

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI – CONSTANTINE

FACULTÉ DES SCIENCES EXACTES

DÉPARTEMENT DE CHIMIE

*N° d'ordre : 94/D3C/2018*

*Série : 16/CH/2018*

THÈSE

PRÉSENTÉE AU DÉPARTEMENT DE CHIMIE EN VUE  
DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTORAT 3<sup>ème</sup> CYCLE

Spécialité :

*CHIMIE ORGANIQUE*

Option

*Synthèse organique*

**Nouvelles voies de Synthèse des  
1,4-dihydropyranopyrazoles, tétrahydrobenzo[b]pyranes  
et  $\beta$ -acétamidoacétones**

PAR

**ZIADI CHIBANE Adil**

Devant le Jury :

RHOUATI Saleh	<b>Président</b>	Prof. Université Frères Mentouri-Constantine -1-
DEBACHE Abdelmadjid	<b>Rapporteur</b>	Prof. Université Frères Mentouri-Constantine -1-
GOUASMIA Abdelkrim	<b>Examineur</b>	Prof. Université Larbi Tebessi-Tebessa
TEBBANI Dahmane	<b>Examineur</b>	Prof Université Frères Mentouri-Constantine -1-

Soutenue le 23 septembre 2018

## **Avant-propos**

*Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire synthèse des molécules à intérêt biologique (SYMOBIO) de l'Université Frères Mentouri-Constantine, dirigé par Monsieur le Professeur DABACHE Abdelmadjid que je tiens à remercier pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.*

*Mes plus vifs remerciements s'adressent au professeur DEBACHE Abdelmadjid qui a initié, suivi et dirigé ce travail durant ces années. Je le remercie tout particulièrement pour l'intérêt qu'il a porté à ce sujet, pour la confiance qu'il m'a accordé ainsi que pour les conseils avisés qu'il a su me prodiguer au cours de longues discussions qui ont été toujours fructueuses. Il a su me laisser prendre des initiatives et avec ses compétences, a contribué à ma formation scientifique.*

*J'adresse mes remerciements à Mr. Le Professeur Saleh RHOUATI de l'université Frères Mentouri Constantine -1- pour accepter de présider ce jury et juger ce travail, à Mr le Professeur Abdelkrim GOUASMIA de l'université Larbi Tebessi - Tebessa, Mr Le Professeur Dahmane TEBBANI de l'université Frères Mentouri-Constantine -1- pour avoir accepté de juger ce travail et pour l'intérêt qu'ils y ont porté.*

*Je remercie également l'ensemble des membres du laboratoire SYMOBIO, étudiants et enseignants et particulièrement le Dr R. BOULCINA, Mme N. KHAIRI, Mme R. TAFER et Mlle F. Boukazoulla qui ont su créer et entretenir, par leur présence, une ambiance favorable à la recherche et par la même induire une émulation certaine et fructueuse.*

*Je n'oublie pas de remercier tout le personnel administratif et les personnes des services techniques pour leur disponibilité et leur aide.*

## ***Dédicaces***

*A mes très chers parents*

*Que mes parents trouvent à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et ma gratitude éternelle pour l'amour qu'ils m'ont témoigné, le soutien indéfectible et constant et pour la confiance qu'ils m'ont accordée durant toutes ces longues années d'étude. J'espère en avoir été digne ; mille fois Merci.*

*A mes chers frères et sœurs : Aymen, Bilal, Mourad, Souad, Wissem, Amel et Chourouk et je vous remercie vivement pour le soutien que vous m'avez apporté pendant toutes mes années d'études, je vous souhaite tout le bonheur du monde et la réussite dans vos vies personnelles et professionnelles.*

*J'aimerais aussi particulier à mes amis : Djabber Hayoun, Malik, Tariq, Hichem, Lazher, Chouaib et Madjid surtout ainsi qu'à celles et à ceux qui ont fait un bout de chemin avec moi : Karim, Abdennour, Chamssou, Chaima, Sara, Rima, Imene, Louisa.*

*A tous ma famille ZIADI CHIBANE.*

*Et à tous ceux que ma réussite tient à cœur...*

## Liste des abréviations

**RMCs** : Réaction Multi Composants

**Ac<sub>2</sub>O** : anhydride acétique

**AcCl** : chlorure d'acétyle

**Ar** : aryle

**Bn** : benzyle

**Bz** : benzoyle

**CCM** : chromatographie sur couche mince

**δ** : déplacement chimique

**4-DMAP** : 4-diméthylaminopyridine

**DMF** : *N,N*-diméthylformamide

**DMSO** : diméthylsulfoxyde

**eq** : équivalent

**Et<sub>3</sub>N** : triéthylamine

**Hz** : hertz

**MO** : micro-ondes

**Ph** : phényle

***i*-Pr** : isopropyle

**Rdt** : rendement

**RMN** : résonance magnétique nucléaire

**RX** : Rayons X

**T<sub>amb</sub>** : température ambiante

**TFA** : acide trifluoroacétique

**ppm** : partie par million

**THP** : tétrahydro-2*H*-pyran

**TMS** : tétraméthylsilane

**NaCN** : Cyanure de sodium

**AcOH** : Acide acétique

**Me** : méthyle

**Et** : éthyle

**DHPs** : dihydropyridine

**DHP** : dihydropyrimidine

**Gly** : Glycine

**Ala** : Alanine

**Leu** : leucine

***t*-Bu** : tert-butyle

**hν** : lumière

**DCM** : dichlorométhane

**Boc** : tert-butoxycarbonyle

$\Delta$  : chauffage à reflux

**Pt** : platine

**Ts** : tosyle

**OMe** : méthoxy

**Chk1** : Checkpoint-1 kinase

**EtOH** : Ethanol

**Nano-CuI** : nanoparticule iodure de cuivre

**TEAA** : triéthylammonium acétate

**TMTG** : trifluoroacétate de tétraméthylguanidinium

**NaBr** : Bromure de sodium

**THCs** : tétrahydro chromenes

**Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-PPA** : acide poly phosphorique griffe sur gel de silice lié la nanoparticule Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>

**MTPBr** : Bromure méthyltriphénylphosphonium

**TEOF** : orthoformate triéthylique

**Al(acac)<sub>3</sub>** : acétylacétonate d'Aluminium

**T.f** : Température de fusion

**IR** : Infra Rouge

**DHPPs** : dihydropyranopyrazoles

**UIPAC** : union internationale de chimie pure et appliquée

**FAD** : Flavine adénine dinucléotide

**RVC** : RhinoVirus humain

**AChE** : Acétylcholinestérase

**PhB(OH)<sub>2</sub>** : acide phénylboronique

**TBAB** : bromure de tétrabutylammonium

**[ADPPY][OH]** : 4-amino-1-(2,3-dihydroxypropyl) pyridinium hydroxide

**Cat** : catalyseur

**DPP-IV** : dipeptidyl peptidase-4

**PPAR** : activé peroxisome-proliférateur

## Table des matières

Introduction générale.....	1
Rappel Sur Les Réactions Multicomposants.....	5
I Les réactions multicomposants : .....	5
Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée .....	16
I Introduction :.....	16
II Intérêts biologiques des pyranopyrazoles .....	16
II.1 Activité anticancéreuse :.....	17
II.2 Activité antimicrobienne : .....	17
II.3 Activité anti-inflammatoire, anti-convulsion et analgésique :.....	18
II.4 Activité antiplaquettaire : .....	18
II.5 Activité vasodilatateur :.....	19
II.6 Inhibiteurs de la ChK1 kinase : .....	20
II.7 Activité antioxydante :.....	20
II.8 Activité antibactérienne et antifongique :.....	21
III Méthodes de synthèse des pyranopyrazoles.....	21
III.1 Variation des réactifs .....	22
III.1.1 A partir des dérivés des aldéhydes aromatiques : .....	22
III.1.2 A partir d'acétylène dicarboxylate :.....	23
III.1.3 A partir d'acide de Meldrum.....	24
III.1.4 A partir d'isocyanide :.....	24
III.1.5 A partir d'isatine : .....	25
III.2 Par des réactions domino Knoevenagel–hétéro-Diels–Alder : .....	25
III.3 Variation des catalyseurs : .....	26
III.3.1 Utilisation des liquides ioniques : .....	27
III.3.2 Utilisation des supports solides :.....	27

III.3.3	Utilisation des bases (la méglumine) :	28
III.3.4	Utilisation des acides :	29
III.4	Nature de chauffage :	29
III.4.1	Utilisation des irradiations ultrasons :	29
III.4.2	Utilisation des irradiations micro-ondes :	30
IV	Réactivités des pyranopyrazoles :	31
V	Résultats et discussion.....	33
VI	Conclusion :	44
VII	Partie expérimentale.....	45
VII.1	Procédure générale pour la préparation de 2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile :	45
Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants.....		
		53
I	Introduction :	53
II	Intérêts biologiques des tétrahydropyranes .....	55
II.1	Activités anticancéreuses :	57
II.2	Activités anti malaria :	58
II.3	Activités préventives des cartilages :	59
II.4	Activités anti-picornavirus :	59
II.5	Activités antibactériennes.....	60
III	Réactivité des tétrahydrobenzo pyranes .....	62
IV	Méthodes de préparation des benzopyranes :	63
IV.1	Utilisation d'un catalyseur basique :	64
IV.2	Utilisation d'un catalyseur de transfert de phase :	65
IV.3	Utilisation des acides de Lewis :	65
IV.4	Utilisation des liquides ioniques :	66
IV.5	Utilisation des bases de Lewis :	67
IV.6	Utilisation d'iode moléculaire.....	68

IV.7	Utilisation des alcools aromatiques : .....	68
IV.8	Utilisation des coumarines comme réactifs : .....	69
IV.9	Utilisation des thiols (R-SH) : .....	69
IV.10	Utilisation d'acide barbiturique comme réactif : .....	70
IV.11	Utilisation des azides : .....	70
IV.12	Utilisation des 1-(2,4-dihydroxyphényl)éthanones:.....	71
IV.13	Utilisation de l'indole : .....	71
IV.14	Utilisation des irradiations micro-ondes : .....	72
V	Résultats et discussion.....	74
VI	Conclusion.....	85
VII	Partie expérimentale .....	86
VII.1	Mode opératoire général de la synthèse des tétrahydro-4 <i>H</i> -chromènes : .....	86
Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique.....		
		96
I	Introduction : .....	96
II	Intérêts biologiques des $\beta$ -acétamidocétones : .....	97
II.1	Activité antifongique : .....	97
II.2	Activité antimicrobienne : .....	98
II.3	Activité antidiabétique : .....	99
II.4	Activité anticancéreuse : .....	99
II.5	Inhibiteurs de Protéases du VIH : .....	100
III	Méthodes de préparation des $\beta$ -acétamidocétones : .....	100
III.1	Par addition de Mickael sur des cétones $\alpha$ , $\beta$ -insaturées : .....	100
III.2	Par photoisomérisation des phthalimides : .....	101
III.3	Par acylation des $\beta$ -aminocétones : .....	102
III.4	Par la réaction de Dakin-West : .....	102
III.5	Par amido-alkylation des énamines, émol silyléthers et vinyléthers : .....	103

III.6	Utilisation des catalyseurs : .....	104
III.6.1	Utilisation des hétéro-polyacides : .....	104
III.6.2	Utilisation de Zn(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> et Co(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> .....	104
III.6.3	Utilisation des tétrafluoroborates de cuivre : .....	105
III.6.4	Utilisation de la L-Proline : .....	105
III.6.5	Utilisation d'hydrogénosulfate de sodium NaHSO <sub>4</sub> .H <sub>2</sub> O : .....	105
III.6.6	Utilisation du tétrachlorure d'étain greffé sur gel de silice : .....	106
IV	Résultats et discussion.....	108
IV.1	Partie chimique : .....	108
IV.2	Partie biologique : .....	124
IV.2.1	Réaction <i>in vitro</i> : .....	124
IV.2.2	Réaction <i>in vivo</i> : .....	125
V	Conclusion.....	129
VI	Partie Expérimentale .....	130
VI.1	Procédure générale d'obtention des β-acétamido-cétones : .....	130
	Conclusion générale .....	140

## Généralités expérimentales

### Résonance magnétique nucléaire :

Les spectres de RMN ont été enregistrés à l'aide d'un appareil à transformée de Fourier BRUCKER DPX 250 (250.13 MHz pour le proton et 62.5 MHz pour le carbone 13 du département de chimie de l'université Frères Mentouri de Constantine 1.

Les déplacements chimiques sont donnés en échelle  $\delta$  et exprimés en partie par million (ppm), le TMS étant utilisé comme référence interne ( $\delta = 0$ ). Les spectres sont enregistrés dans le chloroforme deutéré  $\text{CDCl}_3$  et le diméthylsulfoxyde  $\text{DMSO-d}_6$ .

Les abréviations suivantes ont été utilisées :

$J$  = constante de couplage en Hz.

s = singulet

d = doublet

t = triplet

q = quadruplet

dd = doublet de doublet

td = triplet dédoublé

m = multiplet

### Spectrométrie Infrarouge :

Les spectres IR sont enregistrés sur un spectromètre à transformée de Fourier Shimadzu FTIR-8201 PC du département de chimie de l'université de Constantine. Les échantillons sont examinés, pour les composés solides, après pastillage dans le bromure de potassium (KBr). Les fréquences d'absorption ( $\nu$ ) sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . L'attribution des bandes les plus caractéristiques est indiquée entre parenthèses.

### Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un banc Köfler.

### Chromatographies :

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur plaques en aluminium recouvertes de gel de silice (Merck 60 F<sub>254</sub>, épaisseur : 0.2 mm) et ont été révélées à l'aide d'une lampe UV réglée à 254 nm.

# INTRODUCTION GENERALE

### **Introduction générale**

La chimie est une science de la nature expérimentale qui étudie la composition de la matière et ses transformations. La chimie est divisée en plusieurs branches.

La chimie organique est une branche de cette science et est une partie de notre culture technologique. Elle est utilisée dans divers domaines tels que la médecine, l'industrie et l'agriculture.

De même, la chimie hétérocyclique est une partie très importante de la chimie organique. Un hétérocycle est un composé organique cyclique dans lequel on va trouver au moins deux types d'atomes. Il s'agit généralement de Carbone et d'un hétéroatome tel que l'Oxygène, l'Azote, le Phosphore, le Soufre, ...etc. Un hétérocycle peut compter plusieurs hétéroatomes de même nature ou de nature différente.

Les hétérocycles sont très présents dans la nature (acides nucléiques, hormones, vitamines ou alcaloïdes...). Quant aux hétérocycles synthétiques, ils sont largement utilisés dans des domaines très variés tels les herbicides, fongicides, insecticides, colorants, conducteurs organiques sans oublier les produits pharmaceutiques.

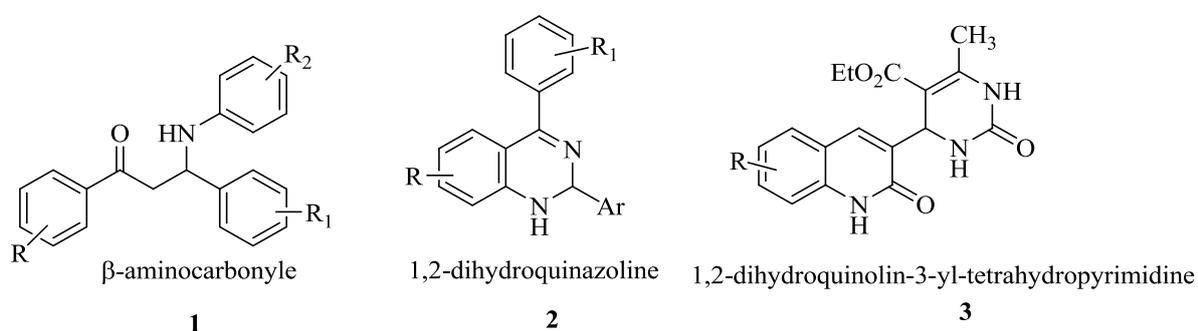
Par ailleurs, plus de la moitié de produits chimiques actuellement enregistrés contiennent un système hétérocyclique. Cela dit, l'intérêt des industriels pour la molécule hétérocyclique utile n'a pas laissé le chimiste insensible quant au développement de nouvelles voies de synthèse simples, faciles et propres.

S'inscrivant dans cette optique notre laboratoire a fait des réactions à composants multiples un challenge pour la synthèse des composés hétérocycliques, car elles sont les plus appropriées aux critères de *l'éco-compatibilité*.

## Introduction générale

Notre laboratoire a beaucoup travaillé sur les méthodes de synthèse des réactions multicomposants tel que la réaction de Hantzsch (7),<sup>1,2</sup> Biginelli (4)<sup>3,4,5,6</sup> et Mannich (1)<sup>7</sup> et a mis au point un certain nombre de voies d'accès à des systèmes hétérocycliques polyfonctionnalisés tels que les dérivés tétrahydrobenzopyranes (9),<sup>8,9</sup> 1,4-dihydrobenzoxazines (5),<sup>10</sup> pipéridines (6),<sup>11</sup> pyrano[2,3-c]pyrazoles (8),<sup>12,13</sup> dihydroquinazoline (2),<sup>14</sup> dihydroquinolinyl tetrahydroquinazolinediones (3).<sup>15</sup>

Notre laboratoire a souvent utilisé ces méthodes de synthèse pour accéder à des molécules analogues à des substances actives. La Figure A ci-dessous présente quelques noyaux synthétisés au laboratoire.



<sup>1</sup> Debache, A.; Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B. *The Open Organic Chemistry Journal*, **2012**, 6, 12-20

<sup>2</sup> Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 733-737

<sup>3</sup> Debache, A. ; Boumoud, B. ; Amimour, M. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, C. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 5697-5699

<sup>4</sup> Debache, A. ; Amimour, M. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 6119-6121

<sup>5</sup> Debache, A. ; Ghalem, W. ; Boulcina, R. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 5248-5250

<sup>6</sup> Debache, A. ; Boulcina, R. ; Tafer, R. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2112-2116

<sup>7</sup> Boumoud, B. ; Zetchi, A. ; Boumoud, T. ; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2012**, 4, 2517-2521

<sup>8</sup> Nemouchi, S. ; Boulcina, R. ; Carboni, B. ; Debache, A. *C. R. Chimie*, **2012**, 15, 394-397

<sup>9</sup> Boumoud, B. ; Yahiaoui, A. ; Boumoud, T. ; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2012**, 4, 795-799

<sup>10</sup> Chouguiat, L. ; Boulcina, R. ; Carboni, B. ; Demonceau, A. ; Debache, A. *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 5124-5128

<sup>11</sup> Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res.*, **2014**, 6, 79-85

<sup>12</sup> Amine-Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der Pharma Chem*, **2015**, 7, 175-180

<sup>13</sup> Boukezzoula, F.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Debache, A. *Chem Sci Trans*, **2015**, 4, 611-619

<sup>14</sup> Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Carboni, B.; Debache, A. *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 200-204

<sup>15</sup> Boumoud, B. ; Mennana, I. ; Boumoud, T. ; Mosset, P. ; Debache, A. *RJPBCS*, **2013**, 4, 539-548

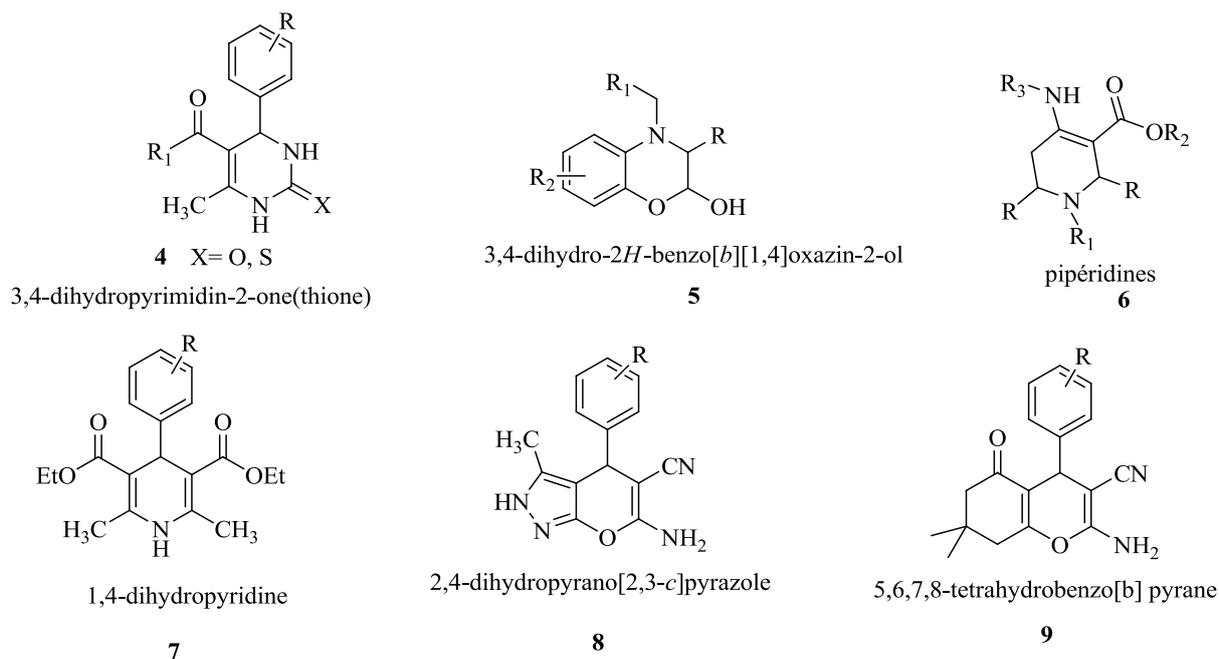


Figure A

Dans le cadre de la continuité des travaux réalisés au sein du laboratoire, il m'a été confié un travail de synthèse et de caractérisation en série 1,4-dihydropyranopyrazole, une nouvelle voie d'accès aux 1,4-dihydrobenzopyranes ainsi que la préparation des  $\beta$ -acétamidocétones en utilisant des méthodologies simples et efficaces, qui s'intitule : «Nouvelles voies de Synthèse des 1,4-dihydropyranopyrazoles, tétrahydrobenzopyranes et  $\beta$ -acétamido-cétones».

Le manuscrit que je présente aujourd'hui et qui se rapporte à tous les travaux réalisés s'articule en trois chapitres :

Le premier chapitre sera consacré à la préparation des 1,4-dihydropyranopyrazoles par l'utilisation d'une réaction à quatre composants. Après un bref rappel sur les méthodes de synthèse rapportées dans la littérature, nous allons décrire la synthèse et l'emploi d'un nouveau catalyseur dans le but d'améliorer les rendements de cette réaction. Il s'agit de l'acétyl acétoate d'Aluminium, acide de Lewis, qui nous a permis, en une seule étape, d'accéder aux 1,4-dihydropyrano [2,3-c]pyrazoles attendus avec de très bons rendements et des temps de réaction relativement courts (Figure B).

## Introduction générale

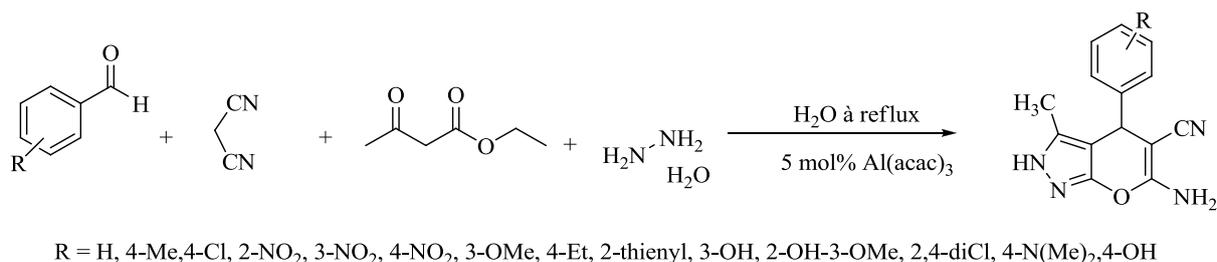


Figure B

Au cours du deuxième chapitre, nous allons tout d'abord faire une étude bibliographique décrivant les principales voies de synthèse des tétrahydrobenzopyranes. Dans l'objectif de notre travail sur le noyau benzopyrane, et dans le cadre de la thématique de recherche du laboratoire centrée sur l'étude des réactions multicomposants (MCRs), nous allons nous intéresser à la synthèse des dérivés du tétrahydrobenzo[b]pyrane selon une réaction en *one pot*. Il s'agit, en effet, d'une condensation à trois composants utilisant les dérivés du benzaldéhyde, la 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione et le malononitrile en présence de l'acétyl acétoate d'Aluminium Al(acac)<sub>3</sub> comme catalyseur de la réaction (Figure C).

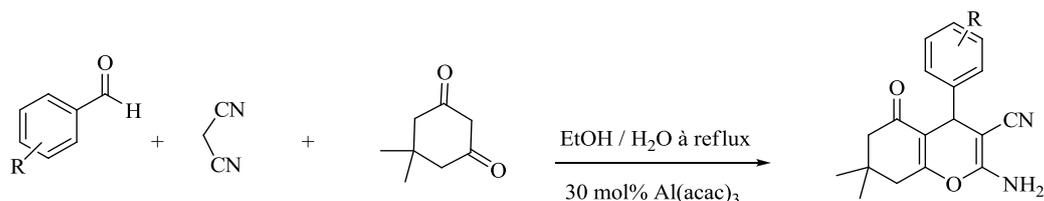


Figure C

Dans le troisième chapitre de cette thèse, nous proposerons une nouvelle procédure de synthèse des dérivés  $\beta$ -acétamidocétones selon la réaction *one pot*. Il s'agit, en effet, d'une condensation à composants multiples utilisant les dérivés du benzaldéhyde, le chlorure d'acyle et les dérivés de l'acétophénone en présence d'une quantité catalytique d'acide de Lewis en l'occurrence l'acide phénylboronique pour accéder aux produits souhaités. Les aldéhydes aromatiques borylés sont utilisés pour la première fois dans cette réaction (Figure D).

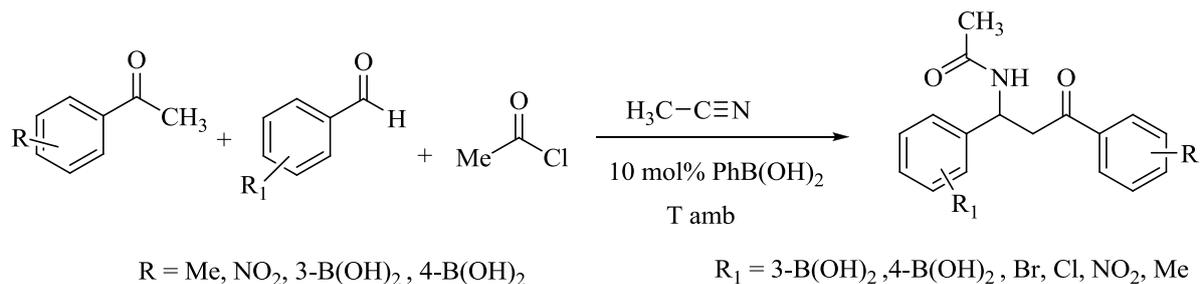


Figure D

**RAPPEL SUR LES REACTIONS  
MULTICOMPOSANTS**

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

### I Les réactions multicomposants :

Les réactions multicomposants (RMCs) représentent un axe de recherche important en chimie organique. Ces réactions constituent une nouvelle méthodologie de synthèse efficace, simple et convergente. L'intérêt de ces réactions est l'élaboration de molécules bioactives avec une grande diversité structurale plus rapide et moins coûteuse. Dans ce contexte, les réactions multicomposants (RMCs) occupent une place importante puisqu'elles contribuent à atteindre ces objectifs ». <sup>16</sup>

Dans la synthèse organique lorsque un produit de départ **A** est transformé en produit **A'** par l'action d'un réactif avec substitution, élimination ou réarrangement d'un atome ou plus et l'assemblage de deux substrats **A** et **B** pour former un seul produit final **A-B**, c'est l'approche « classique ». Dans l'approche « one-pot » au moins trois réactifs **A**, **B** et **C** sont assemblés en une étape pour donner le produit final **A-B-C** Attendu. Ainsi plusieurs liaisons chimiques sont créées dans une seule opération (figure 1). <sup>17</sup>

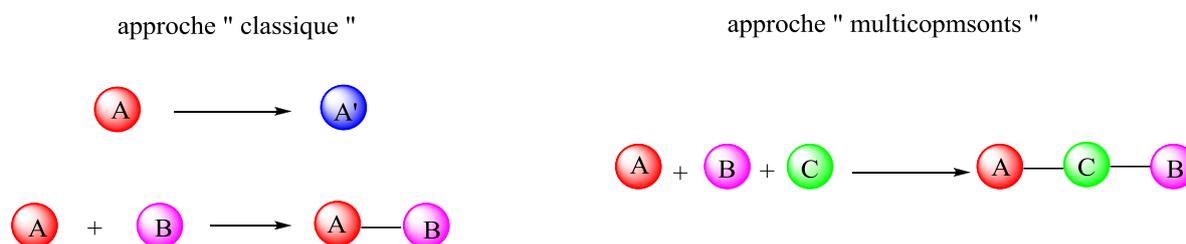


Figure 1

Ce type de réaction est plus convergent, il permet de réduire le nombre d'étapes de synthèse et le rendement global est souvent supérieur à celui d'une synthèse linéaire puisque la purification des intermédiaires est évitée. De plus, les RMCs constituent un des outils qui permettent d'optimiser les synthèses en accord avec les concepts d'économie énergétique et d'atomes puisque dans la plupart des cas, la grande majorité des atomes introduits au départ est présent dans le produit final. Il est également facile d'obtenir des structures diversement fonctionnalisées aussi les petites molécules peuvent être préparées rapidement et simplement.

<sup>16</sup> Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234-6246

<sup>17</sup> Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

Ces bibliothèques peuvent alors être criblées pour la découverte de nouveaux candidats médicaments.

Une des plus anciennes réactions multicomposants est la réaction de Strecker décrite pour la première fois en 1850.<sup>18</sup> Dans cette synthèse, un dérivé carbonylé **1** et une amine **2** sont mélangés en présence d'acide cyanhydrique **3**. Dans un premier temps, la condensation de l'amine sur le carbonyle conduit à la formation de l'iminium **4**, celui est ensuite attaqué par l'ion cyanure pour conduire à l'amino nitrile **5** (schéma 1). Dans cette réaction, une liaison C-N et une liaison C-C sont construites en une étape.

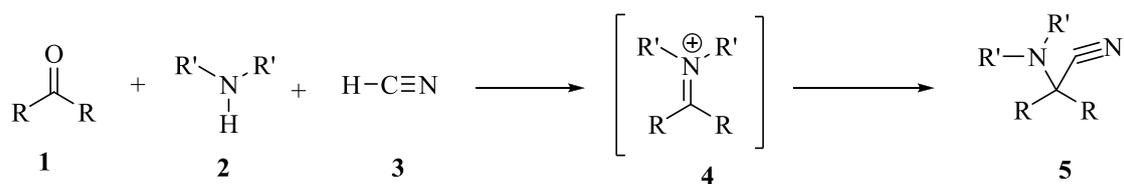


Schéma 1

Cette réaction occupe actuellement une place importante car elle permet de synthétiser des  $\alpha$ -aminonitriles précurseurs immédiats des acides aminés. (Schéma 2).

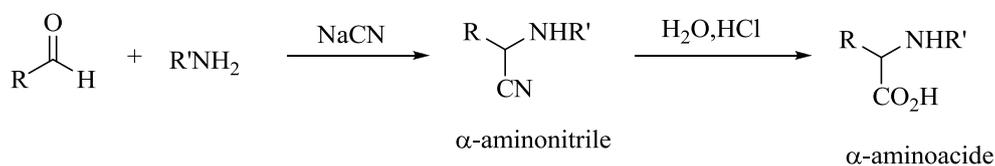


Schéma 2

Après la découverte de cette réaction beaucoup travaux ont été réalisés tels que :

➤ La synthèse d'un acide aminé thiophénique<sup>19</sup>:

Ce type d'acide aminé est préparé dans le même réacteur « *one-pot* » à partir de thiophène-3-carbaldehyde (**1**), 2,2-diméthyl-4-phényl-1,3-dioxan-5-amine (**2**) en présence de cyanure de sodium (**3**) selon le Schéma 3 suivant :

<sup>18</sup> Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45

<sup>19</sup> Arend, B.; Westermann, N.; Risch, N. *Angew Chem.* **1998**, 110, 1096-1122

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

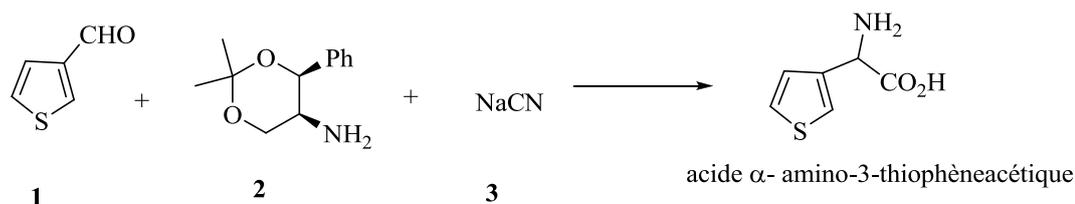


Schéma 3

➤ Préparation des acides aminés cyclopropaniques<sup>20</sup> :

Le schéma 4 ci-dessous résume la synthèse des deux acides aminés cycliques qui sont les diastéréoisomères de *allonorcoronique* (**3**) et *allo-coronamique* (**4**) et sont préparés à partir de 1-méthoxycyclopropanol (**1**) et le 1-phényléthylamine (**2**) dans le méthanol et en présence du cyanure de sodium.

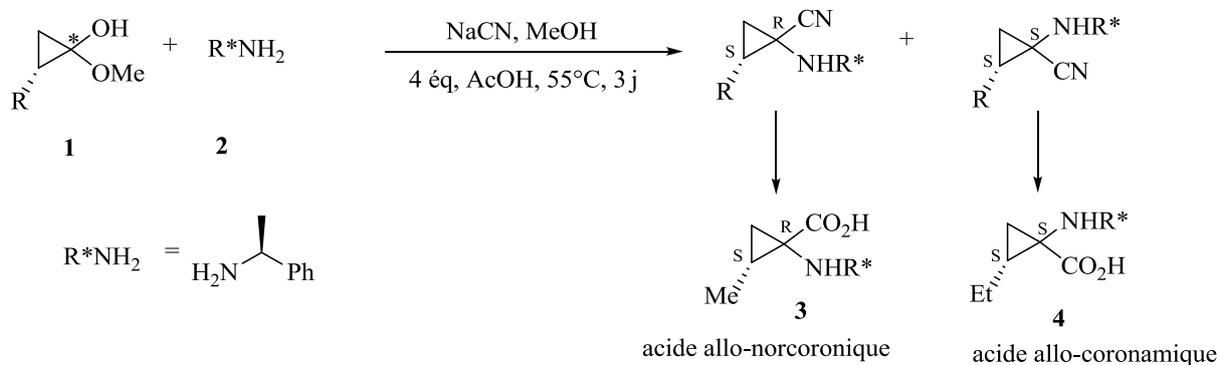


Schéma 4

Aujourd'hui, grâce à la réaction de Strecker les acides aminés de synthèse sont préparés à la demande. Mais malheureusement la réaction est non énantiosélective, ce qui limite l'intérêt de cette méthode de synthèse.

La réaction de Mannich<sup>21</sup> décrite en 1912 utilise également un intermédiaire iminium. Celui-ci est formé par condensation de l'amine **2** sur le formaldéhyde **6**. C'est ensuite le dérivé carbonylé **7** sous sa forme énolique qui vient s'additionner sur l'iminium **8**. Pour conduire au produit **9** (schéma 5). Cette réaction permet d'obtenir des β-cétoamines.

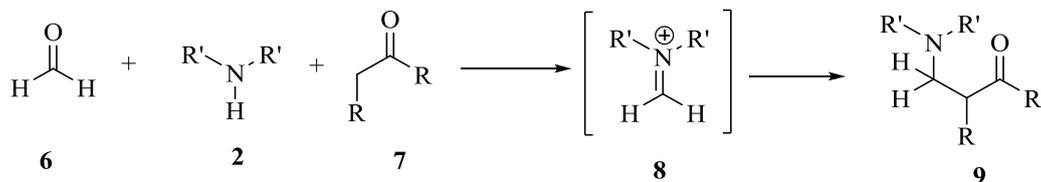


Schéma 5

<sup>20</sup> Fadel, A.; Khesrani, A. *Tetrahedron asymmetry* **1998**, 9, 305-320

<sup>21</sup> Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

En chimie organique, depuis la découverte de la réaction de Mannich, de nombreux produits naturels sont synthétisés comme la tropinone obtenue par Sir Robinson,<sup>22</sup> en une seule étape par une double réaction de Mannich avec un bon rendement par rapport à la synthèse classique (plus de 20 étapes). Le Schéma 6 résume cette approche :

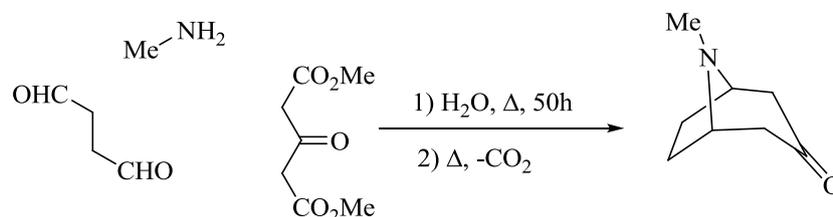


Schéma 6

Aussi les alcaloïdes complexes<sup>23</sup> de type produit **11** sont synthétisés selon cette méthode, à partir du dérivé **10** (Schéma 7).

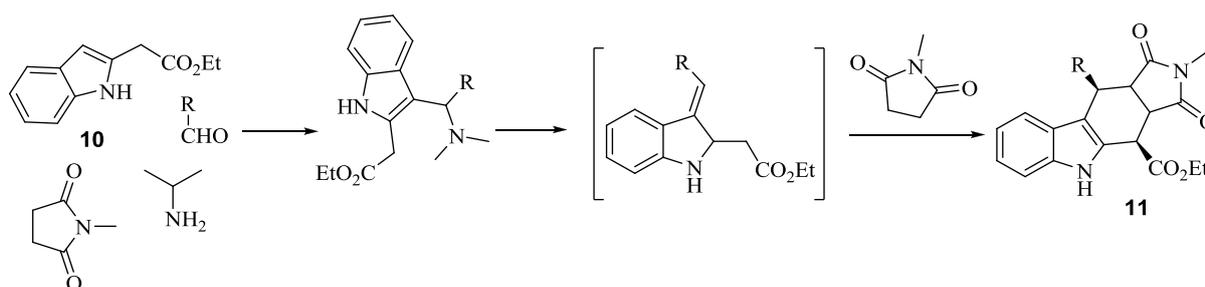


Schéma 7

En 1882 le chimiste allemand Arthur Rudolf Hantzsch<sup>24</sup> rapporta la synthèse de composés dihydropyridiniques en utilisant 2 équivalents d'acétoacétate de méthyle (**1**), un aldéhyde (**2**) et l'ammoniaque (**3**) pour obtenir la 1,4-dihydropyridine (**4**) qui donne par l'oxydation un cycle pyridinique<sup>25</sup> (**5**) (Schéma 8).

<sup>22</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768

<sup>23</sup> Diker, K.; Döé, M.; Royer, D.; Provost, F.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7463-7467

<sup>24</sup> Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann Chem.* **1882**, 215, 1-82

<sup>25</sup> Joule, J. A.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry, Second Edition.* **1978**

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

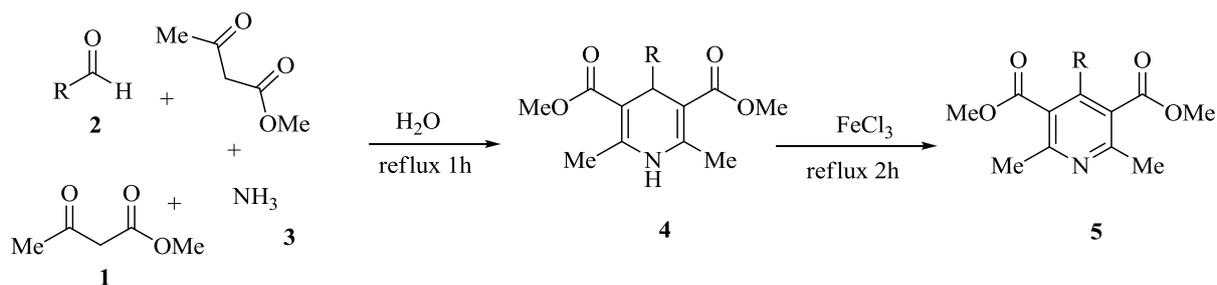


Schéma 8

L'évolution de ce type de réaction permet la synthèse de molécules très complexes telles que les alcaloïdes de types indoliques **13** via 1-(2-(1*H*-indol-3-yl) éthyl)-3-acetyl-1,4-dihydropyridine-4-carbonitrile **12**.<sup>26</sup> Ainsi le domaine d'application de la réaction de Hantzsch est élargi à la synthèse des dihydropyridines (DHPs) non symétriques (Schéma 9).

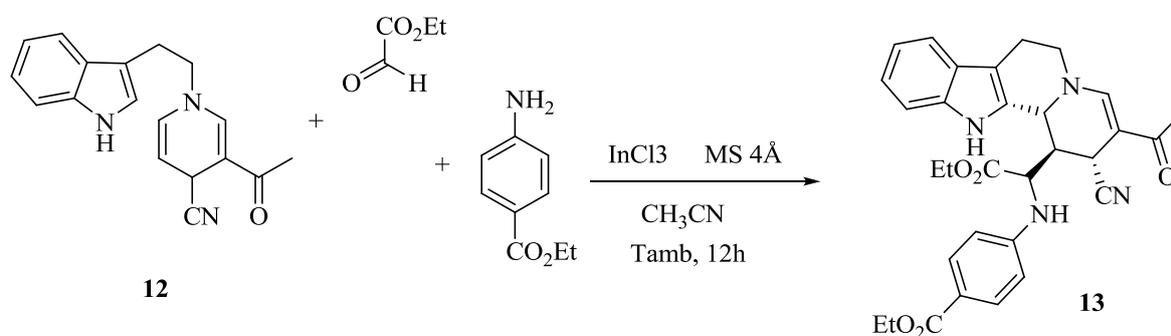


Schéma 9

Les produits furanochromoniques tels que Khellin, un vasodilatateur dérivé du furanochromone, isolé à partir des grains de fruits d'*Ammi Visnaga*, ont été utilisés dans la médecine traditionnelle pour leurs propriétés antispasmodiques et dans le traitement de l'angine de poitrine.<sup>27</sup> Gülgün Ayhan Kilcigil et coll.<sup>28</sup> ont synthétisé un nouveau dérivé de la dihydropyridine par l'introduction du système furanochromone à la quatrième position du noyau 1,4-dihydropyridinique. Le produit synthétisé possède une activité antiplaquettaire et antagoniste de calcium (Schéma 10).

<sup>26</sup> Lavilla, R. ; Bernabeu, M. C. ; Carranco, I. ; Diaz, J. L. *Org Lett.* **2003**, 5, 717-720

<sup>27</sup> Rauwald, H. W.; Brehm, O.; Odenthal, K. P. *Planta Med.* **1994**, 60, 101-105

<sup>28</sup> Ayhan Kilcigil, G.; Tunqbilek, M.; Ertan, R. *Turk J. Chem.* **2000**, 24, 255-260

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

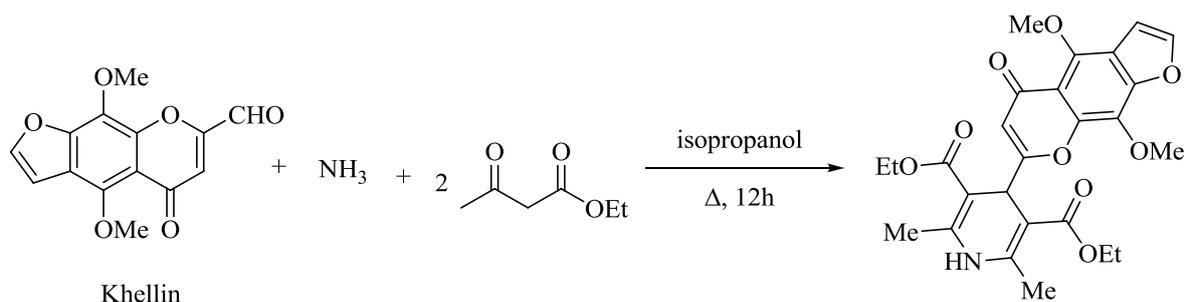


Schéma 10

Biginelli réalisa en 1893 la synthèse de nouveaux produits à noyaux dihydropyrimidinique,<sup>29</sup> en utilisant l'urée, l'acétoacétate d'éthyle et un aldéhyde pour obtenir la dihydropyrimidine (Schéma 11).

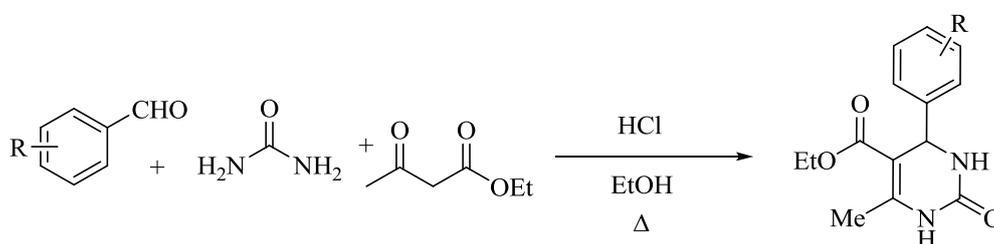


Schéma 11

Le potentiel thérapeutique de cette classe des produits est considérable il a donné naissance à une panoplie de produits utilisés quotidiennement que ce soit comme : agents anti hypertensifs,<sup>30</sup> anticancéreux<sup>31</sup> et antagonistes des adrénorécepteurs  $\alpha_{1A}$ .<sup>32</sup>...etc. que nous développons à travers ces exemples :

- Les deux produits dans la figure 2 sont très utilisés dans le traitement des affections cardiaques et contre l'hypertension car ils sont plus puissants et durent plus longtemps que les DHP.<sup>15</sup> et bloquent l'échange de calcium à travers les canaux cellulaires.

<sup>29</sup> (a) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360-416 ; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319 ; (c) Biginelli, P. *Gazz. chim. Ital.* **1889**, 19, 212-215

<sup>30</sup> (a) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B.C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254-3263 ; (b) Atwal, K.S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A. ; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806-811

<sup>31</sup> (a) Mayer, T. M.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R.W.; Scheriber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 286, 971-974 ; (b) Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Verdino, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1859-1862

<sup>32</sup> (a) Nagarathnam, D.; Wong, W. C.; Miao, S. W.; Patance, M. A.; Gluchowski, C. *PCT Int. Appl. WO 97 17*, **1997**, 969; (b) Sidler, D. R.; Larsen, R. D.; Chartrain, M.; Ikemoto, N.; Roberg, C. M.; Taylor, C. S.; Li, W.; Bills, G.F. *PCT Int. WO 99 07*, **1999**, 695

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

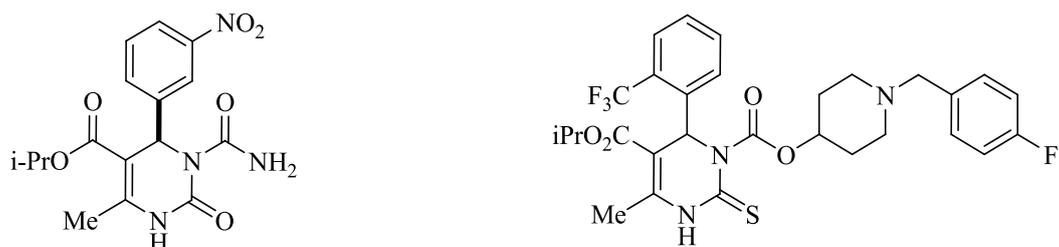
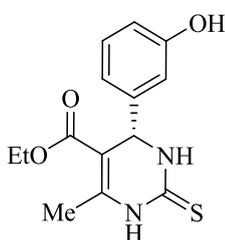


Figure 2

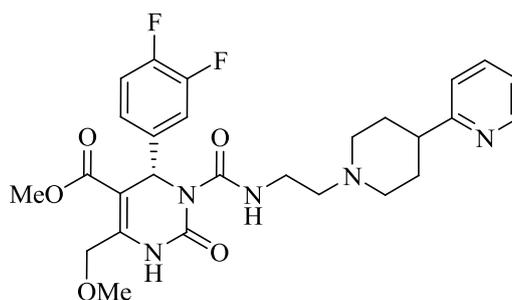
- Dans le traitement anticancéreux,<sup>16</sup> le Monastrol représenté dans la Figure 3 est le chef de perméabilité aux cellules malignes car il se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de la cellule maligne.



(S)-monastrol

Figure 3

- Les antagonistes de type Adrénorécepteurs  $\alpha_{1A}$ <sup>17</sup> sont utilisés également contre les troubles cardiaques et respiratoires. Il est une nouvelle classe de récepteurs  $\alpha_{1A}$  (Figure4).



(S)-L-711,668

Figure 4

Une autre réaction à composants multiples a été réalisée par Passerini qui prépara les carboxamides en utilisant un dérivé carbonylé, un acide carboxylique et un isonitrile.<sup>33,34</sup>

<sup>33</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129

<sup>34</sup> (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-188; (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331-333

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

Le réactif clé dans cette réaction est l'isonitrile qui présente un double caractère, nucléophile et électrophile : cette propriété permet de recevoir deux réactifs en même temps (Schéma 12).

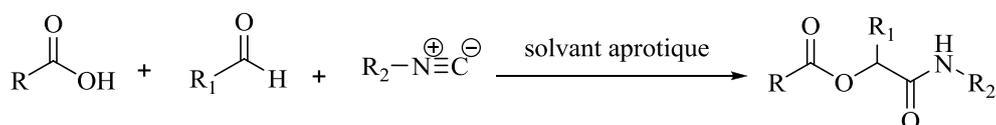


Schéma 12

L'intérêt biologique et thérapeutique des composés avec des liaisons peptidiques est considérable et l'une des voies de synthèse de ces produits repose sur la réaction de Passerini comme le montrent les deux exemples ci-dessous :

- La synthèse des bêta-lactamines : les pénicillines (**A**) et les céphalosporines (**B**) dont le cycle  $\beta$ -lactame est indispensable à l'activité des antibiotiques de cette famille<sup>35</sup> est réalisée selon le schéma suivant (Schéma 13).

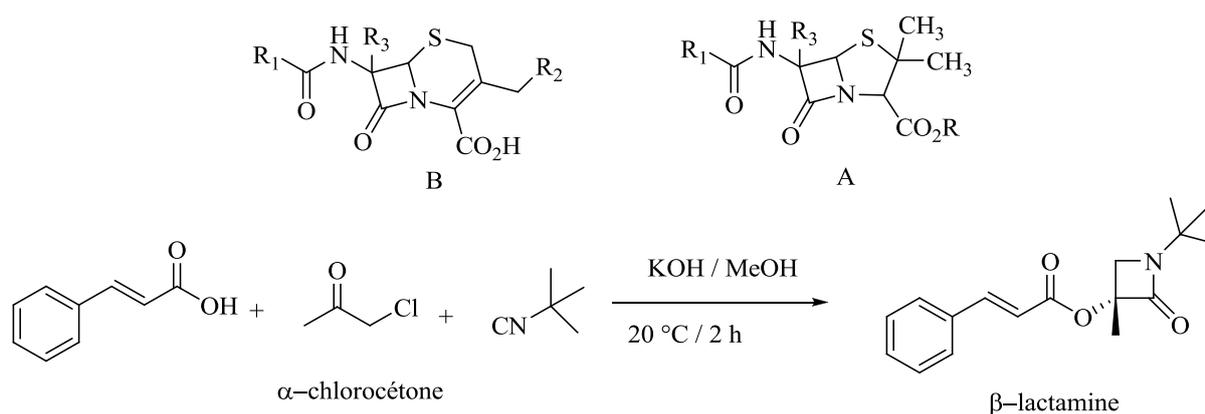


Schéma 13

- Des bêta-lactamines plus élaborées avec un noyau tel le 1,3-thiazole sont synthétisées selon le schéma le Schéma 14 :

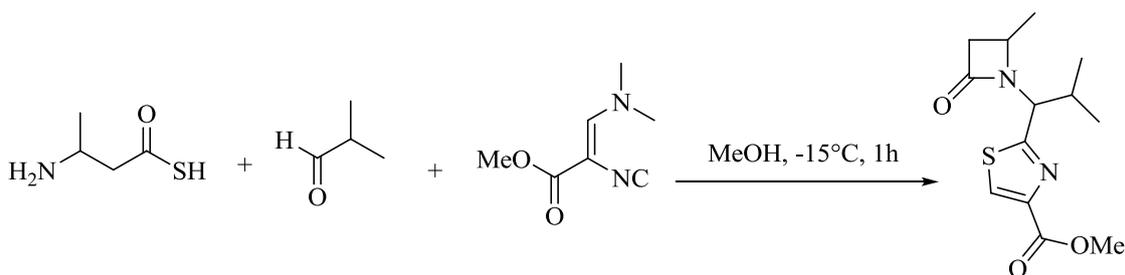


Schéma 14

<sup>35</sup> Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron lett.* **1997**, 38, 2519-2520

## *Rappel Sur Les Réactions Multicomposants*

En 1959 Ugi élaborera une nouvelle réaction, qui aujourd'hui porte son nom, <sup>36,37</sup> par addition d'un réactif supplémentaire sur la réaction de Passérini en utilisant un aldéhyde, un acide carboxylique, l'isonitrile et une amine primaire ou secondaire, (Schéma 15).

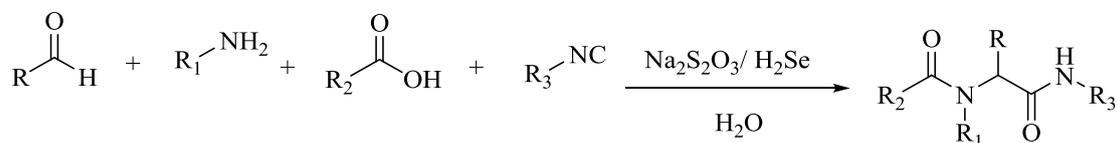


Schéma 15

La réaction d'Ugi est utilisée dans de larges études pour l'obtention de diverses structures comme par exemples :

➤ La préparation des péptides<sup>38</sup> (schéma 16) :

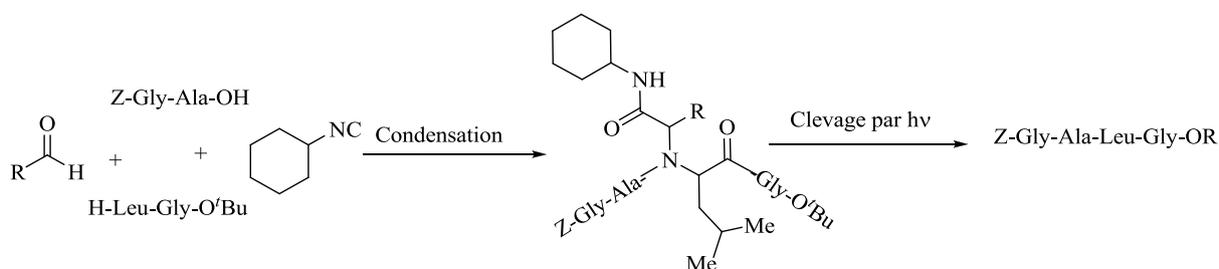


Schéma 16

➤ La synthèse des acides aminés non-naturels<sup>39</sup> (Schéma 17) :

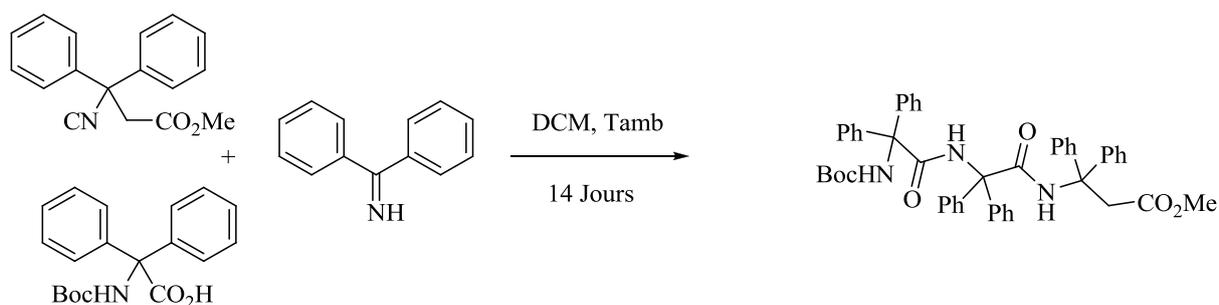


Schéma 17

<sup>36</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386-388

<sup>37</sup> (a) Ugi, I.; Steinbrückner, C.; *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742; (b) Ugi, I.; Betz, W. Z.; Fetzer, U.; Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2814-2816; (c) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563-564

<sup>38</sup> Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6075-6082

<sup>39</sup> Yamada, T.; Omote, Y.; Yamanaka, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S. *Synthesis.* **1998**, 7, 991-998

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

➤ La synthèse des benzodiazépines<sup>40</sup> (Schéma 18) :

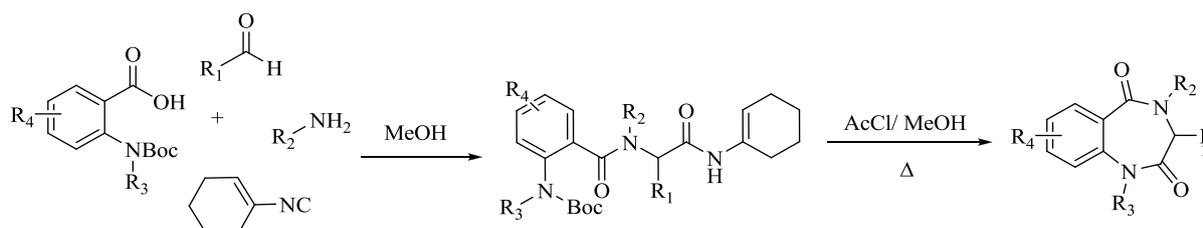


Schéma 18

La réaction de Petasis, décrite pour la première fois en 1993 par Petasis et Akritopoulo,<sup>41</sup> est un couplage entre trois composants qui sont un dérivé carbonylé, une amine et un composé organoboré, pour préparer les  $\alpha$ -allylamine sérérochimiquement pures<sup>42</sup>. Dans la publication de 1993, les auteurs appellent cette réaction « boronic acid-Mannich » puisque c'est un acide boronique qui est utilisé comme nucléophile (schéma 19).

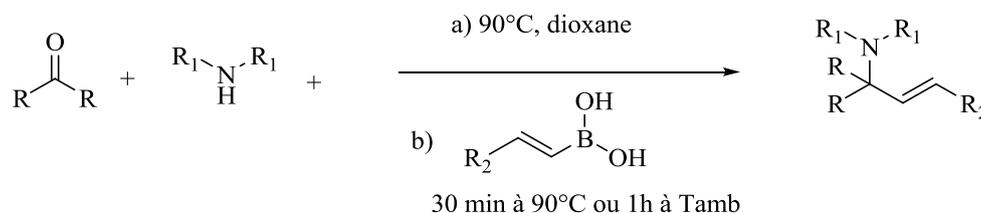


Schéma 19

Grâce à ce procédé une série d'amines allyliques ont été préparées avec des amines secondaires comme la N-méthyl-1-(naphthalèn-1-yl)méthanamine qui conduit au produit correspondant, la naftifine, un dérivé antifongique<sup>43</sup> commercialisé sous le nom de Naftin (Schéma 20).

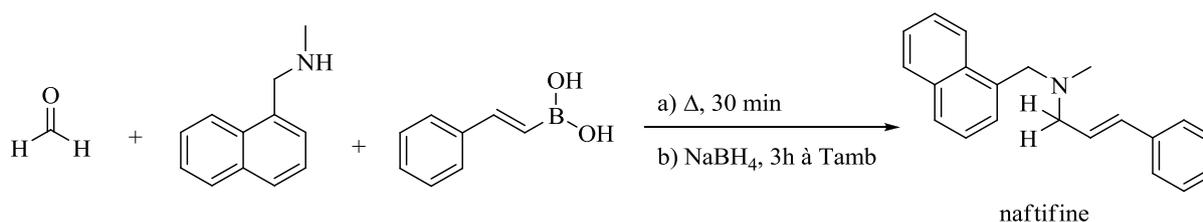


Schéma 20

<sup>40</sup> Hulme, C. Peng, J.; Tang, S. Y.; Burns, C. J.; Morize, I.; Labaudiniere, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8021-8023

<sup>41</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586

<sup>42</sup> Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463-16470

<sup>43</sup> Stuetz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 112-125

## Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

---

La réaction de Petasis est utilisée comme une nouvelle méthode pratique pour la synthèse des acides  $\alpha$ -aminés- $\beta,\gamma$ -insaturés<sup>44</sup> (Schéma 21).

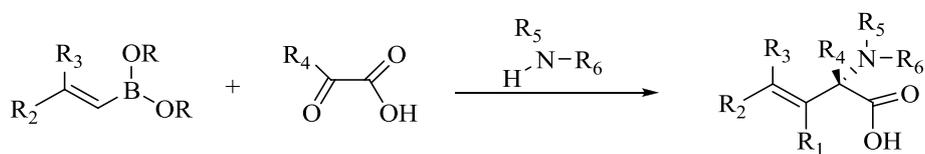


Schéma 21

---

<sup>44</sup> Petasis, N. A.; Zavialov I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445-446

**CHAPITRE I :**

**NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES  
PYRANOPYRAZOLES VIA LA REACTION  
MULTICOMPOSANTS ORGANOCATALYSÉE**

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

## I Introduction :

Durant ces dernières années, le chimiste s'est intéressé de plus près à intensifier les recherches sur les composés hétérocycliques en mettant en évidence l'importance pharmacologique. Parmi les hétérocycles existe une grande famille, celle des pyranopyrazoles.

Les pyranopyrazoles se composent à un noyau pyrazolique de cinq chaînons et d'un noyau pyranique de six chaînons. Le noyau de pyranopyrazole est une source importante de molécules biologiquement actives<sup>45</sup>. Il existe quatre isomères possibles :

- Pyrano [2,3- c]pyrazole.
- Pyrano [4,3- c]pyrazole.
- Pyrano [3,2- c]pyrazole.
- Pyrano [3,4- c]pyrazole.

Les dérivés pyrano [2,3-c]pyrazoles sont connus depuis le début du 19<sup>ème</sup> siècle. Junek et coll<sup>46</sup> en 1973 et Otto et coll.<sup>47</sup> en 1974 ont montré que les pyrano [2,3- c]pyrazoles possèdent un rôle important dans le domaine de la chimie pharmacologique et médicinale (figure I.1).

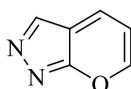


Figure I.1

## II Intérêts biologiques des pyranopyrazoles

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

---

<sup>45</sup> Das, D.; Banerjee, R.; Mitra, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 6, 108-116

<sup>46</sup> Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 914-921

<sup>47</sup> Otto, H. H. *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 444-447

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

anticancéreux,<sup>48</sup> antimicrobiens,<sup>49</sup> antiplaquettaires,<sup>51</sup> vasodilatateurs,<sup>52</sup> ou phytosanitaires. Dans ce qui suit nous présentons quelques exemples :

## II.1 Activité anticancéreuse :

Abidi *et coll.*<sup>48</sup> en 2013, ont synthétisé une série des 6-amino-4-aryl-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles. L'activité cytotoxique *in vitro* des composés synthétisés a été étudiée contre les lignées cellulaires du cancer (SW48, A549, KB, HepG2), Par comparaison avec le Doxorubicine (un médicament anticancéreux bien connu), les composés synthétisés ont montrés une bonne cytotoxicité (Figure I.2).

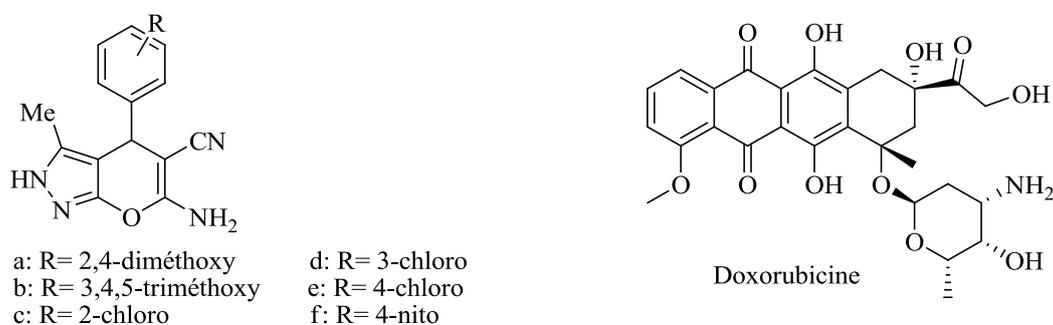


Figure I.2

## II.2 Activité antimicrobienne :

Harshad *et coll.*<sup>49</sup> en 2012, ont préparé une série de dérivés de pyrano[2,3- c]pyrazole à partir des dérivés de l'indole qui possèdent une activité antimicrobienne contre *Escherichia coli* (gram négatif) comparée à griséofulvine et contre *Bacillus subtilis* (gram positif) comparée à l'Ampicilline (figure I.3).

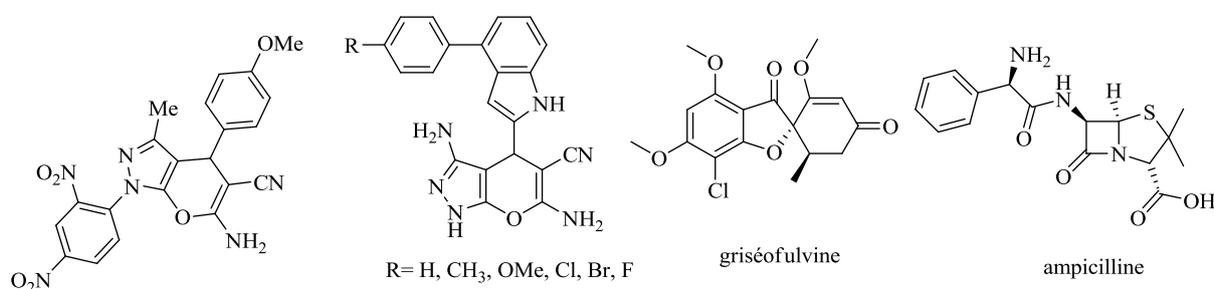


Figure I.3

<sup>48</sup> Abidi, H.; Hosseinzadeh, L.; Farhadi, S.; Ahmadi, F. *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116-124

<sup>49</sup> Harshad, G.; Kathrotiya, R.; Patel, R.; Patel, M. P. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, 77, 983–991

### II.3 Activité anti-inflammatoire, anti-convulsion et analgésique :

Mandour et coll.<sup>50</sup> ont pour leur part synthétisé trois séries de pyranopyrazoles. Les 3-[(N-substituésindol-3-yl)-méthylèneamino]-6-amino-4-aryl-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles (**X**) et les 3,6-diamino-4-(N-substitué indol-3-yl)pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles (**Y**). Les composés synthétisés possèdent des activités anti-inflammatoires, analgésique et anti-convulsion.

Le pouvoir anti-convulsion de certains composés examinés était plus prononcé que d'autres avec un pouvoir anti-inflammatoire et analgésique. En plus, la plupart de ces composés possèdent une activité antimicrobienne potentielle contre *Escherichia coli* et la *Pseudomonas aeruginosa* (figure I.4).

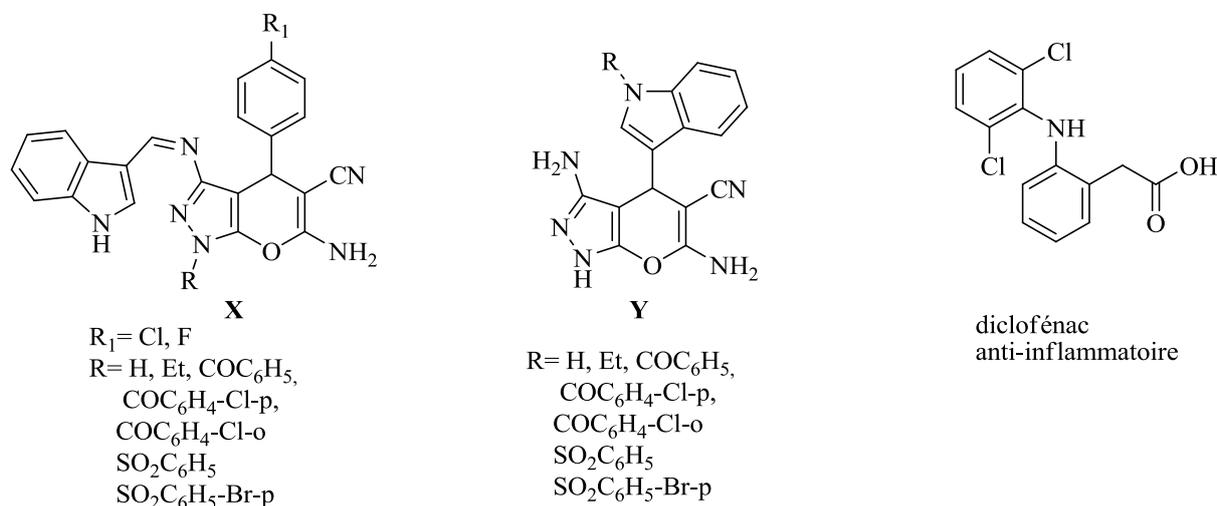


Figure I.4

### II.4 Activité antiplaquettaire :

Le terme antiplaquettaire est un terme générique et regroupe plusieurs substances utilisées pour prévenir la formation de caillots sanguins dans les veines et les artères. Elles sont prescrites à titre préventif ou curatif aux patients atteints ou qui présentent un risque de trouble cardiovasculaire (accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, vascularite etc....) : elles diminuent l'agrégation plaquettaire et inhibent la formation de thrombus.

Huang et coll.<sup>51</sup> en 1992, ont synthétisé une série de pyrano[2,3-c]pyrazoles qui possède une activité antiplaquettaire importante. Parmi ces produits, le 2-benzyl-3,4-diméthyl-pyrano[2,3-

<sup>50</sup> Mandour, A. H.; El-Sawy, E. R.; Ebaid, S. M. *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15-30

<sup>51</sup> Huang, L. J.; Hour, M. J.; Teng, C. M.; Kuo, S. C. *Chem Pharm Bull.* **1992**, 40, 2547-2551

## Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

c]pyrazol-6-(2H)-one (**1**) et le 2-(2'-méthoxybenzyl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6-(2H)-one (**2**) ont montré plus d'efficacité (figure I.5).

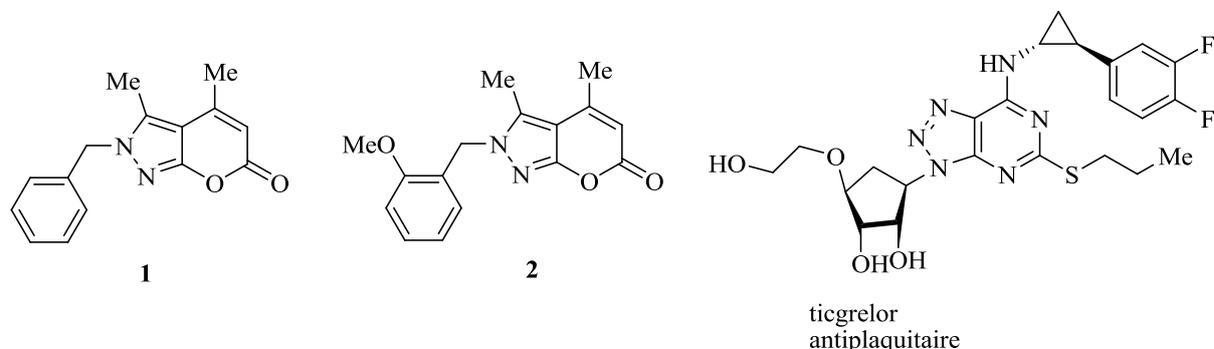


Figure I.5

### II.5 Activité vasodilatateur :

Sato et coll.<sup>52</sup> ont préparé les dérivés de 5-aminoéthylpyrano[2,3- c]pyrazole, comme par exemple le 1, 3,4-triméthyl-5-(2-(diéthylamino)éthyl)-pyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one (**1**), il possède des activités hypotensive, vasodilatatrice et hypoglycémique.

Yu et coll.<sup>53</sup> ont montré que les effets pharmacologiques du (2-(4'-méthoxybenzyl)-3,4-diméthylpyrano[2,3-c]pyrazol-6(2H)-one (**2**) et du 3,4-diméthyl(2-(2'-thiénylméthyl)-pyrano[2,3-c]pyrazol-6-(2H)-one (**3**) ont détendu l'aorte de rat en supprimant l'afflux de Ca<sup>2+</sup>.

Colotta et coll.<sup>54</sup> ont synthétisé une série de pyrano [2,3-c]pyrazol-4-ones. Les substituants parmi les composés rapportés, les plus sélectifs et efficaces étaient les 1,4-dihydro-1-phényl-3-méthyl-6-(3-aminophényl)-pyrano[2,3-c]pyrazol-4-ones (**4**) (figure I.6).

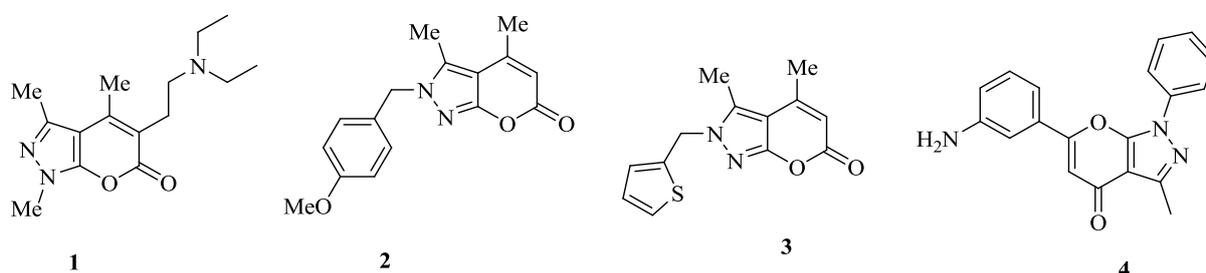


Figure I.6

<sup>52</sup> Sato, Y.; Shimoji, Y.; Kamakura, S.; Takagi, H. *Japan. Kokai, Chem. Abstr.* **1975**, **1976**, 84, 164771

<sup>53</sup> Yu, S. M.; Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Sun, S. S.; Huang, T. F.; Teng, C. M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, **44**, 667-671

<sup>54</sup> Catarzi, D.; Cecchi, L.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Tacchi, P. *J. Med. Chem.* **1995**, **38**, 1330-1336

## II.6 Inhibiteurs de la Chk1 kinase :

La kinase 1 (Chk1) est une composante clé du point de contrôle de la réponse des dommages d'ADN<sup>55</sup>. Le composé 4-(6-amino-3-méthyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile-4-yl) benzène-1,2-diol a été identifié comme un inhibiteur potentiel de la Chk1 humaine par Foloppe et coll.<sup>56</sup>.

L'inhibition de la kinase Chk1 humaine joue un rôle important dans le contrôle du cycle cellulaire et représente un grand intérêt thérapeutique pour l'oncologie<sup>57</sup> et dans la compréhension de la régulation cellulaire (figure 1.7).

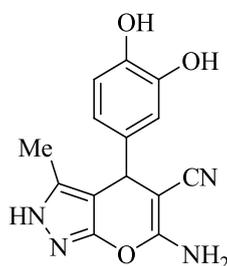


Figure I.7

## II.7 Activité antioxydante :

Yang et coll.<sup>58</sup>, en 2014, ont synthétisé deux nouvelles séries de la 1*H*, 4*H*-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazoles (**1**) et la 2*H*, 4*H*-dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazoles (**2**) avec des aldéhydes aromatiques qui ont montré que :

- L'introduction d'un groupement méthoxy sur le noyau aromatique du dihydropyrano [2,3-*c*]pyrazole pourrait augmenter de manière significative leurs activités de piégeage des radicaux libres.
- Les substituants sur N-1 ou C-3 dans le noyau dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole pourraient avoir une influence sur leurs activités anti-oxydantes (figure I.8).

---

<sup>55</sup> Maugeri-Saccà, M.; Bartucci, M.; De Maria, R. *Cancer Treatment Reviews*, **2013**, 39, 525–533

<sup>56</sup> Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, A. G.; Surgenor, A. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792–4802

<sup>57</sup> Sanchez, Y.; Wong, C.; Thoma, R. S.; Richman, R.; Wu, Z.; Worms, H. P.; Elledge, S. J. *Science* **1997**, 277, 1497-1501

<sup>58</sup> Yang, X. H.; Zhang, P. H.; Wang, Z. M.; Jing, F.; Zhou, Y. H.; Hu, L. H. *Ind. Crops Prods.*, **2014**, 52, 413-419

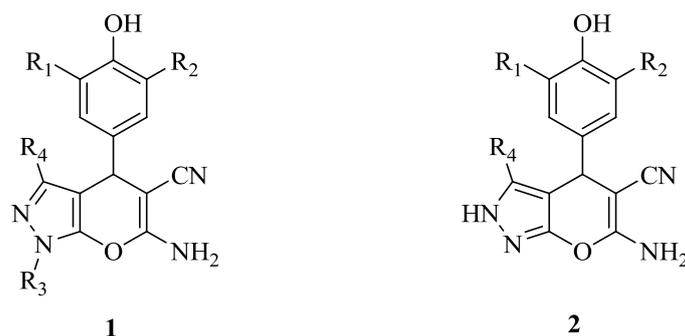


Figure I.8

## II.8 Activité antibactérienne et antifongique :

Tous les composés de la série de pyrano[2,3-c]pyrazoles, préparée par Katariya et coll.<sup>59</sup> ont été examinés pour leur activité antibactérienne et antifongique. Les dérivés 3,6-diamino-4-(3,4-dimethoxyphényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile et 3,6-diamino-4-(2,6-dichlorophényl)-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile ont montré une bonne activité avec une concentration minimale en les comparants au chloromphénicol et au ciprofloxacin (figure I.9).

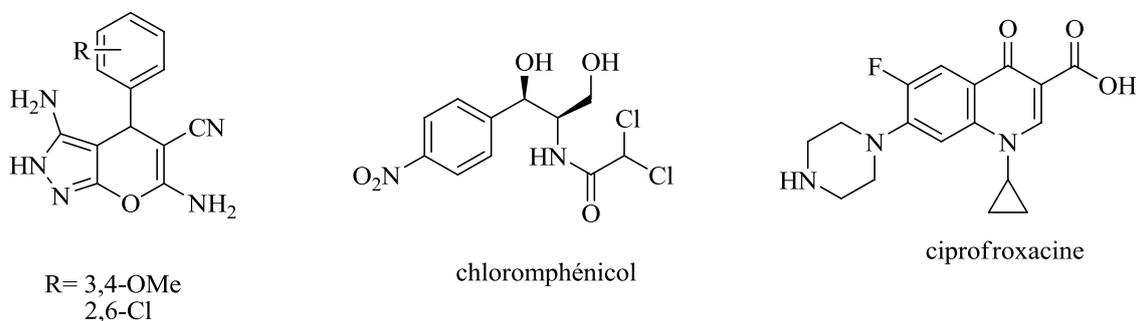


Figure I.9

## III Méthodes de synthèse des pyranopyrazoles

En 1973, le chimiste allemand H. Junek,<sup>46</sup> de l'université de Graz, rapporta pour la première fois la préparation d'une nouvelle molécule le pyrano[2,3-c]pyrazole-4,4,5-tricarbonitriles (**3**), par condensation de deux réactifs, la 3-phényl-5-pyrazolone (**1**) et le 1,1,2,2-tétracyano éthane (**2**), dans l'éthanol comme solvant et l'acide barbiturique comme catalyseur (Schéma I.1).

<sup>59</sup> Katariya, L. K. ; Kharadi, G. J. *Int. J. Pharma. Res. Scholars*, **2014**, 3, 627 -637

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

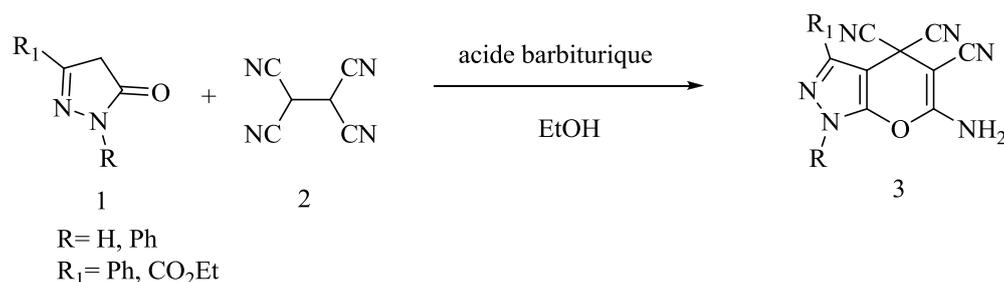


Schéma I.1

Le spectre d'activités biologiques et pharmacologiques, présenté par les pyrano[2,3-c]pyrazoles a suscité beaucoup d'attention. Par conséquent, plusieurs de méthodes de synthèse ont été développées impliquant une variété de techniques de cyclisation.

Actuellement les méthodes courantes pour la préparation de ces composés restant les réactions à composants multiples (à trois ou à quatre composants)

Dans cette partie de ce chapitre, nous rapportons quelques méthodes de synthèse des dérivés du pyrano[2,3-c]pyrazole, en jouant sur les paramètres suivants :

- Variation des réactifs.
- Variation des catalyseurs.
- Nature du chauffage.

## III.1 Variation des réactifs

Nous citons ci-après les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature :

### III.1.1 A partir des dérivés des aldéhydes aromatiques :

En 2012 Mandha et coll.<sup>60</sup> ont développé une approche qui respecte l'environnement pour synthétiser des substitués du pyrano[2,3-c]pyrazole (**4 et 5**) par l'intermédiaire d'une réaction à trois composants : malononitrile (**1**), le 3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-5(4H)-one (**2**) et divers dérivés d'aldéhyde (**3**), dans un milieu éthanol/eau et sans catalyseur (Schéma 1.2)

<sup>60</sup>Mandha, S. R.; Siliveri, S.; Alla, M.; Bommena, V. R.; Bommineni, M. R.; Balasubramanian, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 5272–5278

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

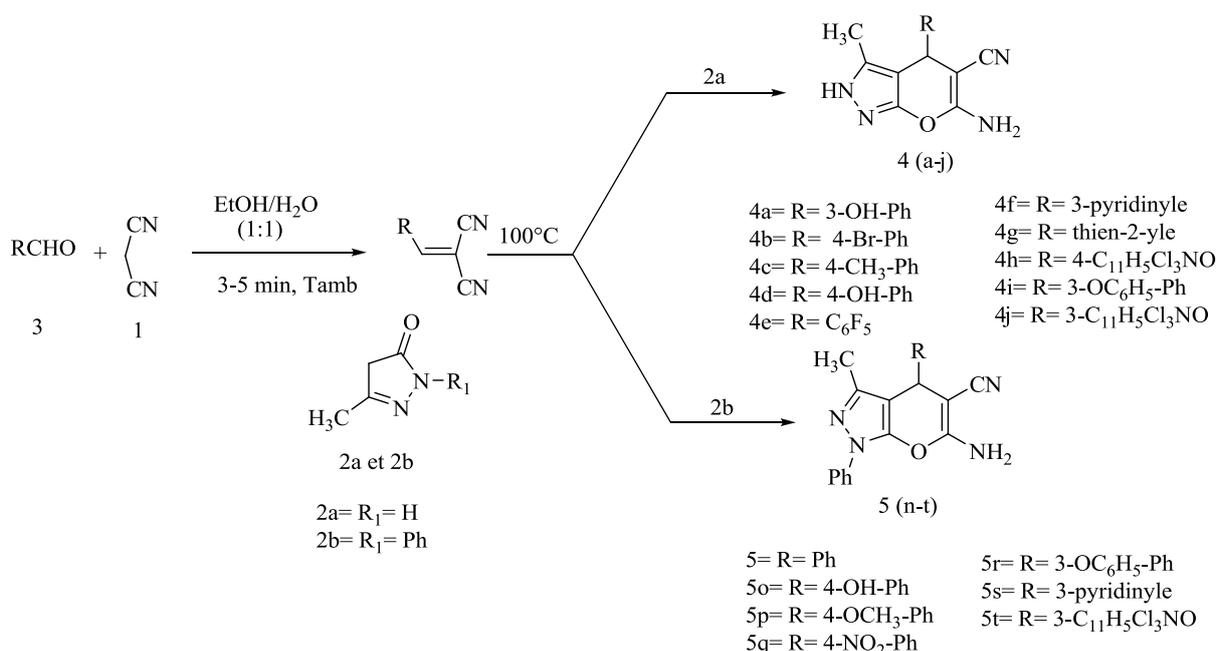


Schéma I.2

## III.1.2 A partir d'acétylène dicarboxylate :

En 2015 Ambethkar et coll.<sup>61</sup> ont utilisé un protocole efficace pour la synthèse des dérivés de la dihydropyrano[2,3-c]pyrazole (**5**), dans un mortier de broyage en mélangeant l'ester d'acétylène (**1**), l'hydrazine hydratée (**2**), les aldéhydes aromatiques (**3**) et le malononitrile (**4**) en présence de 10 mol% de la *L*-proline comme catalyseur dans un milieu sec (sans solvant). Les produits sont obtenus avec un excellent rendement (Schéma I.3).

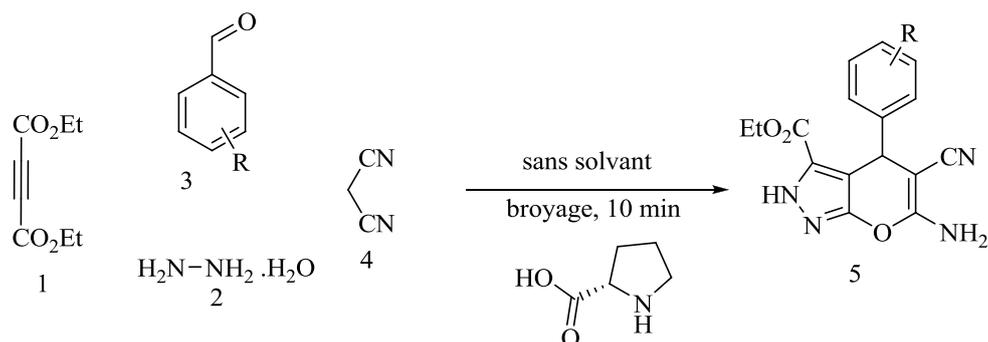


Schéma I.3

<sup>61</sup> Ambethkar, S.; Padmini, V.; Bhuvanesh, N. *J Adv Res*, **2015**, 6, 975-985

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

## III.1.3 A partir d'acide de Meldrum

Safaei-Ghomi et coll.<sup>62</sup> ont synthétisé via une réaction à cinq composants pour avoir une série des pyrano[2,3-*c*]pyrazoles (**6**), impliquant des chlorures d'acyle (**1**), l'acide de Meldrum (**2**), l'hydrazine hydratée (**3**), les aldéhydes aromatiques (**4**) et le malononitrile (**5**) en présence de la quantité catalytique de nanoparticule du CuI dans un milieu aqueux. Cette méthode présente plusieurs avantages tels que la préparation *in situ* du β-cétoester et donne d'excellents rendements (Schéma I.4).

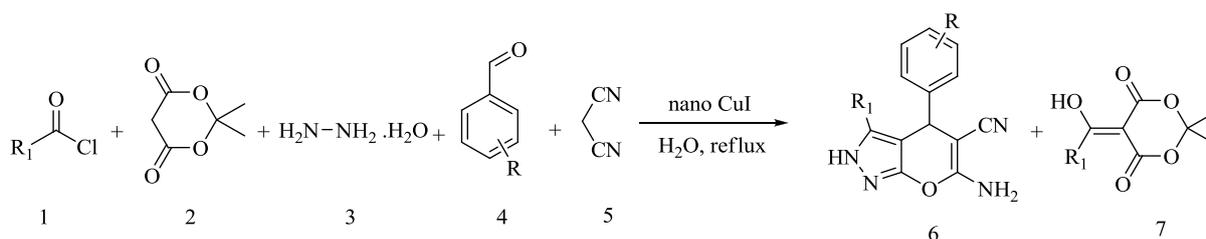


Schéma I.4

## III.1.4 A partir d'isocyanide :

Shaabani et coll.<sup>63</sup> en 2009, ont introduit une nouvelle méthode multicomposants basée sur les isocyanides qui permet l'obtention des pyrano[2,3-*c*]pyrazoles (**4**) fortement fonctionnalisés. Elle implique la polycondensation entre un isocyanide (**1**), acétylène dicarboxylate (**2**) et de dialcyle de la 3-méthyl-1-phényl-1*H*-pyrazol-5(4*H*)-one (**3**) à température ambiante et sans catalyseur ; les produits sont obtenus avec de bons rendements (Schéma I.5).

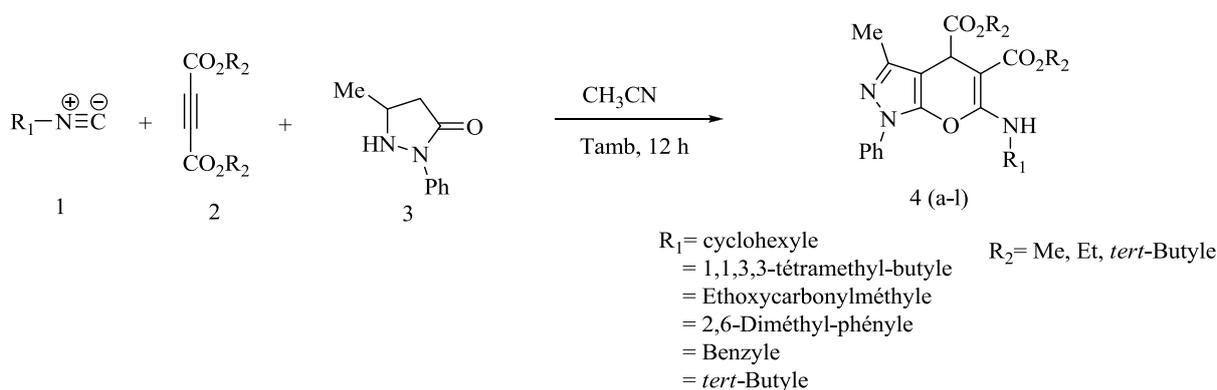


Schéma I.5

<sup>62</sup> Safaei-Ghomi, J.; Ziarati, A.; Tamimi, M. *Acta Chim. Slov.* **2013**, 60, 403–410

<sup>63</sup> Shaabani, A.; Sarvary, A.; Rezayan, A. H.; Keshipour, S. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3492–3495

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

## III.1.5 A partir d'isatine :

En 2014, Feng et coll.<sup>64</sup> ont développé un processus à quatre composants, pour la synthèse des dérivés du spirooxindole (**4a-e**, **5f-j**) par une réaction à trois composants entre l'isatine (**1**), le malononitrile (**2**) et les dérivés de 3-méthyl-pyrazol-5-one (**3a-3b**) dans EtOH en présence du 4-DMAP, comme catalyseur, a également été testée. Une série des dérivés de spiroindoline-3,4-pyrano[2,3-c]pyrazole a été rapidement obtenue avec d'excellents rendements (Schéma I.6).

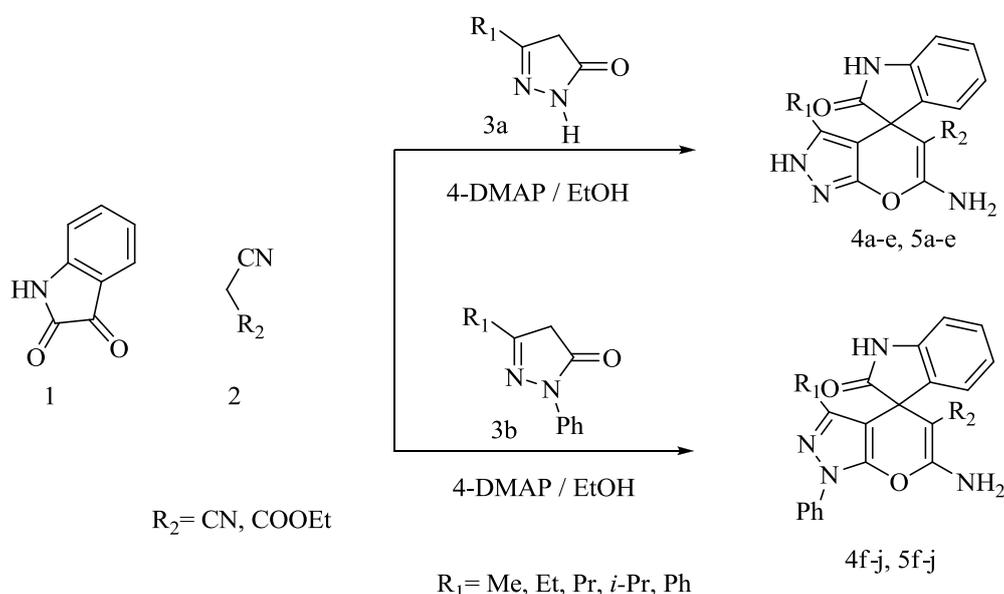


Schéma I.6

## III.2 Par des réactions domino Knoevenagel-hétéro-Diels-Alder :

La réaction domino Knoevenagel-hétéro-Diels-Alder intramoléculaire est une bonne méthode de synthèse de divers hétérocycles et produits naturels. En 2010, Yadav et coll.<sup>65</sup> ont décrit un nouveau protocole par l'intermédiaire de la réaction domino Knoevenagel-hétéro-Diels-Alder entre l'éther propargyle porté par l'aldéhyde du sucre (**1**), diverses pyrazol-5-ones (**2**) en présence du CuI et de la triéthylamine dans le méthanol 70°C pour conduire aux pyrano[2,3-c]pyrazoles correspondants à (**3e-h**) avec de bons rendements (Schéma I.7).

<sup>64</sup> Feng, J.; Ablajan, K.; Sali, A. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 484-489

<sup>65</sup> Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hara Gopal, A. V.; Nageshwar Rao, R.; Somaiah, R.; Purushotham Reddy, P.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2305-2308

## Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

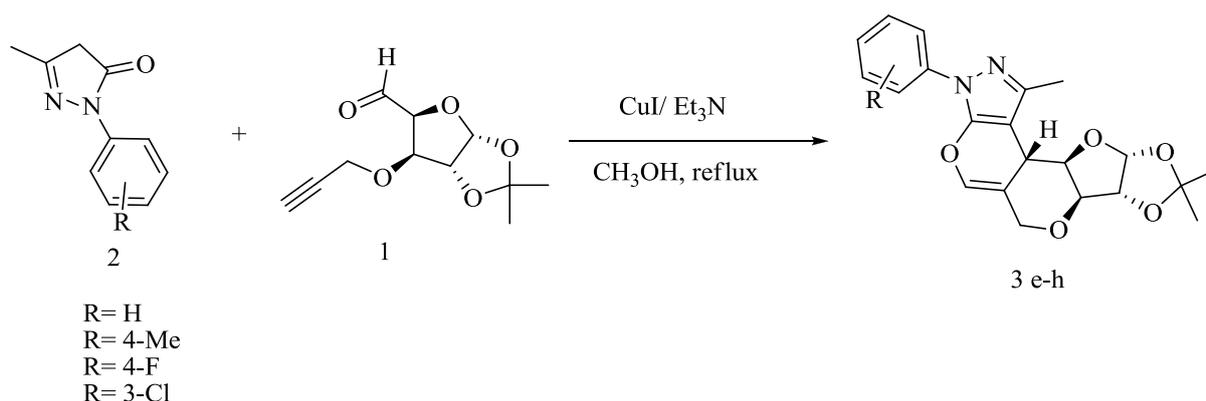


Schéma I.7

En 2013, Parmar et coll.<sup>66</sup> ont utilisé le même principe pour synthétiser une série des composés **6(a-r)** et **7(a-p)** (Schéma I.8).

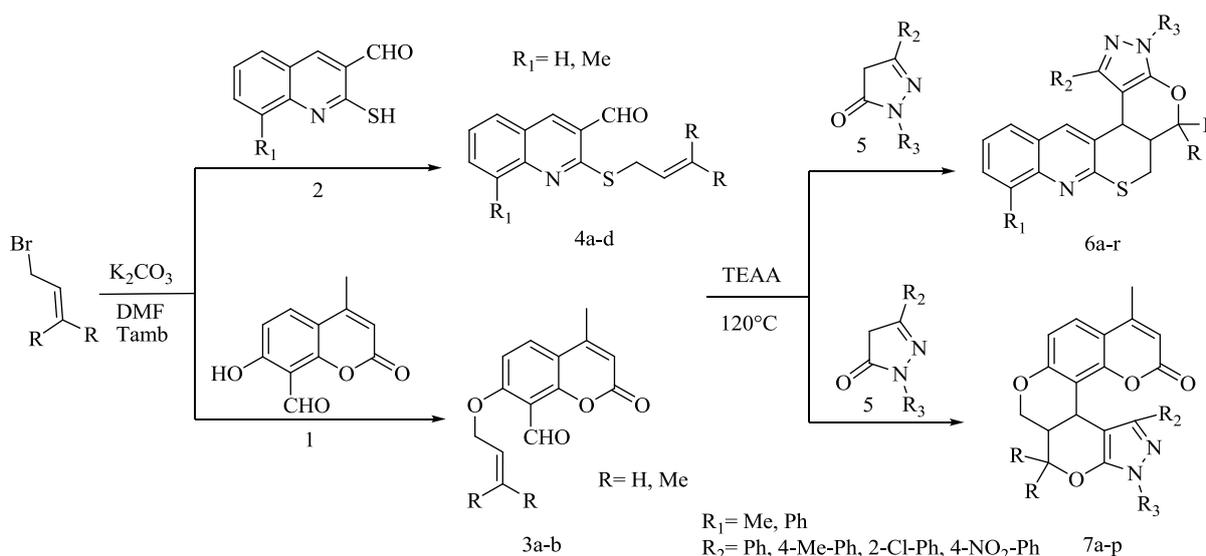


Schéma I.8

### III.3 Variation des catalyseurs :

Une recherche intensive sur les catalyseurs susceptibles améliorer les performances des différentes méthodes de synthèse et menée une étude rapportée dans la littérature fait ressortir une grande variété de catalyseur effectivement utilisés. Dans ce qui suit nous présentons quelques exemples.

<sup>66</sup> Parmar, N. J. ; Patel, R. A. ; Parmar, B. D. ; Talpada, N. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2013**, 23,1656–1661

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

## III.3.1 Utilisation des liquides ioniques :

Les liquides ioniques ne sont pas nouveaux, quelques-uns ont été découverts depuis longtemps. En 1914, le nitrate d'éthylammonium avec une température de fusion de 12°C a été rapporté comme le premier liquide ionique<sup>67</sup>. Ce n'est que récemment que beaucoup de progrès significatifs ont été enregistrés dans leur utilisation dans les processus catalytiques<sup>68</sup>.

L'objectif majeur du travail rapporté par Ebrahimi et coll.<sup>69</sup> était de décrire un liquide ionique vert, simple et efficace pour catalyser la synthèse des dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles. Les avantages principaux de ce processus sont les rendements élevés, des temps de réaction plus courts, un catalyseur facile à manipuler dans des conditions exemptes des solvants organiques et la réutilisabilité du catalyseur, le schéma I.9 résume leur travail.

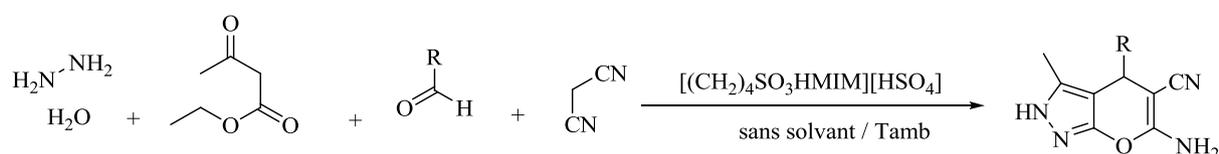


Schéma I.9

Le catalyseur offre beaucoup d'avantages y compris le non toxicité, la propreté de la réaction, les temps de réactions courts, les conditions de réaction douces et la simplicité de la procédure et de l'isolation des produits obtenus, aussi le catalyseur a été efficacement réutilisé six fois, sans perte significative de son pouvoir catalytique.

## III.3.2 Utilisation des supports solides :

Ces dernières années, les réactifs sur supports solides, tels que les acides sur le gel de silice (catalyseurs hétérogènes), ont gagné une attention considérable dans la synthèse organique, grâce à leurs propriétés uniques telles que la haute efficacité qui résulte de la présence de plusieurs surfaces, plus de stabilité et de réutilisation, la basse toxicité, la grande sélectivité et la facilité de manipulation<sup>70</sup>.

<sup>67</sup> Lu, W. ; Fadaev, A. G. ; Qi, B. ; Smela, E. ; Mattes, B. R. ; Ding, J. ; Spinks, G. M. ; Mazurkiewicz, J. ; Zhou, D.; Wallace, G. G.; Mac Farlane, D. R.; Forsyth, S. A.; Forsyth, M. *Science*, **2002**, 297, 983-987

<sup>68</sup> Welton, T. *Coordin. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459-2477

<sup>69</sup> Ebrahimi, J.; Mohammadi, A.; Pakjoo, V.; Bahramzade, E.; Habibi, A. J., 124 *Chem. Sci.* **2012**, 1013-1017

<sup>70</sup> Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8307-8310

## Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

F. Moeinpour et coll.<sup>71</sup> ont utilisé un nouveau catalyseur hétérogène, tels que l'acide polyphosphorique greffé sur le gel de silice lié la nanoparticule Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> pour catalyser la synthèse des pyrano[2,3- c]pyrazoles (**5**). La réaction a été réalisée en présence de Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub>@SiO<sub>2</sub>-PPA avec l'hydrazine hydratée (**1**), le malononitrile (**2**), l'acétoacétate d'éthyle (**3**) et les dérivés de benzaldéhyde (**4**) dans un milieu aqueux à température ambiante, ce catalyseur est facilement récupéré et a être réutilisé six fois sans perte l'activité significative. Le Schéma I.10 ci-dessous résume ce travail.

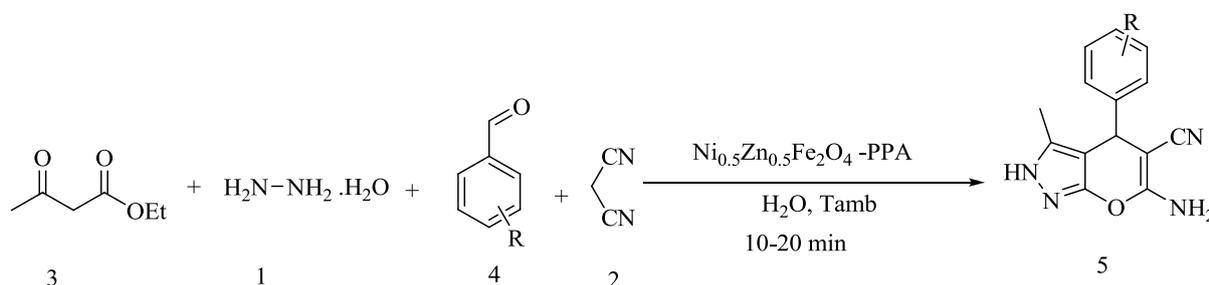


Schéma I.10

### III.3.3 Utilisation des bases (la méglumine) :

En 2013, la méglumine a été utilisée par Guo et coll.<sup>72</sup> comme catalyseur hautement efficace et réutilisable dans la condensation à quatre composants entre un composé carbonylé (**1**), l'hydrazine hydratée (**2**), le malononitrile (**3**) et le β-cétoester (**4**) dans un mélange EtOH/H<sub>2</sub>O à température ambiante pour obtenir les pyrano[2,3- c]pyrazoles (**5**) (Schéma I.11).

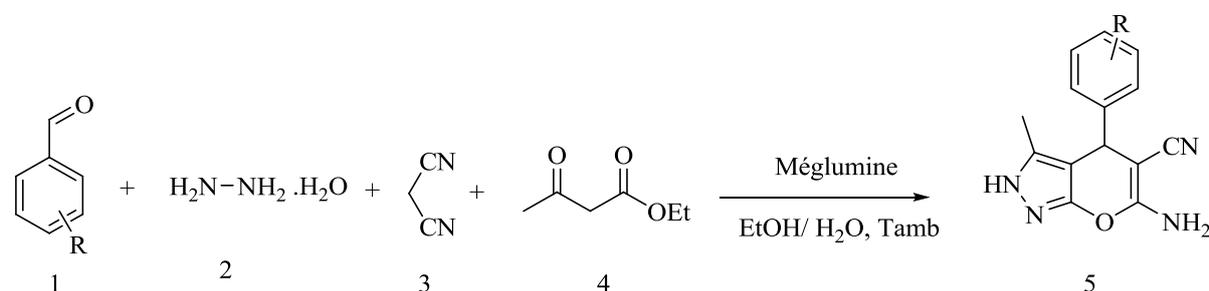


Schéma I.11

<sup>71</sup> F. Moeinpour, A. Khojastehnezhad, *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**, 10, 3468-3474

<sup>72</sup> Guo, R. Y.; An, Z. M.; Mo, L. P.; Yang, S. T.; Liu, H. X.; Wang, S. X.; Zhang, Z. H. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9931-9938

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

## III.3.4 Utilisation des acides :

Patil et coll.<sup>73</sup> ont utilisé une synthèse one-pot multicomposants des pyranopyrazoles (**5**) qui s'est avérée très efficace à partir des aldéhydes aryliques (**1**), l'acétoacétate d'éthyle (**2**), le malononitrile (**3**) et l'hydrazine hydratée (**4**) en présence de l'acide citrique comme organo-catalyseur efficace. Cette méthode offre un bon rendement, réaction propre, temps de réaction court une purification du produit bien facile (Schéma I.12).

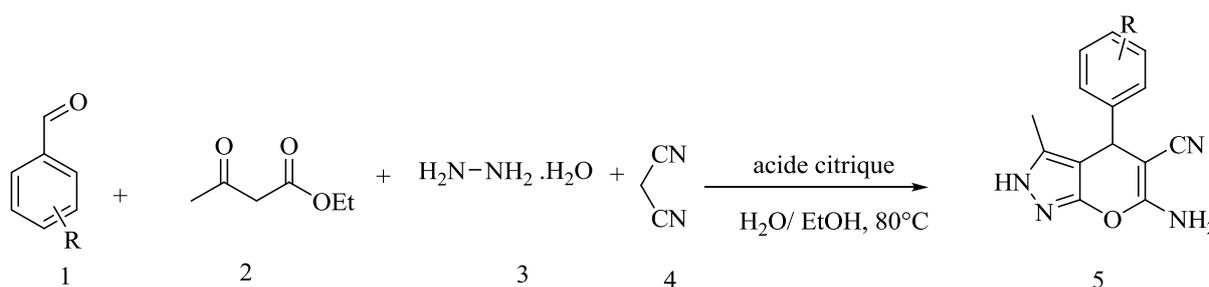


Schéma I.12

## III.4 Nature de chauffage

### III.4.1 Utilisation des irradiations ultrasons :

L'utilisation des ultrasons a reçu une attention croissante ces dernières années<sup>74</sup>. Un grand nombre de réactions organiques peut être réalisé avec des rendements plus élevés, des temps de réactions plus courts et des conditions plus douces, sous les irradiations des ultrasons comparé à celles des procédés classiques.

Liju et coll.<sup>75</sup> ont appliqué cette méthode pour la préparation des pyranopyrazoles (**5**), qui consiste en une cyclocondensation à quatre composants entre une isatine (**1**), un dialcyle acétylène dicarboxylate (**2**), la phénylhydrazine (**3**) et le malononitrile (**4**) dans un milieu éthanol/eau, sous irradiations ultrasons en présence de la *L*-Proline comme catalyseur à température ambiante (Schéma I.13).

<sup>73</sup> Pawar, P. B.; Jadhav, S. D.; Patil, B. M.; Shejwal, R. V.; Patil, S. *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2014**, 6, 150-158

<sup>74</sup> Mason, T. J.; Peters, D. *Practical Sonochem*. Second ed. Ellis horwood, London, **2002**

<sup>75</sup> Liju, W.; Ablajan, K.; Jun, F. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2015**, 22, 113–118

## Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

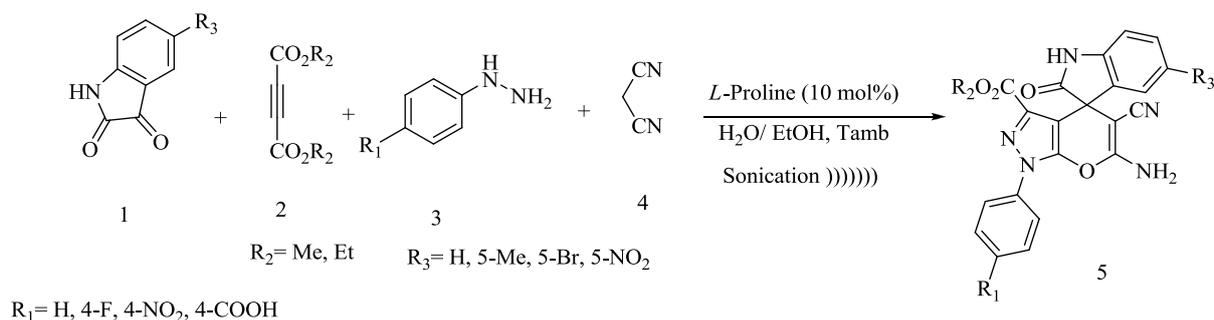


Schéma I.13

### III.4.2 Utilisation des irradiations micro-ondes :

Ces dernières années une attention particulière a été portée sur la chimie assistée par les micro-ondes, où diverses réactions de chimie organique ont été réalisées sous ces conditions. On peut citer, par exemples, les réactions de cyclo-additions, la synthèse d'hétérocycles, les réactions sans solvant, la catalyse par transfert de phase, les processus catalysés par un métal de transition<sup>76</sup>. Toutes ces réactions sont des processus qui nécessitent de la chaleur.

Pizzuti et coll.<sup>77</sup> ont développé une méthode propre et respectueuse de l'environnement pour la préparation des pyrano[2,3-c]pyrazoles (**5**) par la réaction des dérivés du benzaldéhyde (**1**), l'acétoacétate d'éthyle (**2**), le malononitrile (**3**) et l'hydrazine hydratée (**4**) en présence de 10 mol% de la *L*-proline, sous irradiation de micro-ondes dans le milieu aqueux ; la facilité de mise en œuvre, les excellents rendements et les temps de réaction courts sont les avantages de cette méthode (Schéma I.14).

<sup>76</sup> a) Varma, R. S. *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1565-1571; b) Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 239-249; c) Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3742-3744; d) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43-55; e) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boulet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis*, **1998**, 1213-1234; f) Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J. L.; Petit, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10851-10870

<sup>77</sup> Pizzuti, L.; Barschak, A. G.; Stefanello, F. M.; Farias, M. D.; Lencina, C.; Roesch-Ely, M.; Cunico, W.; Moura, S.; Pereira, C. M. P. *Current Organic Chemistry*, **2014**, 18, 115-126

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

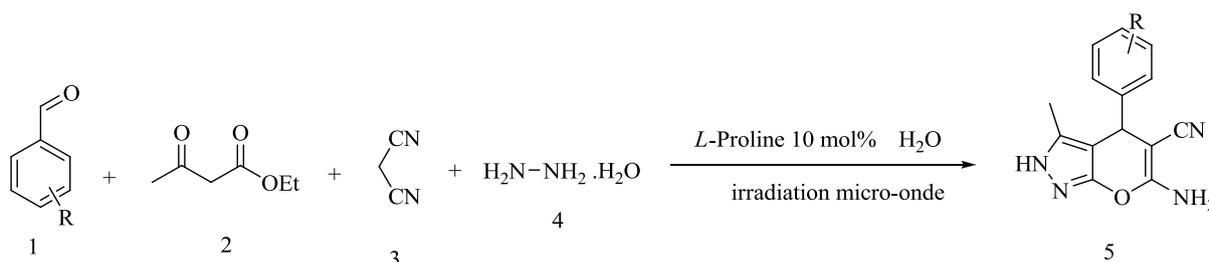


Schéma I.14

Les rendements obtenus par cette méthode sont améliorés et varient entre 85 et 95 %, tant dis que les temps de réaction ont été réduits et sont compris entre 3 et 5 min.

## IV Réactivités des pyranopyrazoles :

En 2006, Zaki et coll.<sup>78</sup> ont proposé une voie synthétique pour la préparation de quelques pyrazolopyranopyrimidines (**6a-f**). Le traitement de 3-méthyl-2-pyrazolin-5-one (**1**) avec les nitriles  $\alpha,\beta$ -insaturés (**2a-c**) ont conduit aux dérivés 6-amino-4-aryl-3-méthyl-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitriles correspondants (**3a-c**) et le traitement de ces composés avec une quantité équimolaire d'orthoformate triéthylique en présence de l'anhydride acétique a donné deux séries intermédiaires intéressants (**4a-c**) et (**5a-c**). La possibilité d'acétylation de l'un des atomes d'azote de la partie pyrazolique ; le traitement des composés (**4a-c**) et (**5a-c**) avec une solution de méthylamine avec chauffage a donné les dérivés *N*-{4-(substitue)-pyrano[2,3-*d*] pyrimidin-5-yl}-méthylamines (**6a-f**) (Schéma I.15).

<sup>78</sup> Zaki, M. E. A.; Soliman, H. A.; Hiekal, O. A.; Rashad, A. E. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen*, **2005**, 61, 1-

# Chapitre I : Nouvelle Voie De Synthèse Des Pyranopyrazoles Via La Réaction Multicomposants Organocatalysée

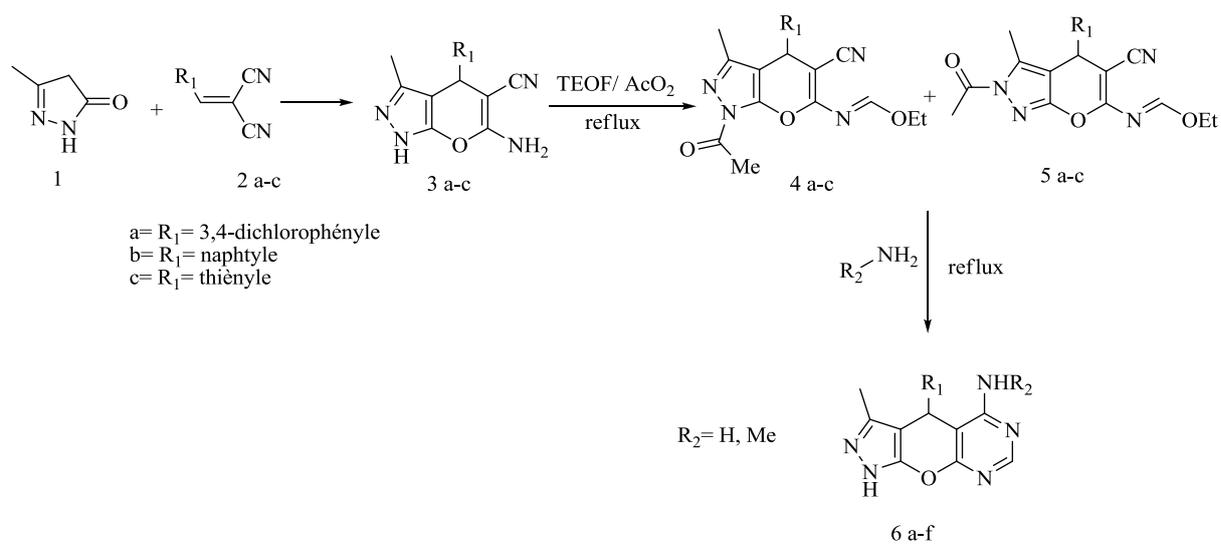


Schéma I.15

# **RESULTATS ET DISCUSSION**

## V Résultats et discussion

Divers travaux sur la synthèse des 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles ont été réalisés au sein de notre laboratoire, en utilisant des catalyseurs de différents types.<sup>12,13</sup>

L'étude bibliographique, nous a orientées vers le choix de l'acétylacétonate d'Aluminium  $\text{Al}(\text{acac})_3$  (Figure I.10) qui est un acide de Lewis commercialement accessible, très peu coûteux, non toxique. Nous allons essayer d'exploiter le pouvoir catalytique de ce dernier dans la réaction classique à quatre composants qui implique la condensation d'un aldéhyde aromatique, le malononitrile, l'hydrazine hydratée afin d'avoir les 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles qui est le but principal de notre choix.

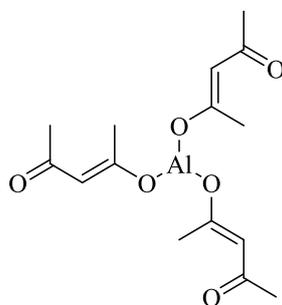


Figure I.10

Dans cette partie nous rapportons les résultats obtenus par effet catalytique du  $\text{Al}(\text{acac})_3$  selon le schéma I.16 ci-dessous:

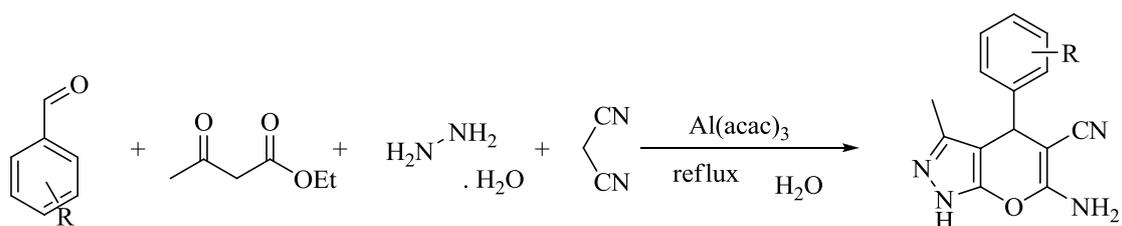


Schéma I.16 : Synthèse des 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par  $\text{Al}(\text{acac})_3$

Dans le but de développer une autre procédure de synthèse des pyranopyrazoles, nous avons commencé notre étude en soumettant une quantité catalytique 5 mol% de  $\text{Al}(\text{acac})_3$  au mélange du benzaldéhyde (1 mmol), l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol), le malononitrile (1 mmol) et l'hydrazine hydratée (1.5 mmol) sans solvant à 120°C. Le rendement du produit obtenu était faible après 24 h d'agitation.

## Résultats et discussion

Pour déterminer les conditions optimales, nous avons testé différents solvants tels que H<sub>2</sub>O, EtOH, AcCN et un mélange H<sub>2</sub>O/ EtOH (1 :1) a températures de reflux selon le même modèle réactionnel cité précédemment : l'eau donne le meilleur rendement. Puis nous avons effectué la réaction en utilisant différentes pourcentage catalytique. Les différentes expériences montrent que le meilleur résultat a été obtenu par l'application de 5 mol % de Al(acac)<sub>3</sub>.

Nous constatons que l'utilisation de l'eau à reflux donne un bon rendement du produit désiré et la réaction a été bien catalysée par 5 mol% de Al(acac)<sub>3</sub>, le Tableau I.1 ci-dessous résume cette discussion.

**Tableau.I.1.** Conditions optimales pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par Al(acac)<sub>3</sub>

Entrée	Solvant	Catal (mol %)	Tempér (°C)	Temps (h)	Rdt (%)
1	sans	sans	Rt	6	trace
2	sans	5	120	24	48
3	H <sub>2</sub> O	sans	reflux	4	70
4	H <sub>2</sub> O	5	reflux	½	90
5	AcCN	5	reflux	4	27
6	EtOH/H <sub>2</sub> O	5	reflux	1	56
7	EtOH	5	reflux	½	71
8	H <sub>2</sub> O	10	reflux	½	67
9	H <sub>2</sub> O	15	reflux	½	64
10	H <sub>2</sub> O	20	reflux	½	58

Afin de généraliser cette méthode, toute une librairie d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques substitués a été employée selon la même procédure. Les produits désirés ont été obtenus avec d'excellents rendements (Tableau I.2).

## Résultats et discussion

**Tableau.I.2.** Synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles **5 a-n** catalysée par Al(acac)<sub>3</sub>

entrée	pps	Ar	Temps (min)	Rdt (%)	T.f (°C)	
					Expé	Litté
1	5a	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	30	82	245-246	243-245 <sup>60</sup>
2	5b	4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35	91	229-230	225-227 <sup>79</sup>
3	5c	3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	94	214-215	214-216 <sup>80</sup>
4	5d	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	94	249-250	249-252 <sup>60</sup>
5	5e	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	95, 88, 79, 65	239-240	248-249 <sup>79</sup>
6	5f	4-N(Me) <sub>2</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	30	91	219-222	220-222 <sup>80</sup>
7	5g	2,4-diCl- C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	15	91	196-198	198-205 <sup>59</sup>
8	5h	2-OH-3- OMe-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	20	90	221-222	---
9	5i	3-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	82	248-249	233-235 <sup>60</sup>
10	5j	2-thiényl	40	95	226-228	224-226 <sup>81</sup>
11	5k	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	35	90	219-220	206-207 <sup>79</sup>
12	5l	3-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	90	225-226	---
13	5m	2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	90	246-247	245-247
14	5n	4-Et-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	45	96	248-249	---

<sup>79</sup> Chavan, H. V.; Babar, S. B.; Hoval, R. U.; Bandgar, B. P. *Bull Korean Chem Soc.*, **2011**, 32, 3963-3974

<sup>80</sup> Kiyania, H.; Allah, S. H.; Ghorbania, F.; Esmailia, S. *Current Chem. Lett.*, **2013**, 2, 197-206

<sup>81</sup> Shestopalov, A. M.; Emeliyanova, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Niazimbetova, Z. I.; D. Evans, D. H. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7491-7496

**Recyclage du catalyseur :**

La possibilité de réutiliser le catalyseur a été examinée. Le mélange réactionnel était lavé avec 10 ml de l'éthanol froid, le solvant a été évaporé et le catalyseur récupéré. Après l'avoir séché nous l'avons réutilisé quatre fois sans aucune traitement additionnel. Nous avons observé la perte dans l'activité catalytique du  $\text{Al}(\text{acac})_3$  (tableau I.1 entrée 5).

Nous avons proposé un mécanisme pour la réaction à composants multiples catalysée par le  $\text{Al}(\text{acac})_3$ , en se basant sur les travaux antérieurs rapportés dans la littérature. Le schéma suivant résume la séquence réactionnelle : (Schéma I.17)

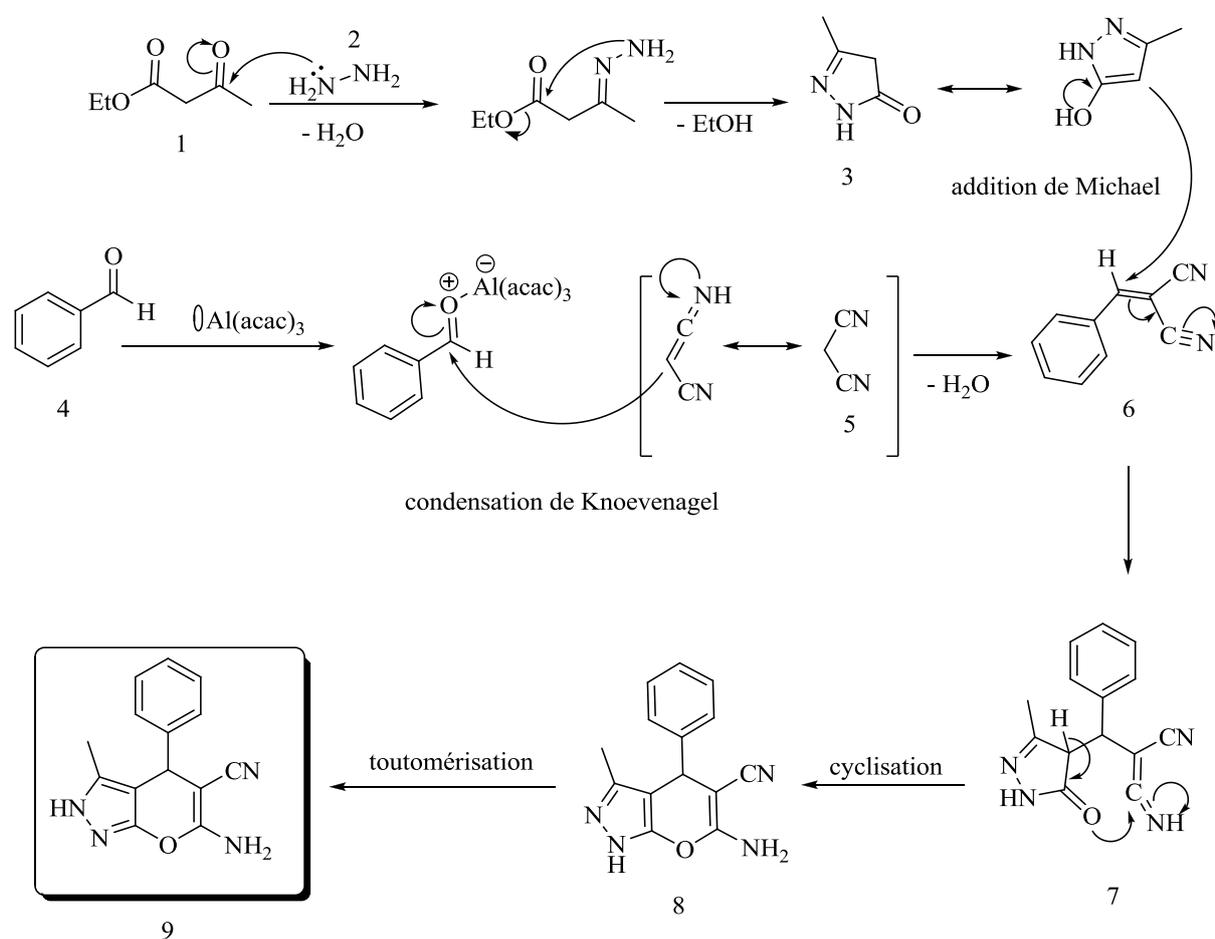


Schéma I.17

Selon le mécanisme proposé, la condensation entre l'acétoacétate d'éthyle (1) et l'hydrazine hydratée (2) fournit l'intermédiaire clé qui est la pyrazolone (3). Le produit de Knoevenagel (6) est formé à partir de la condensation entre le benzaldéhyde (4) et le malononitrile (5) avec la perte d'une molécule d'eau en présence de  $\text{Al}(\text{acac})_3$  qui est un acide de Lewis. La forme

## *Résultats et discussion*

---

énolique de la pyrazolone va réagir avec Le produit (6) par une addition de Michael pour produire l'intermédiaire (7), qui subit une cyclisation intramoléculaire pour donner un autre intermédiaire (8) qui conduit le produit final (9) après une tautomerisation

Tous les produits ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques usuelles : l'infrarouge et les spectroscopies RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  et par leur point de fusion, ainsi par comparaison avec les travaux rapportés dans la littérature, et tous nos résultats sont en parfait accord.

### **Spectroscopie IR :**

Les 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles sont généralement caractérisées par les bandes d'absorption suivantes : celles correspondant au groupement nitrile conjugué à une double liaison (CN), les CH aromatiques, les doubles liaisons C=N et le groupement NH de la fonction amine.

Dans notre cas, les spectres infrarouges IR des 1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles montrent également la présence d'une bande d'absorption entre 2144-2194  $\text{cm}^{-1}$  qui représente la fonction CN conjuguée à une double liaison. Une autre bande d'absorption apparait entre 1636-1724  $\text{cm}^{-1}$  indique la présence des C=N et la fonction amine NH est caractérisée par une bande d'absorption entre 3120-3440  $\text{cm}^{-1}$ .

### **Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ :**

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des produits obtenus ont été tous enregistrés dans le DMSO- $d_6$ , et sont en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature.

Les structures proposées des 1,4-DHPPs préparées ont été confirmées par :

La disparition du proton de la fonction aldéhyde et l'apparition d'un proton de la fonction amine NH, qui apparait sous forme de singulet, ou d'un singulet large entre 11.8-12.14 ppm et c'est le proton le plus déblindé du noyau 1,4-DHPPs.

L'apparition d'un proton caractéristique des 1,4-DHPPs, sous forme d'un singulet entre 6.16-6.90 ppm est attribuée à la fonction amine  $\text{NH}_2$ .

Apparition du proton H-C4, qui résonne sous forme d'un singulet, mais moins déblindé dans l'intervalle 4.36-5.26 ppm, confirme la structure.

## *Résultats et discussion*

---

Les protons du noyau aromatique apparaissent dans l'intervalle 6.58-8.12 ppm où la multiplicité dépend des substituants portés par le noyau aromatique et varie d'un composé à l'autre.

Enfin, les groupements méthyle et méthoxy liés au noyau aromatique, résonnent sous forme de singulet d'intégration 3H de chaque un à environ 2.27 ppm et 3.79 ppm respectivement.

### **Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ :**

L'interprétation des enregistrements spectraux de la RMN carbone 13 des 1,4-DHPPs préparés, a permis d'identifier les différents carbones qui caractérisent les composés synthétisés, dont :

Le carbone C6 porteur du groupement amine donne un signal dans la zone des champs magnétiques faibles entre 156.0-163.2 ppm.

Les carbones du noyau aromatique apparaissent, comme prévu, dans la zone habituelle comprise, pour notre cas, entre 103.3-159.1 ppm.

Les trois carbones quaternaires équivalents C-3, C-8 et C-7 résonnent respectivement dans l'intervalle 150.3-154.9 ppm, 134.5-149.6 ppm et 94.9-97.9 ppm.

Le carbone C-5 porteur du groupement cyanure résonne dans l'intervalle 53.8-58.1 ppm.

Le carbone du groupe cyanure (CN) apparaît entre 118.0 et 120.9 ppm.

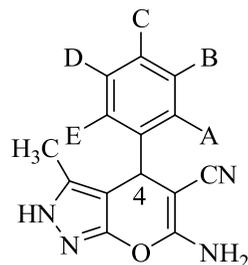
Le signal du carbone C-4 résonne dans l'intervalle 27.1-36.3 ppm.

Les signaux restants sont ceux des groupements méthyle et méthoxy liés au noyau aromatique à environ 20.7 ppm et entre 53.4-53.6 ppm respectivement, de même le signal à environ 8.2-9.8 ppm représente le carbone du groupement méthyle porté par le carbone C-3.

Les résultats des déplacements chimiques ainsi que les constantes de couplages des différents protons ainsi que les déplacements chimiques des principaux pics des carbones sont rassemblés dans les tableaux I.3 et I.4.

## Résultats et discussion

**Tableau I.3. Données de RMN <sup>1</sup>H des pyranopyrazoles synthétisés.**



produit	NH	Aromatique (A, B, C, D, E)				NH <sub>2</sub>	H-C4	CH <sub>3</sub>	Sub-Ar
5a	12.14, s, 1H	A = B = C = D = E = H, 7.32 - 7.19, m, 5H				6.90, s, 2H	4.60, s, 1H	1.79, s, 3H	A = B = C = D = E = H
5b	11.97, s, 1H	B = D = H, 6.94, 2H, d, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.42 Hz	A = E = H, 6.68, 2H, d, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.42 Hz			6.65, s, 2H	4.43, s, 1H	1.78, s, 3H	C = OH, 9.21, s, 1H
5c	11.81, s, 1H	A = H, 7.89, s, 1H	C = H, 7.80, d, 1H, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.8 Hz	D = H, 6.89, t, 1H, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.8 Hz	E = H, 6.65, d, 1H, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.8 Hz	6.20, s, 2H	4.39, s, 1H	1.76, s, 3H	B = NO <sub>2</sub>
5d	12.03, s, 1H	B = D = H, 8.12, d, 2H, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.12 Hz		A = E = H, 7.39, d, 2H, <i>J</i> <sub>ortho</sub> = 8.12 Hz		6.70, s, 2H	4.70, s, 1H	1.78, s, 3H	C = NO <sub>2</sub>

### Résultats et discussion

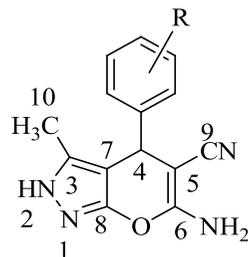
5e	12.05, s, 1H	B = D = H, 7.29, d, 2H, $J_{ortho} = 7.54$ Hz		A = E = H, 7.15, d, 2H, $J_{ortho} = 7.54$ Hz		6.73, s, 2H	4.39, s, 1H	1.79, s, 3H	C = Cl
5f	11.88, s, 1H	B = D = H, 6.95, d, 2H, $J_{ortho} = 8.60$ Hz		A = E = H, 6.60, d, 2H, $J_{ortho} = 8.60$ Hz		6.46, s, 2H	4.40, s, 1H	1.78, s, 3H	C = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 2.86, 6H
5g	12.04, s, 1H	B = H, 7.37, s, 1H	D = H, 7.26, d, $J_{ortho} = 8.37$ Hz	E = H, 7.12, d, $J_{ortho} = 8.37$ Hz		6.71, s, 2H	5.26, s, 1H	1.78, s, 3H	A = C = Cl
5h	12.00, s, 1H	C = D = E = H, 7.22 – 6.83, m, 3H				6.59, s, 2H	4.62, s, 1H	1.98, s, 3H	A = OH, 8.95, s, 1H B = OMe, 3.79, s, 3H
5i	12.07, s, 1H	A = H, 7.05, s, 1H		C = D = E = H, 6.70, m, 3H		6.60, s, 2H	4.36, s, 1H	1.82, s, 3H	B = H, 9.28, s, 1H
5j	12.13, s, 1H	7.31, d, $J = 3.8$ Hz, 3'H	7.00, d, $J = 3.8$ Hz, 5'H	6.91, d, $J = 3.8$ Hz, 4'H		6.88, s, 2H	4.89, s, 1H	1.92, s, 3H	thienyl
5k	12.11, s, 1H	B = D = H, 7.12, 2H, d, $J_{ortho} = 7.0$ Hz		A = E = H, 7.05, 2H, d, $J_{ortho} = 7.0$ Hz		6.89, s, 2H	4.55, s, 1H	1.79, s, 3H	C = Me, 2.27, s, 3H

### *Résultats et discussion*

5l	11.80, s, 1H	D = H, 7.15, t, 1H, $J_{ortho} = 7.8$ Hz	C = H, 6.71, d, 1H, $J_{ortho} = 7.8$ Hz	E = H, 6.66, d, 1H, $J_{ortho} = 7.8$ Hz	A = H, 6.58, s, 1H	6.16, s, 2H	4.47, s, 1H	1.79, s, 3H	B = OMe, 3.32, s, 3H
5m	12.06, s, 1H	B = H, 7.80, d, 1H, $J_{ortho} = 6.5$ Hz	C = H, 7.60, t, 1H, $J_{ortho} = 6.5$ Hz	D = H, 7.40, t, 1H, $J_{ortho} = 6.5$ Hz	E = H, 7.30, d, 1H, $J_{ortho} = 6.5$ Hz	6.80, s, 2H	5.10, s, 1H	1.80, s, 3H	A = NO <sub>2</sub>
5n	12.01, s, 1H	B = D = H, 7.12, 2H, d, $J_{ortho} = 7.6$ Hz	A = E = H, 7.06, 2H, d, $J_{ortho} = 7.6$ Hz		6.70, s, 2H	4.51, s, 1H	1.79, s, 3H	C = Et, 2.57, q, 2H et 1.17, t, 3H, $J^3 = 7.4$ Hz.	

## Résultats et discussion

**Tableau I.4. Données de RMN <sup>13</sup>C des pyranopyrazoles synthétisés.**



produit	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C Aromatique	C sub
5a	154.8	36.3	57.3	161.0	97.8	144.5	120.9	9.8	135.8, 128.6, 128.6, 127.6, 127.6, 126.9	--
5b	154.8	35.6	58.0	160.6	97.9	135.5	120.9	9.8	156.0, 134.6, 128.4, 128.4, 115.1, 115.1	--
5c	154.9	34.7	57.8	163.2	96.8	134.7	119.9	8.8	158.7, 153.8, 133.3, 132.7, 127.3, 121.4	--
5d	150.3	35.0	55.0	159.8	94.9	134.5	119.1	8.5	141.5, 129.1, 129.1, 127.4, 127.4, 120.9	--
5 <sup>e</sup>	154.7	35.8	57.0	160.8	96.9	143.0	120.6	9.8	135.6, 131.5, 129.7, 129.1, 128.8, 128.3	--
5f	149.0	35.5	69.5	158.4	97.9	133.5	118.7	9.7	154.0, 127.9, 127.9, 120.3, 120.3, 112.1	58.3
5g	153.5	35.0	54.3	159.9	95.0	138.5	118.0	8.2	134.1, 134.1, 130.9, 130.3, 127.2, 126.3	--
5h	154.0	27.1	53.8	158.4	97.7	135.2	119.2	8.3	157.5, 122.5, 122.2, 118.4, 108.2, 103.3	53.4

*Résultats et discussion*

5i	154.7	36.3	57.4	160.9	97.5	135.5	118.1	9.8	157.3, 145.7, 129.0, 120.8, 114.1, 113.8	--
5j	154.3	31.5	57.5	160.6	97.4	149.6	120.6	9.7	135.9, 126.3, 124.7, 124.2	--
5k	154.8	35.9	57.3	160.8	97.8	135.8	119.4	9.8	141.5, 129.1, 129.1, 127.4, 127.4, 120.9	20.7
5l	154.7	36.3	58.1	160.6	97.0	145.2	120.6	9.8	159.1, 135.7, 135.7, 129.0, 129.0, 113.1	54.6
5m	150.3	35.1	55.1	159.8	94.9	134.5	119.1	8.5	153.5, 145.1, 145.1, 127.3, 127.3, 122.3	--
5n	154.8	36.0	57.5	160.8	97.6	135.5	119.4	9.8	142.0, 141.5, 128.2, 127.6, 127.3, 120.9	27.8, 15.4

### VI Conclusion :

Dans ce premier chapitre, après avoir passé en revue les intérêts biologiques ainsi que les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature, nous avons développé une méthode simple et efficace de la réaction de condensation *one pot* à quatre composants. Nous avons étudié l'effet catalytique du l'acétylacétonate d'Aluminium  $\text{Al}(\text{acac})_3$  sur cette réaction multicomposants, Il s'agit d'une polycondensation, d'un dérivé du benzaldéhyde, l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrazine hydratée et le malononitrile en présence de 5 mol% du l'acetylacetonate d'Aluminium pour la préparation des dérivés 6-amino-3-methyl-4-X-phenyl-2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles -5-carbonitriles.

Dans tous les cas nous avons obtenu les produits attendus avec de bons rendements qui ont été caractérisés par les méthodes usuelles d'analyse.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

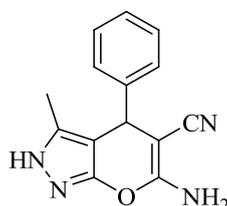
## VII Partie expérimentale

### VII.1 Procédure générale pour la préparation de 2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile :

Dans un ballon bicol de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit 0.05g d'hydrazine hydratée (1.0 mmol), 0.130g d'acétoacétate d'éthyle (1 mmol), 0.066g de malononitrile (1mmol), un aldéhyde aromatique (1 mmol), en présence de l'acétylacétonate d'aluminium (5 mol %) dans l'eau (5 ml). Le mélange est chauffé à reflux pendant un temps approprié (l'évolution de la réaction est suivie par CCM). Après refroidissement, la solution obtenue est versée progressivement dans un bicher contenant 20 ml d'eau et de glace ; on laisse le mélange réactionnel sous agitation magnétique pendant 10 min à température ambiante. Le solide formé est filtré, lavé avec H<sub>2</sub>O et séché à l'air libre puis purifié par la recristallisation dans l'éthanol pour donner le produit pur correspondant.

Tous les dérivés de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés sont caractérisés par IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C et point de fusion.

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



**Rendement = 82 %**

**PF :** 245-246 °C / lit : 243-245°C

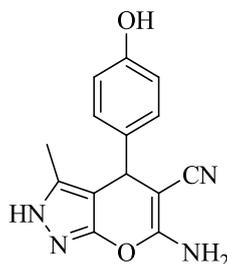
**IR (KBr) :** V<sub>max</sub> = 3313 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1647 (C=N), 1600-1523 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.14 (s, 1H, NH), 7.32-7.19 (m, 5H, Harom), 6.90 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.60 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 161.0, 154.8, 144.5, 135.8, 128.6, 127.6, 126.9, 120.9, 97.8, 57.3, 36.3, 9.8.

## Partie expérimentale

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



Rendement = 91 %

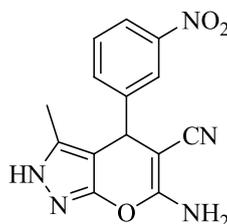
PF: 229-230 °C / lit : 225-227°C

IR (KBr) :  $V_{\max} = 3390$  (OH), 3136 (NH<sub>2</sub>), 2175(CN), 1647(C=N), 1600-1504 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (250MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 11.97 (s, 1H, NH), 9.21 (s, 1H, OH), 6.94 (d,  $J = 8.42$  Hz, 2H, Harom), 6.68 (d,  $J = 8.42$  Hz, 2H, Harom), 6.65 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.43 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 160.6, 156.0, 154.8, 135.5, 134.6, 128.4, 115.1, 120.9 (CN), 97.9, 58.0, 35.6, 9.8.

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



Rendement = 94 %

PF: 214-215 °C / lit : 214-216°C

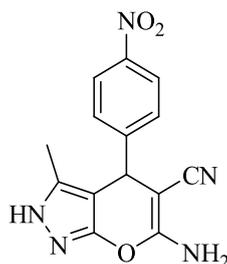
IR (KBr):  $V_{\max} = 3224$  (NH<sub>2</sub>), 2194 (CN), 1650 (C=N), 1600 (Ar), 1527 (C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 11.81 (s, 1H, NH), 7.89 (s, 1H, 2'Harom ), 7.8 (d,  $J = 8.8$  Hz ,1H, 4'Harom ), 6.89 (t,  $J = 8.8$  Hz ,1H, 5'Harom ), 6.65 (d,  $J = 8.8$  Hz ,1H, 6'Harom ), 6.2 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.39 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.76 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ : 163.2, 154.9, 134.7, 158.7, 153.8, 133.3, 132.7, 127.3, 121.4, 119.9, 96.8, 57.8, 34.7, 8.8.

## Partie expérimentale

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



**Rendement = 94 %**

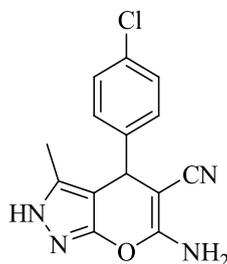
**PF:** 249-250 °C / lit : 249-252°C

**IR (KBr):**  $V_{\max} = 3471$  (NH<sub>2</sub>), 2194 (CN), 1647 (C=N), 1601 (Ar), 1519 (C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 12.03 (s, 1H, NH), 8.12 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2H, Harom), 7.39 (d,  $J = 8.66$  Hz, 2H, Harom), 6.7 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.70 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 159.8, 150.3, 134.5, 153.4, 145.1, 127.2, 122.2, 119.1, 94.9, 55.0, 35.0, 8.5.

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



**Rendement = 95, 88, 79, 65 %**

**PF :** 239-240 °C / lit : 248-249°C

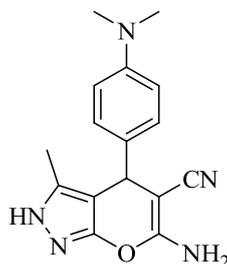
**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3367$  (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1636 (C=N), 1604 (Ar), 748(C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 12.05 (s, 1H, NH), 7.29 (d,  $J = 7.54$  Hz, 2H, Harom), 7.15 (d,  $J = 7.97$  Hz, 2H, Harom), 6.73 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.39 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 160.8, 154.7, 143.0, 135.6, 131.5, 129.7, 129.1, 128.8, 128.3, 120.6, 96.9, 57.0, 35.8, 9.8.

## Partie expérimentale

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



**Rendement = 91 %**

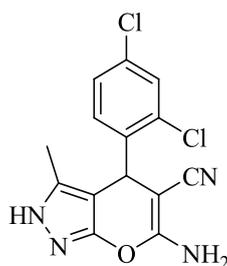
**PF :** 219-222 °C / lit : 220-222°C

**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3390$  (NH<sub>2</sub>), 2200 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 11.88 (s, 1H, NH), 6.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Harom), 6.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Harom), 6.46 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.4 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.86 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 158.4, 149.0, 133.5, 154.0, 127.9, 120.3, 112.1, 118.7, 97.9, 69.5, 58.3, 35.5, 9.7.

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



**Rendement = 91 %**

**PF :** 196-198 °C / lit : 198-205°C

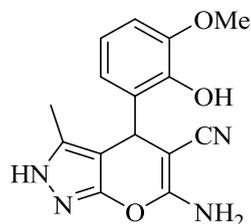
**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3440$  (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1724 (C=N), 1585 (Ar), 786 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$ :** 12.04 (s, 1H, NH), 7.37 (s, 1H, 3'Harom), 7.26 (d,  $J = 8.37$  Hz, 1H, 5'Harom), 7.12 (d,  $J = 8.37$  Hz, 1H, 6'Harom), 6.71 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.26 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.78 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 159.9, 153.5, 138.5, 134.1, 130.9, 130.3, 127.2, 126.3, 118.0, 95.0, 54.3, 35.0, 8.2.

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



**Rendement = 90 %**

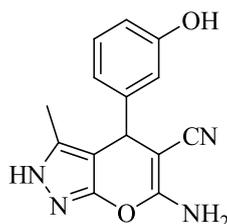
**PF :** 221-222 °C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3469 (OH), 3371 (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1651 (C=N), 1589 (Ar), 1083 (OMe) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.0 (s, 1H, NH), 8.95 (s, 1H, OH), 7.22-6.83 (m, 3H, Harom), 6.59 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.62 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.79 (s, 3H, O-CH<sub>3</sub>), 1.98 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 158.4, 145.0, 135.2, 157.5, 122.5, 122.2, 118.4, 108.2, 103.3, 119.2, 97.7, 53.8, 53.4, 27.1, 8.3.

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



**Rendement = 82 %**

**PF :** 248-249 °C / lit : 233-235°C

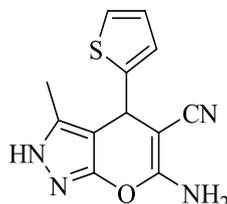
**IR (KBr) :**  $V_{\max}$  = 3409 (OH), 3263 (NH<sub>2</sub>), 2175 (CN), 1636 (C=N), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.07 (s, 1H, NH), 9.28 (s, 1H, OH), 7.05 (s, 1H, Harom), 6.70 (m, 3H, Harom), 6.60 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.36 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.82 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 160.9, 154.7, 135.5, 157.3, 145.7, 129.0, 120.8, 114.1, 113.8, 118.1, 97.5, 57.4, 36.3, 9.8.

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



**Rendement = 95 %**

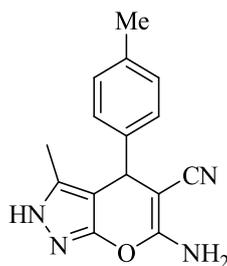
**PF:** 226-228 °C / lit : 224-226°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3448 (NH<sub>2</sub>), 2588 (C-S), 2144 (CN), 1651 (C=N), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.13 (s, 1H, NH), 7.31 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H<sub>thio</sub>) 7.00 (d,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H<sub>thio</sub>), 6.91 (t,  $J$  = 3.8 Hz, 1H, H<sub>thio</sub>), 6.88 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.89 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 160.6, 154.3, 149.6, 135.9, 126.3, 124.7, 124.2, 120.6, 97.4, 57.5, 31.5, 9.7.

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



**Rendement = 90 %**

**PF :** 219-220 °C / lit : 206-207°C

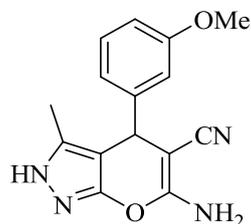
**IR (KBr) :**  $V_{\max}$  = 34013 (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1636 (C=N), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.11 (s, 1H, NH), 7.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, Harom), 7.05 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H, Harom), 6.89 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.55 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 160.8, 154.8, 135.8, 141.5, 129.1, 127.4, 120.9, 119.4, 97.8, 57.3, 35.9, 20.7, 9.8.

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



**Rendement = 90 %**

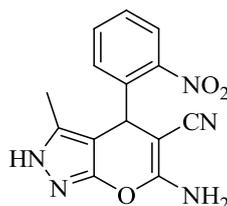
**PF :** 225-226 °C

**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3390$  (NH<sub>2</sub>), 2183 (CN), 1643 (C=N), 1600 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 11.8 (s, 1H, NH), 7.15 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 5'Harom), 6.71 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 4'Harom), 6.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, 6'Harom), 6.58 (s, 1H, 2'Harom), 6.16 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.47 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 3.32 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 160.6, 154.7, 145.2, 159.1, 135.7, 129.0, 113.1, 120.6, 97.0, 58.1, 54.6, 36.3, 9.8.

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



**Rendement = 90 %**

**PF:** 246-247 °C / lit : 245-247°C

**IR (KBr):**  $V_{\max} = 3413$  (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1651 (C=N), 1600 (Ar), 1523 (C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

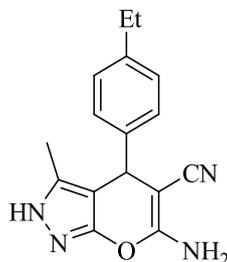
**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.06 (s, 1H, NH), 7.8 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, Harom), 7.6 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, Harom), 7.4 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H, Harom), 7.3 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H, Harom), 6.8 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 5.1 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 1.8 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

---

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 159.8, 150.3, 134.5, 153.5, 145.1, 127.3, 122.3, 119.1, 94.9, 55.1, 35.1, 8.5.

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



**Rendement = 96 %**

**PF :** 248-249 °C

**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3379$  (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1636 (C=N), 1600 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN<sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ:** 12.01 (s, 1H, NH), 7.12 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Harom), 7.06 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Harom), 6.70 (s, 2H, NH<sub>2</sub>), 4.51 (s, 1H, C<sub>4</sub>-H), 2.57 (q,  $J = 7.4$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.79 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.17 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C (63.9 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ :** 160.8, 154.8, 135.5, 142.0, 141.5, 128.2, 127.6, 127.3, 120.9, 119.4, 97.6, 57.5, 36.0, 27.8, 15.4, 9.8.

**CHAPITRE II. NOUVELLE VOIE D'ACCES  
AUX TETRAHYDROBENZOPYRANES VIA  
UNE REACTION MULTICOMPOSANTS**

## **Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants**

### **I Introduction :**

L'importance de la chimie combinatoire et médicinale<sup>82</sup> a suscité beaucoup d'attention pour développer des systèmes hétérocycliques selon la procédure des réactions à composants multiples. Les avantages significatifs des RMCs par rapport aux réactions classiques sont le gain de temps, faibles quantités de produit de départ car le nombre d'étapes est réduit. Ces avantages exigent des chercheurs de transformer cette technologie en outils économiques et efficaces dans le domaine de la synthèse combinatoire<sup>83</sup>.

La chimie hétérocyclique est la branche la plus complexe de la chimie organique et les composés hétérocycliques sont considérés comme la famille qui compte le plus nombre des composés organiques. En fait, ces composés sont caractérisés par leur capacité à fournir la diversité structurale et se sont avérés utiles en tant que facteurs thérapeutiques<sup>84</sup>.

Les molécules hétérocycliques avec des atomes d'oxygènes montrant un intérêt pharmaceutique spécial et parmi les systèmes hétérocycliques les plus importants contenant l'oxygène les dérivés du tétrahydropyrane occupent une bonne place. L'une de ces classes importantes est constituée par les chromènes. La fusion entre un cycle benzénique et un cycle pyranique donne divers niveaux de saturation et la structure de 1-benzopyrane inclue diverses structures comme les chromènes (1), 2*H*-chromènes (2), 4*H*-chromènes (3) comme représentés dans la figure II.1<sup>85, 86</sup>

---

<sup>82</sup> (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew Chem. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210; (b) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2415-2437; (c) Orru, R. V. A.; De Greef, M. *synthesis*, **2003**, 10, 1471-1499; (d) Blame, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. j. Org. Chem.* **2003**, 21, 4101-4111

<sup>83</sup> Beck, B.; Hess, S.; Domling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1701-1705

<sup>84</sup> Geen, G. R.; Evans, J. M.; Vong, A. K. *comprehensive, Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Sericvn, E. F. V. *Pergamon Press, Oxford*, **1996**, 5, 469 - 490

<sup>85</sup> Van Otterlo, W.; Ngidi, E.; Kuzvidza, S.; Morgans, G.; Moleele, S.; Koning, C. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 9996-10006

<sup>86</sup> Eichert, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis and Applications*, John Wiley 2<sup>nd</sup> Edn, **2004**

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

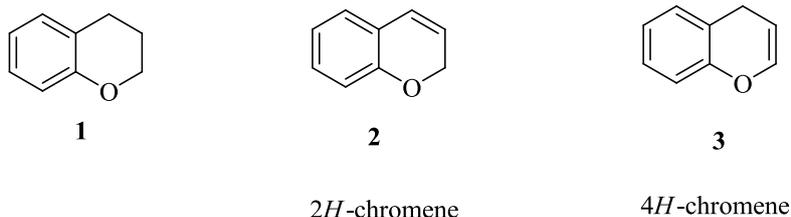


Figure II.1

Les Chromènes constituent un groupe de molécules biologiquement actives et se rencontrent en abondance dans la nature avec un éventail de modifications moléculaires<sup>87</sup>. Elles possèdent une variété d'effets biologiques tels que antiviral<sup>88,89</sup>, antioxydant<sup>90</sup> et anti-inflammatoire<sup>91</sup>, antifongique<sup>92</sup>, antitumoral<sup>93</sup>, antimicrobien<sup>94</sup>, antiprolifération<sup>95</sup> anti-Alzheimer et anti-Parkinson<sup>96,97,98</sup>

En plus de leurs activités biologiques, certaines molécules des chromènes ont été employées pour produire des colorants fluorescents fortement efficaces pour les fibres synthétiques, des colorants fluorescents de jour, électrophotographiques et des dispositifs électroluminescents.<sup>99,100</sup>

<sup>87</sup> Murray, R. D.; *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **2002**, *83*, 1-619

<sup>88</sup> Smith, P. W.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Cherry, P. C.; Starkey, I. D.; Cobley, K. N.; Weston, H.; Scicinski, J.; Merritt, A.; Whittington, A.; Wyatt, P.; Taylor, N.; Green, D.; Bethell, R.; Madar, S.; Fenton, R. J.; Morley, P. J.; Pateman, T.; Beresford, A. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 787-797

<sup>89</sup> Martinez, A. G.; Marck, L. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, *7*, 3165-3170

<sup>90</sup> Milan, M.; Mirjana, M.; Desanka, B.; Sanja, M.; Neda, N.; Vladimir, M. *Int J Mol. Sci.* **2011**, *12*, 2822-2841

<sup>91</sup> Nitin, K.; Sushil, K.; Himanshu, G.; Sharma, P. K. *WRJB.* **2012**, *1*, 1-5

<sup>92</sup> Suresh, T.; Arunima, V.; Atin, K.; Sandeep, G.; Prarthana, V. R.; Ganesh, R. K. *Acta Pol. Pharm.* **2010**, *67*, 423-427

<sup>93</sup> Mohr, S. J.; Chirigios, M. A.; Fuhrman, F. S.; Pryor, J. W. *Cancer Res.* **1975**, *35*, 3750-3754

<sup>94</sup> Khafagy, M. M.; El-Wahas, A. H. F.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M. *Farmaco*, **2002**, *57*, 715-722

<sup>95</sup> Dell, C. P.; Smith, C. W. *Chem. Abstr.* **1993**, *119*, 139102

<sup>96</sup> Foye, W. O. *Principi di Chemicofarmaceutica*, Piccin: Padora, Italy, 1991, 416-420

<sup>97</sup> Andreani, L. L.; Lapi, E. *Bull. Chim. Farm.*, **1960**, *99*, 583-586

<sup>98</sup> Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zheng, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H.; Yaoxue, X. B. *ChemAbstr.* **1982**, *96*, 135383e

<sup>99</sup> Soh, N.; Sakawaki, O.; Makihara, K.; Odo, Y.; Fukaminato, T.; Kawai, T.; Irie, M.; Imato, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 1131-1139

<sup>100</sup> Moorthy, J. N.; Venkatakrishnan, P.; Sengupta, S.; Baidya, M. *Organic letters*, **2006**, *8*, 4891-4894

## II Intérêts biologiques des tétrahydropyranes

Durant ces dernières années, des systèmes hétérocycliques sont le centre d'innombrables recherches et ceci pour leur vaste éventail de propriétés biologiques et pharmaceutiques. Parmi ces systèmes figurent les tétrahydropyranes et leurs dérivés tels que les 1-oxadécalsines dans lesquelles la partie tétrahydropyrane est accolée à un autre cycle à six chaînons. Ce système hétérocyclique est à la base de nombreux produits naturels biologiquement actifs, comme la forskoline, les pyripyropénes -A, les arisugacines H, les hongoquercines A, les acides rhododaurichromiques A, les phomactines A, les penostatines ou encore les cordipyridones (figure II.2).

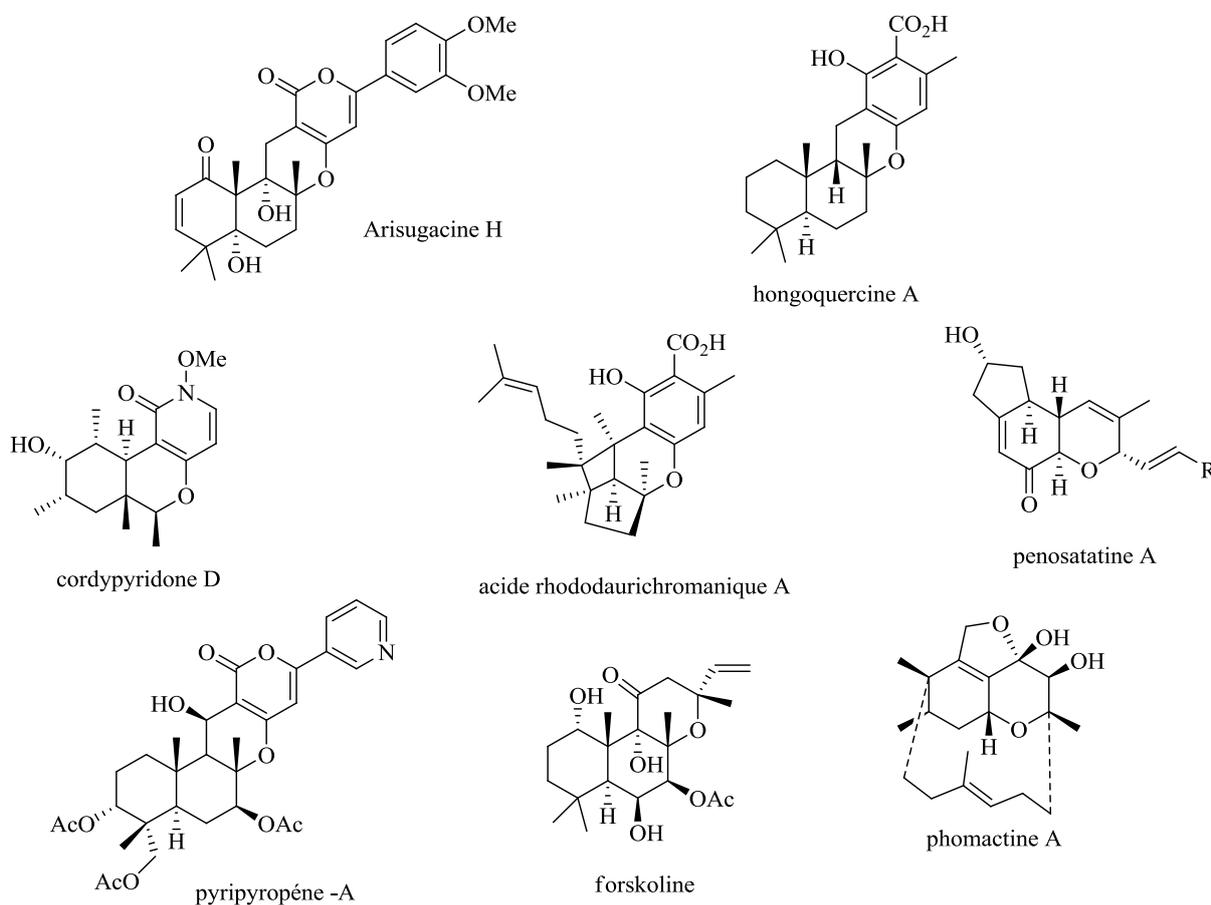


Figure II.2

Dans la nature les 4*H*-chromènes existent dans nombreuses parties de la plante (tiges et racines). Comme exemple on peut citer le 7-hydroxy-6-méthoxy-4*H*-chromène et le 6,7-diméthoxy-4*H*-chromène qui ont été isolés des fleurs de *Wisteria sinensis* et qui possèdent une activité organoléptique<sup>85</sup> (Figure II.3)

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants



Figure II.3

Certaines drogues efficaces sont actuellement prescrites dans des traitements médicaux, comme par exemples le diéthyl 2-(2-amino-6-bromo-3-cyano-4*H*-chromèn-4-yl)malonate (**1**) et le 9-amino-7-(3-bromo-4,5-diméthoxyphényl)-3-méthyl-7*H*-pyrano[2,3-*f*]quinoxaline-8-carbonitrile (**2**) sont utilisés comme agents anticancéreux,<sup>101,102</sup>. Le 2-amino-5-oxo-4-phényl-5,10*b*-dihydropyrano[3,4-*c*]chromène-1-carbonitrile (**3**) est utilisé comme agent antibactérien<sup>103</sup> et alors que le 2-amino-4-(3-nitrophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile (**4**) montre un effet antirhumatismal.<sup>104,105</sup> (figure II.4)

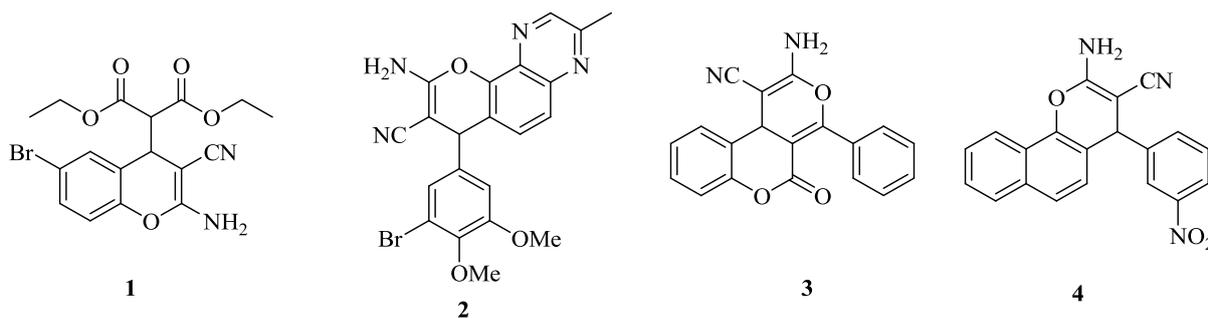


Figure II.4

<sup>101</sup> Amr, A. G. E.; Mohamed, A. M.; Mohamed, S. F.; Abdel-Hafez, N. A.; Hammam, A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5481-5488

<sup>102</sup> Paliwal, P. K.; Jetti, S. R.; Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2984-2990

<sup>103</sup> Bhavanarushi, S.; Kanakaiah, V.; Yakaiah, E.; Saddanapu, V.; Addlagatta, A.; Rani, V. J. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2446-2454

<sup>104</sup> Erichsen, M. N.; Huynh, T. H.; Abrahamsen, B.; Bastlund, J. F.; Bundgaard, C.; Monrad, O.; Jensen, A. B.; Nielsen, C. W.; Frydenvang, K.; Jensen, A. A.; Bunch, L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7180-7191

<sup>105</sup> Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Grundy, C. C.; Labreque, D.; Bubenick, M.; Attardo, G.; Denis, R.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 417-423

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

### II.1 Activités anticancéreuses :

Le dérivé HA 14-1 des 4H-chromènes a été découvert en utilisant des stratégies de dépistage à l'aide de l'ordinateur<sup>106</sup>. Ce composé a démontré une activité pro-apoptotique prometteuse contre les cellules cancéreuses *in vitro* et *in vivo*, en monothérapie ou en association avec la radiothérapie<sup>107</sup>.

Les études de Danielle et coll.<sup>108</sup> dans ce domaine ont permis de développer des méthodes de synthèse permettant la préparation de nouveaux analogues HA 14-1, en particulier, les modulations de « la partie supérieure » de la molécule (le substituant cyanoester) et le groupe amino libre qui est apparu très attractif. Le but des chercheurs étant de présenter les stratégies mises en place et de préparer quelques nouveaux analogues sélectionnés HA 14-1.

La synthèse du nouvel HA 14-1 (**3**) est obtenue avec un rendement de 86% via la condensation du 5-bromosalicylaldehyde (**1**) avec deux molécules de cyanoacétate (**2**) en présence de tamis moléculaires. Différents types de catalyseurs et conditions ont été utilisés pour préparer les 4H-chromènes (Schéma II.1).

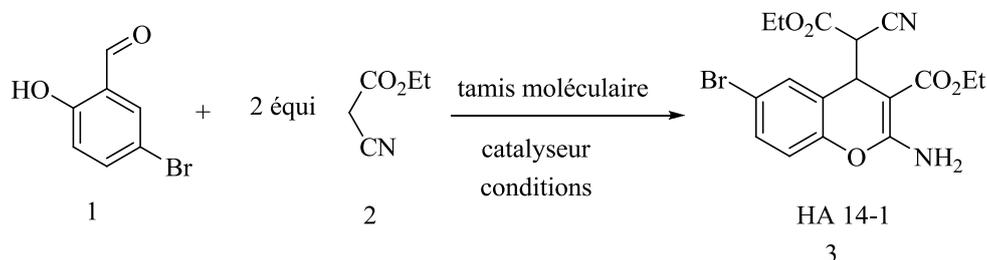


Schéma II.1

<sup>106</sup> (a) Wang, J. L.; Liu, D.; Zhang, Z. J.; Shan, S.; Han, X.; Srinivasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 7124-7129; (b) Huang, Z.; Hui, D.; Han, X.; Zhang, Z.; Wang, J. *PCT Int. Appl. Chem. Abstr.* **2000**, 132, 117566

<sup>107</sup> (a) Manero, F.; Gautier, F.; Gallenne, T.; Cauquil, N.; Gree, D.; Cartron, P. F.; Geneste, O.; Gree, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Cancer Res.* **2006**, 66, 2757-2764; (b) Fesik, S. W. *Nature Rev Cancer.* **2005**, 5, 876-885. (c) Oliver, L.; Mahe, B.; Gree, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Leukemia Res.* **2007**, 31, 859-863. (d) Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 919-928

<sup>108</sup> Danielle, G. ; Samuel, V. ; Vijay, L. M. ; Frédéric, C. ; Guillaume, V. ; Florence, M. ; Philippe, J. ; Réne, G. *Tetrahedron Letters.* **2008**, 49, 3276-3287

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

### II.2 Activités anti malaria :

L'activité antiplasmodique *in vitro* de 26 dérivés de naphtoquinone liés au lapachol (1) et le  $\beta$ -lapachone (2) a été testée. L'évaluation de ces dérivés a été réalisée sur des cultures de la souche F32 de *plamodium falciparum* et certains dérivés ont présenté des activités *in vitro* intéressantes ( $IC_{50} < 10 \mu M$ ). Sur la base de ces résultats certaines relations structure-activité ont été déterminées.<sup>109</sup> Une nouvelle méthode efficace a été développée pour la synthèse de dérivés benzo[g] et de dihydropyrano[2,3- g]chromones fortement fonctionnalisés par addition et plus tard de cyclisation de l'intermédiaire 2-hydroxynaphthalene-1,4-dione (**a**) ou 2,5-dihydroxycyclohexa-2,5-diène-1,4-dione (**b**) au produit de condensation d'un aldéhyde avec le malononitrile en présence d'une quantité catalytique de  $Et_3N$  dans  $CH_3CN$  à la température ambiante. La procédure est très facile. Ces composés sont étroitement liés aux systèmes d'anneau tels que le  $\beta$ -lapachone, pyranokunthone B et le  $\alpha$ -xiloidone, qui ont un large éventail d'activités biologiques (Schéma II.2).

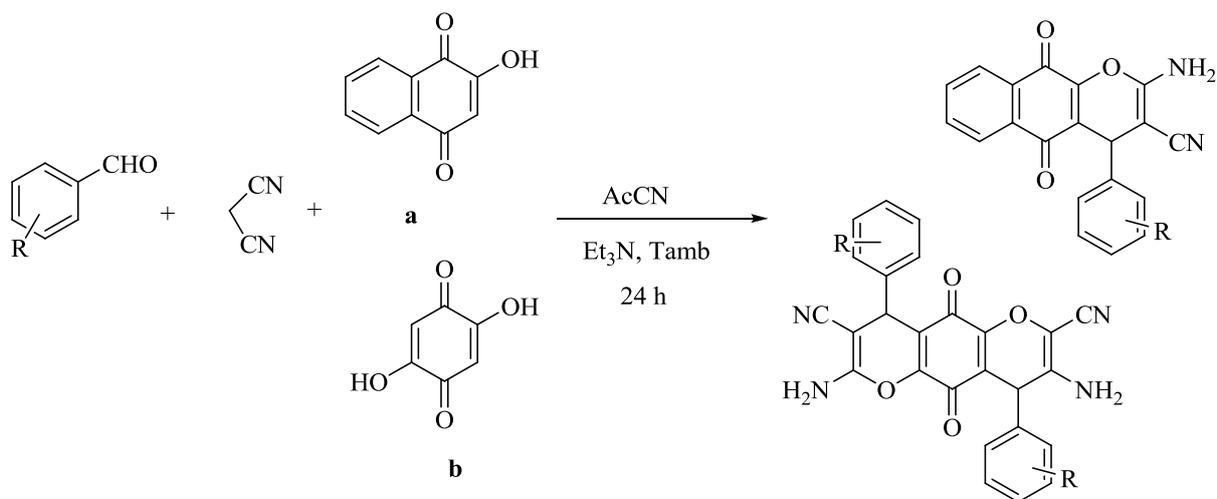


Schéma II.2

<sup>109</sup> (a) Elisa, P. S.; Ana, E. B.; Ravelo, A. G.; Yapu, D. J.; Turba, A. G. *Chem. Biodiversity*, **2005**, 2, 264–274; (b) De Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O. F.; Da Silva Filho, J. F.; Da Silva, M. J.; Pinto, M. D. C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, 14, 1145–1149; (c) Shaabani, A.; Ghadari, R.; Ghasemi, S.; Pedarpour, M.; Rezayan, A. H.; Sarvary, A.; Ng, S. W. *J. Comb. Chem*, **2009**, 11, 956–959

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b]pyranes via une réaction multicomposants

### II.3 Activités préventives des cartilages :

Kemnitzer et coll.<sup>110</sup> ont rapporté que les 2-amino-3-cyano-4-(2-nitrophényl)-4*H*-naphtho[1,2-*b*]pyranes (**1**) bloque la synthèse et non pas l'activité des métalloprotéases matricielles, ce qui est très intéressant dans la prévention de la destruction du cartilage associée à plusieurs maladies dégénératives des joints articulateurs comme l'arthrite rhumatoïde<sup>111</sup>.

Ils ont confirmé que le groupe 2-amino est responsable de l'instabilité du composé (**1**) en milieu acide, ce qui a suscité sa conversion par le groupement 1-bromopyrrolidine-2,5-dione (**2**) qui rend le composé (**3**) plus stable (le 2-(2,5-dioxopyrrolidin-1-yl)-4-(3-nitrophényl)-4*H*-benzo[*h*]chromène-3-carbonitrile). Cette découverte a engendré une nouvelle forme galénique (*voie orale*) pour les anti-tuberculines (Schéma II.3).

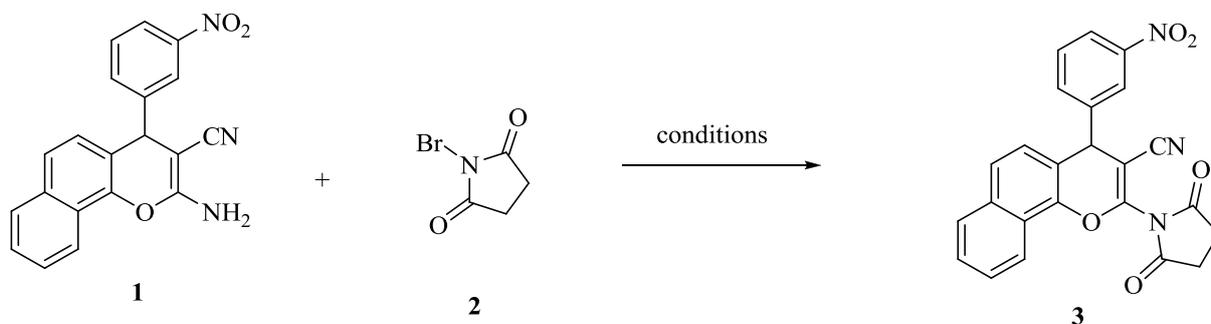


Schéma II.3

### II.4 Activités anti-picornavirus :

Les picornavirus sont une famille de virus à ARN de polarité positif du groupe IV. Ce sont des virus de petite taille (20 à 30 nm) non enveloppés. Ils comprennent plusieurs agents pathogènes impliqués dans une vaste gamme de manifestations cliniques qui affectent les humains ainsi que les animaux. Le Rhinovirus humain RVC représente les principaux agents étiologiques du rhume<sup>112</sup>.

<sup>110</sup> Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 2858-2864

<sup>111</sup> Chandrasekhar, S.; Harvey, A. K.; Dell, C. P.; Ambler, S. J.; Smith, C. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 273, 1519-1528

<sup>112</sup> Couch, R. B.; Fields, B. N.; Knipe, D. M. Eds., 4<sup>th</sup> ed.; Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA. **2001**, 777-797

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

La difficulté du développement d'un nouveau vaccin pour la majorité des picornavirus rend la recherche de médicaments efficaces une nécessité. Bien que des efforts considérables aient été consacrés à la recherche d'agents efficaces, à ce jour aucun médicament n'a été approuvé par la FAD pour une utilisation clinique et les soins appliqués aux patients demeurent symptomatiques<sup>113</sup>.

Cinzia-Conte et coll.<sup>114</sup> ont rapporté la synthèse de nouveaux dérivés de 2*H*-chromène et 4*H*-chromène-4-one comme agents anti-picornavirus ; ils ont testé leur cytotoxicité et leur activité anti-RVC (Figure II.5).

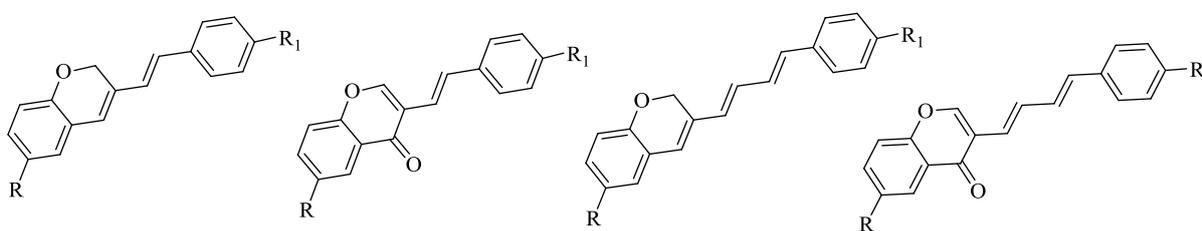


Figure II.5

### II.5 Activités antibactériennes

Sabry et coll.<sup>115</sup> ont évalué l'activité antimicrobienne des composés **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **7**, **8**, **9**, **10** et **11**. *in vitro* par la méthode de diffusion de gélose à l'aide de milieu gélosé Mueller-Hinton de bactéries et de gélose Sabouraud pour les champignons (figure II.6).

<sup>113</sup> De Palma, A. M.; Vliegen, I.; De Clercq, E.; Neyts. *J. Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 823-884

<sup>114</sup> Cinzia, C.; Nicoletta, D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2010**, 18, 6480-6488

<sup>115</sup> Sabry, N. M.; Mohamed, H. N.; Khattabe, E. S.; Motlaq, S.; El-Agrody, A. M. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **2011**, 46, 765-772

**Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants**

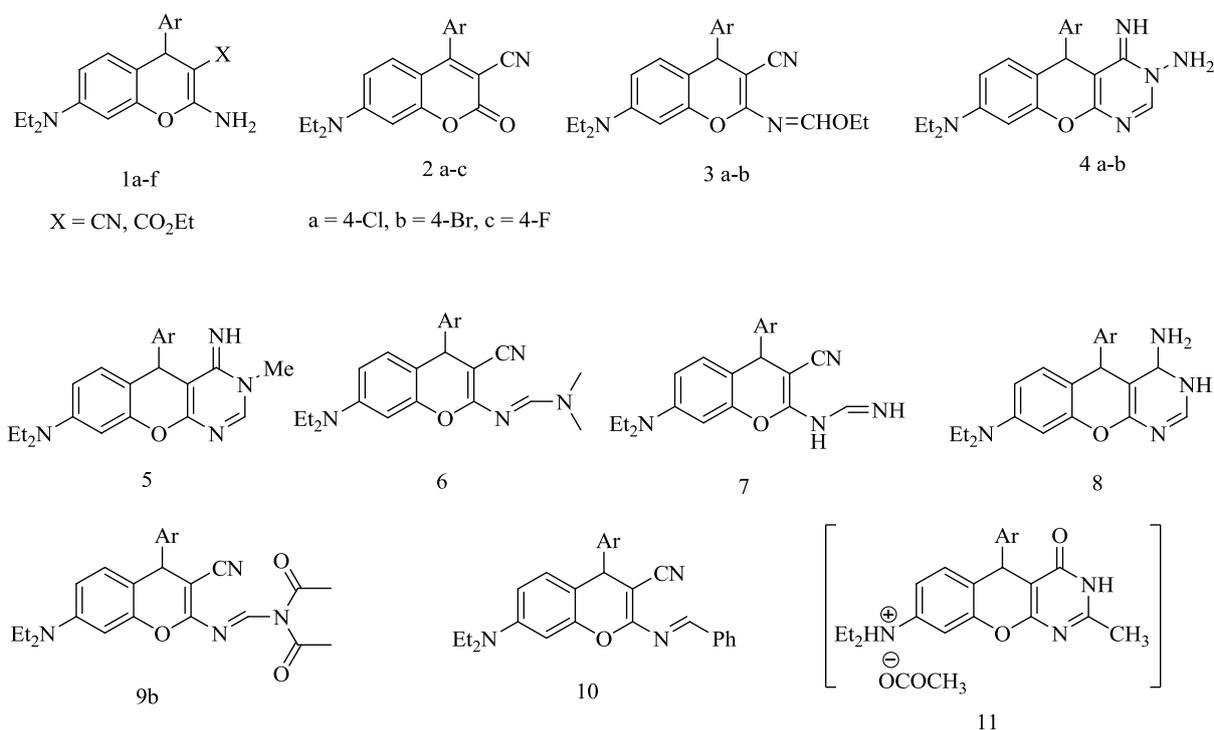


Figure II.6

Dans la figure II.7 la synthèse rapide des 2-amino-4*H*-pyranes et le 2-amino-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4*H*-chromènes a été décrite par Kumar et coll<sup>116</sup>. Dans des conditions sans solvant en utilisant l'oxyde de magnésium comme catalyseur, ce qui permet d'obtenir de très bons rendements. Tous les produits obtenus ont été testés pour une activité antibactérienne *in vitro*. Il s'est avéré que les composés **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7** et **8** ont tandis que le reste des composés présentait une inhibition incomplète.

<sup>116</sup> Kumar, D.; Reddy, B. V.; Shashwat, S.; Dube, U.; Kapur, S. *Eur. J. of Med. Chem.* **2009**, 44, 3805-3809

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

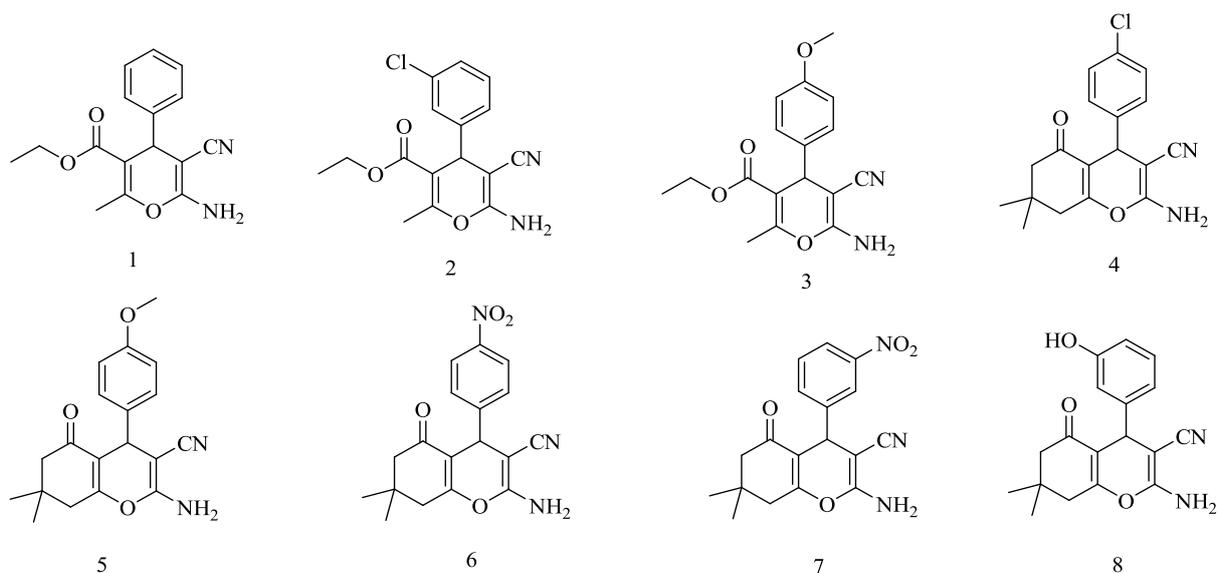


Figure II.7

### III Réactivité des tétrahydrobenzo pyranes

La tacrine, un inhibiteur AChE<sup>117</sup> était le premier médicament approuvé aux Etats-Unis pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, mais il présentait des effets secondaires comme l'hépatotoxicité<sup>118</sup>. La recherche actuelle est axée sur le développement de nouveaux inhibiteurs AChE avec une meilleure activité et une réduction des effets secondaires indésirables. La stratégie menant aux médicaments anti-Alzheimer a donné des résultats excellents et ouvert la voie à des progrès importants<sup>119</sup>. J. Marco-Contelles et ses coll<sup>120</sup> ont entrepris un projet de recherche à long terme visant à synthétiser une série de composés conçus pour cibler le AChE.

<sup>117</sup> (a) Summers, W. K.; Majovski, L. V.; Marsh, G. M.; Tachiki, K.; Kling, A. N. *Eng. J. Med.* **1986**, 315, 1241-1245; (b) Sahakian, B. J.; Owen, A. M.; Morant, N. J.; Eagger, S. A.; Boddington, S.; Crayton, L. *Psychopharmacology* . **1993**, 110, 395-401

<sup>118</sup> Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *JAMA* .**1994**, 271, 992-998

<sup>119</sup> Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre. *C. J. Med. Chem.* **2005**, 48, 360-363

<sup>120</sup> Marco, J. L.; Martinez-Grau. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3165-3170 ; (b) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 727-732 ; (c) de los Rios, C.; Marco, J. L.; Carreiras, M. C.; Chinchon, P. M.; Garcia, A. G.; Villarroya. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2077-2088 ; (d) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas. *N. M. Arch. Pharm.* **2002**, 7, 347-353; (e) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eléuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2199-2218 ; (f) de los Rios,

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

Selon la synthèse classique des tacrines<sup>121</sup>, les nouveaux dérivés tétracycliques peuvent être également préparés par le chlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>) via la réaction de Fridlander<sup>122</sup>. à partir de dérivés des 4*H*-chromènes polyfonctionnalisés et la cyclohexanone. Les 4*H*-chromènes sont des intermédiaires qui ont été obtenus à partir de produits commercialement disponibles (Schéma II.4).

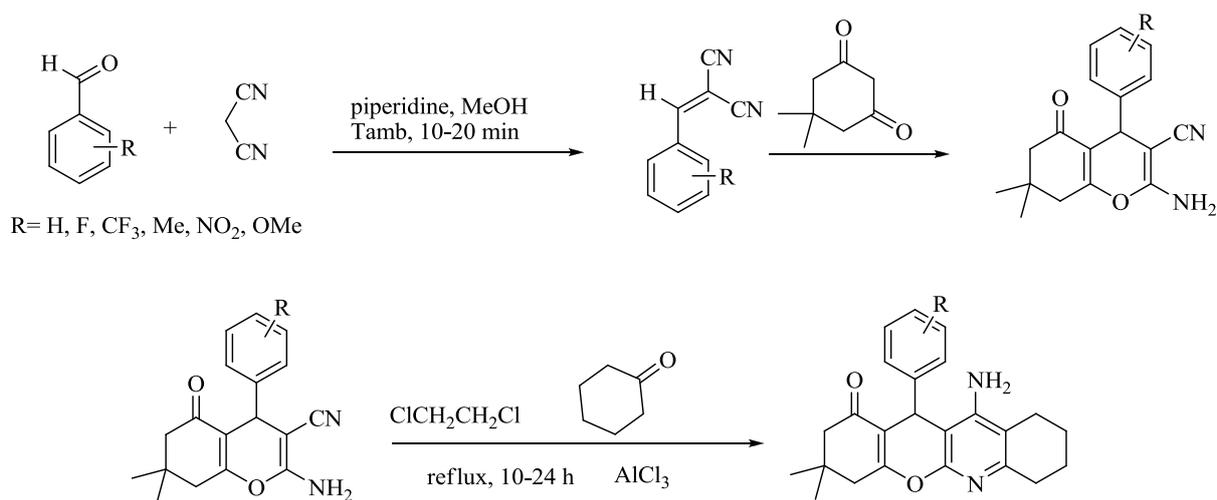


Schéma II.4

L'intérêt considérable représenté par cette classe de composés a poussé les chimistes à proposer diverses méthodes pour leur synthèse. A l'heure actuelle de nouvelles méthodologies de synthèse des 2*H*-amino-4*H*-pyranes sont apparues et continuent de susciter un certain engouement auprès des chimistes organiciens, comme l'atteste le nombre de publications correspondantes parues au cours de ces quinze dernières années.

### IV Méthodes de préparation des benzopyranes :

Les 4*H*-pyranes constituent une série de produits naturels, par conséquent les 2-amino-4*H*-pyranes présentent une activité photochimique. L'importance pharmacologique et biologique que représentent ces produits a poussé les chercheurs et universitaires à mettre au

C.; Arias, E.; Leon, R.; Garcia, A. G.; Marco, J. L.; Villarroja, M.; Lopez, M. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 310, 987-994 ; (g) Leon, R.; Marco-Contelles, J.; Garcia, A. G.; Villarroja, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167-1175

<sup>121</sup> Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; Ger., D. E. *Chem Abstract.* **1986**, 104, 224915f

<sup>122</sup> Cheng, C. C.; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, 28, 37-201

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[*b*]pyranes via une réaction multicomposants

point de nouvelles méthodologies impliquant des conditions de réaction plus douces. Actuellement les réactions à composants multiples sont les méthodes de choix pour la synthèse de ce type de molécules.

Les tétrahydrobenzo[*b*]pyranes sont généralement préparés par une réaction *Biginelli-like*. Cette réaction se déroule en une seule étape et implique une condensation qui fait intervenir trois éléments : un aldéhyde aromatique, le malononitrile et la dimédone en présence d'un catalyseur à reflux de solvant dans un temps donné (Schéma II.5).

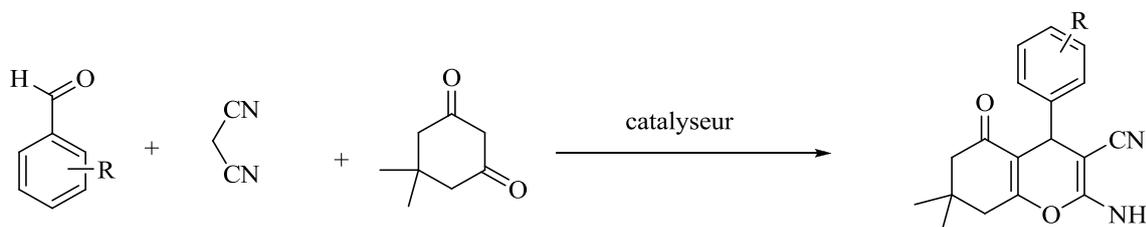


Schéma II.5

Cette approche présente divers avantages déjà mentionnés dans ce qui a précédé. Par ailleurs et afin d'améliorer les rendements et diminuer autant que possible les temps de réaction de nombreuses méthodes modifiées sous diverses conditions ont été rapportées y compris l'emploi de micro-ondes, ultra-sons, l'électrosynthèse et différents types de catalyseurs. Nous allons décrire dans ce qui suit la préparation des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes et leurs dérivés en se basant sur les travaux antérieurs rapportés dans la littérature.

### IV.1 Utilisation d'un catalyseur basique :

Saeed et coll.<sup>123</sup>, en 2006, ont rapporté une méthode verte pour la synthèse des tétrahydrobenzo[*b*]pyranes sous des conditions neutres en utilisant la *S*-proline comme catalyseur. La réaction de la dimédone, l'aldéhyde et le malononitrile s'effectue dans l'eau alors que celle qui se réalise avec le cyanoacétate d'éthyle est menée dans l'éthanol aqueux à 50°C (Schéma II.6).

<sup>123</sup> Saeed, B.; T. Amani, B.; Mohammad, A.; Barahman, M. *Synlett* . **2006**, 2, 263-266

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b]pyranes via une réaction multicomposants

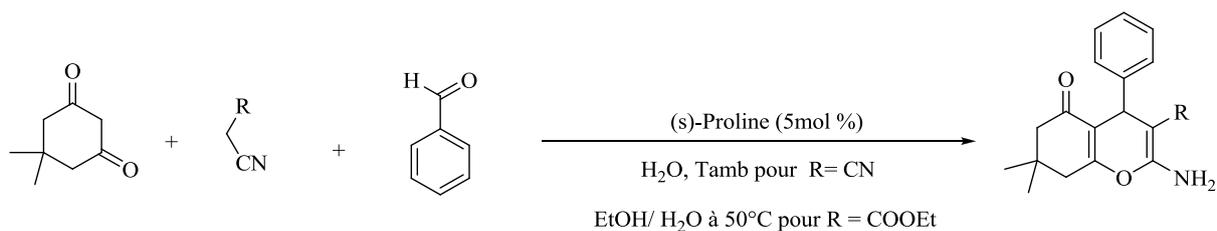


Schéma II.6

### IV.2 Utilisation d'un catalyseur de transfert de phase :

Auparavant plusieurs transformations chimiques ont été réalisées par un catalyseur de transfert de phase<sup>124</sup>. Jan-Shou et coll<sup>125</sup> en utilisant le bromure d'héxadécyltriméthyl ammonium comme catalyseur pour la condensation des composants suivants : la dimédone, l'aldéhyde et le malononitrile dans l'eau à 80°C-90°C. La molécule du tétrahydrobenzo[b]pyrane est supposée être le résultat des deux étapes de la condensation, impliquant en premier la condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde et le malononitrile, ce qui donne la formation de [A] qui est due à la forte acidité relative aux protons du méthylène du malononitrile par rapport à la dimédone. L'addition consécutive de Michael de la forme énolique de la dimédone sur le carbone déficient en électrons de la cyanoléfine prend place et enfin la cyclisation conduit au benzopyrane [B] (Schéma II.7).

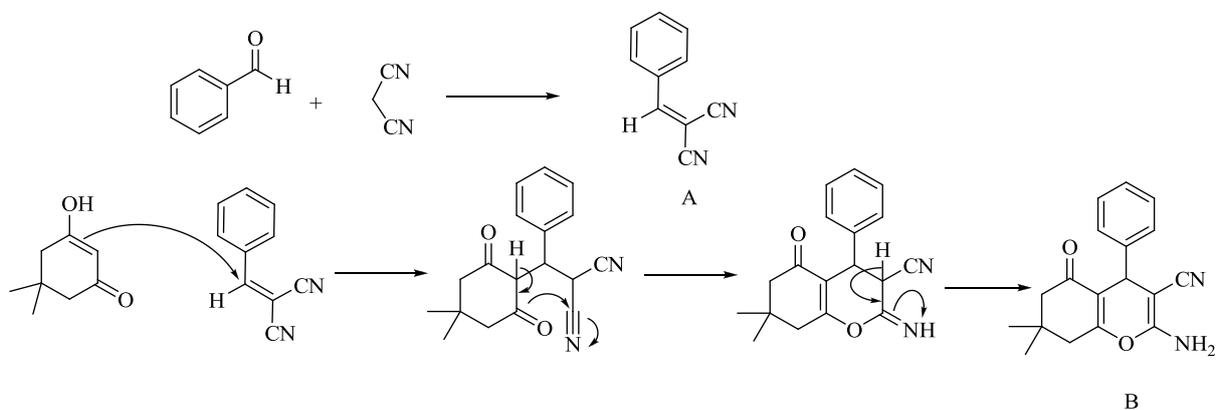


Schéma II.7

### IV.3 Utilisation des acides de Lewis :

Les acides arylboroniques ont été utilisés comme catalyseurs non toxiques, peu coûteux, et faciles à manipuler. Dans des réactions à composants multiples, en 2012, S. Nemouchi et coll.<sup>8</sup>

<sup>124</sup> Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y. *Tetrahedron Letters*. **1991**, 32, 7711-7714

<sup>125</sup> Jin-Shou, T.; Jin, C. X.; Wang, S. J.; Li, T. S.; Song, X. R. *Synlett*. **2003**, 13, 2001-2004

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

ont rapporté son activité catalytique dans la synthèse des tétrahydrobenzo[p]pyranes **4**, en une seule étape, entre un aldéhyde aromatique **1**, la dimédone ou 1,3-cyclohexanedione **2** et le malononitrile (ou cyanoacétate d'éthyle) **3** sous reflux EtOH/H<sub>2</sub>O (Schéma II.8).

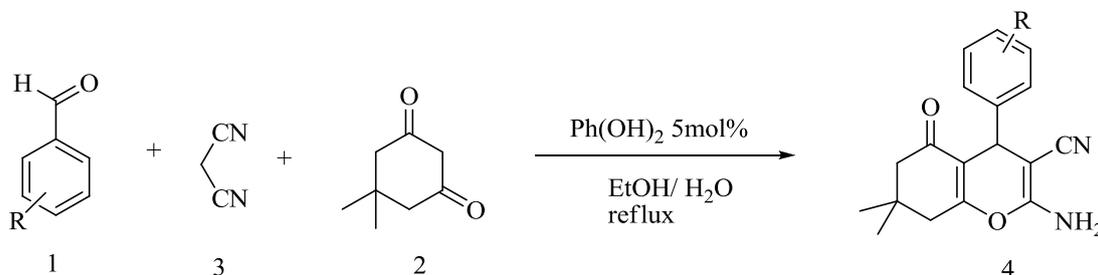


Schéma II.8

### IV.4 Utilisation des liquides ioniques :

Les liquides ioniques ont été introduits comme moyen alternatif dans les réactions de chimie verte.

Aujourd'hui leur rôle est devenu important dans l'évolution des réactions comme catalyseurs. Le grand nombre de cations et d'anions peut donner un vaste éventail de caractéristiques physiques et chimiques.

Les perspectives d'utilisation de liquides ioniques sont vastes. Un certain nombre de liquides ioniques aux propriétés uniques ont été mis au point et appliqués pour catalyser de nombreux types de réaction. Salvi et coll.<sup>126</sup> ont rapporté la synthèse et l'utilisation d'un liquide ionique basique fonctionnalisé 4-amino-1-(2,3-dihydroxypropyl)pyridinium hydroxide [ADPPY] comme catalyseur dans la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes sous des conditions douces. Le produit désiré peut être séparé directement à partir du mélange réactionnel avec une grande pureté. Seulement 10% du catalyseur était nécessaire avec un temps de conversion de 10 minutes. Le liquide ionique utilisé peut être régénéré et recyclé plusieurs fois sans perdre son activité (Schéma II.9).

<sup>126</sup> Salvi, P. P.; Mandhare, A. M.; Sartrape, A. S.; Pawar, D. K.; Han, S. H.; Kolekar, S. S. *C.R.Chimie*. **2011**, 14, 378-383

**Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants**

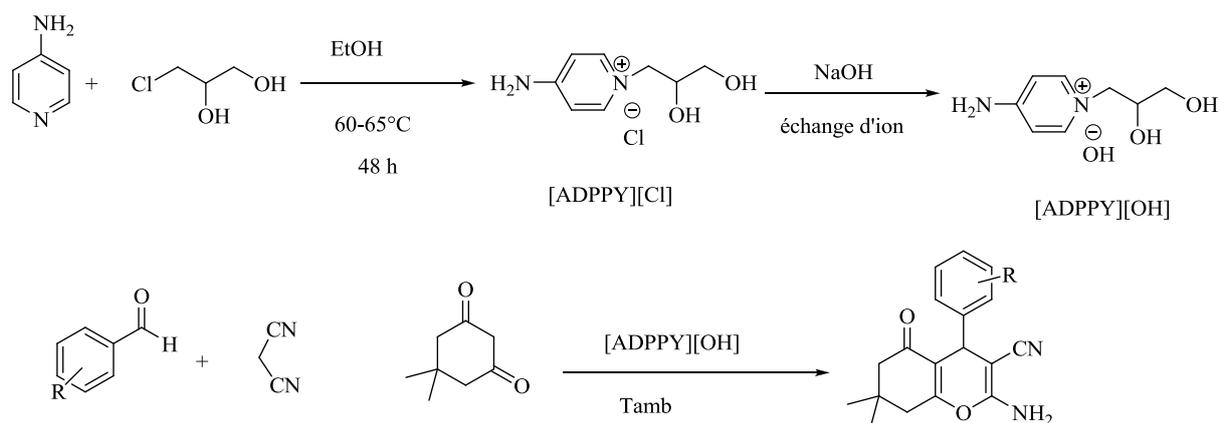


Schéma II.9

**IV.5 Utilisation des bases de Lewis :**

Une nouvelle méthode de préparation des 4*H*-pyranes a été proposée en 2005 par Kemnitzer et coll<sup>127</sup>. Leur méthode consiste à utiliser la pipéridine comme catalyseur via une réaction one-pot à trois composants qui est le malononitrile, un aldéhyde aromatique et le 2-N, N-diméthylaminophénol. La réaction est menée à température ambiante dans l'éthanol comme solvant et les 4*H*-pyranes ont été obtenus avec d'excellents rendements et les composés synthétisés possédant une activité anticancéreuse (Schéma II.10).

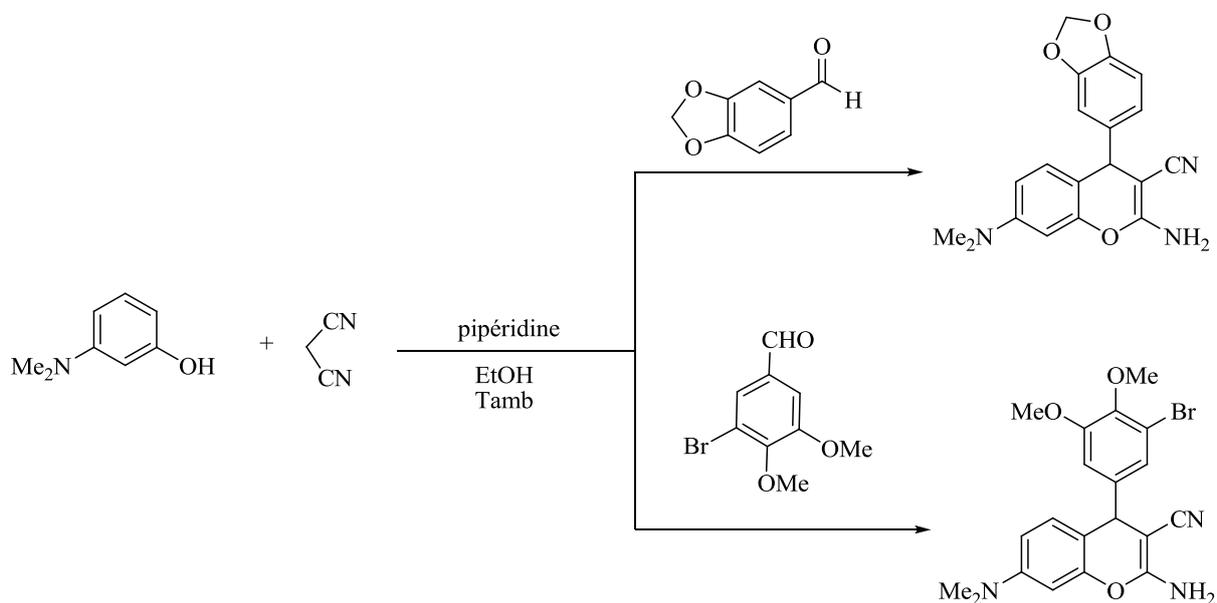


Schéma II.10

<sup>127</sup> Kemnitzer, W.; Kasibhatla, S.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, Ji.; Jia, S.; Xu, L.; Crogan-Grundy, C.; Denis, R.; Barriault, N.; Vaillancourt, L.; Charron, S.; Dodd, J.; Attardo, G.; Labrecque, D.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15, 4745-4751

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

En 2010 L. Wang et coll.<sup>128</sup> ont rapporté la synthèse des spirooxindoles avec l'utilisation de stéarate de sodium pour catalyser la condensation entre l'isatine, le malononitrile et le 1,3-dicarbnyle au milieu aqueux dans une réaction *one-pot*. Les dérivés spirooxindoliques synthétisés sont obtenus avec un excellent rendement de l'ordre de 91 à 97 % (Schéma II.11)

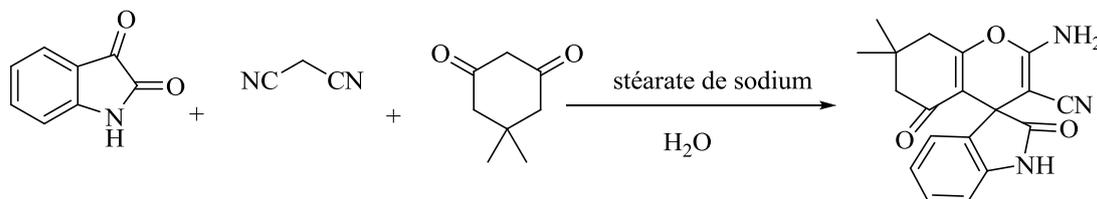


Schéma II.11

### IV.6 Utilisation d'iode moléculaire.

L'utilisation de l'iode est tout à fait courante dans la synthèse organique. Il a servi à Bhosale et coll.<sup>129</sup> pour la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes en utilisant le système catalytique I<sub>2</sub>/DMSO. Cette méthode a des limites en raison de l'utilisation de solvants organiques, la haute température et un temps de réaction assez long (Schéma II.12).

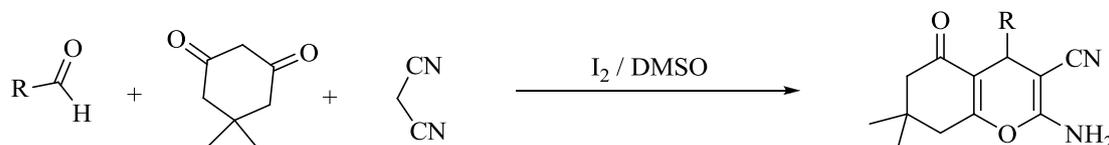


Schéma II.12

### IV.7 Utilisation des alcools aromatiques :

La condensation entre l'aldéhyde, les composés méthyléniques actifs comme le malononitrile ou le cyanoacétate d'éthyle complète avec des composés riches en électrons tels que le phénol, le résorcinol et le  $\beta$ -naphthol s'avère être la voie fiable pour la synthèse des 4*H*-benzo[b]pyranes. En 2004, T. S. Jin et coll.<sup>130</sup> ont fait réagir l'aldéhyde, le malononitrile et le  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthol en présence du 10 mol% de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) (schéma II.13).

<sup>128</sup> Wang, L. M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J. J.; Liu, J. Q.; Guo, F. L.; Liu, Y. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 339–343

<sup>129</sup> Bhosale, R. S.; Magar, C. V.; Olanke, K. S.; Mane, S. B.; Choudhary, S. S.; Pawar, P.P. *Syn. Comm.* **2007**, 37, 4353-4357

<sup>130</sup> Jin, T. S.; Jin, C. X.; Wang, A. Q.; Wang, X.; Jiang, Z.; Li, T. S. *Synlett*. **2004**, 5, 871-873

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

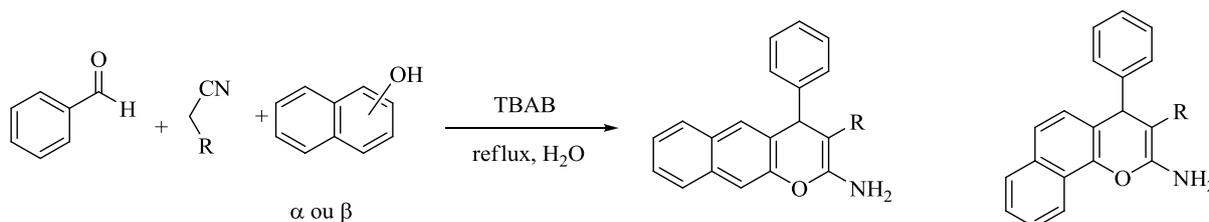


Schéma II.13

### IV.8 Utilisation des coumarines comme réactifs :

L'activité biologique et pharmaceutique de la coumarine et ses dérivés a encouragé les chercheurs à les utiliser dans des nombreuses réactions multicomposants. Shaabani et son équipe<sup>131</sup> ont effectué la condensation à trois composants entre l'aldéhyde, le malononitrile et le 4-hydroxycoumarine dans le TMGT (trifluoroacetate de 1,1,3,3-N,N,N',N'-tétraméthylguanidinium) comme solvant. De très bons rendements ont été obtenus via cette réaction (Schéma II.14).

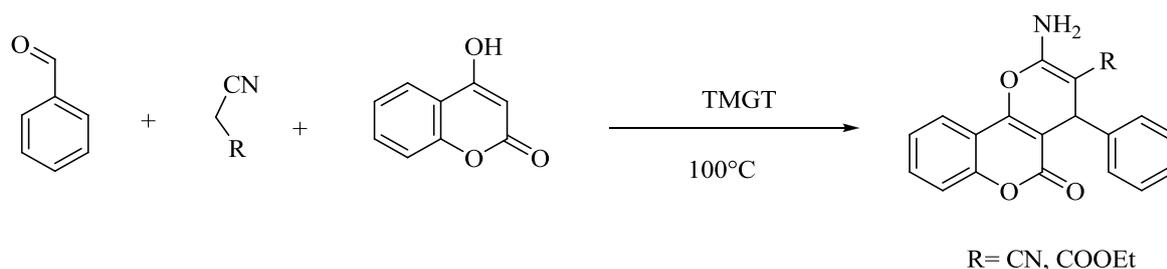


Schéma II.14

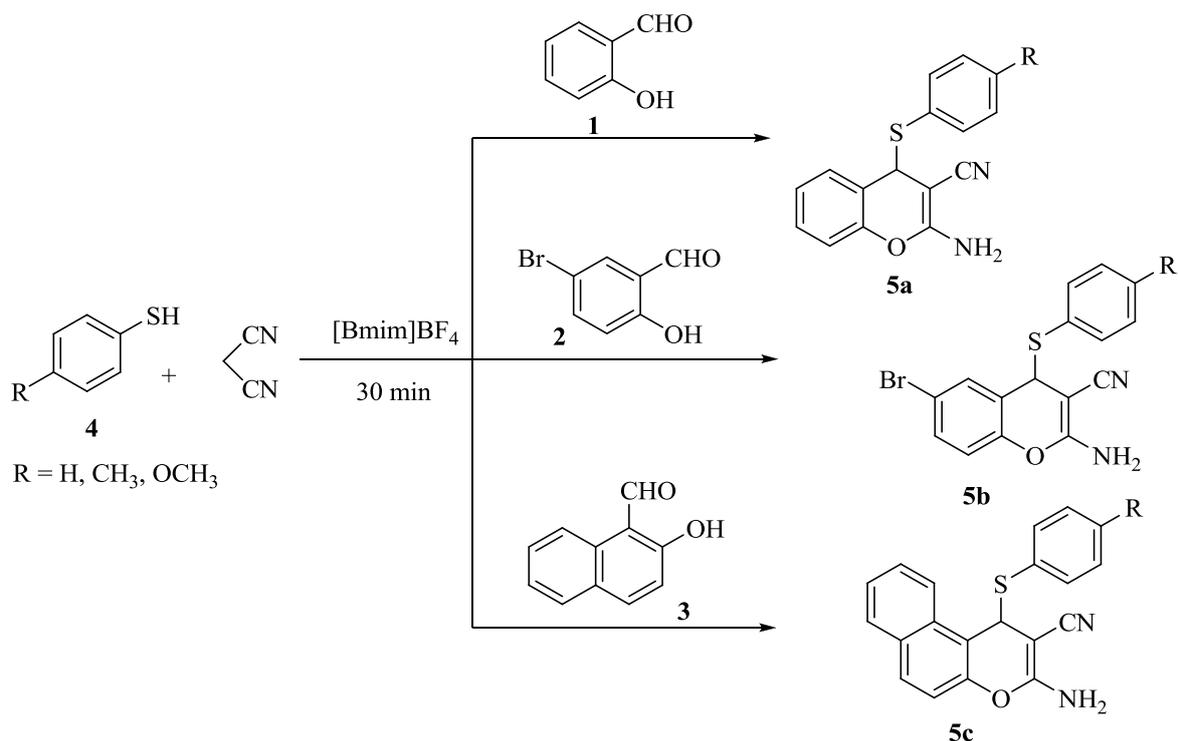
### IV.9 Utilisation des thiols (R-SH)<sup>132</sup>:

En 2012, des 2-amino-3-cyano-4- arylsulfanyl-4H-chromènes (**5a-c**) ont été synthétisés avec une condensation entre le malononitrile, le 2- hydroxybenzaldéhyde (**1**) ou le 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde (**2**) ou le 2- hydroxynaphthalène-1-carbaldehyde (**3**) et des thiols (**4**) en présence de [Bmim]BF<sub>4</sub> à température ambiante (Schéma II.15)

<sup>131</sup>Shabaani, A.; Sima, S.; Zahra, B.; Abb, R. *Catal Lett.* **2005**, 104, 39-43

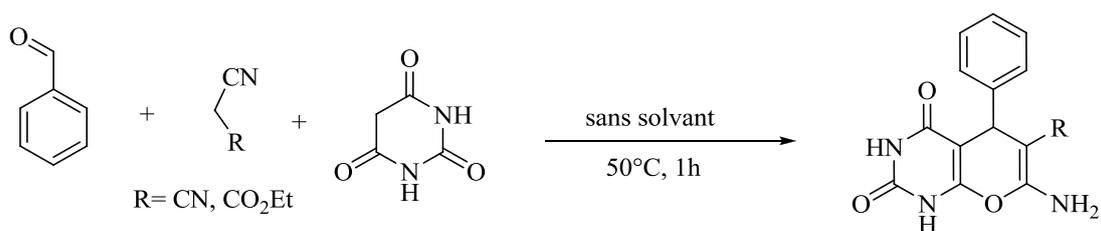
<sup>132</sup> Gupta, A. K.; Kumari, K.; Singh, N.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 650-653

**Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants**



**IV.10 Utilisation d'acide barbiturique comme réactif :**

L'acide barbiturique est l'un des composants méthyléniques actifs qui subit une réaction sans solvant et sans l'utilisation d'un catalyseur externe afin de donner les dérivés de pyrano[2,3-d]pyrimidine rapportés par Kaupp et coll.<sup>133</sup> (Schéma II.16).



**IV.11 Utilisation des azides<sup>134</sup> :**

En 2012, le groupe de Babu a décrit la synthèse de azido 2-amino-4H-chromène, le voie synthétique inclue la condensation entre le 4-Bromosalisylaldehyde, le malononitrile et le 2-

<sup>133</sup> Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* . **2003**, 59, 3753-3760

<sup>134</sup> Babu, T. H.; Kamalraja, J.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4093-4096

## Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants

azido-1-phényléthanone dans l'éthanol et pipéridine comme catalyseur, à température ambiante (Schéma II.17)

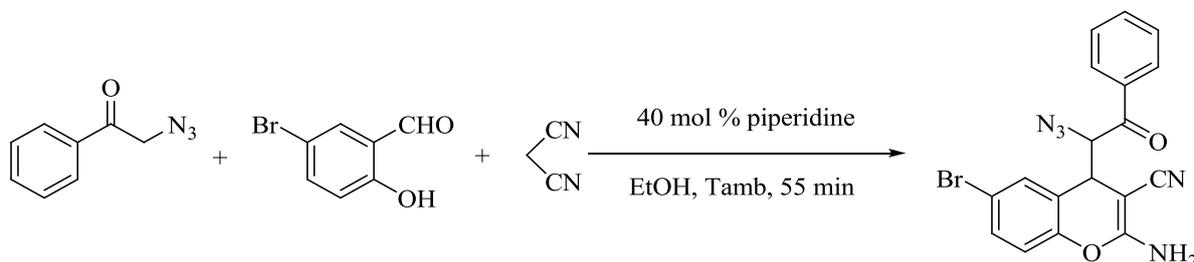


Schéma II.17

### IV.12 Utilisation des 1-(2,4-dihydroxyphényl)éthanones<sup>135</sup>:

En 2011, le 6-acétyl-2-amino-5-hydroxy-4-phényl-4*H*-chromène-3-carbonitrile est préparé, en une seule étape, à partir du 1-(2,4-dihydroxyphényl)éthanone et le 2-benzylidène malononitrile en présence dihydroxyde de Calcium (Ca(OH)<sub>2</sub>) dans le méthanol : la réaction est menée à température ambiante (Schéma II.18)

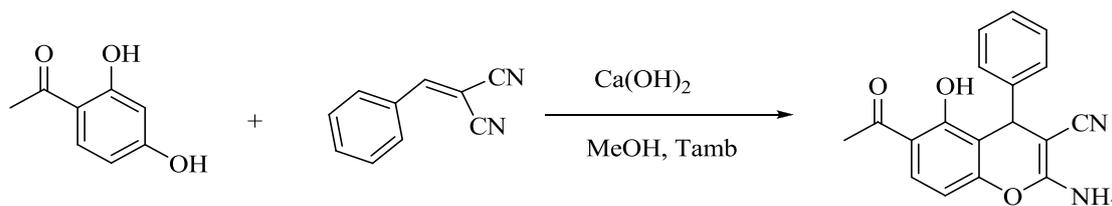


Schéma II.18

### IV.13 Utilisation de l'indole<sup>136</sup> :

En 2015, une nouvelle série de indol-3-yl-4*H*-chromènes est préparée via une réaction multicomposants entre salicyaldéhyde, malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle et des dérivés d'indole, en présence du glycinate de tétrabutylammonium [TBA][Gly] comme catalyseur, sans solvant à 60°C (Schéma II.19).

<sup>135</sup> Kolla, S. R.; Lee, Y. R. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8271-8275

<sup>136</sup> Rajesh, U. C.; Kholiya, R.; Thakur, A.; Rawat, D. S. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1790-1793

*Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b] pyranes via une réaction multicomposants*

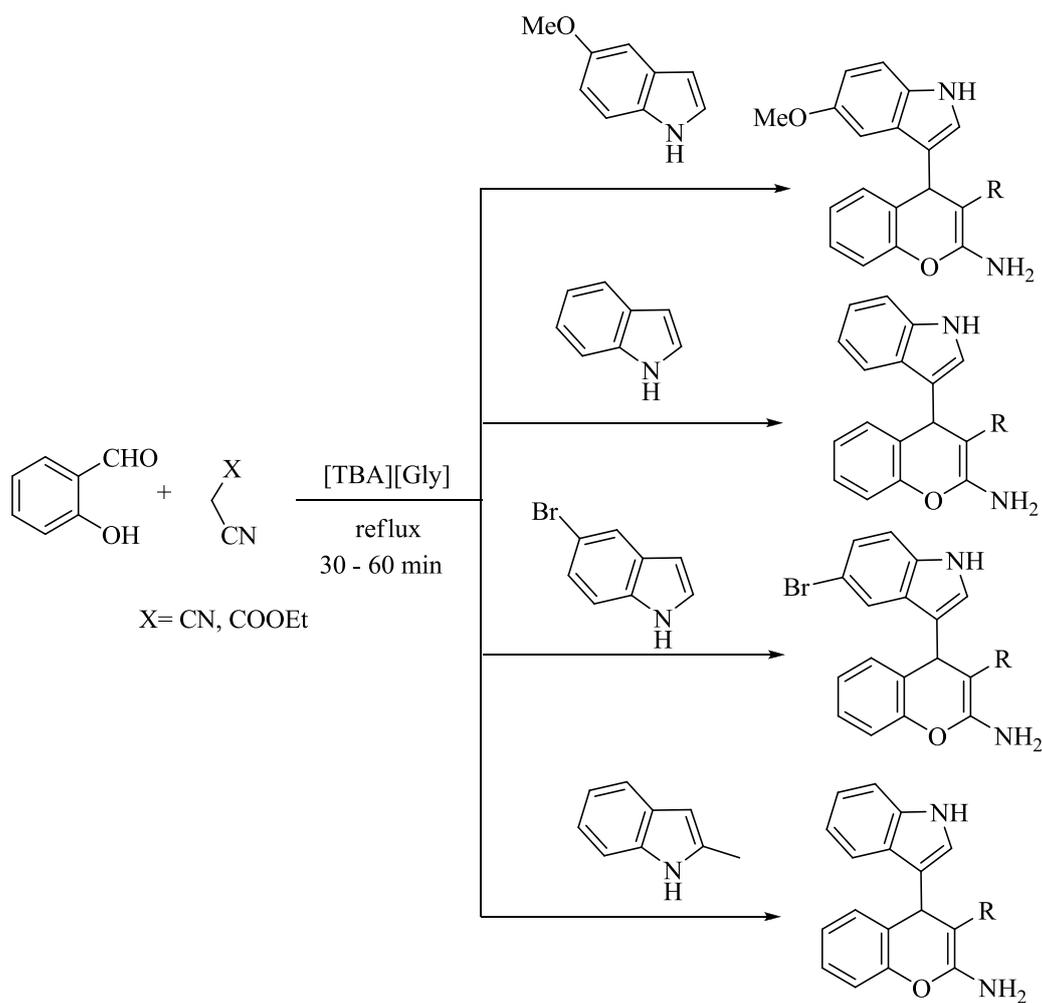


Schéma II.19

#### IV.14 Utilisation des irradiations micro-ondes :

La synthèse assistée des micro-ondes représente une méthode importante, car elle nécessite très peu de temps pour donner le produit final. Le bromure de sodium a été utilisé et rapporté par Devi et coll.<sup>137</sup> dans la cyclocondensation de trois composants : l'arylaldehyde, l'alkyle nitrile et la dimédone. Cette réaction a été effectuée sous l'irradiation micro-ondes afin de donner les tétrahydrobenzo[b]pyranes fonctionnalisés avec des rendements excellents (Schéma II.20).

<sup>137</sup> Devi, I.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Letters*. **2004**, *45*, 8625-8627

*Chapitre II. Nouvelle voie d'accès aux tétrahydrobenzo[b]pyranes via une réaction multicomposants*

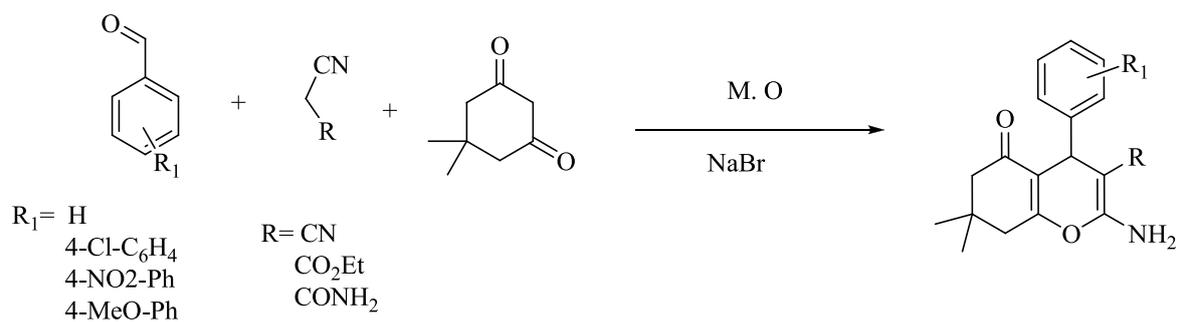


Schéma II.20

# **RESULTATS ET DISCUSSION**

## v Résultats et discussion

Dans le chapitre précédent, nous avons étudié l'effet catalytique de l'acétylacétonate d'aluminium sur la synthèse des pyranopyrazoles. Dans ce qui suit nous allons examiner l'activité de ce catalyseur dans la préparation des tétrahydro-4*H*-chromènes par la réaction à trois composants entre un aldéhyde **1**, un dérivé  $\beta$ -dicarboxylé (la dimédone) **2** et le malononitrile **3** dont les proportions 1:1:1 (Schéma II.21).

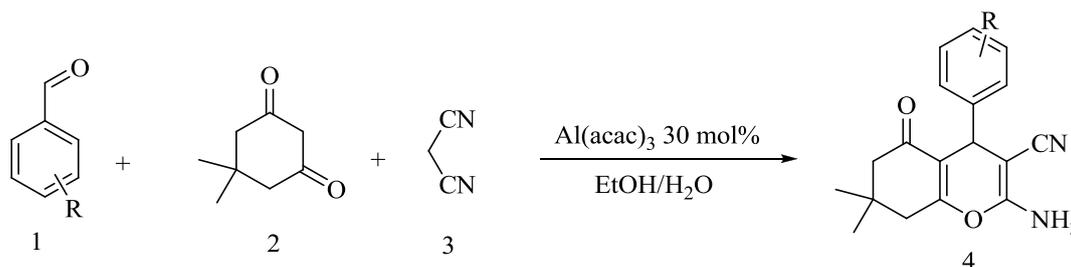


Schéma II.21

Tout d'abord, dans une première expérience, la réaction de 1 équivalent de 4-chlorobenzaldéhyde **1a** avec 1 équivalent de dérivé  $\beta$ -dicarboxylé **2a** et 1 équivalent de malononitrile **3a** a été initialement réalisée dans un mélange éthanol/eau, sans l'utilisation du catalyseur. La réaction était très lente et les rendements étaient faibles par rapport à ceux rapportés dans les travaux ultérieurs (entrée 1, tableau II.1)

Afin d'optimiser les conditions de cette réaction, nous avons entrepris la démarche de jouer sur le choix du solvant. En ajoutant 5 mol% au mélange équimolaire choisi, nous avons testé la réaction dans différents solvants à reflux. Les résultats obtenus rassemblés dans le tableau **II.1** montrent que le mélange éthanol/eau (1/1) est le plus efficace avec un rendement de 85%, lors que l'eau, l'éthanol, l'acétonitrile et le dichlorométhane conduisent à des rendements plus faibles

Dans une deuxième étape et afin de déterminer la quantité optimale du catalyseur nous avons travaillé respectivement avec 10, 20 et 30 mol% : le meilleur rendement de 92% est obtenu avec 30 mol% de Al(acac)<sub>3</sub> (Tableau II.1, entrée 10).

Donc les conditions optimales pour la synthèse des tétrahydrobenzopyranes par une réaction à trois composants entre un aldéhyde aromatique, la dimédone et le malononitrile sont 30 mol% de Al(acac)<sub>3</sub> dans EtOH/ H<sub>2</sub>O (1/1) à reflux (Schéma II.22).

## Résultats et discussion

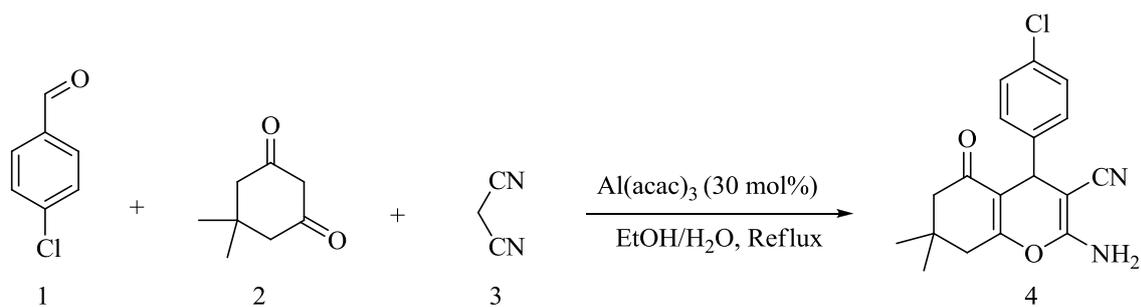


Schéma II.22

**Tableau.II.1.** Optimisation des conditions de la réaction de synthèse des tétrahydro-4H-chromènes substitués<sup>a</sup> :

Entrée	Solvant	Catalyseur (mol%)	Temperature (°C)	Temps (h)	Rdt <sup>b</sup> (%)
1	EtOH/H <sub>2</sub> O	Sans	T <sub>amb</sub>	6	48
2	sans	5	120	12	-
3	EtOH/H <sub>2</sub> O	5	Reflux	2.5	85
4	EtOH	5	Reflux	5.5	70
5	H <sub>2</sub> O	5	Reflux	7	80
6	CH <sub>3</sub> CN	5	Reflux	6.5	67
7	DCM	5	Reflux	8.5	71
8	EtOH/H <sub>2</sub> O	10	Reflux	3.5	88
9	EtOH/H <sub>2</sub> O	20	Reflux	4	80
10	EtOH/H <sub>2</sub> O	30	Reflux	1.5	92

<sup>a</sup>Conditions de la réaction : un mélange de 4-chlorobenzaldéhyde (1 mmol), malononitrile (1 mmol) et la dimédone (1 mmol). <sup>b</sup>Rendements en produits isolés.

## Résultats et discussion

Après avoir optimisé les conditions de cette réaction, nous avons procédé à étudier la généralité en les appliquant à divers substrats, le tableau Tableau.II.2 récapitule les résultats obtenus des différents produits préparés.

L'examen du tableau II.2 montre que quelque soit la nature du substituant (donneur ou attracteur d'électrons) porté par l'aldéhyde le produit attendu est obtenu avec de très bons rendements qui varient entre 79 et 99%, à l'exception du 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde avec seulement 38%.

**Tableau.II.2.** Synthèse de tétrahydro-4H-chromones catalysée par Al(acac)<sub>3</sub> dans des conditions réactionnelles optimales<sup>a</sup>.

Entre	R	Produit	Temps (h)	Rdt <sup>b</sup> (%)	Tfus. (°C)	
					exp	litt
1	H	<b>4a</b>	1.25	92	233	234-235
2	4-Me	<b>4b</b>	0.5	90	217	215-218
3	4-Et	<b>4c</b>	1.25	89	224	223-225
4	3-OMe	<b>4d</b>	0.5	83	210	---
5	2,5-diMeO	<b>4e</b>	2.5	87	179	178-180
6	4-OH	<b>4f</b>	2.5	97	225	224-226
7	3-OH	<b>4g</b>	1.25	97	236	236-238
8	4-N,N-(Me) <sub>2</sub>	<b>4h</b>	2.25	79	217	217-218
9	4-NO <sub>2</sub>	<b>4i</b>	2.25	97	151	151-152
10	3-NO <sub>2</sub>	<b>4j</b>	0.5	99	208	208-209
11	2-NO <sub>2</sub>	<b>4k</b>	1.5	93	232	233-234
12	4-Cl	<b>4l</b>	1.5	92	215	215-216
13	2,4-(Cl) <sub>2</sub>	<b>4m</b>	0.5	98	193	192-194
14	4-Br-2,6-diMeO	<b>4n</b>	2	97	151	---

## Résultats et discussion

15	5-Br,2-OH	<b>4o</b>	1.5	38	262	---
16	2-Thienyl	<b>4p</b>	1	81	222	222-224

<sup>a</sup> Conditions de la réaction : aldéhyde **1** (1mmol), la dimédone **2** (1mmol) et le malononitrile **3** (1mmol) en présence d'acétylacétonate d'aluminium dans EtOH/ H<sub>2</sub>O à reflux.

<sup>b</sup> Rendement en produit isolé.

La plupart des réactions ont fourni les THC's correspondant avec de bons à excellents rendements

La possibilité de réutiliser le catalyseur a été examinée. En effet à la fin d'une première réaction et après traitement le solvant est évaporé sous vide, le catalyseur récupéré lavé trois fois à l'éthanol à froid et réutilisé trois fois successivement. Les résultats observés sont rassemblés dans le tableau II.3 et montrent une perte peu significative du pouvoir catalytique de Al(acac)<sub>3</sub>.

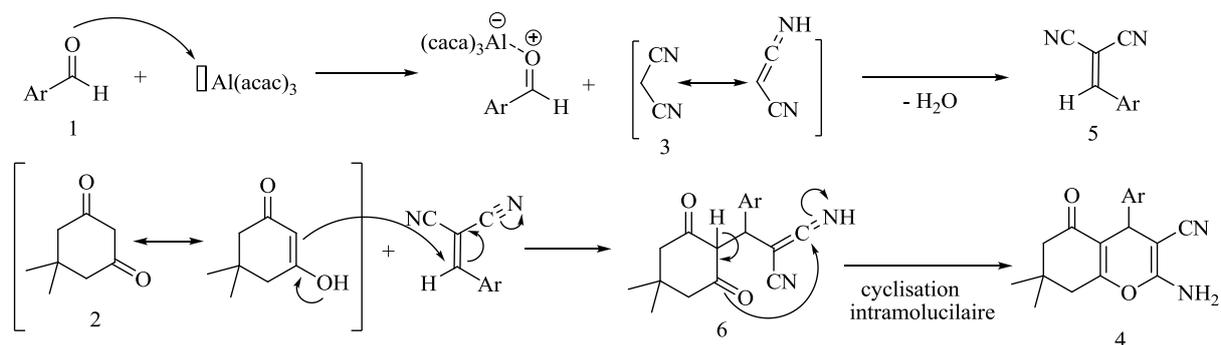
**Tableau II.3.** Résultat de recyclage de catalyseur.

Cycles	Rdt (%)
1	90
2	88
3	87
4	84

Nous proposons dans le schéma **II.23** un mécanisme qui pourrait se dérouler selon deux voies possibles. Dans la première voie le benzaldéhyde **1** réagit avec le malononitrile **3** donnant lieu au produit de Knoevenagel **5**, qui ensuite réagit avec la forme énolique de la dimédone **2** et probablement donne lieu au produit **6** puis avec une cyclisation intramoléculaire le produit final **4** est formé.

## Résultats et discussion

1<sup>er</sup> voie



2<sup>ème</sup> voie

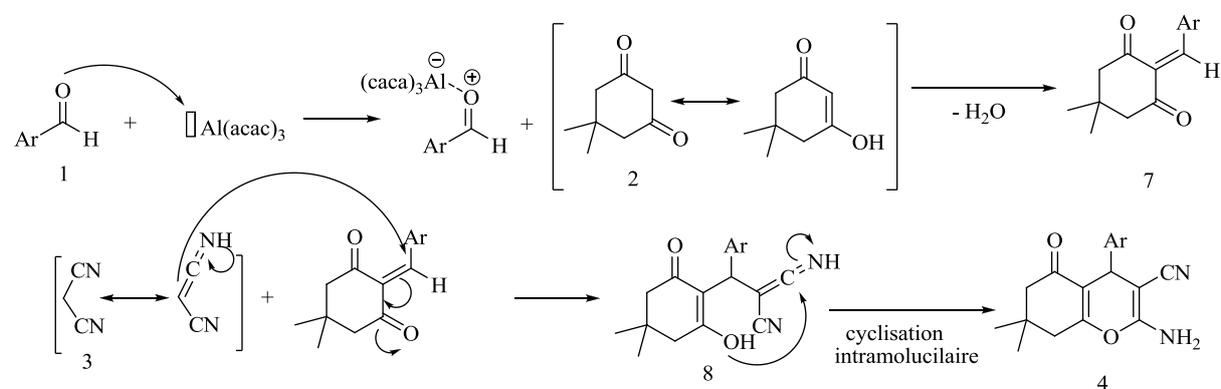


Schéma II.23

Dans la deuxième voie possible, la première réaction serait la condensation de Knoevenagel pour mener à l'intermédiaire (7) qui subirait une attaque nucléophile de l'énamine (forme équivalent du malononitrile (3)). L'intermédiaire (8) serait le siège d'une cyclisation intramoléculaire et une tautomérisation pour donner produit final (4).

Les structures des produits synthétisés ont été aisément établies par les méthodes spectroscopiques suivantes.

### Spectroscopie IR :

Parmi les bandes présentes dans le spectre infrarouge IR des tétrahydro-4*H*-chromènes, les bandes suivantes sont caractéristiques :

Une bande caractéristique du (NH<sub>2</sub>) vers 3151-3436 cm<sup>-1</sup>

Une bande caractéristique du (C=O) conjugué avec une double liaison vers 1662-1690 cm<sup>-1</sup>

Une bande caractéristique du (CN) vers 2175-2198 cm<sup>-1</sup>

### L'analyse spectroscopie RMN :

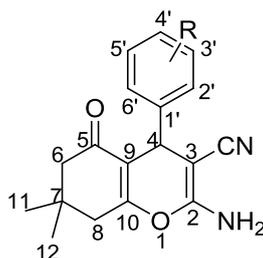


Figure II.8

### RMN <sup>1</sup>H :

Les données de la RMN du proton rassemblées dans le tableau **II.4** sont en bon accord avec les structures des tétrahydro-4*H*-chromènes rapportés dans la littérature.

On remarque que tous les benzopyranes synthétisés sont caractérisés principalement par la présence d'un signal sous forme de deux doublets ou doublets de doublets d'intégration 2 H dans les champs fort vers (2.02-2.73 ppm), qui correspond aux protons portés par le carbone C-8 avec une constante de couplage qui varie d'un composé à l'autre dans l'intervalle 16.09-16.91 Hz.

Les protons des deux groupements méthyles et du groupe méthylène porté sur les carbones C-7 et C-6 apparaissent comme prévu dans la zone habituelle (0.81-1.15 ppm) et (2.29-2.56 ppm) sous forme de deux singlets d'intégration 3 H de chaque un et d'un singlet d'intégration 2 H respectivement.

Le proton porté par le carbone 4 (C4-H) apparaît sous forme d'un singlet d'intégration 1 H dans la zone 4.06-5.02 ppm.

On observe aussi les deux protons caractéristiques de groupe amine (NH<sub>2</sub>) qui apparaissent sous forme de singlet d'intégration 2 H dans l'intervalle 5.97-7.04 ppm.

Les protons aromatiques de même apparaissent dans la zone habituelle entre 6-8 ppm avec des intégrales et des multiplicités dépendantes des substituants portés par le cycle.

### **RMN $^{13}\text{C}$ :**

L'attribution des principaux signaux en RMN  $^{13}\text{C}$  est résumée dans le tableau **II.5**. L'analyse spectrale nous a permis d'identifier les différents signaux caractéristiques des composés synthétisés, dont :

Le carbone du groupement carbonyle conjugué (C=O) est représenté par un signal vers les champs faibles entre 195.1-200.5 ppm.

Le signal du carbone quaternaire C-2 apparait à environ 158.6-166.8 ppm.

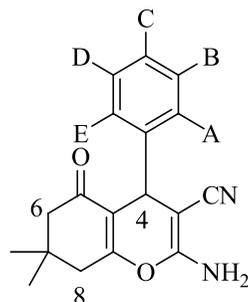
Les signaux des carbones aromatiques résonnent dans la zone habituelle comprise entre 112.8 et 151.8 ppm.

Le signal correspondant au carbone quaternaire C-10 apparait à environ 146.1-163.3 ppm, cependant ceux des carbones quaternaires C-9 et C-3 apparaissent vers 112.3-124.5 ppm et 58.0-65.0 ppm respectivement.

Enfin, Le signal du carbone du groupement cyanure (CN) apparait vers 114.9-119.3 ppm.

## Résultats et discussion

**Tableau II.4 : les données RMN<sup>1</sup>H des benzopyranes synthétisés.**



Produit	Aromatique	Sub	NH <sub>2</sub>	C <sub>4</sub> -H	C <sub>6</sub> -H <sub>2</sub>	C <sub>8</sub> -H <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
4a	B = D = 7.19, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.5 Hz A = E = 7.12, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.5 Hz	C = Cl	6.48, s, 2H	4.21, s, 1H	2.42, s, 2H	2.18, d, 1H, $J^2$ = 16.23 Hz 2.08, d, 1H, $J^2$ = 16.23 Hz	1.04, s, 3H	0.95, s, 3H
4b	B = D = 6.93, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.4 Hz A = E = 6.64, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.4 Hz	C = OH, 8.93, s, 1H	5.97, s, 2H	4.06, s, 1H	2.51, s, 2H	2.13, m, 2H	1.10, s, 3H	1.03, s, 3H
4c	B = D = 7.68, d, 2H, $J_{ortho}$ = 7.6 Hz A = E = 7.53, d, 2H, $J_{ortho}$ = 7.6 Hz	C = NO <sub>2</sub>	6.53, s, 2H	4.49, s, 1H	2.56, s, 2H	2.30, d, 1H, $J^2$ = 16.30 Hz 2.19, d, 1H, $J^2$ = 16.30 Hz	1.15, s, 3H	1.06, s, 3H
4d	D = 8.00, t, 1H, $J_{ortho}$ = 7.24 Hz C = 7.61, d, 1H, $J_{ortho}$ = 7.24 Hz A = 7.56, s, 1H E = 7.51, d, 1H, $J_{ortho}$ = 7.24 Hz	B = NO <sub>2</sub>	6.92, s, 2H	4.38, s, 1H	2.50, s, 2H	2.23, d, 1H, $J^2$ = 16.18 Hz 2.10, d, 1H, $J^2$ = 16.18 Hz	1.06, s, 3H	0.96, s, 3H
4e	B = 7.28, s, 1H D = 7.17, d, 1H, $J_{ortho}$ = 8.37 Hz	A = C = Cl	6.55, s, 2H	4.18, s, 1H	2.44, s, 2H	2.19, d, 1H, $J^2$ = 16.19 Hz 2.07, d, 1H, $J^2$ = 16.19 Hz	1.08, s, 3H	0.99, s, 3H

## Résultats et discussion

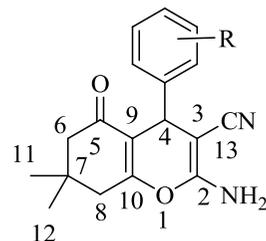
	E = 7.09, d, 1H, $J_{ortho}$ = 8.37 Hz							
4f	C = 7.78, t, 1H, $J_{ortho}$ = 7.5 Hz D = 7.60, t, 1H, $J_{ortho}$ = 8.0 Hz B = 7.39, d, 1H, $J_{ortho}$ = 8.0 Hz E = 7.33, d, 1H, $J_{ortho}$ = 7.5 Hz	A = NO <sub>2</sub>	7.04, s, 2H	4.98, s, 1H	2.42, s, 2H	2.10, d, 1H, $J^2$ = 16.81 Hz 2.07, d, 1H, $J^2$ = 16.81 Hz	1.03, s, 3H	0.90, s, 3H
4g	B = D = 7.07, d, 2H, $J_{ortho}$ = 6.57 Hz A = E = 7.04, d, 2H, $J_{ortho}$ = 6.57 Hz	C = Et, 2.55, q, 2H et 1.16, t, 3H, $J^3$ = 7.85 Hz	6.76, s, 2H	4.33, s, 1H	2.48, s, 2H	2.20, d, 1H, $J^2$ = 16.11 Hz 2.09, d, 1H, $J^2$ = 16.11 Hz	1.06, s, 3H	0.98, s, 3H
4h	B = D = 7.07, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.06 Hz A = E = 7.02, d, 2H, $J_{ortho}$ = 8.06 Hz	C = Me, 2.29, s, 3H	6.88, s, 2H	4.17, s, 1H	2.49, s, 2H	2.12, d, 1H, $J^2$ = 16.91 Hz 2.02, d, 1H, $J^2$ = 16.91 Hz	1.05, s, 3H	0.96, s, 3H
4i	D = 7.13, dd, 1H, $J_{ortho}$ = 8.49 Hz A = 6.72, s, 1H C = E = 6.69 - 6.65, m, 2H	B = OMe, 3.70, s, 3H	6.43, s, 2H	4.17, s, 1H	2.44, s, 2H	2.20, d, 1H, $J^2$ = 16.20 Hz 2.09, d, 1H, $J^2$ = 16.20 Hz	1.12, s, 3H	0.98, s, 3H
4j	7.17, d, 1H, $J$ = 3.8 Hz 7.16, d, 1H, $J$ = 2.6 Hz 6.85, 2d, 1H, $J$ = 3.8 Hz, $J$ = 2.6 Hz	---	6.87, s, 2H	4.54, s, 1H	2.48, s, 2H	2.32, d, 1H, $J^2$ = 16.67 Hz 2.20, d, 1H, $J^2$ = 16.67 Hz	1.00, s, 3H	0.92, s, 3H
4k	D = 6.99, t, 1H, $J_{ortho}$ = 7.69 Hz A = 6.59, s, 1H C = E = 6.56, m, 2H	B = OH, 9.07, s, 1H	6.26, s, 2H	4.15, s, 1H	2.42, s, 2H	2.18, d, 1H, $J^2$ = 16.18 Hz 2.09, d, 1H, $J^2$ = 16.18 Hz	0.98, s, 3H	0.90, s, 3H
4l	7.29 - 7.13, m, 5H	---	6.88, s, 2H	4.18, s, 1H	2.50, s, 2H	2.24, d, 1H, $J^2$ = 16.09 Hz 2.10, d, 1H, $J^2$ = 16.09 Hz	0.97, s, 3H	0.81, s, 3H

*Résultats et discussion*

4m	B = D = 6.96, d, 2H, $J_{ortho} = 8.27\text{Hz}$ A = E = 6.62, d, 2H, $J_{ortho} = 8.27\text{Hz}$	C = N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , 2.85, s, 3H	6.57, s, 2H	4.07, s, 1H	2.45, s, 2H	2.20, d, 1H, $J^2 = 16.10\text{ Hz}$ 2.07, d, 1H, $J^2 = 16.10\text{ Hz}$	1.05, s, 3H	0.97, s, 3H
4n	C = 6.76, d, 1H, $J_{ortho} = 8.77\text{Hz}$ B = 6.63, d, 1H, $J_{ortho} = 8.77\text{Hz}$ E = 6.53, s, 1H	A = D = OMe, 3.71, s, 3H et 3.65, s, 3H	6.31, s, 2H	4.47, s, 1H	2.44, s, 2H	2.19, d, 1H, $J^2 = 16.16\text{ Hz}$ 2.07, d, 1H, $J^2 = 16.16\text{ Hz}$	1.06, s, 3H	0.99, s, 3H
4o	C = 7.12, d, 1H, $J_{ortho} = 8.38\text{Hz}$ B = 7.11, d, 1H, $J_{ortho} = 8.38\text{Hz}$ E = 7.06, s, 1H	A = OH, 10.38, s, 1H D = Br	6.77, s, 2H	5.02, s, 1H	2.52, s, 2H	2.73, d, 1H, $J^2 = 16.32\text{ Hz}$ 2.17, d, 1H, $J^2 = 16.32\text{ Hz}$	1.03, s, 3H	0.96, s, 3H
4p	B = 7.03, s, 1H D = 6.66, s, 1H	C = Br, A = E = OMe, 3.73, s, 6H	6.54, s, 2H	4.44, s, 1H	2.50, S, 2H	2.21, d, 1H, $J^2 = 16.16\text{ Hz}$ 2.06, d, 1H, $J^2 = 16.16\text{ Hz}$	1.06, s, 3H	0.98, s, 3H

## Résultats et discussion

**Tableau II.5 : les données RMN<sup>13</sup>C des benzopyranes synthétisés.**



produit	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8	C9	C10	C11	C12	C13	C aromatique	C sub
4a	161.9	58.4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	142.8, 131.5, 128.7, 128.7, 127.9, 127.9	--
4b	161.5	60.3	34.5	195.8	50.3	28.5	31.7	113.6	155.1	27.1	26.4	119.3	155.7, 134.7, 128.1, 128.1, 115.0, 115.0	--
4c	158.6	58.0	35.5	195.7	40.2	31.8	50.1	112.3	146.1	28.5	27.1	114.9	133.9, 129.2, 121.9, 121.9, 121.6, 121.6	--
4d	161.6	58.4	34.9	195.4	40.2	31.7	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	142.8, 133.9, 129.4, 129.4, 121.5, 121.5	--
4e	161.9	58.4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	142.8, 135.5, 132.5, 128.7, 128.7, 127.9	--
4f	161.9	61.6	32.1	195.6	50.2	30.8	40.5	113.2	158.1	28.7	27.6	118.0	149.7, 137.6, 132.6, 130.5, 127.9, 124.3	--

*Résultats et discussion*

4g	162.0	58. 6	40.2	195.3	50.0	31.7	35.1	112.9	158.3	27.7	26.9	119.6	141.9, 141.8, 127.5, 127.5, 127.0, 127.0	28.4, 15.3
4h	161.3	58. 4	34.9	195.1	40.2	31.6	50.1	112.6	158.2	28.4	27.0	119.1	141.9, 134.4, 128.7, 128.7, 127.9, 127.9	21.9
4i	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	159.4, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5	55.8
4j	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	140.0, 129.5, 126.4, 124.9	--
4k	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	159.4, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5	--
4l	166.8	65. 0	45.4	200.5	55.4	36.8	40.5	124.5	163.3	33.6	32.3	118.4	149.0, 133.1, 133.1, 132.2, 132.2, 131.5	--
4m	162.1	59. 5	39.5	196.0	40.2	32.2	50.6	112.6	158.1	28.4	27.0	119.3	149.5, 132.9, 128.2, 128.2, 120.3, 120.3	29.0
4n	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	150.8, 148.2, 142.8, 131.5, 128.7, 127.9	55.8
4o	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	159.4, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5	--
4p	161.9	58. 4	34.9	195.4	40.2	31.6	50.1	112.6	158.3	28.4	27.0	119.3	148.2, 148.2, 142.8, 128.7, 127.9, 112.8	55.8

### **VI Conclusion**

Les tétrahydrobenzo[b]pyranes constituent une classe importante d'hétérocycles, eu égard à leurs diverses activités biologiques et pharmacologiques avérées. La méthode actuelle de choix de leur synthèse est une polycondensation à trois composants entre un aldéhyde, en général aromatique, la dimédone et le malononitrile et la recherche de nouvelles procédures pour l'amélioration des performances de cette réaction demeure toujours un challenge.

Dans ce deuxième chapitre, après une revue des différentes activités biologiques, des méthodes de synthèse rapportées dans la littérature, nous avons étudié et déterminé les conditions optimales de l'activité catalytique de l'acétylacétonate d'Aluminium sur la synthèse des tétrahydrobenzo[b]pyranes. En effet 30 mol% de ce catalyseur dans un milieu hydro-alcoolique à reflux ont permis de préparer les molécules ciblées avec d'excellents rendements et des temps de réaction très courts par rapport aux méthodes déjà décrites.

Les composés obtenus ont été identifiés et leurs structures confirmées par les méthodes spectroscopiques usuelles dont l'infrarouge et les spectroscopies RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , point de fusion et aussi par comparaison avec des échantillons authentiques.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

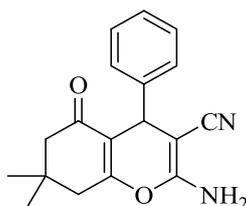
## VII Partie expérimentale

### VII.1 Mode opératoire général de la synthèse des tétrahydro-4H-chromènes :

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 5 ml d'un mélange eau et éthanol (50 :50) et 1mmol l'aldéhyde, 1mmol de dimédone, 1mmol malononitrile et 30mol% d'acétylacétonate d'aluminium comme catalyseur puis le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant le temps nécessaire (la réaction est suivie par TLC). Une fois revenu à la température ambiante, on ajoute au mélange l'eau glacée, ensuite on abandonne le mélange sous une forte agitation durant 20 minutes. Le solide formé est alors filtré, séché à l'air libre, puis recristallisé dans l'éthanol.

Tous les dérivés de tétrahydro-4H-chromène synthétisés sont caractérisés par IR, RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C et point de fusion.

#### *2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-phényl-5,6,7,8 -tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4a):*



**Rendement = 92 %**

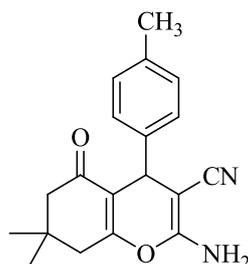
**T<sub>fus</sub>** = 233 °C / lit = 234-235°C

**IR (KBr)** :  $\nu_{\max}$  = 3313, 3170 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1600, 1523 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$**  : 7.29-7.13 (m ; 5H<sub>arom</sub>), 6.88 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.18 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.50 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.24-2.10 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.09 Hz ; CH<sub>2</sub>), 0.97-0.81 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$**  : 200.5, 166.8, 163.3, 149.0, 133.1, 132.2, 131.5, 124.5, 118.4, 65.0, 55.4, 45.4, 40.5, 36.8, 33.6 -32.3.

**2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-p-tolyl-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4b):**



**Rendement = 90 %**

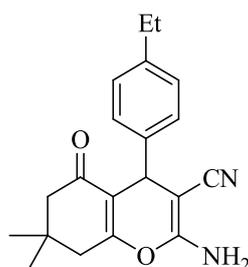
**T<sub>fus</sub>** = 217 °C / lit = 215-218°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3321, 3205 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1662 (C=O), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 7.07 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.06 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 7.02 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.06 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.88 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.17 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.49 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.29 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.12-2.02 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.91 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.05-0.96 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.1, 161.3, 158.2, 141.9, 134.4, 128.7, 127.9, 119.1, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4-27.0, 21.9.

**2-amino-4-(4-éthylphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4c) :**



**Rendement = 89 %**

**T<sub>fus</sub>** = 224 °C / lit = 223-225°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3413, 3190 (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1670 (C=O), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

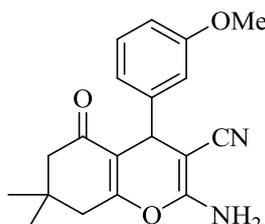
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 7.07 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 6.57 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 7.04 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 6.57 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.76 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.33 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.55 (q ; 2H ;  $J^3$  = 7.85 Hz ;

## Partie expérimentale

CH<sub>2</sub> ethyle), 2.48 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.20-2.09 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.11$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.16 (t ; 3H ;  $J^3 = 7.85$  Hz ; CH<sub>3</sub> ethyle). 1.06-0.98 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 195.3, 162.0, 158.3, 141.9, 141.8, 127.5, 127.0, 119.6, 112.9, 58.6, 50.0, 40.2, 35.1, 31.7, 28.4, 27.7-26.9, 15.3.

**2-amino-4-(3-méthoxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4d) :**



**Rendement = 83 %**

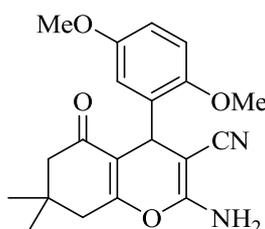
**T<sub>fus</sub> = 210 °C**

**IR (KBr):**  $V_{\max} = 3380, 3190$  (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1680(C=O), 1600(Ar), 1099 (C-OMe) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 7.13 (2d ; 1H ;  $J_{ortho} = 8.49$  Hz et  $J_{ortho} = 7.97$  Hz ; 1H<sub>5'</sub>), 6.72 (s ; 1H ; 1H<sub>2'</sub>), 6.69-6.65 (m ; 2H ; 2H<sub>4',6'</sub>), 6.43 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.17 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 3.70 (s ; 3H ; OCH<sub>3</sub>), 2.44 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.20-2.09 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.20$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.12-0.98 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 195.4, 161.9, 159.4, 158.3, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5, 119.3, 112.6, 58.4, 55.8, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4-27.0.

**2-amino-4-(2,5-diméthoxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4e) :**



**Rendement = 87 %**

**T<sub>fus</sub> = 179 °C / lit = 178-180°C**

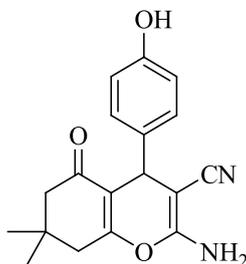
## Partie expérimentale

**IR (KBr) :**  $V_{\max}$  = 3380, 3190 (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1680 (C=O), 1600(Ar), 1099(OMe) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 6.76 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 8.77 Hz ; H<sub>arom</sub>), 6.63 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 8.77Hz ; 1H<sub>arom</sub>), 6.53 (s ; 1H ; C<sub>6</sub>H<sub>arom</sub>), 6.31 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.47 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 3.71-3.65 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>-O), 2.44 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.19-2.07 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.16 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.06-0.99 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.4, 161.9, 158.3, 150.8, 148.2, 142.8, 131.5, 128.7, 127.9, 119.3, 112.6, 58.4, 55.8, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4-27.0.

**2-amino-4-(4-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4f) :**



**Rendement = 97 %**

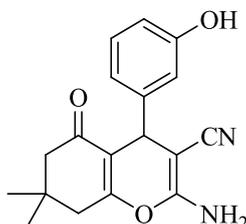
**T<sub>fus</sub>** = 225 °C / lit = 224-226°C

**IR (KBr) :**  $V_{\max}$  = 3444 (OH), 3325, 3205 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1681 (C=O), 1589 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 8.93 (s ; 1H ; OH), 6.93 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.45Hz ; 2H<sub>aroma</sub>), 6.64 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.45Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 5.97 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.06 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.51 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.13 (m ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 1.10-1.03 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.8, 161.5, 155.1, 155.7, 134.7, 128.1, 119.3, 115.0, 113.6, 60.3, 50.3, 34.5, 31.7, 28.5, 27.1-26.4.

**2-amino-4-(3-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4g) :**



## Partie expérimentale

**Rendement = 97 %**

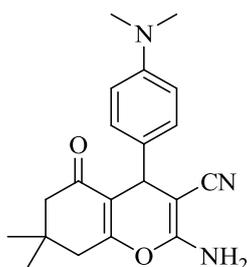
**T<sub>fus</sub>** = 236 °C / lit = 236-238°C

**IR (KBr) :**  $V_{\max}$  = 3409 (OH), 3263-3166 (NH<sub>2</sub>), 2175 (CN), 1604 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 9.07 (s ; 1H ; OH), 6.99 (t ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 7.69 Hz ; C<sub>5</sub>H), 6.59 (s ; 1H ; C<sub>2</sub>H), 6.56 (m ; 2H), 6.26 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.15 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.42 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.18-2.09 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.18 Hz ; CH<sub>2</sub>), 0.98-0.90 (2s ; 6H ; 2CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.4, 161.9, 159.4, 158.3, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4-27.0.

**2-amino-4-(4-(diméthylamino)phényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4h) :**



**Rendement = 79 %**

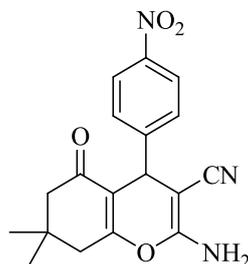
**T<sub>fus</sub>** = 217 °C / lit = 217-218°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3436, 3178 (NH<sub>2</sub>), 2198 (CN), 1562 (Ar), 1245 (C-N) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 6.96 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.27 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.62 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 8.27Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.57 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.07 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.85 (s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>-N), 2.45 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.20-2.07 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.10 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.05-0.97 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 196.0, 162.1, 158.1, 149.5, 132.9, 128.2, 120.3, 119.3, 112.6, 59.5, 50.6, 40.2, 39.5, 32.2, 29.0, 28.4 -27.0.

**2-amino-7,7-diméthyl-4-(4-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4i) :**



**Rendement = 97 %**

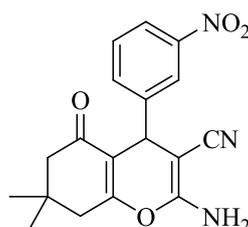
**T<sub>fus</sub>** = 151 °C / lit = 151-152°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3317, 3178 (NH<sub>2</sub>), 2183 (CN), 1670 (C=O), 1596 (Ar), 1519(C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 7.68 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 7.6 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 7.53 (d ; 2H ;  $J_{ortho}$  = 7.6 Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.53 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.49 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.56 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.30-2.19 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.30 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.15-1.06 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.7, 158.6, 146.1, 133.9, 129.2, 121.9, 121.6, 114.9, 112.3, 58.0, 50.1, 40.2, 35.5, 31.8, 28.5-27.1.

**2-amino-7,7-diméthyl-4-(3-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4j) :**



**Rendement = 99 %**

**T<sub>fus</sub>** = 208 °C / lit = 208-209°C

**IR (KBr):**  $V_{\max}$  = 3332, 3201 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1670 (C=O), 1600 (Ar), 1527(C-NO<sub>2</sub>) cm<sup>-1</sup>.

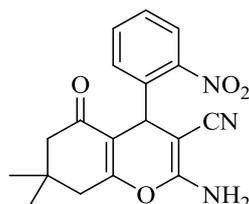
**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 8.00 (t ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 7.24 Hz ; C<sub>5</sub>H<sub>arom</sub>), 7.61 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 7.24 Hz ; C<sub>6</sub>H<sub>arom</sub>), 7.51 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 7.24 Hz ; C<sub>4</sub>H<sub>arom</sub>), 7.56 (s ; 1H ; C<sub>2</sub>H<sub>arom</sub>),

## Partie expérimentale

6.92 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.38 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.50 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.23-2.10 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.18$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.06-0.96 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 195.4, 161.6, 158.3, 142.8, 133.9, 129.4, 121.5, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.7, 28.4-27.0.

**2-amino-7,7-diméthyl-4-(2-nitrophényl)-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4k) :**



**Rendement = 93 %**

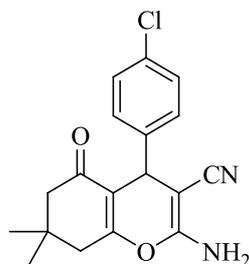
T<sub>fus</sub> = 232 °C / lit = 233-234°C

IR (KBr): V<sub>max</sub> = 3328, 3201 (NH<sub>2</sub>), 2194 (CN), 1596 (Ar), 1523 (C-NO<sub>2</sub>), 1666 (C=O) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 7.78 (t ; 1H ;  $J_{ortho} = 7.5$  Hz ; C<sub>5</sub>H<sub>arom</sub>), 7.60 (t ; 1H ;  $J_{ortho} = 8.0$  Hz ; C<sub>4</sub>H<sub>arom</sub>), 7.39 (d ; 1H ;  $J_{ortho} = 8.0$  Hz ; C<sub>3</sub>H<sub>arom</sub>), 7.33 (d ; 1H ;  $J_{ortho} = 7.5$  Hz ; C<sub>6</sub>H<sub>arom</sub>), 7.04 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.98 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.42 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.17-2.07 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.81$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.03-0.90 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 195.6, 161.9, 158.1, 149.7, 137.6, 132.6, 130.5, 127.9, 124.3, 118.0, 113.2, 61.6, 50.2, 40.5, 32.1, 30.8, 28.7-27.6.

**2-amino-4-(4-chlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4l) :**



**Rendement = 92 %**

T<sub>fus</sub> = 215 °C / lit = 215-216°C

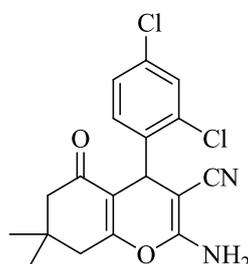
## Partie expérimentale

**IR (KBr):**  $V_{\max} = 3380, 3190$  (NH<sub>2</sub>), 2187 (CN), 1681 (C=O), 1600 (Ar), 763 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 7.19 (d ; 2H ;  $J_{ortho} = 8.5$ Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 7.12 (d ; 2H ;  $J_{ortho} = 8.5$ Hz ; 2H<sub>arom</sub>), 6.48 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.21 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.42 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.18-2.08 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.23$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.04-0.95 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.4, 161.9, 158.3, 142.8, 131.5, 128.7, 127.9, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4 -27.0.

**2-amino-4-(2,4-dichlorophényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4m) :**



**Rendement = 98 %**

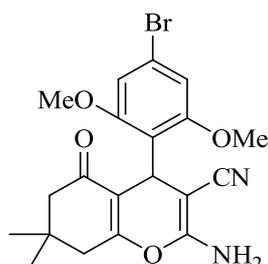
**T<sub>fus</sub>** = 193 °C / lit = 192-194°C

**IR (KBr) :**  $V_{\max} = 3305, 3151$  (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1668 (C=O), 1600 (Ar), 798 (C-Cl) cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 7.28 (s ; 1H ; C<sub>3</sub>H<sub>arom</sub>), 7.17 (d ; 1H ;  $J_{ortho} = 8.37$  Hz ; C<sub>6</sub>H<sub>arom</sub>), 7.09 (d ; 1H ;  $J_{ortho} = 8.37$  Hz ; C<sub>5</sub>H<sub>arom</sub>), 6.55 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.18 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.44 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.19-2.07 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.19$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.08-0.99 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$  :** 195.4, 161.9, 158.3, 142.8, 135.5, 132.5, 128.7, 127.9, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4 -27.0.

**2-amino-4-(4-bromo-2,6-diméthoxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4n) :**



Rendement = 97 %

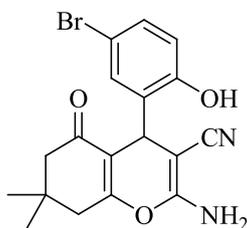
T<sub>fus</sub> = 151 °C

IR (KBr):  $V_{\max}$  = 3317, 3178 (NH<sub>2</sub>), 2183 (CN), 1670 (C=O), 1596 (Ar), 789 (C-Br) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$ : 7.03 (s ; 1H ; 1H<sub>arom</sub>), 6.66 (s ; 1H ; 1H<sub>arom</sub>), 6.54 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 4.44 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 3.73 (s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>-O), 2.50-2.38 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 17.05 Hz ; CH<sub>2</sub>), 2.21-2.06 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.16 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.06-0.98 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$ : 195.4, 161.9, 158.3, 148.2, 142.8, 128.7, 127.9, 112.8, 119.3, 112.6, 58.4, 55.8, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4 -27.0.

*2-amino-4-(5-bromo-2-hydroxyphényl)-7,7-diméthyl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4o) :*



Rendement = 38 %

T<sub>fus</sub> = 262 °C

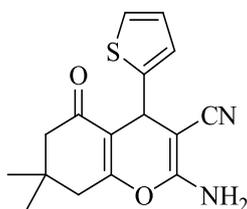
IR (KBr):  $V_{\max}$  = 3409 (OH), 3263-3166 (NH<sub>2</sub>), 2191 (CN), 1604 (Ar), 791 (C-Br) cm<sup>-1</sup>.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm)  $\delta$ : 10.38 (s ; 1H ; OH), 7.12 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 8.38 Hz ; 1H<sub>arom</sub>), 7.11 (d ; 1H ;  $J_{ortho}$  = 8.38 Hz ; 1H<sub>arom</sub>), 7.06 (s ; 1H ; C<sub>6</sub>H<sub>arom</sub>), 6.77 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 5.02 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.52 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.73-2.17 (2d ; 2H ;  $J^2$  = 16.32 Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.03-0.96 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

## Partie expérimentale

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$ :** 195.4, 161.9, 159.4, 158.3, 143.0, 128.7, 128.1, 112.9, 111.5, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4 -27.0.

**2-amino-7,7-diméthyl-5-oxo-4-(thiophén-2-yl)-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromène-3-carbonitrile (4p) :**



**Rendement = 81 %**

**T<sub>fus</sub>** = 222 °C / lit = 222-224°C

**IR (KBr):**  $\nu_{\text{max}}$  = 3379, 3178 (NH<sub>2</sub>), 2630 (C-S), 2187 (CN), 1690 (C=O), 1602 (Ar) cm<sup>-1</sup>.

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 7.17 (d ; 1H ;  $J^3 = 3.80$  Hz ; H<sub>3'</sub>), 7.16 (d ; 1H ;  $J^3 = 2.60$  Hz ; H<sub>5'</sub>), 6.87 (s ; 2H ; NH<sub>2</sub>), 6.85 (2d ; 1H ;  $J^3 = 3.80$  Hz et  $J^3 = 2.60$  Hz ; H<sub>4'</sub>), 4.54 (s ; 1H ; C<sub>4</sub>H), 2.48 (s ; 2H ; CH<sub>2</sub>), 2.32-2.20 (2d ; 2H ;  $J^2 = 16.67$  Hz ; CH<sub>2</sub>), 1.00-0.92 (2s ; 6H ; 2 CH<sub>3</sub>).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$ :** 195.4, 161.9, 158.3, 140.0, 129.5, 126.4, 124.9, 119.3, 112.6, 58.4, 50.1, 40.2, 34.9, 31.6, 28.4 -27.0.

**CHARPITRE III. SYNTHÈSE DES BETA-**  
**ACETAMIDOCETONES VIA UNE REACTION**  
**MULTICOMPOSANTS CATALYSEE PAR**  
**L'ACIDE PHENYLBORONIQUE**

## Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

### I Introduction :

Un but important dans le domaine de la chimie organique est l'élaboration de nouvelles méthodologies pour la synthèse des composés fonctionnalisés biologiquement actifs avec la diversité structurale des molécules simples et de précurseur disponibles.

Les composés  $\beta$ -aminocarbonylés sont des intermédiaires importants pour les différentes synthèses de produits pharmaceutiques et d'analogues naturels comprenant les aminoalcools, les acides aminés et les lactames<sup>138</sup> (figure III.1).

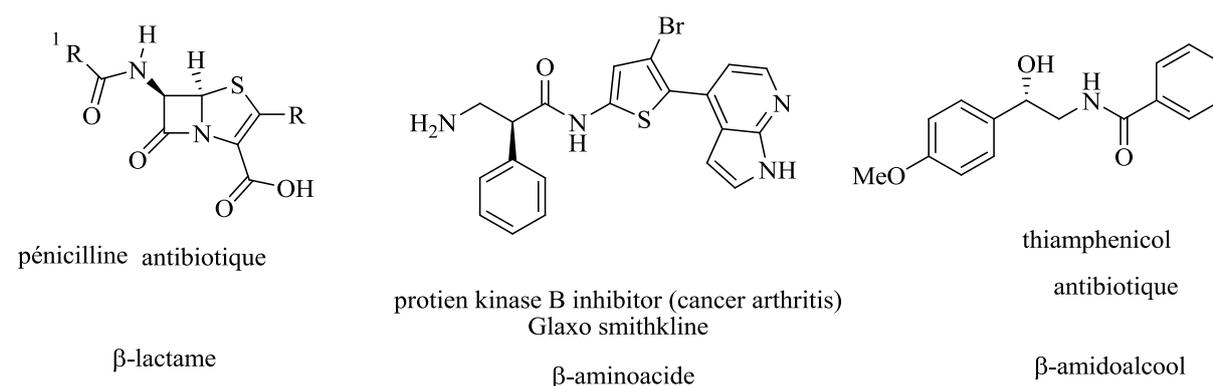


Figure III.1

Donc, l'élaboration des nouvelles méthodes de synthèse menant aux composés  $\beta$ -amino carbonylés et leurs dérivés a attiré beaucoup d'attention et la stratégie actuelle est une réaction « one-pot » à trois composants qui donne un éventail de variations structurales.

<sup>138</sup>Simplicio, A.; Clancy, J.; Gilmer, J. *Int. J. Pharm.*, **2007**, 336, 208-214

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

Les dérivés d'acétamidocétones sont les intermédiaires importants dans la synthèse de composés organiques biologiques et pharmacologiques<sup>139</sup> tels que les nucléosides naturels antibiotiques comme les nikkomycines<sup>140</sup>, neopolyoxines<sup>141</sup> et plusieurs autres antibiotiques.

La voie la plus connue pour la synthèse de ces composés importants est la réaction de Dekin-West<sup>142</sup> entre un  $\alpha$ -amino acide et l'anhydride dans la pyridine. Une méthode directe et simple pour la synthèse du  $\beta$ -acétamidocétones<sup>143</sup> a été rapportée par Bhatia et coll.<sup>144</sup> en 1994, qui consiste en une condensation à quatre composants entre une cétone énolisable, un aldéhyde et l'acétonitrile en présence du chlorure d'acyle (Schéma III.1).

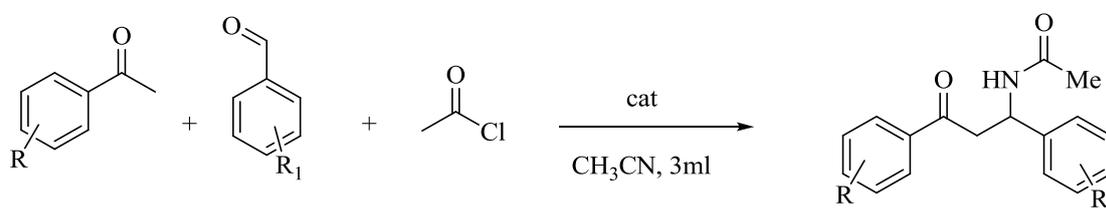


Schéma III.1

## II Intérêts biologiques des $\beta$ -acétamidocétones :

### II.1 Activité antifongique :

Au cours du dépistage des inhibiteurs de la biosynthèse aux parois des cellules fongiques, un nouvel streptomycète isolé, *Streptomyces cacaoisubsp asoensis*, a été trouvé pour produire les inhibiteurs de la chitine synthétase qui sont différents de la polyoxine. Ils ont isolés et nommés néopolyoxines A et B. Les nouveaux produits montrent une activité antifongique<sup>141</sup>(figure III.2).

<sup>139</sup>Casimir, J. R. ; Turetta, C. ; Ettouati, L. ; Paris, J. *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 4797-4800

<sup>140</sup>Barluenga, J.; Aguilar, E.; Fustero, S.; Olano, B. *J. Org. Chem*, **1993**, 58, 5972-5975

<sup>141</sup>Kobinata, K.; Uramoto, M.; Nishii, M.; Kusakabe, H.; Nakamura, G.; Isono, K. *Agric. Biol. Chem*, **1980**, 44, 1709-1711

<sup>142</sup>Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol. Chem*, **1928**, 78, 745-756

<sup>143</sup>Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev*, **1988**, 17, 91-109

<sup>144</sup>Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Iqbal, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1994**, 6, 713-714

**Chapitre III. Synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique**

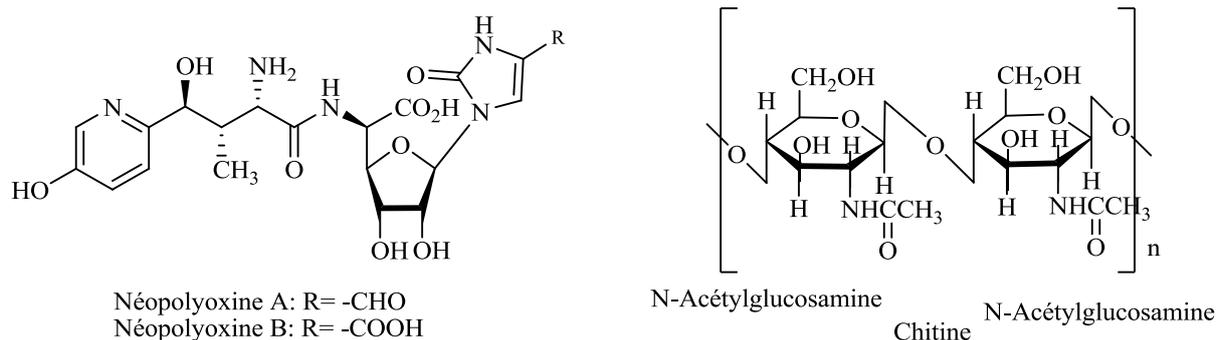


Figure III.2

## II.2 Activité antimicrobienne :

L'activité antimicrobienne des  $\beta$ -acétamidocétones a été évaluée contre les organismes *staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteusvulgaris*, *Bacillus Subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus megatherium*, *Salmonella typhi*, *Shigell adysentariae*, *Klebsiella Pneumoniae* et *proteus mirabilis*. Toutes les espèces bactériennes utilisées dans la recherche actuelle sont les microbes pathogènes humains connus.

Les résultats de la sensibilité de diverses bactéries pathogènes envers les composés synthétisés en présence de codéine comme référence ont montré une activité modérée avec des valeurs dans la gamme > 3 à 200  $\mu\text{g/ml}$  sur les micro-organismes gram positif et gram négatif<sup>145</sup> (figure III.3).

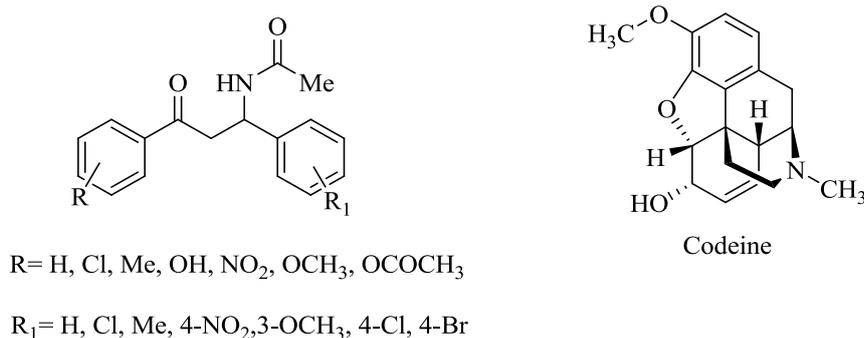


Figure III.3

<sup>145</sup>Dhamak, R. S.; Nagrik, D. M.; Patil, S. S. *Journal of Applied Chemistry*, **2016**, 9, 32-36

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

#### II.3 Activité antidiabétique :

Le criblage des  $\beta$ -acétamidocétones pour l'activité antidiabétique *in vitro* a montré que l'action agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR) et les inhibiteurs de la dipeptidylpeptidase 4 (DPP-IV) était assez faible<sup>146</sup> (Figure III.4).

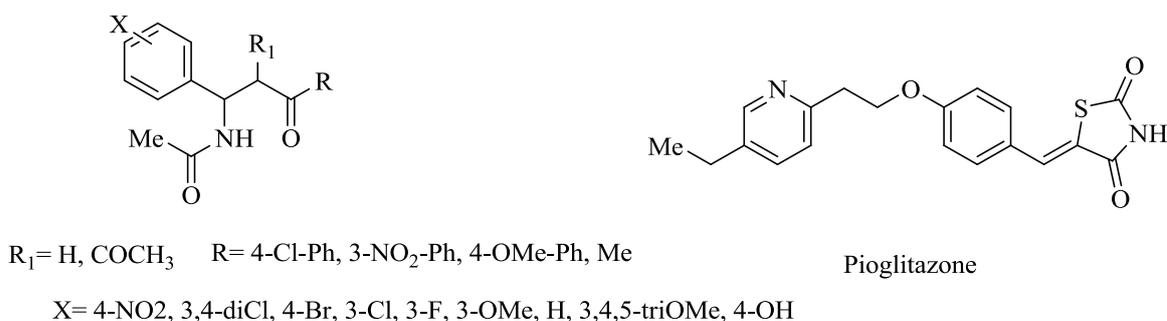


Figure III.4

#### II.4 Activité anticancéreuse :

Le paclitaxol et analogues sont des molécules de la famille des  $\beta$ -acétamidocétones produites par des champignons *endophytes* (*Taxomyces andreanae*, *Nodulisporium sylviforme*) et également extraites à l'origine de certaines espèces d'ifs. Elles contribuent à conférer à ces arbres leur forte toxicité. Ce sont des molécules utilisées en chimiothérapie<sup>147</sup> (figure III.5).

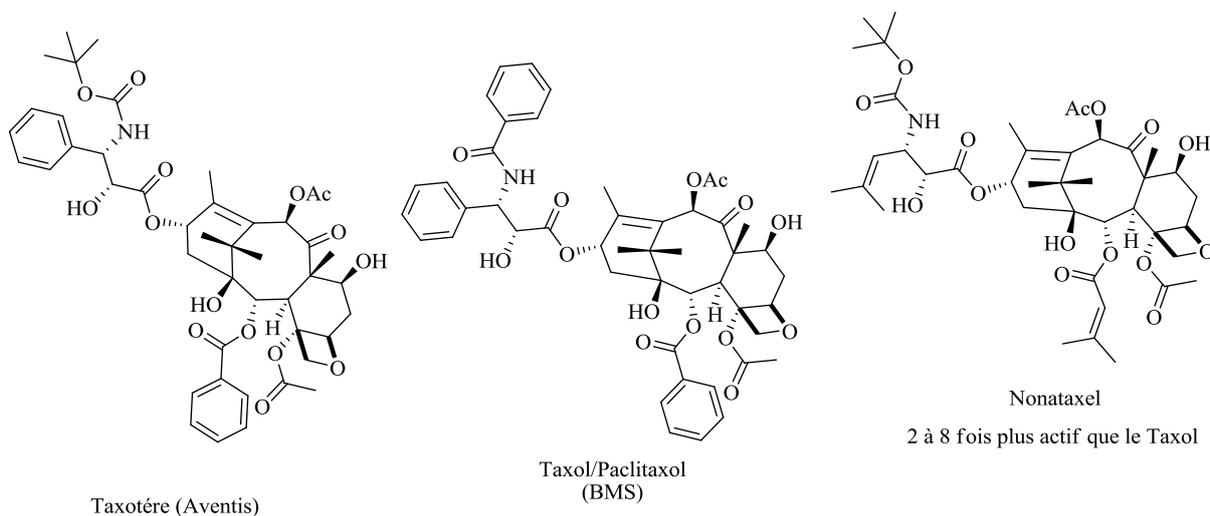


Figure III.5

<sup>146</sup>Zhang, X. H.; Yan, J. F.; Fan, L.; Wang, G. B.; Yang, D. C. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2011**, 1, 100-105

<sup>147</sup> Priyadarshini, K.; Aparajitha, U. K. *Med. Chem*, **2012**, 2, 139-141

## Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

### II.5 Inhibiteurs de Protéases du VIH :

La protéase du VIH est une enzyme virale essentielle nécessaire au clivage spécifique des polyprotéines virales. Le Saquinavir est une substance de la famille des  $\beta$ -acétamidocétones qui inhibe de façon sélective la protéase du virus de l'immunodéficience humaine (VIH),<sup>148</sup> empêchant ainsi la formation de particules virales infectieuses matures (Figure III.6).

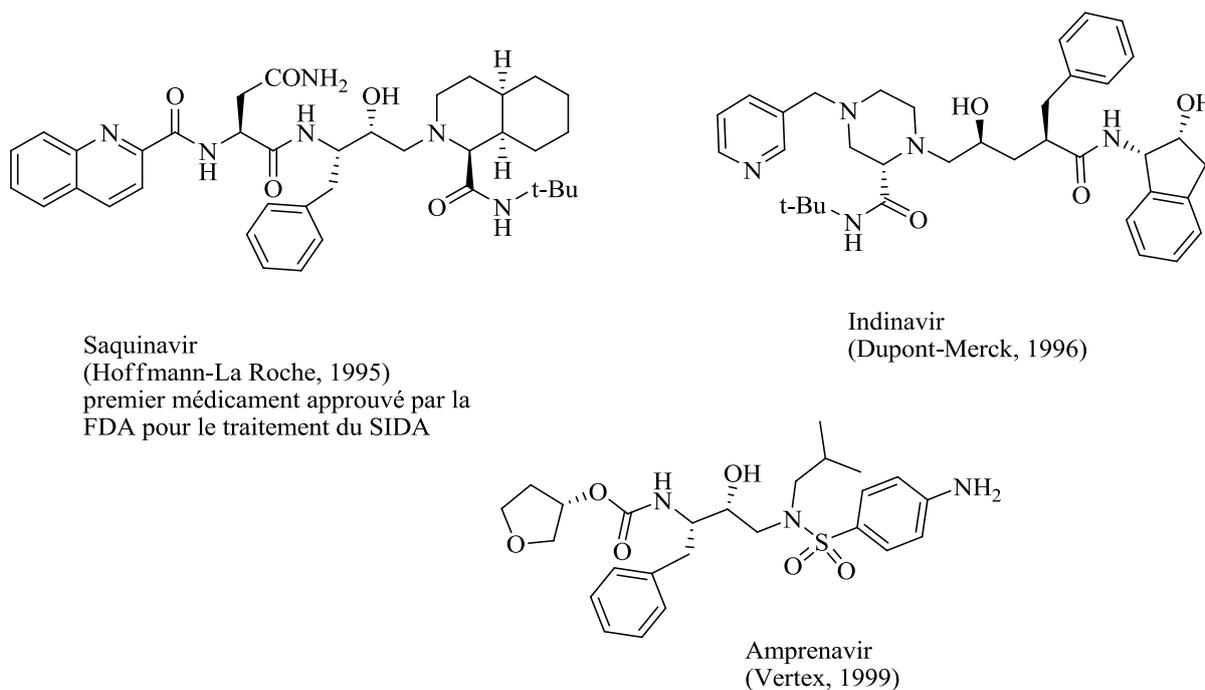


Figure III.6

## III Méthodes de préparation des $\beta$ -acétamidocétones :

### III.1 Par addition de Mickael sur des cétones $\alpha, \beta$ -insaturées :

La réaction de la lactone **1** avec de la triéthylamine éthanoïque et le traitement du sel résultant **2** avec du phosgène dans le benzène a donné une conversion quantitative en chlorure d'acyle **3**. La transformation du composé **3** en amide cétonique **4** a été accomplie avec 2,2 équivalents de la méthylamine dans le méthanol à 25 °C. L'utilité de cette approche est la synthèse de ( $\pm$ )-joubertinamine **5** mais la cyclisation par addition de Mickael du composé **4** donne la famille de ( $\pm$ )-mesembrine **6**. Par contre, quand le composé **3** a réagi en présence

<sup>148</sup> (a) Cameron, D. W. ; Japour, A. J. ; Xu, Y. ; Hsu, A. ; Sun, E. *AIDS*, **1999**, 13, 213-224 ; (b) Grover, J. K. ; Vats, V. ; Rathi, V. V. *J. Inst. Med.*, **1999**, 21, 1-11 ; (c) Bittner, B. ; Riek, M. ; Holmes, B. ; Grange, S. *Antiviral Therapy*, **2005**, 10, 803-810

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

de la méthylamine excessive dans le méthanol à la température ambiante, la 2-oxomesembrine **6** a été obtenue directement (Schéma III.2).<sup>149</sup>

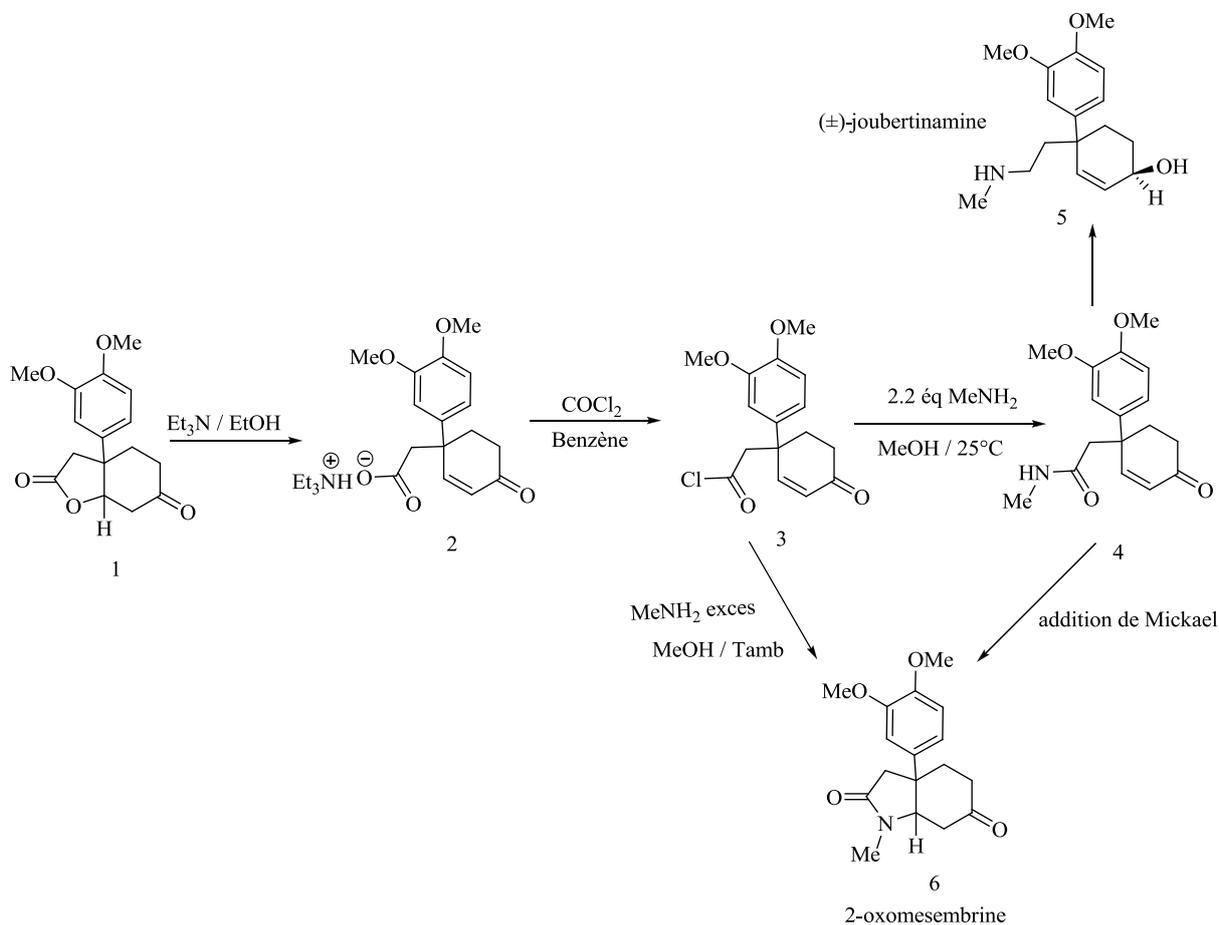


Schéma III.2

#### III.2 Par photoisomérisation des phthalimides :

Les 2-benzazépines exhibent une activité hypertensive et bloquent des adrénorécepteurs et inhibiteurs cholinestérases<sup>150</sup>. L'unité 4-aryl-2-benzazépine est présente dans le squelette des alcaloïdes<sup>151</sup>.

La seule méthode connue pour la préparation des 4-aryl-2-benzazépine-1,5-diones est basée sur la cyclo-addition [2+2] entre N-méthyl phthalimide et styrène.<sup>152</sup> En raison de la généralité de

<sup>149</sup>Jeffs, P. W.; Redfearn, R.; Wolfram, J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3863-3865

<sup>150</sup>Kasperek, S. *Adv. Het. Chemistry.* **1974**, 17, 45-98

<sup>151</sup>Alonso, R.; Castedo, L.; Domhgucz, D. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3539-3542

<sup>152</sup>Murayama, K.; Kubo, Y. *Chemistry Lett.* **1978**, 8, 851-854

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

cette méthode de synthèse, une nouvelle approche basée sur la photo-cyclisation de N-(2-aryléthyl) phthalimide a été proposée par Paleo et coll.<sup>153</sup> (Schéma III.3).

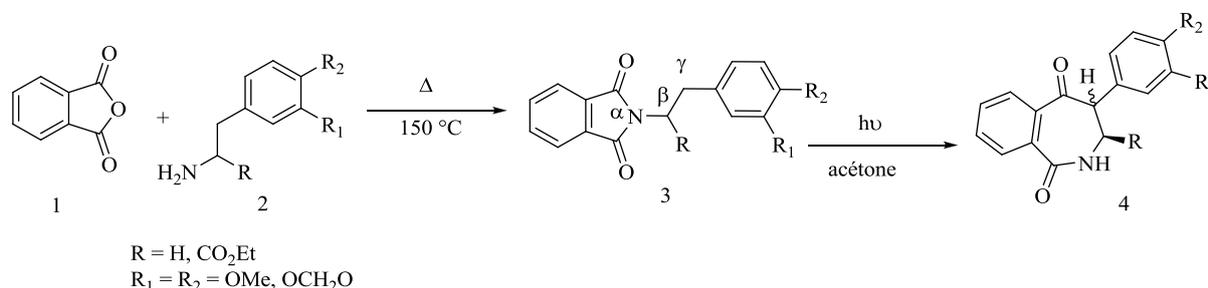


Schéma III.3

#### III.3 Par acylation des $\beta$ -aminocétones :

L'acide amino-3-(thiényl-3)-3-propanoïque est obtenu selon la méthode de MAMAEV<sup>154</sup>, par condensation du thiénaldéhyde-3, de l'acide malonique et de l'acétate d'ammonium. L'acide obtenu est agité à température ambiante pendant une heure dans un mélange d'acide trifluoroacétique (TFA) et d'anhydride acétique puis chauffé 3 heures à reflux. L'oxazinone intermédiaire formée se transforme directement en 2,2,2-trifluoro-N-(6-oxo-5,6-dihydro-4H-cyclopenta[b]thiophen-4-yl) acétamide avec un rendement quantitatif.<sup>155</sup> (Schéma III.4)

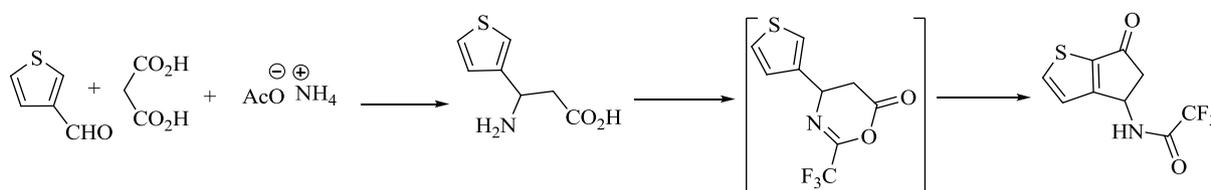


Schéma III.4

#### III.4 Par la réaction de Dakin-West :

La réaction de Dakin-West est un procédé synthétique efficace employé pour préparer les N-acyl- $\alpha$ -aminocétones à partir des  $\alpha$ -aminoacides.<sup>156</sup> (Schéma III.5)

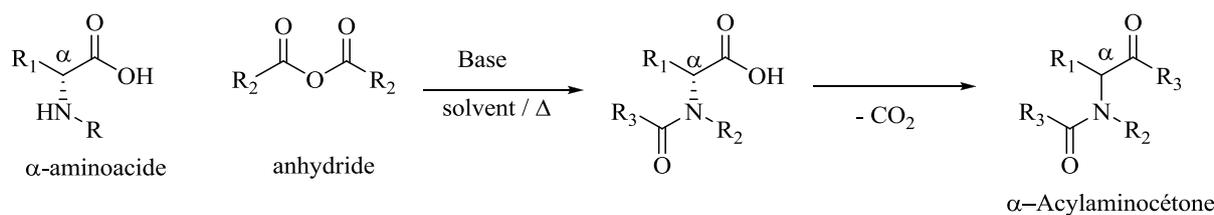
<sup>153</sup>M. R. Paleo, D. Domínguez-L. Castedo. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2369-2370

<sup>154</sup>Mamaev, V.; Rubina, T. D. *Proc. Acad. Sci. USSR*, 1956, 527

<sup>155</sup>Dallemagne, P.; Rault, S.; Sevrécourt, M.; Hassan, K. M.; Robba, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 2607-2610

<sup>156</sup>Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol. Chem.* **1928**, 78, 745-757

**Chapitre III. Synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique**



R = H, alkyl, alkyl substitué; R<sub>1</sub> = H, alkyl, alkyl substitué, aryl, hétéroaryl; R<sub>2</sub> = Me, Et, n-Pr; Base = pyridine, alkyloxy-pyridine, NaOAc; solvant = pyridine, Et<sub>3</sub>N.

Schéma III.5

**III.5 Par amido-alkylation des énamines, énoles silylés et vinyléthers :**

Les  $\beta$ -amidocétones et les  $\beta$ -amidoaldéhydes sont importants dans la synthèse comme intermédiaires. Ils sont des précurseurs importants des 3-aminoalcools, qui sont les unités communes dans la nature et la synthèse de composés biologiquement actifs<sup>140</sup>.

le N-(benzotriazol-1-ylméthyl)benzamide réagit avec l'acétate d'isopropenyle pour conduire aux  $\beta$ -amidocétones avec des rendements relativement faibles.<sup>157</sup> L'amido-alkylation de N-(1-benzotriazol-1-ylalkyl)amides avec les énamines (**1**), le 1-(triméthylsiloxy)-1-ène (**2**) et l'éthylvinyléther (**3**) donne des  $\beta$ -amidocétones (**4**) et des  $\beta$ -amidoaldéhydes (**5**) avec des rendements raisonnables.<sup>158</sup> (Schéma III.6)

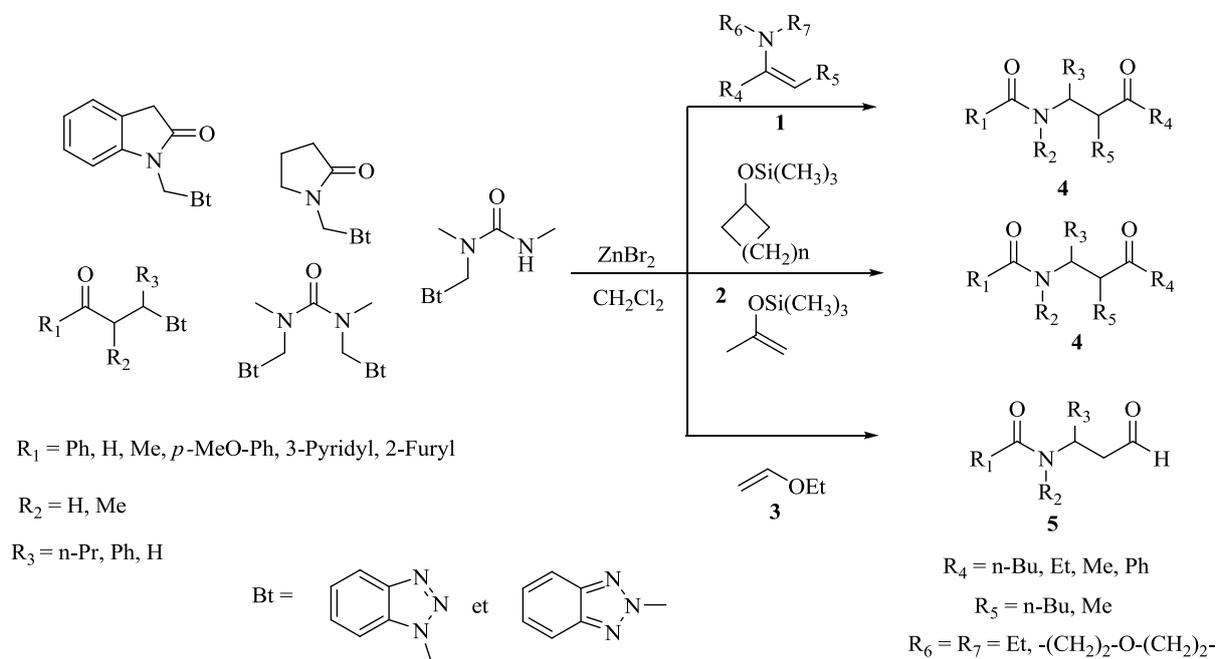


Schéma III.6

<sup>157</sup>Katritzky, A. R.; Ignatchenko, A. V.; Lang, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4002-4005

<sup>158</sup>Katritzky, A. R.; Fang, Y. f.; Silina, A. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7622-7624

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

#### III.6 Utilisation des catalyseurs :

##### III.6.1 Utilisation des hétéro-polyacides :

Les  $\beta$ -acétamidocétones peuvent être synthétisés avec une réaction one-pot en utilisant un hétéro polyacide de Vanadium.<sup>159</sup> comme catalyseur non-corrosif et respectueux de l'environnement dans la condensation entre un aldéhyde aromatique, une cétone énolisable, l'acétonitrile et le chlorure d'acyle qui donne un bon rendement entre 69-97% (schéma III.7).

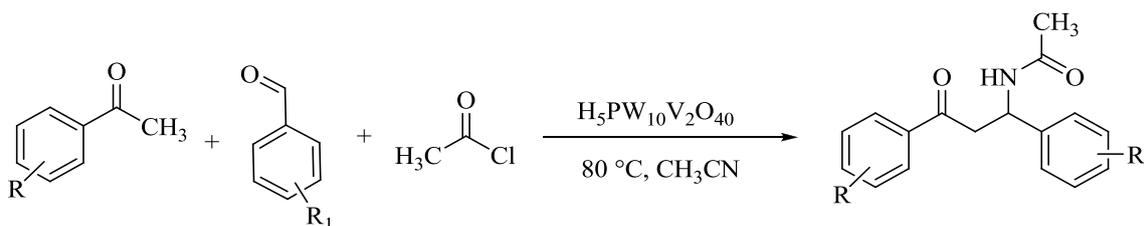
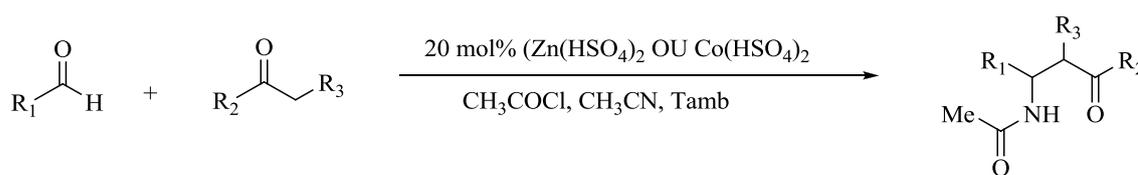


Schéma III.7

##### III.6.2 Utilisation de Zn(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> et Co(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>

En 2009 Momeni et coll.<sup>160</sup> utilisant le Zn(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> et Co(HSO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> comme des catalyseurs efficaces dans la préparation des  $\beta$ -acétamidocétones avec la réaction de Dakin-West. Une réaction multicomposants a été faite entre un aldéhyde aromatique, une cétone énolisable, le chlorure d'acyle et l'acétonitrile à température ambiante des excellents rendements ont été obtenus avec un court temps de réaction d'environ de 1 heure (schéma III.8)



R<sub>1</sub> = BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>

R<sub>2</sub> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-MeOC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

R<sub>3</sub> = H, CH<sub>3</sub>O<sub>2</sub>C

Schéma III.8

<sup>159</sup>Tayeb, R.; Tizabi, S. *Chin. J. Catal.*, **2012**, 33, 923-932

<sup>160</sup>Momeni, A. R.; Sadeghi, M.; Hadizadeh, M. *Turk J Chem.*, **2009**, 33, 751-758

### Chapitre III. Synthèse des $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique

#### III.6.3 Utilisation des tétrafluoroborates de cuivre :

En 2008 Yadav et coll.<sup>161</sup> synthétisent une série des  $\beta$ -acétamidocétoesters diastéréoisomères avec des bons rendements par la condensation entre l'acétoacétate de méthyle, le benzaldéhyde et le chlorure d'acyle dans l'acétonitrile en présence de 10 mol% de  $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ . Les produits obtenus est une mélange de *anti* et *syn* isomères. (Schéma III.9)

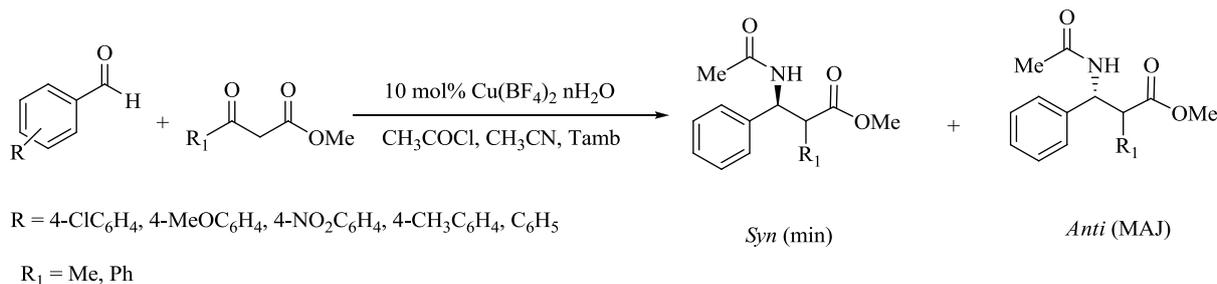


Schéma III.9

#### III.6.4 Utilisation de la L-Proline :

Un synthèse respectueuse de l'environnement rapportée en 2013 par Singh et coll.<sup>162</sup> dans la synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones/esters catalysée par 15 mol% de L-Proline, entre l'acétophénone ou l'acétoacétate d'éthyle, chlorure d'acyle, benzonitrile ou l'acétonitrile et des aldéhydes aromatiques comme illustré dans le schéma III.10 ci-dessous :

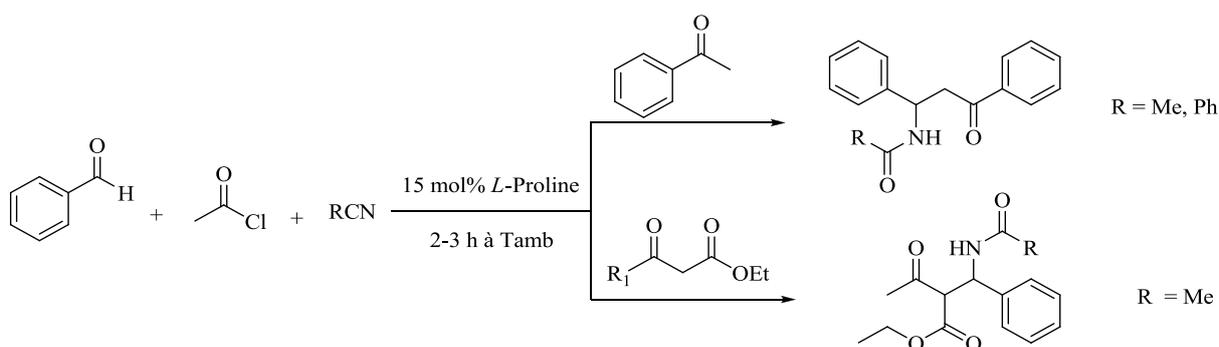


Schéma III.10

#### III.6.5 Utilisation d'hydrogénosulfate de sodium $\text{NaHSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ :

Une nouvelle condensation one-pot à quatre composants entre les dérivés de benzaldéhyde, les dérivés de l'acétophénone, le chlorure d'acyle et l'acétonitrile en présence de 50 mol% de

<sup>161</sup>Yadav, J. S, Subba Reddy, B. V.; Shankar, K. S.; Premalatha, K. *Org. Commun.*, **2008**, 1, 76-83

<sup>162</sup> Singh, N.; Singh, S. K.; Singh, K. N. *INDIAN J. CHEM.* **2013**, 52, 915-921

**Chapitre III. Synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction  
multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique**

---

NaHSO<sub>4</sub>.H<sub>2</sub>O pour donner directement les  $\beta$ -acétamidocétones correspondants le schéma III.11 résume le travail de Hassankhani et coll.<sup>163</sup>

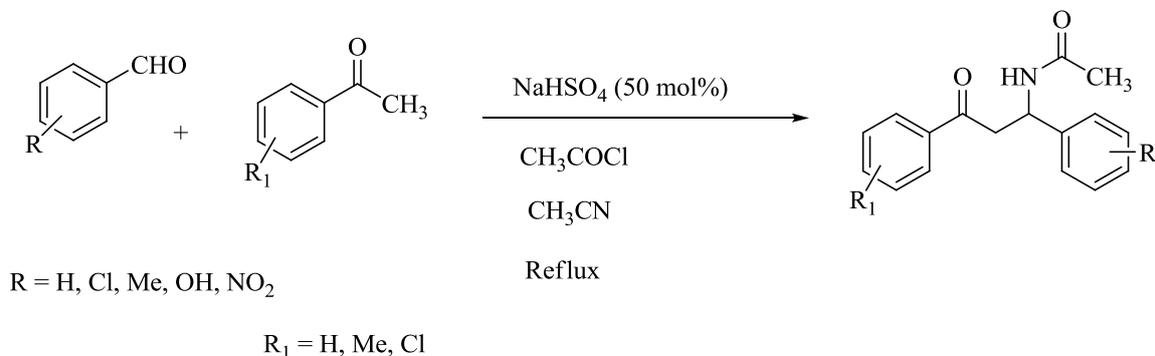


Schéma III.11

### III.6.6 Utilisation du tétrachlorure d'étain greffé sur gel de silice :

En 2009 un travail rapporté par Mirjalili et coll<sup>164</sup> dans la préparation des  $\beta$ -acétamido cétones utilisant le tétrachlorure de tin greffé sur le gel de silice (70%SnCl<sub>4</sub>/SiO<sub>2</sub>) comme catalyseur. Une quantité catalytique de 0.1 mmol de SnCl<sub>4</sub> est suffisante (schéma III.12).

---

<sup>163</sup>Hassankhani, A.; Maghsodlou, M. T.; Habibi-Khorassani, S. M.; Housseini-Mahdiabad, H.; Marandi, G. *ARKIVOC*, **2008**, ii, 134-140

<sup>164</sup>Mirjalili, B. B. F.; Hashemi, M. M.; Sadeghi, B.; Emtiazi, H. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2009**, 56, 386-391

**Chapitre III. Synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants catalysée par l'acide phénylboronique**

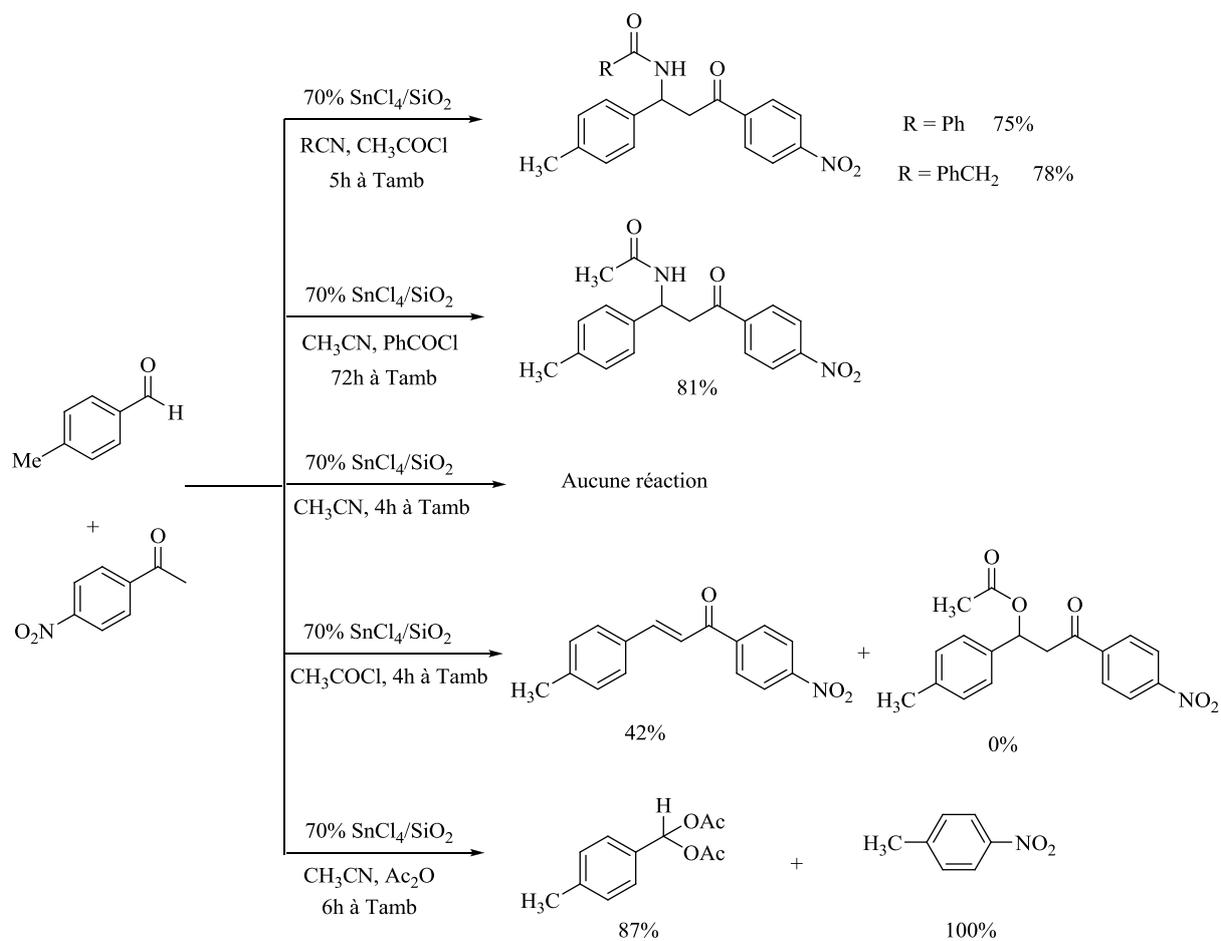


Schéma III.12

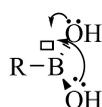
# **RESULTATS ET DISCUSSION**

## IV Résultats et discussion

### IV.1 Partie chimique :

En 1860 le chimiste britannique Edward Frankland<sup>165</sup> isola et caractérisa pour la première fois l'acide boronique, depuis ce travail l'acide boronique a fait l'objet de nombreuses études et publications.<sup>166</sup>

L'acide boronique est un acide de Lewis dont l'acidité est affaiblie par l'interaction entre l'orbitale vacante du bore et les paires d'électrons libres des atomes d'oxygène adjacents. (Figure III.7)



R = aryle, vinyl, alkyle...

Figure III.7 : Structure électronique d'un acide boronique

La plupart des acides boroniques sont des solides cristallins plus ou moins hygroscopiques et peu toxiques. Ils peuvent cependant se déshydrater assez facilement pour former des anhydrides cycliques à six chaînons, appelés boroxines. Ces derniers sont particulièrement stables de par leur caractère partiellement aromatique. (Figure III.8)

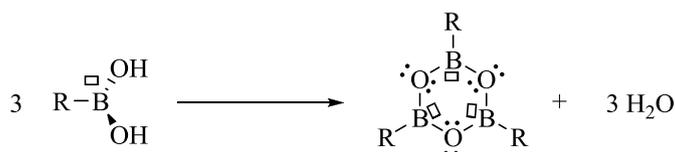


Figure III.8

Les acides arylboroniques ont été utilisés comme catalyseurs dans des réactions multiples telles que la formation des éthers<sup>167</sup>, la 1,3-transposition des alcools allyliques<sup>168</sup>, la cycloaddition de

<sup>165</sup>Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319-322

<sup>166</sup>Hall, D. G.; Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany **2005**, 1, 1-99

<sup>167</sup>Letsinger, R. L.; MacLean, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2230-2236

<sup>168</sup>Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall D. G. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1305-1310

## Résultats et discussion

Diels Alder<sup>169</sup>, la cycloaddition dipolaire<sup>170</sup> et l'amidation des acides carboxyliques.<sup>171,172,173</sup> L'acide phénylboronique a été utilisé récemment par notre équipe dans la réaction de Biginelli<sup>3</sup>, Hantzsch<sup>174</sup> et la préparation des benzopyranes<sup>8</sup> comme catalyseur non toxique, peu coûteux, et facile à manipuler.

Aujourd'hui nous allons rapporter l'activité catalytique de l'acide phénylboronique dans la synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction multicomposants entre un aldéhyde aromatique, l'acétophénone, le chlorure d'acyle dans l'acétonitrile comme solvant et réactif en même temps à température ambiante (Schéma III.13)

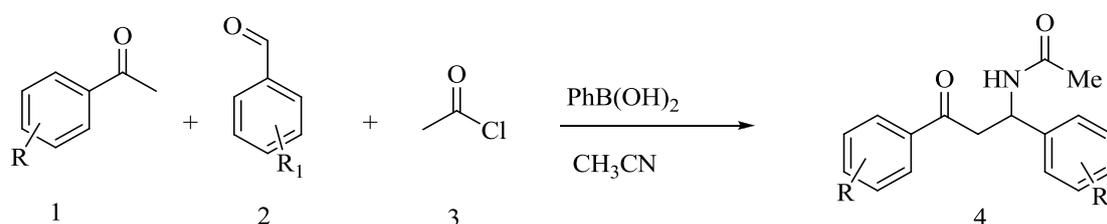


Schéma III.13

Pour réaliser notre étude, nous avons choisi comme modèle un mélange équimolaire de benzaldéhyde, de la 4-méthylacétophénone, du chlorure d'acyle, de 3 ml d'acétonitrile et 10 mol% de catalyseur à température ambiante que nous avons soumis à différentes conditions et les résultats sont rassemblés dans le tableau tableau III.1.

<sup>169</sup>Zheng, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3561-3464

<sup>170</sup>Zheng, H.; MacDonald, R.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5454-5460

<sup>171</sup>Al-Zoubi, R.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew Chem. Int Ed.* **2008**, 47, 2876-2879

<sup>172</sup>Arnold, K.; Davies, B.; Herault, D.; Whiting, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2673-2676

<sup>173</sup>Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46,1813-1823

<sup>174</sup>Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, C. *Synlett.* **2008**, 4, 509-512

## Résultats et discussion

**Tableau III.1** : Optimisation de la réaction sous différents catalyseurs.<sup>a</sup>

Entrée	solvant	catalyseur	mol (%)	Temps (h)	Tamp (°C)	Rdts (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	PPh <sub>3</sub>	10	6	Ambiante	50
2	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	10	3	Ambiante	75
3	CH <sub>3</sub> CN	PPTS	10	6	Ambiante	70
4	CH <sub>3</sub> CN	Sans cat	---	72	Ambiante	trace
5	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	10	3	50	37
6	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	5	3	Ambiante	33
7	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	15	3	Ambiante	29
8	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	20	3	Ambiante	18
9	CH <sub>3</sub> CN	PhB(OH) <sub>2</sub>	30	3	Ambiante	16

<sup>a</sup>Les réactions sont menées par la condensation du 4-méthylacétophénone (1 équiv), benzaldéhyde (1 équiv), chlorure d'acyle (1.5 équiv) et 3 ml d'acétonitrile. <sup>b</sup>Rendements en produits purs.

Nous avons d'abord testé l'activité catalytique de la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>), du pyridinium de *p*-toluènesulfonate (PPTS) et l'acide phénylboronique (PhB(OH)<sub>2</sub>), objets de nos intérêts. Le tableau III.1 montre que l'acide phénylboronique conduit au meilleur résultat avec un rendement de 75% après 3 heures de réaction, alors que les deux autres donnent respectivement 50% et 70% après 6 heures de réaction. On note par ailleurs que la polycondensation réalisée sans catalyseur, à température ambiante ou à reflux, est négative. Donc notre choix s'est porté sur l'acide phénylboronique comme catalyseur.

Dans un deuxième temps et afin de déterminer la quantité optimale de catalyseur nous avons réalisé la réaction modèle avec 5, 15, 20 et 30 mol% et les rendements obtenus (tableau III.1, entrées 5-9) sont respectivement 33, 29, 18 et 16% ; à 50°C et 5 mol% le rendement n'est que de 40%. Donc les conditions optimales pour la préparation des  $\beta$ -acétamidocétones par la réaction à quatre composants entre un aldéhyde aromatique, une acétophénone, le chlorure

## *Résultats et discussion*

---

d'acyle et l'acétonitrile sont 10 mol% d'acide phénylboronique à température ambiante (tableau III.1, entrée 2).

Dans une dernière étape, nous avons appliqué les conditions optimales à une variété d'aldéhydes différemment substitués. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.2 ainsi que ceux obtenus avec la 4-nitroacétophénone.

L'examen du tableau III.2 montre que les  $\beta$ -acétamidocétones sont obtenus avec des rendements bons à excellents et qui varient entre 46 et 98%.

Dans une dernière étape, nous avons appliqué les conditions optimales à une variété d'aldéhydes et de quelques dérivés d'acétophénone, différemment substitués. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 2. Ainsi nous avons préparé trois séries de  $\beta$ -acétamidocétones en utilisant d'une part la 4-méthylacétophénone (Tableau 2, entrées 1-9), d'autre part la 4-nitroacétophénone (Tableau 2, entrées 10-16), entrées et enfin la 4-boronoacétophénone (Tableau 2, entrées 17-20) et une variété d'aldéhydes.

L'examen du tableau 2 montre que quelque soit la nature du substituant porté par l'acétophénone ou l'aldéhyde les produits attendus sont obtenus avec des rendements bons à excellents et qui varient entre 65 et 98% à l'excellent des composés 4b et 4j qui sont obtenus avec 60 et 46%. En effet l'acétophénone avec un méthyle, un groupement donneur, les rendements sont entre 60 et 95% (Tableau 2, entrées 1-9) ; le remplacement du groupe méthyle par un substituant nitro, un attracteur, conduit à des rendements sont aussi bons et varient entre 46 et 98%. Les  $\beta$ -acétamidocétones avec un B(OH)<sub>2</sub> en position 3 sont obtenus avec des rendements tout aussi corrects de 65 à 81%.

Quant aux temps de réaction ils restent très courts de 1.5 à 3.5 heures. Toute fois les dérivés borylés restent beaucoup moins réactifs et nécessitent un temps beaucoup plus lent de 24 heures.

Tous les produits préparés ont été identifiés par leurs points d'ébullition ainsi que les méthodes usuelles d'analyses structurales qui sont la RMN <sup>1</sup>H, la RMN <sup>13</sup>C ainsi que la spectrométrie de masse haute résolution pour les molécules originales.

## *Résultats et discussion*

**Tableau III.2.** Synthèse des  $\beta$ -acétamidocétones catalysée par  $\text{PhB(OH)}_2$  à température ambiante

entrée	R	R <sub>1</sub>	produit	Temps (h)	Rdt %	T <sub>fus</sub> (C°)	T <sub>fus</sub> Litt(C°)
1	4-Me	H	<b>4a</b>	3	75	114	115-116
2	4-Me	4-Br	<b>4b</b>	3.5	60	144	145-146
3	4-Me	2,4-diMe	<b>4c</b>	2	75	104	---
4	4-Me	4-Me	<b>4d</b>	3	78	108	109-110
5	4-Me	3-Me	<b>4e</b>	3	87	117	113-116
6	4-Me	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4f</b>	2	95	162	---
7	4-Me	3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4g</b>	2	78	156	---
8	4-Me	2-naphtal	<b>4h</b>	1.5	92	16	---
9	4-Me	4-OMe 3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4i</b>	24	89	148	---
10	4-NO <sub>2</sub>	H	<b>4j</b>	3	46	102	101-103
11	4-NO <sub>2</sub>	4-Me	<b>4k</b>	2	95	76	---
12	4-NO <sub>2</sub>	4-Br	<b>4l</b>	2.5	80	142	141-143
13	4-NO <sub>2</sub>	4-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4m</b>	2	98	162	---
14	4-NO <sub>2</sub>	3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4n</b>	2	97	157	---
15	4-NO <sub>2</sub>	2-naphtal	<b>4o</b>	1.5	98	136	---
16	4-NO <sub>2</sub>	4-OMe 3-B(OH) <sub>2</sub>	<b>4p</b>	24	73	163	---
17	3-B(OH) <sub>2</sub>	4-Cl	<b>4q</b>	24	73	164	---

## Résultats et discussion

18	4-B(OH) <sub>2</sub>	4-Br	<b>4r</b>	24	65	178	---
19	3-B(OH) <sub>2</sub>	4-Br	<b>4s</b>	24	78	156	---
20	3-B(OH) <sub>2</sub>	4-NO <sub>2</sub>	<b>4t</b>	24	81	165	---

Une étude comparative des méthodes significatives rapportées dans la littérature (Tableau III.3, entrées 2-13) montre que notre méthode (Tableau III.3, entrées 1) est aussi compétitive mais avec un catalyseur peu toxique, peu dangereux, disponible, peu coûteux et très facile à manipuler

**Tableau III.3.** Les résultats des différents catalyseurs dans la littérature.

Entrée	catalyseur	Cata% (mol%)	Température (C°)	Temps (h)	Rdt (%)
1	PhB(OH) <sub>2</sub>	10	Tamb.	1.5-3.5	46-98
2	H <sub>5</sub> PW <sub>10</sub> V <sub>2</sub> O <sub>40</sub> <sup>159</sup>	2.5	80	0.5 – 3.5	69 - 97
3	SnCl <sub>4</sub> /SiO <sub>2</sub> <sup>164</sup>	10	Tamb.	4 - 10	78 - 92
4	<i>L</i> -Proline <sup>162</sup>	15	Tamb.	2 - 3	75 - 96
5	NaHSO <sub>4</sub> <sup>163</sup>	50	reflux	2.5 - 5	70 - 87
6	Cu(BF <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>161</sup>	10	Tamb.	2 ½ - 6	68 - 95
7	SBA-15-Pr-SO <sub>3</sub> H <sup>175</sup>	60	80	0.45 - 2	30 - 95
8	CuO-SnO <sub>2</sub> <sup>176</sup>	---	Tamb.	8 - 15	55 - 82
9	Co(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>160</sup>	20	Tamb.	0.5 - 10	20 - 92
10	Zn(HSO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> <sup>160</sup>	20	Tamb.	0.5 - 2	20 - 97
11	AgOTf <sup>177</sup>	10	Tamb.	1 - 12	65 - 96

<sup>175</sup>Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Fattahpour, P. *J. Chem. Soc.*, **2015**, 127, 167-172

<sup>176</sup>Dhamak, R. S.; Nagrik, D. M.; Patil, S. S. *IOSR-JAC*, **2016**, 9, 32-36

<sup>177</sup>Rameshwar, P. P.; Yong, R. L. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2012**, 33, 3559-3564

## Résultats et discussion

12	FePO <sub>4</sub> <sup>178</sup>	10	Tamb.	2.5- 8	85 - 98
13	H <sub>3</sub> BO <sub>3</sub> <sup>179</sup>	10	Tamb.	0.5 – 4.5	80 - 98

Un mécanisme de réaction plausible pour la formation des β-acétamidocétones est représenté dans le schéma III.14. Il implique la formation de l'intermédiaire (5) à l'aide du catalyseur qui complexe l'aldéhyde (2) et rend l'attaque de la forme énolique de l'acétophénone (1) plus facile et en même temps l'attaque du carbonyle de l'aldéhyde sur le chlorure d'acyle, également facilitée par l'acide phénylboronique. L'élimination d'une molécule de chlorure d'hydrogène qui conduit à la formation de l'acétate de 3-oxo-1,3-diphénylpropyle (6). L'acide phénylboronique rend également plus aisée l'attaque de l'intermédiaire (6) par l'acétonitrile, par l'apparition d'une charge négative. L'élimination de l'ion acétate donne l'intermédiaire (7), qui après hydrolyse mène à l'acide N-(3-oxo-1,3-diphénylpropyl) acédimique (8) dont la tautomérisation aboutit au produit final (4)

<sup>178</sup>Behbahani, F. K.; Naeini, S.; Suzangazadeh, S. *Eur Chem Bull*, **2013**, 2, 832-835

<sup>179</sup>Karimi-Jaberi, Z.; Mohammadi, K. *The ScientificWorld Journal*, **2012**, 1-4

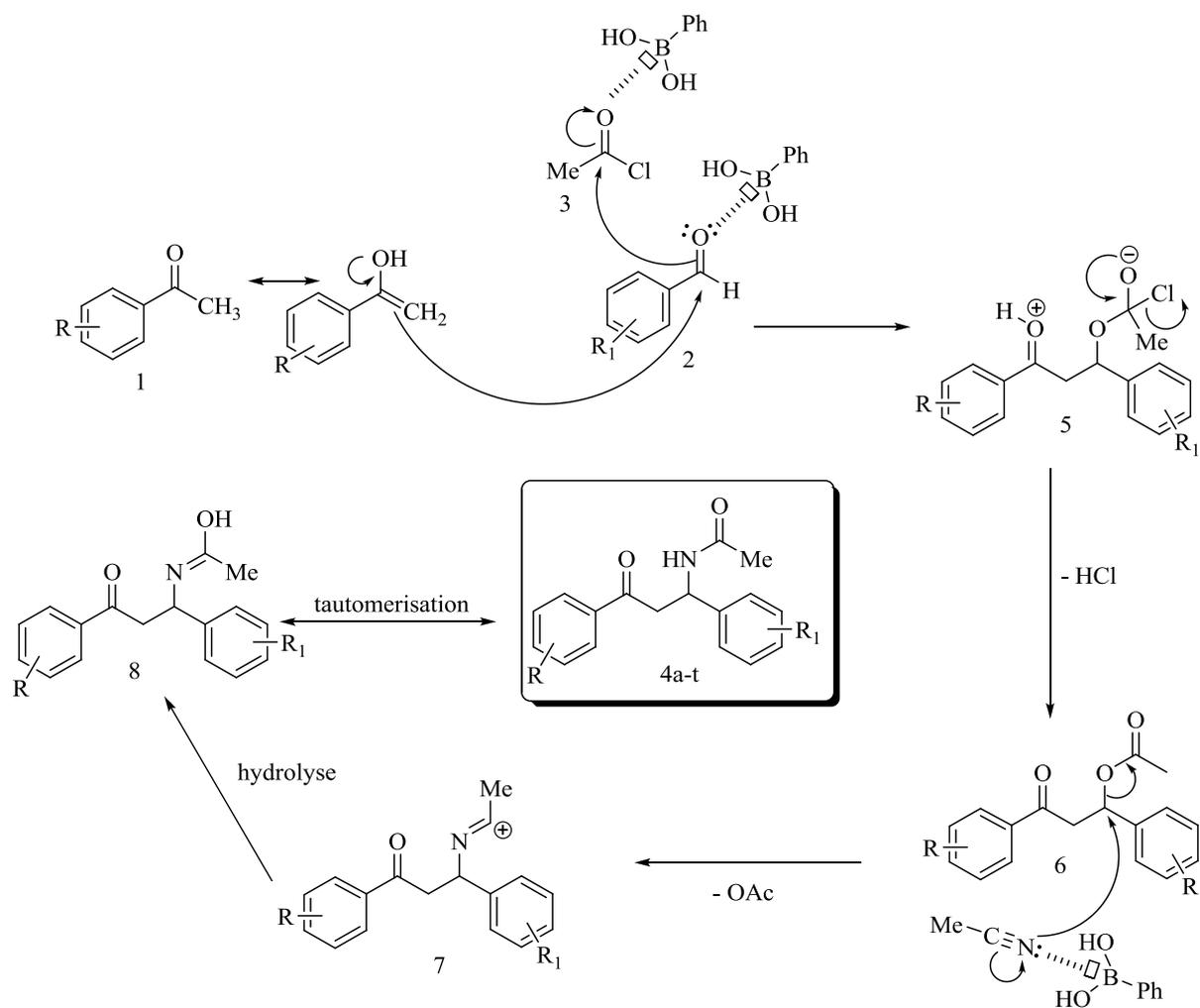


Schéma III.14

### Etude spectrale

Tous les produits obtenus ont été identifiés par les méthodes spectroscopiques **RMN <sup>1</sup>H**, **RMN <sup>13</sup>C**.

Les spectres de la **RMN <sup>1</sup>H** que nous avons obtenus ont confirmé la structure des produits finaux et sont également en parfait accord avec ceux de la littérature.<sup>159-164</sup> On constate que les protons du noyau aromatique sont observés dans l'intervalle de [8.48 – 7.04] ppm, dont la multiplicité varie d'un composé à l'autre et ce suivant le substituant sur le noyau aromatique.

Les protons de la fonction amines apparaissent entre [8.37 – 6.39] ppm sous forme d'un singulet ou doublet avec une constante de couplage dans l'intervalle de [12.00 – 4.70]. Tandis que le proton de la position β- du carbonyle ou en position α- de la fonction amide est moins déblindé à environ [5.74 – 5.32] ppm avec une constante de couplage entre [20.0 – 5.8] Hz sous forme d'un quadruplet ou triplet doublet dans certains dérivés.

## *Résultats et discussion*

---

Les deux protons en position  $\alpha$  du carbonyle magnétiquement non équivalent apparaissent entre [3.84 – 3.44] et [3.50 – 3.30] ppm sous forme de deux doublet de doublet avec une constante de couplage dans l'intervalle de [24.0 – 5.0] Hz, l'apparition importante de ces deux pics confirme la formation du produit.

On note également dans la zone des champs forts l'apparition d'un signal sous forme d'un singulet correspondant aux protons du groupement méthyle liée au carbonyle de l'amide dans les environs de [2.06 – 1.75] ppm.

### **Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$ :**

L'examen des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  nous a permis de distinguer un pic à [198.3 – 195.6] ppm, celui-là ne peut correspondre qu'au groupement CO qui sort habituellement dans cette zone du champ faible. Le carbone de la fonction amide est observé dans l'intervalle [169.8 – 168.3] ppm, tandis que les carbones du cycle aromatique apparaissent entre 151.2 et 104.7 ppm, le CH et CH<sub>2</sub> sont les plus blindés, ils apparaissent vers [50.3 – 45.5] ppm et [45.2 – 42.7] ppm respectivement. Quant au carbone des groupements méthyle ils sortent vers le champ fort à [23.5 – 19.2] ppm.

## Résultats et discussion

**Tableau III.4** : Données de RMN<sup>1</sup>H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des β-acétamidocétones

Produit	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH	NH	H aromatique	R	R <sub>1</sub>
<b>4a</b>	2.02 (s ; 3H)	3.73 (dd ; 1H ; $J= 16.79$ et $J= 5.35$ Hz), 3.41 (dd ; 1H ; $J= 16.79$ et $J= 5.79$ Hz)	5.57 (m ; 1H)	6.95 (d ; $J= 7.64$ Hz)	7.82 (d ; 2H ; $J= 8.11$ Hz), 7.36-7.23 (m ; 7H)	2.41(s ; 3H)	
<b>4b</b>	2.04 (s ; 3H)	3.71 (dd ; 1H ; $J = 17.08$ et $J = 5.11$ Hz), 3.39 (dd ; 1H ; $J = 17.08$ et $J = 5.80$ Hz)	5.52 (m ; 1H)	6.93 (d ; $J= 8.03$ Hz)	7.80 (d ; 2H ; $J = 8.24$ Hz), 7.74 (d ; 2H ; $J = 8.17$ Hz), 7.44-7.21 (m ; 4H)	2.42 (s ; 3H)	
<b>4c</b>	1.75 (s ; 3H)	3.44 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.30 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 8.00$ Hz)	5.51 (m ; 1H)	6.92 (s ; 1H)	8.24 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 8.05 (s ; 1H), 7.84 (d ; 2H ; $J= 8.00$ Hz), 7.32 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.23 (d ; 1H ; $J= 8.00$ Hz),	2.40 (s ; 3H)	2.29 et 2.21 (2s ; 6H)
<b>4d</b>	2.03 (s ; 3H)	3.73 (dd ; 1H ; $J= 16.62$ et $J= 2.95$ Hz), 3.41 (dd ; 1H ; $J= 16.62$ et $J= 3.95$ Hz)	5.60 – 5.50 (m ; 1H)	6.77 (d ; $J= 6.30$ Hz)	7.84 (d ; 2H ; $J= 8.38$ Hz), 7.27-7.23 (m ; 4H), 7.13 (d ; 2H ; $J= 6.06$ Hz)	2.42 (s ; 3H)	2.32 (s ; 3H)
<b>4e</b>	2.03 (s ; 3H)	3.71 (dd ; 1H ; $J= 16.7$ et $J= 5.35$ Hz), 3.41 (dd ; 1H ; $J= 16.7$ et $J= 5.35$ Hz)	5.53 (m ; 1H)	6.78 (d ; $J= 7.63$ Hz)	7.83 (d ; 2H ; $J= 8.16$ Hz), 7.26 (d ; 2H ; $J= 8.08$ Hz), 7.21-7.04 (m ; 4H)	2.42 (s ; 3H)	2.33 (s ; 3H)

### *Résultats et discussion*

<b>4f</b>	1.79 (s ; 3H)	3.50 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.34 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 8.00$ Hz)	5.36 (m ; 1H)	8.33 (d ; $J=$ 12.00 Hz)	7.85 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.73 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.31 (2d ; 4H ; $J= 12.00$ Hz)	2.36 (s ; 3H)	8.01 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )
<b>4g</b>	1.79 (s ; 3H)	3.52 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.33 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz)	5.38 (m ; 1H)	7.26 (d ; $J=$ 12.00 Hz)	8.32 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.86 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.78 (s ; 1H), 7.65 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.38 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.32 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz)	2.36 (s ; 3H)	8.05 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )
<b>4h</b>	2.06 (s ; 3H)	3.81 (dd ; 1H ; $J= 16.82$ et $J= 5.24$ Hz), 3.35 (dd ; 1H ; $J= 16.82$ et $J= 5.91$ Hz)	5.74 (m ; 1H)	6.99 (d ; $J=$ 7.88 Hz)	7.85-7.23 (m ; 11H)	2.41 (s ; 3H)	
<b>4j</b>	2.03 (s ; 3H)	3.84 (dd ; 1H ; $J= 16.68$ et $J= 5.27$ Hz), 3.49 (dd ; 1H ; $J= 16.68$ et $J= 5.27$ Hz)	5.55 (m ; 1H)	6.56 (s ; 1H)	8.29 (d ; 2H ; $J= 8.42$ Hz), 8.07 (d ; 2H ; $J= 8.42$ Hz), 7.40-7.20 (sl ; 5H)		
<b>4k</b>	2.03 (s ; 3H)	3.84 (dd ; 1H ; $J= 16.53$ et $J= 5.07$ Hz), 3.48 (dd ; 1H ; $J= 16.53$ et $J= 6.92$ Hz)	5.50 (m ; 1H)	6.39 (d ; $J=$ 6.97 Hz)	8.31 (d ; 2H ; $J= 8.62$ Hz), 8.09 (d ; 2H ; $J= 8.62$ Hz), 7.29-7.10 (m ; 4H)		2.33 (s ; 3H)

*Résultats et discussion*

<b>4l</b>	2.04 (s ; 3H)	3.83 (dd ; 1H ; $J= 17.14$ et $J= 5.12$ Hz), 3.48 (dd ; 1H ; $J= 17.14$ et $J= 5.12$ Hz)	5.52 (m ; 1H)	6.55 (d ; $J= 7.53$ Hz)	8.32 (d ; 2H ; $J= 8.58$ Hz), 8.08 (d ; 2H ; $J= 8.58$ Hz), 7.47 (d ; 2H ; $J= 8.40$ Hz), 7.23 (d ; 2H ; $J= 8.40$ Hz)		
<b>4m</b>	1.80 (s ; 3H)	3.61 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.50 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz)	5.37 (m ; 1H)	8.37 (s ; 1H)	8.33 (d ; 2H ; $J= 8.00$ Hz), 8.18 (d ; 2H ; $J= 8.00$ Hz), 7.74 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.33 (d ; 2H ; $J= 8.00$ Hz)		8.02 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )
<b>4n</b>	1.79 (s ; 3H)	3.63 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.48 (dd ; 1H ; $J= 20.00$ et $J= 12.00$ Hz)	5.36 (m ; 1H)	8.32 (s ; 1H)	8.33 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 8.18 (d ; 2H ; $J= 12.00$ Hz), 7.78 (s ; 1H), 7.66 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.40 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.29 (t ; 1H ; $J= 12.00$ Hz),		8.05 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )
<b>4o</b>	1.91 (s ; 3H)	3.77 (dd ; 1H ; $J= 16.72$ et $J= 7.02$ Hz), 3.49 (dd ; 1H ; $J= 16.72$ et $J= 6.51$ Hz)	5.62 (m ; 1H)	7.38 (d ; $J= 4.73$ Hz)	8.25 (d ; 2H ; $J= 7.63$ Hz), 8.07 (d ; 2H ; $J= 8.6$ Hz), 8.02 (s ; 1H), 7.75-7.41 (m ; 6H)		
<b>4q</b>	1.80 (s ; 3H)	3.58 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 8.00$ Hz), 3.40 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 8.00$ Hz)	5.36 (m ; 1H)	7.97 (d ; $J= 8.00$ Hz)	8.41 (s ; 1H), 8.37 (d ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 8.03 (d ; 1H ; $J= 8.00$ Hz), 7.49 (t ; 1H ; $J= 12.00$ Hz), 7.38 (s ; 4H),	8.30 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )	

*Résultats et discussion*

<b>4r</b>	1.79 (s ; 3H)	3.56 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz), 3.39 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 12.00$ Hz)	5.32 (m ; 1H)	8.36 (d ; $J=$ 12.00 Hz)	7.90 (s ; 4H ), 7.51 (d ; 2H ; $J =$ 12.00 Hz), 7.31 (d; 2H; $J = 12.00$ Hz)	8.30 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )	
<b>4s</b>	1.80 (s ; 3H)	3.57 (dd ; 1H ; $J= 20.00$ et $J= 8.00$ Hz), 3.41 (dd ; 1H ; $J= 20.00$ et $J= 8.00$ Hz)	5.34 (m ; 1H)	8.03 (d ; $J=$ 8.00 Hz)	8.40 (s ; 1H), 8.35 (d ; 1H ; $J= 8.00$ Hz), 7.97 (d ; 1H ; $J = 8.00$ Hz), 7.50 (m; 3H), 7.32 (d ; 2H ; $J =$ 8.00 Hz)	8.26 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )	
<b>4t</b>	1.83 (s ; 3H)	3.66 (dd ; 1H ; $J= 24.00$ et $J= 8.00$ Hz), 3.47 (dd ; 1H ; $J= 20.00$ et $J= 8.00$ Hz)	5.46 (m ; 1H)	8.03 (d ; $J=$ 8.00 Hz)	8.48 (d ; 1H ; $J= 8.00$ Hz), 8.41 (s ; 1H), 8.19 (d ; 2H ; $J = 8.00$ Hz), 7.98 (d ; 2H ; $J = 8.00$ Hz), 7.64 (d ; 2H ; $J = 8.00$ Hz),	8.26 (s ; B(OH) <sub>2</sub> )	

*Résultats et discussion*

**Tableau III.5** : Données de RMN<sup>13</sup>C déplacements chimiques des β-acétamidocétones :

Produit	<u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u> <sub>2</sub>	<u>CH</u>	<u>C</u> aromatique	<u>CO</u> (amide)	<u>CO</u>	R	R <sub>1</sub>
<b>4a</b>	21.7	43.1	50.0	144.5, 141.3, 134.1, 129.4, 129.4, 128.6, 128.6, 128.3, 128.3, 127.4, 126.5, 126.5	169.7	198.2	23.4	
<b>4b</b>	21.8	42.7	49.4	144.8, 140.3, 134.0, 131.7, 131.7, 129.5, 129.5, 128.3, 128.3, 121.2	169.6	198.2	23.5	
<b>4c</b>	19.2	44.2	45.5	144.0, 138.6, 136.0, 135.2, 134.5, 131.0, 129.6, 129.6, 128.5, 128.5, 126.9, 126.2	168.5	197.2	23.0	21.6, 20.9
<b>4d</b>	21.1	43.1	49.8	144.4, 138.1, 137.1, 134.2, 129.4, 129.4, 129.3, 129.3, 128.3, 128.3, 126.4, 126.4	169.5	198.3	23.5	21.7
<b>4e</b>	21.6	43.2	50.0	144.5, 141.0, 138.3, 134.2, 129.4, 129.4, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.4, 123.4	169.5	198.3	23.5	21.7
<b>4f</b>	21.6	44.8	49.4	145.2, 144.0, 134.5, 134.5, 134.5, 134.5, 129.7, 129.7, 128.5, 128.5, 126.1, 126.1	168.7	197.0	23.1	
<b>4g</b>	21.2	44.5	49.2	143.6, 141.8, 134.1, 132.6, 129.2, 129.2, 129.2, 128.4, 128.1, 128.1, 128.1, 127.3	168.3	196.7	22.7	

*Résultats et discussion*

<b>4h</b>	21.8	43.1	50.1	144.6, 138.5, 134.2, 133.3, 132.7, 129.5, 129.5, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.7, 126.3, 126.0, 125.2, 124.8	169.7	198.3	23.6	
<b>4j</b>	23.4	44.2	50.3	150.5, 141.0, 140.3, 129.3, 129.3, 128.9, 128.0, 126.6, 126.6, 124.0, 124.0, 104.9	169.8	196.8		
<b>4k</b>	21.1	44.3	50.2	150.5, 141.0, 137.9, 137.2, 129.7, 129.7, 129.3, 129.3, 126.6, 126.6, 124.0, 124.0	169.8	196.9		23.5
<b>4l</b>	23.5	43.8	49.5	150.6, 140.7, 139.4, 132.0, 132.0, 129.2, 129.2, 128.4, 128.4, 124.1, 124.1, 121.8, 104.7	169.7	196.6		
<b>4m</b>	22.6	45.1	48.9	149.9, 144.5, 141.1, 134.2, 134.2, 134.2, 129.5, 129.5, 125.7, 125.7, 123.8, 123.8	168.5	196.5		
<b>4n</b>	22.6	45.2	49.0	149.9, 141.4, 141.1, 132.7, 132.5, 129.4, 129.4, 129.4, 128.4, 127.3, 123.8, 123.8	168.3	196.5		
<b>4o</b>	22.5	44.4	49.3	149.6, 140.6, 138.4, 132.6, 128.8, 128.8, 128.8, 127.8, 127.3, 127.0, 125.7, 125.4, 124.9, 124.7, 123.3, 123.3	169.5	195.6		
<b>4q</b>	23.0	44.8	48.7	142.7, 139.3, 136.1, 134.2, 131.7, 129.8, 128.9, 128.9, 128.6, 128.6, 128.6, 128.3	168.8	197.4		

*Résultats et discussion*

<b>4r</b>	22.6	44.3	48.4	142.5, 137.5, 134.3, 134.3, 131.1, 131.1, 131.1, 128.9, 128.9, 128.9, 126.8, 119.8	168.4	197.1		
<b>4s</b>	22.6	44.2	48.3	142.6, 138.9, 135.6, 133.8, 131.7, 131.7, 131.7, 129.4, 128.9, 128.9, 127.8, 119.7	168.4	197.0		
<b>4t</b>	22.5	44.0	48.5	151.2, 146.3, 138.9, 135.5, 133.8, 129.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 123.4, 123.4	168.6	196.6		

### IV.2 Partie biologique :

L'objectif majeur de notre laboratoire est la synthèse des molécules d'intérêts biologiques. Dans cette partie nous avons essayé d'étudier l'effet biologique des produits synthétisés avec des réactions chimiques (*in vitro*) et réactions enzymatiques (*in vivo*)

#### IV.2.1 Réaction *in vitro* :

L'activité antioxydante de certains nouveaux composés (**4f**, **g**, **i**, **m**, **n**, **p**, **q**, **r** et **4s**) a été déterminée à l'aide des quatre méthodes usuelles complémentaires, à savoir :

-le test de réduction du radical 2,2 diphenyl-1-picryl-hydrazyle (DPPH).<sup>180</sup>

-le dosage de la capacité antioxydante réductrice du cuivre (CUPRAC)<sup>184</sup>.

-le test de neutralisation d'un radical-cation résultant de la mono oxydation électronique du chromophore synthétique de l'acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique (ABTS).<sup>181</sup>

-le test de réduction du fer (Ferric reducing-antioxidant power) FRAP.<sup>182</sup>

Les résultats enregistrés sont négatifs sauf pour la méthode de réduction du cuivre (CUPRAC) où les composés **4i**, **4p** et **4s** ont montré une activité antioxydant comme le montre le tableau III.6.

#### Activité antioxydante par la méthode CUPRAC :

La réduction du cuivre a été déterminée par la méthode CUPRAC décrite par Apak et coll<sup>183</sup> en 2004 et Bensouici et coll<sup>184</sup> en 2015. Une solution est préparée avec le mélange des volumes de : 50 µl Cu (II) (10 mM), 50 µl néocuprine (7,5 mM), et 60 µl de solution tampon NH<sub>4</sub>Ac (1 M, pH = 7,0). Différentes concentrations de produits ont été ajoutées au mélange initial afin de rendre le volume final de 200 µl. Les microplaques de 96 puits ont été mises à l'abri de la

---

<sup>180</sup> Blois, M. S. *Nature*, **1958**, 181, 1199-1200

<sup>181</sup> Re, R.; Pellegrini, N.; Porteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic Biol Med.*, 1999, 26, 1231-1237

<sup>182</sup> Decker, E. A.; Welch, B. *J Agric Food Chem.*, **1990**, 38, 674-677

<sup>183</sup> Apak, R.; Güçlü, K.; Özyürek, M.; Karademir, S. E. *J Agric Food Chem.*, **2004**, 52, 7970-7981

<sup>184</sup> Bensouici, C.; Kabouche, A.; Karioti, A.; Öztürk, M.; Duru, M. E.; Bilia, A. R.; Kabouche, Z. *Pharm Biol*, **2015**, 54, 174-179

## *Résultats et discussion*

lumière, et après 1 h, l'absorbance est mesurée à 450 nm. La capacité de réduction des produits a été comparée à celles de l' $\alpha$ -tocophérol et du BHT. Les résultats ont été calculés à titre de  $A_{0.5}$  ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau III.6

**Tableau III.6 : Activité antioxydant par la méthode CUPRAC**

Prods	% Inhibition dans la méthode CUPRAC							
	3.125 $\mu\text{g}$	6.25 $\mu\text{g}$	12.5 $\mu\text{g}$	25 $\mu\text{g}$	50 $\mu\text{g}$	100 $\mu\text{g}$	200 $\mu\text{g}$	$A_{0.50} \mu\text{g/mL}$
<b>4f</b>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	---
<b>4g</b>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	---
<b>4i</b>	0.31 $\pm$ 0.03	0.34 $\pm$ 0.04	0.34 $\pm$ 0.02	0.41 $\pm$ 0.01	0.46 $\pm$ 0.01	0.54 $\pm$ 0.02	0.71 $\pm$ 0.05	79.61 $\pm$ 1.44
<b>4m</b>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	---
<b>4n</b>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	---
<b>4p</b>	0.31 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.03	0.35 $\pm$ 0.01	0.35 $\pm$ 0.02	0.38 $\pm$ 0.03	0.45 $\pm$ 0.02	0.51 $\pm$ 0.01	174.39 $\pm$ 2.20
<b>4q</b>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	---
<b>4r</b>	0.33 $\pm$ 0.02	0.33 $\pm$ 0.02	0.32 $\pm$ 0.02	0.33 $\pm$ 0.01	0.36 $\pm$ 0.04	0.40 $\pm$ 0.02	0.44 $\pm$ 0.02	>200
<b>4s</b>	0.34 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.02	0.36 $\pm$ 0.02	0.37 $\pm$ 0.02	0.40 $\pm$ 0.02	0.46 $\pm$ 0.01	0.55 $\pm$ 0.06	158.69 $\pm$ 0.10
<b>BHT</b>	0.19 $\pm$ 0.01	0.33 $\pm$ 0.04	0.66 $\pm$ 0.07	1.03 $\pm$ 0.07	1.48 $\pm$ 0.09	2.04 $\pm$ 0.14	2.32 $\pm$ 0.28	9.62 $\pm$ 0.87
<b>BHA</b>	0.46 $\pm$ 0.00	0.78 $\pm$ 0.01	1.34 $\pm$ 0.08	2.36 $\pm$ 0.17	3.45 $\pm$ 0.02	3.76 $\pm$ 0.03	3.93 $\pm$ 0.01	3.64 $\pm$ 0.19

NT : non testé

$A_{0.50}$  : la concentration à l'absorbance 0.5

BHT : Butyl Hydroxy Toluène

BHA : Butyl Hydroxy Anisol

### **IV.2.2 Réaction *in vivo* :**

Les réactions *in vivo* sont des réactions enzymatiques utilisant des enzymes extraites à partir d'animaux tels que le cheval sérum (BChE) et de l'anguille électrique et (AChE).

### Activité anti acétylcholine et butyrylcholine estérases

Les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase des molécules cibles ont été mesurées avec une légère modification de la méthode spectrophotométrique développée par Ellman et coll.<sup>185</sup> en employant comme enzymes l'AChE de l'anguille électrique et le sérum BChE de cheval et l'iodure d'acétylcholine et le chlorure de butyrylthiocholine comme substrats de la réaction. L'acide 5,5-dithio-bis(2-nitrobenzoïque (DTNB) a servi pour mesurer l'activité du cholinestérase.

Cent cinquante microlitres de solution tampon (pH = 8.0) de phosphate de sodium 100 mM, 10 µl des différentes concentrations des molécules étudiées dissous dans le méthanol, 20 µl de solution de AChE ( $5.32 \times 10^{-3}$  U) ou BChE ( $6.85 \times 10^{-3}$  U), sont incubés pendant 15 min à 25°C. On additionne 10 µl de DTNB 0.5 mM puis 10 µl de l'iodure d'acétylcholine (0.71 mM) ou du chlorure de butyrylthiocholine (0,2 mM). L'hydrolyse de ces substrats a été suivie par spectrophotométrie par la formation de l'anion 5-thio-2-nitrobenzoate de colore jaune, comme résultat de la réaction de DTNB avec la thiocholine libérée par l'hydrolyse enzymatique de l'iodure d'acétylcholine ou du chlorure de butyrylthiocholine, respectivement, à une longueur d'onde de 412 nm, en utilisant un lecteur de microplaques 96 puits. Les mesures et les calculs sont traités par le logiciel Soft-max PRO v5.2 Software. La galantamine, un médicament standard de traitement de la maladie légère d'Alzheimer est utilisée comme composé de référence. Les résultats ont été enregistrés comme IC<sub>50</sub> (concentration d'échantillon fournissant 50 % d'inhibition d'enzyme). IC<sub>50</sub> est calculée à partir du graphique de pourcentage d'inhibition d'enzymes par rapport à la concentration d'échantillon.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans les tableaux III.7 et III.8.

**Table.III.7. Activité inhibitrice de l'Acétylcholinestérase**

Produit	Activité inhibitrice de l'Acétylcholinestérase							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC <sub>50</sub> µg/mL
<b>4f</b>	NA	NA	NA	NA	10.37 ± 0.47	13.34 ± 0.16	22.20 ± 1.05	> 200
<b>4g</b>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	8.86 ± 1.34	> 200
<b>4i</b>	2.78 ± 1.54	4.54 ± 0.40	8.03 ± 0.13	8.69 ± 1.15	48.87 ± 0.56	92.08 ± 1.98	99.34 ± 1.71	51.29 ± 0.61

<sup>185</sup>Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherston, R. M. *Biochem Pharmacol*, **1961**, 7, 88-95

## *Résultats et discussion*

<b>4m</b>	NA	NA	12.43 ±1.68	17.79 ±2.01	44.72 ±1.74	64.59 ±1.85	74.53 ±1.69	61.64 ± 1.66
<b>4n</b>	NA	NA	NA	6.67 ± 0.96	28.62 ±1.91	41.81 ±0.36	72.18 ±1.51	122.36 ± 1.50
<b>4p</b>	NA	NA	NA	11.48 ±0.07	36.02 ±0.71	55.42 ±0,48	76.64 ±1.18	86.48 ± 0.89
<b>4q</b>	NA	>200						
<b>4r</b>	NA	>200						
<b>4s</b>	NA	>200						
Galant <sup>b</sup>	35,93 ± 2,28	43,77 ± 0,00	68,50 ± 0,31	80,69 ± 0,41	85,78 ± 1,63	91,80 ± 0,20	94,77 ± 0,34	6.27±1.15

<sup>a</sup>Valeurs moyennes de 3 mesures successives

<sup>b</sup>Composé de référence : Galantamine.

NA: non actif

L'examen du tableau III.7 montre que les composés **4i-p** ont une bonne activité anti-acétylcholinestérase avec un IC<sub>50</sub> qui varie entre 51.29 ± 0.61 µg/mL et 122.36 ± 1.50 µg/mL ; le plus actif étant le dérivé **4i** (IC<sub>50</sub> de 51.29 ± 0.61 µg/mL), suivi par **4m** (IC<sub>50</sub> de 61.64 ± 1.66 µg/mL), puis par **4p** (IC<sub>50</sub> de 86.48 ± 0.89 µg/mL)

**Table.III.8. Activité inhibitrice de la Butyrylcholinestérase**

Produit	Activité inhibitrice de la Butyrylcholinestérase							
	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	IC <sub>50</sub> µg/mL
<b>4f</b>	NA	NA	9.33 ± 1.34	16.53 ± 1.88	57.80 ± 1.48	71.51 ± 1.74	83.82 ± 0.94	45.28 ± 0.87
<b>4g</b>	NA	NA	10.02 ±0.58	23.69 ± 0.90	68.07 ±1.14	72.85 ±1.72	90,54±0,65	39.34 ± 0.58
<b>4i</b>	51.97 ± 1.23	78.09 ± 0.77	89.27 ± 0.46	95.08 ± 0.86	97.50 ± 0.15	98.03 ± 2.01	99.64 ± 0.77	< 3.125
<b>4m</b>	NA	NA	NA	NA	4.78 ± 1.46	50.47 ± 1.30	67.60 ± 1.41	101.63 ± 0.15
<b>4n</b>	NA	NA	9.41 ± 0.00	38.44 ± 2.01	41.23 ± 1.21	67.25 ± 1.16	83.28 ± 0.93	59.08 ± 1.20
<b>4p</b>	NA	NA	11.43 ± 1.66	30.10 ± 1.66	69.48 ± 1.24	82.29 ± 0.83	91.50 ± 0.83	37.54 ± 0.46
<b>4q</b>	34.43 ± 0.14	48.44 ± 1.51	70.97 ± 1.36	83.41 ± 0.14	90.38 ± 1.02	95.93 ± 1.53	101.64 ±1.41	6.96 ± 0.04
<b>4r</b>	22.81 ± 1.55	28.09 ± 0.46	50.54 ± 0,94	73.35 ± 1.08	90.70 ± 0.62	97.58 ± 0.71	98.03 ± 1.98	12.61 ± 0.32

## Conclusion

<b>4s</b>	39.51 ± 0.68	63.85 ± 1.17	78.64 ± 1.64	91.55 ± 1.77	93.27 ± 1.11	97.89 ± 0,70	99.14 ± 0,49	4.47 ± 0.08
Galant <sup>b</sup>	14.66 ± 0.41	28.79 ± 0.41	57.63 ± 1.24	64.69 ± 1.45	78.58 ± 0.41	89.71 ± 1.45	98.56 ± 0.00	10.85 ± 0.22

<sup>a</sup>Valeurs moyennes de 3 mesures successives

<sup>b</sup>Composé de référence : Galantamine.

NA : non actif

Il ressort de l'examen du tableau III.8 que toutes les molécules étudiées **4f-s** exhibent de remarquables activités anti-butrylcholinestérase avec des valeurs de IC<sub>50</sub> qui varient entre 3.125 µg/mL et 101.63 ± 0.15 µg/mL. Certains dérivés tels que 4i, 4s, 4q avec des valeurs respectives IC<sub>50</sub> de 3.125, 4.47 ± 0.08, 6.96 ± 0.04 µg/mL possèdent des capacités inhibitrices plus fortes que la Galantamine, médicament de référence, dont l'IC<sub>50</sub> dans les conditions de l'étude n'est que de 10.85 ± 0.22 µg/mL. Les autres dérivés sont aussi intéressants avec des valeurs respectives du plus actif au moins actif 4r (IC<sub>50</sub> = 12.61 ± 0.32 µg/mL), 4p (IC<sub>50</sub> = 37.54 ± 0.46 µg/mL), 4g (IC<sub>50</sub> = 39.34 ± 0.58 µg/mL), 4f (IC<sub>50</sub> = 45.28 ± 0.87 µg/mL), 4n (IC<sub>50</sub> = 59.08 ± 1.20 µg/mL) et 4m (IC<sub>50</sub> = 101.63 ± 0.15 µg/mL).

### V Conclusion

Pour leurs activités biologiques intéressantes, les  $\beta$ -amidocétones présentent un grand intérêt. En plus de ces intérêts biologiques, elles constituent des intermédiaires très importants dans beaucoup de transformations chimiques pour la synthèse des composés azotés.

Dans ce chapitre, nous avons rapporté un rappel bibliographique sur l'importance des  $\beta$ -amido cétones ainsi que les plus importantes propriétés biologiques de ces molécules. Les méthodes de synthèse les plus couramment utilisées ont également été examinées.

Nous avons, ensuite, préparé une série de vingt dont quatorze nouvelles  $\beta$ -acétamidocétones via une réaction *one-pot* à quatre composants en utilisant divers dérivés de benzaldéhyde et acétophénone, le chlorure d'acyle et l'acétonitrile comme solvant et réactif, en présence de l'acide phénylboronique, comme nouveau catalyseur de cette réaction. Ce dernier est un catalyseur qui a la particularité d'être non toxique, peu coûteux et facile à manipuler. Les rendements des produits obtenus sont bons à excellents.

Par ailleurs une évaluation des activités biologiques des nouvelles molécules a été réalisée.

Tous les composés ont été obtenus avec d'excellents rendements, et ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles, dont la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$  et sont tous en accord avec ce qui est attendu.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

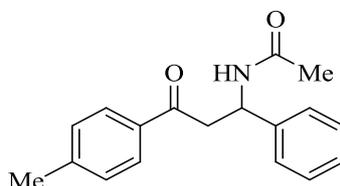
## VI Partie Expérimentale

### VI.1 Procédure générale d'obtention des $\beta$ -acétamido-cétones :

Dans un ballon monoel de 100 ml, on introduit 1 mmol de l'aldéhyde, 1 mmol du dérivé de l'acétophénone, 2 mmol de chlorure d'acyle dans 3 mL d'acétonitrile comme solvant et réactif en présence de 10 mol% d'acide phénylboronique comme catalyseur. On laisse le mélange réactionnel sous agitation magnétique, à température ambiante. La réaction est suivie par CCM. Lorsque la réaction est terminée, on ajoute l'eau glacée au mélange et on abandonne sous agitation pendant 20 min. Le solide formé est alors filtré et séché à l'air libre. Dans le cas où aucune formation du solide n'est observée, on extrait avec l'acétate d'éthyle, on sèche la phase organique sur  $MgSO_4$  anhydre, on filtre et on évapore pour donner le produit désiré qui est également séché à l'air libre. Tous les produits sont recristallisés dans un mélange acétate d'éthyle / hexane (2/8).

Tous les dérivés des  $\beta$ -acétamido-cétones synthétisés sont caractérisés par RMN  $^1H$ , RMN  $^{13}C$  et point de fusion.

#### *N*-(3-Oxo-1-phényl-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (4a) :



**Rendement = 75 %**

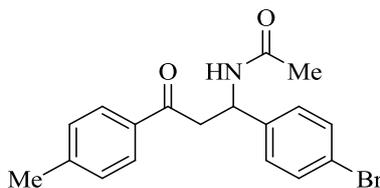
**T<sub>fus</sub> = 114 C° / lit = 115-116°C**

**RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  :** 7.82 (d ; 2H ;  $J = 8.11$ Hz), 7.36-7.23 (m ; 7H), 6.95 (d ; 1H ;  $J = 7.64$  Hz ; NH), 5.57 (q ; 1H ;  $J = 5.62$  Hz), 3.73 (dd ; 1H ;  $J = 16.79$  et  $J = 5.35$  Hz), 3.41 (dd ; 1H ;  $J = 16.79$  et  $J = 5.79$  Hz), 2.41 (s ; 3H ;  $CH_3$ ), 2.02 (s ; 3H ;  $CH_3$ ).

**RMN  $^{13}C$  (62.9 MHz,  $CDCl_3$ , ppm)  $\delta$  :** 198.2, 169.7, 144.5, 141.3, 134.1, 129.4, 129.4, 128.6, 128.6, 128.3, 128.3, 127.4, 126.5, 126.5, 50.0, 43.1, 23.4, 21.7.

## Partie expérimentale

*N*-(3-Oxo-1-(4-Bromophényl)-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (**4b**) :



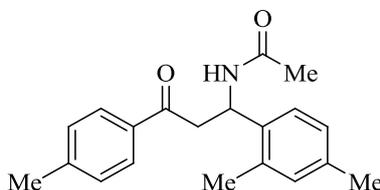
Rendement = 60 %

T<sub>fus</sub> = 144 C° / lit = 145-146°C

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ : 7.80 (d ; 2H ; J = 8.24Hz), 7.74 (d ; 2H ; J = 8.17 Hz), 7.44-7.21 (m ; 4H), 6.93 (d ; 1H ; J = 8.03 Hz ; NH), 5.52 (q ; 1H ; J = 5.49 Hz), 3.71 (dd ; 1H ; J = 17.08 et J = 5.11 Hz), 3.39 (dd ; 1H ; J = 17.08 et J = 5.80 Hz), 2.42 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.04 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ : 198.2, 169.6, 144.8, 140.3, 134.0, 131.7, 131.7, 129.5, 129.5, 128.3, 128.3, 121.2, 49.4, 42.7, 23.5, 21.8.

*N*-(3-Oxo-1-(2,4-diméthylphényl)-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (**4c**) :



Rendement = 78 %

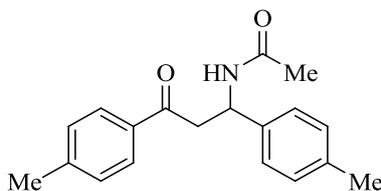
T<sub>fus</sub> = 104 C°

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 8.24 (d ; 1H ; J= 12.00 Hz), 8.05 (s ; 1H), 7.84 (d ; 2H ; J= 8.00 Hz), 7.32 (d ; 2H ; J= 12.00 Hz), 7.23 (d ; 1H ; J= 8.00 Hz), 6.92 (s ; 1H ; NH), 5.51 (q ; 1H ; J= 20.00 Hz), 3.44 (dd ; 1H ; J= 24.00 et J= 12.00 Hz), 3.30 (dd ; 1H ; J= 24.00 et J= 8.00 Hz), 2.40 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.29 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.21 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 1.75 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 197.2, 168.5, 144.0, 138.6, 136.0, 135.2, 134.5, 131.0, 129.6, 129.6, 128.5, 128.5, 126.9, 126.2, 45.5, 44.2, 23.0, 21.6, 20.9, 19.2.

## Partie expérimentale

### *N*-(3-Oxo-1-*p*-tolyl-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (4d) :



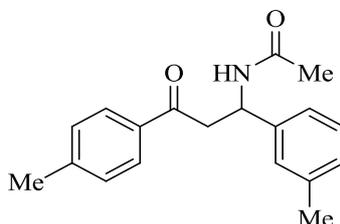
**Rendement = 78 %**

**T<sub>fus</sub> = 108 C° / lit = 109-110°C**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 7.84 (d ; 2H ; *J*= 8.38 Hz), 7.27-7.23 (m ; 4H), 7.13 (d ; 2H ; *J*= 6.06 Hz), 6.77 (d ; 1H ; *J*= 6.3 Hz ; NH), 5.6-5.5 (m ; 1H), 3.73 (dd ; 1H ; *J*= 16.62 et *J*= 2.95 Hz), 3.41 (dd ; 1H ; *J*= 16.62 et *J*= 3.95 Hz), 2.42 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.32 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.03 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 198.3, 169.5, 144.4, 138.1, 137.1, 134.2, 129.4, 129.4, 129.3, 129.3, 128.3, 128.3, 126.4, 126.4, 49.8, 43.1, 23.5, 21.7, 21.1.

### *N*-(3-Oxo-1-*m*-méthylphényl-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (4e)



**Rendement = 95 %**

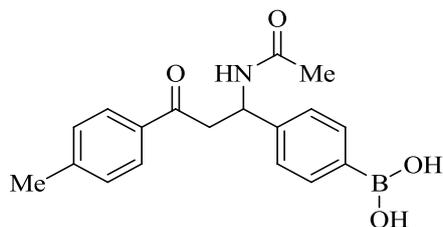
**T<sub>fus</sub> = 117 C° / lit = 113-116°C**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 7.83 (d ; 2H ; *J*= 8.16 Hz), 7.26 (d ; 2H ; *J*= 8.08 Hz), 7.21-7.04 (m ; 4H), 6.78 (d ; 1H ; *J*= 7.63 Hz ; NH), 5.53 (q ; 1H ; *J*= 6.40 Hz), 3.71 (dd ; 1H ; *J*= 16.7 et *J*= 5.35 Hz), 3.41 (dd ; 1H ; *J*= 16.7 et *J*= 5.35 Hz), 2.42 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.33 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.03 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 198.3, 169.5, 144.5, 141.0, 138.3, 134.2, 129.4, 129.4, 128.6, 128.3, 128.3, 128.2, 127.4, 123.4, 50.0, 43.2, 23.5, 21.7, 21.6.

## Partie expérimentale

### Acide 4-(1-acétamido-3-oxo-3-p-tolylpropyl) phénylboronique (4f) :



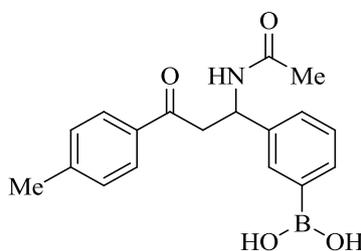
**Rendement = 98 %**

**T<sub>fus</sub> = 162 C°**

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 8.33 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz, NH), 8.01 (s ; 2H ; B(OH)<sub>2</sub>), 7.85 (d ; 2H ; *J*= 12.00 Hz), 7.73 (d ; 2H ; *J*= 12.00 Hz), 7.31 (2d ; 4H ; *J*= 12.00 Hz), 5.36 (td ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 3.50 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 12.00 Hz), 3.34 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 8.00 Hz), 2.36 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 1.79 (s ; 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 197.0, 168.7, 145.2, 144.0, 134.5, 134.5, 134.5, 134.5, 129.7, 129.7, 128.5, 128.5, 126.1, 126.1, 49.4, 44.8, 23.1, 21.6.

### Acide 3-(1-acétamido-3-oxo-3-p-tolylpropyl) phénylboronique (4g) :



**Rendement = 80 %**

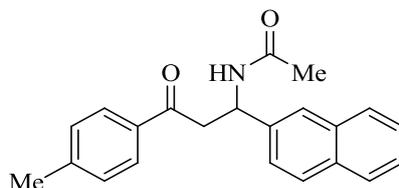
**T<sub>fus</sub> = 156 C°**

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 8.32 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 8.05 (s ; 2H ; B(OH)<sub>2</sub>), 7.86 (d ; 2H ; *J*= 12.00 Hz), 7.78 (s ; 1H), 7.65 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 7.38 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 7.32 (d ; 2H ; *J*= 12.00 Hz), 7.26 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz, NH), 5.38 (q ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 3.52 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 12.00 Hz), 3.33 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 12.00 Hz), 2.36 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 1.79 (s ; 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 196.7, 168.3, 143.6, 141.8, 134.1, 132.6, 129.2, 129.2, 129.2, 128.4, 128.1, 128.1, 128.1, 127.3, 49.2, 44.5, 22.7, 21.2.

## Partie expérimentale

### *N*-(3-oxo-1-(naphthalèn-2-yl)-3-*p*-tolylpropyl) acétamide (4h):



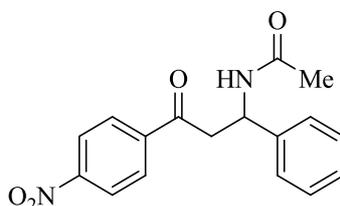
**Rendement = 46 %**

**T<sub>fus</sub> = 166 C°**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 7.85-7.23 (m ; 11H), 6.99 (d ; 1H ; *J*= 7.88 Hz ; NH), 5.74 (q ; 1H ; *J*= 5.53 Hz), 3.81 (dd ; 1H ; *J*= 16.82 et *J*= 5.24 Hz), 3.35 (dd ; 1H ; *J*= 16.82 et *J*= 5.91 Hz), 2.41 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>), 2.06 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 198.3, 169.7, 144.6, 138.5, 134.2, 133.3, 132.7, 129.5, 129.5, 128.5, 128.3, 128.3, 128.0, 127.7, 126.3, 126.0, 125.2, 124.8, 50.1, 43.1, 23.6, 21.8.

### *N*-(3-Oxo-1-phényl-3-*p*-nitrophénylpropyl) acétamide (4j) :



**Rendement = 75 %**

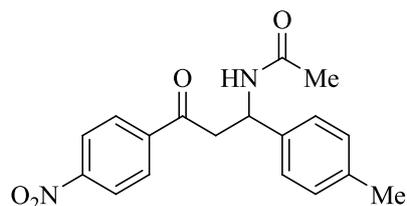
**T<sub>fus</sub> = 102 C° / lit = 101-103°C**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 8.29 (d ; 2H ; *J*= 8.42 Hz), 8.07 (d ; 2H ; *J*= 8.42 Hz), 7.40-7.20 (sl ; 5H), 6.56 (s ; 1H ; NH), 5.55 (q ; 1H ; *J*= 5.85 Hz), 3.84 (dd ; 1H ; *J*= 16.68 et *J*= 5.27 Hz), 3.49 (dd ; 1H ; *J*= 16.68 et *J*= 5.27 Hz), 2.03 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 196.8, 169.8, 150.5, 141.0, 140.3, 129.3, 129.3, 128.9, 128.0, 126.6, 126.6, 124.0, 124.0, 104.9, 50.3, 44.2, 23.4.

## Partie expérimentale

*N*-(3-Oxo-1-*p*-tolyl-3-*p*-nitrophénylpropyl) acétamide (**4k**) :



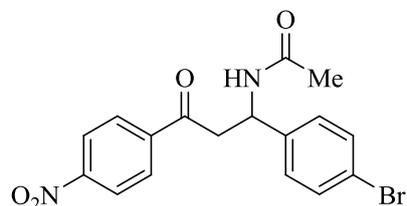
**Rendement = 92 %**

$T_{\text{fus}} = 76 \text{ C}^\circ$

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  :** 8.31 (d ; 2H ;  $J = 8.62$  Hz), 8.09 (d ; 2H ;  $J = 8.62$  Hz), 7.29-7.10 (m ; 4H), 6.39 (d ; 1H ;  $J = 6.97$  Hz ; NH), 5.50 (q ; 1H ;  $J = 6.59$  Hz), 3.84 (dd ; 1H ;  $J = 16.53$  et  $J = 5.07$  Hz), 3.48 (dd ; 1H ;  $J = 16.53$  et  $J = 6.92$  Hz), 2.33 (s ; 3H ;  $\text{CH}_3$ ), 2.03 (s ; 3H ;  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  :** 196.9, 169.8, 150.5, 141.0, 137.9, 137.2, 129.7, 129.7, 129.3, 129.3, 126.6, 126.6, 124.0, 124.0, 50.2, 44.3, 23.5, 21.1.

*N*-(3-Oxo-1-*p*-bromophényl-3-*p*-nitrophénylpropyl) acétamide (**4l**) :



**Rendement = 87 %**

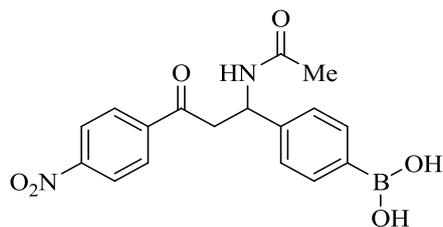
$T_{\text{fus}} = 142 \text{ C}^\circ$  / lit = 141-143°C

**RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  :** 8.32 (d ; 2H ;  $J = 8.58$  Hz), 8.08 (d ; 2H ;  $J = 8.58$  Hz), 7.47 (d ; 2H ;  $J = 8.40$  Hz), 7.23 (d ; 2H ;  $J = 8.40$  Hz), 6.55 (d ; 1H ;  $J = 7.53$  Hz ; NH), 5.52 (q ; 1H ;  $J = 6.41$  Hz), 3.83 (dd ; 1H ;  $J = 17.14$  et  $J = 5.12$  Hz), 3.48 (dd ; 1H ;  $J = 17.14$  et  $J = 5.12$  Hz), 2.04 (s ; 3H ;  $\text{CH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (62.9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  $\delta$  :** 196.6, 169.7, 150.6, 140.7, 139.4, 132.0, 132.0, 129.2, 129.2, 128.4, 128.4, 124.1, 124.1, 121.8, 104.7, 49.5, 43.8, 23.5.

## Partie expérimentale

### Acide 4-(1-acétamido-3-(4-nitrophényl)-3-oxopropyl) phénylboronique (4m) :



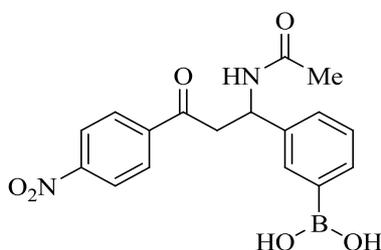
**Rendement = 98 %**

$T_{\text{fus}} = 162 \text{ C}^\circ$

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 8.37 (s ; 1H ; NH), 8.33 (d ; 2H ;  $J = 8.00$  Hz), 8.18 (d ; 2H ;  $J = 8.00$  Hz), 8.02 (s ; 2H, B(OH) $_2$ ), 7.74 (d ; 2H ;  $J = 12.00$  Hz), 7.33 (d ; 2H ;  $J = 8.00$  Hz), 5.37 (td ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 3.61 (dd ; 1H ;  $J = 24.00$  et  $J = 12.00$  Hz), 3.50 (dd ; 1H ;  $J = 24.00$  et  $J = 12.00$  Hz), 1.80 (s ; 3H, CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 196.5, 168.5, 149.9, 144.5, 141.1, 134.2, 134.2, 134.2, 129.5, 129.5, 125.7, 125.7, 123.8, 123.8, 48.9, 45.1, 22.6.

### Acide 3-(1-acétamido-3-(4-nitrophényl)-3-oxopropyl) phénylboronique (4n) :



**Rendement = 97 %**

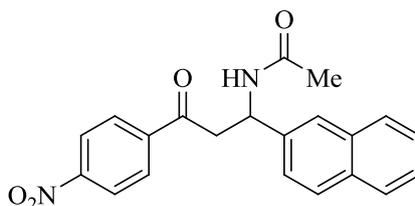
$T_{\text{fus}} = 157 \text{ C}^\circ$

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 8.33 (d ; 2H ;  $J = 12.00$  Hz), 8.32 (s ; 1H ; NH), 8.18 (d ; 2H ;  $J = 12.00$  Hz), 8.05 (s ; 2H ; B(OH) $_2$ ), 7.78 (s ; 1H), 7.66 (d ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 7.40 (d ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 7.29 (t ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 5.36 (td ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 3.63 (dd ; 1H ;  $J = 24.00$  et  $J = 12.00$  Hz), 3.48 (dd ; 1H ;  $J = 20.00$  et  $J = 12.00$  Hz), 1.79 (s ; 3H, CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 196.5, 168.3, 149.9, 141.4, 141.1, 132.7, 132.5, 129.4, 129.4, 129.4, 128.4, 127.3, 123.8, 123.8, 49.0, 45.2, 22.6.

## Partie expérimentale

*N*-(3-oxo-1-(naphthalèn-2-yl)-3-(4-nitrophényl)propyl) acétamide (4o) :



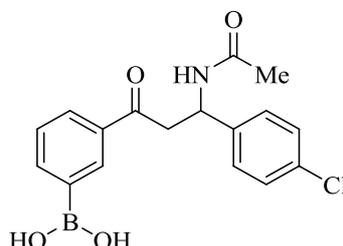
**Rendement = 95 %**

**T<sub>fus</sub> = 136 C°**

**RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 8.25 (d ; 2H ; *J*= 7.63 Hz), 8.07 (d ; 2H ; *J*= 8.6 Hz), 8.02 (s ; 1H), 7.75-7.41 (m ; 6H), 7.38 (d ; 1H ; *J*= 4.73 Hz ; NH), 5.62 (q ; 1H ; *J*= 6.94 Hz), 3.77 (dd ; 1H ; *J*= 16.72 et *J*= 7.02 Hz), 3.49 (dd ; 1H ; *J*= 16.72 et *J*= 6.51 Hz), 1.91 (s ; 3H ; CH<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C (62.9 MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm) δ :** 195.6, 169.5, 149.6, 140.6, 138.4, 132.6, 128.8, 128.8, 128.8, 127.8, 127.3, 127.0, 125.7, 125.4, 124.9, 124.7, 123.3, 49.3, 44.4, 22.5.

*Acide 3-(3-acétamido-3-(4-chlorophényl)propanoyle) phénylboronique (4q) :*



**Rendement = 73 %**

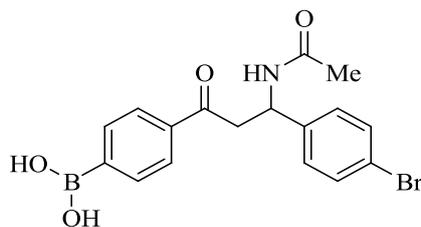
**T<sub>fus</sub> = 164 C°**

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 8.41 (s ; 1H), 8.37 (d ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 8.30 (s ; 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 8.03 (d ; 1H ; *J*= 8.00 Hz), 7.97 (d ; 1H ; *J*= 8.00 Hz, NH), 7.49 (t ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 7.38 (s ; 4H), 5.36 (td ; 1H ; *J*= 12.00 Hz), 3.58 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 8.00 Hz), 3.40 (dd ; 1H ; *J*= 24.00 et *J*= 8.00 Hz), 1.80 (s ; 3H, CH<sub>3</sub>)

**RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ :** 197.4, 168.8, 142.7, 139.3, 136.1, 134.2, 131.7, 129.8, 128.9, 128.9, 128.6, 128.6, 128.6, 128.3, 48.7, 44.8, 23.0.

## Partie expérimentale

### Acide 4-(3-acétamido-3-(4-bromophényl)propanoyl) phénylboronique (4r)



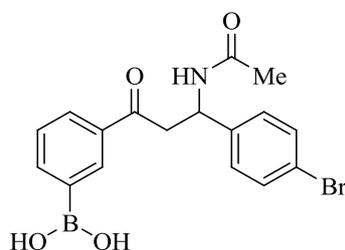
**Rendement = 65 %**

$T_{\text{fus}} = 178 \text{ C}^\circ$

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 8.36 (d ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz, NH), 8.30 (s ; 2H, B(OH) $_2$ ), 7.90 (s ; 4H), 7.51 (d ; 2H ;  $J = 12.00$  Hz), 7.31 (d ; 2H ;  $J = 12.00$  Hz), 5.32 (td ; 1H ;  $J = 12.00$  Hz), 3.56 (dd ; 1H ;  $J = 24.00$  et  $J = 12.00$  Hz). 3.39 (dd ; 1H ;  $J = 24.00$  et  $J = 12.00$  Hz). 1.79 (s ; 3H, CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 197.1, 168.4, 142.5, 137.5, 134.3, 134.3, 131.1, 131.1, 131.1, 128.9, 128.9, 128.9, 126.8, 119.8, 48.4, 44.3, 22.6.

### Acide 3-(3-acétamido-3-(4-bromophényl)propanoyl) phénylboronique (4s) :



**Rendement = 78 %**

$T_{\text{fus}} = 156 \text{ C}^\circ$

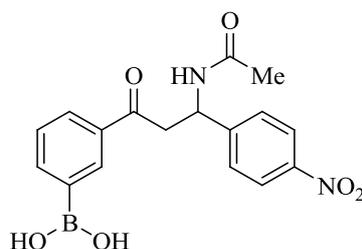
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 8.40 (s ; 1H), 8.35 (d ; 1H ;  $J = 8.00$  Hz), 8.26 (s ; 2H, B(OH) $_2$ ), 8.03 (d ; 1H ;  $J = 8.00$  Hz ; NH), 7.97 (d ; 1H ;  $J = 8.00$  Hz), 7.50 (m ; 3H), 7.32 (d ; 2H ;  $J = 8.00$  Hz), 5.34 (td ; 1H ;  $J = 8.00$  Hz), 3.57 (dd ; 1H ;  $J = 20.00$  et  $J = 8.00$  Hz), 3.41 (dd ; 1H ;  $J = 20.00$  et  $J = 8.00$  Hz), 1.80 (s ; 3H, CH $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz, DMSO  $d_6$ , ppm)  $\delta$  :** 197.0, 168.4, 142.6, 138.9, 135.6, 133.8, 131.7, 131.7, 131.7, 129.4, 128.9, 128.9, 127.8, 119.7, 48.3, 44.2, 22.6.

## Partie expérimentale

---

Acide 3-(3-acétamido-3-(4-nitrophényl)propanoyl)phénylboronique (4t) :



Rendement = 81 %

T<sub>fus</sub> = 165 C°

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 8.48 (d ; 1H ; J= 8.00 Hz), 8.41 (s ; 1H), 8.26 (s ; 2H, B(OH)<sub>2</sub>), 8.19 (d ; 2H ; J= 8.00Hz), 8.03 (d ; 1H ; J= 8.00Hz ; NH), 7.98 (d ; 2H ; J= 8.00 Hz), 7.64 (d ; 2H ; J= 8.00 Hz), 5.46 (td ; 1H ; J= 8.00 Hz), 3.66 (dd ; 1H ; J= 24.00 et J= 8.00 Hz), 3.47 (dd ; 1H ; J= 20.00 et J= 8.00 Hz), 1.83 (s ; 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (100 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, ppm) δ : 196.6, 168.6, 151.2, 146.3, 138.9, 135.5, 133.8, 129.4, 127.9, 127.9, 127.8, 127.8, 123.4, 123.4, 48.5, 44.0, 22.5.

# **CONCLUSION GENERALE**

### Conclusion générale

Le travail réalisé au cours de cette thèse, présenté dans ce manuscrit, a pour objectif la mise au point de nouvelles procédures d'accès à des classes de molécules potentiellement actives via des réactions à composants multiples.

Dans le premier chapitre, après avoir passé en revue les intérêts biologiques ainsi que les méthodes de préparation les plus significatives rapportées dans la littérature, nous avons étudié l'effet catalytique du acétylacétonate d'Aluminium sur la réaction de condensation à quatre composants et nous avons proposé une procédure simple, efficace de synthèse des 1,4-dihydro-2H-pyranopyrazoles. Il s'agit d'une polycondensation, d'un dérivé du benzaldéhyde, le malononitrile, l'acétoacétate d'éthyle et l'hydrazine hydrate en présence de 5 mol% du acétylacétonate d'Aluminium pour la préparation des 2,4-dihydro-2H-pyranopyrazole-5-carbonitriles.

Le deuxième chapitre a été consacré à la mise au point d'une méthode efficace pour la synthèse des tétrahydropyranes. En effet, cette synthèse en utilisant des substrats commercialement accessibles et en présence d'un acide de Lewis, en l'occurrence l'acétylacétonate d'Aluminium ( $\text{Al}(\text{acac})_3$ , en quantité catalytique, a abouti à la préparation de toute une gamme de dérivés 5,6,7,8-tétrahydro-4H-pyranes avec de bons rendements. Il s'agit d'une réaction multicomposants, en une étape, entre un aldéhyde aromatique ou l'un de ses dérivés, la dimédone et le malononitrile dont les proportions 1:1:1 respectivement. Les avantages de cette nouvelle procédure sont les conditions réactionnelles simples, l'absence de produits secondaires et les rendements qui sont globalement bons.

Dans le troisième chapitre, après un rappel bibliographique sur les méthodes de synthèse rapportées dans la littérature les plus couramment utilisées des  $\beta$ -acétamidocétones (importants intermédiaires réactionnels dans la synthèse des dérivés azotés) et les plus importantes propriétés biologiques de ces molécules, nous avons, ensuite, préparé toute une série, via une réaction de condensation entre divers aldéhydes aromatiques, quelques dérivés d'acétophénone, le chlorure d'acyle et l'acétonitrile, en présence de l'acide phénylboronique comme catalyseur. Notant que les conditions réactionnelles appliquées sont relativement simples et économiques et les rendements sont globalement satisfaisants.

Les principaux avantages de tous ces nouveaux protocoles sont la simplicité de manipulation, l'emploi de catalyseur peu coûteux, les conditions de réactions douces, la facilité d'isolement

## *Conclusion générale*

---

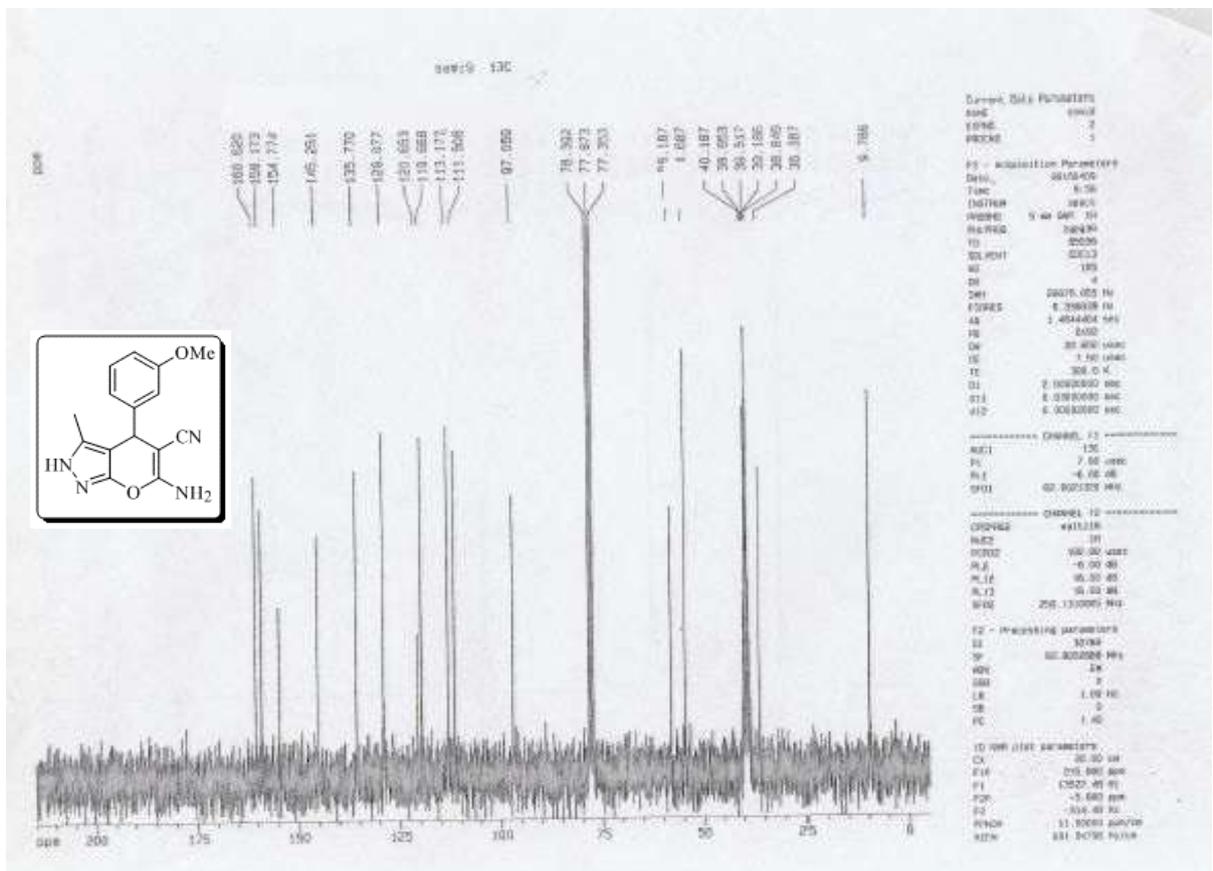
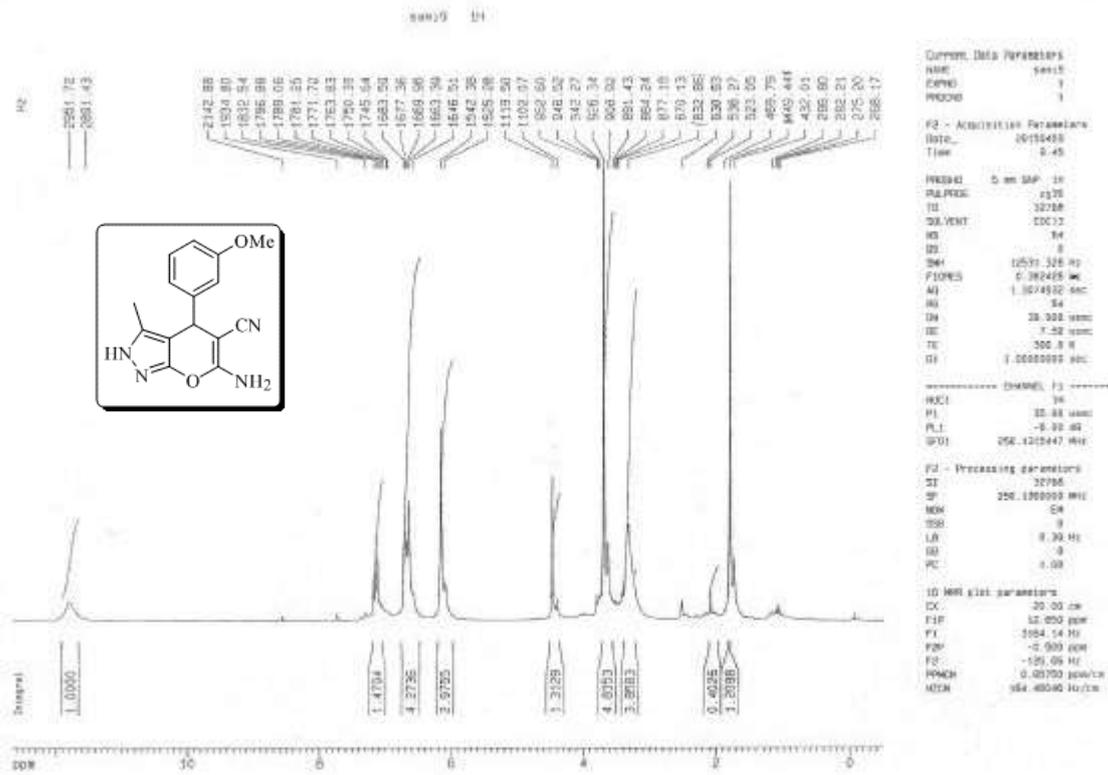
des produits finaux, la diminution des étapes de synthèse, l'économie de temps et d'atomes. De plus nous avons obtenus les molécules cibles avec de bons rendements qui ont été caractérisés sans difficulté particulière. Tous les composés ont été obtenus avec d'excellents rendements, et ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles, dont la RMN  $^1\text{H}$ , la RMN  $^{13}\text{C}$  et l'infrarouge et sont tous en accord avec ce qui est attendu.

La fonctionnalisation ciblée de la plupart des molécules préparées permettra l'accès à de nombreuses banques de nouvelles structures qui peuvent présenter des propriétés biologiques intéressantes : ceci constitue des perspectives prometteuses dans la synthèse en série hétérocyclique.

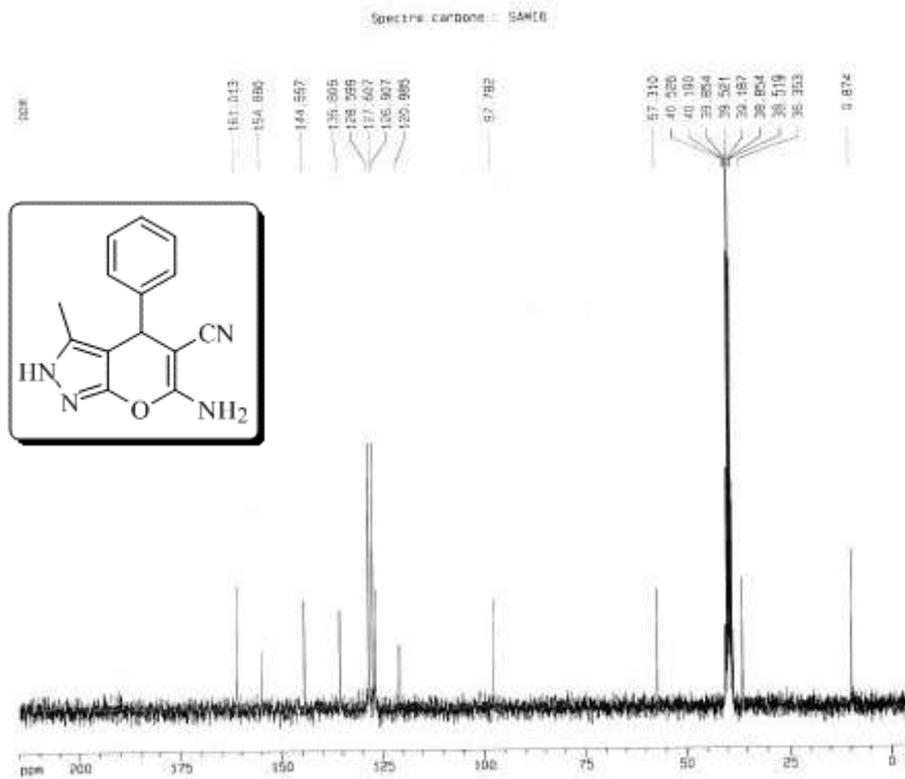
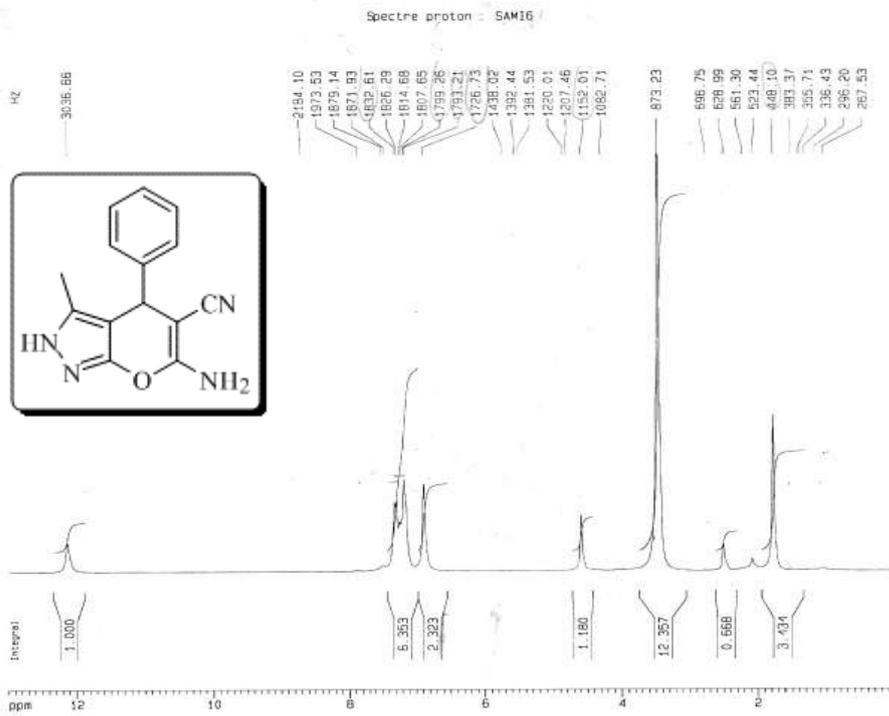
Il est à noter que chaque partie traitée a été sanctionnée par une publication dans des journaux de la spécialité.

# **ANNEXEE**

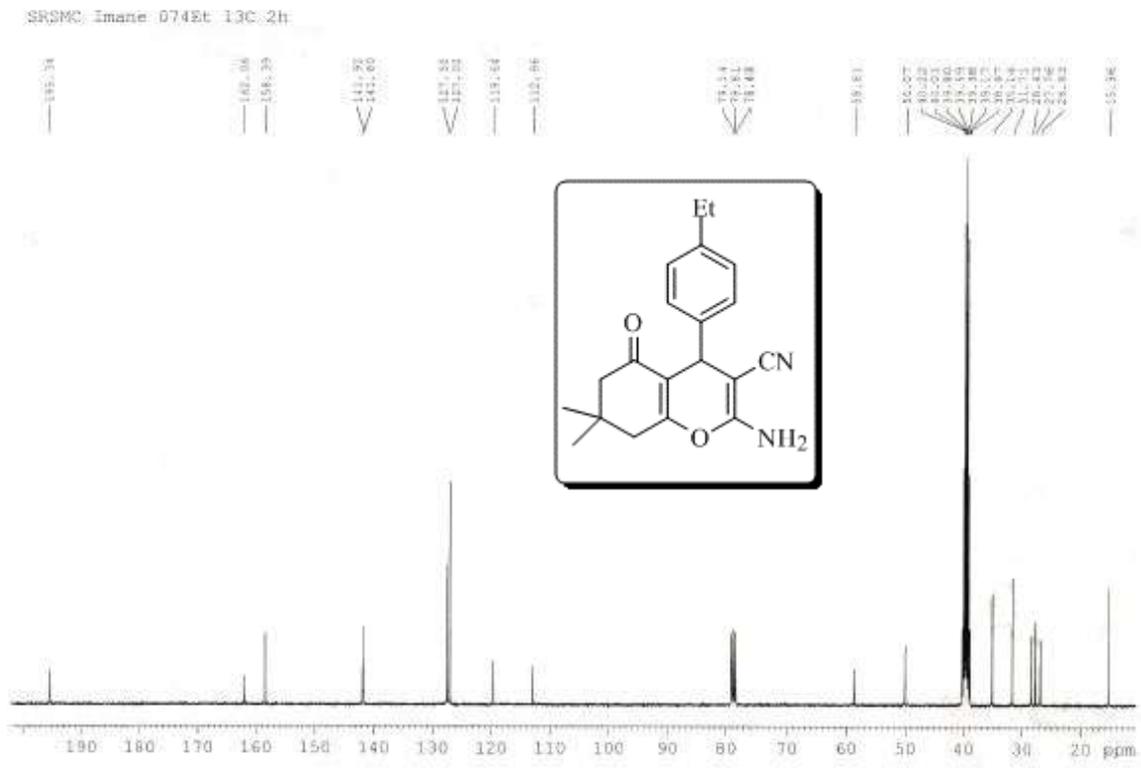
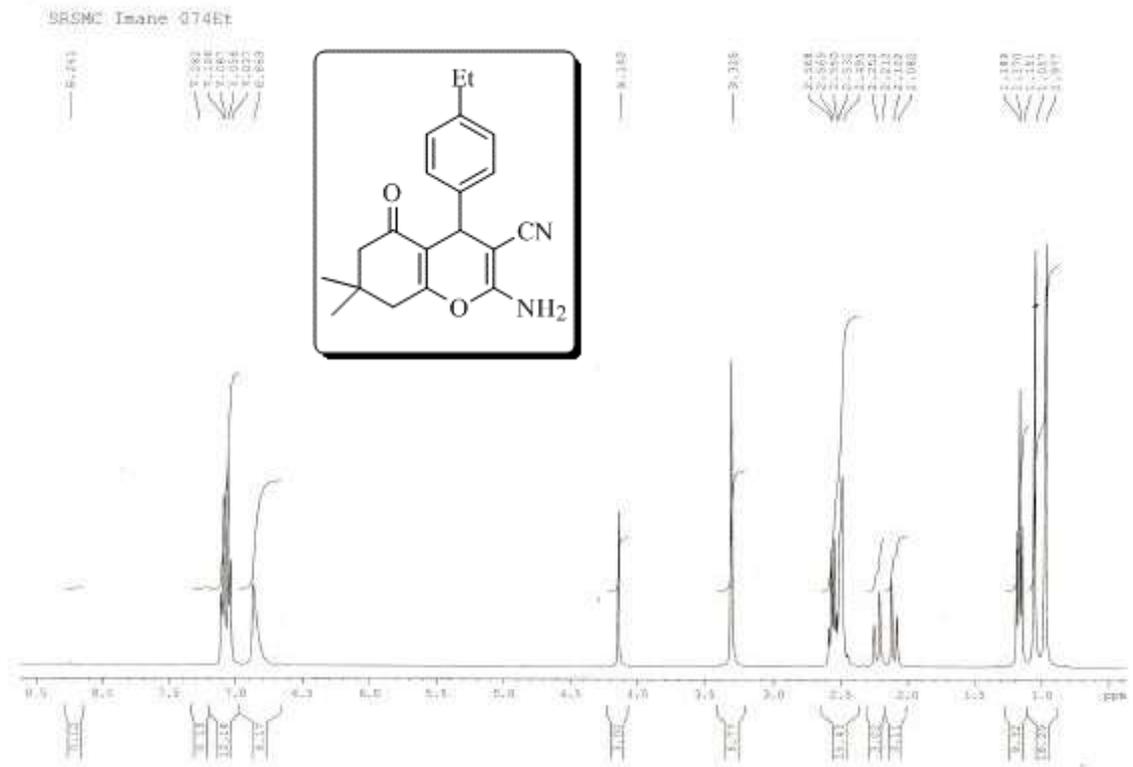
# Annexe



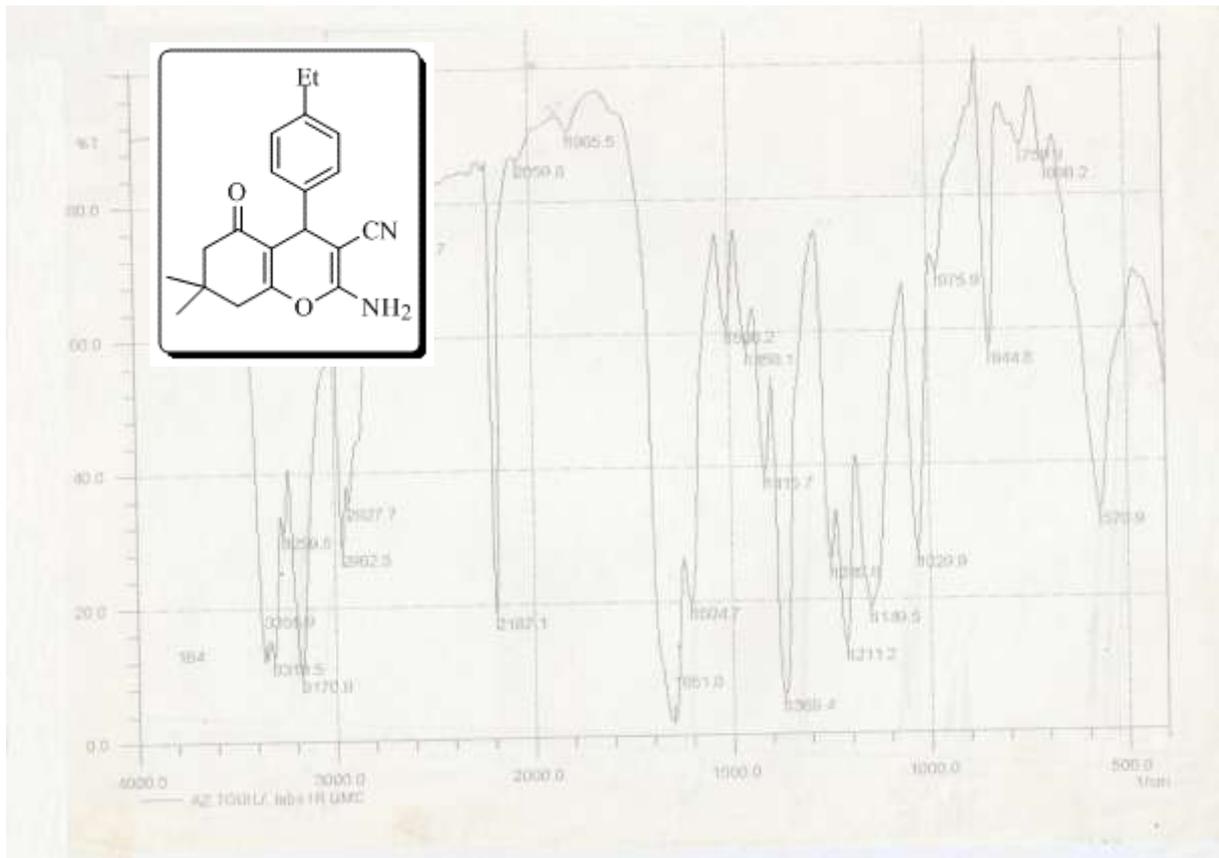
# Annexe



Annexe

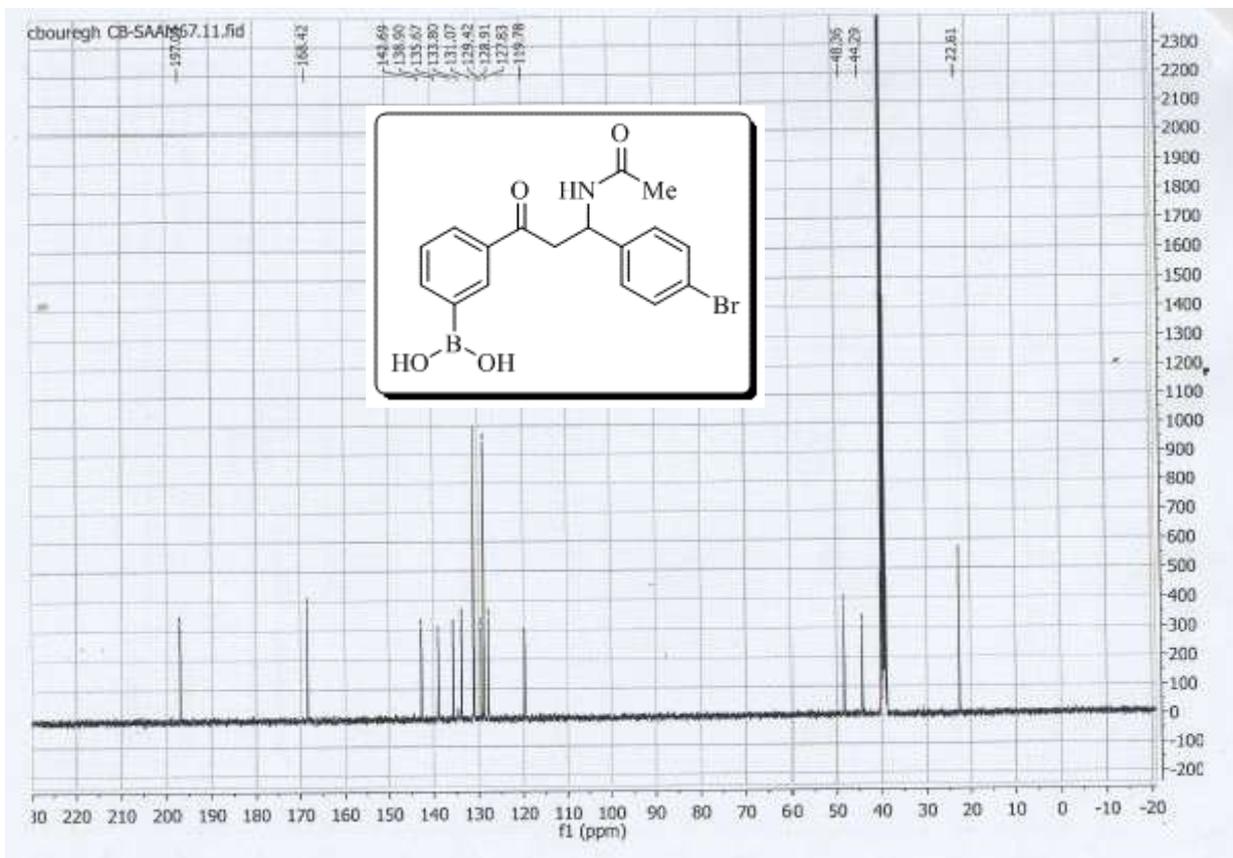
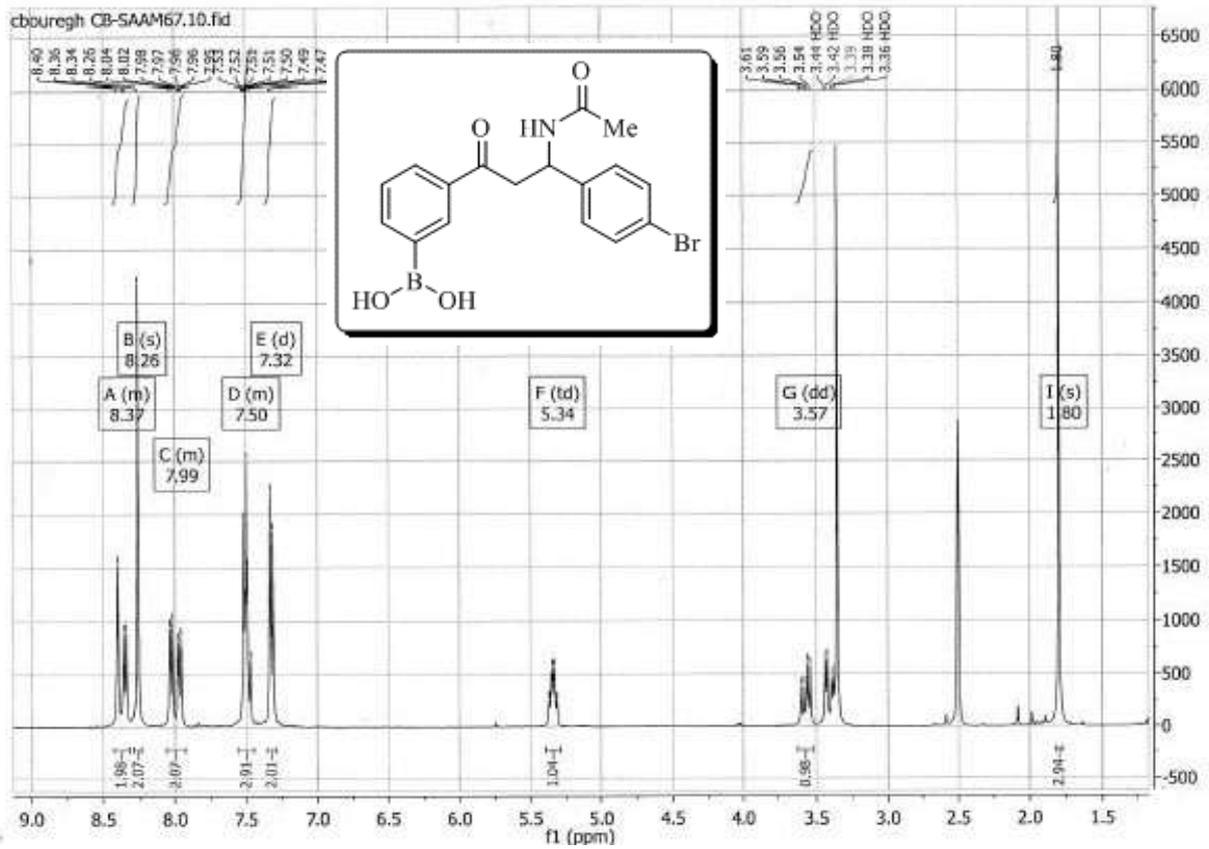


Annexe

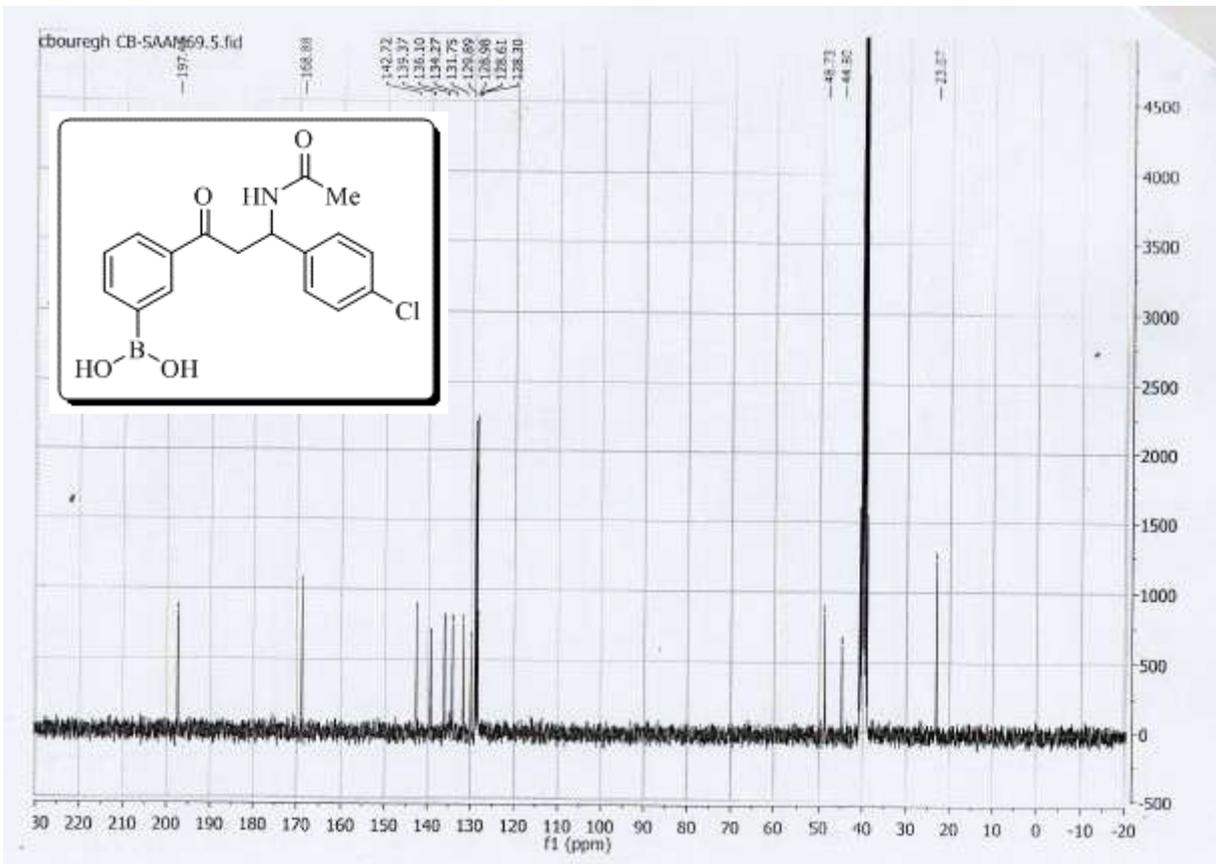
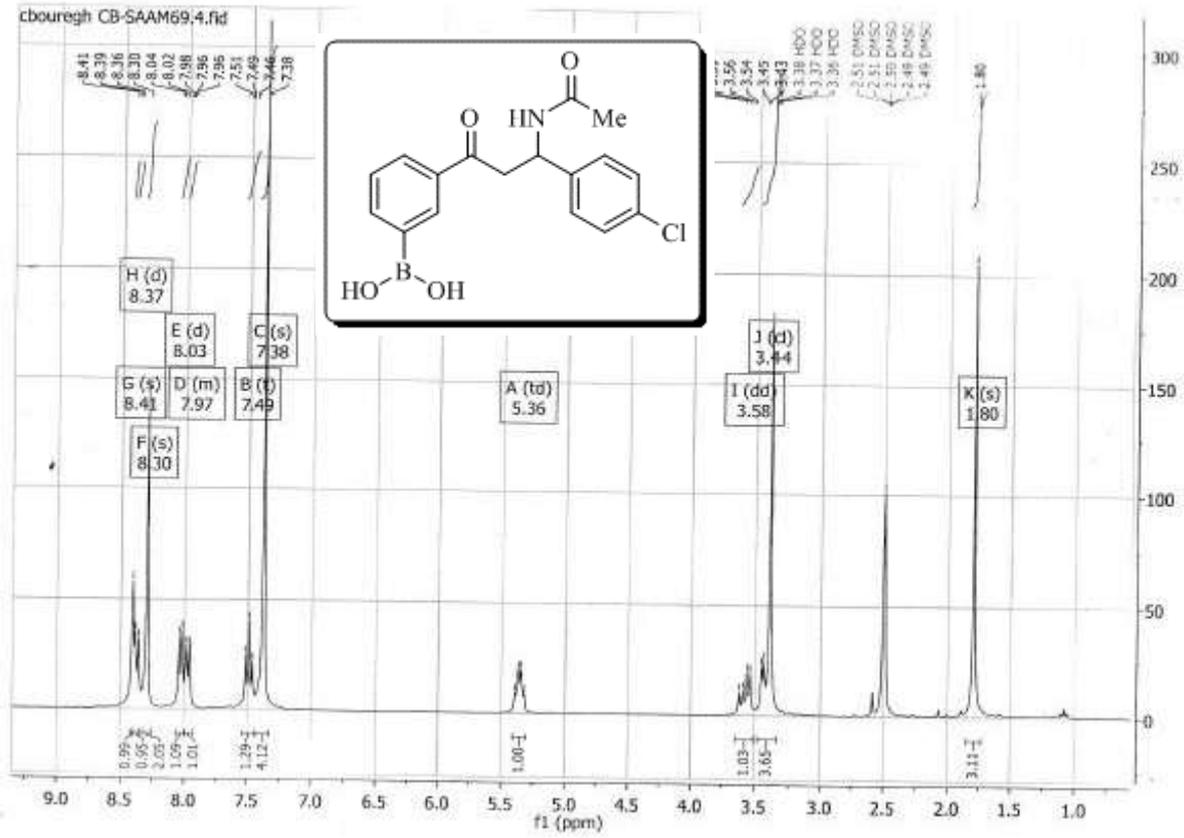




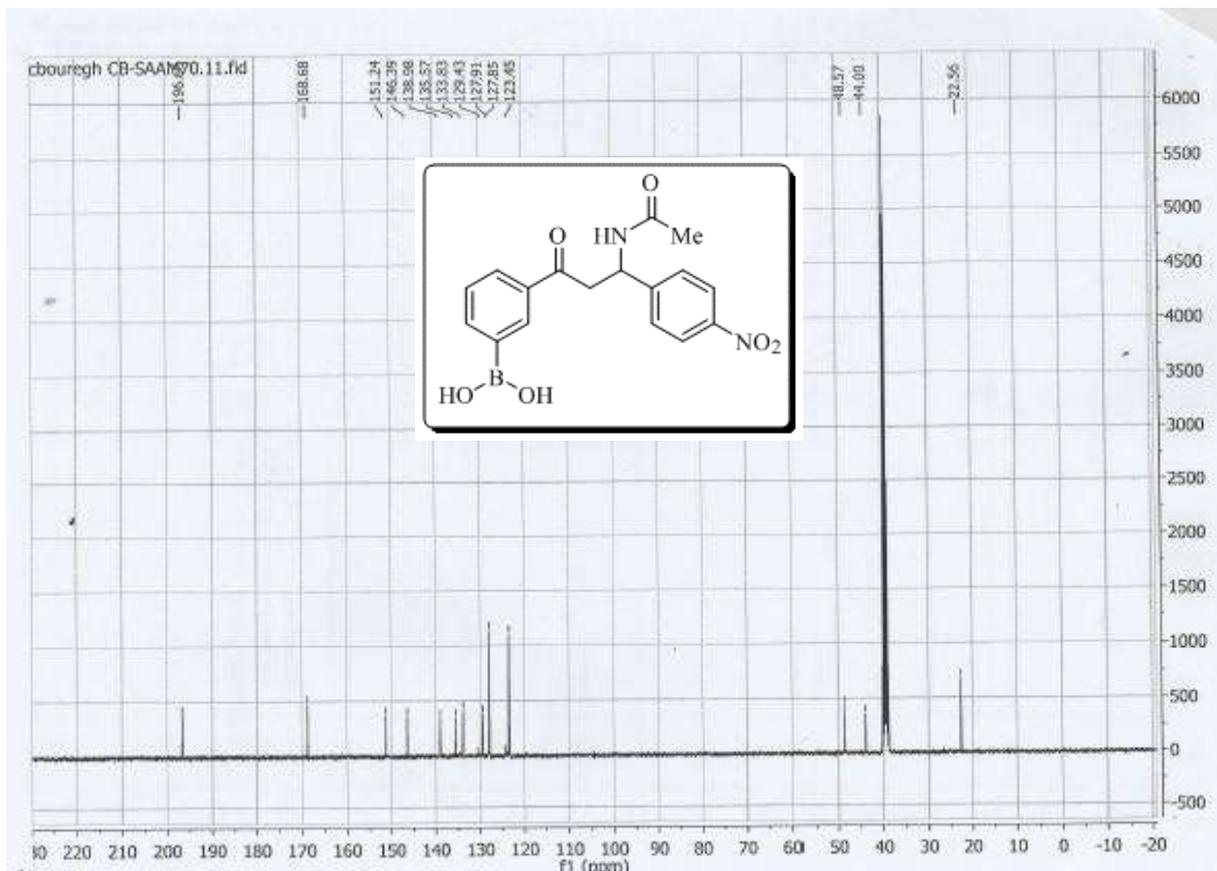
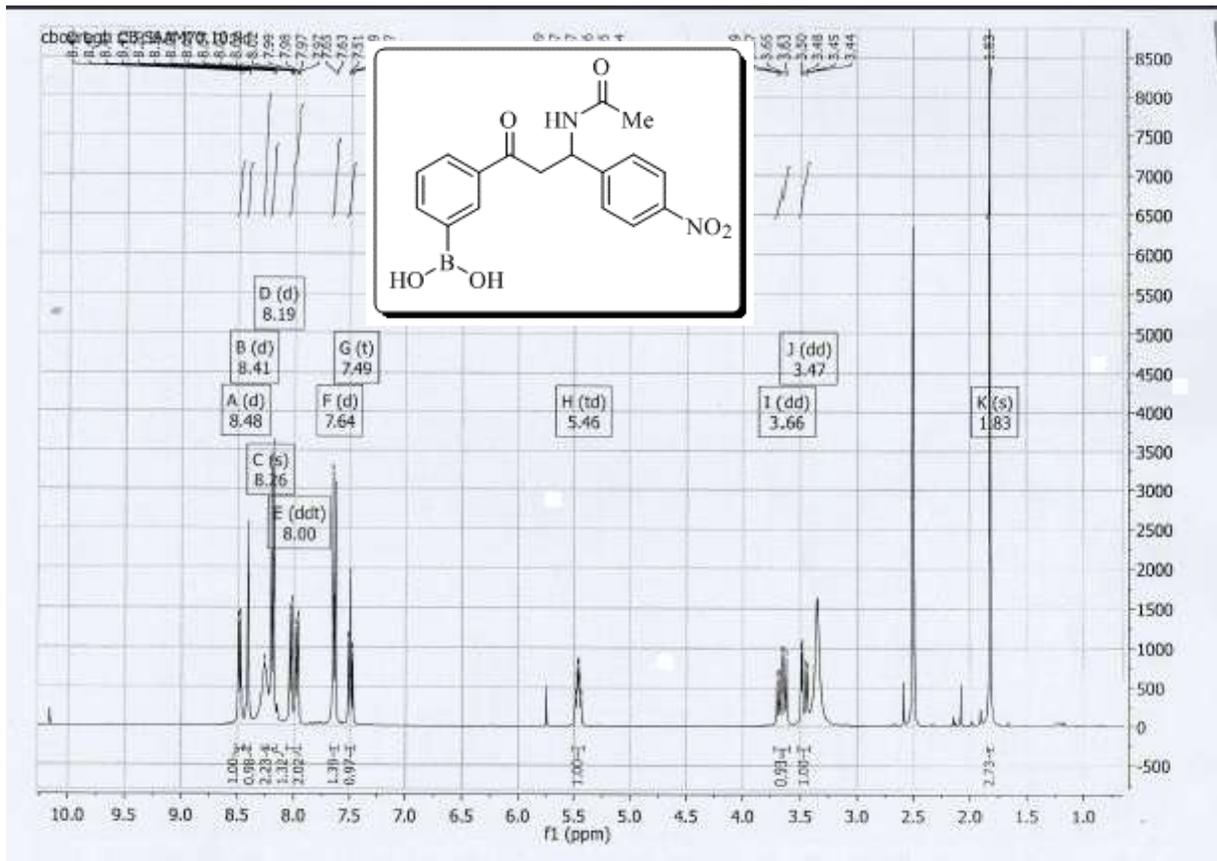
# Annexe



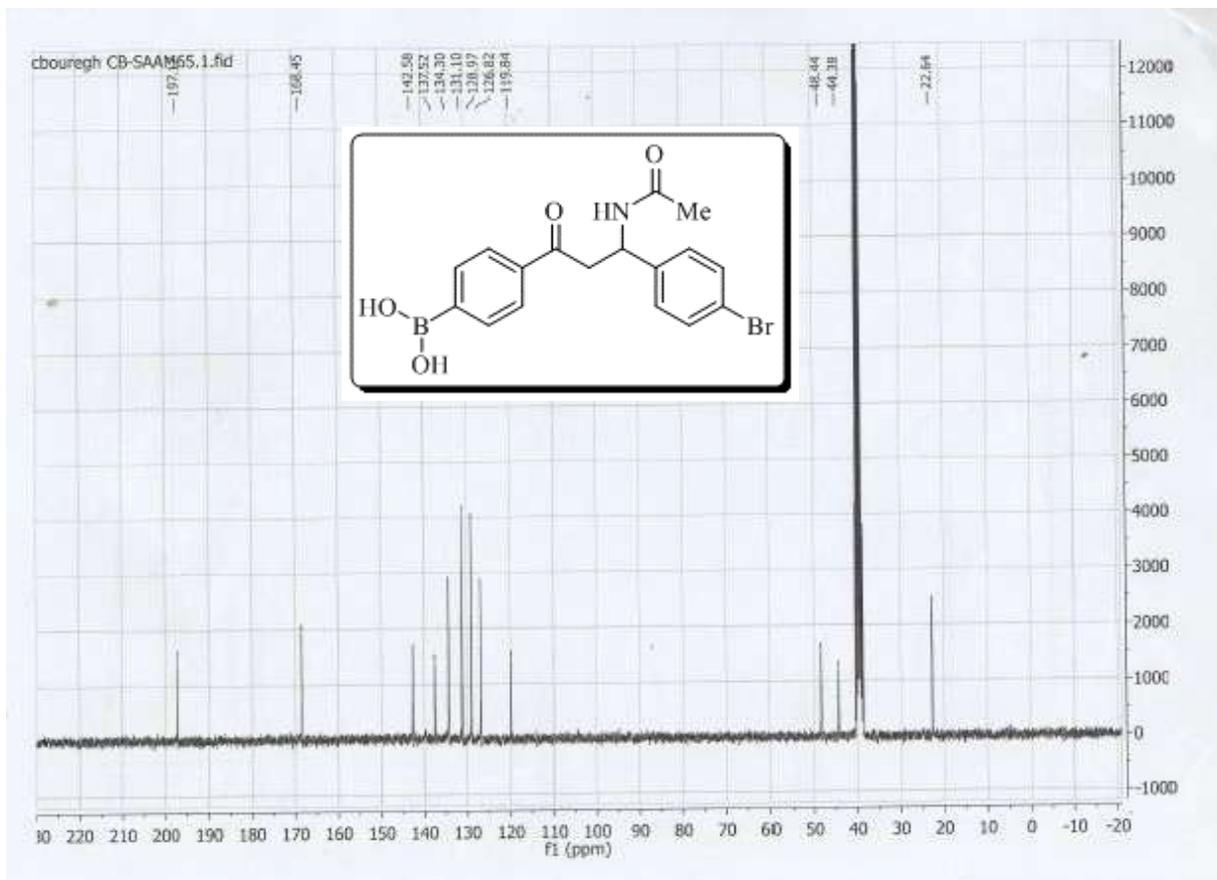
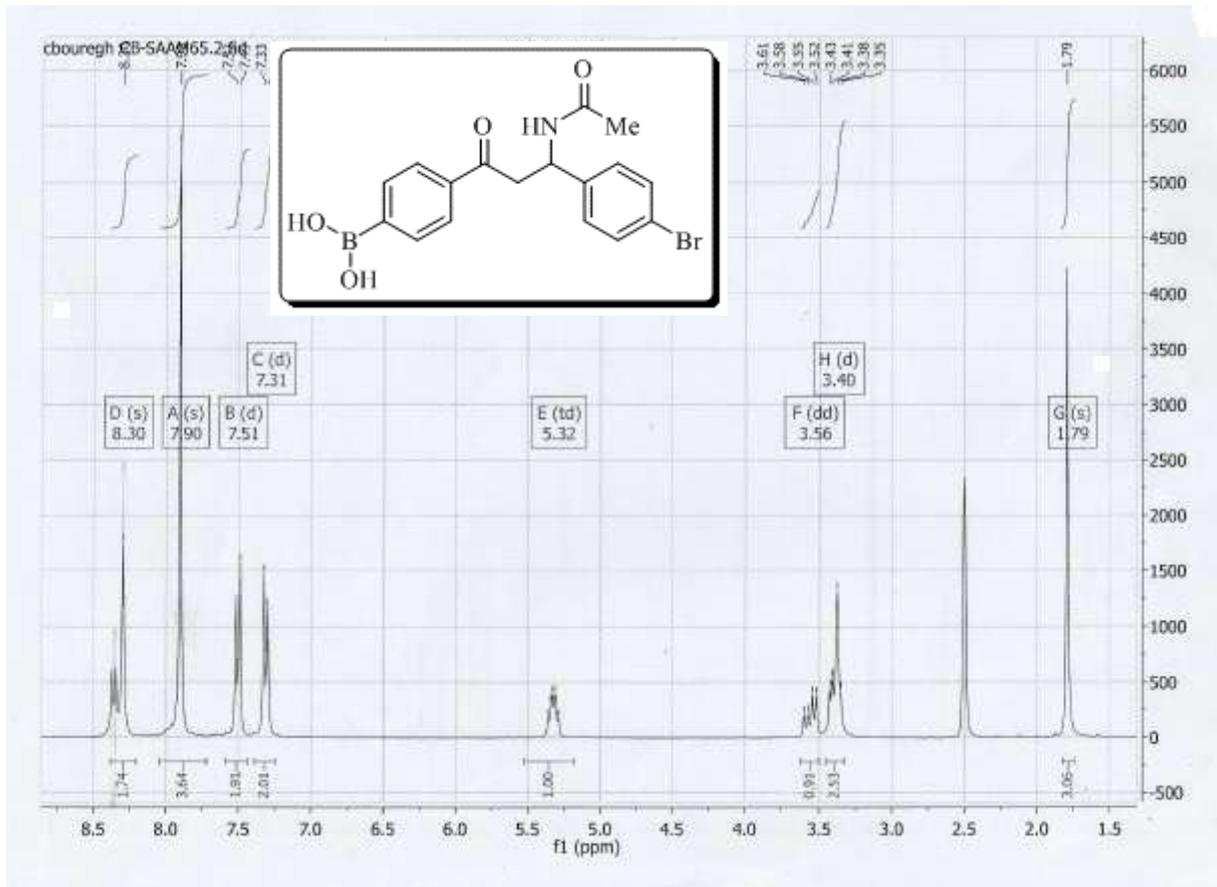
# Annexe



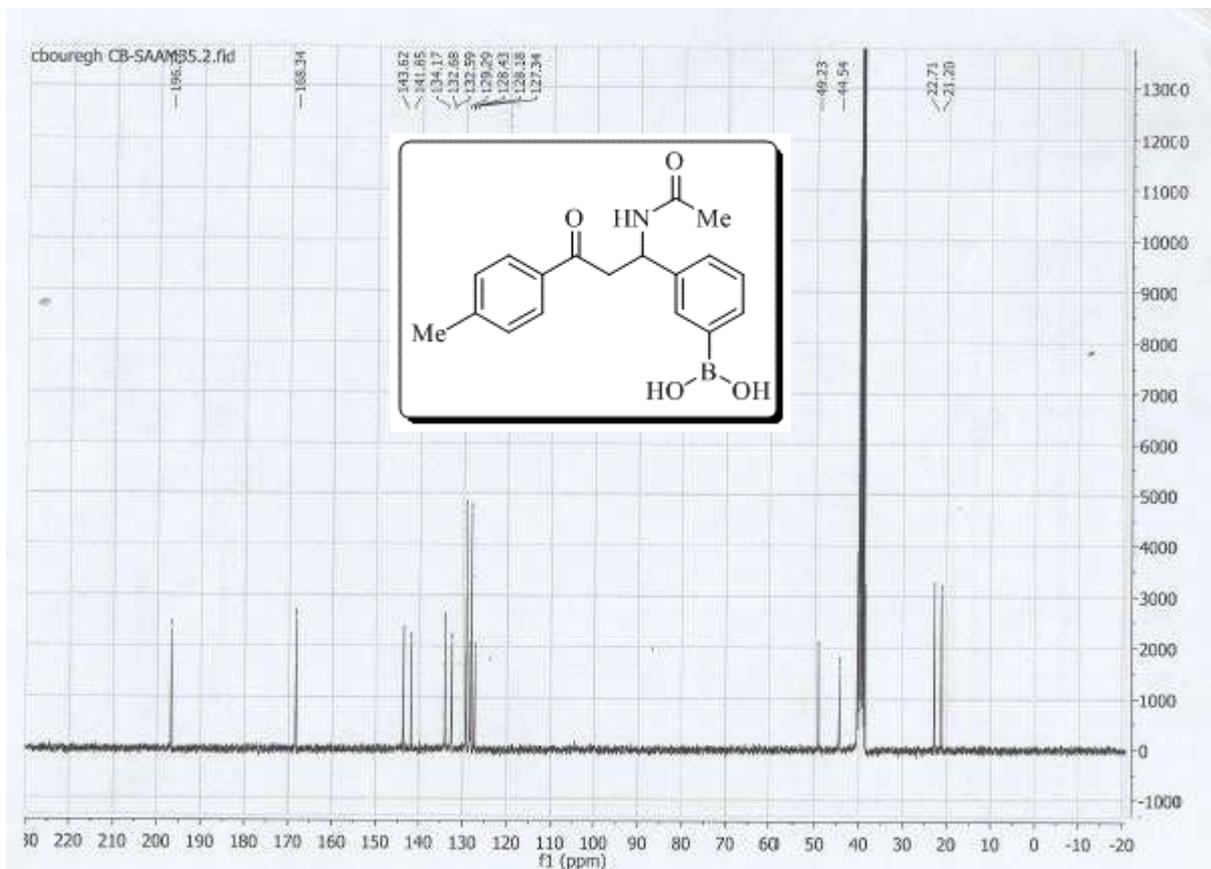
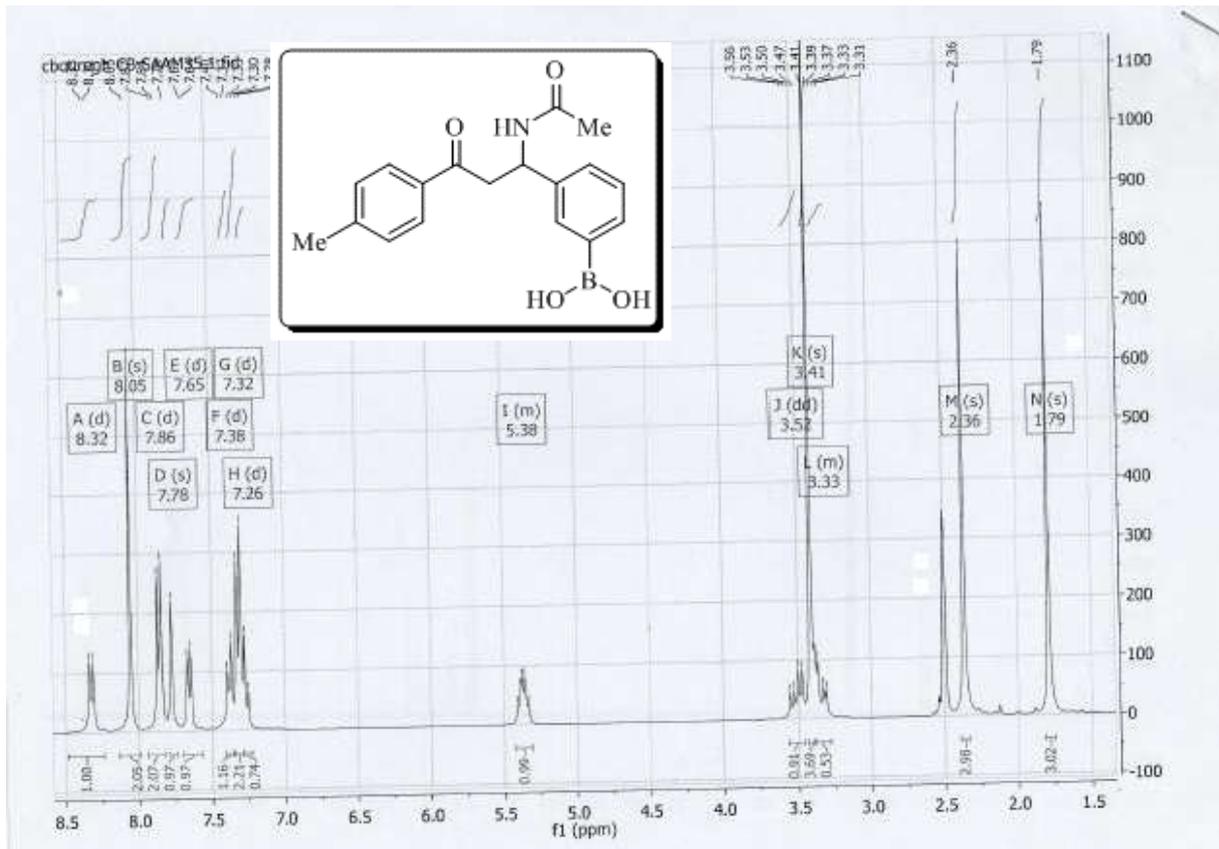
# Annexe



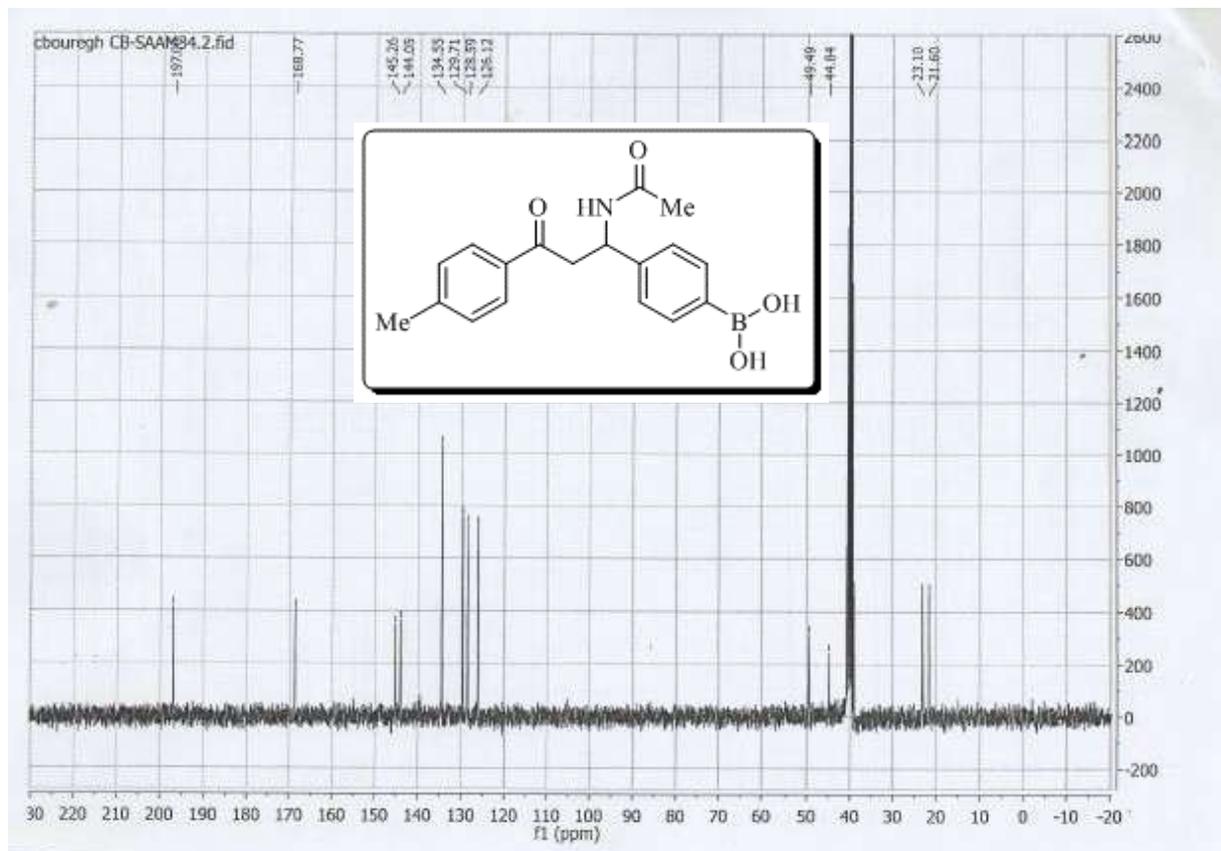
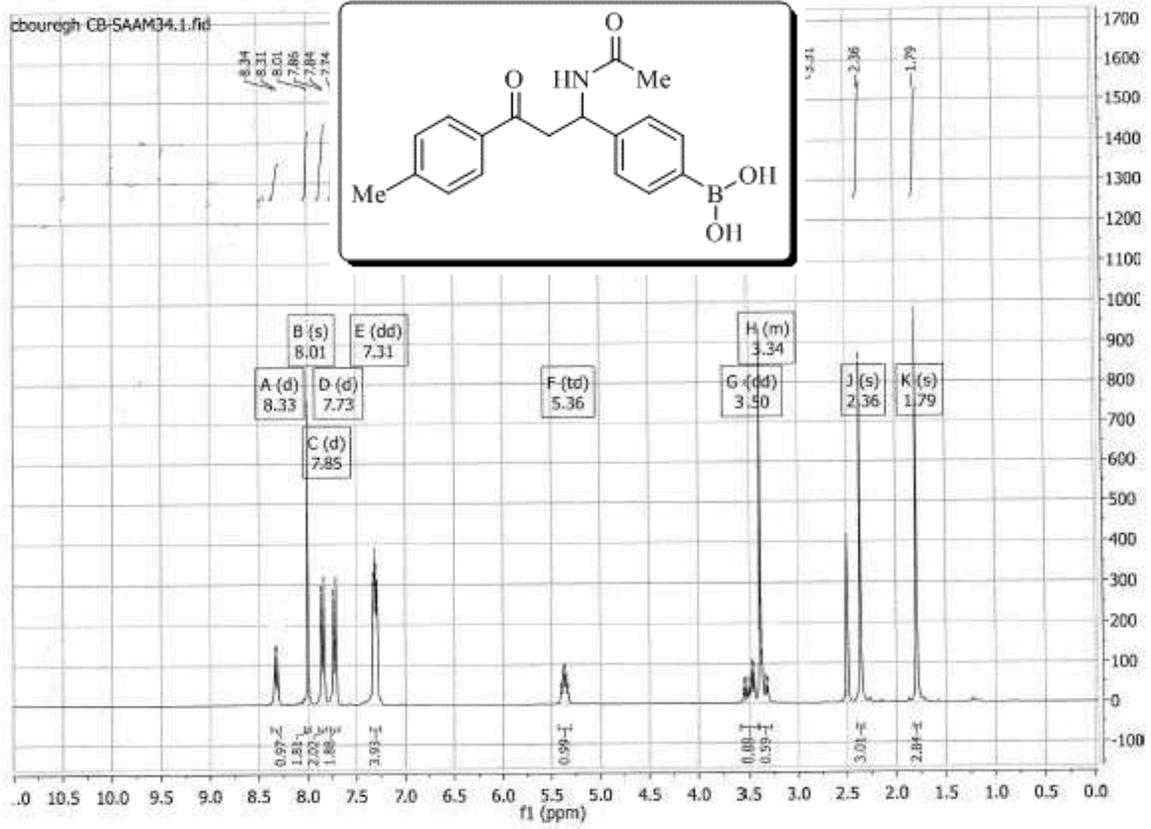
Annexe



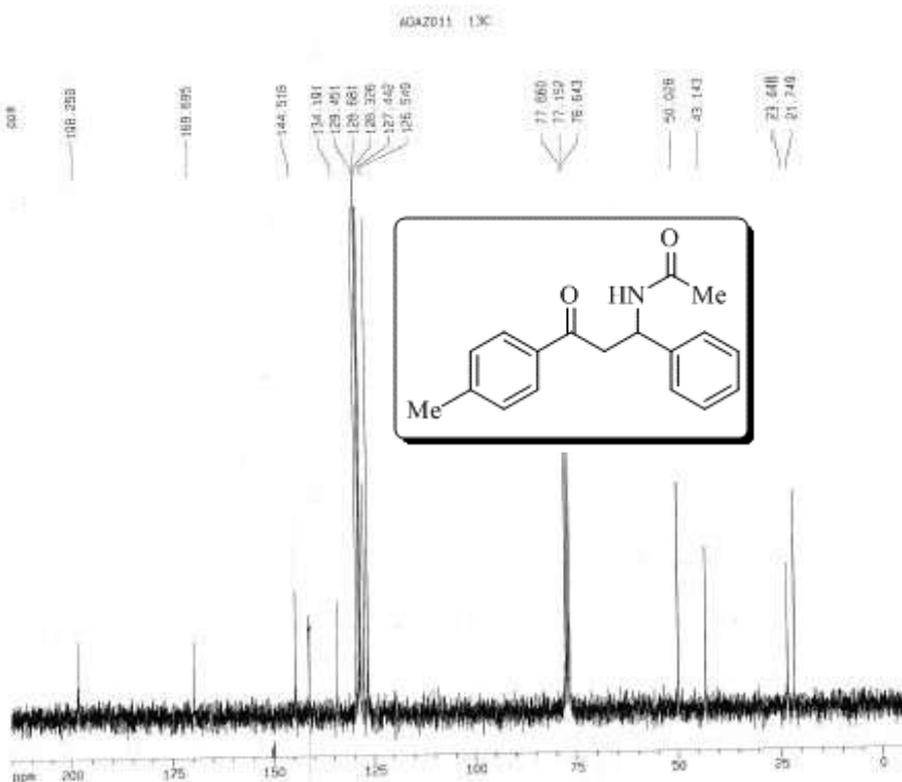
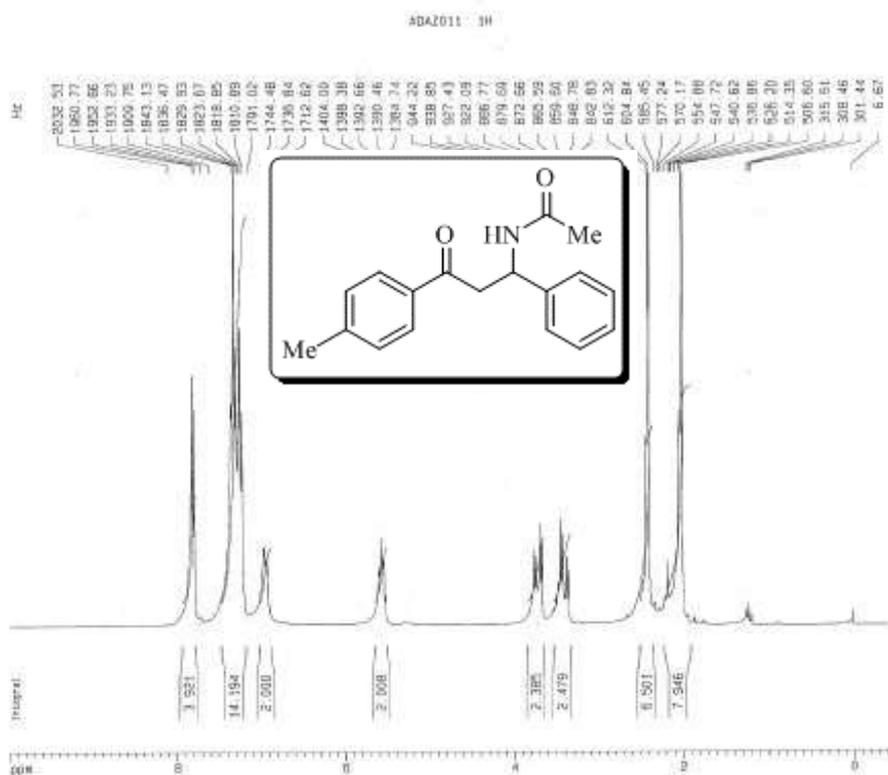
Annexe



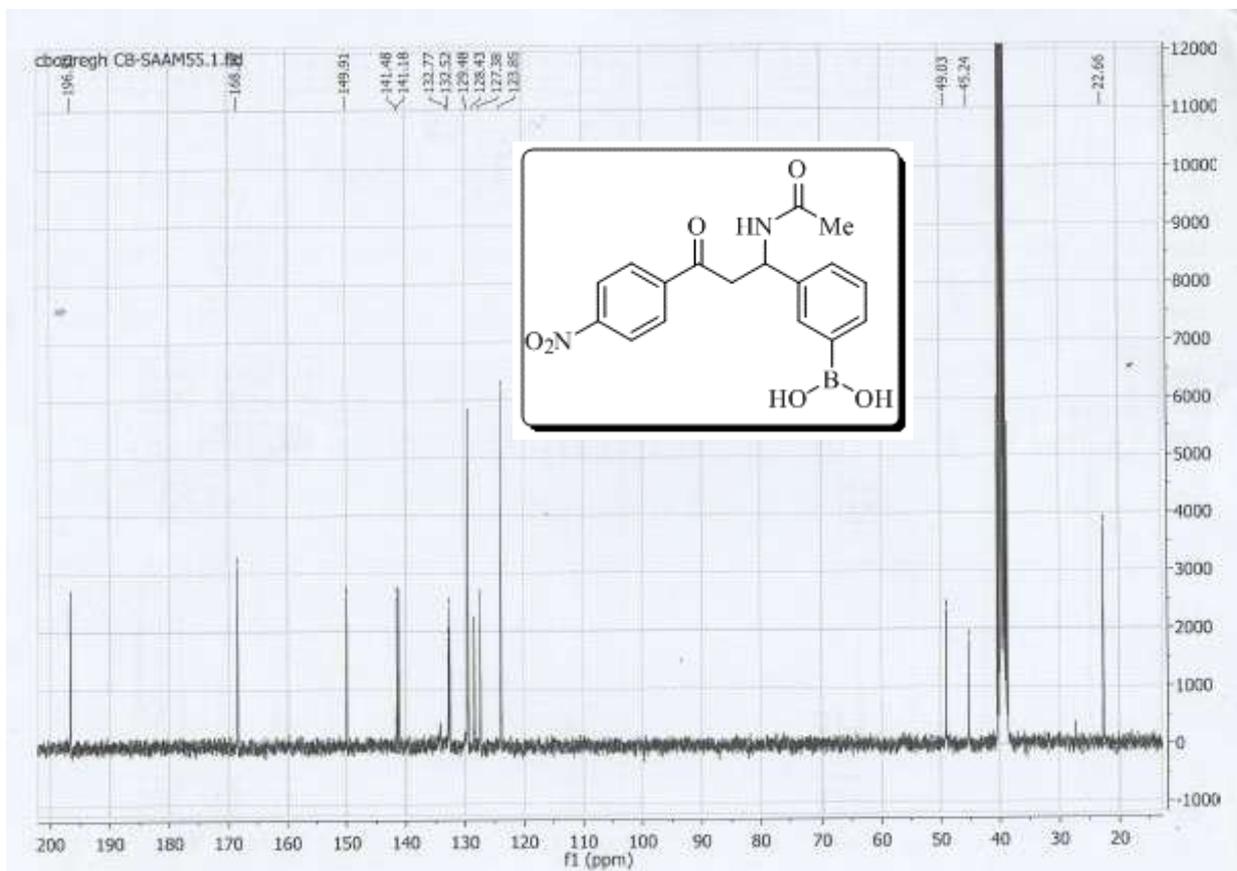
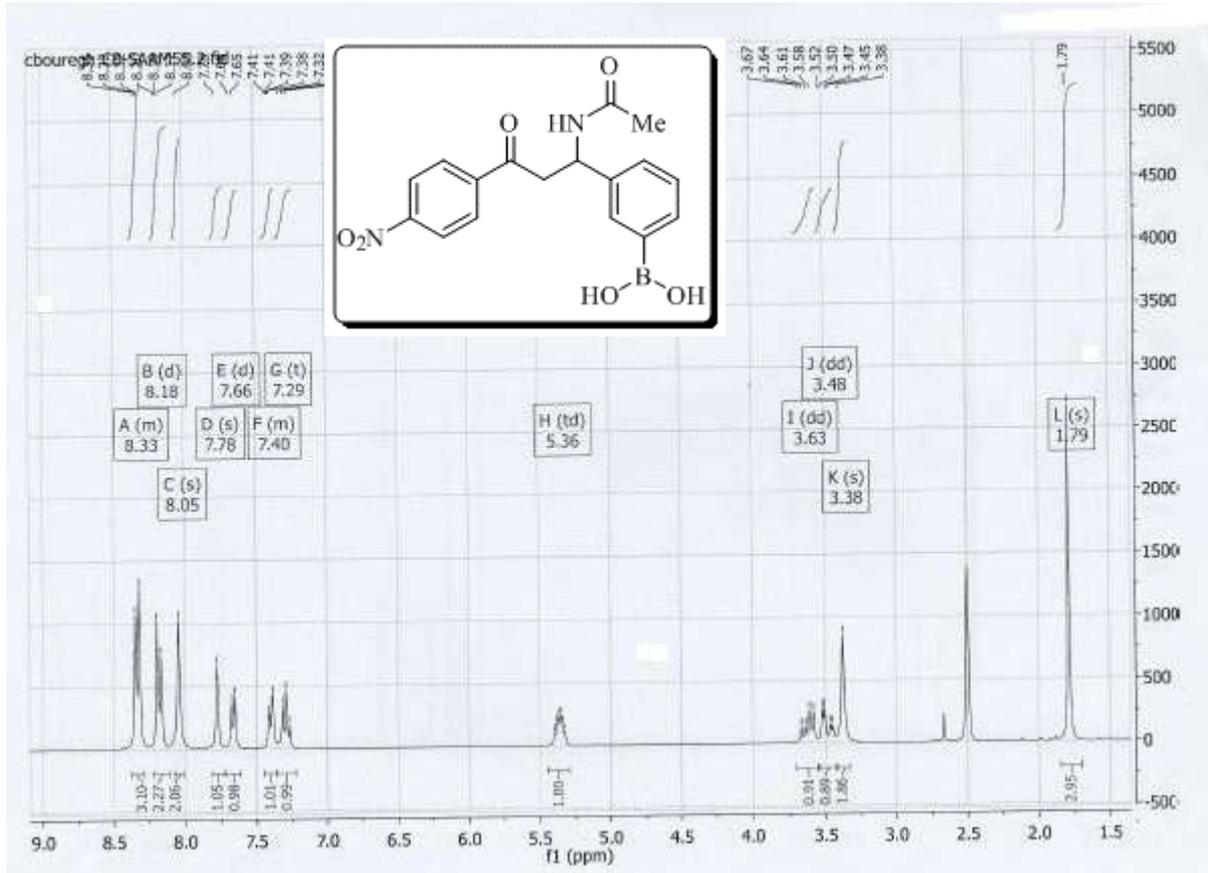
# Annexe



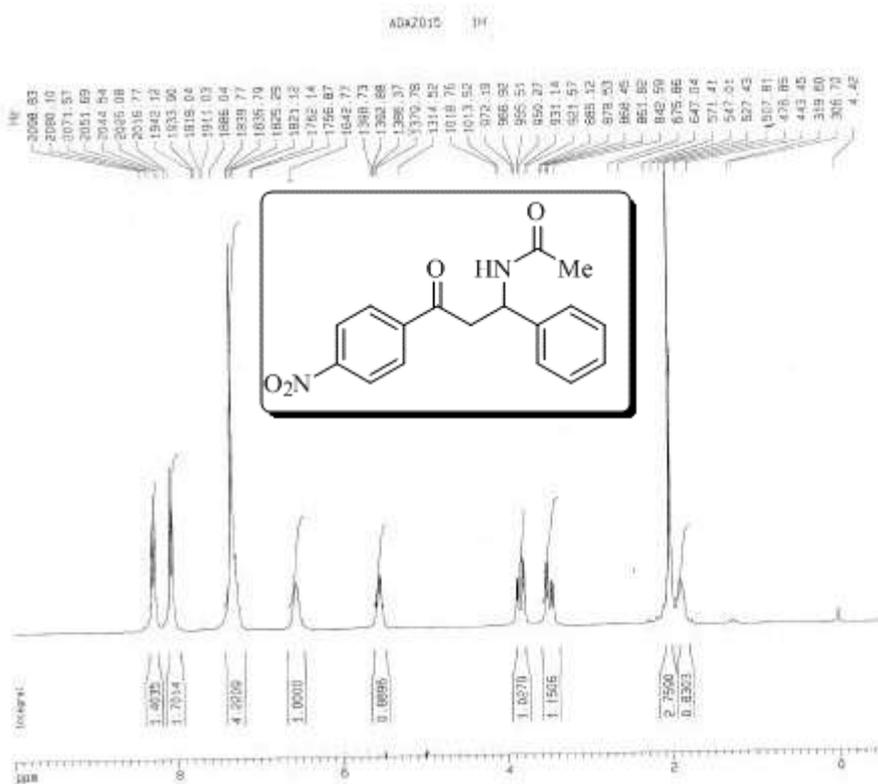
# Annexe



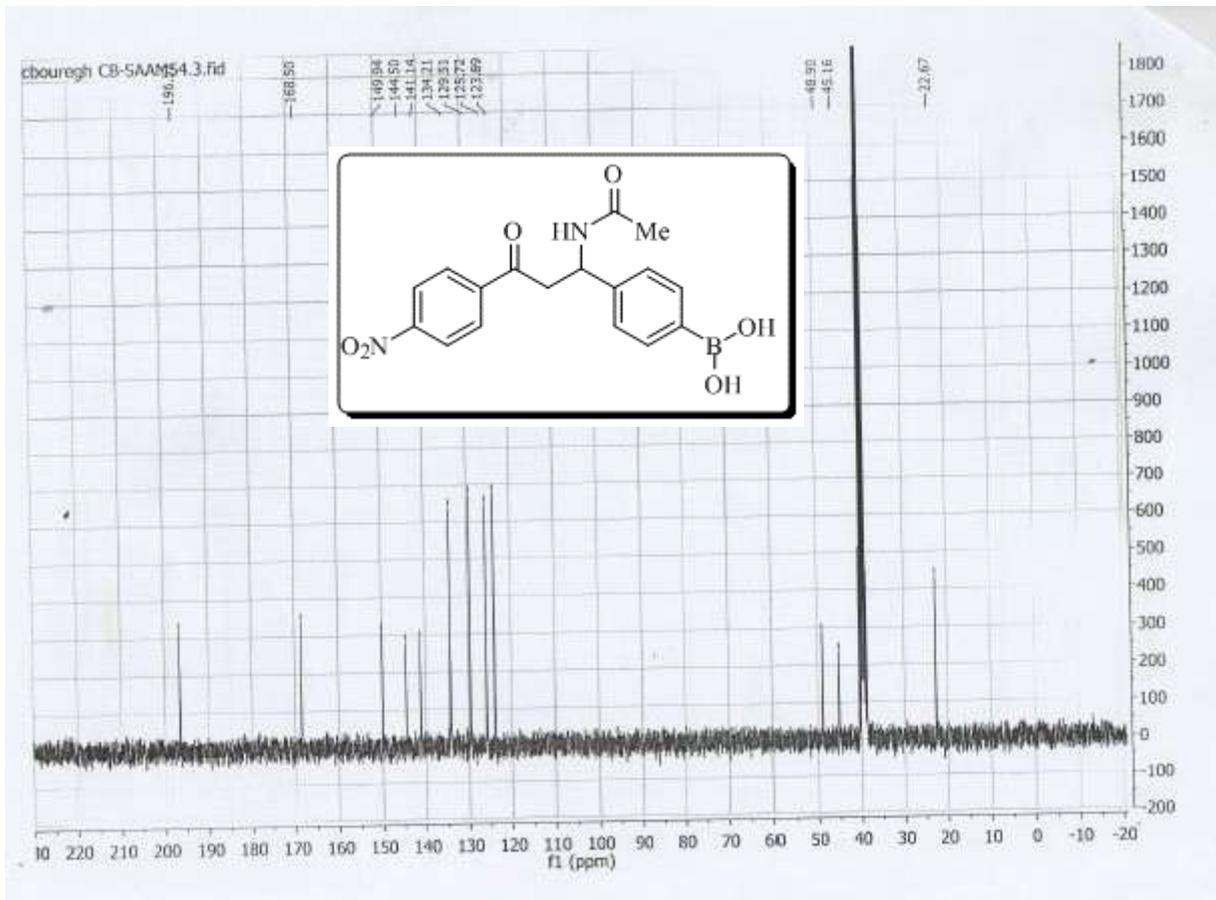
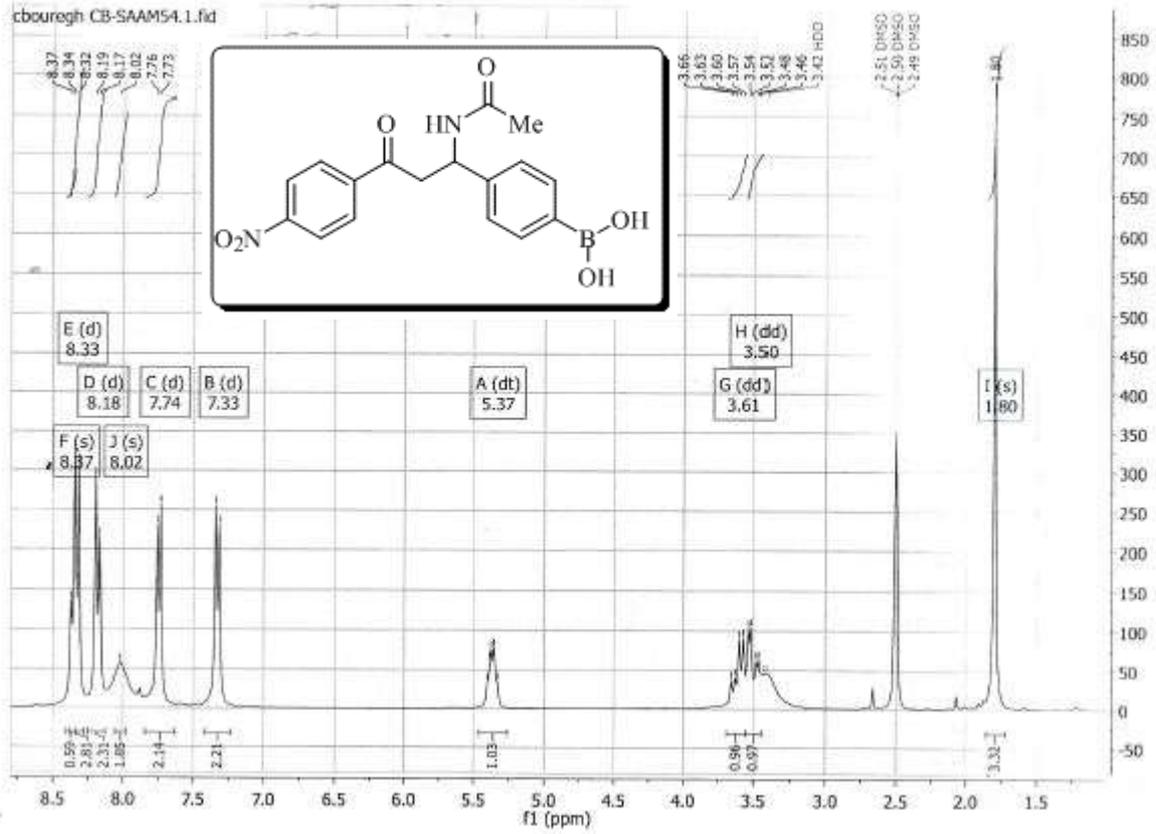
# Annexe



# Annexe



# Annexe



**Résumé**

Le travail entrepris à travers cette thèse entre dans le cadre du développement de nouvelles procédures de synthèse de molécules d'intérêt biologique, par des réactions à composants multiples. Les résultats obtenus sont présentés dans trois chapitres principaux :

Dans le premier chapitre nous avons étudié l'effet catalytique l'acétylacétonate d'aluminium sur une réaction à quatre composants pour accéder aux dérivés des 1,4- dihydropyrano [2,3- c]pyrazoles et proposé les conditions optimales pour les obtenir avec des rendements bons à excellents.

Le deuxième chapitre a été consacré au pouvoir catalytique du même catalyseur sur la synthèse à trois composants des tétrahydrobenzo[b]pyranes qui ont également été obtenus, en général, avec de bons rendements.

Quant au troisième chapitre, il a été consacré à la mise au point d' une nouvelle voie d'accès aux  $\beta$ -acétamidocétones, une autre classe de molécules dotées de propriétés biologiques et médicinales intéressantes, en utilisant l'acide phénylboronique comme catalyseur de type acide de Lewis, qui a l'avantage d'être non toxique, peu coûteux et respectueux de l'environnement.

Les rendements obtenus sont bons à excellents. Par ailleurs les activités inhibitrices de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase de certaines molécules ont été examinées et se sont avérées for intéressantes.

Tous les produits synthétisés ont été identifiés par les analyses spectrométriques usuelles (**IR**, **RMN<sup>1</sup>H** et **RMN<sup>13</sup>C**).

**Mots clés :**

dihydropyrano [2,3- c]pyrazoles, tétrahydrobenzo[b]pyranes,  $\beta$ -acétamidocétones, réactions multicomposants, acide phénylboronique, acide de Lewis, acétylacétonate d'aluminium, anti acétylcholinestérase, anti butyrylcholinestérase.

## *Abstract*

---

### **Abstract**

The work undertaken through this thesis is part of the development of new procedures for the synthesis of molecules of biological interest, through multi-component reactions. The results obtained are presented in three main chapters:

-In the first chapter we studied the catalytic effect of aluminum acetylacetonate on a four-component reaction to access to 1,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazoles derivatives and we proposed the optimal conditions for obtaining them with good yields.

-The second chapter was devoted to the catalytic power of the same catalyst on the three-component synthesis of tetrahydrobenzo [b] pyrans, which have also been obtained, in general, with good yields.

-As for the third chapter, it was devoted to the development of a new pathway to  $\beta$ -acetamidoketones, another class of molecules with interesting biological and medicinal properties, using phenylboronic acid, a Lewis acid catalyst, which has the advantage of being nontoxic, inexpensive and environmentally friendly. The yields obtained are good to excellent. In addition, the inhibitory activities of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase of certain molecules have been examined and proved to be of interest.

All the synthesized products were identified by the usual spectrometric analyzes (IR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR).

#### **Keywords:**

Dihydropyrano [2,3-c] pyrazoles, tetrahydrobenzo [b] pyrans,  $\beta$ -acetamido ketones, multicomponent reactions, phenylboronic acid, Lewis acid, aluminum acetylacetonate, anti acetylcholinesterase, anti-butyrylcholinesterase.

### ملخص

هذا العمل المنجز من خلال هذه المذكرة يدخل ضمن إطار تطوير طرق اصطناع جزيئات ذات فعالية بيولوجية وذلك باستخدام تفاعلات متعددة المركبات. النتائج المتحصل عليها مقدمة في ثلاثة محاور أساسية.

في المحور الأول درسنا الدور التحفيزي لأستيل أسيتونات الألمنيوم في تفاعل بين أربعة مركبات من أجل الحصول على مشتقات ال 1, 4-ديهيدروبيرانو[3,2-ج] بيرازول. كما أن الشروط التجريبية المتحصل عليها أعطت مردود من جيد حتى ممتاز.

المحور الثاني من هذا العمل تطرقنا فيه الى الفعالية التحفيزية لنفس المحفز المستخدم في المحور الأول ولكن هذه المرة في تفاعل بين ثلاثة مركبات لاصطناع عائلة جديدة من الجزيئات ذات الفعالية البيولوجية المهمة والمتمثلة في ثيراهيدروبانزو[ب]بيران. المحفز المستعمل أعطى فعالية تحفيزية كبيرة وهذا ما تجلى من خلال المردود الجيد و الممتاز للمركبات المراد الوصول اليها.

أما النسبة للمحور الثالث فقد تطرقنا من خلاله الى طريقة الحصول على عائلة البيئاسيثأميدو سيثون والتي تعتبر نوعية من المركبات التي لديها خصائص بيولوجية ودوائية مهمة جدا. حيث استعملنا في تحضيرها حمض فينيل بورونيك كمحفز والذي يعتبر نوع من أنواع أحماض لويس. من محاسن هذا الحمض انه غير سام، غير مكلف من الناحية المادية وسهولة استعماله كما يعتبر صديق للبيئة.

المردودات المتحصل عليها من خلال هذا الاصطناع ممتازة وجيدة، كما أن الفعالية التنشيطية للأستيل كولين استيراز والبيتيغيل كولين استيراز (هما الانزيمين المسؤولين عن داء الزهايمر " فقدان الذاكرة او مرض النسيان") لبعض الجزيئات التي قمنا بدراستها أعطت نتائج مذهلة بحيث أنه في بعض المركبات أحسن من المرجع المتمثل في الغلانتامين

جميع المركبات المصنعة تم التأكد من صيغتها الكيميائية باستعمال مختلف تقنيات التحليل الكهروضوئية والكهر ومغناطيسية المتاحة على غرار الأشعة الحمراء، الرنين المغناطيسي النووي بروتون 1 و كاربون 13.

### كلمات مفتاحية:

1, 4-ديهيدروبيرانو[3,2-ج] بيرازول، ثيراهيدروبانزو[ب]بيران، بيئاسيثأميدو سيثون، تفاعلات متعددة المركبات، حمض فينيل بورونيك، حمض لويس، أستيسيل أسيتونات الألمنيوم، ضد الأستيل كولين استيراز والبيتيغيل كولين استيراز.

**Les Références**

- <sup>1</sup> Debache, A.; Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Carboni, B. *The Open Organic Chemistry Journal*, **2012**, 6, 12-20
- <sup>2</sup> Ghalem, W.; Boulcina, R.; Debache, A. *Chin. J. Chem.* **2012**, 30, 733-737
- <sup>3</sup> Debache, A. ; Boumoud, B. ; Amimour, M. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, C. *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 5697-5699
- <sup>4</sup> Debache, A. ; Amimour, M. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 6119-6121
- <sup>5</sup> Debache, A. ; Ghalem, W. ; Boulcina, R. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Tetrahedron Letters*, **2009**, 50, 5248-5250
- <sup>6</sup> Debache, A. ; Boulcina, R. ; Tafer, R. ; Belfaitah, A. ; Rhouati, S. ; Carboni, B. *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 2112-2116
- <sup>7</sup> Boumoud, B. ; Zetchi, A. ; Boumoud, T. ; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res*, **2012**, 4, 2517-2521
- <sup>8</sup> Nemouchi, S. ; Boulcina, R. ; Carboni, B. ; Debache, A. *C. R. Chimie*, **2012**, 15, 394–397
- <sup>9</sup> Boumoud, B. ; Yahiaoui, A. ; Boumoud, T. ; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res*, **2012**, 4, 795-799
- <sup>10</sup> Chouguiat, L. ; Boulcina, R. ; Carboni, B. ; Demonceau, A. ; Debache, A. *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 5124-5128
- <sup>11</sup> Chouguiat, L.; Boulcina, R.; Debache, A. *J. Chem. Pharm. Res*, **2014**, 6, 79-85
- <sup>12</sup> Amine-Khodja, I.; Ghalem, W.; Boulcina, R.; Boumoud, T.; Debache, A. *Der Pharma Chem*, **2015**, 7, 175-180
- <sup>13</sup> Boukezzoula, F.; Boumoud, T.; Boumoud, B.; Debache, A. *Chem Sci Trans*, **2015**, 4, 611-619
- <sup>14</sup> Derabli, C.; Boulcina, R.; Kirsch, G.; Carboni, B.; Debache, A. *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55, 200–204
- <sup>15</sup> Boumoud, B. ; Mennana, I. ; Boumoud, T. ; Mosset, P. ; Debache, A. *RJPBCS*, **2013**, 4, 539-548
- <sup>16</sup> Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6234-6246
- <sup>17</sup> Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reactions*; Wiley-VCH, **2005**
- <sup>18</sup> Strecker, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-45
- <sup>19</sup> Arend, B.; Westermann, N.; Risch, N. *Angew Chem.* **1998**, 110, 1096-1122
- <sup>20</sup> Fadel, A.; Khesrani, A. *Tetrahedron asymmetry* **1998**, 9, 305-320

## Les Références

---

- <sup>21</sup> Mannich, C.; Kroschl, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667
- <sup>22</sup> Robinson, R. *J. Chem. Soc.* **1917**, 111, 762-768
- <sup>23</sup> Diker, K.; Döé, M.; Royer, D.; Provost, F.; Lévy, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 7463-7467
- <sup>24</sup> Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann Chem.* **1882**, 215, 1-82
- <sup>25</sup> Joule, J. A.; Smith, G. F. *Heterocyclic Chemistry, Second Edition.* **1978**
- <sup>26</sup> Lavilla, R.; Bernabeu, M. C.; Carranco, I.; Diaz, J. L. *Org Lett.* **2003**, 5, 717-720
- <sup>27</sup> Rauwald, H. W.; Brehm, O.; Odenthal, K. P. *Planta Med.* **1994**, 60, 101-105
- <sup>28</sup> Ayhan Kilcigil, G.; Tunçbilek, M.; Ertan, R. *Turk J. Chem.* **2000**, 24, 255-260
- <sup>29</sup> (a) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, 23, 360-416; (b) Biginelli, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1891**, 24, 1317-1319; (c) Biginelli, P. *Gazz. chim. Ital.* **1889**, 19, 212-215
- <sup>30</sup> (a) Rovnyak, G. C.; Atwal, K. S.; Hedberg, A.; Kimball, S. D.; Moreland, S.; Gougoutas, J. Z.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J.; Malley, M. F. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 3254-3263; (b) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, 34, 806-811
- <sup>31</sup> (a) Mayer, T. M.; Kapoor, T. M.; Haggarty, S. J.; King, R. W.; Scheriber, S. L.; Mitchison, T. J. *Science* **1999**, 286, 971-974; (b) Kappe, C. O.; Shishkin, O. V.; Uray, G.; Verdino, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 1859-1862
- <sup>32</sup> (a) Nagarathnam, D.; Wong, W. C.; Miao, S. W.; Patance, M. A.; Gluchowski, C. *PCT Int. Appl. WO 97 17*, **1997**, 969; (b) Sidler, D. R.; Larsen, R. D.; Chartrain, M.; Ikemoto, N.; Roberg, C. M.; Taylor, C. S.; Li, W.; Bills, G. F. *PCT Int. WO 99 07*, **1999**, 695
- <sup>33</sup> Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 126-129
- <sup>34</sup> (a) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, 51, 181-188; (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1923**, 53, 331-333
- <sup>35</sup> Bossio, R.; Marcos, C. F.; Marcaccini, S.; Pepino, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2519-2520
- <sup>36</sup> Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U. *Angew. Chem.* **1959**, 71, 386-388
- <sup>37</sup> (a) Ugi, I.; Steinbrückner, C.; *Chem. Ber.* **1961**, 94, 734-742; (b) Ugi, I.; Betz, W. Z.; Fetzer, U.; Offermann, K. *Chem. Ber.* **1961**, 94, 2814-2816; (c) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 563-564
- <sup>38</sup> Waki, M.; Meienhofer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 6075-6082
- <sup>39</sup> Yamada, T.; Omote, Y.; Yamanaka, Y.; Miyazawa, T.; Kuwata, S. *Synthesis.* **1998**, 7, 991-998
- <sup>40</sup> Hulme, C. Peng, J.; Tang, S. Y.; Burns, C. J.; Morize, I.; Labaudiniere, R. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8021-8023

## Les Références

---

- <sup>41</sup> Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 583-586
- <sup>42</sup> Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 16463-16470
- <sup>43</sup> Stuetz, A.; Georgopoulos, A.; Granitzer, W.; Petranyi, G.; Berney, D. *J. Med. Chem.* **1986**, 29, 112-125
- <sup>44</sup> Petasis, N. A.; Zavialov I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 445-446
- <sup>45</sup> Das, D.; Banerjee, R.; Mitra, A. *J. Chem. Pharm. Res.* **2014**, 6, 108-116
- <sup>46</sup> Junek, H.; Aigner, H. *Chem. Ber.* **1973**, 106, 914-921
- <sup>47</sup> Otto, H. H. *Arch. Pharm.* **1974**, 307, 444-447
- <sup>48</sup> Abidi, H.; Hosseinzadeh, L.; Farhadi, S.; Ahmadi, F. *J. Reports Pharma. Sci.* **2013**, 2, 116-124
- <sup>49</sup> Harshad, G.; Kathrotiya, R.; Patel, R.; Patel, M. P. *J. Serb. Chem. Soc.* **2012**, 77, 983-991
- <sup>50</sup> Mandour, A. H.; El-Sawy, E. R.; Ebaid, S. M. *Acta Pharm.* **2012**, 62, 15-30
- <sup>51</sup> Huang, L. J.; Hour, M. J.; Teng, C. M.; Kuo, S. C. *Chem Pharm Bull.* **1992**, 40, 2547-2551
- <sup>52</sup> Sato, Y.; Shimoji, Y.; Kamakura, S.; Takagi, H. *Japan. Kokai, Chem. Abstr.* **1975**, **1976**, 84, 164771
- <sup>53</sup> Yu, S. M.; Kuo, S. C.; Huang, L. J.; Sun, S. S.; Huang, T. F.; Teng, C. M. *J. Pharm. Pharmacol.* **1992**, 44, 667-671
- <sup>54</sup> Catarzi, D.; Cecchi, L.; Colotta, V.; Filacchioni, G.; Martini, C.; Tacchi, P. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 1330-1336
- <sup>55</sup> Maugeri-Saccà, M.; Bartucci, M.; De Maria, R. *Cancer Treatment Reviews*, **2013**, 39, 525-533
- <sup>56</sup> Foloppe, N.; Fisher, L. M.; Howes, R.; Potter, A.; Robertson, A. G.; Surgenor, A. E. *Bioorg. Med. Chem.*, **2006**, 14, 4792-4802
- <sup>57</sup> Sanchez, Y.; Wong, C.; Thoma, R. S.; Richman, R.; Wu, Z.; Worms, H. P.; Elledge, S. J. *Science* **1997**, 277, 1497-1501
- <sup>58</sup> Yang, X. H.; Zhang, P. H.; Wang, Z. M.; Jing, F.; Zhou, Y. H.; Hu, L. H. *Ind. Crops Prods.*, **2014**, 52, 413-419
- <sup>59</sup> Katariya, L. K. ; Kharadi, G. J. *Int. J. Pharma. Res. Scholars*, **2014**, 3, 627 -637
- <sup>60</sup> Mandha, S. R.; Siliveri, S.; Alla, M.; Bommena, V. R.; Bommineni, M. R.; Balasubramanian, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2012**, 22, 5272-5278
- <sup>61</sup> Ambethkar, S.; Padmini, V.; Bhuvanesh, N. *J Adv Res*, **2015**, 6, 975-985
- <sup>62</sup> Safaei-Ghomi, J.; Ziarati, A.; Tamimi, M. *Acta Chim. Slov.* **2013**, 60, 403-410
- <sup>63</sup> Shaabani, A.; Sarvary, A.; Rezayan, A. H.; Keshipour, S. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3492-3495

## Les Références

---

- <sup>64</sup> Feng, J.; Ablajan, K.; Sali, A. *Tetrahedron*, **2014**, 70, 484-489
- <sup>65</sup> Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Hara Gopal, A. V.; Nageshwar Rao, R.; Somaiah, R.; Purushotham Reddy, P.; Kunwar, A. C. *Tetrahedron Letters*, **2010**, 51, 2305–2308
- <sup>66</sup> Parmar, N. J. ; Patel, R. A. ; Parmar, B. D. ; Talpada, N. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2013**, 23,1656–1661
- <sup>67</sup> Lu, W. ; Fadaev, A. G. ; Qi, B. ; Smela, E. ; Mattes, B. R. ; Ding, J. ; Spinks, G. M. ; Mazurkiewicz, J. ; Zhou, D.; Wallace, G. G.; Mac Farlane, D. R.; Forsyth, S. A.; Forsyth, M. *Science*, **2002**, 297, 983-987
- <sup>68</sup> Welton, T. *Coordin. Chem. Rev.* **2004**, 248, 2459-2477
- <sup>69</sup> Ebrahimi, J.; Mohammadi, A.; Pakjoo, V.; Bahramzade, E.; Habibi, A. J., *124 Chem. Sci.***2012**, 1013-1017
- <sup>70</sup> Hajipour, A. R.; Ruoho, A. E. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8307-8310
- <sup>71</sup> F. Moeinpour, A. Khojastehnezhad, *Arabian Journal of Chemistry*, **2014**, 10, 3468-3474
- <sup>72</sup> Guo, R. Y.; An, Z. M.; Mo, L. P.; Yang, S. T.; Liu, H. X.; Wang, S. X.; Zhang, Z. H. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9931-9938
- <sup>73</sup> Pawar, P. B.; Jadhav, S. D.; Patil, B. M.; Shejwal, R. V.; Patil, S. *Arch. Appl. Sci. Res.*, **2014**, 6, 150-158
- <sup>74</sup> Mason, T. J.; Peters, D. *Practical Sonochem.* Second ed. Ellis horwood, London, **2002**
- <sup>75</sup> Liju, W.; Ablajan, K.; Jun, F. *Ultrasonics Sonochemistry*, **2015**, 22, 113–118
- <sup>76</sup> a) Varma, R. S. *Heterocycl. Chem.* **1999**, 36, 1565-1571; b) Elander, N.; Jones, J. R.; Lu, S. Y.; Stone-Elander, S. *Chem. Soc. Rev.* **2000**,29, 239-249; c) Kaiser, N. F. K.; Bremberg, U.; Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3742-3744; d) Varma, R. S. *Green Chem.* **1999**, 1, 43-55; e) Loupy, A.; Petit, A.; Hamelin, J.; Texier-Boullet, F.; Jacquault, P.; Mathe, D. *Synthesis*, **1998**, 1213-1234; f) Deshayes, S.; Liagre, M.; Loupy, A.; Luche, J. L.; Petit, A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 10851-10870
- <sup>77</sup> Pizzuti, L.; Barschak, A. G.; Stefanello, F. M.; Farias, M. D.; Lencina, C.; Roesch-Ely, M.; Cunico, W.; Moura, S.; Pereira, C. M. P. *Current Organic Chemistry*, **2014**, 18, 115-126
- <sup>78</sup> Zaki, M. E. A.; Soliman, H. A.; Hiekal, O. A.; Rashad, A. E. *Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen*, **2005**, 61, 1-
- <sup>79</sup> Chavan, H. V.; Babar, S. B.; Hoval, R. U.; Bandgar, B. P. *Bull Korean Chem Soc.*, **2011**, 32, 3963-3974
- <sup>80</sup> Kiyania, H.; Allah, S. H.; Ghorbania, F.; Esmailia, S. *Current Chem. Lett.*, **2013**, 2, 197-206

## Les Références

---

- <sup>81</sup> Shestopalov, A. M.; Emel'yanova, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Niazimbetova, Z. I.; D. Evans, D. H. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 7491-7496
- <sup>82</sup> (a) Domling, A.; Ugi, I. *Angew Chem. Ed.* **2000**, 39, 3168-3210; (b) Brase, S.; Gil, C.; Knepper, K. *Bioorg. Med.Chem.* **2002**, 10, 2415-2437; (c) Orru, R. V. A.; De Greef, M. *synthesis*, **2003**, 10, 1471-1499; (d) Blame, G.; Bossharth, E.; Monteiro, N. *Eur. j. Org. Chem.* **2003**, 21, 4101-4111
- <sup>83</sup> Beck, B.; Hess, S.; Domling, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 1701-1705
- <sup>84</sup> Geen, G. R.; Evans, J. M.; Vong, A. K. *comprehensive, Heterocyclic Chemistry II*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W.; Sericvn, E. F. V. *Pergamon Press, Oxford*, **1996**, 5, 469 - 490
- <sup>85</sup> Van Otterlo, W.; Ngidi, E.; Kuzvidza, S.; Morgans, G.; Moleele, S.; Koning, C. *Tetrahedron*. **2005**, 61, 9996-10006
- <sup>86</sup> Eichert, T.; Hauptmann, S.; Speichcr, A. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis and Applications*, John Wiley 2<sup>nd</sup> Edn, **2004**
- <sup>87</sup> Murray, R. D.; *Fortschr. Chem. Org. Naturst.* **2002**, 83, 1-619
- <sup>88</sup> Smith, P. W.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Cherry, P. C.; Starkey, I. D.; Copley, K. N.; Weston, H.; Scicinski, J.; Merritt, A.; Whittington, A.; Wyatt, P.; Taylor, N.; Green, D.; Bethell, R.; Madar, S.; Fenton, R. J.; Morley, P. J.; Pateman, T.; Beresford, A. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 787-797
- <sup>89</sup> Martinez, A. G.; Marck, L. *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3165-3170
- <sup>90</sup> Milan, M.; Mirjana, M.; Desanka, B.; Sanja, M.; Neda, N.; Vladimir, M. *Int J Mol. Sci.* **2011**, 12, 2822-2841
- <sup>91</sup> Nitin, K.; Sushil, K.; Himanshu, G.; Sharma, P. K. *WRJB.* **2012**, 1, 1-5
- <sup>92</sup> Suresh, T.; Arunima, V.; Atin, K.; Sandeep, G.; Prarthana, V. R.; Ganesh, R. K. *Acta Pol. Pharm.* **2010**, 67, 423-427
- <sup>93</sup> Mohr, S. J.; Chirigios, M. A.; Fuhrman, F. S.; Pryor, J. W. *Cancer Res.* **1975**, 35, 3750-3754
- <sup>94</sup> Khafagy, M. M.; El-Wahas, A. H. F.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M. *Farmaco*, **2002**, 57, 715-722
- <sup>95</sup> Dell, C. P.; Smith, C. W. *Chem. Abstr.* **1993**, 119, 139102
- <sup>96</sup> Foye, W. O. *Principi di ChemicoFarmaceutica*, Piccin: Padora, Italy, 1991, 416-420
- <sup>97</sup> Andreani, L. L.; Lapi, E. *Bull. Chim. Farm.*, **1960**, 99, 583-586
- <sup>98</sup> Zhang, Y. L.; Chen, B. Z.; Zheng, K. Q.; Xu, M. L.; Lei, X. H.; Yaoxue, X. B. *ChemAbstr.* **1982**, 96, 135383e

## Les Références

---

- <sup>99</sup> Soh, N.; Sakawaki, O.; Makihara, K.; Odo, Y.; Fukaminato, T.; Kawai, T.; Irie, M.; Imato, T. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1131-1139
- <sup>100</sup> Moorthy, J. N.; Venkatakrishnan, P.; Sengupta, S.; Baidya, M. *Organic letters*, **2006**, 8, 4891-4894
- <sup>101</sup> Amr, A. G. E.; Mohamed, A. M.; Mohamed, S. F.; Abdel-Hafez, N. A.; Hammam, A. E. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 5481-5488
- <sup>102</sup> Paliwal, P. K.; Jetti, S. R.; Jain, S. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2984-2990
- <sup>103</sup> Bhavanarushi, S.; Kanakaiah, V.; Yakaiah, E.; Saddanapu, V.; Addlagatta, A.; Rani, V. J. *Med. Chem. Res.* **2013**, 22, 2446-2454
- <sup>104</sup> Erichsen, M. N.; Huynh, T. H.; Abrahamsen, B.; Bastlund, J. F.; Bundgaard, C.; Monrad, O.; Jensen, A. B.; Nielsen, C. W.; Frydenvang, K.; Jensen, A. A.; Bunch, L. *J. Med. Chem.* **2010**, 53, 7180-7191
- <sup>105</sup> Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Grundy, C. C.; Labreque, D.; Bubenick, M.; Attardo, G.; Denis, R.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 417-423
- <sup>106</sup> (a) Wang, J. L.; Liu, D.; Zhang, Z. J.; Shan, S.; Han, X.; Srinivasula, S. M.; Croce, C. M.; Alnemri, E. S.; Huang, Z. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2000**, 97, 7124-7129; (b) Huang, Z.; Hui, D.; Han, X.; Zhang, Z.; Wang, J. *PCT Int. Appl. Chem. Abstr.* **2000**, 132, 117566
- <sup>107</sup> (a) Manero, F.; Gautier, F.; Gallenne, T.; Cauquil, N.; Gree, D.; Cartron, P. F.; Geneste, O.; Gree, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Cancer Res.* **2006**, 66, 2757-2764; (b) Fesik, S. W. *Nature Rev Cancer.* **2005**, 5, 876-885. (c) Oliver, L.; Mahe, B.; Gree, R.; Vallette, F. M.; Juin, P. *Leukemia Res.* **2007**, 31, 859-863. (d) Doshi, J. M.; Tian, D.; Xing, C. *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 919-928
- <sup>108</sup> Danielle, G. ; Samuel, V. ; Vijay, L. M. ; Frédéric, C. ; Guillaume, V. ; Florence, M. ; Philippe, J. ; Réne, G. *Tetrahedron Letters.* **2008**, 49, 3276-3287
- <sup>109</sup> (a) Elisa, P. S.; Ana, E. B.; Ravelo, A. G.; Yapu, D. J.; Turba, A. G. *Chem. Biodiversity*, **2005**, 2, 264-274; (b) De Andrade-Neto, V. F.; Goulart, M. O. F.; Da Silva Filho, J. F.; Da Silva, M. J.; Pinto, M. D. C. F. R.; Pinto, A. V.; Zalis, M. G.; Carvalho, L. H.; Krettli, A. U. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2004**, 14, 1145-1149; (c) Shaabani, A.; Ghadari, R.; Ghasemi, S.; Pedarpour, M.; Rezayan, A. H.; Sarvary, A.; Ng, S. W. *J. Comb. Chem.*, **2009**, 11, 956-959
- <sup>110</sup> Kemnitzer, W.; Drewe, J.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, J.; Crogan-Grundy, C.; Xu, L.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Denis, R.; Tseng, B.; Kasibhatla, S.; Cai, S. X. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 2858-2864

## Les Références

---

- <sup>112</sup> Chandrasekhar, S.; Harvey, A. K.; Dell, C. P.; Ambler, S. J.; Smith, C. W. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1995**, 273, 1519-1528
- <sup>113</sup> Couch, R. B.; Fields, B. N.; Knipe, D. M. Eds., 4<sup>th</sup> ed.; *Lippincott Williams and Wilkins: Philadelphia, PA.* **2001**, 777-797
- <sup>114</sup> De Palma, A. M.; Vliegen, I.; De Clercq, E.; Neyts. *J. Med. Res. Rev.* **2008**, 28, 823-884
- <sup>115</sup> Cinzia, C.; Nicoletta, D. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2010**, 18, 6480-6488
- <sup>116</sup> Sabry, N. M.; Mohamed, H. N.; Khattabe, E. S.; Motlaq, S.; El-Agrody, A. M. *European Journal of Medicinal Chemistry* . **2011**, 46, 765-772
- <sup>117</sup> Kumar, D.; Reddy, B. V.; Shashwat, S.; Dube, U.; Kapur, S. *Eur. J. of Med. Chem.* **2009**, 44, 3805-3809
- <sup>118</sup> (a) Summers, W. K.; Majovski, L. V.; Marsh, G. M.; Tachiki, K.; Kling, A. N. *Eng. J. Med.* **1986**, 315, 1241-1245; (b) Sahakian, B. J.; Owen, A. M.; Morant, N. J.; Eagger, S. A.; Boddington, S.; Crayton, L. *Psychopharmacology* . **1993**, 110, 395-401
- <sup>119</sup> Watkins, P. B.; Zimmerman, H. J.; Knapp, M. J.; Gracon, S. I.; Lewis, K. W. *JAMA* . **1994**, 271, 992-998
- <sup>120</sup> Rosini, M.; Andrisano, V.; Bartolini, M.; Bolognesi, M. L.; Hrelia, P.; Minarini, A.; Tarozzi, A.; Melchiorre. *C. J. Med. Chem.* **2005**, 48, 360-363
- <sup>121</sup> Marco, J. L.; Martinez-Grau. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 3165-3170 ; (b) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas, N. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, 9, 727-732 ; (c) de los Rios, C.; Marco, J. L.; Carreiras, M. C.; Chinchon, P. M.; Garcia, A. G.; Villarroya. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 2077-2088 ; (d) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Carreiras, M. C.; Banos, J. E.; Badia, A.; Vivas. *N. M. Arch. Pharm.* **2002**, 7, 347-353; (e) Marco, J. L.; de los Rios, C.; Garcia, A. G.; Villarroya, M.; Carreiras, M. C.; Martins, C.; Eléuterio, A.; Morreale, A.; Orozco, M.; Luque, F. J. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 2199-2218 ; (f) de los Rios, C.; Arias, E.; Leon, R.; Garcia, A. G.; Marco, J. L.; Villarroya, M.; Lopez, M. G. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2004**, 310, 987-994 ; (g) Leon, R.; Marco-Contelles, J.; Garcia, A. G.; Villarroya. M. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 1167-1175
- <sup>122</sup> Witte, E. C.; Neubert, P.; Roesch, A.; Ger., D. E. *Chem Abstract.* **1986**, 104, 224915f
- <sup>123</sup> Cheng, C. C.; Yan, S. *J. Org. React.* **1982**, 28, 37-201
- <sup>124</sup> Saeed, B.; T. Amani, B.; Mohammad, A.; Barahman, M. *Synlett* . **2006**, 2, 263-266
- <sup>125</sup> Ochiai, M.; Oshima, K.; Masaki, Y. *Tetrahedron Letters.* **1991**, 32, 7711-7714
- <sup>126</sup> Jin-Shou, T.; Jin, C. X.; Wang, S. J.; Li, T. S.; Song, X. R. *Synlett.* **2003**, 13, 2001-2004

## Les Références

---

- <sup>127</sup> Salvi, P. P.; Mandhare, A. M.; Sartrape, A. S.; Pawar, D. K.; Han, S. H.; Kolekar, S. S. *C.R.Chimie*. **2011**, 14, 378-383
- <sup>128</sup> Kemnitzer, W.; Kasibhatla, S.; Jiang, S.; Zhang, H.; Zhao, Ji.; Jia, S.; Xu, L.; Crogan-Grundy, C.; Denis, R.; Barriault, N.; Vaillancourt, L.; Charron, S.; Dodd, J.; Attardo, G.; Labrecque, D.; Lamothe, S.; Gourdeau, H.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. X. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* , **2005**, 15, 4745-4751
- <sup>129</sup> Wang, L. M.; Jiao, N.; Qiu, J.; Yu, J. J.; Liu, J. Q.; Guo, F. L.; Liu, Y. *Tetrahedron*. **2010**, 66, 339-343
- <sup>130</sup> Bhosale, R. S.; Magar, C. V.; Olanke, K. S.; Mane, S. B.; Choudhary, S. S.; Pawar, P.P. *Syn. Comm.* **2007**, 37, 4353-4357
- <sup>131</sup> Jin, T. S.; Jin, C. X.; Wang, A. Q.; Wang, X.; Jiang, Z.; Li, T. S. *Synlett* . **2004**, 5, 871-873
- <sup>132</sup> Shabaani, A.; Sima, S.; Zahra, B.; Abb, R. *Catal Lett*. **2005**, 104, 39-43
- <sup>133</sup> Gupta, A. K.; Kumari, K.; Singh, N.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 650-653
- <sup>134</sup> Kaupp, G.; Naimi-Jamal, M.; Schmeyers, J. *Tetrahedron* . **2003**, 59, 3753-3760
- <sup>135</sup> Babu, T. H.; Kamalraja, J.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T. *Tetrahedron Letters*, **2011**, 52, 4093-4096
- <sup>136</sup> Kolla, S. R.; Lee, Y. R. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 8271-8275
- <sup>137</sup> Rajesh, U. C.; Kholiya, R.; Thakur, A.; Rawat, D. S. *Tetrahedron Letters*, **2015**, 56, 1790-1793
- <sup>138</sup> Devi, I.; Bhuyan, P. J. *Tetrahedron Letters*. **2004**, 45, 8625-8627
- <sup>139</sup> Simplicio, A.; Clancy, J.; Gilmer, J. *Int. J. Pharm*, **2007**, 336, 208-214
- <sup>140</sup> Casimir, J. R. ; Turetta, C. ; Ettouati, L. ; Paris, J. *Tetrahedron Lett*, **1995**, 36, 4797-4800
- <sup>141</sup> Barluenga, J.; Aguilar, E.; Fustero, S.; Olano, B. *J. Org. Chem*, **1993**, 58, 5972-5975
- <sup>142</sup> Kobinata, K.; Uramoto, M.; Nishii, M.; Kusakabe, H.; Nakamura, G.; Isono, K. *Agric. Biol. Chem*, **1980**, 44, 1709-1711
- <sup>143</sup> Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol. Chem*, **1928**, 78, 745-756
- <sup>144</sup> Buchanan, G. L. *Chem. Soc. Rev*, **1988**, 17, 91-109
- <sup>145</sup> Bhatia, B.; Reddy, M. M.; Iqbal, J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*, **1994**, 6, 713-714
- <sup>146</sup> Dhamak, R. S.; Nagrik, D. M.; Patil, S. S. *Journal of Applied Chemistry*, **2016**, 9, 32-36
- <sup>147</sup> Zhang, X. H.; Yan, J. F.; Fan, L.; Wang, G. B.; Yang, D. C. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2011**, 1, 100-105
- <sup>148</sup> Priyadarshini, K.; Aparajitha, U. K. *Med. Chem*, **2012**, 2, 139-141

## Les Références

---

- <sup>149</sup> (a) Cameron, D. W. ; Japour, A. J.; Xu, Y. ; Hsu, A. ; Sun, E. *AIDS*, **1999**, 13, 213-224 ; (b) Grover, J. K.; Vats, V.; Rathi, V. V. *J. Inst. Med.*, **1999**, 21, 1-11; (c) Bittner, B.; Riek, M.; Holmes, B.; Grange, S. *Antiviral Therapy*, **2005**, 10, 803-810
- <sup>150</sup> Jeffs. P. W.; Redfearn. R.; Wolfram. J. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 3863-3865
- <sup>151</sup> Kasperek, S. *Adv. Het. Chemistry.* **1974**. 17. 45-98
- <sup>152</sup> Alonso, R.; Castedo, L.; Domhgucz, D. *Tetrahedron Lett*, **1986**, 27 ,3539-3542
- <sup>153</sup> Murayama, K.; Kubo, Y. *ChemistryLett.* **1978**, 8, 851-854
- <sup>154</sup> M. R. Paleo, D. Domfnguez.L. Castedo. *Tetrahedron Lett.* **1993**. 34. 2369-2370
- <sup>155</sup> Mamaev, V.; Rubina, T. D. *Proc. Acad. Sci. USSR*, 1956, 527
- <sup>156</sup> Dallemagne, P.; Rault, S.; Sevrucourt, M.; Hassan, K. M.; Robba, M. *Tetrahedron Lett.* **1986**. 27. 2607-2610
- <sup>157</sup> Dakin, H. D.; West, R. *J. Biol. Chem.* **1928**, 78, 745-757
- <sup>158</sup> Katritzky, A. R.; Ignatchenko, A. V.; Lang, H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4002-4005
- <sup>160</sup> Katritzky. A. R.; Fang. Y. f.; Silina. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7622-7624
- <sup>161</sup> Tayebee, R.; Tizabi, S. *Chin. J. Catal*, **2012**, 33, 923-932
- <sup>162</sup> Momeni, A. R.; Sadeghi. M, Hadizadeh. M, *Turk J Chem*, **2009**, 33, 751-758
- <sup>163</sup> Yadav, J. S, Subba Reddy, B. V.; Shankar, K. S.; Premalatha, K. *Org. Commun*, **2008**, 1, 76-83
- <sup>164</sup> Singh, N.; Singh, S. K.; Singh, K. N. *INDIAN J. CHEM.* **2013**, 52, 915-921
- <sup>165</sup> Hassnkhani, A.; Maghsodlou, M. T.; Habibi-Khorassani, S. M.; Housseini-Mahdiabad, H.; Marandi, G. *ARKIVOC*, **2008**, ii, 134-140
- <sup>166</sup> Mirjalili, B. B. F.; Hashemi, M. M.; Sadeghi, B.; Emtiazi, H. *J. Chin. Chem. Soc.*, **2009**, 56, 386-391
- <sup>167</sup> Frankland, E.; Duppa, B. F. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, 115, 319-322
- <sup>168</sup> Hall, D. G.; Ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, Germany **2005**, 1, 1-99
- <sup>169</sup> Letsinger, R. L.; MacLean, D. B. *J. Am. Chem. Soc*, **1963**, 85, 2230-2236
- <sup>170</sup> Zheng, H.; Lejkowski, M.; Hall D. G. *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1305-1310
- <sup>171</sup> Zheng, H.; Hall, D. G. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3561-3464
- <sup>172</sup> Zheng, H.; MacDonald, R.; Hall, D. G. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 5454-5460
- <sup>173</sup> Al-Zoubi, R.; Marion, O.; Hall, D. G. *Angew Chem. Int Ed*, **2008**, 47, 2876-2879
- <sup>174</sup> Arnold, K.; Davies, B.; Herault, D.; Whiting, A. *Angew Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 2673-2676
- <sup>175</sup> Charville, H.; Jackson, D.; Hodges, G.; Whiting, A. *Chem. Commun.* **2010**, 46,1813-1823

## *Les Références*

---

- <sup>176</sup> Debache, A.; Boulcina, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, C. *Synlett*, **2008**, 4, 509-512
- <sup>177</sup> Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Fattahpour, P. *J. Chem. Soc.*, **2015**, 127, 167-172
- <sup>178</sup> Dhamak, R. S.; Nagrik, D. M.; Patil, S. S. *IOSR-JAC*, **2016**, 9, 32-36
- <sup>179</sup> Rameshwar, P. P.; Yong, R. L. *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2012**, 33, 3559-3564
- <sup>180</sup> Behbahani, F. K.; Naeini, S.; Suzangazadeh, S. *Eur Chem Bull*, **2013**, 2, 832-835
- <sup>181</sup> Karimi-Jaberi, Z.; Mohammadi, K. *The ScientificWorld Journal*, **2012**, 1-4
- <sup>182</sup> Blois, M. S. *Nature*, **1958**, 181, 1199-1200
- <sup>183</sup> Re, R.; Pellegrini, N.; Porteggente, A.; Pannala, A.; Yang, M.; Rice-Evans, C. *Free Radic Biol Med.*, 1999, 26, 1231-1237
- <sup>184</sup> Decker, E. A.; Welch, B. *J Agric Food Chem.*, **1990**, 38, 674-677
- <sup>185</sup> Apak, R.; Güçlü, K.; Özyürek, M.; Karademir, S. E. *J Agric Food Chem.*, **2004**, 52, 7970-7981
- <sup>186</sup> Bensouici, C.; Kabouche, A.; Karioti, A.; Öztürk, M.; Duru, M. E.; Bilia, A. R.; Kabouche, Z. *Pharm Biol*, **2015**, 54, 174-179
- <sup>187</sup> Ellman, G. L.; Courtney, K. D.; Andres, V.; Featherston, R. M. *Biochem Pharmacol*, **1961**, 7, 88-95

## Liste des Tableaux

---

### CHAPITRE I

<b>Tableau.I.1.</b> Conditions optimales pour la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles catalysée par Al(acac) <sub>3</sub> .....	34
<b>Tableau.I.2.</b> Synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles <b>5 a-n</b> catalysée par Al(acac) <sub>3</sub> .....	35
<b>Tableau I.3.</b> Données de RMN <sup>1</sup> H des pyranopyrazoles synthétisés.....	39
<b>Tableau I.4.</b> Données de RMN <sup>13</sup> C des pyranopyrazoles synthétisés.....	42

### CHAPITRE II

<b>Tableau.II.1.</b> Optimisation des conditions de la réaction de synthèse des tétrahydro-4 <i>H</i> -chromènes substitués.....	75
<b>Tableau.II.2.</b> Synthèse de tétrahydro-4 <i>H</i> -chromones catalysée par Al(acac) <sub>3</sub> dans des conditions réactionnelles optimales.....	76
<b>Tableau II.3.</b> Résultat de recyclage de catalyseur.....	77
<b>Tableau II.4.</b> Les données RMN <sup>1</sup> H des benzopyranes synthétisés .....	81
<b>Tableau II.5.</b> Les données RMN <sup>13</sup> C des benzopyranes synthétisés.....	84

### CHAPITRE III

<b>Tableau III.1.</b> Optimisation de la réaction sous différents catalyseurs.....	110
<b>Tableau III.2.</b> Synthèse des β-acétamidocétones catalysée par PhB(OH) <sub>2</sub> à température ambiante.....	112
<b>Tableau III.3.</b> Les résultats des différents catalyseurs dans la littérature.....	113
<b>Tableau III.4.</b> Données de RMN <sup>1</sup> H (déplacements chimiques et constantes de couplage) des β-acétamidocétones.....	117
<b>Tableau III.5.</b> Données de RMN <sup>13</sup> C déplacements chimiques des β-acétamidocétones.....	121
<b>Tableau III.6.</b> Activité antioxydant par la méthode CUPRAC.....	125
<b>Table.III.7.</b> Activité inhibitrice de l'Acétylcholinestérase.....	126
<b>Table.III.8.</b> Activité inhibitrice de la Butyrylcholinestérase .....	127

## Liste des Figures

---

<b>Figure A.</b> Quelques noyaux synthétisés au laboratoire SIMOBIO par des réactions multicomposant.....	2
<b>Figure B.</b> La préparation des 1,4-dihydropyranopyrazoles par l'acétyl acétonoate d'Aluminium.....	4
<b>Figure C.</b> La synthèse des dérivés du tétrahydrobenzo[b]pyrane en présence de l'acétyl acétonoate d'Aluminium $\text{Al}(\text{acac})_3$ comme catalyseur.....	4
<b>Figure D.</b> la synthèse des dérivés $\beta$ -acétamidocétones.....	4

### Rappel Sur Les Réactions Multicomposants

<b>Figure 1.</b> Comparaison entre la synthèse organique classique et la synthèse multicomposante « <i>one-pot</i> ».....	5
<b>Figure 2.</b> Agents anti hypertensifs.....	11
<b>Figure 3.</b> Agents anticancéreux .....	11
<b>Figure 4.</b> Antagonistes des adrénorécepteurs $\alpha_{1A}$ .....	11

### CHAPITRE I

<b>Figure I.1.</b> Le noyau de pyranopyrazole.....	16
<b>Figure I.2.</b> Activité anticancéreuse.....	17
<b>Figure I.3.</b> Activité antimicrobienne.....	17
<b>Figure I.4.</b> Activité anti-inflammatoire, anti-convulsion et analgésique.....	18
<b>Figure I.5.</b> Activité antiplaquettaire .....	19
<b>Figure I.6.</b> Activité vasodilatateur.....	19
<b>Figure I.7.</b> Inhibiteurs de la ChK1 kinase.....	20
<b>Figure I.8.</b> Activité antioxydant.....	21
<b>Figure I.9.</b> Activité antibactérienne et antifongique.....	21
<b>Figure I.10.</b> La structure de l'acétylacétonoate d'Aluminium $\text{Al}(\text{acac})_3$ .....	33

## *Liste des Figures*

---

### **CHAPITRE II**

<b>Figure II.1.</b> Différents structures des chromenes.....	54
<b>Figure II.2.</b> Intérêts biologiques des tétrahydropyranes.....	55
<b>Figure II.3.</b> Activité organoléptique.....	56
<b>Figure II.4.</b> Agents anticancéreux et antirhumatisme.....	56
<b>Figure II.5.</b> Agents anti-picornavirus.....	60
<b>Figure II.6.</b> Activités antibactériennes.....	61
<b>Figure II.7.</b> Activités antibactériennes.....	61
<b>Figure II.8.</b> L'analyse spectroscopie RMN.....	79

### **CHAPITRE III**

<b>Figure III.1.</b> Différents composés $\beta$ -Amino carbonyles.....	96
<b>Figure III.2.</b> Activité antifongique.....	98
<b>Figure III.3.</b> Activité antimicrobienne.....	98
<b>Figure III.4.</b> Activité antidiabétique.....	99
<b>Figure III.5.</b> Activité anticancéreuse.....	99
<b>Figure III.6.</b> Inhibiteurs de Protéases du VIH.....	100
<b>Figure III.7.</b> Structure électronique d'un acide boronique.....	108
<b>Figure III.8.</b> Structure de boroxine.....	10

## *Liste Schéma*

---

---

### **Rappel Sur Les Réactions Multicomposants**

<b>Schéma 1.....</b>	<b>6</b>
<b>Schéma 2.....</b>	<b>6</b>
<b>Schéma 3.....</b>	<b>7</b>
<b>Schéma 4.....</b>	<b>7</b>
<b>Schéma 5.....</b>	<b>7</b>
<b>Schéma 6.....</b>	<b>8</b>
<b>Schéma 7.....</b>	<b>8</b>
<b>Schéma 8.....</b>	<b>9</b>
<b>Schéma 9.....</b>	<b>9</b>
<b>Schéma 10.....</b>	<b>10</b>
<b>Schéma 11.....</b>	<b>10</b>
<b>Schéma 12.....</b>	<b>12</b>
<b>Schéma 13.....</b>	<b>12</b>
<b>Schéma 14.....</b>	<b>12</b>
<b>Schéma 15.....</b>	<b>13</b>
<b>Schéma 16.....</b>	<b>13</b>
<b>Schéma 17.....</b>	<b>13</b>
<b>Schéma 18.....</b>	<b>14</b>
<b>Schéma 19.....</b>	<b>14</b>
<b>Schéma 20.....</b>	<b>14</b>
<b>Schéma 21.....</b>	<b>15</b>

## *Liste Schéma*

---

---

### CHAPITRE I

Schéma I.1.....	22
Schéma I.2.....	23
Schéma I.3.....	23
Schéma I. 4.....	24
Schéma I.5.....	24
Schéma I.6.....	25
Schéma I.7.....	26
Schéma I.8.....	26
Schéma I.9.....	27
Schéma I.10.....	28
Schéma I.11.....	28
Schéma I.12.....	29
Schéma I.13.....	30
Schéma I14.....	31
Schéma I.15.....	32
Schéma I.16.....	33
Schéma I.17.....	36

### CHAPITRE II

Schéma II.1.....	57
Schéma II.2.....	58
Schéma II.3.....	59
Schéma II.4.....	63

## *Liste Schéma*

---

Schéma II.5.....	64
Schéma II.6.....	65
Schéma II.7.....	65
Schéma II.8.....	66
Schéma II.9.....	67
Schéma II.10.....	67
Schéma II.11.....	68
Schéma II.12.....	68
Schéma II.13.....	69
Schéma II.14.....	69
Schéma II.15.....	70
Schéma II.16.....	70
Schéma II.17.....	71
Schéma II.18.....	71
Schéma II.19.....	72
Schéma II.20.....	73
Schéma II.21.....	74
Schéma II.22.....	75
Schéma II.23.....	78

### **CHAPITRE III**

Schéma III.1.....	97
Schéma III.2.....	101
Schéma III.3.....	102

## *Liste Schéma*

---

<b>Schéma III.4.....</b>	<b>102</b>
<b>Schéma III.5.....</b>	<b>103</b>
<b>Schéma III.6.....</b>	<b>103</b>
<b>Schéma III.7.....</b>	<b>104</b>
<b>Schéma III.8.....</b>	<b>104</b>
<b>Schéma III.9.....</b>	<b>105</b>
<b>Schéma III.10.....</b>	<b>105</b>
<b>Schéma III.11.....</b>	<b>106</b>
<b>Schéma III.12.....</b>	<b>107</b>
<b>Schéma III.13.....</b>	<b>109</b>
<b>Schéma III.14.....</b>	<b>115</b>