

REPUBLIQUE ALGRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE MOULOD MAMMERI DE TIZI-OUZOU  
FACULTE DES SCIENCES  
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : SCIENCES DE LA MATIERE

FILIERE : CHIMIE PHARMACEUTIQUE

MEMOIRE DE MASTER

THEME

Synthèse d'hétérocycles pyrazo-fusionnés

Présenté par : HAMZA Sonia AMZAINE Souhila

Soutenu publiquement : 13/07/2023

Devant le jury composé de :

M <sup>me</sup> BENLOUNES Ouarda	UMMTO	Présidente	MCA
M <sup>me</sup> BENAZZOUZ Amina	UMMTO	Examinatrice	MCA
M <sup>me</sup> SAHER Liza	CRAPC	Encadrant	MRB
M <sup>me</sup> IDRIS Imane	UMMTO	Co-encadrant	MCB

# *Remerciements*

Ce mémoire a été réalisé grâce à la contribution de plusieurs personnes à qui nous voudrions témoigner toute notre reconnaissance et gratitude.

Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à **Mme Liza SAHER**, maitre de recherche B au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico- Chimiques d'avoir accepté de nous encadrer et de nous avoir guidé au cours de notre travail, pour sa disponibilité, sa confiance, ses conseils et ses encouragements, ainsi que pour tout son assistance tout au long de la réalisation de notre travail.

Nos vifs remerciements s'adressent de même à **Mme Imane IDRIS**, maitre de conférences B à l'UMMTO et co-encadrant de ce projet pour sa disponibilité, son aide et ses encouragements, également nous la remercions de nous avoir orientés et conseillers.

Nos remerciements s'adressent aussi à **Mme BENLOUNES Ouarda**, maitre de conférences A à l'UMMTO de nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre jury.

Un grand merci aussi à Mme **BENAZZOUZ Amina**, maitre de conférences A à l'UMMTO d'avoir accepté d'examiner ce travail et faire partie du jury.

Nous tenons également à remercier tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail, ainsi nous remercions à tout le personnel responsable du Laboratoire de Chimie appliquée et génie chimique, pour leur aide et leur patience.

Enfin, nous tenons à exprimer notre gratitude et remerciements à nos chers parents pour leurs soutiens et sacrifices auxquels nous devons notre réussite.

*Merci*

## *Dédicaces*

*En cet instant ou je clôture ce mémoire de fin d'étude, je souhaite vous adresser une dédicace spéciale, témoignage de mon immense reconnaissance pour votre soutien infailible tout au long de ce parcours.*

*Mes tré chers « Parents » qui m'ont soutenu, encouragée inlassablement durant toutes mes années d'études et ont toujours été présent à mes côtés. Que dieu procure bonne santé et longue vie.*

*Mes chères sœurs « Lamia », « Hakïma », « Sabiha », « Wahiba », « Lidia », Votre soutien indéfectible et votre complicité ont été des éléments essentiels de ma réussite, je vous souhaite beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Mon unique frère « Abdenour » à qui je souhaite que tous leurs projets soient couronnés de succès et que de bonheur dans t'vie.*

*A toi, mon cher fiancé « Saïd », je dédie ce mémoire avec une profonde affection et une reconnaissance éternelle. Ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille sont des trésors précieux que je chérirai toujours.*

*A mes chères amies et sœurs « Sihem » et « Razika » qui ont créé des moments inoubliables dans ma vie et leurs aides pour traverse chaque difficulté, que dieu vous grade pour moi et protégé notre amitié. Notamment, à ma chère binôme « Souhila », avec que j'ai partagé des moments inoubliables.*

*A tous ceux qu'ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous remercie.*

*Sonia*

## Dédicaces

*Je dédie ce modeste travail aux deux plus chères personnes et proches à mon cœur, celles qui m'ont donné naissance ; j'espère vraiment vous avoir rendu fiers ce jour-là.*

*Grâce à leurs tendres encouragements et leurs grands sacrifices, ils ont pu créer le climat affectueux et propice à la poursuite de mes études. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers eux, mes meilleurs à moi je vous aime autant.*

*Je prie le bon Dieu de les bénir, de veiller sur eux, en espérant que vous serez autant fiers de moi.*

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin, pour leur soutien moral ou matériel, et sans oublier bien sûr mes amies et mes collègues  
(Sonia Sihem Razika Yacine Djiji)*

Souhila

## Table des matières

Liste des schémas	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
Introduction générale .....	1

### **PARTIE I : Rappels bibliographique**

#### **Chapitre I : Dihydropyrimidinones**

1. Introduction .....	3
2. Méthode de synthèse des dihydropyrimidinones .....	3
2.1. La synthèse originale de Biginelli .....	3
2.1.1. Le mécanisme de la réaction de Biginelli .....	4
2.2. La synthèse améliorée .....	4
2.2.1. Utilisation des acides de Bronsted .....	4
2.2.2. Utilisation des acides de Lewis .....	5
2.2.3. Utilisation des liquides ioniques .....	7
2.2.4. Utilisation de micro-onde .....	7
3. Réaction de biginelli sans solvant et sans catalyseur .....	8
4. Intérêts biologiques des DHPMs .....	8
4.1. Activité antibactérienne .....	9
4.2. Activité antitumorale .....	10
4.3. Activité antihypertensifs .....	11
4.4. Activité anti-inflammatoire .....	11
4.5. Activité anti-oxydants .....	12
5. Réactivité des dihydropyrimidinones .....	12
5.1. Réaction de conversion .....	13
5.2. Réaction de condensation .....	13
5.3. Réaction d'oxydation .....	14
Conclusion .....	15

## Chapitre II : Pyrazole

1. Définition.....	16
2. Méthode de synthèse des pyrazoles .....	16
3. Intérêts biologiques des dérivés des pyrazoles .....	18
3.1. Effet Anti-inflammatoire et analgésique .....	18
3.2. Effet antituberculeux .....	19
3.3. Effet antidiabétique .....	19
3.4. Effet antiviral .....	20
3.5. Effet anticancéreux.....	20
4. Dérives pyrazoles.....	21

## PARTIE II : Synthèse et activité anti-oxydante des hétérocycles pyrazo-fusionnés

### Chapitre I : Synthèse des hétérocycles pyrazo-fusionnés

1. Optimisation des conditions réactionnelles .....	22
1.1. Effet de la nature du solvant .....	23
1.2. Effet de la quantité stœchiométrique des réactifs .....	23
1.3. Effet de la nature du catalyseur.....	24
2. Synthèse des pyrazo-DHPMs en variant les dérivés de l'aldéhyde et de l'urée.....	24
3. Etude par chromatographie sur couche mince des composés (4a-x) .....	27
4. Analyse par spectroscopie IR des produits (4a-x) .....	28
5. Analyse par spectroscopie UV-Visible des produits 4a-x.....	30
6. Analyse par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du 4g ....	32
7. Analyse par spectrométrie de masse électro spray MS-ESI du produit 4a .....	33

### Chapitre II : Activité biologique

1. Préparation des solutions .....	35
2. Pourcentage d'inhibition.....	36

## Partie expérimentale

1. Appareillage .....	37
Point de fusion.....	37
Chromatographie sur couche mince.....	38
Spectroscopie Infra-Rouge .....	38
Spectroscopie Ultra-Violet/visible .....	38

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire RMN.....	38
Spectrométrie de masse MS-ESI .....	39
2. Matériels .....	39
3. Procédure générale de la synthèse des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H- pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -ones/thiones 4a-x.....	39
Conclusion générale .....	48
Références bibliographiques	
Annexe	

## Liste des Schéma

Schéma 1 : La synthèse originale de Biginelli

Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Biginelli

Schéma 3 : DHPMs catalysée par  $\text{Cl}_3\text{COOH}$

Schéma 4 : Réaction de Biginelli catalysée par  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Schéma 5 : Réaction de Biginelli en présence de l'acide trifluoroacétique

Schéma 6 : Réaction de Biginelli en présence de  $\text{MgB}_2$

Schéma 7 : DHPMs catalysées par  $\text{ZnCl}_2$

Schéma 8 : Réaction de Biginelli en présence de  $\text{Cu}(\text{NTf})_2$  et  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$

Schéma 9 : Réaction de biginelli en présence de  $\text{BMImBF}_4$  ou  $\text{BMImBF}_6$

Schéma 10 : DHPMs préparés par micro-ondes

Schéma 11 : DHPMS prépara sans catalyseur

Schéma 12 : Réaction de conversion de DHPMs avec N-méthylation en position 3

Schéma 13 : Préparation des DHPMs à partir de 2-bromoacétophénone en milieu basique

Schéma 14 : La réaction de condensation des DHPMs

Schéma 15 : Réaction d'oxydation des DHPMs

Schéma 16 : Cyclo condensation de composés 1,3-diélectrophiles avec des hydrazines

Schéma 17 : Cyclo condensation de composés  $\alpha$ -énones avec des hydrazines

Schéma 18 : Synthés de pyrazole

Schéma 19 : Cycloaddition 1,3-dipolaire par l'utilisation de nitrilimine

Schéma 20 : Synthèse de 3-methyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -one (4)

Schéma 21 : Synthèse des pyrazo-DHPMs en variant les dérivés de l'aldéhyde et de l'urée

Schéma 22 : Structure du  $\text{DPPH}^\circ$  et sa réduction par l'antioxydant RH

## Liste des figures

Figure 1 : Structure de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) -one

Figure 2 : DHPMs antibactériens

Figure 3 : DHPMs antifongiques

Figure 4 : Monastrol

Figure 5 : Structure des agents anti-tumoraux

Figure 6 : 5-carboxamid-pyrimidin-thiones

Figure 7 : Structure des agents anti-hypertensifs

Figure 8 : Structure des agents anti-inflammatoires

Figure 9 : Structure les agents antioxydants

Figure 10 : Structure des DHPMs antioxydants

Figure 11 : Pyrazole

Figure 12 : Structure de composé anti-inflammatoire à base de pyrazole

Figure 13 : Structure de composé antalgique à base de pyrazole

Figure 14 : Structure de composé antituberculeuse à base de pyrazole

Figure 15 : Structure de composé antidiabétique à base de pyrazole

Figure 16 : Structure de composé antivirale à base de pyrazole

Figure 17 : Structure de composé antituberculeuse à base de pyrazole

Figure 18 : Structure de l'antipyrine et pyramidon

Figure 19 : Structure de la noramidopyrine

Figure 20 : Spectre IR du produit 4a.

Figure 21 : Spectres UV/vis des produit 4a et 4b.

Figure 22 : Spectre RMN du produit 4g

Figure 23 : Spectre de masse MS-ESI du produit 4a

Figure 24 : Pourcentage d'inhibition à 517 nm en fonction des concentrations de 4a, b, e, g-j, l.

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Effet de la nature du solvant sur le rendement

Tableau 2 : Effet de la quantité des réactifs sur le rendement de la réaction à reflux d'acétonitrile et d'HCl.

Tableau 3 : Effet du catalyseur sur le rendement

Tableau 4 : Propriétés physico-chimiques des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones/thiones (4a-x)

Tableau 5 : Rapports frontaux des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones (4a-x)

Tableau 6 : Résultats spectroscopiques IR des produits synthétisés (4a-x)

Tableau 7 : Résultats spectroscopiques UV/vis. Des produits synthétisés (4a-x).

## Abréviations

ACN : Acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN)

CCM : Chromatographie sur couche mince

DHPMs : Dihydropyrimidinones

EtOH : Ethanol

HCl : Acide chlorhydrique

IR : Infra-Rouge

Pf : Point de fusion

UV/vis : Ultra-violet du visible

ml : Millilitre

Mol : Mole

mg : Milligramme

min : Minute

MCR : Réaction multicomposante

FeCl<sub>3</sub> : Le chlorure ferrique

DMSO : diméthylsulfoxyde

MPP : 3-méthyl-1-phényl-2-pyrazoline-5-one

Pdt : Produit



# **Introduction**

### **Introduction générale**

Le développement de l'industrie chimique repose sur la recherche et l'amélioration de méthodes efficaces pour synthétiser des molécules avec une diversité structurale maximale. Par conséquent, il y a de plus en plus de recherches sur la synthèse combinatoire qui permet d'accéder à de grosses molécules en un nombre minimal d'étapes. Dans ce contexte, les réactions à plusieurs composants sont particulièrement appréciées car elles peuvent minimiser la production de produits indésirables tout en maximisant l'efficacité de synthèse obtenue en très peu d'étapes. Ainsi, ils permettent la construction ordonnée et rapide de molécules complexes d'intérêt biologique à partir de précurseurs simples, c'est pourquoi ils prennent de plus en plus d'importance dans la synthèse organique et la découverte de médicaments.

Les réactions à composants multiples [1] en une seule étape ou « One Pot » sont devenues un centre d'intérêt pour les chimistes organiciens, du fait qu'elles permettent un accès rapide aux bibliothèques combinatoires de molécules organiques. La combinaison d'un aldéhyde, un  $\beta$ -cétoester et l'urée (ou la thiourée) sous catalyse acide a été rapportée pour la première fois en 1893. Cette procédure ayant comme appellation « Réaction Biginelli » [2] gagne de plus en plus d'attention, et a donné naissance à une nouvelle molécule en l'occurrence la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one qui porte l'acronyme DHPM.

Les dihydropyrimidinones sont une classe de composés organique qui présentent une large gamme de propriétés pharmacologique intéressantes. Leur structure moléculaire unique et leur flexibilité permettent des modifications structurales ciblées pour optimiser leurs activités biologiques. En conséquence les DHPMS offrent de nombreuses possibilités dans le développement de médicaments et la recherche pharmaceutique.

De plus, les pyrazoles qui sont utilisés en synthèse organique comme des syntons clés pour la construction de nouveaux motifs hétérocyclique, en raison de la présence d'un méthylène actif, permettant ainsi l'obtention de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actives. La combinaison de ces deux pharmacophores pourrait déboucher sur des mécanismes d'action multiples permettant d'augmenter la puissance des médicaments et de réduire leurs effets secondaires.

L'objectif de ce travail est d'accéder par une méthode de synthèse simple, rapide et facile à des nouveaux composés hétérocycliques de structure pyrazo-DHPM biologiquement actives.

Notre travail se divise ainsi en deux parties :

La première partie concerne la synthèse bibliographique, qui se divise en deux chapitres :

Le premier chapitre est dédié à un bref rappel bibliographique sur les intérêts biologiques des dihydropyrimidinones et les différentes voies de leurs synthèses. Le deuxième chapitre porte sur les intérêts biologiques des pyrazoles et les différentes voies de leurs synthèses.

Dans la deuxième partie, la réaction de synthèse des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones/thiones est étudiée, en optimisant les conditions opératoires et en faisant varier les aldéhydes aromatiques selon la nature et la position des substituants. La structure et la pureté des différents produits synthétisés seront confirmées et identifiées par les différentes techniques d'analyses structurales et qualitatives CCM, IR, UV-visible, RMN et masse MS-ESI.

Dans cette partie, nous évaluerons également l'activité biologique de certains des produits synthétisés par l'étude de l'activité antioxydante par la méthode de DPPH.



## **Partie I : Synthèse bibliographique**

## I. Introduction

La dihydropyrimidinone (DHPM) est un composé organique hétérocyclique à 6 atomes de formule chimique générale  $C_4H_6N_2$  (Figure 1). Elle possède un caractère acide faible et subit à la fois des réactions de substitution électrophile et nucléophile. Le cycle dihydropyrimidinone possède quatre atomes de carbone et deux atomes d'azote, sur lesquels peuvent se fixer des groupements qui donnent différents types de structures. Les dérivés de la dihydropyrimidinone, sont dotés d'un potentiel d'électrons élevé, présentant une réactivité considérable et des potentialités pharmacologiques et thérapeutiques confirmées. [3]

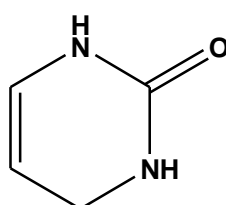


Figure 1 : Structure de 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one

## 2. Méthodes de synthèse des dihydropyrimidinones

### 2.1. La synthèse originale de Biginelli

En 1893 le chimiste Italien Pietro Biginelli effectua à l'université de Florence [4], la première synthèse des DHPMs, en mélangeant dans le même ballon le benzaldéhyde (a), l'acétoacétate d'éthyle (c) et l'urée (b), en présence de 20 gouttes l'acide chlorhydrique comme catalyseur et en utilisant de l'éthanol comme solvant. La réaction a été conduite sous reflux. Le refroidissement a donné un produit cristallin solide, la 3,4-dihydropyrimidine-2-(H) -one (d) (schéma 1) [5].

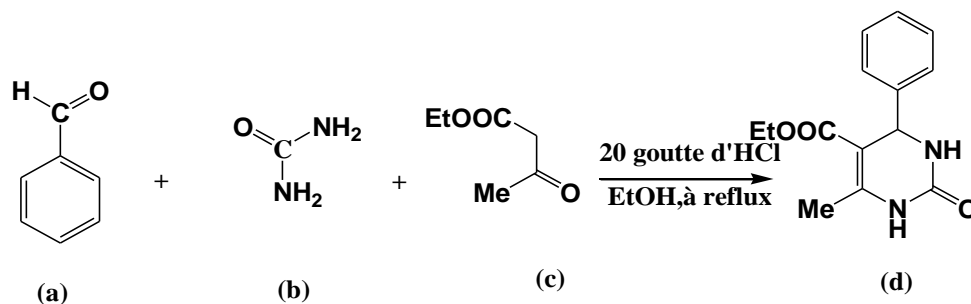


Schéma 1 : La synthèse originale de Biginelli

### 2.1.1. Mécanisme de la réaction de Biginelli

Plusieurs mécanismes réactionnels ont été rapportés dans la littérature pour expliquer la formation des dérivés des DHPMs selon la réaction originale de Biginelli, parmi lesquels celui présenté ci-dessous [6].

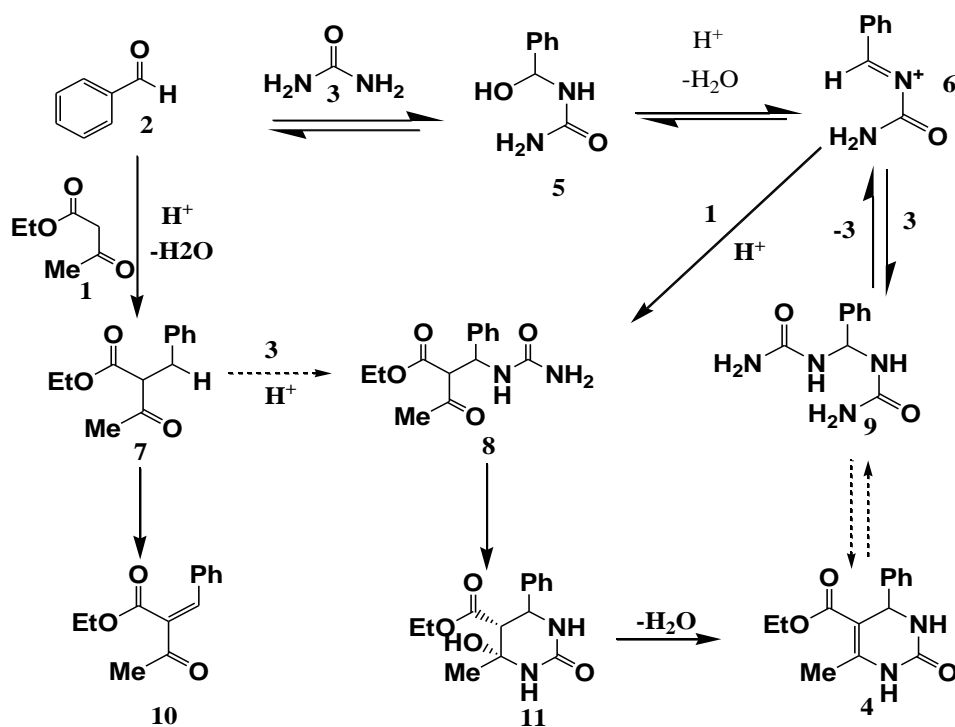


Schéma 2 : Mécanisme de la réaction de Biginelli

## 2.2. La synthèse améliorée

### 2.2.1. Utilisation des acides de Bronsted

Z. Karimi-Jaberi *et coll.* ont rapporté l'efficacité d'utiliser l'acide trichloroacétique  $\text{Cl}_3\text{COOH}$  comme catalyseur dans la préparation des DHPMs. La réaction se déroule à  $70^\circ\text{C}$  sans solvant. Les produits ont été préparés avec de bons rendements [7].

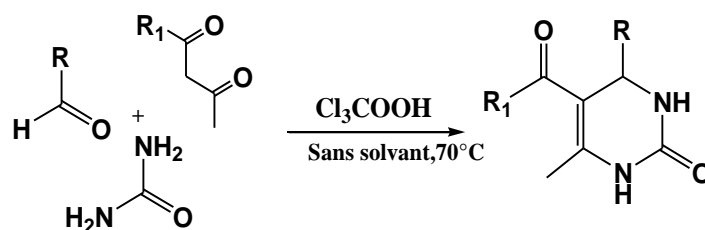


Schéma 3 : DHPMs catalysée par  $\text{Cl}_3\text{COOH}$

En 1933, la même équipe a rapporté une synthèse avec des rendements modérés des dérivés du DHPM en remplaçant l'acide chlorhydrique (HCl) par l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) (schéma 4)[8].

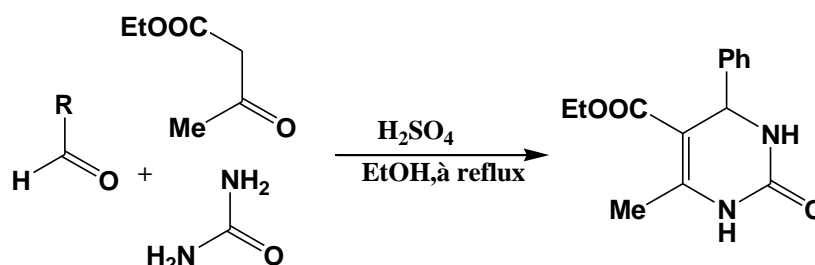


Schéma 4 : Réaction de Biginelli catalysée par H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>

En 2011, M. R. Mohammadzadeh *et coll* [9] ont rapporté un rendement de 88% de DHPM en présence d'acide trifluoroacétique (TFA) (schéma5).

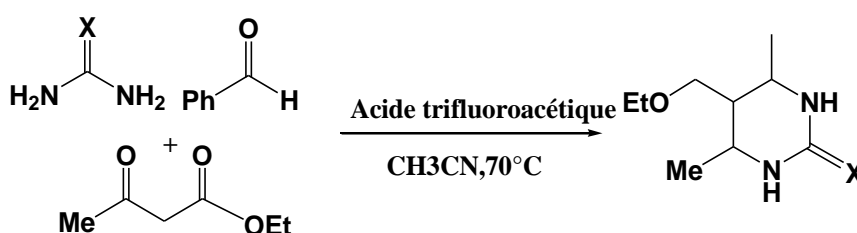
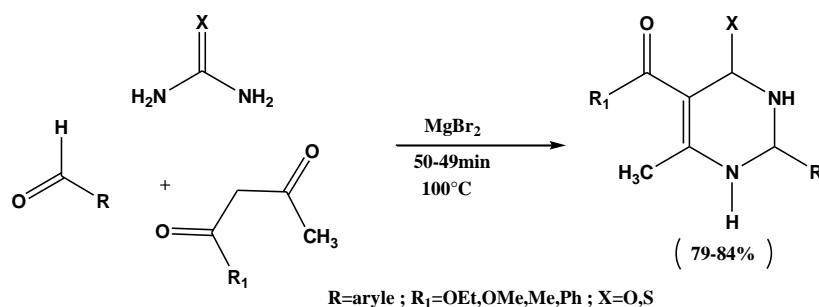


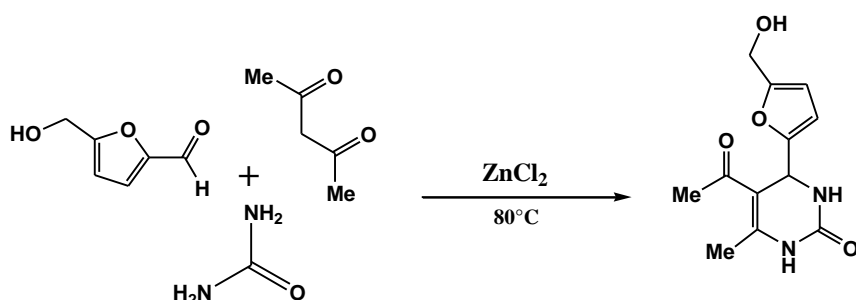
Schéma 5 : Réaction de Biginelli en présence de l'acide trifluoroacétique.

### 2.2.2. Utilisation des acides de Lewis

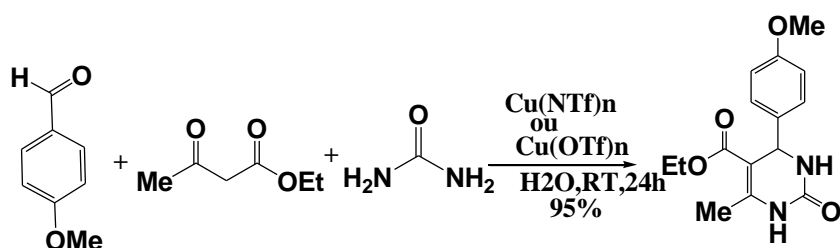
De nombreux acides de Lewis utilisés dans la réaction de Biginelli sont à base de métaux de transition. Les chlorures, nitrates, triflates et autres sels de ces métaux ont été utilisés avec succès [10], notamment : chlorure de fer (III) (FeCl<sub>3</sub>), chlorure de nickel(II) (NiCl<sub>2</sub>), Bromure de lithium (LiBr), chlorure de cobalt(II) (CoCl<sub>2</sub>), Lithium perchlorate (LiClO<sub>4</sub>), chlorure de cuivre(II) (CuCl<sub>2</sub>), sulfate de cuivre(II) (Cu (SO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>), L'acide borique (B(OH)<sub>3</sub>), Nitrate De Magnésium (Mg (NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), Trifluorométhanesulfonate d'indium(III)(In (OTf)<sub>3</sub>) [11]...etc Salehi et Guo [12] ont rapporté une synthèse de DHPM catalysée par du bromure de magnésium (MgBr<sub>2</sub>) simple, efficace et sans solvant (Schéma 6).

Schéma 6 : Réaction de Biginelli en présence de MgBr<sub>2</sub>

Florence Popowycz *et coll* [13] ont rapporté la réaction de Biginelli catalysée par ZnCl<sub>2</sub> (schéma 7) en utilisant l'hydroxyméthylfurfural comme matière première durable [14].

Schéma 7 : DHPMs catalysées par ZnCl<sub>2</sub>

En 2006, I. Suzuki *et Coll.* ont rapporté la condensation du *p*-anisaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle et d'urée en présence de différents triflates et triflumides métalliques (Ni,Cu,Zn ,Yb). Ainsi, l'utilisation d'eau comme solvant et de Bis(trifluorométhanesulfonyl)imide de cuivre (II) (Cu (NTf)<sub>2</sub>), Triflate de cuivre (II) (Cu (OTf)<sub>2</sub>) comme acide de Lewis pendant 24 heures à température ambiante donne un rendement > 95 % du produit Biginelli (schéma 8) [15].

Schéma 8 : Réaction de Biginelli en présence de Cu(NTf)<sub>2</sub> et Cu(OTf)<sub>2</sub>

### 2.2.3. Utilisation des liquides ioniques

La tendance actuelle dans la synthèse organique moderne est à l'utilisation des liquides ioniques en raison de leurs diverses propriétés bénéfiques (bénigne, faible volatilité, stabilité thermique, efficacité catalytique et recyclabilité) [16].

L'une des premières applications des liquides ioniques dans la réaction de Biginelli a été réalisée par J. Peng et Y. Deng en 2001 sur le tétrafluoroborate de 1-n-butyl-3-méthylimidazolium (BMImBF<sub>4</sub>) et l'hexafluorophosphate (BMImPF<sub>6</sub>). Un rendement de 99% a été obtenu (Schéma 9) [17].

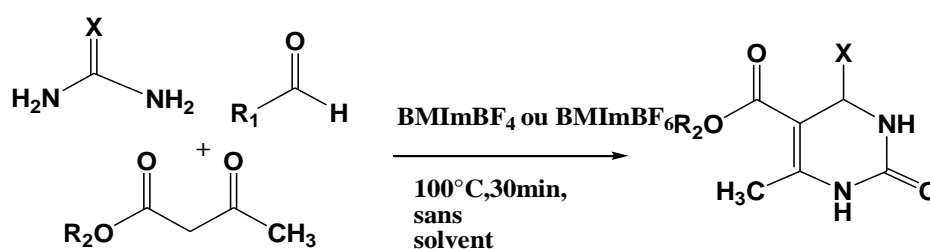


Schéma 9 : Réaction de Biginelli en présence de BMImBF<sub>4</sub> ou BMImBF<sub>6</sub>

### 2.2.4. Utilisation de micro-onde

La technique des micro-ondes a été utilisée depuis les années 1970 en chimie inorganique, Giguere et Gedye ont été les premiers à l'utiliser pour l'accélération des réactions organiques en 1986 [18].

Plusieurs 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones et 3,4-dihydropyrimidine-2(1H)-thiones ont été synthétisées sous irradiation micro-ondes via la réaction à multicomposants de Biginelli, en utilisant l'acide acétique (AcOH) comme solvant et catalyseur. Suivant ce protocole, de bons rendements ont été obtenus [19].

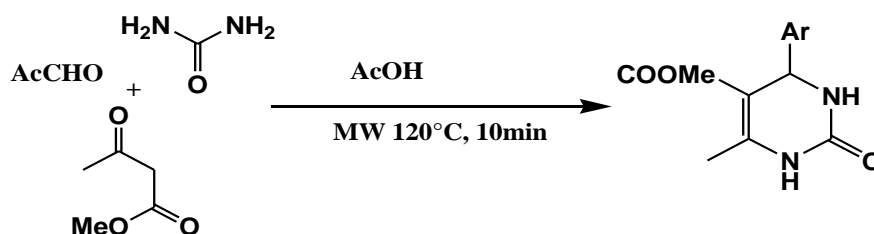


Schéma 10 : DHPMs préparées par micro-ondes

La synthèse par micro-ondes est donc devenue la méthode de prédilection des chimistes organiciens. La raison en est simplement qu'il est plus efficace, le temps de réaction est fortement réduit et le rendement est fortement amélioré.

### 3. Réaction de Biginelli sans solvant et sans catalyseur

Une réaction de Biginelli sans solvants et sans catalyseurs a été développée en utilisant des aldéhydes aliphatiques pour la synthèse de 4-alkyl-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H) -one. La réaction peut être effectuée en une seule étape « one-pot » dans des conditions douces avec des aldéhydes aliphatiques des  $\beta$ -cétoesters aliphatiques pour donner 4-alkyle-3,4-dihydropyrimidin-2-(1H) -one avec de bons rendements [20].

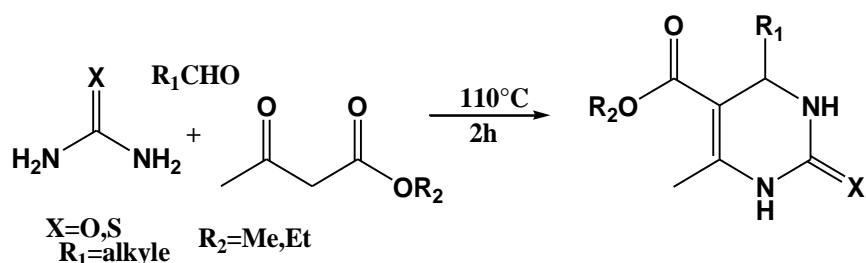


Schéma11 : DHPMS préparées sans catalyseur

### 4. Intérêts biologiques des DHPMs

Les dihydropyrimidin-2(1H) -ones sont une classe importante de molécules hétérocycliques d'un grand intérêt.

En effet, une variété de dérivés de la DHPM présente diverses propriétés thérapeutiques intéressantes comme : antivirale [21], anti-bactérienne [22], anti-tumorale [23], anti-inflammatoire [24], anti-hypertensive [25], anti-oxydante [26].

#### 4.1. Activité antibactérienne

Akhaja *et coll.* ont préparé une série de dérivés de Tetrahydropyrimidinyl-1,3,4-thiadiazolylimino1,3-dihydro-2H-indol-2-ones par la réaction de Biginelli. Deux produits dans la série préparée, ont montré une activité antibactérienne et antifongique (Figure 2) [7].

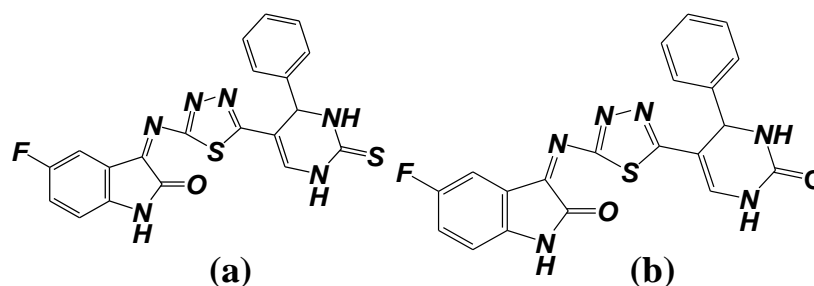


Figure 2 : Activité antibactérienne

Une série de produits dérivés de thiophène portant un noyau pyrimidine a été synthétisé et testé pour leur activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Candida albicans*. Trois produits (Figure 3) ont montré une bonne activité contre toutes les espèces. Ce qui peut revenir à l'atome d'hydrogène sur le noyau benzénique. Le produit (d) a montré une forte activité contre *Candida albicans*, rapporté par K. Malani et coll. [7]

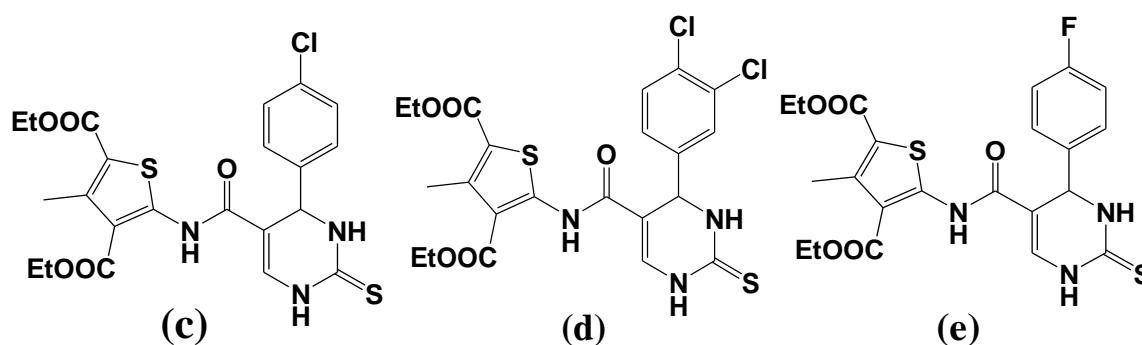


Figure 3 : DHPMs antifongiques

## 4.2. Activité antitumorale

En 1999, Thomas U. Mayer a découvert la molécule Monastrol [27], qui s'est avérée perméable et a ouvert la voie au développement de nouveaux antioxydants. Ce médicament anticancéreux se lie aux bras bipolaires, ce qui empêche la division cellulaire et freine le développement incontrôlé de cellules malignes. Il est important de noter que ce mécanisme ne cible pas spécifiquement la tubuline.

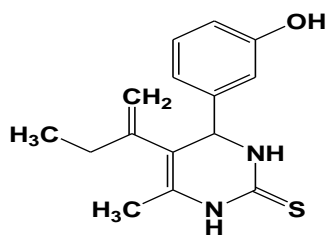


Figure 4 : Monastrol

Récemment, une étude majeure a révélé que le Monastrol présente une activité antiproliférative plus élevée que son analogue oxo, en particulier contre le cancer du côlon HT-29. Cela met en évidence l'importance de l'atome de soufre dans son efficacité antiproliférative [28].

Le dérivé de structure (f) représente le nouveau fils prometteur pour le développement des composés anticancéreux sélectifs et également son activité cytotoxique in vitro a été déterminée dans la variété de cellule de cancer du côlon [29].

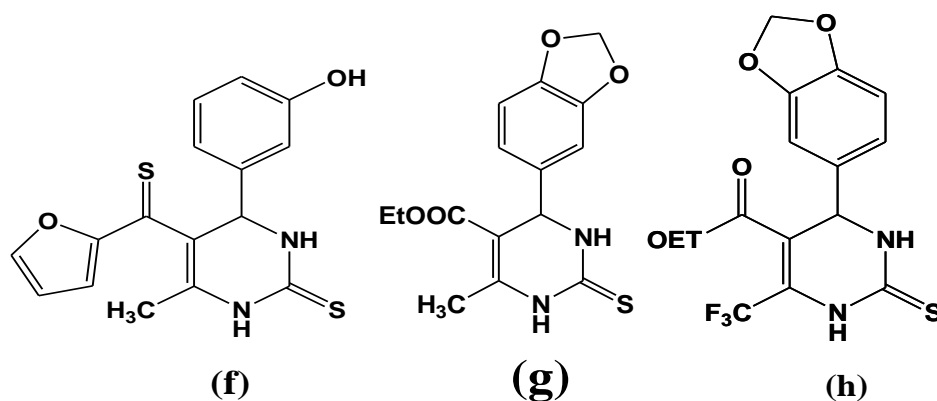


Figure 5 : Structure des agents anti-tumoraux

Les pyrimidine-5-carboxamides [30] de type (j) et certains de ses analogues ont été utilisés comme agents anti-tumoraux [31], anti-inflammatoires, analgésiques [32] ...ect

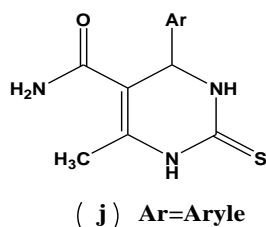


Figure 6 : 5-carboxamid-pyrimidin-thiones

### 4.3. Activité antihypertensive

Les composés illustrés dans la figure 7 ont également été utilisés comme des agents anti hypertensifs [33], mais cette activité n'est observée que pour les énantiomères (R) de ces composés.

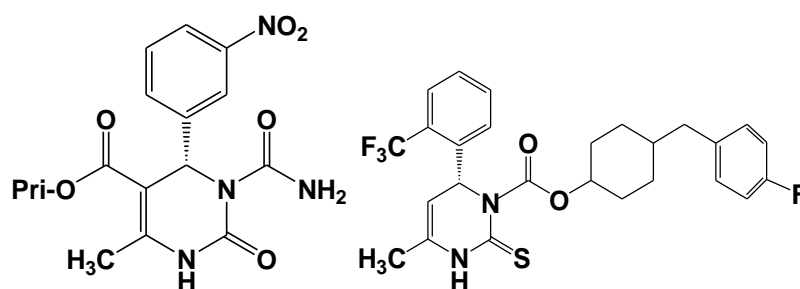


Figure 7 : Structure des Agents anti-hypertensifs

### 4.4. Activité anti-inflammatoire

Une série de trois composés (Figure 8) ont été examinés et montrés comme des réactifs anti-inflammatoires [34,35].

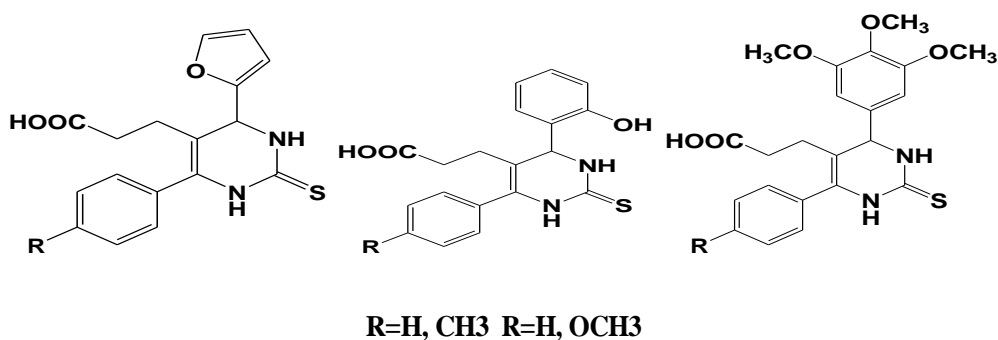


Figure 8 : Structure des agents anti-inflammatoire

### 4.5. Activité anti-oxydants

Gangwar *et coll* [36] ont préparé une série de dérivés du DHPM, dans cette série quatre produits (Figure 9) ont montré une activité antioxydante significative.

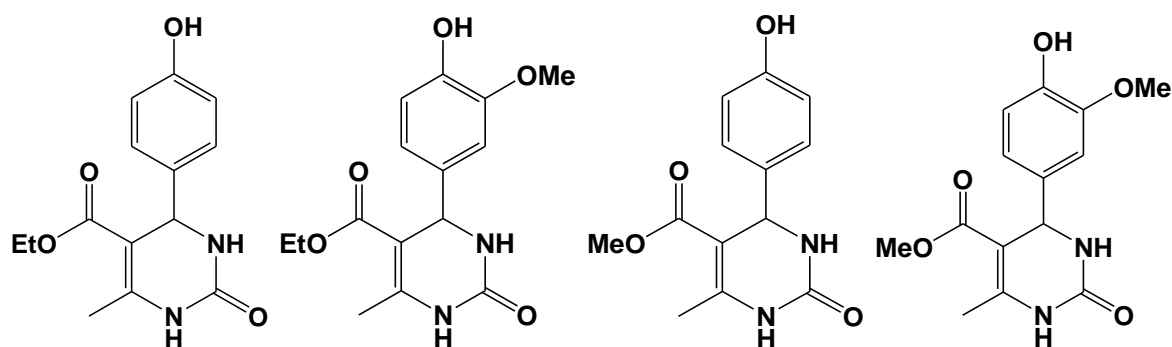


Figure 9 : Structure les agents antioxydants

Une série de nouveaux dérivés de sélénioesters -DHPM ont été synthétisés par réaction de Biginelli, Barbosa *et coll*, tous ces produits ont été testés pour leur activités antioxydantes et ont montré de bons résultats, et les produits dérivés du sélénium (Figure 10) ont montré de bons profils pharmacocinétiques [37].

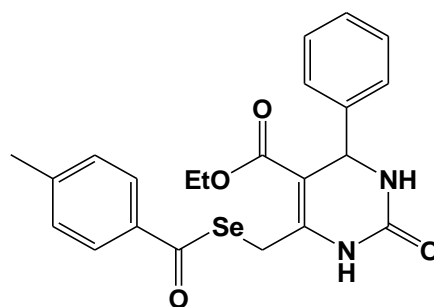


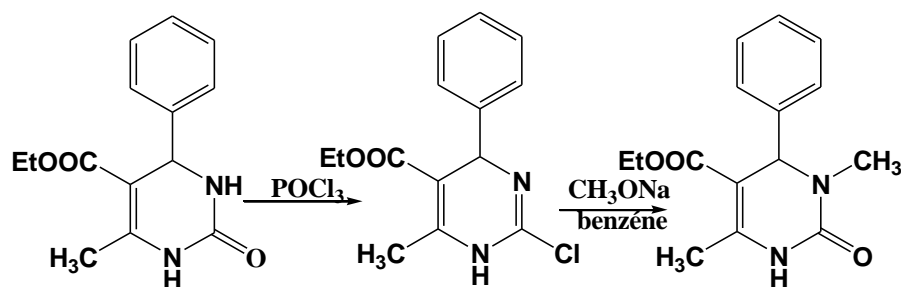
Figure 10 : Structure des DHPMs antioxydants

## 5. Réactivité des dihydropyrimidinones

La structure des dihydropyrimidinones a un potentiel électronique élevé et présente une réactivité considérable.

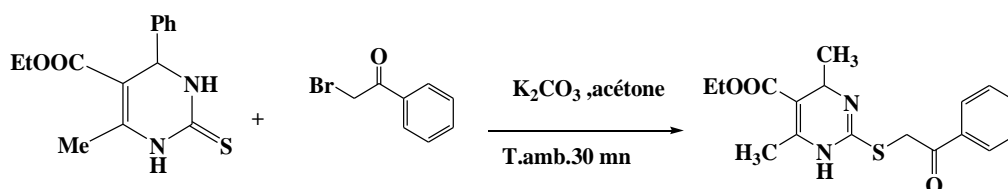
### 5.1. Réaction de conversion

K. Folker *et coll* [38] ont d'abord étudié l'addition électrophile et la substitution nucléophile des dihydropyrimidines, et ont préparé des 3,4-dihydropyrimidines avec N-méthylation en position 3. (Schéma 12).



**Schéma 12 : Réaction de conversion de DHPMs avec N-méthylation en position 3**

Dans une réaction similaire par S.Singh *et Coll* [39]. Des pyrimidines substituées en C<sub>2</sub> ont été préparées en couplant la dihydropyrimidine-2(1H) -thione avec la 2-bromoacétophénone en milieu basique et l'acétone comme solvant (Schéma 13).



**Schéma 13 : Préparation des DHPMs à partir de 2-bromoacétophénone en milieu basique**

## 5.2. Réaction de condensation

Selon G. Zigeuner *et coll* [40]. Le dérivé 6-bromé de 3,4-dihydropyridone (produit a) fournit une représentation schématique de divers dérivés de pyrrolo-[3,4-d] pyrimidinone.

- soit traitement à la méthylamine dans l'éthanol (produit b).
  - soit par réaction avec le phtalamide de potassium en milieu basique (produit c).
- Alternativement, par condensation avec la benzylamine en présence d'une base (produit d).

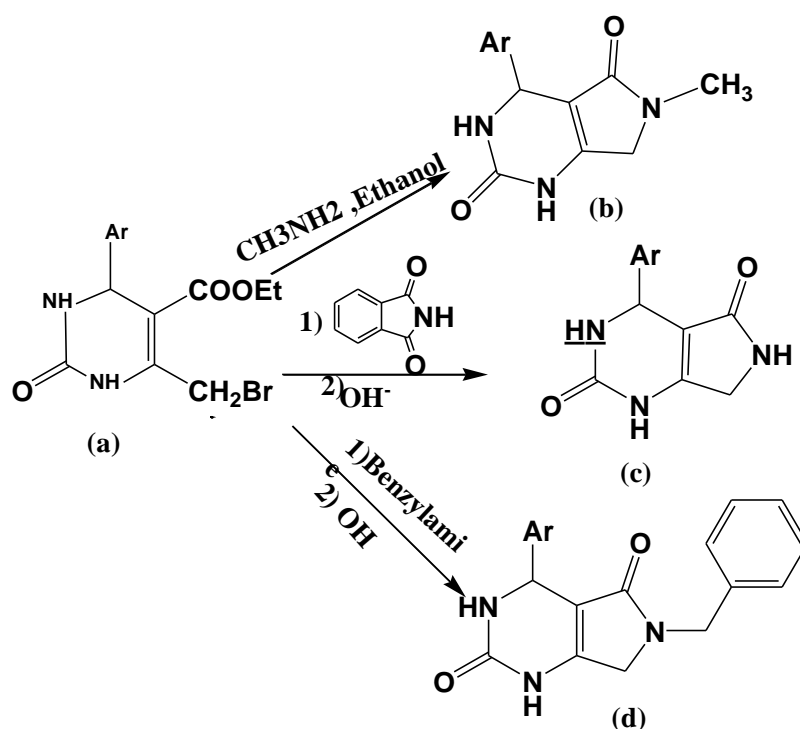


Schéma 14 : La réaction de condensation des DHPMs

### 5.3. Réaction d'oxydation

La 3,4-dihydropyrimidinone peut également subir une réaction de déshydrogénation et conduit à la formation de la pyrimidinone correspondante (h).

Dans une étude menée par H. Memarian et coll [41] l'oxydation des DHPMs peut être réalisée soit en employant les peroxydisulfate de potassium sous des conditions sono-thermal [42], ou bien par UV [41]. Les pyrimidinones obtenues ont été isolées avec des très bon rendement (schéma15).

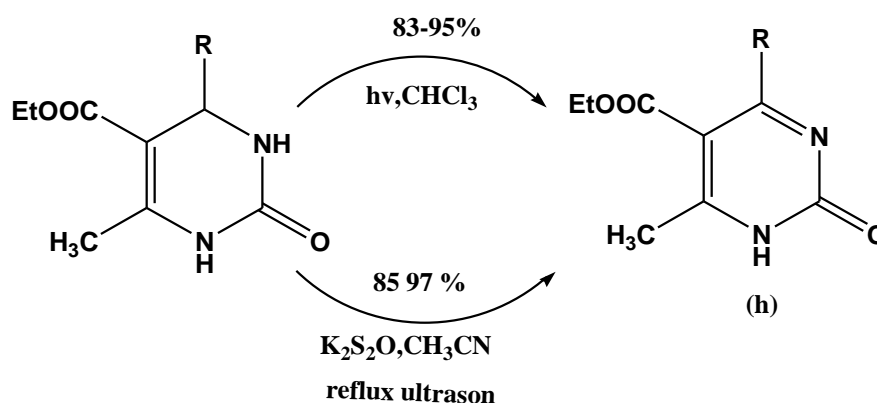


Schéma 15 : Réaction d'oxydation des DHPMs

**Conclusion**

La réaction de Biginelli est une méthode synthétique importante pour la synthèse des dihydropyrimidinones et présente un grand potentiel dans la recherche de nouveaux composés biologiquement actifs. Sa simplicité et son efficacité en font une méthode de choix pour la synthèse de ces composés dans de nombreux domaines de chimie organique.

## 1. Définition

Les pyrazoles sont une classe des composés organique à cycles aromatiques simples, caractérisés par une structure cyclique à cinq chaînons avec trois atomes de carbone et deux atomes d'azote adjacents (figure 11). En 1959, le premier pyrazole, la 1-pyrazolealanine, a été isolé à partir de graines de pastèque [43].

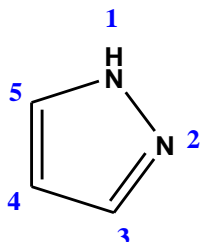


Figure 11 : Pyrazole

## 2. Méthode de synthèse des pyrazoles

La synthèse des pyrazoles est devenue un objectif important. Il existe donc plusieurs approches, qui seront présentées dans cette section [44].

La manière classique de préparer des pyrazoles implique une double condensation d'une 1,3-dicétone avec une hydrazine pour former une hydrazone, suivie d'une attaque nucléophile sur un autre azote pour fermer le cycle, le tout se terminant par une déshydratation. (Schéma 16)

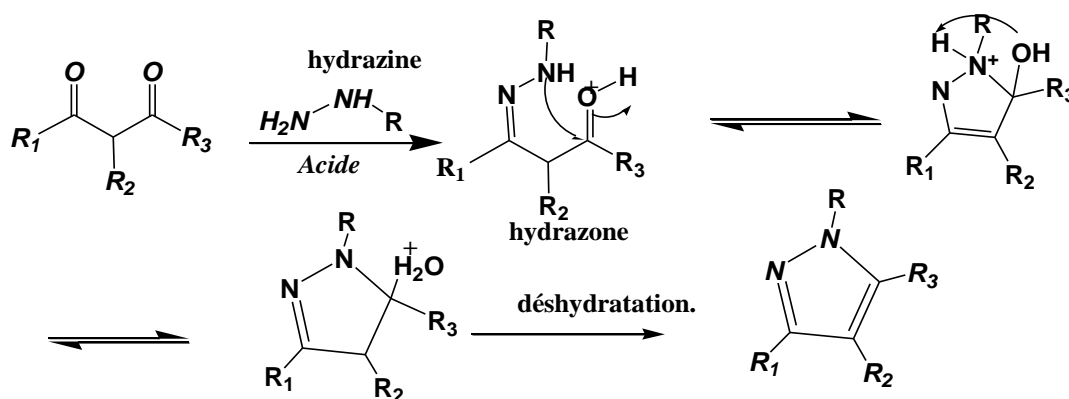
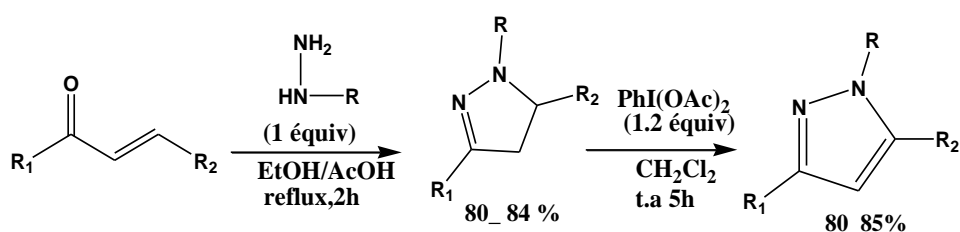


Schéma 16 : Cyclo condensation de composés 1,3-diélectrophiles avec des hydrazines

La Condensation cyclique de 1,3-diélectrophiles avec des hydrazines est une approche qui fonctionne très bien, mais qui présente l'inconvénient que deux régio-isomères peuvent être produit lorsque 1,3-dicétone est asymétrique. Plusieurs méthodes pour surmonter ce problème

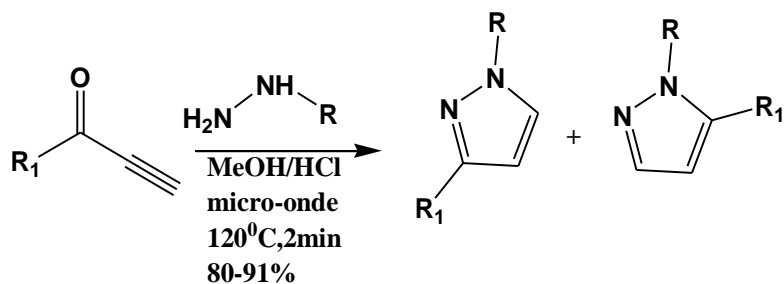
ont été développées. Par conséquent, il été remarqué que l'utilisation de milieux neutre ou basique [45], ou l'utilisation de solvants aprotique avec des moments dipolaires forts et des milieux acides [46] peuvent fournir une très bonne régiosélectivité.

Une alternative aux 1,3-dicétones est l'utilisation de  $\alpha$ -énones comme partenaires avec les hydrazines. Ainsi, dans un premier temps, une réaction de cyclo condensation va avoir lieu, donnant non pas le pyrazole, mais une pyrazoline. Celle-ci va devoir être oxydée afin de fournir le pyrazole correspondant, en utilisant par exemple des complexes de cuivre [47], de zinc [48] ou de palladium [49], de l'iode hypervalent (schéma 17) ou encore du diiode [50]. Par l'utilisation de ces énones, la régiosélectivité est bien contrôlée.



**Schéma 17 : Cyclo condensation de composés  $\alpha$ -énones avec des hydrazines.**

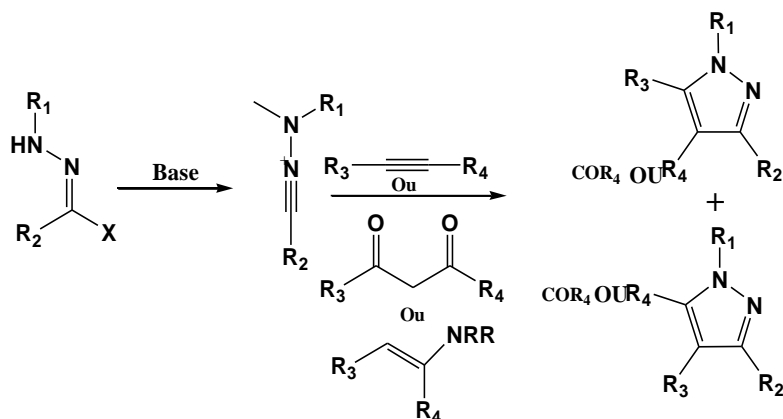
Pour la préparation de tels hétérocycles, des  $\alpha$ -alcynones peuvent également être utilisées. Ici, la condensation cyclique effectuée conduit directement au pyrazole (schéma 18). Cependant, des régioisomères peuvent être obtenus. Une étude de rationalisation de la régiosélectivité a été réalisée [51]. Les conclusions suggèrent que l'addition initiale de 1,4 se fera avec l'azote le plus nucléophile de l'hydrazine, en fonction des substituants sur l'azote.



**Schéma 18 : Synthèse de pyrazole**

Une dernière méthode pour prépare des pyrazoles par cycloaddition 1,3-dipolaire consiste à utiliser des nitrilimines (schéma 19) celles-ci généralement obtenues par des hdrohalogénéation des halohydrzones par action de bases [52]. La nitrile imine résultante peut être mise à réagir

avec des alcynes [53], des 1,3-dicétones [54] ou des énamines [55] l'ajoute d'un acide de Lewis est utile pour permettre le contrôle de la régiosélectivité par chélation [56]. Enfin, les réactions peuvent être réalisées sur des supports solide [57].



**Schéma 19 : Cycloaddition 1,3-dipolaire par l'utilisation de nitrilimine**

Ainsi, malgré la grande diversité des réactions de synthèse des pyrazoles, les réactions entre les hydrazines et les 1,3-dicétones sont les plus faciles à obtenir des composés de ce type.

### 3. Intérêts biologiques des dérivés des pyrazoles

Les molécules portant le noyau pyrazole présentent un large spectre d'applications pharmaceutiques et biologiques telles que ; anticancéreuses, anti-inflammatoires [58], antifongiques [59], antibactériennes, analgésiques, antivirales, anticonvulsivants [60], antidiabétiques, antipyrétiques, antiarythmiques, anti-dépresseur, anti-hyperglycémiant, antioxydant.

#### 3.1. Effet anti-inflammatoire et analgésique

L'utilisation à long terme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens devient la cause d'ulcérations gastriques et de saignement [61]. La synthèse d'AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) aux effets moins nocifs a attiré l'attention des pharmaciens. L'équipe de Girisha [62] a synthétisé une nouvelle série de 1-acétyl/propyl-3-aryl-5-(5-chloro-3-méthyle-1-phényl-1Hpyrazol-4-yl) -2-pyrazolines et criblé pour les analgésiques et les anti-inflammatoires. Le composé (a) a montré une bonne activité anti-inflammatoire comparable à celle des médicaments standards pentazocine et diclofénac sodique, respectivement.

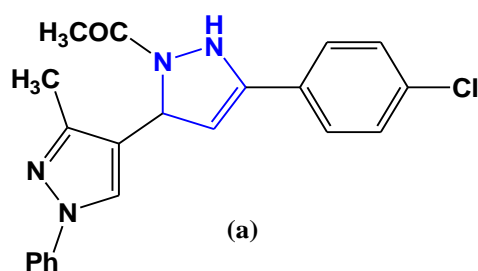


Figure 12 : Structure de composé anti-inflammatoire à base de pyrazole

### 3.2. Effet antituberculeux

La conception, la synthèse et l'activité antituberculeuse *in vitro* d'une nouvelle série de pyrazole-3-carboxamides substitués par 8-trifluorométhyl quinoléine (Figure13) ont été décrites par Nayak et collaborateurs [63]. Le composé (b) a montré une activité d'inhibition significative contre la souche *M. tuberculosis* H37Rv avec une CMI de 3,13  $\mu\text{g/ml}$ , ce qui est comparable à l'activité du médicament standard, éthambutol.

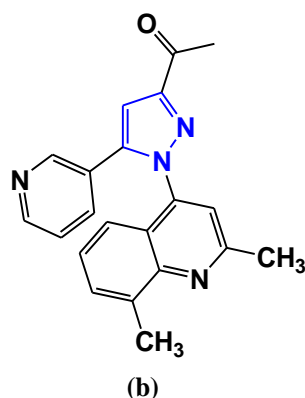


Figure 13 : Structure de composé antituberculeuse à base de pyrazole

### 3.3. Effet antidiabétique

L'équipe de Hernández-Vázquez ont rapporté la conception, la synthèse et l'activité antidiabétique de nouveaux N-arylidène pyrazole-3-carbohydrazides (Figure14). Le composé (c) a présenté un effet hypoglycémiant remarquable avec une réduction de 90 % de la glycémie plasmatique [64].

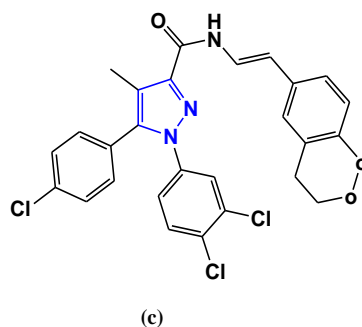


Figure 14 : La structure de composé antidiabétique à base de pyrazole

### 3.4. Effet antiviral

Plusieurs ribonucléotides pyrazole et pyrazolo[4,3-d]-1,2,3-triazine-4-one (Figure 15) ont été préparés par le groupe de Manfredini [62] et testés pour leur activité in vitro antivirales contre l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), la peste porcine africaine (PPA), la polio, le coxsackie, le virus de la stomatite vésiculeuse (VSV) et le VIH-1. Parmi les nucléosides pyrazoles, le composé (d) a montré une multiplication sélective et inhibée du VIH-1 dans les cellules C8166 infectées de manière aiguë.

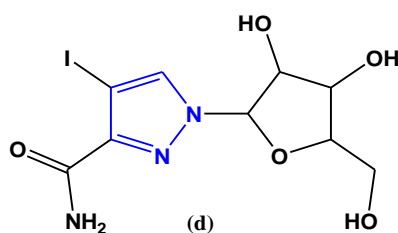


Figure 15 : Structure du composé antivirale à base de pyrazole

### 3.5. Effet anticancéreux

Globalement, le cancer est la deuxième cause majeure d'augmentation du taux de mortalité après les maladies cardiovasculaires [65] malgré de nombreux traitements tels que la chimiothérapie [66]. Les médicaments contenant un cycle pyrazole ont créé un espace unique dans le domaine de la chimie médicinale en concurrence avec d'autres médicaments pour le traitement du cancer tels que le crizotinib [67] et l'encorafenib [68]. Afin de développer de nouveaux médicaments anticancéreux. Une série de dérivés de 1,4,6,7-tétrahydropyrano [4,3c] pyrazole ont été synthétisés et testés in vitro pour leur activité antitumorale contre quatre lignées cellulaires cancéreuses humaines (MCF-7, EC-109, HGC -27 et PC-3). Le composé (d) a montré l'activité inhibitrice la plus puissante contre HGC-27 et PC-3.

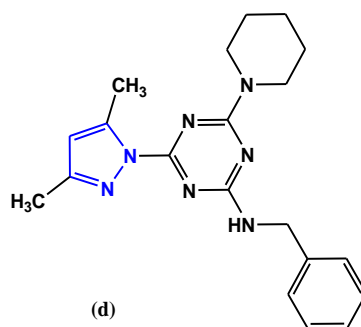


Figure 17 : Structure du composé anticancéreuse à base de pyrazole

#### 4. Dérivés pyrazoles

L'antipyrine (e) et le pyramidon (f) dérivent d'une pyrazolone[69]

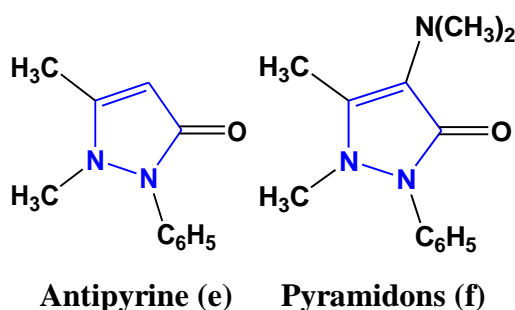


Figure 18 : La structure de l'antipyrine et pyramidon

Parmi les dérivés de la pyrazole synthétisée, le phénazone, l'aminophénazone, le noraminophénazone ou le noramidopyrine (g), seul dernier demeure assez largement utilisé sous forme de méthane sulfonate (Novalgine) seule ou associé à d'autres produits. Son emploi est réservé au traitement des syndromes douloureux non calmés par les autres antalgiques non morphiniques [70].

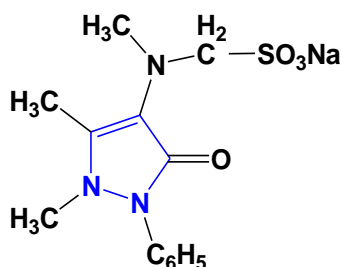
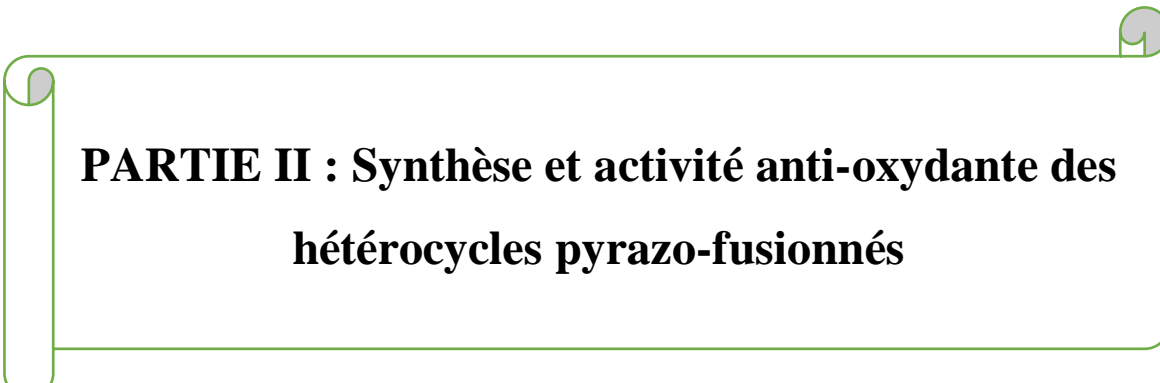


Figure 19 : Structure de la noramidopyrine



**PARTIE II : Synthèse et activité anti-oxydante des  
hétérocycles pyrazo-fusionnés**

## I. Synthèse des hétérocycles pyrazo-fusionnés

Les intérêts biologiques cités auparavant, nous ont incité à synthétiser des molécules hybrides pyrazo-dihydropyrimidinones (pyrazo-DHPMs) suivant la réaction multi composante de Biginelli, en utilisant un aldéhyde aromatique, urée/thio-urée et le 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one (MPP, connu aussi sous le nom d'Edaravone) en présence d'un catalyseur et à reflux d'acétonitrile.

Cette réaction a été décrite dans la littérature par Afsah et *coll.* en 1980 et réétudié 2016 par Sudhan et *coll.* en utilisant l'acide phtalimide-*N*-sulfonique et un liquide ionique. Ce dernier a obtenu une structure différente (4) [71, 72].

Nous avons donc repris cette réaction en optimisant les conditions réactionnelles et orienté par la suite notre travail vers la diversification des aldéhydes aromatiques utilisés dans le but d'élargir la bibliothèque des pyrazo-dihydropyrimidinones.

### 1. Optimisation des conditions réactionnelles

Dans un premier temps, nous avons refait la synthèse des pyrazo-DHPMs avec les conditions classiques de Biginelli : 1eq. De MPP (1), 1eq. de benzaldehyde et 1,5eq. D'urée à reflux d'éthanol et d'acide chlorhydrique, comme illustré dans le schéma 20. Après 1h30 de reflux, seulement 60% de rendement ont été obtenu.

Afin d'améliorer le rendement, nous avons décidé d'étudier l'influence du solvant, de la quantité stœchiométrique des réactifs et du catalyseur.

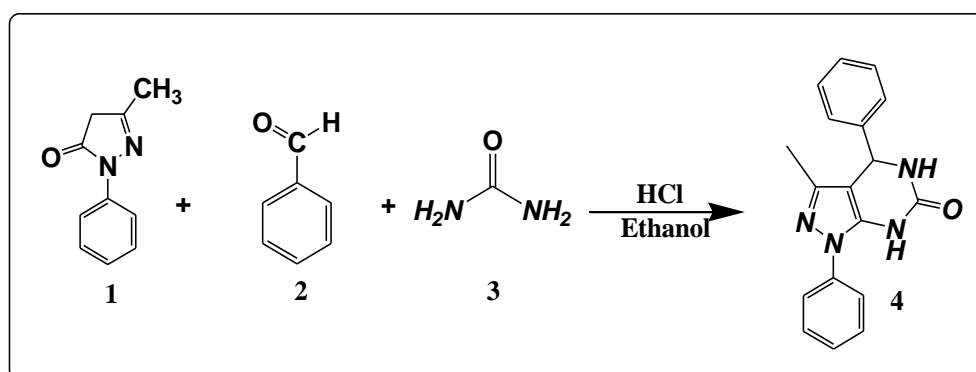


Schéma 20 : Synthèse de 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one (4)

### 1. 1. Effet de la nature du solvant

Nous avons remplacé le solvant polaire protique (éthanol) par l'acétonitrile, un solvant plus polaire et aprotique qui possède un point d'ébullition plus élevé et par conséquent la réaction est mieux activée. Le choix du solvant est important car il solubilise aussi les réactifs, par conséquent la surface de contact et le nombre de collisions entre les réactifs augmente.

**Tableau 1 : Effet de la nature du solvant sur le rendement**

Entrée	Réactifs	Solvant	Rendement (%)
1	1eq. MPP+1eq. BA+1.5eq. Urée	Éthanol	60
2	1eq. MPP+1eq. BA+1.5eq. Urée	Acétonitrile	85

D'après ces résultats, le meilleur rendement est obtenu avec l'acétonitrile.

### 1. 2. Effet de la quantité stœchiométrique des réactifs

Les résultats des réactions d'optimisation impliquant les équivalents 0.8/1/1.2/1.5/1.7 de 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H) -one **1**, du benzaldéhyde **2** et de l'urée **3** dans une condensation *one-pot*, en utilisant l'acétonitrile et HCl comme catalyse, sont présentés dans le tableau 2.

**Tableau 2 : Effet de la quantité des réactifs sur le rendement de la réaction à reflux d'acétonitrile et d'HCl.**

Entrée	Equivalents			Rendement (%)
	MPP	BA	Urée	
1	1	1	1	52
2	1	1	1.2	67
3	1	1	1.5	85
4	1	1	1.7	45
5	1	1.2	1.5	55
6	1	1.5	1.5	45
7	1.2	1	1.5	50
8	0.8	1	1.5	44

Nous constatons à partir de ce tableau que :

- Le rendement augmente avec la quantité d'urée jusqu'à 85% avec 1.5 équivalents (Entrée 1, 2, 3 et 4).
- Le rendement diminue en augmentant la quantité de l'aldéhyde (Entrée 3, 5 et 6).
- La quantité optimale de MPP est d'un équivalent (Entrée 3, 7 et 8).

Les conditions retenues lors de cette étude d'optimisation sont les suivantes : un équivalent d'aldéhyde, 1 équivalent de 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one et 1.5 équivalents d'urée à reflux de l'acétonitrile en présence d'une quantité catalytique de l'acide chlorhydrique, pendant une heure et trente minutes.

### 1. 3. Effet de la nature du catalyseur

L'effet d'un autre catalyseur sur la réaction a également été testé, nous avons cependant remplacé l'acide minéral HCl, par un hétéropolyacide non toxique ( $H_3PMo_{12}O_{40}$ ). Les résultats montrent que le  $H_3PMo_{12}O_{40}$  a une activité similaire à celle de l'acide chlorhydrique sous les mêmes conditions réactionnelles comme illustrés dans le tableau suivant. De plus, nous remarquons qu'une forte acidité n'est pas nécessaire pour cette réaction.

Tableau 3 : Effet du catalyseur sur le rendement

Entrée	Catalyseur	Rendement (%)
1	HCl	85
2	H <sub>3</sub> PMO <sub>12</sub> O <sub>40</sub>	87

Vu la disponibilité du HCl, nous avons choisi de continuer les réactions avec ce catalyseur.

## 2. Synthèse des pyrazo-DHPMs en variant les dérivés de l'aldéhyde et de l'urée

Après avoir déterminé les conditions réactionnelles optimales pour la formation de 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -one (**4a**), nous nous sommes intéressés à constituer une bibliothèque de dérivés de pyrazo-DHPMs. Les produits ont alors été synthétisés en variant l'aldéhyde et l'urée (Schéma 2), et obtenus avec des moyens à bons rendements variant entre 16 et 85%. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 4.

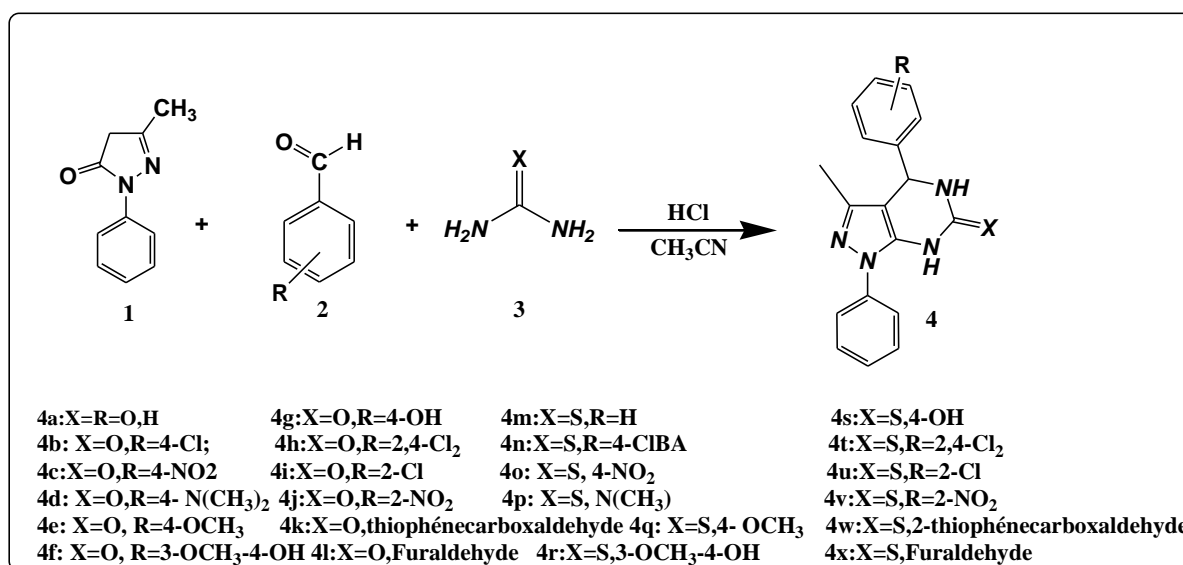


Schéma 21 : Synthèse des pyrazo-DHPMs en variant les dérivés de l'aldéhyde et de l'urée

Les résultats physico-chimiques : point de fusion, rendement et aspect sont rapportés dans le tableau 4.

**Tableau 4 : Propriétés physico-chimiques des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -ones/thiones (4a-x)**

Entrée	Aldéhyde	X	Pdt	Rdt (%)	Pf (C°)	Aspect
1	Benzaldéhyde	O	4a	85	106	Solide rouge
2	4-chlorobenzaldéhyde	O	4b	85	199	Solide rosâtre
3	4-nitrobenzaldéhyde	O	4c	55	173	Solide violet
4	4-diméthylaminobenzaldéhyde	O	4d	62	199	Solide rouge
5	4-méthoxybenzaldéhyde	O	4e	49	127	Solide orange
6	4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde	O	4f	53	164	Solide rouge
7	4-hydroxybenzaldéhyde	O	4g	71	232	Solide rouge
8	2,4-dichlorobenzaldéhyde	O	4h	71	174	Solide orange
9	2-chlorobenzaldéhyde	O	4i	74	143	Solide orange clair
10	2-nitrobenzaldéhyde	O	4j	83	150	Solide orange clair
11	Thiophène-2-carboxaldéhyde	O	4k	82	152	Solide grenat
12	Furaldéhyde	O	4l	66	139	Solide noir
13	Benzaldéhyde	S	4m	65	236	Solide blanc
14	4-chlorobenzaldéhyde	S	4n	58	229	Solide blanc
15	4-nitrobenzaldéhyde	S	4o	67	243	Solide violet
16	4-diméthylaminobenzaldéhyde	S	4p	59	180	Solide rouge
17	4-méthoxybenzaldéhyde	S	4q	20	220	Solide blanc
18	4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde	S	4r	16	219	Solide blanc
19	4-hydroxybenzaldéhyde	S	4s	71	174	Solide orange
20	2,4-dichlorobenzaldéhyde	S	4t	46	145	Solide orange
21	2-chlorobenzaldéhyde	S	4u	31	240	Solide blanc
22	2-nitrobenzaldéhyde	S	4v	47	144	Solide orange
23	Thiophène-2-carboxaldéhyde	S	4w	59	144	Solide grenat
24	Furaldéhyde	S	4x	48	244	Solide noir

Cette réaction a donné des bons résultats que ce soit avec les aldéhydes aromatiques substitués par des groupements électro-donneurs ou électroattracteurs, ou bien les aldéhydes hétérocycliques.

*Avec l'urée :*

Quel que soit le substituant du benzaldéhyde, les rendements restent excellents. Notons également que le meilleur rendement est obtenu avec le benzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde (85%), tandis que le 4-méthoxybenzaldéhyde ne donne qu'un rendement de 49%.

Sous ces conditions réactionnelles, les aldéhydes substitués en position ortho et les aldéhydes hétéro-aromatiques (Thiophène-2-carboxaldéhyde et le furaldéhyde) réagissent activement et permettent de fournir les pyrazo-DHPMs correspondantes, avec de très bons rendements entre 66 et 83%.

*Avec la thio-urée :*

Le meilleur rendement est obtenu avec le 4-hydroxybenzaldéhyde (71%). Par ailleurs le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 4-hydroxy-3-méthoxybenzaldéhyde donnent que 20 et 16%, des molécules fusionnées correspondantes **4q** et **4r**, respectivement. Ces faibles rendements sont dû à l'encombrement stérique de ces substituants (le 4-hydroxy-3-méthoxy et le 4-méthoxy) qui empêche ainsi l'aldéhyde correspondant de réagir.

Le reste des aldéhydes para-substitués donne un rendement meilleur que les aldéhydes ortho-substitués (58-67%).

On note également que, les rendements obtenus avec l'urée sont nettement supérieurs que ceux obtenus avec la thio-urée. Cela peut être expliqué par le volume important de l'atome de soufre dans la thio-urée.

### **3. Etude par chromatographie sur couche mince des composés (4a-x)**

La pureté de chaque produit obtenu a été préalablement confirmée par la chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant comme phase mobile un mélange d'acétate d'éthyle/hexane (2/0.5) ml. Après recristallisation, nous avons obtenu une seule tache différente de celle des produits de départ dont les R<sub>f</sub> obtenus sont donnés dans le tableau ci-dessous :

**Tableau 5 : Rapports frontaux des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones (4a-x)**

Produit	Rf
4a	0,7
4b	0,6
4c	0,7
4d	0,6
4e	0,8
4f	0,7
4g	0,8
4h	0,8
4i	0,7
4j	0,8
4k	0,8
4l	0,8
4m	0,6
4n	0,8
4o	0,8
4p	0,7
4q	0,7
4r	0,7
4s	0,8
4t	0,8
4u	0,5
4v	0,7
4w	0,7
4x	0,7

#### 4. Analyse par spectroscopie IR des produits (4a-x)

Les spectres IR sont caractérisés par deux bandes correspondantes à l'élongation des liaisons N-H du noyau dihydropyrimidinone qui apparaissent entre  $3000\text{ cm}^{-1}$  et  $3500\text{ cm}^{-1}$ . Une bande apparaît vers  $1630\text{ cm}^{-1}$  ou  $1100\text{-}1205\text{ cm}^{-1}$ , caractéristique du groupement C=O de la fonction amide ou du groupement C=S de la thio-urée, respectivement. Les spectres montrent également la présence d'une bande de la fonction imine (C=N) du noyau pyrazole qui apparaît vers  $1600\text{ cm}^{-1}$ . D'autres bandes caractérisent les doubles liaisons C=C du cycle aromatique, des noyaux

dihydropyrimidinone et pyrazole sortent entre  $1600\text{ cm}^{-1}$  et  $1400\text{ cm}^{-1}$ . Les principales bandes obtenues sont données dans le tableau ci-dessous [71].

**Tableau 6 : Résultats spectroscopiques IR des produits synthétisés (4a-x)**

	N-H	C=N	C-N	C=O	C=S	Bandes reportées dans la littérature
<b>4a</b>	3472, 3187	1670	1099	1593	/	3240, 3110 (NH), 1640 (C=O amide) du noyau DHPM. 1600-1700 (C=N) de la pyrazole, 1020-1220 (C-N) [71].
<b>4b</b>	3491, 3361	1602	1139	1628	/	
<b>4c</b>	3500, 3400	1594	1110	1624	/	
<b>4d</b>	3500, 3300	1571	1091	1600	/	
<b>4e</b>	3100	1676	1020	1579	/	
<b>4f</b>	3000	1553	1143	1653	/	
<b>4g</b>	3000	1609	1171	1651	/	
<b>4h</b>	3314, 3100	1627	1096	1600	/	
<b>4i</b>	3490, 3400	1573	1090	1650	/	
<b>4j</b>	3100	1596	1151	1690	/	
<b>4k</b>	3067	1610	1096	1678	/	
<b>4l</b>	3100	1616	1086	1681	/	
<b>4m</b>	3370, 3213	1700	1088	/	1205	
<b>4n</b>	3000	1594	1072	/	1115	
<b>4o</b>	3000	1679	1074	/	1111	
<b>4p</b>	3000	1665	1118	/	1186	
<b>4q</b>	3383, 3158	1703	1026	/	1177	
<b>4r</b>	3304, 3165	1701	1031	/	1204	
<b>4s</b>	3160, 3000	1651	1146	/	1171	
<b>4t</b>	3100	1682	1097	/	1138	
<b>4u</b>	3370, 3267	1690	1028	/	1209	
<b>4v</b>	3100	1682	1093	/	1110	
<b>4w</b>	3067	1677	1020	/	1132	
<b>4x</b>	3100	1617	1088	/	1149	

Un exemple de spectre IR des produits synthétisés est représenté par la figure 20.

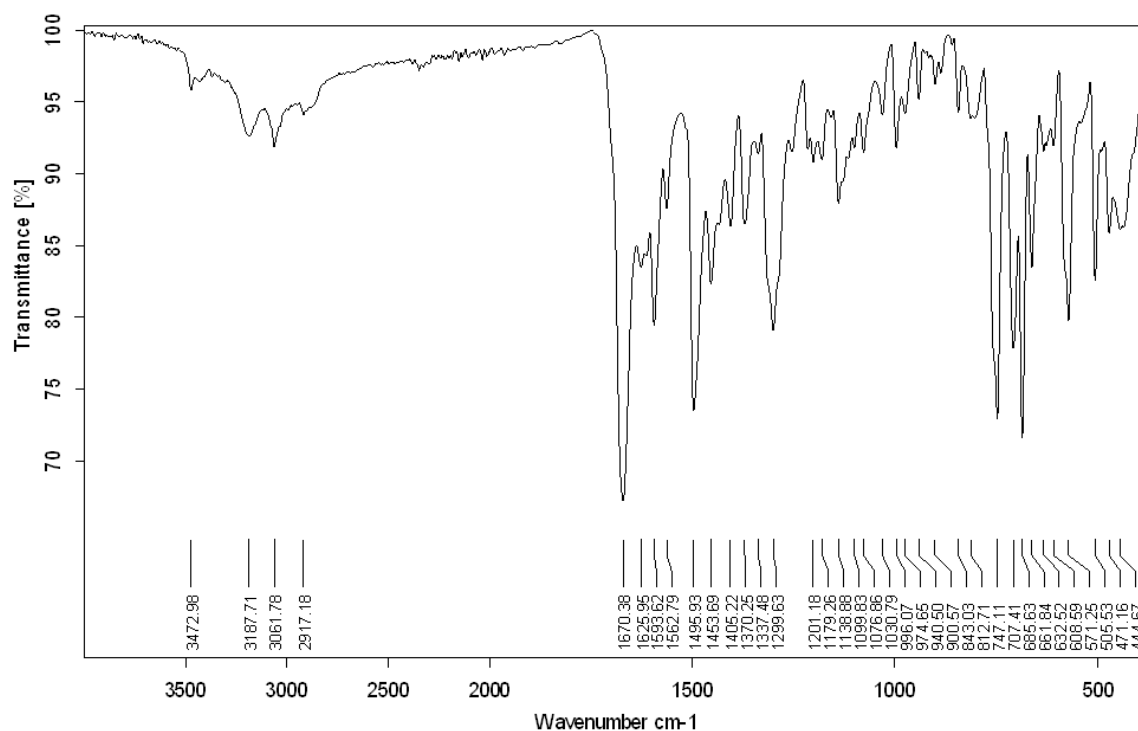


Figure 20 : Spectre IR du produit 4a.

## 5. Analyse par spectroscopie UV-Visible des produits 4a-x

Les spectres d'absorptions ont été réalisés juste après dissolution dans le diméthylsulfoxyde à  $1.7 \times 10^{-4}$  M ou  $1.7 \times 10^{-5}$  M. En faisant un balayage sur un intervalle de 200 à 800nm, nous avons obtenus les figures 21 (voir annexe aussi), qui donnent une, deux ou trois bandes d'absorption ( $\lambda_{\text{abs}}$ ) selon le type de fonctions qui absorbe en UV/visible, résumés dans le tableau 7.

Tableau7 : Résultats spectroscopiques UV/vis. Des produits synthétisés (4a-x).

Produit	Longueur d'onde $\lambda$ (nm)	$\varepsilon$ :M <sup>-1</sup> cm <sup>-1</sup> (coefficient d'extinction molaire)
<b>4a</b>	266(n- $\pi^*$ ), 325( $\pi$ - $\pi^*$ )	9164,6700
<b>4b</b>	264(n- $\pi^*$ )	24058
<b>4c</b>	266(n- $\pi^*$ ), 323( $\pi$ - $\pi^*$ )	10911, 11623
<b>4d</b>	276(n- $\pi^*$ ), 459( $\pi$ - $\pi^*$ )	21529, 21941
<b>4e</b>	265(n- $\pi^*$ ), 365( $\pi$ - $\pi^*$ )	10176, 15652
<b>4f</b>	270 (n- $\pi^*$ ), 390, 488 ( $\pi$ - $\pi^*$ )	7705,2294,22176
<b>4g</b>	264(n- $\pi^*$ ), 504( $\pi$ - $\pi^*$ )	23000, 82352
<b>4h</b>	265(n- $\pi^*$ )	22941
<b>4i</b>	265(n- $\pi^*$ ), 331( $\pi$ - $\pi^*$ )	8588, 5925
<b>4j</b>	265(n- $\pi^*$ )	11882
<b>4k</b>	265(n- $\pi^*$ ), 363( $\pi$ - $\pi^*$ )	7541, 17647
<b>4m</b>	267(n- $\pi^*$ )	4335
<b>4n</b>	264(n- $\pi^*$ )	24117
<b>4o</b>	261(n- $\pi^*$ )	6817
<b>4p</b>	261(n- $\pi^*$ ), 468( $\pi$ - $\pi^*$ )	20647, 42058
<b>4r</b>	263(n- $\pi^*$ )	1070
<b>4s</b>	266(n- $\pi^*$ ), 374, 486( $\pi$ - $\pi^*$ )	14729, 19182, 14370
<b>4t</b>	267(n- $\pi^*$ ), 322( $\pi$ - $\pi^*$ )	16882, 12758
<b>4u</b>	267(n- $\pi^*$ )	4335
<b>4v</b>	272(n- $\pi^*$ )	176470
<b>4w</b>	265(n- $\pi^*$ ), 364( $\pi$ - $\pi^*$ )	7705, 4352
<b>4x</b>	265(n- $\pi^*$ ), 364( $\pi$ - $\pi^*$ )	182352, 22918

A titre exemplaire, nous représentons les spectres UV/vis. des produits **4a** et **4b** par la figure 21.

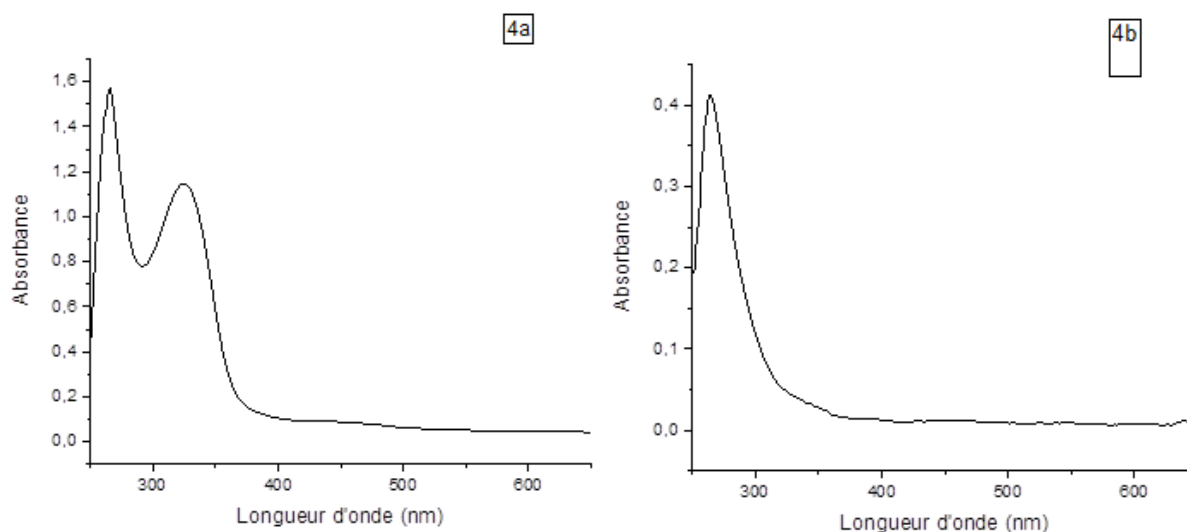


Figure 21 : Spectres UV/vis. des produits 4a et 4b dans du DMSO.

## 6. Analyse par spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du 4g

La structure des produits synthétisés a été confirmée par RMN du proton, qui est en accord avec la structure proposée. En effet, le dérivé **4g** est caractérisé par la disparition du proton de la fonction aldéhyde à 9.9 ppm et l'apparition de nouveaux protons caractéristiques des noyaux dihydropyridinone et pyrazole. Dans la zone des champs faibles, un singulet du groupement OH phénolique apparaît à 10.80 ppm suivi des hydrogènes de la fonction amine à 9.34 et 7.68 ppm. Les protons aromatiques apparaissent entre 6.94 et 8.64 ppm, sous forme de trois doublets d'intégration deux protons et de deux autres triplets d'intégration égale à un et deux protons.

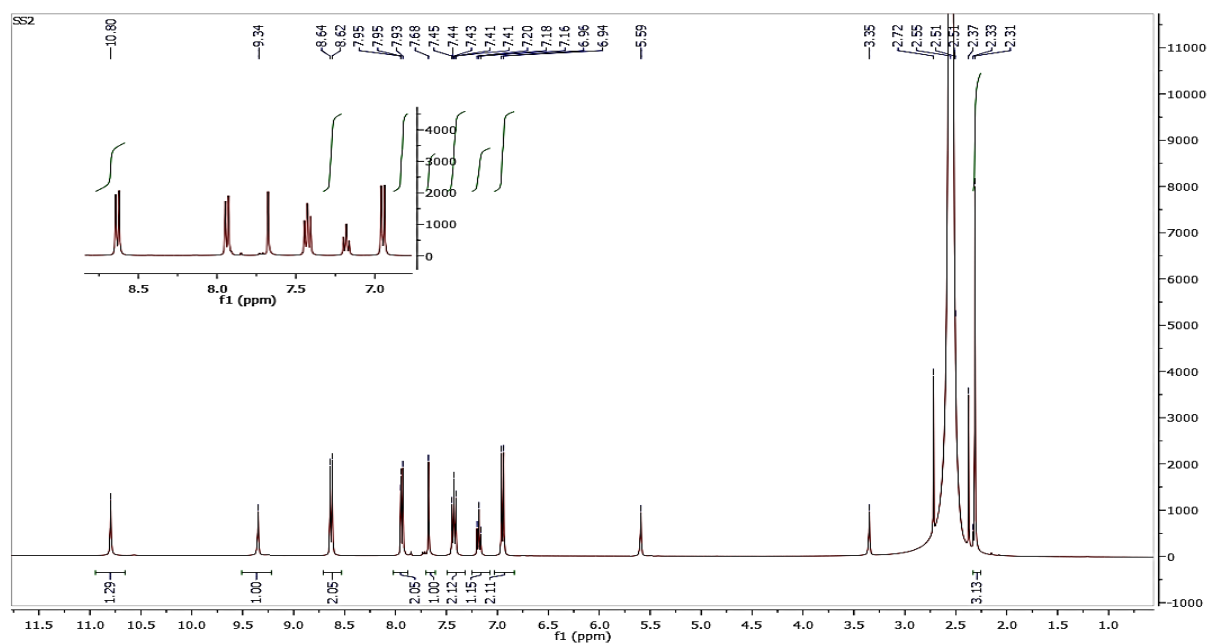


Figure 22 : Spectre RMN du produit 4g

## 7. Analyse par spectrométrie de masse électrospray MS-ESI du produit 4a

Le spectre de masse du produit **4a** a été réalisé en mode MS-ESI<sup>+</sup>. Une forme cationique : [M+H]<sup>+</sup> qui est en parfait accord avec la formule brute calculée (304 g/mol).

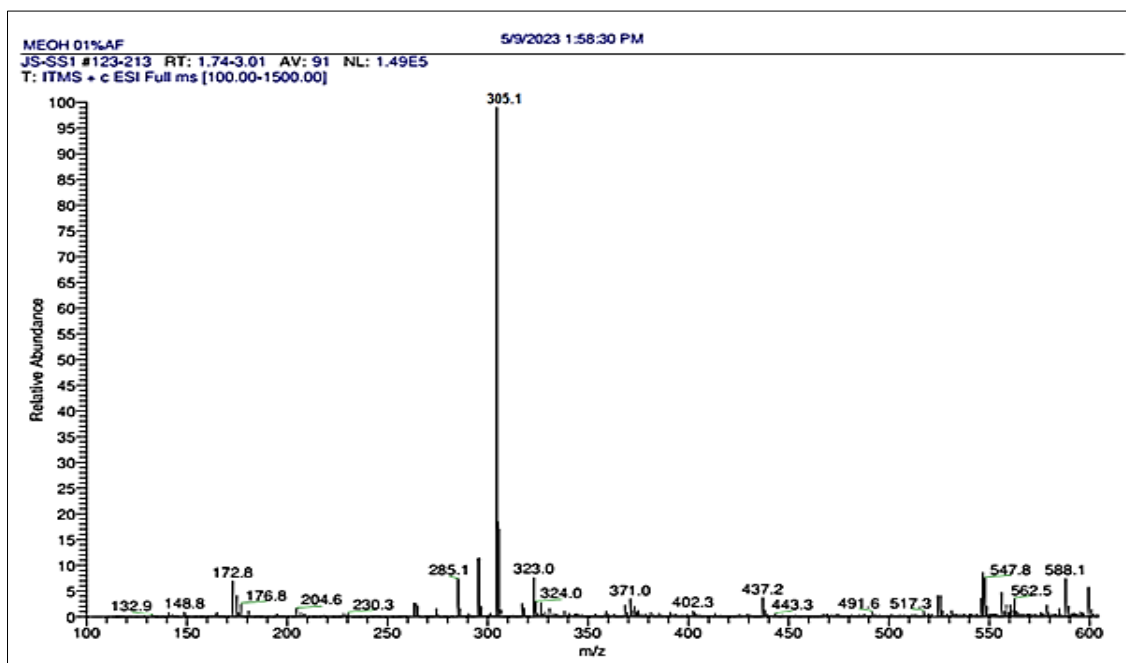


Figure 23 : Spectre de masse MS-ESI du produit 4a

## II. Evaluation de l'activité anti-oxydante des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones/thiones

L'évaluation du pouvoir antioxydant a été réalisée en utilisant la méthode de réduction de 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH), qui est un radical libre et stable. Il possède un électron non apparié sur un atome du pont d'azote, de couleur violée absorbe dans l'UV-visible à la longueur d'onde de 517 nm. Lorsqu'il est piégé par des substances antioxydants, la forme réduite confère à la solution une coloration jaune pâle. Le virage vers cette coloration et l'intensité de la décoloration de la couleur de la forme libre en solution dépend de la nature, la concentration et la puissance des molécules antiradicalaires.

La structure ainsi que la réaction impliquant le DPPH° se résume dans le schéma 22.

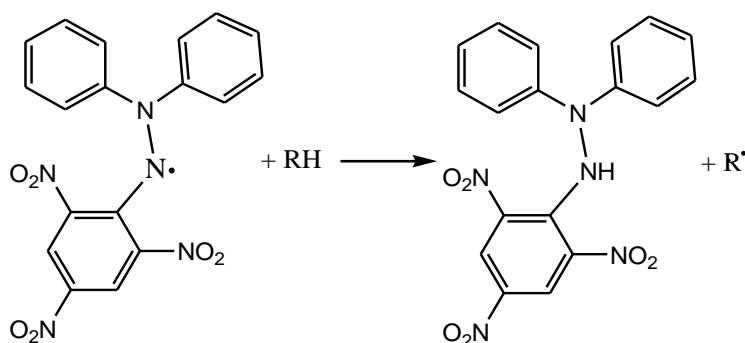


Schéma 22 : Structure du DPPH° et sa réduction par l'antioxydant RH [72]

### 1. Préparation des solutions

La solution de DPPH a été préparée en dissolvant de DPPH dans l'éthanol pour donner une concentration de  $4 \cdot 10^{-3}$  mg/100ml. L'hydroxytoluène butylé (BHT) a été utilisé comme standard pour cette activité. Les produits synthétisés et BHT ont été dissous dans du DMSO pour obtenir une solution de 30 mg.mL<sup>-1</sup>. La concentration des produits testés (**4a**, **b**, **e**, **g-j**, **l** et **BHT**) a été diluée de manière appropriée pour obtenir des concentrations finales de 20, 10 et 5 mg.mL<sup>-1</sup> et ininterrompue pour le standard **BHT** pour donner 1, 5. 10<sup>-1</sup>, 1. 10<sup>-1</sup>, 5. 10<sup>-2</sup>, 2,5. 10<sup>-3</sup>, 1. 10<sup>-3</sup> mg.mL<sup>-1</sup>. A cet effet, 2 ml de solution de DPPH ont été ajoutés à 40µl de chaque concentration de composé testé. Le témoin négatif a été chargé avec 40µl de DMSO et 2 mL de solution de DPPH. Les mélanges sont secoués énergétiquement et ont été incubés à température ambiante pendant une heure dans un endroit sombre et l'absorbance de ces composés à différentes concentrations a été enregistrée à 517 nm. Chaque mesure est analysée deux fois.

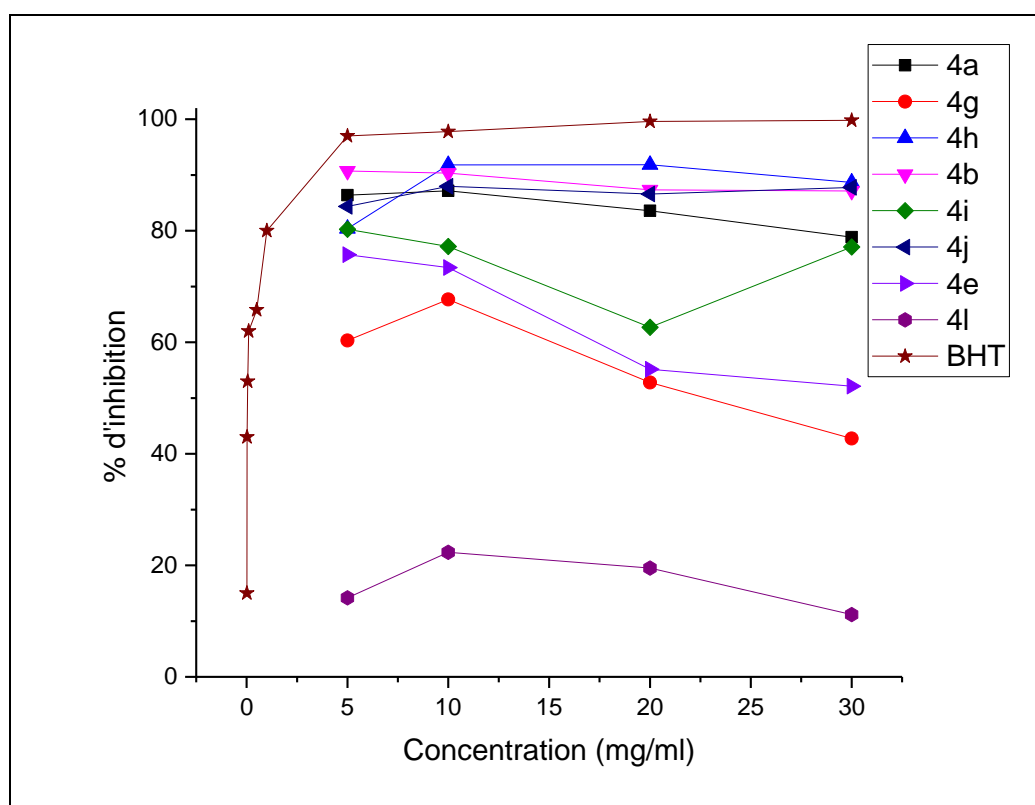
## 2. Pourcentage d'inhibition

La capacité à éliminer le radical DPPH (ou le % d'inhibition) a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Ac - As) / Ac] \times 100$$

Où Ac est l'absorbance du contrôle (absorbance de la solution de DPPH dans l'éthanol sans échantillon) et As est l'absorbance de l'échantillon testé après 60 minutes.

Le résultat de l'activité antioxydante des pyrazo-DHPMs (**4a, b, e, g-j, l**) est résumée dans la figure 24.



**Figure 24 : Pourcentage d'inhibition à 517 nm en fonction des concentrations de 4a, b, e, g-j, l.**

La Figure 24 indique que, les produits **4a, b, e, g-j, l** montrent une activité antioxydante élevée jusqu'à 92% d'inhibition. Cependant, les produits **4a, b, j, h et i** présentent l'activité de piégeage la plus élevée de 77 à 90 % à la concentration de 30 mg/ml, tandis que les produits **4e et 4g**, synthétisés avec les aldehydes 4-méthoxy et 4-hydroxybenzaldéhyde

respectivement, ont un pourcentage d'inhibition de 55 et leur activité augmente à la concentration de 5 mg/ml (75%). Le produit du 4-méthoxy a la plus faible inhibition (11%).

D'après ces résultats, c'est important de noter que, ces produits ont la particularité d'avoir une activité antioxydante plus élevée à des concentrations plus faibles [75].

En résumé, l'ordre décroissant de l'activité antioxydante en fonction des aldehydes est : **4h** (2,4-Cl<sub>2</sub>) > **4b** (4-Cl) > **4a** (H) > **4j** (2-NO<sub>2</sub>) > **4i** (2-Cl) > **4e** (4-OCH<sub>3</sub>) > **4g** (4-OH) > **4l** (Furaldehyde).



## **1. Appareillage**

*Au cours de ce travail l'appareillage suivant a été utilisé :*

### **Point de fusion**

Les point de fusion ont été mesuré à l'aide d'un appareil de type SPM3 équipé d'un microscope au laboratoire pédagogique de chimie pharmaceutique du département de chimie UMMTO.

### **Chromatographie sur couche mince**

La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) a été effectuée avec des plaques en aluminium recouvertes de gel de silice de type 60 F<sub>254</sub> (épaisseur : 0.2 mm), Les plaques ont été révélées par une lampe UV à 254 nm.

### **Spectroscopie Infra-Rouge**

Les résultats obtenus en IR ont été réalisés sur un Spectrophotomètre à transformée de Fourier IRTF Bruker alpha, au Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimiques de Bou-Ismaïl.

Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Spectroscopie Ultra-Violet/visible**

Les mesures en spectrophotométrie UV-visible sont réalisées à température ambiante du laboratoire. Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil BrandScientistThermoScientificEVOLUTION220. Les produits ont été dissouts dans le DMSO.

### **Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire RMN**

Le spectre RMN du proton a été réalisé à l'aide d'un spectromètre BrukerAscend 400 MHz. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en partie par million (ppm) par rapport au signal de référence interne tétra méthyl silane (TMS). Le spectre est enregistré dans le DMSO deutéré.

## Spectrométrie de masse MS-ESI

Le spectre de masse a été obtenu par l'analyse en MS-ESI<sup>+</sup> au département de Chimie à l'université d'Aveiro. L'échantillon \*a été introduit par électrospray et infusion directe (solubilisé dans un mélange dichlorométhane/méthanol/eau).

## 2. Matériels

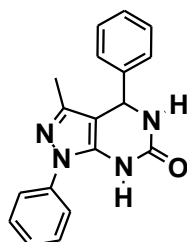
- Les solvants utilisés pour l'analyse en CCM et en spectroscopie UV-visible, dichlorométhane et DMSO sont apportés de Merck Eurolab et de RIEDEL-DE-HAEN de degrés de pureté 99%-99.6% et 99.8% respectivement.

- les solvants utilisés dans les réactions et les recristallisations : éthanol et acétonitrile sont apportés de Prolabo et de BiochemChemopharma de degrés de pureté de 96% et 99.5% respectivement.

## 3. Procédure générale de la synthèse des 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -ones/thiones 4a-x

Dans un ballon de 250 ml, nous introduisons un mélange de 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H) -one **1**, un dérivé de benzaldéhyde **2** (1 équivalent, 10 mmol), et d'urée/thiourée **3** (1,5 équivalents, 15 mmol), à reflux d'acétonitrile (10 ml) et 6 gouttes d'HCl concentré. La réaction a été maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 1 heure et 30 min. Après refroidissement dans un bain de glace, un solide a été formé. Ce dernier a été récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un minimum d'éthanol pour donner un produit analytiquement pur.

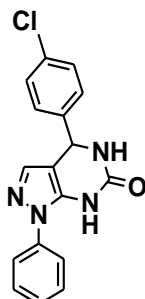
### 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H)-one **4a**



Solide rouge, Pf 106 °C ; IR (cm<sup>-1</sup>) 3472, 3187, 1670, 1099 et 1593, UV abs 266 et 325 nm;

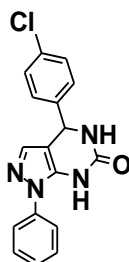
MS(ESI+) *m/z* (%) 305 (100) [M+H]<sup>+</sup>.

**4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4b**



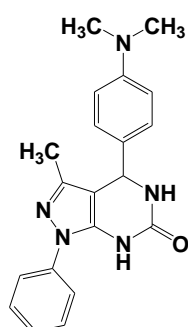
Solide blanc rosé, Pf 199°C, IR (cm<sup>-1</sup>) 3491,3361,1602,1139,1628, UV abs264nm.

**4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4c**

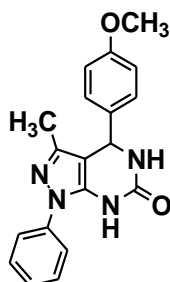


Solide violet, Pf 173 °C ; IR (cm<sup>-1</sup>) 3500,3400,1594,1110, 1624, UV abs 266,323nm.

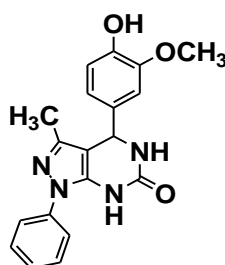
**4-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyle-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4d**



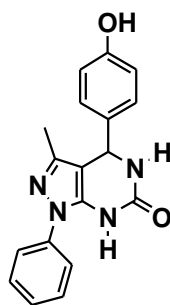
Solide rouge,Pf199,IR (cm<sup>-1</sup>)3100,1676,1020,1579, UV abs 276,459 nm.

**4,5-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4e**

Solide orange, Pf 127°C; IR (cm<sup>-1</sup>) 3100, 1676, 1020, 1579, UV abs 265, 365 nm.

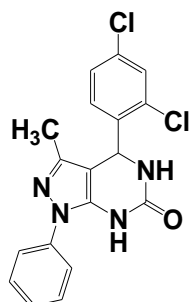
**4,5-dihydro-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4f**

Solide rouge, Pf 164°C; IR (cm<sup>-1</sup>) 3000, 1553, 1143, 1653, UV abs 270, 390, 488 nm.

**4-(4-hydroxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4g**

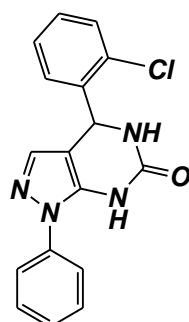
Solide rouge, Pf 323 °C; IR (cm<sup>-1</sup>) 3000, 1609, 1171 et 1651, UV abs 264, 504nm, RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>, 400 MHz) (ppm) 10.80 (s, 1H, OH), 9.34 (s, 1H, NH), 7.68 (s, 1H, NH), 8.62 (d, 2H, Ar), 7.94 (d, 2H, Ar), 7.43 (t, 2H, Ar), 7.16 (t, 1H, Ar), 6.94 (d, 2H, Ar), 5.59 (s, 1H, CH), 2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**4-(2,4-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4h**



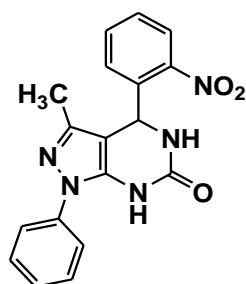
Solide orange, Pf 174 C°, IR (cm<sup>-1</sup>)3314,3100,1627,1096,1600,, UV abs 265nm.

**4-(2-chlorophenyl)-4,5-dihydro-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4i**



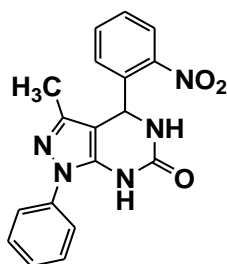
Solide orange clair, Pf 143 °C ; IR (cm<sup>-1</sup>) ; 3490,3400,1573, 1090, 1650 UV abs 265, 331nm.

**4,5-dihydro-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4j**



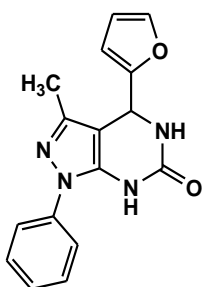
Solide orange Clair, Pf 150 C°,IR (cm<sup>-1</sup>) 3100,1596,1151,1690, UV abs 265 nm.

**4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4k**



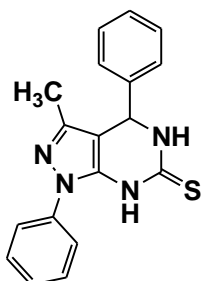
Solide grenat, Pf 152°C ; IR (cm<sup>-1</sup>) ; 3067, 1610, 1096 ; 1678 UV abs 265, 363 nm.

**4-(furan-2-yl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-one 4l**



Solide noir, Pf 139°C, IR (cm<sup>-1</sup>) 3100, 1616, 1086, 1681.

**4,5-dihydro-3-methyl-1,4-diphenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4m**



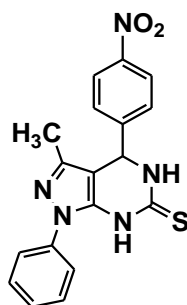
Solide blanc, Pf 236°C, IR (cm<sup>-1</sup>) 3370, 3213, 1700, 1088, 1205, UV abs 267 nm.

**4-(4-chlorophenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4n**



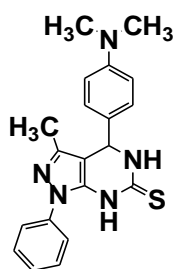
Solide blanc, Pf229 C°, IR (cm<sup>-1</sup>)3000,1594,1072,1115,UV 264 nm.

**4,5-dihydro-3-methyl-4-(4-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4o**



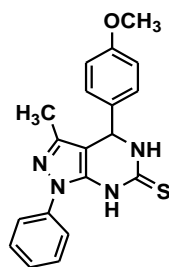
Solide violet, Pf243C°, IR (cm<sup>-1</sup>)3000,1679,1074,1111,UV abs 261 nm.

**4-(4-(dimethylamino)phenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4d]pyrimidine-6(7H)-thione 4p**



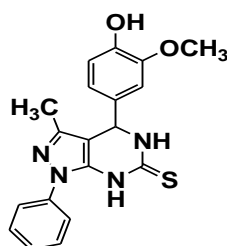
solide rouge, Pf 229°C; IR (cm<sup>-1</sup>) 3000, 1665, 1118,1186, UV abs 261,468 nm.

**4,5-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione.4q**



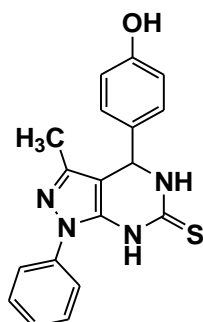
solide rouge, Pf220 C°, IR (cm<sup>-1</sup>) 3383,3158,1703,1026,1177.

**4,5-dihydro-4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-thione 4r**



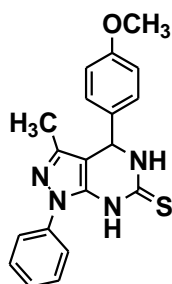
Solide blanc, Pf 219°C ; IR (cm<sup>-1</sup>) ; 3304,3165, 1701,1031,1204 UV abs263 nm .

**4,5-dihydro-4-(4-hydroxyphenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4s**



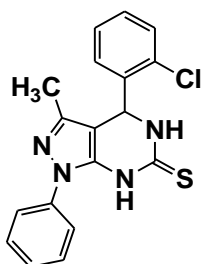
Solide orange, Pf174C°,IR (cm<sup>-1</sup>) 3160,3000,1651,1146,1171, UV abs 266,374 et 486 nm.

**4,5-dihydro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-thione 4t**



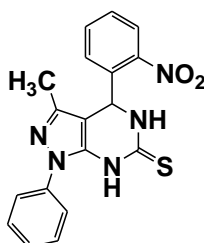
Solide orange, Pf 145°C ; IR (cm<sup>-1</sup>) ; 3100,1682,1097, 1138 UV abs 267,322 nm.

**4-(2-chlorophenyl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4u**



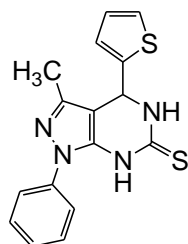
Solide blanc, Pf 240 C°, IR (cm<sup>-1</sup>) 3370,3267,1690,1028,1209, UV abs 267 nm.

**4,5-dihydro-3-methyl-4-(2-nitrophenyl)-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4v**



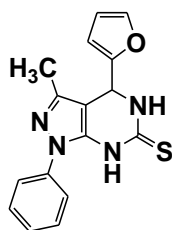
solide orange, Pf 144 °C ; IR (cm<sup>-1</sup>) :3100,1682,1110 ,UV abs 272 nm.

**4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-4-(thiophen-2-yl)-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4w**



Solide grenat, Pf144C°, IR (cm<sup>-1</sup>) 3067, 1677, 1020, 1132, UV abs 265, 364 nm.

**4-(furan-2-yl)-4,5-dihydro-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidine-6(7H)-thione 4x**



solide noir, Pf244C°, IR (cm<sup>-1</sup>) 3000, 1546, 1617, 1088, 1364, UV abs 265, 364 nm.



## **Conclusion générale**

## **Conclusion générale**

Au cours de ce travail, l'étude bibliographique nous a orienté vers la réaction de Biginelli et les pyrazoles, qui nous ont permis de synthétiser les hybrides 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidin-6(7H)-ones/thiones.

Les meilleures conditions opératoires ont été trouvées avec un équivalent d'un dérivé du benzaldéhyde, 1 équivalent de 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H)-one et 1.5 équivalents d'urée ou thio-urée à reflux de l'acétonitrile en présence d'une quantité catalytique de l'acide chlorhydrique, pendant une heure et trente minutes. 24 produits, dont 18 non décrit dans la littérature, ont été obtenus avec des rendements très satisfaisants dans les conditions utilisées. A noter également que l'urée était plus réactive que la thio-urée.

Nous avons confirmé la structure des produits obtenus par les différentes techniques d'analyses (Pf, CCM, UV, IR, RMN et masse).

L'activité anti-oxydant *in vitro* de quelques dérivés a été étudiée par la méthode du DPPH. Les produits testés ont montré une très bonne activité antioxydante jusqu'à 92% d'inhibition et qui ont la particularité d'être plus réactif à des concentrations plus faibles. Il s'est avéré aussi que la présence du chlore améliore l'activité anti-radicalaire.

**Référence :**

- [1] Funicello, M., Cerminara, I., Chiummiento, L., Lupattelli, P., Felluga, F., & Berti, F. (2021). *Journal of Chemical Education*, 98(5), 1756-1761.
- [2] Maiti, G., Kundu, P., & Guin, C. (2003). *Tetrahedron Letters*, 44(13), 2757-2758.
- [3] Habila T, 2019, Synthèse et évaluation pharmacologique du 3,4-dihydropyrimidin-2(1H) - ones portant des fonctions urée, thiourée et sulfonylurée. Thèse doctorat : Chimie organique : Universitemohemedseddikbenyahia -jjjel
- [4]. Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360.
- [5] Jadhav, Vivekanand B. ; et al, Bioactivedihydropyrimidines: An overview. *Chem. Sin ;* 2012, 3:1212
- [6]. Mohamed, B. E. D. E. R. I. N. A. Synthèse des dérivés des dihydropyrimidinones DHPMS (Doctoral dissertation). 2015.
- [7]. RAHMANI, S. E. (2020). Synthèse et activité de quelques composés hétérocycliques par les réactions de Biginelli, Hantzsch et Schiff (Doctoral dissertation, Université de mohamedkheiderbiskra).
- [8]. Folkers, K. Johnson, T. B. *Journal of the American Chemical Society* 1933, 55, 3784-3791. Hassani, Z. Islami, M. R. Kalantari, M. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*; 2006, 16, 4479-4482
- [9]. M. R. Mohammadzadeh, N. Firoozi. *E-Journal of Chemistry*. 2011, 8, 266
- [10]. Khiair C, 2018, Etude de réactions multicomposants sur de nouveaux catalyseurs via la réaction de Biginelli et par voie radicalaire. Thèse : doctorat : Chimie des Matériaux et de l'Environnement. Université Mouloud Mammeri tizi ouzou
- [11]. Mouna Amimour, thèse doctorat, Université Mentouri de Constantine, 2009.
- [12]. H. Salehi and Q.-X. Guo, *Synth. Commun.*, 2004, 34, 171.
- [13]. Adole, V. A. (2020). *World journal of pharmaceutical research*, 9(6), 1067-1091.
- [14]. Fan, W., Queneau, Y. and Popowycz, F., 2018. *Green chemistry*, 20(2): 485-492.
- [15]. Qiu, Y. ; Sun, H. ; Ma, Z. ; Xia, W, 2014, *Journal of Molecular Catalysis A : Chemical*, 392, 76-82.
- [16]. (a) T. Welton. *Chem. Rev.* 1999, 99, 2071. (b) V.I. Pârvulescu, C. Hardacre. *Chem. Rev.* 2007, 107, 261

- [17]. J. Peng, Y. Deng. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 5917
- [18]. P.M. Price, J.H. Clarck, D.J. Macquarie. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* 2000, 101-110.
- [19]. Marta Pineiro et al. *Current Microwave Chemistry* 2014, 1, 119-134.
- [20]. Chuanpin, Zou et al. *Chemistry Select* 2017, 2, 8253–8255.
- [21]. E. W. Hurst, R. Hull, *J. Med. Pharm. Chem.*, 1961, 3, 215.
- [22]. F. Wang, T. O'Brian, T. Dowling, G. Bicker, J. Wyvratt, *J. Chromatogr.*, 2002, 958, 69.
- [23]. T. U. Meyer, T. M. Kappoor, S. J. H , S. L. Schreiber, T. Mitchison, *J. Science*, 1999, 286, 971.
- [24]. S. N. Mokale, S. S. Shinde, R. D. Elgire, J. N. Sangshetti, D. B. Shinde, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 4424.
- [25]. L. Heys, C. G. Moore, P. J. Murphy, *Chem. Soc. Rev.*, 2000, 29, 57.
- [26]. H. A. Stefani, C. B. Oliveira, R. B. Almeida, C. M. P. Pereira, R. C. Braga, R. Cella, V. C. Borges, L. Savegnago, C. W. Nogueira, *Eur. J. Med. Chem.*, 2006, 41, 513
- [27]. M. Tarun Kapoor, U. Thomas Mayer, L. Margaret Coughlin, et J. Timothy Mitchison, *Cell Biol.*, 2000, 150 (5), 975.
- [28]. D. S. Hamilton, Z. Ding, B. Gamen, D.J. Creighton, *Org. Lett.*, 2002, 4, 1209.
- [29]. E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeaua, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 6474.
- [30]. E. Klein, S. DeBonis, B. Thiede, D. A. Skoufias, F. Kozielskib, L. Lebeaua, *Bioorg. Med. Chem.*, 2007, 15, 6474.
- [31]. J. M. Blacquiere, O. Sicora, C. M. Vogels, A. Decken, R. J. Ouellette, S. A. Westcott, *J. Can., Chem.*, 2005, 83, 2052.
- [32]. G. Uray, P. Verdino, F. Belaj, C.O. Kappe, W. M. F. Fabian, *J. Org. Chem.*, 2001, 66, 6685
- [33]. C. O. Kappe, O.V. Shishkin, G. Uray, P. Verdino, *Tetrahedron*, 2000, 56, 1859.
- [34]. F. Wang, R.M. Wenslow, T.M. Dowling, K.T. Mueller, I. Santons, J. Wyvratt, *Anal. Chem.*, 2003, 75, 5877.
- [35]. Snider, B. B.; Shi, Z. *J. Org. Chem.* 1993, 58, 3828
- [36]. Ghahreman Zadeh, R., Rashid, Z., Zarnani, A. H., and Naeimi, H. *Appl. Catal. A Gen.* 2013, 467, 270–278.
- [37]. Kefayati, H., Narchin, F., and Rad-Moghadam, K. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53(34), 4573–4575.
- [38]. K. Folkers, H.J. Harwood, B.T. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, 1933, 55, 2886.

- [39]. S. Singh, A. Chober, M. Gebinoga, G.A. Gro, *Tetrahedron Letters*, 2009, 50 1838.
- [40]. G. Zigeuner, H. Hamberger, H. Blaschke, H. Sterk, *Monatsh. Chem.*, 1966, 97, 1408.
- [41] (a) H.R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, *Ultrasonics sonochemistry*, 2010, 17, 579.  
(b) H.R. Memarian, A. Farhadi, H. Sabzyan, M. Soleymani, *J. Photochemistry and photobiology A: chem.*, 2010, 209, 95.
- [42]. Eicher T, Hauptmann, S, (2003), Edition II nd , 'The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications' Wiley-VCH, ISBN 3527307206.
- [43]. Singh, S. K.; Srinivasa Reddy, M.; Shrivastava, S.; Kavitha, D.; Vasudev, R.; Babu, J. M.; Sivalakshmidhevi, A.; Rao, Y. K. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 7679.
- [44]. Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Webster, R. A.; Reamer, R. A.; Tillyer, R. D.; Grabowski, E. J. J. *Synlett* 2006, 3267.
- [45]. Mallouk, S.; Bougrin, K.; Doua, H.; Benhida, R.; Soufiaoui, M. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 4143.
- [46]. Alex, K.; Tillack, A.; Schwarz, N.; Beller, M. *Org. Lett.* 2008, 10, 2377.
- [47]. Nakamichi, N.; Kawashita, Y.; Hayashi, M. *Org. Lett.* 2002, 4, 3955.
- [48]. Prakash, O.; Kumar, A.; Kinger, M.; Singh, S. P. *Indian J. Chem.* 2006, 45B, 456.
- [49]. Bishop, B. C.; Brands, K. M. J.; Gibb, A. D.; Kennedy, D. J. *Synthesis* 2004, 2004, 43
- [50]. Pellegrino, G.; Leonetti, F.; Carotti, A.; Nicolotti, O.; Pisani, L.; Stefanachi, A.; Catto, M. *Tetrahedron Lett.* 2010, 51, 1702.
- [51] Clovis, J. S.; Fliege, W.; Huisgen, R. *Chem. Ber.* 1983, 116, 3062.
- [52] Oh, L. M. *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 7943.
- [53] Bonini, B. F.; Franchini, M. C.; Gentili, D.; Locatelli, E.; Ricci, A. *Synlett* 2009, 2328.
- [54] Donohue, A. C.; Pallich, S.; McCarthy, T. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2001, 2817.
- [55] *Impact internat en pharmacologie*, N°=7, (1998).
- [56]. Du, K.; Mei, Y. J.; Cao, X. T.; Zhang, P. F.; Zheng, H., *Int. J. Chem. Eng. Appl.* 2013, 4, 238.
- [57]. Harigae, R.; Moriyama, K.; Togo, H., *J. Org. Chem.* 2014, 79, 2049.
- [58]. Ashok, D.; Devulapally, M.G.; Gundu, S.; Aamate, V. K.; Chintalapally, S., *J. Heterocyclic Chem.* 2016, 52(8), 609
- [59]. A. Bekhit, A.; Aziem, T. A. *Bioorg. Med. Chem.* 2004, 12, 1935
- [60] Rykowski, A.; Branowska, D. *Heterocycles*. 1996, 10, 2095.
- [61] Girisha, K.S.; Kalluraya, B.; Narayana, V.; Padmashree, V. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 4640

## Références bibliographiques

- [62]. Nayak, N.; Ramprasad, J.; Dalimba, U. J. *Heterocycl. Chem.* 2017, 54, 171.
- [63] Hernández-Vázquez, E.; Salgado-Barrera, S.; Ramírez-Espinosa, J.J.; Estrada-Soto, S.; Hernández-Luis, F. *Bioorg. Med. Chem.* 2016, 24, 2298
- [64] Manfredini, S.; Bazzanini, R.; Baraldi, P.G.; Guarneri, M.; Simoni, D.; Marongiu, M.E.; Pani, A.; La Colla, P.; Tramontano, E. *J. Med. Chem.* 1992, 35, 917.
- [65] Huang, Y.R.; Katzenellenbogen, J.A., *Chem. Lett.* 2000, 2, 2833.
- [66] Ponnala, S.; Prasad, S.D., *Synth. Commun.* 2006, 36, 2189.
- [67] Rosa, F.A.; Machado, P.; Vargas, P.S.; Bonacorso, H.G.; Zanatta, N.; Martins, M.A. *Synlett.* 2008, 1673.
- [68] He, S.; Chen, L.; Niu, Y.-N.; Wu, L.-Y.; Liang, Y.-M., *Tetrahedron Lett.* 2009, 50, 2443
- [69] P. Burger, *Medical and veterinary chemicals*, Vol.1, Pergamon, (1983).
- [70] H.P. Kanfmann, *Médicaments de synthèse*, Trad : Winternitz, Office international de librairie, Bruxelles, (1988).
- [71] El-Sayed Afsah, Fathy A. Amer, and Momdough Soafan, *Z. Naturforsch.* 35b, 1313-1316 (1980).
- [72] S.P.N. Sudhan, R. Nasir Ahmed, H. Kiyani, S. Sheik Mansoor, *Journal of Saudi Chemical Society*, 22, 269–278, (2016).
- [73] Saher, L., Makhloufi-Chebli, M., Dermeche, L., Boutemeur-Khedis, B., Rabia, C., Silva, A. M. S., Hamdi, M. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1492
- [74] Hossain, M.M., Aziz, M.F., Ahmed, R., Hossain, M., Mahmud, A., Ahmed, T., Mazumder, M.E.H. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 2010, 2(2), 60.
- [75] Saher, L., Makhloufi-Chebli, M., Dermeche, L., Dermeche, S., Boutemeur-Khedis, B., Rabia, C., Hamdi, M., Silva, A. M. S. *Tetrahedron.* 2018, 74, 872

**Résumé :** L'étude bibliographique nous a orienté vers les dihydropyrimidinones et les pyrazoles, ce qui nous a permis de synthétiser les hybrides 3-méthyl-1,4-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H) -ones/thiones.

Les meilleures conditions opératoires ont été trouvées avec un équivalent d'un dérivé du benzaldéhyde, 1 équivalent de 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H) -one et 1.5 équivalents d'urée ou thio-urée à reflux de l'acétonitrile et en présence d'une quantité catalytique de l'acide chlorhydrique, pendant une heure et trente minutes. A cet effet, 24 produits ont été synthétisés et leurs structures ont été confirmées par les différentes techniques d'analyses, à savoir : Pf, CCM, UV, IR, RMN et HRMS.

La méthode de DPPH a été utilisée pour étudier l'activité antioxydante *in vitro* de quelques dérivés. Les produits testés présentent une excellente activité antioxydante jusqu'à 92 % d'inhibition et se caractérisent par une réactivité plus importante à des concentrations plus faibles.

**Mots clés :** Pyrazole, dihydropyrimidinone, réaction de Biginelli, réaction multicomposante, activité antioxydante.

**Abstract:** The bibliographic study directed us towards the dihydropyrimidinones and pyrazoles, which allowed us to synthesize the hybrids 3-methyl-1,4-diphenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazolo[3,4-d] pyrimidin-6(7H)-ones/thiones.

The optimal conditions were found with one equivalent of a benzaldehyde derivative, 1 equivalent of 3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one and 1.5 equivalents of urea or thiourea under acetonitrile reflux and in the presence of a catalytic amount of hydrochloric acid, for one hour and thirty minutes. For this purpose, 24 products were synthesized and their structures were confirmed by various analytical techniques, namely: Pf, TLC, UV, IR, NMR and HRMS.

The DPPH method was used to study the *in vitro* antioxidant activity of some derivatives. The tested compounds exhibited excellent antioxidant activity up to 92% of inhibition, and were characterized by higher reactivity at lower concentrations.

**Keywords:** Pyrazole, dihydropyrimidinone, Biginelli reaction, multicomponent reaction, antioxidant activity.