



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEM

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Mme BELAIDOUNI Souhila

Sur le thème

Synthèse et réactivité des 2,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles

Soutenu publiquement le 24 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mr CHOUKCHOU-BRAHAM Abderrahim	Professeur	Université de Tlemcen	Président
Mr BENABDALLAH Mohammed	Maître de Conférences B	Université de Tlemcen	Encadreur
Mr MOSTEFA-KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr DATOUSSAID Yazid	Maître de Conférences B	ESSA de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)
BP 119, 13000 Tlemcen - Algérie*

Dédicace

A ma très chère grand-mère

A ma mère

A mon père

A mes frères

À mon mari qui a fait preuve jusqu'à son dernier souffle, d'une détermination et d'un courage gravés à jamais dans mon cœur.

A toute ma famille, A mes meilleurs amis (es) qui ont partagés avec moi les bons et les mauvais moments durant mes études

Pour leur présence à tous les instants, Pour le soutien qu'ils m'ont apporté,

Avec toute mon affection et ma reconnaissance. A tous ceux qui me sont chers ;

Je dédie ce travail

Remerciement

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique(LCSCO) de l'Université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen, sous la direction de Monsieur **CHOUKCHOU-BRAHAM Noureddine**, Professeur à l'Université de Tlemcen, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour ses encouragements, sa bonne humeur, et tous les moyens qu'il les a mis à notre disposition.

J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur **Mohammed BENABDALLAH**, Maître de conférences 'B' à l'Université de Tlemcen, pour son encadrement, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité qui m'ont permis de mener à terme ce travail.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur le professeur **Abderrahim CHOUKCHOU-BRAHAM** pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.

Mes sincères remerciements vont également à Monsieur le professeur **Bachir MOSTEFA KARA** Professeur à l'Université Abou bakr Belkaid de Tlemcen et Monsieur **Yazid DATOUSSAID** Maître de Conférences 'B' ESSA de Tlemcen avoir accepté d'évaluer et d'être les examinateurs de ce travail.

Je n'oublie pas de remercier tous les enseignants qui ont déployé tous leurs efforts pour assurer ma formation.

Mes remerciements s'adressent également à : Melle **Mokri Fatima Zahra** qui a assuré avec excellence nos analyses infra-rouge. Madame **Boukenna Leila** pour les analyses RMN, sa gentillesse et son accueil très chaleureux lors de notre visite au centre de recherche analyse physico-chimique (CRAPC).

Je remercie vivement mes amis(es) du laboratoire et plus particulièrement la doctorante Melle **Ikram BABA-AHMED** .

Enfin, last but not least, je veux dire merci et dire à quel point je les aime, à mes parents et mes frères, qui m'ont toujours aidé, encouragé et soutenu (moralement et surtout financièrement) tout au long de mes études. Et sans oublier ma famille ainsi que tous mes amis (je n'ai pas la place de mettre un petit mot pour chacun de vous mais le cœur y est).

SOMMAIRE

Abréviations.....	01
Introduction Générale	
Introduction.....	03
I. Présentation du sujet.....	03
Chapitre I : Synthèses décrites dans la littérature	
I. Introduction.....	05
II. Synthèses décrites dans la littérature des dihydropyranopyrazoles.....	05
III. Intérêt biologique.....	11
IV. Conclusion.....	13
Chapitre II : Résultats et Discussion	
I. Introduction.....	15
II. Analyse rétro-synthétique.....	15
III. Synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles.....	16
III.1. Synthèse d'arylidènemalononitrile.....	16
III.2 Synthèse de pyrazol-5-one.....	17
III.3 Synthèse de 6-aminopyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles.....	17
a. Synthèse à deux composante.....	17
b. Synthèse à quatre composantes.....	18
c. Mécanisme.....	20
IV. Conclusion.....	21
Chapitre III : Partie Expérimentale.....	
24	
Références.....	
30	
Conclusion Général.....	
33	
Annexe.....	
34	



Abréviations

Abréviations

°C : degré Celsius

% : pourcentage

g : gramme

h : heure

min : minute

mL : millilitre

P_f : point de fusion

R_{dt} : rendement

R_f : rapport frontal

Ar : Aryle

R : alkyle

Me : méthyle

Ph : phényle

EtOH : éthanol

[Bmim]BF₄ : tetrafluoroborate de 1-butyl-3-methylimidazolium

PhB(OH) : acide phényle boronique

PPI : phtalimide de potassium

NH₄OAc : acétate d'ammonium

TEA : tri éthyle amine

CH₃CN : acétonitrile

CCM : chromatographie sur couche mince

IR : infrarouge

T.a : température ambiante



Introduction Générale

Introduction

La chimie organique est, de nos jours, la science qui étudie les molécules constituées d'un ou de plusieurs atomes de carbone liés entre eux et/ou à d'autres éléments comme l'hydrogène, l'oxygène, l'azote, le soufre, le phosphore et les halogènes (fluor, chlore, brome, iode).¹

L'adjectif «organique» (provenant de la vie) a une origine historique puisque la première molécule synthétisée, l'urée, était d'origine naturelle.¹

La chimie hétérocyclique est l'un des plus importants et fascinants branches de la chimie organique.

D'où, les composés hétérocycliques trouvent une large application pratique dans la médecine animale et humaine (médicaments divers), dans l'amélioration des récoltes en agriculture (herbicides, fongicides et insecticides) ou bien sont utilisés comme détergents, colorants et explosifs. Ils sont également présents dans les polymères, semi-conducteurs et cellules photovoltaïques.

I. Présentation du sujet

La synthèse des composés hétérocycliques portant un motif dihydropyrano[2,3-c]pyrazole a reçu beaucoup d'attention au cours de ces dernières années, à cause de leur intérêt biologique et chimique.

Par ailleurs, notre laboratoire s'intéresse beaucoup à la chimie des hétérocycles azotés, oxygénés et soufrés, que ce soit d'un point de vue synthèse ou d'un point de vue réactivité. La synthèse des composés portant le motif dihydropyrano[2,3-c]pyrazole est l'un de ces travaux.

L'objectif à travers lequel nous allons travailler est d'accéder par des méthodes de synthèse simple, rapide et facile à des composés hétérocyclique de structure dihydropyrano[2,3-c]pyrazole .

**Chapitre I : Synthèses décrites
dans la littérature**

I. Introduction

Ces dernières années, la recherche en synthèse organique s'est dirigée vers le développement de nouvelles méthodologies de synthèse flexibles et modulables permettant l'obtention de nouveaux composés hétérocycliques biologiquement actives. Parmi ces hétérocycles, nous nous sommes intéressés aux squelettes de pyranopyrazoles. Ces derniers se présentent sous plusieurs formes d'isomères : le pyrano[2,3-c]pyrazole (1), le pyrano[4,3-c]pyrazole (2), le pyrano[3,2-c]pyrazole (3) et le pyrano[3,4-c]pyrazole (4) (**Figure1**).

Cependant, les pyrano[2,3-c]pyrazoles (1) ont été jusqu'ici les plus explorés, en raison de leurs propriétés biologiques et pharmaceutiques. D'autre part, les rapports sur la synthèse des trois autres pyranopyrazoles sont rares.

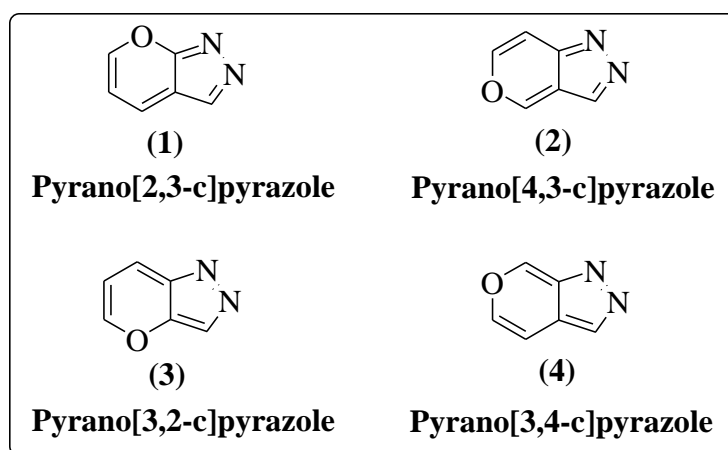


Figure 1 : Les isomères de Pyranopyrazoles.

II. Synthèses décrites dans la littérature des dihydropyranopyrazoles

La littérature a révélé plusieurs méthodes ainsi que différents exemples de stratégies de synthèse permettant d'accéder à des dérivés 6-aminopyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles, dont les propriétés sont spécialement intéressantes.

D'ailleurs, L'étude bibliographique a dévoilé que les pyrano[2,3-c]pyrazoles étaient connus depuis **1905** lorsque Stolle² a étudié la réaction de l'hydrazine avec l'acétoacétate d'éthyle.

D'autre part, plusieurs travaux ont été publiés dans la synthèse de ces hétérocycles de type de pyrano[2,3-c]pyrazole. Nous décrivons par la suite quelques synthèses les plus représentatives à partir de l'année **2002**.

Chapitre I : Synthèses décrites dans la littérature

En **2002**, J.-F. Zhou et ses coll.³ ont établi une nouvelle approche de synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles substitués en position 4 à partir d'une réaction en one pot, utilisant des aldéhydes aromatiques, le malononitrile avec le 3-méthyle-1-phényle-2-pyrazolin-5-one dans l'éthanol en présence de pipéridine et sous irradiation micro-ondes (**Schéma 1**).

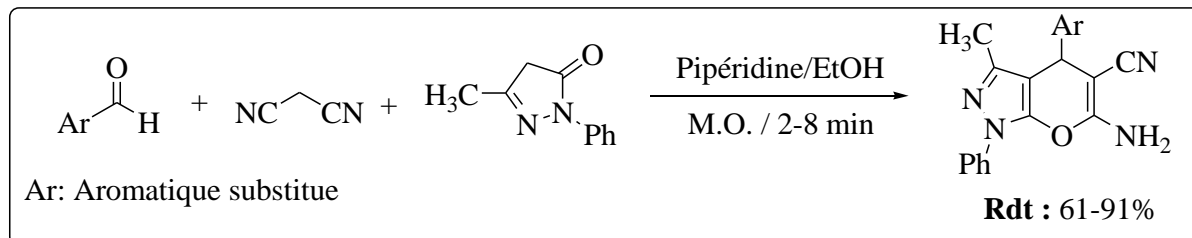


Schéma 1 : Synthèse de dérivés de 3-méthyle-1-phénylpyrano[2,3-c]pyrazoles

En **2006**, F. M. Abdelrazek et ses coll.⁴ ont repris la même méthode décrite précédemment par J.-F. Zhou pour synthétiser une nouvelle série de 4-(furan-3-yl) ou (thiophen-3-yl) pyrano[2,3-c]pyrazoles, à partir de pyrazolone et 2-(furan-3-ylméthylène) malononitrile ou 2-(thiophen-3-ylméthylène) malononitrile en présence d'une quantité catalytique de la pipéridine dans un reflux d'éthanol (**Schéma 2**).

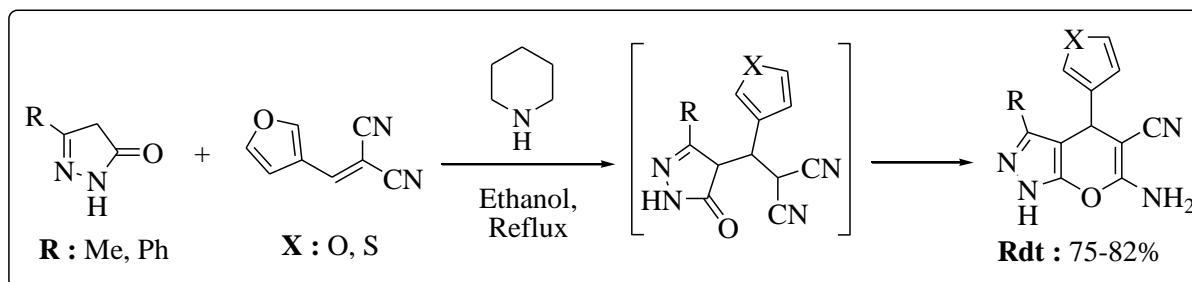


Schéma 2 : Synthèse de 4-(furan-3-yl) ou (thiophen-3-yl) pyrano[2,3-c]pyrazoles

En **2008**, G. Vasuki et K. Kumaravel⁵ ont développé une réaction dans l'eau en one pot, à quatre composants entre l'hydrate d'hydrazine, l'acétoacétate d'éthyle, les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence de la pipéridine à température ambiante, pour la synthèse des dérivés de 6-amino-5-cyano-3-méthyle-4-aryle (ou hétéroaryle) pyrano[2,3-c]pyrazoles (**Schéma 3**).

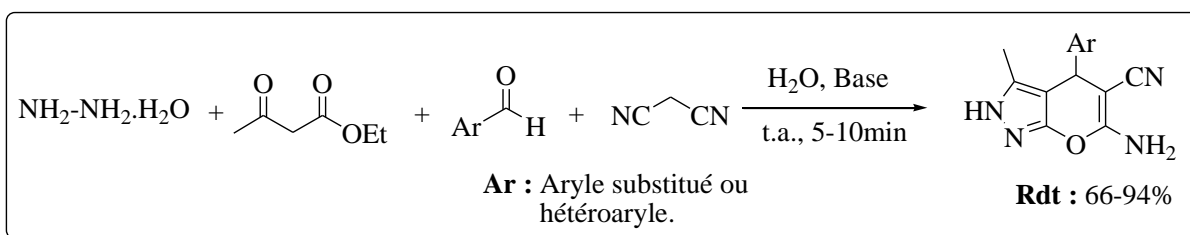


Schéma 3 : Synthèse de dérivés de 6-amino-5-cyano-3-méthyle-4aryle (ou hétéroaryl)pyrano[2,3-c]pyrazoles

En **2009**, Y.-M. Litvinov et ses coll.⁶ ont établi une stratégie de synthèse des spiropyrano[2,3-c]pyrazoles en faisant une réaction entre une cétone hétérocyclique, le malononitrile, l'hydrate d'hydrazine et les cétoesters en présence de la triéthyle amine (en tant qu'une base) et à reflux de l'éthanol (**Schéma 4**). Les rendements obtenus sont moyens variés entre le 48 et 60 %

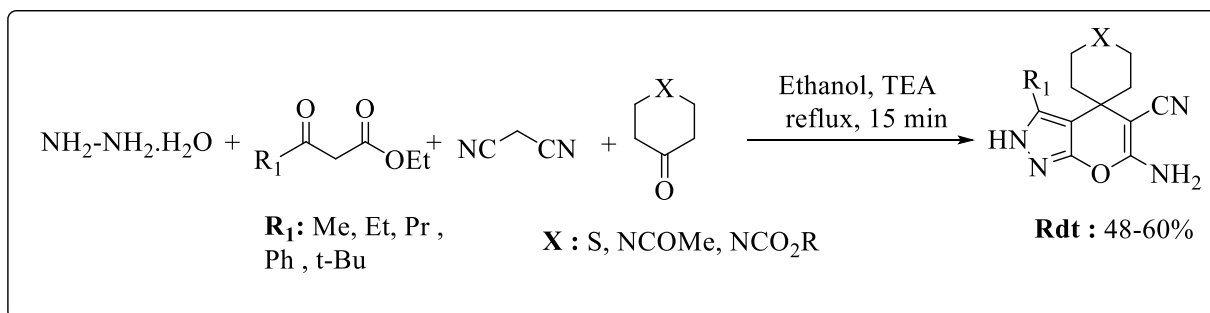


Schéma 4 : Synthèse de Spiropyrano[2,3-c]pyrazoles

Par ailleurs, En **2010**, M. Babaie et H. Sheibani⁷ ont publié la même approche décrite en **2008** par l'équipe de Vasuki pour synthétiser des dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazole avec des bons rendements de l'ordre de 88 à 97%, en utilisant toujours quatre composantes l'hydrate d'hydrazine (ou le phénylhydrazine), les β-cétoesters, les aldéhydes aromatiques et le malononitrile en présence d'un catalyseur hétérogène à base d'oxyde de magnésium (**Schéma 5**).

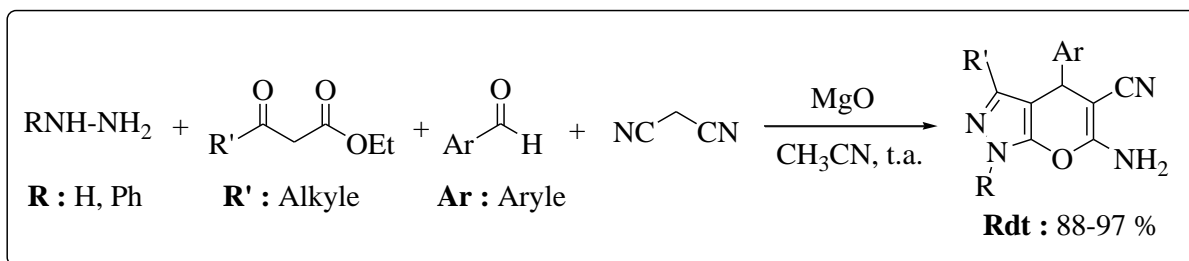


Schéma 5 : Synthèse de Pyrano[2,3-c]pyrazoles

En **2011**, la même réaction a été étudiée par J. M. Khurana et ses coll.⁸. Cette équipe ont rapporté une synthèse efficace et rapide de pyrano[2,3-c]pyrazole, utilisant les mêmes réactifs de départ l'hydrate d'hydrazine (ou le phényle hydrazine), l'acétoacétate d'éthyle, les aldéhydes aromatiques et le malononitrile tout en chauffant le mélange dans un liquide ionique ([Bmim]BF₄ en présence de 10 moles% de *L*-proline à 50° C (**Schéma 6**)).

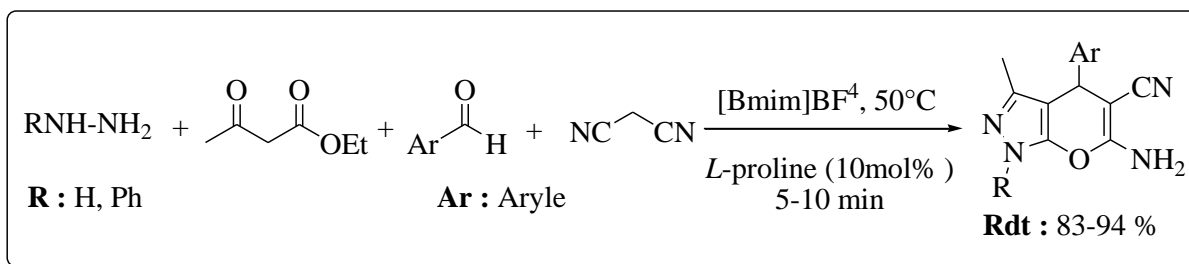


Schéma 6 : Synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles dans un liquide ionique

Cependant, la synthèse dans un mélange éthanol/eau est couramment utilisée en synthèse organique et surtout dans la préparation des composés en one pot. En **2012**, S.-R. Mandha et ses coll.⁹ ont utilisé ce milieu pour la synthèse des pyranopyrazoles et des N-phényle pyranopyrazoles en employant la pyrazolone, les aldéhydes aromatiques (ou hétéroaryles) et le malononitrile en absence d'une base ou d'un acide (**Schéma 7**).

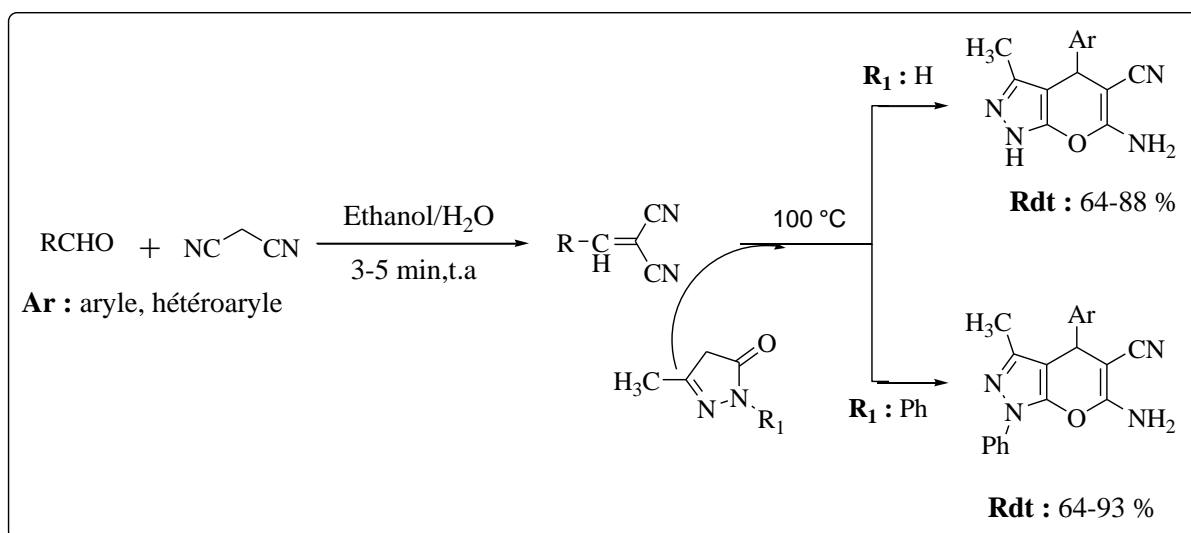


Schéma 7 : Synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles dans Ethanol/Eau

D'autre part, la catalyse enzymatique ou la biocatalyse est habituellement employé dans la synthèse organique, pour leur efficacité et leur rendement élevé en produit formé. En **2013**, P.-P. Bora et ses coll.¹⁰ ont utilisé un enzyme de type la *Lipase d'Aspergillus Niger* (ANL) dans la synthèse en one pot de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles à partir d'un mélange stœchiométrique d'acétoacétate d'éthyle, d'hydrazine hydratée, d'aldéhyde ou de cétone aromatique et de malononitrile dans l'éthanol (**Schéma 8**). Un rendement de l'ordre de 70 à 98% a été obtenu dans cette synthèse.

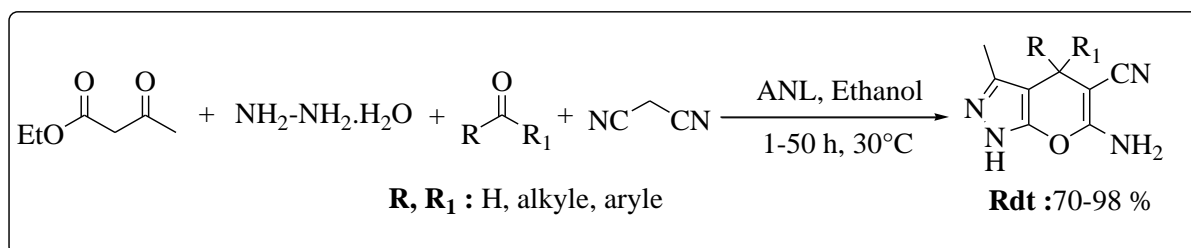


Schéma 8 : Synthèse de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles

En **2015**, I. Amine khodja¹¹ a utilisé l'acide phénylboronique dans la synthèse des dihydropyrano[2,3-c]pyrazole, grâce à ses propriétés d'acide de Lewis, tout en utilisant l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrate d'hydrazine, le malononitrile et des aldéhydes aromatiques ou hétéroaromatique substitué au reflux de l'eau (**Schéma 9**).

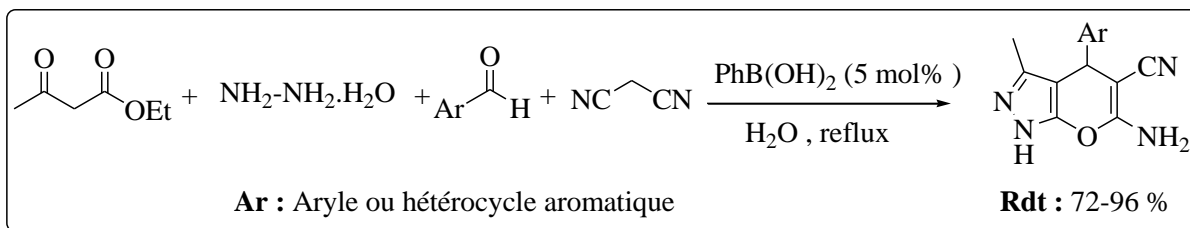


Schéma 9 : Synthèse de dihydropyrano[2,3-c]pyrazole catalysé par l'acide phénylboronique

En **2016**, S. Maddila et ses coll.¹² ont élaboré une nouvelle procédure de synthèse de divers dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazole par une réaction en one pot de l'acétoacétate d'éthyle ou l'acétylène dicarboxylate de diméthyle, l'hydrate d'hydrazine, le malononitrile et des aldéhydes aromatiques en présence d'un catalyseur solide hétérogène à base de manganèse supporté sur zirconium (Mn/ZrO_2) dans l'éthanol aqueux et sous irradiation Ultra-sons à température ambiante (**Schéma 10**).

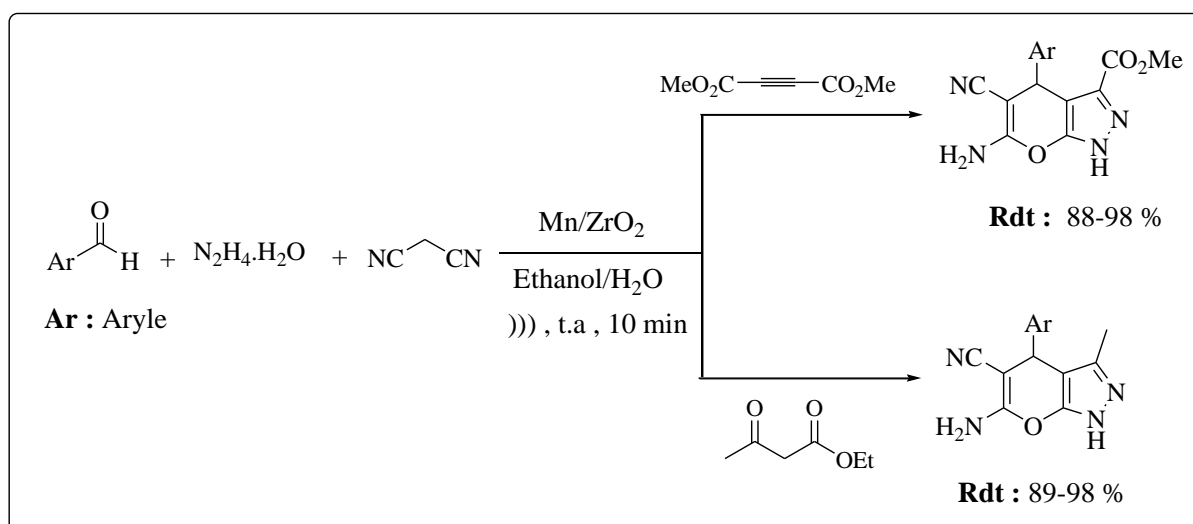


Schéma 10 : Synthèse des dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles sous irradiation Ultra-sons

D'un autre côté, la même réaction en one pot entre l'acétoacétate d'éthyle, les dérivés d'hydrazine, le malononitrile et les aldéhydes aromatiques a été utilisé souvent pour préparer des dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles. En **2017**, H. Kiyani et M. Bamdad¹³ ont employé cette approche avec le phthalimide de potassium (PPI) à reflux de l'éthanol pour synthétiser ces produits avec un rendement entre le 80 et 96% (**Schéma 11**).

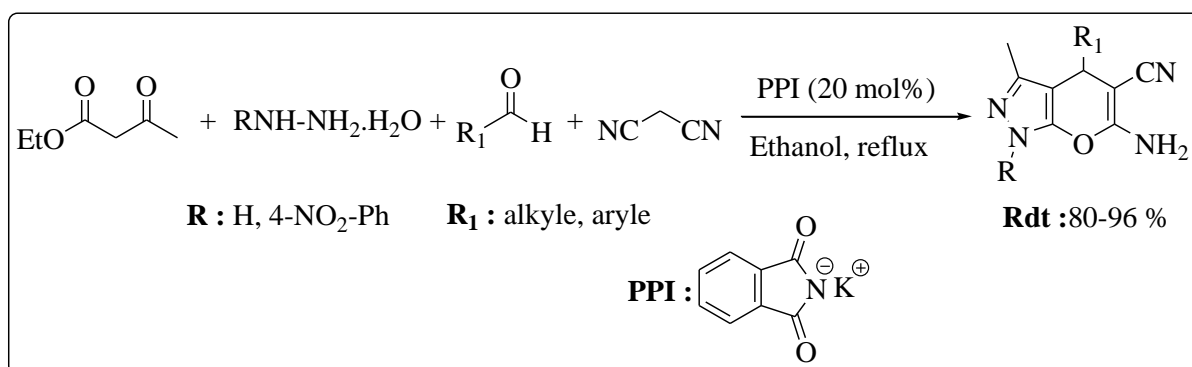


Schéma 11 : Synthèse de Pyrano[2,3-c]pyrazoles par le phthalimide de potassium (PPI)

III. Intérêt biologique

La famille de dihydropyrano[2,3-c]pyrazoles substitués en position 1, 3 et 4 constituent une classe très importante de produits chimiques hétérocycliques en raison de leurs nombreuses applications dans divers domaines et jouent un rôle significatif dans le domaine pharmaceutique et biologique telles que l'activité antimicrobienne, anti-inflammatoire, analgésique, antispasmodique, antioxydant, antifongique¹¹. Aussi, les composés portant le système pyranopyrazolique se sont révélés comme synton de départ pour beaucoup de synthèses organique à cause de deux sites d'attaques, un site électrophile (CN) et un autre site nucléophile (NH₂).

Cependant, plusieurs séries de dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés ont montrés divers activités biologiques. A titre d'exemple (**Figure 2**) :

- ❖ Le 6-amino-1-(4-fluorophényle)-4-phényle-3-(trifluorométhyle)-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**I**) a été testé dans le traitement anticancéreux.
- ❖ Le 6-amino-4-(3,4-dihydroxyphényle)-3-méthyle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**II**) testé en tant qu'inhibiteur de kinase.
- ❖ Il y'a aussi le 6-amino-4-(furan-2-yl)-3-méthyle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**III**) qui a été utilisé comme molluscicide.

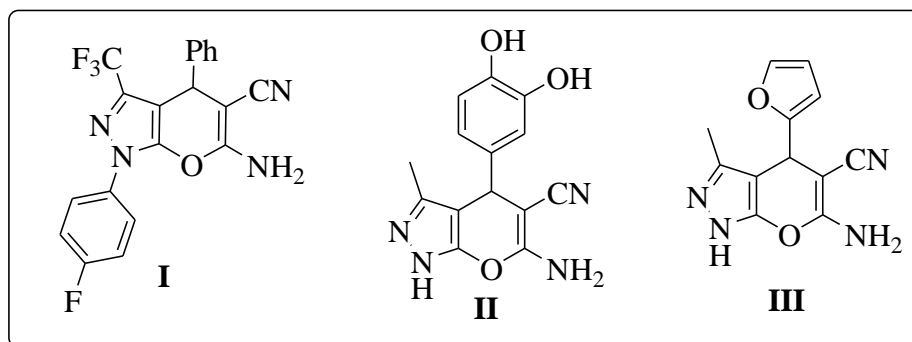


Figure 2 : Dérivés de pyrano[2,3-c]pyrazoles synthétisés

Cependant, une série de spiro-pyranopyrazoles synthétisés a été testé dans diverses activités biologique ; à titre d'exemple, les spiro[indoline-3,4'-pyrano[2,3-c]pyrazole]-5'-carbonitriles (**IV**) et (**V**) ont été évalués en tant qu'antimicrobien et antioxydant (**Figure 3**) .

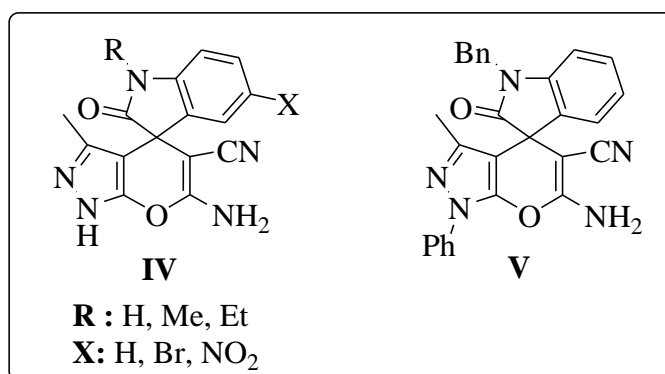


Figure 3 : Spiro-pyranopyrazoles synthétisés

Par ailleurs, une autre série des pyrano[2,3-c]pyrazoles ont été hybridé avec une série de dérivés d'indole et qui ont estimés en tant qu'anti-inflammatoire, analgésique et antispasmodique (**Figure 4**) .

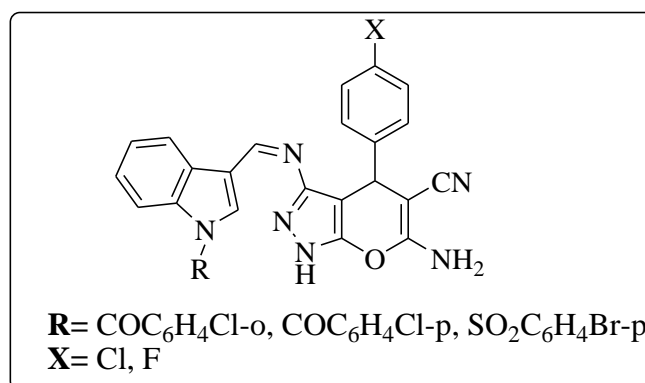


Figure 4 : Dérivés pyrano[2,3c]pyrazoles hybridés

I. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons présenté les différentes méthodes de synthèses des pyrano[2,3-c]pyrazoles décrites en littérature. En effet, ce motif hétérocyclique présente diverses activités pharmaceutiques et biologiques intéressantes.

**Chapitre II : Résultats et
Discussions**

I. Introduction

D'après l'étude bibliographique qui nous l'avons fait au chapitre I, les pyrano[2,3-c]pyrazoles attirent considérablement les chercheurs, vu l'intérêt qu'ils présentent dans les différents domaines biologiques et pharmaceutiques.

En tenant compte des différentes synthèses de pyrano[2,3-c]pyrazole développées dans la littérature, nous nous sommes intéressés aux 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile, tout en essayant de respecter quelques critères de la chimie verte.

II. Analyse rétro-synthétique

Le schéma rétro-synthétique (**Schéma 1**) suivant explique le chemin général qui nous avons adopté pour la synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles.

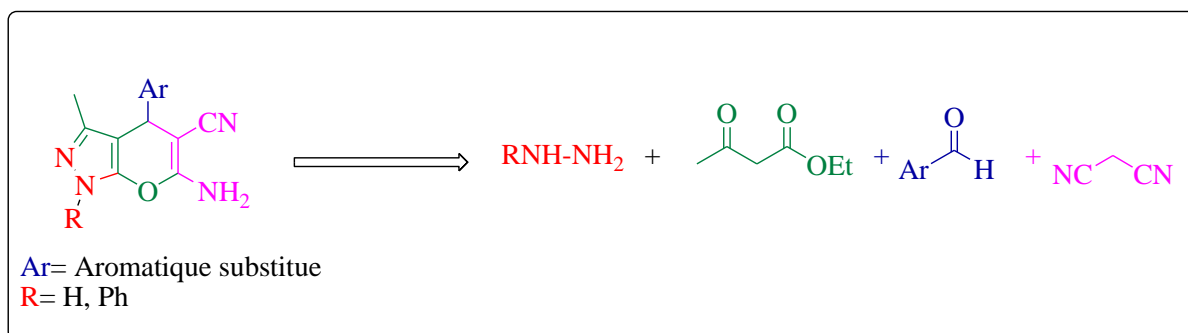


Schéma 1 : Analyse rétro-synthétique de pyrano[2,3-c]pyrazoles.

La stratégie qui nous avons adoptée pour la synthèse de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole, c'est de faire mélangé tous les quatre composés : acétoacétate d'éthyle, un dérivé de l'hydrazine, un aldéhyde aromatique et le malononitrile en « one pot », tout en modifiant quelque conditions opératoires tel que :

- La base
- L'acide
- Le solvant

III. Synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazoles

III.1. Synthèse d'arylidènemalononitrile

Les arylidènemalononitriles sont des composés α,β -insaturés de type accepteurs de Michael. Ces oléfines sont considérées comme des intermédiaires utiles pour la synthèse d'une variété de composés hétérocycliques, et ils ont plusieurs applications dans différents domaines.

La réaction de Knoevenagel est la méthode la plus simple et directe utilisée pour la préparation des alcènes, elle s'agit d'une condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone sur un composé de méthylène actif.

Cette réaction est généralement catalysée par divers catalyseurs telles que : Acétate d'ammonium, KF-Al₂O₃, liquide ionique [bmim][BF₄], et K₂CO₃...

Récemment, une méthode simple et facile pour la synthèse des arylidenemalononitriles a été réalisée au niveau de notre laboratoire, en utilisant les dérivés de benzaldéhyde et le malononitrile dans l'eau et à température ambiante pendant 10 min.¹⁴

De notre côté, nous avons fait la synthèse de 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile et le 2-benzylidènemalononitrile par la réaction de condensation de Knoevenagel, entre le 4-chlorobenzaldéhyde et le malononitrile dans l'eau à température ambiante, ou entre le benzaldéhyde et le malononitrile en présence d'un nouveau catalyseur à base de bentonite (préparé par Mr Hakkoum Abdelkader) (**Schéma 2**). Les rendements obtenus sont de l'ordre de 60 % pour le 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile et de 42 % pour le 2-benzylidènemalononitrile. Cette différence dans le rendement est due peut être de l'effet du chlore sur le noyau benzylique d'une part et la nature des sites sur le catalyseur Fe/Bentonite.

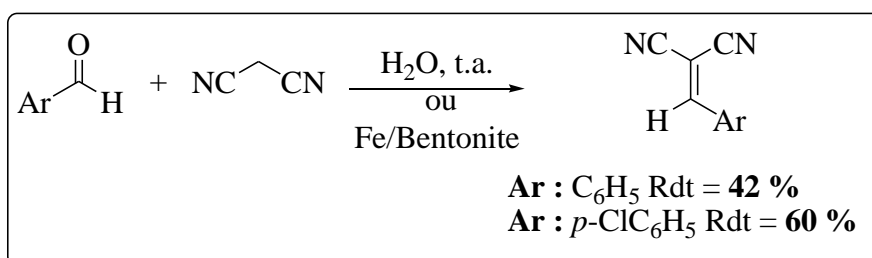


Schéma 2 : Synthèse d'arylidènemalononitrile

III.2. Synthèse de pyrazol-5-one

Les pyrazolones sont une classe importante de composés hétérocycliques, qui sont utilisées en synthèse organique comme des synton clés pour la construction de nouveaux motifs hétérocyclique, en raison de la présence d'un méthylène actif en position 4.

Les pyrazolones présentent plusieurs activités biologiques telles que : antibactérien, antifongique, anti-inflammatoires, antidiabétiques, analgésiques...¹⁵

Vue l'intérêt qui présent cette intermédiaire nous avons essayée de synthétisé le 3-méthyle pyrazol-5-one et le 1-phenyl-3-méthyle pyrazol-5-one, par une réaction entre l'acétoacétate d'éthyle et le sulfate d'hydrazine ou l'hydrochlorure de phényle hydrazine dans une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium ou dans l'eau à reflux (**Schéma 3**).

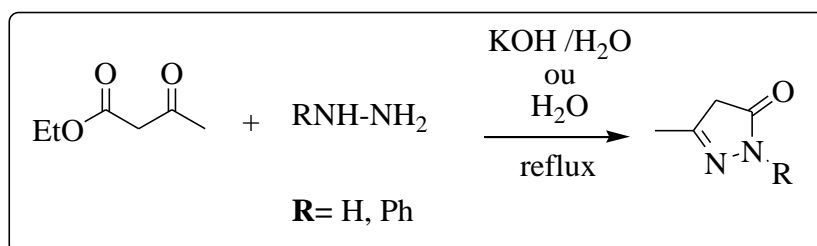


Schéma 3 : Synthèse de pyrazol-5-one

III.3. Synthèse de 6-aminopyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles

a. Synthèse à deux composants

La construction de structures de 6-aminopyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitriles a été largement étudiés dans le passé, et les stratégies de synthèses de ces structures ont été élégamment établie par différents modes de réaction et de cyclisation: des réactions à deux composants, à trois composants et à quatre composants.

De notre côté et en utilisant l'étude bibliographique, nous avons commencé la synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazole par une réaction a deux composants, entre le 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile et le 3-méthylepyrazol-5-one en présence de la proline comme catalyseur dans un reflux d'éthanol (**Schéma 4**).

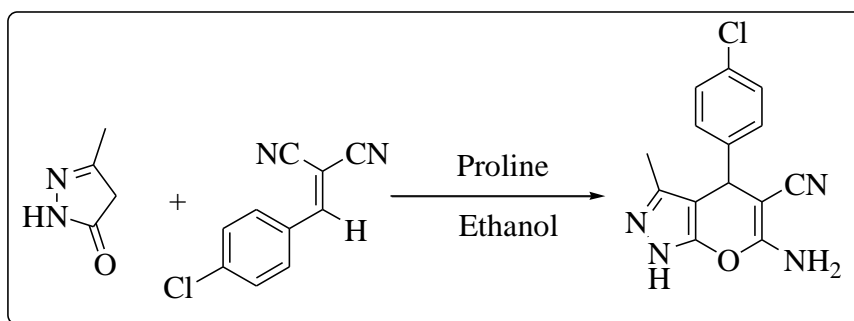


Schéma 4 : Synthèse de pyrano[2,3-c]pyrazole

Cette stratégie que nous avons adoptée pour la synthèse de 6-amino-4-aryle-pyrano [2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile n'a rien donné, par ce que le pyrazol-5-one qu'on a essayé de le synthétisée n'a pas formé.

En conséquence, pour former notre molécule cible, nous avons pensé d'utiliser la réaction multicomposante.

b. Synthèse à quatre composantes

Différents catalyseurs et conditions ont été utilisés pour synthétiser ce type de préparation de molécules (pyrano[2,3-c]pyrazoles), tels que Et_3N dans l'éthanol ou l'eau, NH_4OAc dans l'éthanol, β -cyclodextrine dans l'eau, pipéridine dans l'éthanol ou l'eau, L-proline....

De notre côté, nous avons essayé d'introduire un nouveau catalyseur à base de bentonite (Fe/Bentonite) ou un acide (TFA) ou refaire les même réactions décrites dans la littérature tels que l'utilisation des bases (Et_3N , KOH , NH_4OAc) pour la préparation de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile à partir de l'acétoacétate d'éthyle, un dérivé de l'hydrazine, un aldéhyde aromatique et le malononitrile dans un solvant appropriés (**Schéma 5**).

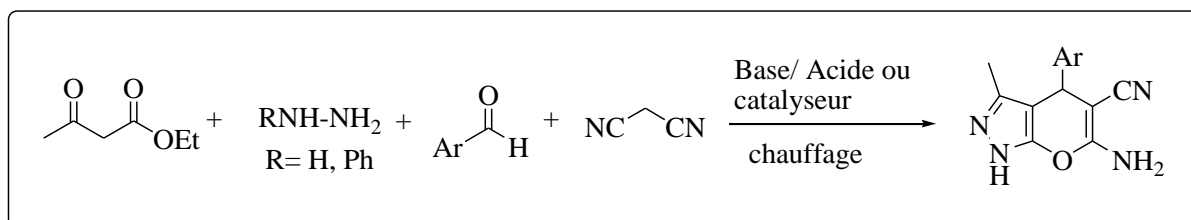


Schéma 5 : Synthèse en « one pot » de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile

➤ **En présence de l'acide et d'un catalyseur**

La construction de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitrile, en « one-pot », en présence d'un acide TFA dans l'eau ou d'un catalyseur Fe/Bentonite dans l'eau ou l'éthanol avec l'acétoacétate d'éthyle, un dérivé de l'hydrazine, un aldéhyde aromatique donne un mélange de produits qui est difficile de les séparer.

➤ **En présence de la base**

Dans le cas de l'utilisation de la Et_3N ou une solution aqueuse de l'hydroxyde de potassium avec l'acétoacétate d'éthyle, un dérivé de l'hydrazine, un aldéhyde aromatique et le malononitrile donne un produit solide et un produit liquide qui est composé de plusieurs produits difficilement à séparer (même on a tenté plusieurs fois à les séparer). Le produit solide a été identifié comme étant l'alcène de la réaction entre l'aldéhyde et le malononitrile.

Dans le cas de l'utilisation de NH_4OAc dans un mélange one-pot de composé de l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrate d'hydrazine, le benzaldéhyde et le malononitrile dans un reflux de l'éthanol, il ne se forme pas le produit désiré, mais toujours la formation de l'intermédiaire alcène.

Par contre, si on utilise l'hydrochlorure de phényle hydrazine au lieu de l'hydrate d'hydrazine et en gardant les trois autres composés, il se forme le produit désiré avec un rendement de 13% (**Schéma 6**).

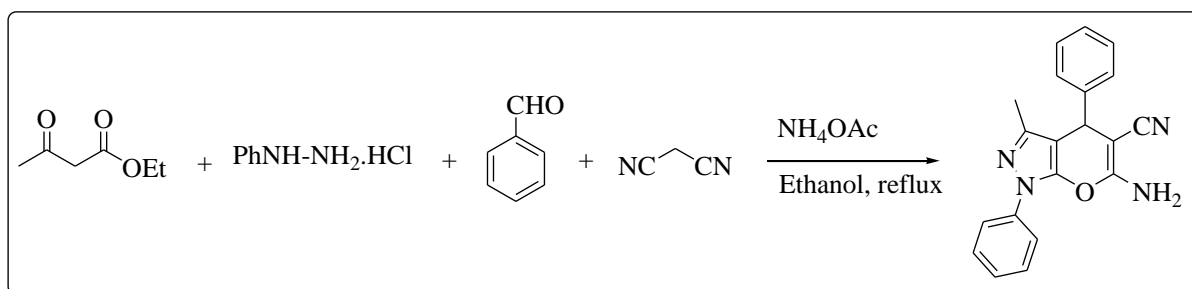


Schéma 6 : Synthèse de 6-amino-3-méthyle-1,4-diphényle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile

c. Mécanisme

En se basant sur des critères bien définis dans la littérature, nous avons proposé un mécanisme de formation de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile (**Schéma 7**) qui peut être expliqué par :

- 1) Formation de pyrazolone
- 2) Condensation de Knoevenagel
- 3) Addition de Michael-1,4
- 4) Réaction de cyclisation suivie par tautomérisation

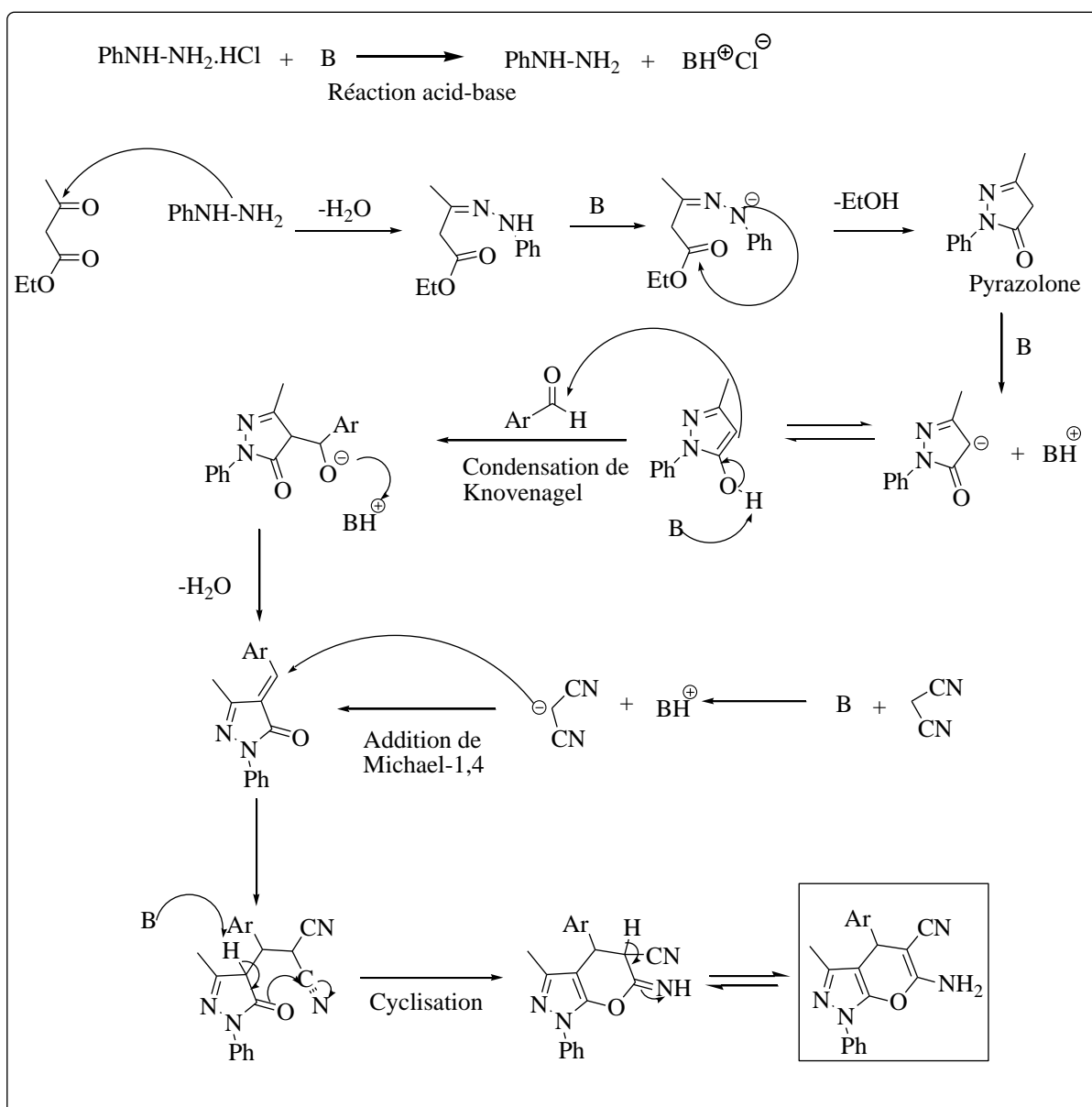


Schéma 7 : Mécanisme de formation de 6-amino-4-aryle-3-méthyle-1-phényle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit les différentes méthodes qu'on a suivies pour la synthèse de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile. Ces méthodes se différencient dans le mode de réaction :

- Réaction à deux composants,
- Réaction à quatre composants,
- Et se différencient aussi dans la nature du catalyseur : acide ou basique.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Matériels et Méthodes

Température de fusion : Les températures de fusion (T_f) ont été mesurées sur un instrument Banc Kofler HEIZBANK type WME avec un intervalle de température allant de 50 à 260°C et ne sont pas corrigées.

Chromatographie sur couche mince : La chromatographie analytique sur couche mince (CCM) est faite sur plaques de gel de silice 60 F254 (Merck) (40-63 μm). Les révélateurs utilisés sont : UV (254 nm).

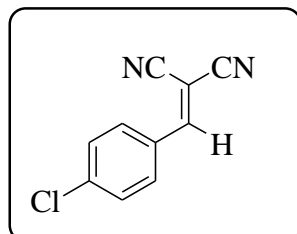
Infrarouge : Les spectres d'absorption dans l'infrarouge (IR) ont été enregistrés à l'aide d'un spectromètre « Perkin Elmer » à transformée de Fourier en mode ATR. Seules les bandes caractéristiques sont mentionnées.

Appareillage micro-onde : Certaines réactions ont été réalisées sous micro-onde domestique irradiée à 360W.

RMN : Les spectre de résonance magnétique nucléaire du proton (RMN ^1H) ont été enregistré à 400 MHz à l'aide d'un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysée dans DMSO ou CDCl_3 . Les déplacements chimiques (σH) sont données en partie par million (ppm) et les constantes de couplages (J) en Hertz (Hz). La multiplicités des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, multiplet, massif. Les données spectrales en RMN ^1H sont présentées dans l'ordre : déplacement chimique, nombre de proton, position du proton, multiplicité, constantes de couplage.

1. Synthèse de 2-(4-chlorobenzylidène) malononitrile

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté sont introduits : (0,98 g, 7,00 mmoles) de 4-chlorobenzaldéhyde et (0,48 g, 7,00 mmoles) de malononitrile dans 10 ml d'eau. L'ensemble est agité pendant 1h à température ambiante. Le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'éthanol absolue puis de l'éther diéthylique.



Formule brute : $C_{10}H_5ClN_2$

Masse molaire : $188,6 \text{ g/mole}^{-1}$

Rdt = 60 %

Aspect : solide blanc

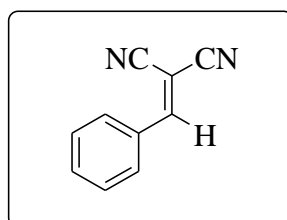
R_f : (éluant : Hexane / AcOEt : 40 %- 60 %) : 0,6

P_f : $164 \text{ }^\circ\text{C}$

IR $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$: 1580 (C=C), 2220 (CN).

2. Synthèse de 2-benzylidènemalononitrile

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (1,06 g, 10,00 mmoles) de benzaldéhyde, (0,66 g, 10 mmoles) de malononitrile avec une quantité catalytique d'un matériau Fe supporté sur bentonite (Fe/Bentonite). Le mélange réactionnel est chauffé pendant 24 heures. Le solide formé est filtré sous pression réduite puis lavé par un mélange d'éther diéthylique–éthanol absolue.



Formule brute : $C_{10}H_6N_2$

Masse molaire : $154,17 \text{ g/mole}$

Rdt = 42 %

Aspect : solide blanc

R_f : (éluant : Hexane / AcOEt : 50 %-50 %) : 0,7

P_f : 83 °C

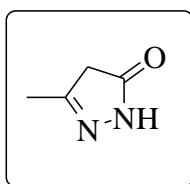
IR ν_{\max} cm^{-1} : 1579 (C=C) ; 2223 (CN).

RMN ¹H (CDCl₃) : 7,88-7,93(2H ,d, **H_{arom}**) ; 7,61-7,67 (2H ,t, **H_{arom}**) ; 7,52-7,57(1H,t ,**H_{arom}**) ; 7,79 (1H,s ,C=C-**H**)

3. Synthèse de 3-méthyle pyrazol-5-one

Mode 01 : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,50 g, 3,84 mmoles) de l'acétoacétate d'éthyle, (0,60 g, 4,60 mmoles) de sulfate d'hydrazine dans 8 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium (2M). Le mélange est porté à reflux et l'avancement de la réaction est suivi par la CCM pendant 1 heure. Ensuite, 10 ml de l'acétate d'éthyle sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (2 x 10 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

Mode 02 : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (2,60 g, 20,00 mmoles) d'acétoacétate d'éthyle, (1,00 g, 20,00 mmoles) d'hydrate d'hydrazine. Un solide blanc est formé instantanément, ce dernier est chauffé à 100° C. Après quelques minutes, Le mélange est refroidi puis le solide obtenu est filtré, lavé avec de l'éthanol absolu.



Formule brute : C₄H₆N₂O

Masse molaire : 98,05 g/mole

Rdt = 13 % (mode 01) ; **Rdt** = 30 % (mode 02)

Aspect : solide blanc

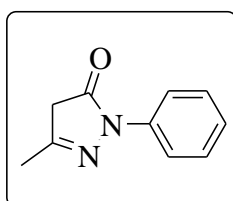
P_f : 210-14 °C

R_f (éluant : 100% Acétate d'éthyle) : 0,32

IR v_{\max} cm^{-1} : aucune bande caractéristique pour cette molécule selon les deux modes.

4. Synthèse de 1-phényle-3-méthyle pyrazol-5-one

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (1,00 g, 7,68 mmoles) de l'acétoacétate d'éthyle, (1,11 g, 7,68 mmoles) d'hydrochlorure de phényle hydrazine dans 10 mL d'eau. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24 heures. Ensuite, 10 ml de l'éther diéthylique sont ajoutés. La phase organique est lavée avec de l'eau (2 x 10 ml), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu obtenu est introduit dans le réfrigérateur plusieurs jours pour la cristallisation.



5. Synthèse de 6-amino-4-aryle-3-méthyle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile

✓ Synthèse à deux composants

Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (0,06g, 0,000612 mmol) de 3-méthylepyrazol-5-one et (0,11g, 0,000612 mmol) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile avec une quantité catalytique de la proline. Le système est porté au reflux et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant 3h.

✓ Synthèse à quatre composants

Mode 1 : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,26 g, 2 mmoles) d'acétoacétate d'éthyle, (2 mmoles) d'hydrazine (sulfaté ou hydraté) ou hydrochlorure de phényle hydrazine, (2 mmoles) de cyclohexanone ou d'aldéhyde aromatique et (0,13 g, 2 mmoles) de malononitrile, en présence d'un acide ou un catalyseur dans un solvant approprié. L'ensemble est chauffé à reflux sous agitation magnétique et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant de 3 à 6 heures. Ensuite, (10 mL) de dichlorométhane (DCM) sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 x 10 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite.

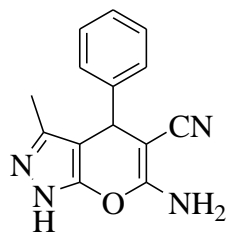
Catalyseur / Acide	Solvant
Fe/Bentonite	H ₂ O ou Ethanol
Proline	H ₂ O
TFA	H ₂ O

Résultat : formation d'un liquide qui contient un mélange de produits, selon la CCM difficilement à séparer par chromatographie.

Mode 2 : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (1,3g, 10 mmoles) d'acétoacétate d'éthyle, (10 mmoles) d'hydrazine (sulfaté ou hydraté), (10 mmoles) d'un aldéhyde aromatique et (0,66 g, 10 mmoles) de malononitrile, en présence d'une base dans un solvant approprié. L'ensemble est chauffé à reflux sous agitation magnétique et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant 3 heures. Après le refroidissement, un solide est formé, filtré sous pression réduite, lavé par un mélange d'éther diéthylique-éthanol. Après, une analyse spectrale, le solide obtenu représente l'alcène correspondant.

Base	Solvant
Et ₃ N	Ethanol
KOH	H ₂ O

Mode 3 : Dans un ballon de 25 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté sont introduits : (0,50 g, 3,84 mmoles) d'acétoacétate d'éthyle, (0,19 g, 3,84 mmoles) d'hydrate d'hydrazine ou (0,55 g, 3,84 mmoles) d'hydrochlorure de phényle hydrazine, (0,20 g, 1,92 mmoles) de benzaldéhyde, (0,25 g, 3,84 mmoles) de malononitrile et (0,29 g, 3,84 mmoles) d'acétate d'ammonium dans 5 ml d'éthanol. L'ensemble est chauffé à reflux sous agitation magnétique et l'avancement de la réaction est suivi par CCM pendant 3 heures. Après le refroidissement, un solide est formé, filtré sous pression réduite, lavé par l'éthanol absolu.

6-amino-3-méthyle-4-phényle-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile

Formule brute : C₁₄H₁₂N₄O

Masse molaire : 252,28 g/moles

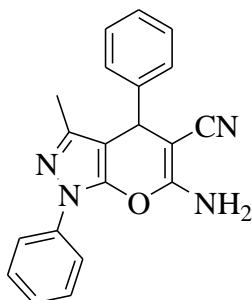
Rdt = 31 %

Aspect : solide blanc

P_f : 256 °C

R_f:(**éluant** : AcOEt-Ethanol : 50%-50%) : 0,6

IR ν_{\max} cm⁻¹ : aucune bande caractéristique.

6-amino-3-méthyle-1,4-diphényle-1,4-dihydropyrano[2,3-*c*]pyrazole-5-carbonitrile

Formule brute : C₂₀H₁₆N₄O

Masse molaire : 328,38 g.mol⁻¹

Rdt = 13 %

Aspect : solide blanc

P_f : 240 °C

R_f:(**éluant** : AcOEt-Hexane : 70%-30%) : 0,6

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 3469 (NH₂) ; 2197 (CN) ; 1655 (C=N).

RMN ^1H (CD_2Cl_2) : 1,88 (3H ,s, CH_3) ; 4,67 (1H , s , 4-H) ; 7,23-7,68 (10H , m , H_{arom}) ;
7, 26 (2H, s , NH_2) .

Références

1. Milcent, R., Chimie organique: stéréochimie, entités réactives et réactions. EDP sciences: 2012.
2. Myrboh, B.; Mecadon, H.; Rohman, M. R.; Rajbangshi, M.; Kharkongor, I.; Laloo, B. M.; Kharbangar, I.; Kshiar, B., Synthetic developments in functionalized pyrano [2, 3-c] pyrazoles. A review. Organic Preparations and Procedures International 2013, 45 (4), 253-303.
3. Zhou, J.-F.; Tu, S.-J.; Zhu, H.-Q.; Zhi, S.-J., A facile one pot synthesis of pyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives under microwave irradiation. Synthetic communications 2002, 32 (21), 3363-3366.
4. Abdelrazek, F. M.; Metz, P.; Metwally, N. H.; El-Mahrouky, S. F., Synthesis and Molluscicidal Activity of New Cinnoline and Pyrano [2, 3-c] pyrazole Derivatives. Archiv der Pharmazie 2006, 339 (8), 456-460.
5. Vasuki, G.; Kumaravel, K., Rapid four-component reactions in water: synthesis of pyranopyrazoles. Tetrahedron Letters 2008, 49 (39), 5636-5638.
6. Litvinov, Y. M.; Shestopalov, A. A.; Rodinovskaya, L. A.; Shestopalov, A. M., New Convenient Four-Component Synthesis of 6-Amino-2, 4-dihydropyrano [2, 3-c] pyrazol-5-carbonitriles and One-Pot Synthesis of 6'-Aminospiro [(3 H)-indol-3, 4'-pyrano [2, 3-c] pyrazol]-(1 H)-2-on-5'-carbonitriles. Journal of combinatorial chemistry 2009, 11 (5), 914-919.
7. Babaie, M.; Sheibani, H., Nanosized magnesium oxide as a highly effective heterogeneous base catalyst for the rapid synthesis of pyranopyrazoles via a tandem four-component reaction. Arabian Journal of Chemistry 2011, 4 (2), 159-162.
8. Khurana, J. M.; Nand, B.; Kumar, S., Rapid synthesis of polyfunctionalized pyrano [2, 3-c] pyrazoles via multicomponent condensation in room-temperature ionic liquids. Synthetic Communications® 2011, 41 (3), 405-410.

9. Mandha, S. R.; Siliveri, S.; Alla, M.; Bommena, V. R.; Bommineni, M. R.; Balasubramanian, S., Eco-friendly synthesis and biological evaluation of substituted pyrano [2, 3-c] pyrazoles. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 2012, 22 (16), 5272-5278.
10. Bora, P. P.; Bihani, M.; Bez, G., Multicomponent synthesis of dihydropyrano [2, 3-c] pyrazoles catalyzed by lipase from *Aspergillus niger*. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic* 2013, 92, 24-33.
11. Amine Khodja, I.; Fisli, A.; Lebhour, O.; Boulcina, R.; Boumoud, B.; Debache, A., Four-component synthesis of pyrano [2, 3-c] pyrazoles catalyzed by triphenylphosphine in aqueous medium. *Letters in Organic Chemistry* 2016, 13 (2), 85-91.
12. Maddila, S.; Gorle, S.; Shabalala, S.; Oyetade, O.; Maddila, S. N.; Lavanya, P.; Jonnalagadda, S. B., Ultrasound mediated green synthesis of pyrano [2, 3-c] pyrazoles by using Mn doped ZrO₂. *Arabian Journal of Chemistry* 2016.
13. Kiyani, H.; Bamdad, M., one-pot four-component synthesis of 1, 4-dihydropyrano [2, 3-C] pyrazol-5-carbonitriles catalysed by potassium phthalimide. *Rev. Roum. Chim* 2017, 62 (3), 221-226.
14. F. BELHADJ, Thèse de Doctorat LMD, Université de Tlemcen, **2016**.
15. Srivalli, T.; Satish, K.; Suthakaran, R., Synthesis, characterisation and analgesic evaluation of some pyrazolone derivatives. *International Journal of Innovative Pharmaceutical Research* 2011, 2 (4), 172-174.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

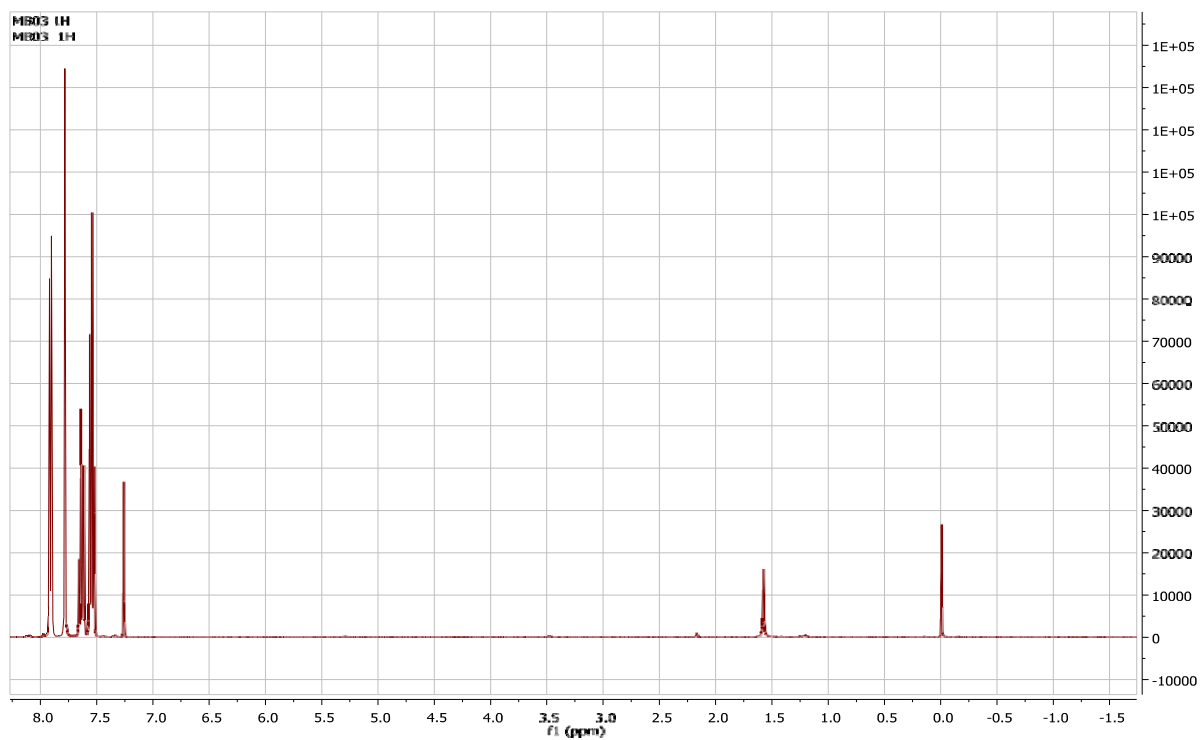
Durant ce travail, nous avons essayé de synthétiser le 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile avec différentes méthodes en se basant sur les synthèses décrites dans la littérature.

La synthèse de 6-amino-3-méthyle-1,4-diphényle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile a été effectuée en une seule étape par une réaction one-pot de l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrochlorure de phényle hydrazine, le benzaldéhyde et le malononitrile avec un faible rendement qui reste à améliorer par la suite.

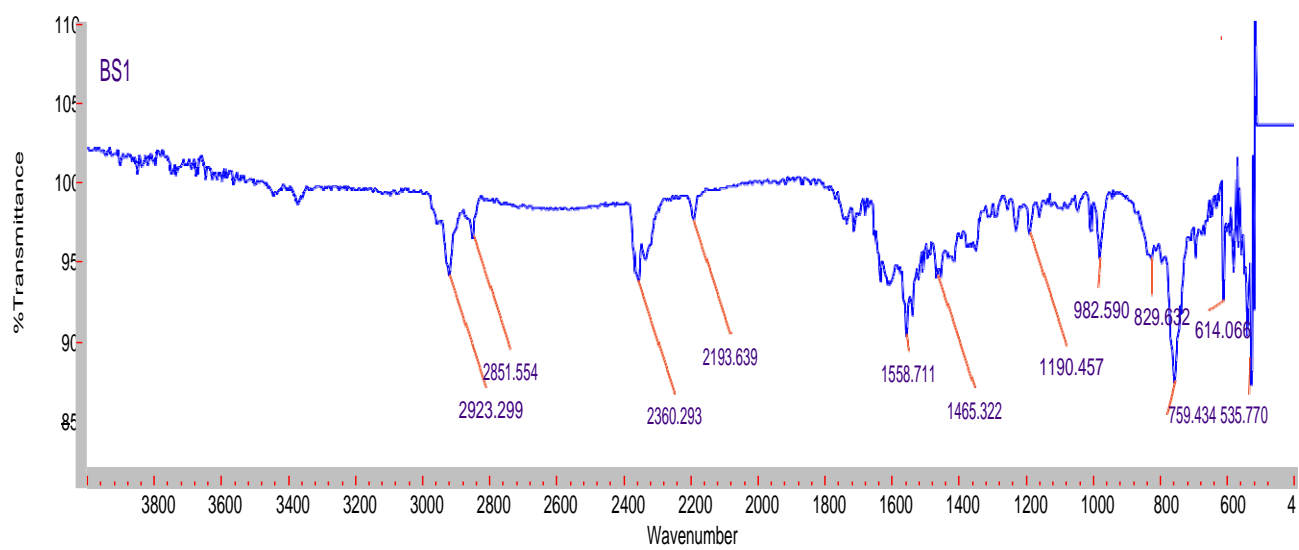
En perspective, nous pensons à améliorer tout d'abord le rendement de cette synthèse puis synthétiser une série de 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazol-5-carbonitrile par des nouvelles stratégies originales, simples et rapides, ainsi étudier leurs activités biologiques.

Annexes

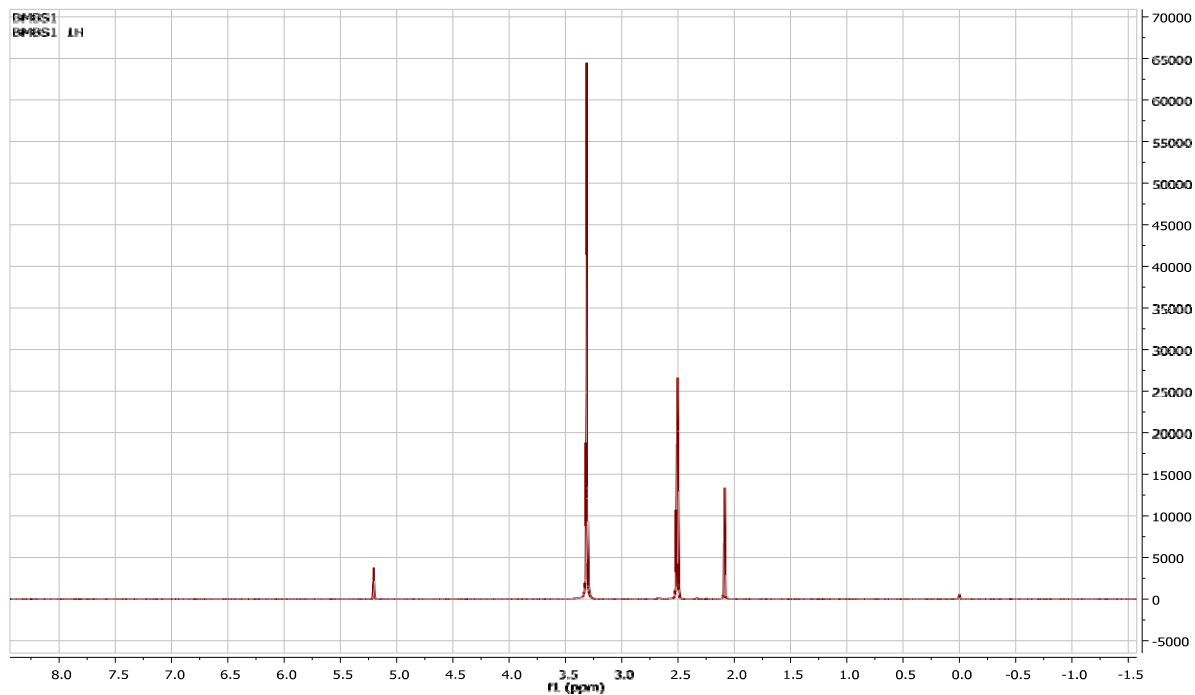
Mb03



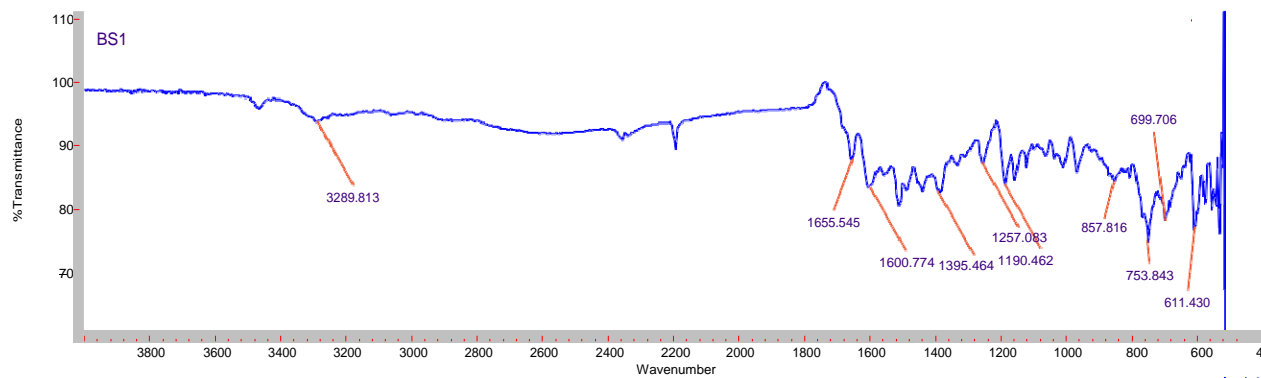
bs1



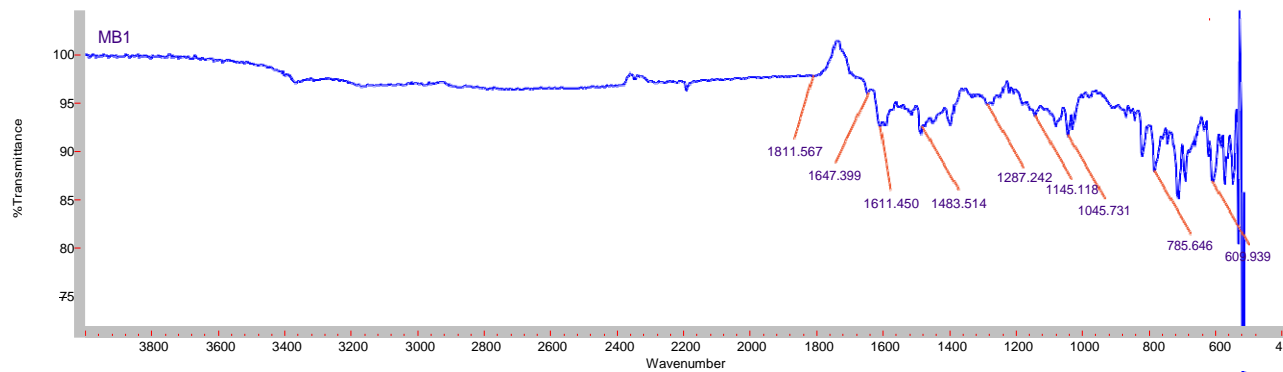
Bmbs1



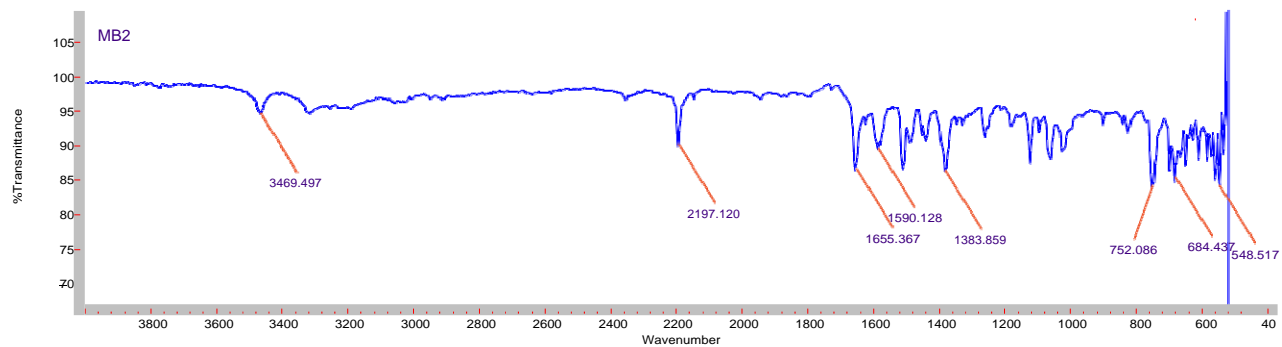
Bs2



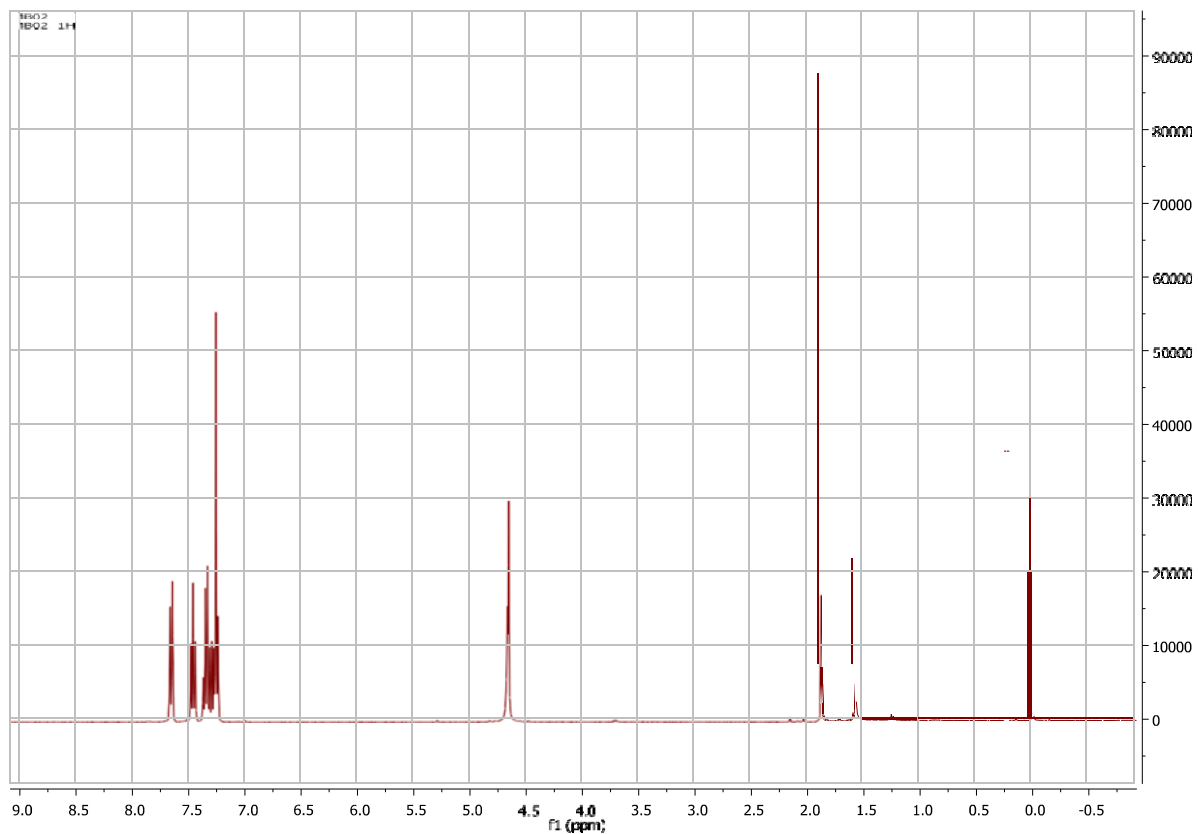
Mb1



Mb2



Mb02



ملخص خلال هذا العمل، حاولنا تركيب 6-امينو-4-اغيل-بيرانو [c-2,3] بيرازول-5-كاربونيتريل بطرق مختلفة تعتمد على التركيبات الموصوفة في الأدبيات.

تم إجراء تركيب 6-امينو-3-ميتيل-1,4-ديفينيل-1,4-ديهيدروبيرانو [2,3-c] بيرازول-5-كاربونيتريل في خطوة واحدة بواسطة تفاعل في وعاء واحد ابتداء من استو استات ديتيل، هيدرو كلورير فينيل هيدرازين، مالونونيتريل بانزلهيد.

Résumé :

Durant ce travail, nous avons essayé de synthétiser le 6-amino-4-aryle-pyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile avec différentes méthodes en se basant sur les synthèses décrite dans la littérature.

La synthèse de 6-amino-3-méthyle-1,4-diphényle-1,4-dihydropyrano[2,3-c]pyrazole-5-carbonitrile a été effectuée en une seul étape par une réaction one-pot de l'acétoacétate d'éthyle, l'hydrochlorure de phényle hydrazine, le benzaldéhyde et le malononitrile .

Abstract :

During this work, we tried to synthesize 6-amino-4-aryl-pyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile with different methodes based on the syntheses described in the literature.

The synthesis of 6-amino-3-methyl-1,4-diphenyl-1,4-dihydropyrano [2,3-c] pyrazole-5-carbonitrile was carried out in a single step by a one-pot reaction of the ethyl acetoacetate, phenyl hydrazine hydrochloride, benzaldehyde and malononitrile