

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI CONSTANTINE
FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES
DÉPARTEMENT DE CHIMIE

N° d'ordre :

Série :

THÈSE

Présentée pour l'obtention du

DIPLÔME DE DOCTORAT 3^{ème} CYCLE

Option : Chimie Organique

par

REDOUANE Mohamed Abdennour

Thème

**SYNTHÈSE, CARACTÉRISATION ET ÉVALUATION BIOLOGIQUE
DE NOUVEAUX DÉRIVÉS HÉTÉROCYCLIQUES :
1,8-NAPHTHYRIDINES, *gem*-BISPHOSPHONATES ET 4H-PYRANES**

Devant le jury composé de:

Président	A. DEBACHE	Pr. Université Frères Mentouri, Constantine 1
Rapporteur	N. KHIRI-MERIBOUT	Dr. Université Frères Mentouri, Constantine 1
Co-Rapporteur	M. LECOUEY	Pr. Université Paris 13
Examineur	D. TEBBANI	Pr. Université Frères Mentouri, Constantine 1
Examineur	R. BOULCINA	Pr. Université Mostefa Benboulaïd, Batna 2
Examinatrice	N. SEGUENI	Dr. Université Salah Boubnider, Constantine 3

○ وَقُلِ اعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسُرَدُونَ إِلَى
عِلْمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ ○

(التوبة : 105)

○ Et dis Œuvrez car Allah va voir votre œuvre de même que
Son messager et les croyants et vous serez ramenés vers Celui
qui connaît bien l'invisible et le visible Alors Il vous informera
de ce que vous faisiez ○

(Le repentir : 105)

REMERCIEMENTS

Les travaux de recherche présentés dans ce manuscrit ont été réalisés au sein du *laboratoire de Synthèse de Molécules d'Intérêts Biologiques (SYMOBIO)* de l'université Frères Mentouri Constantine 1, dirigé par Monsieur le professeur *DEBACHE Abdelmadjid*, et le laboratoire CSPBAT (*Chimie, Structures, Propriétés de Biomatériaux et d'Agents Thérapeutiques*) UMR CNRS 7244 de l'Université Paris 13, dirigé par Monsieur le professeur *SAVARIN Philippe* dans le cadre d'une bourse de mobilité PROFAS B+.

Ma reconnaissance revient principalement à ma directrice de thèse la docteure *KHIRI-MERIBOUT Naima* qui, en m'encadrant au cours de ces quatre années, m'a offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant, tout en avoir l'esprit professionnel dans la discussion et à l'écoute de mes nombreuses questions.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude envers la Docteure *BENZERKA Saida* qui m'a partagé tout son savoir-faire dans le domaine de chimie, ainsi que pour son aide et ses précieux conseils.

Je remercie très chaleureusement Monsieur le professeur *LECOUVEY Marc* pour m'avoir accueilli dans son équipe «Chimie Bioorganique et Synthèse asymétrique» et m'offrir l'opportunité de découvrir un nouvel axe en chimie ainsi que pour ses nombreux conseils et sa disponibilité en tout temps.

Un grand merci au docteur *LEGIGAN Thibaut* pour m'avoir encadré pendant toute la période du stage, pour ses conseils, sa disponibilité et surtout de m'avoir fait bénéficier de ses précieuses idées et connaissances scientifiques.

Je tiens également à remercier le Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique de m'avoir offert l'opportunité de bénéficier d'une bourse à l'étranger pour accomplir ce travail, et au département de chimie de l'Université Frères Mentouri, Constantine 1 pour le financement qui m'a permis de travailler sur ce projet.

J'adresse mes sincères remerciements et ma profonde reconnaissance à Monsieur le professeur *DEBACHE Abdelmadjid*, du département de chimie de l'université frères Mentouri Constantine 1, d'avoir accepté de présider ce jury, et à messieurs les professeurs *BOULCINA Raouf* de l'université Mostefa Benboulaïd Batna 2, *TEBBANI Dahmene* et la docteure *SEGUENI Narimane*, de l'université Saleh Boubnider Constantine 3, qui ont accepté de juger ce travail et pris le temps de l'examiner.

Mes remerciements s'adressent aussi aux membres enseignants du laboratoire particulièrement au *Pr. R. BOULCINA, Dr. DRABLI Chemssedine et MAHDJOUR Sara* ainsi qu'aux *Pr. B. BOUMOU, Pr. T. BOUMOU, Dr. R. TAFER, Dr. W. GHALEM et Dr I. SEHOUT.*

Je remercie mes collègues thésards pour la bonne ambiance de travail mais également pour les bons moments passés ensemble : *LAROUM Rima, BOUREGHDA Cheima, BOUALIA Imen, SETIFI Nesrine, BOUDEBBOUS Khaoula, Dr. ZIADI Adil, SANDLI Abdelkarim et ZEBBICHE Zineddine.*

Je ne peux m'empêcher de penser aux *Dr. DESCHAMP Julia, Dr. MIGIANU-GRIFFONI Evelyne, Dr. MONTEIL Maelle et Dr. GAGER Olivier* pour leur aide, leur disponibilité et la gentillesse dont ils ont fait preuve à mon égard.

Un immense merci à *GUEDENEY Nicolas, DUSSART Jade, AYADI Nouha, AOUIDAT Fatima* pour tous les moments passés ensemble au laboratoire et à la pause-déjeuner.

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.

À mes chers parents et mes frères et sœur, qui ont oeuvré pour ma réussite, merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de votre part. Et à mes amis et tous ceux qui sont proches de mon cœur pour leurs amours, confiance, soutiens et encouragements.

ABRÉVIATIONS

ADI : *Alzheimer's* Disease International

ACh : Acétylcholine

AChE : Acétylcholine estérase

Ar : Aryle

ASChI : Iodure d'acétylthiocholine

BHA : butylated hydroxyl anisole

BHT : butylated hydroxytoluene

BP : *Bis*-Phosphonate

BuSChCl : Chlorure de butyrylthiocholine

BuChE : ButyrylCholine Estérase

Cat. : Catalyseur

CCM : Chromatographie sur Couche Mince.

CUPRAC : CUpric Reducing Antioxidant Capacity

DCM : Dichlorométane

DMAPP : DiMéthylAllylPyroPhosphate

DMF : *N,N*-diméthylformamide.

DMSO : DiMéthylSulfOxyde

DTNB : 5,5' DiThio-bis (2-NitroBenzoate)

ESI : **ElectroSpray Ionization**

EP : éther de pétrole

FPP : FarnésylPyroPhosphate

FPPS : FarnésylPyroPhosphate Synthase

GGPP : GéranylGéranylPyroPhosphate

GGPPS : GéranylGéranylPyroPhosphate Synthase

IC₅₀ : Concentration d'Inhibition médiane (Inhibition Concentration at 50%)

IPP : IsopenténylPyroPhosphate

IR : Infra Rouge

LI : Liquide Ionique

MA : Maladie d'*Alzheimer*

M.O. : Micro Ondes

μM : micro-Molaire

MTPB : MéthylTriphénylPhosphonium Bromide

Na : Sodium métallique

NMDA : *N*-Méthyle-*D*-Aspartate

N-Boc : *N*-tert-ButOxyCarbonyle

NBT : Nitro Bleu Tétrazolium

OTPB : OctylTriphénylPhosphonium Bromide

pH : potentiel hydrogène.

pKa : constante d'acidité.

Ph : Phényle.

ppm : partie par million.

PPTS : Pyridinium *p*-ToluèneSulfonate.

Rdt : Rendement

RnACh : Récepteur nicotinique de l'AcétylCholine

RMC : Réaction MultiComposants

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

SAR : Structure Activity Relationship

SMHR : Spectrométrie de Masse à Haute
Résolution

SNA: Système Nerveux Autonome

SNC : Système Nerveux Central

T.a. : Température ambiante

TEA : TriÉthylAmine

T_{fus}: Température de fusion

THF : TétraHydroFurane

TNB : Thio-2-NitroBenzoate

Δ : Chauffage

GÉNÉRALITÉS EXPERIMENTALES

Solvants et réactifs chimiques

Les solvants et les réactifs commerciaux proviennent de chez Sigma-Aldrich, et sont utilisés sans purification préalable. Les solvants anhydres sont stockés sur tamis moléculaire et sous atmosphère d'argon. Dans certains cas le THF est utilisé après distillation sur sodium en présence de benzophénone.

Suivi des réactions et chromatographie

L'avancement des réactions, contrôlée par chromatographie, a été réalisé sur couche mince (CCM) sur des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F254, épaisseur : 0.2 mm) et révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm ou par pulvérisation d'une solution aqueuse de KMnO_4 suivie de chauffage. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur gel de silice Merck 60. Les chromatographies sur colonne ont été effectuées sur du gel de silice Merck 60 (230-400 Mesh).

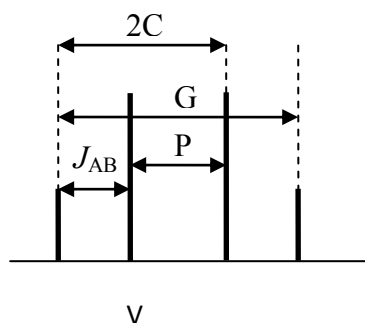
Analyse et caractérisation:

Les composés synthétisés sont caractérisés par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C et ^{31}P (spectromètres Brücker 400 AVANCE III Plus) du laboratoire CSPBAT UMR CNRS 7244 de l'université Paris 13, et (Brüker avance DPX 250) du département de Chimie de l'université Frères Montouri Constantine 1.

Les constantes de couplage J sont données en Hertz et les déplacements chimiques en partie-par-million (relatifs aux signaux résiduels des solvants deutérés utilisés). Des séquences bidimensionnelles (COSY ^1H - ^1H , HSQC ^1H - ^{13}C) ont été effectuées pour établir les structures en attribuant les signaux RMN observés aux protons et carbones correspondants.

Les abréviations suivantes ont été utilisées : J = constante de couplage en Hz; s = singulet; s_L = singulet large; d = doublet; t = triplet; q = quadruplet; qt = quintuplet; m = multiplet.

La constante de couplage J_{AB} est mesurée sur le spectre



Et la non équivalence $\Delta\nu$ est calculée en utilisant l'une ou l'autre des formules:

$$\Delta\nu = [4C^2 - J_{AB}^2]^{1/2}$$

$$\Delta\nu = [GP]^{1/2}$$

Les spectres IR ont été enregistrés sur un spectromètre Shimadzu FTIR-8201. Les composés solides sont greffés sur des pastilles en KBr. Les fréquences d'absorption (ν) sont exprimées en cm^{-1} .

Les analyses par spectrométrie de masse à haute résolution ont été réalisées par la plateforme analytique de l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans sur un spectromètre BrukerMaXisHRMS Q-Tof.

NB : La numérotation des molécules synthétisées dans ce travail est réalisée de façon à faciliter l'attribution des (protons/carbones) des nouveaux fragments à partir du produit de départ, et ça ne correspond pas à la numérotation conventionnelle de l'IUPAC.

Table des matières

REMERCIEMENTS	I
ABRÉVIATIONS	III
GÉNÉRALITÉS EXPERIMENTALES.....	V
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1

Chapitre I

Synthèse de nouveaux systèmes poly-hétérocycliques : benzo[b][1,8]naphthyridines et benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridines biologiquement actifs

Introduction.....	4
-------------------	---

Partie I: *Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines et leurs analogues tétracycliques*

1. Les dérivés 1,8-naphthyridines : généralités et activité biologique.....	5
1.1. Intérêts biologiques de quelques dérivés naphthyridines.....	5
1.1.1. Les dérivés [1,8]naphthyridines comme inhibiteurs de l'AChE et la BuChE.....	6
1.2. Différentes méthodes de synthèses des dérivés [1,8]naphthyridines.....	10
1.2.1. Synthèse à partir des dérivés pyridines.....	10
1.2.2. Synthèse à partir des composés nitrilés.....	12
1.2.3. Synthèse des dibenzo[b,g][1,8]-naphthyridines.....	12
1.2.4. Synthèse des dibenzo[c,f][1,8]-naphthyridines.....	13
1.2.5. Synthèse des acides [1,8]naphthyridines-3-carboxyles.....	13
1.2.6. Synthèse des [1,8]naphthyridines-3-carbohydrazides.....	15
2. Synthèse de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8] naphthyridines.....	16
2.1. Résultats et discussions.....	23
2.1.1. Préparation du motif de départ.....	23
2.1.2. Synthèse de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines-3-substitués (3a-h).....	25
2.2. Conclusion.....	28
3. La cycloaddition 1,3-dipolaire dans la synthèse des polycycles et polycycles condensés.....	29
3.1. Les dipôles 1,3.....	30
3.2. L'introduction du motif pyrrolidine via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.....	32
3.2.1. Réaction des ylures d'azométhine avec les cétones α,β -insaturés.....	33
3.2.2. Réaction des sels d'ammonium avec les dipolarphiles substitués.....	33
3.2.3. Synthèse des Indolizines <i>via</i> les réaction à composant multiples.....	34
3.2.4. Réaction des chromènes 3-substitués avec des ylures d'azométhines non-stabilisés....	35
4. Préparation des analogues tétracycliques : nouveaux dérivés benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridines.....	30
4.1. Résultats et discussions.....	30
4.2. Conclusion.....	35

Partie II: *Évaluation de l'activité biologique des dérivés [1,8]naphthyridines*

1. Introduction.....	35
----------------------	----

1.1.	Manifestation clinique de la maladie d'Alzheimer.....	36
1.2.	La voie cholinergique.....	37
1.3.	Thérapeutique de la maladie d'Alzheimer.....	39
2.	Évaluation de l'activité anti- <i>Alzheimer</i> des dérivés [1,8]naphthyridines (3) et leur analogues tétracycliques (4).....	42
2.1.	Mesure de la capacité inhibitrice des dérivés naphthyridines vis-à-vis de AChE et la BuChE	43
2.2.	Discussion des résultats obtenus	45
2.3.	Conclusion.....	48
3.	Simulation par Doking moléculaire.....	49
3.1.	Présentation de la structure d'AChE	49
3.2.	Mécanisme de l'inhibition par les dérivés 1,8-naphthyridines.....	50
3.3.	Modélisation des différentes interactions de dérivés [1,8]naphthyridines (3a-g et 4a-d) dans le site actif d'AChE par Doking.....	51
4.	Évaluation de l'activité anti-oxydante des dérivés naphthyridines et leur analogues tétracycliques	54
4.1.	Évaluation in-vitro de l'activité anti-oxydante.....	56
4.2.	Discussion des résultats obtenus	57
4.3.	Conclusion.....	60
5.	Conclusion.....	61
	Conclusion.....	62
	Partie expérimentale	
A.	Préparation du produit de départ	62
	Synthèse de 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxaldéhyde (1).....	63
	Préparation des dérivés 6-méthyl N-alkyl-quinoléine-3-carbaldéhyde 2a-c	63
B.	Synthèse des dérivés 7-méthyle-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]-naphthyridine 3a-g	65
C.	Synthèse des dérivés 2,9-diméthyl-2,3,3a,4,5,11b-hexahydro-1H-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]-naphthyridine 4a-d.....	70
D.	Évaluation de l'activité biologique : protocoles et méthodes.....	75
1.	Évaluation de l'activité anti- <i>Alzheimer</i> : inhibition de l'AChE et BuChE.....	75
2.	Évaluation de l'activité anti oxydante.....	76

Chapitre II

Synthèse d'analogues de l'acide zolédronique pour la chimiothérapie anticancéreuse

	Introduction.....	77
1.	Généralités.....	78
1.1.	La chimiothérapie anticancéreuse	79
1.2.	Inhibition de la FPPS comme stratégie thérapeutique.....	80
1.3.	Mécanisme d'Inhibition de la FPPS par les bisphosphonates azotés	84
2.	Méthodes de synthèse des bisphosphonates	87
2.1.	Préparation des bisphosphonates à partir des dérivés d'acide carboxyliques.....	87
2.2.	Préparation des bisphosphonates à partir des aldéhydes	88

2.3.	Synthèse par phosphonoalkylation.....	89
2.4.	Synthèse par l'addition du fragment bisphosphate.....	89
3.	Synthèse des analogues de zolédronate.....	92
3.1.	Développement des nouveaux analogues mimiques aux FPP/GGPP.....	93
3.2.	Méthodes de Synthèses des bisphosphonates à base de triazoles.....	95
4.	Bref rappel sur la régiosélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de type « click chemistry ».....	96
4.1.	Généralités.....	96
4.2.	Mécanisme réactionnel.....	98
4.2.1.	La cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le cuivre CuAAC.....	98
4.2.1.	La cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le ruthénium RuAAC.....	99
5.	Résultats et discussions.....	101
5.1.	Stratégie de synthèse.....	102
5.2.	<i>Synthèse des azotures 41</i>	102
5.3.	<i>Synthèse des triazoles 43, 44 et 45</i>	103
5.4.	<i>Synthèse des acides carboxyliques 46'a-h</i>	106
5.5.	<i>Synthèse des bisphosphonates 47a-h</i>	106
	Conclusion	110
	Partie expérimentale	
A.	Synthèse des azotures 41a-b.....	111
B.	Synthèse des triazoles 43.....	112
C.	Synthèse des triazoles 44.....	114
D.	Synthèse du 2-(4,5-dibutyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle 45.....	115
E.	Synthèse des acides carboxyliques 46'.....	116
F.	Synthèse des bisphosphonates 47.....	119

Chapitre III

Étude et synthèse des dérivés 4H-pyranes : application de différents liquides ioniques comme catalyseurs

	Introduction	125
1.	Généralités.....	126
2.	Etude bibliographique.....	129
2.1.	Les liquides ioniques.....	129
2.2.	Bref rappel historique.....	129
2.3.	Constitution d'un liquide ionique.....	131
2.4.	Synthèse des liquides ioniques.....	132
2.5.	Application des LIs dans la catalyse.....	133
2.5.1.	Les LIs comme catalyseurs dans les RMCs.....	133
3.	Les dérivés 4H-pyranes et leurs intérêts biologiques.....	136
4.	Méthodes de synthèse des dérivés pyranes.....	138
5.	Résultats et discussions.....	142
5.1.	Préparation des catalyseurs : Synthèse des LIs.....	142

5.1.1.	Caractérisation spectroscopiques des catalyseurs préparés	143
5.2.	Application des LIs préparés dans la synthèse des dérivés 4H-pyranes comme catalyseurs	145
5.2.1.	Synthèse des dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4 <i>H</i> -benzo[<i>b</i>]pyranes	145
A.	Optimisation des conditions opératoires.....	146
B.	Généralisation de la réaction modèle A.....	148
5.2.2.	Synthèse des dérivés pyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazoles.....	150
A.	Optimisation des conditions opératoires.....	151
B.	Généralisation de la réaction modèle B.....	153
5.3.	<i>Caractérisation spectroscopique de dérivés 4H-pyranes</i>	155
5.4.	Mécanisme réactionnel.....	157
5.5.	Recyclage de catalyseur	160
Conclusion		162
Partie expérimentale		
A.	Préparation des catalyseurs	163
5.1.1.	Préparation de N-méthylpyridinium diméthylphosphate 61	163
5.1.2.	Préparation de (4-diméthylamino)-1-méthylpyridinium diméthylphosphate 62.....	164
5.1.3.	Préparation de N,N-diméthylimidazolium diméthylphosphate 63	164
5.1.4.	Préparation de méthyltriphénylphosphonium diméthylphosphate 64	165
B.	Préparation des dérivés 4 <i>H</i> -pyrans.....	165
1.	Préparation des dérivés tétrahydro 4H-benzo[<i>b</i>]pyrane 68a-n	165
2.	Préparation des dérivés pyrano[2,3- <i>c</i>]pyrazoles 69-70	176
CONCLUSION GÉNÉRALE		187
BIBLIOGRAPHIE		189
RÉSUMÉ		
ABSTRACT		
ملخص		

Introduction générale

Connue par son importance dans le domaine de la recherche, la chimie des hétérocycles est en pleine évolution en attirant l'attention de nombreux chercheurs. La grande majorité des produits naturels, pharmaceutiques et synthétiques comportent dans leurs structures des motifs hétérocycliques diversifiés, liées entre elles ou à d'autres motifs structuraux. Les composés hétérocycliques possèdent des propriétés biologiques très vastes, médicinales et autres pharmaceutiques (hormones, antivirales, antibiotiques, anti-tumoraux, *etc*), ainsi que technique (inhibiteurs de corrosion, colorants, agents stabilisants, *etc*).¹ D'où la synthèse des hétérocycles est très répandue, surtout pour la conception de nouvelles classes de composés d'importance médicinale.

Parmi les différentes classes de composés hétérocycliques rapportés dans la littérature, 84% de tous les médicaments à petites molécules uniques comportent au moins un atome d'azote, et environ 59%, ont un squelette hétérocyclique azoté.² Du même, de nombreux composés hybrides comportant principalement des hétérocycles contenant les atomes d'azote, de soufre et/ou d'oxygène, ont montré des activités pharmacologiques remarquables.³

Actuellement, l'intérêt capital des chercheurs dans ce domaine réside sur le développement de nouvelles méthodologies de synthèses, décrire des nouvelles approches plus efficaces en utilisant des conditions réactionnelles inédites, de nouveaux catalyseurs, *etc*. ce qui a assuré un développement significatif de la chimie des hétérocycles.

Par ailleurs, les différentes modifications structurales (mineures ou majeures) dans la structure d'une substance potentiellement active, d'origine naturelle ou synthétique, constituent une stratégie efficace afin de maximiser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques souhaitables, et de réduire au minimum les propriétés indésirables de cette substance.

Dans cette optique, les travaux décrits dans cette thèse s'inscrivent dans le contexte de la synthèse de nouveaux hétérocycles poly-fonctionnalisés biologiquement actifs, par la mise au point de stratégies de synthèses et des approches efficaces. Le manuscrit est réparti en trois (3) chapitres, dont l'objectif principal est consacré à la préparation, l'identification structurale

¹ Eicher, T.; Hauptmann, S. in "The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications". 2nd ed., eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2003**.

² Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257.

³ a) C. W. Wright, J. Jaddac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; b) N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. A. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687

et l'évaluation biologique de molécules de structures originales, des dérivés 1,8-naphthyridines et les hybrides triazoles-*gem*-bisphosphonates, ainsi que l'étude de l'effet catalytiques de quelques liquides ioniques dans la préparation des dérivés 4*H*-pyranes par réaction à composants multiples.

Le premier chapitre, consacré à la préparation des nouveaux dérivés 1,8-naphthyridines, est subdivisé en deux parties :

Dans la première partie, on se focalisera sur la synthèse des nouveaux dérivés [1,8]-naphthyridines et leurs analogues tétracycliques par la mise au point d'une stratégie de synthèse multi-étapes (Schéma I).

La deuxième partie est consacrée à l'évaluation de l'activité biologique, anti *Alzheimer* et anti oxydante, de ces dérivés préparés dans la première partie (Schéma I).

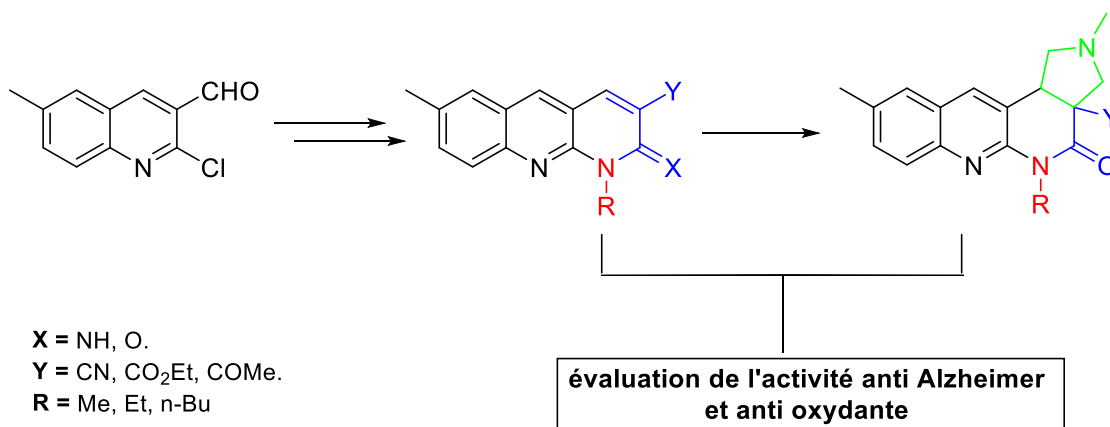


Schéma I.

Dans le deuxième chapitre, on s'intéressera à la synthèse des nouveaux dérivés *gem*-bisphosphonates analogues du Zolédronate présentant un motif triazole diversement substitué (Schéma II), par la mise au point des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires alcyne-azoture catalysées par des sels de métaux (réactions de « Click Chemistry »). Ce présent travail est réalisé dans le but de concevoir des composés présentant, d'une part, une plus grande puissance d'inhibition de la FPPS, et d'autre part, une lipophilie accrue afin d'optimiser leur pénétration passive à travers la membrane des cellules cancéreuses.

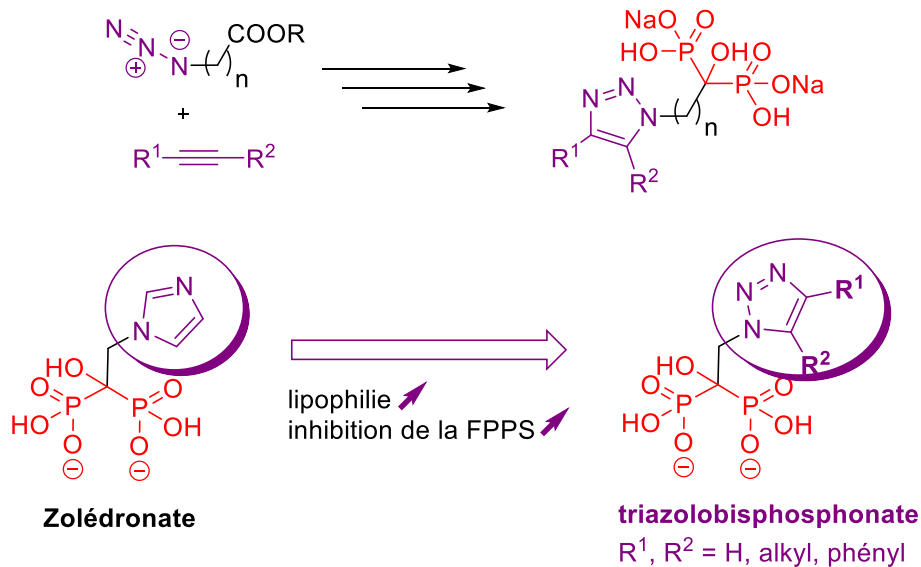
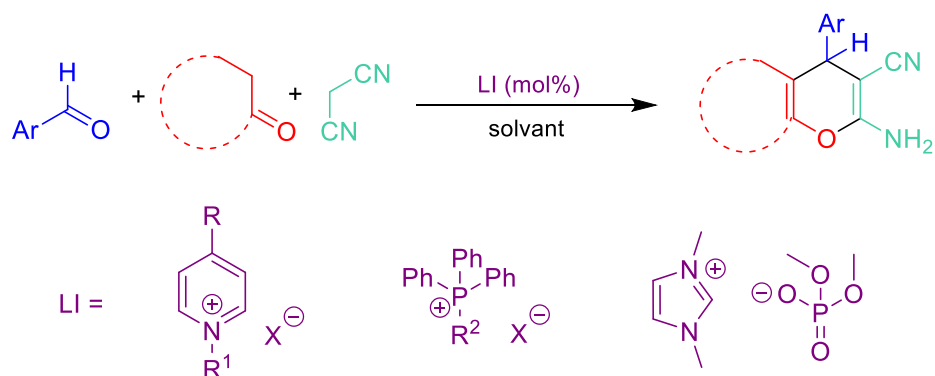


Schéma II.

Le troisième et dernier chapitre s'appuie sur une étude comparative inédite de l'efficacité catalytique d'une série de différents liquides ioniques préparés à base de pyridinium, phosphonium ou imidazolium, dans la synthèse des dérivés *4H*-pyranes par une réaction à composants multiples en *one pot* (Schéma III).



$\text{R} = \text{H}, \text{NMe}_2$

$\text{R}^1 = \text{Me}, n\text{-Undécyle}$

$\text{R}^2 = \text{Me}, n\text{-Undécyle}, n\text{-Dodécyle}, n\text{-Pentadécyle}, \text{Benzyle}$

Schéma III.

Chapitre I

Synthèse de nouveaux systèmes poly-
hétérocycliques : des dérivés benzo[*b*]
[1,8]naphthyridines et benzo[*b*]pyrrolo[3,4-
f][1,8]naphthyridines à activité potentielle

Introduction

Les composés poly-hétérocycliques, ayant une diversité structurale et des propriétés biologiques importantes, font partie des plus importants groupes de produits naturels. En effet, de nombreux composés poly-hétérocycliques sont répertoriés dans les produits naturels ou obtenus par voie de synthèse, où la plupart de ces composés contiennent des hétérocycles à un ou plusieurs hétéroatomes (azote, oxygène, soufre, *etc.*) et présentent des structures très diversifiées.

La synthèse de ce type de composés rentre dans l'axe de recherche principal de notre équipe orienté principalement vers la synthèse de composés à activité biologique potentielle.

Le présent travail consiste à la synthèse multi-étapes de nouveaux dérivés 1,8-naphthyridines et leurs analogues tétracycliques comme inhibiteurs de l'*acétylcholine* estérase (Schéma I), et d'enrichir le panel de cette classe de composés qui jouent un rôle important dans la stabilisation ou au moins ralentir la progression de la maladie d'*Alzheimer*.

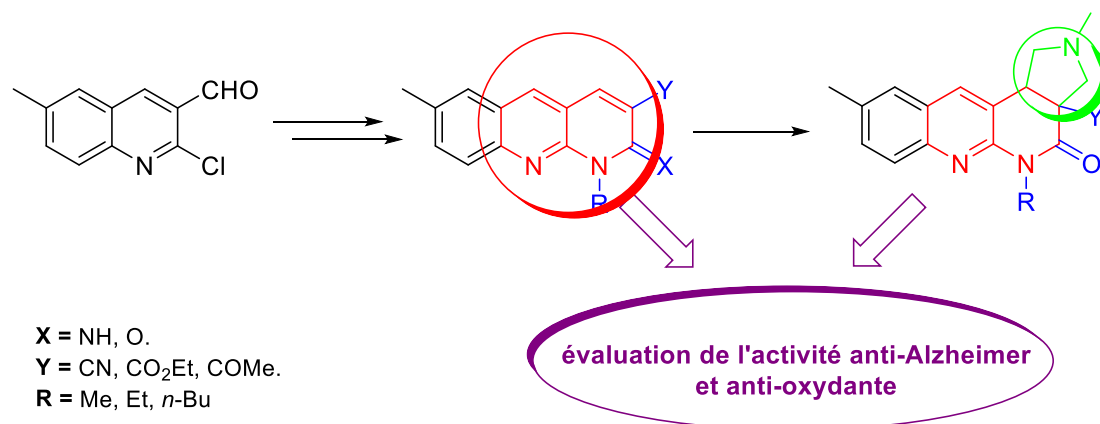


Schéma I.

Dans la première partie de ce chapitre, on se focalisera sur la conception de nouveaux dérivés 1,8-naphthyridines. Ensuite, la deuxième partie sera consacrée à une évaluation *in-vitro* du pouvoir inhibiteur des enzymes *AChE* et *BuChE*, suivie par une étude supplémentaire par *docking* afin de déterminer les différentes interactions de ces analogues avec l'enzyme cible dans le but d'étendre l'étude par la relation structure-activité de ces molécules. Ainsi que l'évaluation de leur pouvoir anti-oxydant par trois méthodes séparées.

Partie I

Synthèse et caractérisation de nouveaux dérivés
1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines et leurs
analogues tétracycliques

1. Les dérivés 1,8-naphthyridines : généralités et activité biologique

Le premier dérivé de la naphthyridine a été synthétisé et nommé par *Arnold Reissert*.⁴ La dénomination "naphthyridine" a été exclusivement attribuée pour désigner le système cyclique condensé, considéré comme diaza-analogue de naphthalène, résultant de la fusion de deux cycles pyridiques par deux atomes de carbones adjacents, chaque cycle ne contenant qu'un seul atome d'azote. Également connu sous d'autres noms, tels que diazanaphthalènes ou pyridopyridines, «naphthyridine» reste le nom le plus couramment utilisé pour cette classe de composés (Figure 1).

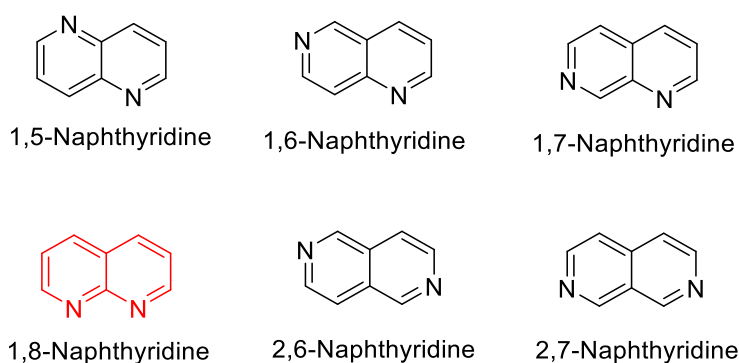


Figure 1. Structures des différents isomères de naphthyridines

1.1. Intérêts biologiques de quelques dérivés naphthyridines

Les 1,8-naphthyridines ont attiré l'attention des chercheurs en raison de leurs activités biologiques intéressantes. Un large éventail de propriétés biologiques les a rendu un axe important dans la recherche thérapeutique et médicamenteuse (Figure 2).⁵ Le large spectre d'activités comprend principalement des activités antimicrobienne,⁶ antivirale,⁷ anticancéreuse⁸, inhibiteur de la protéine Kinase,⁹ analgésique¹⁰ et anti oxydante.¹¹

⁴ A. Reissert, *Berichte*, **1893**, 26, 2137.

⁵ A. Madaan, R. Verma, V. Kumar, A. T. Singh, S. K. Jain, M. Jaggi, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2015**, 348, 837.

⁶ (a) S. Nishigaki, N. Mizushima, F. Yoneda, *J. Med. Chem.*, **1971**, 14, 638; (b) C. Y. Hong, Y. K. Kim, J. H. Chang, S. H. Kim, H. Choi, D. H. Nam, Y. Z. Kim, J. H. Kwak, *J. Med. Chem.*, **1997**, 40, 3584; (c) E. J. Kim, W. H. Shin, *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, 27, 641.

⁷ (a) J. Y. Nagasawa, J. Song, H. Chen, H. W. Kim, J. Blazal, S. Ouk, B. Groschel, V. Borges, V. Ong, L. T. Yeh, J. L. Girardet, J. M. Vernier, A. K. Raney, A. B. Pinkerton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, 21, 760; (b) X. Z. Zhao, S. J. Smith, M. M. etifiot, B. C. Johnson, C. Marchand, Y. Pommier, S. H. Hughes, T. R. Burke, *J. Med. Chem.*, **2014**, 57, 1573.

⁸ (a) D. A. Mills, H. M. Fekrazad, C. F. Verschraegen, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2008**, 9, 647; (b) J. A. Abbas, R. K. Stuart, *Expert Opin. Investig. Drugs*, **2012**, 21, 1223; (c) C. Freeman, N. Keane, R. Swords, F. Giles, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2013**, 14, 1417; (d) A. Capozzi, E. Mantuano, P. Matarrese, G. Saccomanni, C. Manera, V. Mattei, L. Gambardella, W. Malorni, M. Sorice, R. Misasi, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2012**, 12, 653.

⁹ (a) Z. X. Lu, N. H. Quazi, L. W. Deady, G. M. Polya, *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, **1996**, 377, 373; (b) S. Karra, Y. Xiao, X. Chen, L. Liu-Bujalski, B. Huck, A. Sutton, A. Goutopoulos, B. Askew, K. Josephson, X. Jiang, A. Shutes, V. Shankar, T. Noonan, G. Garcia-Berrios, R. Dong, M. Dhanabal, H. Tian, Z. Wang, A. Clark, S. Goodstal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23, 3081.

¹⁰ (a) G. Grossi, M. Di Braccio, G. Roma, V. Ballabeni, M. Tognolini, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, 40, 155; (b) G. Roma, G. Grossi, M. Di Braccio, D. Piras, V. Ballabeni, M. Tognolini, S. Bertoni, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, 43, 1665; (c) G. Roma, M. Di Braccio, G. Grossi, D. Piras, V. Ballabeni, M. Tognolini, S. Bertoni, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, 45, 352.

¹¹ T. G. Nam, C. L. Rector, H. Y. Kim, A. F. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, 129, 10211.

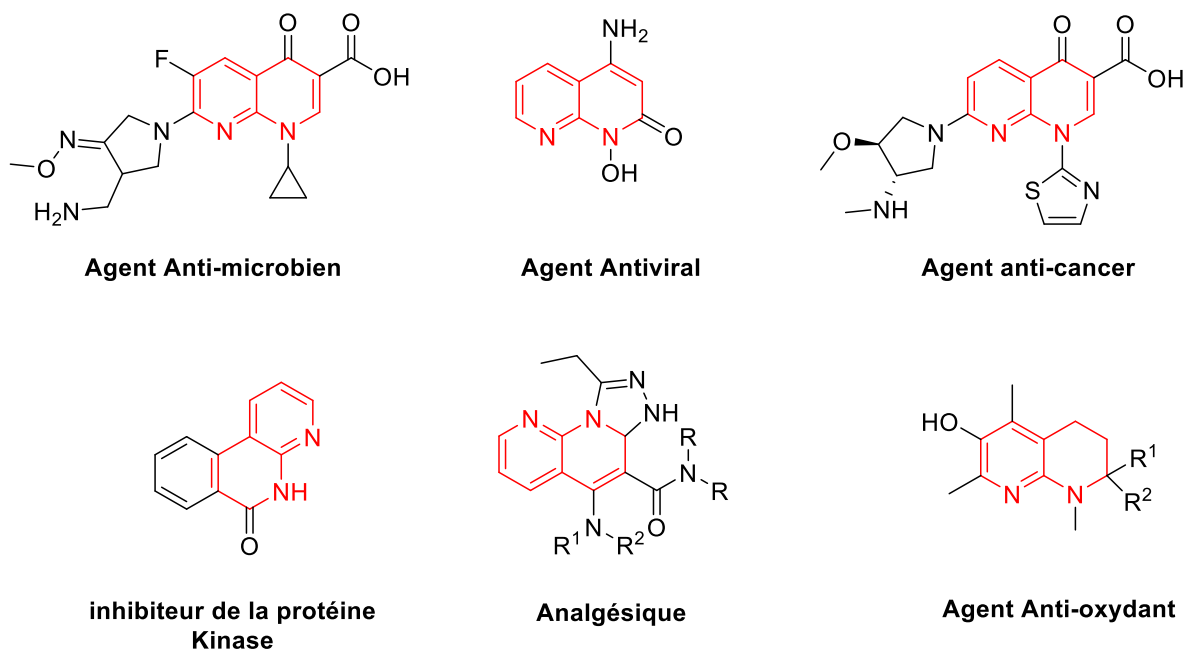


Figure 2. Structures des différents agents thérapeutiques analogues de 1,8-naphthyridines
Ainsi, les dérivés de la 1,8-naphthyridine ont également montré des applications potentielles dans le traitement des troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaques et la dépression.^{12,13}

1.1.1. Les dérivés 1,8-naphthyridines comme inhibiteurs de l'AChE et la BuChE

Une nouvelle famille d'analogues de la Tacrine (THA) contenant les groupes azahétérocycliques pyrazolo[4,3-*d*]pyridine ou pyrazolo[3,4-*b*][1,8]naphthyridine, en tant qu'isostères du noyau quinoléine de la THA, ont été synthétisé par *Barreiro et coll.*¹⁴ (Schéma 1). Ces dérivés présentaient un effet inhibiteur sur la *cholinestérase* cérébrale de rat selon la méthode d'*Ellman*.¹⁵ Ainsi, les composés actifs n'ont montré aucun effet neurotoxique significatif sur les cellules corticales des rats examinés.

¹² A. M. Malfitano, C. Laezza, A. D. Alessandro, C. Procaccini, G. Saccomanni, T. Tuccinardi, C. Manera, M. Macchia, G. Matarese, P. Gazzero, M. Bifulco, *PLoS ONE*, **2013**, 8, 62511.

¹³ A. K. Dhar, R. Mahesh, A. Jindal, T. Devadoss, S. Bhatt, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2014**, 84, 721.

¹⁴ E. J. Barreiro, C. A. Camara, H. Verli, L. Brazil-Más, N. G. Castro, W. M. Cintra, Y. Aracava, C. R. Rodrigues, C. A. M. Fraga, *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 1144.

¹⁵ G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. J. Andrés, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, 7, 88.

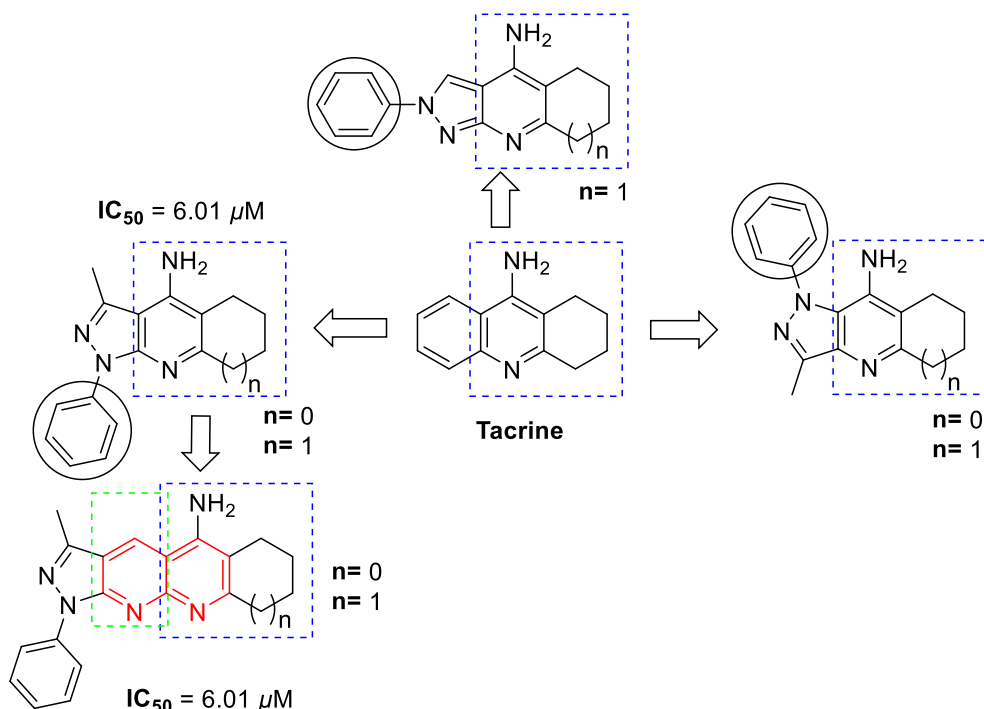
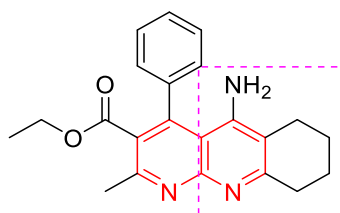


Schéma 1. Conception des dérivés 1,8-naphthyridines analogues de la Tacrine

Ainsi, les dérivés 5-amino-6,7,8,9-tétrahydro-2-méthyl-4-substitué[1,8]-naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle (ITH4012), ont été rapporté comme nouveaux inhibiteurs de l'*acétylcholinestérase* avec des propriétés neuro-protectrices et promoteurs de calcium. Ils peuvent réduire la mort cellulaire induite par divers agents nocifs tels que la thapsigargine (inhibiteur très puissant de Ca^{2+} -ATPases induisant la mort cellulaire par augmentation du taux de calcium intracellulaire), le H_2O_2 (radicaux libres) et la vératridine (agoniste spécifique qui provoque une surcharge de calcium par activation des canaux sodiques) dans les cellules chromaffines bovines.¹⁶



ITH4012

Dans une autre étude, ces composés conféraient également une protection aux cellules stressées par l'acide Okadaïque (AO) ou le peptide amyloïde $\beta(1-42)$. De plus, ils empêchent l'inhibition de la protéine phosphatase 2A (PP2A) induite par l'AO, l'une des enzymes impliquées dans la déphosphorylation de la protéine *tau*. Ceci était accompagné d'une

¹⁶ C. Orozco, C. de los Ríos, E. Arias, R. León, A. G. García, J. L. Marco, M. Villarroja, M. G. López, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, 310 (3), 987.

neuroprotection contre la neurotoxicité provoquée par une privation en oxygène et en glucose dans des tranches de l'hippocampe (Schéma 2).¹⁷

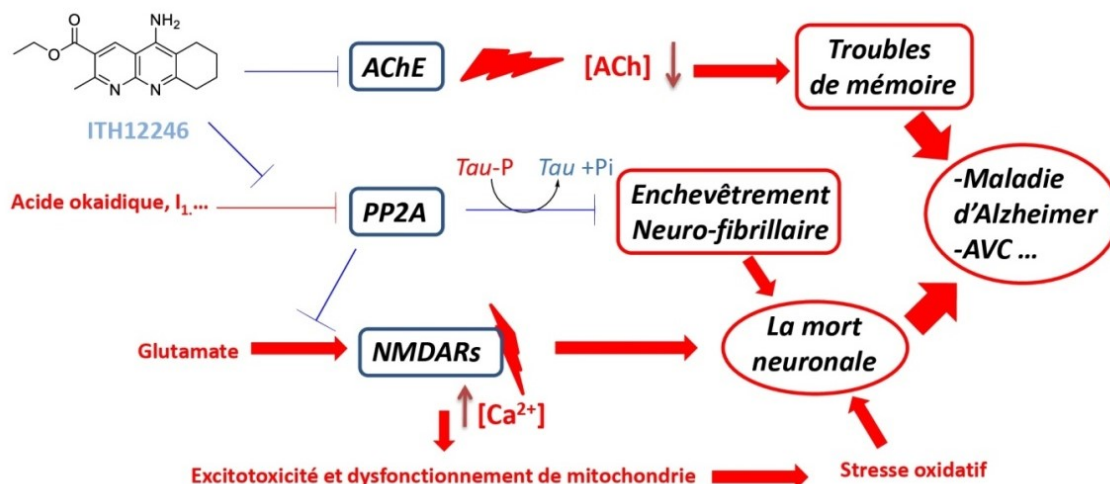
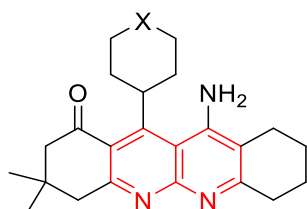


Schéma 2. Le rôle d'ITH12246 dans la prévention de la MA et les AVC par l'inhibition de l'AChE¹⁴

Récemment, ces dérivés ont démontré leur capacité à contrecarrer la dégradation de la mémoire évoquée par la scopolamine dans un modèle de souris, en améliorant l'indice de mémoire, et ont également réduit le volume de l'infarctus déclenché par la photothrombose.¹⁸

Par ailleurs, une série de dérivés naphthyridines ayant la structure générale 11-amino-12-aryl-3,3-diméthyl-3,4,5,7,8,9,10,12-octahydrodibenzo[*b,g*][1,8]-naphtyridine-1(2*H*)-one (Figure 3) sont révélés être des inhibiteurs modérément puissants et sélectifs de l'AChE, sans activité vis-à-vis de BuChE.¹⁹ Selon des analyses cinétiques et des études de modélisation moléculaire, les nouveaux composés se lient préférentiellement au site périphérique (PAS) du site actif de l'AChE. Les composés actifs possédaient également une activité neuroprotectrice et exerçaient un effet de blocage modéré sur les canaux calciques de type L dépendants de la tension en atténuant l'élévation de [Ca²⁺] induite par la dépolarisation de K⁺.



Inhibition de l'EeAChE

- X= C-H (IC₅₀= 0.32 μM)
- C-F (IC₅₀= 0.54 μM)
- C-Me (IC₅₀= 0.23 μM)
- C-OMe (IC₅₀= 0.22 μM)
- N (IC₅₀= 0.60 μM)

Figure 3

¹⁷ C. de los Ríos, J. Egea, J. Marco-Contelles, R. León, A. Samadi, I. Iriepa, I. Moraleda, E. Gálvez, A. G. García, M. G. López, M. Villarroya, A. Romero, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5129.

¹⁸ S. Lorrio, A. Romero, L. González-Lafuente, R. Lajarin-Cuesta, F. J. Martínez-Sanz, M. Estrada, A. Samadi, J. Marco-Contelles, M. I. Rodríguez-Franco, M. Villarroya, M. G. López, C. de los Ríos, *ACS Chem. Neurosci.*, **2013**, *4* (9), 1267.

¹⁹ R. León, C. de los Ríos, J. Marco-Contelles, O. Huertas, X. Barril, F. J. Luque, M. G. López, A. G. García, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 7759.

R. León et J. Marco-Contelles²⁰ ont rapporté la synthèse de nouveaux analogues de la [1,8]-naphthyridine, sous la forme d'hybrides de Tacrine et de 1,4-dihydropyridines, comme médicaments à plusieurs cibles pour la MA et d'autres maladies vasculaires neuronales (Schéma 3). En plus de l'amélioration de l'activité anti-*cholinestérase* et de l'inhibition des canaux calciques voltage dépendants, il a été démontré que ces dérivés étaient capables de se lier au site anionique périphérique de l'*AChE*. Etant lié à l'agrégation de l'amyloïde β , ce site de liaison a été présenté comme une autre cible biologique importante de la maladie d'*Alzheimer*.

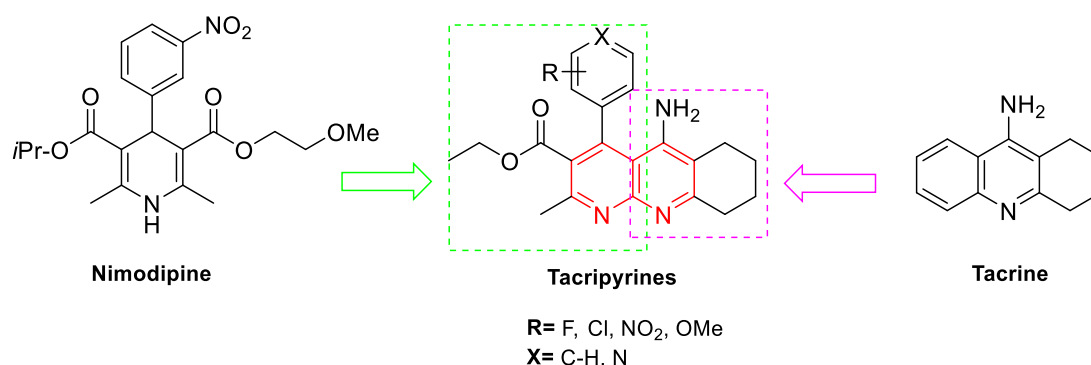


Schéma 3. Analogie structurale du Tacripyrines avec Nimodipine et Tacrine

Par ailleurs, Chioua et coll.²¹ ont développés des HuperTacrines (HT), dérivés de [1,8]naphthyridines, en tant qu'inhibiteurs de l'*AChE* pour un traitement potentiellement ciblé de la MA (Schéma 4). Ces composés ont montré aussi une toxicité hépatique extrêmement faible, selon les résultats des tests *in-vitro* dans la lignée cellulaire HepG2.

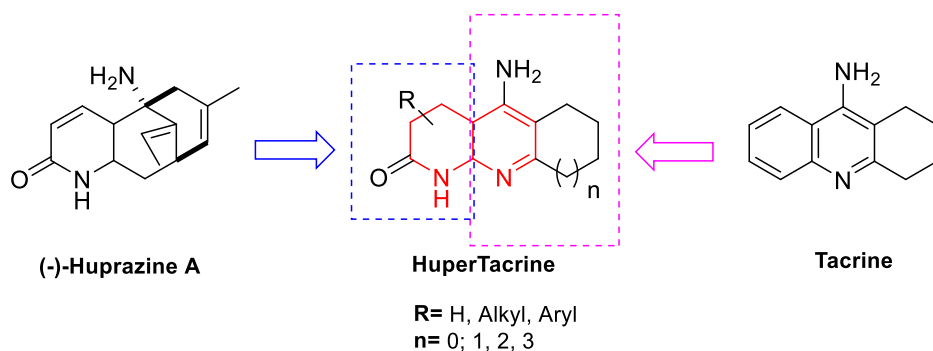


Schéma 4. Analogie structurale des HuperTacrines avec Tacrine et Huprazine

²⁰ R. León, J. Marco-Contelles, *Curr Med Chem.*, **2011**, *18* (4), 552.

²¹ M. Chioua, M. Pérez, O. M. Bautista-Aguilera, M. Yañez, M. G. López, A. Romero, R. Cacabelos, R. P. de la Bellacasa, S. Brogi, S. Butini, J. I. Borrell, J. Marco-Contelles, *Mini Rev Med Chem.*, **2015**, *15* (8), 648.

1.2. Différentes méthodes de synthèse des dérivés 1,8-naphthyridines

À ce jour de nombreux groupes de recherche se sont intéressés à la synthèse, la structure, les propriétés physicochimiques et le rôle pharmacologique des naphthyridines.^{22,23,24} plusieurs méthodes d'accès à ces dérivés ont ainsi été développées,²⁵ et nous présentons ci-dessous les plus couramment utilisées.

1.2.1. Synthèse à partir des dérivés pyridines

Une approche réalisée par *G. R. Lappin*,²⁶ consiste à la condensation de la 2-aminopyridine avec l'éthoxyméthylène malonate d'éthyle suivie d'une cyclisation dans le diphenyl éther (Schéma 5). Cette réaction mène au dérivé pyridopyrimidine **5** à partir des 2-aminopyridines non substituées en position 6, tandis que la formation de la [1,8]naphthyridine **6** est favorisée par les 2-aminopyridines substituée en position 6 par un groupement électro-donneur ($R^4 = \text{CH}_3, \text{OEt}, \text{NH}_2$).²⁷

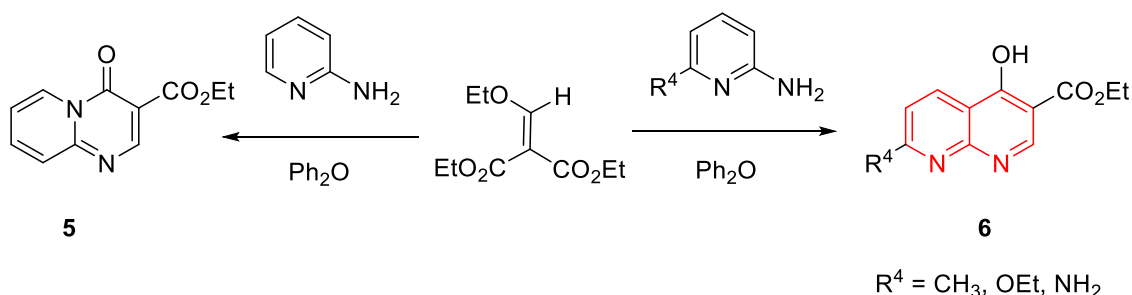


Schéma 5

Une condensation entre la 2,6-diaminopyridine et l'acétoacétate d'éthyle en présence de l'acide phosphorique a été réalisée par *E.V. Brown*²⁸ pour la synthèse des dérivés [1,8]naphthyridines (Schéma 6). Cette étude ainsi que celle réalisé par *G. Pirisino et coll.*²⁹ ont démontré que cette condensation conduit principalement au composé 2-hydroxy-4-méthyl-7-amino[1,8]naphthyridine **7** et non pas à l'isomère **8** comme il a été rapporté auparavant par *C.R. Hauser et coll.*³⁰

²² W. Czuba, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1979**, 15, 1.

²³ A. S. Noravyan, E. G. Paronikyan, S. A. Vartanyan, *Pharm. Chem. J.*, **1985**, 19, 439.

²⁴ V. P. Litvinov, S. V. Roman, V. D. Dyachenko, *Russ. Chem. Rev.*, **2000**, 69, 201.

²⁵ A. A. Fadda, S. A. El-Hadidy, K. M. Elattar, *Synth. Commun.*, **2015**, 1.

²⁶ G. R. Lappin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70 (10), 3348.

²⁷ J. T. Adams, C. K. Bradsher, D. S. Breslow, S. T. Amore, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68 (7), 1317.

²⁸ E. V. Brown, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30 (5), 1607.

²⁹ S. Carboni, A. DaSettimo, G. Pirisino, *Chem. Abstr.* **1964**, 61, 11980.

³⁰ C. R. Hauser, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **1949**, 14 (3), 453.

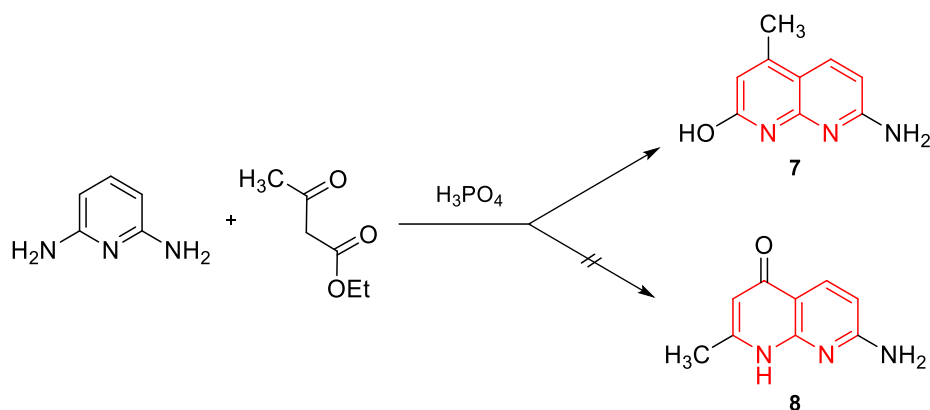


Schéma 6

E.M. Hawes et D.G. Wibberley,³¹ à leur tour, ont rapportées la synthèse des dérivés [1,8]naphthyridines **9** à partir des dérivés pyridines portant déjà des substituants en positions 2 et 3 (Schéma 7). Cette voie de synthèse est toutefois limitée car les dérivés de pyridine de départ nécessitent des synthèses à plusieurs étapes.

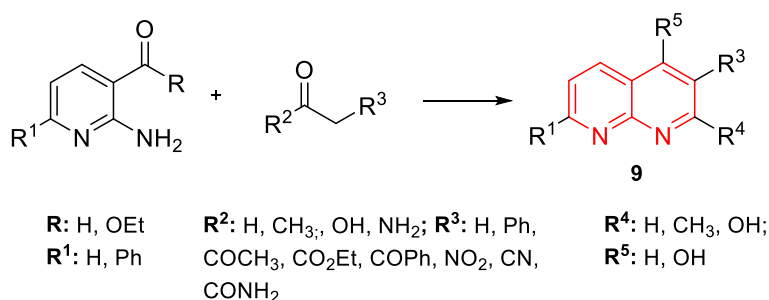


Schéma 7

Selon *H. Bock et coll.*,³² la [1,8]-naphthyridine **11** peut être préparé par la réaction du 2-aminopyridine avec le propane-1,2,3-triol en présence d'acide sulfurique dans l'eau à 140°C (Schéma 6). Du même, *P. Zhichkin et coll*³³ ont également rapporté la synthèse de la [1,8]naphthyridine en trois étapes partant du 3-(diméthylamino)-acryaldéhyde et le dérivé pyridine **10** (Schéma 8). En premier lieu, le composé **10** est agité dans un mélange THF/Hexane avec du *n*-butyllithium à 0 °C pendant 3 heures, puis le mélange est refroidi à -70 °C pour additionner le 3-(diméthylamino)-acryaldéhyde au mélange à cette température. Après agitation pendant 3 heures en remontant la température de -70 à 0 °C, le mélange est traité avec l'acide chlorhydrique pendant 45 min à 80-90 °C.

³¹ (a) E. M. Hawes, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 315; (b) E. M. Hawes, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1564.

³² H. Bock, T. T. H. Van, H. Schödel, *Monatsh. Chem.*, **1996**, 127, 391.

³³ P. Zhichkin, C. Beer, W. Rennells, D. Fairfax, *Synlett*, **2006**, 3, 379.

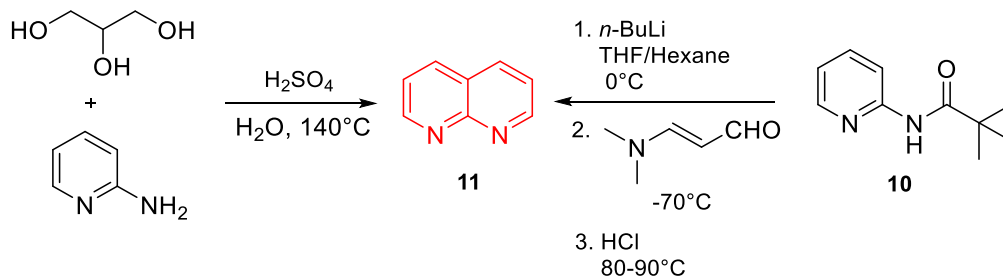


Schéma 8

1.2.2. Synthèse à partir des composés nitrilés

D'autre part, une réaction de cyclisation entre le 1,3,5-tricyanopentane et l'amidure de sodium a été rapportée par *T. Takata et T. Okauchi*.³⁴ pour la synthèse des dérivés perhydro-[1,8]-naphthyridines **12** correspondants (Schéma 9). Une succession de plusieurs étapes a permis l'obtention du dérivé [1,8]-naphthyridine **12'** à partir de son analogue **12**.

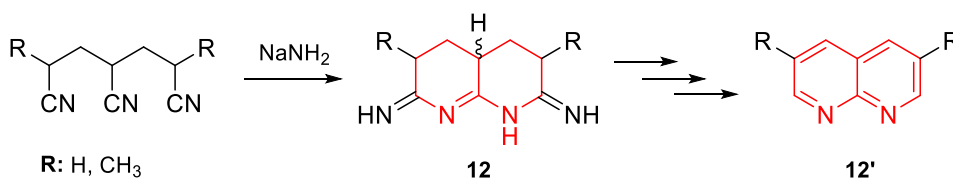


Schéma 9

1.2.3. Synthèse des dibenzo[*b,g*][1,8]-naphthyridine

Dans le cadre de la synthèse des dérivés dibenzo[*b,g*][1,8]-naphthyridine, *N. Sampathkumar et coll.*³⁵ ont développé une voie qui permet de préparer ces motifs en deux étapes.

Dans un premier temps, ils préparent le 2-chloroquinoléine-3-carbaldéhyde à partir de la condensation du *N*-phénylacétamide avec le réactif de *Vilsmeier*, issu de la réaction de l'oxychlorure de phosphore avec le DMF. Ensuite, le traitement de l'intermédiaire **1** avec l'aniline dans le DMF à 75 °C permet d'obtenir le composé **13** (Schéma 10).

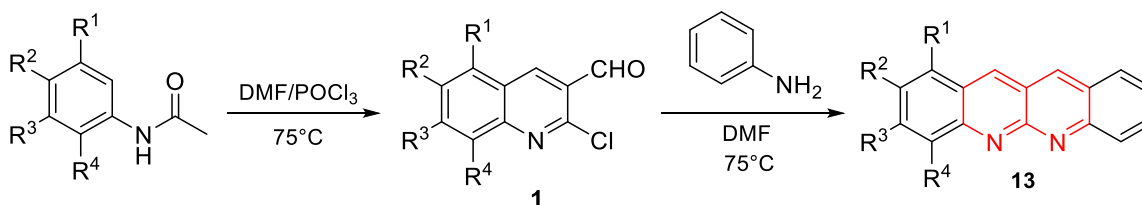


Schéma 10

³⁴ (a) *T. Takata, Bull. Chem. Soc. Japan*, **1962**, 35, 1438; (b) *T. Takata, T. Okauchi, Chem. Abstr.*, **1965**, 62, 13151.

³⁵ *N. Sampathkumar, N. V. Kumar, S. P. Rajendran, Synth. Commun.*, **2004**, 34 (11), 2019.

1.2.4. Synthèse des dibenzo[*c,f*][1,8]-naphthyridine

Afin de synthétiser le dibenzo[*c,f*][1,8]-naphthyridine **16**, *B.A. Blight et coll.*³⁶ ont utilisé le couplage de *Suzuki* entre la 4-bromoisoquinoléine et l'acide 2-formylphényl boronique pour former l'intermédiaire **14**. Le traitement de ce dernier par le méthoxyamine chlorohydraté dans l'éthanol, donne l'éther de l'oxime **15**. En suite, un flash pyrolyse sous vide du composé **15** conduit au produit désiré **16** avec un rendement de 75% (Schéma 11).

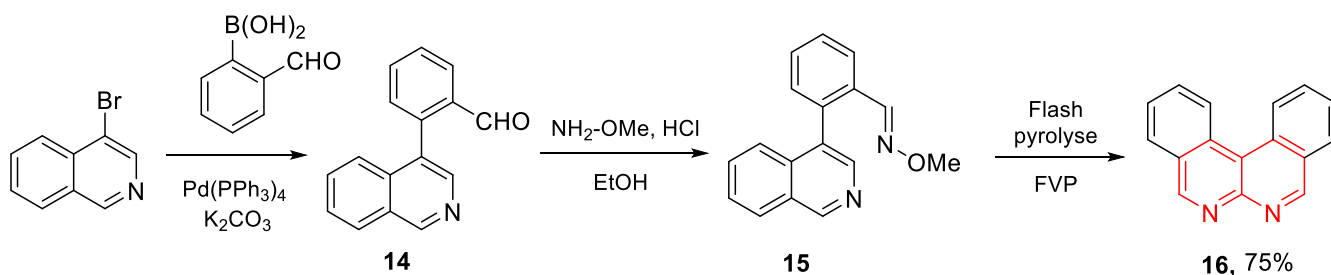


Schéma 11

1.2.5. Synthèse des acides [1,8]naphthyridines-3-carboxyle

a) Réaction de l'ester avec le chlorure de nicotinoyl

*E. Stern et Coll.*³⁷ se sont intéressés à la synthèse des acides [1,8]naphthyridine-3-carboxyliques **18**. Leur idée reposait sur deux réactions principales. Dans un premier temps, il propose la synthèse de l'intermédiaire **17** à partir du chlorure de 2-(*n*-propylamine)-nicotinoyl et le 3-(diméthylamino)-acrylate d'éthyle dans l'acétonitrile en présence de la triéthylamine comme base. Ensuite l'hydrolyse de l'ester **17** en milieu basique conduit à l'acide **18** correspondant avec un bon rendement (Schéma 12).

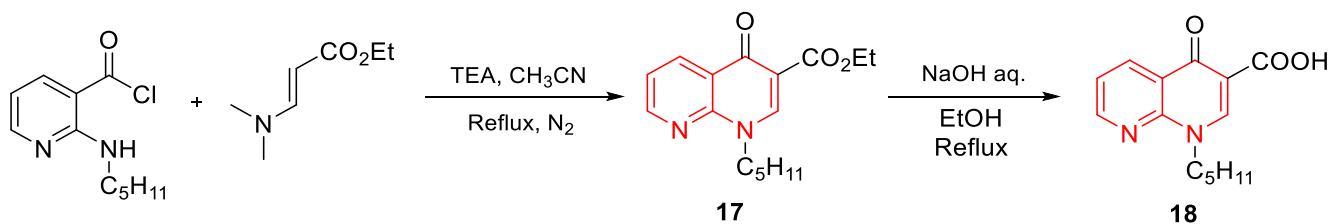


Schéma 12

D'autre part, *D. Guay et coll.*³⁸ ont établi une voie de synthèse en multi-étapes pour la préparation des dérivés de l'acide 1-phényl[1,8]naphthyridin-4-one-3-carboxylique **23**, partant

³⁶ B. A. Blight, A. Camara-Campos, S. Djurdjevic, M. Kaller, D. A. Leigh, F. M. McMillan, H. McNab, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (39), 14116.

³⁷ E. Stern, G. G. Muccioli, B. Bosier, L. Hamtiaux, R. Millet, J. H. Poupaert, J.-P. Hénichart, P. Depreux, J.-F. Goossens, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.*, **2007**, *50* (22), 5471.

³⁸ D. Guay, L. Boulet, R. W. Friesen, M. Girard, P. Hamel, Z. Huang, F. Laliberté, S. Laliberté, J. A. Mancini, E. Muisé, D. Pon, A. Styhler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 5554.

de la réaction du chlorure de 2-chloronicotinoyle avec l'acide 3-éthoxy-3-oxopropanoïque qui mène au β -cétoester correspondant **19**.³⁹ Ce dernier, est traité par l'orthoformiate de triéthyle au reflux de l'anhydride acétique, pour donner l'éther d'énol **20**.⁴⁰ Le traitement du composé **20** avec l'aniline dans le dichlorométhane à température ambiante, permet d'obtenir l'énamino-cétoester **21** correspondant (Schéma 13). L'action d'hydrure de sodium sur l'intermédiaire **21** provoque une cyclisation intramoléculaire qui conduit à l'ester **22**. Ce dernier a été ensuite hydrolysé en acide carboxylique **23** correspondant (Schéma 13).

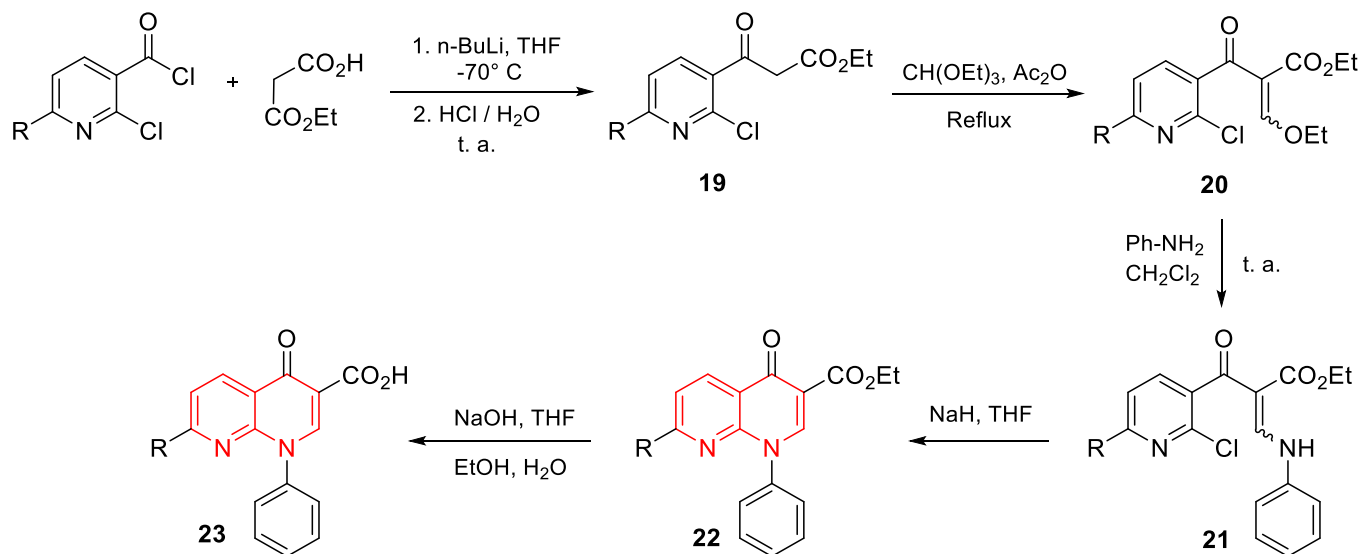


Schéma 13

b) Réaction de 2,6-dichloropyridine-3-carboxylate d'éthyle avec CDI

K. Tomita *et coll.*⁴¹ ont rapporté une autre voie de synthèse pour préparer des dérivés d'acide [1,8]-naphthiridine-3-carboxylique **28**. Cette approche consiste à traiter un dérivé d'acide nicotinique **24** avec le 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) dans le THF anhydre, puis la solution résultante est mise en réaction avec l'acide 3-éthoxy-3-oxopropanoïque et le bromure de méthylmagnésium pour former le précurseur cétoester **25**. Le traitement de ce dernier avec l'orthoformiate de triéthyle et l'anhydride acétique, suivi de l'addition de propargylamine, conduit à la formation de l'acrylate d'éthylnicotinoyle **26** (Schéma 14).

En suite, le dérivé ester **27** est obtenu par cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **26** en présence de K_2CO_3 dans de l'acétate d'éthyle, avant d'être hydrolysé par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique en acide carboxylique **28** correspondant (Schéma 14).

³⁹ W. Wierenga, H. I. Skulnick, *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (2), 310.

⁴⁰ D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, E. Pihuleac, C. W. Nordeen, R. E. Maleczka Jr., A.G. Pernet, *J. Med. Chem.*, **1985**, *28* (11), 1558.

⁴¹ K. Tomita, Y. Tsuzuki, K.-i. Shibamori, M. Tashima, F. Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5564.

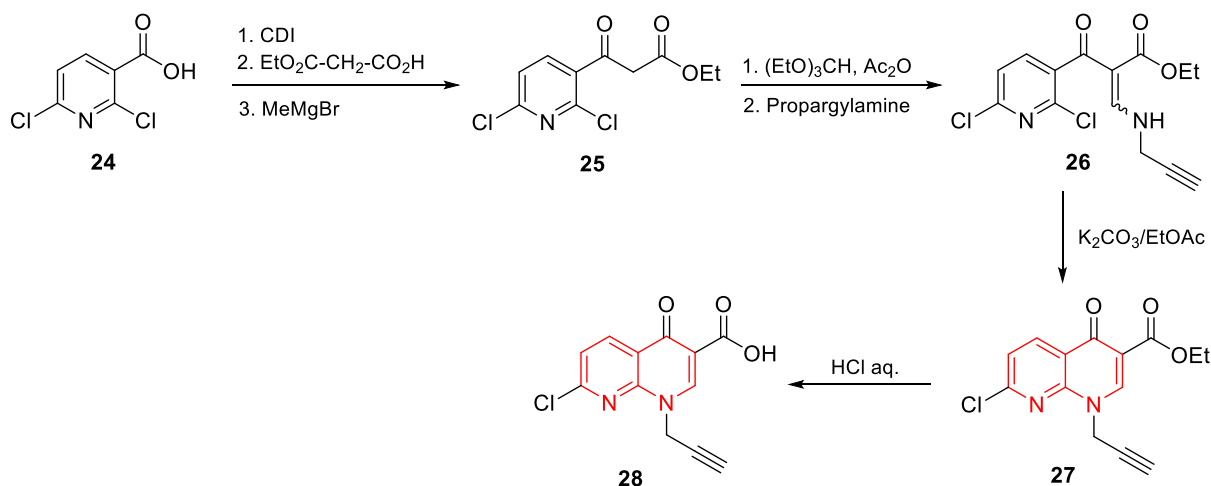


Schéma 14

Le dérivé de l'acide [1,8]-naphthyridine-3-carboxylique **28** a montré un rôle important étant un intermédiaire clé dans la préparation des homologues carboxamides ayant des activités anti-cancer et anti-inflammatoire importantes.^{42,43}

1.2.6. Synthèse des [1,8]naphthyridines-3-carbohydrazide

*Fadda et coll.*⁴⁴ ont rapporté une méthode de préparation des dérivés [1,8]-naphthyridine-3-carbohydrazide **31** en deux étapes. Premièrement, la préparation de l'intermédiaire **29** par la réaction de 2-aminopyridine avec le 2-(éthoxyméthylène)malonate d'éthyle dans l'éthanol absolu. La deuxième étape consiste d'abord à la formation du dérivé acide **30** par une cyclisation intramoléculaire du composé **29** dans l'éther diphenylique à chaud, puis traité avec l'hydrazine hydraté qui conduit au dérivé [1,8]-naphthyridine-3-carbohydrazide **31** avec un rendement de 70% (Schéma 15).

⁴² S.K. Srivastava, M. Jaggi, A.T. Singh, A. Madan, N. Rani, M. Vishnoi, S.K. Agarwal, R. Mukherjee, A.C. Burman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, *17*, 6660.

⁴³ V. Kumar, M. Jaggi, A.T. Singh, A. Madaan, V. Sanna, P. Singh, P.K. Sharma, R. Irchhaiya, A.C. Burman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3356.

⁴⁴ A.A. Fadda, A.M. El-Defrawy, S.A. El-Hadidy, *Am. J. Org. Chem.*, **2012**, *2*, 87-96.

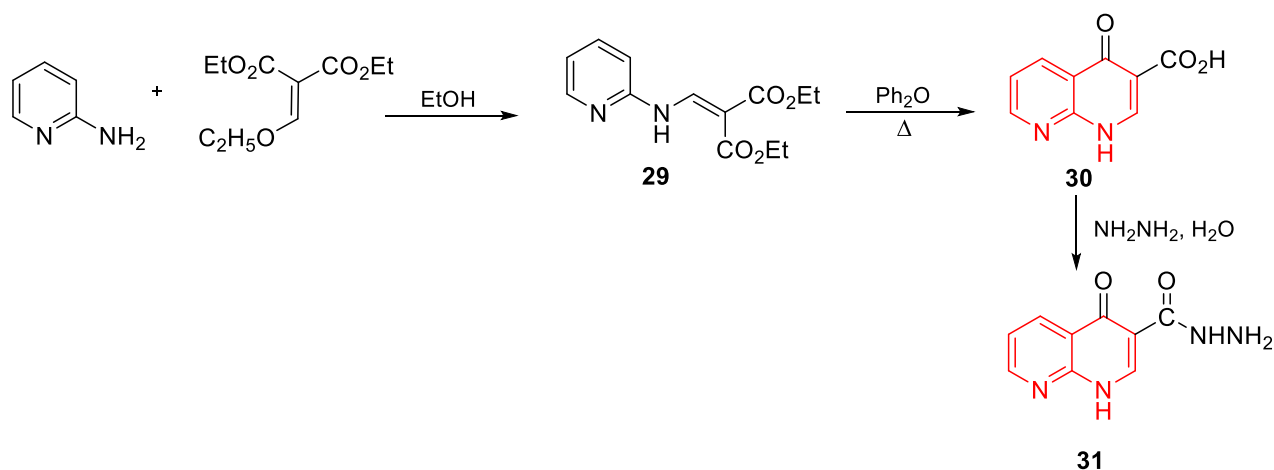


Schéma 15

2. Synthèse de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines

Au-delà de l'intérêt de synthétiser ces motifs largement représentés dans des molécules bioactives, existe la nécessité de trouver des méthodes efficaces de synthèse des dérivés [1,8]naphthyridines. Notre approche repose sur la synthèse des dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines en utilisant le noyau quinoléine **1** comme motif de départ. Nous avons donc pensé à préparer le composé **2** à partir de l'intermédiaire **1** par action d'une amine primaire. En suite, le dérivé [1,8]naphthyridine **3** peut être issu d'une condensation de méthylène activé sur le composé **2** en présence de la pipéridine comme catalyseur (Schéma 16).

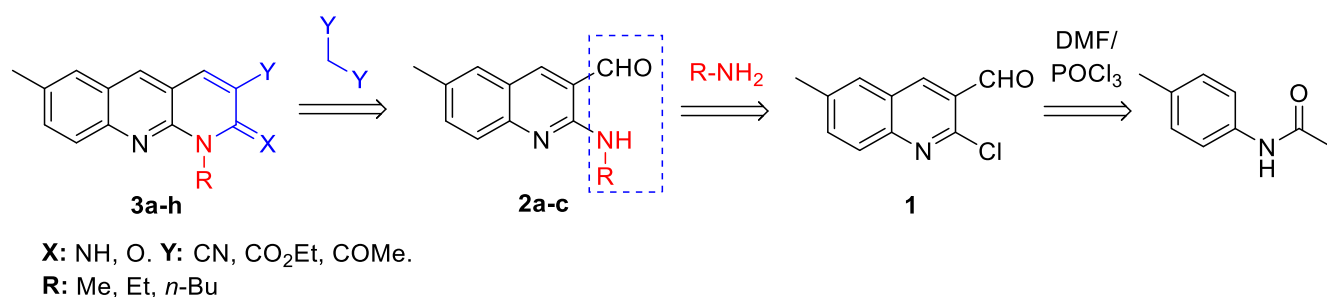


Schéma 16. Stratégie de synthèse des nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines

L'étude de cette synthèse a été réalisée en collaboration avec *Dr. S. Benzerka*. Disposant du composé **1**, dans un premier temps *Dr. S. Benzerka* synthétise les composés **2a** (R= Me) et **3a** (R= Me, X= O, Y= CN).⁴⁵ Après avoir étudié les meilleurs conditions opératoires

⁴⁵ S. Benzerka, "Thèse de doctorat", Université Frères Mentouri Constantine 1, 2014.

qui nous semblaient les plus adaptés pour la synthèse des dérivés 1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines, nous avons étendu notre étude à d'autres substituants que le groupement méthyle tels que l'éthyle et *n*-butyle, ainsi que l'utilisation de plusieurs composés à méthylènes activés (malononitrile, malonate d'éthyle et acétoacétate d'éthyle)

2.1. Résultats et discussions

2.1.1. Préparation du motif de départ

a) Synthèse de 2-chloro-6-méthyl quinoléin-3-carbaldéhyde

En premier lieu, le produit de départ **1** est préparé, en deux étapes, suivant la méthode décrite par *O. Meth-Cohn et coll.*⁴⁶ à partir de *p*-toluidine. La première étape consiste à préparer le 4-méthylacétanilide par une réaction d'acylation d'amine aromatique correspondante. Puis traiter le 4-méthylacétanilide avec le réactif de *Vilsmeier*⁴⁷ (POCl₃/DMF) (7:3) dans la deuxième étape (Schéma 17). Le 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde **1** a été obtenu avec un rendement de 83% après recristallisation dans l'acétate d'éthyle.

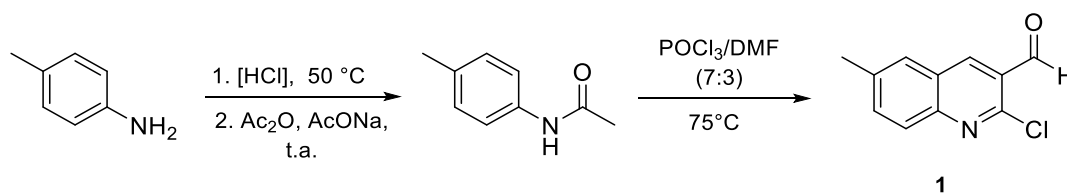
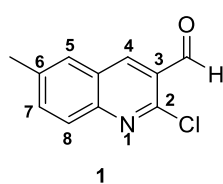


Schéma 17. Synthèse de 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde par la méthode de *O. Meth-Cohn*



La structure du composé **1** a été confirmée par les résultats de l'analyse des spectres de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13, qui sont en bon accord avec ceux décrits dans la littérature.

En RMN ¹H, le signal du proton de la fonction aldéhyde qui résonne à 10.55 ppm sous forme d'un singulet, ainsi que le signal singulet à 8.67 ppm, caractéristique du proton en position **4**, confirment la formation du produit attendu. De plus, les autres protons aromatiques résonnent dans l'intervalle attendu entre 7 et 8 ppm. Les protons du groupement méthyle résonnent à 2.57 ppm sous forme d'un singulet d'intégration 3H.

Le spectre du carbone 13 présente un signal correspondant au carbone de la fonction aldéhyde qui résonne à 189.7 ppm, les CH aromatiques ainsi que les carbones quaternaires résonnent à

⁴⁶ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 1520.

⁴⁷ A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber.* **1927**, *60*, 119.

champ intermédiaire entre [126.2-149.2] ppm, alors que le carbone hybridé sp^3 du groupement méthyle résonne à 21.5 ppm.

b) Synthèse des dérivés 2-aminoalkyl-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde

À partir du 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde **1**, trois dérivés 2-aminoquinoléines sont préparés *via* une réaction de substitution nucléophile du chlore en position 2 par action de plusieurs amines primaires au reflux d'EtOH (Schéma 18).

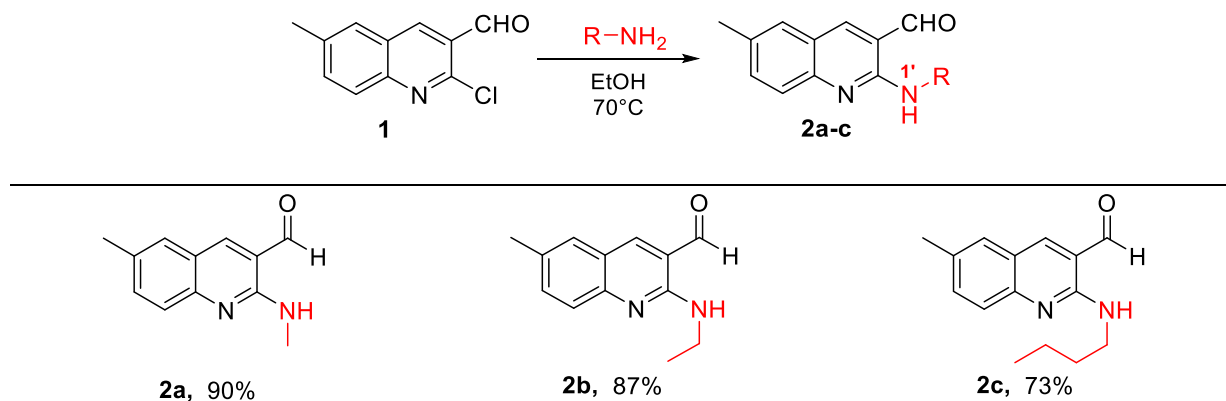


Schéma 18. Synthèse des dérivés 2-aminoalkyl-6-méthylquinoléine-3-carbaldéhyde

Les composés **2a** et **2b** ont été obtenus avec d'excellents rendements, 90% et 87%, respectivement à partir de 10 et 20 équivalents d'amine correspondante. Tandis que, l'utilisation de deux équivalents de *n*-butylamine dans les mêmes conditions conduit au composé **2c** avec un rendement de 73%. Par contre, les rendements obtenus en menant la même réaction avec 3 ou 10 équivalents de *n*-butylamine sont moyens, de 55 et 51% respectivement.

L'excès de l'amine utilisé dans les réactions avec la méthylamine et l'éthylamine est justifié par la nature gazeuse de ces derniers commercialisés en solution aqueuse de 40% et 70%.

Les structures de chacun des composés **2a-c** préparés ont été établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN 1H et ^{13}C), et elle est conforme à celle attendue.

L'analyse spectrale de ces composés en RMN 1H montre l'apparition d'un nouveau signal singulet large, attribué au proton H-1' de l'amine, dans l'intervalle [8.93-7.97] ppm, accompagné d'un signal multiplet entre [4.08-3.71] ppm assigné aux protons du méthylène en position α de la fonction amine des composés **2b** et **2c**. Tandis que, les protons de méthyle du composé **2a** résonnent à 3.23 ppm sous forme de doublet avec une faible constante de couplage ($^3J = 4.6$ Hz). Les autres protons de la chaîne latérale portée par l'amine, notamment, ceux des composés **2b** et **2c**, résonnent à champ fort entre 1.81 et 0.96 ppm. On ne remarque pas de changements notables des déplacements chimiques des protons

aromatiques du noyau quinoléine par rapport à ceux relevés dans le spectre de produit de départ **1**.

En outre, on peut distinguer la formation des composés **2a-c** en se basant sur le spectre RMN ¹³C. En effet, Le signal du carbone C-2 à 149.6 ppm, sur le spectre RMN ¹³C du produit de départ est remplacé par un signal à [117.6-117.3] ppm sur les spectres RMN ¹³C des dérivés **2a-c** indiquant la substitution du chlore en position 2 par le groupement amine correspondant.

2.1.2. Synthèse de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines-3-substitués (**3a-h**)

Parmi les différentes méthodes utilisées pour la synthèse des dérivés [1,8]naphthyridines, nous avons choisi la voie développée par Grée et coll.⁴⁸ la méthodologie suivie consiste en la réaction de condensation des composés **2a-c** avec différents composés à méthylène activé (malononitrile, malonate d'éthyle et acétoacétate d'éthyle), en présence de la piperidine comme catalyseur à reflux d'éthanol, à l'exception des réactions réalisées avec le malononitrile (**3a-c**) qui ont été menées à température ambiante (Schéma 19).

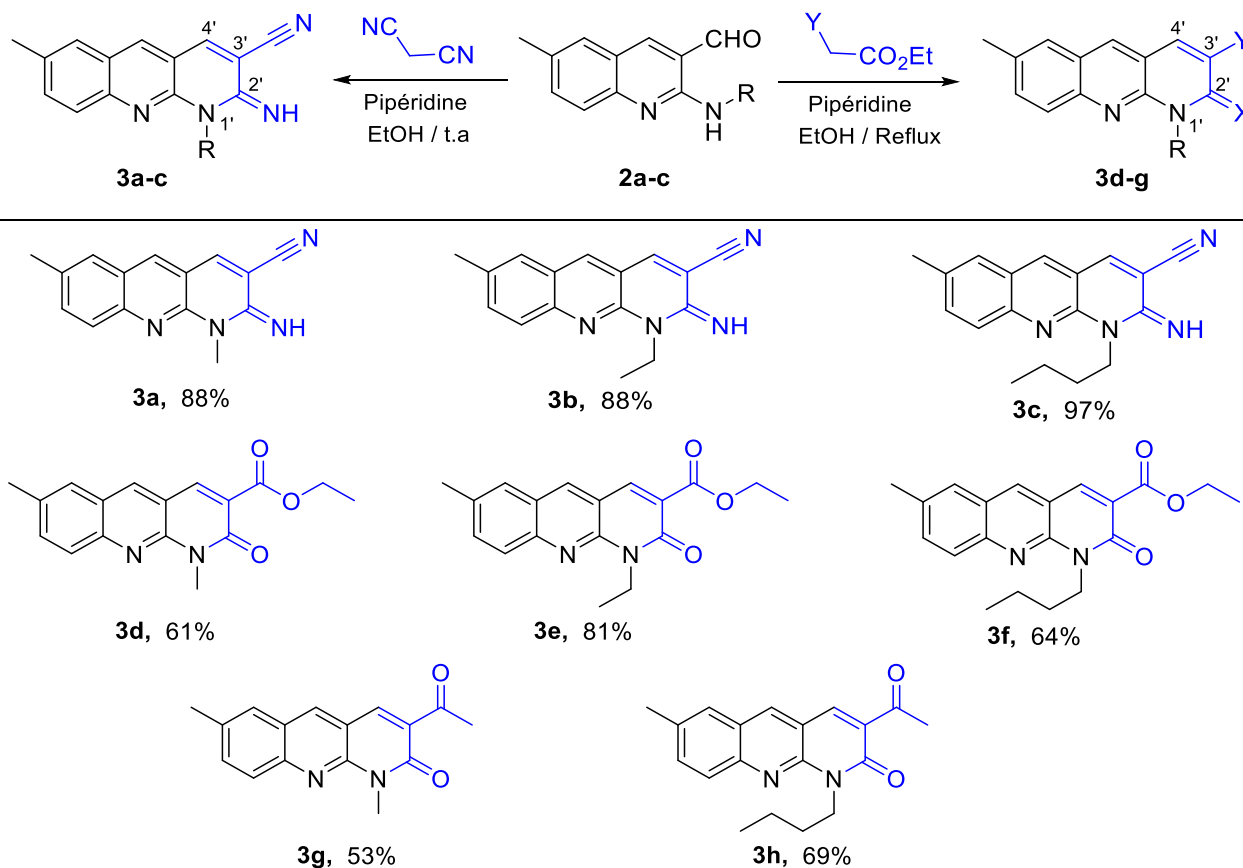


Schéma 19. Synthèse des dérivés 1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridines

⁴⁸ D. Grée, S. Vorin, V.-L. Manhati, F. Caijo, G. Viault, F. Manerc, P. Juin, R. Grée, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3276.

Les composés **3a-c** issus de la condensation avec le malononitrile sont obtenus avec des excellents rendements entre 88% et 97%, quant aux autres dérivés (composés **3d-h**), issus de la condensation avec le malonate d'éthyle ou l'acétoacétate d'éthyle, ils sont obtenus avec des rendements moyens à bons qui varient entre 53% et 81%. Les composés **3a-h** ont été obtenus avec un haut degré de pureté, et engagés dans l'étape suivante sans purification préalable.

Les nouveaux dérivés 1,8-naphthyridines **3a-h** sont donc obtenus, en premier lieu, par une condensation de type *Knoevenagel* entre les dérivés **2a-c** et les méthylènes activés correspondants, suivi par une cyclisation intramoléculaire entre la fonction amine libre et le groupement nitrile ou ester des intermédiaires **A** et **B** respectivement (Schéma 20). Il semblait que la faible électrophilie du groupement ester empêche la cyclisation à ce stade même en milieu polaire, ce qui nécessite l'introduction d'un rapport thermique pour accélérer la réaction d'amidation (Schéma 20).

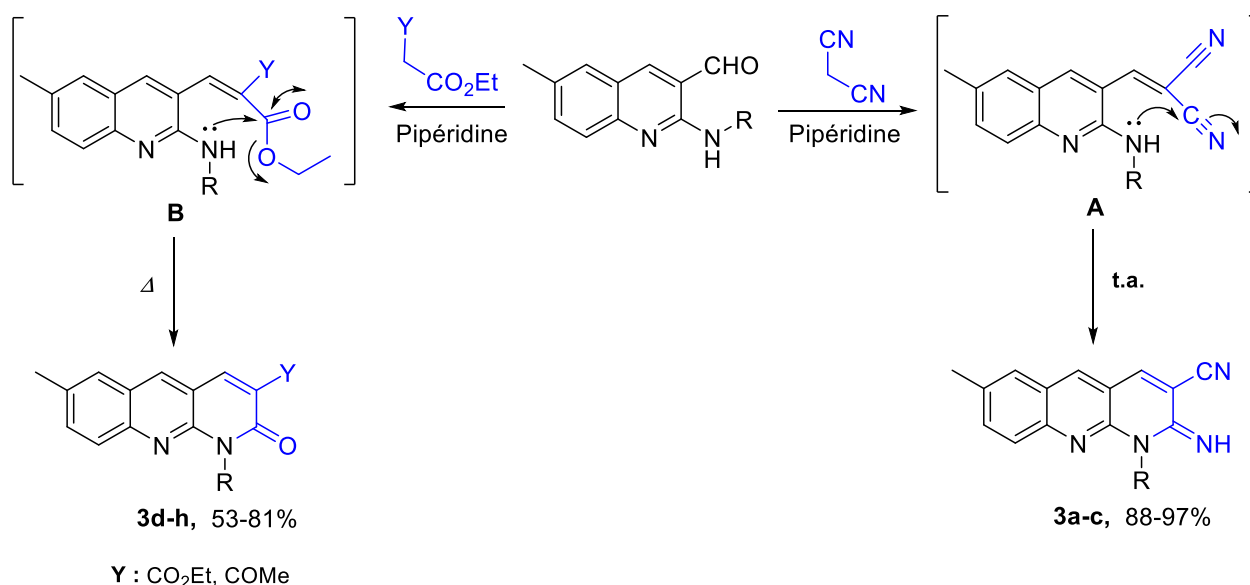


Schéma 20. Mécanisme de formation des composés **3a-h**

Les structures des dérivés **3a-h** ont été déterminées par analyse spectrale en RMN mono et bidimensionnelle, et confirmé par la spectroscopie de masse à haute résolution (HRMS).

En comparaison avec les spectres RMN ¹H des produits de départ **2a-c**, la disparition du signal aux alentours de 10.00 ppm, attribué au proton de la fonction aldéhyde, et celui à [8.93-7.97] ppm qui correspond au proton H-1', ainsi que l'apparition d'un signal singulet à [8.47-7.80] ppm assigné au H-4', en plus de signal singulet du proton H-4 qui résonne dans le même intervalle, indiquent la condensation du nouveau cycle et la formation du motif hétérocyclique [1,8]naphthyridine (Schéma 21).

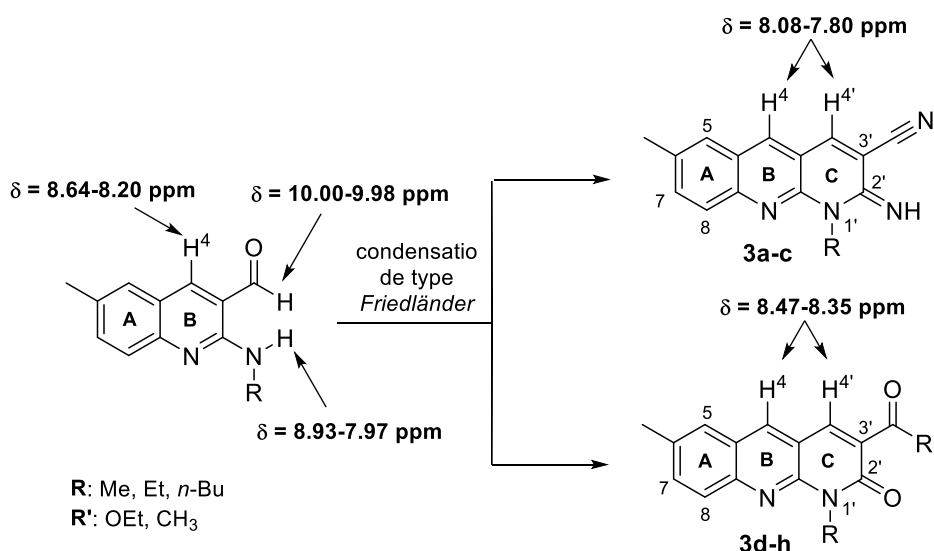


Schéma 21. Comparaison des données spectroscopiques des structures 1,8-naphthyridines préparées avec celles des produits de départ

Par ailleurs, le signal singulet à [7.57-7.55] ppm, qui correspond au H-5, exhibe une légère corrélation avec celui du proton H-7 qui sort à [7.62-7.61] ppm sous forme de doublet dédoublé avec des constantes de couplage ($J_{ortho} = 8.6-8.7$ Hz, $J_{méta} = 1.9$ Hz) (Figure 4).

En revanche, le signal doublet à [7.86-7.84] ppm avec une constante de couplage ($J_{ortho} = 8.5-8.7$ Hz), assigné au proton H-8, est clairement en relation avec le signal du proton H-7 en montrant des taches de corrélation intenses sur le spectre COSY $^1\text{H}-^1\text{H}$ (Figure 4).

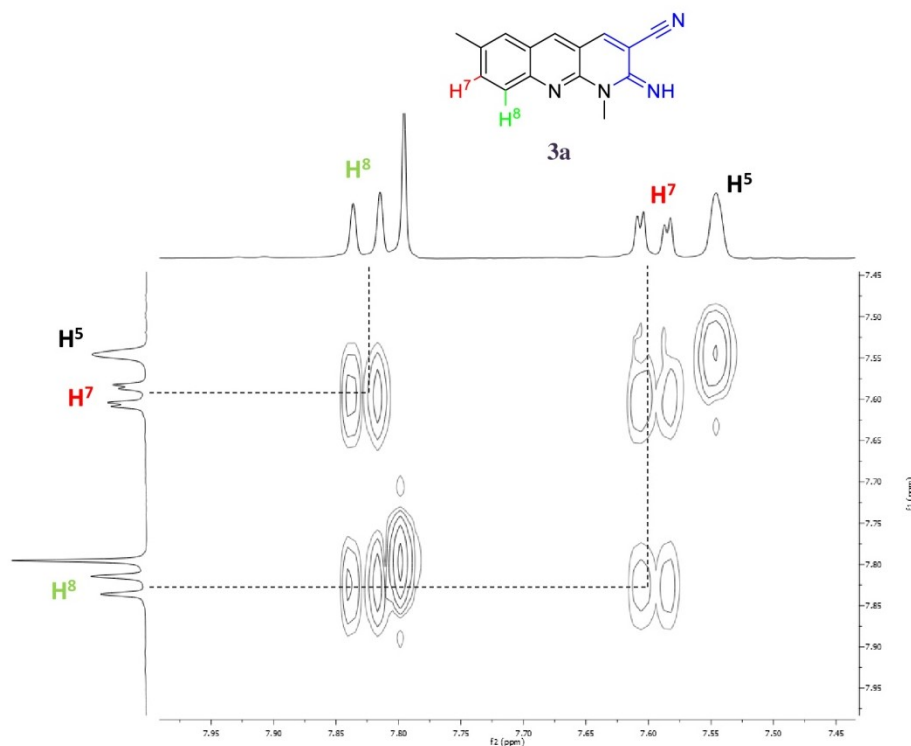


Figure 4. Agrandissement du spectre COSY du dérivé 3a

En outre, le proton de la fonction imine n'a pas été détecté sur le spectre RMN ^1H des dérivés 1,8-naphthyridines correspondants (**3a-c**). Partant, l'hypothèse d'avoir une transformation de la fonction imine en carbonyle est toutefois suggérée. Celle-ci a été par la suite rétractée selon les résultats obtenus de l'analyse par spectrométrie de masse (HRMS). Ces résultats ont confirmés que les structures proposées possèdent une fonction imine en position 2'.

2.2. Conclusion

Les travaux réalisés dans cette partie nous ont permis de mettre au point une méthode pratique et efficace pour la synthèse des nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines **3a-h** en utilisant le 2-chloro-6-méthylquinoléin-3-carbaldéhyde comme motif de départ.

Nous avons pu généraliser cette méthodologie en utilisant des amines primaires : méthylamine, éthylamine et *n*-butylamine. Ainsi, plusieurs composés à méthylènes activés : malononitrile, malonate d'éthyle et acétoacétate d'éthyle se sont montrés utilisables dans cette réaction.

Les réactions entreprises donnent de bons rendements en produits purs. Les dérivés 1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines **3a-h** vont être directement utilisés comme dipolarophiles dans la prochaine étape de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Les structures de tous les produits préparés ont été établies par les différents méthodes spectroscopiques : RMN ^1H , ^{13}C COSY ^1H - ^1H et HSQC ^1H - ^{13}C , puis confirmées par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS), et sont conformes à celles attendues.

Par ailleurs, cette méthode nous a permis d'accéder facilement à des système tricycliques dérivés de 1,8-naphthyridines diversement substitués et fonctionnalisés, pour évaluer leur efficacité comme inhibiteurs de l'acétylcholine estérase et déterminer leur pouvoir antioxydant.

3. La cycloaddition 1,3-dipolaire dans la synthèse des polycycles et polycycles condensés

La cycloaddition 1,3-dipolaire est devenue une réaction organique fondamentale en terme de son utilité de générer une variété de cycloadduits hétérocycliques à cinq chaînons structurellement différents (Schéma 22). En général ce type de réaction est stéréospécifique et son importance s'étend à tous les aspects de la chimie, de la synthèse de produits naturels à la science des matériaux et la synthèse bio-organique.

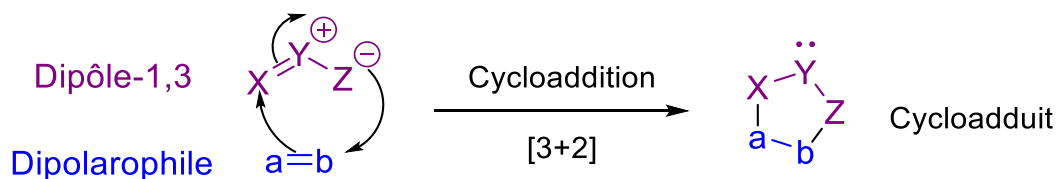


Schéma 22. *Modèle général de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire*

La réaction de cycloaddition est définie par la formation de deux liaisons σ entre les extrémités d'un système d'électrons π de deux molécules différentes pour former un cycle à 4, 5 ou à 6 centres, ainsi la cycloaddition 1,3-dipolaire conduit aux systèmes hétérocycliques à cinq chaînons (pyrrolidines,⁴⁹ triazolines,⁵⁰ thiadiazolines,⁵¹ isoxazoline⁵²...) (Schéma 23), en faisant réagir un dipôle-1,3 (les ylures d'azométhine, les azides, les imides d'azométhines, les nitrones, les diazoalcanes ...) avec des systèmes à liaisons multiples dites dipolarophiles.

⁴⁹ L. Liang, H.-Y. Niu, D.-C. Wang, X.-H. Yang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun.*, **2019**, 55, 553.

⁵⁰ F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, 48, 2516.

⁵¹ E. V. Budarina, V. F. Plotnikov, N. N. Labeish, V. K. Bel'skii, V. A. Galishev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, 41, 455.

⁵² G. Ahmad, P. K. Mishra, P. Gupta, P. P. Yadav, P. Tiwari, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastava, R. Maurya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16, 2139.

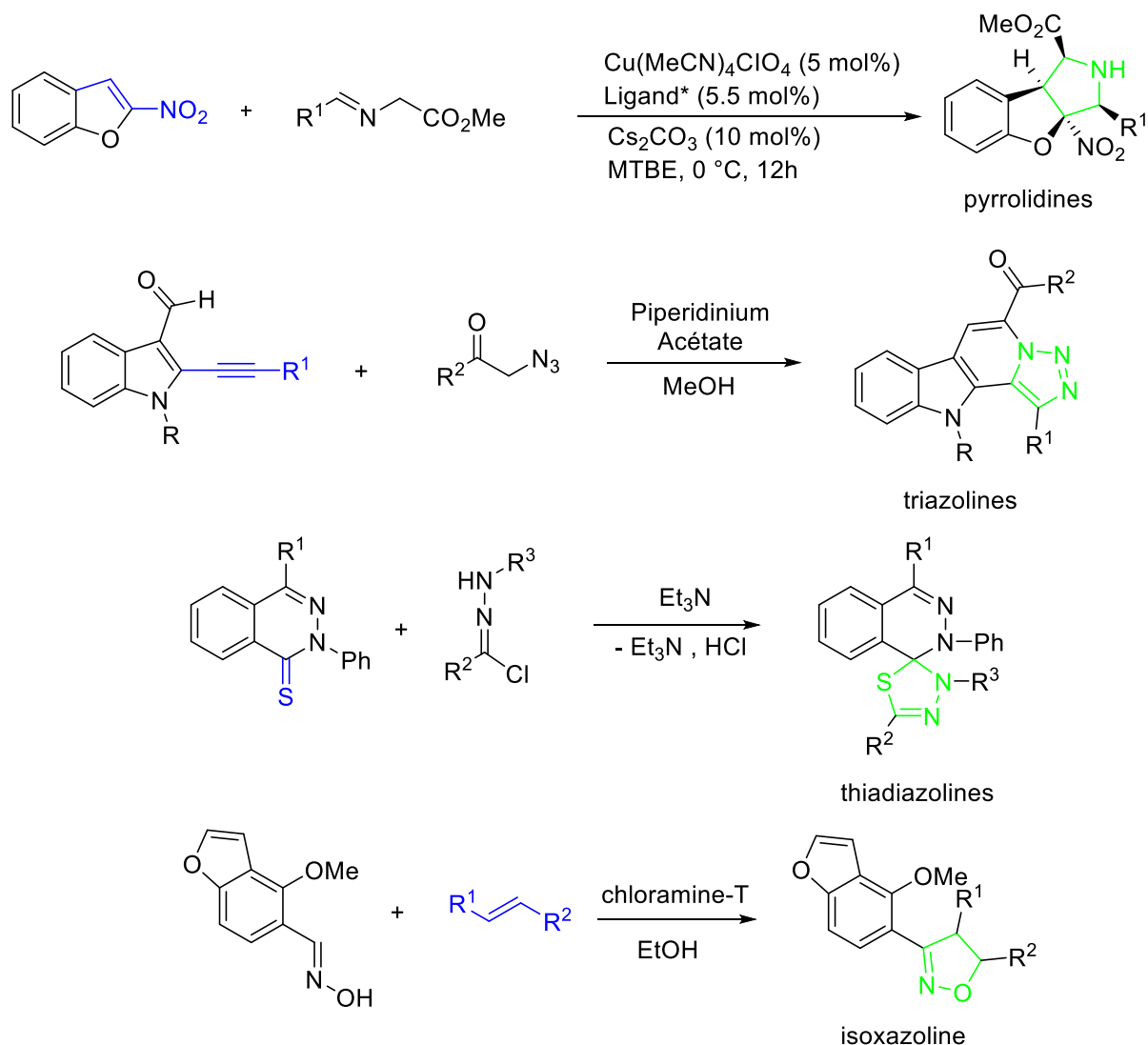


Schéma 23. Formation des différents hétérocycles à cinq chaînons par cycloaddition 1,3-dipolaire

3.1. Les dipôles 1,3

Un dipôle 1,3 est une entité organique avec un système de 4 électrons π délocalisés sur trois atomes X-Y-Z (Schéma 24).⁵³

⁵³ A. Padwa, W. H. Pearson, "Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition Chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, 2002.

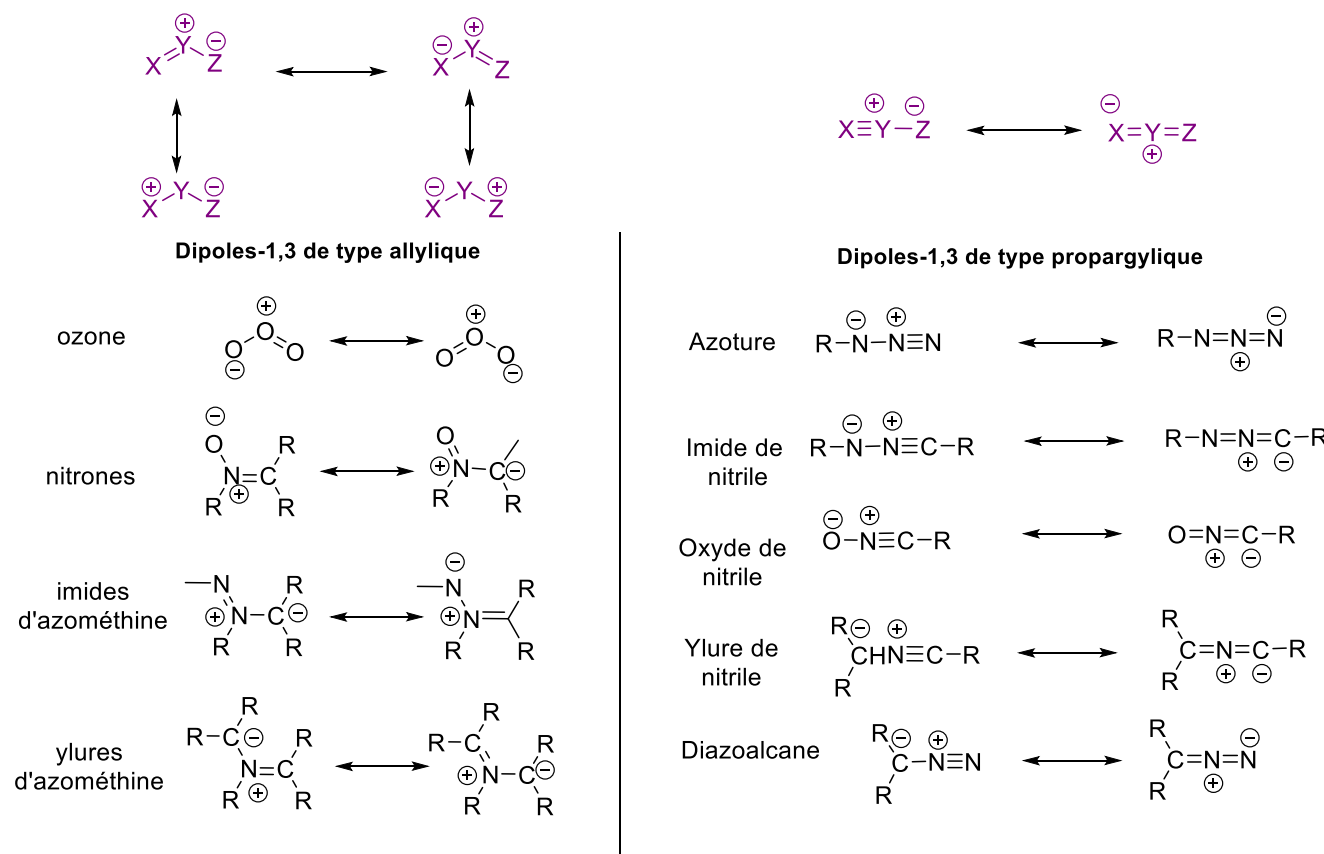


Schéma 24. Différents types des dipôles-1,3

Certains dipôles, comme les azotures, sont stables et peuvent être conservés plusieurs mois. D'autres sont très instables et doivent être synthétisés quelques heures avant leur utilisation, dont certains sont même formés *in situ* à partir de précurseurs stables, c'est le cas, par exemple, des ylures d'azométhines (Schéma 23 « pyrrolidine »).

Ainsi, en raison de la forte réactivité des ylures d'azométhines, ces derniers sont le plus souvent générés *in situ* par différentes méthodes, telles que la désilylation d'un ion méthyliminium (H^+ , acide de Lewis, F^- , induit par un oxydant),⁵⁴ l'interaction de *N*-oxydes avec une base forte (BuLi ou LDA),⁵⁵ la décarboxylation de spiroanthraceneoxazolidines formé préalablement de la condensation d'anthraquinone, glycine *N*-substituée et le formaldéhyde,⁵⁶ ou par la condensation des acides α -aminés avec des composés carbonylés suivi d'une décarboxylation à partir d'oxazolidinones⁵⁷ (Schéma 25).

⁵⁴ (a) G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313. (b) L. C. Blumberg, B. Costa, R. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 872. (c) A. M. D'Souza, N. Spiccia, J. Basutto, P. Jokisz, L. S.-M. Wong, A. G. Meyer, A. B. Holmes, J. M. White, H. Ryan, *J. Org. Lett.*, **2011**, 13, 486. (d) S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, 19, 7181. (e) E. M. Buev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 6590.

⁵⁵ (a) R. Beugelmans, G. Negron, G. Roussi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 31. (b) J. E. Davoren, D. L. Gray, A. R. Harris, D. M. Nason, W. Xu, *Synlett*, **2010**, 2010, 2490.

⁵⁶ E. M. Buev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Org. Lett.*, **2016**, 18, 1764-1767.

⁵⁷ (a) G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.*, **1970**, 35, 2069. (b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. J. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 4079. (d) J. Častulík, J. Marek, C. Mazal,

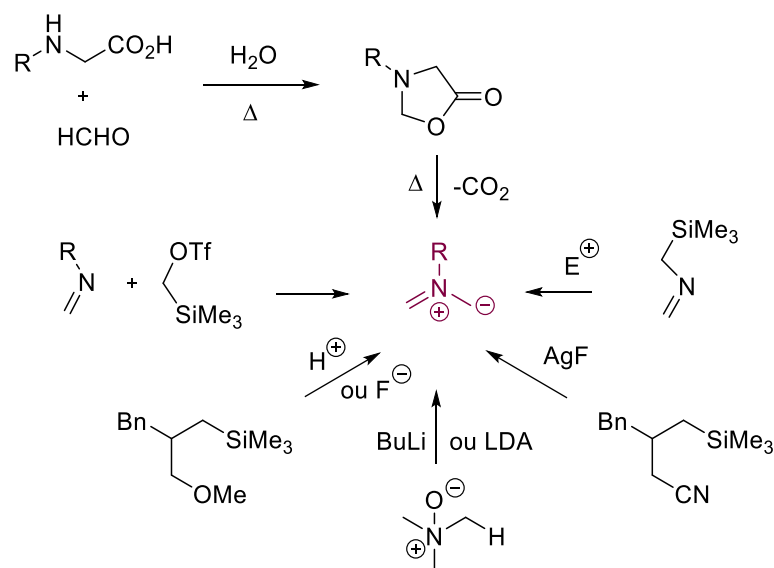


Schéma 25. Différentes voies d'accès aux ylures d'azométhine

Cette dernière reste toujours la méthode la plus utilisée pour la préparation des systèmes pyrrolidines et/ou pyrrolines avec une grande simplicité (Schéma 26),⁵⁸ et souvent de manière stéréospécifique.⁵⁹

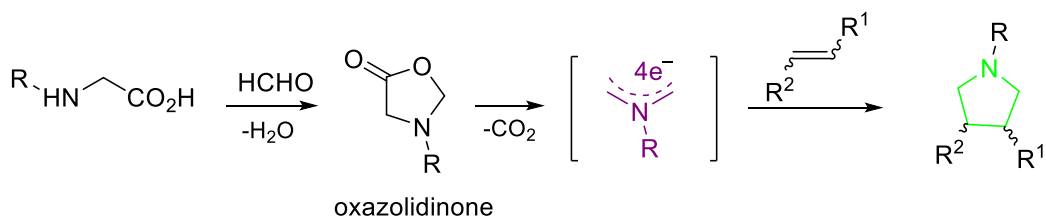


Schéma 26. Formation d'ylure d'azométhine par l'intermédiaire oxazolidinone

3.2. L'introduction du motif pyrrolidine *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire à partir des ylures d'azométhine et des alcènes ou alcyne, par la création de deux nouvelles liaisons C-C, est l'une des approches les plus efficaces et la plus utilisée pour accéder à des motifs pyrrolidines, et autres pyrrolines précurseurs de systèmes pyrroliques.

Des exemples récents de la littérature pour l'incorporation du motif pyrrolidine seront exposés par la suite :

Tetrahedron, **2001**, 57, 8339. (e) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, P. A. Slepukhin, G.-V. Rösenthaller, *Mendeleev Commun.*, **2012**, 22, 29. (f) V. Y. Sosnovskikh, M. Y. Kornev, V. S. Moshkin, E. M. Buev, *Tetrahedron*, **2014**, 70, 9253.

⁵⁸ A. Padwa, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry". Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.

⁵⁹ K. V. Gothelf, "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis". Ed. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Chap. 6.

3.2.1. Réaction des ylures d'azométhine avec des cétones α,β -insaturés

Des nouveaux dérivés hybrides quinoléine-pyrrole fonctionnalisés **32** ont été synthétisés par *H. Menasra et coll.*⁶⁰ via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre un ylure d'azométhine, générée à partir de la sarcosine et le *p*-formaldéhyde, et un dérivé quinoléin-3-substitué par un ester α,β -insaturé, suivie de l'oxydation du groupement pyrrolidine formé en pyrrole avec MnO_2 activé (Schéma 27).

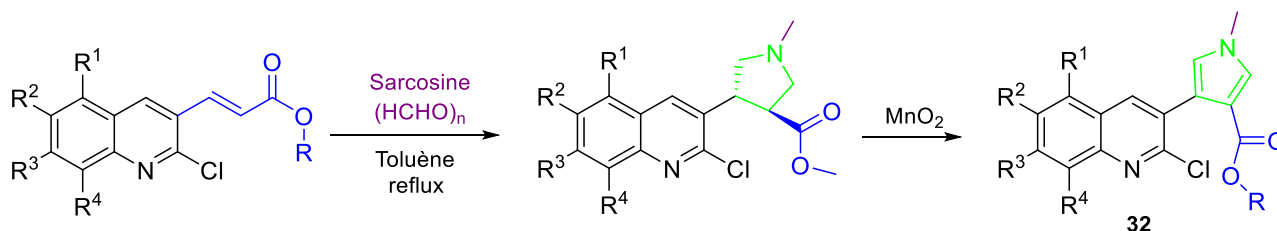


Schéma 27

Une extension de ce travail a été réalisé par *A. Bouraiou et Coll.*⁶¹ en rapportant la synthèse d'une série des hybrides pyrrolidine-quinoléines fonctionnalisés via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire, à partir d'ylure d'azométhine *N*-métallisé, généré à partir de (*E*)-*N*-benzylidèneglycinate de méthyle, LiBr et la TEA, et un dérivé de chalcone. Cette réaction mène aux dérivés 3-pyrrolidinylquinoléine **33** avec une excellente diastéréosélectivité (Schéma 28).

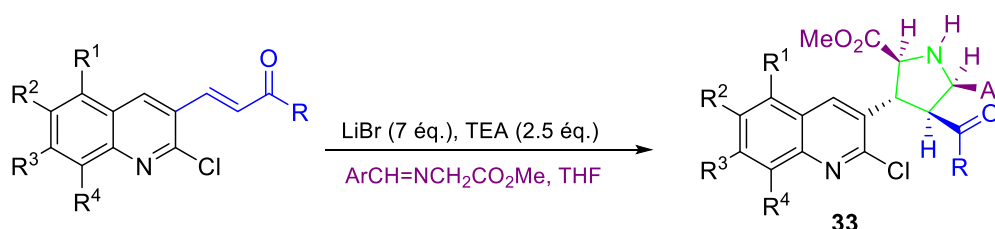


Schéma 28

3.2.2. Réaction des sels d'ammonium avec les dipolarphiles substitués

Des nouveaux dérivés de benzoindolizines ont été préparés par *R. Buelgedj et Coll.*⁶² à partir des sels d'ammonium comme précurseurs hétérocycliques des ylures d'azométhines. La réaction de ces ylures, issu de l'intermédiaire **A** en présence de la TEA, avec le diméthyl acétylènedicarboxylate a donné un mélange de deux composés **34** et **35** contenant le motif

⁶⁰ H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 2779.

⁶¹ A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, N. Benali-Cherif, B. Carboni. *Open Organic Chemistry Journal, Bentham Open*, **2010**, 4, 1.

⁶² R. Buelgedj, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, A. Chibani, A. Bouraiou, *Z. Naturforsch.*, **2016**, 71 (3), 231.

pyrrole (Schéma 29). Tandis que, la réaction de cet ylure avec le maléate de diméthyle a donné le dérivé **36** (Schéma 29).

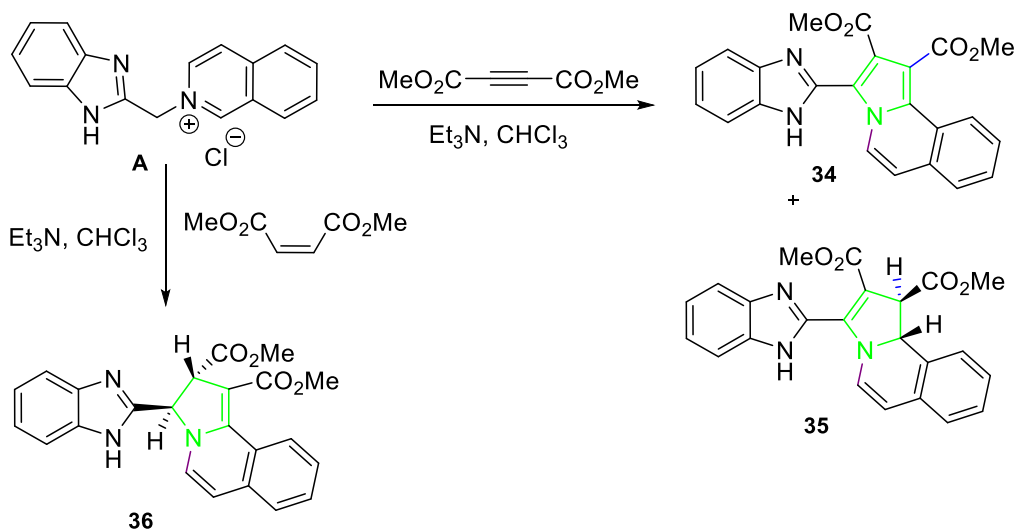


Schéma 29

3.2.3. Synthèse des Indolizines *via* une réaction à composant multiples

Une méthode simple et efficace, décrite par *J. N. S. Rao et Coll.*,⁶³ pour la préparation des dérivés indolizines ayant une activité biologique importante. Une série de produits hybrides spiropyrrolidinyl-(3-nitrochromane) **38a-b** a été réalisée par la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire en *one pot* entre un ylure d'azométhine, fourni *in situ* par la condensation entre une dicétone (isatine ou acénaphthènequinone), un acide α -aminé secondaire, avec le glyco 3-nitrochromène en tant que dipolarophile (Schéma 30).

Cette réaction à composants multiples représente une procédure expérimentale simple pour formation des régio-isomères uniques avec de bons rendements.

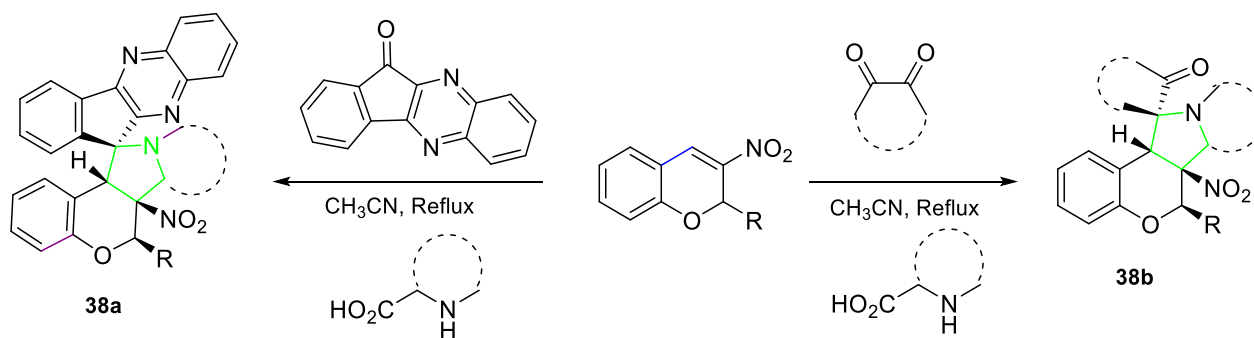


Schéma 30

⁶³ J. N. S. Rao and R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56 (17), 2276.

Par ailleurs, *M. S. Islam et Coll.*⁶⁴ ont préparé une nouvelle série de spirooxindole fonctionnalisés **39**, à partir des chalcones dérivées d'indole, issues de la condensation de 3-acétylindole avec un aldéhyde aromatique ou hétéroaromatique, l'acide 1,4-thiazolidinecarboxylique et l'isatine (Schéma 31). Les réactions sont évoluées avec une régiosélectivité, stéréosélectivité, et de bons rendements en produits purs (71–89%).

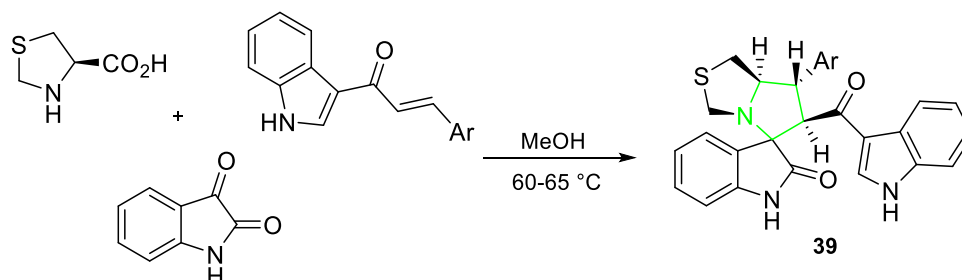


Schéma 31

3.2.4. Réaction des chromènes 3-substitués avec des ylures d'azométhines non-stabilisés

Des dérivés benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines **40** ont été synthétisés par *Moshkin et Coll.*⁶⁵ via une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire entre une coumarine 3-substituée et un ylure d'azométhine non stabilisé, formé *in situ* par une décarboxylation de l'intermédiaire oxazolidinone issu de la condensation entre le *p*-formaldéhyde et la sarcosine (Schéma 32).

Les structures des dérivés benzopyrano[3,4-*c*]pyrrolidines **40** obtenues révèlent la régio- et stéréosélectivité importantes de cette réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

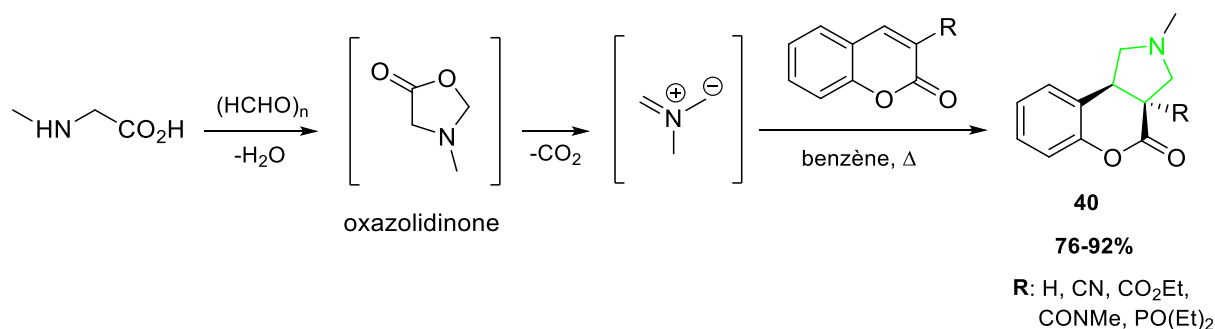


Schéma 32

En effet, il est démontré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des dipôles de type ylures d'azométhine (riche en électrons) se manifeste convenablement avec les dipolarophiles

⁶⁴ M. S. Islam, H. M. Ghawas, F. F. El-Senduny, A. M. Al-Majid, Y. A. M. M. Elshaiar, F. A. Badria, A. Barakat, *Bioorg. Chem.*, **2019**, *82*, 423.

⁶⁵ V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5884.

activés (pauvres en électrons). Les groupements activateurs sont, en général, des groupements électro-attracteurs, à l'image de : nitrile, ester ou acétyle, en position α du système insaturé.

4. Préparation des analogues tétracycliques : nouveaux dérivés benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine

La cycloaddition 1,3-dipolaire est considérée comme l'une des meilleures approches pour la synthèse des systèmes hétérocycliques à cinq chaînons de structures diversifiées.

4.1. Résultats et discussions

Les nouveaux dérivés 1,8-naphthyridines **3a-h** ont été utilisés comme dipolarophiles activés, et impliqués dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire à reflux de toluène anhydre avec l'ylure d'azométhine, fourni *in situ* par la décarboxylation thermique de l'intermédiaire *N*-méthyl-5-oxazolidinone, issu de la condensation entre le *p*-formaldéhyde et la sarcosine.⁶⁶ Les nouveaux dérivés tétracycliques condensés **4a-e** ont été obtenus avec des rendements moyens (51-65%), après traitement et purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice (Schéma 33).

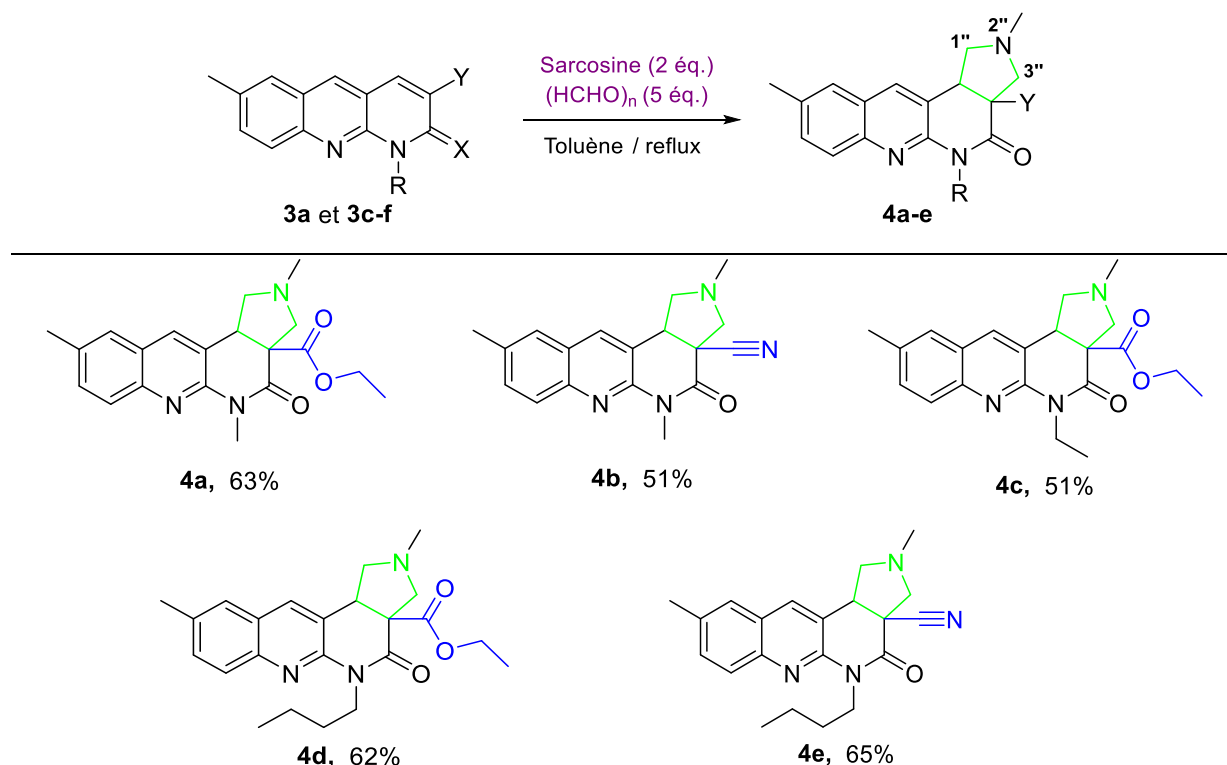


Schéma 33. Synthèse des dérivés benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridines **4a-e**

⁶⁶(a) A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1969. (b) M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, 125, 579. (c) O. Tsuge, J. Mortier, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, 45, 231.

Les structures des composés **4a-e** ont été établies à l'aide des méthodes spectroscopique usuelles (RMN ^1H et ^{13}C), ainsi que les séquences bidimensionnelles COSY ^1H - ^1H et HSQC ^1H - ^{13}C , puis confirmées par la spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS).

Sur les spectres RMN ^1H et ^{13}C des composés **4a-e**, les signaux des protons aromatiques du motif quinoléine, ceux de la chaîne latérale portée par l'azote ainsi que les protons de la fonction ester ont presque maintenu leurs déplacements chimiques dans la même région par rapport aux produits de départ **3a** et **3c-f**.

En outre, ces spectres montrent de nouveaux signaux caractéristiques des dérivés benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]-naphthyridine à l'image de ceux du motif pyrrolidine :

- Le doublet dédoublé à 2.73 ppm avec des constantes de couplage ($J_{gem} = 9.7$ Hz, $^3J_{trans} = 8.0$ Hz), apparaît dans le spectre du composé **4b**, est attribué au H-1a'' soumis à l'effet écran du noyau aromatique en position *cis* (Figure 5). Le même proton se manifeste sous forme d'un triplet à 2.60 ppm, pour les composé **4a** et **4c**, ainsi qu'un triplet partiellement caché sous le signal singulet du groupement méthyle (en position 6) formant un multiplet à [2.58-2.47] ppm pour le composé **4d**.

- Le triplet à [3.41-3.21] ppm est assigné au proton H-1b'', en position *trans* du noyau aromatique, qui résonne dans cet intervalle en présence du groupement (carbonyle/nitrile) en position 1,3-*cis*, qui pourraient légèrement blinder ce proton,⁶⁷ ainsi, ce proton montre des taches de corrélation avec le proton geminal H-1''a sur le spectre COSY ^1H - ^1H (Figure 5).

- Les deux protons géminaux isolés H-3a'' et H-3b'' exhibent un système AB de deux doublets, respectivement, à [3.85-3.66] ppm et [3.61-3.42] ppm avec une constante de couplage ($J_{gem} = 9.9-10.5$ Hz). Exceptionnellement, le signal doublet du proton H-3''a est partiellement caché sous le signal singulet du groupement méthyle, porté par l'atome d'azote du motif pyrrolidine, qui sort à 3.74 ppm (Figure 5).

- Le triplet à [4.15-3.91] ppm avec une constante de couplage ($^3J = 8.4-8.8$ Hz) attribué au proton H-4' en position 1,2-*cis* avec le proton H-1b'' du même qu'avec le groupement carbonyle/nitrile (Figure 5), qui montre à son tour des taches de corrélation avec les protons H-1a'' et H-1b'' du méthylène adjacent en position 1'' (Figure 5).

⁶⁷ F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, F. Merati, P. Gariboldi, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, 25, 1665-1673.

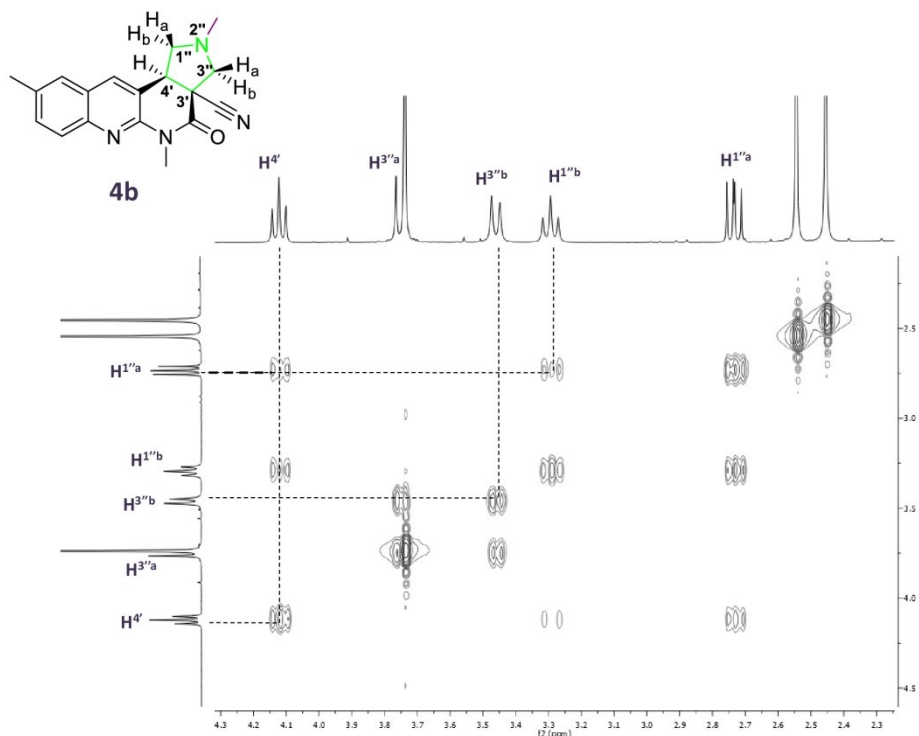


Figure 5. Agrandissement du spectre COSY du composé **4b**

Les spectres RMN ^{13}C et les séquences HSQC ^1H - ^{13}C nous ont permis d'attribuer les carbones des différentes structures d'analogues tétracycliques à leurs protons correspondants, notamment le nouveau motif pyrrolidine incorporé. Les CH aromatique sont facilement distingués et attribués à l'aide des taches de corrélations présentes sur le spectre HSQC (Figure 6), à l'image des carbones aromatiques du composé **4b** qui résonnent à l'intervalle [136.5-126.1] ppm.

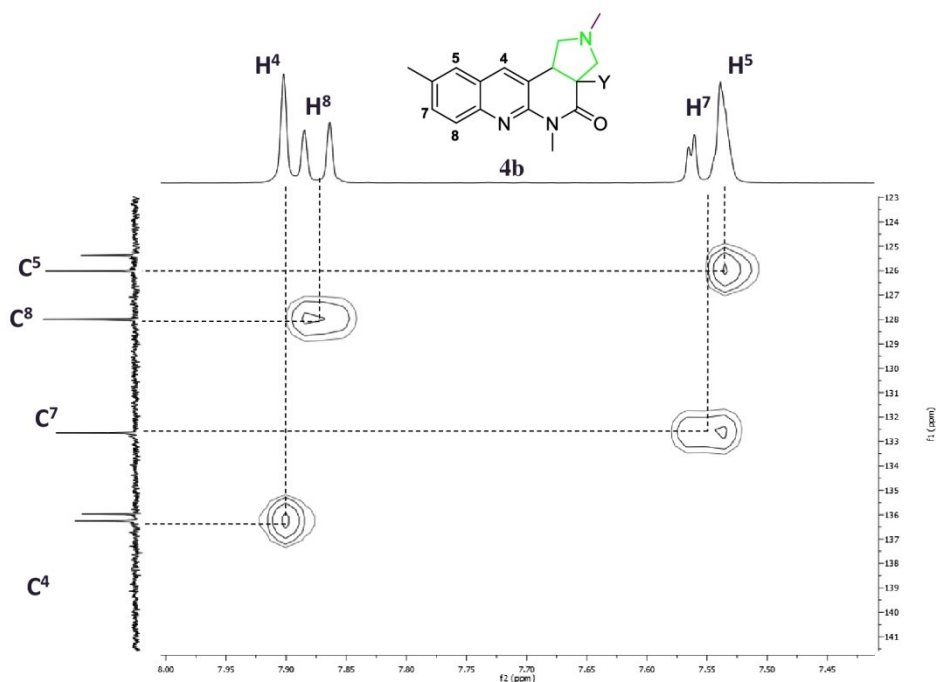


Figure 6. Agrandissement du spectre HSQC du composé **4b**

Tandis que les autres carbones quaternaires aromatiques sont restés presque inchangés en maintenant leurs positions par rapport aux produits de départ correspondants, à l'exception du carbone quaternaire C-3', apparu aux alentours de 108.0 ppm dans les spectres des produits de départ, qui s'est décalé vers l'intervalle [59.0-46.7] ppm après incorporation du motif pyrrolidine (Figure 7).

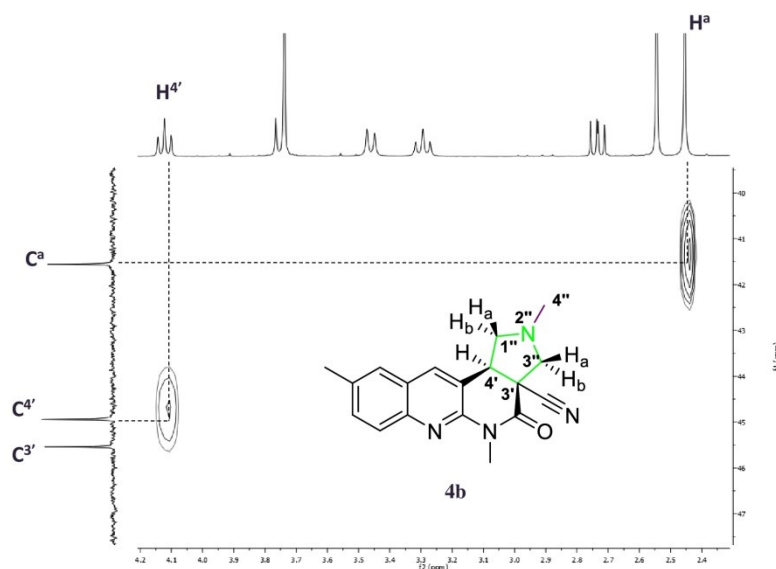


Figure 7. Agrandissement du spectre HSQC du composé **4b**

Évidemment, le signal assigné au carbone du groupement méthyle/méthylène lié directement à l'atome d'azote du fragment amide est plus déblindé, probablement dû à la présence d'un effet électro-attracteur supplémentaire exercé par le carbonyle, par rapport au signal du carbone de méthyle porté par l'atome d'azote sur le motif pyrrolidine.

En revanche, les protons de méthyle/méthylène porté par l'atome d'azote du fragment amide sont blindés par l'effet écran du nuage électronique de la fonction carbonyle adjacente, voire plus blindé que les protons H-4'' du méthyle porté par l'atome d'azote du motif pyrrolidine (Figure 7).

Il est bien connu qu'une fusion *cis* dans le nouveau cycle pyrrolidine se produit à partir de réaction synchronisée des ylures d'azométhine non stabilisés avec des alcènes. Néanmoins, la présence d'un proton en position 3' aurait pu être utile pour en déduire facilement la *cis*-addition de l'ylure d'azométhine dans la formation des composés **4a-e**.

Cependant, la multiplicité des signaux du fragment pyrrolidine, leurs constantes de couplage (gémiales, *trans* et *cis*) ainsi que le déplacement chimique du proton H-1a'' (jugé plus

blindé) nous ont menés à déterminer la géométrie de cette fusion même en absence du proton en position 3'.

En outre, la séquence NOESY nous a confirmé la *Cis*-addition en montrant les différentes corrélations entre les 5 protons du motif pyrrolidine (Figure 8). En effet, la présence d'une tache de corrélation entre H-4' et H-1b'' explique le positionnement de ces deux protons dans la même orientation en *cis*, ce qui confirme, une autre fois, l'orientation du H-1a'' en position *cis* du noyau aromatique est par conséquent la *cis* addition du motif pyrrolidine (Figure 8).

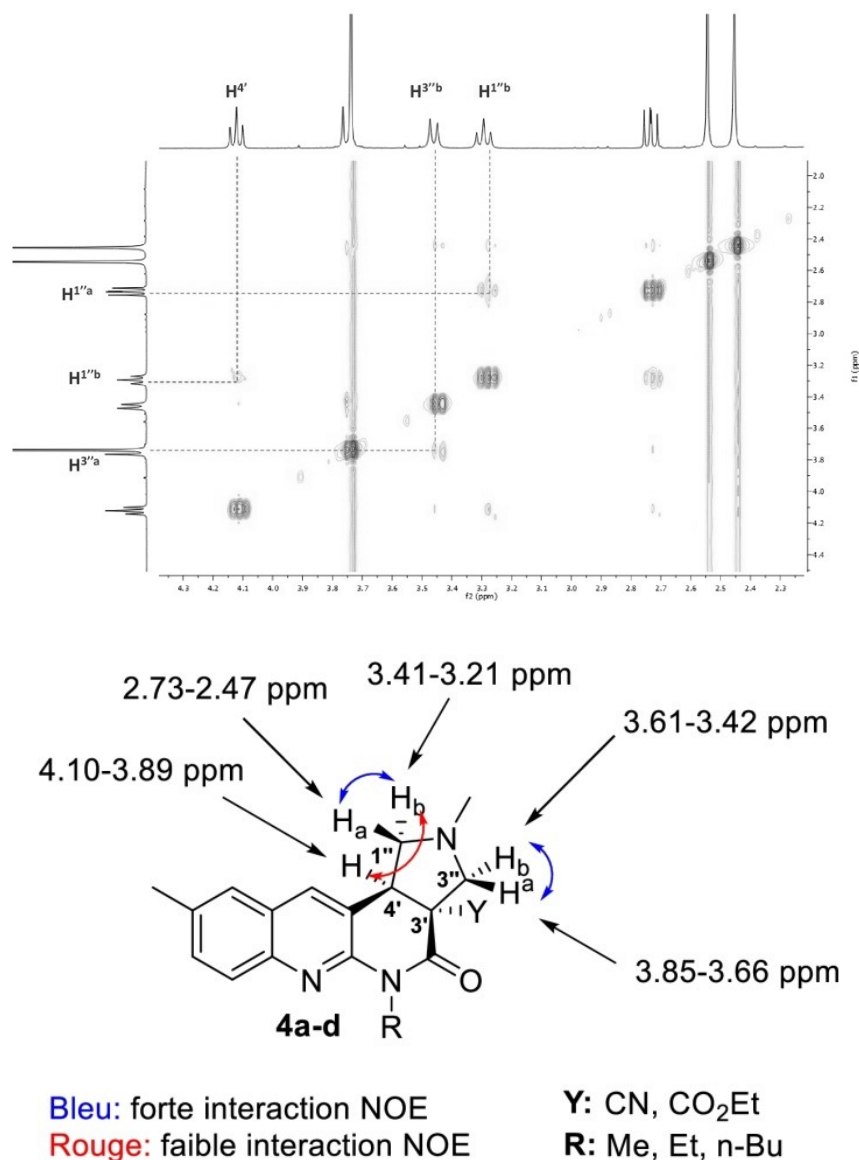


Figure 8.

4.2. Conclusion

Dans cette partie nous avons réussi à synthétiser 4 nouveaux dérivés benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]naphthyridine **4a-e** *via* une réaction 1,3-dipolaire à partir de leurs analogues tricycliques **3a-h**.

La réaction entre les dérivés [1,8]naphthyridines **3a** et **3c-f** correspondants, utilisés comme dipolarophiles, et l'ylure d'azométhine non stabilisé, issu de la décarboxylation de l'intermédiaire oxazolidinone formé *in situ* par la condensation de sarcosine avec le paraformaldéhyde, a fourni les nouveaux dérivés **4a-e** avec des rendements satisfaisant (51-65%) après purifications par chromatographie sur colonne de gel de silice.

Les structures de tous les produits préparés ont été caractérisés par les différents méthodes spectroscopiques : RMN ^1H , ^{13}C COSY ^1H - ^1H et HSQC ^1H - ^{13}C , puis confirmés par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS).

Cette approche a le mérite de nous fournir des analogues structuraux de naphthyridine tétracycliques pour l'évaluation de leurs activités biologiques en tant qu'inhibiteurs des enzymes *choline estérases* et comme agents anti-oxydants

Partie II

Évaluation de l'activité biologique des dérivés
[1,8]naphthyridines synthétisés

1. Introduction

Il y a plus de 50 millions de personnes atteintes de démence recensées dans le monde en 2018.⁶⁸ Cette dernière affectait près de 47 millions de personnes à l'échelle mondiale en 2015 d'après l'OMS dont 9.9 millions nouveaux cas (soit 1 nouveau cas toutes les 3 secondes), parmi lesquelles 60 à 70% sont atteintes de la maladie d'*Alzheimer*. Ce chiffre devrait être porté au presque le double tous les 20 ans, atteignant les 74.7 millions en 2030 et 152 millions à l'horizon de 2050 selon le rapport mondial *Alzheimer* de l'ADI.⁶⁹

Même si la prévalence exacte de la maladie d'*Alzheimer* reste discutée en Algérie -200.000 cas recensés à l'échelle nationale vers fin 2017 et début 2018-⁷⁰ tout le monde s'accorde sur une augmentation significative du nombre de cas dans les prochaines années en raison du vieillissement de la population. En effet, combinées au processus naturel de vieillissement, ces maladies engendrent des handicaps chez les personnes âgées, ce qui affecte leur qualité de vie.

La maladie d'*Alzheimer* est la forme la plus commune de démence ou de trouble neurocognitif majeur. Cette maladie se manifeste par des lésions du tissu cérébral indépendantes, du vieillissement normal du cerveau, conduisant à une affection neurodégénérative. Cette dernière entraîne un dysfonctionnement des connexions entre les neurones en induisant un déclin des fonctions cognitives dont la mémoire, le langage, le raisonnement, l'apprentissage, le mouvement ou encore la prise de décision,⁷¹ en un processus continu et irréversible aboutissant par conséquent à une perte de l'autonomie, d'où la difficulté de la mise en œuvre d'un traitement étiologique.

1.1. Manifestation clinique de la maladie d'*Alzheimer*

De nombreuses recherches ont démontré la complexité de la maladie d'*Alzheimer* (MA), générée par une chaîne d'événements incroyablement complexe, qui sont tous impliqués dans son développement et ses conséquences, à tel point qu'elle est maintenant décrite comme une «maladie multifactorielle».⁷² Bien que l'étiologie de la MA soit encore mal comprise, plusieurs facteurs, tels que l'accumulation extracellulaire du peptide amyloïde- β ($A\beta$) qui

⁶⁸ <https://static1.squarespace.com/static/5987455c893fc0c4f8d74/t/5b62da34aa4a99d2529ca185/1533205051513/WAM+Toolkit+2018+-+FR.pdf>

⁶⁹ Site de la fédération internationale des associations Alzheimer dans le monde, <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/world-alzheimer-report-2015-summary-sheet-french.pdf>

⁷⁰ Site de l'Algérie presse service, <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/75911-maladie-d-alzheimer-pres-de-200-000-cas-recenses-a-l-echelle-nationale>

⁷¹ M. Goedert, M. G. A. Spillantini, *Science*, **2006**, 314, 777.

⁷² K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *Neurobiol. Aging*, **2000**, 21 (6), 901.

forme des plaques séniles,^{73,74} l'agrégation intracellulaire de dépôts de protéine *tau* hyperphosphorylée,^{75,76} le stress oxydatif ou la faible concentration d'*acétylcholine* dans l'espace inter-synaptique⁷⁷ joueraient un rôle important dans la pathologie de la maladie. En effet, dès les premiers stades de la maladie, une diminution considérable des niveaux d'*acétylcholine* (*ACh*) et des récepteurs nicotiniques de l'*acétylcholine* (*RnACh*) est évidente.⁷⁸

Ces caractéristiques de la maladie ont conduit à l'élaboration de trois hypothèses largement acceptées et évaluées qui tentent d'expliquer l'occurrence de ce trouble dévastateur: l'hypothèse amyloïde,⁷⁹ l'hypothèse *tau*,^{80,81} et l'hypothèse cholinergique.^{71,77} Bien que, différentes molécules basés sur l'hypothèse d'amyloïdes ou de la protéine *tau* ont été développées,⁸² les traitements cliniques les plus utilisés pour la maladie d'*Alzheimer* reposent principalement sur l'hypothèse cholinergique.⁸³

1.2. La voie cholinergique

L'*acétylcholine*, de symbole *ACh*, est un neurotransmetteur et neuromédiateur du système cholinergique principalement impliqué dans le transfert d'impulsion des cellules nerveuses aux cellules musculaires squelettiques, le seul neurotransmetteur utilisé dans le système nerveux somatique -la commande du mouvement, vision, audition, olfaction, *etc*- et l'un des nombreux neurotransmetteurs du système nerveux autonome (SNA). En effet, l'*acétylcholine*, à la base synthétisée par la *choline acétyltransférase* à partir de la *choline* au post-présynaptique (Figure 9), joue un rôle important dans le système nerveux central (SNC) -composé du cerveau et de la moelle épinière- dans lequel il est impliqué dans la mémoire et l'apprentissage.

L'*acétylcholine* se fixe sur des récepteurs muscariniques et nicotiniques de la membrane post-synaptique et déclenche, respectivement, la formation de potentiels post-synaptiques inhibiteurs et excitateurs. Le potentiel d'action libère l'*acétylcholine* à la fin d'une cellule nerveuse. Cette *acétylcholine* se diffuse à travers l'espace entre cette cellule et la cellule suivante (cet espace est appelé la fente synaptique) et active celle-ci en se liant au récepteur de l'*acétylcholine* (Figure 9). Après activation de celui-ci, s'il s'agit d'une

⁷³ H. V. Vinters, *Stroke*, **1987**, 18(2), 311.

⁷⁴ R. L. Neve, D. L. McPhie, Y. Chen, *Brain Res.*, **2000**, 886, 54.

⁷⁵ I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, Y.C. Tung, M. Quinlan, H.M. Wisniewski, L.I. Binder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1986**, 83(13), 4913.

⁷⁶ V. M. Lee, M. Goedert, J. Q. Trojanowski, *Annu. Rev. Neurosci.*, **2001**, 24, 1121.

⁷⁷ J. L. Cummings, *Rev. Neurol. Dis.*, **2004**, 1, 60.

⁷⁸ P. T. Francis, A. M. Palmer, M. Snape, G. K. Wilcock, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1999**, 66 (2), 137.

⁷⁹ a) J. Hardy, D.J. Selkoe, *Science*, **2002**, 297 (5580), 353; b) J. Hardy, *J. Neurochem.*, **2009**, 110 (4), 1129.

⁸⁰ A. C. Alonso, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *Nat. Med.*, **1996**, 2 (7), 783.

⁸¹ R. A. Crowther, M. J. Goedert, *Struct. Biol.*, **2000**, 130, 271.

⁸² R. J. Van Marum, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2008**, 22 (3), 265.

⁸³ J. S. Birks, *Cochrane Database of Sys Rev.*, **2006**, (1).

seconde cellule nerveuse, un signal électrique est à nouveau généré : s'il s'agit d'une cellule musculaire, la contraction musculaire (contraction) est induite par l'activation du récepteur. Dans un laps de temps très court, l'*acétylcholine* dans l'espace synaptique est rapidement dégradée par l'enzyme *acétylcholine estérase* en métabolites *choline* et acétate qu'ils sont reconstitués en *acétylcholine* dans la cellule nerveuse d'origine (Figure 9).

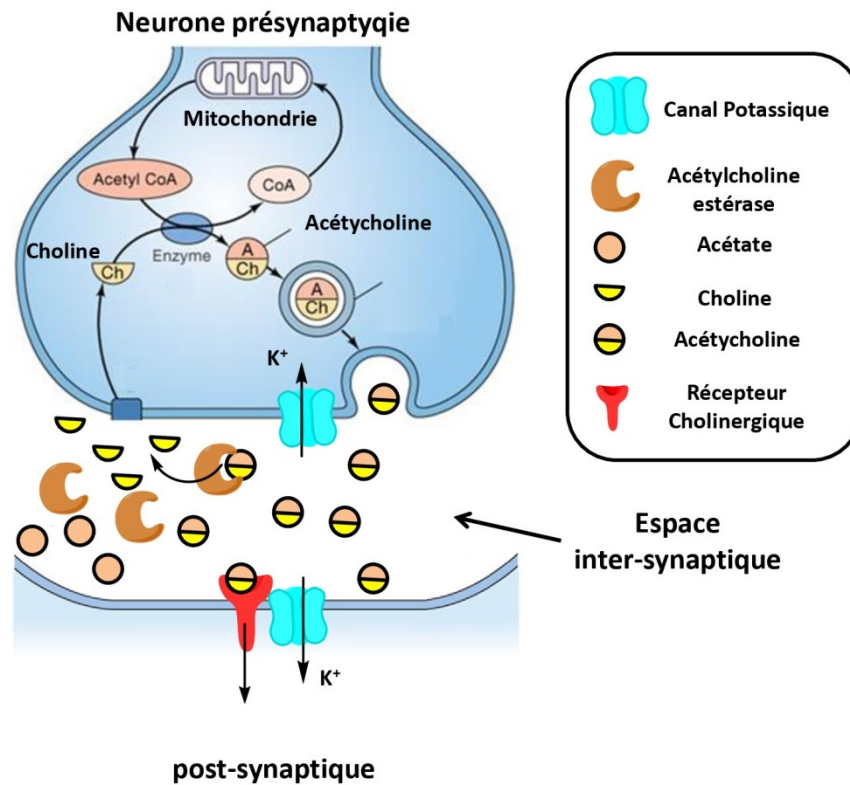


Figure 9. Mécanisme de la transmission synaptique⁸⁴

Par ailleurs, une perte importante de neurones cholinergique avec une carence en *Acétylcholine* dans l'espace inter-synaptique ont été observées chez les malades atteints de la maladie d'*Alzheimer*. Cette dernière, provoque une diminution des fonctions cognitives, suite à une diminution de l'activation des récepteurs cholinergiques muscariniques (M) et nicotiniques (N).⁸⁵ En effet, dans un stade avancé de la maladie, l'activité de l'*Acétylcholine* estérase, enzyme responsable de l'hydrolyse de l'*acétylcholine* et l'équilibre cholinergique, décline en faibles concentrations d'*ACh*, ce qui devrait, normalement, augmenté la concentration de ce dernier. Effectivement, cette diminution est expliquée par la présence de la *BuChE*, enzyme responsable de la décomposition de la *butyrylcholine* artificielle et d'autres

⁸⁴ <https://sites.uclouvain.be/facm2/dessy/acetylcholine>

⁸⁵ T. Arendt, M. K. Brückner, *Neurosci. Lett.*, **1992**, *148*, 63.

dérivés esters dans le corps,⁸⁶ qui catalyse l'hydrolyse de l'*acétylcholine* avec efficacité.⁸⁷ Cette enzyme montre plus de 65% de similarité structurale avec l'*AChE*,⁸⁸ ce qui se traduit par le fait que cette enzyme reconnaît facilement le substrat *ACh*. Il a été rapporté aussi que la *BuChE* est en mesure de compenser l'absence quasi totale de l'*AChE* pour une longue durée voire des années, permettant ainsi la régulation continue de la neurotransmission cholinergique.⁸⁹

1.3. Thérapeutique de la maladie d'*Alzheimer*

Des efforts importants sont investis dans la recherche de nouveaux médicaments efficaces pour le traitement de la MA, entre autres, ceux qui agissent sur certaines cellules du cerveau (microglies) pour qu'elles éliminent, après leur activation, les plaques séniles ou directement par l'injection des anticorps capables de détruire ces peptides amyloïde- β accumulés dans le cerveau.

À l'appui de l'approche multifactorielle, de nombreuses relations entre différents processus biochimiques liés au développement de la MA ont été décrites. L'*acétylcholinestérase* (*AChE*) catalyse une agrégation des peptides amyloïde- β pour former des plaques séniles,⁹⁰ et la protéine *tau* est associée à une neurotoxicité induite par l'amyloïde- β ($A\beta$)⁹¹. D'où l'importance de l'approche basée sur l'inhibition de l'enzyme *AChE* dans le traitement et le ralentissement d'apparition des symptômes de la maladie d'*Alzheimer*.

Généralement, deux types de thérapies sont utilisés pour la MA, qui agissent principalement sur les symptômes de la maladie et non pas sur ses facteurs, soit par la Mémantine (*Ebixa*[®])⁹² (Figure 10), Antagoniste du récepteur *N*-Méthyle-*D*-Aspartate (NMDA) qui pourrait protéger les neurones de l'excitotoxicité liée au glutamate sans empêcher l'activation physiologique du récepteur NMDA. Ou par des inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase*, Donépézil (*Aricept*[®]), Rivastigmine (*Exelon*[®]), Tacrine (*Cognex*[®]) et Galantamine (*Reminyl*[®]) qu'ont été approuvés pour une importante utilisation commerciale (Figure 10).

⁸⁶ V. T. Nguyen, B. T. Zhao, S. H. Seong, J. A. Kim, M. H. Woo, J. S. Choi, B. S. Min, *Chem Biol Interact*, **2017**, 274, 150.

⁸⁷ R. Ali, I. A. Sheikh, N. R. Jabir, M. A. Kamal, *Am J Neuroprot Neuroregen*, **2012**, 4, 136.

⁸⁸ Y. J. Huang, Y. Huang, H. Baldassarre, B. Wang, A. Lazaris, M. Leduc, A. S. Bilodeau, A. Bellemare, M. Côté, P. Herskovits, M. Touati, C. Turcotte, L. Valeanu, N. Lemée, H. Wilgus, I. Bégin, B. Bhatia, K. Rao, N. Neveu, E. Brochu, J. Pierson, D. K. Hockley, D. M. Cerasoli, D. E. Lenz, C. N. Karatzas, S. Langermann, *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, 104, 13603.

⁸⁹ B. Li, J. A. Stribley, A. Ticu, W. Xie, L. M. Schopfer, P. Hammond, S. Brimijoin, S. H. Hinrichs, O. Lockridge, *J Neurochem*, **2002**, 75, 1320.

⁹⁰ N. C. Inestrosa, A. Alvarez, C. A. Perez, R. D. Moreno, M. Vicente, C. Linker, O. I. Casanueva, C. Soto, J. Garrido, *Neuron*, **1996**, 16 (4), 881.

⁹¹ C. A. Grimes, R. S. Jope, *Prog. Neurobiol.*, **2001**, 65 (4), 391.

⁹² B. Reinsberg, R. Doody, A. Stoffer, F. Schmitt, S. Ferris, H. J. Möbius *N Engl J Med*, **2003**, 348, 1333.

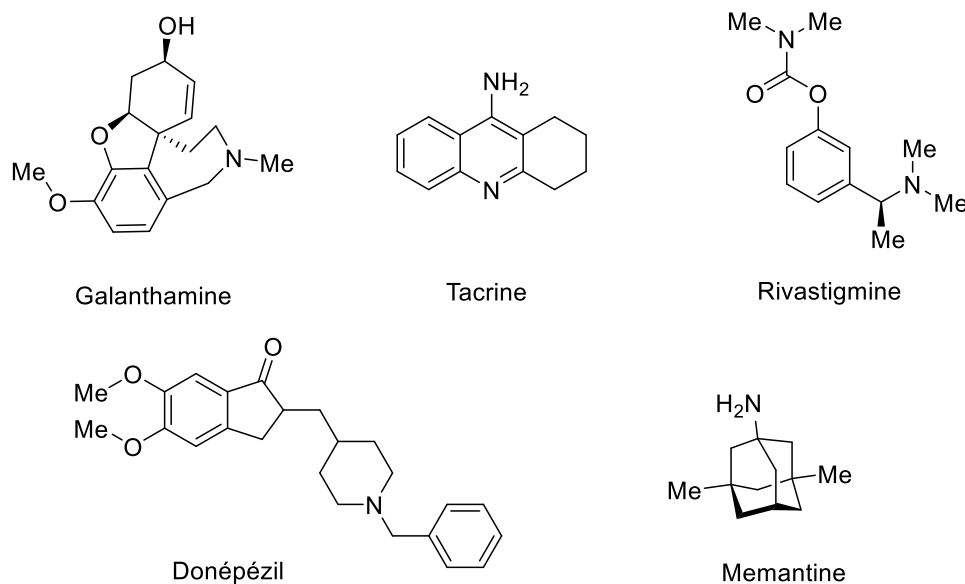


Figure 10. Structures des inhibiteurs de l'acétylcholine estérase utilisés pour le traitement symptomatique de la MA

Il est évident que, à l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament spécifique pour la MA. Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase sont actuellement les seuls universellement reconnus à avoir des effets thérapeutiques bénéfiques, légers à modérés, sur les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux de ce type de démence.^{93,94} Malgré le bénéfice modéré du traitement par les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase, ils devraient constituer le traitement de première intention chez les patients atteints de MA légère à modérée.⁹⁵

Tacrine a été le premier inhibiteur de l'acétylcholine estérase commercialisé et approuvé pour le traitement de la MA, bien qu'il ait été arrêté peu de temps après son approbation, retiré du marché aux USA, en faveur des inhibiteurs de deuxième génération,⁹⁶ en raison de son hépatotoxicité⁹⁷, la Tacrine, malgré cela, a été largement utilisée comme modèle pour la conception de nouveaux analogues non hépatotoxiques tout en modifiant les propriétés pharmacologique pour diminuer plus au moins les effets indésirables.^{98,99,100}

Tout comme la Tacrine, le Donépézil et la Galanthamine inhibent sélectivement l'acétylcholinestérase. La Galanthamine améliore également la neurotransmission

⁹³ S. L. Rogers, M. R. Farlow, R. S. Doody, R. Mohs, L. T. Friedhoff, *Neurology*, **1998**, *50*, 136.

⁹⁴ J. L. Cummings., *Am J Psychiatry*, **2000**, *157*, 4.

⁹⁵ R. S. Doody, J. C. Stevens, C. Beck, R. M. Dubinsky, J. A. Kaye, L. Gwyther, R. C. Mohs, L. J. Thal, P. J. Whitehouse, S. T. DeKosky, J. L. Cummings., *Neurology*, **2001**, *56* (9), 1154.

⁹⁶ P. J. O'Brien, W. Irwin, D. Diaz, E. Howard-Cofield, C. M. Krejsa, R. Slaughter, B. Gao, N. Kaludercic, A. Angeline, P. Bernardi, P. Brain, C. Hougham, *Arch Toxicol.*, **2006**, *80*, 580.

⁹⁷ P. B. Watkins, H. J. Zimmerman, M. J. Knapp, S. I. Gracon, K. W. Lewis, *JAMA.*, **1994**, *271* (13), 992.

⁹⁸ R. Leon, A. G. Garcia, J. Marco-Contelles, *Med Res Rev*, **2013**, *33*, 139.

⁹⁹ L. Ismaili, B. Refouvelet, M. Benchekroun, S. Brogi, M. Brindisi, S. Gemma, G. Campiani, S. Filipic, D. Agbaba, G. Esteban, M. Unzeta, K. Nikolic, S. Butini, J. Marco-Contelles, *Prog Neurobiol*, **2017**, *151*, 4.

¹⁰⁰ H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco Contelles, A. Belfaitah, *Future Med Chem*, **2017**, *9*, 723.

cholinergique en agissant en tant que ligand allostérique au niveau des récepteurs nicotiniques de l'*acétylcholine* pour augmenter la libération d'*acétylcholine* et la neurotransmission post-synaptique.¹⁰¹ De sa part le Donépézil, un dérivé de la pipéridine, inhibe l'*acétylcholine estérase* avec une grande sélectivité de manière non compétitive et réversible.

En plus de l'inhibition de l'*acétylcholine estérase*, la Rivastigmine inhibe la *butyrylcholine estérase*, qui représente environ 10% du cholinestérase total dans le cerveau humain normal et est principalement associée aux cellules gliales. Bien que le Donépézil, la Rivastigmine et la Galanthamine appartiennent à la même classe thérapeutique, leur pharmacologie et leur pharmacocinétique restent toutefois différents.

Sur la base de la nature multifactorielle de la MA et de l'efficacité thérapeutique insuffisante de l'approche thérapeutique mono-cible, de nouvelles stratégies reposant sur l'approche multi-cible ont été mises au point pour le développement de nouveaux médicaments à activité modérées agissant sur deux cibles ou plus,¹⁰² capables de se lier simultanément à divers systèmes enzymatiques ou récepteurs impliqués dans le développement de la pathologie, plutôt qu'un médicament très puissant et sélectif agissant sur une seule cible.

L'approche à cible multiple comprend, entre autres : des hybrides Tacrine-mélatonine,¹⁰³ doubles inhibiteurs de l'*AChE* et des transporteurs de la monoamine oxydase¹⁰⁴ ou de la sérotonine;¹⁰⁵ des inhibiteurs puissants du *cholinestérase* dotés de propriétés antioxydantes et neuroprotectrices,¹⁰⁶ ainsi que des inhibiteurs d'*AChE* et des régulateurs de l'hyperphosphorylation de la protéine *tau*.¹⁰⁷

Cependant, les dérivés [1,8]-naphtyridine ont montré une activité potentielle en tant qu'inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase (AChE)* et de la *butyrylcholine estérase (BuChE)*.^{8,108} Ces composés représentent une nouvelle famille de molécules dotées des propriétés structurales capable à se liées à cibles multiples pour le traitement de la maladie d'*Alzheimer*.

¹⁰¹ L. Scott, K. Goa, *Drugs*, **2000**, *60*, 1095.

¹⁰² A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini, M. Rosini, V. Tumiatto, M. Recanatini, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 347.

¹⁰³ M. I. Rodríguez-Franco, M. I. Fernández-Bachiller, C. Pérez, B. Hernández-Ledesma, B. Bartolomé, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 459.

¹⁰⁴ J. Sterling, Y. Herzig, T. Goren, N. Finkelstein, D. Lerner, W. Goldenberg, I. Miskolczi, S. Molnar, F. Rantal, T. Tamas, G. Toth, A. Zagya, A. Zekany, J. Finberg, G. Lavian, A. Gross, R. Friedman, M. Razin, W. Huang, B. Kraiss, M. Chorev, M. B. Youdim, M. Weinstock, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5260.

¹⁰⁵ N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, H. Kogen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389.

¹⁰⁶ M. Rosini, A. Antonello, A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini, G. Marucci, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 4895.

¹⁰⁷ E. Soriano, A. Samadi, M. Chioua, C. de los Ríos, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 2950.

¹⁰⁸ C. de los Ríos, J. Egea, J. Marco-Contelles, R. León, A. Samadi, I. Iriepa, I. Moraleta, E. Gálvez, A. G. García, M. G. López, M. Villarroya, A. Romero, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5129.

2. Évaluation de l'activité anti-*Alzheimer* des dérivés [1,8]naphthyridines (3) et leur analogues tétracycliques (4)

Depuis des années, de nombreux inhibiteurs de l'*AChE* ont été développés pour le traitement symptomatique de la MA en augmentant la concentration et la durée d'action de l'*ACh* au niveau de la fente synaptique, permettant ainsi à améliorer les fonctions cognitives par activation des récepteurs cholinergiques.

Les dérivés [1,8]naphthyridines, quant à eux, ont montré un grand potentiel comme ligands à cibles multiples pour le traitement des patients atteints de la maladie d'*Alzheimer*.¹⁴ Cette nouvelle famille de molécules, dont ces dérivés sont décrits par *F. J. Luque et coll.*¹⁰⁹ comme analogues de la Tacrine, a révélée une gamme d'inhibiteurs mixte d'*AChE*/*BuChE* en substituant le cycle benzène dans le noyau acrydine de la Tacrine par des hétérocycles 4*H*-pyrane ou pyridine. Les résultats obtenus ont montré l'importance du nouveau motif naphthyridine, issu par l'incorporation du noyau pyridine dans le squelette tricyclique (analogue de l'acrydine), qui confère à ces dérivés une propriété structurale favorable pour une meilleure coordination avec les enzymes *AChE* et *BuChE*, ainsi que d'autres propriétés biologiques (Figure 11).¹¹⁰

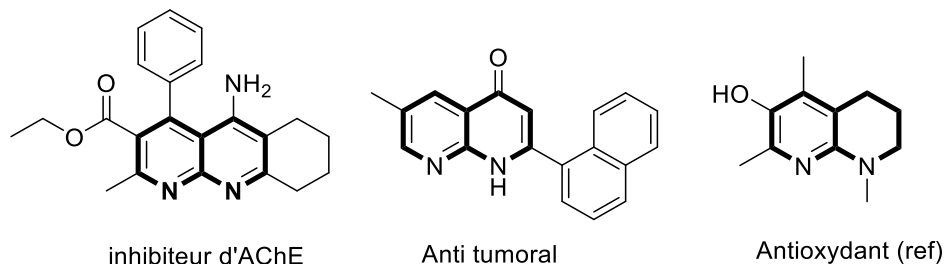


Figure 11. *Quelques molécules biologiquement actives comportant dans leurs structures le motif [1,8]naphthyridine*

Dans ce contexte, nous avons donc envisagé de procéder à la préparation de nouveaux dérivés 1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines **3a-h** ayant une chaîne alkyle latérale portée par le motif (C), et leurs analogues tétracycliques benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]naphthyridine **4a-e** ayant un motif pyrrolidine fusionné au squelette [1,8]naphthyridines (Figure 12). Afin d'étendre l'évaluation de leur activité biologique par la détermination du pouvoir inhibiteur de ces nouveaux dérivés vis-à-vis d'*acétylcholine estérase (AChE)* et la *butyrylcholine estérase (BuChE)*, ainsi que leur pouvoir anti-oxydant.

¹⁰⁹ J. L. Marco, C. de los Ríos, A. G. García, M. Villarroja, M. C. Carreiras, C. Martins, A. Eléuterio, A. Morreale, M. Orozco, F. J. Luque, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2199.

¹¹⁰ T.-g. Nam, C. L. Rector, H.-y. Kim, A. F.-P. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10211.

En outre, ces dérivés sont d'une grande similarité avec le squelette général de l'ITH12246 et le HT1, des dérivés [1,8]naphthyridines analogues de la Tacrine qui possèdent une activité anti-*Alzheimer* potentielle (Figure 12),^{15,111,112} avec la particularité de ne pas avoir une fonction amine habituelle sur le cycle central du squelette tricyclique des analogues de Tacrine.

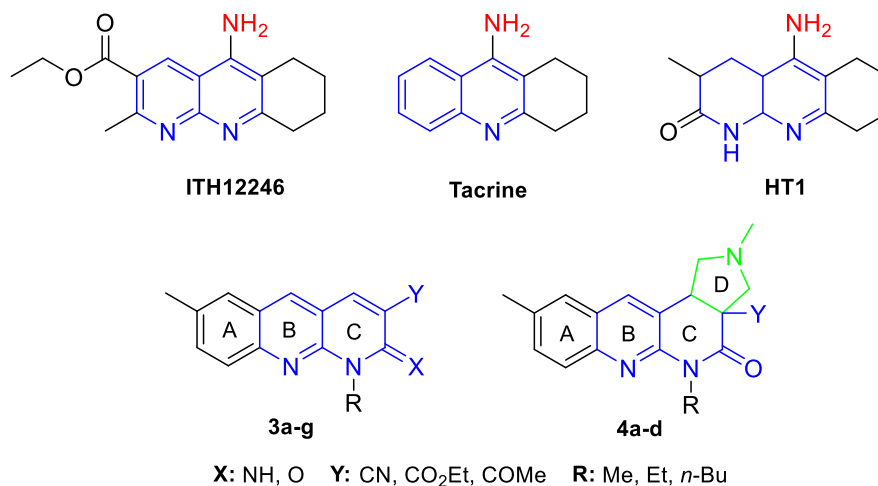


Figure 12. Analogie structurale des dérivés [1,8]naphthyridines préparés et les analogues de Tacrine

Ayant en notre possession les dérivés 1,8-naphthyridines synthétisés, nous avons procédé à soumettre les composés 1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]naphthyridines **3a-f** et leurs analogues tétracycliques benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]naphthyridine **4a-d**, à une évaluation *in-vitro* de l'activité biologique.

2.1. Mesure de la capacité inhibitrice des dérivés naphthyridines vis-à-vis de *AChE* et la *BuChE*

Afin de déterminer le pouvoir inhibiteur de ces nouveaux dérivés naphthyridines (**3a-g** et **4a-d**) envers les enzymes *acétylcholine estérase* et *butyrylcholine estérase* nous avons soumis ces composés au teste *in-vitro* suivant la méthode développé par *Ellman et coll.*⁹ Les échantillons ont été testés à une concentration de 1 à 200 μ M et en présence de la Galanthamine comme référence.

Il est connu que l'*acétylcholine* estérase dégrade l'*acétylcholine* en acétate et choline, du même, la méthode d'*Ellman* utilise l'iodure d'*acétylthiocholine* (*ASChI*) et le chlorure de *butyrylthiocholine* (*BuSChCl*) comme substrats de l'enzyme du poisson *Electrophorus electricus* (*EeAChE*) et celle du cheval (*EqBuChE*), respectivement, qui remplacent les deux enzymes *AChE* et *BuChE*.

¹¹¹ A. Samadi, C. Valderas, C. de los Ríos, A. Bastida, M. Chioua, L. González-Lafuente, I. Colmena, L. Gandía, A. Romero, L. del Barrio, M. D. Martín-de-Saavedra, M. G. López, M. Villarroja, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 122.

¹¹² J. L. Marco, C. De los Ríos, M. C. Carreiras, J. E. Baños, A. Badía, N. M. Vivas. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727.

Cette technique consiste à déterminer l'activité de l'acétylcholine estérase, en présence des inhibiteurs de cette enzyme, suivant un processus colorimétrique basé sur la réaction de la Thiocholine, issue de la dégradation de d'ASChI ou le BuSChCl, avec le DTNB (5,5' dithio-bis (2-nitrobenzoate)) qui donne un composé jaune (TNB : Thio-2-nitrobenzoate). Ce composé absorbe la lumière à 412 nm, et son absorbance mesurée à l'aide du spectrophotomètre est proportionnelle à l'activité enzymatique d'EeAChE/ EqBuChE, ce qui permet, donc d'évaluer l'efficacité inhibitrice des molécules testées.

Les résultats de l'évaluation des analogues [1,8]naphthyridines **3a-g** et **4a-d** vis-à-vis d'EeAChE et EqBuChE sont réunis dans le tableau 1.

Tableau 1. *Mesure du pouvoir inhibiteur des dérivés [1,8]naphthyridines 3a-g et 4a-d vis-à-vis des enzymes EeAChE et EqBuChE^a*

activité Anti-Alzheimer			
Composés	inhibition d'EeAChE IC₅₀ (μM)	Inhibition d'EqBuChE IC₅₀ (μM)	Rapport d'IC ₅₀ (EqBuChE/EeAChE)
3a	2.29 ± 0.03	11.37 ± 0.03	4,97
3b	5.27 ± 0.05	20.44 ± 0.04	3,88
3c	4.34 ± 0.02	N.D	-
3d	6.72 ± 0.05	44.31 ± 0.02	6,59
3e	9.51 ± 0.05	N.D	-
3f	7.65 ± 0.02	N.D	-
3g	8.36 ± 0.04	67.21 ± 0.01	8,04
4a	3.86 ± 0.01	9.71 ± 0.04	2,52
4b	1.83 ± 0.04	1.23 ± 0.01	0,67
4c	175.5 ± 0.03	132.10 ± 0.04	0,75
4d	58.25 ± 0.01	100.15 ± 0.01	1,72
Galanthamine	24.39 ± 0.01	34.84 ± 0.02	1,43

^ales valeurs d'IC₅₀ sur le tableau représentent la moyenne ± le taux d'erreur relatif à trois mesures parallèles
N.D : non déterminé (valeurs mesurée < 50%)

Une brève lecture du tableau 1 révèle l'efficacité des dérivés [1,8]naphthyridines testés même à des concentrations de l'ordre micro-molaire en tant que inhibiteur mixte à la fois de l'acétylcholine estérase et la butyrylcholine estérase.

2.2. Discussion des résultats obtenus

À l'exception des composés **4c** ($IC_{50} = 175.5 \pm 0.03 \mu M$) et **4d** ($IC_{50} = 58.25 \pm 0.01 \mu M$), tous les autres composés testés ont montré un pouvoir inhibiteur supérieur à celui de la Galanthamine ($IC_{50} = 24.39 \pm 0.01 \mu M$) vis-à-vis d'*EeAChE*, testée dans les mêmes conditions, avec des valeurs d' IC_{50} variant entre 1.83 et 9.51 μM .

Du même, ces composés sont avérés plus ou moins efficaces comme inhibiteurs d'*EqBuChE* dont les valeurs d' IC_{50} trouvées sont dans un intervalle plus large [1.23-20.44 μM] en comparaison avec celles d'*EeAChE* [1.83-8.36 μM]. Toutefois, les composés **3d** ($IC_{50} = 44.31 \pm 0.02 \mu M$), **3g** ($IC_{50} = 67.21 \pm 0.01 \mu M$), **4c** ($IC_{50} = 132.10 \pm 0.04 \mu M$) et **4d** ($IC_{50} = 100.15 \pm 0.01 \mu M$) ils sont jugés moins efficaces, même en les comparant à la Galanthamine ($IC_{50} = 34.84 \pm 0.02 \mu M$).

Il est nettement clair que le composé **4b** ($IC_{50} = 1.83 \pm 0.04 \mu M$, $IC_{50} = 1.23 \pm 0.01 \mu M$), successivement, est l'inhibiteur d'*EeAChE* et d'*EqBuChE* le plus efficace de la série, suivi par le composé **3a** ($IC_{50} = 2.29 \pm 0.03 \mu M$), comme inhibiteur de l'*EeAChE*, et le composé **4a** ($IC_{50} = 9.71 \pm 0.04 \mu M$) dans l'inhibition de l'*EqBuChE*.

Bien que ces molécules testées montrent une diversité structurale présentée par le nombre de cycles fusionnés dans le squelette générale de ces molécules, la longueur de la chaîne latérale alkyle portée par le motif C, ainsi que par la nature des groupements fonctionnels présents sur ce dernier, leur pouvoir inhibiteur reste toutefois important voire remarquablement plus puissant que celui de la Galanthamine. Ceci nous a permis donc d'établir une étude de la relation structure-activité (SAR) dans l'augmentation/diminution de l'efficacité inhibitrice de ces modèles structuraux vis-à-vis des enzymes *choline estérases*.

Dans ce sens, et pour une discussion aisée, les composés testés sont répartis en deux groupes : dérivés 1,8-naphthyridines tricycliques **3a-f**, et leurs analogues tétracycliques **4a-d**.

La présence du fragment pyrrolidine dans la structure des analogues tétracycliques **4a-b** implique clairement la meilleure efficacité inhibitrice, dans laquelle le composé **4b** est l'inhibiteur d'*AChE* le plus puissant de la série et plus puissant d'un cran par rapport à ses analogues tricycliques **3a** (Schéma 34), ainsi que le composé **4a**, qu'il est 2 fois plus puissant que son analogue tricyclique **3d**. Ceci est clairement distingué dans le cas du composé **4c**, où l'absence du fragment pyrrolidine sur le squelette de son analogue tricyclique **3e** diminue remarquablement son efficacité, voire moins de 50% d'inhibition même à des grandes concentrations. Seul le composé **4d** qui fait l'exception, où il est relativement moins puissant

par rapport à son analogue tricyclique **3f**, dont il est comme même le moins efficace dans son groupe avec une valeur d' $IC_{50} = 7.65 \pm 0.02 \mu M$. D'ailleurs, il est intéressant de noter comment la longueur de la chaîne latérale a diminué l'activité inhibitrice d'environ 2 à 15 fois (**3a** $2.29 \pm 0.03 \mu M$ et **3c** $4.34 \pm 0.02 \mu M$) et (**4a** $3.86 \pm 0.01 \mu M$ et **4d** $58.25 \pm 0.01 \mu M$), respectivement (Tableau 1).

D'autre part, le remplacement du fragment (2'-imine-3'-nitrile) du composé **3a** par un fragment (2'-oxo-3'-ester éthylique) dans le composé **3d** a diminué jusqu'à 2 fois l'activité inhibitrice de l'*AChE*, respectivement, avec des valeurs d' IC_{50} de $2.29 \pm 0.03 \mu M$ et $6.72 \pm 0.05 \mu M$ (Schéma 34), Ainsi, le cas pour leurs analogues tétracycliques **4a** ($IC_{50} = 3.86 \pm 0.01 \mu M$) et **4b** ($IC_{50} = 1.83 \pm 0.04 \mu M$) (Schéma 34).

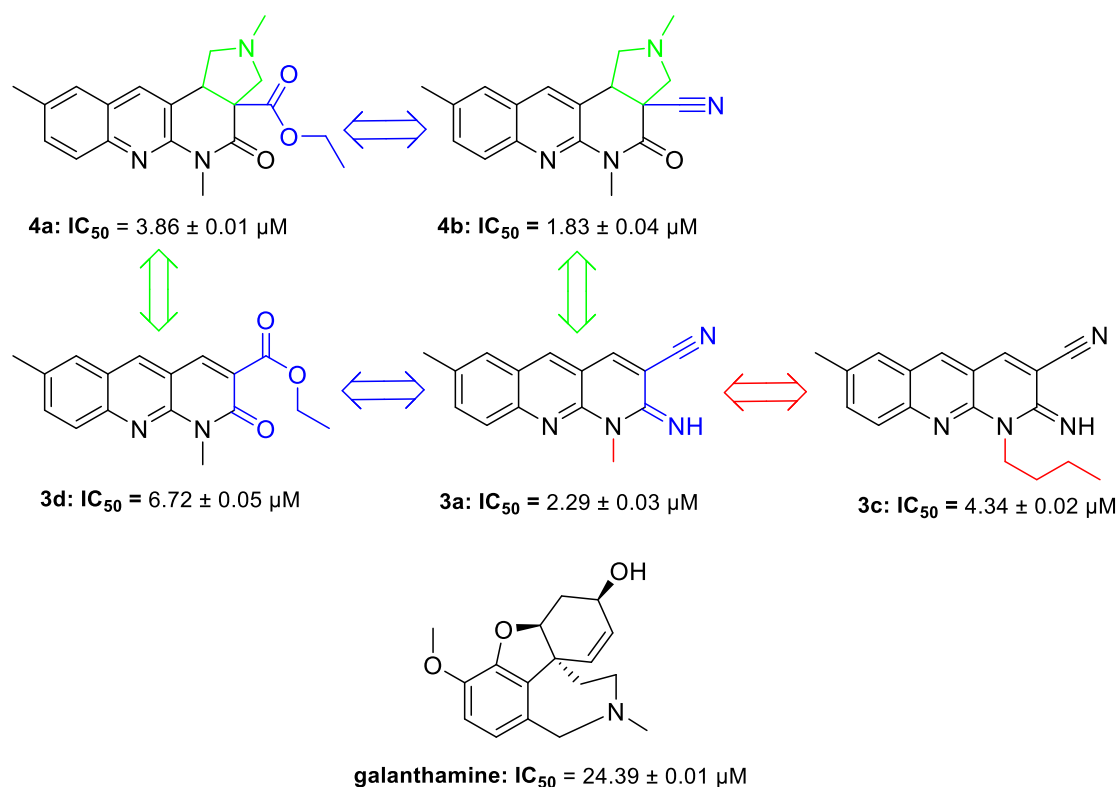


Schéma 34. Relation structure activité des composés testés comme inhibiteur de l'*EeAChE*

Cependant, les composés ayant une chaîne latérale éthyle perdent significativement leur efficacité en présence du fragment (2'-oxo-3'-ester éthylique) à l'image de composé **3e** (très faible même à des grandes concentrations) et **4c** ($IC_{50} = 175.5 \pm 0.03 \mu M$), contrairement au composé **3b** ($IC_{50} = 5.27 \pm 0.05 \mu M$) ayant à la place un fragment (2'-imine-3'-nitrile).

En ce qui concerne l'inhibition de *BuChE*, la plupart des composés ont montré une forte activité inhibitrice. Il est intéressant de noter que les dérivés tétracycliques **4b** ($IC_{50} = 1.23 \pm 0.01 \mu M$) et **4a** ($IC_{50} = 9.71 \pm 0.04 \mu M$) s'avèrent être les inhibiteurs les plus puissants de

l'*EqBChE* dans cette série de produits testés et, successivement, ils sont 28 et 4 fois plus puissants que la Galanthamine ($IC_{50} = 34,84 \pm 0,02 \mu M$). Du même, ils sont 10 et 5 fois plus puissants que leurs analogues tricycliques **3a** ($IC_{50} = 11,37 \pm 0,03 \mu M$) et **3d** ($IC_{50} = 44,31 \pm 0,02 \mu M$) (tableau 1).

Ainsi, le pouvoir d'inhibition de la *EqBChE* était dans l'ordre : composé **4b**> composé **4a**> composé **3a**> composé **3b**> galantamine> composé **3d**> les autres dérivés tétracycliques.

Tout comme dans les tests d'inhibition de l'*AChE*, les composés tri- ou tétracycliques comportant dans leur structures un groupement nitrile sont d'un potentiel inhibiteur important contrairement à ceux ayant un groupement ester (Schéma 35) (Tableau 1, composés **3a**, **3d**, **4a** et **4b**).

En outre, la longueur de la chaîne latérale diminue énormément l'activité inhibitrice des composés testés (Schéma 35), voire une diminution colossale dans l'activité des dérivés tricycliques (moins de 50% d'efficacité même à des grandes concentrations) comparant à celle de l'analogue tétracyclique *N*-butylé **4d**, qui reste toutefois très faible inhibiteur avec une valeur d' $IC_{50} = 100,15 \pm 0,01 \mu M$ (Tableau 1, composés **3c**, **3f** et **4d**). Néanmoins, les autres dérivés porteurs de la chaîne latérale butyle sont avérés plus ou moins efficaces comme inhibiteurs sélectifs de l'*EeAChE*.

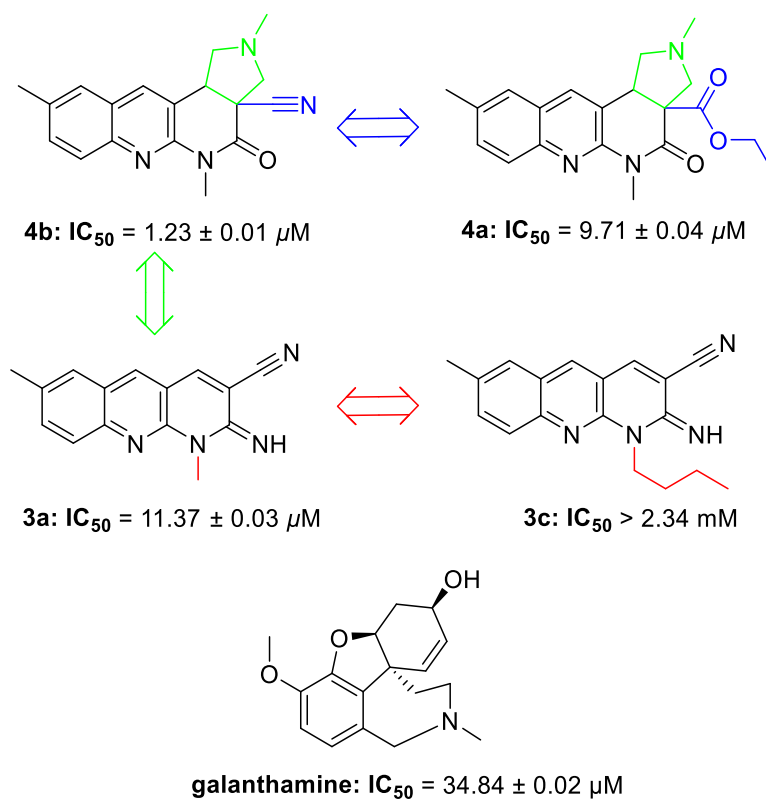


Schéma 35. Relation structure activité des composés testés comme inhibiteur de l'*EqBuChE*

2.3. Conclusion

Globalement, la majorité des dérivés testés *in-vitro*, suivant la méthode d'*Ellman*, ont montré une activité inhibitrice importante, notamment, le composé **4b** ($IC_{50} EeAChE = 1.83 \pm 0.04 \mu M$ / $IC_{50} EqBChE = 1.23 \pm 0.01 \mu M$) est jugé le plus puissant inhibiteur, à la fois de l'*EeAChE* et la *EqBChE*, de toute la série.

Partant des résultats obtenus, on peut en déduire que l'incorporation du motif pyrrolidine dans la structure des dérivés [1,8]naphthyridines, augmente remarquablement le pouvoir de ces dérivés à inhiber les enzymes cholinergique (*EeAChE/ EqBChE*). Néanmoins, les dérivés [1,8]naphthyridines tricycliques ont montré une efficacité importante comme inhibiteur mixtes (*EeAChE/EqBChE*) avec une certaine sélectivité à l'enzyme *EeAChE*, à l'image du composé **3b** ($IC_{50} EeAChE = 2.29 \pm 0.03 \mu M$ / $IC_{50} EqBChE = 11.37 \pm 0.03 \mu M$) qui vient en deuxième position, après son analogue **4b**, comme meilleur inhibiteur de la série.

Bien que les analogues tétracycliques montrent une efficacité d'inhibition importante, probablement due à la bonne affinité de son squelette aux sites actifs des enzymes *EeAChE* et *EqBChE*, le remplacement du fragment (2'-imine-3'-nitrile) par le (2'-oxo-3'-ester éthylique), ainsi que la longueur de la chaîne latérale, affecte significativement l'activité inhibitrice des dérivés testés.

3. Simulation par Doking moléculaire

Pour mieux comprendre le mécanisme d'inhibition de l'*AChE* par les différents inhibiteurs de cette enzyme, il est important de connaître la structure de cette dernière, particulièrement celle de son site actif. De nombreuses études à l'aide de Doking moléculaire ont permis à déterminer les différentes interactions des inhibiteurs d'*AChE* au niveau de site actif de ce dernier, dont il fait l'objet de recherche de plusieurs chercheurs afin de synthétiser des modèles moléculaire ayant la capacité de s'adhérer avec ses principaux résidus.

3.1. Présentation de la structure d'*AChE*

Tout comme les autres estérases, le site actif de l'*AChE* est principalement constitué de la triade catalytique –Ser203, His447 et Glu334–. En effet, Le groupement carboxylate, du résidu Glu334, attire le proton de la fonction hydroxyle du résidu Ser203 à travers l'imidazole de l'His447, ce qui donne conduit à l'activation du résidu Ser203 pour former le complexe *AChE*-Ser-substrat.¹¹³ En plus de la triade catalytique, l'*AChE* assure la stabilité du substrat par des interactions π -cations avec d'autres résidus tels que : Trp86, Glu202 et Phe337 au niveau de sous-site anionique qui stabilise les charges positives.¹¹⁴ L'ensemble de ces sous sites forme ce qu'on appelle le site catalytique anionique (CAS).

D'autre part, le site périphérique anionique (PAS), considéré comme un avant poste du site actif, permet la fixation du substrat par les résidus Tyr72, Tyr124 et Trp286, avant son pénétration vers le site catalytique.¹¹⁵ Cependant, le substrat doit pénétrer une gorge hydrophobe étroite, organisée par des résidus aromatiques qui facilitent la pénétration du substrat avec des interactions π -cations, avant d'atteindre le site catalytique situé à 20 Å de profondeur (Figure 13).¹¹⁶

¹¹³ H. Soreq, S. Seidman, *Nature Reviews : Neurosciences*, **2001**, 2, 295.

¹¹⁴ M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P. H. Axelsen, I. Silman, J. L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1993**, 90, 9031.

¹¹⁵ P. Taylor, Z. Radic, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1994**, 34, 281.

¹¹⁶ G. Dodson, A. Wlodawer, *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 347.

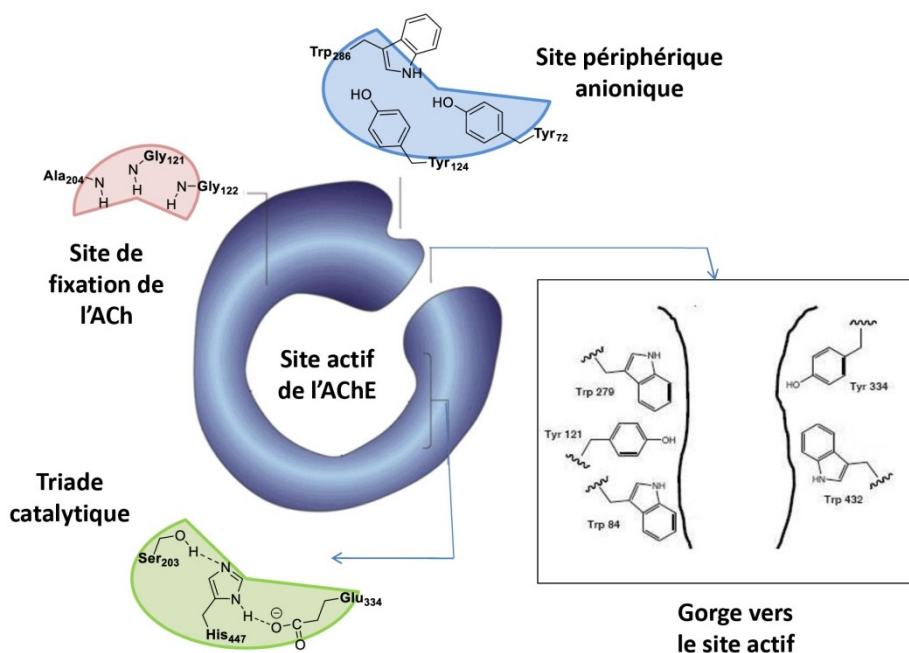


Figure 13. Description structurale des principaux sites de l'ACHé

3.2. Mécanisme de l'inhibition par les dérivés 1,8-naphthyridines

Une étude de modélisation moléculaire a été réalisée par Soriano et coll.¹¹⁷ pour déterminer le mode de liaison du composé ITH12246 à la fois dans le site catalytique (CAS) et le site périphérique (PAS) de l'ACHé.

Les résultats du Docking montrent des interactions de type π - π entre le motif [1,8]naphthyridine et les cycles aromatiques de Trp86 et Tyr337 au niveau du site actif catalytique (CAS) de l'ACHé (Figure 14). Ainsi, l'azote aromatique du cycle central, protoné au pH physiologique, forme une liaison hydrogène avec le résidu His447 par l'atome d'oxygène de sa fonction carbonyle (Figure 14a). Ce mode de liaison est analogue à celui trouvé dans le complexe cristallographique de la Tacrine liée au site actif catalytique (CAS) d'ACHé de *Torpedo californica*.¹²⁸

Une deuxième orientation suggérée pour le positionnement du composé ITH12246 (Figure 14b) dans le site actif montre également des interactions d'empilement avec Trp86 et Tyr337, mais le substituant amine est doublement lié au résidu His447 par des liaisons hydrogènes ainsi qu'à la chaîne latérale de Glu202. Bien que, le carboxylate de ce résidu établit une liaison hydrogène avec un groupement hydroxyle de la galanthamine inhibiteur

¹¹⁷ E. Soriano, A. Samadi, M. Chioua, C. De los Ríos, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 2950.

réversible de l'*AChE*,¹¹⁸ l'interaction avec celui-ci a été à peine exploitée dans la conception d'inhibiteurs réversibles de type Tacrine plus puissants.

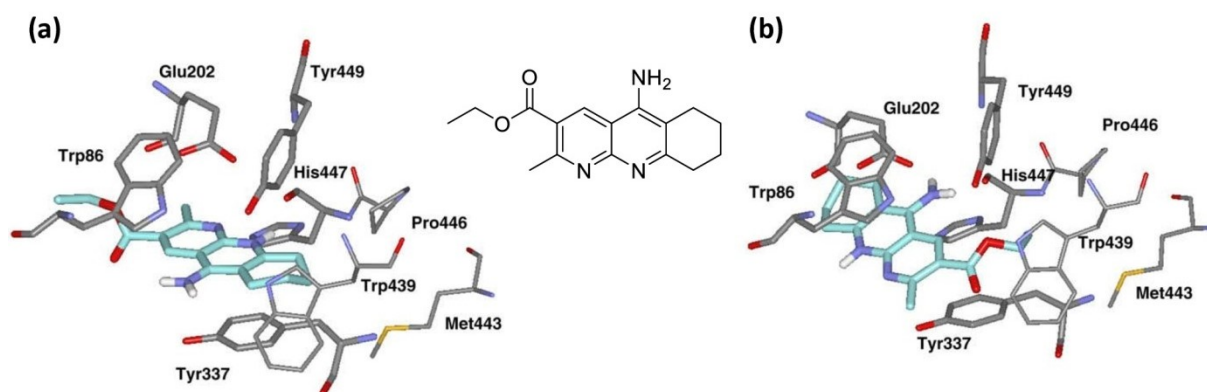


Figure 14. Rayon X du complexe *AChE*-naphthyridine avec les différentes interactions

À son tour, le groupement ester dans cette orientation occupe une poche hydrophobe formée par Trp439, Met443 et Pro446. Cette dernière a été identifiée pour l'utiliser dans les études de modélisation et les structures cristallographiques aux rayons X de différents complexes *AChE*-ligand afin d'expliquer son rôle dans l'augmentation de la puissance inhibitrice.¹¹⁹

Toutefois, il s'est avéré que la deuxième orientation est défavorable en vue de stabilité, selon une évaluation des composantes énergétique du système *AChE*-composé ITH12246 avec ces deux orientation, par rapport à la première dont la liaison hydrogène entre l'azote aromatique, protoné au pH physiologique, et l'oxygène du carbonyle de la chaîne principale de l'His447 est plus forte (distance moyenne N---O de 2,89 Å) et occupée à 100% tout au long de la simulation.

3.3. Modélisation des différentes interactions de dérivés [1,8]naphthyridines (3a-g et 4a-d) dans le site actif d'*AChE* par Doking

Pour mieux comprendre le mode d'interactions entre les dérivés [1,8]naphthyridines préparés et les enzymes cibles *AChE* et *BuChE*, une étude de Doking moléculaire a été réalisée en collaboration avec *Dr. Mokrani El-hassen* au laboratoire de biochimie appliquée de département de biochimie et biologie moléculaire et cellulaire.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont réunie dans le tableau suivant :

¹¹⁸ C. Bartolucci, E. Perola, C. Pilger, G. Fels, D. Lamba, *Proteins*, **2001**, *42*, 182.

¹¹⁹ P. Camps, R. El Achab, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, A. Badía, J. E. Baños, N. M. Vivas, X. Barril, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 4657.

Tableau 2. Résultats de simulation du pouvoir d'inhibition par Doking moléculaire

Produit	IC ₅₀ (AChE) (μM)	IC ₅₀ (BuChE) (μM)	Score Surfex- (AChE)	Score-Surfex (BChE)
3a	2.29 ± 0.03	11.37 ± 0.03	5.81	5.84
3b	5.27 ± 0.05	20.44 ± 0.04	3.92	4.5
3c	4.34 ± 0.02	N.D	5.72	3.91
3d	6.72 ± 0.05	44.31 ± 0.02	4.38	4.51
3e	9.51 ± 0.05	N.D	4.35	3.24
3f	7.65 ± 0.02	N.D	4.72	2.18
3g	8.36 ± 0.04	67.21 ± 0.01	4.30	4.34
4a	3.86± 0.01	9.71± 0.04	5.8	6.45
4b	1.83 ± 0.04	1.23 ± 0.01	6.02	6.49
4c	175.5± 0.03	132.10 ± 0.04	0.30	4.07
4d	58.25 ± 0.01	100.15 ± 0.01	1.56	4.33
Galantamine	24.39 ± 0.01	34.84 ± 0.02	2.28	4.45

Il est important de noter que les résultats de Doking moléculaire sont en bon accord avec les résultats obtenus dans les tests *in vitro*. En effet, les composés **3a**, **3b**, **4a** et **4b** ont confirmé leur important pouvoir inhibiteur à la fois envers l'AChE que la BuChE, voire plus puissant que celui de la Galanthamine (Tableau 2).

Le dérivé *2,5,9-triméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carbonitrile* **4b** étant le composé le plus prometteur dans cette série, selon les résultats des tests *in vitro*, il a fait l'objet d'une étude approfondie pour déterminer son mode de liaison avec le site actif de l'enzyme AChE. Ce composé a montré une capacité d'occuper les deux sites, catalytique (CAS) (représenté en bleu) et périphérique (PAS) (représenté en rouge), du site actif de l'enzyme AChE (Figure 15a-b), ce qui lui confère une importante efficacité d'inhibition par rapport à la Galanthamine qui se lie uniquement au site catalytique (CAS).¹²⁰

¹²⁰ (a) J. Cheung, M. J. Rudolph, F. Burshteyn, M. S. Cassidy, E. N. Gary, J. Love, M. C. Franklin, J. J. Height, *J. Med. Chem.*, **2012**, *55*, 10282; (b) E. -H Mokrani, A. Bensegueni, L. Chaput, C. Beauvineau, H. Djeghim, L. Mouawad, *Mol. Inf.*, **2019**, *38*, 1800118.

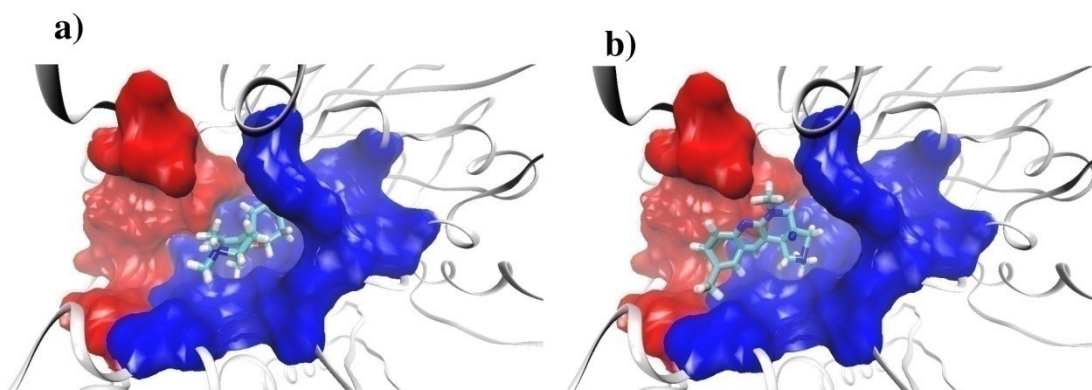


Figure 15. Le positionnement de la galanthamine (a) et le composé 4b (b) dans le site catalytique de l'enzyme AChE. Les atomes de carbones sont représentés en vert, l'hydrogène en blanc, l'oxygène en rouge et l'azote en bleu.

Cependant, le dérivé **4b** forme une forte interaction d'empilement de type π - π avec le résidu Tyr124, au niveau de site périphérique (PAS), montrée par flèche verte dans la figure 16. De plus, le fragment nitrile de ce composé se lie à une molécule d'eau avec des liaisons hydrogène (flèches roses), cette dernière, le relie simultanément aux deux résidus des sites catalytique et périphérique Tyr337 et Tyr341 respectivement (Figure 16).

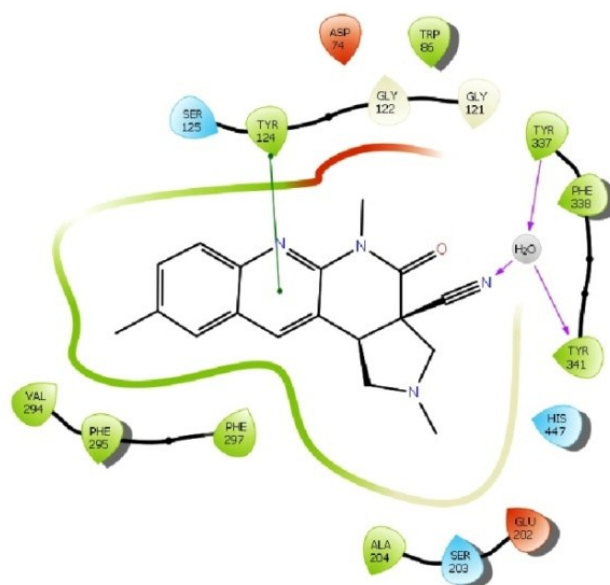


Figure 16. Prédiction du mode de liaison du composé **4b** dans la poche active d'AChE réalisée par Maestro 11.3.

4. Évaluation de l'activité anti-oxydante des dérivés naphthyridines et leur analogues tétracycliques

Des recherches récentes ont montrés que le stress oxydatif joue un rôle important dans la progression de plusieurs maladies, notamment la maladie d'*Alzheimer*, dont il est reconnu comme un acteur principale dans la pathogenèse de cette maladie¹²¹. En effet, Le stress oxydatif est l'un des plus importants facteurs contribuant à l'induction de la mort neuronale¹²². Par conséquent, les médicaments qui éliminent les espèces réactives oxygénés, ou oxydatives, peuvent avoir une efficacité thérapeutique particulière.^{123,124}

Partant, la conception des structure ayant des propriétés anti-oxydantes sont d'une importance colossale en terme d'envisager une efficacité thérapeutique intéressante contre la MA.¹²⁵

De notre part, nous avons examiné l'effet antioxydant des dérivés [1,8]naphthyridines et leurs analogues tétracyclique en utilisant trois techniques complémentaires : le piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO alcalin (en présence de l' α -tocophérol comme référence); le dosage de l'acide β -carotène-linoléique et l'évaluation de la capacité antioxydante par réduction de cuivre (CUPRAC), dont les standards de comparaison utilisés pour ces deux méthodes sont BHA et BHT.

Méthode DMSO alcalin

Le principe de cette méthode est d'évaluer la capacité d'un agent antioxydant à empêcher le radical superoxyde, généré par l'addition d'hydroxyde de sodium à l'air saturé DMSO,¹²⁶ à réduire le nitro bleu tétrazolium (NBT) de couleur jaune en formazan de couleur pourpre à température ambiante (Schéma 36).¹²⁷ Par conséquent, l'agent antioxydant est d'autant plus fort quand la solution garde sa couleur jaune. L'intérêt pour la capacité de piégeage de l'anion superoxyde est largement dû à son rôle dans la production du radical hydroxyle hautement réactif en présence d'ions métalliques.

¹²¹ G. Perry, A. D. Cash, M. A. Smith, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2002**, 2, 120.

¹²² R. Sultana, D. A. Butterfield, *J. Alzheimers Dis.*, **2010**, 19(1), 341.

¹²³ D. X. Tan, L. C. Manchester, R. Sainz, J. C. Mayo, F. L. Alvares, R. J. Reiter, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2003**, 13, 1513.

¹²⁴ E. T. Klatte, D. W. Scharre, H. N. Nagaraja, R. A. Davis, D. Q. Beversdorf, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **2003**, 17, 113.

¹²⁵ M. L. Bolognesi, A. Minarini, V. Tumiatti, C. Melchiorre, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2006**, 6 (11), 1269.

¹²⁶ K. Hyland, C. Auclair, *Biohem. Biophys. Res. Commun.*, **1981**, 102, 531.

¹²⁷ K. Elizabeth, M.N.A. Rao, *Int. J. Pharm.*, **1990**, 58, 237.

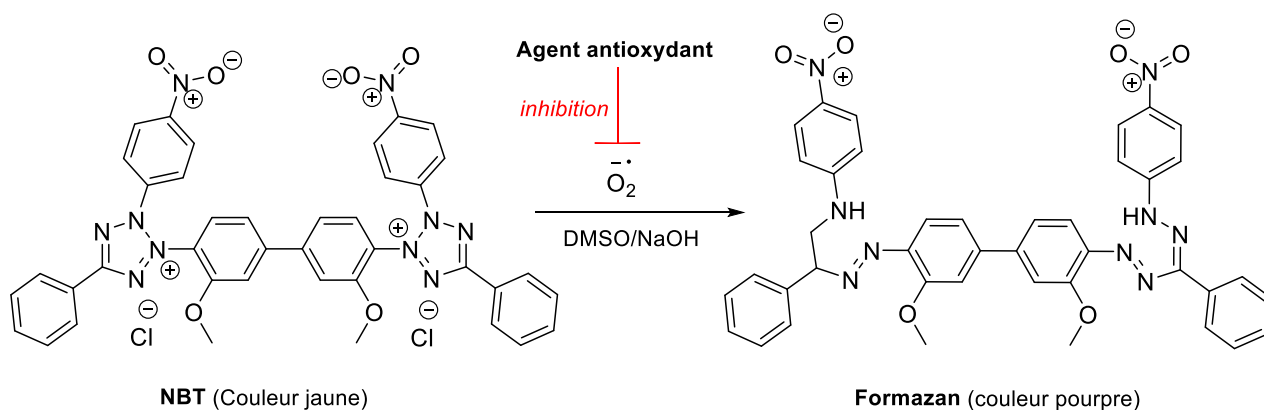


Schéma 36. La réduction de NBT en Formazan par le radical superoxyde

Méthode CUPRAC

L'évaluation CUPRAC est une méthode à transfert d'électrons qui consiste à mesurer l'absorbance du cation chromophore Cu(I)-néocuproïne formé à l'issue de la réduction du complexe (Cu(II)-Nc), dit réactif CUPRAC, par l'action d'un agent antioxydant *via* une réaction red/ox (Schéma 37). L'absorbance est enregistrée à une longueur d'onde d'absorption de 450 nm suite à la décoloration de la solution en jaune orangé à pH= 7.¹²⁸

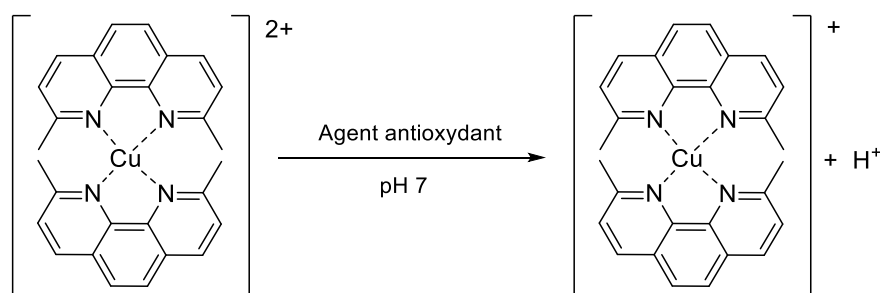


Schéma 37. La réduction du complexe (Cu(II)-Nc) par un agent antioxydant

Méthode β -carotène

Cette méthode est principalement basée sur la comparaison des différents agents antioxydants à partir de leur pouvoir à minimiser la perte de β -carotène dans une oxydation couplée d'acide linoléique et de β -carotène en émulsion.

En effet, l'oxydation de l'acide linoléique génère des radicaux peroxydes, par la suite le β -carotène va piéger ces radicaux libres en entraînant ainsi une diminution de la conjugaison électronique dans sa structure (Schéma 38), voire la disparition de sa couleur rouge, qui est suivie par spectrométrie à 470 nm en mesurant l'inhibition de la dégradation oxydative du β -carotène (décoloration). Cependant la présence d'un antioxydant pourrait neutraliser les

¹²⁸ R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek and S. E. Karademir, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, *52*, 7970.

radicaux libres, issus par auto-oxydation de l'acide linoléique, et donc prévenir l'oxydation et le blanchissement de β -carotène (Schéma 38).

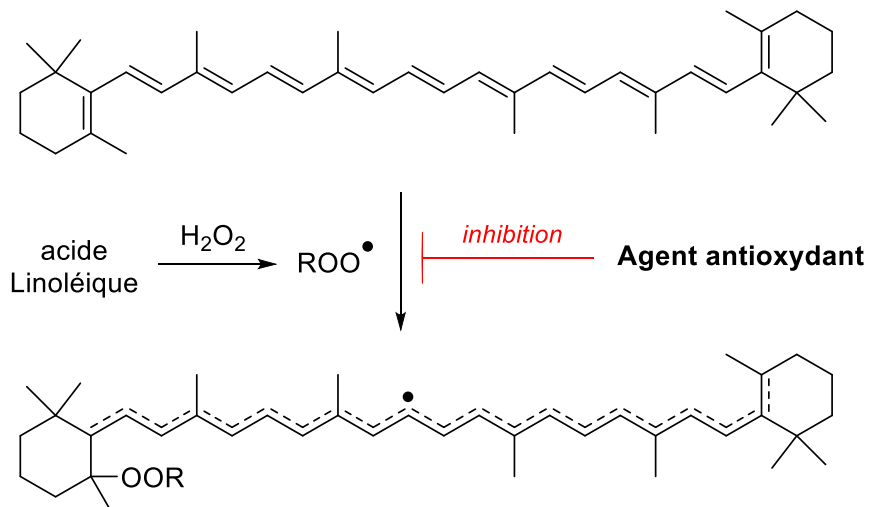


Schéma 38. L'oxydation du β -carotène les radicaux libres fournis par l'auto-oxydation de l'acide linoléique

4.1. Évaluation *in-vitro* de l'activité anti-oxydante

Les résultats de l'évaluation *in-vitro* du pouvoir antioxydant des composés testés, suivant les trois méthodes, sont réunis dans le tableau 3.

Tableau 3. *Activité anti-oxydante des dérivés [1,8]naphthyridines et leur analogues tétracycliques^a*

Activité anti-oxydante			
composés	Méthode de blanchissement du β-Carotène IC₅₀ (mM)	Méthode CUPRAC A_{0.50} (mM)	méthode DMSO alcalin IC₅₀ (mM)
3a	$(37.62 \pm 0.17) \times 10^{-3}$	0.55 ± 0.02	0.17 ± 0.01
3b	$(60.92 \pm 0.18) \times 10^{-3}$	0.10 ± 0.01	0.41 ± 0.01
3c	$(45.24 \pm 0.10) \times 10^{-3}$	0.28 ± 0.00	1.05 ± 0.01
3d	0.33 ± 0.01	0.37 ± 0.02	$(50.78 \pm 0.19) \times 10^{-3}$
3e	0.63 ± 0.05	0.22 ± 0.01	$(48.52 \pm 0.14) \times 10^{-3}$
3f	0.34 ± 0.01	$(87.48 \pm 0.10) \times 10^{-3}$	> 2.37
3g	0.13 ± 0.02	0.49 ± 0.01	$(22.86 \pm 0.15) \times 10^{-3}$
4a	$< 8.51 \times 10^{-3}$	> 2.17	0.64 ± 0.01
4b	$< 7.64 \times 10^{-3}$	0.18 ± 0.00	0.78 ± 0.04
4c	1.19 ± 0.01	0.23 ± 0.00	0.38 ± 0.04
4d	> 2.03	0.70 ± 0.01	$(86.21 \pm 0.28) \times 10^{-3}$
BHT	$(4.14 \pm 0.01) \times 10^{-3}$	$(43.73 \pm 0.02) \times 10^{-3}$	-
BHA	$(5.83 \pm 0.03) \times 10^{-3}$	$(20.22 \pm 0.19) \times 10^{-3}$	-
α-tocopherol	-	-	$(10.69 \pm 0.02) \times 10^{-3}$

^ales valeurs d'IC₅₀ sur le tableau représentent la moyenne \pm taux d'erreur relatif à trois mesures parallèles

Une analyse sommaire des résultats du tableau 3 montre que les composés testés sont des antioxydants modérément puissants, globalement, avec des valeurs d'IC₅₀ et A_{0,50} allant du micro-molaire moyen au milli-molaire bas.

4.2. Discussion des résultats obtenus

L'efficacité d'inhibition des radicaux libres issues de l'auto-oxydation de l'acide linoléique dans l'activité de blanchissement de la β -carotène, a montrée un pouvoir inhibiteur important pour les composés nitrilés **3a-c** et **4b** avec des valeurs d'IC₅₀ entre 37,62 et 60,92 μ M et

inférieures à 7,64 μM (tableau 3), respectivement, comparés à leurs analogues **3d-g**, et **4c-d** contenant les groupements oxygénés ester éthylique ou acétyle (Schéma 39). En revanche, l'incorporation du motif pyrrolidine dans la structure du composé **4a**, porteur d'une fonction ester éthylique, a augmenté significativement l'efficacité inhibitrice de cette molécule ($\text{IC}_{50} < 8.51 \mu\text{M}$) par rapport à son analogue tricyclique **3d** (Schéma 39) qui reste, toutefois, inférieur à celle du composé **4b** mais proche des valeurs affichées par les standards utilisés BHT ($\text{IC}_{50} = 4.14 \pm 0.01 \mu\text{M}$) et BHA ($\text{IC}_{50} = 5.83 \pm 0.03 \mu\text{M}$).

Il est important aussi de noter que la longueur de la chaîne latérale, dans la structure des analogues tétracycliques, diminue considérablement leur capacité inhibitrice contre le blanchissement de la β -carotène, d'où le composé **4a** est quasiment plus puissant que son analogue *N*-butylés **4d** ($\text{IC}_{50} > 2.03 \text{ mM}$). Ceci, n'est pas aussi remarquable pour les dérivés [1,8]naphthyridines qui restent, cependant, moyennement efficaces, particulièrement les composés oxygénés porteur d'une fonction ester ou acétyle (tableau 3).

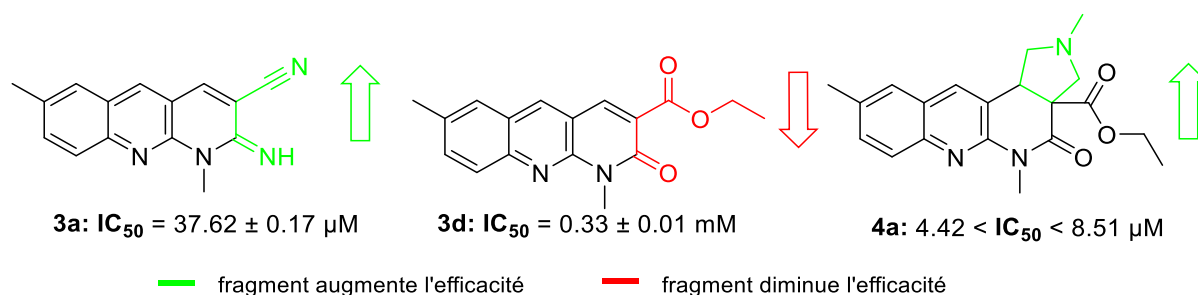


Schéma 39. Relation structure activité de certains composés testés par la méthode blanchissement de l'acide β -carotène

Les résultats du dosage par la méthode CUPRAC des dérivés testés sont comparés à ceux de BHA et BHT (Tableau 3). Seul le composé **3f** ($A_{0,50} = 87.48 \pm 0.10 \mu\text{M}$) qui montre une efficacité relativement importante par rapport aux autres dérivés, et 2 à 4 fois moins puissant que les standards BHT ($A_{0,50} = 43.73 \pm 0.02 \mu\text{M}$) et BHA ($A_{0,50} = 20.22 \pm 0.19 \mu\text{M}$) respectivement. L'activité (décrite par l'absorbance) a remarquablement augmentée pour les analogues tétracycliques, en remplaçant le groupement nitrile du composé **4b** ($0,18 \pm 0,02 \text{ mM}$) par une fonction (oxygénée) ester éthylique **4a** ($> 2,17 \text{ mM}$) (Schéma 40). Contrairement aux dérivés [1,8]naphthyridines tricycliques, le fragment (2'-imine-3'-nitrile) affecte le pouvoir antioxydant de ces derniers (Schéma 40). Cependant, une anomalie s'est présentée par le composé **3b** ($A_{0,50} = 0.10 \pm 0.01 \text{ mM}$), porte dans sa structure une fonction nitrile, qui possède une efficacité proche de celle du composé **3f**.

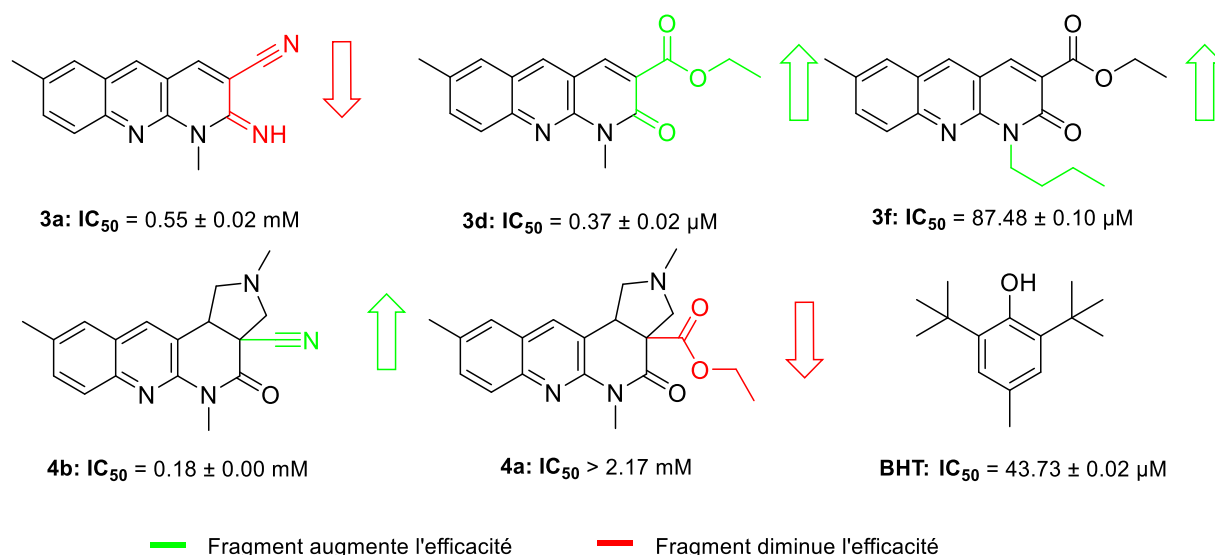


Schéma 40. Relation structure activité de certains composés testés par la méthode CUPRAC

On remarque aussi pour les analogues tétracycliques, que la chaîne latérale n'a aucun impact sur l'efficacité de ces composés testés, d'où l'activité augmente du composé *N*-méthylé **4a** ($> 2,17$ mM) à son analogue *N*-éthylé **4c** ($0,23 \pm 0,00$ mM) puis elle redescend passant à leur analogue *N*-butylé **4d** ($0,70 \pm 0,01$ mM). Ceci, est ainsi respecté pour les autres dérivés où l'activité varie inconstamment du composé *N*-méthylé au composé *N*-butylé.

En ce qui concerne l'inhibition du radical superoxyde par la méthode DMSO alcalin, la plupart des analogues tétracycliques présentent une activité inhibitrice moyenne à faible avec des valeurs d' IC_{50} allant de 0.38 jusqu'à 0.78 mM, à l'exception du composé **4d** ($IC_{50} = 86.21 \pm 0.28$ μ M), qu'il est relativement plus puissant. Il est donc bien clair que les dérivés [1,8]-naphthyridine sont des inhibiteurs plus puissants du radical superoxyde, et qu'ils perdent leur efficacité par l'incorporation du motif pyrrolidine (Schéma 41).

En effet, le composé **3g** ($IC_{50} = 22.86 \pm 0.15$ μ M) est le plus efficace de toute la série, légèrement moins puissant que l' α -tocophérol ($IC_{50} = 10.69 \pm 0,02$ μ M), et le seul composé qui comporte dans sa structure un groupement acétyle en position 3 contrairement aux autres dérivés, qu'ils s'avèrent moins efficaces avec des valeurs d' IC_{50} aux alentours de 48,52 et 50,78 μ M, dont l'activité diminue progressivement en remplaçant le groupement acétyle, successivement par une fonction ester éthylique ou nitrile.

D'autre part, la longueur de la chaîne latérale a diminuée, de façon remarquable, l'activité inhibitrice des dérivés [1,8]naphthyridine **3a-f** (Schéma 41), mais cette relation n'est pas respectée pour leurs analogues tétracycliques qu'ils sont déjà de puissance moyenne.

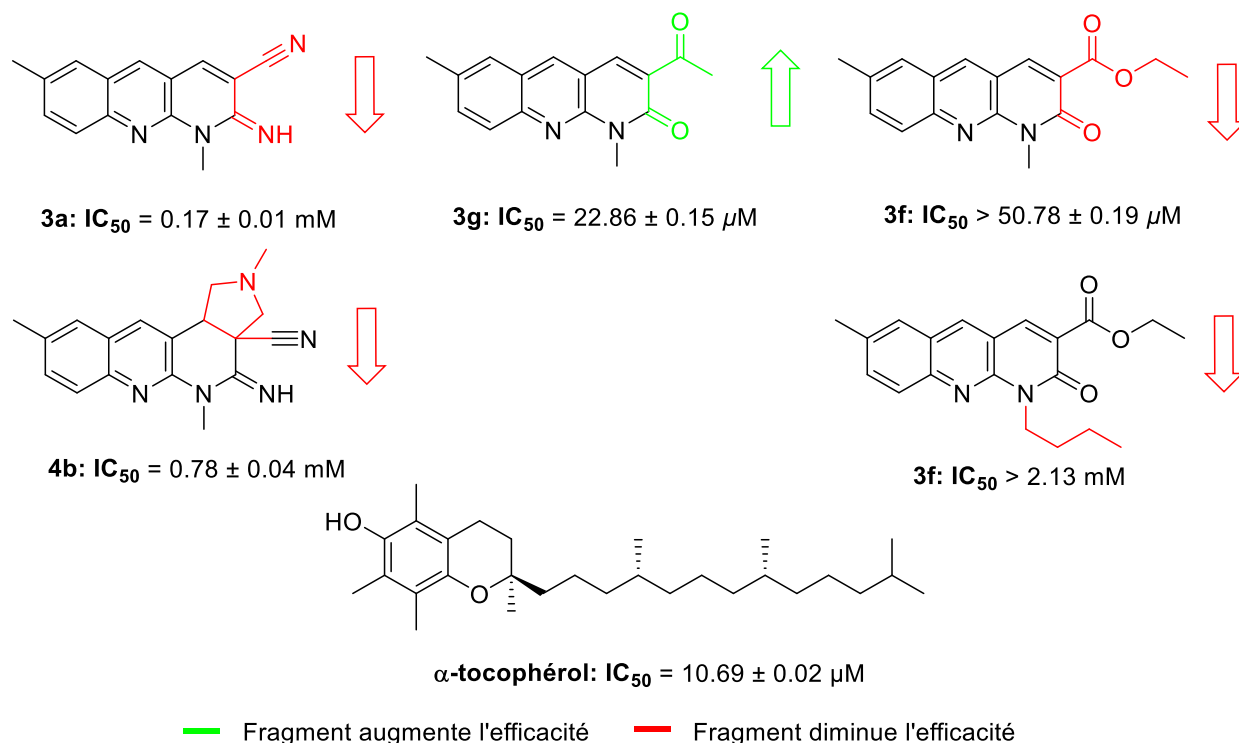


Schéma 41. Relation structure activité de certains composés testés par la méthode DMSO alcalin

4.3. Conclusion

Les dérivés [1,8]naphthyridines et leurs analogues tétracycliques ont montrés une efficacité variable, dont la plupart sont moyennement puissants, à l'exception du composé **4b** qu'a fait preuve d'un potentiel antioxydant important sur tout face au blanchissement du β -carotène ($IC_{50} > 7.65$ μ M).

D'une façon générale, les composés testés changent d'efficacité d'une méthode à l'autre y compris la relation structure-activité qui change de critère à chaque fois : l'incorporation d'un quatrième cycle dans la structure des naphthyridines augmente l'efficacité dans les méthodes β -carotène et CUPRAC, tandis qu'il diminue l'efficacité de piégé le radical superoxyde dans la méthode DMSO alcalin. Du même, on trouve aussi que les composés comportant dans leurs structures un groupement nitrile sont efficaces seulement dans l'inhibition de blanchissement du β -carotène, contrairement aux autres méthodes où les dérivés oxygénés, porteur d'une fonction acétyle ou ester éthylique, sont les plus efficaces.

Cependant, les composés jugés les plus puissants dans chaque méthode, à la diversité de leurs structures, montrent une efficacité pratiquement très proche à celle des standards testés dans les mêmes conditions.

5. Conclusion

Dans cette partie consacrée à l'évaluation de l'activité biologique, nous avons illustré les résultats de tests anti *Alzheimer*, réalisés *in-vitro* selon la méthode d'*Ellman*, de onze nouveaux dérivés de [1,8]naphthyridines diversement substitués dont certains fusionnés avec un noyau pyrrolidine. La plupart de ces dérivés [1,8]naphthyridines, en particuliers les analogues tétracycliques, ont montré une grande efficacité comme inhibiteurs de l'*acétylcholine estérase* et la *butyrylcholine estérase* même à des faibles concentrations à l'échelle micro-molaire, voire plus puissants que la Galanthamine. Cette efficacité marquée par ces nouveaux dérivés [1,8]naphthyridines, en plus de la capacité de cibler les deux enzymes *choline estérases*, notamment le dérivé **4b** ($IC_{50} \text{ EeAChE} = 1.83 \pm 0.04 \mu\text{M}$ / $IC_{50} \text{ EqBChE} = 1.23 \pm 0.01 \mu\text{M}$), attestent que ces modèles moléculaires sont d'important potentiel comme médicament multi-cible pour le traitement de la MA.

L'évaluation de l'activité antioxydante des dérivés [1,8]naphthyridines et leurs analogues tétracycliques a été réalisée par trois méthodes : le piégeage du radical superoxyde par la méthode DMSO alcalin; le dosage de l'acide β -carotène-linoléique et l'évaluation de la capacité antioxydante par réduction de cuivre (CUPRAC). La plupart de ces composés ont montré une efficacité moyenne qui change d'une méthode à l'autre, à l'exception du composé **4b** qui sort du lot en montrant une efficacité importante dans le test contre le blanchissement du β -carotène ($IC_{50} < 7.65 \mu\text{M}$).

L'efficacité inhibitrice du dérivé *2,5,9-triméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]-naphthyridine-3a-carbonitrile* **4b** vis-à-vis les deux enzymes choline estérases et son bon profil anti-oxydant, font de ce composé un modèle prometteur pour la conceptions des nouveaux médicaments efficaces dans le traitement de la MA. Cependant, d'autres travaux doivent être envisagés, à l'image de l'évaluation de leur toxicité, en particulier le composé **4d** et autres modélisations moléculaires.

Une étude supplémentaire réalisée par Doking moléculaire, a confirmée les résultats obtenus à l'issu des tests *in-vitro* dont les composés **3a**, **3b**, **4a** et **4b** sont les plus puissants inhibiteurs de la série. En effet le composé **4b**, le plus efficaces à la fois dans les tests *in vitro* et par Doking, couvre parfaitement les sites catalytique (CAS) et périphérique (PAS) donnant une importante efficacité inhibitrice. Par conséquent, les dérivés [1,8]naphthyridines préparés sont des bons modèles pour la conception de nouveaux inhibiteurs d'*AChE* plus puissants.

Conclusion

Notre travail a ici consisté à synthétiser 13 nouveaux [1,8]naphthyridines, enrichissant ainsi le large panel de cette famille rapporté dans la littérature. La séquence réactionnelle mise au point à partir du motif quinoléine **1**, avait le mérite de fournir des nouveaux dérivés naphthyridine tricycliques **3a-g** et tétracyclique **4a-d** diversement substitués et fonctionnalisés.

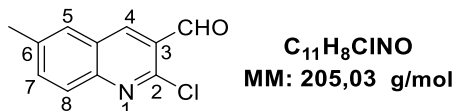
Les activités anti *Alzheimer* et anti-oxydante ont fait l'objet d'évaluation *in-vitro* au laboratoire de biochimie au Centre de Recherche en BioTechnologie de constantine. Cette phase d'évaluation biologique a révélée l'efficacité de ces dérivés préparés comme inhibiteurs mixte vis-à-vis l'*AChE* et la *BuChE*, notamment le composé **4b**.

Partant de ces résultats, ainsi qu'une étude de docking menée par le *Dr. Mokrani El-hassen*, qui montre les différents type d'interactions de ces molécules au nivau de site actif de l'*AChE*, nous ont permis de mieux apprécier l'importance de différents paramètres structuraux étudiés (squelette générale du composé, nature des substituants du noyau [1,8]-naphthyridine, longueur de la chaine latérale) sur l'activité biologique de nos composés préparés.

Partie expérimentale

A. Préparation du produit de départ

Synthèse de 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxaldéhyde¹²⁹ (1)



Dans un bicol de 100 mL, on introduit, goutte à goutte, 10 mL (135 mmol, 2.5 éq.) de *N,N*-diméthylformamide (DMF) anhydre. A 0 °C et sous agitation magnétique, on ajoute lentement 374 mmol. (34.8 mL, 7.0 éq.) d'oxychlorure de phosphore (POCl₃). Lorsque l'addition est terminée, le mélange est laissé sous agitation à température ambiante durant 30 minutes. Ensuite, 54 mmol. (8.05 g, 1.0 éq.) de l'acétanilide correspondant est ajoutées puis le mélange est chauffé à 75°C pendant une période de 4 à 7 heures. Une fois la réaction terminée, suivie par CCM, on verse le mélange réactionnel lentement sur un mélange glace/eau (200 mL), et on laisse agiter durant 30 minutes. Le précipité formé est filtré puis lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit solide est ensuite recristallisé dans l'acétate d'éthyle pour donner la quinoléine attendue sous forme des cristaux jaunes.

R_f = 0.92 (hexane/AcOEt : 70/30), **T_{fus}** = 124°C, **T_{fus}** [Litt]⁴⁶ = 124-125°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.55 (s, 1H, -CHO), 8.67 (s, 1H, H-4), 7.96 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H-8), 7.75-7.70 (m, 2H, H-7 et H-5), 2.57 (s, 3H, -CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm): 189.7 (-CHO), 149.6 (C), 148.6 (C), 139.9 (CH-4), 138.76 (C), 136.3 (CH-8), 128.9 (CH-5), 128.7 (CH-7), 126.8 (C), 126.6 (C), 21.9 (CH₃).

Préparation des dérivés 6-méthyl *N*-alkyl-quinoléine-3-carbaldéhyde 2a-c

Protocole général A

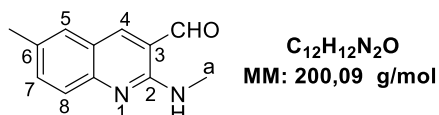
Dans un tube scellé, on ajoute 20-40 mmol d'alkylamine à une solution de 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carboxaldéhyde (411 mg, 2 mmol) dissout dans 10 mL d'EtOH. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C, sous agitation magnétique, jusqu'à disparition du produit de départ (suivie par CCM *n*-hexane/acétate d'éthyle : 3/1). À la fin de la réaction, on laisse revenir à température ambiante, puis l'excès de l'amine est éliminé sous vide à l'évaporateur rotatif. Le milieu réactionnel est acidifié avec une solution acide 1N. La solution

¹²⁹ O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 1520.

Chapitre I – partie expérimentale

est agitée pendant une nuit à température ambiante, puis neutralisée par la suite avec une solution de NaOH 5 N puis extraite avec (3 × 100 mL) de dichlorométhane, séchée sur MgSO₄, filtrée et concentrée sous vide pour donner le 6-méthyl-2-(alkylamino)quinoléine-3-carbaldehyde sous forme d'un solide cristallin.

6-Méthyl-2-(méthylamino)quinoléine-3-carbaldehyde (2a)



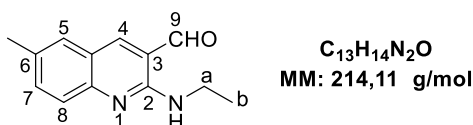
a (323 mg, rendement de 81%, solide cristallin jaune) est obtenu à partir de méthylamine (40 % dans l'eau, 3.46 mL, 40 mmol) et 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldehyde **1** (411 mg, 2 mmol) suivant le protocole A.

R_f = 0.81 (hexane/AcOEt : 70/30), **T_{fus}** : 102°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.98 (s, 1H, -CHO), 8.20 (s, 1H, H-4), 8.12-7.97 (m, 1H, NH), 7.83-7.67 (m, 1H, H-8), 7.53 (dd, 1H, *J* = 8.6 Hz, 1.8 Hz, H-7), 7.48 (s, 1H, H-5), 3.23 (d, 3H, *J* = 4.6 Hz, H-a), 2.46 (s, 3H, -CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 193.1 (-CHO), 155.0 (C), 148.5 (CH-4), 136.2 (CH-7), 132.5 (C), 130.1 (C), 128.2 (CH-5), 125.9 (CH-8), 121.7 (C), 117.6 (C), 28.1 (CH₃-a), 21.2 (CH₃).

6-Méthyl-2-(éthylamino)quinoléine-3-carbaldehyde (2b)



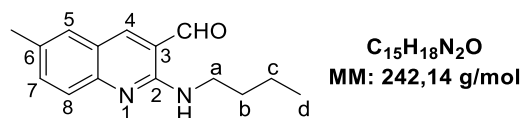
2b (358 mg, rendement de 84%, solide cristallin jaune) est obtenu à partir de éthylamine (70 % dans l'eau, 3.18 mL, 40 mmol) et 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldehyde **1** (411 mg, 2 mmol) suivant le protocole A.

R_f = 0.75 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}**: 128°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 10.00 (s, 1H, -CHO), 8.93 (s, 1H, NH); 8.64-8.48 (m, 2H, H-4 et H-8), 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.6, 1.3 Hz, H-7), 7.58 (s, 1H, H-5), 4.08-3.96 (m, 2H, H-a), 2.46 (s, 3H, -CH₃), 1.41 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 192.1 (-CHO), 151.7 (CH-4), 151.3 (C), 138.1 (CH-7), 135.3 (C), 130.1 (C), 128.9 (CH-5), 121.9 (CH-8), 120.5 (C), 117.4 (C), 38.9 (CH₂-a), 21.1 (CH₃), 14.4 (CH₃-b).

6-Méthyl-2-(butylamino)quinoléine-3-carbaldéhyde (2c)



2c (339 mg, rendement de 70%, solide cristallin jaune) est obtenu à partir de *n*-butylamine (0.198 mL, 2 mmol) et 2-chloro-6-méthylquinoline-3-carbaldéhyde **1** (411 mg, 2 mmol) suivant le protocole A.

R_f = 0.68 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}**: 131°C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 9.98 (s, 1H, -CHO), 8.48 (s_L, 1H, NH), 8.33 (s, 1H, H-4), 8.18-8.02 (m, 1H, H-8), 7.58-7.42 (m, 2H, H-5 et H-7), 3.86-3.71 (m, 2H, H-a), 2.41 (s, 3H, -CH₃), 1.81-1.59 (m, 2H, H-b ou H-c), 1.56-1.25 (m, 2H, H-b ou H-c), 0.96 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-d).

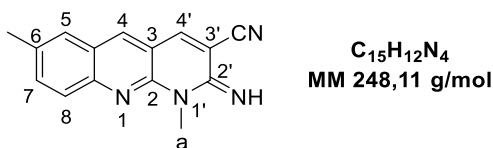
RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 192.7 (-CHO), 152.9 (C), 150.0 (CH-4), 136.9 (CH-7), 133.5 (C), 128.5 (CH-5), 123.7 (CH-8), 121.0 (C), 120.5 (C), 117.3 (C), 42.0 (CH₂-a), 30.9 (CH₂-b), 21.0 (CH₃), 20.1 (CH₂-c), 13.8 (CH₃-d).

B. Synthèse des dérivés 7-méthyle-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]-naphthyridine 3a-g

Protocole général B

À une solution de 2-alkylamino-6-méthylquinoline-3-carbaldéhyde **2a-c** (1 éq., 2 mmol) dissout dans l'EtOH (10 mL) on ajoute (1.1 éq., 2.2 mmol) de méthylène activé. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. À la fin de la réaction (suivie par CCM *n*-hexane/acétate d'éthyle : 3/1) le solide obtenu est filtré, lavé avec l'EtOH froid puis séché pour donner les dérivés 1,8-naphthyridines purs sans purification préalable.

2-Imino-1,7-diméthyl-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile (3a)



3a (109 mg, rendement de 88%, solide jaune) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2a** (100 mg, 0.5 mmol) et malononitrile (37 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 0.5h.

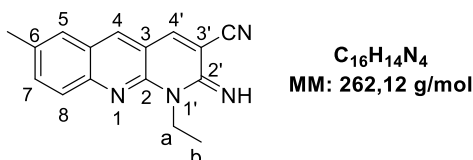
R_f = 0.56 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}** : 239 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.07 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.85 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz, H-8), 7.82 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.62 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.9 Hz, H-7), 7.57 (s, 1H, H-5), 3.89 (s, 3H, H^a), 2.53 (s, 3H, -CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 154.9 (C-2'), 148.9 (C), 147.9 (C), 141.4 (CH-4 ou CH-4'), 137.7 (CH-4 ou CH-4'), 135.3 (C), 135.2 (CH-7), 127.8 (CH-8), 127.1 (CH-5), 124.2 (C), 115.2 (C), 114.3 (C), 107.8 (C), 29.8 (CH₃-a), 21.4 (CH₃).

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₅H₁₃N₄ [M+H]⁺ 249.1135, trouvé 249.1133.

1-Éthyl-2-imino-7-méthyl-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile (3b)



3b (116 mg, rendement de 88%, solide jaune) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(éthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2b** (107 mg, 0.5 mmol) et malononitrile (37 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 1h.

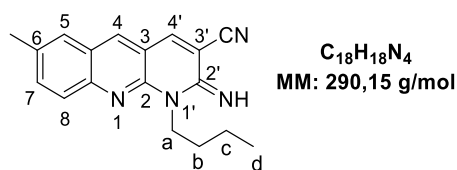
R_f = 0.45 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}** : 228°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.08 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.86 (d, 1H, *J*= 8.7 Hz, H-8), 7.82 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.61 (dd, 1H, *J*= 8.7, 1.8 Hz, H-7), 7.57 (s, 1H, H-5), 4.68 (q, 2H, *J*= 7.0 Hz, H-a), 2.54 (s, 3H, -CH₃), 1.39 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, H-b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 153.9 (C-2'), 148.2 (C), 148.1 (C), 141.5 (CH-4 ou CH-4'), 137.6 (CH-4 ou CH-4'), 135.2 (C), 135.1 (CH-7), 128.0 (CH-8), 127.1 (CH-5), 124.2 (C), 115.2 (C), 114.4 (C), 108.0 (C), 37.6 (CH₂-a), 21.4 (CH₃), 11.8 (CH₃-b).

HRMS (ESI) (ESI) m/z calculé pour C₁₆H₁₅N₄ [M+H]⁺ 263.1291, trouvé 263.1287.

1-Butyl-2-imino-7-méthyl-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carbonitrile (3c)



3c (281 mg, rendement de 97%, solide jaune) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(butylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2c** (121 mg, 0.5 mmol) et malononitrile (37 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 3h.

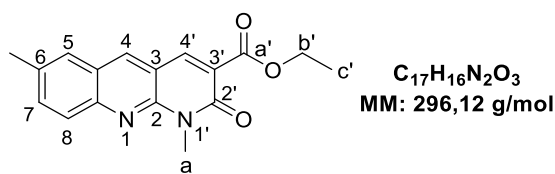
R_f = 0.47 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}**: 214°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.05 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.84 (d, 1H, *J*= 8.5 Hz, H-8), 7.80 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.61 (d, 1H, *J*= 8.6 Hz, H-7), 7.55 (s, 1H, H-5), 4.68-4.54 (m, 2H, H-a), 2.53 (s, 3H, CH₃), 1.86-1.68 (m, 2H, H-b), 1.58-1.44 (m, 2H, H-c), 1.04 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, H-d).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 154.1 (C-2'), 148.3 (C), 148.0 (C), 141.7 (CH-4 ou CH-4'), 137.6 (CH-4 ou CH-4'), 135.3 (C), 135.1 (CH-7), 128.0 (CH-8), 127.1 (CH-7), 124.2 (C), 115.2 (C), 114.3 (C), 107.9 (C), 42.3 (CH₂-a), 28.5 (CH₂-b), 21.4 (CH₃), 20.3 (CH₂-c), 14.0 (CH₃-d).

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₈H₁₉N₄ [M+H]⁺ 291.1604, trouvé 291.1599.

1,7-Diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle (3d)



3d (92 mg, rendement de 61%, solide jaune) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2a** (100 mg, 0.5 mmol) et malonoate d'éthyle (88 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 12h.

R_f = 0.35 (hexane/AcOEt: 70/30), **T_{fus}** : 174°C.

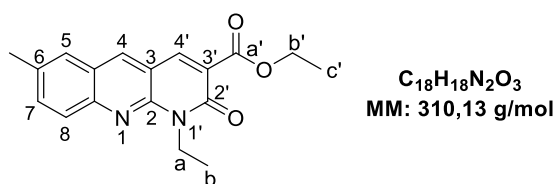
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.43 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 8.37 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.85 (d, 1H, *J*= 9.2 Hz, H-8), 7.69-7.63 (m, 2H, H-5 et H-7), 4.46 (q, 2H, *J*= 7.1 Hz, H-b'), 3.94 (s, 3H, H-a), 2.56 (s, 3H, CH₃), 1.45 (t, 3H, *J*= 7.1 Hz, H-c').

Chapitre I – partie expérimentale

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 164.6 (C=O-a'), 160.1 (C=O-2'), 148.6 (C), 147.5 (C), 141.5 (CH-4 ou CH-4'), 138.4 (CH-4 ou CH-4'), 135.5 (C), 135.0 (CH-7), 128.1 (CH-8), 126.9 (CH-5), 124.7 (C), 124.4 (C), 114.6 (C), 61.8 (CH₂-b'), 28.6 (CH₃-a), 21.5 (CH₃), 14.3 (CH₃-c').

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₇H₁₇N₂O₃ [M+H]⁺ 297.1234, trouvé 297.1236.

1-Éthyl-7-méthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle (3e)



3e (92 mg, rendement de 81%, solide jaune) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(éthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2b** (107 mg, 0.5 mmol) et malonoate d'éthyle (88 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 12h.

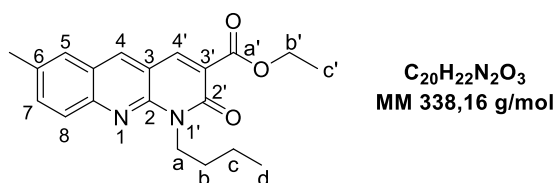
R_f = 0.38 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}** : 198°C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.41(s, 1H, H-4 ou H-4'), 8.35 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.94 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8), 7.71-7.61 (m, 2H, H-5 et H-7), 4.70 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-a), 4.46 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, H-b'), 2.55 (s, 3H, CH₃), 1.45 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-c'), 1.40 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, H-b).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 164.7 (C=O-a'), 159.5 (C=O-2'), 147.9 (C), 147.6 (C), 141.6 (CH-4 ou CH-4'), 138.3 (CH-4 ou CH-4'), 135.3 (C), 134.9 (CH-7), 128.3 (CH-8), 126.8 (CH-5), 124.7 (C), 24.5 (C), 114.7 (C), 61.8 (CH₂-b'), 36.7 (CH₂-a), 21.5 (CH₃), 14.3 (CH₃-c'),
13.0 (CH₃-b).

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₁₈H₁₉N₂O₃ [M+H]⁺ 311.1390, trouvé 311.1388.

1-Butyl-7-méthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle (3f)



3b (108 mg, rendement de 64%, solide jaune clair) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(butylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2c** (121 mg, 0.5 mmol) et malonoate d'éthyle (88 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 12h.

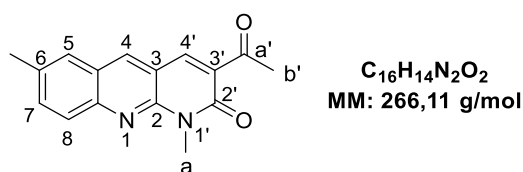
$R_f = 0.29$ (hexane/ AcOEt: 70/30), $T_{fus} : 172^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.43 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 8.39 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.97 (d, 1H, $J = 8.5$ Hz, H-8), 7.72-7.62 (m, 2H, H-5 et H-7), 4.71-4.60 (m, 2H, H-a), 4.47 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-b'), 2.57 (s, 3H, CH_3), 1.88-1.76 (m, 2H, H-b), 1.57-1.48 (m, 2H, H-c), 1.46 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-d), 1.02 (t, 3H, $J = 7.4$ Hz, H-c').

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 164.8 (C=O-a'), 159.7 (C=O-2'), 148.2 (C), 147.6 (C), 141.5 (CH-4 ou CH-4'), 138.2 (CH-4 ou CH-4'), 135.3 (C), 134.8 (CH-7), 128.3 (CH-8), 126.8 (CH-5), 124.7 (C), 124.6 (C), 114.7 (C), 61.8 (CH_2 -b'), 41.4 (CH_2 -a), 29.8 (CH_2 -b), 21.5 (CH₃), 20.4 (CH_2 -c), 14.3 (CH₃-c'), 13.9 (CH₃-d).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339.1703, trouvé 339.1707.

3-Acetyl-1,7-diméthylbenzo[b][1,8]naphthyridin-2(1H)-one (3g)



3g (71 mg, rendement de 53%, solide jaune clair) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(méthylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2a** (100 mg, 0.5 mmol) et acétoacétate d'éthyle (72 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 12h.

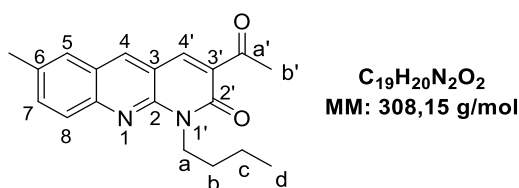
$R_f = 0.44$ (hexane/ AcOEt: 70/30), $T_{fus} : 201^\circ\text{C}$.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 8.47 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 8.44 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.98 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-8), 7.72-7.66 (m, 2H, H-5 et H-7), 3.97 (s, 3H, H-a), 2.82 (s, 3H, H-b'), 2.58 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 197.9 (C=O-a'), 161.9 (C=O-2'), 148.8 (C), 147.5 (C), 140.9 (CH-4 ou CH-4'), 139.3 (CH-4 ou CH-4'), 135.5 (C), 135.2 (CH-7), 130.3 (C), 128.2 (CH-8), 127.0 (CH-5), 124.9 (C), 114.9 (C), 31.1 (CH_3 -b'), 28.6 (CH_3 -a), 21.5 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calculé pour $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 267.1128, trouvé 267.1128.

3-Acétyl-1-éthyl-7-méthylbenzo[*b*][1,8]naphthyridin-2(1*H*)-one (3*h*)



3h (106 mg, rendement de 69%, solide jaune clair) est obtenu à partir de 6-méthyl-2-(*n*-butylamino)quinoléin-3-carbaldéhyde **2b** (121 mg, 0.5 mmol) et acétoacétate d'éthyle (72 mg, 0.55 mmol) suivant le protocole B pendant 12h.

R_f = 0.50 (hexane/ AcOEt: 70/30), **T_{fus}** : 216-218°C.

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 8.45 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 8.43 (s, 1H, H-4 ou H-4'), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-8), 7.73-7.65 (m, 2H, H-5 et H-7), 4.71-4.62 (m, 2H, H-a), 2.82 (s, 3H, H-b'), 2.58 (s, 3H, CH₃), 1.90-1.76 (m, 2H, H-b), 1.64-1.49 (m, 2H, H-c), 1.06 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-d).

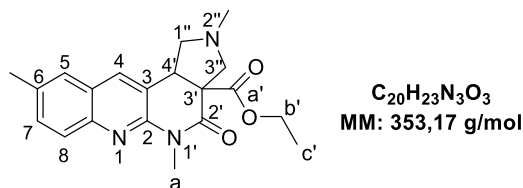
RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 198.3 (C=O-a'), 161.6 (C=O-2'), 148.4 (C), 147.8 (C), 141.1 (CH-4 ou CH-4'), 139.3 (CH-4 ou CH-4'), 135.5 (C), 135.1 (CH-7), 130.6 (C), 128.4 (CH-8), 127.0 (CH-5), 125.0 (C), 115.1 (C), 41.4 (CH₂-a), 31.3 (CH₃-b'), 30.0 (CH₂-b), 21.6 (CH₃), 20.6 (CH₂-c), 14.1 (CH₃-d).

C. Synthèse des dérivés 2,9-diméthyl-2,3,3a,4,5,11b-hexahydro-1*H*-benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]-naphthyridine 4a-e

Protocole général C

Dans un ballon de 50 mL surmonté d'un réfrigèrent, 5 éq. de *p*-formaldéhyde et 2 éq. de sarcosine sont dissoute dans 10 mL de toluène anhydre, puis 1 éq. de composé **3** est additionné à cette solution. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux jusqu'à disparition du produit de départ (suivi par CCM, CH₂Cl₂/acétate d'éthyle: 4/1) puis refroidi à température ambiante. Le mélange est filtré lentement puis lavé par (2 × 10 mL) de toluène. Après évaporation du filtrat, le brut obtenu est soumis à une purification par chromatographie sur gel de silice (CH₂Cl₂) pour obtenir à la fin des dérivés 1*H*-benzo[*b*]pyrrolo[3,4-*f*][1,8]-naphthyridine purs.

2,5,9-Triméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carboxylate d'éthyle (4a)



4a (38 mg, rendement de 63%, solide cristallin jaune clair) est obtenu à partir de 1,7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]-naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle **3d** (50 mg, 0.168 mmol) suivant le protocole C pendant 5h.

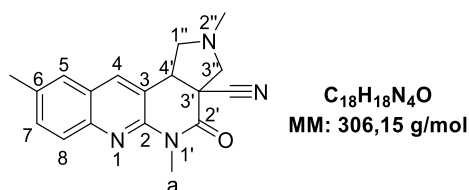
$R_f = 0.35$ (hexane/ AcOEt: 70/30), $T_{fus} : 88^\circ C$.

RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 7.85 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H-8), 7.82 (s, 1H, H-4), 7.53-7.47 (m, 2H, H-7 et H-5), 4.09 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz, H-b'), 3.95 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, H-4'), 3.72 (s, 3H, H-a), 3.57 (système AB, 2H, $J = 10.2$ Hz, $\Delta\nu = 85.6$ Hz, H-3''), 3.25 (t, 1H, $J = 9.0$ Hz, H-1''), 2.60 (t, 1H, $J = 9.3$ Hz, H-1''), 2.52 (s, 3H, CH_3), 2.44 (s, 3H, N- CH_3), 1.08 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz, H-c').

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$, δ ppm) : 170.0 (C=O-a'), 168.6 (C=O-2'), 148.9 (C), 144.8 (C), 135.7 (CH-4), 135.4 (C), 132.2 (CH-7), 128.0 (CH-8), 126.1 (CH-5), 125.5 (C), 118.7 (C), 63.5 (CH_2 -3''), 63.3 (CH_2 -1''), 62.3 (CH_2 -b'), 59.0 (C-3'), 44.7 (CH-4'), 42.2 (N- CH_3), 29.4 (CH_3 -a), 21.6 (CH_3), 14.1 (CH_3 -c').

HRMS (ESI) m/z calculé pour $C_{20}H_{24}N_3O_3$ $[M+H]^+$ 354.1812, trouvé 354.1813.

2,5,9-Triméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carbonitrile (4b)



4b (59 mg, rendement de 51%, huile jaune) est obtenu à partir de 2-imino-1,7-diméthyl-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]-naphthyridine-3-carbonitrile **3a** (100 mg, 0.402 mmol) suivant le protocole C pendant 3h.

$R_f = 0.43$ (hexane/ AcOEt: 70/30).

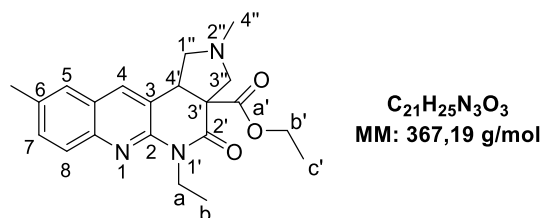
Chapitre I – partie expérimentale

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.90 (s, 1H, H-4), 7.87 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-8), 7.58-7.51 (m, 2H, H-7 et H-5), 4.12 (t, 1H, *J* = 8.4 Hz, H-4'), 3.74 (s, 3H, H-a), 3.61 (système AB, 2H, *J* = 9.9 Hz, Δ*v* = 115.7 Hz, H-3''), 3.29 (t, 1H, *J* = 9.4 Hz, H-1''), 2.73 (dd, 1H, *J* = 9.7 Hz, *J* = 8.0 Hz, H-1''), 2.54 (s, 3H, CH₃), 2.45 (s, 3H, N-CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 163.9 (C=O-2'), 147.7 (C), 145.0 (C), 136.5 (CH-4), 136.2 (C), 132.8 (CH-7), 128.2 (CH-8), 126.2 (CH-5), 125.6 (CH-6), 118.2 (C), 116.9 (CN), 64.9 (CH₂-3''), 62.4 (CH₂-1''), 46.7 (C-3'), 46.1 (CH-4'), 41.8 (N-CH₃), 30.0 (CH₃-a), 21.7 (CH₃).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₁₈H₁₉N₄O [M+H]⁺ 307.1553, trouvé 307.1553.

5-Éthyl-2,9-diméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carboxylate d'éthyle (4c)



4c (61 mg, rendement de 51%, huile jaune clair) est obtenu à partir de 1-éthyl-7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[*b*][1,8]-naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle **3e** (100 mg, 0.322 mmol) suivant le protocole C pendant 5h.

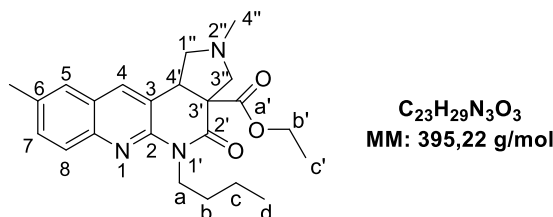
R_f = 0.26 (hexane/ AcOEt: 70/30).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.88-7.82 (m, 2H, H-4 et H-8), 7.54-7.48 (m, 2H, H-7 et H-5), 4.47 (qd, 2H, *J* = 7.0 Hz, *J* = 1.6 Hz, H-a), 4.15-3.96 (m, 3H, H-4' et H-b'), 3.73 (système AB, 2H, *J* = 10.7 Hz, Δ*v* = 93.2 Hz, H-3''), 3.41 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-1''), 2.60 (t, 1H, *J* = 9.9 Hz, H-1''), 2.53 (s, 6H, N-CH₃ et CH₃), 1.34 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-b), 1.07 (t, 3H, *J* = 7.0 Hz, H-c').

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 169.5 (C=O-a'), 167.4 (C=O-2'), 148.0 (C), 146.0 (C), 136.0 (CH-4), 135.5 (C), 132.3 (CH-7), 128.2 (CH-8), 126.1 (CH-5), 125.4 (C), 117.7 (C), 62.7 (CH₂-3''), 62.6 (CH₂-1''), 62.5 (CH₂-b'), 58.8 (C-3'), 44.9 (CH-4'), 42.5 (N-CH₃), 37.4 (CH₂-a), 21.7 (CH₃), 14.0 (CH₃-c'), 12.8 (CH₃-b).

HRMS (ESI) *m/z* calculé pour C₂₁H₂₆N₃O₃ [M+H]⁺ 368.1969, trouvé 368.1970.

5-Butyl-2,9-diméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carboxylate d'éthyle (4d)



4d (65 mg, rendement de 62%, huile jaune) est obtenu à partir de 1-butyl-7-diméthyl-2-oxo-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]-naphthyridine-3-carboxylate d'éthyle **3f** (90 mg, 0.265 mmol) suivant le protocole C pendant 6h.

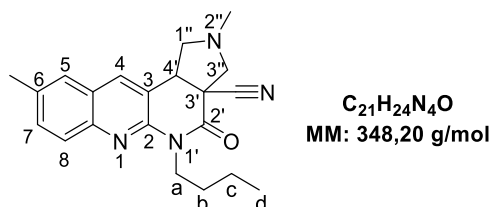
R_f = 0.29 (hexane/ AcOEt: 70/30).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.83 (d, 1H, *J* = 9.2 Hz, H-8), 7.80 (s, 1H, H-4), 7.52-7.46 (m, 2H, H-7 et H-5), 4.46-4.35 (m, 2H, H-a), 4.14-4.02 (m, 2H, H-b'), 3.91 (t, 1H, *J* = 8.8 Hz, H-4'), 3.54 (système AB, 2H, *J* = 10.2 Hz, Δ*v* = 94.6 Hz, H-3''), 3.21 (t, 1H, *J* = 8.9 Hz, H-1''), 2.58-2.47 (m, 4H, H-1'' et CH₃), 2.42 (s, 3H, N-CH₃), 1.84-1.66 (m, 2H, H-b), 1.53-1.40 (m, 2H, H-c), 1.08 (t, 1H, *J* = 7.1 Hz, H-c'), 1.00 (t, 1H, *J* = 7.3 Hz, H-d).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 170.3 (C=O-a'), 168.0 (C=O-2'), 148.2 (C), 144.7 (C), 135.4 (CH-4), 135.0 (C), 131.8 (CH-7), 128.0 (CH-8), 125.8 (CH-5), 125.3 (C), 118.6 (C), 63.5 (CH₂-3''), 63.4 (CH₂-1''), 62.0 (CH₂-b'), 58.73 (C-3'), 44.8 (CH-4'), 42.2 (N-CH₃), 41.5 (CH₂-a), 29.5 (CH₂-b), 21.5 (CH₃), 20.3 (CH₂-c), 14.0 (CH₃-d), 13.9 (CH₃-c').

HRMS (ESI) m/z calculé pour C₂₃H₃₀N₃O₃ [M+H]⁺ 396.2282, trouvé 396.2278.

5-Butyl-2,9-diméthyl-4-oxo-1,2,3,4,5,11b-hexahydro-3aH-benzo[b]pyrrolo[3,4-f][1,8]naphthyridine-3a-carbonitrile (4e)



4e (68 mg, rendement de 57%, huile jaune) est obtenu à partir de 1-butyl-7-diméthyl-2-imino-1,2-dihydrobenzo[b][1,8]-naphthyridine-3-carbonitrile **3c** (100 mg, 0.345 mmol) suivant le protocole C pendant 6h.

R_f = 0.33 (hexane/ AcOEt: 70/30).

Chapitre I – partie expérimentale

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.96-7.80 (m, 1H, H-8 et H-4), 7.80 (s, 1H, H-4), 7.61-7.50 (m, 2H, H-7 et H-5), 4.52-4.31 (m, 2H, H-a), 4.07 (t, 1H, $J= 8.4$ Hz, H-4'), 3.55 (système AB, 2H, $J= 9.8$ Hz, $\Delta\nu= 64.7$ Hz, H-3''), 3.25 (t, 1H, $J= 9.2$ Hz, H-1''), 2.68 (dd, 1H, $J= 9.4$ Hz, 8.1 Hz, H-1''), 2.56 (s, 3H, CH_3), 2.42 (s, 3H, N- CH_3), 1.81-1.72 (m, 2H, H-b), 1.52-1.42 (m, 2H, H-c), 1.01 (t, 1H, $J= 7.3$ Hz, H-d).

RMN ^{13}C (63 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 163.5 (C=O-2'), 147.0 (C), 144.9 (C), 136.2 (CH-4), 135.8 (C), 132.5 (CH-7), 128.2 (CH-8), 126.0 (CH-5), 125.4 (C), 118.5 (C), 117.1 (CN), 66.0 (C-3'), 65.0 (CH_2 -3''), 62.5 (CH_2 -1''), 45.7 (CH-4'), 45.1 (N- CH_3), 42.2 (CH_2 -a), 29.6 (CH_2 -b), 21.6 (CH_3), 20.3 (CH_2 -c), 14.0 (CH_3 -d).

D. Évaluation de l'activité biologique : protocoles et méthodes

1. Évaluation de l'activité anti-Alzheimer : inhibition de l'*AChE* et *BuChE*

1.1. Préparation des solutions

a) Préparation de la solution DTNB (5,5'-Dithiobis (2-nitro-benzoic acid))

À une solution de 16 mg de DTNB dissouts dans 1 mL d'une solution tampon (NaHCO_3) à (pH = 7), on ajoute, successivement, 3 mL de la même solution tampon à (pH = 7) puis 4 mL à (pH = 8).

b) Préparation des solutions de substrats *ASChI* et *BuSChCl* (iodure d'acétylthiocholine et le chlorure de butyrylthiocholine)

16 mg d'iodure d'acétylthiocholine (*ASChI*)/iodure de butyrylthiocholine (*BuSChCl*) sont dissout dans 4 ml d'eau et 4 ml d'une solution tampon à (pH = 8).

c) Préparation des enzymes (*EeAChE* et *EqBuChE*)

En premier lieu, on dissout 0.2 mg d'*EeAChE* dans 4 mL d'une solution tampon à (pH=8). Par la suite, 20 μL de cette solution est additionné à 3 mL d'une solution tampon à (pH=8) puis contrôler l'absorbance de la solution obtenue à 412 nm, qui doit être entre 0.4-0.5.

Suivant le même protocole, 0.2 mg d'*EqBChE* sont dissouts dans 1 mL d'une solution tampon à (pH = 8). Par la suite, 20 μL de cette solution est additionné à 2 mL d'une solution tampon à (pH = 8) puis contrôler l'absorbance de la solution obtenue à 412 nm, qui doit être entre 0.4-0.5.

1.2. Procédure

Dans une microplaque à 96 puits, on ajoute 150 μL d'une solution tampon de sodium de phosphate (100 mM) à pH 8.0, puis 10 μL du produit à tester (en solution dans l'éthanol à différentes concentrations) sont additionné à chaque. Successivement, on rajoute 20 μL d'une solution *EeAChE* (5.32×10^{-3} U)/*EqBChE* (6.85×10^{-3} U). Les solutions sont incubés pendant 15 min à 25 °C avant de leurs rajoutés 10 μL de la solution de DTNB (0.5 mM) et 10 μL de substrat *ASChI* (0.71 mM)/*BuSChCl* (0.2 mM) en solution. Après, la microplaque à 96 puits est mise au lecteur de microplaque pour mesurer l'absorbance de ces solutions à 0 min, 5 min, 10 min puis 15 min à une longueur d'onde de 410 nm.

Chapitre I – partie expérimentale

Le pourcentage d'inhibition des enzymes *EeAChE* ou *EqBuChE* est déterminé par rapport au blanc (éthanol avec le tampon phosphate de sodium à pH = 8) par la formule : $[(E-S)/E] \times 100$.

E : l'activité de l'enzyme sans produit testé / S : l'activité de l'enzyme avec produit testé.

2. Évaluation de l'activité anti oxydante

2.1. La méthode CUPRAC

Dans une microplaque de 96 puits, on rajoute à 40 μL du produit à tester (en solution dans l'éthanol à différentes concentrations) 60 μL d'une solution aqueuse d'acétate d'ammonium à (pH = 7). Un mélange de 50 μL d'une solution aqueuse de chlorure de cuivre et 50 μL de Néocupronin en solution dans l'éthanol, est additionné à la première solution. Les solutions ainsi préparées sont incubé pendant 1 heure à 25 °C avant la mise en lecture dans un lecteur de microplaque à 450 nm.

2.2. Méthode de DMSO alcalin

Dans une microplaque de 96 puits, on ajoute à 40 μL de produit à tester (en solution d'éthanol à différentes concentrations) 130 μL de DMSO alcalin (solution de 20 mg de NaOH dissouts dans 100 mL de DMSO). Ensuite, 30 μL de NBT (10 mg dans 10 ml d'eau distillée) ont étaient additionnés puis les mélanges sont mis au lecteur de microplaques pour mesurer l'absorbance de ces derniers à une longueur d'onde de 560 nm.

2.3. Méthode de blanchissement de β -carotène

En premier temps, on prépare une solution de 0,5 mg de β -carotène, 200 μL de Tween 40 et 25 μL d'acide linolique dans 1 mL de chloroforme. Le mélange est ensuite évaporé dans un rota-vapeur, avant de rajouter 50 mL d'eau. Un flux d'oxygène est barboté dans cette solution avec un débit de 100 mL/min pendant 30 min. L'absorbance de la solution du β -carotène doit être trouvée entre 0.8-0.9 nm.

En suite, dans une microplaque à 96 puits, on rajoute 160 μL de solution β -carotène préparée à 40 μL du produit à tester (en solution d'éthanol à différentes concentrations). L'absorbance de mélange est mesurée d'abord à $t = 0$ min, puis mesurée encore une deuxième fois après incubation à 45 °C pendant 30 min. la lecture est répétée encore 3 fois après chaque 30 min d'incubation à 45 °C.

Chapitre II

Synthèse d'analogues de l'acide zolédronique pour
la chimiothérapie anticancéreuse

Introduction

Alors que de nombreux bisphosphonates présentant des motifs hétérocycliques variés aient été décrits, dans ce chapitre on s'intéressera à la synthèse des nouveaux dérivés *gem*-bisphosphonate analogues du Zolédronate présentant un motif triazole diversement substitué (Schéma II). L'utilisation de cette entité hétérocyclique azotée fait l'objet d'une attention croissante en chimie médicinale, notamment en termes de facilité avec laquelle les triazoles peuvent être obtenus grâce à des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires alcyne-azoture catalysées par des sels de métaux (réactions de « click chemistry »).¹³⁰

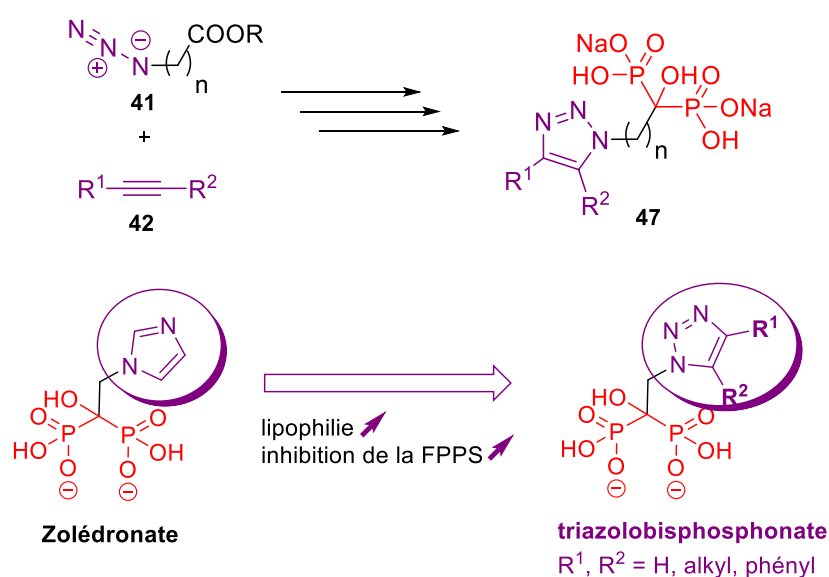


Schéma II. Structure des triazolobisphosphonates analogues du zolédronate étudiés dans ce chapitre

Ce présent travail est réalisé dans le but de concevoir des composés présentant, d'une part, une plus grande puissance d'inhibition de la FPPS, et d'autre part, une lipophilie accrue afin d'optimiser leur pénétration passive à travers la membrane des cellules cancéreuses.

¹³⁰ (a) C.W. Tomøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057; (b) V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596; (c) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15998.

1. Généralités

Le cancer est un terme général désignant toutes les maladies provenant de la prolifération cellulaire anarchique au sein d'un organe conduisant à la formation d'une tumeur. De plus, au fil de leurs multiplications successives, certaines cellules cancéreuses peuvent acquérir la capacité de s'échapper de leur tissu d'origine *via* les vaisseaux sanguins ou lymphatiques, envahissant l'organisme et colonisant d'autres organes pour y fonder des tumeurs secondaires : on parle alors de métastases.

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a recensé 18,1 millions de nouveaux cas de cancer et 9,6 millions de décès imputés à cette maladie dans le monde en 2018.¹³¹ Ces données, récoltées dans 185 pays, reflètent à quel point le cancer, considéré comme la deuxième cause de morbidité générale selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), menace la santé de la population mondiale.¹³² Ces données indiquent également une grande disparité entre hommes et femmes face au cancer (Figure 17).

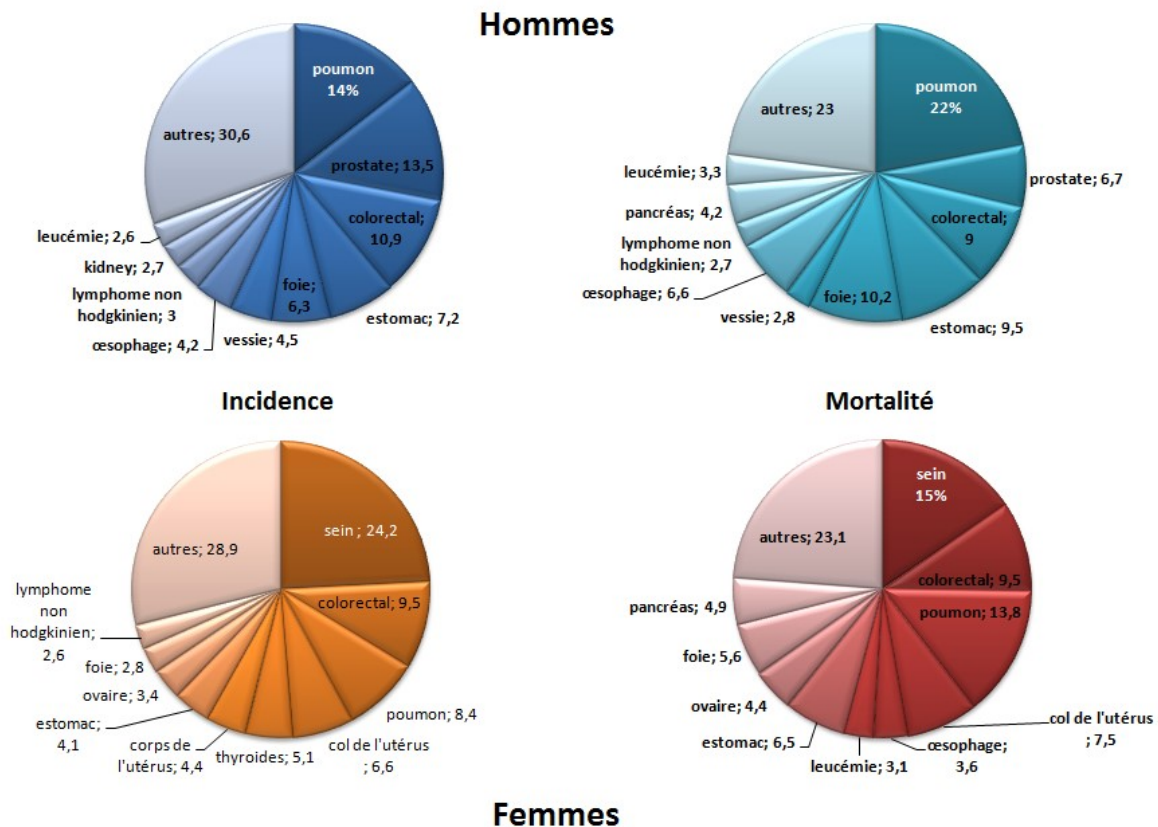


Figure 17. Incidences et mortalités des cancers les plus fréquents dans le monde

¹³¹ F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *CA: Cancer J Clin.*, **2018**, 68, 394.

¹³² Site de l'organisation mondiale de la santé : <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Le cancer du poumon est le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes (14,5% des cas de cancers diagnostiqués) et représente la principale cause de décès par cette maladie (22,0 %, soit environ un décès sur cinq). Les cancers du foie, de l'estomac, de la prostate et le cancer colorectal représentent quant à eux, plus d'un tiers des cas de cancer diagnostiqués et des décès dans ce groupe en 2018. Chez les femmes, Le cancer du sein est le plus souvent diagnostiqué (24,2 %) et représente la principale cause de décès par cancer (15,0 %). Le cancer du poumon, colorectal et le cancer du col de l'utérus sont quant à eux à l'origine de près d'un tiers des décès imputés à cette maladie dans ce groupe (près de 25% d'incidence). Ces dernières années, de nombreuses avancées au niveau de la prévention, du diagnostic et du traitement ont permis d'allonger significativement l'espérance de vie des patients atteints de certains types de cancer. Ces progrès restent cependant insuffisants, comme en atteste l'explosion du nombre de nouveaux cas et de décès observés depuis les années 1990 (Figure 18).

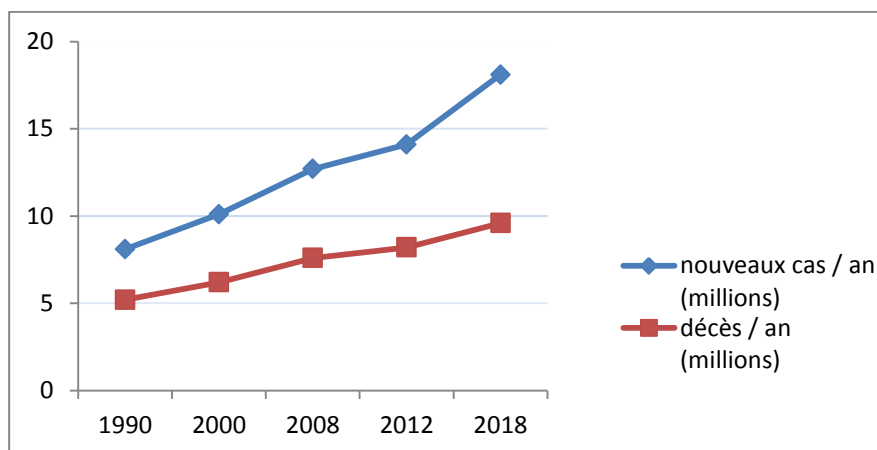


Figure 18. Estimation annuelle mondiale des nouveaux cas de cancer (en bleu) et des décès dus aux différents types de cancer (en rouge)

1.1. La chimiothérapie anticancéreuse

La chimiothérapie, à l'image de la chirurgie ou la radiothérapie, est l'un des types de traitement du cancer le plus fréquemment rencontré. Ce traitement consiste à administrer aux patients des substances chimiques afin de détruire les cellules cancéreuses ayant colonisé l'organisme. Cependant, la plupart des molécules dont nous disposons aujourd'hui ne permettent pas de soigner les cancers les plus meurtriers, notamment lorsque ces pathologies sont prises en charge à un stade avancé (poumon, prostate, sein). De plus, la plupart des molécules couramment utilisées en chimiothérapie anticancéreuse présentent une forte toxicité pour les tissus sains, conduisant ainsi à l'apparition de lourds effets secondaires

impactant lourdement la qualité de vie des patients.¹³³ La contribution des chercheurs dans la lutte contre le cancer est donc primordiale afin de développer des traitements à la fois plus efficaces et de toxicité moindre contre cette maladie.

Bon nombre de molécules utilisées en chimiothérapie anticancéreuse, notamment les plus anciennes, visent directement les mécanismes de la division cellulaire.¹³⁴ On retrouve parmi celles-ci les antimétabolites (méthotrexate, 5-FU), les agents alkylants (moutardes à l'azote, dérivés du platine), les poisons du fuseau (taxanes, vinblastine), les agents intercalants et inhibiteurs de la topo-isomérase (anthracyclines, camptothécine).

La découverte de nouvelles cibles d'action biologiques au cours des dernières décennies a conduit à la mise sur le marché de thérapies ciblées (inhibiteurs de tyrosine kinases, anticorps monoclonaux) plus sélectives envers les cellules à traiter et moins toxiques envers les tissus sains.¹³⁵ L'utilisation de ces nouvelles molécules telles que le Gleevec (Imatinib – Traitement de la leucémie lymphoïde myéloïde chronique)¹³⁶ a permis d'allonger significativement l'espérance de vie des patients atteints de certaines pathologies.

Il apparaît donc nécessaire de poursuivre le développement de nouvelles molécules présentant des modes d'actions originaux pour obtenir des traitements plus sûrs, plus efficaces et pouvant être utilisés seuls ou en combinaison avec des agents cytotoxiques actuellement sur le marché. À ce titre, le développement d'inhibiteur d'enzymes clés de la voie du mévalonate telle que la farnésylpyrophosphate synthase (FPPS) apparaît comme une stratégie prometteuse.¹³⁷

1.2. Inhibition de la FPPS comme stratégie thérapeutique

La FPPS catalyse la formation du farnésylpyrophosphate (FPP) à partir du diméthylallylpyrophosphate (DMAPP) et de l'isopenténylpyrophosphate (IPP) (Schéma 42).¹³⁸ Le FPP joue un rôle majeur dans la biosynthèse des terpènes (squalène, cholestérol, ubiquinone ...) et est utilisé par l'organisme, tout comme le géranylgeranylpyrophosphate lui-même issu de la voie du mévalonate (Schéma 42), comme

¹³³ (a) R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 6645; (b) C. Carvalho, R. X. Santos, S. Cardoso, S. Correia, P. J. Oliveira, M. S. Santos, P. I. Moreira, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 3267.

¹³⁴ C. Bailly, *Actual. Chim.*, **2003**, 270, 118.

¹³⁵ (a) R. V. J. Chari, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 98. (b) G. C. Winkler, E. L. Barle, G. Galati, W. M. Kluwe, *RegulToxicolPharmacol.*, **2014**, 70, 46.

¹³⁶ B. J. Druker, M. Talpaz, D. J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J. M. Ford, N. B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, C. L. Sawyers, *N. Engl. J. Med.*, **2001**, 344, 1031.

¹³⁷ (a) K. M. Swanson, R. J. Hohl, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2006**, 6, 15. (b) P. J. Mullen, R. Yu, J. Longo, M. C. Archer, L. Z. Penn, *Nat. Rev. Cancer*, **2016**, 16, 718.

¹³⁸ (a) J.-M. Rondeau, F. Bitsch, E. Bourgier, M. Geiser, R. Hemmig, M. Kroemer, S. Lehmann, P. Ramage, S. Riefel, A. Strauss, J. R. Green, W. Jahnke, *ChemMedChem*, **2006**, 1, 267. (b) K. L. Kavanagh, K. Guo, J. E. Dunford, X. Wu, S. Knapp, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, R. G. G. Russell, U. Oppermann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2006**, 103, 7829.

substrat lors de la prénylation par des farnésyltransférases de petites GTPases telles que Ras, Rac ou Rho. Cette modification post-traductionnelle permet à ces protéines de signalisation impliquées dans la croissance cellulaire et l'apoptose de s'ancrer à la membrane des cellules afin d'exercer leurs activités biologiques.¹³⁹ L'inhibition de la production du FPP par la FPPS permet donc de stopper l'activité de ces protéines en empêchant leur localisation au niveau de la membrane, conduisant ainsi à l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales et l'induction de l'apoptose. Alors que des mutations conférant à Ras des propriétés oncogéniques sont observées dans environ 30% des cas de cancers,¹⁴⁰ l'inhibition des mécanismes de prénylation de cette protéine apparaît comme une stratégie intéressante pour le développement de nouveaux agents anticancéreux.

¹³⁹ N. Berndt, A. D. Hamilton, S. M. Sebt, *Nat. Rev. Cancer*, **2011**, *11*, 775.

¹⁴⁰ I. A. Prior, P. D. Lewis, C. Mattos, *Cancer Res.*, **2012**, *72*, 2457.

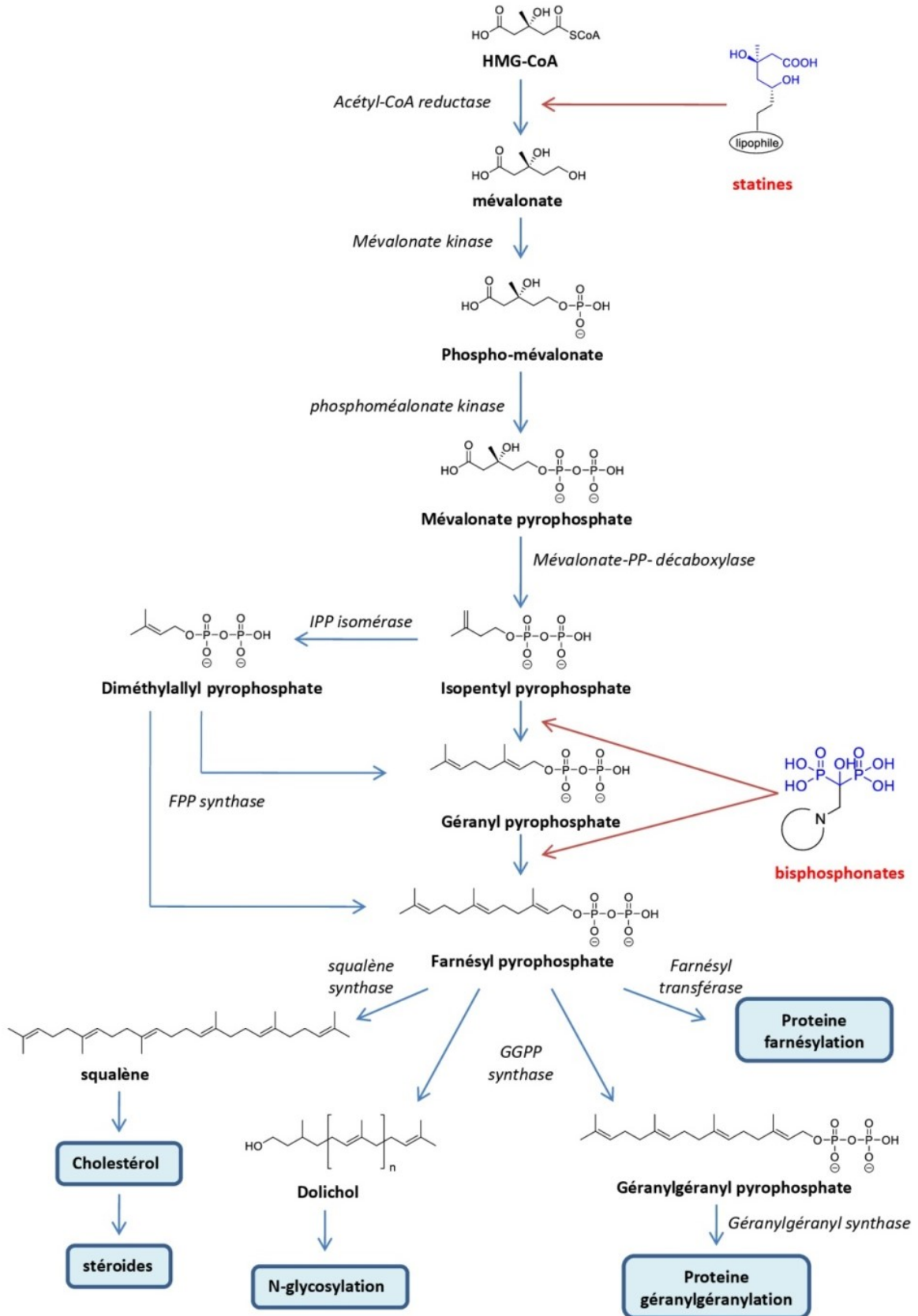


Schéma 42. La voie du mévalonate et son inhibition par les bisphosphonates azotés

Les bisphosphonates azotés tels que l'alendronate, le risédronate ou le zolédronate ont été identifiés comme de puissants inhibiteurs de la FPPS (Figure 19). Ces composés présentant un motif P-C-P sont considérés comme des analogues stables des pyrophosphates. De plus, la grande affinité de ces composés pour l'hydroxyapatite constituant les os, associée à leur toxicité envers les ostéoclastes, ont fait des bisphosphonates azotés un traitement de choix pour certaines pathologies osseuses telles que l'ostéoporose et la maladie de Paget. Ils sont également indiqués dans la prise en charge des métastases osseuses lors de cancers avancés du sein ou de la prostate. Plus récemment, il a été montré que les bisphosphonates azotés présentaient également une activité anticancéreuse sur différentes lignées de cellules tumorales du sein,¹⁴¹ du poumon¹⁴² ou de la prostate¹⁴³ *in-vitro* et *in-vivo*.

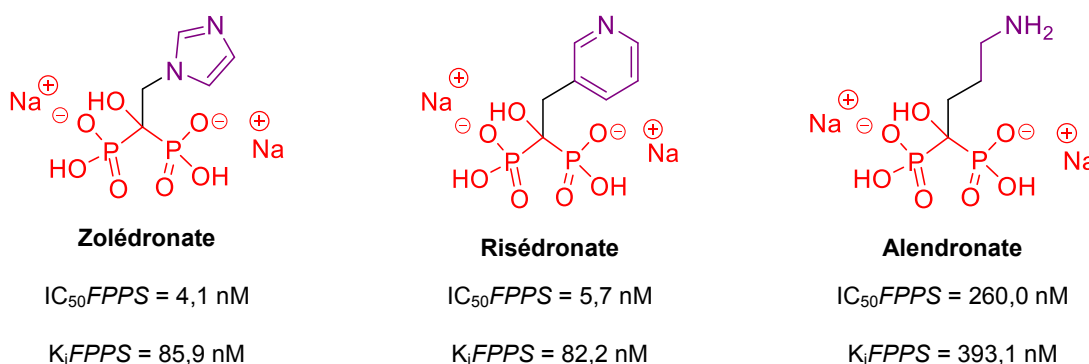


Figure 19. Structures du zolédronate, du risédronate et de l'alendronate. IC_{50} : concentrations inhibitrices médianes ; K_i : constantes de dissociations

Plusieurs mécanismes directs ou indirects permettent d'expliquer l'activité anticancéreuse de ces composés : il a ainsi été démontré que le zolédronate agit en inhibant la prolifération cellulaire, en induisant l'apoptose, en inhibant l'angiogénèse tumorale, en inhibant la migration et l'invasion des cellules cancéreuses et en induisant une réponse immunitaire suite à l'activation des lymphocytes T $\gamma\delta$.¹⁴⁴ De plus ce bisphosphonate permet de potentialiser de manière synergique ou additive l'action d'agents cytotoxiques utilisés cliniquement (paclitaxel, doxorubicine, 5-FU, cis-platine ...) sur différents modèles pré-cliniques de cancer.¹⁴⁰

L'efficacité anticancéreuse du zoledronate a également été évaluée *in vivo*. Cependant, l'utilisation du zolédronate seul ne permet généralement pas d'éradiquer totalement des modèles de tumeurs non-osseuses chez l'animal tandis que les différents essais cliniques

¹⁴¹ M. C. Winter, I. Holen, R. E. Coleman, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, *34*, 453.

¹⁴² S. Matsumoto, S. Kimura, H. Segawa, J. Kuroda, T. Yuasa, K. Sato, M. Nogawa, F. Tanaka, T. Maekawa, H. Wada, *Lung Cancer*, **2005**, *47*, 31.

¹⁴³ M. V. Lee, E. M. Fong, F. R. Singer, R. S. Guenette, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 2602.

¹⁴⁴ J. Zekri, M. Mansour, S. M. Karim, *J. Bone Oncol.*, **2014**, *3*, 25.

menés chez l'homme avec ce composé ont conduit à des résultats décevants.¹⁴⁵ Ces résultats peuvent néanmoins être partiellement attribués à la biodistribution extrêmement défavorable de ce composé. En effet, la forte affinité du zolédronate pour les os, associée à une faible demi-vie plasmatique (1,75 h),¹⁴⁶ affecte considérablement la quantité de drogue atteignant les tissus non-osseux. De plus, la forte hydrophilie et la nature anionique de ce BP dans les conditions physiologiques limite sa diffusion passive à travers la membrane des cellules. La quantité de zolédronate atteignant leur site d'action au sein des cellules tumorales pourrait donc ne pas être suffisante pour induire une réponse anticancéreuse satisfaisante *in-vivo*.

Afin de contourner ce problème, nous souhaitons développer des bisphosphonates présentant une forte efficacité thérapeutique, et ce, à des concentrations intra-tumorales extrêmement faibles. De plus, ces composés devront posséder une lipophilie accrue afin d'optimiser leur pénétration passive à travers la membrane des cellules cancéreuses.

1.3. Mécanisme d'Inhibition de la FPPS par les bisphosphonates azotés

La FPPS catalyse la formation du farnésylpyrophosphate (FPP) selon un mécanisme en deux étapes d'écrit dans la figure 20.¹³² Ce cycle catalytique débute tout d'abord par la fixation d'une unité diméthylallylpyrophosphate (DMAPP – étape 1) dans le site actif de l'enzyme. Cette interaction est favorisée grâce à la complexation par le motif pyrophosphate du DMAPP de trois ions Mg^{2+} présents dans le site actif. La fixation de ce premier substrat induit alors un changement de conformation de l'enzyme (passage d'une conformation « ouverte » à une conformation « semi-fermée ») permettant de former le site dans lequel viendra se fixer une première unité d'IPP (étape 2). L'enzyme adopte alors une conformation « fermée » afin de catalyser une première étape de condensation conduisant à la formation d'une molécule de géranylpyrophosphate (GPP – étape 3). L'enzyme retourne alors dans sa conformation ouverte afin de permettre la translocation de la molécule GPP dans le site de fixation du DMAPP (étape 4). Le FPP est alors synthétisé après fixation d'une deuxième unité IPP (étape 5) dans le site de l'enzyme suivie d'une seconde étape de condensation (étape 6).

¹⁴⁵ R. Coleman, D. Cameron, D. Dodwell, R. Bell, C. Wilson, E. Rathbone, M. Keane, M. Gil, R. Burkinshaw, R. Grieve, P. Barrett-Lee, D. Ritchie, V. Liversedge, S. Hinsley, H. Marshall, *Lancet Oncol.*, **2014**, *15*, 997.

¹⁴⁶ Donnée fournie par la U.S. Food and Drug Administration et disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/21223lbl.pdf

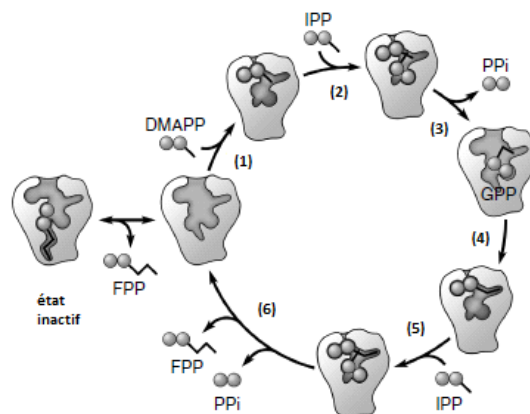


Figure 20. Cycle catalytique de la FPPS¹⁴⁷

Des études cristallographiques publiées en 2006 par les groupes de *Rondeau*^{133a} et *Oppermann*^{133b} ont mis en évidence le mécanisme d'inhibition de la FPPS par les bisphosphonates azotés tels que le zolédronate. Ce composé agit en tant qu'inhibiteur compétitif en occupant le site de fixation du DMAPP (Figure 21). De plus, la fixation simultanée d'une molécule de zolédronate et d'une molécule d'IPP au sein de la FPPS induit le passage de l'enzyme dans une conformation « fermée » inactive et conduit à l'accumulation des substrats DMAPP et IPP dans la cellule.

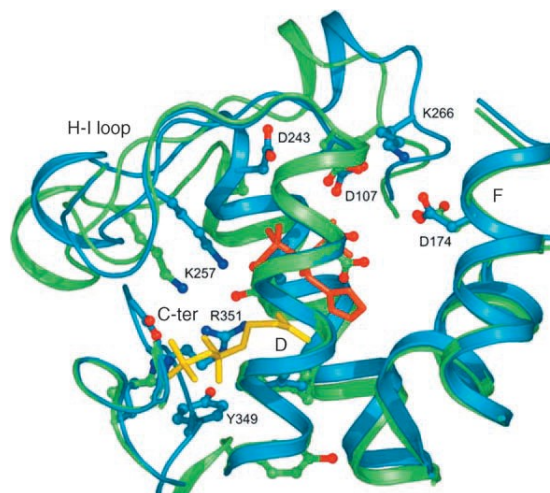


Figure 21. Structure du complexe ternaire FPPS/zolédronate (en orange)/IPP (en jaune) déterminée par diffraction des rayons X

L'obtention de ces structures cristallographiques a également permis de déterminer les différents pharmacophores du zolédronate et leurs interactions avec la FPPS (Figure 22). Il a tout d'abord été montré que le motif P-C-P est essentiel pour la complexation des cations présents dans le site actif de l'enzyme. Cette interaction est en très grande partie responsable

¹⁴⁷ J. Park, M. Zielinski, A. Magder, Y. S. Tsantrizos, A. M. Berghuis, *Nat. Commun.*, 2017, 8, 14132.

de la grande affinité du zolédronate pour la FPPS. La présence du groupement hydroxy sur l'atome de carbone central interagit également avec l'enzyme par la formation d'une liaison hydrogène avec un résidu aspartate. Le groupement imidazole, protoné à pH physiologique, joue également un rôle prépondérant, en formant des liaisons hydrogènes avec les résidus Lys200 et Thr201 dans le site actif. Il a également été postulé que ce motif imidazolium pouvait agir comme un analogue de l'état de transition mimant le carbocation intermédiaire des deux étapes de condensations catalysées par la FPPS.¹⁴⁸

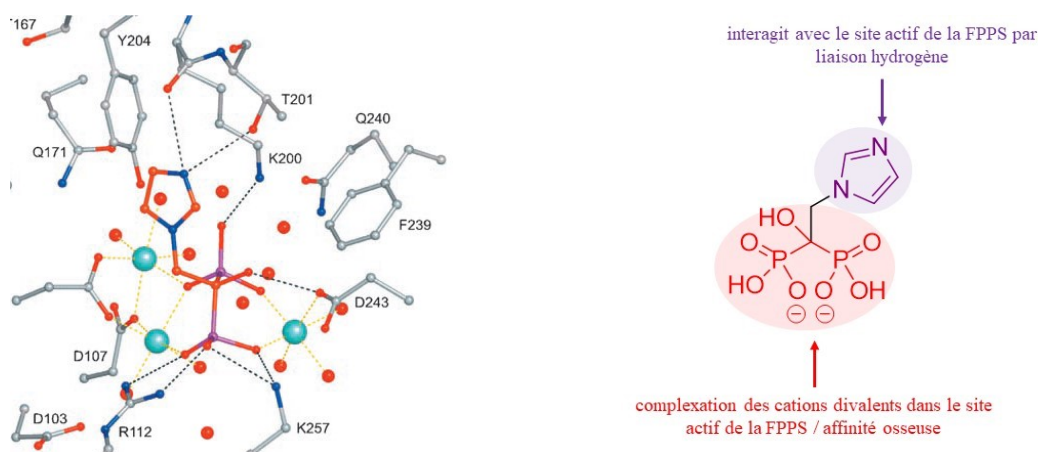


Figure 22. Interaction entre le zolédronate et le site actif de la FPPS

Ces études ont également montré que les différents bisphosphonates azotés commerciaux (alendronate, ibandronate, pamidronate, minodronate et risédronate) présentaient un mécanisme d'inhibition de la FPPS similaire à celui du zolédronate. La nature du groupement azoté porté par le BP influe cependant grandement sur l'activité inhibitrice de ces composés, les bisphosphonates hétérocycliques (risédronate, minodronate et plus particulièrement le zolédronate) étant de bien meilleurs inhibiteurs de la FPPS que les bisphosphonates présentant des groupements amines (alendronate, pamidronate). C'est pourquoi un nombre très important de bisphosphonates présentant différents types de motifs azotés, hétérocycliques ou non, ont été décrits et évalués par le passé.¹⁴⁹

Grâce à leur propriété de cibler l'os, leur utilisation dans le traitement de pathologies associées au métabolisme osseux (tels que : l'ostéoporose, la maladie de *Paget* ou l'hypercalcémie), ainsi que d'autres applications dans des activités antivirale, anti-parasitaire et anti-tumorale, les BPs ont occupé une importante partie de recherche pour le développement de différentes méthodes pour faciliter la synthèse de ces composés.

¹⁴⁸ M. B. Martin, W. Arnold, H. T. Heath III, J. A. Urbina, E. Oldfield, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999**, 263, 754.

¹⁴⁹ (a) L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Muller, R. Bachmann, M. Bisping, A. R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, R. Klein, U. Ramseier, J. Schmid, G. Schreiber, Y. Seltenmeyer, J. R. Green, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 3721. (b) S.-I. Yamagishi, R. Abe, Y. Inagaki, K. Nakamura, H. Sugawara, D. Inokuma, H. Nakamura, T. Shimizu, M. Takeuchi, A. Yoshimura, R. Bucala, H. Shimizu, T. Imaizumi, *Am. J. Pathol.*, **2004**, 165, 1865.

Plusieurs voies de synthèses des bisphosphonate sont résumées dans les paragraphes suivant :

2. Méthodes de synthèse des bisphosphonates

2.1. Préparation des bisphosphonate à partir des dérivés d'acide carboxyliques

La voie de synthèse des bisphosphonates la plus décrite, notamment utilisé industriellement, est celle connue par la méthode *Merck*. Cette dernière, consiste à faire réagir un acide carboxylique avec un mélange d'acide phosphoreux (H_3PO_3) et de trichlorure de phosphore (PCl_3) pendant plusieurs heures à $100\text{ }^\circ\text{C}$, avant d'être hydrolysée à la fin par une solution d'acide chlorhydrique formant le dérivé bisphosphonate **48** (Schéma 43).¹⁵⁰

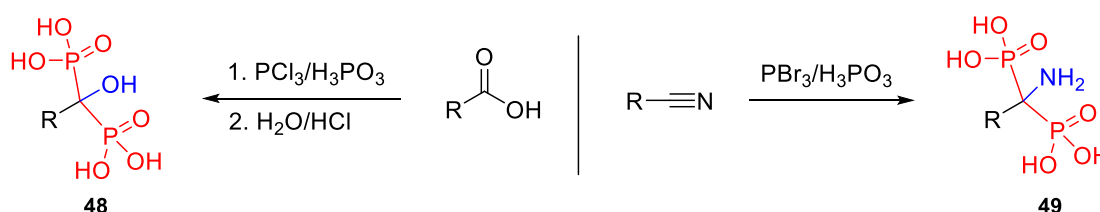


Schéma 43. Synthèse des bisphosphonate par la méthode *Merck*

Cette méthode, est étendue pour la préparation des dérivés ayant une fonction amine primaire en position α des deux groupements phosphonates **49** à partir des composés nitrilés (Schéma 43).¹⁵¹ La méthode *Merck*, bien que très utilisée, détient des inconvénients embarrassants, particulièrement, les conditions opératoires drastiques de la réaction qui infligent des dégâts sur les substrats fragiles ainsi que la difficulté d'extraire le produit final à la fin de la réaction.

Les dérivés α -cétophosphonates, obtenus à partir de trialkyl phosphite $\text{P}(\text{OR})_3$ et un dérivé de chlorure d'acide (aliphatique ou aromatique) par une réaction de *Michaelis-Arbusov*, sont également utilisés comme intermédiaires clés dans la synthèse des BPs en les réagissant avec un dialkylphosphite dans un milieu basique ou acide. L'ester bisphosphonique **50** est ensuite traité par le bromotriméthylsilane suivi d'une méthanolyse pour la déalkylation ou directement par une hydrolyse acide, ce qui conduit à l'acide bisphosphonique **51** (Schéma 44).¹⁵²

¹⁵⁰ G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Mellilo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8310.

¹⁵¹ G. Thomae, brevet DE 1002355, **1954**.

¹⁵² R. L. McConnell, H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 4450.

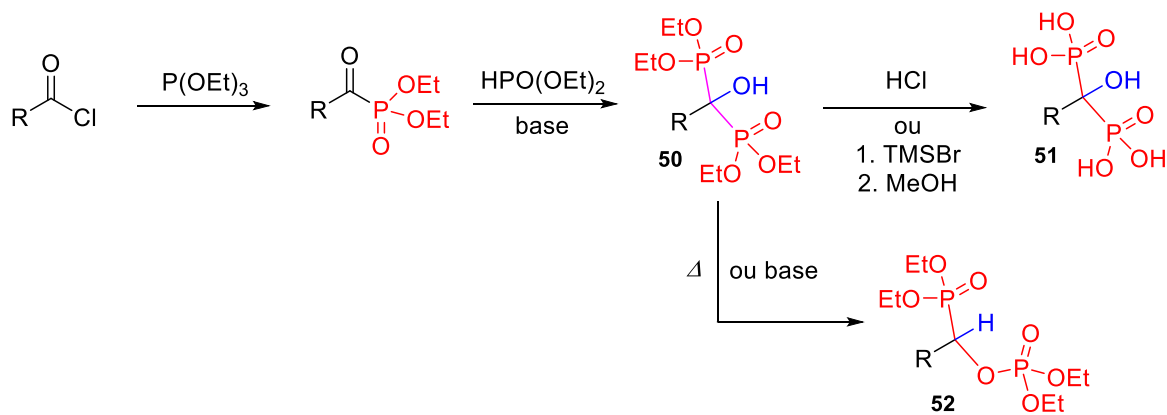


Schéma 44. Synthèse des bisphosphonates par l'intermédiaire des α -cétophosphonates

Du même, l'instabilité de l'ester bisphosphonique **50** en milieu basique ou à haute température, qui se réarrange en phosphonophosphate correspondant **52**, pose un vrai problème pour bien mener cette réaction.¹⁵³

Plus tard, ce problème a été résolu après le développement de cette réaction par l'équipe de *M. Lecouvey*. Sa méthode consiste à accéder directement à l'acide bisphosphonique **53** par l'action de tris-(triméthylsilyl)phosphite, à la place du trialkylphosphite, sur le chlorure d'acide suivie d'une étape de déprotection réalisée *in situ* (Schéma 45).¹⁵⁴

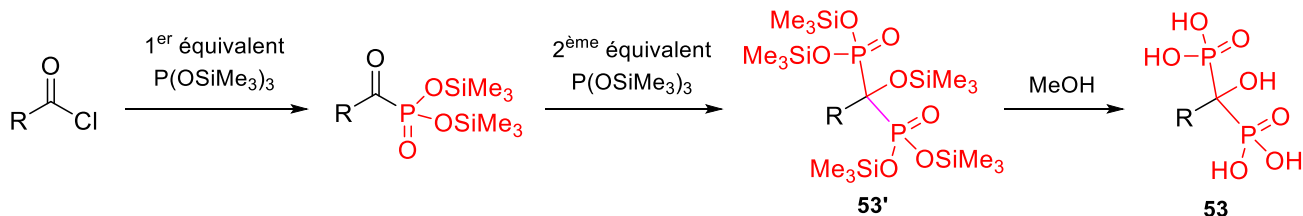


Schéma 45. La synthèse des bisphosphonate à partir de tris(triméthylsilyl)phosphite et un chlorure d'acyle

Cette méthode a le mérite de préparer des bisphosphonates avec une chaîne aliphatique ou aromatique dans des conditions douces en une seule étape.

2.2. Préparation des bisphosphonate à partir des aldéhydes

Cette méthode consiste à préparer, en premier lieu, le 1-hydroxy(alkyl/aryl)phosphonate à partir d'un aldéhyde et de di(alkyl/aryl)phosphite correspondant en présence d'une base. Le groupement hydroxyle activé par le chlorure de mésyle est facilement substitué par le deuxième équivalent de dialkylphosphite pour former le bisphosphonate cible **54** (Schéma 46).

¹⁵³ D. A. Nicholson, H. Vauhgn, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3843.

¹⁵⁴ M. Lecouvey, I. Mallard, T. Bailly, R. Burgada, Y. Leroux, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8475.

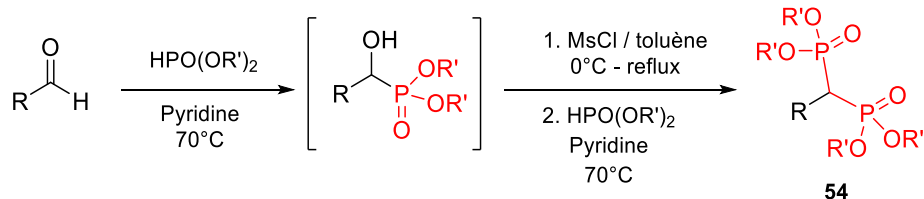


Schéma 46. Synthèse des bisphosphonates à partir d'aldéhyde

2.3. Synthèse par phosphonoalkylation

L'action d'un halogénophosphate sur un dérivé phosphonate α -lithié peut conduire à la formation du dérivé bisphosphonate **55**.¹⁵⁵ L'intermédiaire α -lithié est obtenu de la réaction entre le mono-phosphonate substitué, issu d'une réaction *Michaelis-Arbusov* entre un hétéroalcane et le triéthylphosphite, et le butyllithium suivi de l'attaque de le chlorophosphate de diéthyle (Schéma 47).

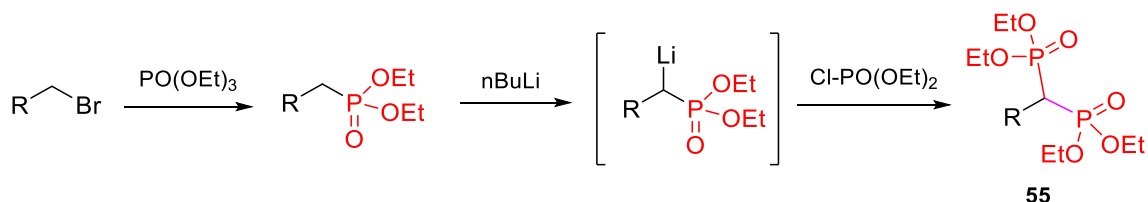


Schéma 47. Synthèse des bisphosphonates par phosphonoalkylation de mono-phosphonate α -lithié

2.4. Synthèse par l'addition du fragment bisphosphonate

L'incorporation d'un précurseur portant le motif bisphosphonate à d'autres fragments est également une méthode efficace pour la préparation des dérivés BPs. L'exemple le plus simple est l'alkylation du méthylène bisphosphonate.¹⁵⁶ Cette méthode consiste à faire réagir le méthylènebisphosphonate **56** avec un dérivé halogéné en présence d'une base. L'acide bisphosphonique **57** est souvent obtenu par l'hydrolyse de l'ester bisphosphonate correspondant en milieu acide, ou par traitement avec le bromotriméthylsilane (Schéma 48).

Une autre alternative décrit la réaction entre le méthylène bisphosphonate avec un aldéhyde aliphatique et aromatique en présence de TiCl_4 et de *N*-méthylmorpholine pour préparer le dérivé bisphosphonique **58** (Schéma 48).¹⁵⁷ Une étape additionnelle est réalisée par une source d'hydrure pour la réduction de la double liaison issue de la condensation de *Knoevenagel*.

¹⁵⁵ (a) M. P. Teulade, P. Savignac, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, 304, 283; (b) M.P. Teulade, P. Savignac, *Tetrahedron Letters*, **1987**, 28 (4), 405.

¹⁵⁶ H. R. Hays, T.J. Logan, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 3391.

¹⁵⁷ W. Lehnert, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 301.

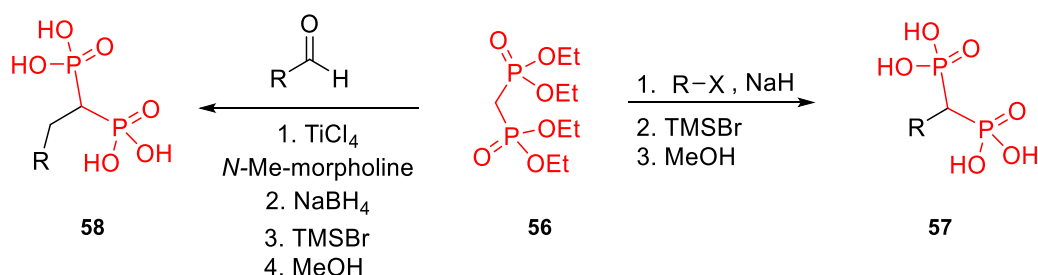


Schéma 48. Réaction d'alkylation du motif bisphosphonate

Par ailleurs, la condensation du méthylène bisphosphonate avec le formaldéhyde permet l'obtention d'un accepteur de *Michael* dit bisphosphonoéthylène **59**. L'utilisation de ce dernier est l'une des voies de synthèse classiques pour la préparation des dérivés BPs.¹⁵⁸

La double liaison activée du dérivé bisphosphonoéthylène lui confère une propriété électrophile pour subir l'attaque des différents nucléophiles : les amines, des dérivés à méthylène activé, des dérivés lithiés ou des organomagnésiens (Schéma 49).¹⁵⁹

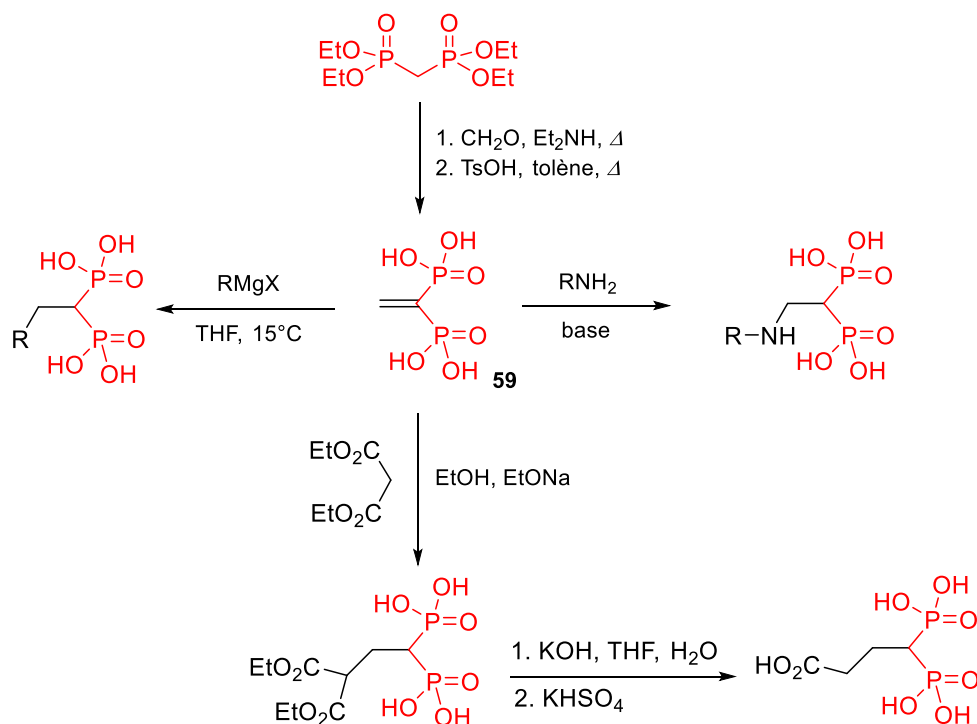


Schéma 49. Réaction d'addition Michael sur le bisphosphonoéthylène

Ces BPs substitués par une chaîne alkyl fonctionnalisée, particulièrement ceux qui portent une fonction acide ou aldéhyde, sont des excellents précurseurs pour véhiculer des drogues dans le

¹⁵⁸ S. Inoue, T. Okauchi, T. Minami, *Synthesis*, **2003**, 13, 1971.

¹⁵⁹ M. Lolli, L. Lazzarato, A. Di Stilo, R. Fruttero, A. Gasco, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 650, 77.

cadre de la thérapie ciblée, notamment le traitement de l'ostéoporose (Schéma 50),¹⁶⁰ ainsi pour la préparation des structures complexes par un couplage avec une amine ou alcool.

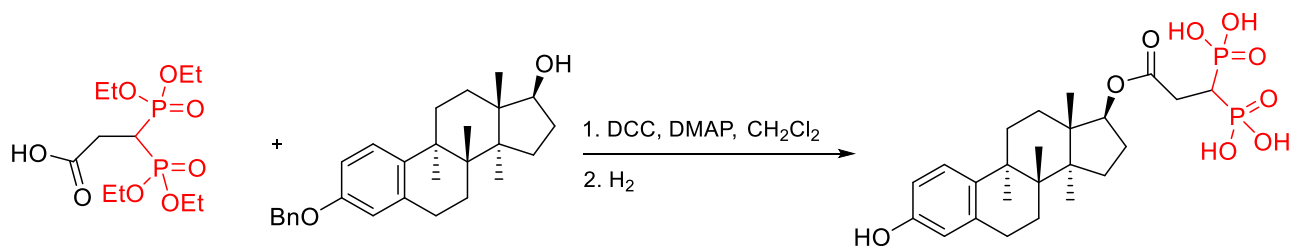


Schéma 50. Synthèse d'acide bisphosphonique couplé à l'oestradiol

En outre, les précurseurs aldéhydiques sont obtenus à partir de 2-(2-bromo-ethyl)-1,3-dioxolane. Ces analogues peuvent être préparés selon différentes voies en fonction de l'espacement souhaité entre le motif bisphosphonate et la fonction aldéhyde (Schéma 51).

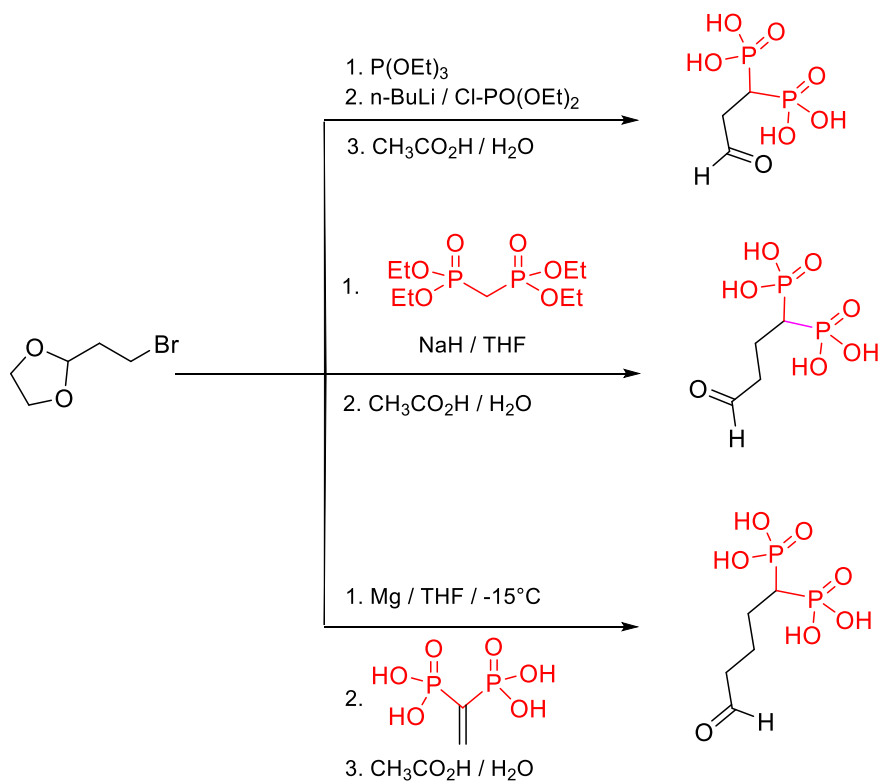


Schéma 51. Synthèse des précurseurs bisphosphoniques aldéhydiques à partir de 2-(2-bromo-ethyl)-1,3-dioxolane

À partir de ces analogues portant une fonction aldéhyde, l'équipe du *Pr. Lecouvey*¹⁶¹ a décrit une méthode pour la préparation des nouveaux précurseurs aminés **60** par l'utilisation d'une réaction d'amination réductrice en présence de NaBH_3CN (Schéma 52).

¹⁶⁰ P. Page, M. McKenzie, J. Gallagher, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 3704.

¹⁶¹ V. Chaleix, M. Lecouvey, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 703.

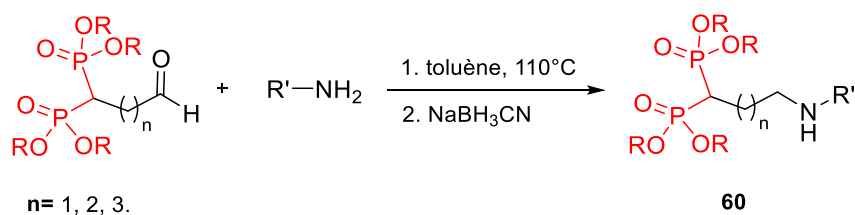


Schéma 52. Synthèse des précurseurs bisphosphoniques aminés à partir de leurs analogues aldéhydiques

Ces différents précurseurs fonctionnalisés ont permis le développement d'une grande variété de nouveaux systèmes hétérocycliques couplés au motif bisphosphonate.

Bien que, l'importante activité anticancéreuse, possédant les dérivés du Zolédronate sur différentes lignées de cellules tumorales humaines du sein,¹⁶² du poumon,¹⁶³ ou de la prostate¹⁶⁴ comme inhibiteurs de la voie du mévalonate *in-vitro* et *in-vivo*,¹⁶⁵ la synthèse des analogues à base de triazole permettra donc d'élargir cette gamme d'inhibiteurs de la voie de mévalonate, dont lequel ce bioisostère de l'imidazole est préparé régiosélectivement par « click chemistry ».^{166,167}

3. Synthèse des analogues de zolédronate

À ce jour, de nombreux BPs, analogues de zolédronate, sont synthétisés visant l'inhibition de la voie de mévalonate (Figure 23).¹⁶⁸ Bien que, cette méthode a du potentiel contre les tumeurs osseuses, l'utilisation d'inhibiteurs de l'enzyme GGPPS comme agents anticancéreux, pour les modèles de tumeurs solides¹⁶⁹ et dans des affections non malignes telles que la fibrose pulmonaire¹⁷⁰, a également suscité de l'intérêt.

¹⁶² M. C. Winter, I. Holen, R. E. Coleman, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, *34*, 453.

¹⁶³ S. Matsumoto, S. Kimura, H. Segawa, J. Kuroda, T. Yuasa, K. Sato, M. Nogawa, F. Tanaka, T. Maekawa, H. Wada, *Lung Cancer*, **2005**, *47*, 31.

¹⁶⁴ M. V. Lee, E. M. Fong, F. R. Singer, R. S. Guenette, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 2602.

¹⁶⁵ X. Dai, H. Xia, S. Zhou, Q. Tang, F. Bi, *Cancer Letters.*, **2019**, *442*, 202.

¹⁶⁶ E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1572.

¹⁶⁷ D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *71*, 30.

¹⁶⁸ (a) J. E. Fisher, G. A. Rodan, A. A. Reszka, *Endocrinology*, **2000**, *141*(12), 4793; (b) Y. Zhang, W. Zhu, Y.-L. Liu, H. Wang, K. Wang, K. Li, J. H. No, L. Ayong, A. Gulati, R. Pang, L. Freitas-Junior, C. T. Morita, E. Oldfield, *Med. Chem. Lett.*, **2013**, *4*, 423; (c) V. S. Wills, J. I. Metzger, C. Allen, M. L. Varney, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 2437; (d) X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 764.

¹⁶⁹ J. E. Reilly, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, *Cancer Biol Ther.*, **2017**, *18*, 872.

¹⁷⁰ H. L. Osborn-Heaford, S. Murthy, L. Gu, J. L. Larson-Casey, A. J. Ryan, L. Shi, M. Glogauer, J. D. Neighbors, R. Hohl, A. B. Carter, *Free Radical Biology and Medicine*, **2015**, *86*, 47.

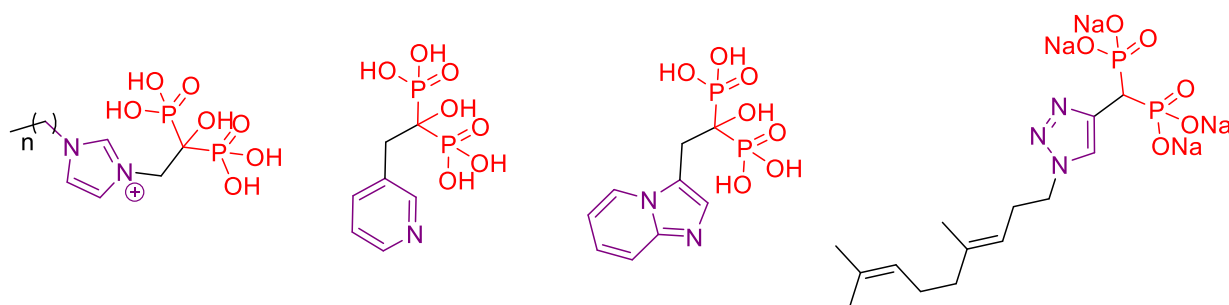


Figure 23. Différentes structures des isostères de Zolédronate

Ces composés possèdent dans leur grande majorité une chaîne latérale saturée ou insaturée mimique aux isoprénoides FPP et GGPP, pour faciliter à la fois leur pénétration à la cellule cancéreuse et l'occupation des sites actifs des enzymes FPPS et GGPPS, tout en diminuant la polarité des BPs pour augmenter leur biodisponibilité.¹⁷¹

3.1. Développement des nouveaux analogues mimiques aux FPP/GGPP

L'équipe de *Wiemer et coll.*¹⁷² a essayé de mimer le GGPP naturel avec deux isomères, géranyl et néryl-triazole bisphosphonates synthétisé par « click chemistry », dont le but est de déterminer le rôle de la chaîne latérale porté par le motif triazole, dans la structure des BPs synthétisés, sur l'activité d'inhibition du GGPPS. Effectivement, les résultats obtenus ont suggérés qu'une longue chaîne lipophile augmente la puissance du potentiel des inhibiteurs de la GGTase II (Figure 24a-c), par l'interaction de la chaîne lipophile avec le site actif de l'enzyme de la même façon que celle de GGP naturelle. Ainsi, *Zhou et coll.*¹⁷³ ont développé une méthode de synthèse régiosélective pour la préparation des deux isomères néryl et géranyl séparément. Il s'est avéré par la suite que l'isomère de néryl ($IC_{50} = 375$ nM) était environ 40 fois plus puissant que l'isomère de géranyl ($IC_{50} = 17$ μ M) comme inhibiteur de la GGPP II (Figure 24d-e).

¹⁷¹ (a) Y. Zhang, R. Cao, F. Yin, M. P. Hudock, R.-T. Guo, K. Krysiak, S. Mukherjee, Y.-G. Gao, H. Robinson, Y. Song, J. H. No, K. Bergan, A. Leon, L. Cass, A. Goddard, T.-K. Chang, F.-Y. Lin, E. Van Beek, S. Papapoulos, A. H.-J. Wang, T. Kubo, M. Ochi, D. Mukkamala, E. Oldfield, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2009**, *131*, 5153; (b) Y. Zhang, W. Zhu, Y.-L. Liu, H. Wang, K. Wang, K. Li, J. H. No, L. Ayong, A. Gulati, R. Pang, L. Freitas-Junior, C. T. Morita, E. Oldfield, *Med. Chem. Lett.*, **2013**, *4*, 423.

¹⁷² X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 764.

¹⁷³ X. Zhou, S. D. Ferree, V. S. Wills, E. J. Born, H. Tong, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *22*, 2791.

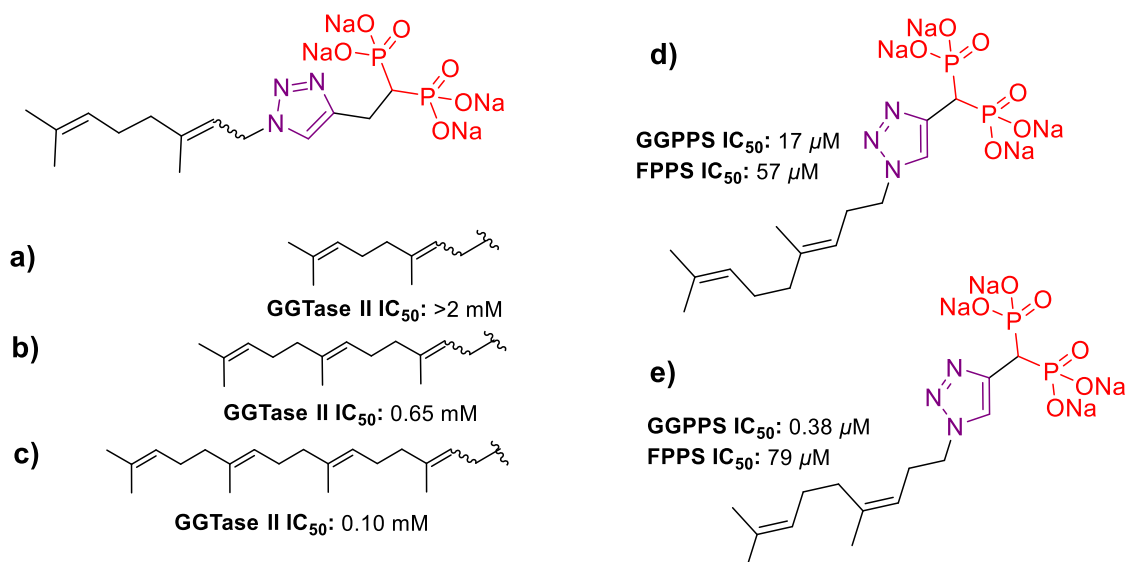


Figure 24. Effet de la régioisométrie et la longueur de la chaîne des géranyl/néryl triazole BPs

D'autre part, *Wills et coll.*¹⁷⁴ ont considéré le motif triazole du composé (a) comme un isostère, à quatre centres, de la première unité de la FPP qui espace la tête polaire de la queue hydrophobe. Partant, le triazole pourrait donc accéder à une conformation presque de la même longueur que le FPP. Celle-ci a été compensée par l'incorporation d'un méthylène entre le triazoles et queue lipophile. Le produit est obtenu sous forme d'un mélange de (homogéranyl : homonéryl) (3:1) triazole bisphosphonate a montré une efficacité d'inhibition très importante, voire plus puissante, avec une valeur d'IC₅₀ = 45 nM (Figure 25).

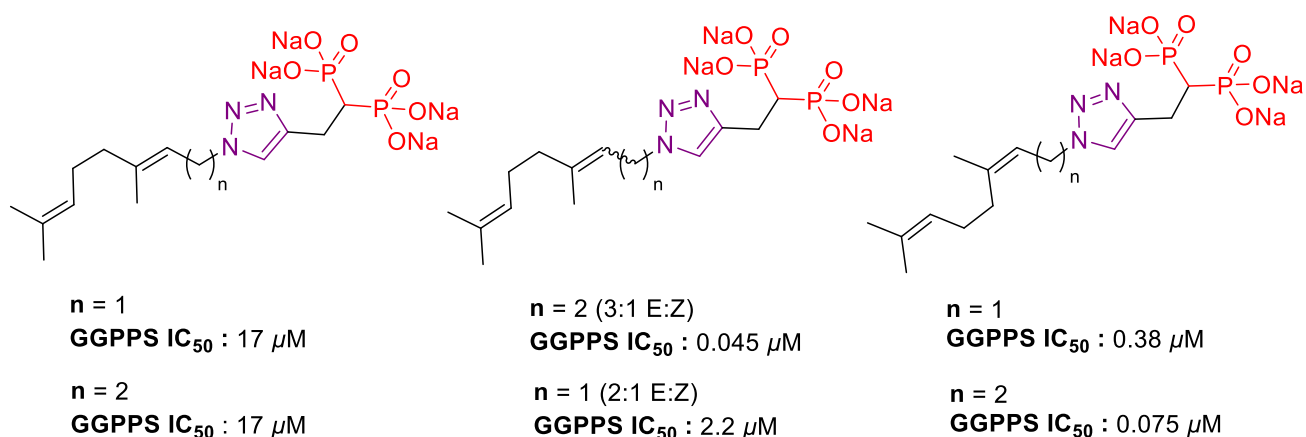


Figure 25. Relation structure-activité des homogéranyl/homonéryl triazole BPs

La même équipe a confirmée l'important rôle de la longueur de la chaîne oléfine portée par le triazole ainsi que sa stéréochimie dans l'efficacité inhibitrice de ces BPs correspondants

¹⁷⁴ V.S. Wills, C. Allen, S.A. Holstein, D.F. Wiemer, *Med Chem Lett.*, 2015, 6, 1195.

(Figure 25). En outre, la combinaison des deux isomères (homonéryl/homogéranyl) ou (bishomonéryl/bishomogéranyl) a révélé une activité d'inhibition de la GGPPS plus puissante que quand les deux isomères sont séparés, et présentaient des effets inhibiteurs synergiques sur l'enzyme cible.¹⁷⁵

3.2. Méthodes de Synthèses des bisphosphonates à base de triazoles

L'utilisation des triazoles fait l'objet d'une attention croissante dans la conception des nouveaux médicaments plus sélectifs et moins toxiques, ou d'améliorer leur profil pharmacocinétique. Ceci revient à leurs caractéristiques structurales, polarité, rigidité et surtout la stabilité dans les conditions hydrolytiques, réductrices et oxydatives. De plus, les triazoles sont facilement accessibles par la mise au point de réactions hautement régiosélectives basées sur la cycloaddition 1,3-dipolaire de *Huisgen* entre azides et alkynes catalysée par les métaux (Cuivre ou Ruthénium).

L'équipe d'*Y. Zhao et coll.*¹⁷⁶ ont décrit une approche pour synthétiser des 1,2,3-triazole-4-bisphosphonates **61** à partir d'une amine par une réaction Michael sur un vinylidène bisphosphonate, suivi par une cycloaddition 1,3-dipolaire entre le groupement alcyne porté par l'amine du groupement propargylamine et l'azide catalysé par le sulfate de cuivre pentahydraté et l'acide ascorbique sous irradiations ultrasonique (Schéma 53). Cette méthode a permis donc l'élaboration des analogues ayant les deux motifs, bisphosphonate et triazoles, dans le même squelette via une réaction click.

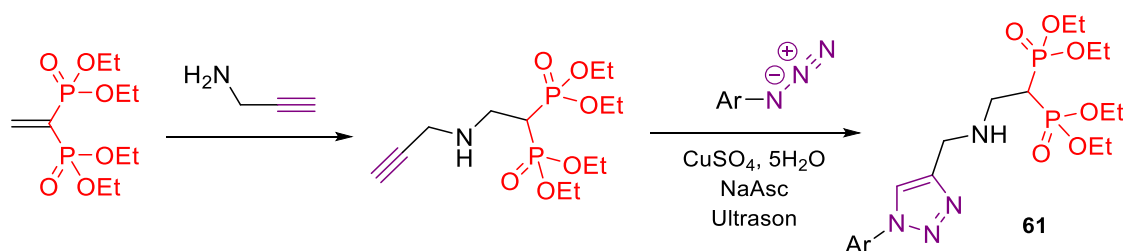


Schéma 53. Synthèse des dérivés 1,2,3-triazole-4-amino-bisphosphonates

La même équipe a développée un procédé de synthèse pour construire des nouveaux 1,2,3-triazole contenant le motif bisphosphonates **62** en trois étapes avec une analogie structurale très proche des dérivés *Zolédronate*.¹⁷⁷ l'incorporation simultanée et sélective de deux groupes fonctionnels, le 1,2,3-triazole et le 1-hydroxy-1,1-bisphosphonates géminé, dans une molécule a été parfaitement contrôlé par la réaction de cycloaddition catalysé par le cuivre sous

¹⁷⁵ V. S. Wills, J. I. Metzger, C. Allen, M. L. Varney, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25, 2437.

¹⁷⁶ S. Liu, W. Bi, X. Li, X. Chen, L. Qu, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2015**, 190, 1735.

¹⁷⁷ M. Lv, M. Wang, K. Lu, L. Peng, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2018**, 193, 206.

irradiation ultrasonique. Une fois l'ester correspondant est préparé dans la première étape à partir d'un azidoester et un alcyne *via* une réaction click, il est directement hydrolysé par une base forte LiOH avant de l'introduire dans une réaction de phosphorylation en présence de trois équivalents de l'acide ortho-phosphorique et trois équivalents de tri-chlorophosphine (Schéma 54).

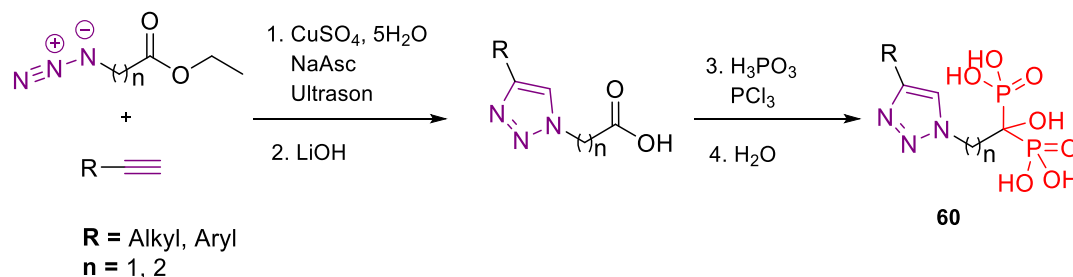


Schéma 54. Synthèse des dérivés triazole-1-bisphosphonates

De nombreuses études ont montré que les bisphosphonates azotés hétérocycliques étaient de puissants inhibiteurs de la FPPS aux propriétés anticancéreuses reconnues. C'est pourquoi, dans le cadre de cette étude, nous souhaitons optimiser l'efficacité thérapeutique de ces composés sur les tumeurs non-osseuses en étudiant de nouveaux bisphosphonates lipophiles présentant un motif 1,2,3-triazole, considéré comme un bioisostère du motif imidazole porté par le zolédronate. Ces triazoles peuvent également être facilement synthétisés par des réactions de « click chemistry », donnant un accès rapide à une vaste gamme de composés diversement substitués.¹⁷⁸

4. Bref rappel sur la régiosélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire de type « click chemistry »

4.1. Généralités

Huisgen a été le premier à étudier en profondeur la synthèse de 1,2,3-triazoles dans les années 1960, donnant naissance à la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire qui implique un alcyne et un azoture pour donner le mélange d'isomères 1,4- et 1,5-triazole disubstitués (Schéma 55).

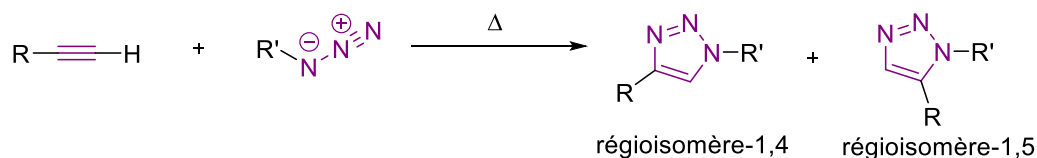


Schéma 55. Réaction de cycloaddition de Huisgen

¹⁷⁸ (a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057. (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596. (c) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.

Afin de contrôler la régiosélectivité de cette réaction, plusieurs méthodologies impliquant des métaux de transition ont été développées. À l'issue de nombreuses recherches, la réaction de cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le cuivre (I) (abrégée en CuAAC), développée simultanément par Sharpless^{177b} et Meldal,^{177a} a permis la formation régiosélective du régioisomère 1,4-triazole disubstitué, tandis que la cycloaddition catalysée au ruthénium (abrégée en RuAAC) donnait le régioisomère 1,5 (schéma 56).^{177c}

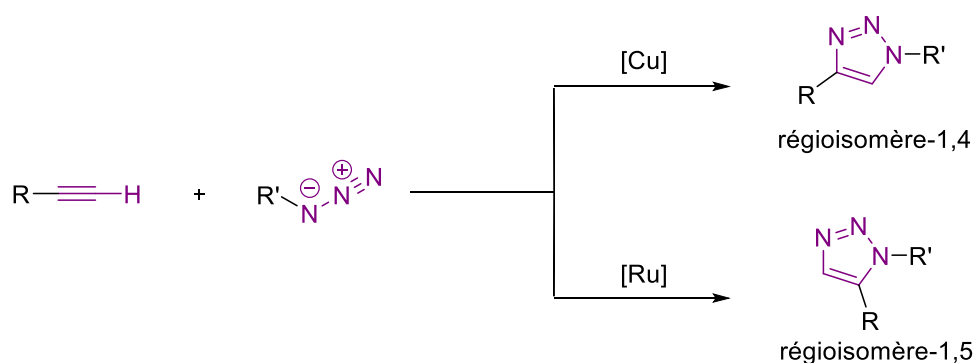


Schéma 56. La régiosélectivité de la réaction cycloaddition Alcyne-Azide catalysée par des sels de métaux

Désormais, plusieurs méthodologies ont été étudiées pour contrôler la régiosélectivité et améliorer les conditions de réaction permettant la formation de 1,2,3-triazoles. Ainsi, le concept de « click chemistry » est défini par Sharpless¹⁷⁹ étant la réaction réalisable dans des conditions simples, compatible avec une très large gamme de fonctions chimiques, chimiosélective, un bon rendement de produit désiré, à peu, ou en absence de produits secondaires nocifs et facilement isolables (Figure 26).

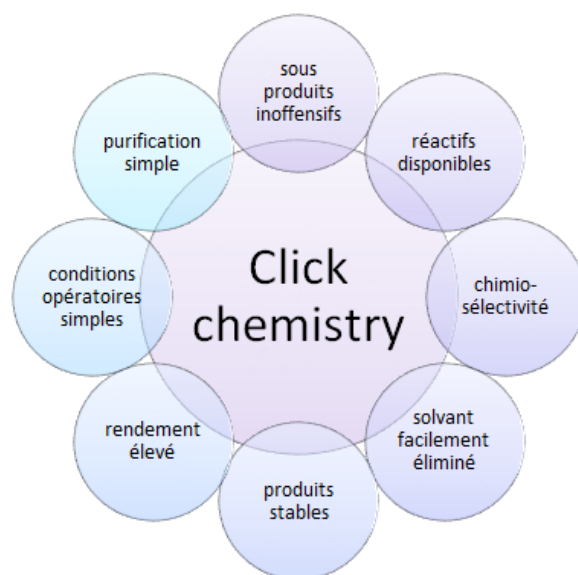


Figure 26. Concept général de la « click chemistry » selon Sharpless

¹⁷⁹ H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.

4.2. Mécanisme réactionnel

4.2.1. La cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le cuivre CuAAC

L'équipe de *Sharpless* était la première à proposer le mécanisme réactionnel de la cycloaddition 1,3-dipolaire alcyne-azoture catalysée par le cuivre (I) (CuAAC) (Schéma 57).¹⁸⁰

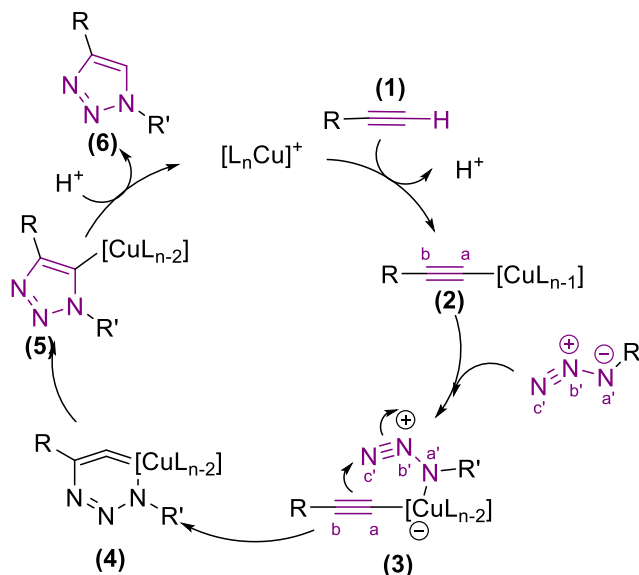


Schéma 57. Mécanisme de la CuAAC proposé par Sharpless

L'alcyne (1) forme un complexe π avec le cuivre puis la formation de l'acétylène de cuivre (2) par une addition oxydante après une déprotonation d'alcyne. L'atome de cuivre active la fonction azoture, par l'action de l'atome d'azote nucléophile sur le cuivre, avant de former l'intermédiaire (3) par la substitution d'un ligand. Il est envisagé qu'un ou deux ligands pourront être décoordinés afin de laisser des sites de coordination libres pour l'azoture et l'alcyne. La présence des deux réactifs face à face sur le cuivre facilite l'attaque du carbone (b) de l'acétylène sur l'azote (c') de l'azoture pour donner un système organométallique cyclique à 6 chaînons (4), qui conduit par contraction au dérivé cuivre-triazole (5). Enfin, la protonation de ce dernier permet d'isoler le composé triazolé 1,4-disubstitué (6) souhaité et la régénération du catalyseur de cuivre.

Plus tard, ce mécanisme a été révisé par l'équipe de *Fokin et coll.*¹⁸¹ par la mise en évidence d'un intermédiaire de cuivre bi-nucléaire. La formation du complexe d'acétylène de cuivre, suivie du recrutement d'un second atome de cuivre qui forme une liaison π avec l'alcyne, menant au complexe catalytiquement actif (5) (Schéma 58), représente la différence clé entre

¹⁸⁰ F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210.

¹⁸¹ B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science*, **2013**, *340*, 457.

ce cycle catalytique et celui décrit précédemment par *Sharpless*. Ceci explique non seulement la stéréochimie et l'amélioration de la cinétique mais prouve l'incompatibilité des alcynes disubstitués à participer à la CuAAC.

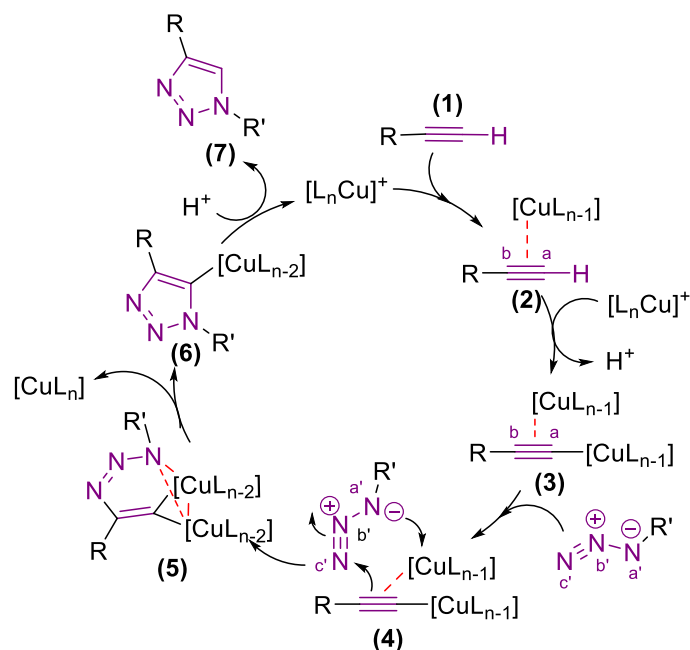


Schéma 58. Mécanisme de la CuAAC proposé par Fokin

4.2.2. La cycloaddition alcyne-azoture catalysée par le ruthénium RuAAC

Parmi les catalyseurs les plus fréquemment utilisés pour les réactions « click chemistry » sont des catalyseurs à base de ruthénium, la réaction étant alors abrégée en RuAAC. Les catalyseurs au ruthénium les plus rapportés sont les complexes à base de chlorure de pentaméthylcyclopentadiényl ruthénium ($[\text{Cp}^*\text{RuCl}]$), ainsi, le groupe de *Fokin* a également observé que l'encombrement stérique provoqué par le ligand Cp^* est préjudiciable à la réaction.¹⁸² Ces complexes ont catalysé la réaction régiosélective de RuAAC des alcynes terminaux en formant, contrairement aux catalyseurs CuAAC, des triazoles 1,5-disubstitués, de même, ils sont compatibles avec les réactions des alcynes internes fournissant des triazoles 1,4,5-trisubstitués.¹⁸³

Selon le mécanisme proposé par *Lamberti et coll*¹⁸⁴ (Schéma 59), l'espèce active est le complexe neutre (Cp^*RuCl), produit par le déplacement de ligands (PPh_3) des complexes de ruthénium à 18 électrons, qui permet l'obtention d'un intermédiaire à six centres issu d'un couplage oxydant de l'azide et l'alcyne. L'élimination réductrice ultérieure libère le produit

¹⁸² J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 11101.

¹⁸³ L. K. Rasmussen, B.C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5337.

¹⁸⁴ M. Lamberti, G. C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2012**, *31*, 756.

triazole aromatique. La régiosélectivité de cette approche est expliquée par la présence de pentaméthylcyclopentadiène dans le complexe ruthénium qui contrôle l'orientation du couplage oxydant.¹⁸⁵

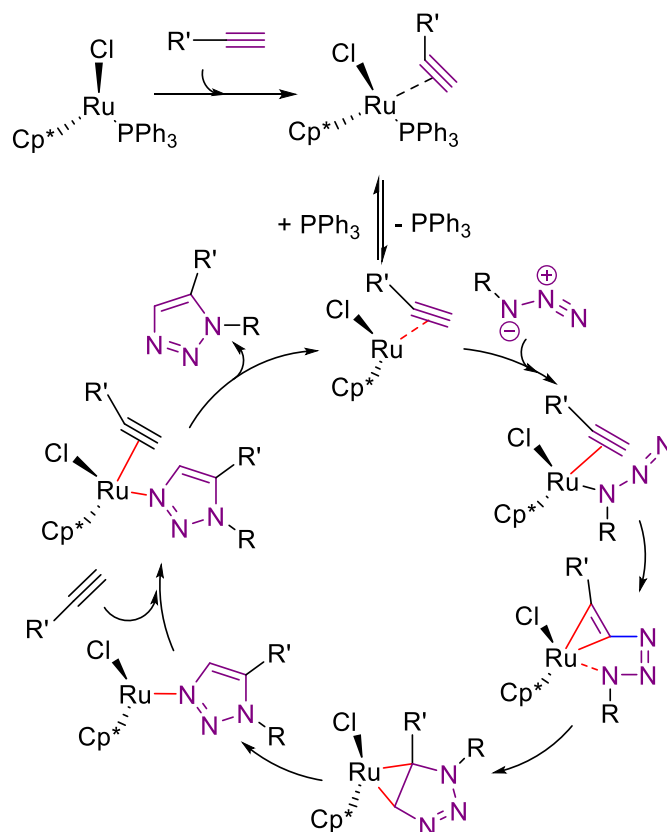


Schéma 59. Mécanisme de la réaction RuAAC pour la formation des triazoles 1,5-disubstitués catalysé par le complexe Ruthénium proposé par Sharpless et Fokin¹⁸⁶

Bien que prometteur, le potentiel anticancéreux des bisphosphonates azotés sur des tumeurs non-osseuses est limité par la biodisponibilité défavorable de ces composés (forte affinité pour les os et faible durée de vie plasmatique) et par leur grande hydrophilie. Alors que la quantité de bisphosphonates atteignant les tumeurs après injection dans l'organisme est infime, il est nécessaire de concevoir des composés présentant, d'une part, une plus grande puissance d'inhibition de la FPPS, et d'autre part, une lipophilie accrue afin d'optimiser leur pénétration passive à travers la membrane des cellules cancéreuses. C'est dans ce cadre que nous souhaitons mener une étude de relation structure-activité afin d'optimiser le potentiel anticancéreux du zolédronate, l'un des inhibiteurs de la FPPS le plus puissant connu à ce jour. Alors que de nombreux bisphosphonates présentant des motifs hétérocycliques variés aient été décrits, notre choix s'est porté ici sur l'étude d'analogues du zolédronate présentant un motif

¹⁸⁵ L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.

¹⁸⁶ V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2002**, *41*, 2596.

1,2,3-triazole (Schéma 60). L'utilisation de cette entité hétérocyclique azotée fait l'objet d'une attention croissante en chimie médicinale, notamment en raison de sa grande stabilité dans les conditions physiologiques et de sa capacité à mimer différents motifs chimiques (amides, esters, hétérocycles azotés tels que les imidazoles).¹⁸⁷ Il est également important de souligner la facilité avec laquelle les triazoles peuvent être obtenus grâce à des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires alcyne-azoture catalysées par des sels de métaux (réactions de « click chemistry »).¹²⁴ De plus, ces réactions permettent l'introduction hautement régiosélective d'une large variété de substituants sur les positions 4 ou 5 du motif triazole.

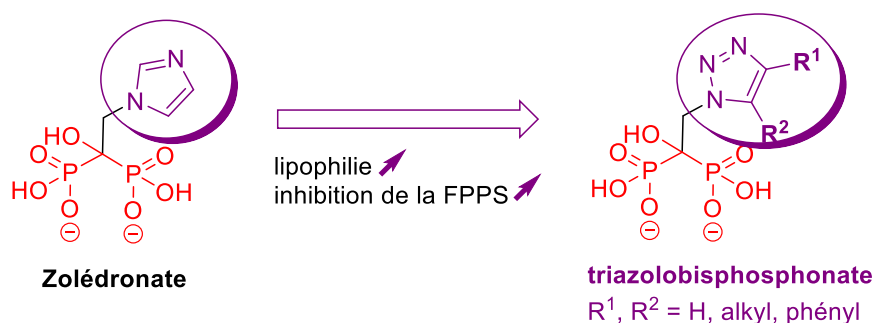


Schéma 60. Structure des triazolobisphosphonates analogues du zoledronate étudiés dans le cadre de ce chapitre

L'introduction de chaînes alkyles de différentes longueurs conférera ainsi à nos analogues de zoledronate une plus grande lipophilie et pourrait permettre d'établir de nouvelles interactions entre nos bisphosphonates et les poches hydrophobes de l'enzyme accueillant les motifs isoprénoïdes de ses substrats naturels.

5. Résultats et discussions

Dans ce chapitre, différents paramètres structuraux tels que la distance séparant le motif triazole du motif bisphosphonate ($n = 1, 2$ ou 3), la nature (groupement alkyl ou phényl) et la position du substituant porté par le triazole seront considérés dans le cadre de cette étude de relation structure-activité.

Mon travail ici consiste à enrichir la chimiothèque d'analogues disponibles au laboratoire et à l'obtention de 8 nouveaux composés d'intérêt. Indépendamment à ce travail, une étude similaire a été très récemment publiée par le groupe d'*Y. Zhao*.¹⁷⁷ Dans ce cadre, la préparation de quelques analogues du zoledronate présentant des motifs triazoles diversement substitués en position 4 a été décrite. L'activité biologique de ces composés n'a toutefois pas été évaluée.

¹⁸⁷ (a) M. Rivara, M.K. Patel, L. Amori, V. Zuliani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6401; (b) D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *71*, 30. (c) E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1572.

5.1. Stratégie de synthèse

Les analogues de bisphosphonates **47** étudiés dans ce chapitre ont été synthétisés selon une procédure en 6 étapes précédemment mise au point au laboratoire (Schéma 61). Cette stratégie repose sur deux étapes clés : la formation des triazoles **43**, **44** et **45** grâce à des réactions de « click chemistry » entre les alcynes commerciaux **42** et les azotures **41**, et la formation des bisphosphonates **47** à partir des chlorures d'acide **46** en présence d'un excès de $P(\text{OSiMe}_3)_3$ selon une méthode développée au laboratoire par l'équipe de *M. Lecouvey*.¹⁸⁸ Cette stratégie hautement modulable a ici permis la préparation rapide d'une vingtaine d'analogues de structures variées avec de très bons rendements et dans des quantités suffisantes pour permettre leur caractérisation et leur évaluation *in-vitro*.

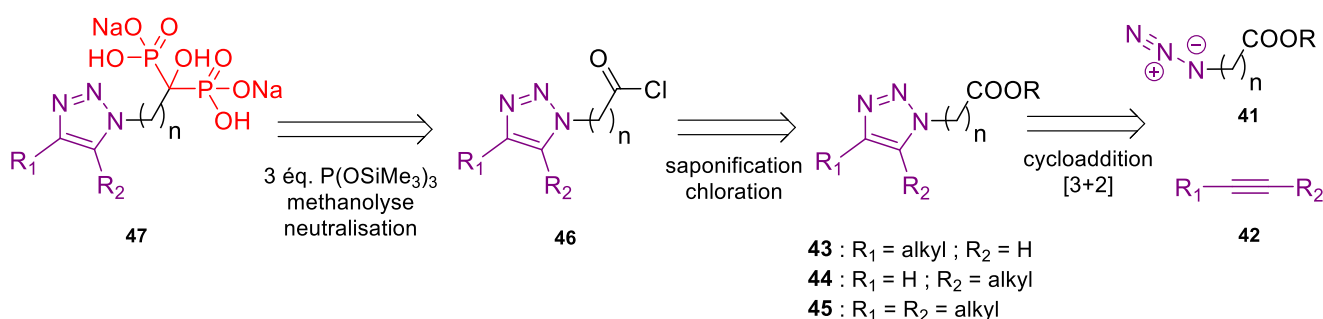


Schéma 61. Stratégie pour la synthèse des triazolobisphosphonates **47**

5.2. Synthèse des azotures **41**

Afin d'évaluer l'effet de la distance séparant le noyau triazole et le motif bisphosphonate sur l'activité biologique de nos composés, il a tout d'abord été nécessaire de synthétiser les azotures **41a** et **41b** présentant différentes longueurs de chaînes carbonées (Schéma 62). Le composé **41a** a été obtenu avec un rendement de 79% par une réaction de substitution nucléophile entre le chloroacétate de méthyle **41a'** et l'azoture de sodium dans le DMF à température ambiante.¹⁸⁹

¹⁸⁸ M. Lecouvey, I. Mallard, T. Bailly, R. Burgada, Y. Leroux, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8475.

¹⁸⁹ H. G. Bonacorso, F. M. Libero, G. M. Dal Forno, E. P. Pittaluga, D. F. Back, M. Hörner, M. A. P. Martins, N. Zanatta, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 4568.

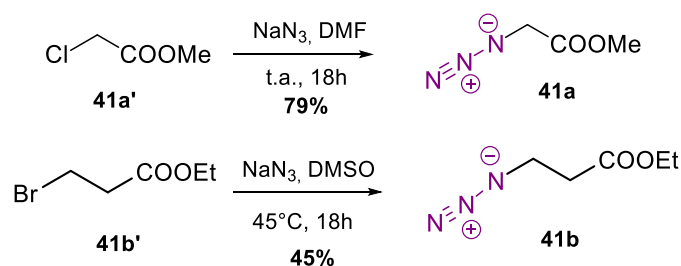


Schéma 62. Synthèse des azotures 41a-b

Le composé **41b** a, quant à lui, été préparé avec un rendement de 45% après purification par chromatographie sur gel de silice, selon une procédure précédemment décrite dans la littérature.¹⁹⁰

5.3. Synthèse des triazoles 43, 44 et 45

Les triazoles **43** et **44** ont ensuite été synthétisés grâce à des réactions de « chimie click » entre les azotures **41a-b** et des alcynes « vrais » commerciaux **42**. La régiosélectivité de ces réactions dépend du type de catalyseur utilisé : la réaction de cycloaddition [3+2] menée en présence de CuSO_4 et d'ascorbate de sodium a conduit exclusivement aux triazoles **43a-d** 1,4-disubstitués avec d'excellents rendements (Schéma 63).^{177a-b}

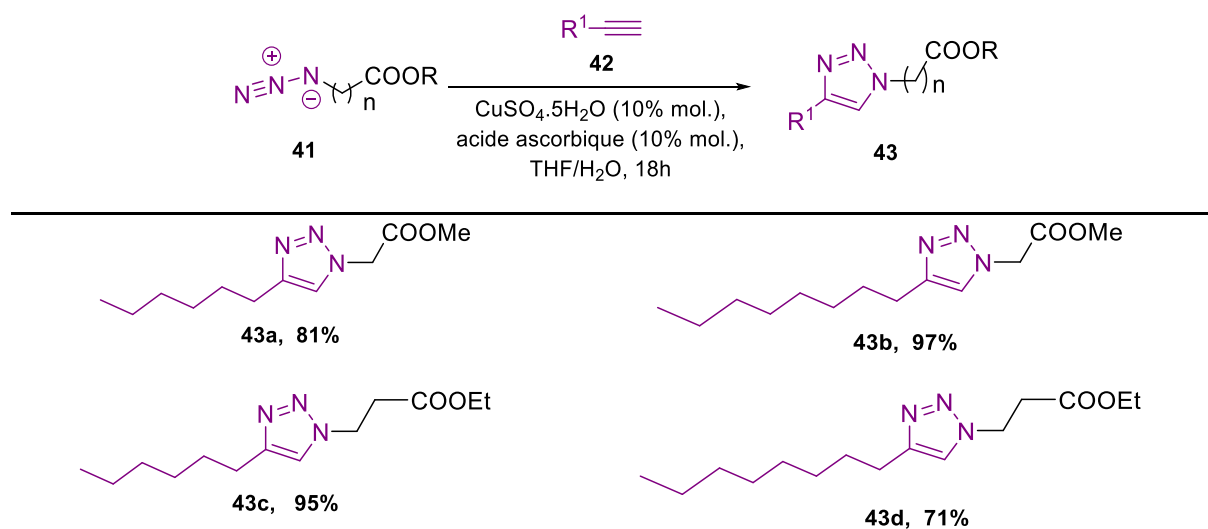


Schéma 63. Synthèse des triazoles 1,4-disubstitués 43

L'utilisation de catalyseurs au ruthénium tel que $\text{Cp}^*\text{RuCl}(\text{PPh}_3)$ (5% mol.) dans le dioxane à 65°C nous a, quant à elle, permis d'obtenir les triazoles **44a-c** 1,5-disubstitués avec de très bons rendements compris entre 73 et 79% après purification par chromatographie sur gel de silice (Schéma 64).^{174c}

¹⁹⁰ R. N. Murugan, J.-E. Park, D. Lim, M. Ahn, C. Cheong, T. Kwon, K.-Y. Nam, S. H. Choi, B. Y. Kim, D.-Y. Yoon, M. B. Yaffe, D.-Y. Yu, K. S. Lee, J. K. Bang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 2623.

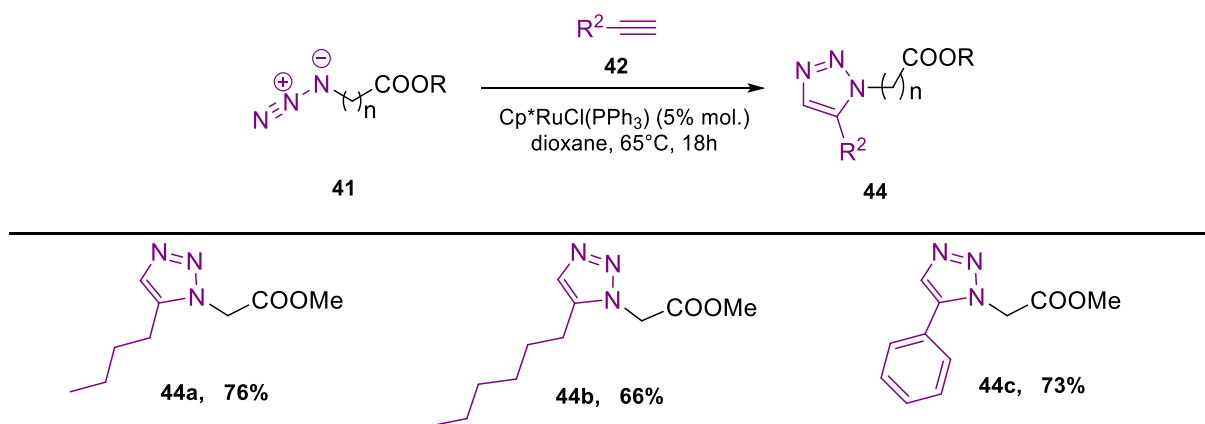


Schéma 64. Synthèse des triazoles 1,5 disubstitués **44**

La formation des triazoles **43** et **44** a tout d'abord été confirmée par RMN ^1H avec la disparition du proton de l'alcyne de départ et l'apparition d'un singulet d'intégration 1H à [7.35-7.70] ppm. La régiosélectivité de ces réactions a également été confirmée par RMN ^{13}C (Figure 27). Une différence de déplacement chimique d'environ 26 ppm entre les carbones C_4 ($\delta = 148$ ppm) et C_5 ($\delta = 122$ ppm) est observée dans le cas des triazoles 1,4 tandis que les régioisomères 1,5-disubstitués présentent une différence de déplacement chimique négative (environ -6 ppm) entre les carbones C_4 ($\delta = 132$ ppm) et C_5 ($\delta = 138$ ppm).¹⁹¹

¹⁹¹ X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8756.

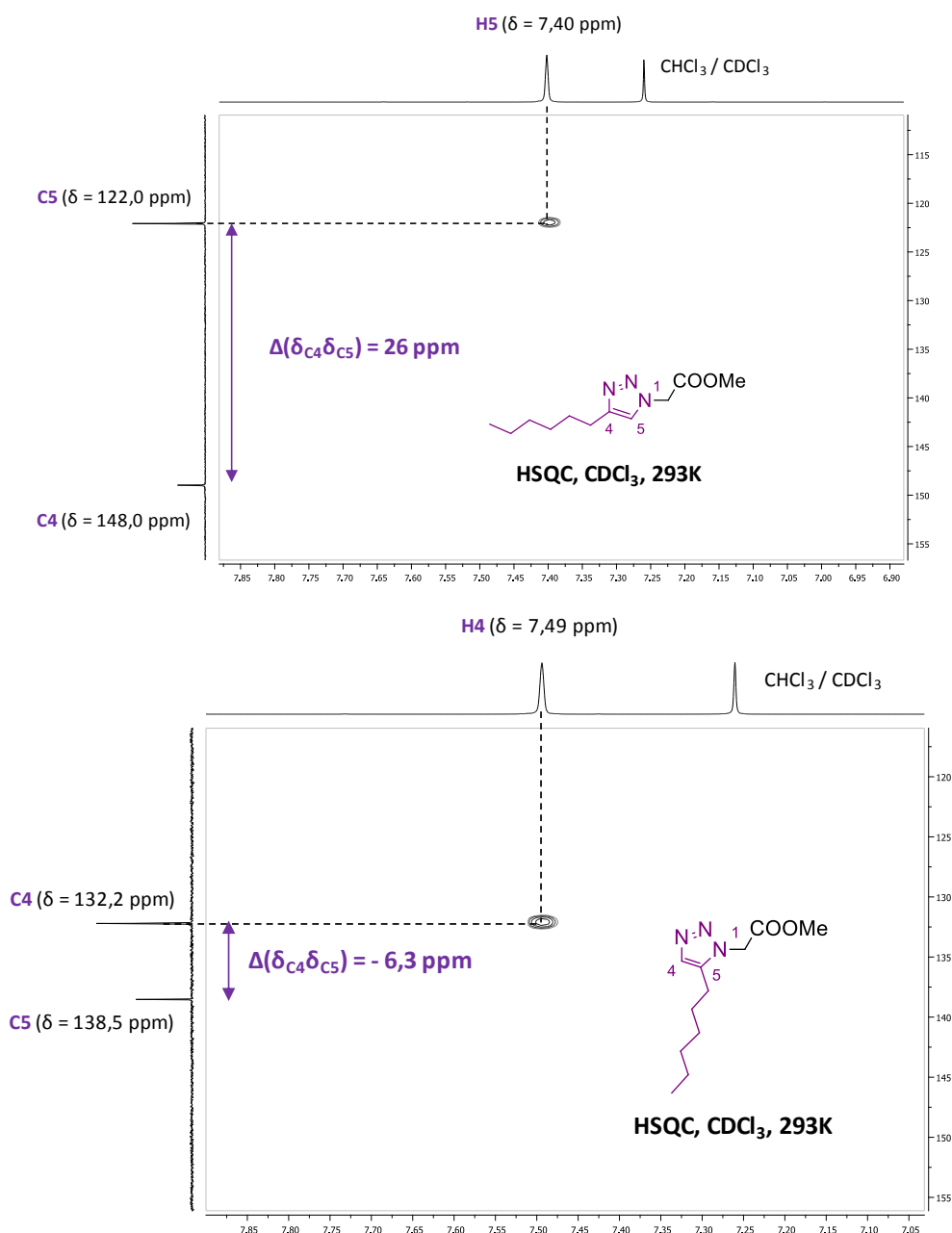


Figure 27. Agrandissement des spectres HSQC des triazoles **43** et **44**

Une réaction de cycloaddition [3+2] entre le 5-décyne **42'** et l'azoture **41a'** a conduit à la formation du triazole **45** (Schéma 65) avec un rendement modeste de 25% malgré les conditions drastiques utilisées (110°C – absence de solvant). Il est important de noter que l'utilisation de Cp*RuCl(PPh₃), connu pour catalyser la formation de triazoles trisubstitués à partir d'azotures et d'alcynes internes, ne nous a pas permis d'améliorer ce rendement.¹⁹² La formation de ce triazole 1,4,5-trisubstitué a été confirmée par RMN ¹³C avec l'apparition de deux signaux caractéristiques à 134 et 145 ppm.

¹⁹² M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8680.

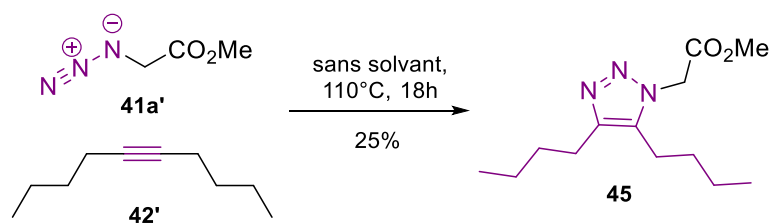


Schéma 65. Synthèse du triazole 1,4,5-trisubstitué 45

5.4. Synthèse des acides carboxyliques 46'a-h

Les acides carboxyliques **46'a-h** ont été préparés avec d'excellents rendements par saponification des esters **43**, **44** et **45** en présence d'un excès de soude sous reflux suivie d'une neutralisation par HCl 1N (Schéma 66). Ces composés ont été obtenus avec une pureté suffisante pour pouvoir être engagés dans l'étape suivante sans purification préalable.

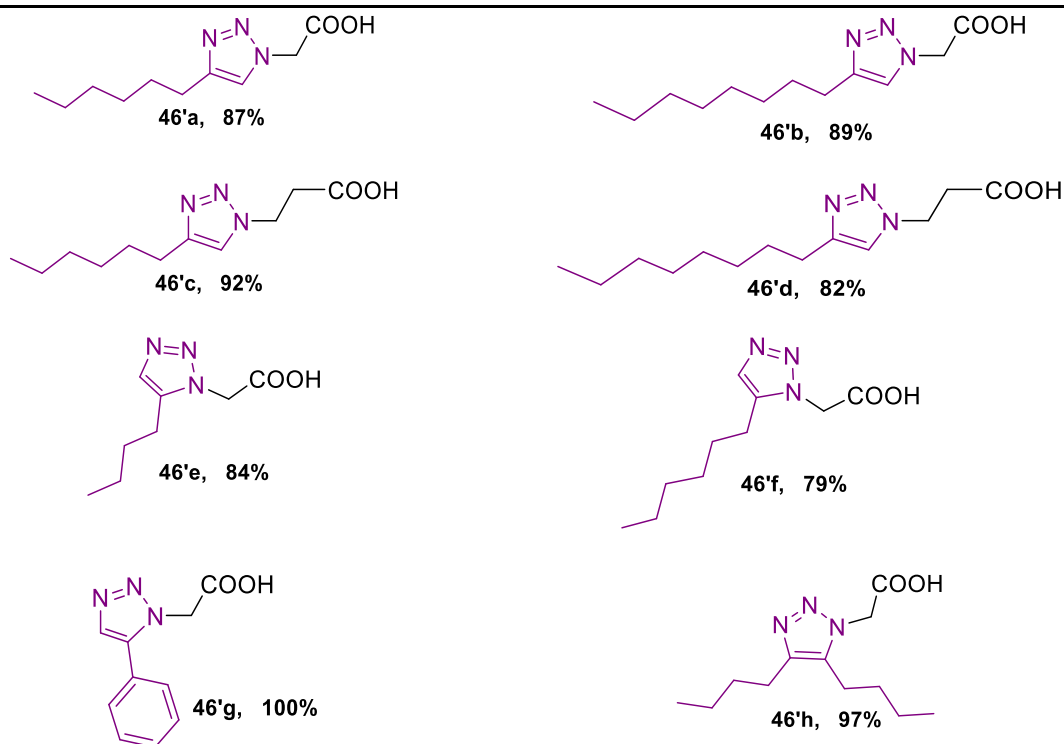
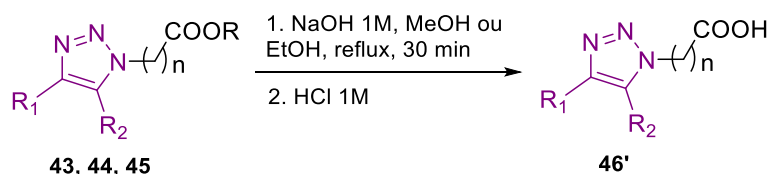


Schéma 66. Synthèse des acides carboxyliques 46'

5.5. Synthèse des bisphosphonates 47a-h

Les bisphosphonates **47a-h** ont été synthétisés selon la méthode développée par le Pr. *M. Lecouvey*¹⁸² et son équipe à partir des acides carboxyliques **46'a-h** (Schéma 67). Cette

approche permet d'accéder au motif 1-hydroxyméthylène-bisphosphonate dans des conditions très douces, contrairement à la méthode décrite par *Kieczkowski*,¹⁹³ largement reprise dans la littérature mais nécessitant des conditions drastiques (PCl₃, H₃PO₃, MeSO₃H, chauffage) pouvant conduire à la dégradation des substrats les plus sensibles.

Les acides carboxyliques **46'** ont tout d'abord été convertis en chlorures d'acide **46** en présence de chlorure d'oxalyle dans le dichlorométhane à 0°C. L'addition de 3 équivalents de tris(triméthylsilyl)phosphite (P(OSiMe₃)₃) sur le chlorure d'acide **46** conduit alors à la formation de l'intermédiaire 1-triméthylsilyloxy-1,1-bisphosphonate de tétrakis(triméthylsilyle) **47'** qui est ensuite méthanolysé afin d'obtenir l'acide 1-hydroxy-1,1-bisphosphonique correspondant. Les bisphosphonates **47a-h** ont ainsi été isolés avec des rendements compris entre 30% et 55% après neutralisation par 2 équivalents de soude.

¹⁹³ G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Melillo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310.

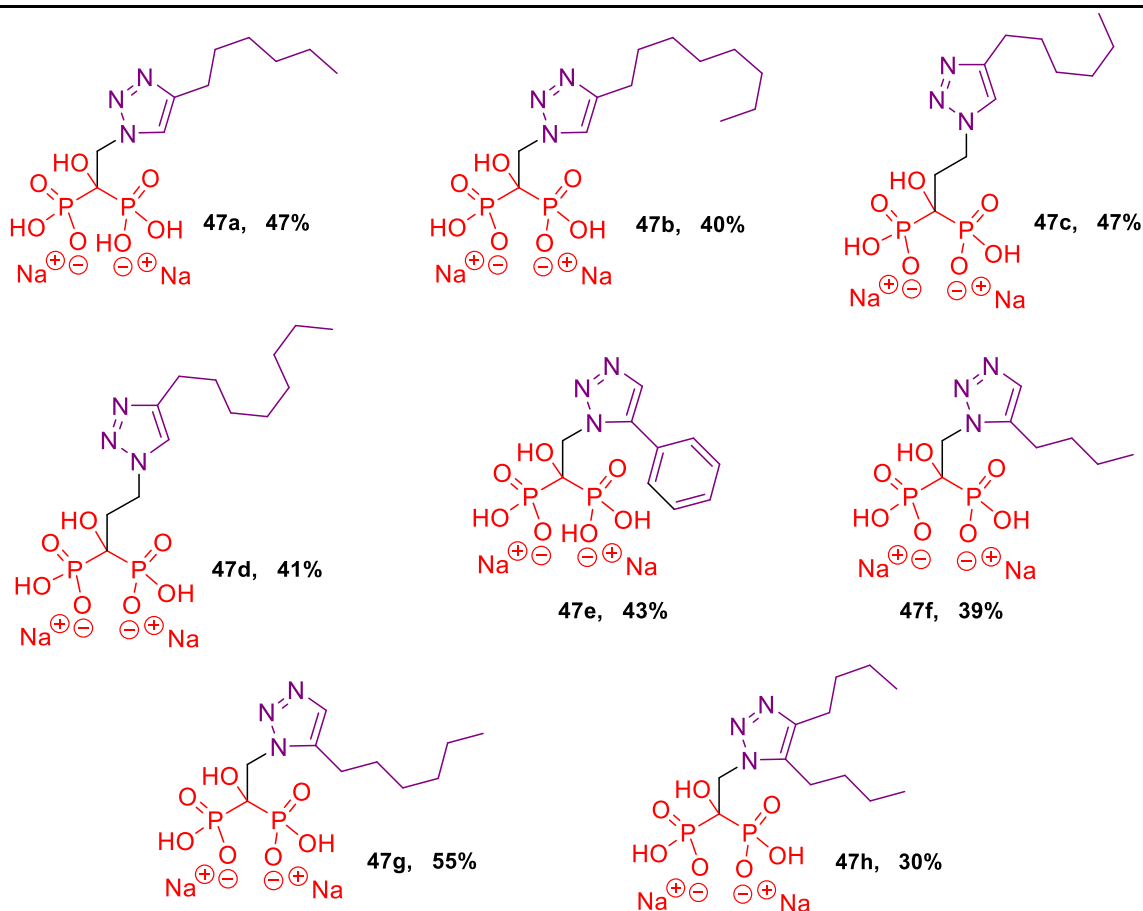
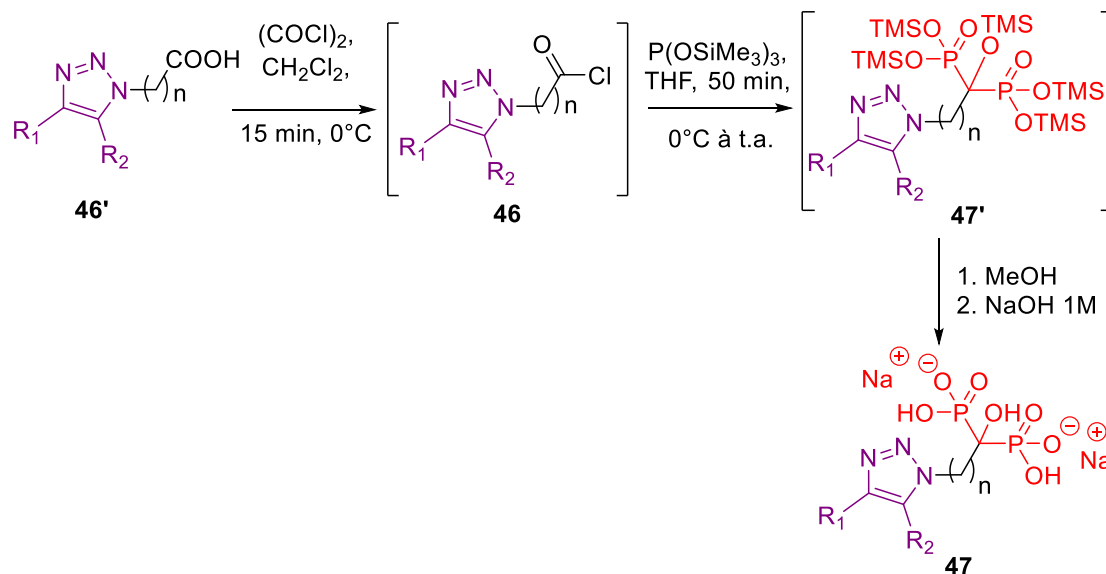


Schéma 67. Synthèse des bisphosphonates **47a-h**

Le mécanisme de formation des composés **47** est décrit dans le schéma 68. L'addition du premier équivalent de tris-(triméthylsilyl)phosphite sur le chlorure d'acide **46** mène à l'intermédiaire α -cétophosphonate **A** selon une réaction de *Michaelis-Arbuzov*. Ce dernier subit immédiatement l'attaque du deuxième équivalent de tris(triméthylsilyl)phosphite formant l'intermédiaire **B** totalement protégé. Les dérivés d'acides bisphosphonique correspondants **47a-h** sont obtenus après méthanolyse et neutralisation de l'intermédiaire **47'**.

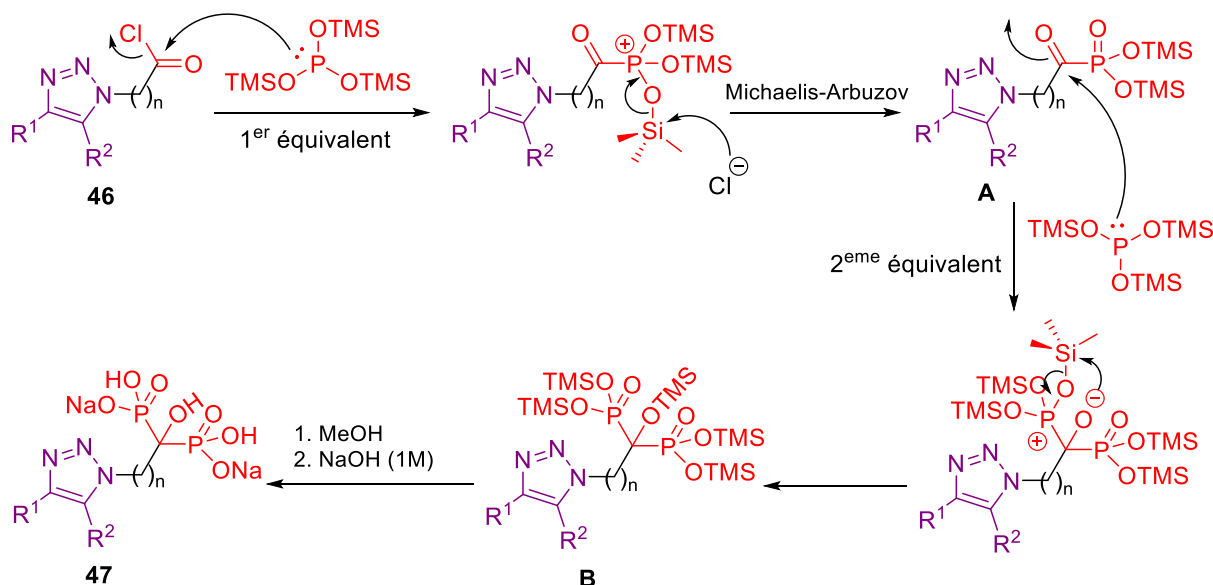


Schéma 68. Mécanisme de formation des bisphosphonates 47a-h

La formation des composés 45a-h a tout d'abord été justifiée par spectroscopie RMN ^{31}P avec l'observation d'un triplet à [14-17] ppm avec une constante de couplage $^3J_{\text{P-H}} = 10\text{-}13\text{ Hz}$ caractéristique du motif bisphosphonate (Figure 28). On note également l'apparition en RMN ^{13}C d'un triplet à 72–74 ppm ($^1J_{\text{C-P}} = 133\text{-}135\text{ Hz}$) correspondant à l'atome de carbone central du motif 1-hydroxybisphosphonate. L'analyse par spectrométrie de masse à haute résolution de ces composés confirme également leurs formules brutes.

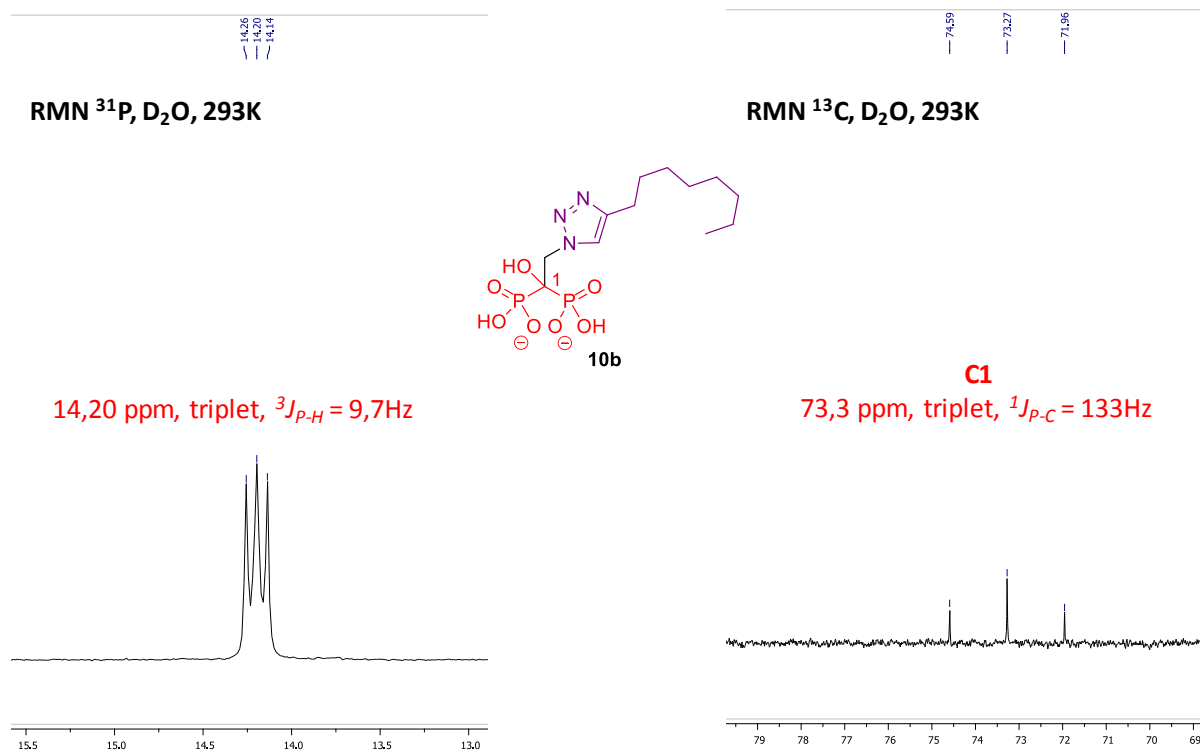


Figure 28. Différents signaux caractéristiques des composés 47 en RMN ^{31}P et ^{13}C

Conclusion

Le travail présenté dans ce chapitre, a consisté à synthétiser 8 nouveaux triazolo-bisphosphonates **47a-h**, enrichissant ainsi la gamme d'analogues du zolédronate disponibles au laboratoire.

Les nouveaux analogues BPs **47a-h** ont été préparé avec des rendements satisfaisants par une méthode efficace en deux étapes clés : la formation des triazoles **43-45** *via* des réactions de « click chemistry » entre les alcynes commerciaux **42** et les azotures **41**, précurseurs des chlorures d'acide **46**, puis la formation des bisphosphonates **47** à partir de ces derniers en présence d'un excès $P(OSiMe_3)_3$, suivant une approche développée au laboratoire par l'équipe de *M. Lecouvey*.

La stratégie mise au point dans ce travail nous a permis d'élaborer des systèmes BP-triazoliques diversement substitués grâce à des réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires alcyne-azoture catalysées par des sels de métaux (réactions de « click chemistry »).

Les structures de tous les produits préparés ont été caractérisés par les différents méthodes spectroscopiques : RMN 1H , ^{13}C , COSY 1H - 1H et HSQC 1H - ^{13}C , puis confirmés par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS).

L'activité anticancéreuse de ces composés est actuellement testée au laboratoire sur différentes lignées de cellules cancéreuses (pancréas, sein). Cette phase d'évaluation biologique, ainsi qu'une étude de Docking menée par le Dr. Florent Barbault de l'Université Paris-Diderot, nous permettront de mieux apprécier l'importance de différents paramètres structuraux étudiés (distance séparant le motif hétérocyclique du motif bisphosphonate, nature et position des substituants du triazole) sur l'activité biologique de nos analogues.

Partie expérimentale

A. Synthèse des azotures 41a-b

2-Azidoacétate de méthyle (41a)

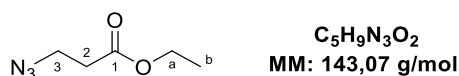


9.87 g (152 mmol, 1.1 éq.) d'azoture de sodium sont ajoutés à une solution de 15 g de chloroacétate de méthyle (138 mmol, 1 éq.) dans 138 mL de DMF. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Le mélange est dilué par 150 mL d'eau, puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3x150 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau (4x150 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. L'huile incolore obtenue **41a** (12.55 g, Rdt = 79 %) est utilisée à la prochaine étape sans autre purification.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 3.87 (s, 2H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-a).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 168.9 (C=O), 52.7 (CH₃-a), 50.3 (CH₂-2).

3-Azidopropanoate d'éthyle (41b)



5.01 g (77,03 mmol, 1.4 éq.) d'azoture de sodium sont ajoutés à une solution de 10 g de 3-bromopropanoate d'éthyle (55.24 mmol, 1 éq.) dans 26 mL de DMSO. Le mélange est chauffé à 45 °C sous agitation pendant 20 heures. Le mélange est dilué par 50 mL d'eau, puis la phase aqueuse est extraite avec Et₂O (3x50 mL). Les phases organiques rassemblées sont lavées avec de l'eau (4x50 mL), séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Le composé **41b** (3.55 g, Rdt = 45%) est obtenu sous la forme d'une huile jaune pâle après purification du brut par chromatographie sur gel de silice (éluant : EP/AcOEt 90/10).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 4.19 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-a), 3.58 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-3), 2.58 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-2), 1,29 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, H-b).

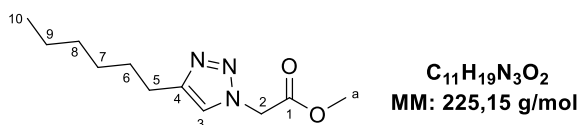
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 171.0 (C=O), 61.1 (CH₂-a), 46.9 (CH₂-3), 34.1 (CH₂-2), 14.3 (CH₃-b).

B. Synthèse des triazoles 43

Protocole général A

CuSO₄·5H₂O (10% mol.) et l'ascorbate de sodium (10% mol.) sont successivement additionnés à une solution d'alcyne (1 éq.) et azoture (1.2 éq.) dans un mélange THF/eau 1/1 ([alcyne] = 0.18 M). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit et le THF est évaporé sous pression réduite. La phase aqueuse est diluée avec de l'eau et est extraite avec du DCM. Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées et concentrées. Les triazoles **43a-d** sont isolés après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt 50/50).

2-(4-Hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle (43a)



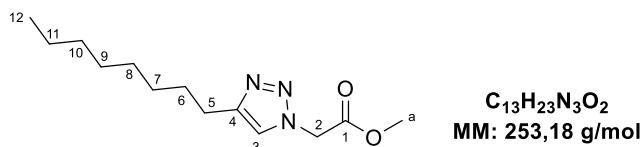
Le composé **43a** (1.832 g, Rdt = 81%, huile incolore) est obtenu selon le protocole général A à partir de l'octyne (1.102 g, 10.00 mmol) et de l'azoture **41a** (1.381 g, 12.00 mmol).

R_f = 0.63 (EP/AcOEt 50/50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.40 (s, 1H, H-3), 5.13 (s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, H-a), 2.72 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 1.72-1.61 (m, 2H, H-6), 1.39-1.24 (m, 6H, H-(7-9)), 0.87 (t, 3H, *J* = 7,0 Hz, H₁₀).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 167.1 (C=O), 149.0 (C-4), 122.1 (CH-3), 53.0 (CH₃-a), 50.7 (CH₂-2), 31.6, 22.6 (CH₂-(8-9)), 29.3 (CH₂-6), 28.9 (CH₂-7), 25.7 (CH₂-5), 14.1 (CH₃-10).

2-(4-Octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle (43)



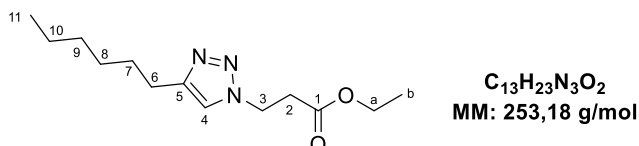
Le composé **43b** (2.453 g, Rdt = 97%, huile incolore) est obtenu selon le protocole général A à partir du décène (1.383 g, 10.00 mmol) et de l'azoture **41a** (1.381 g, 12.00 mmol).

R_f = 0.82 (EP/AcOEt 50/50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.39 (s, 1H, H-3), 5.11 (s, 2H, H-2), 3.75 (s, 3H, H-a), 2.69 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 1.71-1.57 (m, 2H, H-6), 1.37-1.17 (m, 10 H, H-(7-11)), 0.83 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-12).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 167.0 (C=O), 148.9 (C-4), 122.0 (CH-3), 52.9 (CH₃-a), 50.6 (CH₂-2), 31.9, 29.4, 29.3, 29.2, 22.7 (CH₂-(7-11)), 25.7 (CH₂-5), 14.1 (CH₃-12).

3-(4-Hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate d'éthyle (43c)



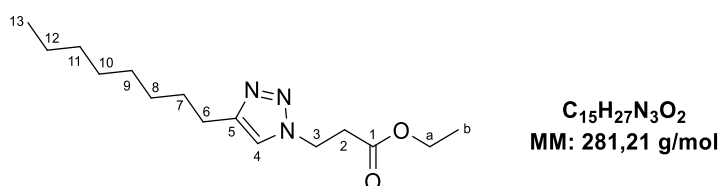
Le composé **43c** (2.412 g, Rdt = 95%, huile incolore) est obtenu selon le protocole général **A** à partir de l'octyne (1.102 g, 10.00 mmol) et de l'azoture **41b** (1.716 g, 12.00mmol).

R_f = 0.4 (EP/AcOEt 50/50).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.35 (s, 1H, H-4), 4.60 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3), 4.14 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, H-a), 2.93 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-2), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 1.68-1.59 (m, 2H, H-7), 1.37-1.26 (m, 9H, H-(8-10) et H-b), 0.86 (t, 3H, ³*J* = 6.9 Hz, H-11).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 170.8 (C-1), 148.5 (C-5), 121.6 (CH-4), 61.3 (CH₂-a), 45.5 (CH₂-3), 34.9 (CH₂-2), 31.7, 29.0 (CH₂-(8-9)), 29.5 (CH₂-7), 25.7 (CH₂-6), 22.4 (CH₂-10), 14.2 (CH₃-11 et CH₃-b).

3-(4-Octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoate d'éthyle (43d)



Le composé **43d** (1.996 g, Rdt = 71%, huile incolore) est obtenu selon le protocole général **A** à partir du décène (1.383 g, 10.00 mmol) et de l'azoture **41b** (1.716 g, 12.00mmol).

R_f = 0.71 (EP/AcOEt 50/50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.35 (s, 1H, H-4), 4.60 (t, 2H, *J* = 6.5 Hz, H-3), 4.14 (q, 2H, ³*J* = 7.1 Hz, H-a), 2.93 (t, 2H, *J* = 6.4 Hz, H-2), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 1.69-1.59 (m, 2H, H-7), 1.37-1.17 (m, 13H, H-(8-12) et H-b), 0.86 (t, 3H, *J* = 6.7 Hz, H-13).

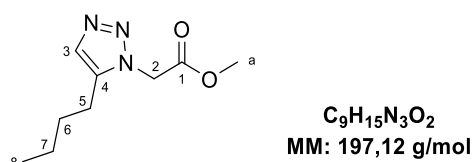
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 170.8 (C=O), 148.5 (C-5), 121.6 (CH-4), 61,3 (CH₂-a), 45.5 (CH₂-3), 34.9 (CH₂-2), 32.0, 29.6, 29.5, 29.4, 29.3 et 22.8 (CH₂-(7-11) et CH₂-12), 25.7 (CH₂-6), 14.2 (CH₃-b et CH₃-13).

C. Synthèse des triazoles 44

Protocole général B

Sous atmosphère d'argon, un mélange de 1 éq. d'alcyne et 1 éq. d'azoture dans du dioxane préalablement dégazé ([alcyne] = 0.88 M) est additionné sur une solution de C_pRhCl(PPh₃)₃ (5% mol.) dans du dioxane dégazé ([C_pRhCl(PPh₃)₃] = 3.59 mM). Le milieu est agité à 65 °C pendant une nuit puis le solvant est évaporé. Les triazoles **44** sont obtenus après chromatographie flash sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt 80/30).

2-(5-Butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle (44a)



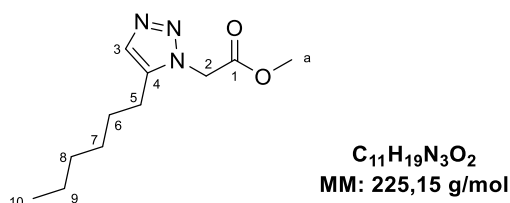
Le composé **44a** (104 mg, Rdt = 76%, huile jaune) est obtenu selon le protocole général **B** à partir de l'hexyne (57 mg, 0.7 mmol) et de l'azoture **41a** (80 mg, 0.7 mmol).

R_f = 0.55 (EP/AcOEt 50/50)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 7.50 (s, 1H, H-3), 5.09 (s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, H-a), 2.57 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-5), 1.72-1.61 (m, 2H, H-6), 1.46-1.34 (m, 2H, H-7), 0.94 (t, 3H, *J* = 7.3 Hz, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 166.8 (C=O), 138.6 (CH-3), 132.1 (C-4), 53.1 (CH₃-a), 48.8 (CH₂-2), 29.9 (CH₂-6), 22.9 (CH₂-5), 22.3 (CH₂-7), 13.8 (CH₃-8).

2-(5-Hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle (44b)



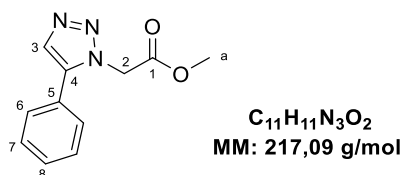
Le composé **44b** (103 mg, Rdt = 66 %, huile jaune) est obtenu selon le protocole général **B** à partir de l'octyne (76 mg, 0.694 mmol) et de l'azoture **41a** (80 mg, 0.694 mmol).

$R_f = 0.45$ (EP/AcOEt 50/50)

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.49 (s, 1H, H-3), 5.08 (s, 2H, H-2), 3.79 (s, 3H, H-a), 2.56 (t, 2H, $J = 7.8$ Hz, H-5), 1.69-1.61 (m, 2H, H-6), 1.42-1.23 (m, 6H, H-(7-9)), 0.88 (t, 3H, $J = 6.8$ Hz, H-10).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 166.9 (C=O), 138.5 (CH-3), 132.2 (C-4), 53.1 (CH_3 -a), 48.7 (CH_2 -2), 31.5 (CH_2 -8), 28.9 (CH_2 -7), 27.8 (CH_2 -6), 23.2 (CH_2 -5), 22.6 (CH_2 -9), 14.1 (CH_3 -10).

2-(5-Phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle (44c)



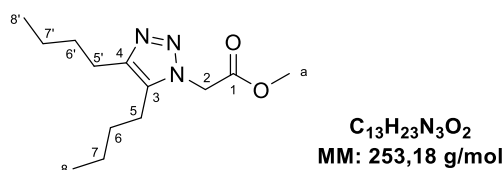
Le composé **44c** (111 mg, Rdt = 73%, huile jaune) est obtenu selon le protocole général **B** à partir de phénylacétylène (71.5 mg, 0.7 mmol) et de l'azoture **41a** (80.5 mg, 0.7 mmol).

$R_f = 0.47$ (EP/AcOEt 50/50).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 7.75 (s, 1H, H-3), 7.51-7.48 (m, 3H, H-(7-8)), 7.39-7.36 (m, 2H, H-6), 5.13 (s, 2H, H-2), 3.76 (s, 3H, H-a).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , δ ppm) : 167.2 (C=O), 138.9 (C-4), 133.2 (CH-3), 130.0 (CH-8), 129.3 (CH-7), 128.8 (CH-6), 126.6 (C-5), 53.1 (CH_3 -a), 49.2 (CH_2 -2).

D. Synthèse du 2-(4,5-dibutyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétate de méthyle **45**



Un mélange de 5-décyne (332 mg, 2,4 mmol, 1 éq.) et d'azoture **41a** (276 mg, 2,4 mmol, 1 éq.) est chauffé à 110°C sous atmosphère d'argon pendant 18 heures. Le triazole 1,4,5-substitué **45** (150 mg, Rdt = 25%) est obtenu sous forme d'un solide blanc jaunâtre après purification par chromatographie sur gel de silice (éluant: EP/AcOEt 70/30).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 5.05 (s, 2H, H-2), 3.78 (s, 3H, H-a), 2.63 et 2.57 (2t, 2×2H, *J*= 7.7 Hz, H-5 et H-5'), 1.74-1.64 (m, 2H, H-6/H-6'), 1.52-1.43 (m, 2H, H-6/H-6'), 1.42-1.29 (m, 4H, H-7 et H-7'), 0.93 et 0.92 (2×t, 2×3H, *J*= 7.3 Hz, H-8 et H-8').

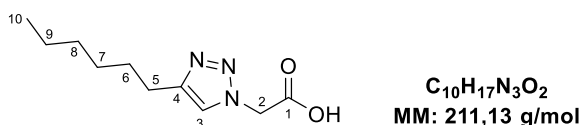
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, δ ppm) : 167.1 (C=O), 145.1 et 134.2 (C-4 et C-3), 53.1 (CH₃-a), 49.1 (CH₂-2), 31.8 et 30.9 (CH₂-6 et CH₂-6'), 24.9, 22.6, 22.5, 22.4 (CH₂-5, CH₂-5', CH₂-7, CH₂-7'), 14.0 et 13.8 (CH₃-8 et CH₃-8').

E. Synthèse des acides carboxyliques 46'

Protocole général C

6 éq. de NaOH 1M sont additionnés à une solution d'ester **43-45** (0.05 M) dans le MeOH. Le mélange est chauffé à reflux pendant 30 min puis le MeOH est évaporé sous pression réduite. La solution obtenue est acidifiée à pH= 1 avec une solution d'HCl 1M et cette phase aqueuse est extraite par l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur MgSO₄ et évaporées à sec. Les acides carboxyliques **46'** ont été obtenus avec une pureté suffisante pour être utilisés dans l'étape suivante sans purification supplémentaire.

Acide 2-(4-hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'a)

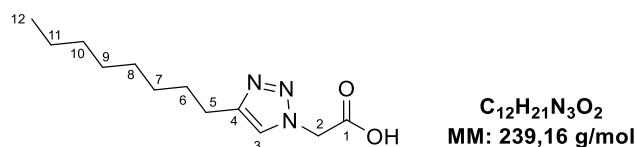


L'acide carboxylique **46'a** (1.5 g, Rdt =87%, solide blanc cristallin) est obtenu selon le protocole général C à partir de l'ester **43a** (1.83 g, 8.12 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.75 (s, 1H, H-3), 5.22 (s, 2H, H-2), 2.71 (t, 2H, *J*= 7.6 Hz, H-5), 1.74-1.62 (m, 2H, H-6), 1.42-1.28 (m, 6H, H-(7-9)), 0.90 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, H-10).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 169.9 (C=O), 149.3 (C-4), 124.7 (CH-3), 51.6 (CH₂-2), 32.7 (CH₂-8), 30.5 (CH₂-6), 29.9 (CH₂-7), 26.2 (CH₂-5), 23.6 (CH₂-9), 14.4 (CH₃-10).

Acide 2-(4-octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'b)

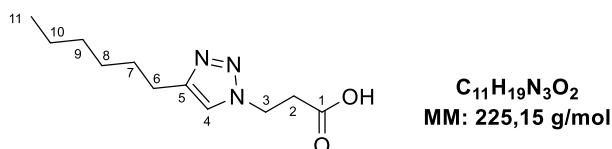


L'acide carboxylique **46'b** (1.95 g, Rdt = 89%, solide blanc cristallin) est obtenu selon le protocole général C à partir de l'ester **43b** (2.35 g, 9.20 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.75 (s, 1H, H-3), 5.22 (s, 2H, H-2), 2.71 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-5), 1.74-1.62 (m, 2H, H-6), 1.43-1.23 (m, 10H, H-(7-11)), 0.95 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-12).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 169.9 (C=O), 149.3 (C-4), 124.7 (CH-3), 51.6 (CH₂-2), 33.0, 30.5 (CH₂-6), 30.4, 30.3, 30.2 (CH₂-(7-10)), 26.2 (CH₂-5), 23.7 (CH₂-11), 14.4 (CH₃-12).

Acide 3-(4-hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoïque (46'c)

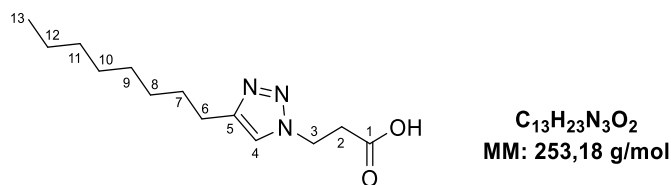


L'acide carboxylique **46'c** (1.97 g, Rdt = 92%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général C à partir de l'ester **43c** (2.41 g, 9.51 mmol). (NB : l'EtOH est utilisé comme solvant)

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.73 (s, 1H, H-4), 4.61 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-3), 2.94 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2), 2.67 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H-6), 1.69-1.60 (m, 2H, H-7), 1.39-1.28 (m, 6H, H-(8-10)), 0.90 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-11).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 173.9 (C=O), 149.1 (C-5), 123.6 (CH-4), 46.9 (CH₂-3), 35.2 (CH₂-2), 32.7 et 29.9 (CH₂-8 et CH₂-9), 30.5 (CH₂-7), 26.2 (CH₂-6), 23.6 (CH₂-10), 14.4 (CH₃-11).

Acide 3-(4-octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)propanoïque (46'd)

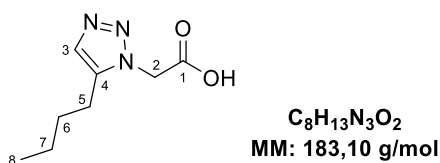


L'acide carboxylique **46'd** (1.52 g, Rdt = 82%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général C à partir de l'ester **43d** (1.98 g, 7.04 mmol). (NB : l'EtOH est utilisé comme solvant)

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.77 (s, 1H, H-4), 4.63 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-3), 2.95 (t, 2H, *J* = 6.6 Hz, H-2), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, H-6), 1.72-1.60 (m, 2H, H-7), 1.39-1.23 (m, 10H, H-(8-12)), 0.90 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz, H-13).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 173.8 (C=O), 148.9 (C-5), 123.8 (CH-4), 47.1 (CH₂-3), 35.1 (CH₂2), 33.0, 30.5, 30.4, 30.3, 30.2 (CH₂-(7-11)), 26.1 (CH₂-6), 23.7 (CH₂-12), 14.4 (CH₃-13).

Acide 2-(5-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'e)

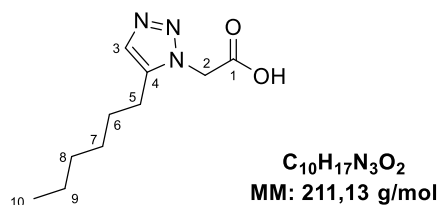


L'acide carboxylique **46'e** (81 mg, Rdt = 84%, solide blanc cristallin) est obtenu selon le protocole général **C** à partir de l'ester **44a** (104 mg, 0.528 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.54 (s, 1H, H-3), 5.21 (s, 2H, H-2), 2.67 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz, H-5), 1.73-1.62 (m, 2H, H-6), 1.49-1.37 (m, 2H, H-7), 0.97 (t, 3H, *J*= 7.4 Hz, H-8).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 169.8 (C=O), 140.7 (C-4), 132.6 (CH-3), 49.5 (CH₂-2, partiellement masqué par le signal du MeOD), 30.9 (CH₂-6), 23.4 (CH₂-5), 23.3 (CH₂-7), 14.0 (CH₃-8).

Acide 2-(5-hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'f)

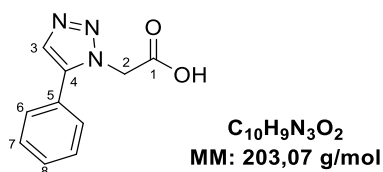


L'acide carboxylique **46'f** (64 mg, Rdt = 79%, solide blanc cristallin) est obtenu selon le protocole général **C** à partir de l'ester **44b** (86 mg, 0.382 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.54 (s, 1H, H-3), 5.21 (s, 2H, H-2), 2.66 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz, H-5), 1.73-1.64 (m, 2H, H-6), 1.47-1.31 (m, 2H, H-(7-9)), 0.92 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, H-10).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 169.8 (C=O), 140.7 (C-4), 132.6 (CH-3), 49.5 (CH₂-2, partiellement masqué par le signal du MeOD), 32.6, 29.9, 23.6 (CH₂-(7-9)), 28.8 (CH₂-6), 23.7 (CH₂-5), 14,4 (CH₃-10).

Acide 2-(5-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'g)

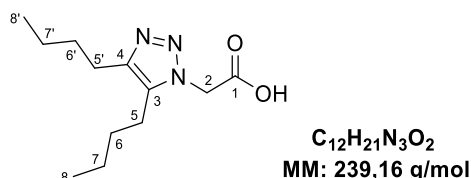


L'acide carboxylique **46'g** (129 mg, Rdt = 100%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **C** à partir de l'ester **44c** (138 mg, 0.635mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 7.82 (s, 1H, H-3), 7.53-7.47 (m, 5H, H-(6-8)), 5.23 (s, 2H, H-2).

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 169.9 (C=O), 140.7 (C-4), 133.5 (CH-3), 130.9, 130.3, 129.8 (CH-(6-8)), 127.7 (C-5), 50.3 (CH₂-2).

Acide 2-(4,5-dibutyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)acétique (46'h)



L'acide carboxylique **46'h** (273 mg, Rdt = 97%, solide jaune) est obtenu selon le protocole général **C** à partir de l'ester **45** (300 mg, 1.18 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, MeOD, δ ppm) : 5.16 (s, 2H, H-2), 2.69-2.61 (m, 4H, H-5/H-5'), 1.71-1.61 et 1.58-1.49 (2m, 2×2H, H-6 et H-6'), 1.44-1.33 (m, 4H, H-7 et H-7'), 0.96 et 0.95 (2t, 2×3H, *J*= 7.3 Hz, H-8 et H-8').

RMN ¹³C (100 MHz, MeOD, δ ppm) : 170.0 (C=O), 145.8 et 136.2 (C-(3-4)), 49.9 (CH₂-2, partiellement masqué par le signal du MeOD), 32.8 et 31.8 (CH₂-6 et CH₂-6'), 25.5 et 22.9 (CH₂-5 et CH₂-5') 23.4 et 23.3 (CH₂-7 et CH₂-7'), 14.2 et 14.0 (CH₃-8 et CH₃-8').

F. Synthèse des bisphosphonates **47**

Protocole général **D**

1. Préparation des chlorures d'acyles **46**

Sous atmosphère d'argon, 1.8 équivalents de (COCl)₂ sont additionnés goutte à goutte à une solution d'acide carboxylique **46'** dans le CH₂Cl₂ anhydre (0.44M) à 0 °C. Le mélange est agité pendant 15 min puis le solvant est évaporé sous pression réduite à 0 °C. Le chlorure d'acyle **46** obtenu est immédiatement engagé dans la prochaine étape sans purification.

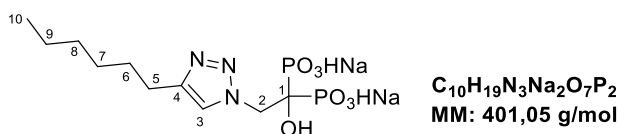
2. Préparation des bisphosphonates **47**

3 équivalents de P(OSiMe₃)₃ sont lentement additionnés à une solution refroidie à 0 °C de chlorure d'acyle **46** dissout dans le THF anhydre (0.24 M). Le mélange est agité pendant 20 min à 0 °C puis 30 min à température ambiante. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dilué dans le MeOH (0.14 M). La solution est agitée pendant une nuit à température ambiante puis évaporée à sec. Le brut obtenu est dissout dans le minimum de

Chapitre II – partie expérimentale

MeOH et la solution est additionnée goutte à goutte à un grand volume d'acétone anhydre. Le précipité blanc formé est lavé avec de l'acétone, filtré puis séché. L'acide 1-hydroxyméthylène-bisphosphonique obtenu est alors dissout dans l'eau (0,07 M). Une solution de NaOH 0,2 M (2 éq.) fraîchement préparée est additionnée. Le pH de la solution obtenue est de 4,5. Le mélange est ensuite lyophilisé pour obtenir le composé **47** sous sa forme disodique.

Acide (2-(4-hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47a)



Le composé **47a** (89 mg, Rdt = 47%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir d'acide carboxylique **46'a** (100 mg, 0.473mmol).

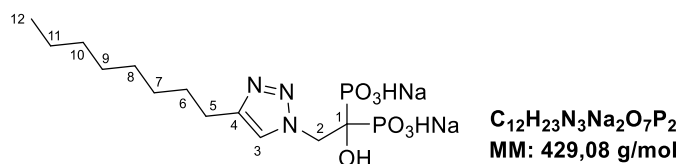
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.87 (s, 1H, H-3), 4.90-4.85 (m, 2H, H-2), 2.69 (t, 2H, *J*= 7.5 Hz, H-5), 1.68-1.60 (m, 2H, H-6), 1.34-1.23 (m, 6H, H-(7-9)), 0.84 (t, *J*= 7.0 Hz, H-10).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 14.14 (s_L).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 148.0 (C-4), 125.0 (CH-3), 73.3 (t, *J*= 134 Hz, C-1), 53.2 (CH₂-2), 30.7 et 27.2 (CH₂-7 et CH₂-8), 28.5 (CH₂-6), 24.4 (CH₂-5), 21.9 (CH₂-9), 13.3 (CH₃-10).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₀H₂₀N₃O₇P₂⁻ : 356.0782; trouvée 356.0784.

Acide (2-(4-octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47b)



Le composé **47b** (36 mg, Rdt = 40%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir de l'acide carboxylique **46'b** (50 mg, 0,209 mmol).

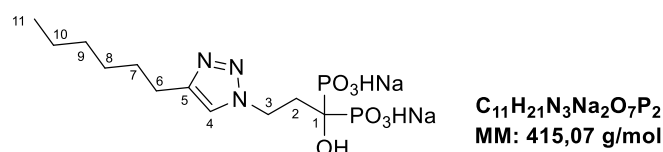
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.83 (s, 1H, H-3), 4.88-4.84 (m, 2H, H-2, partiellement masqué par le signal d'H₂O), 2.67 (t, 2H, *J*= 7.2 Hz, H-5), 1.70-1.56 (m, 2H, H-6), 1.37-1.17 (m, 10H, H-(7-11)), 0.83 (t, 3H, *J*= 6.4 Hz, H-12).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 14.21 (t, *J*= 9.7 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 147.9 (C-4), 125.0 (CH-3), 73.3 (t, *J*= 133 Hz, C-1), 53.2 (CH₂-2), 31.1, 28.5, 28.4, 28.3, 28.1 (CH₂-(7-11)), 24.4 (CH₂-5), 22.0 (CH₂-11), 13.4 (CH₃-12).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₂H₂₄N₃O₇P₂⁻ : 384.1095; trouvée 384.1095.

Acide (3-(4-hexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxypropane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47c)



Le composé **47c** (260 mg, Rdt = 47%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir de l'acide carboxylique **46'c** (300 mg, 1.33 mmol).

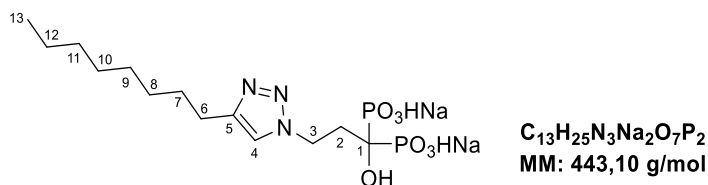
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.80 (s, 1H, H-4), 4.71-4.65 (m, 2H, H-3), 2.68 (t, 2H, *J*= 7.4 Hz, H-6), 2.53-2.41 (m, 2H, H-2), 1.64-1.57 (m, 2H, H-7), 1.32-1.19 (m, 6H, H-(8-10)), 0.82 (t, 3H, *J*= 7.0 Hz, H-9).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 17.01 (t, *J*= 12.9 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 148.8 (C-5), 123.1 (CH-4), 72,5 (t, *J*= 135 Hz, C-1), 46.4 (t, *J*= 8.0 Hz, CH₂-3), 34.4 (CH₂-2), 30.7, 27.7, 21.8 (CH₂-(8-10)), 28.4 (CH₂-7), 24.4 (CH₂-6), 13.3 (CH₃-11).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₁H₂₂N₃O₇P₂⁻ : 370.0938; trouvée 370.0938.

Acide (3-(4-octyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxypropane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47d)



Le composé **47d** (239 mg, Rdt = 41%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir de l'acide carboxylique **46'd** (337 mg, 1.33mmol).

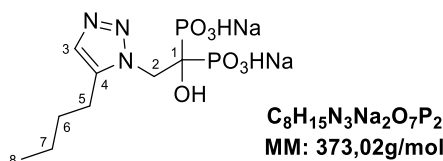
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.81 (s, 1H, H-4), 4.71-4.67 (m, 2H, H-3), 2.68 (t, 2H, *J* = 7.4 Hz, H-6), 2.54-2.43 (m, 2H, H-2), 1.66-1.59 (m, 2H, H-7), 1.34-1.19 (m, 10H, H-(8-12)), 0.83 (t, 3H, *J*= 6.6 Hz, H-13).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 17.00 (t, *J*= 13,1 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 148.8 (C-5), 123.1 (CH-4), 72.5 (t, *J*= 134 Hz, C-1), 46.4 (t, *J*= 8.2 Hz, CH₂-3), 34.4 (CH₂-2), 31.1, 28.4, 28.3, 28.2, 28.0, 22.0 (CH₂-(7-12)), 24.4 (CH₂-6), 13.4 (CH₃-13).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₃H₂₆N₃O₇P₂⁻ : 398.1251; trouvée 398.1250.

Acide (2-(5-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47e)



Le composé **47e** (80 mg, Rdt = 39%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir de l'acide carboxylique **46'e** (100 mg, 0.546 mmol).

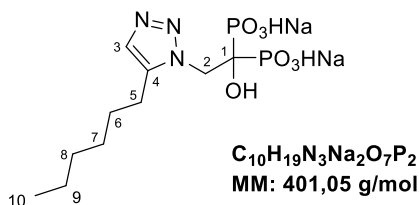
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.54 (s, 1H, H-3), 4.82-4.77 (m, 2H, H-2, masqué par le signal d'H₂O), 2.82 (t, 2H, *J*= 7.7 Hz, H-5), 1.66-1.58 (m, 2H, H-6), 1.39-1.30 (m, 2H, H-7), 0.89 (t, 3H, *J*= 7.4 Hz, H-8).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 14.14 (s_L).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 141.3 (C-4), 131.4 (CH-3), 73.6 (t, *J*= 133 Hz, C-1), 49.9 (CH₂-2), 29.4 (CH₂-6), 22.4 (CH₂-5), 21.6 (CH₂-7), 13.0 (CH₃-8).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₈H₁₆N₃O₇P₂⁻ : 328.0469; trouvée 328.0469.

Acide (2-(5-butyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47f)



Le composé **47f** (61 mg, Rdt = 55%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir de l'acide carboxylique **46'f** (58 mg, 0.275 mmol).

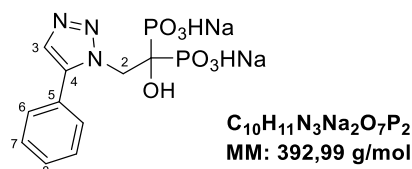
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.65 (s, 1H, H-3), 4.88-4.83 (m, 2H, H-2), 2.87 (t, 2H, *3J* = 7.6 Hz, H-5), 1.71-1.64 (m, 2H, H-6), 1.38-1.28 (m, 6H, H-(7-9)), 0.86 (t, 3H, *J*= 6.5 Hz, H-10).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 14.06 (s_L).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 141.9 (C-4), 130.7 (CH-3), 73.5 (t, *J*= 134 Hz, C-1), 50.4 (CH₂-2), 30.7, 27.9, 21.8 (CH₂-(7-9)), 27.1 (CH₂-6), 22.7 (CH₂-5), 13.3 (CH₃-10).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₀H₂₀N₃O₇P₂⁻ : 356.0782; trouvée 356.0781.

Acide (2-(5-phényl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47g)



Le composé **47g** (85 mg, Rdt = 43%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir d'acide carboxylique **46'g** (74 mg, 0.524mmol).

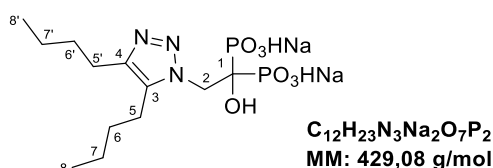
RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 7.78 (s, 1H, H-3), 7.61-7.50 (m, 5H, H-(6-8)), 4.95 (t, 2H, *J*= 9.4 Hz, H-2).

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 13,97(s_L).

RMN ¹³C (100 MHz, D₂O, δ ppm) : 140.3 (C-4), 132.7 (CH-3), 129.6, 129.4, 128.9 (CH-(6-8)), 126.6 (C-5), 73.8 (t, *J*= 135 Hz, C-1), 50.7 (CH₂-2).

HRMS (ESI): [M-2Na+H]⁻ calculée pour C₁₀H₁₂N₃O₇P₂⁻ : 348.0156; trouvée 348.0155.

Acide (2-(4,5-dibutyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-1-hydroxyéthane-1,1-diyl) bis-phosphonique disodique (47h)



Le composé **47h** (48 mg, Rdt = 30%, solide blanc) est obtenu selon le protocole général **D** à partir d'acide carboxylique **46'h** (92 mg, 0.384 mmol).

RMN ¹H (400 MHz, D₂O, δ ppm) : 4.81-4.76 (m, 2H, H-2, masqué par le signal d'H₂O), 2.84 et 2.62 (2t, 2×2H, *J*= 7.7 Hz, H-5 et H-5'), 1.64-1.56 et 1.53-1.46 (2m, 2×2H, H-6 et H-6'), 1.36-1.25 (m, 4H, H-7 et H-7'), 0.90-0.85 (m, 6H, H-8 et H-8').

RMN ³¹P (162 MHz, D₂O, δ ppm) : 14,16 (t, *J*= 9.8 Hz).

Chapitre II – partie expérimentale

RMN ^{13}C (100 MHz, D_2O , δ ppm) : 144.6 et 137.5 (C-3 et C-4), 73.5 (t, $J= 134$ Hz, C-1), 50.2 (CH_2 -2), 30.9 et 30.4 (CH_2 -6 et CH_2 -6'), 23.7 et 21.6 (CH_2 -5 et CH_2 -5'), 21.8 et 21.7 (CH_2 -7 et CH_2 -7'), 13.1 (CH_3 -8 et CH_3 -8').

HRMS (ESI): $[\text{M}-2\text{Na}+\text{H}]^-$ calculée pour $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_7\text{P}_2^-$: 384.1095; trouvée 384.1095.

Chapitre III

Étude et synthèse des dérivés 4*H*-pyranes :
application de différents liquides ioniques comme
catalyseurs

Introduction

Depuis des années, plusieurs réactions ont été adaptées pour l'élaboration de systèmes hétérocycliques simples ou complexes, en assurant le maximum de rapidité et de rentabilité. Parmi celles, les réactions multicomposants (RMC) qui se présentent comme un moteur créateur d'une grande variété de molécules hétérocycliques et poly-hétérocycliques condensés. Ainsi, le choix de bons catalyseurs pour ce type de réaction assure un meilleur rendement, rapidité et dans certains cas une grande sélectivité de la réaction.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés, dans ce chapitre, à l'élaboration d'une étude comparative inédite de l'efficacité catalytique d'une série de différents liquides ioniques préparés à base de pyridinium, phosphonium ou imidazolium, dans la synthèse des dérivés 4*H*-pyranes par une réaction à composants multiples en *one pot* (Schéma III).

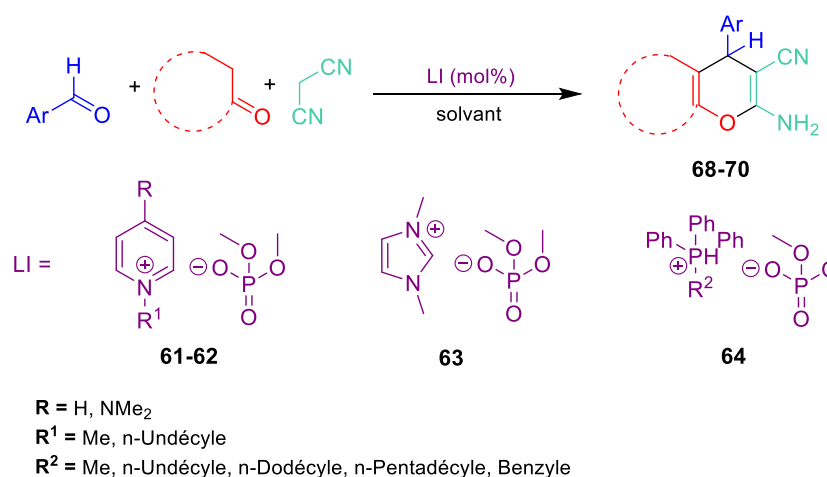


Schéma III. Bilan synthétique des dérivés 4*H*-pyranes catalysée par des LIs

1. Généralité

À l'heure où le terme "chimie" semble faire peur, accusé de nombre de maux (maladies, pollution...) de manière plus ou moins justifiée, le concept de synthèse idéale est avancé pour répondre au défi d'une chimie plus compatible avec les inquiétudes de la société actuelle. La synthèse idéale tient compte des préoccupations économiques (rapidité du processus, rendements élevés...), sociales (sûreté des procédures...) et environnementales (réactions sans solvant, absence de déchets de réaction...).

Les réactions multicomposants¹⁹⁴ (RMCs), définies comme des réactions en *one pot* dans lesquelles trois (3) composés ou plus réagissent entre eux pour former un produit unique incorporant l'essentiel des atomes des réactifs de départ, sont une avancée certaine vers cette synthèse idéale puisqu'elles sont économiques en atomes, généralement simples à mettre en œuvre et permettent l'accès à des structures complexes en un minimum d'étapes.

Les RMCs impliquent généralement un certain nombre de sous-réactions (condensation de *Knoevenagel*, réaction de *Michael*, etc.). Dans de nombreux cas, la plupart des étapes intermédiaires sont des réactions d'équilibre et seule l'étape finale est un processus irréversible, tel qu'une formation de liaison C-C ou un réarrangement.¹⁹⁵

La première réaction à multicomposants, publiée en 1850, est attribuée à *Strecker*¹⁹⁶ pour la synthèse des α -aminonitriles (Schéma 69). Il s'agit de la condensation d'ammoniaque, d'un aldéhyde et de cyanure de potassium. Plus tard, en 1882, *Hantzsch* a développé une nouvelle réaction par la condensation d'un aldéhyde, l'ammoniaque et deux équivalents de β -cétosters pour la formation du dérivé 1,4-dihydropyridine (Schéma 69). Cette dernière est souvent considérée comme la première synthèse multicomposant d'un hétérocycle.¹⁹⁷ À son tour, *Biginelli* a procédé à refaire la même réaction en remplaçant l'ammoniaque par l'urée en solution alcoolique, afin d'obtenir la fameuse 3,4-dihydropyrimidin-2-one connue par le produit de *Biginelli* (Schéma 69).

La réaction de *Mannich*,¹⁹⁸ réalisée la première fois en 1912, consiste à la condensation d'une cétone énolisable, une amine et le formaldéhyde. La fameuse application de cette réaction était dans la synthèse de la Tropinone par *Robinson* en 1917.¹⁹⁹

¹⁹⁴ M. Syamala, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2005**, 37, 103.

¹⁹⁵ (a) M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, 25, 423; (b) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; John Wiley & Sons, **2005**.

¹⁹⁶ A. Strecker, *Liebigs Ann. Chem.*, **1850**, 75 (1), 27-45.

¹⁹⁷ (a) A. Hantzsch, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1882**, 215, 1; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, 23, 1474.

¹⁹⁸ C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1912**, 250, 647.

¹⁹⁹ R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, 111, 876.

Parmi les réactions multicomposants les plus populaires figurent les réactions de *Passerini* et d'*Ugi* qui mis en jeu des isonitriles (IMCR).

Dans la réaction de *Passerini*,²⁰⁰ un aldéhyde, un acide carboxylique et un isonitrile interagissent pour former en une étape un amide α -hydroxylé.²⁰¹ Tandis que, la réaction d'*Ugi* tout comme celle de *Passerini* engage une amine comme quatrième réactif.

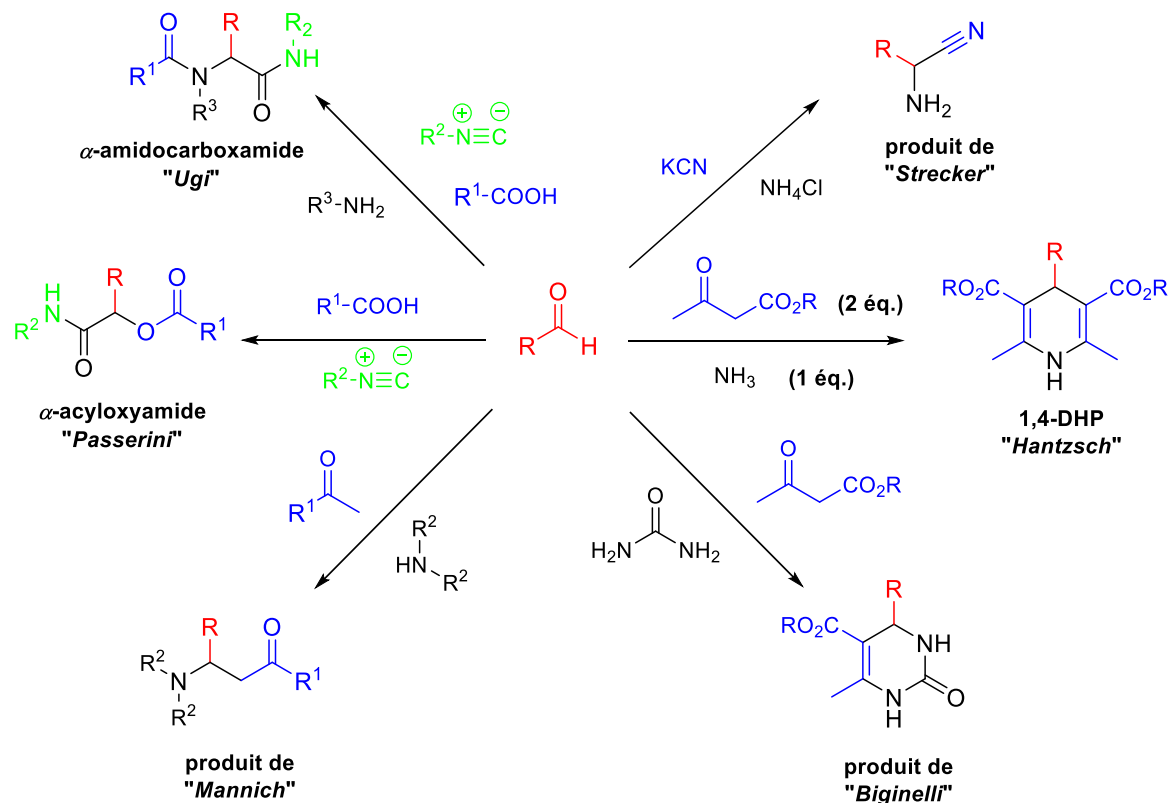


Schéma 69. Les grandes réactions à composants multiples

Par ailleurs, la simplicité des RMCs a largement contribué dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques et systèmes moléculaires complexes au moyen des réactions simples et efficaces. Ainsi, plusieurs produits naturels et des molécules bioactives ont été synthétisés par l'élaboration des RMCs à l'image de la réaction d'*Ugi*, *Mannich*, *Petasis* et *Hantzsch* (Figure 29).^{193,202,203,204,205}

²⁰⁰ (a) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 126; (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, 51, 181; (c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1922**, 52, 432.

²⁰¹ (a) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, 29, 123; (b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3169; (c) L. Banfi, R. Riva, *L.E. Overman Ed. Wiley*, **2005**, 65.

²⁰² C. D. Furberg; B. M. Psaty; J. V. Meyer, *Circulation*, **1995**, 92 (5), 1326.

²⁰³ C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer, G. Ross, *Synthesis*, **2008**, 24, 4007.

²⁰⁴ A. Váradi, T. C. Palmer, N. Haselton, D. Afonin, J. J. Subrath, V. Le Rouzic, A. Hunkele, G. W. Pasternak, G. F. Marrone, A. Borics, S. Majumdar, *ACS Chem. Neurosci.*, **2015**, 6 (9), 1570.

²⁰⁵ T. Gordh, T. E. Gordh, K. Lindqvist, *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.*, **2010**, 113 (6), 1433.

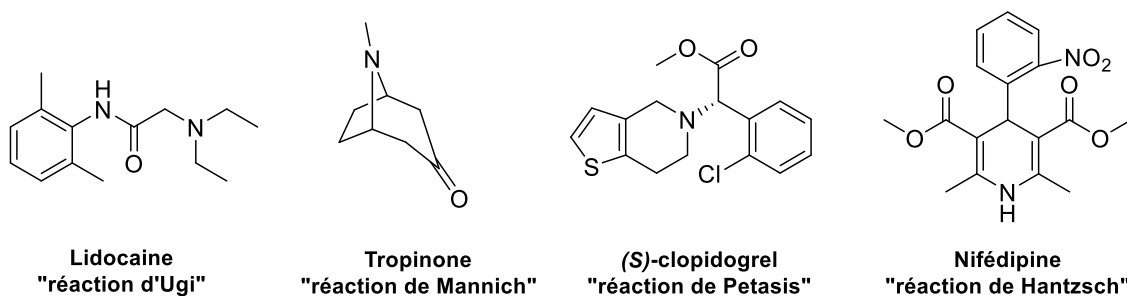


Figure 29. *Quelques molécules bioactives préparées par des RMCs*

À cet égard, les chimistes ont envisagé l'élaboration de nouveaux composés associés à différents hétérocycles, à titre d'exemple, les dérivés 4*H*-pyranes, qui montrent une variété de propriétés pharmacologiques. Partant, le changement de leurs structures offre une grande diversité qui s'est avérée utile pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques.

Par ailleurs, l'optimisation des conditions opératoires : la température, le solvant, le catalyseur et la surface de contact, le milieu, les moyens de chauffage, *etc.*, pour améliorer le rendement d'une réaction représente un grand défi pour les chercheurs, particulièrement, dans la synthèse des systèmes hétérocycliques. Ainsi, le catalyseur joue un rôle important dans le conditionnement de la réaction pour assurer un meilleur rendement, économiser le temps, et l'énergie, ainsi pour contrôler ou apporter des solutions à certaines réactions.

De nos jours les préoccupations de développement durable et de « chimie verte » sont des enjeux majeurs tant pour la recherche fondamentale que le monde industriel. Dans ce contexte, plusieurs voies catalytiques ont été rapportées pour la synthèse des hétérocycles *via* les RMCs, entre autres, la catalyse minérale,²⁰⁶ organométallique,²⁰⁷ organique, *etc.* Cependant, l'application des liquides ioniques comme catalyseurs dans ce type de réaction, a connu une grande évolution ces dernières années, surtout après avoir mis à l'épreuve leurs qualités de solvants.

Ainsi, les liquides ioniques sont explorés en catalyse en vue de la facilité de leur synthèse, recyclage ainsi que le coût faible pour les obtenir. En effet, l'utilisation des liquides ioniques progresse en chimie fine dans l'optique de synthétiser plus, mieux et sans trop d'impact écologique.

²⁰⁶ H. R. Memarian, M. Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2011**, 58, 522.

²⁰⁷ N. Montazeri, K. Pourshamsian, S. Keshavarzi, B. M. Rezaei, *Asian J. Chem.*, **2012**, 24 (10), 4791.

2. Etude bibliographique

2.1. Les liquides ioniques

Par définition, les liquides ioniques sont des sels ayant une température de fusion inférieure à 100 °C. Comme leur nom l'indique, ce sont des liquides constitués d'ions à température ambiante, souvent constitués d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique (Figure 30).²⁰⁸ Ainsi, ils constituent une famille très vaste dont on peut jouer sur la nature de chacun des ions pour créer un nouveau liquide ionique aux propriétés ajustées à l'usage souhaité.

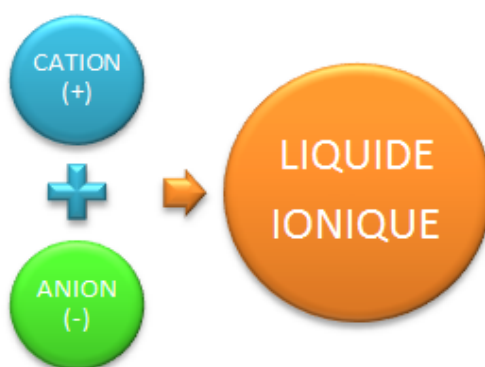
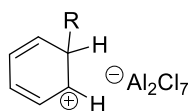


Figure 30

2.2. Bref rappel historique

La première apparition des liquides ioniques, d'après *J.S. Wilkes*, remonte au milieu du 19^{ème} siècle. Accidentellement, lors de la réaction de *Friedel-Craft* entre le benzène et le chloroforme catalysée par AlCl_3 , une seconde phase apparaît sous forme d'une «huile rouge». Cette dernière, sera identifiée plus tard par *J. Atwood* grâce à l'apparition de la RMN et que sa structure correspond au complexe intermédiaire, jusqu'alors présumé, de la réaction de *Friedel-Craft* : le sel d'heptachlorodialuminate.²⁰⁹



Sel d'heptachlorodialuminate

Des sels liquides de nitrate d'alkylammoniums furent ensuite découverts en 1914 quand *Walden* a rapporté la synthèse du nitrate d'éthylammonium dont le point de fusion est de 12°C.²¹⁰ Ces découvertes furent le début de l'ère des LIs tels qu'ils sont connus à ce jour.²¹¹

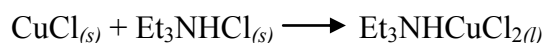
²⁰⁸ P. Wasserscheid, T. Welton, Wiley-VCH: *Weinheim*, 2003.

²⁰⁹ J.S. Wilkes, *Green Chem.*, 2002, 4, 73.

²¹⁰ C. M. Gordon, *Appl. Catal. Gen.*, 2001, 222 (1), 101.

²¹¹ J. S. Wilkes, *Green Chem.*, 2002, 4, 73.

Dans les années soixante, le développement des LIs sera relancé par *J. Yoke* par la mise en évidence de la formation d'un liquide résultant du mélange de deux solides, le chlorure de cuivre et le chlorure d'alkylammonium selon l'équation suivante :



À partir des années soixante-dix, les liquides ioniques ont été utilisés principalement dans le domaine de l'électrochimie. C'est à partir des années quatre-vingt-dix, ce nouveau type de composés a été mis en œuvre comme solvant dans la synthèse organique, à titre d'exemple : la dimérisation du propylène par des complexes de Nickel dissous dans les sels de organochloroaluminates décrite par *Y. Chauvin et coll.*²¹²

Bien que, les liquides ioniques à base du chlorure d'aluminium, connus par les LIs de la première génération, n'ont pas été largement utilisés à cause de leur sensibilité à l'eau et à l'oxygène,²¹³ une percée majeure a eu lieu en même temps que le développement d'une série des sels imidazolium (stables à l'air) par le groupe de *J. S. Wilkes et J. Zaworotko*, où ils sont considéré comme les LIs de deuxième génération (Figure 31).²¹⁴

Depuis ce temps, de nombreux liquides ioniques ont été préparés jusqu'à l'apparition de la troisième génération qui comporte des liquides ioniques spécifiques, où le cation, l'anion ou les deux à la fois incorporent un groupe fonctionnel (Figure 31).

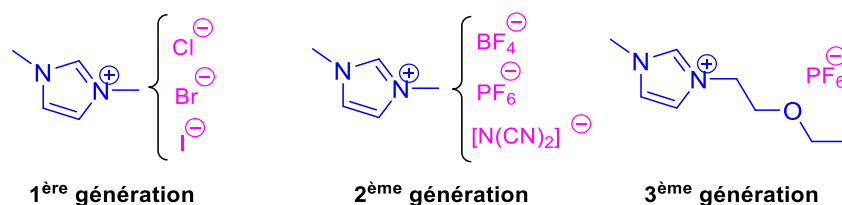


Figure 31

Depuis leur découverte en 1914, les liquides ioniques ont connu une énorme croissance dans le domaine de la chimie. Cette extension est due à leurs applications étendues, telles que les cellules solaires à colorant,²¹⁵ les condensateurs électrochimiques,²¹⁶ les piles à combustible,²¹⁷ les cristaux liquides,²¹⁸ et les matériaux émettant de la lumière.²¹⁹

²¹² Y. Chauvin, B. Gilbert, I. Guibard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, 0 (23), 1715.

²¹³ R. T. Carlin, J. S. Wilkes, *J. Mol. Catal.*, **1990**, 63 (2), 125.

²¹⁴ J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, 0 (13), 965.

²¹⁵ D. Kuang, P. Wang, S. Ito, S.M. Zakeeruddin, M. Gratzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 7732.

²¹⁶ M. Ue, M. Takeda, T. Takahashi, M. Takehara, *Electrochem. Solid State Lett.*, **2002**, 5, 119.

²¹⁷ A. Noda, M. A. B. H. Susan, K. Kudo, S. Mitsushima, K. Hayamizu, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, 107, 4024.

²¹⁸ A. Marciniak, *Fluid Phase Equilib.*, **2010**, 294, 213.

²¹⁹ P. Bhanuprakash, N. V. V. Jyothi, C. Narasimharao, M. Raveendra, K. Sivakumar, *J. Chem. Thermodyn.*, **2018**, 112, 113.

2.3. Constitution d'un liquide ionique

Généralement, les liquides ioniques sont constitués d'un cation organique : ammonium, sulfonium, imidazolium, pyridinium ou phosphonium différemment substitués, et d'un anion pouvant être organique : $\text{CF}_3\text{CO}_2^\ominus$, $\text{CH}_3\text{CO}_2^\ominus$, $\text{N}(\text{CF}_3\text{SO}_2)_2^\ominus$ et $\text{PO}_2(\text{OCH}_3)_2^\ominus$, ou inorganique : Cl^\ominus , Br^\ominus , NO_3^\ominus , SO_4^\ominus et BF_4^\ominus (Schéma 70).

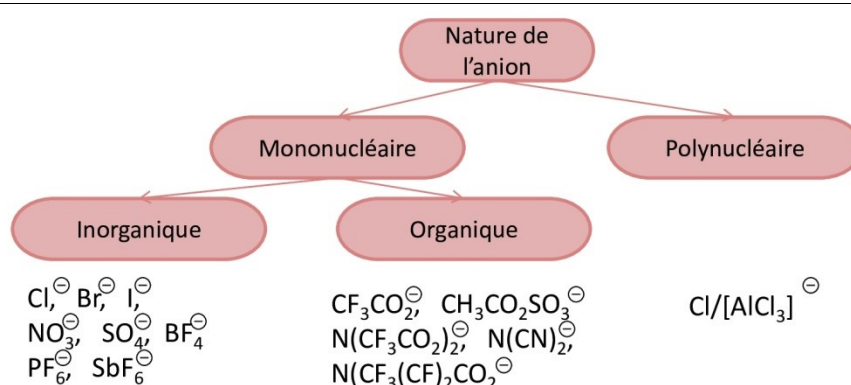


Schéma 70

Au fil des années, toute une série de cations fonctionnalisés a été développée notamment des cations portant des groupements amines,²²⁰ alcools ou éthers,^{221,222} acides carboxyliques ou esters,²²³ thiols,²²⁴ vinyle et allyle,²²⁵ alcynes²²⁶ ou encore nitriles.²²⁷ Des cations chiraux ont également été synthétisés.²²⁸

En outre, d'autres anions à propriétés spécifiques ont été développés tels que des anions chiraux,²²⁹ fonctionnalisés par des nitriles,²³⁰ des hydroxyborates²³¹ ou des bases de Lewis.²³²

²²⁰ W. A. Herrmann, C. Koecher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.*, **1996**, 2, 1627.

²²¹ L. C. Branco, J. N. Rosa; J. J. M. Ramos; C. A. M. Afonso. *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 3671.

²²² A. P. Abbott; G. Capper; D. L. Davies; R. Rasheed, *Inorg. Chem.* **2004**, 43, 3447.

²²³ Z. Fei, W. H. Ang, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 4014.

²²⁴ H. Itoh, K. Naka, Y. J. Chujo, *Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3026.

²²⁵ Z. Fei, D. Kuang, D. Zhao, C. Klein, W. H. Ang, S. M. Zakeeruddin, M. Graetzel, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 10407.

²²⁶ Z. Fei, D. Zhao, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Organometallics*, **2004**, 23, 1622.

²²⁷ D. Zhao, Z. Fei, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 15876.

²²⁸ (a) C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A.-C. Gaumont, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Asym.* **2003**, 14, 3081; (b) C. Baudequin, D. Bregeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont, *Tetrahedron Asym.* **2005**, 16, 3921.

²²⁹ K. Fukumoto, H. Ohno, *Chem. Comm.*, **2006**, 3081.

²³⁰ Y. Yoshida, O. Baba, G. J. Saito, *Phys. Chem. B*, **2007**, 111, 4742.

²³¹ C. Bibal, C. C. Santini, Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, C. Vallée, *In PCT Int. Appl; IFP: France*, **2007**, 935, 20.

²³² D. R. MacFarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, M. Forsyth, *Chem. Comm.*, **2006**, 1905.

Des systèmes anioniques à base d'hétéropolyanions ou de sels métalliques sont également étudiés.^{233,234}

2.4. Synthèse des liquides ioniques

L'approche la plus courante pour la synthèse des liquides ioniques usuels incorporant un cation hétérocyclique organique et un anion simple, est généralement la réaction de quaternarisation d'un hétéroatome, souvent un azote ou phosphore, par substitution nucléophile sur un halogénoalcane ou par protonation avec un acide libre (Schéma 71). Les produits issus de cette réaction peuvent regrouper les liquides ioniques de première et deuxième génération.

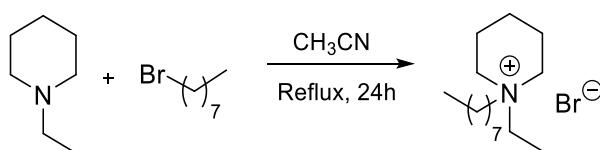


Schéma 71

En plus de son utilisation dans la préparation des liquides ioniques à base d'anions halogénure, la quaternarisation des amines et des phosphines peut en effet être mise en œuvre pour préparer des LIs ayant d'autres types d'anions comme le tosylate et le triflate.²³⁵ Il est à noter que cette méthode présente l'avantage de réaliser une synthèse en une seule étape avec la possibilité de s'affranchir des impuretés d'ions halogénure.

D'autre part, l'accès aux liquides ioniques de deuxième génération peut être réalisé par une réaction d'échange d'anions (Schéma 72). Cette dernière, est subdivisée en deux voies de synthèse distinctes : soit par traitement direct des sels d'halogénures par des acides de Lewis, soit par métathèse anionique. Ces deux approches sont traitées séparément car elles nécessitent des méthodes expérimentales différentes.

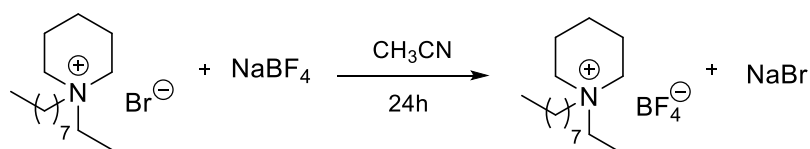


Schéma 72

²³³ T. Welton, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 2459.

²³⁴ H. Olivier-Bourbigou, C. Vallee, *Wiley-VCH: Weinheim*, **2005**, 2, 413.

²³⁵ (a) P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel, *Inorg. Chem.* **1996**, 35, 1168; (b) N. Karodia, S. Guise, C. Newlands, J.-A. Andersen, *Chem. Commun.* **1998**, 2341.

De nos jours, ce type des liquides ioniques, dotés des propriétés particulière (physico-chimique ou en termes de réactivité), trouvent de nombreuses applications dans beaucoup de domaines, tel que la synthèse organique et la catalyse.

2.5. Application des LIs dans la catalyse

Ces dernières années, les liquides ioniques (LIs) ont attiré une attention considérable dans les systèmes catalytiques car ils peuvent dissoudre une grande variété de composés organiques, organométalliques et inorganiques.²³⁶ En outre, ils ont une pression de vapeur basse, un point de fusion bas et ils sont relativement stables thermiquement.²³⁷

2.5.1. Les LIs comme catalyseurs dans les RMCs

a) Les LIs à base d'imidazolium

En général, la formation des LIs est facilitée par l'utilisation d'amines tertiaires plutôt que par des dérivés d'imidazole. Toutefois, les LIs à base d'imidazolium ont des effets importants sur les réactions chimiques en tant que catalyseurs ou solvants conventionnels,²³⁸ et en particulier leurs dérivés dicationiques qui jouent un rôle crucial dans la préparation des produits pharmaceutiques.²³⁹

En raison des applications attrayantes des liquides ioniques fonctionnalisés à base d'imidazolium en tant que catalyseurs ou solvants dans les réactions chimiques. Z. Hormozinezhad *et coll.*²⁴⁰ ont développé un nouveau procédé pour la synthèse des dérivés tétrahydrobenzo[*b*]pyranes **72** en utilisant un liquide ionique à base d'imidazolium stabilisé sur des nanoparticules magnétiques ($[\text{Fe}_3\text{O}_4@\text{SiO}_2@(\text{C}_3\text{H}_6)_2\text{-Imidazolium}]_2\text{-Butyl}][\text{MnCl}_4^{2-}]$) **71** comme un nouveau catalyseur hétérogène. Ces composés ont été synthétisés par une réaction à trois composants entre plusieurs aldéhydes aromatiques, le malononitrile et la dimédone dans l'eau comme solvant (Schéma 73).

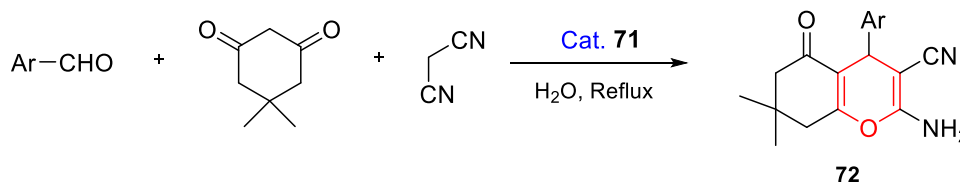


Schéma 73

²³⁶ (a) J. W. Lee, J. Y. Shin, Y. S. Chun, H. B. Jang, C. E. Song, S. G. Lee, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 985; (b) D. Betz, P. Altmann, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 1518.

²³⁷ V. I. Parvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2615.

²³⁸ (a) A. Chinnappan, H. Kim, *Chem. Eng. J.*, **2012**, *187*, 283; (b) H. Jadhav, H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5338; (c) M. Messali, Z. Moussa, A. Y. Alzahrani, M. Y. El-Naggar, A. S. ElDouhaibi, Z. M. A. Judeh, B. Hammouti, *Chemosphere*, **2013**, *91*, 1627.

²³⁹ (a) C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3049; (b) T. Payagala, J. Huang, S. B. Zachary, S. S. Pritesh, W. A. Daniel, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 5848.

²⁴⁰ Z. Hormozinezhad, M. Gorjizadeh, N. Taheri, S. Sayyahi, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **2018**, *32* (2), 309.

Aussi, Z. Sharifi *et coll.*²⁴¹ ont préparé deux LIs à base d'imidazole comme catalyseurs homogènes pour la synthèse des dérivés 4*H*-pyranes **72**. Le catalyseur $[C_4(\text{MIm})_2]^{\oplus}[(\text{Cl})_2]^{\ominus}$ **73**, a montré une grande efficacité catalytique pour la préparation des dérivés 4*H*-pyranes **72** envisagés dans des milieux acides faibles (Schéma 74).

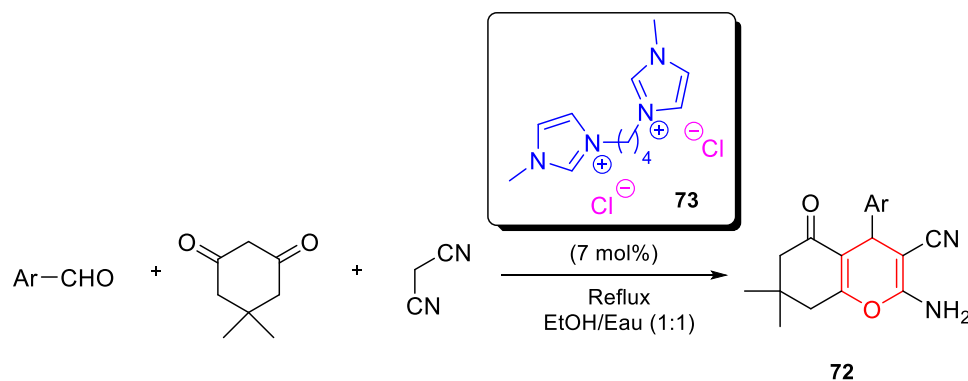


Schéma 74

b) Les LIs à base de pyridinium

Les LIs à base de pyridinium sont plus novateurs que leurs homologues à base d'imidazolium, et les recherches sur leur stabilité, réactivité et leur rôle catalytique dans la synthèse organique sont succincts.

Le rôle catalytique des LI à base de pyridinium s'est avéré remarquable dans la synthèse de certains agents pharmaceutiques tels que la 1,4-dihydropyridine **75**. La synthèse de cette dernière a été réalisée par X. Y. Wu *et coll.*²⁴² en *one pot* par la condensation d'aldéhydes, d'acétoacétate de méthyle/éthyle et d'acétate d'ammonium dans le tétrafluoroborate de *n*-butylpyridinium **74** à température ambiante (Schéma 75). Cette nouvelle méthode présente l'avantage d'offrir d'excellents rendements, un temps de réaction court et un traitement facile, avec une possibilité de recycler le LI **74** au moins 5 fois sans perdre son efficacité.

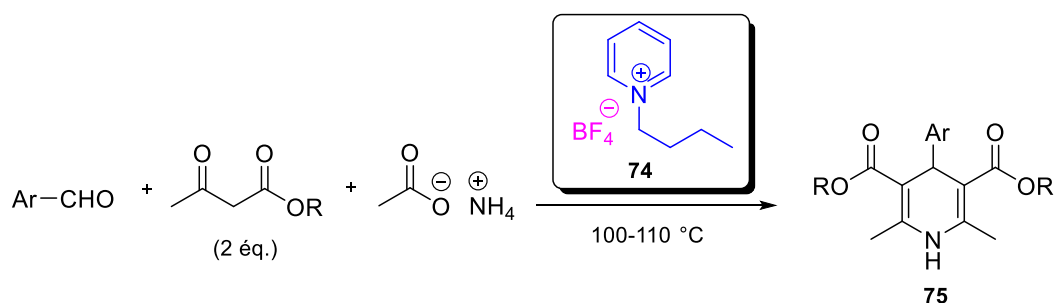


Schéma 75

²⁴¹ Z. Sharifi, N. Daneshvar, M. S. N. Langarudi, F. Shirini, *Res. Chem. Intermed.*, **2019**, 45 (10), 4941.

²⁴² X. Y. Wu, *Synth. Commun.*, **2011**, 42 (3), 454.

La condensation en *one pot* de divers aldéhydes aromatiques, β -naphthol et le dérivé 1,3-hexadione, a été rapportée par *Zakeri et coll.*²⁴³ pour la préparation des dérivés benzo[*a*]xanthène **77** avec de bons rendements en utilisant le LI 1-(acide sulfonique)-butylpyridinium hydrogènesulfate **76** comme catalyseur (Schéma 76). La présente approche offre plusieurs avantages en termes des temps de réaction plus courts, de bons rendements et des conditions de réaction douces.

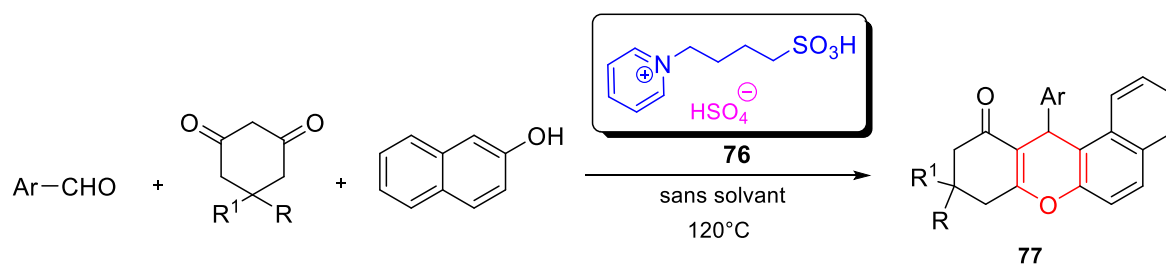


Schéma 76

Dans notre laboratoire, *C. Bouregghda et coll.*²⁴⁴ ont synthétisé une variété des dérivés 4*H*-pyranes **72** par la mise au point d'une réaction à trois composants entre un aldéhyde aromatique, malononitrile et dimédone catalysée par le pyridinium *p*-toluènesulfonate (PPTS) **78** dans un milieu aqueux (Schéma 77). Les produits cibles ont été obtenus avec des excellents rendements.

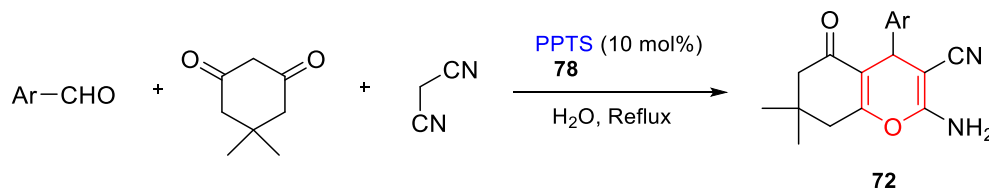


Schéma 77

c) Les LIs à base de phosphonium

Cette classe des LIs est la plus récente que celles à base d'imidazolium et de pyridinium. Les LIs à base de phosphonium sont plus stables thermiquement, dans certains cas ils atteignent jusqu'à près de 400 °C,²⁴⁵ par rapport aux sels d'ammonium et d'imidazolium. Ainsi, cette propriété remarquable les privilégie à être utilisés dans des réactions qui nécessitent une température supérieure à 100 °C. En outre, ils sont utilisés comme catalyseur et solvant pour l'hydroformylation,²⁴⁶ les réactions de *Heck* catalysées par le palladium ainsi que les réactions de couplage croisé de *Suzuki*.²⁴⁷

²⁴³ M. Zakeri, M. M. Heravi, M. Saedi, N. Karimi, H. A. Oskooie, N. Tavakoli-Hoseini, *Chin. J. Chem.*, **2011**, 29, 1441.

²⁴⁴ C. Bouregghda, I. Amine-Khodja, B. Carboni, R. Boulcina, O. Kerniche, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2016**, 13, 7.

²⁴⁵ S. A. Dake, R. S. Kulkarni, V. N. Kadam, S. S. Modani, J. J. Bhale, S. B. Tathe, R. P. Pawar, *Synth. Commun.*, **2009**, 39(21), 3898.

²⁴⁶ H. Cao and H. Alper, *Org. Lett.*, **2010**, 12(18), 4126.

²⁴⁷ K. L. Luska, K. Z. Demmans, S. A. Stratton, A. Moores, *Dalton Transactions*, **2012**, 41(43), 13533.

Dans notre laboratoire, *F. Boukezzoula et coll.*²⁴⁸ ont testé la synthèse des dérivés dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles **81** via une réaction à composants multiple catalysée par le bromure de méthyltriphénylphosphonium (MTPB) **79** ou le bromure d'octyltriphénylphosphonium (OTPB) **80**, comme liquide ionique dans un milieu aqueux (Schéma 78).

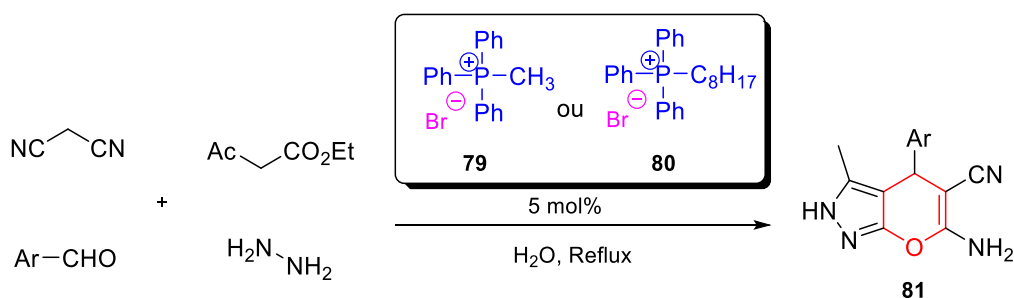
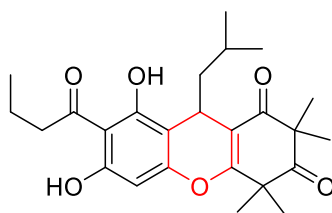


Schéma 78

Après avoir mis à l'épreuve leur efficacité catalytique, et pour élargir d'avantage l'utilisation des LIs comme catalyseurs dans la synthèse des composés hétérocycliques via les RCMs, nous allons envisager la préparation d'une série de liquides ioniques afin d'évaluer leur capacité catalytique dans la préparation de différents dérivés 4*H*-pyranes.

3. Les dérivés 4*H*-pyranes et leurs intérêts biologiques

Les dérivés 4*H*-pyranes, particulièrement ceux qu'ils sont fusionnés à d'autres noyaux, sont des motifs importants dans la constitution de plusieurs produits naturels, tel que le Rhodomyrtonne.²⁴⁹



Rhodomyrtonne

En effet, les dérivés 4*H*-pyranes représentent une importante classe des composés hétérocycliques.²⁵⁰ Ces motifs, pyranes et pyrane-fusionnés, ont fait l'objet d'intérêt de plusieurs chercheurs en vue de leurs relation avec plusieurs types de propriétés biologiques, entre autres : Les dérivés benzo[*b*]pyranes substitués ont montré une activité anti-cancer

²⁴⁸(a) F. Boukezzoula, T. Boumoud, B. Boumoud, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2015**, 12,734; (b) F. Boukezzoula, T. Boumoud, B. Boumoud, A. Debache, *J.Chem. Sci. Trans.*, **2015**, 4, 611.

²⁴⁹ S. Limsuwan, E. N. Trip, T. R. H. M.Kouwen, S. Piersma, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, S. P. Voravuthikunchai, J. M. van Dijnl, O. Kayser, *Phytomedicine* **2009**, 16(6), 645; (b) J. Chorachoo, D. Saeloh, T. Srichana, T. Amnuakit, K. S. Musthafa, S. Sretrirutchai, S. P. Voravuthikunchai, *Eur. J. Pharmacol.*, **2016**, 772, 144; c) M. Tayeh, S. Nilwarangoon, W. Mahabusarakum, R. Watanapokasin, *Int. J. Oncol.*, **2017**, 50(3), 1035.

²⁵⁰ T. Moriguchi, H. Matsuura, Y. Itakura, H. Katsuki, H. Saito, N. Nishiyama, *Life Sci.*, **1997**, 61, 1420.

importante testée avec des concentrations très faibles sur trois types de cellules humaine;²⁵¹ les dérivés 2-amino-4*H*-pyranes sont utilisés comme des matériaux photo-actifs,²⁵² des pigments²⁵³ et des agents biodégradable potentiels en agrochimie;²⁵⁴ ainsi, Les pyrano[2,3-*c*]pyrazoles ont été évalués pour leur affinité au récepteur de l'adénosine A₁ A_{2A} du cerveau bovin et présentaient également un intérêt particulier en raison de leur similarité structurale avec les flavones et les flavanones qui présentent une activité biologique intéressante.²⁵⁵

Dans ce contexte, plusieurs chercheurs ont relevé le défi pour la mise au point de nouveaux analogues pyranes ayants des propriétés biologique et pharmacologiques importantes. On trouve que la plupart des molécules synthétisés comportant dans leurs structures le motif pyrane possèdent, entre autres, une activité anti-cancer,²⁵⁶ anti-inflammatoires,²⁵⁷ anti-bactérienne,²⁵⁸ antirhumatismale,²⁵⁹ neuro-protectrices²⁶⁰ ou anti-oxydante,²⁶¹ ... (Figure 32).

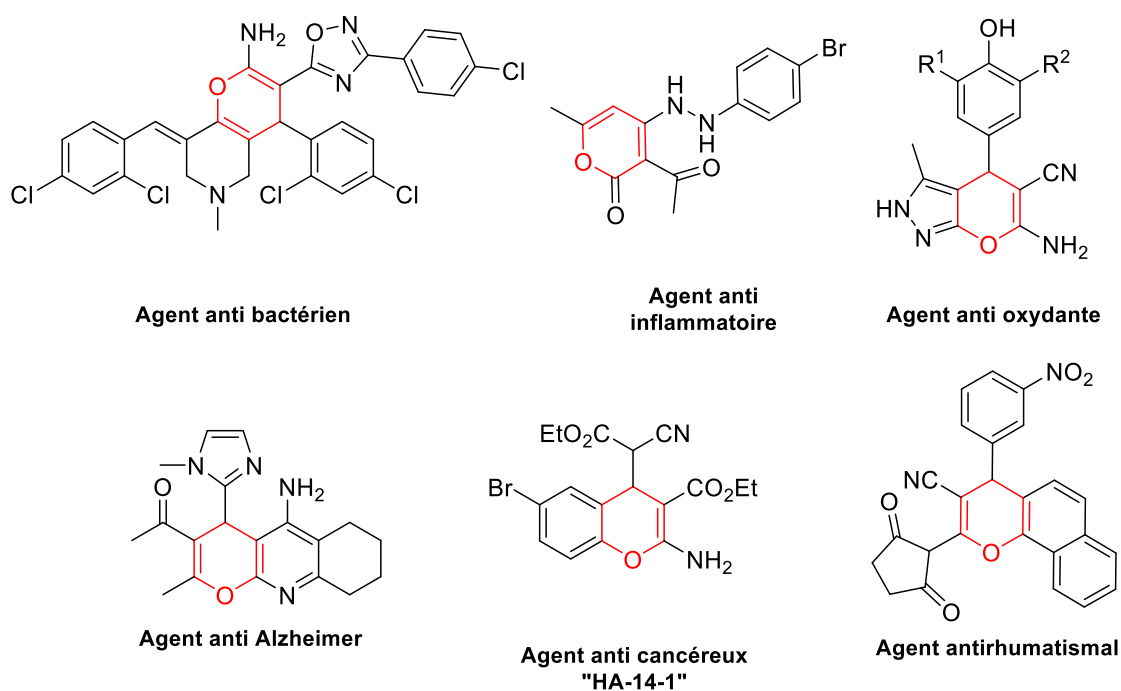


Figure 32

²⁵¹ G. H. Abou El-Fotooh, O. I. Abd El-Salam, M. M. Ashraf, A. H. Nagla, *Ind. J. Chem.*, **2005**, *44B*, 1893.

²⁵² D. Armesto, W. M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seoane, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 3069.

²⁵³ J. A. Rideout, I. R. Smith, M. D. Sutherland, *Aust. J. Chem.*, **1976**, *29(5)*, 1087.

²⁵⁴ D. Kumar, V. B. Reddy, S. Sharad, U. Dube, K. A. Suman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3805.

²⁵⁵ V. Colatta, D. Catarzi, F. Varano, F. Melani, G. Filacchioni, L. Cecci, L. Trincavelli, C. Martini, A. Lucacchini, *Il Farmaco*, **1998**, *53*, 189.

²⁵⁶ J.-L. Wang, D. Liu, Z.-J. Zhang, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri, Z. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, *97(13)*, 7124.

²⁵⁷ A. Kumar, P. Lohan, D. K. Aneja, G. K. Gupta, D. Kaushik, O. Prakash, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, *50*, 81.

²⁵⁸ R. R. Kumar, S. Perumal, J. C. Menéndez, P. Yogeewari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19(11)*, 3444

²⁵⁹ C. W. Smith, J. M. Bailey, M. E. J. Billingham, S. Chandrasekhar, C. P. Dell, A. K. Harvey, C. A. Hicks, A. E. Kingston, G. N. Wishart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, *5(23)*, 2783

²⁶⁰ H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, *21(4)*, 400.

²⁶¹ X. H. Yang, P. H. Zhang, Z. M. Wang, F. Jing, Y. H. Zhou, L. H. Hu, *Ind. Crops Prods.*, **2014**, *52*, 413.

En effet, l'intérêt suscité par cette grande classe de composés grâce à son large spectre d'activités biologiques et pharmaceutiques significantes, a fait de la conception des nouveaux dérivés pyranes par le développement de nouvelles méthodes de synthèse un axe d'intérêt majeur chez les chercheurs pour.

4. Méthodes de synthèse des dérivés pyranes

La littérature révèle plusieurs approches de synthèses des dérivés 4*H*-pyranes (Figure 33), entre des réactions classiques à deux composants et des réactions à composants multiples.

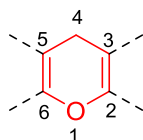


Figure 33. Motif 4*H*-pyrane et 4*H*-pyrane-condensé

X. Wang *et coll.*²⁶² ont rapporté la condensation de deux équivalents de la 1,3-hexanedione avec le salicylaldéhyde en présence d'une quantité catalytique de chlorure de triéthylbenzylammonium (TEBA) dans l'eau comme solvant. Le produit souhaité 1-oxo-hexahydroxanthènes **82** est obtenu avec de très bons rendements (Schéma 79).

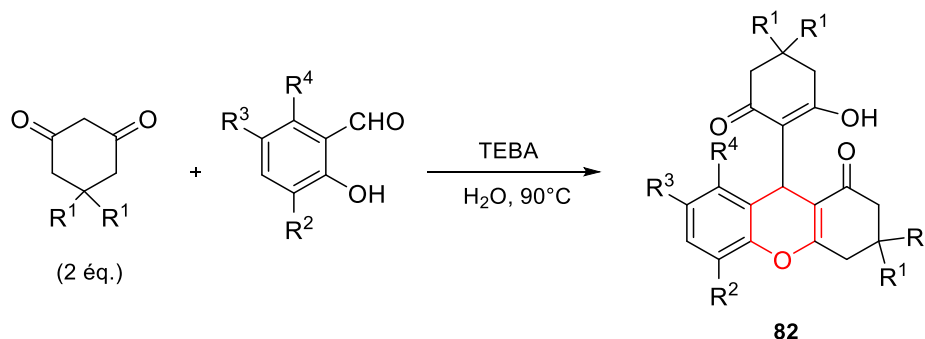


Schéma 79

D'autre part, la formation des dérivés 4*H*-Pyranes par une addition de *Michael* de groupes à méthylène activé sur des systèmes α,β -insaturés a connue une large utilisation.

De cette façon, H. Otto *et coll.*²⁶³ ont rapporté la synthèse de divers 4-aryl-4*H*-pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **83** à partir de 4-arylidène-1-phényl-1*H*-pyrazol-5-one et le malononitrile *via* une réaction de *Michael* en présence d'une base comme catalyseur (Schéma 80).

²⁶² X. Wang, D. Shi, Y. Li, H. Chen, X. Wei, Z. Zong, *Synth. Commun.*, **2005**, 35 (1), 97.

²⁶³ (a) H. H. Otto, *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 444; (b) H. H. Otto, H. Schmelz, *Arch. Pharm.* **1979**, 312, 478.

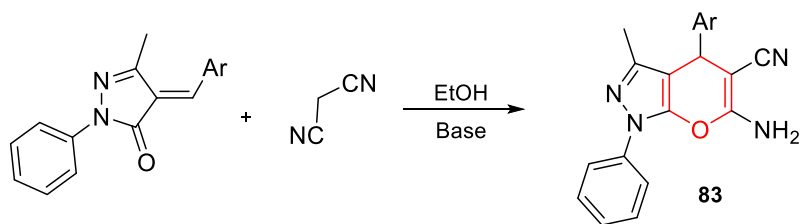


Schéma 80

D'autre part, la réaction entre la 5-alkylidène-2-thioxodihydropyrimidine-4,6-(1*H*,5*H*)-dione et l'acétoacétate d'éthyle sous irradiation micro-ondes, décrite par *M. Kidwani et coll.*,²⁶⁴ mène aux dérivés 4*H*-pyranes **85** par une cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire 1,5-dicarbonylé **84** en présence d'oxyde d'aluminium acide (Schéma 81).

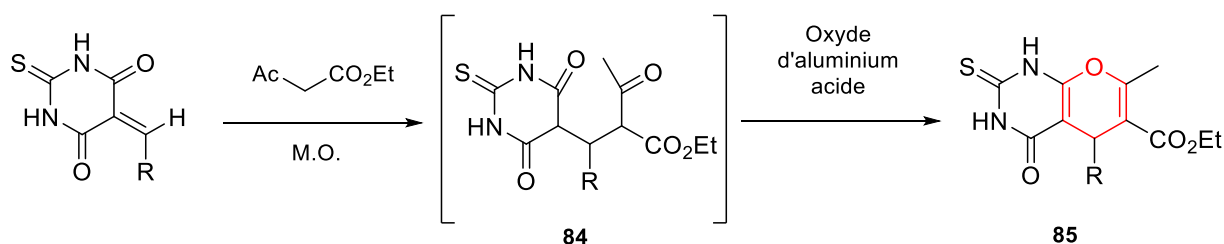


Schéma 81

Les réactions multicomposants (RMC) se sont révélées être l'une des méthodes les plus puissantes et les plus efficaces pour la préparation des motifs 4*H*-pyranes fonctionnalisés en raison de son économie en atomes, de sa procédure simple et des rendements élevés des produits obtenus.

Une série de nouveaux dérivés de 2-amino-4*H*-pyranes **86** ont été synthétisés par *D.-C. Wanga et coll.*¹² avec d'excellents rendements *via* une réaction à trois composants : cétones α,β -insaturées, malononitrile et un aldéhyde aromatique en présence du 1,8-diazabicycloundéc-7-ène (DBU) comme catalyseur dans l'éthanol comme solvant vert et économique (Schéma 82).

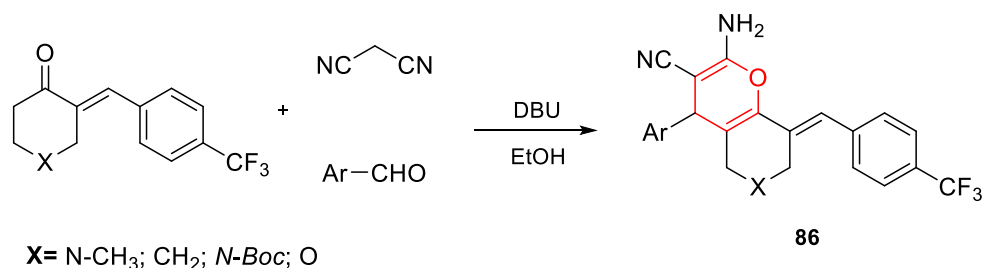


Schéma 82

²⁶⁴ M. Kidwai, R. Mohan, S. Rastogi, *Synth. Commun.* **2003**, 33 (21), 3747.

*N. J. Thumar et coll.*²⁶⁵ ont rapporté la synthèse de 6-amino-4-(3-aryl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile **87** et 2-amino-4-(3-aryl-1-phényl-1*H*-pyrazol-4-yl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromène-3-carbonitrile **88**, respectivement, à partir de 3-méthyl-2-pyrazoline-5-one/1,3-hexadione, 3-aryl-1-phénylpyrazole-4-carbaldéhyde et le malononitrile en présence du pipéridine comme catalyseur au reflux d'éthanol (Schéma 83).

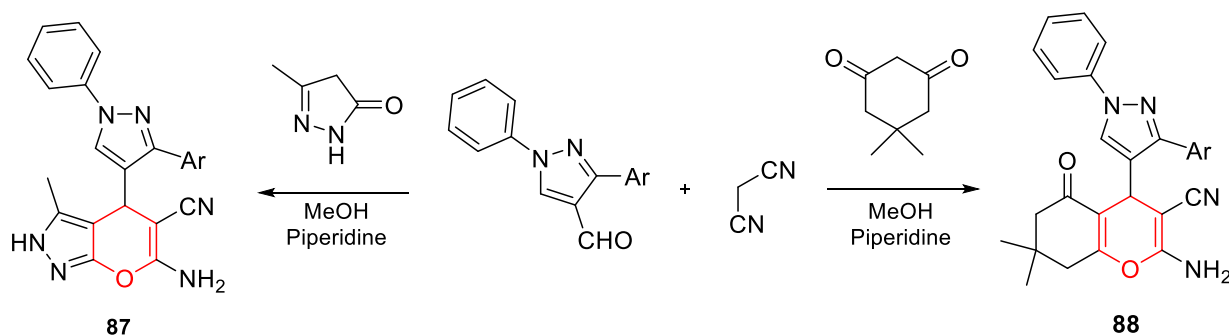


Schéma 83

Les dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **83** ont été synthétisés par *H. Kiyani et coll.*²⁶⁶ via une réaction de condensation d'aldéhyde aromatique, malononitrile, acétoacétate d'éthyle et de phénylhydrazines en présence de benzoate de sodium dans un milieu aqueux (Schéma 84). C'est une réaction douce, verte et respectueuse de l'environnement avec un temps réduit et un rendement élevé en produit.

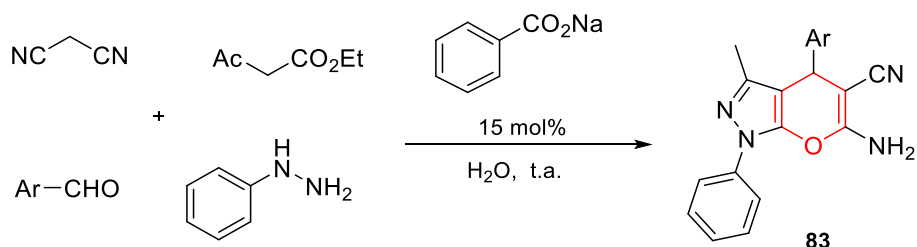


Schéma 84

Une procédure respectueuse de l'environnement et efficace pour la préparation de nouveaux dérivés 4*H*-pyranes **89** a été rapporté par *R. M. N. Kalla et coll.*²⁶⁷ Cette méthode catalysée par la dibutylamine repose sur l'utilisation de divers aldéhydes en présence de malononitrile et du (acétoacétate de méthyle ou de benzoylacétate d'éthyle) à température ambiante. (Schéma 85).

²⁶⁵ N. J. Thumar, M. P. Patel, *Arkivoc*, **2009**, 8, 363.

²⁶⁶ H. Kiyani, H. A. Samimi, F. Ghorbani, S. Esmaili, *Curr. Chem. Lett.*, **2013**, 2, 197.

²⁶⁷ R. M. N. Kalla, Mi Ri Kim, Il Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 717.

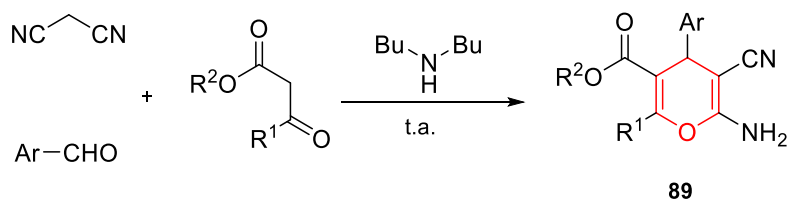


Schéma 85

Ces dernières années, en vue de leurs propriétés particulières, les liquides ioniques ont été considéré comme une bonne alternative pour remplacer les solvants organiques conventionnels voire même les utilisés comme catalyseurs pour la préparation des 4*H*-pyranes *via* des réactions à multicomposants (RMCs).

Le liquide ionique légèrement basique triflate de *N,N,N,N*-tétraméthylguanidinium (TMGTf), a été utilisé par *K. Rad-Moghadam et coll.*²⁶⁸ comme un solvant très efficace dans la réaction entre l'acide 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one, l'acide de Meldrum et différents aldéhydes aromatiques afin de préparer des nouveaux dérivés pyrano[4,3-*b*]pyran-2,5-diones **90** avec de bons rendements à température ambiante (Schéma 86).

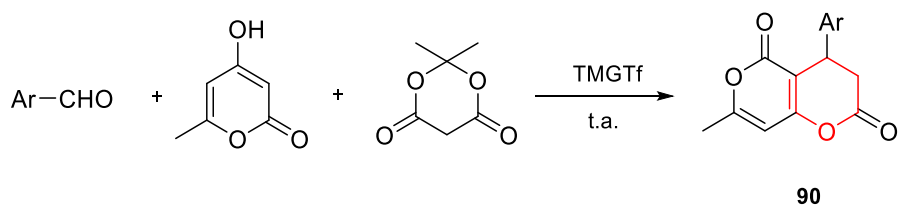


Schéma 86

*Y. Li et coll.*²⁶⁹ ont efficacement synthétisé une série de 2-amino-4-aryl-6-méthyl-8-oxo-4,8-dihydropyran[3,2-*b*]pyranes **91** à partir d'aldéhyde aromatique, malononitrile et le 5-hydroxy-2-méthyl-4*H*-pyran-4-one en *one pot* *via* une réaction à trois composants catalysée par la Et₃N en présence du liquide ionique [bmim, BF₄] (Schéma 87).

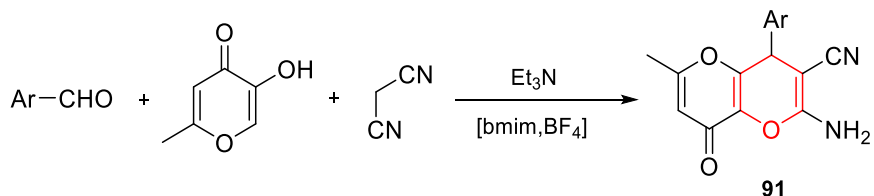


Schéma 87

D'autre part, *A. Khazaei et coll.*²⁷⁰ ont rapporté un nouveau protocole pour la préparation des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes **72** par une réaction *one pot* et sans solvant entre une variété

²⁶⁸ K. Rad-Moghadam, M. Sharifi-Kiasaraie, S. C. Azimi, *Tetrahedron.*, **2012**, 68, 6472.

²⁶⁹ Y. Li, Bo Zhao, B. Du, Q. Jiang, X. Wang, C. Cao, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 227.

²⁷⁰ A. Khazaei, H. Nik, A. Moosavi-Zare, H. Afshar-Hezarkhani, *Zeitschrift für Naturforschung B*, **2018**, 73(10), 707.

d'aldéhydes aromatiques, malononitrile et dimédone en présence d'acétate de triéthanol ammonium ou le formate de triéthanol ammonium, des liquides ioniques fonctionnalisés, comme catalyseur (Schéma 88).

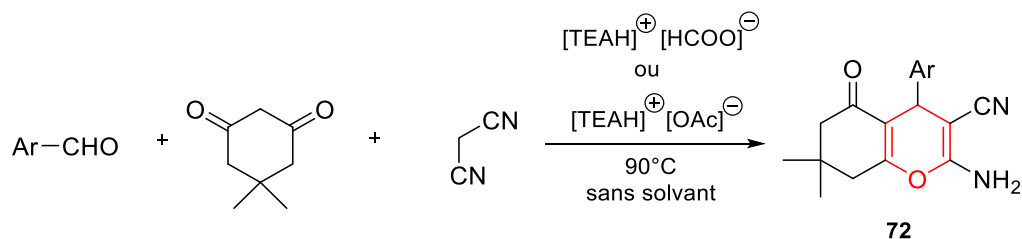


Schéma 88

L'étude des différents systèmes catalytiques dans le développement des réactions à composants multiples représente l'axe de recherche principal de notre laboratoire depuis plusieurs années. Dans ce contexte, beaucoup d'efforts ont été fournis par notre équipe dans le but de trouver les meilleures conditions opératoires pour la réaction de condensation entre un aldéhyde aromatique, malononitrile et différents motifs de méthylènes activés.

5. Résultats et discussions

Dans ce qui suit nous allons envisager la préparation d'une série de LIs à base de pyridinium, phosphonium et imidazolium, afin d'étudier leur pouvoir catalytique dans la synthèse des dérivés 4*H*-pyrans *via* une réaction à composants multiples de type *Biginelli-like*, à partir d'aldéhyde aromatique, malononitrile et un méthylène activé (Schéma 89).

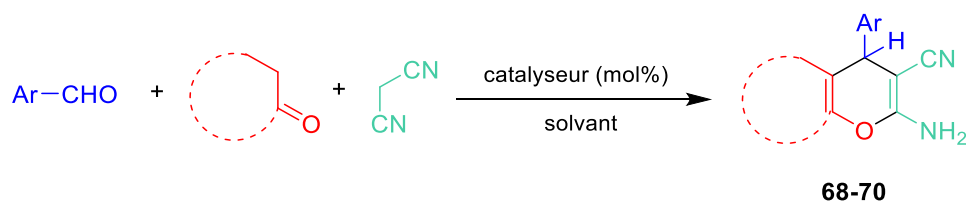


Schéma 89. Bilan réactionnel pour la préparation des dérivés 4*H*-pyranes

5.1. Préparation des catalyseurs : Synthèse des LIs

Les sels de pyridinium **61-62**, le méthyltriphenylphosphonium diméthylphosphate **63** et le diméthylimidazolium triméthylphosphate **64** ont été préparés par l'action de triméthylphosphate, respectivement, sur les dérivés de pyridine, triphénylphosphine et *N*-méthylimidazole par transfert de cation méthylum vers le doublet libre de l'atome d'azote ou phosphore correspondant (Schéma 90).

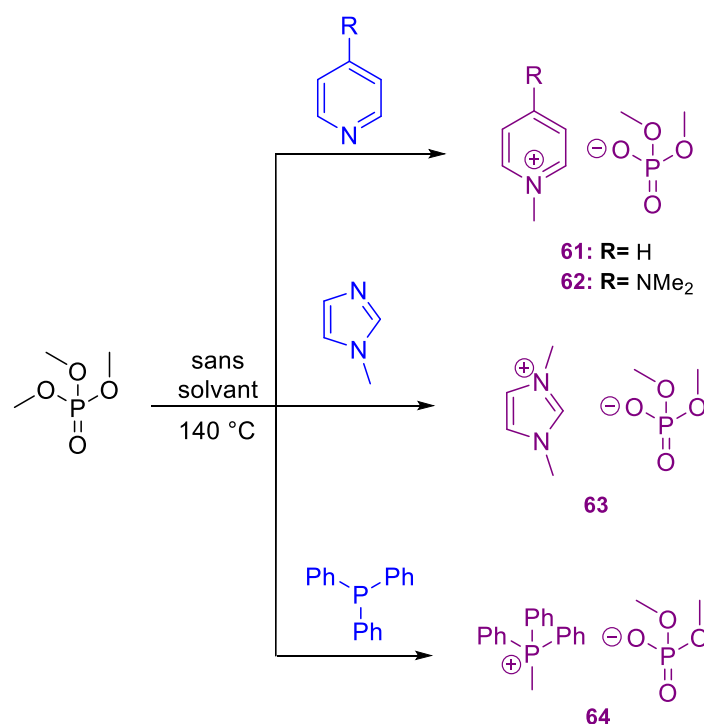


Schéma 90. Synthèse des LIs à base d'anion phosphate

Les résultats obtenus à l'issue de cette réaction sont réunis dans le tableau qui suit :

Tableau 4. Résultats de la préparation des LIs à base d'anion phosphate

Entrée	Cat.	R	Temps	Rdt. (%)
1	[MPDMP] 61	H	4 h	89
2	[DMAMPDMP] 62	NMe ₂	4 h	81
3	[DMImDMP] 63	-	1 h	97
4	[MTPPDMP] 64	-	6 h	91

Cette approche nous a permis d'obtenir des LIs cibles, ayant dans leurs structures l'anion phosphate, avec d'excellents rendements qui arrivent jusqu'à 97%. Toutefois, le LI préparé à partir de (4-diméthylamino)-pyridine est obtenu avec un rendement relativement bon (81%) (Tableau 4, entrée 2).

5.1.1. Caractérisation spectroscopiques des catalyseurs préparés

Les structures des catalyseurs préparés ont été caractérisées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ¹H et ¹³C ainsi que la RMN ³¹P comme séquence supplémentaire pour ces composés phosphorés.

En RMN ¹H des catalyseurs **61-64**, l'apparition d'un doublet d'intégration 6H dans l'intervalle de [3.85-3.41] ppm avec une constante de couplage ³J_{H-P} = [10.5-10.7] Hz,

attribué aux protons des deux méthoxyles de l'anion phosphate, ainsi que, la présence du signal singulet d'intégration 3H aux alentours de [4.62-4.11] ppm (catalyseur **61** et **62**) et à 3.18 ppm (catalyseur **64**), attribué aux protons de méthyle additionné sur l'atome d'azote ou phosphore du noyau pyridine ou phosphine, confirment la formation des sels correspondants par transfert du cation méthylum à partir de triméthylphosphate vers le motif pyridine ou phosphine, notamment vers le motif imidazole. Cependant, le signal singulet à 4.12 ppm avec une intégration 6H, attribué aux deux groupements méthyles magnétiquement équivalents par mésomérie, indique l'addition du nouveau méthyle sur la structure de l'imidazole (Figure 34).

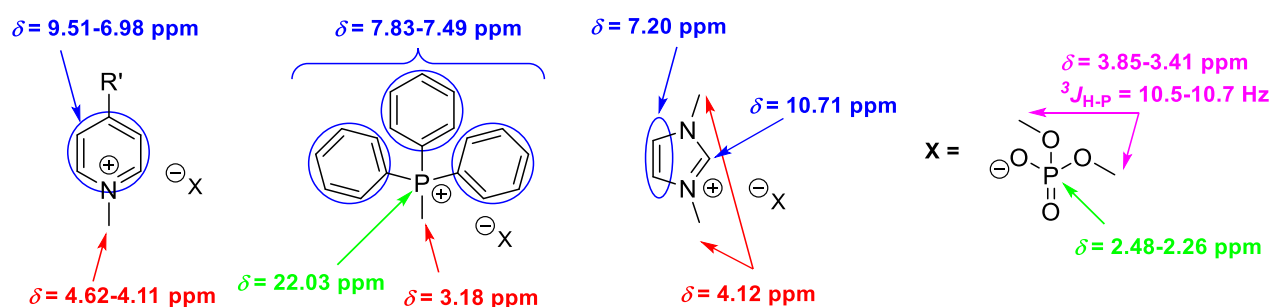


Figure 34. Résultats de la caractérisation spectroscopique des LIs à base d'anion phosphate

D'autre part, les signaux des protons aromatiques sont apparus comme prévu dans un champ faible dans l'intervalle [7-10] ppm. Tandis que, les signaux des autres substituants, tels que les deux méthyles du groupement amine en position 4 sur le motif pyridine résonnent à champ fort aux alentours de 3 ppm.

Ainsi, les spectres RMN ^{13}C de ces catalyseurs confirment les données trouvées en RMN ^1H , à l'image du signal singulet aux alentours de [52.2-51.2] ppm correspondant aux deux méthyles de l'anion phosphate des catalyseurs **61**, **62**, **63** et **64**, et le signal du méthyle de quaternisation ($\text{H}_3\text{C-N}^+$) à 40.9-41.1 ppm et 36.0 ppm, successivement, des sels de pyridiniums et d'imidazolium. Le signal de méthyle de phosphonium, quant à lui, exhibe un signal doublet à 12.6 ppm avec une constante de couplage $^1J_{\text{C-P}} = 49.9$ Hz.

En outre, les spectres RMN ^{31}P montrent un signal singulet à [2.48-2.26] ppm qui correspond à l'anion phosphate, en plus d'un deuxième signal singulet apparaît exclusivement dans le spectre du catalyseur **64** à 22.03 ppm correspond au cation phosphonium.

5.2. Application des LIs préparés dans la synthèse des dérivés 4*H*-pyranes comme catalyseurs

5.2.1. Synthèse des dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]pyranes

En premier temps, nous nous sommes intéressés à l'optimisation des meilleures conditions opératoires pour la synthèse des dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]pyranes en présence des différents LIs préparés précédemment. À cet égard, la réaction entre (2 mmol) benzaldéhyde, (2 mmol) malononitrile, (2 mmol) dimédone **65** a été choisie comme réaction modèle **A** dans cette étude (Schéma 91). La synthèse du dérivé **68a** a été réalisée au reflux du mélange EtOH/Eau (1:1), étant le meilleur système, à la fois, pour solubiliser les réactifs de départ et faciliter la formation du produit d'arriver, en présence de 10 mol% de LI (Schéma 91).

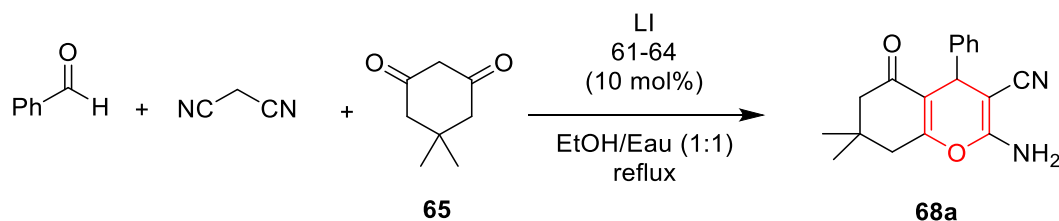


Schéma 91. La réaction modèle *A* en présence des différents LIs préparés

Les résultats obtenus à l'issue de ces réactions sont réunis dans le tableau qui suit :

Tableau 5. Résultats de la réaction modèle *A* pour la synthèse du dérivé **68a**

Entrée	Cat.	Solvant ^a	Temps ^b	Rdt. (%) ^c
1	[MPDMP] 61	EtOH/Eau (1:1)	1 h	86
2	[DMAMPDMP] 62	EtOH/Eau (1:1)	2 h	84
3	[DMImDMP] 63	EtOH/Eau (1:1)	1 h 30	91
4	[MTPPDMP] 64	EtOH/Eau (1:1)	2 h	57

^a reflux; ^b réaction suivie par CCM; ^c produit isolé pur

À partir des résultats décrits dans le tableau 5, on remarque que les LIs testés ont donnés des bons résultats, en termes de rendement du produit cible, à l'exception de LI à base de phosphonium **64** qui montre une efficacité relativement faible comme catalyseur dans cette réaction (Tableau 5, entrée 3). En revanche, le [DMImDMP] **63** semble être le meilleur choix, en termes de rendement (Tableau 5, entrée 4), pour catalysé cette réaction en comparaison avec les autres LIs à base de pyridinium ou phosphonium. Partant, ce catalyseur est choisi

pour subir à une succession de différents tests afin d'optimiser les meilleures conditions opératoires pour la réaction modèle A.

A. Optimisation des conditions opératoires

Divers changements ont été effectués dans les conditions opératoires (catalyseurs, solvant, température, quantité catalytique) afin de déterminer le meilleur profil de la réaction modèle A.

Effet de solvant

Comme le choix du solvant est un facteur crucial pour les réactions à composants multiples, notre premier test a été consacré donc pour étudier l'effet de solvant sur cette réaction tout en fixant les autres paramètres tels que la température et la quantité catalytique du sel d'imidazolium **63**. La réaction modèle A, a été donc réalisée au reflux de plusieurs solvants pour établir le système adéquat pour cette condensation en fonction du rendement du produit envisagé (Tableau 6).

Tableau 6. Résultats de l'optimisation de meilleur solvant pour la réaction modèle A en présence de [DMImDMP] comme catalyseur^a

Entrée	Solvant ^b	Temps ^c	Rdt. (%) ^d
1	CH ₃ CN	3 h 30	59
2	THF	3 h 30	86
3	DMF	24 h	Traces
4	Eau	2 h	68
5	EtOH	2 h 30	76
6	EtOH/Eau (1:1)	1 h 30	91
7	EtOH/Eau (1:2)	1 h 30	70
8	EtOH/Eau (2:1)	2 h 30	71
9	-	1 h	78

^a Les réactions ont été effectuées à partir d'un mélange de benzaldéhyde (2 mmol), la dimedone (2 mmol) et malononitrile (2 mmol) en présence de 10 mol% du catalyseur dans 6 mL de solvant; ^b reflux; ^c réaction suivie par CCM; ^d produit isolé pur

Une brève lecture du tableau 6, montre que le mélange EtOH/Eau (1:1) est le meilleur système solvatant de la réaction modèle A avec un rendement arrive jusqu'à 91 % (Tableau 6, entrées 6), sachant que, la même réaction était réalisée séparément dans l'éthanol et dans l'eau

donnant des rendements, généralement, inférieurs à ceux des mélanges EtOH/Eau (Tableau 6, entrées 4 et 5). À l'exception de la réaction dans l'EtOH qui fournit le produit cible avec un rendement de 76% (Tableau 6, entrées 4-8).

Le test réalisé en présence d'EtOH comme solvant a clairement donné un résultat important en le comparant avec celui réalisé dans l'eau, en termes de rendement et surtout en temps de réaction. Ceci est dû probablement à la solubilité des réactifs de départ ainsi que le catalyseur [DMImDMP] **63** dans l'EtOH. Du même, l'excès de l'éthanol par rapport à l'eau dans le système EtOH/Eau, ou le contraire, n'ont pas influencé sur l'amélioration du rendement ni à réduire le temps de réaction (Tableau 6, entrées 7 et 8).

Toutefois, les autres solvants à l'image de : acétonitrile, THF et DMF (Tableau 6, entrées 1-3), ont montrés une efficacité moyenne en terme d'augmenter le rendement et réduire le temps de la réaction. À l'exception du THF, dont le rendement du produit cible dépasse les 80% dans un temps de réaction relativement très long.

Il faut mentionner aussi que la même condensation a été réalisée sans solvant à 80 °C en présence de 10 mol% de catalyseur, a fourni le produit cible avec un rendement relativement moyen (78%) (Tableau 6, entrée 9).

Au vu des résultats obtenus, nous avons conclu que la réaction en présence du [DMImDMP] **63** dans un système de solvant EtOH/Eau (1:1) s'est avérée être plus judicieuse en termes de rendement élevé et de temps de réaction court.

Effet de la température

D'autre part, nous avons testé l'effet de la température qui devrait jouer un rôle important comme étant un facteur principal dans les conditions opératoires de cette transformation. Plusieurs essais ont été réalisés à différentes températures : ambiante, 50 °C et reflux dans un mélange EtOH/Eau (1:1) comme solvant en présence du catalyseur [DMImDMP] **63**.

Tableau 7. Résultats d'évaluation de l'effet de la température

Entrée	Température	Temps ^a	Rdt. (%) ^b
1	Ambiante	1 h 30	47
2	50 °C	1 h 30	77
3	Reflux	1 h 30	91

^a réaction suivie par CCM; ^b produit isolé pur

Il s'est avéré qu'en passant de la température ambiante jusqu'au reflux, le rendement de la réaction modèle **A** augmente tout en gardant le même temps de réaction (Tableau 7, entrée 3), d'où la réaction à reflux donnait le meilleur rendement.

Effet de la quantité catalytique

En plus des facteurs de solvant et la température, la réaction multi composants est principalement affectée par la quantité catalytique utilisée. En effet, la réaction modèle a été effectuée à reflux de l'EtOH/Eau (1:1) en variant la quantité catalytique de 5 à 30 mol%, afin de déterminer la quantité nécessaire pour des conditions opératoires optimales (Tableau 8).

Tableau 8. Résultats d'évaluation de l'effet de la quantité catalytique du [DMImDMP] **63**

Entrée	Cat. (mol %)	Temps ^a	Rdt. (%) ^b
1	-	1 h 30	61
2	5	1 h 30	75
3	10	1 h 30	91
4	15	1 h 30	84
5	20	1 h 30	74
6	30	1 h 30	59

^a réaction suivie par CCM; ^b produit isolé pur

Après un examen des résultats obtenus dans le tableau 8, il s'est avéré que la quantité de 10 mol% est suffisante pour fournir le produit cible avec un meilleur rendement (tableau 8, entrée 3). L'augmentation de la quantité de catalyseur au delà de 10 mol% (tableau 8, entrée 4-6) ou encore moins de cette valeur (tableau 8, entrées 2), n'a pas d'effet positif sur le rendement de la réaction. En revanche, la réaction menée en absence de catalyseur est jugée moins efficace donnant un rendement de 61% (tableau 8, entrée 1).

B. Généralisation de la réaction modèle A

Ayant entre les mains, le meilleur catalyseur de la série ([DMImDMP] **63**) et les conditions opératoires optimales : reflux de l'EtOH/Eau (1:1) avec une quantité catalytique de 10 mol%, nous avons entrepris d'étendre la méthodologie par l'utilisation d'aldéhydes aromatiques (portant des substituants électro-donneurs ou électron-attracteurs) ou des aldéhydes hétéroaromatiques comme le thiophène-2-carbaldéhyde et 1*H*-indole-3-carbaldéhyde avec la dimédone et le malononitrile pour la préparation des différents dérivés de tétrahydro[*b*]benzopyranes **68** (Schéma 92).

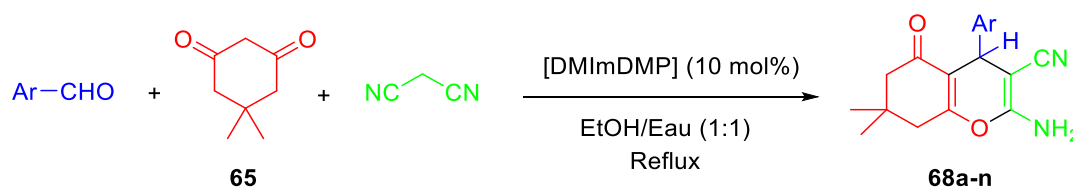


Schéma 92. Synthèse des dérivés benzo[*b*]pyranes **68** catalysé par le [DMImDMP] **63**

Les réactions avec le benzaldéhyde ou ces dérivés substitués, soit par des groupements électro-attracteur (Tableau 9, entrées 2-7) ou par des groupements électro-donneur (Tableau 9, entrées 8-12), ont fournis les dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]pyranes avec des excellents rendements qui varient entre 80% et 93% dans des temps de réactions relativement courts.

Tableau 9. Synthèse des dérivés benzo[*b*]pyranes **68** en présence de [DMImDMP] **63**^a

Entrée	Ar	Produit	Temps (min) ^b	Rdt. (%) ^c	Point de fusion (°C)	
					Trouvé	Rapporté
1	C ₆ H ₅	68a	90	92	235-237	234-236 ²⁷¹
2	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	68b	45	89	228-230	222–223 ²⁷²
3	3-NO ₂ -C ₆ H ₄	68c	30	93	209-212	212-214 ²⁶⁶
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	68d	30	91	184-186	179-180 ²⁶⁶
5	4-Cl-C ₆ H ₄	68e	75	87	218-220	215-217 ²⁶⁶
6	4-Ac-C ₆ H ₄	68f	30	91	232-234	-
7	4-CHO-C ₆ H ₄ ^c	68g	90	93	>260	264-267 ²⁷³
8	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄	68h	50	89	218-221	210-212 ²⁶⁶
9	4-OH-C ₆ H ₄	68i	60	86	198–200	220-224 ²⁶⁶
10	4-Me-C ₆ H ₄	68j	45	85	230-232	220-222 ²⁶⁵
11	4-Et-C ₆ H ₄	68k	90	86	231-233	230-232 ²³⁸
12	3-OH-4-OMe-C ₆ H ₃	68l	30	83	235-237	238-240 ²⁶⁶
13	2-Thienyl	68m	120	80	228-230	210-212 ²⁶⁵
14	2-indolyl	68n	60	81	211-213	200 ²⁷⁴

^a(2 mmol) dérivé d'aldéhyde, (2 mmol) malononitrile, (2 mmol) dimédone à reflux d'EtOH/Eau (1:1) en présence de 10 mol% de [DMImDMP]; ^bréaction suivie par CCM; ^c produit isolé pur

²⁷¹ M. G. Dekamin, M. Eslami, A. Maleki, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 1074.

²⁷² Y.-L. Wang, Z. Li, J. Luo, Z.-L. J. Liu, *Chin. Chem. Soc.*, **2013**, *60*, 1431.

²⁷³ R. Pourhasan-Kisomi, F. Shirini, M. Golshekan, *Appl. Organometal. Chem.*, **2018**, 4371.

²⁷⁴ A. Sharma, B. Pallavi, R. P. Singh, P. N. Jha, P. Shukla, *Heterocycles*, **2015**, *91*(8), 1615.

Cependant, la position des substituants sur le noyau benzaldéhyde influe légèrement sur le rendement du produit final. Au fait, le positionnement du groupement nitro en position *mé*ta a mené à un excellent rendement de cette réaction (93%), au dessus de celui obtenu à partir de *o*-nitrobenzaldéhyde (89%), et d'un cran de plus à partir de *p*-nitrobenzaldéhyde (91%) (Tableau 9, entrées 2-4). Du même, la nature des substituants sur le noyau aromatique de l'aldéhyde n'a pas affectée le rendement des dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]pyranes correspondants (Tableau 9, entrées 2-12).

En outre, les dérivés hybrides chromènes-hétérocycles ont été préparés à leur tour avec de bons rendements à partir des aldéhydes hétéroaromatiques (Tableau 9, entrées 13 et 14), avec des temps de réaction qui ne dépassent pas les 2 heures.

5.2.2. Synthèse des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles

Afin de confirmer l'efficacité du catalyseur [DMIImDMP] **63**, et compléter l'évaluation du pouvoir catalytiques des autres LIs préparés, la condensation de (2 mmol) benzaldéhyde, (2 mmol) malononitrile avec (2 mmol) 3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolin-5-one **66** au reflux d'EtOH/Eau en présence de 10 mol% de LI **61-64**, a été réalisée comme réaction modèle **B** pour la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** (Schéma 93).

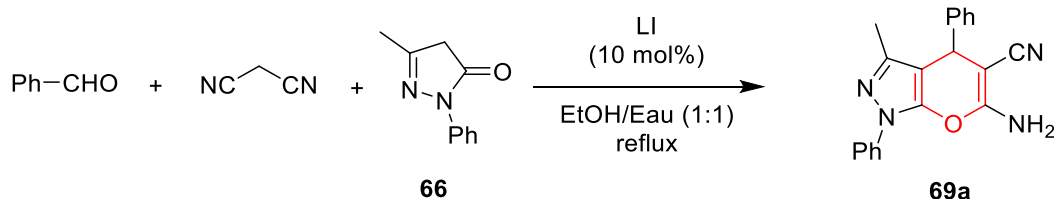


Schéma 93. La réaction modèle **B** pour la synthèse des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles en présence des différents LIs

Le dérivé 6-amino-3-méthyl-4-phényl-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile **69a**, issu de cette transformation, a été obtenu avec des rendements entre 44 et 86% (Tableau 10).

Tableau 10. Résultats de la réaction modèle **B** pour la synthèse du dérivé **69a**

Entrée	Cat.	Solvant ^a	Temps ^b	Rdt. (%) ^c
1	[MPDMP] 61	EtOH/Eau (1:1)	6 h	51
2	[DMAMPDMP] 62	EtOH/Eau (1:1)	6 h	44
3	[DMImDMP] 63	EtOH/Eau (1:1)	1 h 30	86
4	[MTPPDMP] 64	EtOH/Eau (1:1)	0.5 h	81

^a reflux; ^b réaction suivie par CCM; ^c produit isolé pur

En examinant les résultats illustrés dans le tableau 10, on constate que les sels de pyridinium **61-62** n'ont montrés aucune efficacité catalytique dans la réaction modèle pour la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70**. Tandis que, le sel de phosphonium [MTPPDMP] **64** s'est avéré efficace, comme catalyseur dans cette réaction modèle, ainsi que le [DMImDMP] **63**. Ce dernier, montre encore une fois son efficacité catalytique dans ce genre de réaction, qui surpasse les autres catalyseurs testés dans les mêmes conditions (Tableau 10, entrée 4).

A. Optimisation des conditions opératoires

Le meilleur profil de la réaction entre 2 mmol de benzaldéhyde, 2 mmol de malononitrile et 2 mmol de 3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolin-5-one en présence de [DMImDMP] **63** a été déterminé suivant le même protocole d'optimisation décrit précédemment.

Le tableau 11 résume les résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions opératoires pour la réaction modèle **B**.

Tableau 11. Résultats de l'optimisation des conditions opératoires pour la réaction modèle **B** en présence de [DMImDMP] **63**

Entrée	Solvant	Température (°C)	Cat. (mol %)	Temps ^a	Rdt. (%) ^b
1	CH ₃ CN	reflux	10	24 h	71
2	H ₂ O	Reflux	10	24 h	Trace
3	EtOH	Reflux	10	3 h	36
4	THF	Reflux	10	3 h	69
5	DMF	Reflux	10	5 h	23
6	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	10	80 min	86
7	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	5	45 min	88
8	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	15	90 min	77
9	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	20	2 h	73
10	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	30	2 h	65
11	EtOH/Eau (1:1)	Reflux	-	3 h	16
12	EtOH/Eau (1:1)	Ambiante	5	45 min	58
13	EtOH/Eau (1:1)	50 °C	5	45 min	71
14	-	80 °C	10	3 h	68

^a réaction suivie par CCM; ^b produit isolé pur

Comme le montre le tableau 11, la réaction modèle **B** a été réexaminée au reflux d'une variété de solvants : CH₃CN, Eau, EtOH, THF et DMF (Tableau 11, entrées 1-5). Les rendements obtenus à l'issue de ces réaction sont moyens à faibles, particulièrement, ceux obtenu dans l'eau et l'EtOH (Tableau 11, entrées 2 et 3). Tandis que, l'utilisation d'un mélange EtOH/Eau (1:1) comme solvant pour la réaction modèle **B** en présence de 10 mol% de catalyseur, permet de obtenir le produit **69a** avec un rendement meilleur (Tableau 11, entrée 6).

En revanche, la réaction muni dans le même système de solvant en présence de 5 mol% de catalyseur a fourni un bon rendement en produit final tout en réduisant le temps de réaction (Tableau 11, entrées 6 et 7).

Par ailleurs, il est important de souligner l'effet positif de la température dans l'amélioration de rendement de cette condensation (Tableau 11, entrées 7, 12 et 13).

Pour conclure, les conditions optimales pour la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** catalysée par le [DMImDMP] **63**, sont : 5 mol% de catalyseur dans un mélange EtOH/Eau (1:1) à reflux.

B. Généralisation de la réaction modèle B

Ayant entre les mains, le meilleur catalyseur de la série ([DMImDMP] **63**) et les conditions opératoires optimales pour la synthèse des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70**, nous avons entrepris d'étendre la méthodologie par l'utilisation d'aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatiques avec le malononitrile et un dérivé carbonyle énolisable **66** ou **67**. Ce dernier est issu de la condensation d'acétoacétate d'éthyle et l'hydrazine hydraté (Schéma 94).

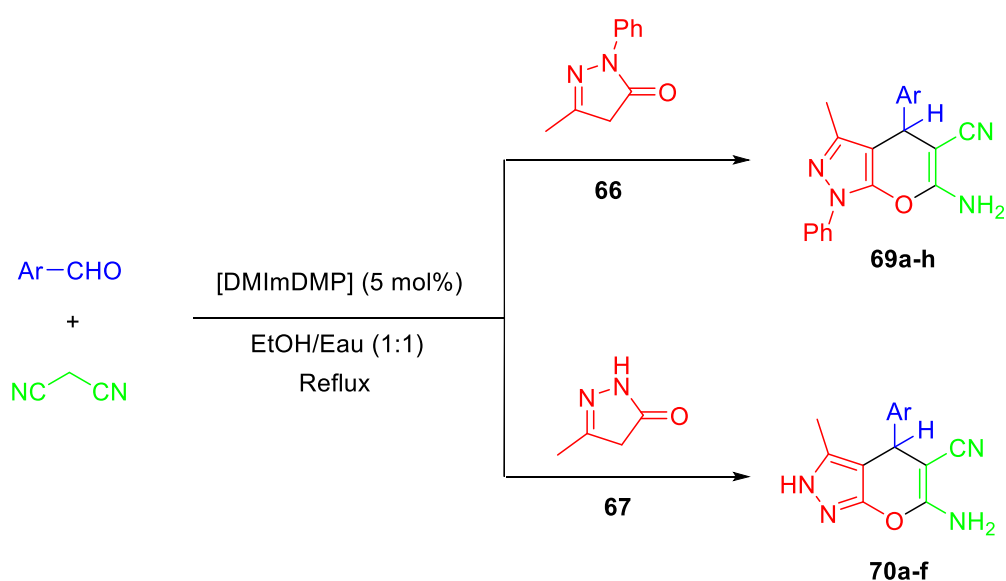
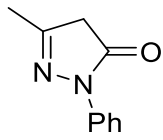
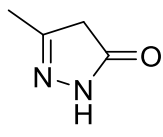


Schéma 94. Synthèse des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles catalysé par le [DMImDMP] **63**

Les réactions sont menées au reflux d'EtOH/Eau (1:1) en présence de 5 mol% de [DMImDMP] ont données les dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** avec de bons rendements. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 12.

Tableau 12. Synthèse des pyrano[2,3-*c*]pyrazoles en présence de 5 mol% de [DMImDMP]^a

Entrée	R	Substrat	Produit	Temps (min) ^b	Rdt. (%) ^c	Point de fusion (°C)	
						Trouvé	Rapporté
1	C ₆ H ₅		69a	50	88	164-166	168-170 ²⁷⁵
2	4-Et-C ₆ H ₄		69b	60	81	184-186	182-184 ²⁷⁶
3	4-OH-C ₆ H ₄		69c	80	78	216-218	205-207 ²⁶⁹
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	 65	69d	120	92	216-218	196-198 ²⁶⁹
5	3-NO ₂ -C ₆ H ₄		69e	90	91	206-208	190-192 ²⁶⁹
6	4-Ac-C ₆ H ₄		69f	90	84	242-244	-
7	2-thienyl		69g	120	70	>260	168-169 ²⁷⁷
8	3-indolyl		69h	45	78	254-256	-
9	4-Me-C ₆ H ₄		70a	90	80	209-211	198-200 ²⁷⁸
10	4-Me ₂ N-C ₆ H ₄		70b	60	83	201-203	218-220 ²⁷⁹
11	4-Cl-C ₆ H ₄	 66	70c	60	75	223-224	243 ²⁷³
12	4-NO ₂ -C ₆ H ₄		70d	60	93	249	249-250 ²⁷³
13	4-CHO-C ₆ H ₄		70e	20	87	214-216	-
14	4-CHO-C ₆ H ₄ ^c		70f	60	83	235-237	238-240 ²⁸⁰

^a (2 mmol) dérivé d'aldéhyde, (2 mmol) malononitrile, (2 mmol) composé **66-67** à reflux d'EtOH/Eau (1:1);

^b réaction suivie par CCM; ^c produit isolé pur

Nous avons trouvé que la réaction se déroulait efficacement par des substituants électro-donneurs ou électro-attracteurs sur le noyau benzaldéhyde. La réaction avec le téréphtalaldéhyde a été réalisé notamment pour préparés les 1,4-*bis*-4*H*-pyranes correspondants avec de bons rendements.

²⁷⁵ N. Iravani, M. Keshavarz, H. -A. S. Kish, R. Parandvar, *Chinese. J. Catal.*, **2015**, *36*, 626.

²⁷⁶ I. Amine-Khodja, A. Fisli, O. Lebour, R. Boulcina, B. Boumoud, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2016**, *13*, 85.

²⁷⁷ A. Hasaninejad, M. Shekouhy, N. Golzar, A.; Zare, M. M. Doroodmand, *Appl. Catal. A*, **2011**, *402*, 11.

²⁷⁸ A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, R. Salehi-Moratabb, E. Noroozizadeh, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2016**, *415*, 144.

²⁷⁹ A. R. Moosavi-Zare, H. Goudarziafshar, K. Saki, *Appl. Organometal. Chem.*, **2018**, *32*, 3968.

²⁸⁰ K. Ablajan, L. -J. Wang, Z. Maimaiti, *Monatsh. Chem.*, **2014**, *145*, 491.

La synthèse des pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** à partir des différents dérivés de benzaldéhyde substitués a été menée avec de bons rendements qui varient entre 78 et 93%, sans formation de sous-produits, en temps de réactions compris entre 20 à 120 minutes (Tableau 12).

La présence d'un groupement électro-attracteur sur le noyau benzaldéhyde augmente légèrement les rendements de cette condensation (Tableau 12, entrées 4-6 et 12-13) en comparaison avec les réactions menés avec les dérivés benzaldéhyde ayant un groupement électro-donneur (Tableau 12, entrées 2-3 et 9-10).

De plus, des aldéhydes hétéroaromatiques tels que le thiophène-2-carbaldéhyde et l'indole-3-carbaldéhyde ont été appliqués avec succès dans la réaction pour fournir les composés **69g** et **69h** respectivement, et sans sous-produits (tableau 12, entrées 7 et 8).

5.3. Caractérisation spectroscopique de dérivés 4*H*-pyranes

Les structures des dérivés tétrahydro[*b*]benzopyranes **68** et dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** obtenus ont été identifiées et confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN ^1H et RMN ^{13}C , et les résultats obtenus sont en parfait accord avec ceux de la littérature.

Sur les spectres RMN ^1H des dérivés 4*H*-benzo[*b*]pyranes, on observe un signal caractéristique de la cyclisation, sous forme d'un singulet d'intégration 1H apparaît dans l'intervalle [4.87-4.01] ppm attribué au proton en position 4 du motif chromène. Ainsi, les protons de la fonction amine exhibent un signal singulet aux alentours de [7.24-6.87] ppm et confirme la formation du motif pyrane (Figure 35). En plus de ces deux signaux caractéristiques, les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [7-8] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant la position du substituant sur le noyau aromatique. Tandis que, les protons des deux CH_3 en position 7 résonnent à champ fort sous forme de deux singulets d'intégration 3H chacun à environ [1.07-0.81] ppm, alors que les protons des deux méthylènes en position 8 et 6 sortent sous forme de singulet à 2.51 ppm et un système AB ($^3J = 16.0-16.3$ Hz) à [2.21-2.04] ppm, respectivement, d'intégration 2H chacun (Figure 35).

L'examen des spectres RMN ^{13}C nous a permis de distinguer un signal aux alentours de 195.9 ppm, attribué au carbone du groupement carbonyle qui sort habituellement dans cette zone à champ faible.

Les carbones du motif pyrane ainsi que les carbones aromatiques apparaissent entre 162.5 et 111.7 ppm. Cependant, les carbones quaternaires C-2 et C≡N apparaissent vers 159.1-158.4 ppm et 120.4-118.3 ppm respectivement (Figure 35).

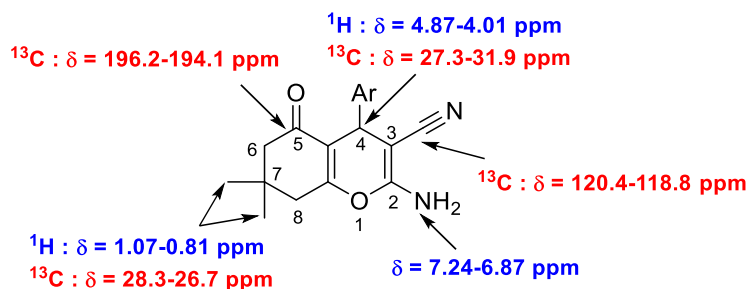


Figure 35. Les principaux résultats spectroscopiques caractéristiques de la formation des dérivés tétrahydrobenzo[b]pyranes **68**

Tout les signaux caractéristiques de la formation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles sont apparus sur les spectres RMN ^1H correspondants, tels que :

- Le signal caractéristique de la cyclisation du proton H-4 qui résonne sous forme d'un singlet d'intégration 1H dans l'intervalle [5.15-4.32] ppm (Figure 36).
- Le signal singlet d'intégration 2H aux alentours de [6.85-6.18] ppm attribué aux deux protons de la fonction amine qui confirme la formation du motif pyrane (Figure 36).
- Le proton de l'amine pyrazolique qui exhibe un singlet d'intégration 1H aux alentours de [12.13 -11.00] ppm (Figure 36).
- Les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [7-8] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.
- Les protons du groupement méthyle en position 3 qui résonnent à champ fort sous forme d'un signal singlet d'intégration 3H vers [1.88-1.74] ppm (Figure 36).

L'examen des spectres RMN ^{13}C nous a permis de distinguer un signal à [37.8-29.2] ppm, attribué au carbone en position 4 caractéristique de la cyclisation (Figure 36).

Les carbones quaternaires ainsi que les carbones aromatiques, sortent dans l'intervalle [156.7-96.3] ppm. De plus, Le carbone du groupement CN et son carbone porteur C-5 résonnent successivement vers [120.8-118.4] ppm et [62.5-49.9] ppm, et plus déblindé le carbone C-6 porteur du groupement amine à [161.8-159.2] ppm.

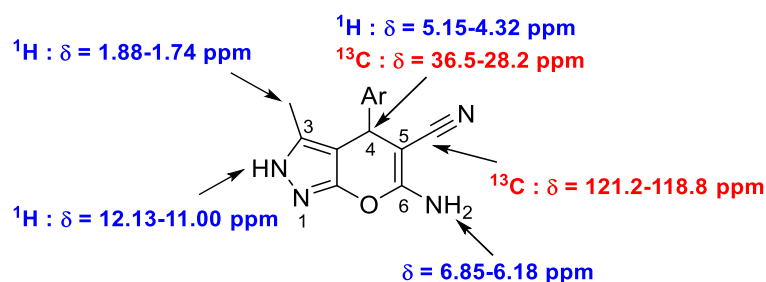


Figure 36. Les principaux résultats spectroscopiques caractéristiques de la formation des dérivés dihydropyrano-[2,3-*c*]-pyrazoles **69-70**

D'autre part, les protons aromatiques des *bis*-pyranes **68g** et **70f** exhibent un signal singulet d'intégration 4H à [7.11-7.06] ppm aux spectres RMN ^1H correspondants. Ainsi, les protons des deux groupements amines sortent sous forme d'un signal singulet d'intégration 4H à [6.96-6.85] ppm. Tandis que, le signal singulet à [4.57-4.47] ppm avec une intégration 2H, attribué aux deux protons en positions 4 et 4', est caractéristique de la *bis*-cyclisation.

Par ailleurs, le spectre RMN ^1H du composé **70e** porte la même allure de celle des composés issus des aldéhydes *p*-substitués, précisément, les deux doublets entre [7.84-7.24] ppm dans la zone des aromatique, en indiquant la mono-cyclisation sur le noyau téréphtalaldéhyde.

De plus, le signal singulet à 6.39 ppm (-NH₂) d'intégration 2H et celui à 4.58 ppm (H-4) d'intégration 1H, confirment la cyclisation et la formation du motif pyrane.

En absence du signal correspondant au groupement aldéhyde, en position *para* du noyau aromatique, sur le spectre RMN ^1H du composé **70e**, le signal à 197.3 ppm sur le spectre RMN ^{13}C confirme, quand même, la présence de ce groupement et de même la structure générale attendue du composé **70e**.

Cependant, les autres signaux des protons/carbones du squelette général benzo[*b*]pyrane ou pyrano[2,3-*c*]pyrazole correspondants, ont été pratiquement conservés dans leurs intervalles habituels.

5.4. Mécanisme réactionnel

Le rôle de [DMImd-DMP] **63** dans la synthèse des 4*H*-pyranes **68-70** peut être expliqué par la séquence des réactions présentées dans le schéma suivant.

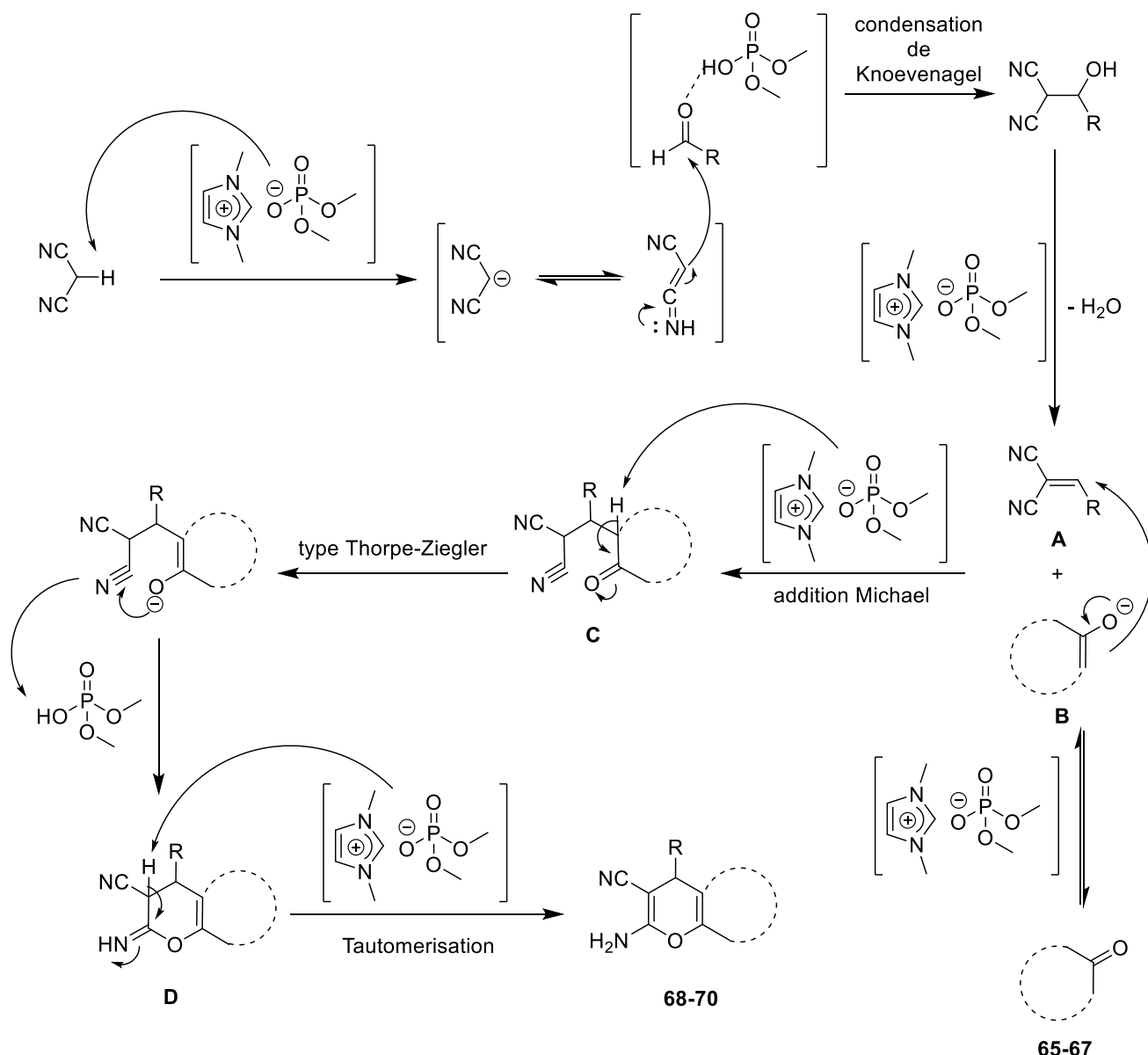


Schéma 95. Mécanisme plausible pour la synthèse des dérivés 4H-pyranes catalysé par le [DMImDMP] **63**

Sur la base de ce mécanisme, le [DMImDMP] **63** est un catalyseur efficace pour la formation d'oléfine **A**, qui est facilement préparée *in situ* à partir de l'aldéhyde avec le méthylène activé de malononitrile *via* une condensation de *Knoevenagel* (Schéma 95).

Le composé carbonyle **64-67**, en présence de [DMImDMP] **63**, se convertit en sa forme énolate **B** correspondante et s'additionner par la suite au nitrile insaturé **A** par une réaction de *Michael* pour produire l'intermédiaire **C**. Le groupement nitrile de ce dernier subit l'attaque nucléophile de l'oxygène de la fonction énolate (réaction de type *Thorpe-Ziegler*) pour former

l'intermédiaire bicyclique **D**. Ce dernier mène au 2-amino-4*H*-pyran correspondant **68-70** après une tautomérisation des protons en question (Schéma 95).

D'autre part, la réaction **(a)** du téréphtalaldéhyde **71** avec des quantités équimolaires de malononitrile, d'hydrazine hydraté et d'acétoacétate d'éthyle dans les conditions optimales pour la synthèse des dérivés dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles, a produit sélectivement le *mono*-pyrane **70e** avec un rendement de 87% en 20 minutes (Schéma 96).

Cependant, dans les mêmes conditions, la réaction **(b)** du téréphtalaldéhyde **71** avec deux équivalents de malononitrile et de 5-méthyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **67**, issu de la condensation d'hydrazine hydraté avec l'acétoacétate d'éthyle, a fournie le *bis*-dihydropyrano[*b*]pyrazoles **70f** avec un rendement de 83% pendant 60 minutes (Schéma 96).

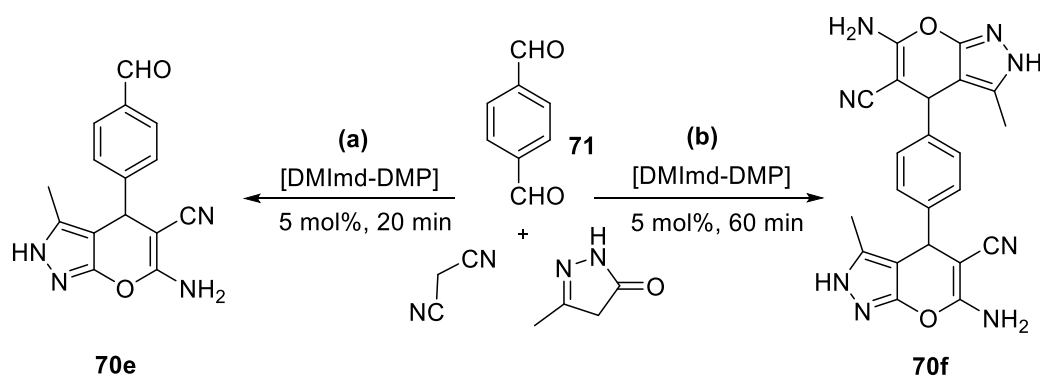


Schéma 96. Synthèse des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles à partir de téréphtalaldéhyde

Lors du suivi de la réaction **(b)** entre téréphtalaldéhyde **71** (1 éq.), le malononitrile (2 éq.) et le 5-méthyl-2,4-dihydro-3*H*-pyrazol-3-one **67** (2 éq.) dans les conditions optimales, par coïncidence, le *mono*-dihydropyrano[*b*]pyrazole **70e** a été isolé avant l'obtention du 1,4-bis-dihydropyrano[*b*]pyrazole **70f**. Cela peut s'expliquer par la chimiosélectivité du catalyseur qui implique la formation d'un intermédiaire monoaldéhyde **70e** (schéma 97), en favorisant la formation de l'intermédiaire clé **C** juste après la formation du produit de *Knoevenagel*, via l'addition de *Michael* (Schéma 95).

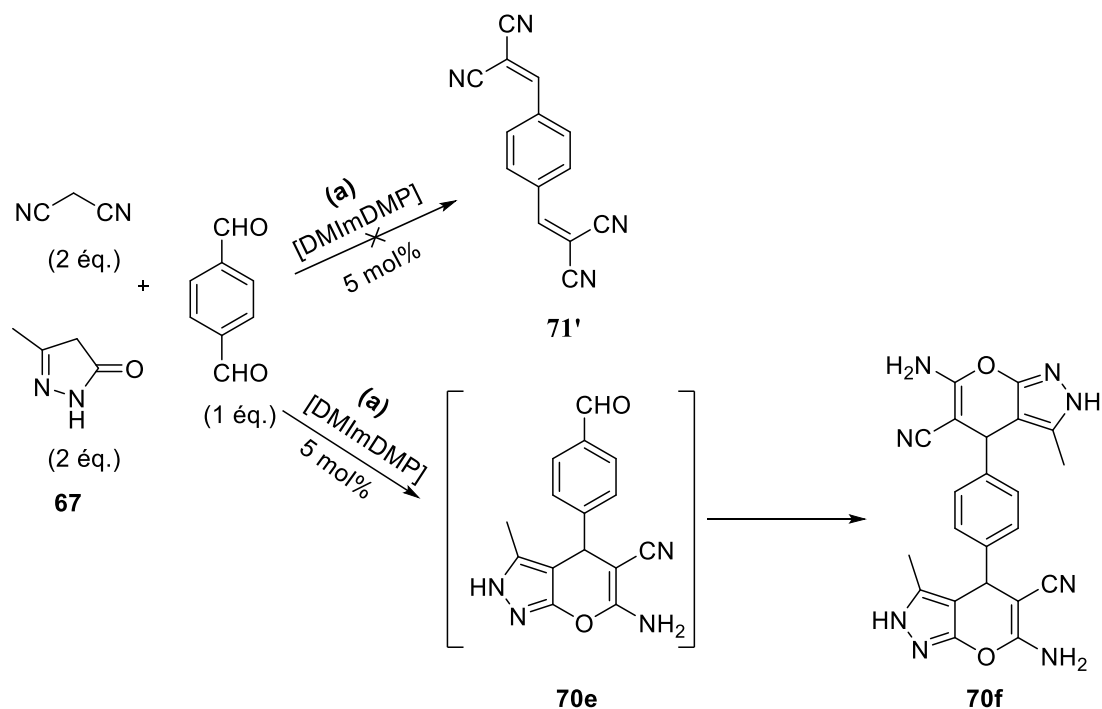


Schéma 97. La voie mécanistique proposée pour la formation du bis-pyranopyrazole en présence du [DMImDMP]

Cependant, la même réaction en présence d'autres catalyseurs, a été rapportée dans la littérature en passant d'abord par une seconde condensation de type *Knoevenagel* sur le deuxième fragment formyle, formant ainsi l'intermédiaire bis-*Knoevenagel* **71'**, qui conduit au bis-dihydropyrano[*b*]pyrazole **70f** (Schéma 97).^{281,282} Avec les résultats ci-dessus, nous pouvons suggérer que le [DMImDMP] facilite d'autant plus la réaction de *Michael* comme deuxième étape après la formation du mono-*Knoevenagel* que la deuxième condensation de *Knoevenagel*.

5.5. Recyclage de catalyseur

Compte tenu des mesures de la chimie verte, la réutilisation du catalyseur est hautement préférable. La réutilisabilité du catalyseur [DMImDMP] **63** a été étudiée sur la synthèse des composés **67a** et **68a** dans les conditions optimales (reflux de l'EtOH/Eau (1:1) en présence de 10 et 5 mol% du catalyseur respectivement).

Après avoir séparé le produit d'arriver par filtration, le filtrat est évaporé, lavé par l'acétate d'éthyle, extrait par l'eau puis la phase aqueuse est évaporée à sec pour récupérer le [DMImDMP] **63**. Les produits **67a** et **68a** ont été obtenus avec d'excellents rendements en 1 à

²⁸¹ K. Ablajan, L.-J. Wang, Z. Maimaiti, *Monatsh. Chem.*, **2014**, *145*, 491.

²⁸² T. Khan, Z. N. Siddiqui, *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 4847.

7 cycles consécutifs, ce qui indiquait que le catalyseur pouvait être réutilisé pendant au moins 6 cycles sans perdre son activité (Figure 37).

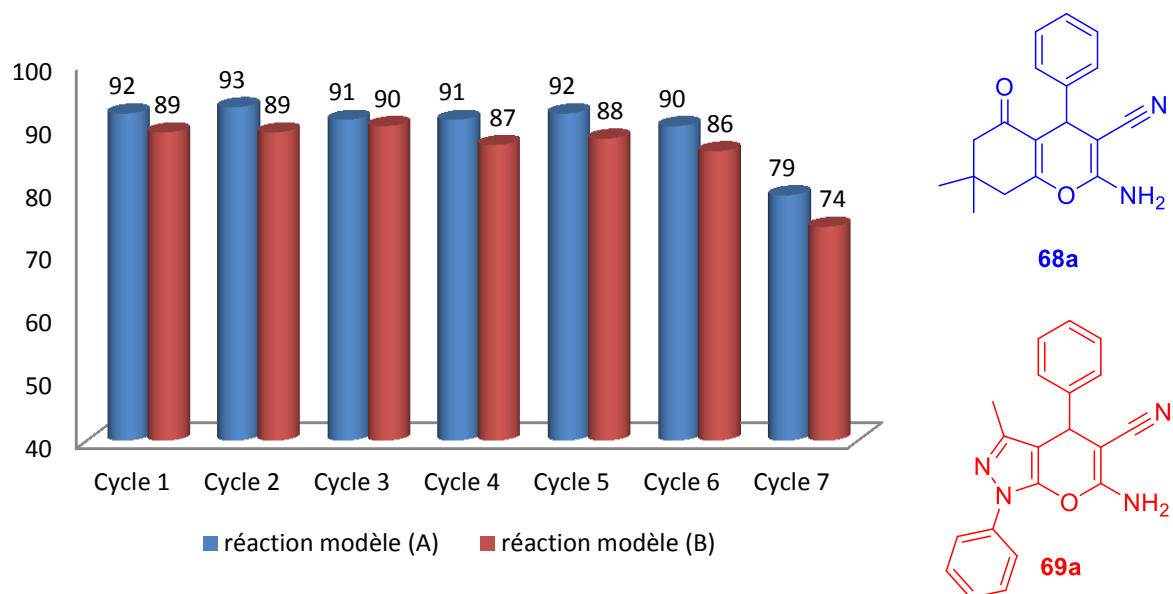


Figure 37. Les rendements obtenus avec le [DMImDMP] 63 recyclés

Conclusion

Partant des résultats obtenus, le LI à base d'imidazolium [DMImDMP] **63** a montré une efficacité catalytique très importante dans la préparation des dérivés 4*H*-pyranes (4*H*-benzo[*b*]pyrane/pyrano[2,3-*c*]pyrazoles), en menant les deux réactions avec de très bons rendements dans des temps de réactions relativement courts.

Les deux réactions ont été réalisées au reflux d'un mélange EtOH/Eau (1:1), en présence de [DMImDMP] **63** comme catalyseur recyclable jusqu'à six cycles réactionnels, avec seulement une quantité catalytique de 5 et 10 mol%, successivement, pour la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** et 4*H*-benzo[*b*]pyrane **68**.

Les LIs à base de pyridinium ont montré une efficacité importante comme catalyseur exclusivement dans la réaction modèle **A** pour la préparation des dérivés tétrahydro-4*H*-benzo[*b*]pyranes **68**, contrairement au LI à base de phosphonium qui n'a été efficace comme catalyseur que dans la réaction modèle **B** pour la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70**.

Le [DMImDMP] **63** étant le meilleur catalyseur dans la série des LIs préparés en comparaison avec les LIs à base de pyridinium/phosphonium, présente l'important rôle du cation imidazolium dans la catalyse de ce type de réaction (Figure 38). En outre, la combinaison cation/anion est d'autant plus importante pour augmenter l'efficacité catalytique des LIs. Cependant, la combinaison du cation imidazolium avec d'autres anions que le phosphate, ainsi que l'étude de l'effet du pH de l'anion dans l'efficacité catalytique, permettent de développer des nouveaux systèmes ioniques efficaces dans la catalyse de cette réaction.

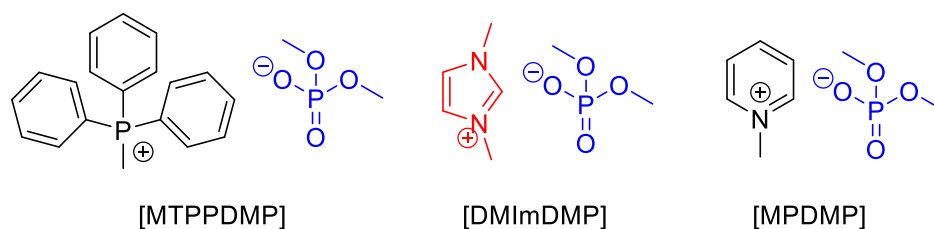


Figure 38. Les couples (cation/diméthylphosphate) utilisés comme catalyseurs

Partie expérimentale

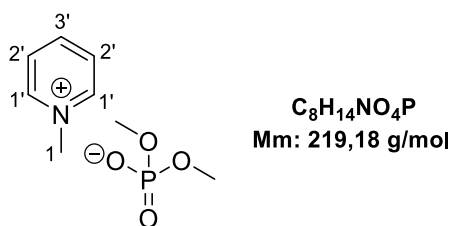
A. Préparation des catalyseurs

*Protocol général*²⁸³

Dans un ballon de 10 mL, sous agitation, on additionne goutte à goutte 20 mmol (2.34 mL, 1 éq.) de triméthylphosphate à 20 mmol (1 éq.) de dérivé de pyridine/*N*-méthylimidazole, à température ambiante en premier lieu. Puis, lors de l'ajout du triméthylphosphate, la température est augmentée progressivement jusqu'à 140 °C. Ensuite, l'addition est complétée à la même température, et le mélange réactionnel est agité encore pendant 4 heures. Le mélange est par la suite évaporé sous vide pour donner une huile visqueuse.

NB : le même mode opératoire est réalisé pour la préparation du [MTPPDMP] à partir du triphénylphosphine dissoute dans le THF anhydre.

*5.1.1. Préparation de *N*-méthylpyridinium diméthylphosphate 61*



Suivant le protocole général, et à partir de 1.68 mL de pyridine, le catalyseur [MPDMP] **61** est obtenu avec un rendement de 89%.

$R_f = 0.35$ (Méthanol)

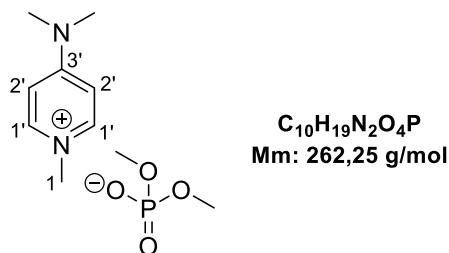
RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 9.51 (d, 2H, $J = 5.7$ Hz, H-1'), 8.42 (t, 1H, $J = 7.7$, H-3'), 8.21-7.98 (m, 2H, H-2'), 4.62 (s, 3H, N-CH₃), 3.51 (d, 6H, $J = 10.6$ Hz, O-CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ ppm): 145.3 (CH-3'), 143.9 (CH-1'), 127.2 et 124.3 (CH-2'), 51.3 et 51.2 (O-CH₃), 40.9 (N-CH₃).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.33 (s, P=O).

²⁸³ C. J. Bradaric, A. Downard, C. Kennedy, A. J. Robertson, Y. Zhou, *Green Chem.*, **2003**, 5, 143.

5.1.2. Préparation de (4-diméthylamino)-1-méthylpyridinium diméthylphosphate 62



Suivant le protocole général, et à partir de 4.70 mL de 4-(diméthylamino)-pyridine, le catalyseur [DMAMPDMP] **62** est obtenu avec un rendement de 81%.

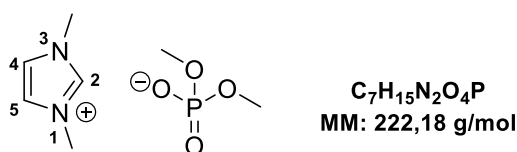
R_f = 0.30 (Méthanol)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 8.54 (d, 2H, *J*= 6.8 Hz, H-1'), 6.98 (d, 2H, *J*= 7.6 Hz, H-2'), 4.11 (s, 3H, N-CH₃), 3.59-3.48 (m, 6H, 2×O-CH₃), 3.27-3.16 (m, 6H, 2× N-CH₃)

RMN ¹³C (63 MHz, CDCl₃, δ ppm): 146.3 (C-3'), 142.8 (CH-1'), 107.4 (CH-2'), 51.2 (O-CH₃), 42.8 (N-CH₃), 41.1 (N-(CH₃)₂).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.35 (s, P=O).

5.1.3. Préparation de *N,N*-diméthylimidazolium diméthylphosphate 63



Suivant le protocole général, et à partir de 1.59 mL de *N*-méthylimidazole, le catalyseur [DMImDMP] **63** est obtenu avec un rendement de 97 %.

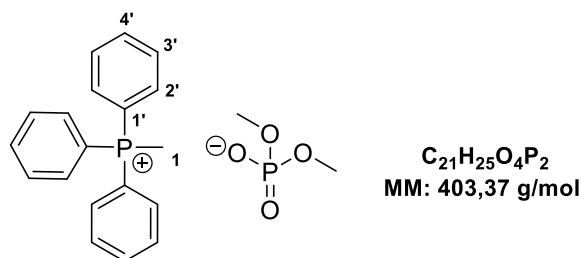
R_f = 0.22 (Méthanol)

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 10.71(s, 1H, H-2), 7.20 (s, 2H, H-4 & H-5), 4.12 (s, 6H, 2×N-CH₃), 3.85 (d, 6H, *J*= 10.7 Hz, 2×CH₃-O).

RMN ¹³C (250 MHz, CDCl₃, δ ppm): 139.7 (CH-2), 123.1 (CH-4 et CH-5), 52.2 (O-CH₃), 36.0 (N-CH₃).

RMN ³¹P (162 MHz, CDCl₃, δ ppm): 2.26 (s, P=O).

5.1.4. Préparation de méthyltriphénylphosphonium diméthylphosphate 64



Suivant le protocole général, et à partir de 2.62 g de triphénylphosphine dissoutes dans 10 mL de THF distillé, le catalyseur [MTPPDMP] **64** est obtenu avec un rendement de 91%.

$R_f = 0.37$ (Méthanol)

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ ppm): 7.83-7.49 (m, 15H, H_{Ar}), 3.41 (d, 6H, $J = 10.5$ Hz, O-CH₃), 3.18 (d, 3H, $J = 13.3$ Hz, H-1).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃, δ ppm): 135.0 (d, $J = 3.0$ Hz, CH-4'), 133.5 (d, $J = 9.8$ Hz, CH-3'), 130.5 (d, $J = 12.0$ Hz, CH-2'), 118.0 (d, $J = 85.5$ Hz, C-1'), 51.9 (O-CH₃), 12.6 (d, $J = 49.9$ Hz, P-CH₃).

RMN ³¹P (121 MHz, CDCl₃, δ ppm): 22.03 (s, P[⊕]), 2.48 (s, P=O).

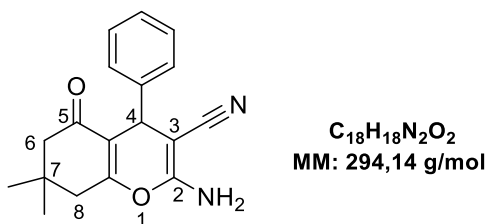
B. Préparation des dérivés 4H-pyrans

1. Préparation des dérivés tétrahydro 4H-benzo[b]pyrane 68a-n

Protocol général A

Sous agitation magnétique, un mélange équimolaire d'aldéhyde aromatique (2 mmol), dimédone et malononitrile, en présence de 10 mol% de catalyseur [DMImDMP] **63**, est chauffé à reflux dans 5 mL d'EtOH/Eau (1:1). La réaction est suivie par CCM (Hexane/AcOEt : 70/30). À la fin de la réaction, le mélange est refroidi à température ambiante, puis traité par l'eau glacée et agité pendant 10 min. Le dérivé 4H-benzo[b]pyrane pur est obtenu par la suite, après filtration et lavage par l'eau glacée du produit brut.

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68a)



Suivant le protocole général A, et à partir de 212 mg de benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68a** est obtenu avec un rendement de 92% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} = 235\text{-}237\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{fus}} [\text{Litt}] = 234\text{-}236\text{ }^{\circ}\text{C}$.

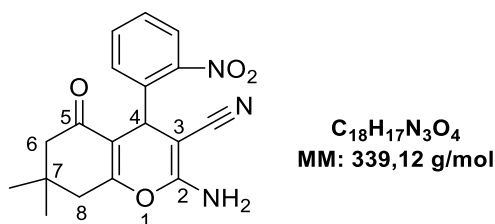
$R_f = 0.45$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3394, 2966, 2198, 1670, 1369 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.27 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.17-7.07 (m, 3H, H_{Ar}), 6.97 (s, 2H, NH_2), 4.15 (s, 1H, H-4), 2.55 (s, 2H, H-8), 2.17 (Système AB, 2H, $J = 16.1$ Hz, $\Delta\nu = 56.6$ Hz, H-6), 1.02 et 0.94 (2×s, 2×3H, 2× CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.6 (C=O), 162.5 (C-8a), 158.4 (C-2), 144.7 (C), 128.3 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 119.7 (CN), 112.7 (C-4a), 58.4 (C-3), 49.9 (CH_2 -6), 35.5 (CH-4), 31.8 (C-7), 28.4 (CH_3), 26.8 (CH_3).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(2-nitrophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68b)



Suivant le protocole général A, et à partir de 302 mg de 2-nitro benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68b** est obtenu avec un rendement de 89% sous forme d'un solide jaune.

$T_{\text{fus}} = 228\text{-}230\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{fus}} [\text{Litt}] = 222\text{-}223\text{ }^{\circ}\text{C}$.

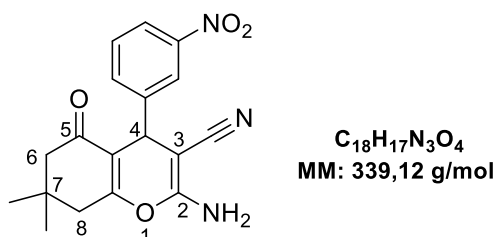
$R_f = 0.30$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3467, 2954, 2194, 1674, 1523, 1361, 1149 cm^{-1} .

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7.75 (dd, 1H, *J* = 8.1, 0.9 Hz, H_{Ar}), 7.63-7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.37 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, H_{Ar}), 7.29 (dd, 1H, *J* = 7.8, *J* = 1.0 Hz, H_{Ar}), 7.11 (s, 2H, NH₂), 4.87 (s, 1H, H-4), 2.44 (s, 2H, H-8), 2.04 (Système AB, 2H, *J* = 16.1 Hz, Δ*v* = 36.2 Hz, H-6), 0.94 et 0.81 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 195.8 (C=O), 162.7 (C-8a), 159.1 (C-2), 148.9 (C), 138.9 (C), 133.3 (CH_{Ar}), 130.2 (CH_{Ar}), 127.8 (CH_{Ar}), 123.7 (CH_{Ar}), 119.3 (CN), 112.4 (C-4a), 56.3 (C-3), 49.5 (CH₂-6), 31.8 (C-7), 29.9 (CH-4), 28.2 (CH₃), 26.7 (CH₃).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-nitrophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68c)



Suivant le protocole général A, et à partir de 302 mg de 3-nitro benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68c** est obtenu avec un rendement de 93% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 209-212 °C, **T_{fus} [Litt]** = 212-214 °C.

R_f = 0.40 (Hexane/AcOEt : 50/50)

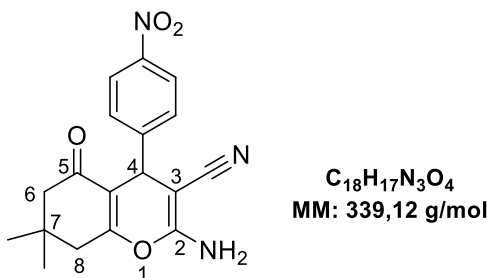
IR (KBr): 3433, 2958, 2191, 1596, 1249 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.08-8.01 (m, 2H, H_{Ar}), 7.64-7.53 (m, 2H, H_{Ar}), 7.16 (s, 2H, NH₂), 4.39 (s, 1H, H-4), 2.53 (s, 2H, H-8), 2.17 (Système AB, 2H, *J* = 16.2 Hz, Δ*v* = 37.6 Hz, H-6), 1.01 et 0.93 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 195.7 (C=O), 163.1 (C-8a), 158.6 (C-2), 147.7 (C), 147.0 (C), 134.1 (CH_{Ar}), 130.0 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 121.6 (CH_{Ar}), 119.3 (CN), 111.7 (C-4a), 57.1 (C-3), 49.8 (CH₂-6), 35.3 (CH-4), 31.8 (C-7), 28.3 (CH₃), 26.7 (CH₃).

Chapitre III – partie expérimentale

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-nitrophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68d)



Suivant le protocole général A, et à partir de 302 mg de 4-nitrobenzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68d** est obtenu avec un rendement de 91% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 184-186 °C, **T_{fus} [Litt]** = 179-180 °C.

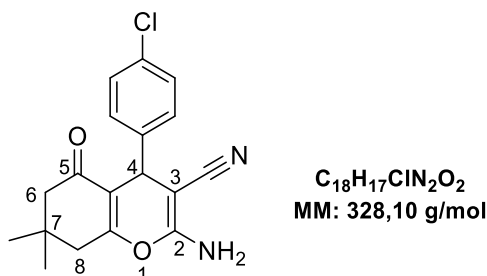
R_f = 0.28 (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3402, 3174, 2163, 1523, 1674, 1631, 1461-1407, 1354, 1022 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.14 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.16 (s, 2H, NH₂), 4.34 (s, 1H, H-4), 2.48 (s, 2H, H-8), 2.13 (Système AB, 2H, *J* = 16.0 Hz, Δ*b* = 41.3 Hz, H-6), 1.01 et 0.93 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 195.7 (C=O), 163.1 (C-8a), 158.5 (C-2), 152.2 (C), 146.2 (C), 139.1 (C), 128.6 (C), 123.6 (C), 119.3 (CN), 111.7 (C-4a), 56.9 (C-3), 49.8 (CH₂-6), 35.6 (C-4), 31.8 (C-7), 28.2 (CH₃), 26.9 (CH₃).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-chlorophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68e)



Suivant le protocole général A, et à partir de 280 mg de 4-chloro benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68e** est obtenu avec un rendement de 87% sous forme d'un solide jaune

T_{fus} = 218-220 °C, **T_{fus} [Litt]** = 210-212 °C.

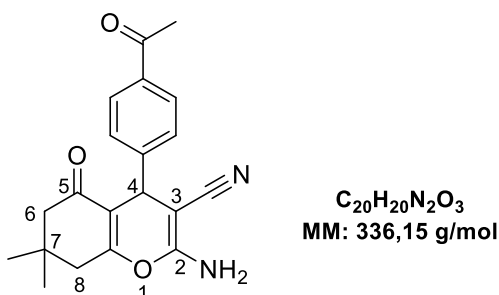
$R_f = 0.30$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3402, 3298, 2184, 1612, 1407, 1056 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.34 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.17 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.03 (s, 2H, NH_2), 4.19 (s, 1H, H-4), 2.51 (s, 2H, H-8), 2.18 (Système AB, 2H, $J = 16.1$ Hz, $\Delta\nu = 40.2$ Hz, H-6), 1.03 et 0.94 ($2 \times s$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 196.2 (C=O), 163.2 (C-8a), 158.9 (C-3), 144.2 (C), 131.6 (C), 129.6 (CH_{Ar}), 128.8 (CH_{Ar}), 119.9 (CN), 112.7 (C-4a), 58.4 (C-3), 50.5 (CH_2 -6), 40.4 (CH_2 -8), 35.5 (CH-4), 32.2 (C-7), 28.8 (CH_3), 27.3 (CH_3).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-acétylphenyl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68f)



Suivant le protocole général A, et à partir de 296 mg de 4-acétyl benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68f** est obtenu avec un rendement de 91% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} = 232\text{-}234$ °C.

$R_f = 0.35$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3382, 3201, 2191, 1651, 1600, 1365, 1415, 1037 cm^{-1} .

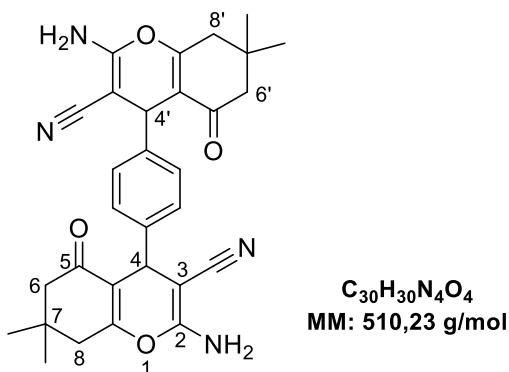
RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.89 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 7.29 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H_{Ar}), 7.11 (s, 2H, NH_2), 4.27 (s, 1H, H-4), 2.56-2.53 (m, 5H, CH_3Ac et H-8), 2.18 (système AB, 2H, $J = 16.3$ Hz, $\Delta\nu = 63.5$ Hz, H-6), 1.05 et 0.96 ($2 \times s$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 197.9 (C=O), 196.1 (C=O-5), 163.3 (C-8a), 159.0 (C-2), 150.4 (C), 135.9 (C), 129.0 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 120.0 (CN), 112.6 (C-4a), 58.0 (C-3), 50.4 (CH_2 -6), 40.1 (CH_2 -8), 36.1 (CH-4), 32.3 (C-7), 28.8 (CH_3), 27.3 (CH_3Ac), 27.2 (CH_3).

SMHR (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337.1547, trouvée 337.1549.

Chapitre III – partie expérimentale

4,4'-(1,4-Phénylène)bis(2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile) (68g)



Suivant le protocole général A, et à partir de 0.5 éq. (67 mg) de terephthalaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68g** est obtenu avec un rendement de 93% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} > 260$ °C, T_{fus} [Litt] = 264-267 °C.

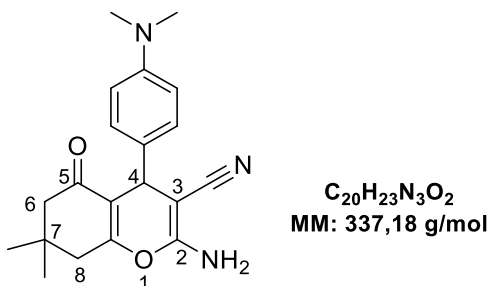
$R_f = 0.55$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3452, 2962, 2195, 1666, 1604, 1365 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.06 (s, 4H, H_{Ar}), 6.96 (s, 4H, $2 \times \text{NH}_2$), 4.15 (s, 2H, H-4 et H-4'), 2.56-2.47 (m, 4H, H-8 et H-8'), 2.28-2.10 (m, 4H, H-6 et H-6'), 1.04 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 0.99 et 0.95 ($2 \times \text{s}$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.8 (C=O), 162.7 (C-8a), 158.5 (C-2 et C-2'), 142.8 (C), 126.9 (CH_{Ar}), 119.7 (CN), 112.8 (C-4a), 112.7 (C), 58.3 (C-3 et C-3'), 49.9 (CH_2 -6 et CH_2 -6'), 34.9 (CH-4 et CH-4'), 31.8 (C-7 et C-7'), 28.2 (CH_3), 27.2 (CH_3).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-diméthylaminophényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68h)



Suivant le protocole général A, et à partir de 298 mg de (4-diméthylamino)-benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68h** est obtenu avec un rendement de 89% sous forme d'un solide orange.

T_{fus} = 218-221 °C, **T_{fus} [Litt]** = 223-225 °C.

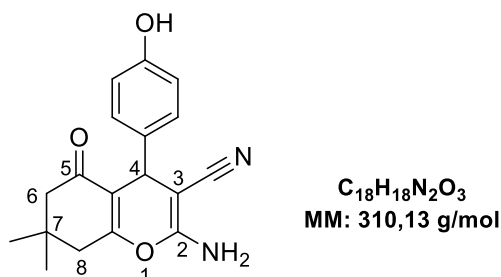
R_f = 0.50 (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3382, 2893, 2187, 1650, 1612, 1519, 1365, 1033 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 6.95 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 6.86 (s, 2H, NH₂), 6.64 (d, 2H, *J* = 8.7 Hz, H_{Ar}), 4.05 (s, 1H, H-4), 2.85 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 2.53 (s, 2H, H-8), 2.16 (Système AB, 2H, *J* = 16.1 Hz, Δ*v* = 46.7 Hz, H-6), 1.04 et 0.95 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 196.1 (C=O), 162.3 (C-8a), 158.8 (C-2), 149.7 (C), 133.0 (C), 128.2 (CH_{Ar}), 120.4 (CN), 113.8 (CH_{Ar}), 112.8 (C-4a), 59.5 (C-3), 50.6 (CH₂-6), 35.1 (CH-4), 33.2 (N-(CH₃)₂), 32.2 (C-7), 28.9 (CH₃), 27.2 (CH₃).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-hydroxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68i)



Suivant le protocole général A, et à partir de 244 mg de 4-hydroxy benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68i** est obtenu avec un rendement de 86% sous forme d'un solide jaune.

Chapitre III – partie expérimentale

$T_{\text{fus}} = 198\text{--}200\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{fus}} [\text{Litt}] = 204\text{--}205\text{ }^{\circ}\text{C}$.

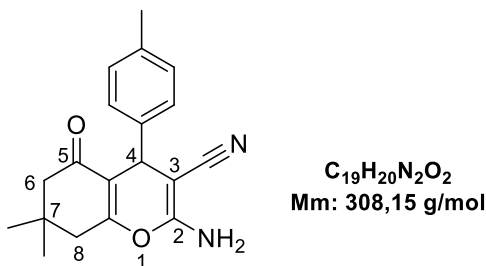
$R_f = 0.18$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3332, 2962, 2194, 1647, 1369 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.25 (s, 1H, OH), 6.95-6.88 (m, 4H, NH_2 & H_{Ar}), 6.65 (d, 2H, $J = 6.2$ Hz, H_{Ar}), 4.05 (s, 1H, H-4), 2.46 (s, 2H, H-8), 2.14 (Système AB, 2H, $J = 16.1$ Hz, $\Delta\nu = 36.1$ Hz, H-6), 1.01 (s, 3H, CH_3 , CH_3), 0.92 (2 \times s, 2 \times 3H, 2 \times CH_3).

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.7 (C=O), 163.1 (C-8a), 158.6 (C-2), 147.7 (C), 134.1 (C), 129.9 (CH_{Ar}), 121.7 (CH_{Ar}), 119.3 (CN), 111.7 (C-4a), 57.1 (C-3), 49.8 (CH_2 -6), 35.4 (CH-4), 31.8 (C-7), 28.3 (CH_3), 26.7 (CH_3).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(p-tolylphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68j)



Suivant le protocole général A, et à partir de 240 mg de 4-méthyle benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68j** est obtenu avec un rendement de 85% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} = 230\text{--}232\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{fus}} [\text{Litt}] = 220\text{--}222\text{ }^{\circ}\text{C}$.

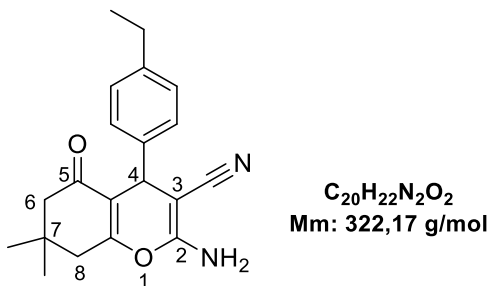
$R_f = 0.60$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3375, 3178, 2187, 1678, 1639, 1365, 1141, 1029 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.10-7.04 (m, 4H, H_{Ar}), 6.95 (s, 2H, NH_2), 4.14 (s, 1H, H-4), 2.51 (s, 2H, H-8), 2.12-2.04 (m, 4H, CH_3 et H-6), 1.96 (d, 1H, $J = 14.8$ Hz, H-6), 1.05 et 0.96 (2 \times s, 2 \times 3H, 2 \times CH_3).

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.7 (C=O), 162.3 (C-8a), 158.5 (C-2), 141.9 (C), 135.7 (C), 128.9 (CH_{Ar}), 127.1 (CH_{Ar}), 119.8 (CN), 112.9 (C-4a), 58.5 (C-3), 50.1 (CH_2 -6), 35.2 (CH-4), 31.8 (C-7), 28.5 (CH_3), 26.9 (CH_3), 20.7 (CH_3_{Ar}).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(4-éthylphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68k)



Suivant le protocole général A, et à partir de 268 mg de 4-éthyle benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68k** est obtenu avec un rendement de 86% sous forme d'un solide blanc.

T_{fus} = 231-233 °C, **T_{fus} [Litt]** = 230-232 °C.

R_f = 0.50 (Hexane/AcOEt : 50/50)

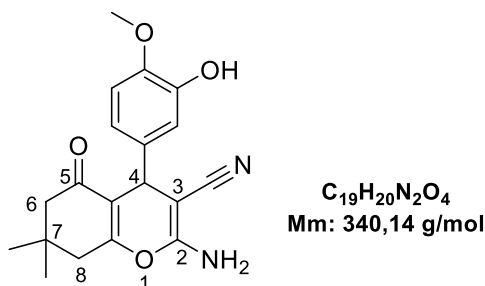
IR (KBr): 3313, 2962, 2187, 1604, 1369, 1149 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 7.12 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.93 (s, 2H, NH₂), 4.13 (s, 1H, H-4), 2.55 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, masqué par le signal du H-6, CH₂-CH₃), 2.52 (s, 2H, H-8), 2.18 (Système AB, 2H, *J* = 16.1 Hz, Δ*v* = 42.4 Hz, H-6), 1.15 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₂-CH₃), 1.03 et 0.96 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 196.2 (C=O), 162.9 (C-8a), 158.9 (C-2), 142.5 (C), 142.4 (C), 128.2 (CH_{Ar}), 127.5 (CH_{Ar}), 120.3 (CN), 113.3 (C-4a), 59.0 (C-3), 50.5 (CH₂-6), 35.6 (CH-4), 32.3 (C-7), 28.8 (CH₃), 28.2 (CH₂-CH₃), 27.3 (CH₃), 15.9 (CH₂-CH₃).

Chapitre III – partie expérimentale

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(3-hydroxy-4-méthoxyphényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68l)



Suivant le protocole général A, et à partir de 304 mg de 3-hydroxy-4-methoxy benzaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68l** est obtenu avec un rendement de 83% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 235-237 °C, **T_{fus} [Litt]** = 238-240 °C.

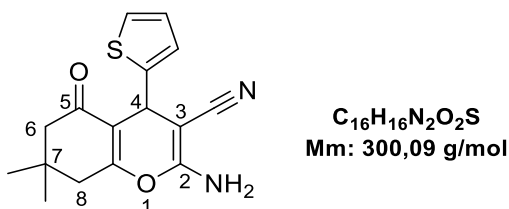
R_f = 0.33 (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3310, 3254, 2890, 2192, 1670, 1596 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.89 (s, 1H, -OH), 6.90 (s, 2H, NH₂), 6.80 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz, H_{Ar}), 6.56 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}), 6.51 (dd, 1H, *J* = 8.1 Hz, *J* = 2.2 Hz, H_{Ar}), 4.01 (s, 1H, H-4), 3.71 (s, 3H, O-CH₃), 2.50 (s, 2H, H-8), 2.17 (Système AB, 2H, *J* = 16.1 Hz, Δ*v* = 43.5 Hz, H-6), 1.03 et 0.96 (2×s, 2×3H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 196.2 (C=O), 162.5 (C-8a), 158.9 (C-2), 146.8 (C), 146.7 (C), 137.9 (C), 120.3 (CH_{Ar}), 118.3 (CN), 115.0 (CH_{Ar}), 113.6 (CH_{Ar}), 112.5 (C-4a), 59.2 (C-3), 56.1 (O-CH₃), 50.5 (CH₂-6), 35.3 (CH-4), 32.2 (C-7), 28.9 (CH₃), 27.2 (CH₃).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(2-thiényl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68m)



Suivant le protocole général A, et à partir de 224 mg de thiophène-2-carboxaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68m** est obtenu avec un rendement de 80% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 228-230 °C, **T_{fus} [Litt]** = 210-212 °C.

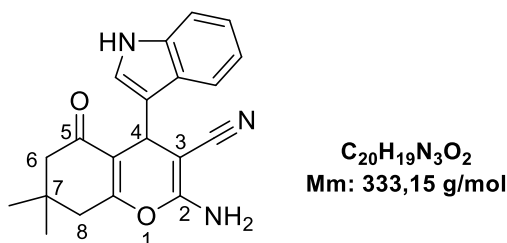
$R_f = 0.50$ (Hexane/Acétate d'éthyle : 1/1)

IR (KBr): 3379, 3201, 2194, 1666, 1600, 1365, 1141, 1033 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.16 (t, 1H, $J = 2.9$ Hz, H_{Ar}), 6.90 (s, 2H, NH_2), 6.85 (d, 2H, $J = 2.8$ Hz, H_{Ar}), 4.56 (s, 1H, H-4), 2.51 (s, 2H, H-8), 2.21 (Système AB, 2H, $J = 16.2$ Hz, $J = 17.0$ Hz, $\Delta v = 20.5$ Hz, H-6), 1.07 et 1.00 ($2 \times s$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.0 (C=O), 161.8 (C-8a), 158.5 (C-2), 148.7 (C), 126.2 (CH_{Ar}), 123.5 (CH_{Ar}), 119.2 (CN), 112.7 (C-4a), 57.9 (C-3), 49.7 (CH_2 -6) 31.4 (C-7), 30.0 (CH-4), 28.4 (CH_3), 26.4 (CH_3).

2-Amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(1H-indol-3-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (68n)



Suivant le protocole général A, et à partir de 290 mg de 1H-indole-3-carboxaldéhyde en présence de 10 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **68n** est obtenu avec un rendement de 81% sous forme d'un solide jaune.

$T_{\text{fus}} = 211\text{-}213$ °C, T_{fus} [Litt] = 200 °C.

$R_f = 0.40$ (Hexane/AcOEt : 50/50)

IR (KBr): 3278, 2935, 2218, 1562, 1346 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 10.9 (s, 1H, NH), 7.54 (dd, 1H, $J = 6.4, 2.0$ Hz, H_{Ar}), 7.36 (dd, 1H, $J = 7.7, 3.0$ Hz, H_{Ar}), 7.32-7.21 (m, 2H, H_{Ar}), 7.15 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz, H_{Ar}), 6.91 (s, 2H, NH_2), 4.51 (s, 1H, H-4), 2.52 (s, 2H, H-8), 2.15 (Système AB, 2H, $J = 16.1$ Hz, $\Delta v = 42.2$ Hz, H-6), 1.03 et 0.87 ($2 \times s$, $2 \times 3\text{H}$, $2 \times \text{CH}_3$).

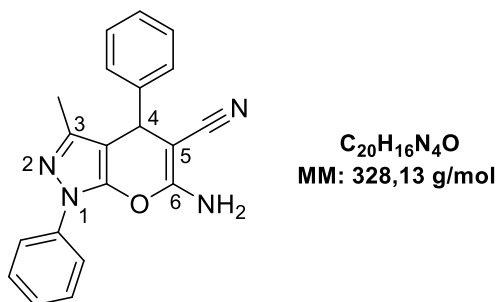
RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 195.9 (C=O), 161.8 (C-8a), 158.7 (C-2), 136.7, 125.4, 111.8, 123.3, 122.2, 120.3, 117.6, 112.5 (C_{indole}), 118.5 (CN), 112.8 (C-4a), 58.6 (C-3), 50.2 (CH_2 -6), 31.7 (C-7), 28.6 (CH_3), 27.3 (CH-4), 26.8 (CH_3).

2. Préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles 69-70

Protocole général B

Sous agitation magnétique, un mélange équimolaire d'aldéhyde aromatique (2 mmol), (acétoacétate d'éthyle, hydrazine hydraté)/3-méthyl-1-phényl-2-pyrazolin-5-one et le malononitrile, en présence de 5 mol% de catalyseur [DMImDMP] **63**, est chauffé à reflux dans 5 mL d'EtOH/Eau (1:1). La réaction est suivie par CCM (Hexane/AcOEt : 70/30). À la fin de la réaction, le mélange est laissé refroidir à température ambiante puis traité par l'eau glacée et agité pendant 10 min. le produit brut obtenu est filtré, lavé par l'eau glacée et séché. Ensuite, les dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles purs sont obtenus par recristallisation dans l'EtOH.

6-Amino-3-méthyl-1,4-diphényl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile (**69a**)



Suivant le protocole général B, et à partir de 212 mg de benzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69a** est obtenu avec un rendement de 88% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} = 164-166\text{ }^{\circ}\text{C}$, $T_{\text{fus}} [\text{Litt}] = 168-170\text{ }^{\circ}\text{C}$.

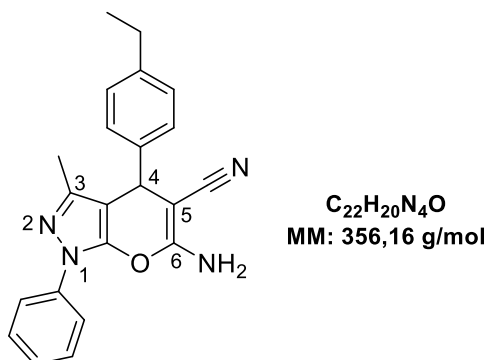
$R_f = 0.35$ (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3337, 2194, 1589, 1261, 1658, 1446, 1126 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 6.75-7.47 (m, 5H, H_{Ar}), 7.74-7.79 (m, 2H, NH_2), 4.60 (s, 1H, H-4), 1.79 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (62.9 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159.3 (C-6), 145.3 (C-3), (143.8, 143.3, 137.5, 129.0, 128.5, 128.3, 127.6, 126.9, 125.8, 120.4) (C_{Ar}), 119.9 (CN), 98.3 (C_{Ar}), 58.4 (C-5), 37.0 (CH-4), 12.6 (CH_3).

6-Amino-4-(4-éthylphényl)-3-méthyl-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**69b**)



Suivant le protocole général B, et à partir de 268 mg de 4-éthylbenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69b** est obtenu avec un rendement de 81% sous forme d'un solide blanc.

T_{fus} = 184-186 °C, **T_{fus} [Litt]** = 182-184 °C.

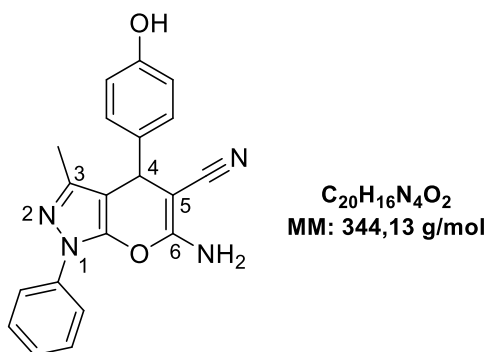
R_f = 0.42 (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3440, 3337, 2881, 2353, 2199, 1593, 1411, 1167 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 7.78 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.5 Hz, H_{Ar}), 7.32 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.11-7.24 (m, 6H, H_{Ar} et NH₂), 4.64 (s, 1H, H-4), 2.60 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂-CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.18 (t, 3H, *J* = 7.6 Hz, CH₂-CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 159.4 (C-6), 145.4 (C-3), (142.4, 141.0, 137.6, 129.4, 127.9, 127.7, 126.2) (C_{Ar}), 120.2 (CN), 98.8 (C), 58.4 (C-5), 36.4 (CH-4), 27.8 (CH₂-CH₃), 15.5 (CH₂-CH₃), 12.7 (CH₃).

6-Amino-3-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (69c)



Suivant le protocole général B, et à partir de 244 mg de 4-hydroxybenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69c** est obtenu avec un rendement de 78% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 216-218 °C, **T_{fus} [Litt]** = 205-207 °C.

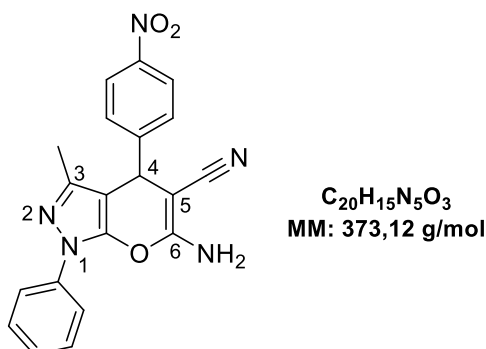
R_f = 0.38 (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3413, 3205, 2179, 1654, 1589, 1396, 1026 cm⁻¹.

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 9.33 (s, 1H, OH), 7.78 (d, 2H, *J* = 7.7 Hz, H_{Ar}), 7.49 (t, 2H, *J* = 7.9 Hz, H_{Ar}), 7.31 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, H_{Ar}), 7.10 (s, 2H, NH₂), 7.04 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 6.72 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, H_{Ar}), 4.56 (s, 1H, H-4), 1.79 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.7 (C-6), 156.7 (C), 145.8 (C-3), (144.3, 138.1, 134.4, 129.8, 129.2, 126.6, 115.7) (C_{Ar}), 120.4 (CN), 99.5 (C), 59.3 (C-5), 36.5 (CH-4), 13.0 (CH₃).

6-Amino-3-méthyl-4-(4-nitrophényl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (69d)



Suivant le protocole général B, et à partir de 302 mg de 4-nitrobenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69d** est obtenu avec un rendement de 92% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 216-218 °C, **T_{fus} [Litt]** = 196-198 °C.

R_f = 0.55 (Hexane/AcOEt : 70/30)

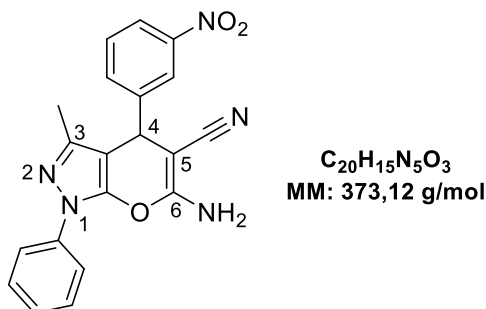
IR (KBr): 3433, 2225, 1600, 1319, 1739, 1500 Ar, 1396-1450, 1161 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 8.24 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.80 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.59 (d, 2H, *J* = 8.8 Hz, H_{Ar}), 7.51 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, H_{Ar}), 7.31-7.39 (m, 3H, NH₂ et H_{Ar}), 4.93 (s, 1H, H-4), 1.80 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 159.7 (C-6), 151.2 (C), 146.1 (C), 145.1 (C-3), (144.0, 137.4, 129.3, 129.2, 126.3, 123.9, 120.1) (C_{Ar}), 119.7 (CN), 97.6 (C), 56.9 (C-5), 36.4 (CH-4), 12.5 (CH₃).

Chapitre III – partie expérimentale

6-Amino-3-méthyl-4-(3-nitrophényl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**69e**)



Suivant le protocole général B, et à partir de 302 mg de 3-nitrobenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69e** est obtenu avec un rendement de 91% sous forme d'un solide blanc.

T_{fus} = 206-208 °C, **T_{fus} [Litt]** = 190-192 °C.

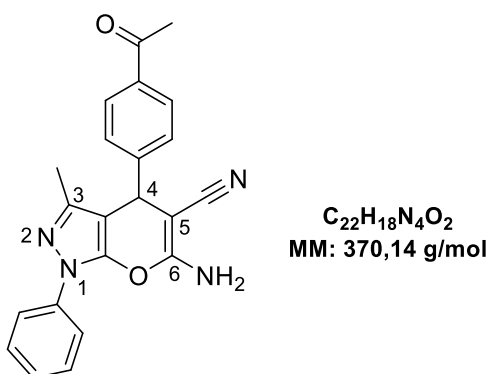
R_f = 0.45 (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3298, 2191, 1589, 1257, 1651, 1446, 1118, 1346-1446 cm⁻¹.

RMN 1H (250 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 8.08-8.15 (m, 2H, H_{Ar}), 7.63-7.81 (m, 4H, NH₂ & H_{Ar}), 7.28-7.56 (m, 5H, H_{Ar}), 4.96 (s, 1H, H-4), 1.88 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (62.9 MHz, DMSO-d₆, δ ppm): 160.0 (C-6), 148.2 (C), 146.1 (C), 145.5 (C-3), (144.2, 137.6, 134.9, 130.6, 129.6, 129,3, 126.6, 122.6, 122.4, 120.4) (C_{Ar}), 120.1 (CN), 97.9 (Cq), 57.3 (C-5), 36.4 (CH-4), 12.8 (CH₃).

6-Amino-3-méthyl-4-(4-acétylphényl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**69f**)



Suivant le protocole général B, et à partir de 296 mg de 4-acétylbenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69f** est obtenu avec un rendement de 84% sous forme d'un solide blanc.

$T_{\text{fus}} = 242\text{-}244\text{ }^{\circ}\text{C}$.

$R_f = 0.31$ (Hexane/AcOEt : 70/30)

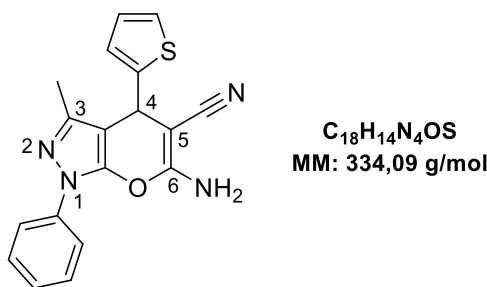
IR (KBr): 3413, 3205, 2179, 1654, 1589, 1396, 1026 cm^{-1} .

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.96 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.79 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H_{Ar}), 7.50 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 2H, $J = 8.3$ Hz, H_{Ar}), 7.26-7.37 (m, 3H, NH_2 & H_{Ac}), 4.81 (s, 1H, H-4), 2.58 (s, 3H, CH_3), 1.79 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 198.0 (C=O), 160.1 (C-6), 149.3 (C), 144.4 (C-3), (138.0, 136.2, 129.8, 129.2, 128.6, 126.7, 120.5) (C_{Ar}), 120.3 (CN), 98.5 (C), 57.9 (C-5), 37.1 (CH-4), 27.2 (CH_3), 13.0 (CH_3).

HRMS (ESI) m/z calculée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371.1503, trouvé 371.1503.

6-Amino-3-méthyl-4-(2-thienyl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile
(69g)



Suivant le protocole général B, et à partir de 224 mg de thiophène-2-carboxaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69g** est obtenu avec un rendement de 70% sous forme d'un solide jaune.

$T_{\text{fus}} > 260\text{ }^{\circ}\text{C}$, T_{fus} [Litt] = 168-169 $^{\circ}\text{C}$.

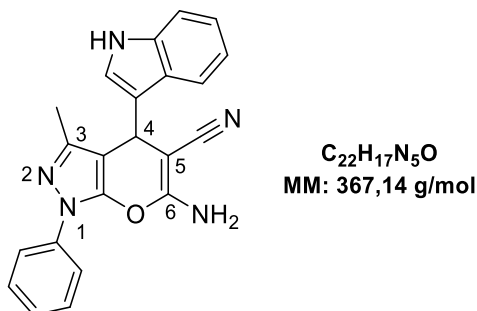
$R_f = 0.37$ (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3403, 3168, 2878, 2305, 1609, 1319(C-N), 1161 cm^{-1} .

RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 7.71 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_{Ar}), 7.45 (t, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 7.29 (d, 1H, $J = 5.2$ Hz, H_{Ar}), 7.24 (d, 1H, $J = 7.4$ Hz, H_{thionyl}), 6.91 (t, 1H, $J = 3.4$ Hz, H_{thionyl}), 6.76 (s_L , 1H, H_{thionyl}), 5.13 (s, 1H, H-4), 2.32 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 159.7 (C-6), 148.0 (C-3), (146.3, 143.8, 142.6, 129.4, 127.2, 126.1, 124.6, 124.5, 121.1) (C_{Ar}), 119.6 (CN), 100.4 (C), 62.5 (C-5), 29.9 (CH-4), 12.0 (CH_3).

6-Amino-3-méthyl-4-(1H-indol-3-yl)-1-phényl-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (69h)



Suivant le protocole général B, et à partir de 290 mg de 1H-indole-3-carboxaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **69h** est obtenu avec un rendement de 78% sous forme d'un solide orange.

T_{fus} = 254-256 °C.

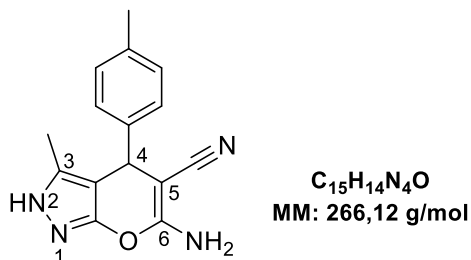
R_f = 0.65 (Hexane/AcOEt : 70/30)

IR (KBr): 3448, 2156, 1651, 1600, 1492, 3247 cm^{-1} .

RMN 1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 9.75 (s, 1H, $NH_{Indolyl}$), 7.99 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H_{Ar}), 7.90 (d, 2H, J = 9.4 Hz, H_{Ar}), 7.49 (d, 1H, J = 3.3 Hz, H_{Ar}), 7.36 (t, 2H, J = 8.3 Hz, H_{Ar}), 7.22-7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 7.08-7.12 (m, 1H, H_{Ar}), 4.85 (s, 1H, H^4), 2.20 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 161.8 (C-6), 154.9 (C), 149.2 (C-3), (137.8, 137.2, 135.3, 135.2, 127.4, 126.9, 122.7, 122.1, 120.9, 118.4, 117.4, 117.2, 116.7, 111.6, 111.1) (C_{Ar} et CN), 49.9 (C-5), 37.8 (CH-4), 11.9 (CH_3).

6-Amino-3-méthyl-4-(p-tolylphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (70a)



Suivant le protocole général B, et à partir de 240 mg de 4-méthylbenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70a** est obtenu avec un rendement de 80% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 209-211 °C, T_{fus} [Litt] = 198-200 °C.

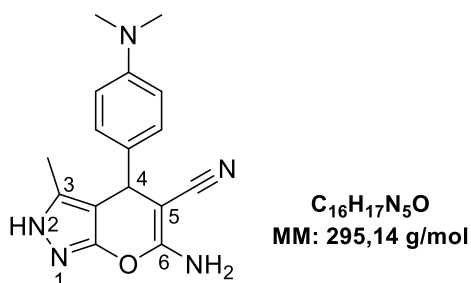
$R_f = 0.89$ (AcOEt)

IR (KBr): 3479, 3201, 2153, 1651, 1600, 1303, 1033 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 12.08 (s, 1H, H-2), 7.11 (d, 2H, $J = 7.7$ Hz, H_{Ar}), 7.04 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz, H_{Ar}), 6.84 (s, 2H, NH₂), 4.54 (s, 1H, H-4), 2.27 (s, 3H, CH_{3Ar}), 1.78 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 160.8 (C-6), 154.8 (C), 141.5 (C-3), (135.7, 135.5, 129.0, 127.4) (C_{Ar}), 120.8 (CN), 97.7 (C), 57.3 (C-5), 35.8 (CH-4), 20.7 (CH_{3Ar}), 9.8 (CH₃).

6-Amino-3-methyl-4-(4-dimethylaminophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (70b)



Suivant le protocole général B, et à partir de 298 mg de (4-diméthylamino)-benzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70b** est obtenu avec un rendement de 83% sous forme d'un solide rouge.

$T_{\text{fus}} = 201-203$ °C, T_{fus} [Litt] = 218-220 °C.

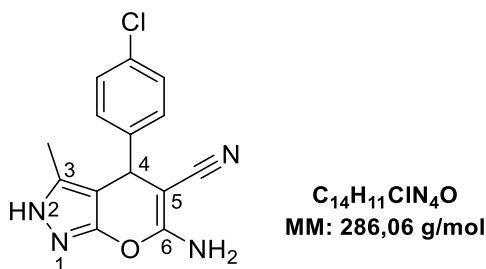
$R_f = 0.76$ (AcOEt)

IR (KBr): 3382, 2908, 2187, 1600, 1357, 1168 cm^{-1} .

RMN ^1H (250 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 11.70 (s, 1H, H-2), 6.96 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 6.59 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H_{Ar}), 6.18 (s, 2H, NH₂), 4.32 (s, 1H, H-4), 2.87 (s, 6H, N-(CH₃)₂), 1.79 (s, 3H, CH₃).

RMN ^{13}C (63 MHz, DMSO- d_6 , δ ppm): 160.3 (C-6), 154.8 (C), 149.0 (C-3), (135.4, 131.5, 127.8, 112.0) (C_{Ar}), 120.8 (CN), 97.8 (C), 58.7 (C-5), 40.1 (N-CH₃), 35.4 (CH-4), 9.7 (CH₃).

6-Amino-3-methyl-4-(4-chlorophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (70c)



Suivant le protocole général B, et à partir de 280 mg de 4-chlorobenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70c** est obtenu avec un rendement de 75% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 223-224 °C, **T_{fus} [Litt]** = 243 °C.

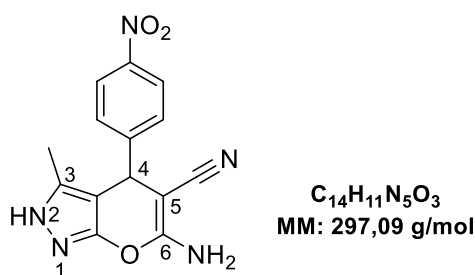
R_f = 0.79 (AcOEt)

IR (KBr): ν = 3402, 3298, 2183, 1407, 1612, 1408, 1056, 810 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.93 (s, 1H, H-2), 7.22 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 7.12 (d, 2H, *J* = 8.4 Hz, H_{Ar}), 6.57 (s, 2H, NH₂), 4.52 (s, 1H, H-4), 1.77 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.5 (C-6), 154.7 (C), (142.7 (C-3), (135.8, 131.7, 129.6, 129.0, 128.7, 128.2) (C_{Ar}), 120.6 (CN), 96.9 (C), 57.5 (C-5), 35.9 (CH-4), 9.8 (CH₃).

6-Amino-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (70d)



Suivant le protocole général B, et à partir de 302 mg de 4-nitrobenzaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70d** est obtenu avec un rendement de 93% sous forme d'un solide jaune.

T_{fus} = 249-251 °C, **T_{fus} [Litt]** = 249-250 °C.

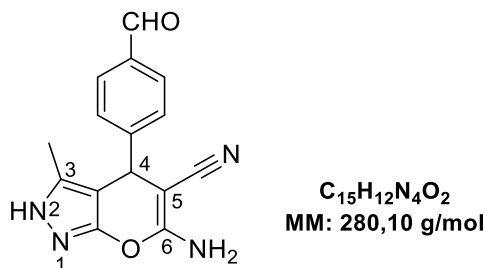
R_f = 0.80 (AcOEt)

IR (KBr): 3475, 3224, 2194, 1600, 1350, 1168 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.10 (s, 1H, H-2), 8.14 (d, 2H, *J* = 6.7 Hz, H_{Ar}), 7.42 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, H_{Ar}), 6.80 (s, 2H, NH₂), 4.74 (s, 1H, H-4), 1.80 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 161.1 (C-6), 151.8 (C), 146.3 (C-3), (135.7, 128.6, 123.6) (C_{Ar}), 120.4 (CN), 96.3 (C), 56.0 (C-5), 36.2 (CH-4), 9.7 (CH₃).

*6-Amino-3-methyl-4-(4-formyl)-2,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile (70e)*



70e

Suivant le protocole général B, et à partir de 1 éq. (268 mg) de téréphthalaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70e** est obtenu avec un rendement de 87% sous forme d'un solide beige.

T_{fus} = 214-216 °C.

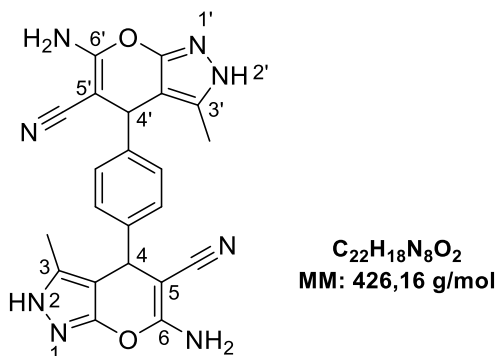
R_f = 0.70 (AcOEt)

IR (KBr): 3479, 3201, 2153, 1651, 1600, 1303, 1033 cm⁻¹.

RMN ¹H (250 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 11.95 (s, 1H, H-2), 7.84 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 7.24 (d, 2H, *J* = 8.2 Hz, H_{Ar}), 6.39 (s, 2H, NH₂), 4.58 (s, 1H, H-4), 1.76 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (63 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 197.3 (C=O), 161.0 (C-6), 154.8 (C-3), 149.2 (C-3), (136.0, 135.5, 128.4, 127.7) (C_{Ar}), 120.6 (CN), 96.6 (C), 57.3 (C-5), 36.5 (CH-4), 9.9 (CH₃).

4,4'-(1,4-Phenylene)bis(6-amino-3-methyl-2,4-dihydropyranof[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile)
(70f)



Suivant le protocole général B, et à partir de 0.5 éq. (134 mg) de téréphthalaldéhyde en présence de 5 mol% de [DMImDMP] dans l'éthanol aqueux (1:1) comme solvant, le composé **70f** est obtenu avec un rendement de 83% sous forme d'un solide blanc.

T_{fus} = 235-237 °C, **T_{fus} [Litt]** = 238-240 °C.

R_f = 0.90 (AcOEt)

IR (KBr): ν = 3228, 3124, 2191, 1639, 1600, 1404, 1053 cm⁻¹.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 12.08 (s, 2H, 2×H-2), 7.11 (s_L, 4H, H_{Ar}), 6.85 (s, 4H, 2×NH₂), 4.57 (s, 2H, H-4' & H-4), 1.74 (s, 6H, 2×CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ ppm): 160.7 (C-6 et C-6'), 154.6 (C), (142.6 (C-3 C-3')), 135.5, 127.5, 120.7, 120.6 (C_{Ar} et CN), 57.0 (C-5), 35.8 (CH-4), 9.6 (CH₃).

Conclusion générale

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était le développement de nouveaux dérivés hétérocycles et poly-hétérocycliques condensés biologiquement actifs. Le présent travail s'intègre parfaitement avec l'axe de recherche développé dans notre laboratoire pour la préparation des molécules à intérêt biologique potentiel par la mise au point des méthodes de synthèses simples et efficaces.

Le travail effectué au cours de cette thèse est subdivisé en trois chapitres :

Dans le premier chapitre on s'est intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés [1,8]naphthyridines à partir de 2-chloro-6-méthylquinoléine-3-carbaldehyde. Ce dernier est transformé en analogue 2-alkylaminés par l'action de différentes amines primaires, en premier lieu, puis mis en réaction avec une variété de composés à méthylène activé *via* une cyclocondensation de type *Friedländer*. Cette méthode nous a fourni des dérivés [1,8]naphthyridines **3a-h** avec de bons rendements en produits purs, prêts à l'utilisation comme dipolarophile dans l'étape suivante pour la préparation de leurs analogues tétracycliques **4a-e** *via* une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire.

Dans la deuxième partie de ce chapitre, les dérivés [1,8]naphthyridines obtenus ont été soumis, par la suite, à une évaluation *in vitro* d'activités biologiques anti *Alzheimer* et anti oxydante. L'analyse des résultats obtenus, ainsi qu'une étude supplémentaire réalisée par Doking moléculaire, ont révélés que la plupart de ces dérivés [1,8]naphthyridines, en particuliers les analogues tétracycliques, sont d'une grande efficacité comme inhibiteurs de l'*AChE* et la *BuChE*, voire plus puissants que la standard Galanthamine, notamment le composé **4b** ($IC_{50\ EeAChE} = 1.83 \pm 0.04 \mu M$ / $IC_{50\ EqBChE} = 1.23 \pm 0.01 \mu M$). Ce dernier montre aussi un bon profil anti-oxydant (le blanchissement du β -carotène ($IC_{50} < 7.65 \mu M$)) ce qui lui permet d'être un modèle moléculaire important pour la conception de nouveaux médicaments multi-cible pour le traitement de la MA.

Le deuxième chapitre a été consacré à la préparation de nouveaux bisphosphonates lipophiles présentant un motif 1,2,3-triazole, considéré comme un bioisostère du motif imidazole porté par le zolédronate. Les dérivés esters de triazoles **41-43** ont été facilement synthétisés par des réactions de type « click chemistry », permettent ainsi l'introduction hautement régiosélective d'une large variété de substituants sur les positions 4 ou 5 du motif triazole.

Les dérivés triazoles ont été utilisés comme précurseurs pour la synthèse de 8 nouveaux triazolo-bisphosphonates **45a-h** selon une méthode développée par l'équipe de *Marc Lecouvey*, enrichissant ainsi la gamme d'analogues du Zolédronate développé par cette équipe. L'activité anticancéreuse de ces composés est actuellement testée au laboratoire sur différentes lignées de cellules cancéreuses (pancréas, sein). Cette phase d'évaluation biologique, ainsi qu'une étude de *docking* menée par le Dr. *Florent Barbault* de l'Université Paris-Diderot, nous permettront de mieux apprécier l'importance de différents paramètres structuraux étudiés (distance séparant le motif hétérocyclique du motif bisphosphonate, nature et position des substituants du triazole) sur l'activité biologique de nos analogues.

Dans le dernier chapitre, une série de liquides ioniques (LIs) à base de pyridinium, phosphonium et imidazolium a été synthétisée, caractérisée et appliquée dans la préparation des dérivés 4*H*-pyranes, comme catalyseurs.

Dans les conditions optimales, reflux de l'EtOH/Eau (1:1), le LI à base d'imidazolium [DMImDMP] **63** a montré une efficacité catalytique très importante, seulement en 10 et 5 mol%, dans la préparation des dérivés 4*H*-benzo[*b*]pyranes **68** et pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70** respectivement, en menant les deux réactions avec de très bons rendements dans des temps de réactions relativement courts. Le [DMImDMP] **63** a été également recyclé et réutilisé jusqu'à six cycles réactionnels. Les LIs à base de pyridinium, quant à eux, ont montré une efficacité importante comme catalyseur pour la préparation des dérivés 4*H*-benzo[*b*]pyranes **68**, contrairement au LI à base de phosphonium qu'il n'a été efficace comme catalyseurs que dans la préparation des dérivés pyrano[2,3-*c*]pyrazoles **69-70**.

Ces résultats attestent le rôle important du cation imidazolium dans la catalyse de ce type de réaction, ainsi que la combinaison cation avec d'autres anions est d'autant plus importante pour augmenter l'efficacité catalytique des LIs.

A l'issue de cette étude, une trentaine de dérivés 4*H*-pyranes de structures diversifiés ont été préparés avec de bons rendements et des temps de réaction relativement courts.

Tous les composés préparés ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN ¹H et ¹³C), et pour les structures originales des séquences bidimensionnelles complémentaires ont été effectuées (COSY ¹H-¹H et HSQC ¹H-¹³C) en plus de la spectrométrie de masse à haute résolution HRMS.

Bibliographie

Bibliographie

1. Eicher, T.; Hauptmann, S. in “*The Chemistry of Heterocycles: Structures, Reactions, Synthesis and Applications*”. 2nd ed., eds Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Germany, **2003**.
2. Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257.
3. (a) C. W. Wright, J. Jaddac-Kyereme, A. G. Breen, J. E. Brown, M. F. Cox, S. L. Croft, Y. Gokcek, H. Kendrick, R. M. Phillips, P. L. Pollet, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3187; (b) N. S. Sahu, C. Pal, N. B. Mandal, S. Banerjee, M. Raha, A. P. Kundu, A. Basu, M. Ghosh, K. Roy, S. A. Bandyopadhyay, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 1687.
4. A. Reissert, *Berichte*, **1893**, *26*, 2137.
5. A. Madaan, R. Verma, V. Kumar, A. T. Singh, S. K. Jain, M. Jaggi, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **2015**, *348*, 837.
6. (a) S. Nishigaki, N. Mizushima, F. Yoneda, *J. Med. Chem.*, **1971**, *14*, 638; (b) C. Y. Hong, Y. K. Kim, J. H. Chang, S. H. Kim, H. Choi, D. H. Nam, Y. Z. Kim, J. H. Kwak, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3584; (c) E. J. Kim, W. H. Shin, *Biol. Pharm. Bull.*, **2004**, *27*, 641.
7. (a) J. Y. Nagasawa, J. Song, H. Chen, H. W. Kim, J. Blazel, S. Ouk, B. Groschel, V. Borges, V. Ong, L. T. Yeh, J. L. Girardet, J. M. Vernier, A. K. Raney, A. B. Pinkerton, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2011**, *21*, 760; (b) X. Z. Zhao, S. J. Smith, M. M_etifiot, B. C. Johnson, C. Marchand, Y. Pommier, S. H. Hughes, T. R. Burke, *J. Med. Chem.*, **2014**, *57*, 1573.
8. (a) D. A. Mills, H. M. Fekrazad, C. F. Verschraegen, *Curr. Opin. Investig. Drugs*, **2008**, *9*, 647; (b) J. A. Abbas, R. K. Stuart, *Expert Opin. Investig. Drugs.*, **2012**, *21*, 1223; (c) C. Freeman, N. Keane, R. Swords, F. Giles, *Expert Opin. Pharmacother.*, **2013**, *14*, 1417; (d) A. Capozzi, E. Mantuano, P. Matarrese, G. Saccomanni, C. Manera, V. Mattei, L. Gambardella, W. Malorni, M. Sorice, R. Misasi, *Anticancer Agents Med. Chem.*, **2012**, *12*, 653.
9. (a) Z. X. Lu, N. H. Quazi, L. W. Deady, G. M. Polya, *Biol. Chem. Hoppe Seyler*, **1996**, *377*, 373; (b) S. Karra, Y. Xiao, X. Chen, L. Liu-Bujalski, B. Huck, A. Sutton, A. Goutopoulos, B. Askew, K. Josephson, X. Jiang, A. Shutes, V. Shankar, T. Noonan, G. Garcia-Berrios, R. Dong, M. Dhanabal, H. Tian, Z. Wang, A. Clark, S. Goodstal, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 3081.
10. (a) G. Grossi, M. Di Braccio, G. Roma, V. Ballabeni, M. Tognolini, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2005**, *40*, 155; (b) G. Roma, G. Grossi, M. Di Braccio, D. Piras, V. Ballabeni, M. Tognolini, S. Bertoni, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2008**, *43*, 1665; (c) G. Roma, M. Di Braccio, G. Grossi, D. Piras, V. Ballabeni, M. Tognolini, S. Bertoni, E. Barocelli, *Eur. J. Med. Chem.*, **2010**, *45*, 352.
11. T. G. Nam, C. L. Rector, H. Y. Kim, A. F. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10211.
12. A. M. Malfitano, C. Laezza, A. D. Alessandro, C. Procaccini, G. Saccomanni, T. Tuccinardi, C. Manera, M. Macchia, G. Matarese, P. Gazzero, M. Bifulco, *PLoS ONE*, **2013**, *8*, 62511.
13. A. K. Dhar, R. Mahesh, A. Jindal, T. Devadoss, S. Bhatt, *Chem. Biol. Drug. Des.*, **2014**, *84*, 721.
14. E. J. Barreiro, C. A. Camara, H. Verli, L. Brazil-Más, N. G. Castro, W. M. Cintra, Y. Aracava, C. R. Rodrigues, C. A. M. Fraga, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 1144.

Bibliographie

15. G. L. Ellman, K. D. Courtney, V. J. Andrés, R. M. Featherstone, *Biochem. Pharmacol.*, **1961**, 7, 88.
16. C. Orozco, C. de los Ríos, E. Arias, R. León, A. G. García, J. L. Marco, M. Villarroya, M. G. López, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **2004**, 310 (3), 987.
17. C. de los Ríos, J. Egea, J. Marco-Contelles, R. León, A. Samadi, I. Iriepa, I. Moraleda, E. Gálvez, A. G. García, M. G. López, M. Villarroya, A. Romero, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 5129.
18. S. Lorrio, A. Romero, L. González-Lafuente, R. Lajarín-Cuesta, F. J. Martínez-Sanz, M. Estrada, A. Samadi, J. Marco-Contelles, M. I. Rodríguez-Franco, M. Villarroya, M. G. López, C. de los Ríos, *ACS Chem. Neurosci.*, **2013**, 4 (9), 1267.
19. R. León, C. de los Ríos, J. Marco-Contelles, O. Huertas, X. Barril, F. J. Luque, M. G. López, A. G. García, M. Villarroya, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 7759.
20. R. León, J. Marco-Contelles, *Curr Med Chem.*, **2011**, 18 (4), 552.
21. M. Chioua, M. Pérez, O. M. Bautista-Aguilera, M. Yañez, M. G. López, A. Romero, R. Cacabelos, R. P. de la Bellacasa, S. Brogi, S. Butini, J. I. Borrell, J. Marco-Contelles, *Mini Rev Med Chem.*, **2015**, 15 (8), 648.
22. W. Czuba, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1979**, 15, 1.
23. A. S. Noravnyan, E. G. Paronikyan, S. A. Vartanyan, *Pharm. Chem. J.*, **1985**, 19, 439.
24. V. P. Litvinov, S. V. Roman, V. D. Dyachenko, *Russ. Chem. Rev.*, **2000**, 69, 201.
25. A. A. Fadda, S. A. El-Hadidy, K. M. Elattar, *Synth. Commun.*, **2015**, 1.
26. G. R. Lappin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**, 70 (10), 3348.
27. J. T. Adams, C. K. Bradsher, D. S. Breslow, S. T. Amore, C. R. Hauser, *J. Am. Chem. Soc.*, **1946**, 68 (7), 1317.
28. E. V. Brown, *J. Org. Chem.*, **1965**, 30 (5), 1607.
29. S. Carboni, A. DaSettimo, G. Pirisino, *Chem. Abstr.* **1964**, 61, 11980.
30. C. R. Hauser, M. J. Weiss, *J. Org. Chem.*, **1949**, 14 (3), 453.
31. (a) E. M. Hawes, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. C*, **1966**, 315; (b) E. M. Hawes, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. C*, **1967**, 1564.
32. H. Bock, T. T. H. Van, H. Schödel, *Monatsh. Chem.*, **1996**, 127, 391.
33. P. Zhichkin, C. Beer, W. Rennells, D. Fairfax, *Synlett*, **2006**, 3, 379.
34. (a) T. Takata, *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1962**, 35, 1438; (b) T. Takata, T. Okauchi, *Chem. Abstr.*, **1965**, 62, 13151.
35. N. Sampathkumar, N. V. Kumar, S. P. Rajendran, *Synth. Commun.*, **2004**, 34 (11), 2019.
36. B. A. Blight, A. Camara-Campos, S. Djurdjevic, M. Kaller, D. A. Leigh, F. M. McMillan, H. McNab, A. M. Z. Slawin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (39), 14116.
37. E. Stern, G. G. Muccioli, B. Bosier, L. Hamtiaux, R. Millet, J. H. Poupaert, J.-P. Hénichart, P. Depreux, J.-F. Goossens, D. M. Lambert, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50 (22), 5471.
38. D. Guay, L. Boulet, R. W. Friesen, M. Girard, P. Hamel, Z. Huang, F. Laliberté, S. Laliberté, J. A. Mancini, E. Muise, D. Pon, A. Styhler, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18, 5554.
39. W. Wierenga, H. I. Skulnick, *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (2), 310.
40. D. T. W. Chu, P. B. Fernandes, A. K. Claiborne, E. Pihuleac, C. W. Nordeen, R. E. Maleczka Jr., A. G. Pernet, *J. Med. Chem.*, **1985**, 28 (11), 1558.
41. K. Tomita, Y. Tsuzuki, K.-i. Shibamori, M. Tashima, F. Kajikawa, Y. Sato, S. Kashimoto, K. Chiba, K. Hino, *J. Med. Chem.*, **2002**, 45, 5564.
42. S.K. Srivastava, M. Jaggi, A.T. Singh, A. Madan, N. Rani, M. Vishnoi, S.K. Agarwal, R. Mukherjee, A.C. Burman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2007**, 17, 6660-6664.

43. V. Kumar, M. Jaggi, A.T. Singh, A. Madaan, V. Sanna, P. Singh, P.K. Sharma, R. Irchhaiya, A.C. Burman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 3356-3362.
44. A.A. Fadda, A.M. El-Defrawy, S.A. El-Hadidy, *Am. J. Org. Chem.*, **2012**, *2*, 87-96.
45. S. Benzerka, "Thèse de doctorat", Université Frères Mentouri Constantine 1, **2014**.
46. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 1520.
47. A. Vilsmeier, A. Haack, *Ber.* **1927**, *60*, 119.
48. D. Grée, S. Vorin, V.-L. Manhati, F. Caijo, G. Viault, F. Manerc, P. Juin, R. Grée, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 3276.
49. L. Liang, H.-Y. Niu, D.-C. Wang, X.-H. Yang, G.-R. Qu, H.-M. Guo, *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 553.
50. F. Alonso, Y. Moglie, G. Radivoy, *Acc. Chem. Res.*, **2015**, *48*, 2516.
51. E. V. Budarina, V. F. Plotnikov, N. N. Labeish, V. K. Bel'skii, V. A. Galishev, *Russ. J. Org. Chem.*, **2005**, *41*, 455.
52. G. Ahmad, P. K. Mishra, P. Gupta, P. P. Yadav, P. Tiwari, A. K. Tamrakar, A. K. Srivastava, R. Maurya, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16*, 2139.
53. A. Padwa, W. H. Pearson, "Synthetic applications of 1,3-dipolar cycloaddition Chemistry toward heterocycles and natural products"; Wiley, **2002**.
54. (a) G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313. (b) L. C. Blumberg, B. Costa, R. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 872. (c) A. M. D'Souza, N. Spiccia, J. Basutto, P. Jokisz, L. S.-M. Wong, A. G. Meyer, A. B. Holmes, J. M. White, H. Ryan, *J. Org. Lett.*, **2011**, *13*, 486. (d) S. Lee, S. Diab, P. Queval, M. Sebban, I. Chataigner, S. R. Piettre, *Chem. - Eur. J.*, **2013**, *19*, 7181. (e) E. M. Buev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 6590.
55. (a) R. Beugelmans, G. Negron, G. Roussi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 31. (b) J. E. Davoren, D. L. Gray, A. R. Harris, D. M. Nason, W. Xu, *Synlett*, **2010**, 2010, 2490.
56. E. M. Buev, V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, *Org. Lett.*, **2016**, *18*, 1764-1767.
57. (a) G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.*, **1970**, *35*, 2069. (b) R. Grigg, M. F. Aly, V. Sridharan, S. J. Thianpatanagul, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 182. (c) O. Tsuge, S. Kanemasa, M. Ohe, S. Takenaka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, *60*, 4079. (d) J. Častulík, J. Marek, C. Mazal, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8339. (e) V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, P. A. Slepukhin, G.-V. Rösenthaller, *Mendeleev Commun.*, **2012**, *22*, 29. (f) V. Y. Sosnovskikh, M. Y. Kornev, V. S. Moshkin, E. M. Buev, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 9253.
58. A. Padwa, "1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry". Ed. Wiley-Intersciences, New York, **1984**. Vols. 1 & 2.
59. K. V. Gothelf, "Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis". Ed. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Eds. Wiley-VCH, Weinheim, **2002**, Chap. 6.
60. H. Menasra, A. Kedjadja, A. Debache, S. Rhouati, B. Carboni, A. Belfaitah, *Synth. Commun.*, **2005**, *35*, 2779.
61. A. Bouraiou, A. Debache, S. Rhouati, A. Belfaitah, N. Benali-Cherif, B. Carboni. *Open Organic Chemistry Journal, Bentham Open*, **2010**, *4*, 1.
62. R. Belguedja, S. Bouacida, H. Merazig, A. Belfaitah, A. Chibani, A. Bouraiou, *Z. Naturforsch.*, **2016**, *71(3)*, 213.
63. J. N. S. Rao and R. Raghunathan, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56 (17)*, 2276.
64. M. S. Islam, H. M. Ghawas, F. F. El-Senduny, A. M. Al-Majid, Y. A. M. M. Elshaier, F. A. Badria, A. Barakat, *Bioorg. Chem.*, **2019**, *82*, 423.
65. V. S. Moshkin, V. Y. Sosnovskikh, G.-V. Rösenthaller, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 5884.

Bibliographie

66. (a) A. Belfaitah, M. Isly, B. Carboni, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1969. (b) M. Joucla, J. Mortier, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1988**, *125*, 579. (c) O. Tsuge, J. Mortier, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1989**, *45*, 231.
67. F. Orsini, F. Pelizzoni, M. Forte, M. Sisti, F. Merati, P. Gariboldi, *J. Heterocycl. Chem.*, **1988**, *25*, 1665-1673.
68. <https://static1.squarespace.com/static/5987455c893fc0cfbc4f8d74/t/5b62da34aa4a99d2529ca185/1533205051513/WAM+Toolkit+2018+-+FR.pdf>
69. Site de la fédération internationale des associations Alzheimer dans le monde, <https://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/world-alzheimer-report-2015-summary-sheet-french.pdf>
70. Site de l'Algérie presse service, <http://www.aps.dz/sante-science-technologie/75911-maladie-d-alzheimer-pres-de-200-000-cas-recenses-a-l-echelle-nationale>
71. M. Goedert, M. G. A. Spillantini, *Science*, **2006**, *314*, 777.
72. K. Iqbal, I. Grundke-Iqbal, *Neurobiol. Aging*, **2000**, *21* (6), 901.
73. H. V. Vinters, *Stroke*, **1987**, *18*(2), 311.
74. R. L. Neve, D. L. McPhie, Y. Chen, *Brain Res.*, **2000**, *886*, 54.
75. I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, Y.C. Tung, M. Quinlan, H.M. Wisniewski, L.I. Binder, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1986**, *83*(13), 4913.
76. V. M. Lee, M. Goedert, J. Q. Trojanowski, *Annu. Rev. Neurosci.*, **2001**, *24*, 1121.
77. J. L. Cummings, *Rev. Neurol. Dis.*, **2004**, *1*, 60.
78. P. T. Francis, A. M. Palmer, M. Snape, G. K. Wilcock, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **1999**, *66* (2), 137.
79. a) J. Hardy, D.J. Selkoe, *Science*, **2002**, *297* (5580), 353; b) J. Hardy, *J. Neurochem.*, **2009**, *110* (4), 1129.
80. A. C. Alonso, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, *Nat. Med.*, **1996**, *2* (7), 783.
81. R. A. Crowther, M. J. Goedert, *Struct. Biol.*, **2000**, *130*, 271.
82. R. J. Van Marum, *Fundam. Clin. Pharmacol.*, **2008**, *22* (3), 265.
83. J. S. Birks, *Cochrane Database of Sys Rev.*, **2006**, (1).
84. T. Arendt, M. K. Brückner, *Neurosci. Lett.*, **1992**, *148*, 63.
85. V. T. Nguyen, B. T. Zhao, S. H. Seong, J. A. Kim, M. H. Woo, J. S. Choi, B. S. Min, *Chem Biol Interact*, **2017**, *274*, 150.
86. R. Ali, I. A. Sheikh, N. R. Jabir, M. A. Kamal, *Am J Neuroprot Neuroregen*, **2012**, *4*, 136.
87. Y. J. Huang, Y. Huang, H. Baldassarre, B. Wang, A. Lazaris, M. Leduc, A. S. Bilodeau, A. Bellemare, M. Côté, P. Herskovits, M. Touati, C. Turcotte, L. Valeanu, N. Lemée, H. Wilgus, I. Bégin, B. Bhatia, K. Rao, N. Neveu, E. Brochu, J. Pierson, D. K. Hockley, D. M. Cerasoli, D. E. Lenz, C. N. Karatzas, S. Langermann, *Proc Natl Acad Sci USA*, **2007**, *104*, 13603.
88. B. Li, J. A. Stribley, A. Ticu, W. Xie, L. M. Schopfer, P. Hammond, S. Brimijoin, S. H. Hinrichs, O. Lockridge, *J Neurochem*, **2002**, *75*, 1320.
89. N. C. Inestrosa, A. Alvarez, C. A. Perez, R. D. Moreno, M. Vicente, C. Linker, O. I. Casanueva, C. Soto, J. Garrido, *Neuron*, **1996**, *16* (4), 881.
90. C. A. Grimes, R. S. Jope, *Prog. Neurobiol.*, **2001**, *65* (4), 391.
91. B. Reinsberg, R. Doody, A. Stoffer, F. Schmitt, S. Ferris, H. J. Möbius, *N Engl J Med*, **2003**, *348*, 1333.
92. S. L. Rogers, M. R. Farlow, R. S. Doody, R. Mohs, L. T. Friedhoff, *Neurology*, **1998**, *50*, 136.
93. J. L. Cummings, *Am J Psychiatry*, **2000**, *157*, 4.

94. R. S. Doody, J. C. Stevens, C. Beck, R. M. Dubinsky, J. A. Kaye, L. Gwyther, R. C. Mohs, L. J. Thal, P. J. Whitehouse, S. T. DeKosky, J. L. Cummings., *Neurology*, **2001**, *56* (9), 1154.
95. P. J. O'Brien, W. Irwin, D. Díaz, E. Howard-Cofield, C. M. Krejsa, R. Slaughter, B. Gao, N. Kaludercic, A. Angeline, P. Bernardi, P. Brain, C. Hougham, *Arch Toxicol.*, **2006**, *80*, 580.
96. P. B. Watkins , H. J. Zimmerman , M. J. Knapp , S. I. Gracon , K. W. Lewis , *JAMA.*, **1994**, *271* (13), 992.
97. R. Leon, A. G. Garcia, J. Marco-Contelles, *Med Res Rev*, **2013**, *33*, 139.
98. L. Ismaili, B. Refouvelet, M. Benchekroun, S. Brogi, M. Brindisi, S. Gemma, G. Campiani, S. Filipic, D. Agbaba, G. Esteban, M. Unzeta, K. Nikolic, S. Butini, J. Marco-Contelles , *Prog Neurobiol*, **2017**, *151*, 4.
99. H. Boulebd, L. Ismaili, H. Martin, A. Bonet, M. Chioua, J. Marco Contelles, A. Belfaitah , *Future Med Chem*, **2017**, *9*, 723.
100. L. Scott, K. Goa, *Drugs*, **2000**, *60*, 1095.
101. A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini, M. Rosini, V. Tumiatti, M. Recanatini, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 347.
102. M. I. Rodríguez-Franco, M. I. Fernández-Bachiller, C. Pérez, B. Hernández-Ledesma, B. Bartolomé, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 459.
103. J. Sterling, Y. Herzig, T. Goren, N. Finkelstein, D. Lerner, W. Goldenberg, I. Miskolczi, S. Molnar, F. Rantal, T. Tamas, G. Toth, A. Zagyva, A. Zekany, J. Finberg, G. Lavian, A. Gross, R. Friedman, M. Razin, W. Huang, B. Kraiss, M. Chorev, M. B. Youdim, M. Weinstock, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 5260.
104. N. Toda, K. Tago, S. Marumoto, K. Takami, M. Ori, N. Yamada, K. Koyama, S. Naruto, K. Abe, R. Yamazaki, T. Hara, A. Aoyagi, Y. Abe, T. Kaneko, H. Kogen, *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, *11*, 4389.
105. M. Rosini, A. Antonello, A. Cavalli, M. L. Bolognesi, A. Minarini, G. Marucci, E. Poggesi, A. Leonardi, C. Melchiorre, *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 4895.
106. E. Soriano, A. Samadi, M. Chioua, C. de los Ríos, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20*, 2950.
107. C. de los Ríos, J. Egea, J. Marco-Contelles, R. León, A. Samadi, I. Iriepa, I. Moraleda, E. Gálvez, A. G. García, M. G. López, M. Villarroya, A. Romero, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5129.
108. J. L. Marco, C. de los Ríos, A. G. García, M. Villarroya, M. C. Carreiras, C. Martins, A. Eléuterio, A. Morreale, M. Orozco, F. J. Luque, *Bioorg. Med. Chem.*, **2004**, *12*, 2199.
109. T.-g. Nam, C. L. Rector, H.-y. Kim, A. F.-P. Sonnen, R. Meyer, W. M. Nau, J. Atkinson, J. Rintoul, D. A. Pratt, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 10211.
110. A. Samadi, C. Valderas, C. de los Ríos, A. Bastida, M. Chioua, L. González-Lafuente, I. Colmena, L. Gandía, A. Romero, L. del Barrio, M. D. Martín-de-Saavedra, M. G. López, M. Villarroya, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, *19*, 122.
111. J. L. Marco, C. De los Ríos, M. C. Carreiras, J. E. Baños, A. Badía, N. M. Vivas. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 727.
112. G. Perry, A. D. Cash, M. A. Smith, *J. Biomed. Biotechnol.*, **2002**, *2*, 120.
113. R. Sultana, D. A. Butterfield, *J. Alzheimers Dis.*, **2010**, *19*(1), 341.
114. D. X. Tan, L. C. Manchester, R. Sainz, J. C. Mayo, F. L. Alvares, R. J. Reiter, *Expert Opin. Ther. Pat.*, **2003**, *13*, 1513.
115. E. T. Klatter, D. W. Scharre, H. N. Nagaraja, R. A. Davis, D. Q. Beversdorf, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.*, **2003**, *17*, 113.

Bibliographie

116. M. L. Bolognesi, A. Minarini, V. Tumiatti, C. Melchiorre, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2006**, 6 (11), 1269.
117. K. Hyland, C. Auclair, *Biohem. Biophys. Res. Commun.*, **1981**, 102, 531.
118. K. Elizabeth, M.N.A. Rao, *Int. J. Pharm.*, **1990**, 58, 237.
119. R. Apak, K. Güçlü, M. Özyürek and S. E. Karademir, *J. Agric. Food Chem.*, **2004**, 52, 7970.
120. H. Soreq, S. Seidman, *Nature Reviews : Neurosciences*, **2001**, 2, 295.
121. M. Harel, I. Schalk, L. Ehret-Sabatier, F. Bouet, M. Goeldner, C. Hirth, P. H. Axelsen, I. Silman, J. L. Sussman, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **1993**, 90, 9031.
122. P. Taylor, Z. Radic, *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, **1994**, 34, 281.
123. G. Dodson, A. Wlodawer, *Trends Biochem. Sci.* **1998**, 23, 347.
124. E. Soriano, A. Samadi, M. Chioua, C. De los Ríos, J. Marco-Contelles, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 2950.
125. C. Bartolucci, E. Perola, C. Pilger, G. Fels, D. Lamba, *Proteins*, **2001**, 42, 182.
126. P. Camps, R. El Achab, J. Morral, D. Muñoz-Torrero, A. Badía, J. E. Baños, N. M. Vivas, X. Barril, M. Orozco, F. J. Luque, *J. Med. Chem.*, **2000**, 43, 4657.
127. (a) J. Cheung, M. J. Rudolph, F. Burshteyn, M. S. Cassidy, E. N. Gary, J. Love, M. C. Franklin, J. J. Height, *J. Med. Chem.*, **2012**, 55, 10282; (b) E. -H Mokrani, A. Bensegueni, L. Chaput, C. Beauvineau, H. Djeghim, L. Mouawad, *Mol. Inf.*, **2019**, 38, 1800118.
128. O. Meth-Cohn, B. Narine, B. Tarnowski, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 1520.
129. (a) C.W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3057; (b) V.V. Rostovtsev, L.G. Green, V.V. Fokin, K.B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 2596; (c) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15998.
130. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, A. Jemal, *CA: Cancer J Clin.*, **2018**, 68, 394.
131. Site de l'organisation mondiale de la santé : <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
132. (a) R. Oun, Y. E. Moussa, N. J. Wheate, *Dalton Trans.*, **2018**, 47, 6645; (b) C. Carvalho, R. X. Santos, S. Cardoso, S. Correia, P. J. Oliveira, M. S. Santos, P. I. Moreira, *Curr. Med. Chem.*, **2009**, 16, 3267.
133. C. Bailly, *Actual. Chim.*, **2003**, 270, 118.
134. (a) R. V. J. Chari, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 98. (b) G. C. Winkler, E. L. Barle, G. Galati, W. M. Kluwe, *RegulToxicolPharmacol.*, **2014**, 70, 46.
135. B. J. Druker, M. Talpaz, D. J. Resta, B. Peng, E. Buchdunger, J. M. Ford, N. B. Lydon, H. Kantarjian, R. Capdeville, S. Ohno-Jones, C. L. Sawyers, *N. Engl. J. Med.*, **2001**, 344, 1031.
136. (a) K M Swanson, R. J. Hohl, *Curr. Cancer Drug Targets*, **2006**, 6, 15. (b) P. J. Mullen, R. Yu, J. Longo, M. C. Archer, L. Z. Penn, *Nat. Rev. Cancer*, **2016**, 16, 718.
137. (a) J.-M. Rondeau, F. Bitsch, E. Bourgier, M. Geiser, R. Hemmig, M. Kroemer, S. Lehmann, P. Ramage, S. Riefel, A. Strauss, J. R. Green, W. Jahnke, *ChemMedChem*, **2006**, 1, 267. (b) K. L. Kavanagh, K. Guo, J. E. Dunford, X. Wu, S. Knapp, F. H. Ebetino, M. J. Rogers, R. G. G. Russell, U. Oppermann, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2006**, 103, 7829.
138. N. Berndt, A. D. Hamilton, S. M. Sebti, *Nat. Rev. Cancer*, **2011**, 11, 775.
139. I. A. Prior, P. D. Lewis, C. Mattos, *Cancer Res.*, **2012**, 72, 2457.
140. M. C. Winter, I. Holen, R. E. Coleman, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, 34, 453.
141. S. Matsumoto, S. Kimura, H. Segawa, J. Kuroda, T. Yuasa, K. Sato, M. Nogawa, F. Tanaka, T. Maekawa, H. Wada, *Lung Cancer*, **2005**, 47, 31.

142. M. V. Lee, E. M. Fong, F. R. Singer, R. S. Guenette, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 2602.
143. J. Zekri, M. Mansour, S. M. Karim, *J. Bone Oncol.*, **2014**, *3*, 25.
144. R. Coleman, D. Cameron, D. Dodwell, R. Bell, C. Wilson, E. Rathbone, M. Keane, M. Gil, R. Burkinshaw, R. Grieve, P. Barrett-Lee, D. Ritchie, V. Liversedge, S. Hinsley, H. Marshall, *Lancet Oncol.*, **2014**, *15*, 997.
145. Donnée fournie par la U.S. Food and Drug Administration et disponible à l'adresse : www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/21223lbl.pdf
146. J. Park, M. Zielinski, A. Magder, Y. S. Tsantrizos, A. M. Berghuis, *Nat. Commun.*, **2017**, *8*, 14132.
147. M. B. Martin, W. Arnold, H. T. Heath III, J. A. Urbina, E. Oldfield, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1999**, *263*, 754.
148. (a) L. Widler, K. A. Jaeggi, M. Glatt, K. Muller, R. Bachmann, M. Bisping, A. R. Born, R. Cortesi, G. Guiglia, H. Jeker, R. Klein, U. Ramseier, J. Schmid, G. Schreiber, Y. Seltenmeyer, J. R. Green, *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3721. (b) S.-I. Yamagishi, R. Abe, Y. Inagaki, K. Nakamura, H. Sugawara, D. Inokuma, H. Nakamura, T. Shimizu, M. Takeuchi, A. Yoshimura, R. Bucala, H. Shimizu, T. Imaizumi, *Am. J. Pathol.*, **2004**, *165*, 1865.
149. G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Mellilo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310.
150. G. Thomae, brevet DE 1002355, **1954**.
151. R. L. McConnell, H. W. Coover, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 4450.
152. D. A. Nicholson, H. Vauhgn, *J. Org. Chem.*, **1971**, *36*, 3843.
153. M. Lecouvey, I. Mallard, T. Bailly, R. Burgada, Y. Leroux, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8475.
154. (a) M. P. Teulade, P. Savignac, *J. Organomet. Chem.*, **1986**, *304*, 283; (b) M.P. Teulade, P. Savignac, *Tetrahedron Letters*, **1987**, *28* (4), 405.
155. H. R. Hays, T.J. Logan, *J. Org. Chem.*, **1966**, *31*, 3391.
156. W. Lehnert, *Tetrahedron*, **1974**, *30*, 301.
157. S. Inoue, T. Okauchi, T. Minami, *Synthesis*, **2003**, *13*, 1971.
158. M. Lolli, L. Lazzarato, A. Di Stilo, R. Fruttero, A. Gasco, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, *650*, 77.
159. P. Page, M. McKenzie, J. Gallagher, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3704.
160. V. Chaleix, M. Lecouvey, *Tetrahedron Letters*, **2007**, *48*, 703.
161. M. C. Winter, I. Holen, R. E. Coleman, *Cancer Treat. Rev.*, **2008**, *34*, 453.
162. S. Matsumoto, S. Kimura, H. Segawa, J. Kuroda, T. Yuasa, K. Sato, M. Nogawa, F. Tanaka, T. Maekawa, H. Wada, *Lung Cancer*, **2005**, *47*, 31.
163. M. V. Lee, E. M. Fong, F. R. Singer, R. S. Guenette, *Cancer Res.*, **2001**, *61*, 2602.
164. X. Dai, H. Xia, S. Zhou, Q. Tang, F. Bi, *Cancer Letters.*, **2019**, *442*, 202.
165. E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1572.
166. D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *71*, 30.
167. (a) J. E. Fisher, G. A. Rodan, A. A. Reszka, *Endocrinology*, **2000**, *141*(12), 4793; (b) Y. Zhang, W. Zhu, Y.-L. Liu, H. Wang, K. Wang, K. Li, J. H. No, L. Ayong, A. Gulati, R. Pang, L. Freitas-Junior, C. T. Morita, E. Oldfield, *Med. Chem. Lett.*, **2013**, *4*, 423; (c) V. S. Wills, J. I. Metzger, C. Allen, M. L. Varney, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 2437; (d) X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 764.

168. J. E. Reilly, J. D. Neighbors, R. J. Hohl, *Cancer Biol Ther.*, **2017**, *18*, 872.
169. H. L. Osborn-Heaford, S. Murthy, L. Gu, J. L. Larson-Casey, A. J. Ryan, L. Shi, M. Glogauer, J. D. Neighbors, R. Hohl, A. B. Carter, *Free Radical Biology and Medicine*, **2015**, *86*, 47.
170. (a) Y. Zhang, R. Cao, F. Yin, M. P. Hudock, R.-T. Guo, K. Krysiak, S. Mukherjee, Y.-G. Gao, H. Robinson, Y. Song, J. H. No, K. Bergan, A. Leon, L. Cass, A. Goddard, T.-K. Chang, F.-Y. Lin, E. Van Beek, S. Papapoulos, A. H.-J. Wang, T. Kubo, M. Ochi, D. Mukkamala, E. Oldfield, *J. AM. CHEM. SOC.*, **2009**, *131*, 5153; (b) Y. Zhang, W. Zhu, Y.-L. Liu, H. Wang, K. Wang, K. Li, J. H. No, L. Ayong, A. Gulati, R. Pang, L. Freitas-Junior, C. T. Morita, E. Oldfield, *Med. Chem. Lett.*, **2013**, *4*, 423.
171. X. Zhou, S. V. Hartman, E. J. Born, J. P. Smits, S. A. Holstein, D. F. Wiemer, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, *23*, 764.
172. X. Zhou, S. D. Ferree, V. S. Wills, E. J. Born, H. Tong, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2014**, *22*, 2791.
173. V.S. Wills, C. Allen, S.A. Holstein, D.F. Wiemer, *Med Chem Lett.*, **2015**, *6*, 1195.
174. V. S. Wills, J. I. Metzger, C. Allen, M. L. Varney, D. F. Wiemer, S. A. Holstein, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 2437.
175. S. Liu, W. Bi, X. Li, X. Chen, L. Qu, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2015**, *190*, 1735.
176. M. Lv, M. Wang, K. Lu, L. Peng, Y. Zhao, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2018**, *193*, 206.
177. (a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3057. (b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 2596. (c) L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.
178. H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2004.
179. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 210.
180. B. T. Worrell, J. A. Malik, V. V. Fokin, *Science*, **2013**, *340*, 457.
181. J. S. Oakdale, R. K. Sit, V. V. Fokin, *Chem. Eur. J.*, **2014**, *20*, 11101.
182. L. K. Rasmussen, B.C. Boren, V. V. Fokin, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5337.
183. M. Lamberti, G. C. Fortman, A. Poater, J. Broggi, A. M. Z. Slawin, L. Cavallo, S. P. Nolan, *Organometallics*, **2012**, *31*, 756.
184. L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, G. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 15998.
185. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.*, **2002**, *41*, 2596.
186. (a) M. Rivara, M.K. Patel, L. Amori, V. Zuliani, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 6401; (b) D. Dheer, V. Singh, R. Shankar, *Bioorg. Chem.*, **2017**, *71*, 30. (c) E. Bonandi, M. S. Christodoulou, G. Fumagalli, D. Perdicchia, G. Rastelli, D. Passarella, *Drug Discov. Today*, **2017**, *22*, 1572.
187. M. Lecouvey, I. Mallard, T. Bailly, R. Burgada, Y. Leroux, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 8475.
188. H. G. Bonacorso, F. M. Libero, G. M. Dal Forno, E. P. Pittaluga, D. F. Back, M. Hörner, M. A. P. Martins, N. Zanatta, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, *57*, 4568.

189. R. N. Murugan, J.-E. Park, D. Lim, M. Ahn, C. Cheong, T. Kwon, K.-Y. Nam, S. H. Choi, B. Y. Kim, D.-Y. Yoon, M. B. Yaffe, D.-Y. Yu, K. S. Lee, J. K. Bang, *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21*, 2623.
190. X. Creary, A. Anderson, C. Brophy, F. Crowell, Z. Funk, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 8756.
191. M. M. Majireck, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 8680.
192. G. R. Kieczkowski, R. B. Jobson, D. G. Melillo, D. F. Reinhold, V. J. Grenda, I. Shinkai, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 8310.
193. M. Syamala, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2005**, *37*, 103.
194. (a) M. A. Mironov, *QSAR Comb. Sci.*, **2006**, *25*, 423; (b) J. Zhu, H. Bienaymé, *Multicomponent Reactions*; John Wiley & Sons, **2005**.
195. (a) A. Hantzsch, *Justus Liebig's Ann. Chem.*, **1882**, *215*, 1; (b) A. Hantzsch, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1890**, *23*, 1474.
196. C. Mannich, W. Krosche, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, **1912**, *250*, 647.
197. R. Robinson, *J. Chem. Soc.*, **1917**, *111*, 876.
198. (a) M. Passerini, L. Simone, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 126; (b) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1921**, *51*, 181; (c) M. Passerini, *Gazz. Chim. Ital.*, **1922**, *52*, 432.
199. (a) R. W. Armstrong, A. P. Combs, P. A. Tempest, S. D. Brown, T. A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, **1996**, *29*, 123; (b) A. Dömling, I. Ugi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, *39*, 3169. c) L. Banfi, R. Riva, *L.E. Overman Ed. Wiley*, **2005**, 65.
200. C. D. Furberg; B. M. Psaty; J. V. Meyer, *Circulation*, **1995**, *92* (5), 1326.
201. C. Kalinski, H. Lemoine, J. Schmidt, C. Burdack, J. Kolb, M. Umkehrer, G. Ross, *Synthesis*, **2008**, *24*, 4007.
202. A. Váradi, T. C. Palmer, N. Haselton, D. Afonin, J. J. Subrath, V. Le Rouzic, A. Hunkele, G. W. Pasternak, G. F. Marrone, A. Borics, S. Majumdar, *ACS Chem. Neurosci.*, **2015**, *6* (9), 1570.
203. T. Gordh, T. E. Gordh, K. Lindqvist, *Anesthesiol. J. Am. Soc. Anesthesiol.*, **2010**, *113* (6), 1433.
204. H. R. Memarian, M. Ranjbar, *J. Chin. Chem. Soc.*, **2011**, *58*, 522.
205. N. Montazeri, K. Pourshamsian, S. Keshavarzi, B. M. Rezaei, *Asian J. Chem.*, **2012**, *24* (10), 4791.
206. P. Wasserscheid, T. Welton, Wiley-VCH: *Weinheim*, **2003**.
207. J. S. Wilkes, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 73.
208. C. M. Gordon, *Appl. Catal. Gen.*, **2001**, *222* (1), 101.
209. J. S. Wilkes, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 73.
210. Y. Chauvin, B. Gilbert, I. Guibard, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1990**, *0* (23), 1715.
211. R. T. Carlin, J. S. Wilkes, *J. Mol. Catal.*, **1990**, *63* (2), 125.
212. J. S. Wilkes, M. J. Zaworotko, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, *0* (13), 965.
213. D. Kuang, P. Wang, S. Ito, S. M. Zakeeruddin, M. Gratzel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 7732.
214. M. Ue, M. Takeda, T. Takahashi, M. Takehara, *Electrochem. Solid State Lett.*, **2002**, *5*, 119.
215. A. Noda, M. A. B. H. Susan, K. Kudo, S. Mitsushima, K. Hayamizu, M. Watanabe, *J. Phys. Chem. B*, **2003**, *107*, 4024.
216. A. Marciniak, *Fluid Phase Equilib.*, **2010**, *294*, 213.
217. P. Bhanuprakash, N. V. V. Jyothi, C. Narasimharao, M. Raveendra, K. Sivakumar, *J. Chem. Thermodyn.*, **2018**, *112*, 113.

Bibliographie

218. W. A. Herrmann, C. Koecher, L. J. Goossen, G. R. J. Artus, *Chem. Eur. J.*, **1996**, *2*, 1627.
219. L. C. Branco, J. N. Rosa; J. J. M. Ramos; C. A. M. Afonso. *Chem. Eur. J.*, **2002**, *8*, 3671.
220. A. P. Abbott; G. Capper; D. L. Davies; R. Rasheed, *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3447.
221. Z. Fei, W. H. Ang, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Chem. Eur. J.*, **2006**, *12*, 4014.
222. H. Itoh, K. Naka, Y. J. Chujo, *Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 3026.
223. Z. Fei, D. Kuang, D. Zhao, C. Klein, W. H. Ang, S. M. Zakeeruddin, M. Graetzel, P. J. Dyson, *Inorg. Chem.*, **2006**, *45*, 10407.
224. Z. Fei, D. Zhao, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *Organometallics*, **2004**, *23*, 1622.
225. D. Zhao, Z. Fei, T. J. Geldbach, R. Scopelliti, P. J. Dyson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 15876.
226. (a) C. Baudequin, J. Baudoux, J. Levillain, D. Cahard, A.-C. Gaumont, J.-C. Plaquevent, *Tetrahedron Asym.* **2003**, *14*, 3081; (b) C. Baudequin, D. Bregeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent, A.-C. Gaumont, *Tetrahedron Asym.* **2005**, *16*, 3921.
227. K. Fukumoto, H. Ohno, *Chem. Comm.*, **2006**, 3081.
228. Y. Yoshida, O. Baba, G. J. Saito, *Phys. Chem. B*, **2007**, *111*, 4742.
229. C. Bibal, C. C. Santini, Y. Chauvin, H. Olivier-Bourbigou, C. Vallée, *In PCT Int. Appl; IFP: France*, **2007**, *935*, 20.
230. D. R. MacFarlane, J. M. Pringle, K. M. Johansson, S. A. Forsyth, M. Forsyth, *Chem. Comm.*, **2006**, 1905.
231. T. Welton, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, *248*, 2459.
232. H. Olivier-Bourbigou, C. Vallee, *Wiley-VCH: Weinheim*, **2005**, *2*, 413.
233. (a) P. Bonhote, A.-P. Dias, N. Papageorgiou, K. Kalyanasundaram, M. Gratzel, *Inorg. Chem.* **1996**, *35*, 1168; (b) N. Karodia, S. Guise, C. Newlands, J.-A. Andersen, *Chem. Commun.* **1998**, 2341.
234. (a) J. W. Lee, J. Y. Shin, Y. S. Chun, H. B. Jang, C. E. Song, S. G. Lee, *Acc. Chem. Res.*, **2010**, *43*, 985; (b) D. Betz, P. Altmann, M. Cokoja, W. A. Herrmann, F. E. Kühn, *Coord. Chem. Rev.*, **2011**, *255*, 1518.
235. V. I. Parvulescu, C. Hardacre, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 2615.
236. (a) A. Chinnappan, H. Kim, *Chem. Eng. J.*, **2012**, *187*, 283; (b) H. Jadhav, H. Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 5338; (c) M. Messali, Z. Moussa, A. Y. Alzahrani, M. Y. El-Naggar, A. S. ElDouhaibi, Z. M. A. Judeh, B. Hammouti, *Chemosphere*, **2013**, *91*, 1627.
237. (a) C. Ranu, S. Banerjee, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 3049; (b) T. Payagala, J. Huang, S. B. Zachary, S. S. Pritesh, W. A. Daniel, *Chem. Mater.*, **2007**, *19*, 5848.
238. Z. Hormozinezhad, M. Gorjizadeh, N. Taheri, S. Sayyahi, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, **2018**, *32* (2), 309.
239. Z. Sharifi, N. Daneshvar, M. S. N. Langarudi, F. Shirini, *Res. Chem. Intermed.*, **2019**, *45* (10), 4941.
240. X. Y. Wu, *Synth. Commun.*, **2011**, *42* (3), 454.
241. M. Zakeri, M. M. Heravi, M. Saeedi, N. Karimi, H. A. Oskooie, N. Tavakoli-Hoseini, *Chin. J. Chem.*, **2011**, *29*, 1441.
242. C. Bouregghda, I. Amine-Khodja, B. Carboni, R. Boulcina, O. Kermiche, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2016**, *13*, 7.
243. S. A. Dake, R. S. Kulkarni, V. N. Kadam, S. S. Modani, J. J. Bhale, S. B. Tathe, R. P. Pawar, *Synth. Commun.*, **2009**, *39*(21), 3898.

244. H. Cao and H. Alper, *Org. Lett.*, **2010**, 12(18), 4126.
245. K. L. Luska, K. Z. Demmans, S. A. Stratton, A. Moores, *Dalton Transactions*, **2012**, 41(43), 13533.
246. (a) F. Boukezzoula, T. Boumoud, B. Boumoud, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2015**, 12,734; (b) F. Boukezzoula, T. Boumoud, B. Boumoud, A. Debache, *J.Chem. Sci. Trans.*, **2015**, 4, 611.
247. (a) S. Limsuwan, E. N. Trip, T. R. H. M.Kouwen, S. Piersma, A. Hiranrat, W. Mahabusarakam, S. P. Voravuthikunchai, J. M. van Dijnl, O. Kayser, *Phytomedicine* **2009**, 16(6), 645; (b) J. Chorachoo, D. Saeloh, T. Srichana, T. Amnuait, K. S. Musthafa, S. Sretrirutchai, S. P. Voravuthikunchai, *Eur. J. Pharmacol.*, **2016**, 772, 144; (c) M. Tayeh, S. Nilwarangoon, W. Mahabusarakum, R. Watanapokasin, *Int. J. Oncol.*, **2017**, 50(3), 1035.
248. T. Moriguchi, H. Matsuura, Y. Itakura, H. Katsuki, H. Saito, N. Nishiyama, *Life Sci.*, **1997**, 61, 1420.
249. G. H. Abou El-Fotooh, O. I. Abd El-Salam, M. M. Ashraf, A. H. Nagla, *Ind. J. Chem.*, **2005**, 44B, 1893.
250. D. Armesto, W. M. Horspool, N. Martin, A. Ramos, C. Seoane, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 3069.
251. J. A. Rideout, I. R. Smith, M. D. Sutherland, *Aust. J. Chem.*, **1976**, 29(5), 1087.
252. D. Kumar, V. B. Reddy, S. Sharad, U. Dube, K. A. Suman, *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, 44, 3805.
253. V. Colatta, D. Catarzi, F. Varano, F. Melani, G. Filacchioni, L. Cecci, L. Trincavelli, C. Martini, A. Lucacchini, *Il Farmaco.*, **1998**, 53, 189.
254. J.-L. Wang, D. Liu, Z.-J. Zhang, S. Shan, X. Han, S. M. Srinivasula, C. M. Croce, E. S. Alnemri, Z. Huang, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, **2000**, 97(13), 7124.
255. A. Kumar, P. Lohan, D. K. Aneja, G. K. Gupta, D. Kaushik, O. Prakash, *Eur. J. Med. Chem.*, **2012**, 50, 81.
256. R. R. Kumar, S. Perumal, J. C. Menéndez, P. Yogeeswari, D. Sriram, *Bioorg. Med. Chem.*, **2011**, 19(11), 3444
257. C. W. Smith, J. M. Bailey, M. E. J. Billingham, S. Chandrasekhar, C. P. Dell, A. K. Harvey, C. A. Hicks, A. E. Kingston, G. N. Wishart, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5(23), 2783
258. H. Boulebd, L. Ismaili, M. Bartolini, A. Bouraiou, V. Andrisano, H. Martin, A. Bonet, I. Moraleda, I. Iriepa, M. Chioua, A. Belfaitah, J. Marco-Contelles, *Molecules*, **2016**, 21(4), 400.
259. X. H. Yang, P. H. Zhang, Z. M. Wang, F. Jing, Y. H. Zhou, L. H. Hu, *Ind. Crops Prods.*, **2014**, 52, 413.
260. X. Wang, D. Shi, Y. Li, H. Chen, X. Wei, Z. Zong, *Synth. Commun.*, **2005**, 35 (1), 97.
261. (a) H. H. Otto, *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 444; (b) H. H. Otto, H. Schmelz, *Arch. Pharm.* **1979**, 312, 478.
262. M. Kidwai, R. Mohan, S. Rastogi, *Synth. Commun.* **2003**, 33 (21), 3747.
263. N. J. Thumar, M. P. Patel, *Arkivoc*, **2009**, 8, 363.
264. H. Kiyani, H. A. Samimi, F. Ghorbani, S. Esmaili, *Curr. Chem. Lett.*, **2013**, 2, 197.
265. R. M. N. Kalla, Mi Ri Kim, Il Kim, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 717.
266. K. Rad-Moghadam, M. Sharifi-Kiasaraie, S. C. Azimi, *Tetrahedron.*, **2012**, 68, 6472.
267. Y. Li, Bo Zhao, B. Du, Q. Jiang, X. Wang, C. Cao, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 227.

Bibliographie

268. A. Khazaei, H. Nik, A. Moosavi-Zare, H. Afshar-Hezarkhani, *Zeitschrift für Naturforschung B*, **2018**, 73(10), 707.
269. M. G. Dekamin, M. Eslami, A. Maleki, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 1074.
270. Y.-L. Wang, Z. Li, J. Luo, Z.-L. J. Liu, *Chin. Chem. Soc.*, **2013**, 60, 1431.
271. R. Pourhasan-Kisomi, F. Shirini, M. Golshekan, *Appl. Organometal. Chem.*, **2018**, 4371.
272. A. Sharma, B. Pallavi, R. P. Singh, P. N. Jha, P. Shukla, *Heterocycles*, **2015**, 91(8), 1615.
273. N. Iravani, M. Keshavarz, H. -A. S. Kish, R. Parandvar, *Chinese. J. Catal.*, **2015**, 36, 626.
274. I. Amine-Khodja, A. Fisli, O. Lebour, R. Boulcina, B. Boumoud, A. Debache, *Lett. Org. Chem.*, **2016**, 13, 85.
275. A. Hasaninejad, M. Shekouhy, N. Golzar, A.; Zare, M. M. Doroodmand, *Appl. Catal. A*, **2011**, 402, 11.
276. A. R. Moosavi-Zare, M. A. Zolfigol, R. Salehi-Moratabb, E. Noroozizadeh, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2016**, 415, 144.
277. A. R. Moosavi-Zare, H. Goudarziafshar, K. Saki, *Appl. Organometal. Chem.*, **2018**, 32, 3968.
278. K. Ablajan, L. -J. Wang, Z. Maimaiti, *Monatsh. Chem.*, **2014**, 145, 491.
279. K. Ablajan, L.-J. Wang, Z. Maimaiti, *Monatsh. Chem.*, **2014**, 145, 491.
280. T. Khan, Z. N. Siddiqui, *New J. Chem.*, **2014**, 38, 4847.
281. C. J. Bradaric, A. Downard, C. Kennedy, A. J. Robertson, Y. Zhou, *Green Chem.*, **2003**, 5, 143.

Résumé

Dans ce manuscrit, subdivisé en trois chapitres, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles approches simples et efficaces pour la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques et poly-hétérocycliques présentant une grande diversité fonctionnelle et structurale, et possèdent des activités biologiques potentielles.

Dans le premier chapitre, nous avons procédé à la synthèse des nouveaux dérivés [1,8]-naphthyridines et leurs analogues tétracycliques par la mise au point d'une stratégie de synthèse efficace en multi-étapes. Les produits synthétisés ont été mis à l'évaluation *in vitro* de leur activité biologique en qualité d'inhibiteurs mixtes des enzymes *AChE* et *BuChE* ainsi que leur pouvoir anti-oxydant. L'analyse des résultats obtenus ainsi qu'une étude supplémentaire réalisée par Doking moléculaire ont confirmés l'efficacité de ces molécules, notamment le composé **4**, comme agents multi-cibles pour le traitement de la MA.

Dans le deuxième chapitre, on s'est intéressé à la synthèse des nouveaux dérivés *gem*-bisphosphonate analogue du Zolédronate présentant un motif triazole diversement substitué, par la mise au point des réactions de « Click Chemistry ». Ceci était dans le but de concevoir des composés ayant une grande puissance d'inhibition de la FPPS, ainsi qu'une bonne pénétration passive à travers la membrane des cellules cancéreuses.

Le dernier chapitre a été consacré à une étude comparative inédite de l'efficacité catalytique d'une série de différents liquides ioniques préparés à base de pyridinium, phosphonium ou imidazolium, dans la synthèse d'une gamme variée des dérivés 4*H*-pyranes par une réaction à composants multiples en *one pot* de type *Biginelli*-like.

Mots clés : [1,8]-naphthyridines, pyrrolidines, *gem*-bisphosphonates, 4*H*-pyranes, liquide ionique, cycloaddition 1,3-dipolaire, Click Chemistry, réaction multicomposants, inhibiteur d'*AChE*, anti-Alzheimer, anti-oxydant, inhibiteur de FPPS, voie mévalonate, Zolédronate, anti-cancer.

Abstract

In this manuscript, subdivided into three chapters, we are interested in the development of simple and effective new approaches for the synthesis of new functional and structural diversified heterocyclic and poly-heterocyclic systems, which represent potential biological activities.

In the first chapter, we proceeded to the synthesis of the new [1,8]-naphthyridines derivatives and their tetracyclic analogs by the development of an efficient multi-step synthesis strategy. *AChE* and *BuChE* inhibition potency of synthesized products was evaluated *in vitro* as well as their antioxidant power. Analysis of obtained results as well as an additional study carried out by Molecular Docking confirmed the effectiveness of these molecules, specially compound **4**, as multi-target agents for the treatment of AD.

In the second chapter, we focused on the synthesis of new Zoledronate analogs, with a variously substituted triazole motif, *via* click chemistry reactions. These new gem-bisphosphonate derivatives was synthesized for the purpose of designing compounds with high FPPS inhibiting potency, as well as good passive penetration through the cancer cell's membrane.

The last chapter was devoted to an exclusive study comparing the catalytic efficiency of a series of different synthesized pyridinium, phosphonium or imidazolium based ionic liquids, in the synthesis of a varied range of 4*H*-pyran derivatives by *one pot Biginelli*-like multi component reaction.

Key words: *[1,8]-naphthyridines, pyrrolidines, gem-bisphosphonates, 4H-pyrans, ionic liquid, 1,3-dipolaire cycloaddition, click chemistry, multi component reaction, AChE inhibitor, anti-Alzheimer, anti-oxidant, FPPS inhibitor, mevalonate pathway, Zoledronate, anti cancer.*

ملخص

اهتمنا في هذه المذكرة ، المقسمة إلى ثلاثة فصول، بتطوير طرق جديدة، بسيطة وفعالة لإصطناع أنظمة حلقة ومتعددة الحلقات الغير متجانسة مع تنوع وظائفها وهيكلها كبير، و المنتظر أن يكن لها أنشطة بيولوجية محتملة.

في الفصل الأول، شرعنا في إصطناع المشتقات الجديدة [1,8]-النفثريدينات ونظائرها رباعية الحلقات من خلال تطوير إستراتيجية فعالة مشكلة من عدة خطوات. تم إخضاع الجزيئات المصنعة إلى تقييم لنشاطها البيولوجي في المتبر، كمثبطات متعددة لكل من الإنزيمات استيل كولين إستراز و بيتيريل كولين إستراز، وكذلك قوتها المضادة للأحسدة. تحليل النتائج التي تم الحصول عليها وكذلك دراسة إضافية أجريت بالمحاكاة الجزيئية Doking، أكد فعالية هذه الجزيئات ، سيما المركب 4 ، كمركبات متعددة الأهداف لعلاج مرض الزهايمر.

في الفصل الثاني ، ركزنا على إصطناع مشتقات ثنائية الفسفونات المتجاورة مماثلة لمركب زوليدرونات تضم في بنيتها نواة تريازول متعددة الاستبدال ، عن طريق تفاعلات Click Chemistry. كان هذا لغرض تصميم مركبات ذات فاعلية كبيرة في تثبيط FPPS ، وكذلك زيادة سهولة اختراقها لغشاء الخلايا السرطانية.

تم تخصيص الفصل الأخير لدراسة بالمقارنة حصرية لتقييم القدرة التحفيزية لسلسلة من السوائل الأيونية المختلفة المحضرة على أساس بيريدينيوم أو فسفونيوم أو إيميدازوليوم . في إصطناع مجموعة متنوعة من مشتقات 4-هيدرو بيران بواسطة تفاعل متعددة المركبات في وعاء واحد شبيه لتفاعل بيجينيلى.

كلمات مفتاحية: [1,8]-النفثريدينات، البيروليدين، ثنائية الفسفونات المتجاورة، 4-هيدرو بيران ، السائل الأيوني ، إضافة حلقة ثنائية القطب-1,3، التفاعلات متعددة المركبات، مثبطات استيل كولين إستراز، مضادات الأحسدة، مثبطات FPPS، مسارات الميتوكوندريا، زوليدرونات، مضاد للسرطان.