



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

**UNIVERSITÉ ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN**

# MÉMOIRE

Présenté à :

FACULTÉ DES SCIENCES – DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

**MASTER EN CHIMIE**

Spécialité: Chimie Organique

Présenté par :

**M. CHELIHI Ahmed**

Sur le thème

---

## **Étude de la réactivité des alcènes et des énaminonitriles vis-à-vis les dérivés coumarines**

---

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

M. CHOUKCHOU- BRAHAM Abderrahim	Professeur	Université de Tlemcen	Président
M. HASSAINE Ridha	MRB	Centre de recherche CRAPC	Encadreur
M. BENS Aid Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Co-encadreur
M. MOSTEFA KARA Bachir	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
M <sup>lle</sup> BELHADJ Fatima	MCB	Université d'Oran 1	Examinatrice

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

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail*

*A mes très chers parents, pour leurs encouragements, tendresses, amours et soutiens durant mes études, qui sans eux je ne serais ce que je suis aujourd'hui*

*A mes grands-parents*

*A mes chers frères*

*A mes chères sœurs*

*A toute ma famille*

*A mes meilleurs (es) amis (es), Pour leur présence à tous les instants,*

*Pour le soutien qu'ils m'ont apporté*

*A Tout les membres de Chem Club Tlemcen, je suis très fier de crier ce club et D'être membre dans une famille exceptionnelle, et je suis très reconnaissant d'avoir actualisé mes savoir avec vous durant toutes ces années, tout le respect et toutes mes salutations distinguées aux nouveaux membres, qui ont gardé la continuité et la célébrité de ce club, les anciens membres qui ont réussi à diffuser le nom de club au niveau national, et de wilaya de Tlemcen.*

*A tous les étudiants de la promotion 2016/2018*

*Option : Chimie organique*

*Avec toute mon affection et ma reconnaissance.*

## **REMERCIEMENT**

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université de Tlemcen, sous l'encadrement de monsieur Ridha HASSAINE Maitre de recherche B au centre de recherche CRAPC, et BENSAID Okkacha professeur à l'université de Tlemcen. A qui j'exprime mes vifs remerciements, pour leurs encadrements, leurs conseils, leurs disponibilités et leurs soutiens au laboratoire pendant toute la période de stage qui ont permis de me donner une force de travailler vivement.

J'exprime mes profonds remerciements à Monsieur le directeur du laboratoire et actuellement le responsable de master le Professeur CHOUKCHOU-RAHAM Nouredinne, pour m'avoir accueilli au sein de laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique.

Je tiens aussi à adresser tous mes remerciements à Monsieur le professeur Chewki ZIANI-CHEFIF, pour m'avoir accueilli dans le master chimie organique et pour ses aides et ses conseils, j'ai l'honneur d'être l'étudiant dans ce master de telles gammes des enseignants et des professeurs : MCA ZIANI-CHEFIF Hocine et ZIANI-CHERIF Chewki, CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine, BENSAID Okkacha, et tous les enseignants de master chimie organique.

Je voudrais également remercier les membres de jury, Monsieur le professeur CHOUKCHOU-BRAHAM Abderrahim en tant que président de jury, Monsieur le Professeur MOSEFA-KARA Bachir et le Dr. BELHADJ Fatima, pour avoir accepté d'évaluer ce travail, et d'être examinateurs de cela.

Je vous remercie vivement tous les membres de laboratoire (LCSCO), et en particulier l'ingénieure Fatima Zohra MOKRI pour sa disponibilité aux analyses infra-rouge, et aussi mes sincères remerciements à madame BOUKANNA Leila (attaché de recherche CRAPC) pour sa disponibilité aux analyses RMN<sup>1</sup>H.

Merci à vous tous

# SOMMAIRE

<b>ABRÉVIATIONS</b>	1
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE</b>	
I. INTRODUCTION.....	2
II. PRÉSENTATION DU SUJET.....	3
<b>CHAPITRE 1 : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE</b>	
I. INTRODUCTION.....	4
II. LES PYRANOPYRIDINES ET SES DÉRIVÉS.....	4
III. MÉTHODES DE SYNTHÈSES DES PYRANOPYRIDINES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE.....	6
1. Synthèse de pyranopyrazolopyridine.....	6
2. Synthèse de pyrano[3.2-c]pyridines.....	7
3. Synthèse et réactivité des alcènes.....	7
4. Synthèse et la réactivité des énamionitriles.....	8
5. Réactivité vis-à-vis du 4-hydroxycoumarine.....	9
a. Synthèse des dérivés amino pyranochromène carbonitrile.....	9
b. Synthèse des dérivés pyranopyridine.....	11
IV. CONCLUSION.....	11
<b>CHAPITRE 2 : RÉSULTAT ET DISCUSSION</b>	
I. INTRODUCTION.....	12
II. PARTIE 1 : LES ALCÈNES.....	12
1. Procédé général de synthèse des alcènes.....	12
2. Synthèse de 2-amino pyrano[3,2-c]chromène-3-carbonitrile.....	13
3. Réactivité de 2-amino pyrano[3,2-c]chromène-3-carbonitrile.....	14
III. PARTIE 2 : SYNTHÈSE DES ALCÈNES FONCTIONNALISÉS.....	16
1. Procédé général de synthèse des alcènes fonctionnalisés.....	16

2. Synthèse des énamionitriles.....	17
3. Synthèse de pyrano[4,3-b] pyridine.....	19
IV. CONCLUSION.....	21
<b>CHAPITRE 3 : PARTIE EXPÉRIMENTALE</b>	22
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b>	32
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b>	
Références.....	33

# ***ABRÉVIATIONS***

## *Abréviations*

### **Unités :**

mL : millilitre

h : heure

mol : mole

min : minute

g : gramme

°C : degré Celsius

mg : milligramme

mmol : millimole

### **Techniques :**

Pf : point de fusion

t.a : température ambiante

CCM : chromatographie sur couche mince

RMN <sup>1</sup>H : résonance magnétique nucléaire du proton

Rdt : rendement

IR : infrarouge

MO : irradiation micro-onde

### **Chimiques :**

AcOEt : acétate d'éthyle

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> : carbonate de potassium

C-SO<sub>3</sub>H : acide sulfonique solide (polystyrène).Me : méthyle

Et : éthyle

aq : aqueux

NH<sub>4</sub>OAc : acétate d'ammonium

EtOH : éthanol

Δ : chauffage

TEA : triéthylamine

*p* : para

pip : pipéridine

DBU: 1.8-Diazabicyclo[5,4,0] undec-7-ene

(4-PPy): 4-pyrrolidinopyridine

SnCl<sub>2</sub> : chlorure d'éthan (II)

DMF : diméthylformamide

DMF/DMA : diméthylformamide diéthylacétal

### **Scientifiques :**

1-(CDK1<sup>o</sup>) : cycline dépendent kinase n°1

VIH : virus de l'immunodéficience humain

5-HT<sub>6</sub> : 5-hydroxytretamine ou bien la sérotonine

3-(CDK) : glycogène synthase kina

# ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

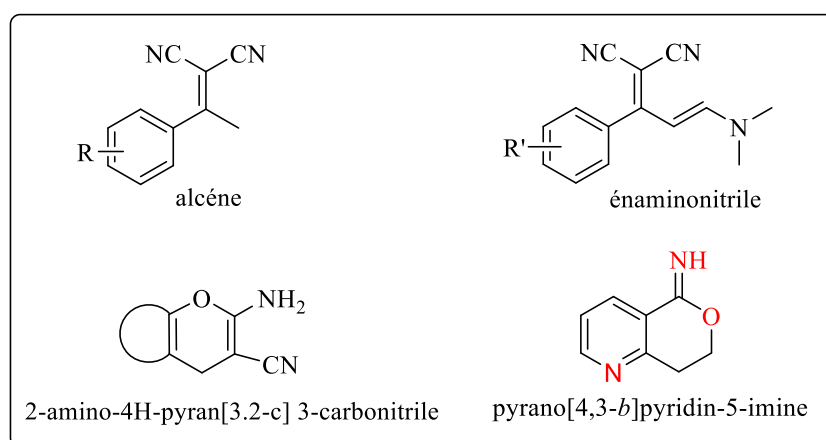


## I. INTRODUCTION

La chimie est une science vaste du fait de sa présence dans plusieurs domaines. Afin de pouvoir comprendre et savoir interpréter la plupart des phénomènes qui se produisent dans l'univers, il est nécessaire d'acquérir quelques notions générales en chimie <sup>[1]</sup>. En effet la vie quotidienne et tous ce qu'ils se passent autour de nous dans cet univers est plein de réaction, en particulier les réactions en chimie organique <sup>[1-2]</sup>. Cette option de chimie a un avantage hyper-intéressant dans divers systèmes dans la nature, c'est pourquoi les chercheurs ont exploité cette richesse en terme de composition, pour la production de nouvelles molécules à intérêt biologique et/ou en science des matériaux.

D'ailleurs, cela parmi les stratégies de notre laboratoire de recherche LCSCO depuis quelques années, qu'elle était le développement des méthodes plus simples et des voies de synthèses courtes, afin d'obtenir des polyhétérocycles azotés et oxygénés biologiquement actifs.

Notre travail de mémoire de master, consiste à étudier la réactivité des alcènes et des énaminoitriles (Figure 1) vis-à-vis les dérivés coumarines (4-hydroxyoumarine) d'où la prévision d'obtenir deux familles hétérocycliques, à savoir le -2-amino-4H-pyran[3.2-c]chromène-3-carbonitril et le pyrano[4,3-b]pyridin-5-imine (Figure 1). La première famille a un rôle important comme motif de base pour accéder à de nouveaux hétérocycles biologiquement actifs, et la deuxième famille c'est un squelette cible à divers hétérocycles (pyrane et pyridine). Cette dernière peut donner des principes actifs et/ou des matériaux, qui pourront contribués à la révolution dans les domaines pharmacologique et industriel des produits.



**Figure 1**

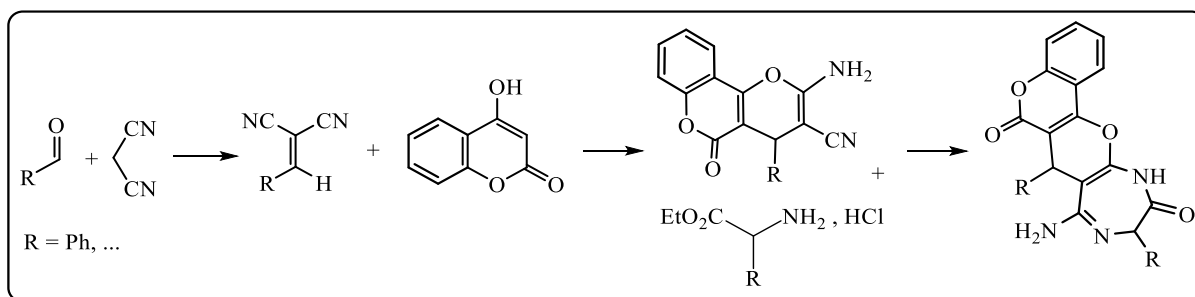
## II. PRÉSENTATION DU SUJET

Notre manuscrit présente trois chapitres :

Un **premier chapitre**, consiste à une recherche bibliographique sur les synthèses optimisées des hétérocycles tout en donnant des exemples concernant leurs réactivités, et leurs activités biologiques correspondantes.

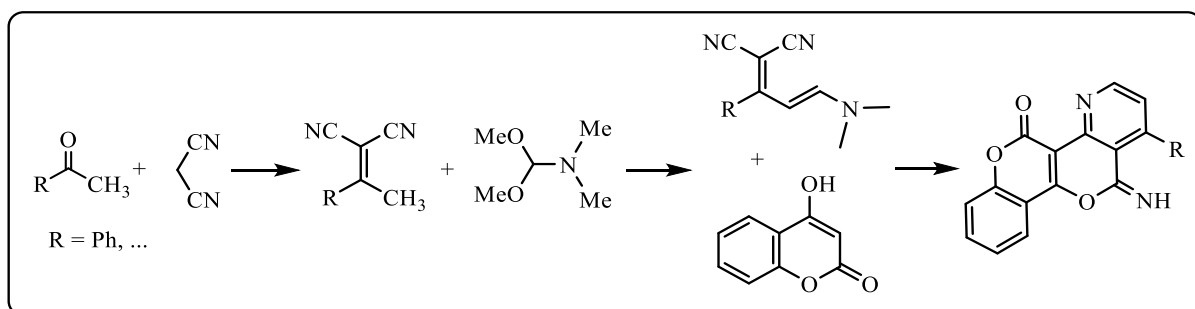
Dans le **second chapitre**, notre travail est divisé en deux parties :

✓ La partie 1 de recherche est consacré essentiellement à la synthèse des hétérocycles potentiellement via l'exploitation des réactions multi composantes et des réactions de cyclo condensation, plus particulièrement, nous nous intéressons dans cette partie à la synthèse des 2-amino-4H-pyrano[3,2-c] chromène-3-carbonitrile comme des précurseurs clé en utilisant le 4-hydroxycoumarine pour la préparation d'autres composés (**Schéma 1**).



**Schéma 1**

✓ Nous avons réalisé dans une seconde partie, la synthèse des pyrano[4.3-b]pyridin-5-imine à partir des alcènes fonctionnalisés et des dérivés coumarine mis en jeux, selon un procédé bien déterminé c'est-à-dire : étape par étape en respectant les conditions de la chimie verte cité auparavant (Schéma 2).



**Schéma 2**

Le **troisième chapitre**, comporte la partie expérimentale pour tous les produits préparés au cours de ce travail, avec des analyses de caractérisation et d'identification.

En fin, une **conclusion générale** de ce mémoire de fin d'étude, qu'elle résume le travail effectué et les résultats obtenus dans notre laboratoire de recherche.

# ***CHAPITRE 1***

## ***ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

## I. INTRODUCTION

Jusqu'à nos jours, les hétérocycles contiennent deux tiers (2/3) de la chimie organique, et le nombre des travaux trouvés dans les journaux internationaux en chimie confirme leurs présences remarquables et dominantes, ce qui a réorienté les recherches vers de nouvelles perspectives, qui ciblent le concept écologique et énergétique [3]. En effet, une des meilleures méthodes en synthèse organique qui nous permet d'augmenter l'efficacité et l'optimisation des conditions opératoires en synthèse est d'effectuer une étude théorique bien approfondie et assez détaillée [3-4].

Ainsi, la synthèse chimique des polyhétérocycles a constitué l'un de plus grands axes de recherche en chimie organique. La présence des polyhétérocycles dans toutes les structures des molécules organiques d'intérêt biologique, pharmaceutique, en optique et en domaine électronique est très bien connue [5].

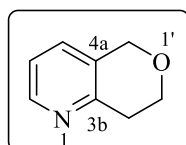
En résumé, le chemin synthétique idéal, c'est de pouvoir optimiser la quantité (rendement) et notamment la qualité (produits visés thérapeutiquement) dans une réaction chimique.

Dans ce contexte, nous avons fixé un objectif assez direct, efficace et peu coûteux afin de :

- Synthétiser et étudier la réactivité des alcènes vis-à-vis des dérivés coumarines, qui ont un potentiel pharmacologique intéressant.
- Cibler des polyhétérocycles (azotés, oxygénés,..) à divers motifs, en exploitant la réactivité des énaminoitriles vis-à-vis les dérivés coumarines.

## II. LES PYRANOPYRIDINES ET SES DÉRIVÉS

Les composés organiques de pyranes sont des motifs utiles pour obtenir de nouveaux systèmes hétérocycliques, les pyranes condensés ont un grand intérêt par rapport aux composés monocycliques correspondants [6]. En outre, les dérivés de pyrano[4,3-b]pyridines qui sont une partie de notre travail de mémoire, ne sont apparus qu'au début du vingtième (XX<sup>e</sup>) siècle [7], connus aussi par leur structure chimique à deux motifs de différentes familles de molécules, le noyau pyridinique et le noyau pyranique (Figure 1).



**Figure 1** : Structure pyrano[4,3-b]pyridine.

Ce type de molécules a fait l'objet de nombreuses recherches depuis quelques dizaine d'années, il présente un intérêt particulier dans le domaine de la biologie car il constitue l'unité structurale de plusieurs substances naturelles, d'où il existe des homologues tel que les alcaloïdes de pyrane[3.4-c]pyridine, qui sont extrait de la Gentiane<sup>[6]</sup>. Cette fameuse plante possède des activités biologiques hyperpuissantes : Anti-inflammatoire<sup>[6a]</sup>, hypotensive<sup>[6b]</sup>, Anti-convulsivante<sup>[6c]</sup>, Antipsychotique<sup>[6d]</sup>, Antiulcéreuse,<sup>[6e]</sup> Antipaludique<sup>[6f]</sup> (Figure 2).



Figure 2

Les dérivés de pyrano[3.4-c]pyridine de type naturel sont obtenus aussi par voie chimique, en l'occurrence notre travail de synthèse est basé sur le réarrangement autour de ce squelette vers un autre motif intéressant, mais cette fois ci c'est la position de l'atome d'azote sur le noyau pyridinique qui change (Figure 3).

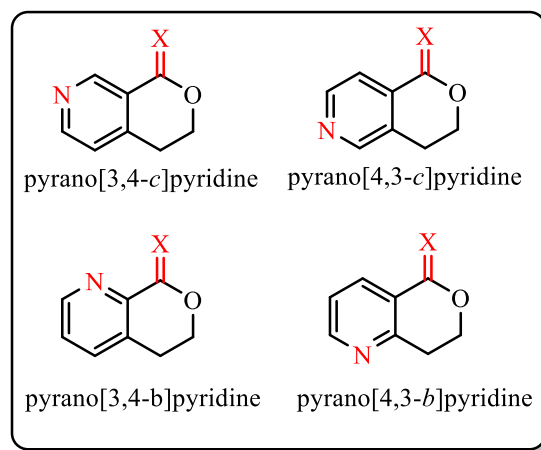


Figure 3 : Différentes structures décrites dans la littérature

De point de vue structure chimique, le schéma ci-dessus montre qu'il existe plusieurs homologues de pyranopyridines décrits dans la littérature.

### III. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES PYRANOPYRIDINES DÉCRITES DANS LA LITTÉRATURE

La littérature a dévoilé plusieurs exemples de techniques, ainsi que des méthodes, et stratégies de synthèses conduisant aux dérivés pyranopyridines et ses homologues, qui possèdent un large spectre d'activité biologique, dans cette partie nous décrivons quelques synthèses les plus importantes.

**1. Synthèse de pyrano pyrazolopyridine :** Les pyrano-pyrazolopyridines ont une excellente activité thérapeutique (l'inhibition de glycogène synthase kinase-3-(GSK-3) <sup>[8]</sup>, et aussi l'inhibition de la kinase 1-(CDK1) <sup>[9]</sup>) qui a attiré l'attention des chercheurs en synthèse organique <sup>[10]</sup>, Le motif pyrano pyrazolopyridine existe dans la structure ci-dessous est très utile à la synthèse de nombreuses molécules bioactifs <sup>[11]</sup>.

En 2017 , Furen Zhang et ses collaborateurs <sup>[7]</sup> ont réalisé la synthèse de pyrano[4,3-b]pyrazolo[4,3-c]pyridine, selon un procédé en "one pot" par une condensation de trois composés, le 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-amine, le 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one et l'aldéhyde aromatique en présence d'un catalyseur solide dans l'eau, ce dernier amorce la condensation entre les intermédiaires formés, le système est mis sous reflux à 90-100°C, les résultats sont obtenus avec de bons rendements (80%-91%) (Schéma 1).

Le mécanisme de cette réaction a été proposé par Furen Zhang selon deux étapes :

- La première étape est une condensation aldolique entre deux composés : l'aldéhyde et 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one pour former un intermédiaire (accepteur de Michael),
- La deuxième étape : la condensation entre l'intermédiaire formé (Z pyran-2,4-dione) et le 3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-amine, qui a été catalysée par l'acide solide.

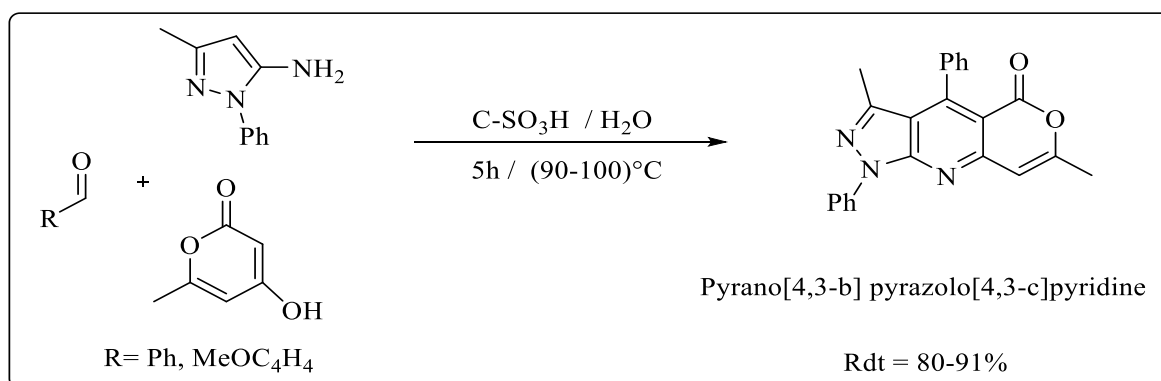
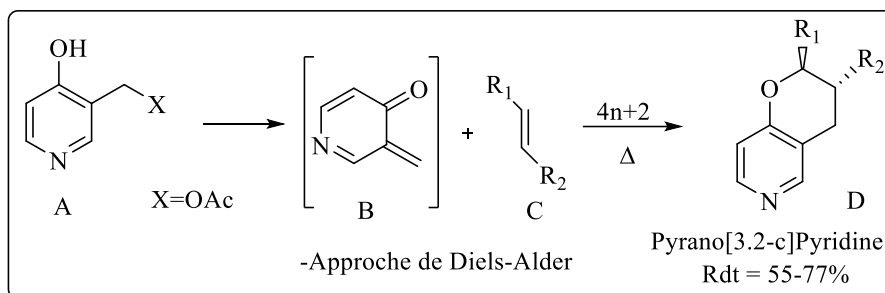


Schéma 1

**2. Synthèse de pyrano[3.2-c] pyridines :** Les dérivés de pyrano[3,2-c]pyridines ont des propriétés biologiques remarquables (antiallergiques et anti-inflammatoire) <sup>[12]</sup>, parce qu'ils se trouvent dans de nombreux alcaloïdes d'origine naturelle <sup>[13]</sup>.

En 2006 Kirill Tchabanenko et ses collaborateurs <sup>[14]</sup>, ont pu synthétiser les pyrano[3.2-c]pyridines D selon l'approche de DielsAlder, un intermédiaire B (3 méthylène-pyridine-4-one) s'est formé, ensuite la réaction avec différents alcènes telle que le butadiène pour aboutir au produit final avec des rendements satisfaisants (50-77 %) (Schéma 2).

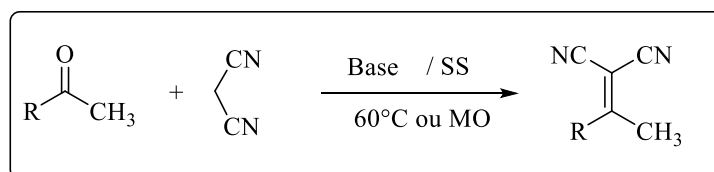


**Schéma 2**

**3. Synthèse et réactivité des alcènes :** De nombreux travaux réalisés ces dernières années, ont élaboré plusieurs stratégies de synthèse des alcènes fonctionnalisés, car ces motifs constituent une grande d'application en chimie organique <sup>[15]</sup>.

Le protocole de synthèse est simple avec des conditions douces et de chimie verte, d'où l'obtention du méthylène actif qui a été exploité pour arriver aux hétérocycles biologiquement actifs après des modifications chimiques <sup>[2]</sup>.

Ci-dessous un schéma général représentatif qui explique la synthèse des alcènes fonctionnalisés selon différentes méthodes : suivant la condensation de Knoevenagel sans solvant et à température de 60°C, la réaction est aussi effectuée sous micro-onde mais la présence d'une base est nécessaire (Schéma 3).



**Schéma 3**

Les alcènes peuvent être obtenus à partir des aldéhydes, suite à une condensation avec le malononitrile dans des conditions opératoires très simples : eau comme solvant pendant 15 min; mais cette fois-ci il s'agit des alcènes actifs par la présence du nitrile (C≡N) qui est un groupement attracteur <sup>[16]</sup> (Schéma 4).

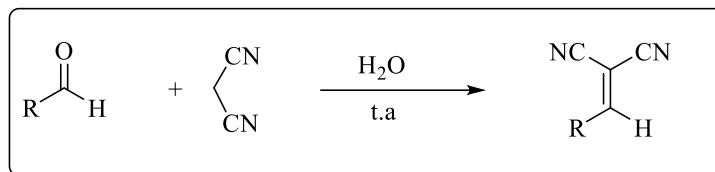


Schéma 4

**4. Synthèse et la réactivité des énamino-nitriles :** Depuis longtemps de nombreuses stratégies ont été envisagées pour la synthèse des énamino-nitriles <sup>[17]</sup>. Alors dans le cadre de notre travail, on a choisi la plus importante. Actuellement les énamino-nitriles sont des bonnes composés en synthèse organique <sup>[18]</sup>, car ils permettent un accès facile à divers dérivés polyhétérocyclique azotés, Oxygénés,...etc <sup>[19]</sup>.

La synthèse des énamino-nitriles en utilisant les aryl-malononitriles avec le N,N-diméthylformamide diméthyl acétal (DMF/DMA), est une synthèse très intéressante depuis la découverte de ce dernier en 1961 par Meerwein <sup>[20]</sup>. Il y a aussi d'autres types de formamide acétals (DMFAs) de synthèse (diméthylformamide diméthylacétal DMF/DMA, diméthylformamide diéthylacétalDMF/DEA, diméthylformamide ditertiobutylacétal DMF/DtBA) <sup>[21]</sup> (Schéma 5).

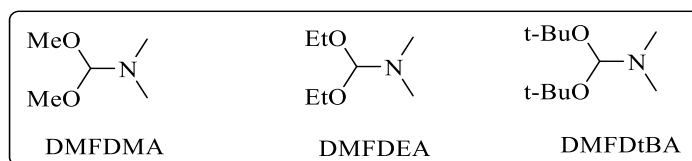


Schéma 5

Le schéma ci-dessous est un schéma général, qui explique la synthèse des énamino-nitriles, en deux étapes :

- La première étape a été expliquée dans le schéma 4 selon la condensation de Knoevenagel.
- La seconde est l'addition de DMF/DMA sur l'alcène suite à une addition nucléophile / élimination favorisée par la présence d'un méthylène actif, le processus a été réalisé à température ambiante et sans solvant (Schéma 6).

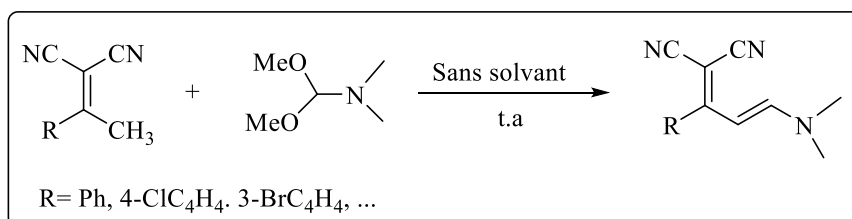


Schéma 6



En 2013, T. Govender et ses collaborateurs [22], ont synthétisé les énamionitriles par une simple condensation entre le DMF/DMA et les composé indolique a un méthylène actif, cette équipe de recherche ont utilisé par la suite différents réactifs avec de diverses conditions opératoires de réaction de cyclisation pour l'obtention des dérivés de 2-pyridone d'isoxazol et de 2-aminopyridine (Schéma 7).

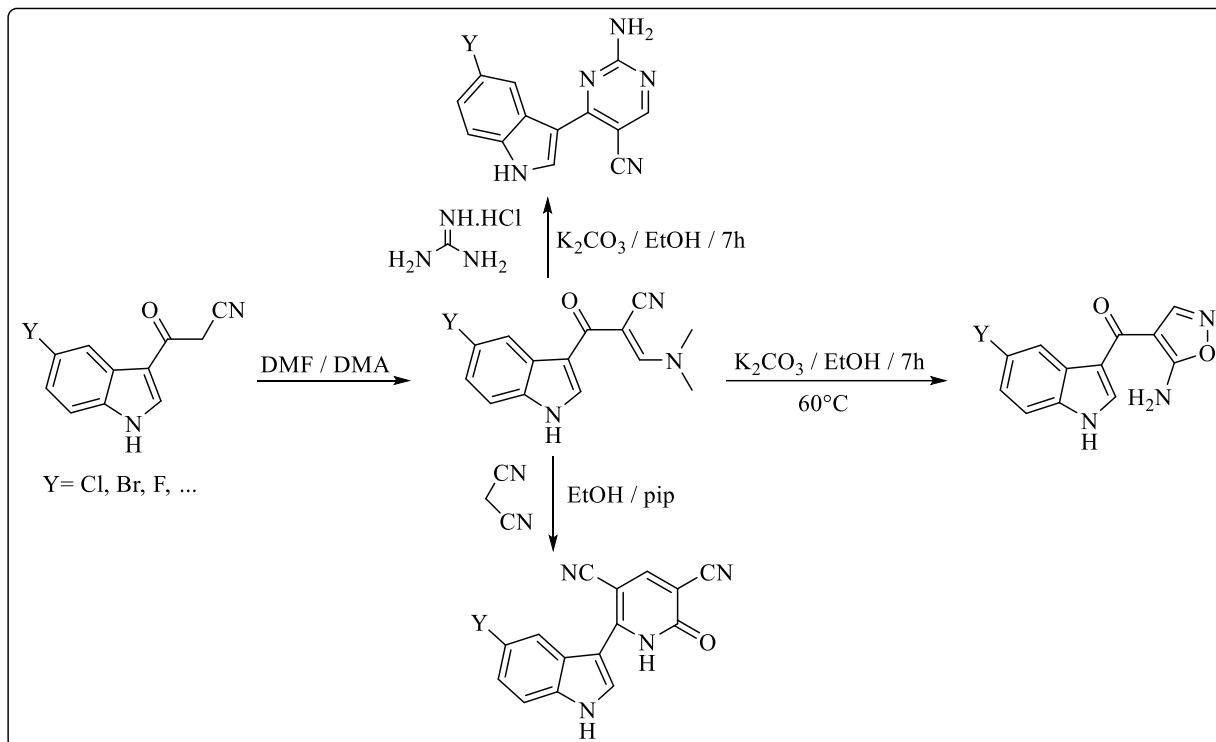


Schéma 7

**5. Réactivité vis-à-vis du 4-hydroxycoumarine :** Les coumarines représentent une classe très importante des hétérocycles, la majorité de ces dérivés sont des molécules fluorescentes avec un large spectre d'application industrielles et biologiques [23], en cosmétique (parfum) et aussi comme des additifs alimentaires dans le domaine agroalimentaire. En outre elles sont utilisées dans la médecine comme des agents antibactériennes [24], Antibiotiques, anticoagulants [25] et autres (antifongiques, insecticides et antithrombotiques) [26].

Alors, c'est pour ces raisons les chercheurs ont fait beaucoup d'effort dans le but de développer des stratégies, afin de synthétiser de nouvelles molécules, dérivés de la coumarine à large spectre d'activité.

#### a. Synthèse des dérivés amino pyranochromène carbonitrile

Les composés chimiques contenant le motif du 4-hydroxycoumarines ont été classé comme des inhibiteurs de la protéase du VIH non peptidique [26-27].

Tu et ses collaborateurs <sup>[26]</sup> ont réalisé un procédé de "one pot" qui s'est avéré une bonne technique assez rapide, puissante, et respectueuse de l'environnement, ils ont déjà rapporté ce processus au synthèse de 2-amino-5-oxo-4H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile, tout en mélangeant les trois réactifs de départ : 4-hydroxycoumarine, un aldéhyde aromatique et du malononitrile en présence d'une base (piperidine,...etc), et l'éthanol comme solvant, la réaction a duré 10-15 min sous irradiation micro-onde donnant de bon rendement (50-92 %) (Schéma 8). Les structures ont été caractérisées par des techniques d'analyses performantes (RMN et DRX monocristal).

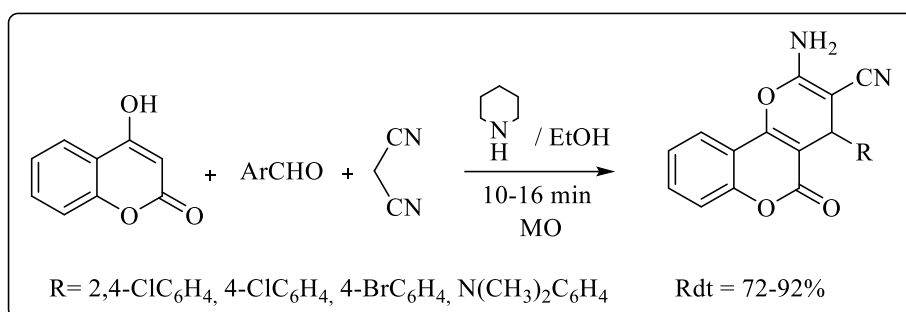


Schéma 8

En 2004 Wang, Jing et ses Collaborateurs <sup>[28]</sup> ont réalisé la même synthèse à 90 °C qui a duré 8-9 h, et le chlorure de triéthylbenzyl ammonium comme une base (Schéma 10).

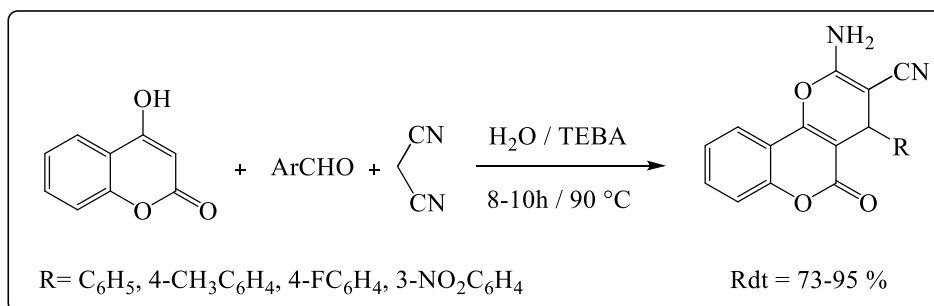
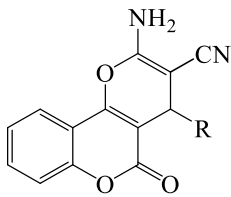


Schéma 9

Le tableau 1 ci-dessous résume la synthèse des dérivés de 2-amino-5-oxo-4H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile dans différentes les conditions opératoires selon la littérature <sup>[29]</sup>.

Tableau 1

Produit	Solvant	Base	Temps(min)	Chauffage(°C)	Rendement(%)
	H <sub>2</sub> O	DBU	40-150	Reflux	85-90
	EtOH	NH <sub>4</sub> OAc	3	Reflux	94
	DMF	NH <sub>4</sub> OAc	30	100	75

### b. Synthèse de dérivés pyrano pyridine

Les homologues de ces dérivés ont été synthétisés selon des réactions de condensation, de Diels Alder (Synthèses III. 1, III. 2 et III, 3) mais pour notre travail c'est à partir des énaminoitriles (cités et expliqués au schéma 6) préparés comme des précurseurs très réactifs, en exploitant les sites présents sur la molécule du 4-hydroxycoumarine activés par une base <sup>[30]</sup> suite à une addition nucléophile et l'hétérocyclisation (Schéma 11).

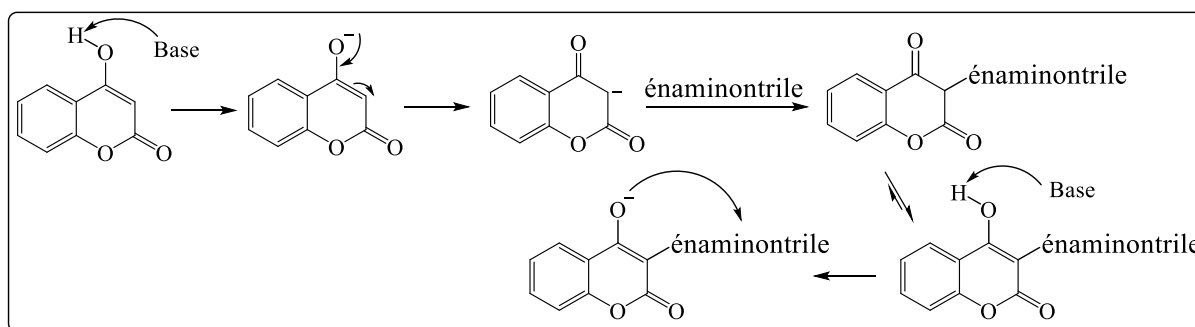


Schéma 10

## IV. CONCLUSION

L'étude bibliographique présentée dans ce chapitre permet d'avoir une vision globale sur différentes méthodes de synthèses des polyhétérocycles, nous exploitons tous ce qui a été décrit dans la littérature pour étudier la synthèse des précurseurs cités auparavant (alcènes et énaminoitriles) puis leurs réactivités avec le 4-hydroxycoumarine, pour accéder aux dérivés pyranopyridine, et 2-amino-5-oxo-4H- pyrano[3.2-c]chromène-3-caronitrile.

## ***CHAPITRE 2***

### ***RÉSULTAT ET DISCUSSION***

## I. INTRODUCTION

Après une description des différents travaux antérieurs et aussi une variété des propriétés biologiques des composés dérivés de pyranopyridine et ses homologues, et les dérivés pyrano[3,2-c]chromènes et leur différentes voies de synthèse décrites dans la littérature, ce chapitre contient deux parties pratiques : la première concerne la réactivité des alcènes vis-à-vis les dérivés coumarines pour accéder au pyrano[3,2-c]chromène, en une seule étape, et puis des tentatives de cyclisation ont été effectuées sur le motif aminonitrile en utilisant des acides aminé modifiés sous formes des esters conduisant aux diazépines; la seconde partie est la synthèse des dérivés de pyrano[4,3-b]pyridine en une seule étape après une succession des réactions de cyclisation, suite à une étude de la réactivités des énamionitriles vis-à-vis les dérivés coumarines.

Tous les résultats obtenus de notre sujet de recherche qui contiennent la synthèse et la réactivité des molécules ont été présentés avec des explications référenciées.

## II. PARTIE 1 : LES ALCÈNES

### 1. Procédé générale de synthèse des alcènes

Dans ce travail, nous avons pu préparer des alcènes **1a-c** à partir des différents aldéhydes, en appliquant l'un des principes de la chimie verte (réactions dans l'eau), le procédé est une condensation de Knoevenagel entre l'aldéhyde aromatique (a) et le malononitrile (b) dans l'eau, à température ambiante pendant 4h (Schéma 1).

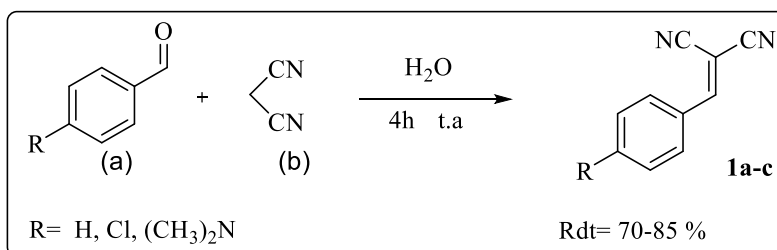
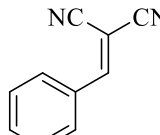
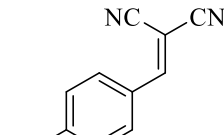
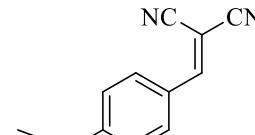


Schéma 1

Le tableau 1 ci-dessous résume les résultats obtenus des alcènes synthétisés.

**Tableau 1 :**

<b>Les alcènes</b>	 <b>1a</b>	 <b>1b</b>	 <b>1c</b>
<b>Rdt (%)</b>	80	85	70
<b>Pf(°C)</b>	85	164	180

## 2. Synthèse des dérivés de 2-amino pyrano[3,2-c]chromène-3-carbonitrile

Nous avons synthétisé les dérivés de 2-amino pyrano[3,2-c]chromène-3-carbonitrile **2a-b**, en faisant réagir les alcènes 2-(4-démythaminobenzylidène)malononitrile **2a** et 2-(4-Chloro-benzylidène)malononitrile **2b** avec le 4-hydroxycoumarine (Schéma 2).

Le procédé a été réalisé sous un chauffage classique avec l'utilisation d'une base de 4-méthylmorpholine, pour l'activation des sites nucléophiles du 4-hydroxycoumarine, dont l'attaque est favorisée (Schéma 2).

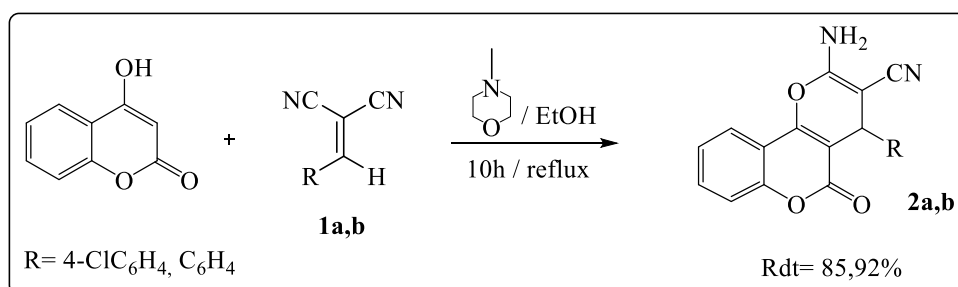
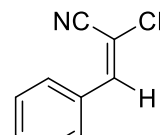
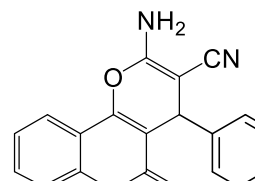
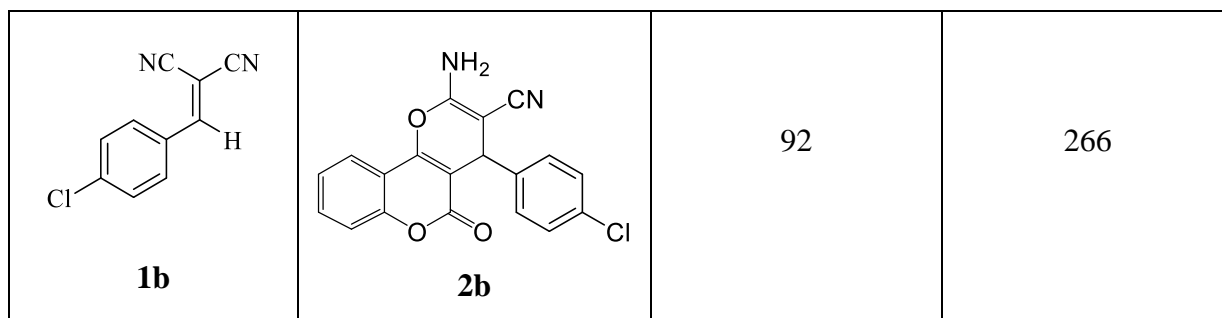


Schéma 2

Ci-dessous le tableau 2 qui regroupe les résultats obtenus de la synthèse des produits **2a,b**.

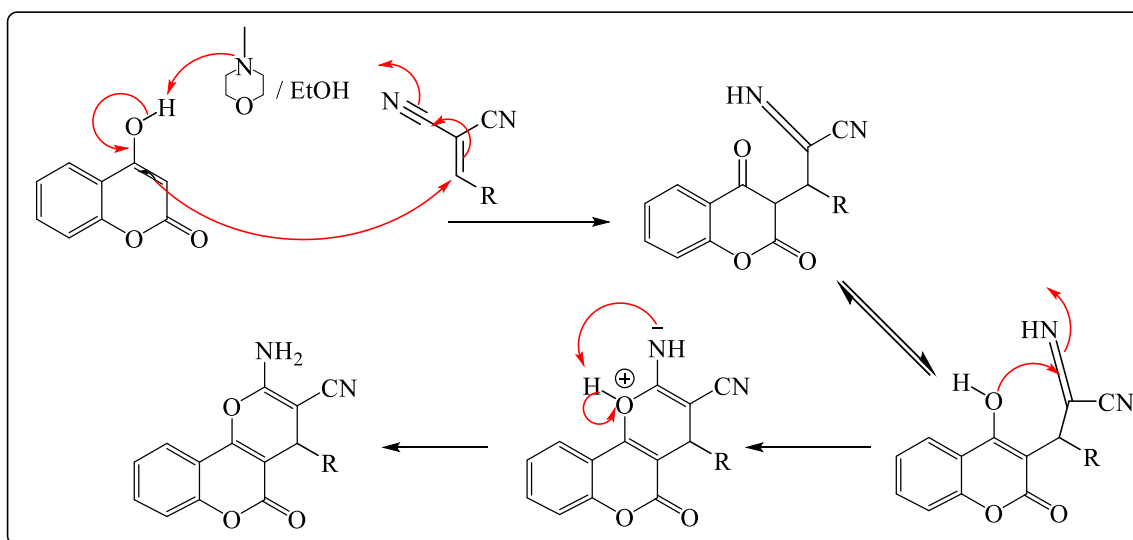
Tableau 2

Alcènes <b>1a,b</b>	Produits <b>2a,b</b>	Rdt %	Pf (°C)
 <b>1a</b>	 <b>2a</b>	85	264



• **Mécanisme :**

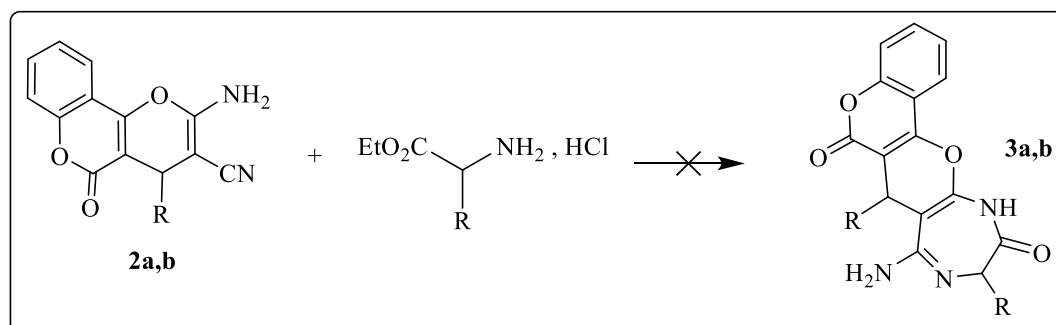
Le mécanisme de la formation des produits **2a,b** a été proposé selon la littérature décrite (Schéma 3).



**Schéma 3 :** Mécanisme de formation des produits **2a,b**

**3. Réactivité de 2-amino-5-oxo-4-phényl-4H.5H-pyrano[3.2-c]chromene-3-carbonitrile 2a,b**

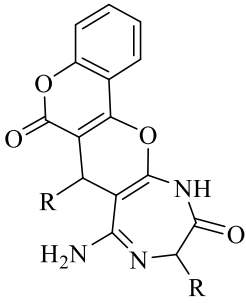
Les produits **3a,b** sont connus par leurs activités intéressantes, alors une stratégie de synthèse a été mise en place pour arriver à ces dérivés cibles, après une double condensation / cyclisation en présence des acides aminé modifiés sous forme des esters (Schéma 4).



**Schéma 4**

Pour réaliser cette partie de notre travail, il faut étudier les réactions vis-à-vis les conditions opératoires, alors nous avons exploité la présence des fonctions réactives des produits **2a,b** (NH<sub>2</sub>, CN), pour accéder au produit **3a,b**. Dans l'objectif d'optimiser les conditions des réactions, trois méthodes ont été appliquées, le tableau ci-dessous résume nos travaux pratiques au laboratoire afin de trouver les bonnes méthodes de synthèse.

**Tableau 3 :**

Produit	Solvant / base (ml)	Température (°C)	Temps (h)	Réaction
 <p><b>3a,b</b></p>	1. Ethanol, DMF (5 : 10) ml  Base : triéthylamine Et <sub>3</sub> N (2.5-4 ml)	60, 80, 100, 120	24	(-)
	2. Ethanol / CHCl <sub>3</sub> (5 : 10) ml  Base : 4-méthylmorpholine (2-4 ml)	60, 70	24	(-)
	3. Dioxane (15 ml) / Base : carbonate de potassium	110	48	(-)

**Remarque :** Les produits **2a,b** sont solubles dans les solvants suivants : (CHCl<sub>3</sub> à chaud, DMF, Dioxane).

**Méthode 1 :** Les conditions utilisées pour la première méthode ont donné un produit soluble dans l'eau, au cours de l'extraction via un mélange de AcO<sub>2</sub>Et / DCM (1 : 2), on a remarqué que la quantité du produit récupéré est très petite, et c'est une quantité insuffisante pour faire la purification, dont on a constaté que le produit dans la phase organique est soluble dans l'eau.



**Méthode 2 :** Pour éviter le problème rencontré au niveau de l'étape d'extraction, on a pris le mélange après la réaction et le faire passer sur chromatographie sur colonne pour la purification, la quantité du produit est aussi minime.

**Méthode 3 :** Dans le cadre d'améliorer le rendement, la réaction a été testée avec plusieurs température de chauffage de 60, 80, 100 et 120 °C, mais il y avait un changement très faible (couleur, aspect et le suivi par CCM), alors on a pensé de changer le solvant. Nous avons utilisé le mélange de solvant de Chloroforme et de l'éthanol, et le 4-méthylmorpholine comme une base mais sans aucun changement, on a constaté que la réaction demande un chauffage assez important et plus de temps, pour faire l'amidification puis la cyclisation intramoléculaire.

Alor on a déduit que cette réaction a besoin d'autres changements vis-à-vis les paramètres de la réaction, et le produit désiré **3** peut être obtenu mais avec une optimisation des conditions opératoires.

### III. PARTIE 2 : SYNTHÈSE DES ALCÈNES FONCTIONNALISÉS

#### 1. Procédé de synthèse des alcènes à partir des cétones aromatiques

D'après la littérature, les alcènes sont des précurseurs clés pour avoir des composés qui ont une réactivité bidentée, par exemple : les énamionitriles.

Dans cette partie de travail, nous avons préparé une série des alcènes fonctionnalisés à partir d'une condensation de Knoevenagel, en faisant réagir l'acétophénone avec le malononitrile en présence de l'acétate d'ammonium comme une base, la réaction a été effectuée sous chauffage à température de 60°C pendant 4h (Schéma 5).

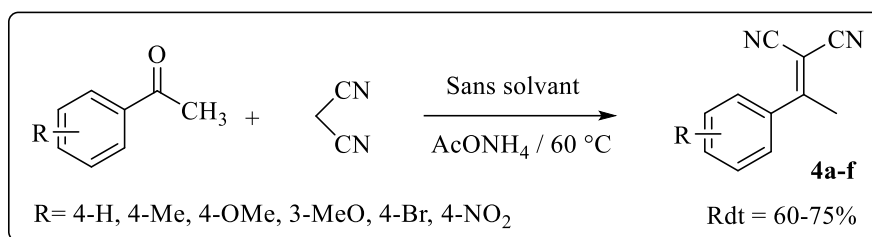


Schéma 5

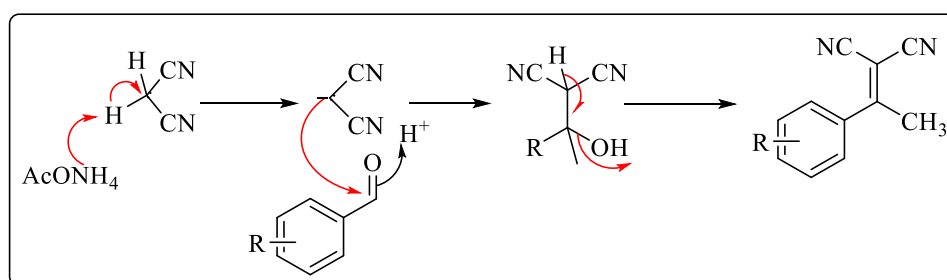
Ci-dessous le tableau 4 qui assemble les résultats des alcènes synthétisés.

Tableau 4 :

Produit	4a	4b	4c	4d	4e	4f
R	4-H	4-Me	4-MeO	3-MeO	4-NO <sub>2</sub>	4-Br
Rdt (%)	75	70	75	65	62	65
Pf (°C)	98	74	76	78	98	92

• **Mécanisme :**

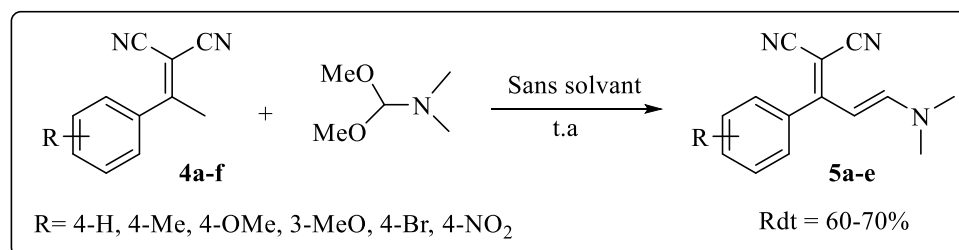
Nous avons proposé le mécanisme réactionnel (Schéma 5). Le mécanisme est une condensation de Knoevenagel, le méthylène actif du malononitrile est déprotoné, ensuite la condensation avec le groupement carbonyle de l'aldéhyde, et finalement une élimination d'une molécule d'eau (déshydratation).



**Schéma 5 :** Mécanisme de formation des alcènes fonctionnalisés **4a-f**.

## 2. Synthèse des énamionitriles

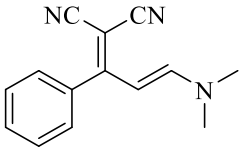
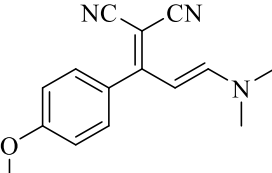
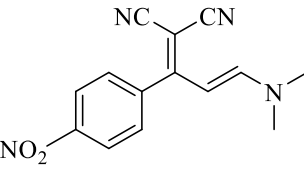
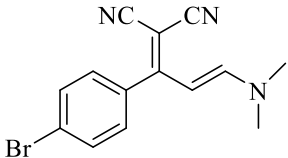
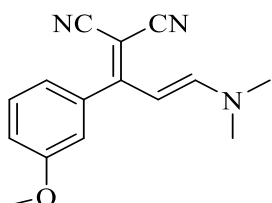
Au cours de ce travail, nous avons pu synthétiser cinq composés dérivés des énamionitriles **5a-f**, selon un procédé qui respecte l'un des principes de la chimie verte, en faisant réagir différents alcènes synthétisés **4a-f** avec la diméthylformamide diméthylacétal DMF/DMA, la réaction est effectuée sans solvant et à température ambiante (Schéma 6).



**Schéma 6**

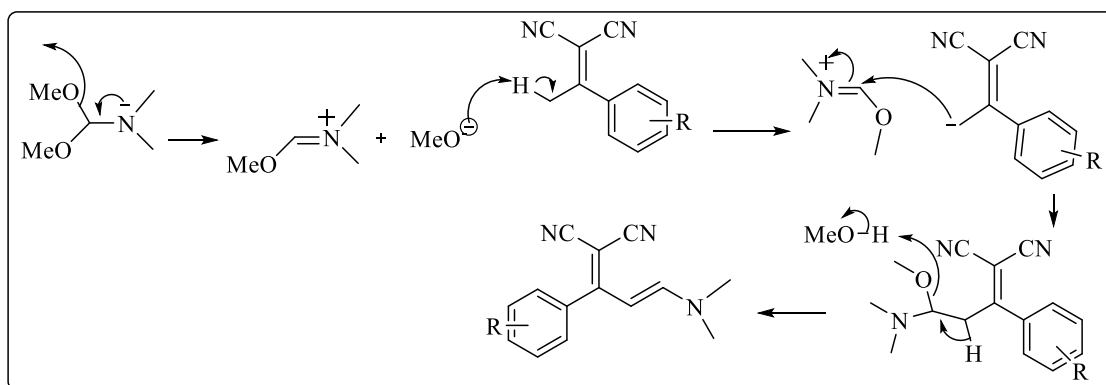
Ci-dessous le tableau 5 qui résume les résultats des énamionitriles synthétisés.

**Tableau 5 :**

Produit	Rdt(%)	Pf(°C)
 <p><b>5a</b></p>	70	142
 <p><b>5b</b></p>	65	192
 <p><b>5c</b></p>	60	254
 <p><b>5d</b></p>	70	242
 <p><b>5e</b></p>	65	190

• *Mécanisme :*

Le schéma 7 représente un mécanisme proposé de la formation des énamionitriles **5a-e**.


 Schéma 7 : Mécanisme de formation des énamionitrils **5a-e**.

### 3. Synthèse des dérivés 12-imino-1-aryl-5H,12H-chromeno[3',4',5,6]pyrano[4,3-b]pyridine-5-one à partir des énamionitriles

Nous avons étudié la réactivité des énamionitriles **5a-e** vis-vis le 4-hydroxycoumarine avec des essais d'optimisation. Les énamionitriles sont des précurseurs bidenté très utiles parce qu'ils possèdent deux sites électrophiles (1/2 ; 1/6) réactifs avec les binucléophiles telle que les diamines, les hydrazines,...et, c'est pour cette raison qu'on les a remplacé avec le 4-hydroxycoumarine, qui a la caractéristique de faire le double attaque dans les conditions basiques, et par conséquent plusieurs hétérocyclisations successives (Schéma 8).

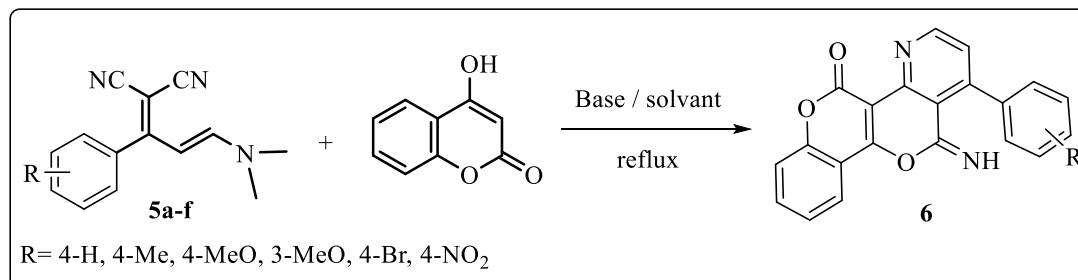
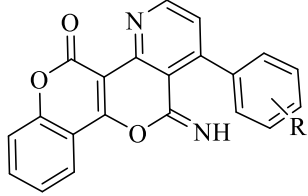


Schéma 8

Plusieurs paramètres ont été modifiés dans les réactions de synthèse des dérivés **6** en suivant l'évolution de chaque manipulation, dont le tableau 6 regroupe le travail expérimental réalisé.

Tableau 6 :

Produit	Solvant	Base	T (°C)	Temps (h)
 <p style="text-align: center;"><b>6</b></p>	<p>CHCl<sub>3</sub> /EtOH</p>	4-méthylmorpholine	70-80	12-48
		4-pyrrolidinopyridine (4-PPy)		
		Acétate d'ammonium (AcONH <sub>4</sub> )	Micro- onde	
	Dioxane	Triéthylamine (Et <sub>3</sub> N)	90-110	24-48
	DMF	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène (DBU)	120-160	24-48

Selon les paramètres modifiés cités dans le tableau, nous avons constaté, qu'il y a des facteurs qui empêchent le bon déroulement de la réaction à cause des faibles rendements des produits obtenus même avant la purification :

\*Solvant, \*Température, \*Temps, \*Base d'activation du 4-hydroxycoumarine, \*Absence des catalyseurs d'activation des fonctions nitriles.

Dans ce contexte, nous avons essayé d'optimiser des méthodes de synthèse en se basant sur le changement du solvant et de la base.

**Méthode 1 :** L'utilisation des bases comme : l'acétate d'ammonium ou le DBU (Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène) dans les solvants CHCl<sub>3</sub>/EtOH et le DMF n'as pas donnée des résultats positifs comme prévus.

**Méthode 2 :** On a utilisé le chloroforme(CHCl<sub>3</sub>), l'éthanol(EtOH) comme solvant en présence de 4-méthylmorpholine ou le 4 PPy comme une base, ou encore la triéthylamine dans le solvant de dioxane, le résultat était positif mais à des faibles rendements.

Le problème en matière de mécanisme (Schéma 9) est posé sur la difficulté de la première attaque sur la fonction nitrile non active (étape 1) et puis la dernière hétérocyclisation de l'énolate sur la deuxième fonction nitrile (étape 5). Donc on a constaté que la réaction a besoin d'un chauffage plus que 160°C, et/ou l'utilisation d'un acide de Lewis comme catalyseur (SnCl<sub>2</sub>) pour favoriser l'attaque régiosélectif, ou encore une durée de temps de réaction supérieure à 48 heures.

• *Mécanisme* :

Le schéma 9 est un mécanisme plausible de synthèse des produits **6a** d'après les analyses spectrales (IR, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ ) mais on a pas pu mettre les résultats car ils contiennent des impuretés des solvants dans la zone 0-4 ppm non interprétable.

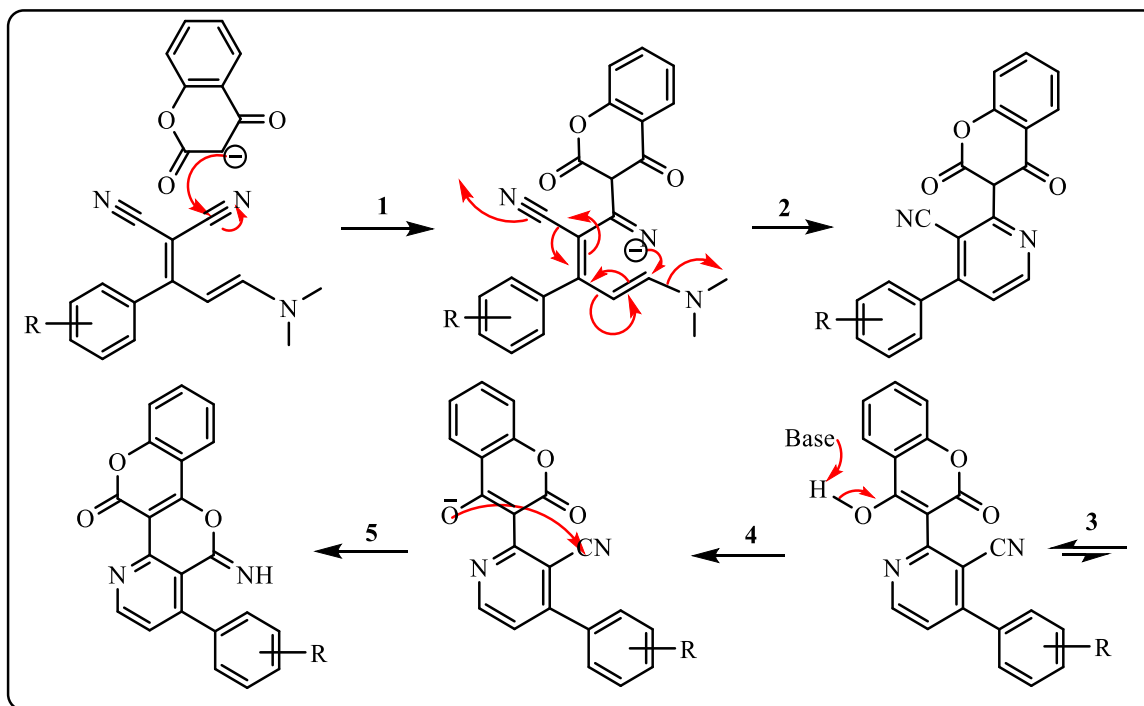


Schéma 9 : Mécanisme de formation des produits **6**

#### IV. CONCLUSION

Une nouvelle stratégie de synthèse des dérivés de diazépine et de pyranopyridine a été adoptée, suite à une étude expérimentale de la réactivité des alcènes vis-à-vis le 4-hydroxycoumarine, des méthodes assez simples et directes ont été utilisées mais à les optimiser et les valider selon un autre plan de travail au future afin de pouvoir arriver à la totalité des résultats.

## ***CHAPITRE 3***

### ***PARTIE EXPÉRIMENTALE***

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

**Les spectres d'absorption infrarouge :** ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption  $\nu$  sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ . Seuls les pics significatifs sont listés.

**La chromatographie sur couche mince** a été effectuée sur des plaques en aluminium de gel de silice Merck 60 F254, les révélateurs utilisés sont : l'UV 250-350.

**La chromatographie sur colonne** a été effectuée dans une colonne en verre en utilisant le gel de silice Merck 60 (40-63  $\mu\text{m}$ ).

**La température de fusion :** le point de fusion a été mesuré sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C.

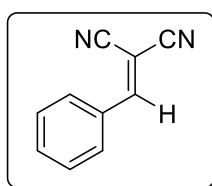
**Les spectres RMN  $^1\text{H}$**  ont été enregistrés sur un appareil Bruker AC 400 MHz. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré ( $\text{CDCl}_3$ ) et le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec le tétraméthylsilane (TMS) comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont décrits par les abréviations suivantes : (s) singulet ; (d) doublet ; (t) triplet ; (q) quadruplet ; (m) massif/multiplet.



**PARTIE 1 :****I. Synthèse des alcènes****Mode opératoire général**

Dans un erlenmeyer de 50 mL muni d'un réfrigérateur avec une agitation, on introduit (0.01 mol, 2 g) de benzaldéhyde et (0.018 mol, 1.2 g) de malononitrile dans 10 mL d'eau à température ambiante pendant 2 h, un solide est formé, filtré avec de l'eau, et puis lavé avec de l'éther diéthylique pour obtenir le 2-Benzylidène-malononitrile (**1a**) avec de bon rendement.

- **2-Benzylidène-malononitrile (1a)**



**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 154.17 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect:** solide blanc

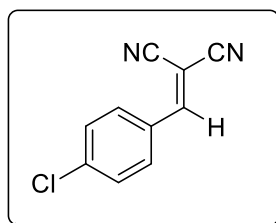
**Rendement :** 80%

**Pf :** 85°C

**IR  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup> :** 1628.52 (C=C), 2209.17 (C≡N).

- **2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile (1b)**

Selon le même protocole appliqué auparavant, on a préparé le produit (**1b**), mais cette fois ci à partir des réactifs suivants : (10 mmol, 0.140g) de 4-chlorobenzaldéhyde et (10 mmol, 0.066g) de malononitrile.



**Formule brute :** C<sub>10</sub>H<sub>5</sub>ClN<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 188.6 g.mol<sup>-1</sup>

**Aspect :** solide blanc

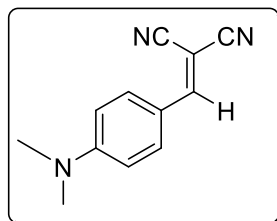
**Rendement :** 85%

**Pf :** 92°C

IR  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1584.91 (C=C), 2228.17 (C $\equiv$ N).

- **2-[4-(diméthylamino)benzylidène] malononitrile (1c)**

4-N,Ndiméthylbenzaldéhyde (0.013 mol, 2 g), (0.015 mol, 0.75 g) de malononitrile.



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>

**Masse molaire:** 197.24 g.mol<sup>-1</sup> (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>)

**Rendement :** 70%

**Pf :** 180°C

**Aspect:** solide marron

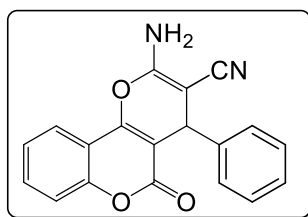
IR  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1616.07 (C=C), 2209.97 (C $\equiv$ N).

## II. 2-amino-5-exo-4-phényl-4H-5H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile

### Mode opératoire général

Dans un erlenmeyer de 50mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (0.009 mol; 1.55 g) de 4-hydroxycoumarine, (0.009 mol, 1.00 g) de 2-(benzylidène) malononitrile dans 10 mL d'éthanol et en ajoutant quelques gouttes de 4- méthylemorpholine comme une base de la réaction. Le système est porté au reflux pendant 10 heures (l'avancement de la réaction est suivi par CCM). Après refroidissement, un mélange (25/25)mL d'éthanol et d'éther diéthylique sont ajoutés afin de le purifier. Le solide est filtré, puis séché pour obtenir 2-amino-4-(4-chlorophényl) 5-exo-4H-5H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile **2a** avec de bon rendement.

- **2-amino-5-exo-4-phényl-4H-5H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile (2a)**



**Formule brute :** C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>

**Masse molaire :** 319.08 g/mol

**Rendement** : 85 %

**Aspect** : solide blanc

**Pf** : 264°C

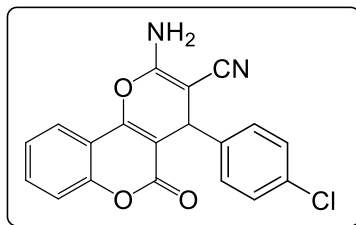
**L'éluant** : (100)% ; (DCM)

**IR**  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1602.95 (C=C<sub>arom</sub>), 1671.99 (C=C), 1704.40 (C=O), 21970,30 (C≡N), 3372,97 (NH<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.40 (1H , s, CH ), 7.86 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.28-7.50 (9H, m, H<sub>arom</sub>).

- **2-amino-4-(4-chlorophényl)5-exo-4H-5H-pyrano[3.2-c]chromène-3-carbonitrile (2b)**

Selon le même protocole appliqué auparavant, on a préparé le produit **2b**, mais cette fois ci à partir des réactifs suivants : (0.01 mol, 1.5 g) de 2-(4-chlorobenzylidène)malononitrile et (0.008 mol, 1.3 g) du 4-hydroxycoumarine.



**Formule brute** : C<sub>19</sub>H<sub>11</sub>ClNO<sub>3</sub>

**Masse molaire** : 350.05 g/mol

**Rendement** : 92 %

**Pf** : 266°C

**L'éluant** : (100)% ; (DCM)

**Aspect** : solide blanc

**IR**  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  : 1673.66 (C=C<sub>arom</sub>), 1710.22 (C=O), 2191.91 (C≡N); 3377.10 (NH<sub>2</sub>).

**RMN** <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) : 4.50 (1H , s, CH), 7.8 (2H, s, NH<sub>2</sub>), 7.36-7.77 (8H, m, H<sub>arom</sub>).

## PARTIE 2 :

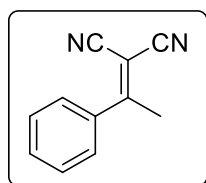
### I. Synthèse des alcènes fonctionnalisés

#### Mode opératoire général

Dans un ballon de 50 mL muni d'un réfrigérant et d'un barreau aimanté, on introduit (0,016 mol; 2 g) de l'acétophénone, (0,016 mol; 1.0g) du malononitrile, (0,016 mol; 1.3g) de l'acétate d'ammonium. Le système est chauffé à 60 °C pendant 4 heures. Après refroidissement, en faisant extraire la phase organique avec un mélange (30mL) de

dichlorométhane et de l'eau (3 × 20mL), la phase organique obtenue est lavée avec (20mL) d'eau saturée en NaCl et séchée avec le sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Après cristallisation dans l'éther diéthylique, le 2-(1-phényléthylidène)malononitrile est obtenu avec de bon rendement.

- **2-(phényléthylidène)malononitrile (4a)**



**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 168,15 g/mol

**Rendement :** 75 %

**Pf :** 98 °C

**L'éluant :** (30-70)% ; (hexane-acétate d'éthyle)

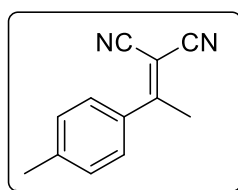
**Aspect :** solide jaune

**IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1565.17 (C=C), 1584.79 (C=C<sub>arom</sub>), 2227.69 (C≡N),

**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :** 2.64 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.52 (5H, m, H<sub>arom</sub>).

- **2-[1-(p-tolyl)ethylidene]malononitrile (4b)**

(0.01 mol, 1.5g) de 4-méthyl-acétophénone, (0.01 mol, 0.74g) de malononitrile, (0.01 mol, 0.87 g) de l'acétate d'ammonium, selon les mêmes conditions opératoires, et les mêmes modes de purifications.



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 182.25g/mol

**Rendement :** 70 %

**Aspect :** solide jaune

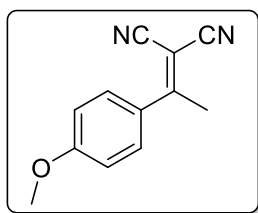
**Pf :** 74 °C

**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR <sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1545.11 (C=C), 1626.87 (C=C<sub>arom</sub>), 2207.86 (C≡N).

- **2-(1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malononitrile (4c)**

(0.013 mol, 2 g) de 4-méthoxyacétophénone, (0.013 mol, 0.88 g) malononitrile, (0.013 mol, 1.02 g) de l'acétate d'ammonium.



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 198.08g/mol

**Rendement :** 75 %

**Aspect :** solide blanc

**Pf :** 76 °C

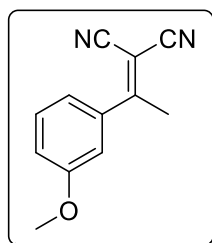
**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1601.29 (C=C), 1676.73 (C=C<sub>arom</sub>), 2200.00 (CN)

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :** 2.61 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, OMe), 7.10 et 7.8 (4H, 2d, H<sub>arom</sub>).

- **2-(1-(3-méthoxyphényl)éthylidène)malononitrile (4d)**

(0.013 mol, 2 g) 3-méthoxyacétophénone, (0.013 mol, 0.88 g) malononitrile, (0.013 mol, 1.02 g) de l'acétate d'ammonium.



**Formule brute :** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 198.08g/mol

**Rendement :** 65%

**Aspect :** solide blanc

**Pf :** 78°C

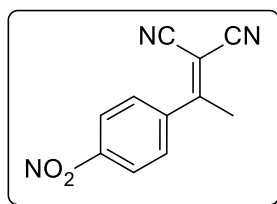
**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR <sub>vmax</sub> cm<sup>-1</sup> :** 1550.63 (C=C), 1603.43 (C=C<sub>arom</sub>), 2200,93 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :** 2.62 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, OMe), 7.20 et 7.5 (4H, 2 m, H<sub>arom</sub>).

- **2-(1-(4-nitrophényl)éthylidène)malononitrile (4e)**

(0.01 mol, 2.5 g) de 4-nitroacétophénone, (0.01 mol, 0.77 g) de malononitrile, (0.013 mol, 0.90 g) de l'acétate d'ammonium.



**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 213.05g/mol

**Rendement :** 62 %

**Aspect :** solide jaune

**Pf :** 98°C

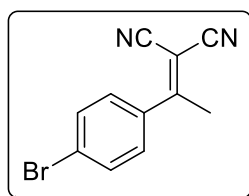
**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup> :** 1511.88 (C=C), 1617.88 (C=C<sub>arom</sub>), 2204.92 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :** 2.43 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 7.55 et 7.81 (4H, 2dd, H<sub>arom</sub>).

- **2-(1-(4-bromophényl)éthylidène)malononitrile (4f)**

(0.01 mol, 2g) de 4-bromoacétophénone, (0.01 mol, 0.66 g) malononitrile, (0.01 mol, 0.77 g) de l'acétate d'ammonium.



**Formule brute :** C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>BrN<sub>2</sub>

**Masse molaire :** 245.98 g/mol

**Rendement :** 65%

**Aspect :** solide jaune

**Pf :** 92°C

**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup> :** 1655.36 (C=C<sub>arom</sub>), 2221.78 (C≡N).

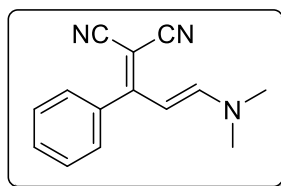
**RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) :** 4.48 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 8.16 et 8.36 (4H, 2dd, H<sub>arom</sub>).

## II. Synthèse des énaminonitriles

### Mode opératoire général

Dans un ballon de 25 mL muni d'un barreau aimanté, on introduit (9 mmol, 2.0 g) de 2-(phényléthylidène)malononitrile et (9 mmol, 1.06 g) de DMF/DMA. Le mélange des deux réactifs sans solvant est agité pendant 8 heures à température ambiante après quelque minute de l'ajout, il prenait une coloration violette foncée. Lorsque la réaction est terminée, un lavage s'est fait avec de l'éther diéthylique, et puis une recristallisation dans l'éthanol, un produit est obtenu sous forme d'un solide vert.

- **3-(diméthylamino)-1-phénylallylidène)malononitrile (5a)**



**Formule brute :** C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>

**Masse molaire :** 223.05 g/mol

**Rendement :** 70 %

**Aspect :** solide vert

**Pf :** 142 °C

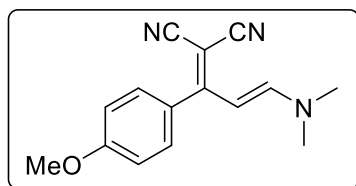
**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup> :** 1545.57 (C=C)<sub>1</sub>, 1602.85 (C=C)<sub>2</sub>, 1626.87 (C=C)<sub>arom</sub>, 2207.86 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) :** 3.01 et 3.05 (6H, 2s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.75 et 6.67 (2H, d, CH=CH), 6.9 et 7.25 (5H, d et t, H<sub>arom</sub>).

- **2-(3-(diméthylamino)-1-(4-méthoxyphényl)allylidène)malononitrile (5b)**

(7 mmol, 1.5 g) de 2-(1-(4-méthoxyphényl)éthylidène)malononitrile et (7 mmol, 0.19 g) de DMF/DMA.



**Formule brute :** C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O

**Masse molaire :** 253.12g/mol

**Rendement :** 65 %

**Aspect :** solide vert

**Pf :** 192 °C

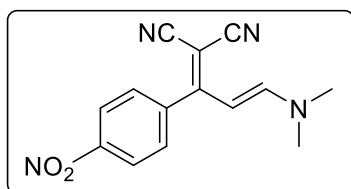
**L'éluant :** (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup>** : 1579.98 (C=C)<sub>2</sub>, 1611.62 (C=C)<sub>1</sub>, 1679.98 (C=C<sub>arom</sub>), 2202.17 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)** : 3.01 et 3.10 (6H, 2s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.82 (H, s, OMe), 5.67 et 6.92 (2H, 2d, CH=CH), 7.03 et 7.27 (4H, 2d, H<sub>arom</sub>).

- **2-(3-(diméthylamino)-1-(4-nitrophényl)allylidène)malononitrile (5c)**

(9mmol, 2.5 g) de 2-(1-(4-nitrophényl)éthylidène)malononitrile et (9 mmol, 1.85 g) de DMF/DMA.



**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

**Masse molaire** : 268.10g/mol

**Rendement** : 60 %

**Aspect** : solide jaune

**Pf** : 254 °C

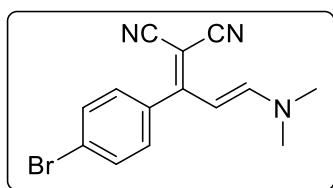
**L'éluant** : (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup>** : 1580.57 (C=C)<sub>1</sub>, 1605.53 (C=C)<sub>2</sub>, 1617.88 (C=C<sub>arom</sub>), 2209.10 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)** : 3.07 (6H, 2s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.7 et 6.93 (2H, 2d, CH=CH), 7.25 et 7.68 (4H, 2d, H<sub>arom</sub>).

- **2-(3-(diméthylamino)-1-(4-bromophényl)allylidène)malononitrile (5d)**

(8 mmol, 2.5 g) de 2-(1-(4-bromophényl)éthylidène)malononitrile et (8 mmol, 0.98 g) de DMF/DMA.



**Formule brute** : C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>

**Masse molaire** : 301.04 g/mol

**Rendement** : 70 %.

**Aspect** : solide jaune

**Pf** : 242 °C.

**L'éluant** : (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

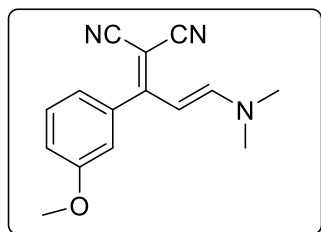
**IR v<sub>max</sub> cm<sup>-1</sup>** : 1567.76 (C=C)<sub>1</sub>, 1591.20 (C=C)<sub>2</sub>, 1676.44 (C=C<sub>arom</sub>), 2223.24 (C≡N).



**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)** : 3.04 et 3.08 (6H, 2s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 5.57 et 6.85 (H, 2d, CH=CH), 7.29 et 7.5 (4H, 4d, H<sub>arom</sub>).

• **2-(3-(diméthylamino)-1-(3-méthoxyphényl)allylidene)malononitrile(5e)**

(7 mmol, 1.5 g) de 2-(1-(4-bromophényl)éthylidene)malononitrile et (10 mmol, 0.19g) de DMF/DMA.



**Formule brute** : C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O

**Masse molaire** : 253.12g/mol

**Rendement** : 65 %

**Aspect** : solide vert

**Pf** : 190°C

**L'éluant** : (30-70) % ; (hexane-acétate d'éthyle).

**IR<sub>v</sub>max cm<sup>-1</sup>** : 1496.01 (C=C)<sub>1</sub>, 1567.16 (C=C)<sub>2</sub>, 1597.01 (C=C<sub>arom</sub>), 2229.79 (C≡N).

**RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>)** : 3.03 et 3.09 (6H, 2s, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.70 (H, s, CH<sub>3</sub>), 5.68 et 6.84 (H, 2d, CH=CH), 6.85, 6.93, 7.07 et 7.40 (4H, 4d, H<sub>arom</sub>).

# ***CONCLUSION GÉNÉRALE***

Durant cette période du stage au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique LCSCO, nous nous sommes intéressés à la réactivité des alcènes et des énamionitriles comme étant des bons précurseurs d'après la littérature, afin de cibler des hétérocycles biologiquement actifs.

Au cours de ce travail, nous avons réussi à préparer des alcènes, des énamionitriles et des pyrano[3,2-c]chromènes, à partir desquels nous avons tenté de synthétiser de nouveaux polyhétérocycles.

En perspective, nous pensons à proposer de nouveaux protocoles dans le but d'optimiser les conditions opératoires, pour réaliser la partie de notre travail en cherchant de résoudre les problèmes rencontrés (la faisabilité des réactions et les rendements des produits).

On conclure, l'objectif principale de ce stage c'est d'apprendre à manipuler et effectuer des réactions chimiques, et aussi savoir comment concevoir des bonnes conditions opératoires, ainsi que la recherche des solutions aux soucis expérimentaux au laboratoire.

## ***RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES***

Références

- [1] N. g. J.Cleyden, S. Warren, *Livre de chimie organique 2e édition.traduction d'andré pousse*, , **2012**.
- [2] Z.KIBOU in *thèse en doctorat*. Université de Tlemcen ; Algérie, **2013**.
- [3] N. CHEIKH in *thèse de doctorat*. Université de Tlemcen .Algérie, **2008**, p. 206.
- [4] M. Lancaster, *Introduction to green chemistry*, CRC Press, **2002**.
- [5] W. A. van Otterlo, E. L. Ngidi, S. Kuzvidza, G. L. Morgans, S. S. Moleele and C. B. de Koning, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9996-10006.
- [6] E. G. Paronikyan, S. S. Dashyan, A. S. Noravyan, R. A. Tamazyan, A. G. Ayvazyan and H. A. Panosyan, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2686-2691.
- /a) Mansoor, A.; Samad, A.; Zaidi, M. I.; Abtab, K. *Pharm. Pharmacol. Commun.* **1998**, *4*, 229e230/b) Kwak, W. J.; Kim, J. H.; Cho, Y. B.; Jeon, S. D.; Moon, C. K. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 750-753./c) Sadritinov, F. S.; Tuliganv, N. *Pharmacology of Alkaloid and Glikozydes*; Kamilov, I.K., Ed.; **1967**; 128-137. Fan, Tashkent, USSR.
- /d) Bhattacharya, S. K.; Chosal, S.; Chaudhuri, R. K.; Sinjh, A. K.; Sharma, P. V. *J. Pharm. Sci.* **1974**, *63*, 1341-1342. /e) Jamahare, J.; Konoshima, T.; Sewada, T.; Fujimura, H. *Jakujaku Zasshi* **1978**, *98*, 1446-1451 *Chem. Abstr.* **1979**, *90*, 115084v /f) Natarajan, P. N.; Van, A. S. C.; Zaman, V. *Planta Med.* **1974**, *25*, 258-260.g) Shanbao, Yu.; Qing-Qing, H.; Yu, L.; Wei, Lu. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 713-717.h) Dewik, P. M. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, 2nd ed.; Wiley, **2002**; 353-515.
- [7] F. Zhang, C. Li and C. Qi, *Catalysis Communications* **2017**, *99*, 131-134.
- [8] J. Witherington, V. Bordas, A. Gaiba, N. S. Garton, A. Naylor, A. D. Rawlings, B. P. Slingsby, D. G. Smith, A. K. Takle and R. W. Ward, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2003**, *13*, 3055-3057.
- [9] S. Huang, R. Lin, Y. Yu, Y. Lu, P. J. Connolly, G. Chiu, S. Li, S. L. Emanuel and S. A. Middleton, *Bioorganic & medicinal chemistry letters* **2007**, *17*, 1243-1245.
- [10] S. E. Sadat-Ebrahimi, S. Katebi, M. Pirali-Hamedani, S. Moghimi, A. Yahya-Meymandi, M. Mahdavi, A. Shafiee and A. Foroumadi, *Heterocyclic Communications* **2016**, *22*, 247-250.
- [11] E. C. Taylor and J. E. Macor, *Tetrahedron letters* **1986**, *27*, 431-432.
- [12] a) K. Faber, H. StÚckler and T. Kappe, *Journal of heterocyclic chemistry* **1984**, *21*, 1177-1181; b) J. V. Johnson, B. S. Rauckman, D. P. Baccanari and B. Roth, *Journal of medicinal chemistry* **1989**, *32*, 1942-1949; c) N. Yamada, S. Kadowaki, K. Takahashi and K. Umezū, *Biochemical pharmacology* **1992**, *44*, 1211-1213.

- [13] a) S. Ahmad, *Journal of Natural Products* **1984**, *47*, 391-392; b) S. Mitaku, A.-L. Skaltsounis, F. Tillequin, M. Koch, J. Pusset and G. Chauviere, *Journal of Natural Products* **1985**, *48*, 772-777.
- [14] K. Tchabanenko, M. G. Taylor, R. M. Adlington and J. E. Baldwin, *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 39-41.
- [15] J. I. Borrell, J. Teixidó, B. Martínez-Teipel, B. Serra, J. L. Matallana, M. Costa and X. Batllori, *Collection of Czechoslovak chemical communications* **1996**, *61*, 901-909.
- [16] J. Guyot and A. Kergomard, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 1161-1166.
- [17] H. B. Borate, A. S. Kudale and S. G. Agalave, *Organic Preparations and Procedures International* **2012**, *44*, 467-521.
- [18] N. Oukli, S. Comesse, N. Chafi, H. Oulyadi and A. Daïch, *Tetrahedron letters* **2009**, *50*, 1459-1462.
- [19] a) S. Al-Mousawi, M. Moustafa and M. Abdelkhalik, *Heterocycles* **2008**, *75*, 1849; b) H. M. Ibrahim, S. Makhseed and R. M. Abdel-Motaleb, *Heterocycles* **2007**, *71*, 1951-1966.
- [20] H. Meerwein, W. Florian, N. Schön and G. Stopp, *European Journal of Organic Chemistry* **1961**, *641*, 1-39.
- [21] R. Abdulla and R. Brinkmeyer, *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675-1735.
- [22] T. Govender, G. EM Maguire, H. G Kruger and M. Shiri, *Current Organic Synthesis* **2013**, *10*, 737-750.
- [23] G. Keating and R. O'kenedy, *Coumarins: biology, applications and mode of action*. John Wiley & Sons, Inc., New York, NY **1997**, 348.
- [24] G. M. Colin and J. R. Gear, *Journal of Natural Products* **1993**, *56*, 1402-1405.
- [25] M. Saidi, *Journal of Chemical Research, Synopses* **1998**, 800-801.
- [26] S. Tu, H. Jiang, F. Fang, Y. Feng, S. Zhu, T. Li, X. Zhang and D. Shi, *Journal of Chemical Research* **2004**, *2004*, 396.
- [27] H. I. Skulnick, P. D. Johnson, P. A. Aristoff, J. K. Morris, K. D. Lovasz, W. J. Howe, K. D. Watenpaugh, M. N. Janakiraman, D. J. Anderson and R. J. Reischer, *Journal of medicinal chemistry* **1997**, *40*, 1149-1164.
- [28] J. Wang, D. Shi, Q. Zhuang, X. Wang and H. Hu, *Journal of Chemical Research* **2004**, *2004*, 818.
- [29] a) J. M. Khurana, B. Nand and P. Saluja, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5637-5641; b) S. Kanakaraju, B. Prasanna, S. Basavoju and G. Chandramouli, *Arabian Journal of Chemistry* **2017**, *10*, S2705-S2713.
- [30] M. M. Abdou, R. A. El-Saeed and S. Bondock, *Arabian Journal of Chemistry* **2015**.

## ملخص

تعرف الألسينات و الإينامينونيتريل على أنها مركبات جد متفاعلة وذلك لميزتها التي تكمن في إعطاء جزيئات حلقية مختلفة ذات نشاط بيولوجي مما دفع الباحثين إلى التطرق لمختلف التفاعلات التي يمكن أن تطرأ عليها باعتبارها مكسب هام في البحث العلمي في مجال الكيمياء العضوية والمركبات الحلقية و عليه يكمن تلخيص الأعمال التي قمنا بها في هذه المذكرة إلى مرحلتين : المرحلة الأولى تكمن في القيام بتركيب و توليف الألسينات تم دراسة تفاعلاتها بالنسبة لمشتقات الكومارين لأجل الحصول على مركبات حلقية تدعى بيرانو-كرومان ذات تفاعل مهم الذي يمكن لهذه الأخيرة أن تقودنا إلى مركبات حلقية أخرى تدعى الديازيبين ذات نشاط بيولوجي متنوع و متعدد في نفس المركب الكيميائي. أما المرحلة الثانية من العمل تتمثل في القيام بتصنيع الألسينات و توليف الإينامينونيتريل بإستراتيجية جد سهلة ومألوفة وتستجيب لمعايير الكيمياء الخضراء. وبعد ذلك نقوم بدراسة تفاعلاتها بالنسبة لمشتقات الكومارين لأجل الحصول هذه المرة على مركبات حلقية ذات نشاط بيولوجي مختلف عن سالفها.

الكلمات المفتاحية : الألسينات, الإينامينونيتريل, الكومارين, بيرانو-كرومان, البيرانوبيريدين.

## Résumé

Les alcènes et les énamionitriles sont connus comme étant des précurseurs bidentés très réactifs, ce qui a poussé les chercheurs à travailler sur leurs réactivités. D'après la littérature ces précurseurs considérés comme un gain important pour accéder aux hétérocycles biologiquement actifs. Alors tous les travaux qu'on a réalisé dans ce mémoire peuvent être résumés en deux parties : dans la première partie, nous avons pu synthétiser des alcènes puis on a étudié leurs réactivité vis-à-vis les dérivés coumarines afin d'accéder facilement au pyrano[3,2-c] chromène. La réactivité de ce dernier, nous a conduits vers d'autres hétérocycles bioactives de diazépines qui ont un large spectre d'activité biologique.

Dans la seconde partie du travail, elle consiste à synthétiser des alcènes fonctionnalisés et des énamionitrils avec des méthodes faciles et simples, et qui répondent aux critères de la chimie verte, puis on a étudié leurs réactivités vis-à-vis les dérivés coumarines pour obtenir d'autres hétérocycles pyrano[4,3-b]pyridine-5-imine actifs sur le plan médicinal.

**Mots clés** : alcènes, énamionitriles, dérivés de coumarines, pyrano[3,2-c]chromène , pyrano[4,3-b]pyridine.

## Abstract

Alkenes and enamionitrils are known to be highly reactive bidentate precursors, prompting researchers to work on their reactivities. According to the literature these precursors are considered as an important gain to heterocycles biologically active. Moreover, the present study can be summarized in two parts: in the first part, we were able to synthesize alkenes then we studied their reactivity comparing with coumarin derivatives in order to easily access the pyrano[3,2-c]chromene. The reactivity of this latter compound has led us to other bioactive heterocycles of diazepines, which have a broad spectrum of biological activities. In the second part of the work, it's the synthesis of functionalized alkenes and enamionitrils with easy and simple methods, which meet the criteria of green chemistry, then we studied their reactivities with coumarin derivatives to obtain other pyrano[4,3-b]pyridine-5-imine heterocycles which are medicinally active.

**Keywords**: alkenes, enamionitrils, coumarin derivatives, pyrano[3,2-c]chromene, pyrano[4,3-b]pyridine.