 120.0, 98.5, 58.1, 36.7, 12.6.

CONCLUSION

Dans cette partie du deuxième chapitre, nous avons tenté d'élargir le champ de l'utilisation de l'organocatalyse dans une réaction à composants multiples par l'introduction d'une base organique chirale "la Cinchonine" comme nouveau catalyseur dans l'espoir d'avoir une synthèse asymétrique, d'une part, et contribuer, d'autre part, à l'enrichissement de la bibliothèque des pyranopyrazoles par de nouveaux produits en introduisant de nouveaux aldéhydes aromatiques carbocycliques et hétérocycliques.

Ainsi, La condensation entre les aldéhydes aromatiques, le pyrazolone et le malononitrile en utilisant la cinchonine comme nouveau organocatalyseur en milieu protique (EtOH/H₂O, 1:1) à reflux, a conduit aux pyranopyrazoles avec des excellents rendements (une publication est soumise).

CHAPITRE III

**USAGE DES LIQUIDES IONIQUES POUR LA PRÉPARATION DE
COMPOSÉS POSSÉDANT UN MOTIF TYPE OXINDOLE ET DES
PYRANOPYRAZOLES**

III.1. LES LIQUIDES IONIQUES

III.1.1. Introduction

Les liquides ioniques (LIs) sont des sels liquides se différenciant de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C, mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante (Figure III.1).

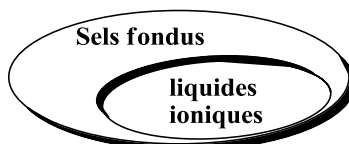


Figure III.1

Les LIs possèdent un certain nombre de propriétés physico-chimiques qui font d'eux une classe de solvants très convoitée:

- Une haute stabilité thermique (qui les place avantageusement en solvant de choix pour les réactions à haute température),
- Une pression de vapeur saturante négligeable qui les rend non inflammables,¹⁰¹
- Un grand pouvoir solvatant, qui leur permet de solubiliser une large gamme de composés organiques, inorganiques et également organométalliques,
- Sont liquides dans une large gamme de température.

III.1.2. Structure des liquides ioniques

Il existe une multitude de cations et d'anions pouvant composer un liquide ionique; les combinaisons cation/anion sont donc infinies! Néanmoins il est possible de tirer quelques règles générales:

- Les cations les plus répandus sont de type sulfonium, phosphonium, ammonium, pyrrolidinium, pyrazolinium, triazolium, oxazolium, thiazolium, pyridinium et imidazolium (Figure III.2):

¹⁰¹ J-f.Liu; J.A.Jonsson, G-B.Jiang, *Application of ionic liquids in analytical chemistry, Trends in Analytical chemistry*, 24, **2005**, 1.

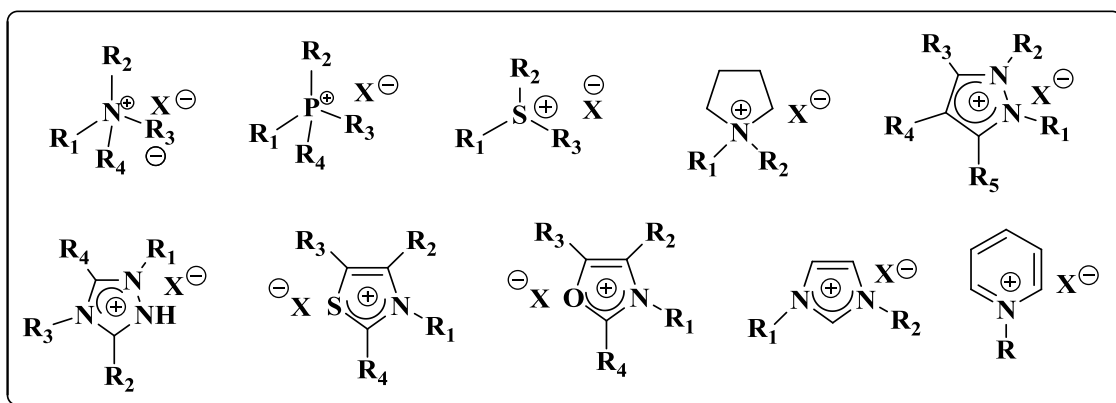


Figure III.2

- Les anions (X^-) les plus couramment utilisés sont soit des:
 - a. **Anions inorganiques** comme: les anions halogénures (Cl^- , Br^- , I^-), l'anion nitrate (NO_3^-), sulfate (SO_4^-), hexafluorophosphate (PF_6^-) et l'anion tétrafluoroborate (BF_4^-);
 - b. **Anions organiques** tels que: l'anion trifluoromethanesulfonate (Tf⁻) (ou triflate), l'anion bis (trifluoromethylsulfonyl) imide (NTf_2^-) et l'anion dicyanamide ($N(CN)_2^-$), $(CF_3SO_3^-)$, $(CF_3SO_2)_2N^-$, $CF_3CO_2^-$ et $CH_3CO_2^-$ etc.

III.1.3. Préparation des liquides ioniques

Comme de nombreuses associations de cations et d'anions sont possibles, nous avons restreint cette partie bibliographique à la préparation de LI's dérivés d'imidazolium.

La synthèse de ces LI's s'effectue en deux étapes générales qui sont résumées dans le Schéma ci-dessous et représentent la base de la synthèse de liquides ioniques¹⁰² (Schéma III.1).

Étape 1: Réaction de quaternisation du noyau imidazole

La préparation du cation (quaternisation) peut être effectuée soit par:

- a) Protonation en milieu acide,
- b) Quaternisation d'une amine par un halogénure d'alcane, sachant que la réactivité des halogénures d'alcane croît dans l'ordre: $Cl > Br > I$. (Les fluorures ne pouvant être préparés de cette manière). La réaction de

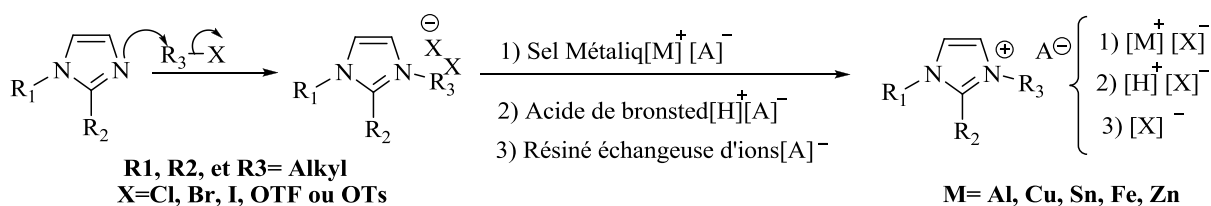
¹⁰²A. Balducci, F. Soavi, and M. Mastragostino, *Applied Physics A* .2006, 82, 627.

quaternisation d'amine par des triflates ou des tosylates est également possible du fait de la présence d'un très bon groupe partant et peut être réalisée à température ambiante.

- Ces réactions peuvent être effectuées sans solvant mais dans tous les cas, cette étape est réalisée sous atmosphère inerte du fait du caractère extrêmement hygroscopique voire hydrolysable des réactifs et des produits.

- Étape 2: Métathèse du contre-ion

Il est souvent nécessaire d'effectuer une deuxième réaction permettant l'échange de l'anion, qui est généralement un halogénure (Cl^- ou Br^-), par un nouvel ion ou contre-ion, pour cela, il suffit de traiter un halogénure d'imidazolium avec un acide de Lewis MX_n pour former un contre-ion métallique (Cette réaction est relativement exothermique et doit être réalisée en conditions anhydres) (Schéma II.1).



- Schéma III.1

III.1.4. Utilisation des liquides ioniques

Les applications des liquides ioniques sont nombreuses allant des applications aux processus de stockage d'énergie¹⁰³ aux sciences des polymères¹⁰⁴ en passant par les processus photochimiques.¹⁰⁵ Les LI ont également révélé leur utilité en biotechnologie^{106, 107}, en chimie analytique, en électrochimie et dans plusieurs réactions chimiques comme

¹⁰³ A. Balducci; F. Soavi; and M. Mastragostino, *Applied Physics A*. **2006**,82, 627.

¹⁰⁴ T. Biedron; and P. Kubisa, *Polymer International*.**2003**, 52, 1584.

¹⁰⁵ S. C. Hubbard; P. B. Jones, *Tetrahedron*.**2005**, 61, 7425.

¹⁰⁶ J. Ding; T. Welton; and D. W. Armstrong, *Analytical Chemistry*. **2004**, 76, 6819.

¹⁰⁷H. Ohno; "Electrochemical Aspects of Ionic Liquids." Wiley-Interscience, New York, **2005**.

l'estérifications,¹⁰⁸ les réactions de Diels-Alder,¹⁰⁹ les réactions d'alkylation ou de Friedel-Crafts.¹¹⁰ et *les réactions à composants multiples*.

III.1.4.1. Les liquides ioniques dans les RCMs

Parmi les liquides ioniques utilisés dans la synthèse des systèmes hétérocycliques via les RCMs, on cite quelques LIs portant différents cations:

a) *LI à base d'imidazolium*

En 2007, Legeay *et coll.*¹¹¹ ont préparé une librairie des dihydropyrimidinones (DHPMs) en utilisant l'acétoacétate d'éthyle piégé par le liquide ionique "[HOC₂mim] [PF₆]" (Figure III.2) en présence d'une quantité catalytique d'HCl sous irradiations micro-ondes (Schéma III.2).

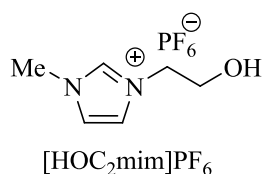


Figure III.2

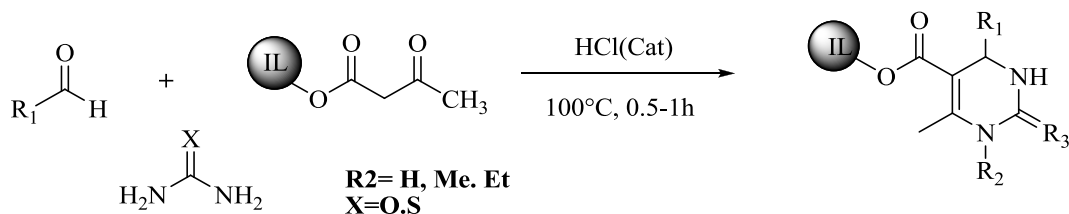


Schéma III.2

¹⁰⁸ (a) H. Olivier-Bourbigou; L. Magna, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. **2002**, 419,182;(b) C. Baudequin; J. Baudoux; J. Levillain; D. Cahard; A-C. Gaumont, *Tetrahedron : Asymmetry*. **2003**, 14,3081.

¹⁰⁹ (a) Z.Duan; Y.Gu; Y.Deng, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*. **2006**, 246, 70 ;(b) T.Yoshino; S.Imori; H.Togo, *Tetrahedron*. **2006**, 62, 1309 ; (c) T.Joseph; S.Sahoo; S.B.Halligudi, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, **2005**, 234, 107.

¹¹⁰ (a) C.G.Blanco; D.C.Banciella; M.D.González Azpíroz, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*.**2006**, 253, 203; (b) C. R. Brindaban; B. Subhash; J. Ranjan, *Tetrahedron*, **2007**, 63, 776;(c) C.-Z.Qiao; Y.-F.Zhang; J.-C.Zhang; C.-Y.Li;*Applied Catalysis A : General*. **2004**, 276, 61

¹¹¹J. C. Legeay; J. J. V. Eynde; L. Toupet; J. P. Bazureau, *ARKIVOC*. **2007**,13.

- En 2010, Chhanda *et coll.*¹¹² ont reporté l'utilisation d'un liquide ionique "le bromure de [(di-butyl)méthyl]imidazolium {[^{sec}bimim]⁺Br⁻" (Figure III.3) dans la synthèse d'une chimiothèque des quinolinyl aminoalkyl naphthol (Schéma III.3).

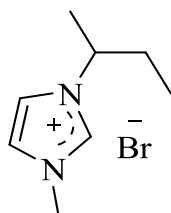


Figure III.3

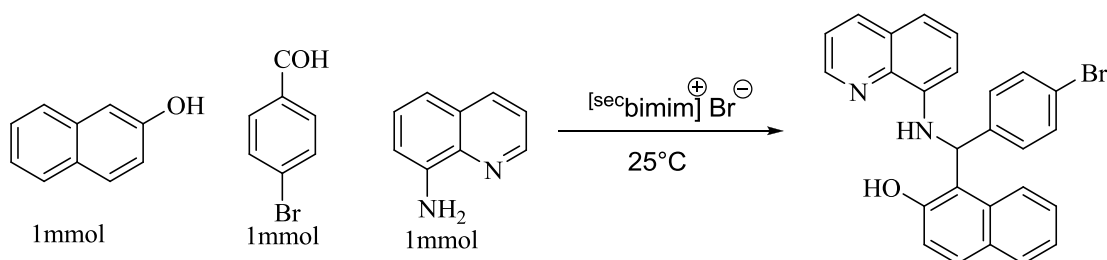


Schéma III.3

b) LI à base d'ammonium

- En 2014, Dileep Kumar Yadav *et coll.*¹¹³ ont utilisé un liquide ionique, type acide de Lewis, "le chlorure de Choline. ZnCl₂" (Figure III.4) et le triéthanolamine comme catalyseur pour préparer une série bien fournie en pyrano [2, 3-d] pyrimidines (Schéma III.4).

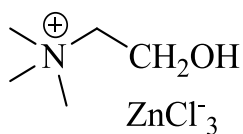


Figure III.4

¹¹²C. Mukhopadhyay; S. Rana; and R.J. Butcher, *A RKIVOC* . **2010**, (x), 291.

¹¹³D. K Yadav; M. A. Quraishi, *J. Mater. Environ. Sci.* **2014**, 5, 1075.

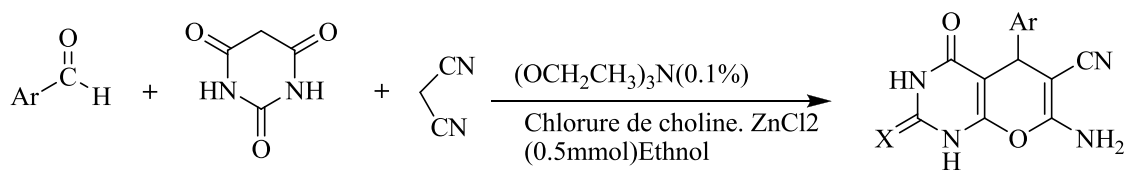
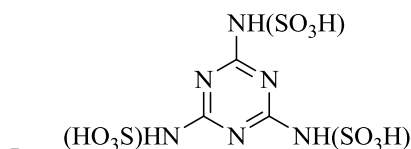


Schéma III.4

c) LI à base du pyridinium

- En 2013, Sheik Mansooret coll.¹¹⁴ ont utilisé "l'acide Melamine trisulfonique" (Figure III.5) comme catalyseur efficace dans la synthèse des 2,6-diméthyl-4-substitué-1,4-dihydropyridine-3,5-diéthyl/diméthylcarboxylates via la réaction de Hantzsch dans les conditions concentrées (Schéma III.5).



- Figure III.5

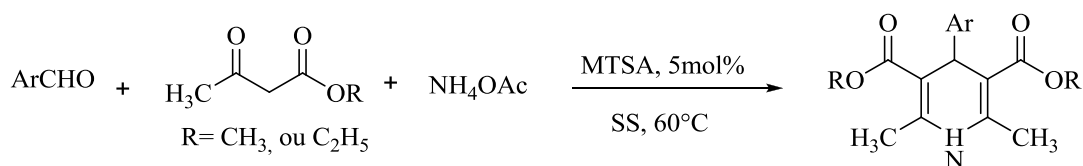


Schéma III.5

A travers cette étude bibliographique timide, nous soulignons que les LIs peuvent être utilisés dans les réactions à composants multiples en tant que solvant et/ou catalyseur.

Pour élargir d'avantage l'utilisation des LIs comme catalyseurs dans la synthèse des composés hétérocycliques via les RCMs, nous allons utiliser deux liquides ioniques dans la préparation de composés portant un motif type oxindole et dans la synthèse des pyranopyrazoles.

¹¹⁴ S. Sheik Mansoor; K. Aswin, K. Logaiya; S.P.N. Sudhan, *Journal of King Saud University – Science*.**2013**,25, 191.

III.2. Les composés comportant un motif type oxindole

Les composés ayant un motif *oxindole* dans leurs structures sont connus pour leurs propriétés pharmacologiques.

III.2.1. Activité biologique des Oxindoles

a) Oxindoles de source naturelle

Le noyau spirooxindole est présent dans plusieurs structures d'alcaloïdes,^{115,116} il y'a celles qui ont une activité cytostatique comme les *Spirotryprostatins A, B* et *Strychnofoline*, qui sont employées contre la division cellulaire, et d'autres qui sont employées avec succès pour perturber les interactions de type protéine-protéine dans une stratégie prometteuse pour la conception de médicaments anticancéreux (*MI-219, MI-63*),^{117,118} tandis que, la *Pteropodine*, et l'*Isopteropodine* sont employées pour moduler la fonction muscarinique des sérotonines¹¹⁹ (Figure III.8).

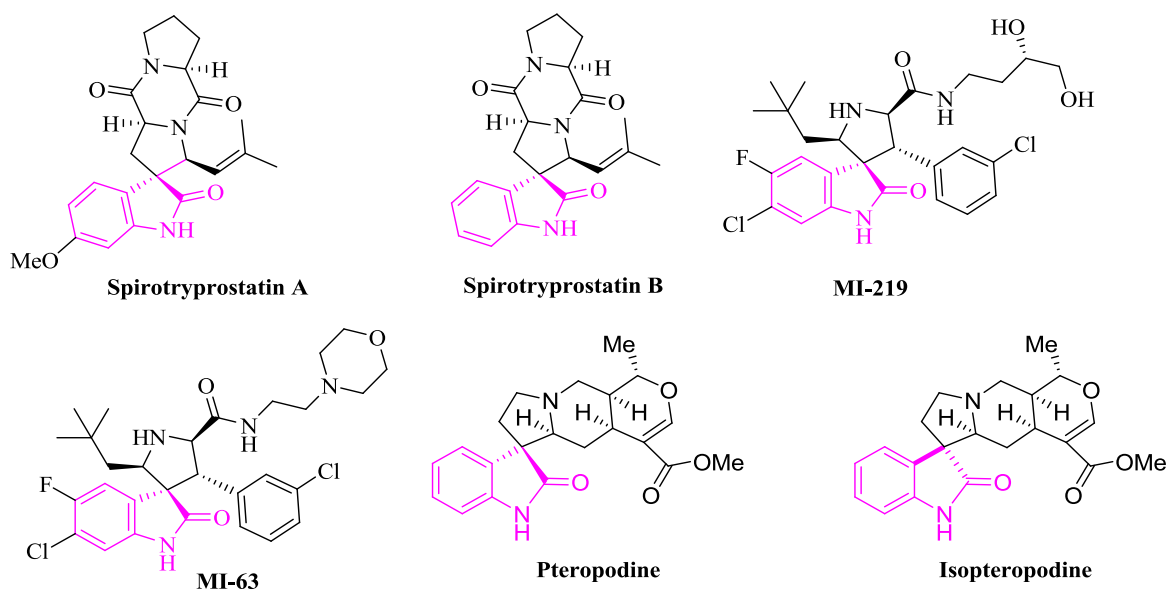


Figure III.6

¹¹⁵ A Dandia; R Singh; S. Khaturia; C. Merienne; G.Morgant; A Loupy, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 2409.

¹¹⁶ S. Edmondson; S J Danishefsky; L Sepp-lorenzini; N Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147.

¹¹⁷ (a) D. Tourwé, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2899. (b) R.L Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5954.

¹¹⁸ S. Shangary, *Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 3933.

¹¹⁹ T.-H. Kang; K Matsumoto; Y Murakami; H. Takayama; M Kitajima; N. Aimi; H Watanabe, *Eur. J. Pharmacol.* **2002**, *444*, 39.

b) Oxindoles de synthèse

Une fois l'importance des spirooxindoles prouvée, plusieurs dérivés ont été synthétisés, nous donnons quelques uns à usage thérapeutique. On retrouve les spirooxindoles (Figure III.9), par exemple, utilisés comme:

- Anticonvulsif, analgésique et antibactérien **(3.1)**¹²⁰
- Antiépileptique et dans le traitement et la prévention de la migraine **(3.2)**¹²¹
- Anti protozoaire "*Plasmodium falciparum*" responsable du Malaria: Molécule déposé sous le code *NITD609*.¹²²
- Anticancéreux, à travers la molécule synthétisée par Erugu *et coll.***(3.3)**¹²³

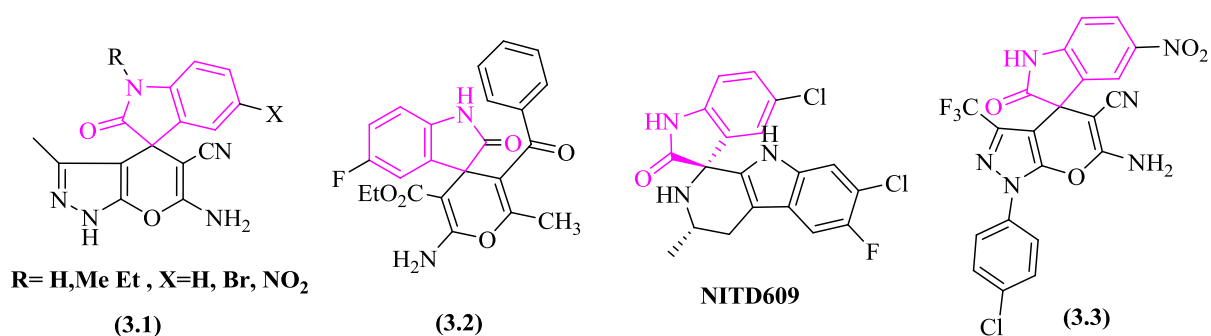


Figure III.7

III.2.2. Les méthodes de synthèse

les différentes activités biologiques des dérivés spirooxindoles ont attiré beaucoup d'attention, et par conséquent, plusieurs méthodes ont été reportées pour leurs préparations, parmi lesquelles, les réactions à composants multiples catalytiques, basées sur l'isatine et ses dérivées, sont les méthodes les plus efficaces. Parmi les catalyseurs utilisés, on cite:

III.2.2.1. Les molécules organiques

- P. Rai *et Coll.*¹²⁴, en 2014, ont examiné une méthode efficace pour la synthèse des spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazoles par une condensation "one pot"

¹²⁰S. Ahadi; Z. Yasaei; A. Bazgir, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 1090.

¹²¹ T. Blackburn; K. Paul; G. Smith, G.B. Pat., 9, 425, 012, 28, 1993, *chem.Abstr.***1995**, 122, 72046.

¹²² M. Rottmann, *Science*. **2010**, 329, 1175-1180.

¹²³Y. Erugu; B. Sangepu; K. Varre; R. Pamanji; Y. Bomma; V.R Janapala; V. Srinivasarao; P. Tigulla; V.R. Jetti, *J. Pharm PharmSci*. **2014**, 3, 1895.

¹²⁴P.Rai; M. Srivastava; J.Singhb; J.Singh,*New J. Chem.***2014**, 38, 3181.

à quatre composants en utilisant le **Chitosan**; un biopolymère obtenu à partir de la chitine; comme catalyseur dans un liquide ionique [Bmim][OH] comme solvant (Schéma III.6).

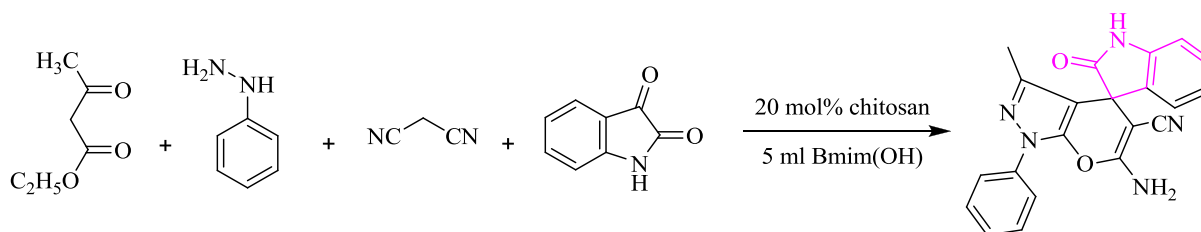


Schéma III.6

- C. Wang¹²⁵ et son équipe ont utilisé la **triéthylamine** comme catalyseur dans la réaction à quatre composants entre benzohydrazide (ou le 2-picolinohydrazide), acétylènedicarboxylate, isatine et le malononitrile (ou le cyanoacétate d'éthyle) pour synthétiser une série de spiro[1-benzamide [indoline-3,4'-pyridines] avec des bons rendements (Schéma III.7).

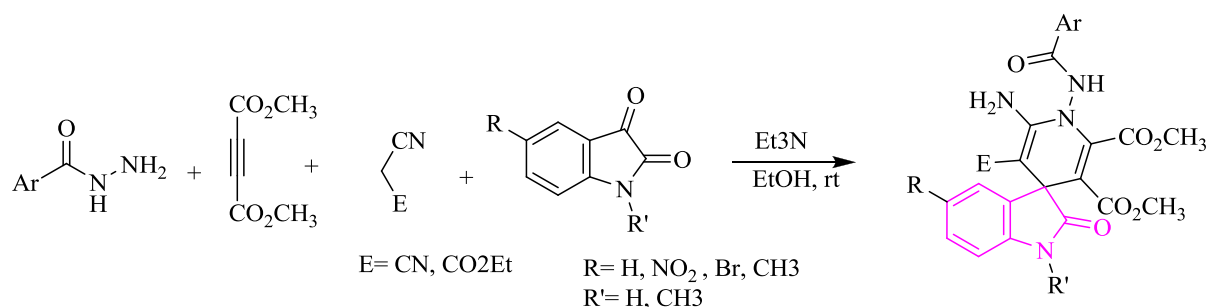


Schéma III.7

- R. Y. Guo *et coll.*¹²⁶ ont reporté l'utilisation de la **Méglumine** comme catalyseur, peu coûteux et biodégradable, dans un mélange éthanol-eau pour la synthèse à quatre composants des dérivés spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazoles] (Schéma III.8).

¹²⁵ C. Wang; Y.H. Jiang; C.G. Yan, *J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2671.

¹²⁶ R. Y. Guo; Z. M. An; L. P. Mo; S. T. Yang; H. X. Liu; S. X. Wang; Z. H. Zhang, *Tetrahedron* **2013**, 65, 9931.

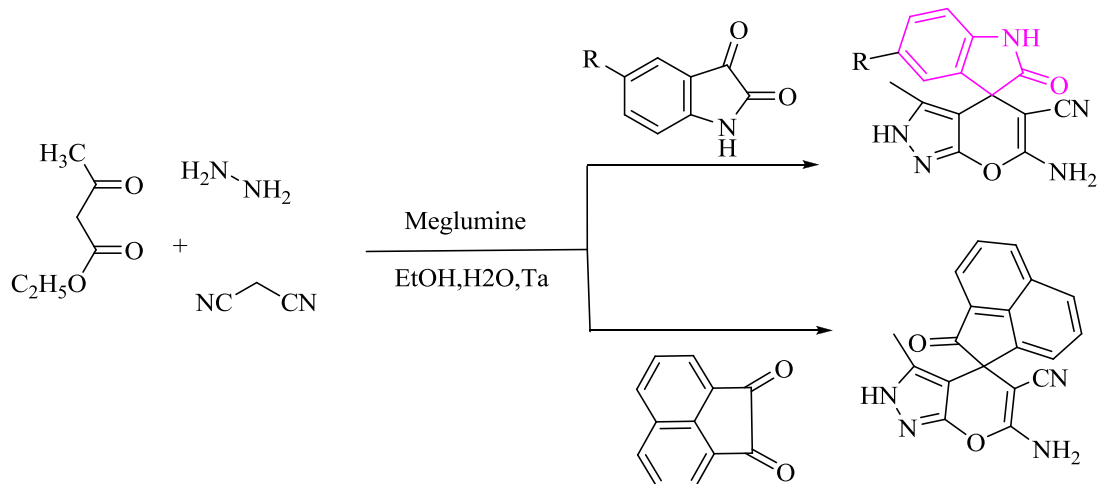


Schéma III.8

- J. Feng et ses collègues¹²⁷. ont catalysé la réaction "one pot" à trois et à quatre composants par la **DMAP** dans l'éthanol (Schémas III.9&10).

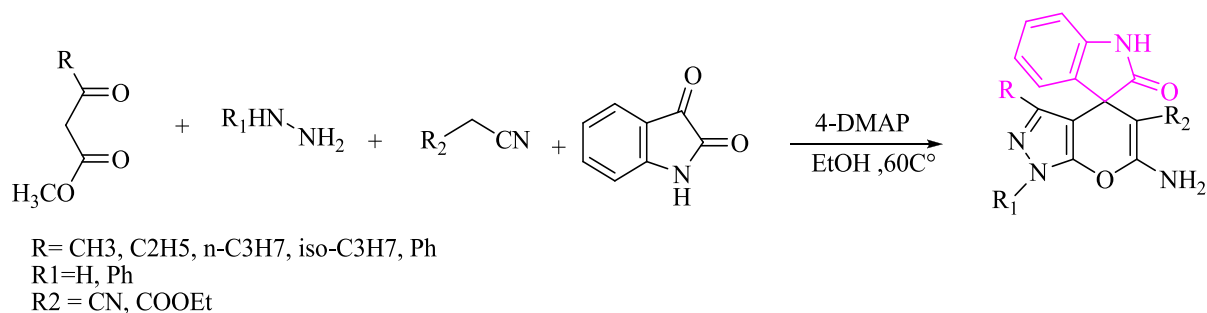


Schéma III.9: Synthèse à quatre composants

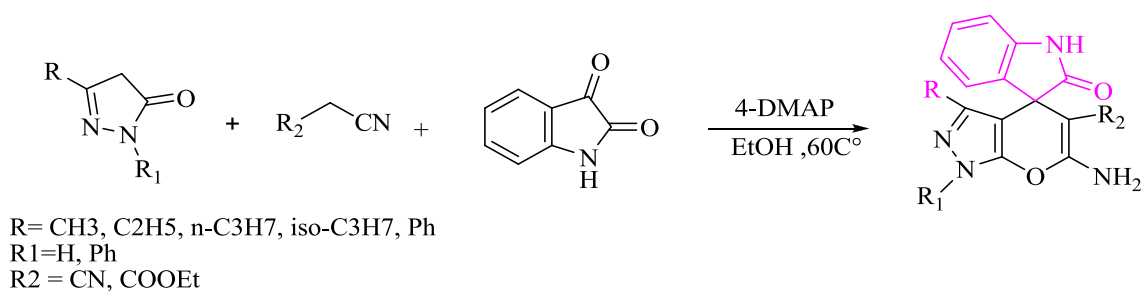


Schéma III.10: Synthèse à trois composants

- Ahadi *et Coll.*¹²⁸ ont décrit l'utilisation de la **pipéridine** comme catalyseur dans l'eau comme solvant et à température ambiante.

¹²⁷J. Feng; K. Ablajan; A. Sali, *Tetrahedron* .2014, 70, 484.

¹²⁸S. Ahadi; Z. Yasaei; A. Bazgir, *J. Heterocyclic Chem.* 2010, 47, 1090.

- La *L-proline* utilisée comme catalyseur par plusieurs auteurs dans différents milieux:

a) Madjid. M. H et son équipe ¹²⁹ l'ont employée dans CH₃CN à reflux (Schéma III.11).

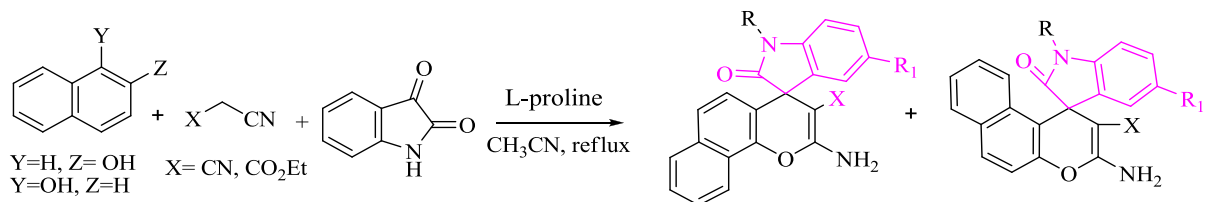


Schéma III.11

b) Yuling Liet Coll. ¹³⁰ l'ont utilisée dans un milieu aqueux (Schéma III.12).

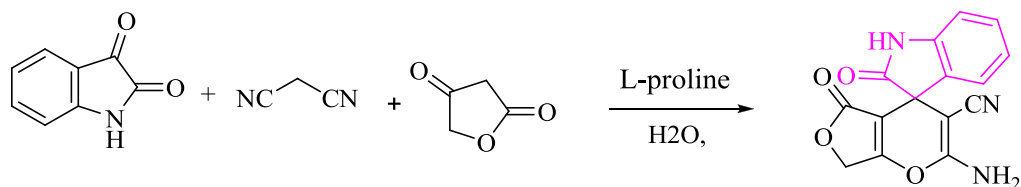


Schéma III.12

c) Raghuvanshi *et Coll.* ¹³¹ l'ont utilisée dans l'éthanol à température ambiante (Schéma III.13)

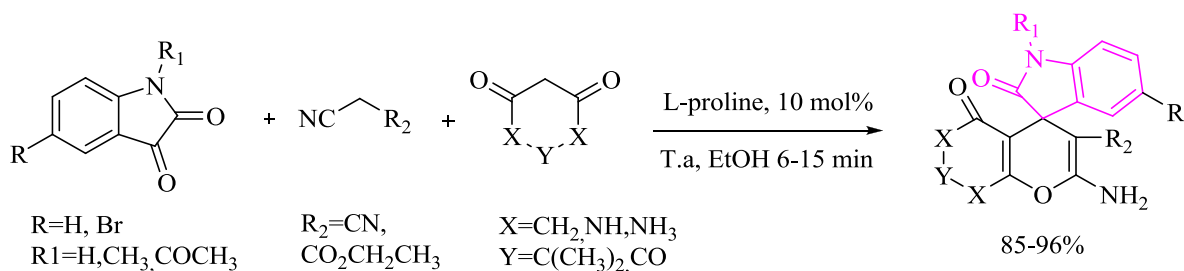


Schéma III.13

III.2.2.2. Utilisation des liquides ioniques.

- Dattatray R *et coll.* ¹³² ont préparé une série des spirooxindoles en présence d'un liquide ionique qui combine *l'acide oxalique et la L-proline* (Schéma III.14)

¹²⁹M. Heravi; M. Zakeri; A. Moharami, *J. Chem.Sci.* **2012**, 124, 865.

¹³⁰Y.Li; H.Chen; C. Shi; D.Shi; and S .Ji, *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 231.

¹³¹D.S. Raghuvanshi; K. N. Singh, *J. Heterocyclic.Chem.* **2010**, 47, 1323.

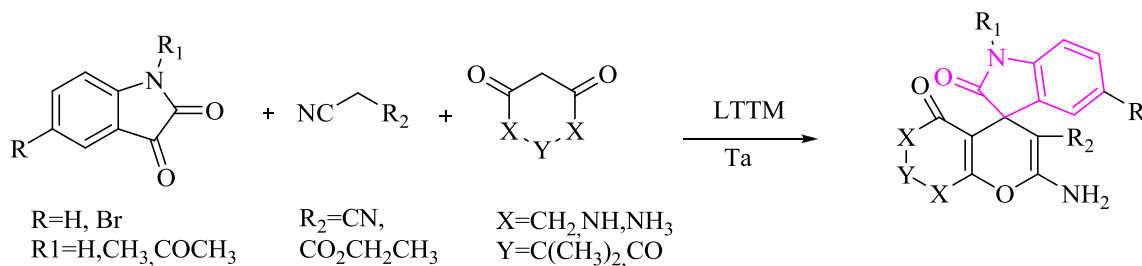


Schéma III.14

- K. Rad-Moghadam *et Coll.*¹³³ ont utilisé le $[BMIM][BF_4]$ comme solvant et catalyseur en même temps (Schéma III.15).

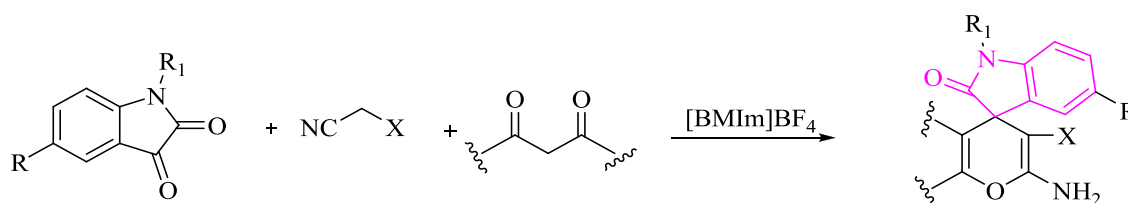


Schéma III.15

- M. Moghaddam *et coll.*¹³⁴ ont utilisé le liquide ionique $[Bmim][PF_6]$ en présence d'alun comme catalyseur (Schéma III.16).

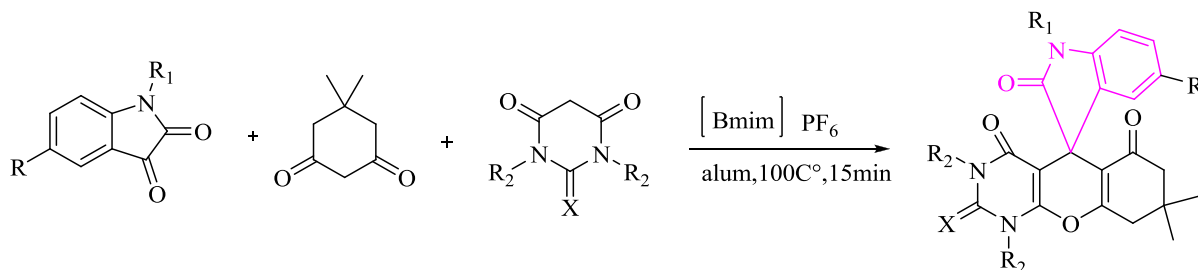


Schéma III.16

- Shailesh P *et coll.*¹³⁵ ont utilisé un nouveau *sel zwitterionique hétéropolyanion à base de choline sulfaté*, très efficace, pour la synthèse de dérivés de spirooxindole à température ambiante (Schéma III.17).

¹³² R .Dattatray; C .A.G. Mulik; D. R. Patil; M.B. Deshmukh , *Res Chem Intermed* .**2015**.

¹³³K. .Rad-Moghadam; L. Youseftabar-MiriL, *Tetrahedron Lett.***2011**, 67, 5693.

¹³⁴M . Moghaddam; B. Mojtaba; M. Ayoob Mohamad ; G .R. Akhondi,*Chin. J. Chem.*. **2012**, 30, 709.

¹³⁵S. P. Satasia; P. N. Kalaria; J. R. Avalani; D.K. Raval, *Tetrahedron*. **2014**, 70, 5763.

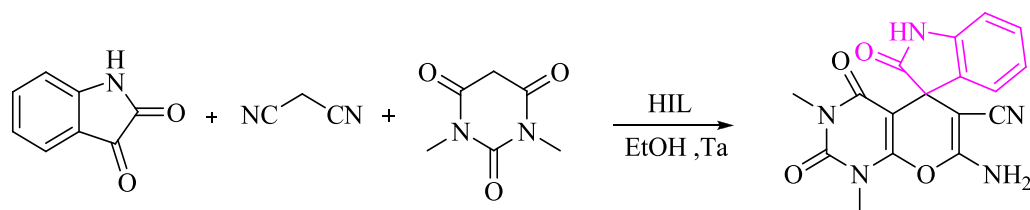


Schéma III.17

- Ali Khalafi-Nezhadet *Coll.*¹³⁶ ont reporté une réaction à trois composants dans l'eau catalysée par un liquide ionique acide sur support *MSAIL* (Schéma III.18).

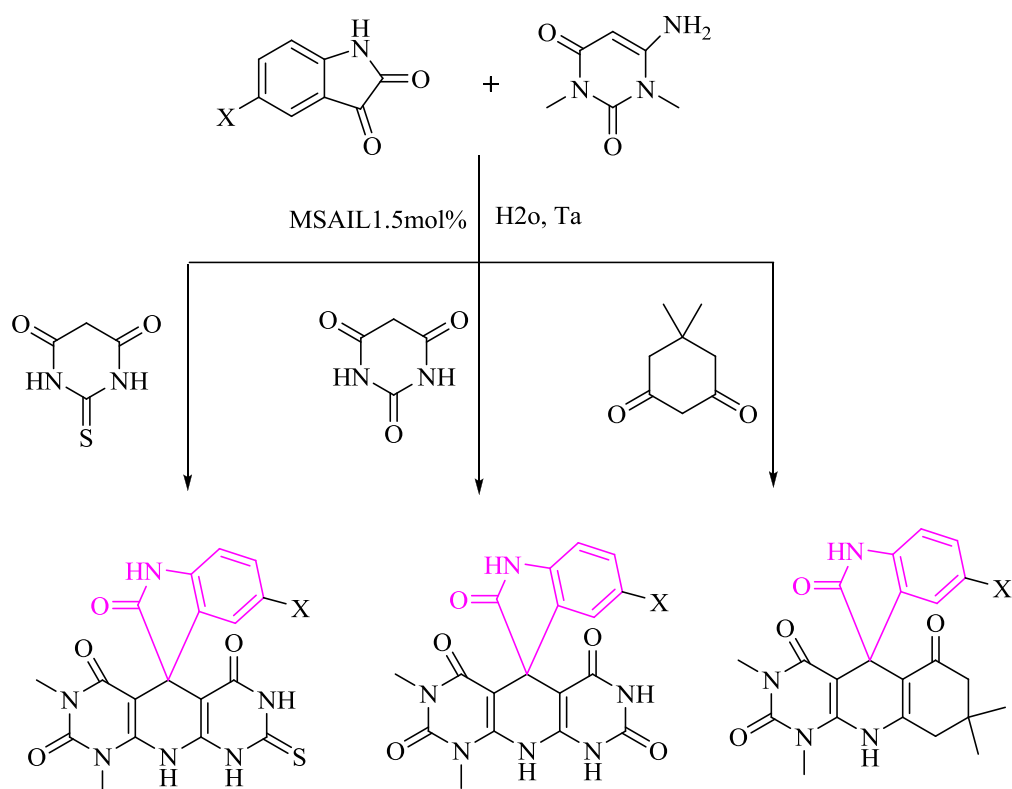


Schéma III.18

III.2.2.3. Utilisation des nanoparticules

Durant les dernières années la nanotechnologie se développe à un rythme accéléré, et les nanoparticules sont de plus en plus utilisées comme catalyseurs efficaces en synthèse organique:

¹³⁶A. Khalafi-Nezhad; and S. Mohammadi, *ACS Comb. Sci.* **2013**, *10*.1021.

- Jia Deng *et coll.*¹³⁷ ont utilisé les nanoparticules magnétiques enrobées de silice *dodécyle* ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3 @ \text{SiO}_2 \text{ DDBSA}$) dans la réaction à trois composants, pour catalyser la condensation d'un acide barbiturique, l'isatine et le cyclohexane-1,3-dione dans un milieu aqueux (Schéma III.19).

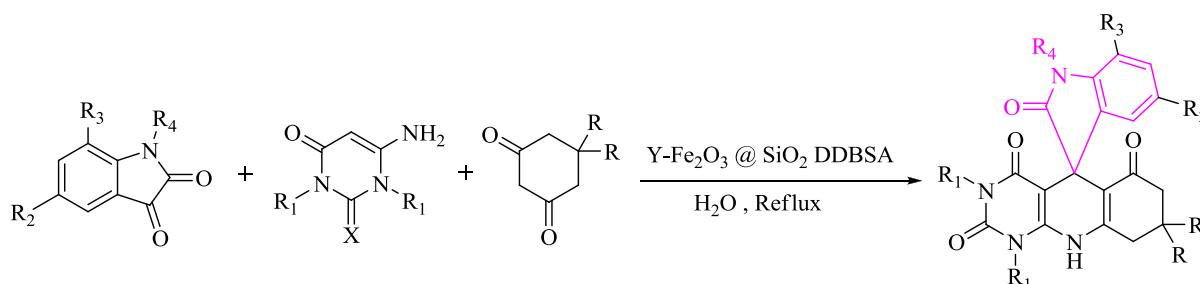
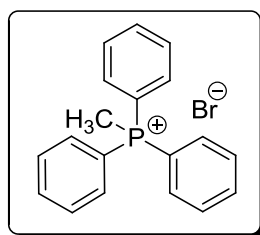


Schéma III.19

- D'autres nanoparticules comme ZnS ,¹³⁸ Ni ,¹³⁹ et ZnO ¹⁴⁰ ont été également utilisées dans la synthèse des spirooxindoles.

Ce criblage bibliographique a orienté notre choix quant à l'utilisation d'un sel: bromure du méthyltriphenylphosphonium [MePPh₃][Br] pour déterminer son pouvoir catalytique dans la synthèse des spirooxindoles via une réaction à trois composants.



III.2.3. Détermination des conditions optimales avec le [MePPh₃][Br] comme catalyseur

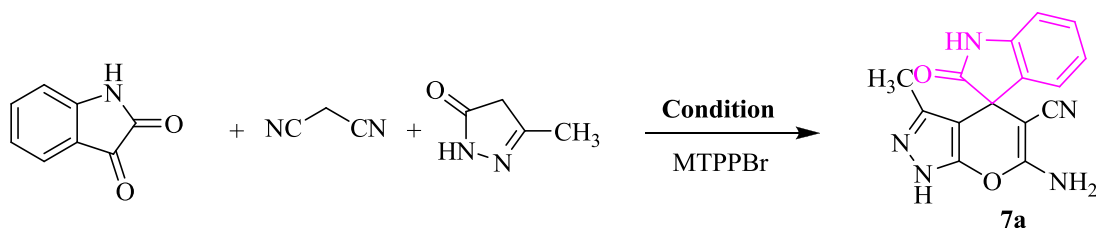
Afin de déterminer les meilleures conditions, nous avons considéré la condensation de l'isatine (non substitué), le pyrazolone **3a** et le malononitrile en milieu aqueux comme réaction modèle (Schéma III. 20):

¹³⁷J.Deng; L-P.Mo; F-Y.Zhao; Z-H.Zhang; and S-X.Liu, *ACS Comb.Sci.* **2012**, 14, 335.

¹³⁸A. Dandia; V.Parewa; A. K. Jaina; and K.S. Rathoreb . *Green Chem*, **2011**, 13, 2135.

¹³⁹M. Jitender; B. Khurana; and S. Yadav, *Aust. J. Chem.* **2012**, 65, 314.

¹⁴⁰H.Sachdeva; R.Saroj; and D.Dwivedi ,*The ScientificWorld Journal.* **2014**,1.



✓ **Détermination du pouvoir catalytique du $[MePPh_3][Br]$**

Dans un premier temps, nous avons réalisé la réaction modèle dans l'eau avec et sans addition du $[MePPh_3][Br]$ à différentes températures. Les résultats sont réunis dans le Tableau III.1.

Tableau III.1: Détermination de l'effet catalytique du $[MePPh_3][Br]$ et de la température. ^a

Entrée	$[MePPh_3][Br]$ (mol%)	Température	Temps	Rdt. (%) ^b
1	--	Tamb.	24h	Trace
2	---	reflux	4h	60
3	5	reflux	45min	94

^a Les réactions ont été effectuées avec l'isatine (1 éq.), le malonitrile (1 éq.), et le pyrazolone **3a** (1 éq.); ^b Rendement en produit pur (**6a**).

- L'étude du tableau montre que la réaction n'a donné aucun résultat même après 24 heures d'agitation à température ambiante en absence du $[MePPh_3][Br]$ (Tableau III.1, entrée 1).
- En chauffant la réaction à reflux, le produit désiré est obtenu avec un rendement de 60% après 4h d'agitation (Tableau III.1, entrée 2).
- En ajoutant le $[MePPh_3][Br]$ (5 mol%, à l'égard de l'isatine) et en chauffant à reflux, le spirooxindole correspondant est obtenu après 45 minutes d'agitation avec un très bon rendement (94%) (Tableau III.1, entrée 3).

Donc, nous concluons que la température et le catalyseur ont un effet sur le déroulement de la réaction.

✓ **Détermination de la quantité optimale du catalyseur**

Pour déterminer la quantité minimale à effet catalytique maximum, nous avons réalisé la réaction modèle, en milieu aqueux en chauffant à reflux, en présence de différentes quantités du $[MePPh_3][Br]$ allant de 5 à 20 mol% (Tableau III.2).

Tableau III.2: Détermination de la quantité optimale du $[MePPh_3][Br]$.^a

Entrée	Quantité $[MePPh_3][Br]$ (mol%)	Temps (min)	Rdt (%) ^a
1	5	45	94
2	10	45	80
3	20	45	70

D'après les résultats réunis dans le (Tableau III.2), le meilleur rendement est obtenu en présence de 5 mol% de $[MePPh_3][Br]$ dans un milieu aqueux à reflux (Tableau III.2, entrée 1).

✓ **Détermination du solvant approprié:**

Pour déterminer le solvant approprié, nous avons refait la même réaction modèle en présence de $[MePPh_3][Br]$ (5 mol%) dans différents solvants en chauffant sous agitation pendant 45 min (Tableau III.3).

Tableau III.3: Détermination du solvant approprié ^a

Entrée	Solvant	Température	Rdt. (%) ^b
1	-----	80°C	Trace
2	EtOH	reflux	trace
3	EtOH/H ₂ O	reflux	30
4	H ₂ O	reflux	94

Les résultats réunis dans le tableau ci-dessus, montrent que:

- La réaction dans l'EtOH et sans solvant n'ont donné aucun résultat après 45 min d'agitation (Tableau III.3, entrées 1&2).

- L'utilisation d'un mélange EtOH/H₂O (1/1) comme solvant pour cette condensation s'est avéré être un mauvais solvant (Tableau.III.3, entrée 3).
- Le meilleur rendement est obtenu en milieu aqueux (Tableau III.3, entrée 4).

Par ces testes, nous avons déterminé les conditions optimales vis-à-vis d'une réaction teste (solvant, température, quantité du catalyseur) que nous allons généraliser avec de différentes librairies de réactifs.

III.2.3.1. APPLICATION DES NOUVELLES CONDITIONS POUR LA SYNTHÈSE DES SPIROOXINDOLES

Pour généraliser la réaction de condensation à trois composants catalysée par le [MePPh₃][Br], nous allons utiliser les dérivés de l'isatine, des différents composés à méthylène actif et le malononitrile dans un milieu aqueux pour préparer toute une bibliothèque bien fournie en spirooxindoles (Tableau III.4)

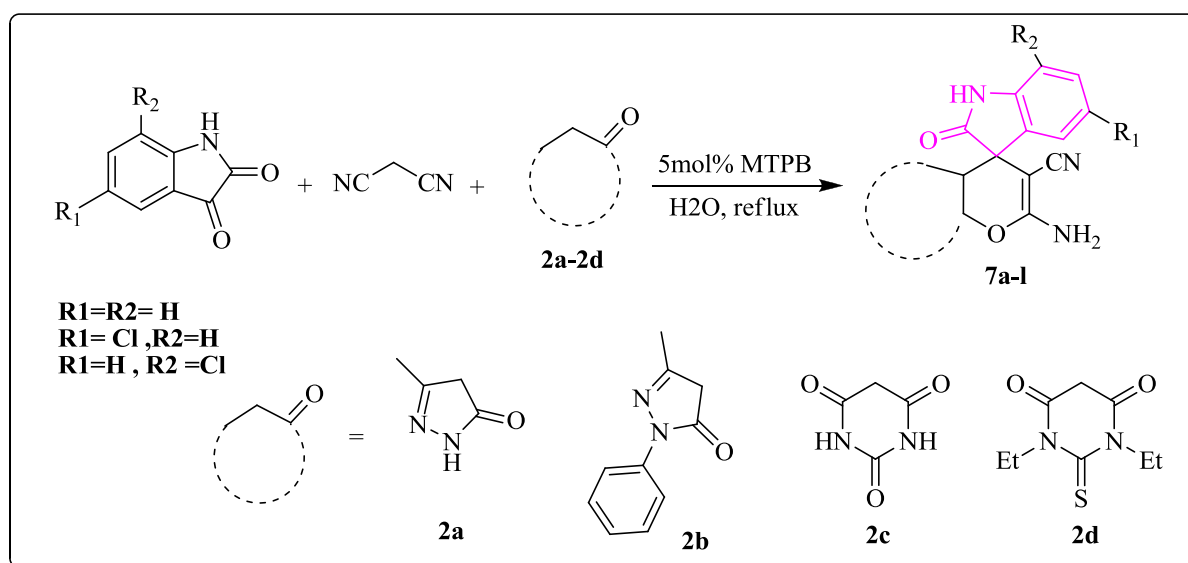
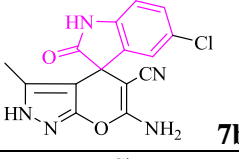
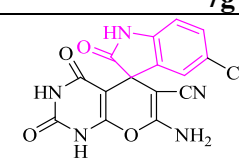
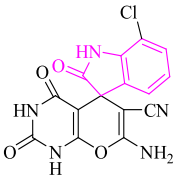
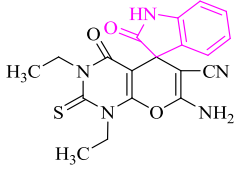
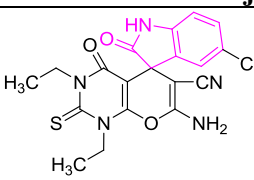
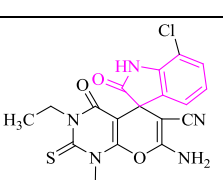


Schéma III.21

Tableau III.4: Synthèse des spirooxindoles **7a-l** catalysée par $[MePPh_3][Br]$.

Entrée	3a-3d	R ₁	R ₂	Produit	Temps (min)	Rendement (%)	Pf (°C) mesuré	Pf(C) reporté
1	3a	H	H	 7a	45 min	94	261	279–280
2	3a	Cl	H	 7b	90 min	80	270	---
3	3a	H	Cl	 7c	120 min	85	245	---
4	3b	H	H	 7d	60 min	95	232	237–238
5	3b	Cl	H	 7e	120 min	85	240	230–231
6	3b	H	Cl	 7f	180 min	88	247	new
7	3c	H	H	 7g	120 min	88	270	276-278
8	3c	Cl	H	 7h	180 min	92	223	237-240

9	3c	H	Cl	 7i	180 min	95	254	
10	3d	H	H	 7j	60 min	95	229	221
11	3d	Cl	H	 7k	120 min	90	221	---
12	3d	H	Cl	 7l	120 min	94	235	---

^aLes réactions ont été réalisées avec l'isatin **1** (2 éq), le malonitrile **2** (2 éq), et les dérivés 1,3-dicarbonyl **3a-d** (2 éq); ^bRendements en produits purs.

D'après les résultats obtenus (Tableau III.4), la synthèse a donné de bons rendements de produits spirooxindoles en présence de [MePPh₃][Br] comme catalyseur en milieu aqueux.

Toutes les structures des spirooxindoles préparés ont été bien établies par les méthodes spectroscopiques usuelles: IR, RMN ¹H, RMN ¹³C, l'analyse élémentaire (pour les produits nouveaux) et par comparaison des points de fusion avec ceux donnés par la littérature (pour les produits connus).

• Le Mécanisme réactionnel

Les liquides ioniques sont des paires d'ions formés d'un anion; qui peut jouer le rôle d'une base ou d'un nucléophile; et un cation; qui peut jouer le rôle d'un électrophile ou activateur. Étant donné que l'anion bromure a une basicité négligeable, il peut jouer le rôle d'un nucléophile. En se basant sur ces données, nous proposons le mécanisme coopératif, par l'anion et le cation du sel, suivant avec notre catalyseur [MePPh₃][Br] (Schéma III.22).

La première étape est la condensation de Knoevenagel de l'isatine activé par l'ion phosphonium avec le malononitrile pour donner l'ylidène **5''** après élimination d'une molécule d'eau. L'addition nucléophile de l'enol sur **5''** donne le produit de Michael **6''** qui se cyclise pour donner l'intermédiaire **7''**, qui donne le produit final attendu **7** après la tautomérisation (Schéma III.22).

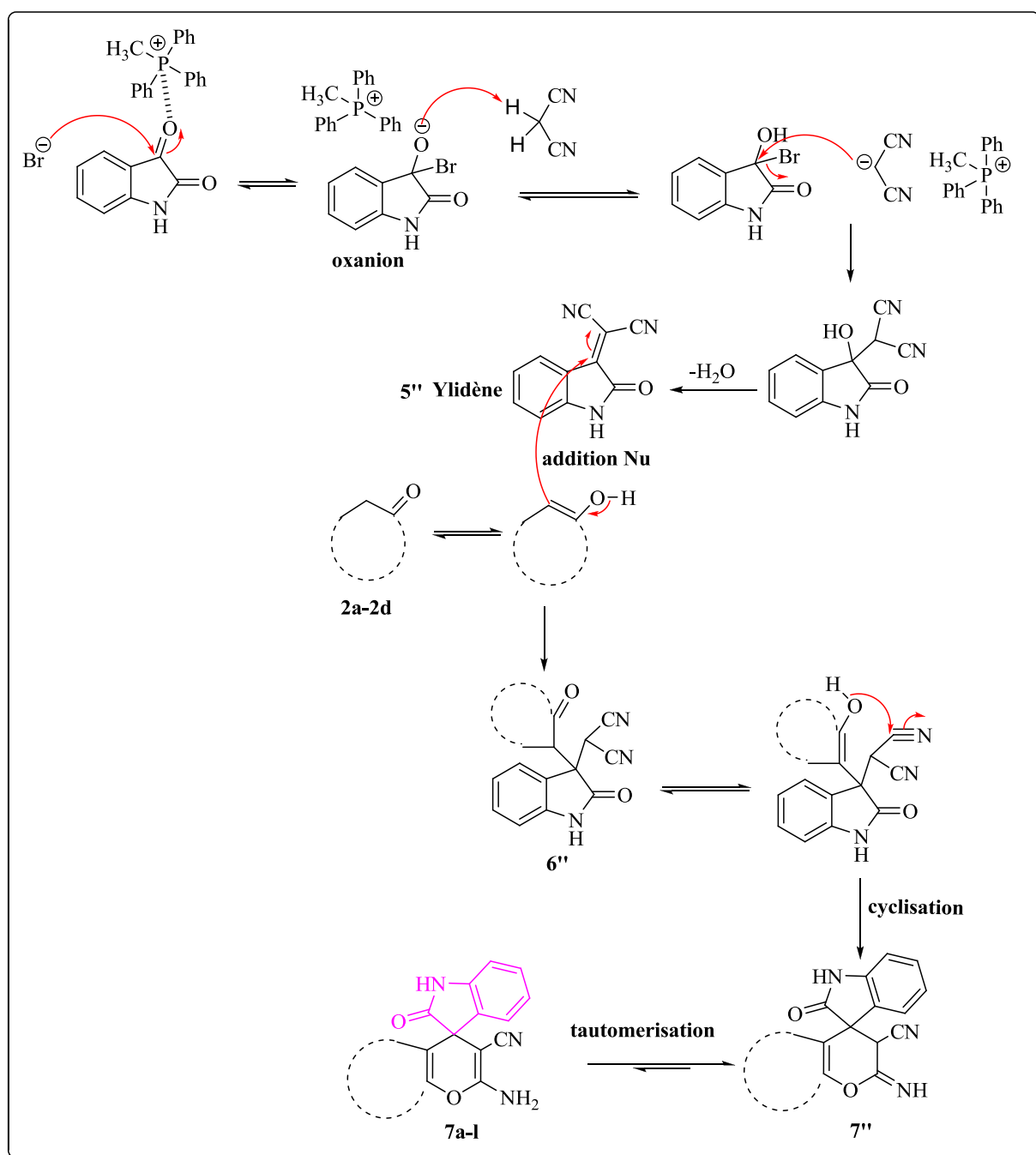


Schéma III.22. Mécanisme coopératif catalysé par $[MePPh_3][Br]$.

- **Interprétation générale des spectres**

- ✓ **RMN ¹H**

Les produits (7a-f), préparés à partir de dérivés du pyrazolone, sont caractérisés par:

- Un singulet, dans la zone [12.28-1235] ppm, d'intégration 1H, correspondant au proton du groupement amine NH
- Un autre signal situé aussi à champs faible correspond au proton NH du groupement amide qui apparaît dans l'intervalle [10.60-11.22] ppm d'intégration 1H.
- Un autre singulet d'intégration 2H dans l'intervalle [7.24-7.66] ppm, correspond aux protons de la fonction amine NH₂.
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle [6.90 -7.80] ppm.
- L'apparition d'un singulet, d'intégration 3H, dans l'intervalle [1.53-1.60] ppm, est caractéristique du groupement méthyl.

Dans le cas des composés (7g-i) obtenus avec l'acide barbiturique:

- Les protons des fonctions amides, N1-H, N2-H et N3-H apparaissent entre [12,30 - 12.36] ppm, [11,14 -11.17] ppm et [10.47-10.90] ppm respectivement sous forme de singulet,
- Un singulet à champ faible vers [7.35-7.46] correspond au deux protons caractéristiques du groupement amine NH₂,
- Les protons aromatiques apparaissent entre 6.8 et 7.3 ppm, sous différentes formes et multiplicités d'intégration totale égale à 4H ou 3H.

Les spectres RMN¹H pour les composés (7j-l), obtenus avec le dérivé de l'acide thiobarbiturique montrent:

- Deux signaux sous forme de singulets entre [10.03-10.70] et [7.66-7.77] ppm, d'intégration H et 2H, identifiant les groupements NH et NH₂ respectivement,
- Deux multiplets dans les zones [4.50-4.70] et [4.17-4.33] ppm d'intégration 4H qui correspondent respectivement aux protons des groupements méthylènes CH₂ portés par les carbones C-2 et C-4.
- Deux triplets, d'intégration 6H, qui sortent à 1.33 et [1.04-1.06] ppm caractérisent les deux CH₃ portés par les carbones C-1 et C-3 respectivement.

✓ RMN ¹³C

Les spectres des produits (7a-f), préparés à partir du pyrazolone, donnent:

- Trois signaux à champ magnétique faible dans l'intervalle [177.2 -178.0] ppm, [160. -162.5] ppm et [144.9-155.2] ppm correspondant aux carbones C-6 qui porte le groupement amine, C-11 qui porte la fonction amide et le carbone C-7 respectivement.
- Le carbone quaternaire C-3 porteur du groupement méthyle résonne à champ faible entre [134.7-143.9] ppm.
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone [109.6 et 141.6] ppm, suivis par le carbone de la fonction nitrile C9 qui sort vers [117.7-118.7] ppm.
- les carbones quaternaires C-5, C-8 résonnent respectivement dans les intervalles [94.7- 96.3] ppm et [54.2-56.2] ppm.
- Un signal à champ fort caractéristique des spirooxindoles est celui du carbone C-4 qui sort vers 47.3 jusqu'à 48.6 ppm.
- Le signal situé aussi à champ fort [8.9 -11.7] ppm correspondant au groupement méthyl (CH₃).

Les spectres des produits (7g-i), préparés à partir de l'acide barbiturique substitué, montrent:

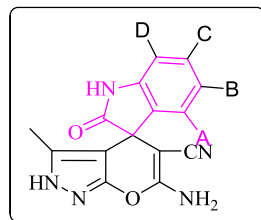
- Deux signaux au champ magnétique faible: le premier à 195.93 ppm correspondant au carbone qui porte le groupement carbonyle C-7, et le deuxième à 188.98 ppm correspondant au carbone de groupement amide C11,
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre 125.47 et 128.49 ppm,
- Les carbones C-5, C-8, C-9, C-10, résonnent dans la même zone [28.0-51.0] ppm aux valeurs: 32.22, 45.37 et 31.33 ppm.
- Le carbone C-4 résonne à 137.70 ppm
- Le carbone C-6 résonne à 114.96 ppm.
- Le carbone C-12, résonne à 162.05 ppm.

Les spectres des produits 7j- l préparés à partir de l'acide thiobarbiturique substitué:

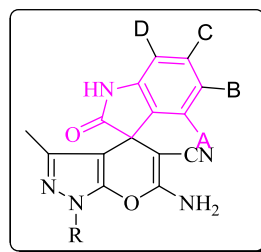
- Deux signaux dans la zone la plus déblindé [177.0- 177.1] ppm et 174.3 ppm correspondent aux carbones qui portent le groupement Thio (C=S) et le carbone C-8 respectivement.

- Trois signaux: le premier à 157.2ppm correspondant au carbone qui porte le groupement carbonyle C-4, le deuxième à 158.0 ppm correspondant au carbone de groupement amide C-11, et le troisième entre [151.9 -152.1] ppm correspondant au carbone C-7 qui porte le groupement amine.
- Les carbones aromatiques apparaissent dans la zone habituelle entre [142.1-109.3]ppm suivis par le carbone de la fonction nitrile C-10 qui sort vers [116.4-116.5] ppm.
- Les carbones quaternaires C-9, C-6, résonnent dans la zone [91.5-92.0] ppm et [56.7-57.4] ppm respectivement.
- Le carbone asymétrique C-5 caractéristique du cycle spirooxindole résonne à champ moyen entre 47.4 et 48.3 ppm.
- Les signaux restants résonnent à 45.1, 42.8, 12.5, 11.1 ppm pour les carbones C-12, C-14, C-13 et C-15 respectivement, correspondant aux carbones des groupements éthyl liés à l'atome d'azote du cycle pyrimidinthione.

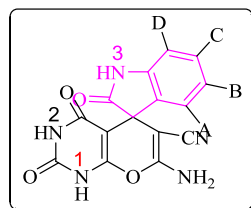
Les résultats des déplacements chimiques ainsi que les constantes de couplages des différents protons ainsi que les déplacements chimiques des principaux pics des carbones, pour chaque produit, sont rassemblés dans les tableaux suivants.

Tableau III.5: RMN ¹H des dérivés de 6'-amino-3'-methyl-2-oxo-2'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile

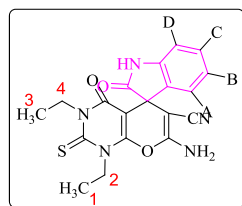
comp	NH _{amine}	NH _{amide}	A	B	C	D	NH ₂	CH ₃
7a	12.28, s, 1H	10.60, s, 1H	(A=H), 6.90, d, 1H, <i>J</i> =8.0Hz	(B=C=H), 6.97-7.05, m, 2H		(D=H), NH ₂ , 7.22–7.26, m, 3H,		1.53, s, 3H,
7b	12.34, s, 1H	10.74, s, 1H	(A=H) , 7.13, d, 1H, <i>J</i> =2.0Hz	B = Cl	(C=H) , 6.94, d, 1H, <i>J</i> =8.0Hz ,	(D=H) , NH ₂ , 7.32–7.29, m, 3H		1.60, s, 3H
7c	12.35, s, 1H	11.07, s, 1H	D=Cl	(A = B =H), m, 2H, 7.00-7.04		(C=H), NH ₂ , 7.34 –7.31, m, 3H,		1.60, s, 3H

Tableau III.6: RMN ¹H des dérivés de 6'-amino-3'-methyl-2-oxo-1'-phenyl-1'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile

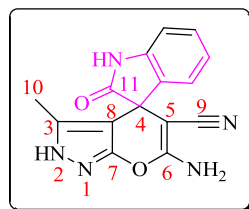
comp	NH	NH ₂	A	B	C	D	R	CH ₃	
7d	10.70, s, 1H	7.58, s, 2H,	(A=B=C=D=H) , (R=ph), (7.79, d, 2H, <i>J</i> = 8Hz,) ; (7.53, t, 2H, <i>J</i> =8 Hz,); (7.36, t, 1H, <i>J</i> =8Hz,); (7.29, t, 1H, <i>J</i> =8Hz,); (7.18, d, 1H, <i>J</i> =8Hz,); 7.03 (t, 1H, <i>J</i> =8Hz,); (6.95 d, 1H, <i>J</i> =8Hz,)						1.55, s, 3H
7e	10.88, s, 1H	7.63, s, 2H,	B=Cl	(A=C=D=H), (R=ph), 7.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8Hz,), 7.52 (t, 2H, <i>J</i> =8 Hz,), 7.30-7.38 (m, 3H), 6.96 (d, 1H, <i>J</i> =8Hz)					1.60, s, 3H
7f	11.22, s, 1H	7.66, s, 2H,	D=Cl	(A=B=C=H), (R=ph), 7.79 (d, 2H, <i>J</i> = 8Hz), 7.53 (t, 2H, <i>J</i> =8 Hz), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> =7 Hz), 7.07 (t, 1H, <i>J</i> =7.6Hz,)					1.60, s, 3H

Tableau III.7: RMN ^1H des dérivés de 7'-amino-2,2',4'-trioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-5'-carbonitrile

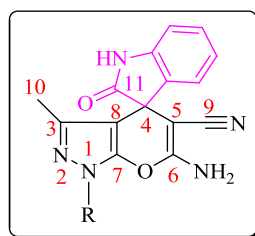
comp	N1-H	N2-H	N3-H	NH ₂	A	B	C	D
7g	12.30, s, 1H	11.15, s, 1H	10.47, s, 1H	7.35, s, 2H,	(A=B=C=D=H) 7.12–7.18 (m,2H), 6.91 (t,1H, $J=7,0\text{Hz}$), 6.80 (d,1H, $J=8,0\text{Hz}$),			
7h	12.30, s, 1H	11.14, s, 1H	10.60, s, 1H	7.43, s, 2H	(A=H), 7.33, d,1H, $J=2,4\text{Hz}$,	B=Cl	(C=H), 7.21, dd, 1H, $J_1=8,0\text{ Hz}$, $J_2=2.4\text{ Hz}$,	(D=H), 6.80, d,1H, $J=8,0\text{Hz}$,
7i	12.36, s, 1H	11.17, s, 1H	10.9, s, 1H	7.46, s, 2H	(C=H), 7.24, d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$	(A=H)7.15, d,1H, $J=7,2\text{Hz}$	(B=H), 6.94, t,1H, $J=6,6\text{Hz}$	D=Cl

Tableau III.8: RMN ^1H des dérivés de 7'-amino-1',3'-diethyl-2,4'-dioxo-2'-thioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile

comp	NH	NH ₂	A	B	C	D	CH ₂ 2	CH ₂ 4	CH ₃	CH ₃	
7j	10.57, s, 1H	7.66, s, 2H	(A=B=C=D=H, 7.17-7.23 (m, 2H), 6.93(t, 1H, $J=8.00\text{ Hz}$), 6.82(d, 1H, $J=7.00\text{ Hz}$)					4.50–4.68, m, 2H,	4.17–4.32, m, 2H,	1.33, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$,	1.04, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$,
7k	10.71, s, 1H	7.74, s, 2H	(A=H), 7.43, d, 1H, $J=2.0\text{Hz}$	B=Cl	(C=H), 7.24, dd, 1H, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.00\text{Hz}$,	(D=H), 6.84, d, 1H, $J=8.0\text{Hz}$,	4.50–4.67, m, 2H	4.18–4.33, m, 2H,	1.33, t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$,	1.06, t, 3H, $J=7.0\text{Hz}$,	
7l	11.03, s, 1H	7.77, s, 2H	(C=H), 7.27, dd, 1H, $J_1=8,0\text{ Hz}$, $J_2=1.4\text{ Hz}$,	(A=H), 7.24, d,1H, $J=8,0\text{Hz}$	(B=H), 6.97, t, $J=8.00\text{ Hz}$, 1H	D=Cl	4.52–4.66, m, 2H	4.20–4.32, m, 2H	1.33, t, 3H, $J=7.20\text{ Hz}$,	1.04, t, 3H, $J=7.20\text{ Hz}$,	

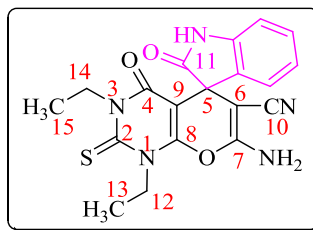
Tableau.III.9: RMN¹³C des dérivés de 6'-amino-3'-methyl-2-oxo-2'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile

comp	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	Carom
7a	134.7	47.3	55.2	178.0	155.2	95.4	118, 7	8.9	162.4	141.5, 132.7, 128.8, 124.5, 122.5, 109.6
7b	134.7	47.6	54.6	177.7	155.2	94.7	118.6	9.0	162.5	140.4, 134.7, 128.9, 126.5, 124.6, 111.2
7c	134.7	48.2	54.2	178.0	155.1	94.8	118.5	9.0	162.4	139.2, 134.5, 128.9, 123.8, 123.2, 113.9

Tableau.III.10: RMN¹³C des dérivés de 6'-amino-3'-methyl-2-oxo-1'-phenyl-1'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile

comp	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	CaromR
7e	143.9	47.7	56.2	177.4	144.9	96.3	117.9	11.6	160.0	141.6, 137.2, 132.1, 129.4, 129.2, 126.5, 124.8, 122.6, 120.1, , 109.8
7f	143.7	48.0	56.0	177.2	145.0	95.65	117.8	11.7	161.0	140.4, 137.2, 134.3, 129.4, 129.2, 126.6, 126.6, 125.1, 120.2, 111.3
7g	143.7	48.6	56.0	177.5	144.9	95.7	117.7	11.7	161.0	139.3, 137.1, 133.9, 129.4, 129.2, 126.6, 123.9, 123.6, 120.2, 114.0

Tableau III.12:RMN ^{13}C des dérivés de 7'-amino-1',3'-diethyl-2,4'-dioxo-2'-thio-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'carbonitrile



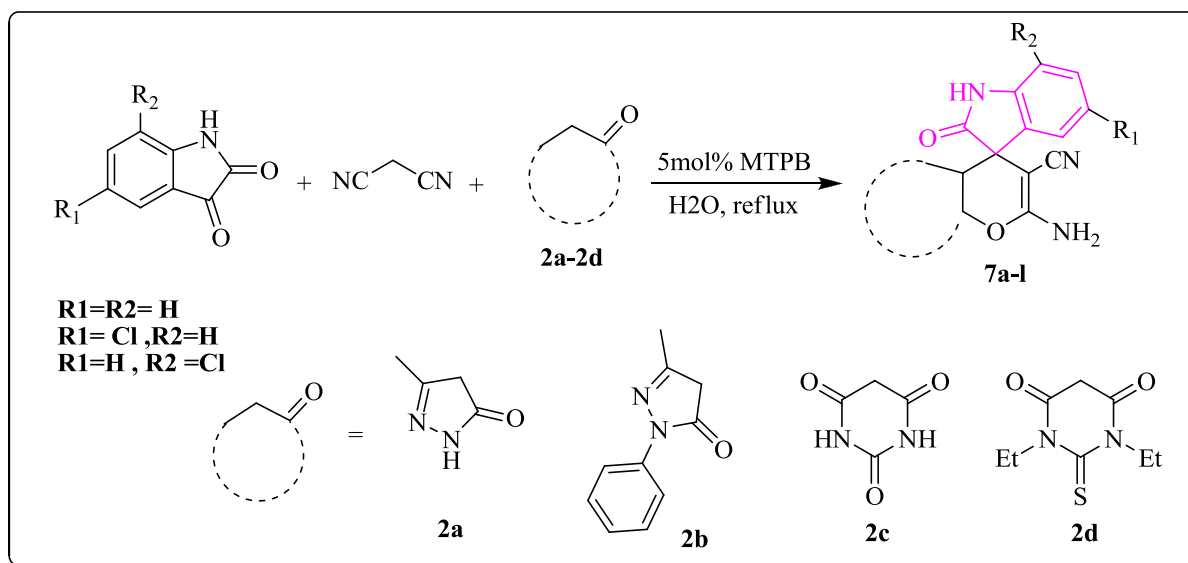
comp	C2	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C14	C15	Carom
7h	177.0	157.1	47.4	57.4	151.9	174.3	92.0	116.5	158.0	45.1	12.5	42.8	11.1	142.1, 133.0, 128.65, 124.0, 121.8, 109.3
7i	177.0	157.2	47.7	56.7	152.1	174.3	91.5	116.4	158.0	45.1	12.4	42.8	11.1	141.0, 135.0, 128.5, 125.9, 124.3, 110.7
7j	177.1	157.2	48.3	56.7	152.0	174.3	91.6	116.4	158.0	45.1	12.5	42.8	11.1	139.8, 134.7, 128.7, 123.1, 122.7, 113.6

PARTIE EXPÉRIMENTALE

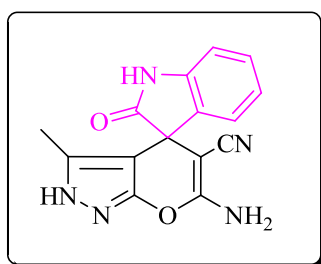
III.2.4. PROCÉDURE GÉNÉRALE POUR LA PRÉPARATION DES SPIROOXINDOLES

Le mélange de l'isatine (2 mmol), les composés à méthylène actif **2** (2 mmol), et le malononitrile (2 mmol) en présence du MTPPB_r (5 mol%) dans l'eau (5 ml) est chauffé à reflux (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le solide formé est refroidi, filtré, lavé avec l'eau et purifié par recristallisation dans l'éthanol pour donner le produit pur.

Tous les *spirooxindoles* sont caractérisés par IR, RMN¹H et RMN¹³C et analyse élémentaire (pour les produits nouveaux).



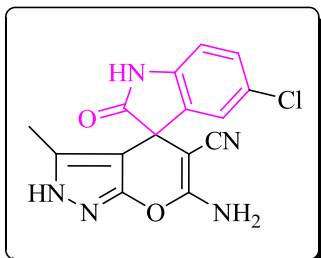
6'-Amino-3'-méthyl-2-oxo-2'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (**7a**)



Pf: 260–261 °C; V_{max} (KBr): 3348 (NH₂), 2180 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.28 (s, 1H, NH), 10.60 (s, 1H, NH), 7.22–7.26 (m, 3H, NH₂, 1H, Harom), 6.97–7.05 (m, 2H, Harom), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 1.53 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C

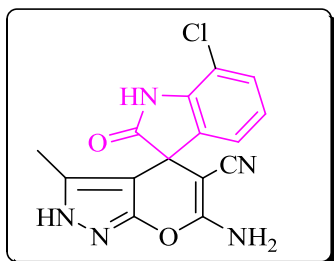
(100 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.0, 162.4, 155.2, 141.5, 134.7, 132.7, 128.8, 124.5, 122.5, 118, 7, 109.6, 95.4, 55.2, 47.3, 8.9.

6'-Amino-5-chloro-3'-méthyl-2-oxo-2'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (7b)



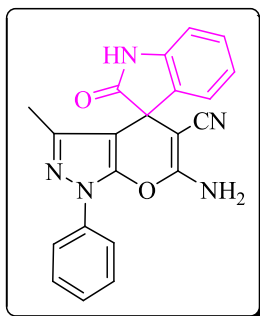
Pf: 280–285 °C; V_{\max} (KBr): 3348 (NH₂), 2180 (CN), 1700 (CO) cm^{-1} ; RMN¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.34 (s, 1H, NH), 10.74 (s, 1H, NH), 7.32–7.29 (m, 3H, NH₂ et 1Harom), 7.13 (d, J = 2.0 Hz, 1H, Harom), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 1.60 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.7, 162.5, 155.2, 140.4, 134.70, 134.7, 128.9, 126.5, 124.6, 118.6, 111.2, 94.7, 54.6, 47.6, 9.0.

6'-Amino-7-chloro-3'-méthyl-2-oxo-2'H-spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (7c)



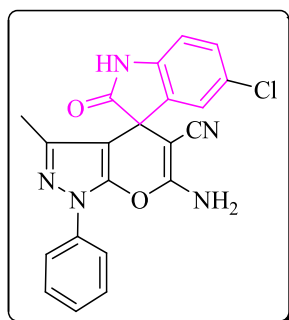
Pf: 257–258 °C; V_{\max} (KBr): 3325 (NH₂), 2194 (CN), 1700 (CO) cm^{-1} ; RMN ¹H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 12.35 (s, 1H, NH), 11.07 (s, 1H, NH), 7.34–7.31 (m, 3H, 2H, NH₂&1Harom), 7.00-7.04 (m, 2H, Harom), 1.60 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 178.0, 162.4, 155.12, 139.2, 134.7, 134.5, 128.9, 123.8, 123.2, 118.5, 113.9, 94.8, 54.2, 48.2, 9.0; CHN Calculé: C=54.97, H=3.08, N=21.37 ; CHN trouvé; C= 54.50, H= 3.00, N=21.13.

6'-Amino-3'-méthyl-2-oxo-1'-phényl-1'H-spiro [indoline-3,4'-pyrano [2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (7d)



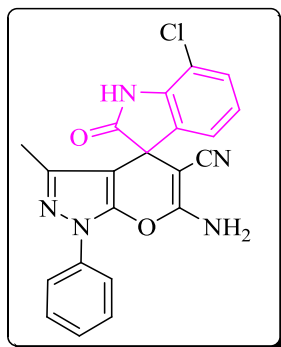
Pf: 232–233 °C; V_{\max} (KBr): 3294 (NH₂), 3170 (NH), 2191 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹; RMN¹H(400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.70 (s, 1H, NH), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.58 (s, 2H, NH₂), 7.53 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1Harom), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1Harom), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 7.03 (t, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 6.95 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 1.55 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.4, 160.0, 144.9, 143.9, 141.6, 137.2, 132.1, 129.4, 129.2, 126.5, 124.8, 122.6, 120.1, 117.9, 109.8, 96.3, 56.2, 47.7, 11.6;

6'-Amino-5-chloro-3'-méthyl-2-oxo-1'-phényl-1'H-spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (7e)



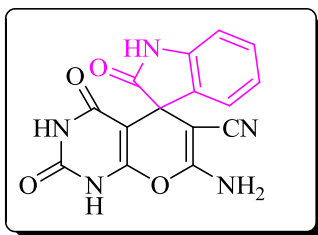
Pf: 240–241 °C; V_{\max} (KBr): 3317 (NH₂), 3182 (NH), 2202 (CN), 1700 (CO), cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.88 (s, 1H, NH), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.63 (s, 2H, NH₂), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H, Harom), 7.30–7.38 (m, 3H, Harom), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Harom), 1.60 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.2, 161.0, 145.0, 143.7, 140.4, 137.2, 134.3, 129.4, 129.2, 126.6, 126.6, 125.1, 120.2, 117.8, 111.3, 95.65, 56.0, 48.0, 11.7.

6'-Amino-7-chloro-3'-méthyl-2-oxo-1'-phényl-1'H-spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitrile (7f)



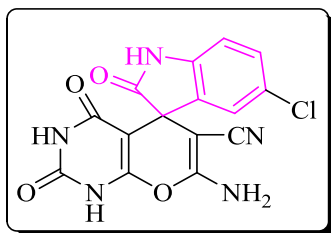
Pf: 247–248 °C; V_{\max} (KBr): 3309 (NH₂), 3178 (NH), 2198 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.22 (s, 1H, NH), 7.79 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.66 (s, 2H, NH₂), 7.53 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.35-7.39 (m, 2H, Harom), 7.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, Harom), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Harom), 1.60 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.5, 161.0, 144.9, 143.7, 139.3, 137.1, 133.9, 129.4, 129.2, 126.6, 123.9, 123.6, 120.2, 117.7, 114.0, 95.7, 56.0, 48.6, 11.7; CHN Calculé: C=62.46, H=3.49, N=17.34; CHNO trouvé: C=62.24, H=3.55, N=17.03.

7'-Amino-2,2',4'-trioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (7g)



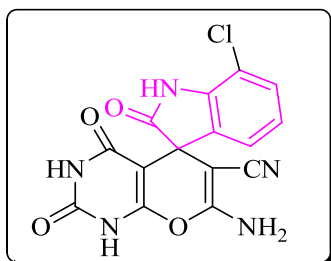
Pf: 270–271 °C; V_{\max} (KBr): 3340- 3328 (NH₂), 3236 (NH), 2198 (CN), 1670 (CO) cm⁻¹; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.30 (s, 1H, NH), 11.15 (s, 1H, NH), 10.47 (s, 1H, NH), 7.35 (s, 2H, NH₂), 7.12–7.18 (m, 2H, Harom), 6.91 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H, Harom), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.6, 161.4, 158.2, 153.3, 149.2, 142.1, 133.5, 128.4, 123.7, 121.7, 116.8, 109.2, 86.8, 57.8, 46.6.

7'-Amino-5-chloro-2,2',4'-trioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (7h)



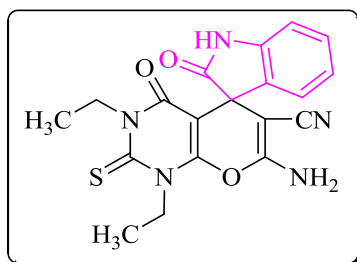
Pf: 223–224 °C; V_{\max} (KBr): 3300 (NH₂), 3158 (NH), 2202 (CN), 1700 (CO) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.30 (s, 1H, NH), 11.14 (s, 1H, NH), 10.60 (s, 1H, NH), 7.43 (s, 2H, NH₂), 7.33 (d, $J = 2.40$ Hz, 1H, Harom), 7.21 (dd, $J^1 = 8.0$ Hz, $J^2 = 2.4$ Hz, 1H, Harom), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.4, 161.5, 158.4, 153.5, 149.2, 141.0, 133.5, 128.2, 125.8, 124.1, 116, 8, 110.6, 86.2, 57.1, 46.9.

7'-Amino-7-chloro-2,2',4'-trioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (7i).



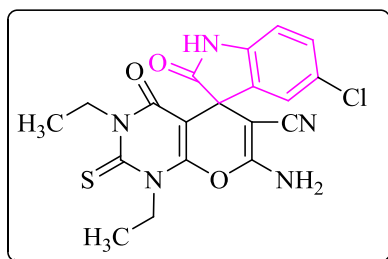
Pf: 254–255 °C; V_{\max} (KBr): 3350 (NH₂), 3170 (NH), 2202 (CN), 1690 (CO) cm⁻¹; RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.36 (s, 1H, NH), 11.17 (s, 1H, NH), 10.91 (s, 1H, NH), 7.46 (s, 2H, NH₂), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 7.15 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, Harom), 6.94 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, Harom); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ : 177.6, 161.4, 158.3, 153.4, 149.1, 139.8, 135.3, 128.4, 123.0, 122.5, 116, 7, 113.4, 86.4, 57.2, 47.5 ; C₁₄H₈N₅O₃Cl: Calculé C= 50.37, H= 2.25, N=19.58, C₁₅H₈N₅O₃Cl : trouvé: C=47.20, H=2.55, N=18.38.

7'-Amino-1',3'-diéthyl-2,4'-dioxo-2'-thioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (7j)



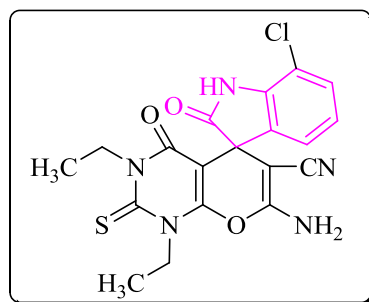
Pf: 229–230 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.57 (s, 1H, NH) , 7.66 (s, 2H, NH₂), 7.17-7.23 (m, 2H, Harom) , 6.93 (t, *J* = 8.0 Hz , 1H, Harom), 6.82 (d, *J* = 7.0 Hz ,1H, Harom), 4.50–4.68 (m, 2H, CH₂), 4.17–4.32 (m, 2H, CH₂) , 1.33 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.04 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); RMN¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ :177.0, 174.3, 157.9, 157.1, 151.9, 142.1, 133.0, 128.65, 124.0, 121.8, 116.5, 109.3, 92.0, 57.4, 47.4, 45.1, 42.8, 12.5, 11.1.

7'-Amino-5-chloro-1',3'-diéthyl-2,4'-dioxo-2'-thioxo-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (7k)



Pf: 221–222 °C; RMN¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.71 (s, 1H, NH) , 7.74 (s, 2H, NH₂) , 7.43 (d, *J* = 2.0 Hz ,1H, Harom) , 7.24 (dd, *J*¹ = 8.0 Hz , *J*² = 2.0 Hz , 1H, Harom) , 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz , 1H, Harom), 4.50–4.67 (m, 2H, CH₂), 4.18–4.33(m, 2H, CH₂) , 1.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃); RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ: 177.0, 174.3, 158.0, 157.2, 152.1, 141.0, 135.0, 128.5, 125.9, 124.3, 116.4, 110.7, 91.5, 56.7, 47.7, 45.1, 42.8, 12.4, 11.1; C₁₉H₁₆N₄SO₂Cl Calculé: C=53.09, H=3.75, N=16.29, S=7.46; CHNS trouvé: C=52.84 , H=3.74, N= 16.12, S=7.23.

7'-Amino-7-chloro-1',3'-diéthyl-2,4'-dioxo-2'-thio-1',2',3',4'-tetrahydrospiro[indoline-3,5'-pyrano[2,3-d]pyrimidine]-6'-carbonitrile (71)



Pf: 235–236°C; RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.03 (s, 1H, NH) , 7.77(s, 2H, NH $_2$) , 7.27(dd, $J^1 = 8.0$ Hz, $J^2=1.4$ Hz, 1H, Harom), 7.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 6.97 (t, $J = 8.0$ Hz ,1H, Harom), 4.52–4.66 (m, 2H, CH $_2$), 4.20–4.32 (m, 2H, CH $_2$) , 1.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH $_3$), 1.04 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH $_3$); RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6) δ : 177.1, 174.3, 158.0, 157.2, 152.0, 139.8, 134.7, 128.7, 123.1, 122.7, 116.4, 113.6, 91.6, 56.7 , 48.3, 45.1, 42.8, 12.5, 11.1 C $_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ Calculé: C=53.09, H=3.75, N=16.29, S=7.46; C $_{19}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ trouvé: C=52.92, H=3.72, N=15.95, S=7.25.

III.3. ÉTUDE ET SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES EN PRÉSENCE DES LIQUIDES IONIQUES COMME CATALYSEURS

III.3.1. LES LIQUIDES IONIQUES ET LA SYNTHÈSE DES PYRANOPYRAZOLES

Plusieurs liquides ioniques ont été utilisés pour la synthèse des dérivés de pyranopyrazole tels que sous différentes conditions:

- Le *1-Butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate [Bmim][BF₄]* utilisé par Jitender M. Khurana et *Coll.*¹⁴¹ en 2011, pour la synthèse des pyranopyrazoles par une condensation "one pot" à quatre composants (Schéma III.23).

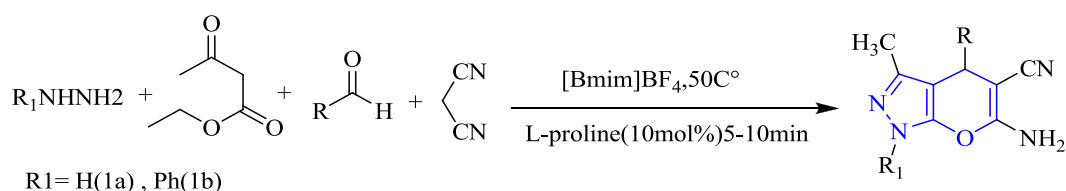


Schéma III.23

- Le *1,4-diméthyl-1-(4-sulfobutyl)pipérazinium)hydrogènesulfate* récemment utilisé par Davood Habibi *et coll.*¹⁴² dans la synthèse des pyranopyrazoles sans solvant et à température ambiante (Schéma III.24).

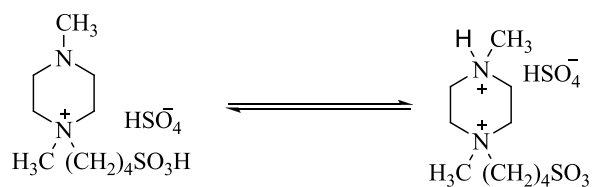
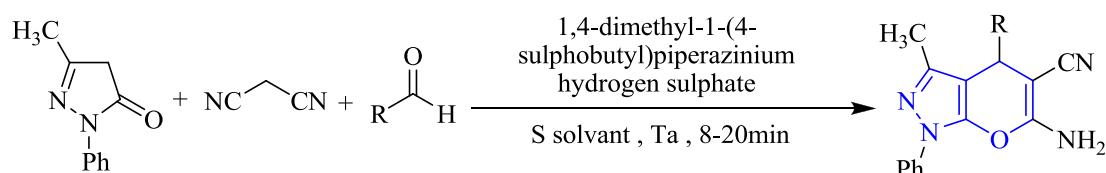


Schéma III.24

¹⁴¹J.M. Khurana; B.Nand; S.Kumar, *Synthetic Communications*. **2011**, 41, 405.

¹⁴² D.Habibi; A.Shamsian; D.Nematollahi, *Chemical Papers*. **2015**, 69,586.

Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

- Le **3-methyl-1-(4-sulphonic acid)butylimidazolium hydrogensulphate** $[(CH_2)_4SO_3HMIM][HSO_4]$ proposé par un autre groupe de chercheurs E. javad *et coll.*¹⁴³, en 2012, dans des conditions concentrées et à température ambiante (Schéma III.25).

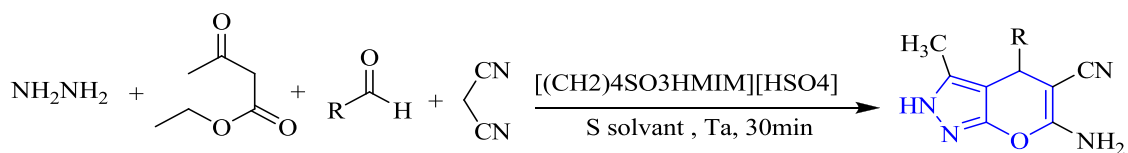


Schéma III.25.

- Le liquide ionique **[Bmim][OH]**, utilisé comme catalyseur par J-M. Khurana *et coll.* en 2012¹⁴⁴ (Schéma III.26).

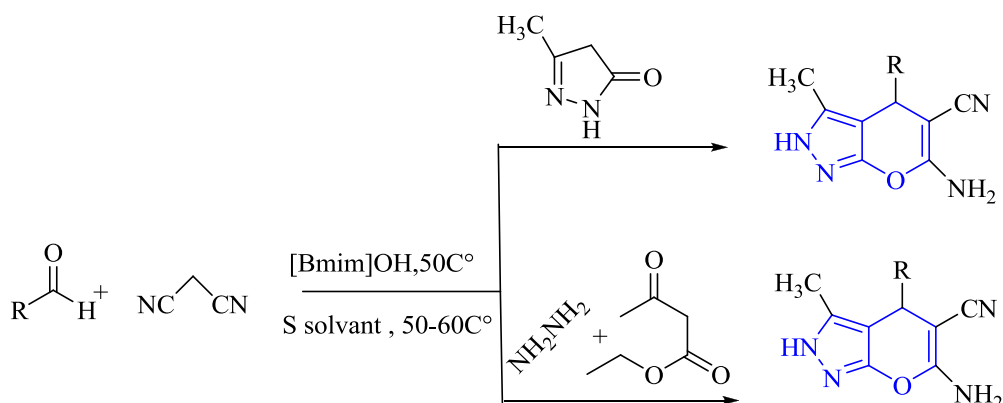


Schéma III.26

A travers ces exemples, et à cause de son efficacité dans la synthèse des spirooxindoles, réalisée dans la partie précédente de ce mémoire, nous allons étudier le pouvoir catalytique du "**Bromure du méthyltriphenylphosphonium**" $[ePPh_3][Br]$ dans une première partie et le

¹⁴³E. JAVAD; M. ALI; P. VAHID; B. EHSAN; H. AMIR, *J. Chem. Sci.* **2012**, 124, 1013.

¹⁴⁴J.M. Khurana; A. Chaudhary, *Green Chemistry Letters and Reviews.* **2012**, 5, 633.

"Bromure d'octyltriphénylphosphonium "[OPPh₃][Br] dans une deuxième partie) dans la synthèse d'une série des pyranopyrazoles (Figure III.8.

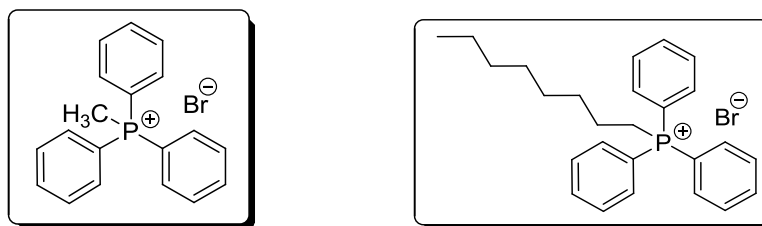


Figure III. 8

III.3.2. Réalisation de nouvelles voies de synthèse des pyranopyrazoles

- Influence de la température sur la synthèse du pyranopyrazole 8a

Dans un premier temps, la réaction modèle (hydrazine, acétoacétate d'éthyle, malononitrile et le benzaldéhyde) a été effectuée sans catalyseur dans des conditions exemptes de solvant à température ambiante (Schéma III. 27) Les résultats obtenus sont réunis dans le tableau suivant (Tableau III.3).

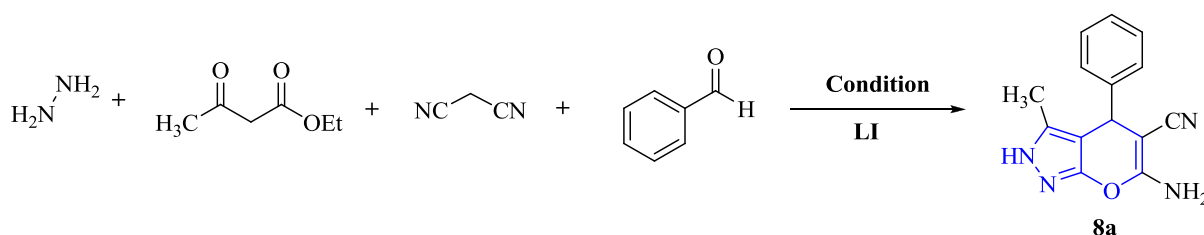


Schéma III. 2

Tableau III.13: Influence de la température sur la synthèse du pyranopyrazole 8a^a en absence du catalyseur

Entrée	Température	Solvant	Temps (h)	Rdt(%) ^b
1	Tamb	----	24	-----
2	Tamb	H ₂ O	24	huile
3	Reflux	H ₂ O	4	70

^aLa réaction a été effectuée avec un mélange de l'hydrazine hydratée (1 éq.) et l'acétoacétate d'éthyle (1 éq.), le benzaldéhyde (1 éq.), le malonitrile (1 éq) en absence du catalyseur, ^bRendement isolé

L'étude du tableau montre que :

Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

- La réaction sans solvant à température ambiante n'a donné aucun résultat même après 24 heures d'agitation (Tableau III.3, entré 1).
- L'addition d'eau (5 ml) au mélange réactionnel a donné un produit huileux (Tableau III.3, entré 2).
- En chauffant la réaction à reflux, le produit désiré est obtenu après 4h de reflux avec un rendement de 70%

On peut conclure que la température et l'eau ont un effet sur le déroulement de la réaction

• Influence du catalyseur sur la synthèse du pyranopyrazole en milieu aqueux

La réaction modèle est menée en présence du catalyseur (5 mol%). Les résultats sont réunis dans le tableau suivant (Tableau III.14).

Tableau III.14: Influence de la catalyse sur la synthèse du pyranopyrazole^a **8a**

Entrée	Catalyseur	Temps (h)	Rdt(%) ^b
1	----	4	70
2	<i>[OPPh₃][Br]</i>	1.5	89
3	<i>[MePPh₃][Br]</i>	1	94

Les résultats montrent que:

- La présence d'une entité catalytique accélère la réaction et améliore le rendement de la réaction.
- Le rendement de la réaction est meilleur avec le *[MePPh₃][Br]* qu'avec le *[OPPh₃][Br]*

✓ Détermination du solvant approprié

Nous avons testé l'effet d'une gamme de solvants en présence du catalyseur (5 mol%) dans la réaction modèle. Les résultats sont réunis dans le Tableau III.15.

Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

Tableau III.15: Influence du solvant sur la synthèse du composé **8a** catalysée par $[MePPh_3][Br]$ ou $[OPPh_3][Br]$:

Entrée	Solvant	Catalyseurs (5mol%)			
		$[MePPh_3][Br]$		$[OPPh_3][Br]$	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	-----	3	91	3	88
2	CH ₃ CN	5	67	5	67
3	EtOH	5	69	5	66
4	EtOH/H ₂ O	2	84	2	83
5	H ₂ O	1	94	1.5	90

On remarque que:

- L'utilisation d'un solvant portique tel que l'H₂O ou un mélange EtOH/H₂O (1/1) a donné de meilleurs rendements (Tableau III.15, entrées 4&5) avec un temps relativement court,
- L'utilisation d'un solvant polaire aprotique comme l'acétonitrile conduit à la formation du pyranopyrazole correspondant **8a** avec un rendement acceptable mais après 5 heures du temps (Tableau III.15, entrée2).
- La réaction sans solvant a donné le produit **8a** avec un bon rendement mais après 3 heures du temps (Tableau III.15, entrée 1).
- Donc le milieu aqueux s'est avéré le meilleur pour la condensation en termes de rendement et de temps de la réaction.

✓ **Optimisation de la quantité des catalyseurs**

Pour déterminer la quantité minimale du catalyseur à effet catalytique maximum, nous avons fait varier la quantité du catalyseur de 5 à 20 mol% dans la réaction modèle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant (Tableau III.16).

Tableau III.16: Influence de la quantité du catalyseur

Entrée	Cat (mol %)	Catalyseur			
		[MePPh ₃][Br]		[OPPh ₃][Br]	
		Temps(h)	Rdt(%)	Temps(h)	Rdt(%)
1	5	1	94	1.5	90
2	10	1	82	1.5	78
3	20	1	76	1.5	72

Les résultats réunis dans le tableau ci-dessus montrent que les meilleurs rendements sont obtenus en utilisant 5 mol% pour les deux catalyseurs (Tableau III.16, entrée 1).

Ainsi, les conditions optimales pour la réaction de condensation entre l'hydrazine hydratée l'acétoacétate d'éthyle, le benzaldéhyde et le malononitrile sont obtenues en utilisant 5mol% de [MePPh₃][Br] et [OPPh₃][Br] dans l'eau comme solvant à 100°C.

III.3.2.1. Application des nouvelles conditions pour la synthèse des pyranopyrazoles

Un mélange de l'hydrazine hydratée (1 mmol), l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile, l'aldéhyde dans l'eau en présence du liquide ionique est chauffé à reflux. Après l'achèvement des réactions les mélanges réactionnels résultants ont été versés sur l'eau glacée, les solides formés ont été filtrés et recristallisés dans de l'EtOH (Schéma III.28). Les produits synthétisés sont donnés dans le Tableau III.17.

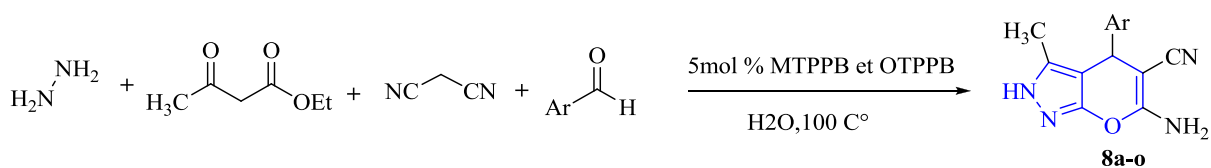


Schéma III.28

Tableau III.17: Synthèse des pyranopyrazoles **8a-o** catalysée par les deux liquides ioniques

entrée	Aldehyde	Produit ^a	<i>[MePPh₃][Br]</i> (5mol%)		<i>[OPPh₃][Br]</i> (5mol %)		Pf(°C) trouvé
			Temps(h)	Rdt(%) ^b	Temps(h)	Rdt(%) ^b	
1	C ₆ H ₅	8a	1	94	1.5	90	245-246
2	4-Cl-C ₆ H ₄	8b	1	98	1.5	89	239-240
3	4-Br-C ₆ H ₄	8c	1	90	1.5	88	248-249
4	4-OH-C ₆ H ₄	8d	1	93	1.5	89	229-230
5	4-MeO-C ₆ H ₄	8e	1.5	89	2.0	87	225-226
6	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	8f	1	94	2.0	90	219-220
7	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	8g	1	93	1.5	89	249-250
8	4-(CH ₃) ₂ N-C ₆ H ₄	8h	2	80	1.5	78	219-222
9	3-OH-C ₆ H ₄	8i	1	83	1.5	80	249-250
10	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	8j	2	85	2.0	84	215-217
11	2-MeO-C ₆ H ₄	8k	1.5	95	2.0	92	253-254
12	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	8l	2	96	2.0	94	243-245
13	Thien-2-yl	8m	1	94	1.5	90	226-228
14	BiPh	8n	2	72	---	---	210-212
15	Quinol	8o	2	84	--	----	195 198

^aTous les produits ont été caractérisés par IR, RMN¹H et ¹³C

^bRendements en produits isolés.

Dans notre étude, nous avons utilisé une variété d'aldéhydes aromatiques qui ont donné d'excellents rendements, quelque soit la nature des substituants portés par le noyau aromatique (électro-attracteurs et électro-donneurs) (Tableau III.17, entrées 1-12). La réaction également a été effectuée avec deux aldéhydes hétérocycliques le thiophène-2-carbaldéhyde (Tableau III.17, entrée 13) et le Quinol-4-carboxaldéhyde (Tableau III.17, entrée 15) qui ont donné aussi de bons rendements.

- **Comparaison entre les deux liquides ioniques**

L'étude critique du Tableau ci-dessus, montre que les rendements et les temps sont meilleurs avec le liquide ionique *[MePPh₃][Br]* qu'avec le deuxième liquide ionique *[OPPh₃][Br]*, cela est dû probablement aux radicaux méthyl et octyl respectivement liés au cation phosphonium.

- ✓ **Mécanisme réactionnel**

Nous proposons ci-dessous le mécanisme de la réaction:

- 1 La première étape consiste en une condensation qui se produit entre l'hydrazine hydraté et l'acétoacétate d'éthyle. Cette condensation subit facilement une

Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

déprotonation et protonation suivie par une déshydratation et une cyclisation intramoléculaire avec départ du groupement OC_2H_5 pour donner le noyau pyrazole **4'** qui possède un méthylène actif.

- 2 La deuxième étape est la condensation de Knoevenagel de l'aldéhyde activé par l'ion phosphonium avec un équivalent de malononitrile pour donner l'alcène **5'** souhaité après élimination d'une molécule d'eau.
- 3 La dernière étape est une addition du Michael, condensation des deux composés **4'** et **5'** pour donner l'intermédiaire **7'** qui subit une cyclisation intramoléculaire suivie par une tautomerisation pour former le dihydropyranopyrazole **8** désiré (Schéma III.29).

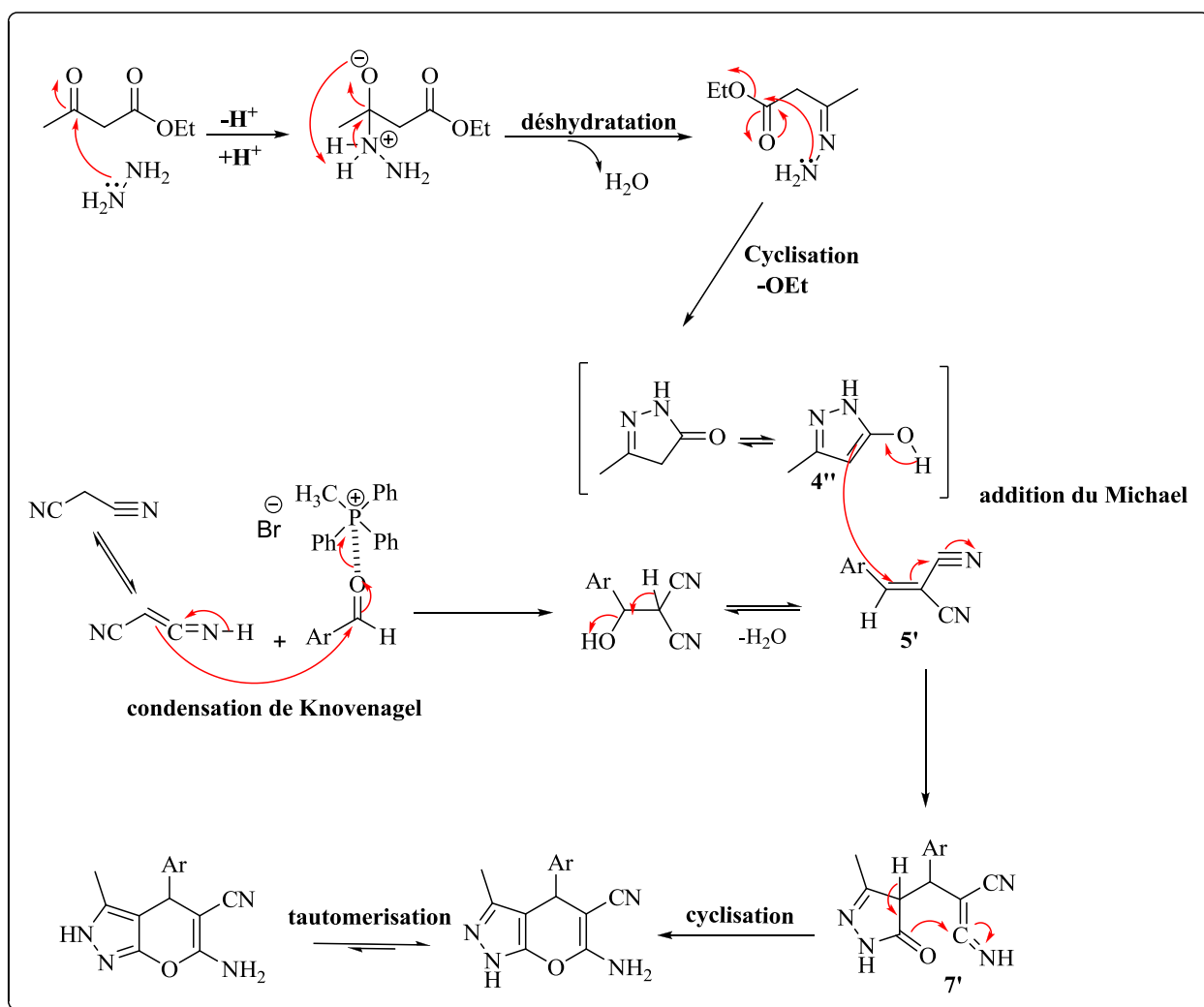


Schéma III.29. Mécanisme réactionnel de la synthèse des pyranopyrazoles **8** catalysée par $[\text{MePPh}_3][\text{Br}]$ ou $[\text{OPPh}_3][\text{Br}]$

INTERPRÉTATION GÉNÉRALE DES SPECTRES

L'identification des structures des pyranopyrazoles a été effectuée par les méthodes spectroscopiques: infrarouge IR, RMN¹H et RMN¹³C.

✓ Spectroscopie IR

Dans la spectroscopie IR des composés synthétisés on remarque:

- Deux bandes d'absorption dans la région 3047-3477 cm⁻¹ attribuables à la vibration de valence du groupement NH₂,
- Une bande d'absorption dans la région 2970-2836 cm⁻¹ qui représente les C-H,
- Une bande dans la région 2179-2200 cm⁻¹ caractéristique de la fonction CN.
- La présence d'une bande d'absorption dans la région 1600-1604 cm⁻¹ correspond aux liaisons C=C du cycle benzénique.

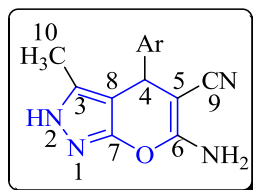
✓ Spectre RMN¹H

D'une manière générale, les pyranopyrazoles sont caractérisés en RMN ¹H par:

- Un signal sous forme d'un singulet, d'intégration 1H, résonnant entre (12.15 -11.88 ppm), correspond au proton de la fonction amine NH,
- Les protons aromatiques apparaissent dans la zone habituelle [6.6-8.0] ppm avec des intégrales et des multiplicités selon les substituants portés par le cycle.
- Un signal sous forme d'un singulet entre 6.9 et 6.3 ppm, correspond aux deux protons caractéristiques du groupement amine NH₂.
- Un signal résonnant entre 4.40 et 5.40 ppm, sous forme d'un singulet, d'intégration 1H, correspond au proton (C4-H).
- Les protons des groupements CH₃, sous forme de singulet, d'intégration 3H, apparaissent dans la zone caractéristique [1.66-1.92] ppm).

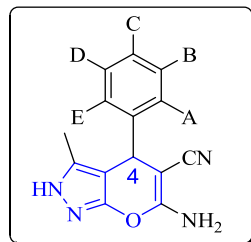
Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

✓ Spectre RMN¹³C



- Un pic résonne entre [156.0 -161.7 ppm] correspondant au carbone C-6.
- Les autres carbones aromatiques apparaissent entre 111.0 et 156.6 ppm,
- Les carbones quaternaires, C-3, C-5, C-7, C-8, résonnent respectivement dans les intervalles [134.5-149.0] ppm, [55.0-69.0] ppm, [149.0-155.0] ppm et [95.6 -98.0] ppm.
- Le carbone de la fonction nitrile résonne entre 118.1 et 121.0 ppm.
- Un pic du carbone C-4, caractéristique des pyranopyrazoles résonne vers 28.9.0 jusqu'à 36.3 ppm].
- Un pic situé dans l'intervalle [8.0 -10.0] ppm correspond aux groupements méthyles

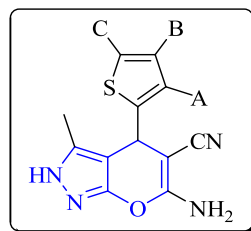
Tableau.III.17: Données de RMN ¹H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des pyranopyrazoles **8**.



Comp	NH	A	B	C	D	E	NH ₂	H-C4	CH ₃	
8a	12.02, s, 1H.	(A=B=C=D=E=H) 7.45–7.15, m, 5H.						6.74, s, 2H.	4.56,s, 1H.	1.79,s, 3H.
8b	12.00, s, 1H.	(B=D=H), 7.17, d, 2H, <i>J</i> = 7,2Hz		C = Cl	(A=E=H), 7.07, d, 2H <i>J</i> =7Hz.		6.38, s, 2H.	4.51,s, 1H.	1.77,s, 3H.	
8c	12.15, s, 1H	(B=D=H), 7.41, d, 2H, <i>J</i> =7 Hz.		C = Br	(A=E=H), 7.11, d, 2H <i>J</i> =7,1Hz		6.82, s, 2H.	4.57,s, 1H.	1.78,s, 3H,	
8d	12.00, s, 1H,	(A=E=H), 7.00, d, 2H, <i>J</i> =7 Hz.		C = OH, 9.21,s, 1H.	(B=D=H), 6.70, d, 2H, <i>J</i> =6,7 Hz.		6.65, s, 2H.	4.44, s, 1H.	1.79,s, 3H,	
8e	12.0, s, 1H,	(A=E=H), 7.03, d, 2H, <i>J</i> _o = 8.6 Hz		C = OCH ₃ 3.68,s, 3H,	(B=D=H), 6.70, d, 2H, <i>J</i> =8.6 Hz		6.60, s, 2H.	4.45, s, 1H	1.79 ,s, 3H	
8f	12.11, s, 1H	(A=E=H), 7.12, d, 2H, <i>J</i> = 7Hz		C = CH ₃ ,2.27,s, 3H,	(B=D=H), 7.05, d, 2H, <i>J</i> =7,1 Hz		6.89, s, 2H.	4.55, s, 1H	1.79 ,s, 3H	
8g	12.00, s, 1H	(B=D=H), 8.00, d, 2H, <i>J</i> = 8.6Hz		C = NO ₂	(A=E=H), 7.40, d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz,		6.60, s, 2H.	4.70, s, 1H	1.80,s, 3H	
8h	11.88, s, 1H	(A=E=H), 6.95, d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz		C = N(CH ₃) ₂ , 2.86,s, 6H	(B=D=H), 6.60, d, 2H, <i>J</i> =8.6Hz,		6.46, s, 2H	4.40, s, 1H	1.78,s, 3H	
8i	11.90, s, 1H	(B= OH) ,9.12 ,s, 1H,		(D=H) ,7.05,t, <i>J</i> _{ortho} =7.7Hz,	(A=C=E=H) , 6.60, m, 3H		6.70, s, 2H	4.40 , s,1H	1.82, s, 3H	
8j	12.02, s, 1H	(A=C=H), 8.0, m, 2H		B = NO ₂	(D=E=H) ,7.60 m, 2H		6.60, s, 2H	4.71, s, 1H	1.80, s, 3H	
8k	12.00 ,s, 1H	(D=H), 7.17 ,t, 1H, <i>J</i> =7.6Hz,		(B=C=E=H), 6.92 ,m, 3H	(A= OCH ₃), 3.80 , s, 3H,		6.72, s, 2H	5.00, s, 1H	1.80,s, 3H	
8l	12.00,s, 1H	A = NO ₂	(B=H),7.80 ,d, 1H, <i>J</i> =8Hz,	(D=H), 7.60, t, 1H, <i>J</i> =7.5Hz	(C=H), 7.40, t, 1H, <i>J</i> =7.6Hz,	(E=H), 7.30,d, 1H, <i>J</i> =8Hz,	6.90, s, 2H	5.10, s, 1H	1.80 ,s, 3H	
8n	12.10, s, 1H	A'=E'=H, 7.74,d, 2H, <i>J</i> =8Hz	B'=D'=H, 7.61 , t, 2H, <i>J</i> =8Hz	C' =H, 7.50, t, 2H, <i>J</i> =7.7Hz	B=D=H, 7.34, d, 2H, <i>J</i> =7Hz	A=E=H, 7.26, d, 2H, <i>J</i> =8Hz	6.85, s, 2H	4.63, s, 1H	1.84,s, 3H	

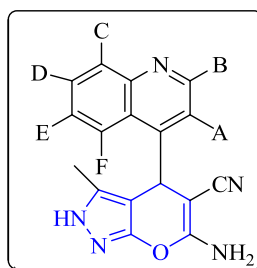
Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

2- thiénylcarboxaldéhyde



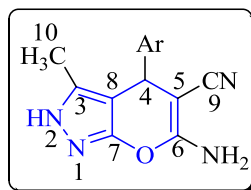
Comp	NH	A	B	C	NH ₂	H-C4	CH3
8m	12.13,s, 1H	(A=H), 7.31,d, 1H, J= 3.8Hz	(B=H) , 6.91,t, 1H, J=3.4Hz	(C=H),7.00 ,d, 1H, J = 3.3Hz,	6.88 ,s, 2H	4.89, s, 1H	1.92 ,s, 3H

Le noyau quinoléique



COMP	NH	A	B	C	D	E	F	NH ₂	H-C4	CH3
8o	12. 00,s, 1H	A=H ,7.30, d, 1H, J=4.4Hz	B=H ,8.86, d, 1H, J=4.5Hz	C=H ,8.10, d, 1H, J=8.3Hz	D=H ,7.73, t, 1H, J=7.3Hz	E=H , 7.60, t, 1H, J=7.4Hz	F=H, 8.22, d,1H, J=6.5Hz	6.35, s, 2H	5.40 ,s, 1H	1.66, s, 3H,

Tableau.III.18 : Données de RMN¹³C des pyranopyrazoles .



Comp	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	Ar	Sub. arom.
8a	142.2	34.8	55.8	159.3	153.2	95.9	119.1	8.1	133.9, 126.6, 125.8, 125.0,	-
8b	141.6	35.0	56.6	159.8	153.8	95.9	119.7	8.9	130.8, 134.8, 128.0, 127.2	-
8c	143.9	36.1	57.1	161.2	154.9	97.3	120.2	10.0	136.1, 131.6, 129.9, 121.0	-
8d	135.5	35.6	58.0	160.6	154.8	98.0	121.0	9.8	156.0, 134.6, 128.4, 115.1	-
8e	136.3	35.7	57.9	161.7	154.8	97.7	120.9	9.8	158.0, 135.6, 128.5, 113.6	OCH ₃ , 54.9
8f	135.8	35.9	57.4	160.8	154.8	97.8	119.4	9.9	141.6, 129.1, 127.4, 120.9	CH ₃ , 20.7
8g	134.5	35.0	55.1	159.8	150.3	94.9	119.1	8.5	145.1, 153.5, 127.3, 122.3	-
8h	133.5	35.5	69.4	158.4	149.0	97.9	118.7	9.7	154.0, 127.9, 120.3, 112.1	N(CH ₃) ₂ , 58.3
8i	135.5	36.3	57.5	161.0	154.8	97.5	118.1	9.8	157.4, 145.7, 129.1, 120.8, 114.2, 113.8	-
8j	134.8	35.1	55.7	156.0	146.8	95.2	119.3	8.7	153.7, 145.2, 132.9, 128.5, 120.9, 120.7	-
8k	135.0	28.9	56.4	161.5	155.0	97.7	120.7	9.5	156.2, 132.1, 128.6, 127.7, 120.9, 110.9	2OCH ₃ , 55.4
8l	137.8	31.1	56.2	161.1	149.0	96.3	120.1	9.5	154.9, 135.6, 133.1, 131.1, 127.8, 123.3	-
8m	149.66	31.5	57.5	160.6	154.3	97.4	120.6	9.7	135.9, 126.3, 124.7, 124.2,	-
8n	141.9	34.3	55.4	159.2	155.1	95.7	119.1	8.1	138.2, 136.9, 133.8, 127.1, 126.3, 125.5, 125.0, 124.8	-
8o	149.8	31.4	56.7	161.0	154.7	96.4	120.1	9.7	148.1, 136.0, 129.7, 128.8, 126.1, 126.0, 122.9, 121.0	-

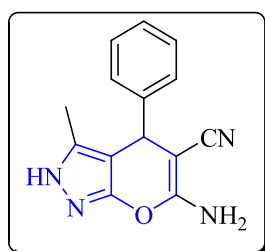
PARTIE EXPÉRIMENTALE

III.3.3. Procédure générale pour la préparation des amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles 8

Un mélange d'hydrazine hydraté (2 mmol), l'acétoacétate d'éthyle (2 mmol), dérivés des aldéhydes aromatiques (2 mmol) et le malononitrile (2 mmol) en présence de $[MePPh_3][Br]$ / $[OPPh_3][Br]$ (5 mol %) dans l'eau (5 ml) est chauffé à reflux (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Le solide formé est refroidi, versé sur l'eau glacée, filtré et purifié par recristallisation dans l'éthanol.

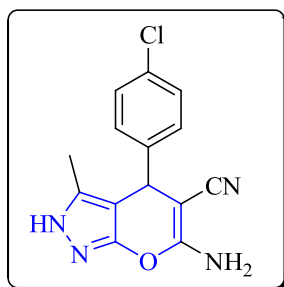
Tous les dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazole sont caractérisés par IR, RMN¹H et RMN¹³C.

6-Amino-3-méthyl-4-phényl-2,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile (8a)



Pf.: 245–246 °C; V_{max} (KBr): 3309, 3170 (NH₂), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1610, 1604 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.02 (s, 1H, NH), 7.45–7.15 (m, 5H, Harom), 6.74 (s, 2H, NH₂), 4.56 (s, 1H, C4-H), 1.79 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.3, 153.2, 142.2, 133.9, 126.6, 125.8, 125.0, 119.1, 95.9, 55.8, 34.8, 8.10.

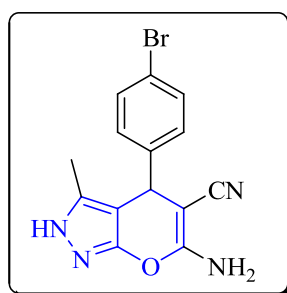
6-Amino-4-(4-chlorophényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8b)



Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la synthèse des pyranopyrazoles

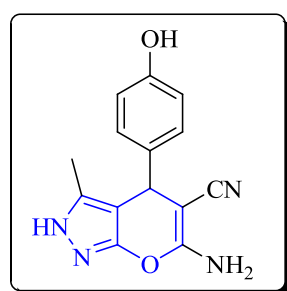
Pf.: 239–240 °C; V_{\max} (KBr): 3367, 3174 (NH₂), 2187 (CN), 1653 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.0 (s, 1H, NH), 7.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 7.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 6.38 (s, 2H, NH₂), 4.51 (s, 1H, C4-H), 1.77 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 159.8, 153.8, 141.6, 134.8, 130.8, 128.0, 127.2, 119.7, 95.9, 56.6, 35.0, 8.9.

6-Amino-4-(4-bromophényl)-3-méthyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitrile (8c)



Pf.: 248-249 °C; V_{\max} (KBr): 3394, 3182 (NH₂), 2187 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.15 (s, 1H, NH), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 7.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 6.82 (s, 2H, NH₂), 4.57 (s, 1H, C4-H), 1.78 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.2, 154.9, 143.9, 136.1, 131.6, 129.9, 121.0, 120.2, 97.3, 57.1, 36.1, 10.0.

6-Amino-4-(4-hydroxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8d)

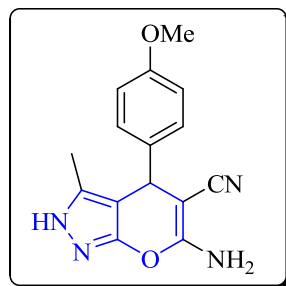


Pf.: 229-230 °C; V_{\max} (KBr): 3300, 3130 (NH₂), 2179 (CN), 1650 (C=N), 1596 (Ar) cm⁻¹; RMN ¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.0 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, OH), 7.0 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 6.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 2H, Harom), 6.65 (s, 2H, NH₂), 4.44 (s, 1H, C4-H), 1.79 (s, 3H, CH₃).

Chapitre III Étude comparative de deux liquides ioniques utilisés comme catalyseurs dans la
synthèse des pyranopyrazoles

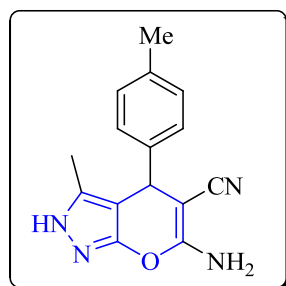
CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.6, 154.8, 135.5, 156.0, 134.6, 128.4, 115.1, 121.0, 98.0, 58.0, 35.6, 9.8.

6-Amino-4-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile (8e)



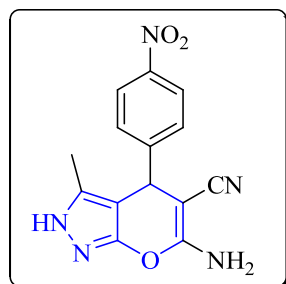
Pf.: 225-226 °C; V_{max} (KBr): 3360 (NH₂), 2191 (CN), 1640 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.0 (s, 1H, NH), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 6.60 (s, 2H, NH₂), 4.45 (s, 1H, C4-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 161.7, 154.8, 136.3, 158.0, 135.6, 128.5, 113.6, 120.9, 97.7, 57.9, 54.9, 35.7, 9.8.

6-Amino-4-(4-méthylphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8f)



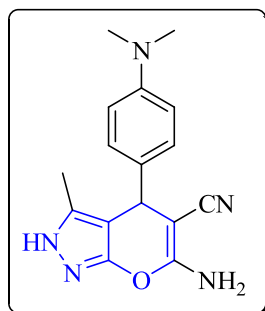
Pf.: 219-220 °C; V_{max} (KBr): 3400, 3047 (NH₂), 2191 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 12.11 (s, 1H, NH), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Harom), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Harom), 6.89 (s, 2H, NH₂), 4.55 (s, 1H, C4-H), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ: 160.8, 154.8, 135.8, 141.6, 129.1, 127.4, 120.9, 119.4, 97.8, 57.4, 35.9, 20.7, 9.9.

**6-amino-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile
(8g)**



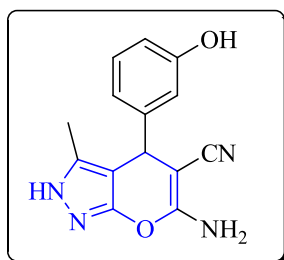
Pf.: 249-250 °C; V_{\max} (KBr): 3475, 3186 (NH₂), 2190 (CN), 1651 (C=N), 1601 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.00 (s, 1H, NH), 8.0 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 7.4 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 6.6 (s, 2H, NH₂), 4.70 (s, 1H, C4-H), 1.8 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.8, 153.5, 150.3, 145.1, 134.5, 127.3, 122.3, 119.1, 94.9, 55.1, 35.0, 8.5.

6-Amino-4-(4-(diméthylamino) phényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8h)



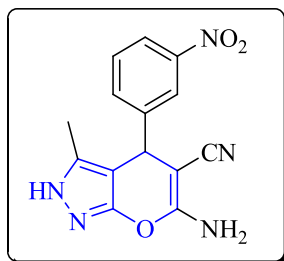
Pf.: 190-191 °C; V_{\max} (KBr): 3390 (NH₂), 2200 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.88 (s, 1H, NH), 6.95 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 6.60 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Harom), 6.46 (s, 2H, NH₂), 4.4 (s, 1H, C4-H), 2.86 (s, 6H, 2CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 158.4, 154.0, 149.0, 133.5, 127.9, 120.3, 112.1, 118.7, 97.9, 69.4, 58.3, 35.5, 9.7.

6-Amino-4-(3-hydroxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8i)



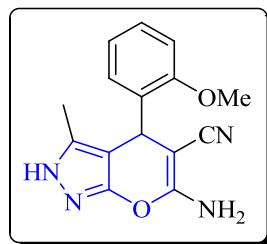
Pf.: 248-249 °C; V_{\max} (KBr): 3363, 3166 (NH₂), 2179 (CN), 1647 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹;
RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 11.91 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, OH), 7.05 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Harom), 6.70 (s, 2H, NH₂), 6.60 (m, 3H, Harom), 4.40 (s, 1H, C4-H), 1.82 (s, 3H, CH₃);
RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.0, 157.4, 154.8, 145.7, 135.5, 129.1, 120.8, 114.2, 113.8, 118.1, 97.5, 57.5, 36.3, 9.8.

6-Amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8j)



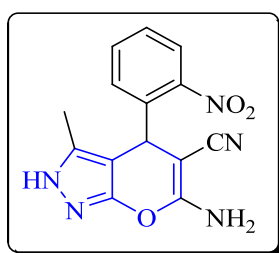
Pf.: 229-230 °C; V_{\max} (KBr): 3489, 3191 (NH₂), 2193 (CN), 1648 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹;
RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.02 (s, 1H, NH), 8.00 (m, 2H, Harom), 7.60 (m, 2H, Harom), 6.60 (s, 2H, NH₂), 4.71 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.0, 153.7, 146.8, 145.2, 134.8, 132.9, 128.5, 120.9, 120.7, 119.3, 95.2, 55.7, 35.1, 8.7.

6-Amino-4-(2-méthoxyphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8k)



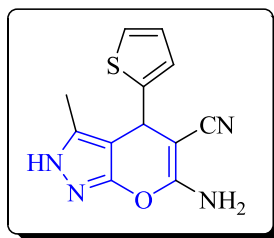
Pf.: 253-254 °C; V_{\max} (KBr): 3336 (NH₂), 2191 (CN), 1654 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.00 (s, 1H, NH), 7.17 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Harom), 6.92 (m, 3H, Harom), 6.72 (s, 2H, NH₂), 5.0 (s, 1H, C4-H), 3.8 (s, 3H, OCH₃), 1.8 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.5, 156.2, 155.0, 135.0, 132.1, 128.6, 127.7, 120.9, 110.9, 120.7, 97.7, 56.4, 55.4, 28.9, 9.5.

6-Amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8l)



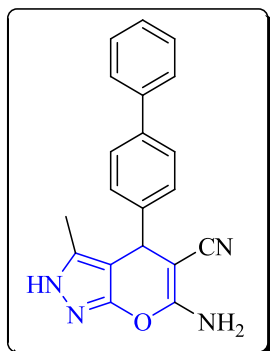
Pf.: 246-247 °C; V_{\max} (KBr): 3477, 3170 (NH₂), 2188 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.00 (s, 1H, NH), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 7.60 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Harom), 7.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, Harom), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, Harom), 6.90 (s, 2H, NH₂), 5.10 (s, 1H, C4-H), 1.80 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.1, 154.9, 149.0, 137.9, 135.6, 133.0, 131.1, 127.8, 123.3, 120.1, 96.3, 56.2, 31.1, 9.5.

**6-Amino-3-méthyl-4-(thiophen-2-yl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile
(8m)**



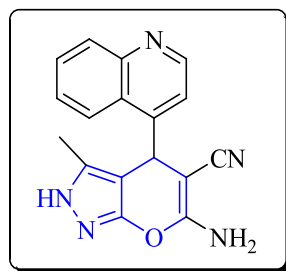
Pf.: 226-228°C; V_{\max} (KBr): 3355 (NH₂), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1604 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.13 (s, 1H, NH), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, Harom) 7.0 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, Harom), 6.91 (t, $J = 3.4$ Hz, 1H, Harom), 6.88 (s, 2H, NH₂), 4.89 (s, 1H, C 4-H), 1.92 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 160.6, 154.3, 149.6, 135.9, 126.3, 124.7, 124.2, 120.6, 97.4, 57.5, 31.5, 9.7.

6-Amino-4-(biphényl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (8n)



Pf.: 205-210 °C; V_{\max} (KBr): 3425 (NH₂), 3000 (CH), 2191 (CN), 1635 (C=N), 1604 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.1 (s, 1H, NH), 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.61 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 7.50 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, Harom), 7.34 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, Harom), 7.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Harom), 6.85 (s, 2H, NH₂), 4.63 (s, 1H, C4-H), 1.84 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 159.2, 155.1, 141.9, 138.2, 136.9, 133.8, 127.1, 126.3, 125.5, 125.0, 124.8, 119.1, 95.7, 55.4, 34.3, 8.1.

6-Amino-4-(quinol-4-carboxaldehyde)-3-méthyl-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazole-5-carbonitrile (8o)



Pf.: 205-210 °C; V_{\max} (KBr): 3355 (NH₂), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1604 (Ar) cm⁻¹; RMN¹H (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.00 (s, 1H, NH), 8.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, Harom), 8.22 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, Harom), 8.1 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H, Harom), 7.73 (td, $J = 7.3$ Hz, 1H, Harom), 7.6 (td, $J = 7.4$ Hz, 1H, Harom), 7.3 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H, Harom), 6.35 (s, 2H, NH₂), 5.4 (s, 1H, C4-H), 1.66 (s, 3H, CH₃); RMN¹³C (250 MHz, DMSO-d₆) δ : 161.0, 154.7, 149.8, 148.1, 136.0, 129.7, 128.8, 126.1, 126.0, 122.9, 121.0, 120.1, 96.4, 56.7, 31.4, 9.7.

Conclusion

Dans cette partie du troisième chapitre, nous avons donné un bref aperçu sur liquides ioniques et leurs utilisations dans les réactions à composants multiples qui occupent une place appréciable dans la synthèse.

Cette partie a fait l'objet de:

Deux publications:

1. "An Efficient Organocatalyst for Environmentally Benign Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium" dans un journal international: Letters in organic chemistry.
2. "Multicomponent Reaction, Ionic Liquid and Aqua Mediated: A Perfect Synergy for Eco-compatible Heterocyclic Synthesis" dans un journal international: Chem Sci Trans

Deux communications

- Synthèse des dérivés de dihydropyrano [2,3-c]-pyrazoles via la réaction à quatre composants catalysée par MTPPBr (nationale, Constantine)
- Nouvelles procédures dans la synthèse des pyranopyrazoles par RMCs (OTPPBr). (Internationale, Tunisie Tabarka)

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

La chimie des hétérocycles a connu un essor considérable grâce à l'utilité de ses produits dans les différents domaines de notre quotidien, dont le plus remarquable et le domaine pharmacologique où 70% de l'arsenal des médicaments est de structures hétérocycliques et plus particulièrement azotés. Par conséquent, presque deux tiers des études chimiques publiées traitent d'une façon ou d'une autre des systèmes hétérocycliques.

De nos jours l'élaboration de nouvelles voies prennent en considération aussi bien l'aspect performant économique qu'écologique. C'est dans ce contexte que la synthèse asymétrique, à travers l'organocatalyse vis-à-vis des réactions "one-pot" a fait son apparition comme nouvel outil de synthèse éco-compatible. C'est dans ce cadre global que s'est inscrit l'essentiel de mon travail de thèse, avec comme cible principale le développement de nouvelles méthodes de synthèse de dérivés pyrazolopyranopyrimidinones/diones, pyranopyrazoles et des composés contenant le motif oxindole en utilisant des réactions à composants multiples dans des solvants non polluants comme l'eau et des catalyseurs propres comme les molécules organiques et les liquides ioniques.

Dans le premier chapitre, nous avons évoqué une étude bibliographique qui a décrit:

- Dans la première partie une étude de la synthèse des dérivés hétérocycliques à travers les réactions à composants multiples pour faire ressortir l'importance de la catalyse.
- Dans la deuxième partie nous avons étudié l'impacte de la catalyse d'une façon générale sur l'aspect qualitatif et quantitatif de la réaction à composants multiples afin d'orienter notre choix quant à la catalyse organique
- Dans la troisième partie, nous avons développé une étude sur la catalyse organique vis-à-vis de la réaction à composants multiples, afin de déterminer le type de catalyseurs, pour nos réactions.

-

Dans le deuxième chapitre:

- La première partie était consacrée à l'étude de nouvelles voies catalytiques organiques avec la **DMAP** et la **L-proline** (dans l'espoir de voir une induction asymétrique avec la L-proline), pour préparer toute une bibliothèque bien fournie en **pyrazolopyranopyrimidindiones** suivie de la synthèse d'une autre

série riche en produits **pyrazolopyranopyrimidinones** en utilisant une base de Lewis le **DABCO** comme organocatalyseur.

- La deuxième partie a porté sur l'utilisation de la **Cinchonine** comme catalyseur pour préparer une série bien riche en produits des **pyranopyrazoles** dans l'espoir aussi d'avoir une catalyse asymétrique.

Dans le troisième chapitre:

- La première partie a concerné l'usage d'un liquide ionique pour la préparation des composés comportant un motif **oxindole**. Préalablement à l'exposé des résultats obtenus dans ce travail, nous avons décrit une étude bibliographique sur les liquides ioniques.
- Dans la deuxième partie, nous avons préparé une bibliothèque des **pyranopyrazoles** en présence de deux liquides ioniques: le **MTPPBr** et **OTPPBr** suivie d'un commentaire sur les résultats obtenus.

Ce travail a fait l'objet de:

Deux publications:

1. "An Efficient Organocatalyst for Environmentally Benign Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium" dans un journal international: *Letters in organic chemistry*.
2. "Multicomponent Reaction, Ionic Liquid and Aqua Mediated: A Perfect Synergy for Eco-compatible Heterocyclic Synthesis" dans un journal international: *Chem Sci Trans*

Trois communications:

1. Synthèse des dérivés de dihydropyrano [2,3-c]-pyrazoles via la réaction à quatre composants catalysée par MTPPBr (nationale, **Constantine**)
 2. Nouvelles procédures dans la synthèse des pyranopyrazoles par RMCs (**OTPPBr**). (Internationale, Tunisie Tabarka)
- Trois
3. Développement d'un nouveau organocatalyseur pour la synthèse des dérivés pyrazolopyranopyrimidines par RMCs (Internationale, Hammamet, **Tunisie**)

Bibliographie

- 1) B. J. Barst; D. D Langleben; D.Badesch; A. Frost; E Clintown Lawrence; S. Shapiro, R. Naeije; N. Galie, *J Am Coll Cardiol* .**2006**, 47, 2049.
- 2) J.O. Ebbert ; J.R. Hughes; R.J. West; S.I.Rennard; C.Russ; T.D.McRae; J.Treadow; Ch-RayYu; M.P.Dutro; P.W.Park,*JAMA*.**2015**, 313,7,687
- 3) J.K Ghali;J.O Farah;S.Daifallah;H.A Zabalawi;H.D Zmily , *Drug Des Devel Ther*. **2009**, 3, 253.
- 4) Antonio GAROFALO, Conception, synthèse et évaluation pharmacologique de nouveaux dérivés quinazoliques à activité anticancéreuse potentielle, Spécialité : Sciences du Médicament , Université Lille Nord de France - Lille 2 Droit et Santé , Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol, **2009**
- 5) R. Willstätter, *Annalen*, **1903**, 317, 204.
- 6) (a) J.Zhu; H.Bienaymé , *Wiley-VCH, Multicomponent Reactions*. **2005**. (b) A. I. Scott, *Synlett*.**1994**, 346, 870.
- 7) I. He, Y. Bo, D. altom, E.J. Corey, *J. Am. Chem. Soc*. **1999**, 121, 6771.
- 8) (a) P. A. Wender, *Chem. Rev*. **1996**, 96, 1-2; (b) A.Dömling; I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed*.**2000**, 39, 3168.
- 9) Y. Coquerel; T. Boddaert; M.Presset; D.Mailhol; J. Rodriguez, *Ideas in Chemistry and Molecular Sciences: Advances in Synthetic Chemistry*.Chap. 9,187. B.Pignataro, *Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany*, **2010**. et references citées dedans.
- 10) (a) L. Tietze, *Chem. Rev*. **1996**, 96, 115; (b) Domino reactions in organic synthesis, L.F.Tietze; G.Brasche; K.Gericke; *Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, Germany*, **2006**;(c) A.Grossmann; D.Enders, *Angew. Chem. Int. Ed*. **2012**, 51, 314; (d) J. Rodriguez, *Synlett*. **1999**, 5, 505; (e)Y. Coquerel; M.-H. Filippini; D. Bensa; J. Rodriguez, *Eur. J. Chem*.**2008**, 14, 3078; (f) M. Presset; Y. Coquerel; J. Rodriguez, *Org. Lett*. **2009**, 11, 5706; (g) J. -C. Castillo; M. Presset; R. Abonia; Y. Coquerel; J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem*. **2012**, 2338.
- 11) R. J. Robinson, *J.Chem. Soc*. **1917**, 111, 762.
- 12) L. F. Tietze; A. Modi, *Med.Res.Rev*. **2000**, 304.
- 13) (a) J. Zhu; Bienaymé, H., Eds.; Wiley-VCH : Weinheim, Germany, *Multicomponent reactions*, **2005** ; (b) C. Simon; T. Constantieux; J. Rodriguez, *Eur. J. Org. Chem*.**2004**, 24, 4947; (c) C. Allais; T. Constantieux; J.Rodriguez, *Eur. J. Chem*. **2009**, 15, 12945.
- 14) A. Strecker, *Justus Liebigs Ann. Chem*. **1850**, 75, 27.

- 15) F. Shi; M. R. Smith; R. E. Maleczka, *Org. Lett.* **2006**, 8, 1411.
- 16) (a) J. Clark, *Green Chemistry*. **1999**, 1; (b) P. T. Anastas; M. M. Kirchhoff, *Acc. Chem. Res.* **2002**, 35, 686.
- 17) (a) M. Colombo; I. Peretto, *Drug Discov. Today* . **2008**, 13, 677; (b) E. Ruijter; R. Scheffelaar; R. V. A. Orru, *Angew.Chem.Int.Ed.* **2011**, 50, 6234. c) C. Vaxelaire; P. Winter; M. Christmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3605.
- 18) (a) K. C. Nicolaou; J. S. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 299; (b) B. B. Touré; D. Hall, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 4439.
- 19) (a) J. D. Zhang; G. Rivers; Y. Y. Zhu; A. Jacobsen; J. Peyers; G. Grundstrom; P. Burch; S. Hussein; A. Marolewski; W. Herlihy, *Rusche, J. Bioorg.Med.Chem.* **2001**, 9, 825. (b) Akritopoulou-Zanze; I. Curr. Opin. *Chem. Biol.* **2008**, 12, 324.
- 20) (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Ges.* **1890**, 23, 1474.
- 21) D. J. Triggle, *chemtech.* **1990**, 20, 58.
- 22) O. I. El-Sabbagh, M.A. Shabaan, H.H. Kadry, E.Saad Al-Din, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 9, 519.
- 23) T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1996**, 3, 96.
- 24) S. Hatakeyama; N. Ochi; H. Numata; S. Takano, *J.Chem. Soc. Chem. Commun* . **1988**, 1202.
- 25) H. Debus, *J. Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 107, 199.
- 26) B. Radziszewski, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1882**, 15, 1499.
- 27) (a) B. Radziszewski, , *Ber.* **1882**, 15, 1493. (b) R.D. Crouch ; J.L. Howard; J.L. Zile; K.H. Barker, *J. Chem. Educ.* **2006**, 83, 1658.
- 28) R.D. Larsen, et al. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6391.
- 29) S.C. Shilcrat; M.K. Mokhallalati; J.M.D. Fortunak; L.N. Pridgen, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 8449.
- 30) (a) M.A. Babizhayev, *Life Sciences.* **2006**, 78, 2343. (b) Y. Soujanya; G.N. Sastry, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 2109.
- 31) (a) J. Heeres; L.J.J. Backx; J.H. Mostmans; J.V. J Cutsem, *Med. Chem.* **1979**, 22, 1003. (b) V. Strippoli; A. Piacentini; F.D. D'Auria; N. Simonetti, *Infection.* **1997**, 25, 303.
- 32) (a) P. Biginelli, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 2962; (b) P. Biginelli, *Ber, Dtsch. Ges.* **1893**, 26, 447; (c) P. Biginelli, *Gazz.Chim.Ital.* **1893**, 23, 360; (d) Biginelli Reaction *Ber.* **1891**, 24, 1317; (e) P. Biginelli, *Gazz.Chim.Ital.* **1889**, 19, 212.
- 33) C. O. Kappe, A. Stadler, *Org. React.* **2004**, 63, 6937.

- 34) T. U. Mayer; T. M. Kapoor; S. J. Haggarty; R. W. King; S. L. Schreiber; T.J. Mitchison, *Science*. **1999**, 286, 971.
- 35) (a) K. S. Atwal; B. N. Swanson; S. E. Unger; D. M. Floyd; S. Moreland; A. Hedberg; B. C. O'Reilly, *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806.(b) G. C. Rovnyak; K. S. Atwal; A. Hedberg; S. D. Kimball; S. Moreland; J. Z. Gougoutas; B. C. O'Reilly; J. Schwartz; M.F. Malley, *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254. (c) G. J. Grover; S.Dzwonczyk; D. M. McMullen; D. E.Normandin; C. S. Parham; P. G. Sleph; S.Moreland, *J. Cardiovasc. Pharm.* **1995**, 26,289.
- 36) K. Deres; C. H. Schroeder; A. Paessens; S. Goldmann; H. J. Hacker; O. Weber; T. Kraemer; U. Niewoehner; U. Pleiss; J. Stoltefuss; E. Graef; D. Koletzki; R. N. A.Masantschek ; A. Reimann; R. Jaeger; R. Gro; B. Beckermann; K.-H. Schlemmer; D. Haebich; H. Ruebsamen-Waigmann, *Science*, **2003**, 299, 893.
- 37) H. I. El-Subbagh; S. M. Abu-Zaid; M. A. Mahran;F. A. Badria; A. M. Al-Obaid, *J.Med.Chem.* **2000**, 43, 2915.
- 38) (a) J. M. Blacquiere; O. Sicora; C. M. Vogels; M. Čuperlović-Culf; A. Decken; R. J.Ouellette ; S. A. Westcott, *Can. J. Chem.* **2005**, 83, 2052; (b) C. M. Wright,; R. J. Chovatiya; N. E. Jameson; D. M. Turner; G. Zhu; S. Werner; D. M. Huryn; J. M. Pipas; B. W. Day; P. Wipfb; J. L. Brodsky, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3291.
- 39) (a) D. Nagarathnam; S. W. Miao; B. Lagu; G. Chiu; J. Fang; T. G. M. Dhar; J. Zhang; S. Tyagarajan; M. R. Marzabadi; F. Q. Zhang; W. C. Wong; W, Y. Sun; D. Tian; J.M. Wetzel; C. Forray; R. S. L. Chang; T. P. Broten; R. W. Ransom; T. W. Schorn; T. B. Chen; S. O'Malley; P. Kling; K. Schneck; R. Benedesky; C. M. Harrell; K.P. Vyas; C. Gluchowski, *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 4764 . (b) J. C. Barrow; P. G. Nantermet; H. G. Selnick; k. L. Glass; K. E. Rittle; K. F. Gilbert; T. G. Steele; C. F. Homnick; R. M. Freidinger; R. W. Ransom; P. Kling; D. Reiss; T. P. Broten; T. W. Schorn; R. S. L.Chang; S. S. O'Malley; T. V. Olah; J. D. Ellis; A. Barrish; K. Kassahun; P. Leppert; D. Nagarathnam; C. Forray, *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 2703.
- 40) B. Borowsky; MM. Durkin; K. oqozalek; MR. Marzabadi; J. Deleon; B. Laqu; R. Heurich; H. Lichtblau; Z. Shaposhnik; I. Dniewska; TP. Blackburn; TA. Brancheck; C. Gerald; PJ. Vaysse; C. Forray. *Nature Med.* **2002** , 8, 825.
- 41) M.W. Schwartz; R.W. Gelling, *Nature Med.***2002**, 8, 779.
- 42) M. M. Heravi; F. Derikvand; M. Haghighi; Kh. Bakhtiari, *Lett.Org.Chem.***2006**, 3, 297.
- 43) N.M. Sabry; H.N. Mohamed; E.S. Khattabe; S . Motlaq; A.M. El-Agrody, *European Journal of MedicinaChemistry.* **2011** , 46, 765.

- 44) (a) W. O. Foye, *Principidi Chimica Farmaceutica Piccin* ; Padova; Italy . **1991**, 4, 416; (b) L. L. Andreni; E. E Lap, *Ball.Chim.Farm* . **1990**, 1999, 583; (c) Y. L. Zhang; B. Z. Chen; K. Q. Zhang; M. L. Xu; X. H. Lei; X. Yao; B. Due, *Chem. Abstract*. **1982** , 96, 135, (d) L. Bonsibrone; G. Loy; D. Secci; A. Calignano, *Eur.J. of Med. Chem.* **1993**, 28,517; (e) E. C. Witte; P. Neubert; A. Roesch; D. E. Ger, *Chem Abstract*. **1986**, 104, 224.
- 45) (a) S. Chandrasekhar; A. K. Harvey; C. P. Dell; S. J. Ambler; C. W. Smith, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 273, 1519.
- 46) (a) D. Arnesto; W.M. Horspool; D. Martin; A. Ramos; C. Seaone, *J. Org Chem.* **1989**, 54, 1202; (b) C. S. Konkoy; D. B. Fick; S.X. Cai; N.C. Lan; J. F. W. Keana, *PCT Int. Appl.* **2000**, WO 0075123.
- 47) M. L. Lopez-Rodriguez; M. L. Rosado; B. Benhamu; M. J. Morcillo; A. M. Sanz; L. Orensanz; M. E. Beneitez; J. A. Fuentes; J. Manzanares, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 4439.
- 48) O. Payen; S. Top; A. Vessières; E. Brulé; M. A. Plamont; M. McGlinchey; H. Müller-Bunz; G. Jaouen, *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1791.
- 49) K.; Liang J.; Wu R.; Worley R. L.; Lee J.; Broughton R. M.; Huang T. S. *Biomaterial*, 2006, 27, 4825.
- 50) E. Ware; *Chem . Rev.* **1950**, 46, 403.
- 51) K. Last- Barney; W. Davidson; M. Cardozo; L. Frye; C. A. Grygon; J.L. Hopkins; D. D. Jeanfavre; S. Pav; J .M.Stevenson ; L . Tong; R. Zindell; T. A. Kelly, *J. Am. Chem . Soc.* **2001**, 12, 5643.
- 52) X. Zhang; G. P. Allan; T. Sbriscia ; O . Linton; S. G. Lundeen; Z. Sui, *Bioog . Med .Chem.Lett* .**2006** , 16 , 5763.
- 53) Y. Oikawa; H. Hirasawa; O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.***1978**, 20, 1759.
- 54) Y. Oikawa; H. Hirasawa; O. Yonemitsu, *Tetrahedron Lett.***1982**, 30, 7437.
- 55) A. S. Bailey; J. H. Ellis; J. M. Peach; M. L. Pearman, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.***1983**, 1, 2425.
- 56) R. J. Sundberg, *The Chemistry of Indoles*; Academic: New York, NY, **1996**.
- 57) H.P.Olesen ; A.Kanstrup, Den. Pat. **1997**, 97,05, 137, *Chem. Abstr.*, 126, **1997**, 21050.
- 58) K.D. Hesse, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 741, 117-123.
- 59) H.R. Memarian; M. Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.* **2011**, 58, 522.
- 60) G. Bartoli; K. Babbiuch; M. Bosco; A. Carlone; P. Galzerano; P. Melchiorre; L. Sambri; *Synlett*,**2007**, 2897.
- 61) S. Ko; M. N. V. Sastry; C. Lin; C. F.Yao, *Tetrahedron Letters*, **2005**, 46, 5771.

- 62) (a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**,23, 360; (b) Biginelli reaction [Ber. **1891**, 24, 1317]; (c) P. Biginelli, *Gazz. chim. ital.* **1889**, 19, 212.
- 63) S. L. Jain; J.K. Joseph; S. Singhal; B. Sain, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 268, 134.
- 64) R. Tayebbe; M.M. Amini; M. Ghadangahi; M. Armaghan, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2013**, 366, 266
- 65) J. T. Starcevich ; T. J. Laughlin; R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 983.
- 66) M. Cavicchioli ; E. Sixdenier ; A. Derrey ; D. Bouyssi ; G. Balme, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1763.
- 67) (a) N. E. Leadbreter; M. Marco, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 3217. (b) C. E. Song; S-G. Lee, *Chem. Rev.* 2002, 102, 3495. (c) N. End; K-U. Schöning; *Top. Curr.Chem*, **2004**, 242, 241. (d) A. Corma; H. Garcia; *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391. (e) P. Barbaro, F. Liguori, *Chem. Rev.* **2009**, 109, 515.
- 68) (a) Chemistry Explained, Chemistry Encyclopedia, (b)Types of Catalys is from a website provided by Jim Clarke, retired Head of Chemistry and then Head
- 69) J.-L. Wang; B.-K.Liu; C. Yin; Q. Wu; W.-F. Lin, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2689.
- 70) B.N.Borse; V.S.Borude; S.R. Shukla, *Current. Chem. Lett.* **2012**, 1, 59.
- 71) P. I. Dalko; L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5138.
- 72) D.A.Liberto; S.P. Silva; A. Fatima; S.A. Fernandes; *Tetrahedron.* **2013**, 69, 8245.
- 73) N.N. Karade; V.H. Budhewar; S.V. Shinde; W.N. Jadhav; *Lett. Org. Chem.* **2007**, 4, 16.
- 74) N.M.H. Elnagdi; N.S. Al-Hokbany, *J. Mole.* **2012**, 17, 4300.
- 75) D. Tahmassebi; J.A. Brison; S.I. Binz, *Synth. Commu.***2011**, 41, 2701.
- 76) Green Chemistry, <http://www.organic-chemistry.org/topics/green-chemistry.shtm>
- 77) D. W. C. MacMillan, *Nature.* **2008**, 455, 304.
- 78) P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, S.K. Patel, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**,188,561–572.
- 79) P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, and S.K. Patel *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 561–572.
- 80) M. zaki, E. M. Morsy, F. M. Abdel-Motti, F. M. E. Ab-del-Megeid, *Heterocycl.Commun.***2004**, 10, 97-102.
- 81) Heravi ; F.Mousavizadeh ; N.Ghobadi ;M Tajbakhsh, *Tetrahedron Letters.***2014**, 55,1226.
- 82) S.Dastkhoon ; Z. Tavakoli ; S. Khodabakhshi ; M. Baghernejad ; M. K. Abbasabadi , *New J. Chem.***2015**, 10,1039.
- 83) X-T. Li; Ai-D.Zhao ; Li-P.Mo ; Z-H. Zhang, *RSC Adv.***2014**, 4, 51580.

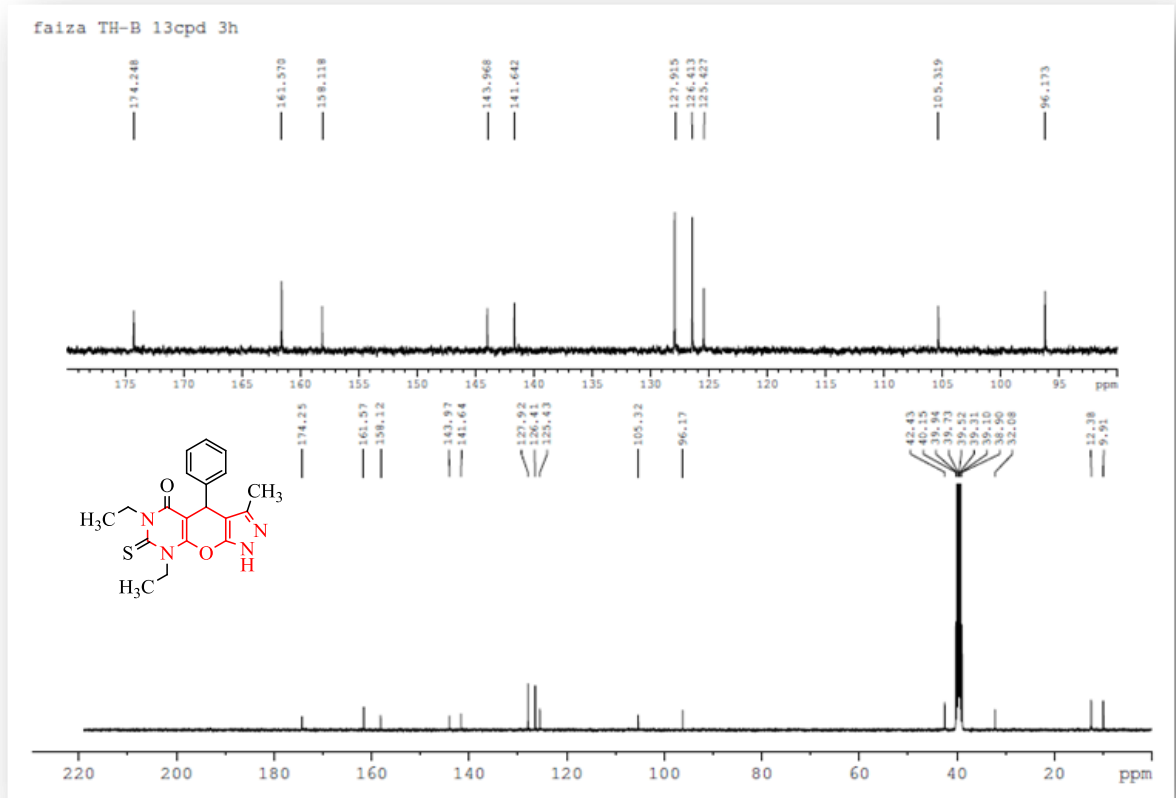
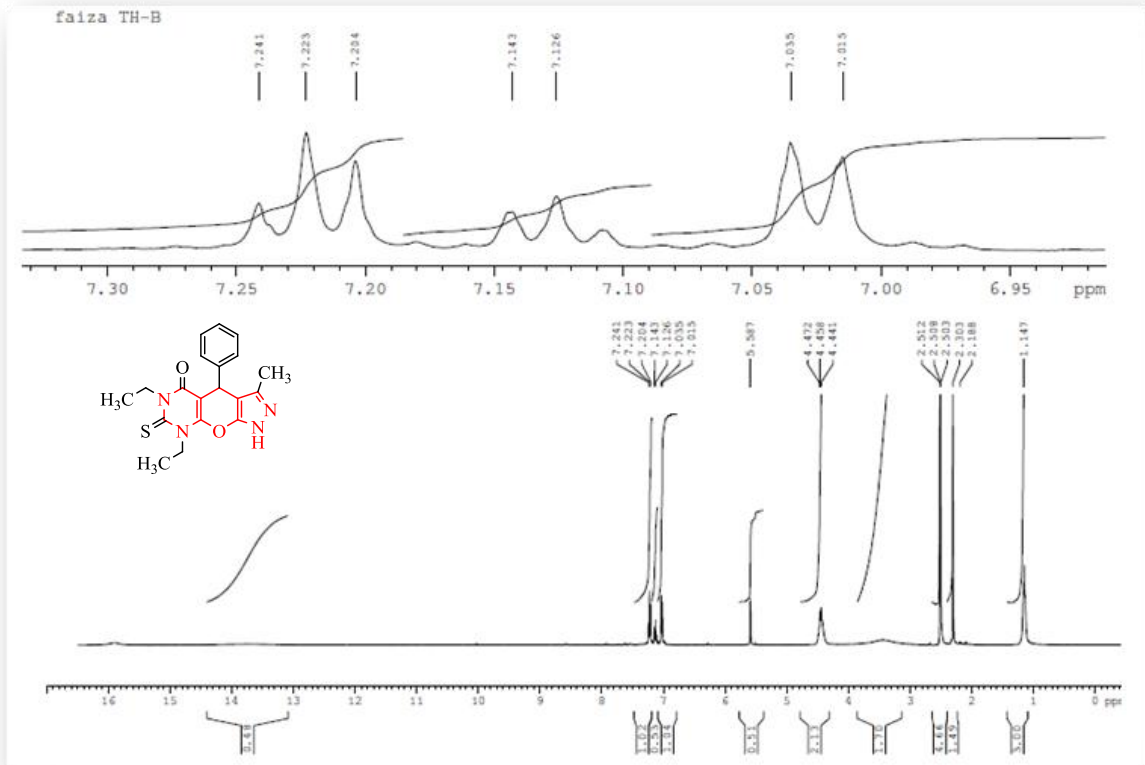
- 84) P.T. Mistry, N.R. Kamdar, D.D. Haveliwala, and S.K. Patel *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **2013**, 188, 561–572.
- 85) A. K. El-D.El-Ansary; A.T.Taher; A.A.El-H.El-Rahmany; S.El Awdan, *J Am Sci* .**2014**, 10, 284.
- 86) S. Bahmanyar, K.N. Houk, *Org.Lett.*,**2003**, 5, 1249.
- 87) D.Das. R.Banerjee. A.Mitra. *J. Chem. Pharm. Res*, **2014**, 6, 108-116
- 88) AH. Mandour, ER El-Sawy, SM Ebaid, *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15-30.
- 89) L.J. Huang, M.J. Hour, C.M. Teng, S.C. Kuo. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*. **1992**, 40 (9), 2547-51.
- 90) N. Foloppe, L.M. Fisher, R. Howes, A. Potter; A.G Robertson, A.E Surgenor, *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792–4802.
- 91) X.H. Yang, P.H. Zhang, Z.M. Wang, F Jing, Y.H. Zhou, L.H. Hu, *Ind. Crops Prods.*, **2014**, 52, 413-419.
- 92) H. Adibi, L. Hosseinzadeh, S. Farhadi, F. Ahmadi, *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116-124.
- 93) M. B. Madhusudana Reddy, V. P. Jayashankara, M. A. Pasha, *Synthetic Communications*, **2010**, 40, 2930-2934,
- 94) H. Mecadon, Md. R. Rohman, I. Kharbangar. *Tetrahedron Lett*, **2011**, 52, 3228–3231.
- 95) M. Noha, E. Hilmy, S. Al-H. Noura, *Molecules*, **2012**, 17, 4300-4312.
- 96) A. Siddek, A.Nizama, M.A. Pashaa, *Spectrochimica Acta PartA*, **2011**, 81, 431.
- 97) K. Ablajan, Z. Maimaiti, *Synthetic Communications*, **2012**, 42, 1959.
- 98) R-Y. Guo, Z -M. An, Li-P. Mo, S -T.Yang, H -X .Liu, S -X .Wang, Z -H. Zhang, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9931-9938.
- 99) Amit S. Waghmare, Shivaji S. Pandit, *Journal of Saudi Chemical Society* (2015) (article in press)
- 100) L. K. Katariya.; G.J. Kharadi, *IJPRS*, **2014**,3, 1-2
- 101) J-f.Liu; J.A.Jonsson, G-B.Jiang, *Application of ionic liquids in analytical chemistry,Trends in Analytical chemistry*, 24, **2005**, 1.
- 102) A. Balducci, F. Soavi, and M. Mastragostino, *Applied Physics A* .**2006**, 82, 627.
- 103) A. Balducci; F. Soavi; and M. Mastragostino, *Applied Physics A*. **2006**,82, 627.
- 104) T. Biedron; and P. Kubisa, *Polymer International*.**2003**, 52, 1584.
- 105) S. C. Hubbard; P. B. Jones, *Tetrahedron*.**2005**, 61, 7425.

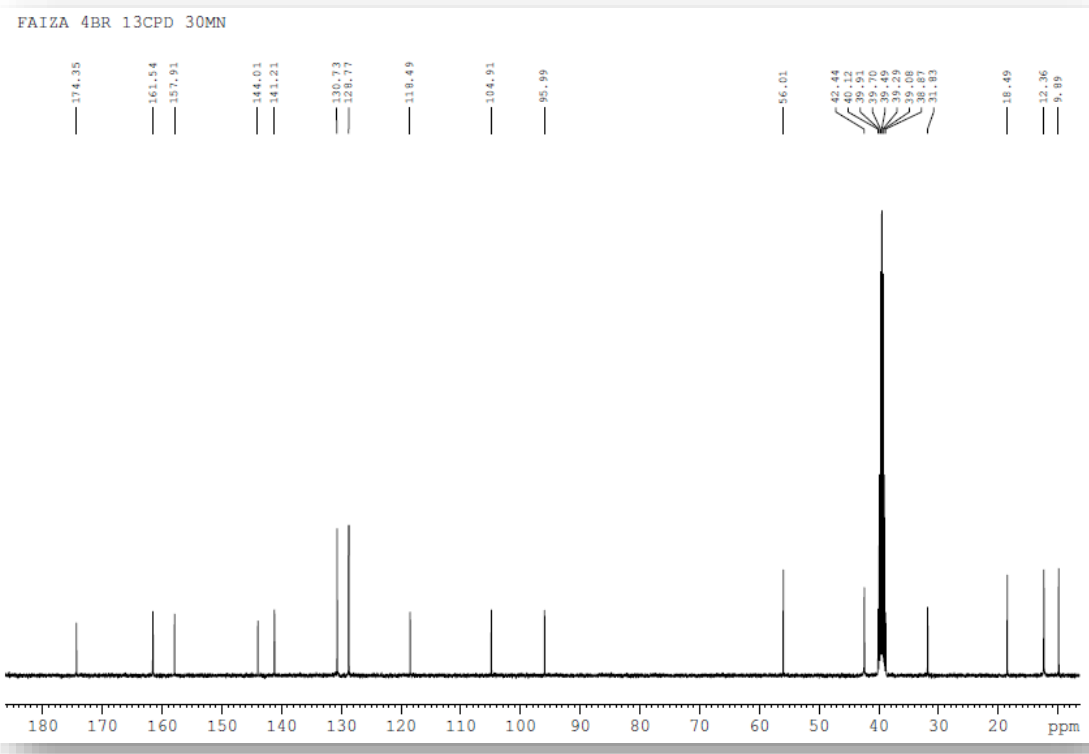
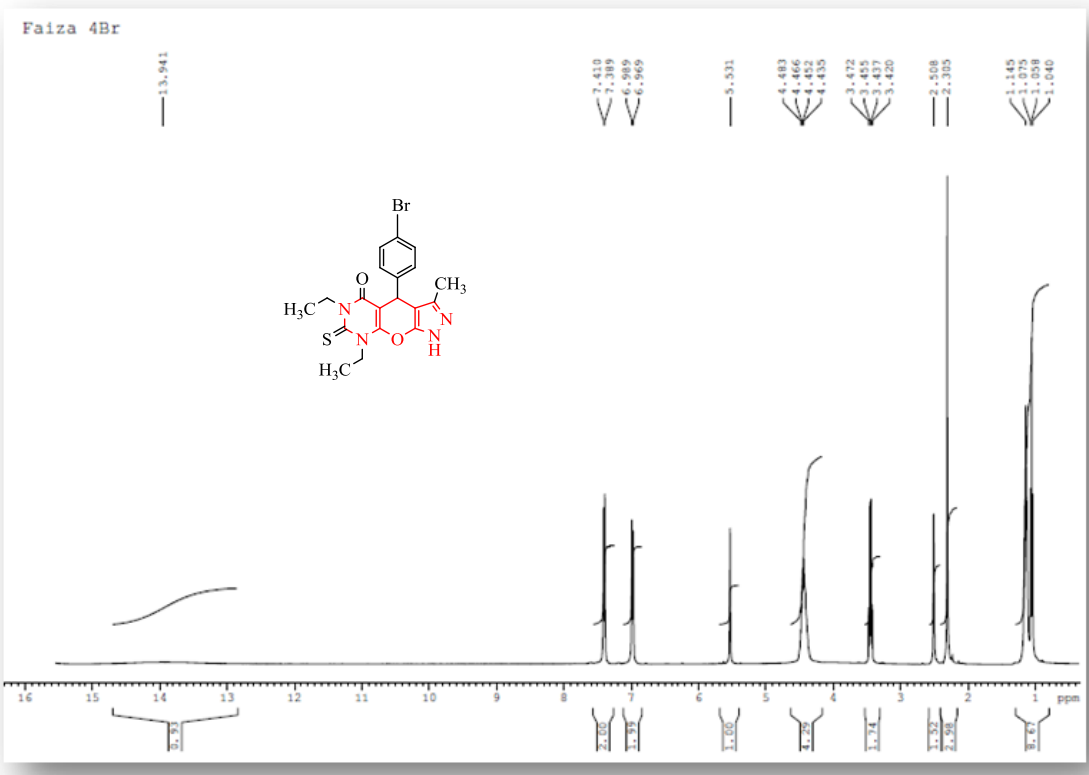
- 106) J. Ding; T. Welton; and D. W. Armstrong, *Analytical Chemistry*. **2004**, 76, 6819.
- 107) H. Ohno; "Electrochemical Aspects of Ionic Liquids." Wiley-Interscience, New York, **2005**.
- 108) C. Mukhopadhyay; S. Rana; and R.J. Butcher, *A RKIVOC*. **2010**, (x), 291.
- 109) D. K Yadav; M. A. Quraishi, *J. Mater. Environ. Sci.* **2014**, 5, 1075.
- 110) S. Sheik Mansoor; K. Aswin, K. Logaiya; S.P.N. Sudhan, *Journal of King Saud University – Science*. **2013**, 25, 191.
- 111) A Dandia; R Singh; S. Khaturia; C. Merienne; G.Morgant; A Loupy, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2409.
- 112) S. Edmondson; S J Danishefsky; L Sepp-lorenzinol; N Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2147.
- 113) (a) D. Tourwé, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2899. (b) R.L Johnson, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 5954.
- 114) S. Shangary, *Sci. U.S.A.* **2008**, 105, 3933.
- 115) T.-H. Kang; K Matsumoto; Y Murakami; H. Takayama; M Kitajima; N..Aimi; H Watanabe, *Eur. J.Pharmacol.* **2002**, 444, 39.
- 116) S. Ahadi; Z. Yasaei; A. Bazgir, *J. Heterocyclic Chem.*, **2010**, 47, 1090.
- 117) T. Blackburn; K. Paul; G. Smith, G.B. Pat., 9, 425, 012, 28, 1993, *chem. Abstr.* **1995**, 122, 72046.
- 118) M. Rottmann, *Science*. **2010**, 329, 1175-1180.
- 119) Y. Erugu; B. Sangepu; K. Varre; R. Pamanji; Y. Bomma; V.R Janapala; V. Srinivasarao; P. Tigulla; V.R. Jetti, *J. Pharm PharmSci.* **2014**, 3, 1895.
- 120) P.Rai; M. Srivastava; J.Singhb; J.Singh, *New J. Chem.* **2014**, 38, 3181.
- 121) C.Wang; Y.H.Jiang; C.G. Yan, *J. Org. Chem.* **2014**, 10, 2671.
- 122) R. Y. Guo; Z. M. An; L. P. Mo; S. T. Yang; H, X, Liu; S. X. Wang; Z. H. Zhang, *Tetrahedron* .**2013**, 65, 9931.
- 123) J. Feng; K. Ablajan; A. Sali, *Tetrahedron* .**2014**, 70, 484.
- 124) S. Ahadi; Z. Yasaei; A. Bazgir, *J. Heterocyclic Chem.* **2010**, 47, 1090.
- 125) M. Heravi; M. Zakeri; A. Moharami, *J. Chem.Sci.* **2012**, 124, 865.
- 126) Y.Li; H.Chen; C. Shi; D.Shi; and S .Ji, *J. Comb. Chem.* **2010**, 12, 231.
- 127) D.S. Raghuvanshi; K. N. Singh, *J. Heterocyclic.Chem.* **2010**, 47, 1323.
- 128) R. Dattatray; C .A.G. Mulik; D. R. Patil1; M.B. Deshmukh , *Res Chem Intermed* .**2015**.
- 129) K. Rad-Moghadam; L. Youseftabar-MiriL, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 67, 5693.

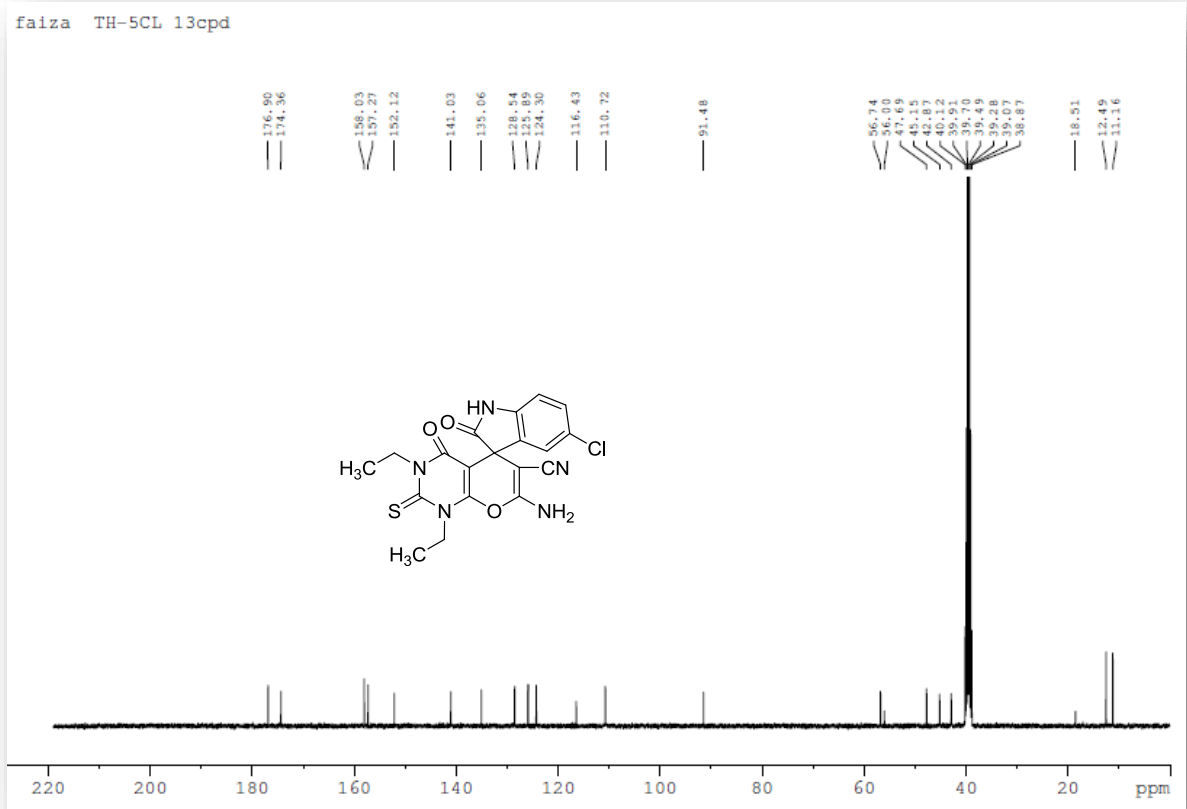
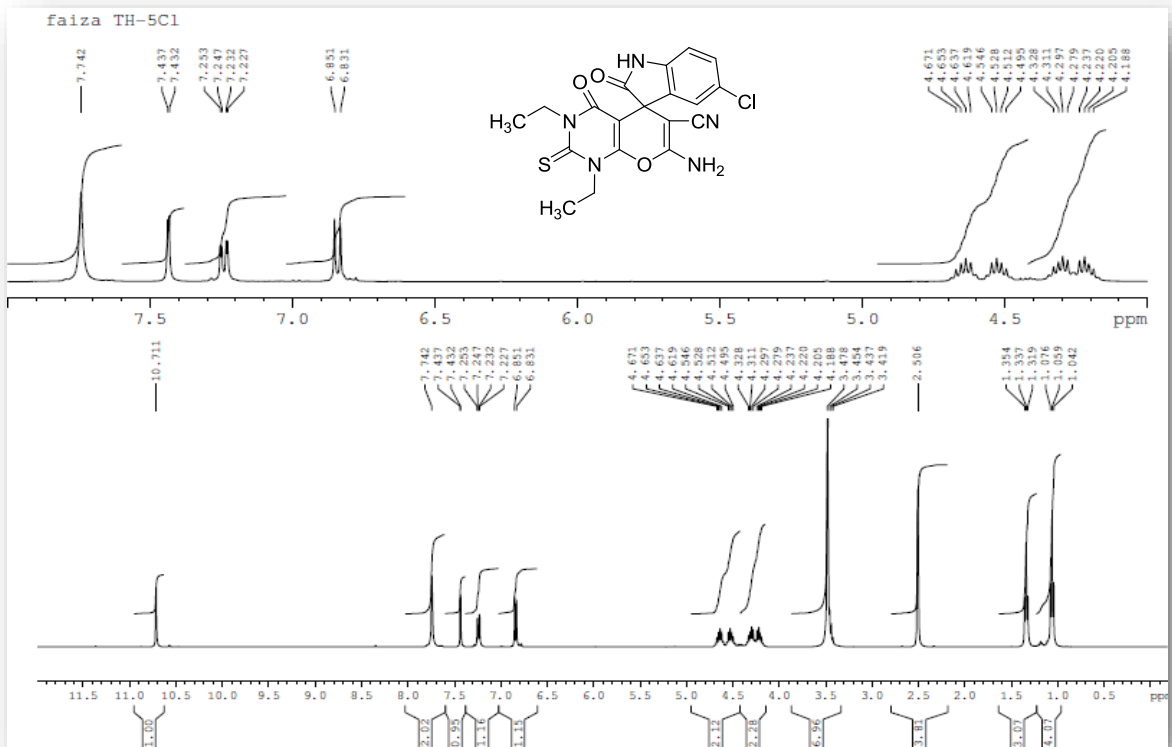
- 130) M. Moghaddam; B. Mojtaba; M. Ayoob Mohamad; G. R. Akhondi, *Chin. J. Chem.* **2012**, *30*, 709.
- 131) S. P. Satasia; P. N. Kalaria; J. R. Avalani; D.K. Raval, *Tetrahedron*. **2014**, *70*, 5763.
- 132) A. Khalafi-Nezhad; and S. Mohammadi, *ACS Comb. Sci.* **2013**, *10*.1021.
- 133) J.Deng; L-P.Mo; F–Y.Zhao; Z –H.Zhang; and S–X.Liu, *ACS Comb.Sci.***2012**, *14*, 335.
- 134) A. Dandia; V.Parewa; A. K. Jaina; and K.S. Rathoreb . *Green Chem*, **2011**, *13*, 2135.
- 135) M. Jitender; B. Khurana; and S. Yadav, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 314.
- 136) H.Sachdeva; R.Saroj; and D.Dwivedi ,*The ScientificWorld Journal*. **2014**,*1*.
- 137) J.M. Khurana; B.Nand; S.Kumar, *Synthetic Communications*. **2011**, *41*, 405.
- 138) D.Habibi; A.Shamsian; D.Nematollahi, *Chemical Papers*. **2015**, *69*,586.
- 139) E. JAVAD; M. ALI; P. VAHID; B. EHSAN; H. AMIR, *J. Chem. Sci.* **2012**,*124*, 1013.
- 140) J.M. Khurana; A.Chaudhary, *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2012**, *5*, 633.
- 141) J.M. Khurana; B.Nand; S.Kumar, *Synthetic Communications*. **2011**, *41*, 405.
- 142) D.Habibi; A.Shamsian; D.Nematollahi, *Chemical Papers*. **2015**, *69*,586.
- 143) E. JAVAD; M. ALI; P. VAHID; B. EHSAN; H. AMIR, *J. Chem. Sci.* **2012**,*124*, 1013.
- 144) J.M. Khurana; A.Chaudhary, *Green Chemistry Letters and Reviews*. **2012**, *5*, 633.

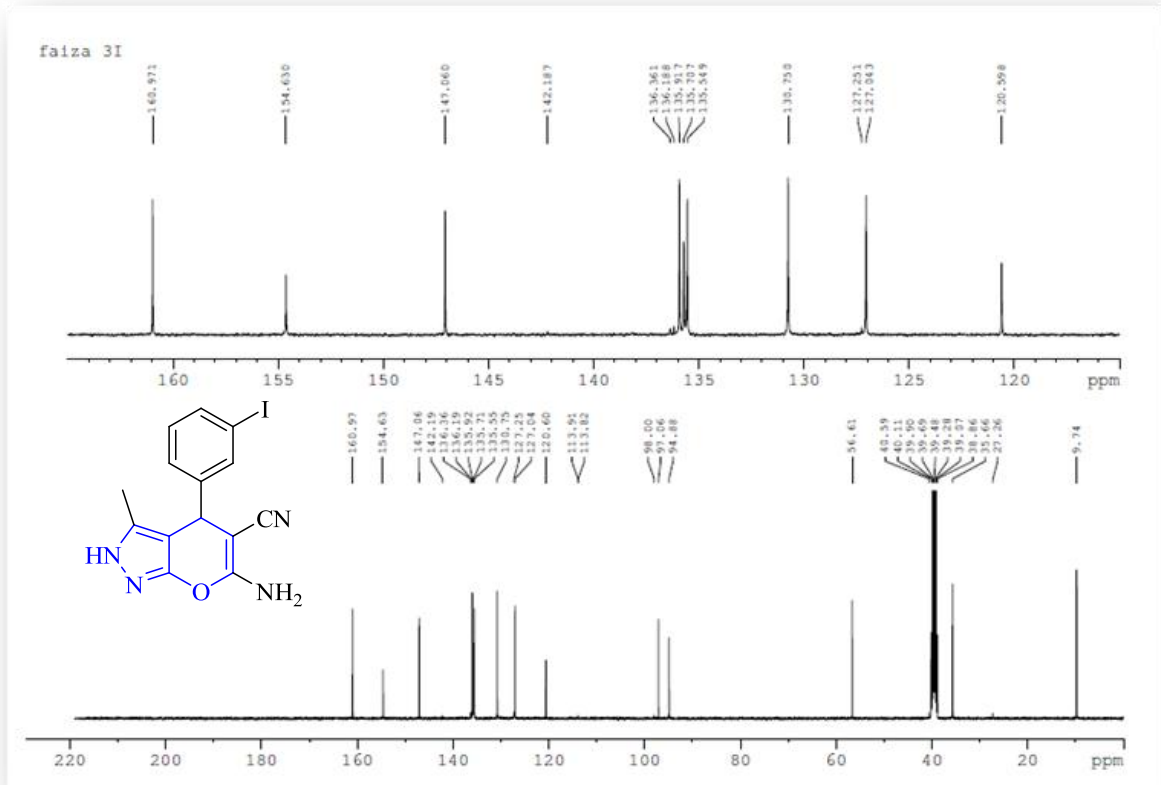
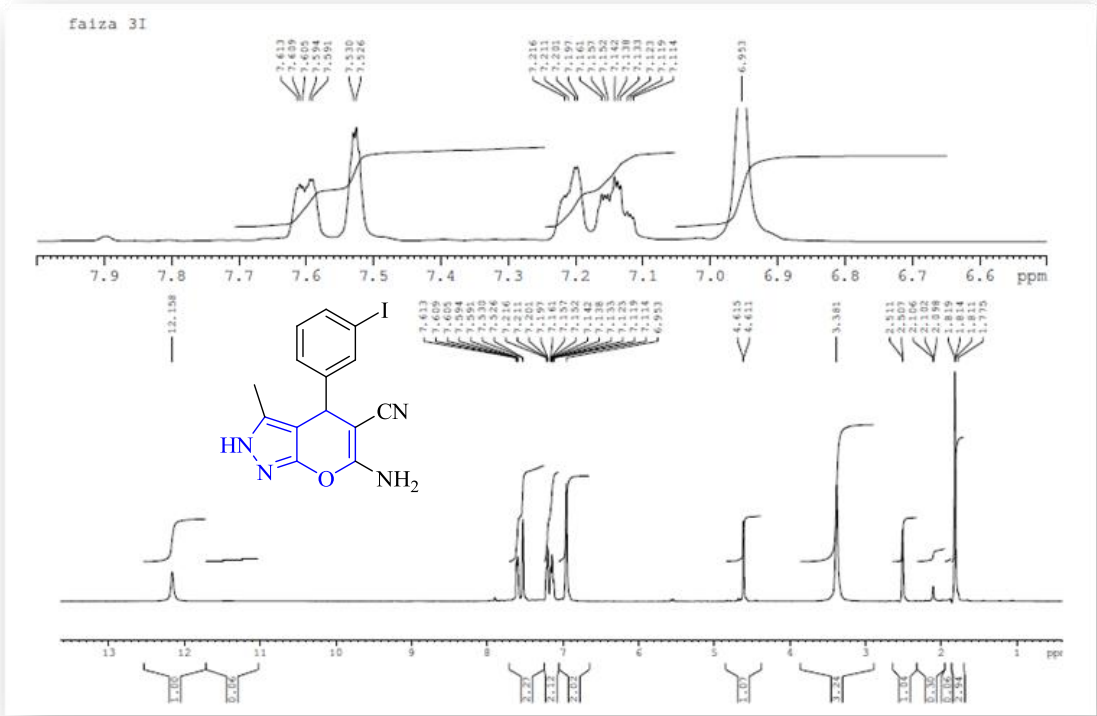
ANNEXE

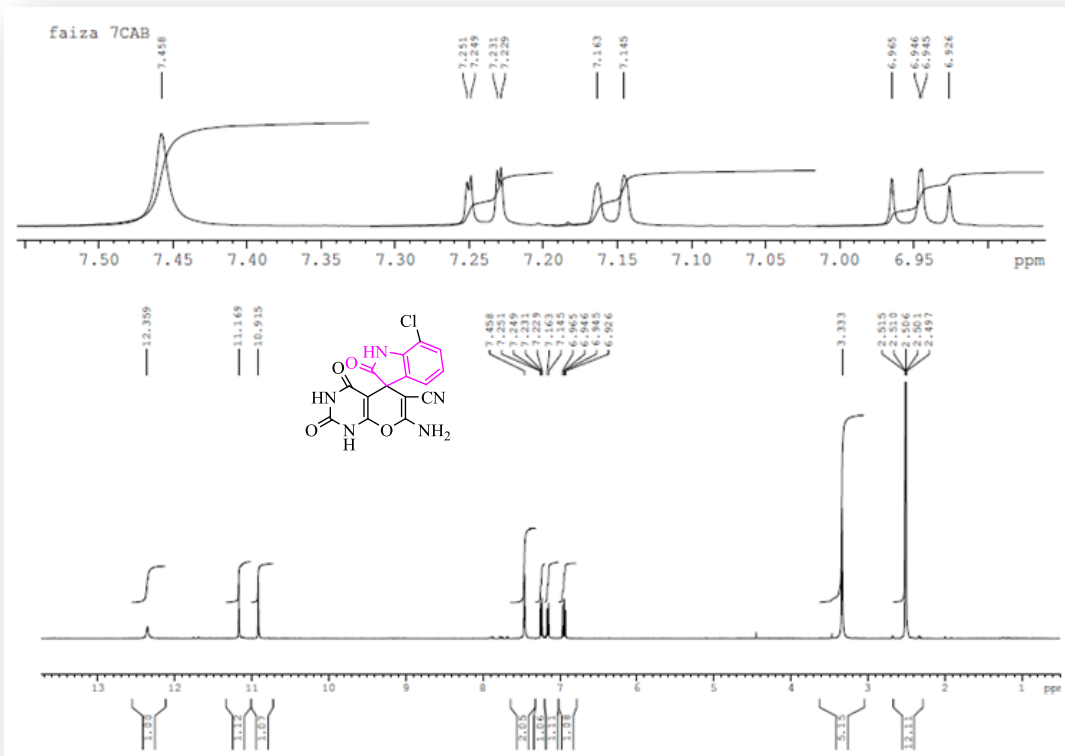
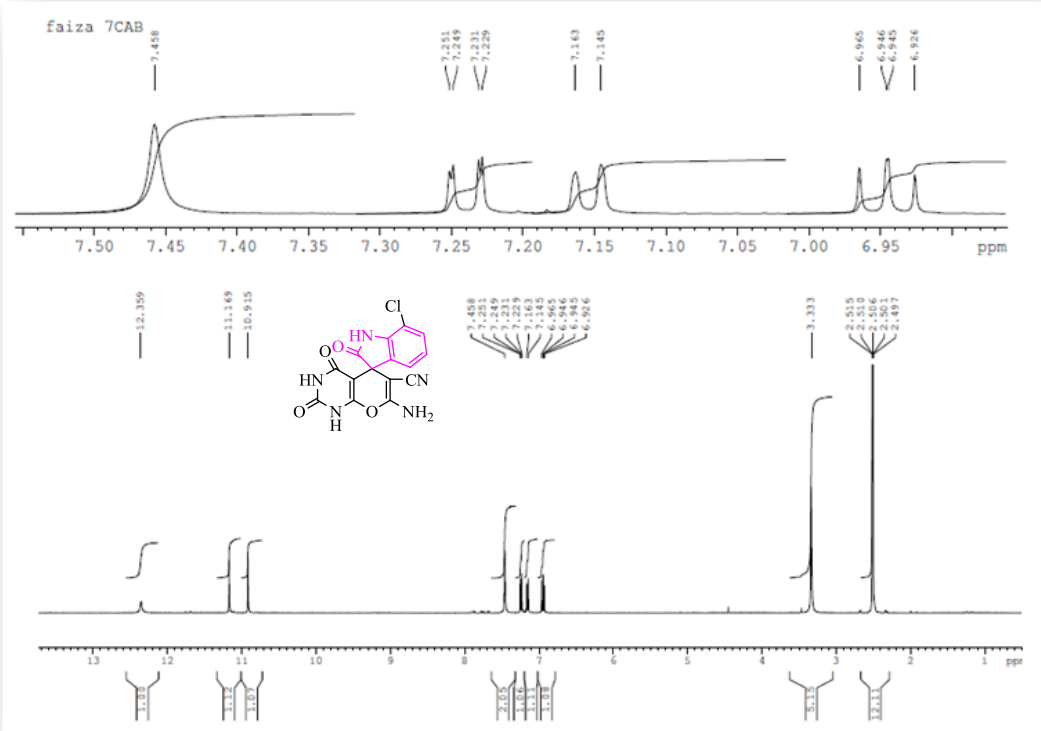
ENREGISTREMENTS SPECTROSCOPIQUES



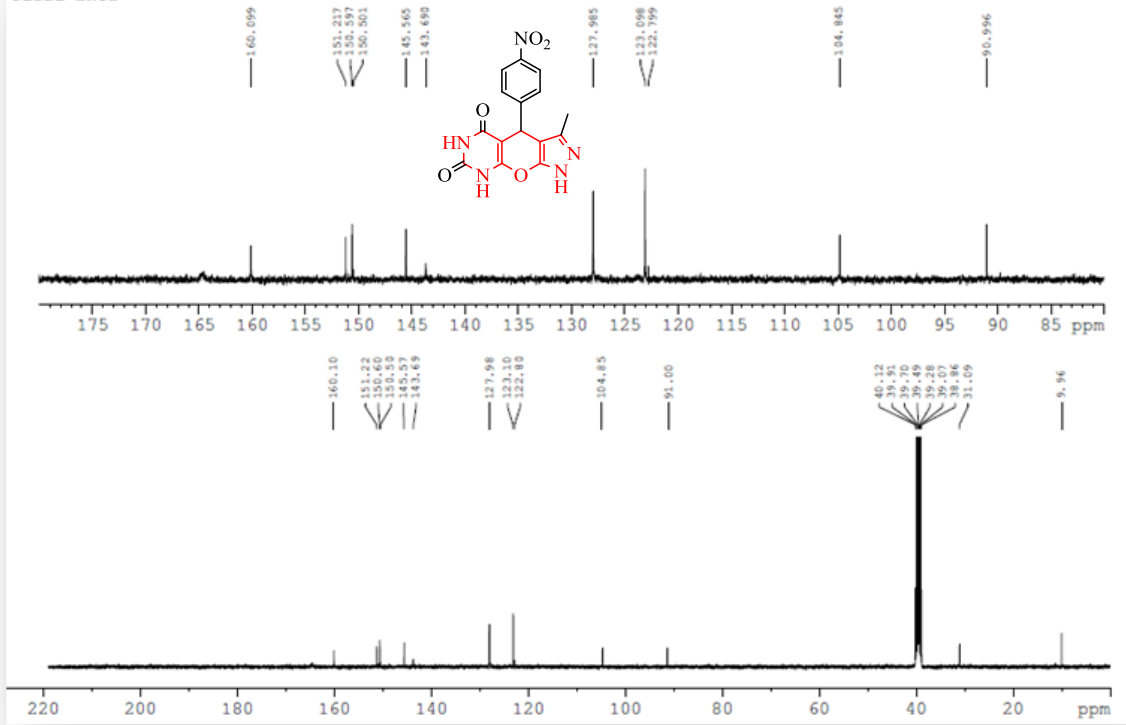




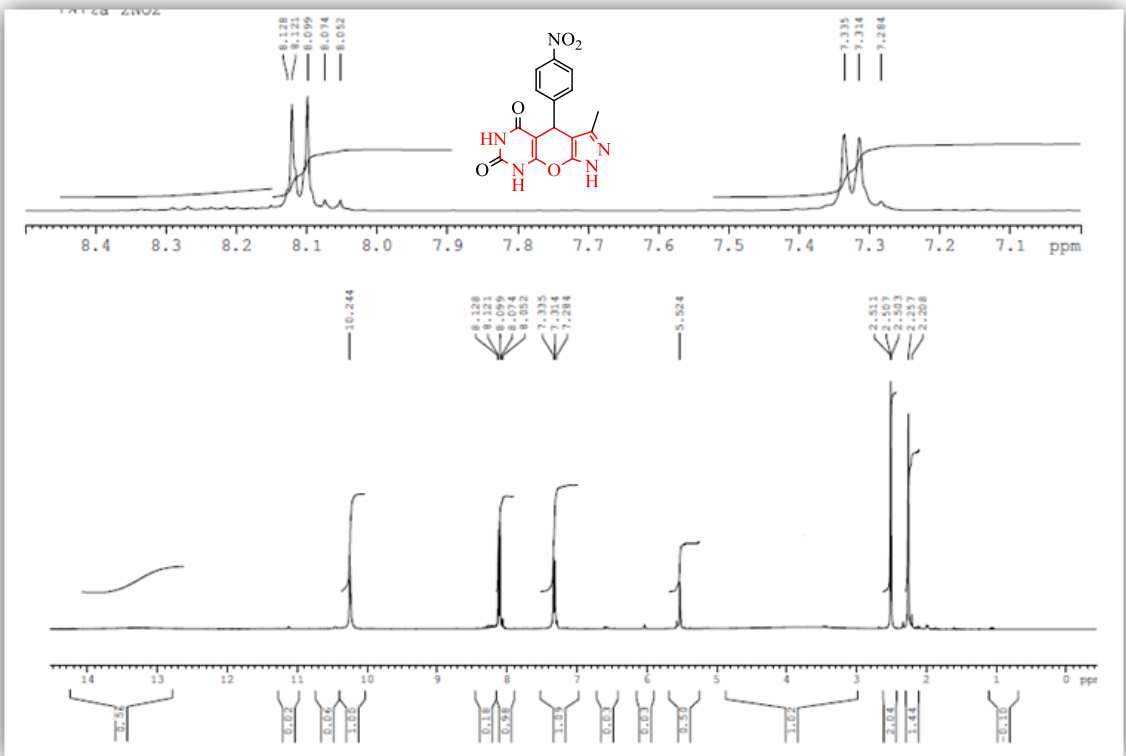


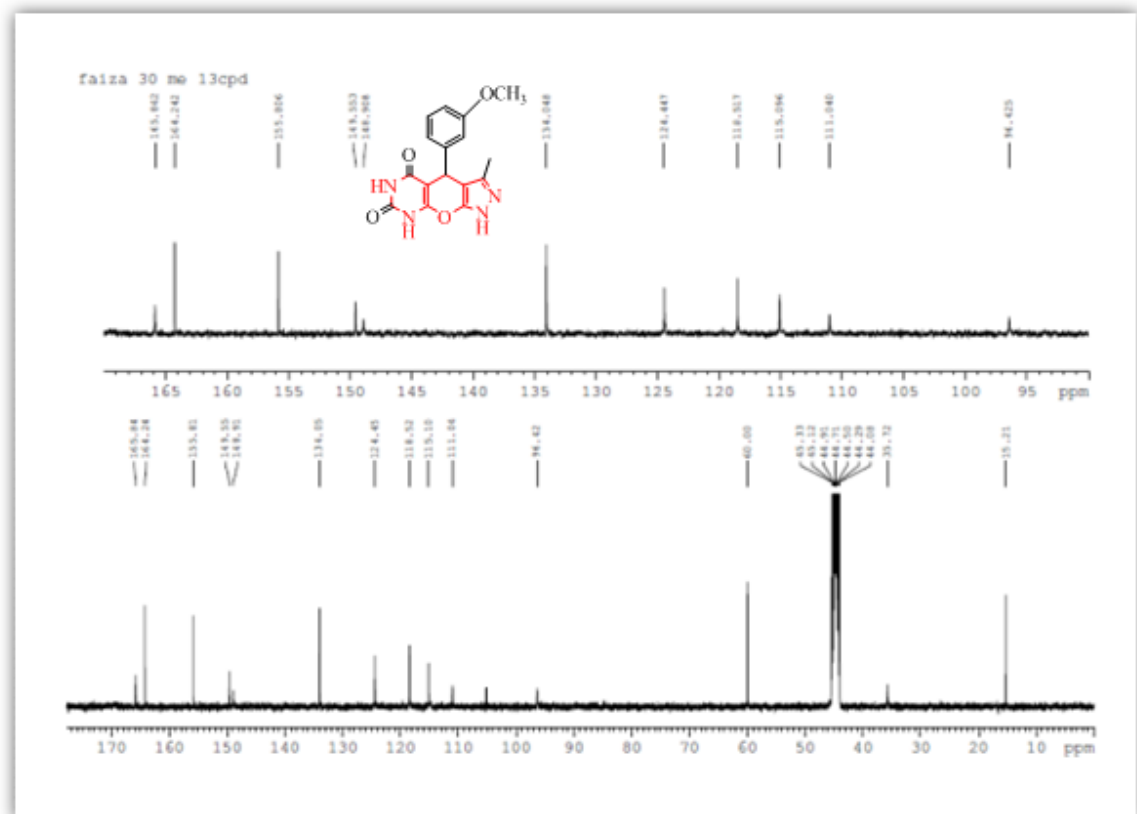
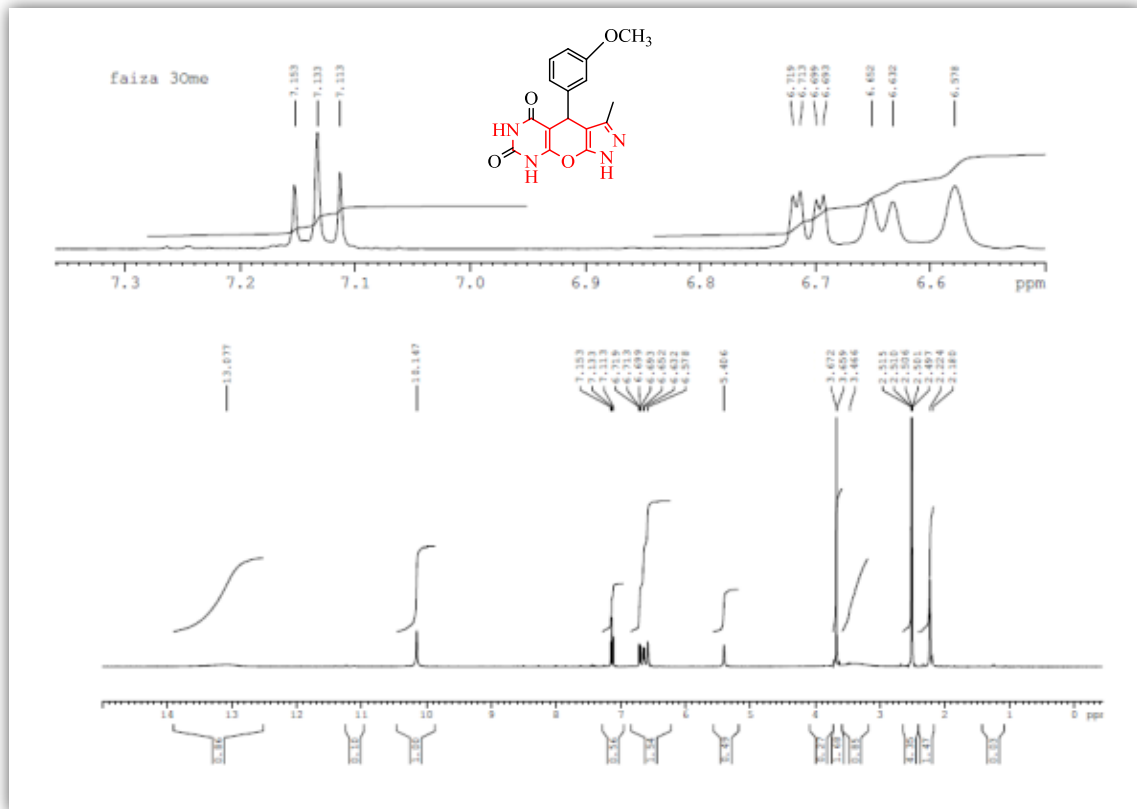


faiza 2NO2



faiza 2NO2





PUBLICATIONS

An Efficient Organocatalyst for Environmentally Benign Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium

Faiza Boukezzoula, Taoues Boumoud*, Boudjemaa Boumoud and Abdelmadjid Debache

Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie

Received March 24, 2015; Revised September 03, 2015; Accepted September 23, 2015

Abstract: The use of multicomponent reactions as potential synthetic processes, ionic liquids as catalysts and water as reaction medium is a suitable approach that respects, in some extent, the requirements of sustainable chemistry. In this context, we report, herein, an efficient and high yielding four-component synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles involving ethyl acetoacetate, hydrazine hydrate, malononitrile, and various aromatic aldehydes using octyltriphenylphosphonium bromide as an effective and recoverable catalyst and water as solvent under mild reaction conditions.



Taoues Boumoud

Keywords: Aqueous medium, ionic liquid, multicomponent reactions, octyltriphenylphosphonium bromide, pyranopyrazoles, rate enhancement, triphenylphosphine.

INTRODUCTION

Nowadays, the challenge in synthesis is how complex organic molecules can be prepared from readily available and simple starting materials in maximum yield, high atom and step economy *via* a clean, quick, easy and environmentally benign chemical process, without the isolation of intermediates and formation of the by-products. In this sense, multicomponent reactions (MCRs); known to be selective, effective atom economic, time saving and easy to perform; have attracted significant interest from pharmaceutical groups [1] and became a powerful tool in the modern drug discovery process [2]. On the other hand, ionic liquids (ILs) have attracted increasing interest in the context of green organic synthesis due to their environmentally benign nature, high polarity and good thermal stability. Furthermore, high yields, shorter reaction times, cleaner reaction products and high selectivity are often obtained on using ILs either as solvents or as catalysts [3]. The most frequently used ILs are those containing N-heterocyclic cations among which quaternary nitrogen compounds, mainly imidazolium salts [4] represent the most prominent subclass in this area. However, other ionic liquids including pyridinium, ammonium, phosphonium, thiazolium, and triazolium cations have been reported [5].

Besides ILs, special attention has been focused on the use of water as a green solvent in various organic transformations [6], because, as a reaction medium, water offers several advantages such as environmental compatibility, reduction of

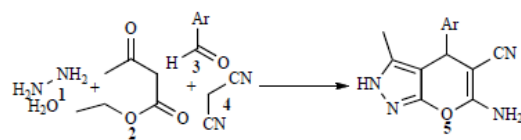
by-products and direct isolation of products by precipitation and filtration as they are often insoluble. Furthermore, considerable rate enhancements are often observed in reactions carried in water over those in organic solvents [7], in particular, reactions with negative activation volume [8] such as multicomponent reactions [9].

In the recent years, pyranopyrazoles have interested synthetic organic chemists and biochemists because many of these compounds exhibit antimicrobial [10] insecticidal [11] analgesic and anti-inflammatory activities [12]. Furthermore, dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles are also potential inhibitors of human Chk1 kinase [13] and act as vasodilators as well as hypotensive and hypoglycemic agents [14].

Given the importance of pyranopyrazole derivatives in pharmaceutical chemistry, various methods and reagents have been reported for the synthesis of these compounds among which we can cite the two-component reaction involving pyran derivatives and hydrazine hydrate under combined microwave and ultrasound irradiation [15], the three-component reaction between pyrazolone, an aldehyde and malononitrile using triethylamine as catalyst [16], and more recently the four-component synthesis between ethyl acetoacetate, hydrazine hydrate, aldehyde, and malononitrile in the presence of different catalysts such as piperidine, pyrrolidine, morpholine and triethylamine [17], glycine [18], L-proline [19], γ -alumina [20], per-6-amino- β -cyclodextrin [21] and cetyltrimethylammonium chloride (CTACl) [22].

The importance of pyranopyrazoles, the significant rate enhancement of MCRs in water and the merits of organocatalysis induced by ILs, have led us to develop a novel chemical process with maximum yield and minimum cost while using nontoxic reagents, solvent and recycled catalyst for the synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles **5** (Table 4) *via* the

*Address correspondence to this author at the Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie; Tel: +213778682184; E-mails: boumoudt@yahoo.com, and ta_boumoud@yahoo.fr



Scheme 1. The four-component synthesis of pyranopyrazole derivatives.

four-component reaction of hydrazine hydrate **1**, ethyl acetoacetate **2**, aromatic aldehydes **3** and malononitrile **4** (Scheme 1).

RESULTS AND DISCUSSION

The reaction between hydrazine hydrate **1**, ethyl acetoacetate **2**, benzaldehyde **3a** (Ar = C₆H₅) and malononitrile **4**, was chosen as a model condensation reaction for optimizing the various reaction parameters: catalyst and concentration, temperature and solvent.

Initially, the reaction was tried without any catalyst in solvent-free conditions at ambient temperature, but the reac-

tion could not complete even after 24h stirring (Table 1, entry 1).

Interestingly, when 5 ml of water was added to the reaction mixture, traces of the product were obtained (Table 1, entry 2) and on raising the temperature of the reaction to 100°C, the desired product was obtained within 4 h in 70% yield (Table 1, entry 3). To increase the reaction rate and minimize the consumption of energy, we performed the model reaction using 5 mol% of PPh₃ and OTPB as catalysts in aqueous media under reflux conditions. From these preliminary studies, it was observed that (i) the rate of the catalyzed reaction is higher than the corresponding uncatalysed one at the same temperature and (ii) OTPB is far superior to PPh₃ for efficient catalysis (Table 1, entries 4, 5).

The efficiency of the multicomponent reactions is mainly affected by the amount of the catalyst. Thus, to enhance the yield of the desired product, we changed the amount of the catalyst from 5 to 20 mol% (Table 1, entries 5-7). As indicated in Table 1, maximum yield (90%) was obtained when the reaction was loaded with the appropriate amount of the catalyst (5 mol%, regarding to the aldehyde) (Table 1, entry 5).

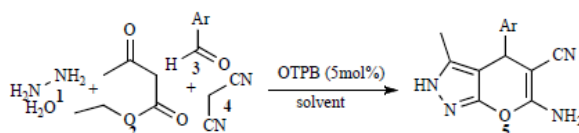
Table 1. The influence of temperature and catalytic quantity loading on a model reaction.^a

Entry	Catalyst	Solvent	Temperature (°C)	Time (h)	Yield (%) ^b
1	cat free	neat	Room temperature	24	---
2	cat free	H ₂ O	Room temperature	24	traces
3	cat free	H ₂ O	reflux	4.0	70
4	PPh ₃ (5 mol%)	H ₂ O	reflux	1.5	76
5	OTPB (5 mol%)	H ₂ O	reflux	1.5	90
6	OTPB (10 mol%)	H ₂ O	reflux	1.5	82
7	OTPB (20 mol%)	H ₂ O	reflux	1.5	76

^aReactions were performed on a 2.0 mmol scale of all reactants with 5 mol % of OTPB in refluxed water (5ml)

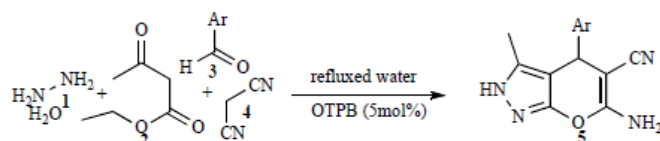
^bIsolated yield

Table 2. The influence of solvent on the model reaction in the presence of OTPB (5 mol%).



Entry	Solvent	Temperature	Time (h)	Yield (%) ^a
1	Solvent-free	80°C	3	88
2	CH ₃ CN	reflux	5	67
3	DMSO	reflux	2	54
4	EtOH	reflux	5	66
5	EtOH/H ₂ O	reflux	1.5	83
6	H ₂ O	reflux	1.5	90

^aIsolated yield.

Table 3. One-pot synthesis of pyranopyrazoles catalyzed by OTPB.^a

Entry	Ar	Time (h)	Product	Yield (%) ^b	mp (°C) Found Reported
1	C ₆ H ₅	1.5	5a	90	245-246 243-245 [16]
2	4-Cl-C ₆ H ₄	1.5	5b	89	237-239 233-235 [16]
3	4-OH-C ₆ H ₄	1.5	5c	89	224-226 225-227 [23]
4	4-MeO-C ₆ H ₄	2.0	5d	87	215-216 208-210 [16]
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2.0	5e	90	209-210 206-207 [23]
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	1.5	5f	89	248-250 249-252 [16]
7	3-OH-C ₆ H ₄	1.5	5g	80	247-249 248-249 [23]
8	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.0	5h	84	215-217 214-216 [24]
9	2-MeO-C ₆ H ₄	2.0	5i	92	250-253 249-250 [25]
10	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	2.0	5j	94	243-245 243-244 [25]
11	4-Br-C ₆ H ₄	1.5	5k	88	180-183 182-184 [26]
12	Thien-2-yl	1.5	5l	90	226-228 224-226 [25]
13	4-NMe ₂ -C ₆ H ₄	1.5	5m	78	220-222 217-219 [27]

^aReactions were performed on a 2.0 mmol scale of all reactants with 5 mol % of OTPB in refluxed water (5ml).

^bIsolated yield.

Table 4. Recoverability of catalyst for model reaction.

Entry	1	2	3
Cycle/Time (h)	Fresh/1.5	First/ 4	Second/7
Yield (%) ^a	90	88	50

^aIsolated yield

Apart from the catalyst, the choice of a solvent is a crucial factor for multicomponent reactions, so different organic solvents were examined for the reaction (Table 2, entries 2-6) and we found that water was the solvent of choice which provided the highest rate and yield (Table 2, entry 6). Similar yield was also obtained under solvent free conditions but relatively longer reaction time was needed (Table 2, entry 1).

The results, summarized in Tables 1 and 2, demonstrate the enhancement of the four component reaction in water, the role of the temperature and the effect of the catalytic quantity loading on the yield of the desired product.

With the optimized reaction conditions in hand and in order to explore the general applicability of our methodology, we submitted a variety of aromatic aldehydes to prepare a series of pyranopyrazoles (Table 3, 5a-m).

The reusability of the catalyst was checked by the same model reaction under optimized conditions. After completion

of the reaction, the crude product was washed with cold water and recrystallized from hot ethanol. The catalyst was filtered under hot conditions, washed with cold ethanol, dried and reused for the same reaction process. As shown in Table 4, the catalyst could be reused two times but with reduction in its catalytic activity as longer reaction time was required to reach almost the same yield (Table 4, entry 2).

EXPERIMENTAL

Reagents and Analysis

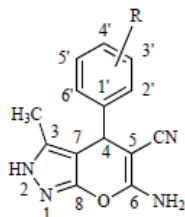
All chemicals were used without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC), visualising with ultraviolet. Melting points were determined on Banc Kofler apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on Shimadzu FT IR 8201 PC spectrometer as KBr pellets with absorptions in cm⁻¹. ¹HNMR and ¹³CNMR spectra were recorded on a Bruker BRUKER

AVANCE DPX spectrometer using DMSO- d_6 as a solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm, downfield from internal standard TMS, and J values in hertz (Hz). Microanalyses were performed with a CHNS-O analyzer Model EA 1108 from Fisons Instruments.

General Procedure for the Preparation of 6-Amino-4-aryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles 5a-m

A mixture of hydrazine hydrate **1** (0.107 g, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate **2** (0.260 g, 2.0 mmol), aromatic aldehyde derivatives **3** (2.0 mmol) and malononitrile **4** (0.132 g, 2.0 mmol) in water (5ml) was refluxed under stirring for 1.5h in the presence of OTPB (5 mol %). The precipitated solid was washed with water, stirred at room temperature for a couple of minutes and filtered. The crude product was dissolved in hot ethanol and filtered to recover the catalyst. The filtrate was cooled to room temperature and filtered to yield the pure product. All the prepared compounds (Table 4) were confirmed by their physical constants and characterized by IR, ^1H and ^{13}C NMR and microanalyses. The spectroscopic data were in full agreement with the literature values.

Spectral Data for Prepared Compounds



6-Amino-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano [2, 3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5a

White crystals, mp. 245-246°C; \max (KBr): 3309, 3170 (NH_2), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1610,1604 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR(250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.02 (s, 1H, NH), 7.45-7.15 (m, 5H, arom), 6.74 (s, 2H, NH_2), 4.56 (s, 1H, 4-H), 1.79 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 159.3 (C6), 153.2 (C3), 142.2 (C8), 133.9 (C1'), 126.6 (C2',C6'), 125.8 (C3',C5') 125.0 (C4'), 119.1 (CN), 95.9 (C7), 55.8 (C5), 34.8 (C4), 8.1(CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}$: C 73.15, H 4.91, N 17.06; found C 73.19, H 5.01, N 17.10.

6-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5b

Yellow solid, mp. 237-239°C; \max (KBr): 3367, 3174 (NH_2), 2187 (CN), 1653 (C=N), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (s, 1H, NH), 7.17 (d, 2H, J = 7.0, H_{arom}), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 2H, H_{arom}), 6.38(s, 2H, NH_2), 4.51 (s, 1H, 4-H), 1.77 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 159.8 (C6), 153.8 (C3), 141.6 (C8), 134.8 (C4'), 130.8 (C1'), 128.0 (C2',C6'), 127.2 (C3',5'), 119.7 (CN), 95.9 (C7), 56.6 (C5), 35.0 (C4), 8.9 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{ClN}_4\text{O}$: C 66.21, H 4.17, N 15.44; found C 66.26, H 4.19, N 15.52.

6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5c

Yellow solid, mp. 224-226°C; \max (KBr): 3300, 3130 (NH_2), 2179 (CN), 1650 (C=N), 1596 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, OH), 7.0 (d, J = 7.0Hz, 2H, arom), 6.70 (d, J = 6.7 Hz, 2H, arom), 6.65(s, 2H, NH_2), 4.44 (s, 1H, 4-H), 1.79 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 160.6 (C6),154.8 (C3), 135.5 (C8), 156.0, 134.6, 128.4 and 115.1 (C_{arom}), 121.0 (CN), 98.0 (C7), 58.0 (C5), 35.6 (C4), 9.8 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C 69.76, H 4.68, N 16.27; found C 69.82, H 4.72, N 16.31.

6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5d

White solid, mp.215-216°C; \max (KBr): 3360 (NH_2), 2191 (CN), 1640 (C=N), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.0 (s, 1H, NH), 7.03 (d, J = 8.6Hz, 2H, arom), 6.70 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom), 6.60 (s, 2H, NH_2), 4.45 (s, 1H, 4-H), 3.68 (s, 3H, OCH_3), 1.79 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 161.7 (C6), 154.8 (C3), 136.3 (C8), 158.0, 135.6, 128.5 and 113.6 (C_{arom}), 120.9 (CN), 97.7 (C7), 57.9 (C5), 54.9 (OCH_3), 35.7 (C4), 9.8 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_2$: C 70.38, H 5.06, N 15.63; found C 70.42, H 5.11, N 15.68.

6-Amino-3-methyl-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5e

Yellow crystals, mp. 209-210°C; \max (KBr): 3400, 3047 (NH_2), 2191 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.11 (s, 1H, NH), 7.12 (d, J = 7.0 Hz, 2H, arom), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 2H, arom), 6.89(s, 2H, NH_2), 4.55 (s, 1H, 4-H), 2.27 (s, 3H, CH_3) 1.79 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 160.8 (C6), 154.8 (C3), 135.8 (C8), 141.6, 129.1, 127.5 and 120.9 (C_{arom}), 119.4 (CN), 97.8 (C7), 57.4 (C5), 35.9 (C4), 20.7 (CH_3), 9.9 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$: C 73.67, H 5.30, N 16.36; found C 73.71, H 5.34, N 16.42.

6-Amino-4-(4-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2, 3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5f

Brown crystals, mp. 248-250°C; \max (KBr): 3475, 3186 (NH_2), 2190 (CN), 1651 (C=N), 1601 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 12.00 (s, 1H, NH), 8.0(d, J = 8.6 Hz, 2H, arom), 7.4 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom), 6.6 (s, 2H, NH_2), 4.70 (s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 159.8 (C6), 150.3 (C3), 134.5 (C8), 145.1, 153.4, 127.3 and 122.3 (C_{arom}), 119.1 (CN), 94.9 (C7), 55.1 (C5), 35.0 (C4), 8.5 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C 64.34, H 4.05, N 18.76; found C 64.40 H 4.08, N 18.80.

6-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile 5g

White powder, mp. 247-249°C; \max (KBr): 3363, 3166 (NH_2), 2179 (CN), 1647 (C=N), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO- d_6) δ 11.91 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, OH), 7.05 (td, J = 7.7Hz, 1H, arom), 6.70 (s, 2H, NH_2), 6.60 (m, 3H, arom), 4.40 (s, 1H, 4-H), 1.82 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 161.0 (C6), 154.8 (C3), 135.5 (C8),

157.4, 145.7, 129.1, 120.8, 114.2 and 113.8 (C_{arom}), 118.1 (CN), 97.5 (C7), 57.5 (C5), 36.3 (C4), 9.8 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C 69.76, H 4.68, N 16.27; found C 69.82, H 4.72, N 16.31.

6-Amino-4-(3-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5h

Brown powder, mp. 215-217 °C; $\max(\text{KBr})$: 3489, 3191 (NH_2), 2193 (CN), 1648 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H, NH), 8.0 (m, 2H, arom), 7.6 (m, 2H, arom), 6.6 (s, 2H, NH_2), 4.71 (s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 156.0 (C6), 146.8 (C3), 134.8 (C8), 153.7, 145.2, 132.9, 128.5, 120.9 and 120.7 (C_{arom}), 119.3 (CN), 95.2 (C7), 55.7 (C5), 35.1 (C4), 8.7 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C 64.34, H 4.05, N 18.76; found C 64.40 H 4.08, N 18.80.

6-Amino-4-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5i

White powder, mp. 250-253 °C; $\max(\text{KBr})$: 3336 (NH_2), 2191 (CN), 1654 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H, NH), 7.17 (td, $J = 7.6$ Hz, 1H, arom), 6.92 (m, 3H, arom), 6.72 (s, 2H, NH_2), 5.00 (s, 1H, 4-H), 3.80 (s, 3H, OCH_3), 1.80 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 161.5 (C6), 155.0 (C3), 135.0 (C8), 156.2, 132.1, 128.6, 127.7, 120.9 and 110.9 (C_{arom}), 120.7 (CN), 97.7 (C7), 56.4 (C5), 55.4 (OCH_3), 28.9 (C4), 9.5 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3$: C 70.38, H 5.06, N 15.63; found C 70.42, H 5.11, N 15.68.

6-Amino-4-(2-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5j

Blackish powder, mp. 243-245 °C; $\max(\text{KBr})$: 3477, 3170 (NH_2), 2188 (CN), 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.00 (s, 1H, NH), 7.8(d, $J = 8$ Hz, 1H, arom), 7.6(t, $J = 7.5$ Hz, 1H, arom), 7.4(t, $J = 7.6$

Hz, 1H, arom), 7.3(d, $J = 8$ Hz, 1H, arom), 6.9 (s, 2H, NH_2), 5.1(s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 161.1 (C6), 149.0 (C3), 137.8 (C8), 154.9, 135.6, 133.1, 131.1, 127.8 and 123.3 (C_{arom}), 120.1 (CN), 96.3 (C7), 56.2 (C5), 31.1 (C4), 9.5 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C 64.34, H 4.05, N 18.76; found C 64.40 H 4.08, N 18.80.

6-Amino-4-(4-bromophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5k

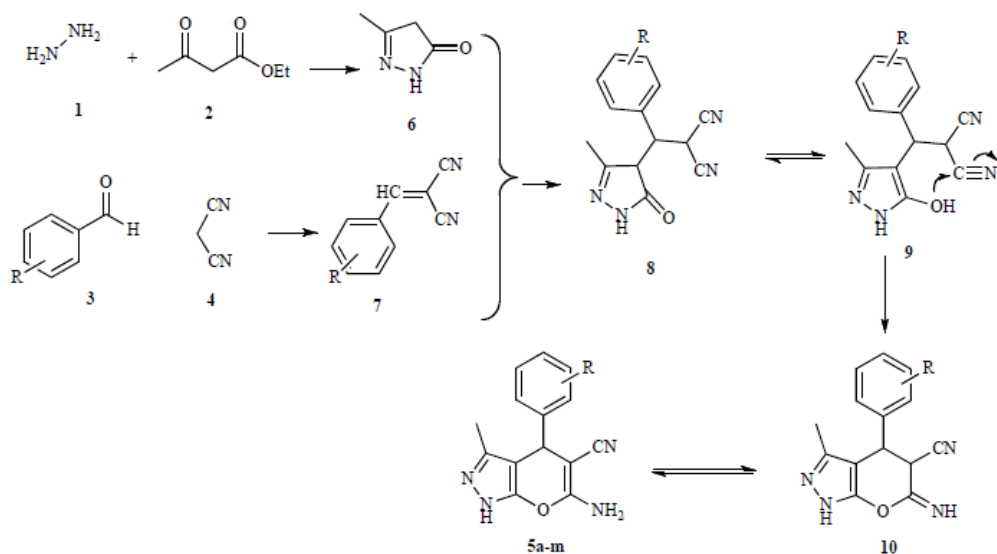
Yellow crystals, mp. 180-183 °C; $\max(\text{KBr})$: 3394, 3182 (NH_2), 2187 (CN), 1650 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.15 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, arom), 7.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H, arom), 6.82(s, 2H, NH_2), 4.57 (s, 1H, 4-H), 1.78 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 161.2 (C6), 154.9 (C3), 143.9 (C8), 136.1, 131.6, 129.9 and 121.0 (C_{arom}), 120.2 (CN), 97.3 (C7), 57.1 (C5), 36.1 (C4), 10.0 (CH_3). Anal. calcd. for $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{CN}_4\text{O}$: C 66.21, H 4.17, N 15.44; found C 66.26, H 4.19, N 15.52.

6-amino-3-methyl-4-(2-thienyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5l

White solid, mp. 226-228 °C; $\max(\text{KBr})$: 3355 (NH_2), 2191 (CN), 1647 ($\text{C}=\text{N}$), 1604 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H, NH), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, arom), 7.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, arom), 6.91(td, $J = 3.4$ Hz, 1H, arom), 6.88 (s, 2H, NH_2), 4.89 (s, 1H, 4-H), 1.92 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 160.6 (C6), 154.3 (C3), 149.66 (C8), 126.3, 124.7, 124.2 and 120.6 (C_{arom}), 97.4 (C7), 57.5 (C5), 31.5 (C4), 9.7(CH_3).

6-Amino-4-(4-(dimethylamino) phenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile 5m

Red crystals, mp. 220-222 °C; $\max(\text{KBr})$: 3390 (NH_2), 2200 (CN), 1643 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; ^1H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H),



Scheme 2. Plausible mechanism of pyranpyrazoles synthesis.

6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.4 (s, 1H), 2.86 (s, 6H), 1.78 (s, 3H); ^{13}C NMR (63.9 MHz, DMSO- d_6) δ 158.4 (C6), 149.0 (C3), 133.5 (C8), 154.0, 127.9, 120.3, 112.1 (C_{arom}), 118.7 (CN), 97.9 (C7), 69.5 (C5), 58.3 (2CH₃), 35.5 (C4), 9.7(CH₃).

On the basis of the chemistry of pyranopyrazoles, we propose the possible following mechanism: one molecule of hydrazine derivative **1** was firstly condensed with ethyl acetoacetate **2** to yield pyrazolone derivative **6**. On the other hand, aromatic aldehyde **3** condensed with malononitrile **4** to afford α -cyanocinnamionitrile derivative **7**. The next step may involve Michael addition of the active methylene of **6** to an electron deficient carbon of dicyanoalkene **7**, which gives an intermediate **8**. Tautomerization to the intermediate **9** followed by the nucleophilic attack of OH group on the cyano moiety giving the cyclic intermediate **10**, which is tautomerized to target pyranopyrazoles **5a-m**. In this process, OTPB could promote these reactions as a phase-transfer catalyst (Scheme 2).

CONCLUSION

The combination of multicomponent reactions (MCRs) and unconventional solvents has become a new research direction, which enables simultaneous growth of both MCRs and green solvents toward ideal organic synthesis. The present protocol couples the advantages of multi-component reactions (MCRs) with those of water as reaction medium in the presence of an effective and recyclable ionic liquid as a phase-transfer catalyst, thus representing a simple and green synthetic procedure to perform near-ideal methodologies for pyranopyrazoles synthesis.

CONFLICT OF INTEREST

The authors confirm that this article content has no conflict of interest.

ACKNOWLEDGEMENTS

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for Financial support.

REFERENCES

- [1] (a) Ugi, I. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187-191; (b) Lie'by-Muller, F.; Simon, C.; Constantieux, T.; Rodriguez, J. Current Developments in Michael Addition-Based Multicomponent Domino Reactions Involving 1,3-Dicarbonyls and Derivatives. *Comb. Sci.* **2006**, *25*, 432-438; (c) Evdokimov, N. M.; Kireev, A. S.; Yakovenko, A. A.; Antipin, M.Y.; Magedov, I.V.; Kormienko, A. One-Step Synthesis of Heterocyclic Privileged Medicinal Scaffolds Using a Multicomponent Reaction of Malononitrile with Aldehydes and Thiols. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3443-3453.
- [2] (a) Orru, R. V. A.; Greef, de M. Recent advances in solution-phase multicomponent methodology for the synthesis of heterocyclic compounds. *Synthesis* **2003**, *10*, 1471-1499; (b) Zamocka, J. Misikova, E.; Durinda, J. Preparation, structural determination and activity of some 5-hydroxy-4-oxo-[4H-pyrano(2-yl)methyl]-2-alkoxycarbonyls. *Pharmazie* **1991**, *46*, 610-613.
- [3] (a) Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L. Ionic liquids: perspectives for organic and catalytic reactions. *J. Mol. Catal. A: chem.* **2002**, *182-183*, 419-437; (b) Marcos A. P. Martins; Clarissa P. Frizzo; Dayse N. Moreira; Nilo Zanatta; Helio G. Bonacorso. Ionic Liquids in Heterocyclic Synthesis. *Chem. Rev.* **2008**, *108(6)*, 2015-2050.
- [4] Zare, A.; Hekmat-Zadeh, T.; Mirzaei-Monfared, S.; Merajoddin, M.; Torabi-Monfared, H.; Zolfigol, M. A.; Moosavi-Zare, A.R.; Rostami, E.; Mokhlesi, M. F.; Derakhshan-Panah, F.; Porbahi, S.; Balandeh, S. Ionic Liquid 3-Methyl-1-sulphonic Acid Imidazolium Chloride ([Msim]Cl): A Highly Efficient, Mild and Green Catalyst for the Synthesis of β -Acetamido Ketones. *S. Afr. J. Chem.* **2012**, *65*, 63-68 and references therein.
- [5] Handy, S.T. Room Temperature Ionic Liquids: Different Classes and Physical Properties. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 959-989.
- [6] (a) Anastas, P. T.; Williamson, T. C. (Eds). *In Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford Press: New York, **1998**, 1-50; (b) DeSimone, J. M. Practical approaches to green solvents. *Science* **2002**, *297*, 799-803.
- [7] Otto, S.; Engberts, J. B. F. N. Diels-Alder Reactions in Water. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1365-1372; (b) Pirrung, M. C.; Koushik Das Sarma. Multicomponent reactions are accelerated in water. *J. A. Chem. Soc.* **2004**, *126(2)*, 444-445.
- [8] (a) Kijim, J.; Engberts, J. Fast reactions on water. *Nature* **2005**, *435*, 746-747; (b) Narayan, S.; Fokin, M.; Kolb, H.; Sharpless, K. On water: unique reactivity of organic compounds in aqueous suspensions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275-3279.
- [9] Pirrung, M.; Das Sarma, K. Aqueous Medium Effects on Multi-component Reactions. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11456-11472.
- [10] 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.
- [11] Ismail, Z. H.; Aly, G. M.; El-Degwi, M. S.; Heiba, H. I.; Ghorab, M. M. Synthesis and insecticidal activity of some new pyranopyrazoles, pyrazolopyranopyrimidines, and pyrazolopyranopyridines. *Egypt J. Biot.* **2003**, *13*, 73-82.
- [12] Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Nakamura, H. Studies on heterocyclic compounds, Synthesis and analgesic and anti-inflammatory activities of 3,4-dimethylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-one derivatives. *J. Med. Chem.* **1984**, *27(4)*, 539-544.
- [13] 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.
- [14] (a) Huang, L. J.; Hour, M. J.; Teng, C. M.; Kuo, S. C. Synthesis and antiplatelet activities of N-arylmethyl-3,4-dimethylpyrano[2,3-c]pyrazole-6-one derivatives. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2547-2551; (b) Abdelrazek, F. M.; Metz, P.; Metwally, N. H.; El-Mahrouky, S. F. Synthesis and molluscicidal activity of new cinnoline and pyrano[2,3-c]pyrazole derivatives. *In. Arch. Pharm. Chem. Life Sciences (Weinheim)*. **2006**, *339*, 456-460; (c) Abdelrazek, F. M.; Metz, P.; Kataeva, O.; Jäger, A.; El-Mahrouky, S. F. Synthesis and Molluscicidal Activity of New Chromene and Pyrano [2,3-c]pyrazole Derivatives. *In. Arch. Pharm. Life Sci.* **2007**, *340*, 543-548.
- [15] Peng, Y.; Song, G.; Dou, R. Surface cleaning under combined microwave and ultrasound irradiation: flash synthesis of 4H-pyrano[2,3-c]pyrazoles in aqueous media. *Green Chem.* **2006**, *8*, 573-575.
- [16] Sharanina, Yu. A.; Sharanina, L. G.; Puzanova, V. V. Nitrile cyclization reactions. VII. Synthesis of 6-amino-4-aryl-3-methyl-5-cyano-[1H,4H]-pyrazolo[3,4-b]pyrans. *Zh. Org. Khim.* **1983**, *19*, 2609-2615.
- [17] Vasuki, G.; Kandhasamy, K. Rapid four-component reactions in water: synthesis of pyranopyrazoles. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5636-5638.
- [18] Madhusudana Reddy, M. B.; Jayashankara, V. P.; Pasha, M. A. Glycine-Catalyzed Efficient Synthesis of Pyranopyrazoles via One-Pot Multicomponent Reaction. *Syn. Commun.* **2010**, *40(19)*, 2930-2934.
- [19] Mecadon, H.; Rohman, M. R.; Kharbanger, 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.
- [20] Mecadon, H.; Rohman, Md. 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.
- [21] Kanagaraj, Pitchumani K. Solvent-free multicomponent synthesis of pyranopyrazoles: per-6-amino- β -cyclodextrin as a remarkable catalyst and host. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51(25)*, 3312-3316.

- [22] Wu, M.; Feng, Q.; Wan, D.; Ma, J. CTACl as Catalyst for Four-Component, One-Pot Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium. *Syn. Commun.* **2013**, *43*(12), 1721-1726.
- [23] Wu, M.; Feng, Q.; Wan, D.; Ma, J. CTACl as Catalyst for Four-Component, One-Pot Synthesis of Pyranopyrazole Derivatives in Aqueous Medium. *Syn. Commun.* **2013**, *43*(12), 1721-1726.
- [24] Mandha, S. R.; Siliveri, S.; Alla, M.; Bommena, V. R.; Bommineni, M. R.; Balasubramanian, S. Eco-friendly synthesis and biological evaluation of substituted pyrano[2,3-c]pyrazoles. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272-5278.
- [25] Hemant, V.; Chavan Santosh, B.; Babar Rahul, U.; Hoval, Babasheh P. Bandgar *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32* (11), 3963.
- [26] Rui-Yun Guo, Zhi-Min An, Li-Ping Mo, Shu-Tao Yang, Hong-Xia Liu, Shu-Xia Wang, Zhan-Hui Zhang, Meglumine promoted one-pot, four-component synthesis of pyranopyrazole derivatives. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 9931-9938.
- [27] Niknam, K.; Piran, A. Silica-Grafted Ionic Liquids as Recyclable Catalysts for the Synthesis of 3,4-Dihydropyrano[c]chromenes and Pyrano[2,3-c]pyrazoles. *Green and Sustainable Chemistry*, **2013**, *3*, 1-8.

Multicomponent Reaction, Ionic Liquid and Aqua Mediated: A Perfect Synergy for Eco-compatible Heterocyclic Synthesis

FAIZA BOUKEZZOULA, TAOUES BOUMOUD*,
BOUDJEMAA BOUMOUD and ABDELMADJID DEBACHE

Laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques, Département de Chimie,
Faculté des Sciences Exactes, Université Constantine 1, 25000 Constantine, Algérie.

boumoudt@yahoo.com

Received 30 November 2014 / Accepted 16 December 2014

Abstract: The combination of multicomponent reactions as potential synthetic processes with ionic liquids as catalysts and water as reaction medium is a suitable approach that respects, in some extent, the requirements of sustainable chemistry. In this context, we describe herein an efficient and high yielding four-component synthesis of 6-amino-4-alkyl/aryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles involving ethyl acetoacetate, hydrazine hydrate, malononitrile, and various aldehydes using methyltriphenylphosphonium bromide as catalyst and water as solvent under mild reaction conditions.

Keywords: Pyranopyrazoles, Triphenylphosphine, Methyltriphenylphosphonium bromide, Ionic liquid, Aqueous medium, Multicomponent reactions, Organocatalyst, Rate enhancements

Introduction

Nowadays, the challenge in synthesis is how a molecule can be prepared from readily available starting materials, in maximum yield and high atom and step economy *via* a clean and environmentally benign chemical process. In this sense, multi-component reactions (MCRs); known to be selective, effective atom economic, time saving and easy to perform; have attracted significant interest from pharmaceutical groups¹.

Due to their environmentally benign nature, high polarity and good thermal stability, ionic liquids (ILs) have received substantial attention in organic synthesis in the past decade. Furthermore, high yields, shorter reaction times, cleaner reaction products and high selectivity are often obtained on using ILs either as solvents or as catalysts² as a result; recently, ionic liquids have attracted increasing interest in the context of green organic synthesis.

Besides ILs, carrying organic reactions in aqueous media is another attractive area in green chemistry³. As a reaction medium, water offers several advantages such as environmental compatibility, reduction of by-products and direct isolation of products by

precipitation and filtration as they are often insoluble. Furthermore, considerable rate enhancements are often observed in reactions carried in water over those in organic solvents⁴, in particular, reactions with negative activation volume⁵ such as multicomponent reactions⁶.

Pyranopyrazoles constitute important fused heterocyclic compounds; thus their synthesis has received much attention especially in the field of medicinal/pharmaceutical chemistry due to their wide range of biological/pharmacological activities such as anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory, insecticidal and as biodegradable agrochemicals⁷. The first procedure to synthesize pyranopyrazole derivatives involves the reaction between 3-methyl-1-phenylpyrazolin-5-one and tetracyanoethylene under basic conditions⁸. Owing to the above mentioned properties, various methods were developed for the synthesis of these compounds among which we cite the two-component reaction involving pyran derivatives and hydrazine hydrate under combined microwave and ultrasound irradiation⁹, the three-component reaction between pyrazolone, an aldehyde and malononitrile using triethylamine as catalyst¹⁰, the four-component synthesis between ethyl acetoacetate, hydrazine hydrate, aldehyde, and malononitrile in the presence of bases such as piperidine, pyrrolidine, morpholine and triethylamine as catalysts¹¹. Recently, several catalysts have been reported for the one-pot synthesis of pyranopyrazole derivatives including glycine¹², *L*-proline and γ -alumina¹³, per-6-amino- β -cyclodextrin¹⁴ and cetyltrimethylammonium chloride (CTACl)¹⁵.

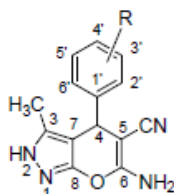
Taking into account the importance of pyranopyrazoles, the significant rate enhancement of MCRs in water and the merits of organocatalysis induced by ILs, herein, we wish to report the catalytic efficiency of methyltriphenylphosphonium bromide (MTPB) for the synthesis of 6-amino-5-cyano-4-aryl-4*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyran derivatives **5** via the four-component reaction of hydrazine hydrate **1**, ethyl acetoacetate **2**, aromatic aldehydes **3** and malononitrile **4** in aqueous medium (Scheme 1).

Experimental

All chemicals were used without further purification. Reactions were monitored by thin-layer chromatography (TLC), visualising with ultraviolet. Melting points were determined on Banc Kofler apparatus and are uncorrected. IR spectra were recorded on Shimadzu FT IR 8201 PC spectrometer as KBr pellets with absorptions in cm^{-1} . ¹H NMR and ¹³C NMR spectra were recorded on a Bruker BRUKER AVANCE DPX spectrometer using DMSO-*d*₆ as solvent and TMS as an internal standard. Chemical shifts (δ) are expressed in ppm, downfield from internal standard TMS and *J* values in hertz (Hz).

*General procedure for the preparation of 6-Amino-4-aryl-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles or carboxylate (5a-m)*

A mixture of hydrazine hydrate **1** (0.107 g, 2.0 mmol), ethyl acetoacetate **2** (0.260 g, 2.0 mmol), aromatic aldehyde derivatives **3** (2.0 mmol) and malononitrile **4** (0.132 g, 2.0 mmol) in water (5 mL) was refluxed under stirring for 1 h in the presence of MTPB (5 mol %). The precipitated solid was filtered, washed with water and then with a mixture of ethyl acetate/hexane (20/80). The product obtained was pure by TLC and ¹H NMR spectroscopy. However, the products were further purified by recrystallization from ethanol. All the synthesized compounds are reported in Table 4 and were confirmed by their physical constants and characterized by IR, ¹H and ¹³C NMR. The spectroscopic data were in full agreement with the literature values.



Spectral data for prepared compounds

6-Amino-3-methyl-4-phenyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile (5a)

White crystals, mp. 245–246 °C; V_{\max} (KBr): 3309, 3170 (NH₂), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1610, 1604 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H, NH), 7.45–7.15 (m, 5H, arom), 6.74 (s, 2H, NH₂), 4.56 (s, 1H, 4-H), 1.79 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 159.3 (C6), 153.2 (C3), 142.2 (C8), 133.9 (C1'), 126.6 (C2', C6'), 125.8 (C3', C5') 125.0 (C4'), 119.1 (CN), 95.9 (C7), 55.8 (C5), 34.8 (C4), 8.1 (CH₃).

6-Amino-4-(4-chlorophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5b)

Yellow solid, mp. 239–240 °C; V_{\max} (KBr): 3367, 3174 (NH₂), 2187 (CN), 1653 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H, NH), 7.17 (d, 2H, *J* = 7.0, H_{arom}), 7.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, H_{arom}), 6.38 (s, 2H, NH₂), 4.51 (s, 1H, 4-H), 1.77 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 159.8 (C6), 153.8 (C3), 141.6 (C8), 134.8 (C4'), 130.8 (C1'), 128.0 (C2', C6'), 127.2 (C3', 5'), 119.7 (CN), 95.9 (C7), 56.6 (C5), 35.0 (C4), 8.9 (CH₃).

6-Amino-4-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5c)

Yellow solid, mp. 229–230 °C; V_{\max} (KBr): 3300, 3130 (NH₂), 2179 (CN), 1650 (C=N), 1596 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, OH), 7.0 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, arom), 6.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, arom), 6.65 (s, 2H, NH₂), 4.44 (s, 1H, 4-H), 1.79 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 160.6 (C6), 154.8 (C3), 135.5 (C8), 156.0, 134.6, 128.4 and 115.1 (C_{arom}), 121.0 (CN), 98.0 (C7), 58.0 (C5), 35.6 (C4), 9.8 (CH₃).

6-Amino-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5d)

White solid, mp. 225–226 °C; V_{\max} (KBr): 3360 (NH₂), 2191 (CN), 1640 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.0 (s, 1H, NH), 7.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom), 6.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, arom), 6.60 (s, 2H, NH₂), 4.45 (s, 1H, 4-H), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 161.7 (C6), 154.8 (C3), 136.3 (C8), 158.0, 135.6, 128.5 and 113.6 (C_{arom}), 120.9 (CN), 97.7 (C7), 57.9 (C5), 54.9 (OCH₃), 35.7 (C4), 9.8 (CH₃).

6-Amino-3-methyl-4-(4-methylphenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5e)

Yellow crystals, mp. 219–220 °C; V_{\max} (KBr): 3400, 3047 (NH₂), 2191 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.11 (s, 1H, NH), 7.12 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, arom), 7.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H, arom), 6.89 (s, 2H, NH₂), 4.55 (s, 1H, 4-H), 2.27 (s, 3H, CH₃), 1.79 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 160.8 (C6), 154.8 (C3), 135.8 (C8), 141.6, 129.1, 127.5 and 120.9 (C_{arom}), 119.4 (CN), 97.8 (C7), 57.4 (C5), 35.9 (C4), 20.7 (CH₃), 9.9 (CH₃).

6-Amino-4-(4-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5f)

Brown crystals, mp. 249-250 °C; V_{\max} (KBr): 3475, 3186 (NH₂), 2190 (CN), 1651 (C=N), 1601 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H, NH), 8.0(d, J = 8.6 Hz, 2H, arom), 7.4 (d, J = 8.6 Hz, 2H, arom), 6.6 (s, 2H, NH₂), 4.70 (s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 159.8 (C6), 150.3 (C3), 134.5 (C8), 145.1, 153.4, 127.3 and 122.3 (C_{arom}), 119.1 (CN), 94.9 (C7), 55.1 (C5), 35.0 (C4), 8.5 (CH₃).

6-Amino-4-(3-hydroxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5g)

White powder, mp. 248-249 °C; V_{\max} (KBr): 3363, 3166 (NH₂), 2179 (CN), 1647 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 11.91 (s, 1H, NH), 9.12 (s, 1H, OH), 7.05 (td, J = 7.7 Hz, 1H, arom), 6.70 (s, 2H, NH₂), 6.60 (m, 3H, arom), 4.40 (s, 1H, 4-H), 1.82 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 161.0 (C6), 154.8 (C3), 135.5 (C8), 157.4, 145.7, 129.1, 120.8, 114.2 and 113.8 (C_{arom}), 118.1 (CN), 97.5 (C7), 57.5 (C5), 36.3 (C4), 9.8 (CH₃).

6-Amino-4-(3-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5h)

Brown powder, mp. 229-230 °C; V_{\max} (KBr): 3489, 3191 (NH₂), 2193 (CN), 1648 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.02 (s, 1H, NH), 8.0 (m, 2H, arom), 7.6 (m, 2H, arom), 6.6 (s, 2H, NH₂), 4.71 (s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 156.0 (C6), 146.8 (C3), 134.8 (C8), 153.7, 145.2, 132.9, 128.5, 120.9 and 120.7 (C_{arom}), 119.3 (CN), 95.2 (C7), 55.7 (C5), 35.1 (C4), 8.7 (CH₃).

6-Amino-4-(2-methoxyphenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5i)

White powder, mp. 253-254 °C; V_{\max} (KBr): 3336 (NH₂), 2191 (CN), 1654 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H, NH), 7.17 (td, J = 7.6 Hz, 1H, arom), 6.92 (m, 3H, arom), 6.72 (s, 2H, NH₂), 5.00 (s, 1H, 4-H), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 1.80 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 161.5 (C6), 155.0 (C3), 135.0 (C8), 156.2, 132.1, 128.6, 127.7, 120.9 and 110.9 (C_{arom}), 120.7 (CN), 97.7 (C7), 56.4 (C5), 55.4 (OCH₃), 28.9 (C4), 9.5 (CH₃).

6-Amino-4-(2-nitrophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5j)

Blackish powder, mp. 246-247 °C; V_{\max} (KBr): 3477, 3170 (NH₂), 2188 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.00 (s, 1H, NH), 7.8(d, J = 8 Hz, 1H, arom), 7.6(t, J = 7.5 Hz, 1H, arom), 7.4(t, J = 7.6 Hz, 1H, arom), 7.3(d, J = 8 Hz, 1H, arom), 6.9 (s, 2H, NH₂), 5.1(s, 1H, 4-H), 1.8 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 161.1 (C6), 149.0 (C3), 137.8 (C8), 154.9, 135.6, 133.1, 131.1, 127.8 and 123.3 (C_{arom}), 120.1 (CN), 96.3 (C7), 56.2 (C5), 31.1 (C4), 9.5 (CH₃).

6-Amino-4-(4-bromophenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5k)

Yellow crystals, mp. 180-183 °C; V_{\max} (KBr): 3394, 3182 (NH₂), 2187 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar) cm⁻¹; ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 7.41 (d, J = 7.0 Hz, 2H, arom), 7.11 (d, J = 7.1 Hz, 2H, arom), 6.82(s, 2H, NH₂), 4.57 (s, 1H, 4-H), 1.78 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (63.9 MHz, DMSO-d₆) δ 161.2 (C6), 154.9 (C3), 143.9 (C8), 136.1, 131.6, 129.9 and 121.0 (C_{arom}), 120.2 (CN), 97.3 (C7), 57.1 (C5), 36.1 (C4), 10.0 (CH₃).

6-Amino-3-methyl-4-(2-thienyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (5l)

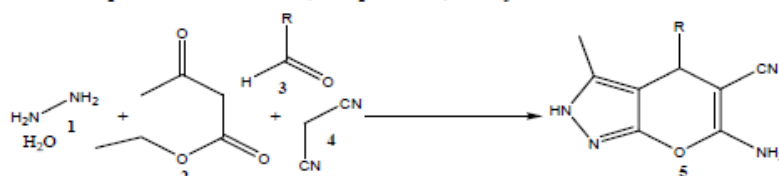
White solid, mp. 226-228 °C; $V_{\max}(\text{KBr})$: 3355 (NH_2), 2191 (CN), 1647 ($\text{C}=\text{N}$), 1604 (Ar) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ 12.13 (s, 1H, NH), 7.31 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, arom), 7.00 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, arom), 6.91 (td, $J = 3.4$ Hz, 1H, arom), 6.88 (s, 2H, NH_2), 4.89 (s, 1H, 4-H), 1.92 (s, 3H, CH_3); $^{13}\text{C NMR}$ (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 160.6 (C6), 154.3 (C3), 149.66 (C8), 126.3, 124.7, 124.2 and 120.6 (C_{arom}), 97.4 (C7), 57.5 (C5), 31.5 (C4), 9.7 (CH_3).

6-Amino-4-(4-(dimethylamino) phenyl)-3-methyl-2,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile (5m)

Red crystals, mp. 219-222 °C; $V_{\max}(\text{KBr})$: 3390 (NH_2), 2200 (CN), 1643 ($\text{C}=\text{N}$), 1600 (Ar) cm^{-1} ; $^1\text{H NMR}$ (250 MHz, DMSO-d_6) δ 11.88 (s, 1H), 6.95 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.60 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.4 (s, 1H), 2.86 (s, 6H), 1.78 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ (63.9 MHz, DMSO-d_6) δ 158.4 (C6), 149.0 (C3), 133.5 (C8), 154.0, 127.9, 120.3, 112.1 (C_{arom}), 118.7 (CN), 97.9 (C7), 69.5 (C5), 58.3 (2 CH_3), 35.5 (C4), 9.7 (CH_3).

Results and Discussion

The reaction (Scheme 1) between hydrazine hydrate, ethyl acetoacetate, malonitrile, and benzaldehyde ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5$) was chosen as a model condensation reaction for optimizing the various reaction parameters: solvent, temperature, catalyst and concentration.

**Scheme 1**

Initially, the reaction was tried without any catalyst in solvent-free conditions at ambient temperature, but the reaction could not complete even after 24 h stirring (Table 1, entry 1). Interestingly, when 5 mL of water was added to the reaction mixture, an oily product was obtained (Table 1, entry 2) and on raising the temperature of the reaction to 100 °C, the desired product was obtained within 4 h in 70% yield (Table 1, entry 3). To increase the reaction rate and minimize the consumption of energy, we performed the model reaction using 5 mol% of PPh_3 and MTPB as catalysts in aqueous media under reflux conditions. From these preliminary studies, it was observed that (i) the rate of the catalyzed reaction is higher than the corresponding uncatalyzed one at the same temperature and (ii) MTPB is far superior to PPh_3 for efficient catalysis (Table 1, entries 4, 5).

Table 1. The Influence of temperature on one-pot condensation of ethyl acetoacetate, hydrazine hydrate, benzaldehyde and malonitrile

Entry	Catalyst	Solvent	Temperature, °C	Time, h	Yield, %
1	Cat free	Neat	Room temperature	24	-
2	Cat free	H_2O	Room temperature	24	oil
3	Cat free	H_2O	Reflux	4	70
4	MTPB (5 mol%)	H_2O	Reflux	1h	94
5	PPh_3 (5 mol%)	H_2O	Reflux	1.5h	76

The choice of a solvent is a crucial factor for multicomponent reactions, so different organic solvents were examined for the reaction (Table 2, entries 2-6) and we found that

water was the solvent of choice which provided the highest rate and yield (Table 2, entry 6). Similar yield was also obtained under solvent free conditions but relatively longer reaction time was needed (Table 2, entry 1).

Table 2. The Influence of solvent on the model reaction in the presence of MTPB (5 mol%)

Entry	Solvent	Temperature	Time, h	Yield, % ^b
1	Solvent-free	80°C	3	91
2	CH ₃ CN	reflux	5	67
3	DMSO	reflux	2	55
4	EtOH	reflux	5	69
5	EtOH/H ₂ O	reflux	1	84
6	H ₂ O	reflux	1	94

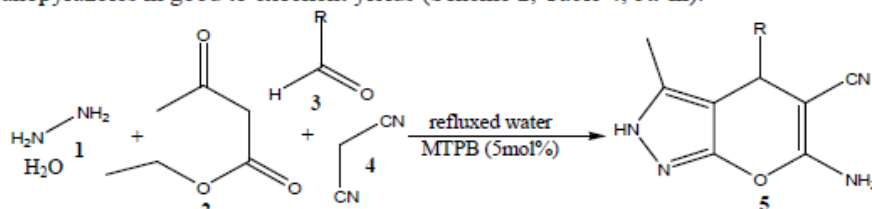
^aReaction conditions: ethyl acetoacetate (2.0 mmol), hydrazine hydrate(2.0 mmol), benzaldehyde (2.0 mmol) and malononitrile (2.0 mmol). ^bIsolated yield

Apart from the solvent, the efficiency of the multicomponent reactions is mainly affected by the amount of the catalyst and the reaction time. Thus, to enhance the yield of the desired product, we changed the amount of the catalyst from 5 to 20 mol%. As indicated in Table 3, maximum yield (94%) was obtained when the reaction was loaded with 5mol% of the catalyst (regarding to the aldehyde).

Table 3. Influence of MTPB amount on the model reaction^a

Entry	MTPB, % mol	Yield, %	Time, h
1	5	94	1
2	10	82	1
3	20	76	1

With the optimized reaction conditions in hand and to study the efficiency of this catalyst, we extended our study with different aromatic aldehydes to prepare a series of pyranopyrazoles in good to excellent yields (Scheme 2, Table 4, 5a-m).



Scheme 2. Synthesis of pyranopyrazoles (5a-m)

Table 4. One-pot synthesis of pyranopyrazoles catalyzed by MTPB^a

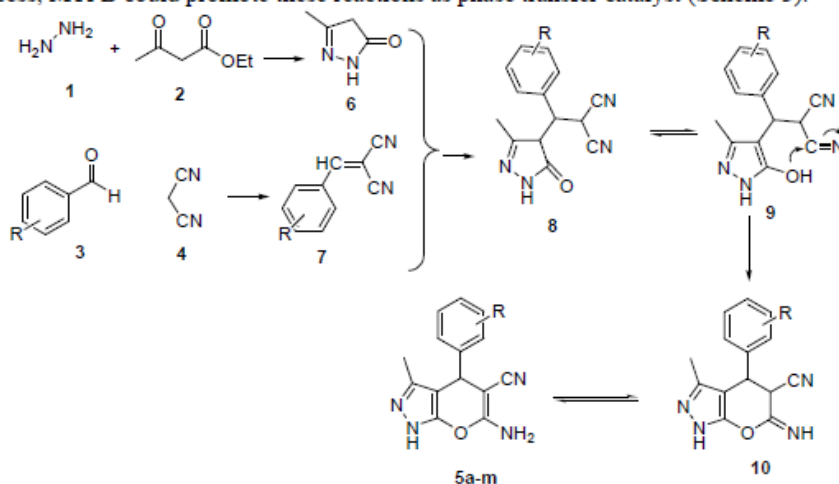
Entry	Aldehyde	Time, min	Product	Yield, %	mp, °C	
					Found	Reported
1	C ₆ H ₅	60	5a	94	245–246	243–245 ^[9]
2	4-Cl-C ₆ H ₄	60	5b	98	239–240	233–235 ^[9]
3	4-OH-C ₆ H ₄	60	5c	93	229–230	225–227 ^[16]
4	4-MeO-C ₆ H ₄	90	5d	89	225–226	208–210 ^[9]
5	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	60	5e	94	219–220	206–207 ^[16]
6	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	60	5f	93	248–250	249–252 ^[9]

Contd...

7	3-OH-C ₆ H ₄	60	5g	83	248-249	248-249 ^[16]
8	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	120	5h	85	215-217	214-216 ^[17]
9	2-MeO-C ₆ H ₄	90	5i	95	253-254	249-250 ^[18]
10	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	120	5j	96	243-245	243-244 ^[18]
11	4-Br-C ₆ H ₄	60	5k	90	180-183	182-184 ^[19]
13	Thien-2-yl	60	5l	94	226-228	224-226 ^[18]
14	4-NMe ₂ -C ₆ H ₄	60	5m	80	219-222	217-219 ^[20]

^aReactions were performed on a 2.0 mmol scale of all reactants with 5 mol % of MTPB in refluxed water (5 mL)

On the basis of the chemistry of pyranopyrazoles, we propose the possible following mechanism: One molecule of hydrazine derivative **1** was firstly condensed with ethyl acetoacetate **2** to yield pyrazolone derivative **6**. On the other hand, aromatic aldehyde **3** condensed with malononitrile **4** to afford α -cyanocinnamionitrile derivative **7**. The next step may involve Michael addition of the active methylene of **6** to an electron deficient carbon of dicyanoalkene **7**, which gives an intermediate **8** tautomerization to the intermediate **9** followed by the nucleophilic attack of OH group on the cyano (CN) moiety to give the cyclic intermediate **10**, which is tautomerized to target pyranopyrazoles **5a-m**. In this process, MTPB could promote these reactions as phase transfer catalyst (Scheme 3).



Scheme 3. Plausible mechanism of pyranopyrazoles synthesis

Conclusion

The combination of multicomponent reactions (MCRs) and unconventional solvents has become a new research direction, which enables simultaneous growth of both MCRs and green solvents toward ideal organic synthesis. The present protocol couples the advantages of multi-component reactions (MCRs) with those of water as reaction media and ionic liquid (MTPB) as catalyst, thus representing a simple and green synthetic procedure to perform near-ideal methodologies for pyranopyrazoles synthesis.

Acknowledgement

We gratefully acknowledge the MESRES (Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique) for Financial support.

References

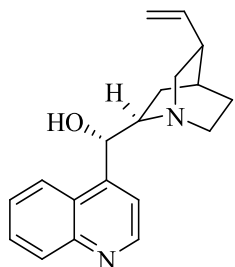
- (a) Ugi I, *Pure Appl Chem.*, 2001, **73**(1), 187-191; DOI:10.1351/pac200173010187
(b) Lieby-Muller F, Simon C, Constantieux T and Rodriguez J, *Comb Sci.*, 2006, **25**, 432-438; (c) Evdokimov N M, Kireev A S, Yakovenko A A, Antipin M Y, Magedov I V and Kornienko A, *J Org Chem.*, 2007, **72**(9), 3443-3453; DOI:10.1021/jo070114u
- Olivier-Bourbigou H and Magna L, *J Mol Catal A: Chem.*, 2002, **419**, 182-183; (b) Martins A P M, Clarissa P F, Dayse N M, Zanatta N and Bonacorso G H, *Chem Rev.*, 2008, **108**(6), 2015-2050; DOI:10.1021/cr078399y
- (a) Anastas P T and Williamson T C, (Eds.), In *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*, Oxford Press: New York, 1998, 1-50; (b) DeSimone J M, *Science*, 2002, **297**(5582), 799-803; DOI:10.1126/science.1069622
- (a) Otto S and Engber J B F N, *Pure Appl Chem.*, 2000, **72**(7), 1365-1372; DOI:10.1351/pac200072071365 (b) Pirrung M C and Koushik Das Sarma, *J Am Chem Soc.*, 2004, **126**(2), 444-445; DOI:10.1021/ja038583a
- (a) Kljin J E and Engberts J B F N, *Nature*, 2005, **435**(7043), 746-747; DOI:10.1038/435746a (b) Narayan S, Fokin M, Kolb H and Sharpless K, *Angew Chem Int Ed.*, 2005, **44**(21), 3275-3279; DOI:10.1002/anie.200462883
- Pirrung M and Das Sarma K, *Tetrahedron*, 2005, **61**(48), 11456-11472; DOI:10.1016/j.tet.2005.08.068
- Tacconi G, Gatti G, Desimoni G and Messori V A, *J Prak Chem.*, 1980, **322**, 831-834; (b) El-Tamany E S, El-Shahed F A and Mohamed B H, *J Serb Chem Soc.*, 1999, **64**, 9-18; (c) Abdelrazek F M, Metz P, Metwally N H and El-Mahrouky S F, *In Arch Pharm Chem Life Sci (Weinheim)*, 2006, **339**(8), 456-460; DOI:10.1002/ardp.200600057 (d) Abdelrazek F M, Metz P, Kataeva O, Jäger A and El-Mahrouky S F, *In Arch Pharm Life Sci.*, 2007, **340**(10), 543-548; DOI:10.1002/ardp.200700157
- Junek H and Aigner H, *Chem Ber.*, 1973, **106**(3), 914-921; DOI:10.1002/cber.19731060323
- Peng Y, Song G and Dou R, *Green Chem.*, 2006, **8**, 573-575; DOI:10.1039/B601209D
- Sharanin Yu A, Sharanina L G and Puzanova V V, *Zh Org Khim.*, 1983, **19**, 2609-2615.
- Vasuki G and Kandhasamy K, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**(39), 5636-5638; DOI:10.1016/j.tetlet.2008.07.055
- Madhusudana Reddy M B, Jayashankara V P and Pasha M A, *Syn Commun.*, 2010, **40**(19), 2930-2934; DOI:10.1080/00397910903340686
- (a) Mecadon H, RohmanMd R, Rajbangshi M and Myrboh B, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**(19), 2523-2525; DOI:10.1016/j.tetlet.2011.03.036 (b) Mecadon H, Rohman M R, Kharbangar I, Laloo B M, Kharkongor I, Rajbangshi M and Myrboh B, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**(25), 3228-3231; DOI:10.1016/j.tetlet.2011.04.048
- Kanagaraj K and Pitchumani K, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**(25), 3312-3316; DOI:10.1016/j.tetlet.2010.04.087
- Mingshu Wu, Qinqin Feng, Dehui Wan and Jinya Ma, *Syn Commun.*, 2013, **43**(12), 1721-1726; DOI:10.1080/00397911.2012.666315
- Santhosh Reddy Mandha, Sravanthi Siliveri, Manjula Alla, Vittal Rao Bommenna, Madhava Reddy Bommineni and Sridhar Balasubramanian, *Bioorg Med Chem Lett.*, 2012, **22**(16), 5272-5278; DOI:10.1016/j.bmcl.2012.06.055
- Hemant V, Chavan, Santosh B Babar, Rahul U Hoval and Babasaheb P Bandgar, *Bull Korean Chem Soc.*, 2011, **32**(11), 3963; DOI:10.5012/bkcs.2011.32.11.3963

18. Rui-Yun Guo, Zhi-Min An, Li-Ping Mo, Shu-Tao Yang, Hong-Xia Liu, Shu-Xia Wang and Zhan-Hui Zhang, *Tetrahedron*, 2013, **69**(47), 9931-9938; DOI:10.1016/j.tet.2013.09.082
19. Niknam K and Piran A, *Green Sustainable Chem.*, 2013, **3**, 1-8; DOI:10.4236/gsc.2013.32A001
20. Kiyania H, Samimib H Allah, Ghorbania F and Esmailia S, *Current Chem Lett.*, 2013, **2**, 197-206; DOI:10.5267/j.ccl.2013.07.002

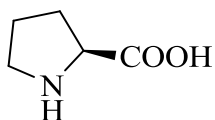
APPENDICE

Appendice

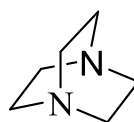
Catalyseurs utilisés



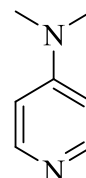
Cinchonine



L-Proline

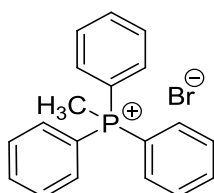


DABCO

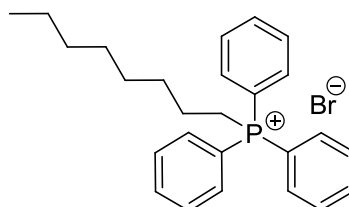


DMAP

Liquides ioniques utilisés



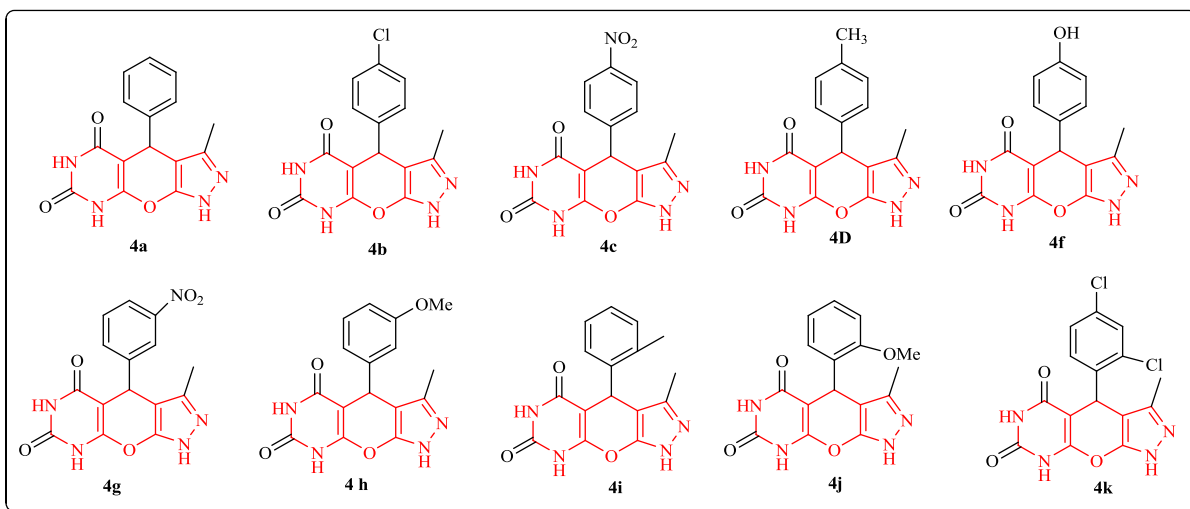
MTPPBr



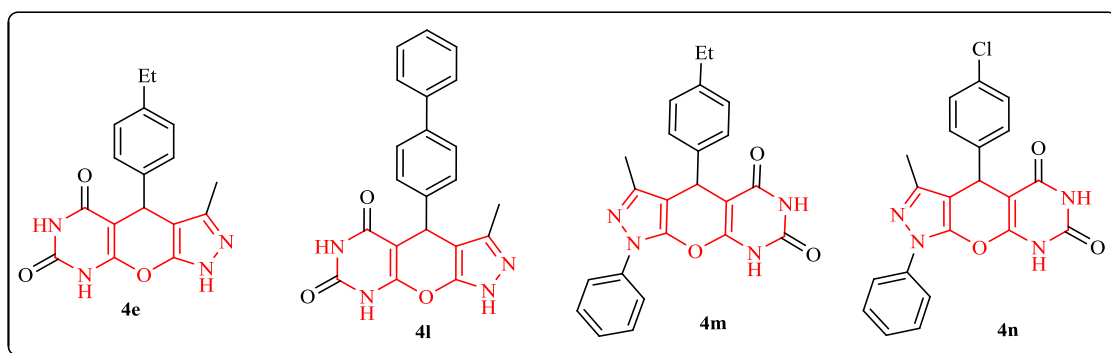
OTPPBr

Produits synthésisés

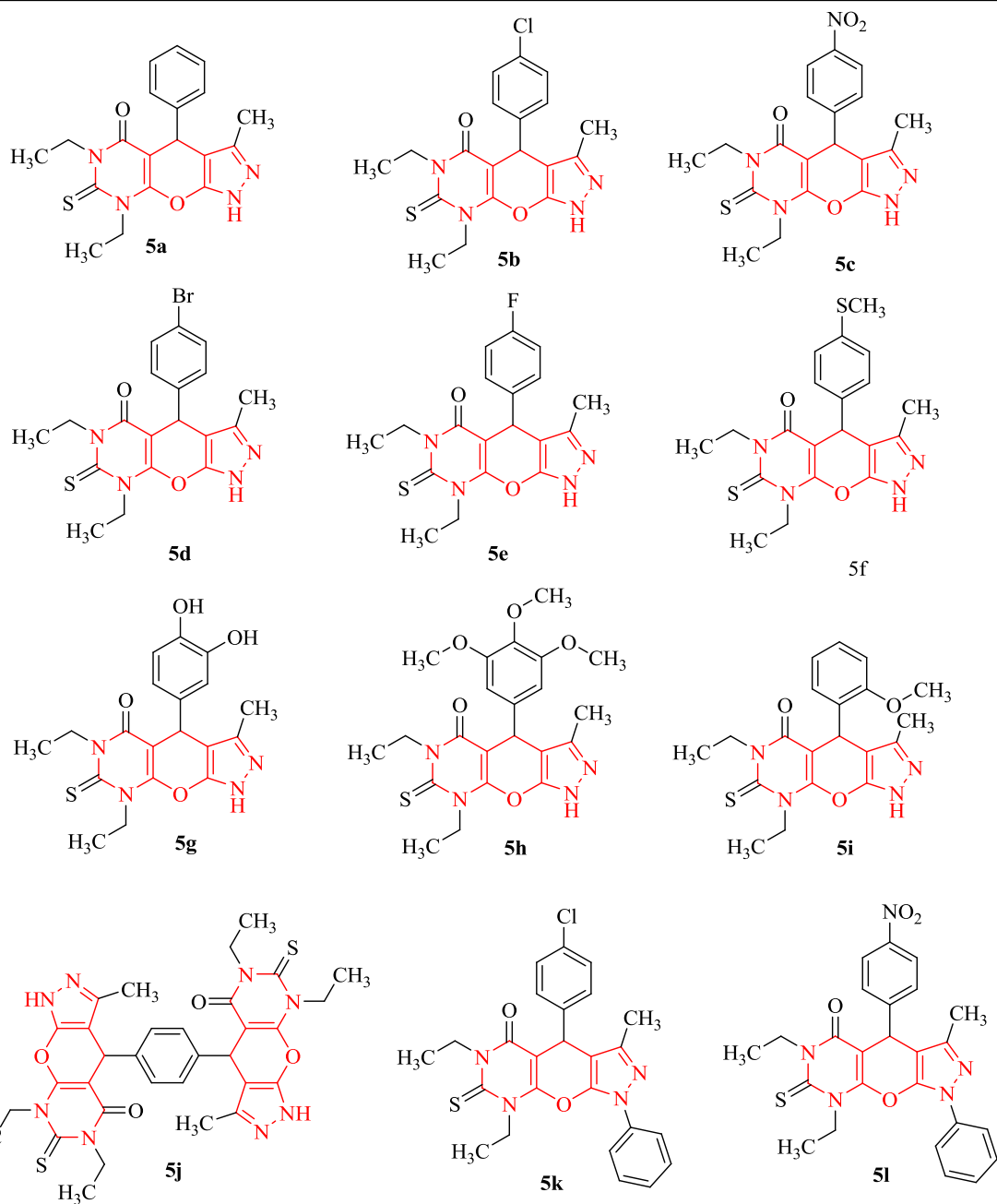
BIBLIOTHEQUE DES PYRAZOLOPYRANOPYRIMIDINDIONES (CONNUS)



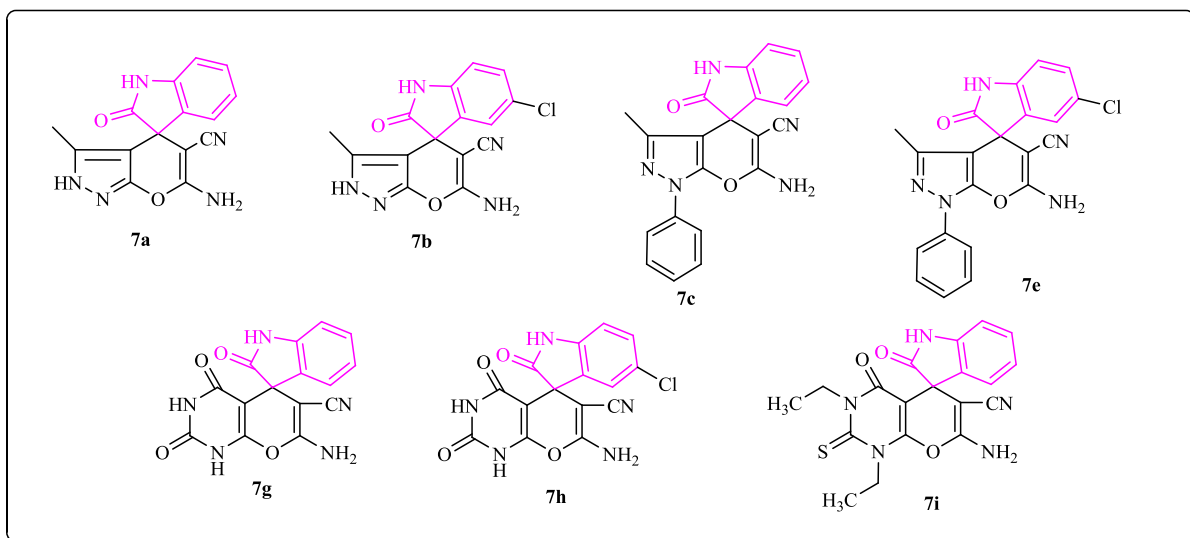
NOUVELLE BIBLIOTHEQUE DES PYRAZOLOPYRANOPYRIMIDINDIONES



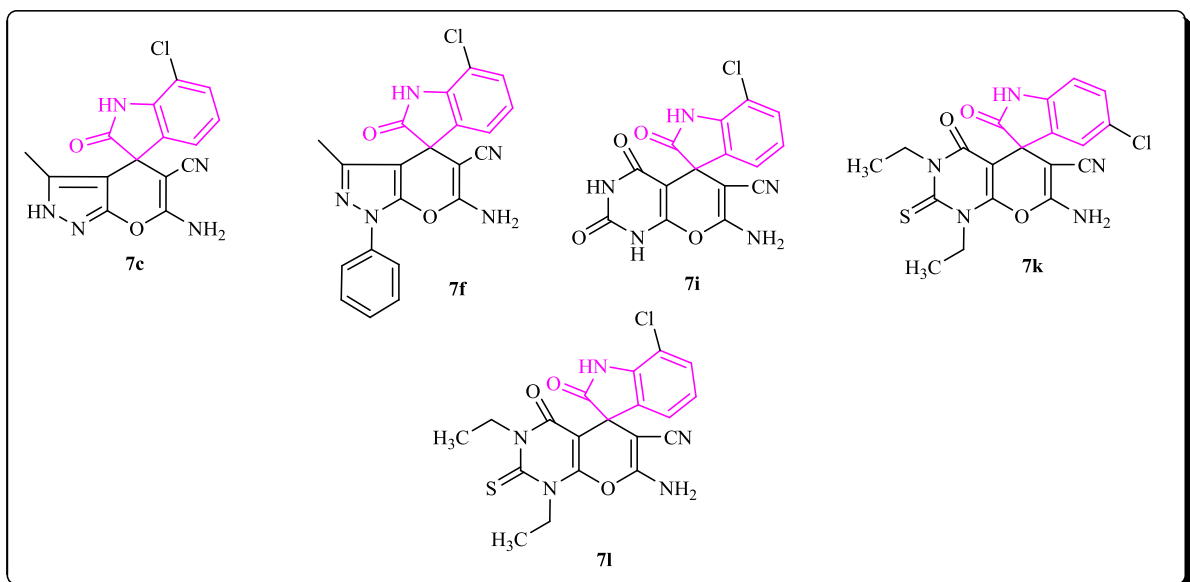
NOUVELLE BIBLIOTHEQUE DES PYRAZOLOPYRANOPYRIMIDINONES



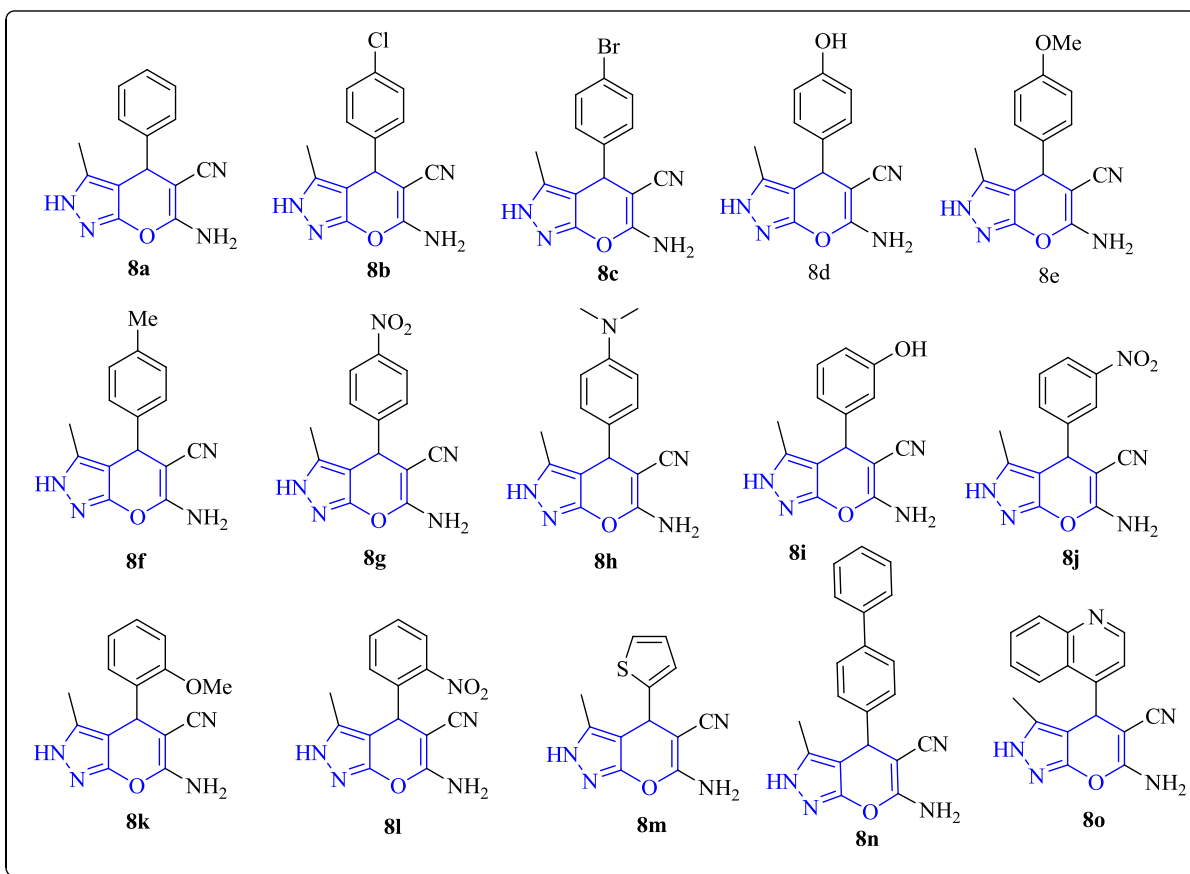
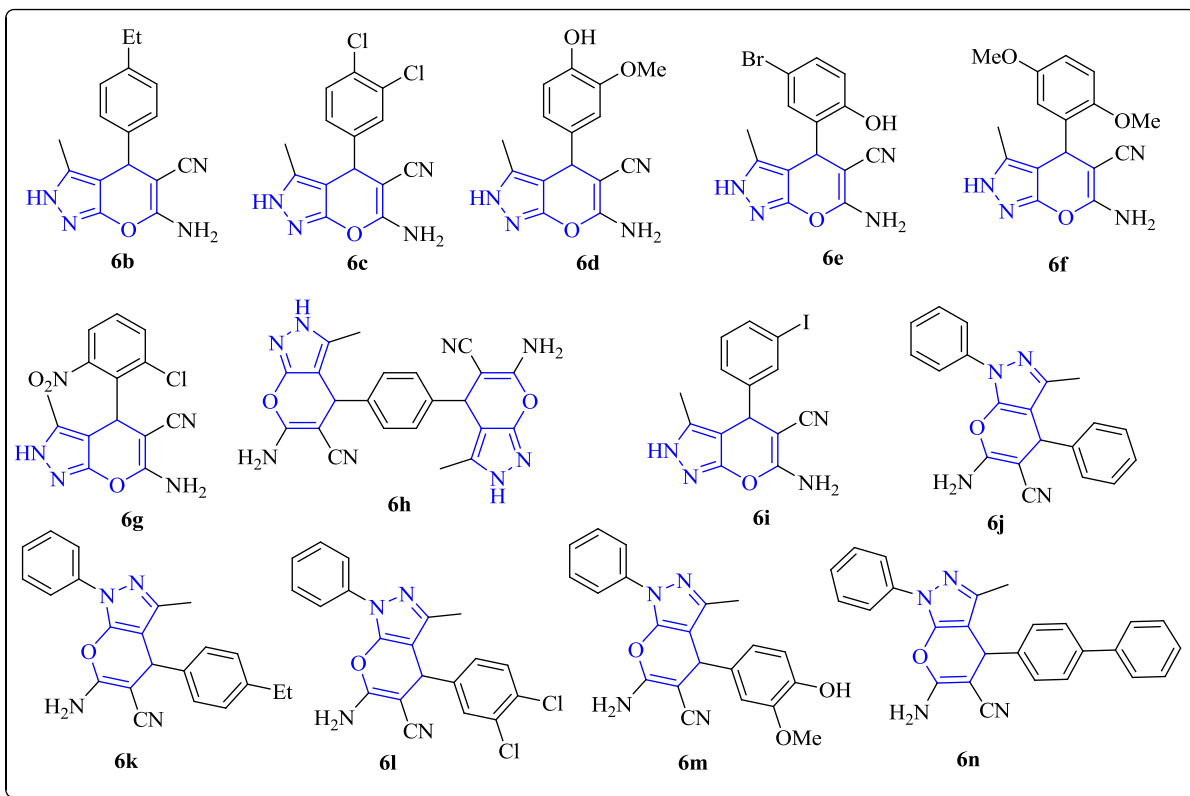
BIBLIOTHEQUE DES SPIROOXINDOLES SYNTHÉTISES (CONNUS)



NOUVELLE BIBLIOTHEQUE DES SPIROOXINDOLES SYNTHÉTISES



BIBLIOTHEQUE DES PYRANOPYRAZOLES (CONNUS)



Auteur : Faiza Boukezzoula "Élaboration de nouvelles voies catalytiques dans la synthèse de molécules hétérocycliques"

Encadreur de thèse : Professeur Mme Taoues Boumoud

Date et lieu de soutenance : Université des Frères Mentouri, Constantine, le 01 Juin 2016

Résumé

Le sujet que nous avons développé "*Élaboration de nouvelles voies catalytiques dans la synthèse de molécules hétérocycliques*" se résume:

- À travers une étude bibliographique qui met en exergue les composés hétérocycliques, l'avantage des réactions permettant de les synthétiser en l'occurrence les RCMs et le privilège de la catalyse organique.
- À travers une étude des propriétés catalytiques de deux molécules achirales (DMAP et DABCO) et deux chirales (L-Proline et Cinchonine) vis-à-vis de la synthèse de pyrazolopyranopyrimidindiones/ones et pyranopyrazoles, via des réactions à composants multiples.
- À travers une étude de propriétés catalytiques de deux liquides ioniques [MePPh₃][Br] et [OPPh₃][Br] dans la synthèse des spirooxindoles et des pyranopyrazoles. Les résultats avec [OPPh₃][Br] sont moins bons comparés à ceux obtenus avec le [MePPh₃][Br], dû certainement à ses propriétés encombrantes.

Cette étude a renforcé l'idée de la catalyse organique sur les RCMs donnant les pyrazolopyranopyrimidindiones/ones les pyranopyrazoles et les spirooxindoles.

Mots clés: hétérocycles, synthèse convergente, réactions à composants multiples, catalyse organique, molécules chirales et achirales, synthèse asymétrique, liquides ioniques, pyrazolopyranopyrimidines, pyranopyrazoles, spirooxindoles.

Discipline : Chimie organique,

Laboratoire de synthèse de Molécules à intérêts biologiques,

Université des Frères Mentouri, route Ain El Bey, Constantine, 25000 Algérie

Faiza Boukezzoula "Elaboration of novel catalytic processes for the synthesis of heterocyclic compounds

Abstract

The subject that we developed "**Elaboration of novel catalytic methods for the synthesis of heterocyclic molecules**" summarizes:

- Through a bibliographical study which puts forward the heterocyclic compounds, the advantage of the reactions making their synthesis possible, in occurrence MCRs and the privilege of organic catalysis.
- Through a study of the catalytic properties of two molecules asymmetrical (DMAP and DABCO) and two symmetrical (L-Proline and Cinchonine) with respect to the synthesis of pyrazolopyranopyrimidindiones/ones and pyranopyrazoles, via multicomponent reactions
- Through a study of catalytic properties of two ionic liquids [MePPh₃][Br] and [OPPh₃][Br] in the synthesis of the spirooxindoles and the pyranopyrazoles. The results with [OPPh₃][Br] are not as good as those obtained with [MePPh₃][Br], which certainly due to its cumbersome properties.
- This study reinforced the idea of the organic catalysis in MCRs giving the pyrazolopyranopyrimidindiones/ones the pyranopyrazoles and the spirooxindoles heterocyclic compounds.

Key words: heterocyclic compounds, convergent strategy, MCRs, Organocatalysis, asymmetrical and symmetrical molecules, asymmetric synthesis, ionic liquids, pyrazolopyranopyrimidines, pyranopyrazoles, spirooxindoles.

ملخص

قمنا في هذه الأطروحة بدراسة وتطوير طرق تحفيزية جديدة في اصطناع المركبات الحلقية الغير متجانسة عن طريق التفاعلات الكيماوية المتعددة المتفاعلات .

- في الجزء الأول عرضنا فيه البحث الببليوغرافي الذي يسلط الضوء على المركبات الحلقية غير المتجانسة، ومحاسن التفاعلات الكيماوية متعددة المتفاعلات، وميزة المحفزات العضوية.

- في الجزء الثاني تطرقنا إلي دراسة القوة التحفيزية لمركبين "لاكيرالين" ثنائي متيل امينوا بيريدين (ديماب) و ديازابيسيكولا (دابوكا) , ومركبين " كيرالين" الحمض الأميني (ل-برولين) و (سنتيونين) لأجل اصطناع المركبات من نوع بيرازولوبيرانوإبيريميدينون و بيرازولوبيرانوإبيريميدينون، بالإضافة إلي المركبات من نوع بيرنوإبيرازول، عن طريق التفاعلات الكيماوية المتعددة المتفاعلات .

- أما في الجزء الأخير فقد تناولنا اصطناع المركبات من نوع سيبرواكسندول باستعمال السوائل الأيونية ، ومن جهة قمنا بمقارنة هذه الأخيرة في اصطناع مشتقات المركبات السالفة الذكر من نوع بيرانوإبيرازول.

ان هذه الدراسة عززت فكرة المحفزات العضوية في التفاعلات الكيماوية المتعددة المتفاعلات أحادية الوعاء لاصطناع بيرازولوبيرانوإبيريميدينون، بيرنوإبيرازول، و سيبرواكسندول.

مفاتيح اللفظ:

المركبات الحلقية الغير متجانسة ، التفاعلات الكيماوية المتعددة المتفاعلات، المحفزات العضوية، المركبات الكيرالية ولاكيرالية ، السوائل الأيونية، بيرازولوبيرانوإبيريميدينون، بيرنوإبيرازول، سيبرواكسندول.