

**République Algérienne Démocratique et Populaire ministère de
l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

Université Saad Dahlab Blida 1



Faculté des Sciences

Département de chimie

Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de Master en :

Chimie des produits naturels

Titre

Synthèse et cyclisation catalytique des dérivés allyliques

Présenté Par

BELGHEDDOUCHE Fairouz

Et

NABI Sara

Soutenu le 04/07/2024 à Blida, devant le jury composé de :

Mme F. M'ZYENE	MCB	Université de Blida 1	Président
Mme Z. ZEFFOUNI	MCB	Université de Blida 1	Examineur
Mme N. BOUFROUA	MCB	Université de Blida 1	Promoteur

Promotion 2023/2024

Remerciement

Nous remercions Dieu en premier lieu, qu'il soit loué pour m'avoir donné la force, la santé, le courage et la patience nécessaire pour accomplir ce travail.

*Nous tenons d'abord à remercier notre directrice de mémoire **Mme Naouel BOUFROUA**, pour sa confiance, ses précieux conseils et son soutien constant tout au long de ce projet, ses encouragements et sa disponibilité ont été essentiels pour ma progression et pour la réussite de ce travail.*

Nous tenons à remercier très chaleureusement tous les membres du jury pour avoir accepté d'évaluer ce travail

***Dr. F. M'ZYEN**, nous vous remercions sincèrement de nous avoir fait l'honneur de présider et juger ce modeste travail.*

***Dr. Z. ZEFFOUNI**, veuillez agréés l'expression de nos sentiments de respect et gratitude d'avoir accepté ce modeste travail.*

*Nous adressons nos remerciements à **Dr.R. ZAHI** le chef de spécialité de chimie des produits naturels à l'université de Saad Dahleb Blida 1 pour son aide, sa générosité, sa sympathie, sa patience, sa prise en charge et disponibilité durant notre parcours Scientifique de ce travail.*

Ce travail a été réalisé au sien laboratoire de chimie du département de chimie. Faculté des sciences de l'Université de Blida 1, à l'occasion nous tenons à exprimer nos remerciements à l'équipe professionnel au niveau de laboratoire 5 pour tout leur disponibilité, soutiens et aide.

La session de clôture s'est terminé par nos chers parents, nous vous remercie énormément pour votre encouragement, votre confiance, votre soutien et votre amour nous ont permis de persévérer dans les moments difficiles et de croire en mes chances de réussite.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

*A ceux qui ont consacré leur vie pour mon éducation et ma réussite, mes très chers
parents,*

*Mon père et ma mère, les deux meilleurs mots que j'ai prononcés, pour vous je
porte tout mon amour. Que dieu vous gardes pour moi.*

A mes très chers frères :Sohayeb ,Rayen et Ahmed.

A mes très chères sœurs : Asma et Touba.

A tous les membres de ma famille

*A ma meilleure amie SaraH, mon soutien et ma force qu'elle me motive toujours
pendant ce parcours.*

A mes chères amies : Sara, Aya, Amani, chahrazed ,Amira.

*A mes chers collègues ; avec lesquels j'ai partagé des moments inoubliables
pendant les études.*

Fairouz

Dédicace

Ma mère Bachira, qui a œuvré pour ma réussite, par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle gratitude.

Mon père Mohamed, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mes frères Bilel, Khaled, Anes et mes cousines Selma et Amira qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de persévérance, de courage et de générosité.

A mes chères amies : Asma, Houria, Fairouz, Taoues, Ikram, Soumiya,

A ma meilleure amie Fairouz, mon soutien et ma force qu'elle me motive toujours pendant ce parcours

A mes chers collègues : Amina , Meroua. Nour,Radhia ,Meroua, Hanane ,chahrazad, kamer ,Houda avec lesquels j'ai partagé des moments inoubliables pendant les études.

Sara

Sommaire

Remerciement

Dédicace

Résumé

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale..... 01

Chapitre I : mise au point bibliographique de synthèse et cyclisation des dérivés allyliques catalysés.

I.1 Dérivéallylique

I.I. 1 Introduction 03

I.I.2 Intérêt et origine des dérivé allylique03

I. 1.3 Stratégie de synthèse des dérivés allyliques.....05

I.1.3.a Introduction..... 05

I.1.3.b en présence des conditions acides05

I.1.3.c autres conditions07

I.2 Réactivité des dérivés allylique.....09

I.2.1 Introduction 09

I.2.2 Méthodologique de cyclisation des dérivés allyliques09

I.2.3 Accès aux hétérocycles de type pyrane et furane..... 12

I.2.4 Intérêt des hétérocycles de type pyrane et furane..... 15

I.3 Les catalyseurs 16

I.3.1 Introduction..... 16

I.3.2 Catalyse basique.....17

I.3.3 Catalyse acide	17
I.3.3-a)- Acide de Lewis	17
I.3.3-b)- Les super acides.....	17
I.4 Conclusion	18
II. Chapitre II : Résultat et discussion	
II.1 Introduction	19
II.2 Préparation des précurseurs allylés.....	19
II.2.1. Préparation des dérivés O- et C-allylés à partir de l'hydroxy-lactone 1a et le bromure de prényle 2a	19
a- Synthèse des composés 3aa, 4aa, 5aa et 6aa.....	19
b- Caractérisation spectrale des composés 3aa, 4aa, 5aa et 6aa par RMN ¹ H, ¹³ C et DEPT 135.....	20
b.1 Caractérisation du composé 3aa	20
b.2 Caractérisation des composés 4aa/5aa/6aa.....	25
II.2.2. Préparation du dérivé O-allylé 3ab à partir de l'hydroxy-lactone 1a et le bromure de méthallyle 2b... ..	30
a. Synthèse du composé 3ab.....	30
b. Caractérisation spectrale du composé 3ab... ..	31
II.3.1 Cyclisation des précurseurs O- et C- allylés 3aa et 4aa/5aa/6aa	34
III.3.1 Cyclisation de l'intermédiaire O-allylé 3aa	34
II.3.2 Cyclisation des intermédiaires C-allylés 4aa/5aa/6aa.....	35
II.4. Cyclisation de l'hydroxy-coumarine 1a avec l'acétate de prényle 2a'	37
II.5 Caractérisation spectrale des produits cycliques obtenus 7aa, 8aa par RMN ¹ H et ¹³ C.....	39

II.5.1	Caractérisation spectrale des produits 7aa et 8aa	39
II.6.	Synthèse du composé 4ab par cyclisation de l'intermédiaire O-allylé 3ab	42
II.6.1.	Caractérisation spectrale du composé 4ab par RMN ¹ H et ¹³ C	43
II.7	Conclusion	46

Chapitre III : Partie expérimentale

III.1	Informations générales	47
III.1.1.	Réactifs et solvants pour réactions	47
III.1.2.	Suivi de réactions et purification	47
III.1.3.	Appareils d'analyses	48
III.2.	Synthèse des intermédiaires allyliques utilisés pour l'étude du mécanisme réactionnel, et la caractérisation structurale des composés 3aa-6aa	48
a-	Réactivité des céto-énols et dicétones avec bromure de prényle 2a' et la caractérisation structurale des structures 3aa-6aa	49
III.3.	Synthèses des structures pyranes, furanes et allyliques catalysées par In(OTf) ₃	51
III.3.1	Réactivité des différents dérivés allyliques sur les différents céto-énols et dicétones	51
III.3.2.	Réactivité des céto-énols et dicétones avec bromure de prényle 2a, et la caractérisation structurale des structures 7aa-8aa	51
III.4.	Réactivité des hydroxy-lactones et dicétones avec bromure de méthallyle 2b, et la caractérisation structurale des composés 3ab	54
III.5.	Réactivité des hydroxy-lactones et dicétones avec bromure de méthallyle 2b, et la caractérisation structurale des composés 4ab	55

Conclusion générale

Résumé

Les dérivés allyliques d'origine naturelle ou synthétique représentent une classe très importante de molécules bioactives. Ils ont un large spectre d'application dans différents domaines tels que pharmaceutique et l'industrie des arômes et parfums.

Nous envisageons dans ce mémoire de synthétiser dans une première étape de différents dérivés allyliques à partir de la 4-hydroxy-coumarine, une étape clés pour la formation des composés hétérocycliques oxygénés de type pyrane et furane en utilisant des catalyseurs acides de type triflates métalliques, par cyclisation intramoléculaire.

Mots clés : Dérivés allyliques, 4-hydroxy-coumarine, pyrane, furane, triflates métalliques.

Abstract

Allyl derivatives of natural or synthetic origin represent a very important class of bioactive molecules. They have a wide range of applications in different fields such as pharmaceutical, flavor and fragrance industries. In this memoir, we envisage in the first step, the synthesis of different allyl derivative from 4-hydroxy-coumarin, a key step for the formation of oxygenated heterocyclic compounds of the pyran and furan type using acid catalysts such as metal triflates, by intramolecular cyclization.

Key words: Allylic derivatives, 4-hydroxy-coumarin, pyran, furan, metal triflates.

ملخص

المشتقات الأليلية ذات أصل طبيعي أو اصطناعي تمثل فئة مهمة من الجزيئات البيولوجية النشطة. هذه المركبات لديها عدد كبير من التطبيقات في مختلف المجالات مثل الأدوية وصناعة النكهات و العطور. تهدف في هذه الأطروحة الى تحضير في مرحلة اولى مشتقات أليلية انطلاقا من جزيئة 4-هيدروكسي الكومارين, خطوة مفتاحية لتحضير مركبات حلقيه غير

متجانسة و اكسجينية من نوع بيران و فوران باستخدام محفزات معدنية حمضية بواسطة الربط الداخلي .

الكلمات المفتاحية: المشتقات الأليلية , 4-هيدروكسي الكومارين, بيران, فوران ,محفزات معدنية حمضية.

Liste des figures

Figure I.1 : structure de quelques molécules bioactive allylées d'origine naturelle	04
Figure I.2 : Allylation par les allylétains	05
Figure I. 3 : Substitution directe d'alcool allylique par les dérivés 1,3-dicarbonylés proposé par Jana.....	05
Figure I. 4: Substitution directe d'alcool allylique par Zhu catalysée par le complexe à base de molybdène.....	06
Figure I.5 : Allylation du composé thiophène catalysée par l'acide phosphorique.....	06
Figure I. 6 : Allylation de type Friedel-crafts catalysée par le triflimidure de zinc.....	07
Figure I. 7 : Allylation énantio-sélective en présence d'allylborane.....	07
Figure I. 8 : alkylation allylique de fridel-craft.....	08
Figure I.9 : Allylation d'aldéhyde en présence d'un catalyseur à base de titane et NaOH	08
Figure I.10 : Allylation de cétone par le Cu(I)/ligand chiral	08
Figure I. 11: Synthèse de 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par Lamay et Coll.....	09
Figure I.12 : Synthèse des benzimidazol-2-ones substitués par un dérivé allylique	10
Figure I. 13 : Synthèse de 3-(allyloxy)-propylidencacétale catalysée par CAN.....	10
Figure I. 14 : Cyclisation des allyles d'amide catalysée par Sc(OTf) ₃	11
Figure I. 15 : Réaction de métathèse de l'acide de Meldrum bis-allylé avec le catalyseur G-I.....	11
Figure I. 16 : Synthèse de chromanes catalysée par des dérivés de Platine et de rhodium	12
Figure I.17 : synthèse d'une dihydrofurocoumarine par une cycloaddition oxydative catalysée par Ag ₂ CO ₃ /celite.....	13
Figure 18 : Cyclisation allylique catalysée par le ruthénium.....	13

Chapitre II : Résultat et discussion

Figure II .1 : Structures des produits de départ utilisés.....	19
Figure II .2 : Synthèse des précurseurs O- et C-allylés dans des conditions basiques.....	20
Figure II.3 : Spectre RMN ¹ H du composé 3aa	21
Figure II. 4 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹ H du composé 3aa	22
Figure II.5 : Spectre RMN ¹³ C du composé 3aa	23
Figure II.6: Spectre DEPT 135 du composé 3aa	24
Figure II. 7 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹³ C du composé 3aa	25
Figure II. 8 : Spectre de RMN ¹ H des composés 4aa/5aa/7aa	26
Figure II. 9 : Spectre de RMN ¹³ C des composés 4aa/5aa/7aa	28
Figure II. 10 : Spectre DEPT 135 des composés 4aa/5aa/7aa	29
Figure II. 11 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹ H du composé 4aa	29
Figure II. 12 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹ H du composé 4aa	30
FigureII.13: Synthèse de formation du composé 3ab dans des conditions basiques K ₂ CO ₃ , acétone, TA (25 °C).....	30
FigureII.14: Spectre RMN ¹ H du composé 3ab	31
Figure II.15 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹ H de 3ab	32
FigureII.16: Spectre RMN ¹³ C du composé 3ab	32
Figure II.17 : Spectre DEPT 135 du composé 3ab	33
Figure II.18 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹³ C de 3ab	33

Figure II.19: Réaction de cyclisation du composé O-allylé 3aa dans 5 mol % de In(OTf) ₃ , C ₂ H ₄ Cl ₂ , reflux.....	34
FigureII. 20: Chemin catalytique proposé pour la réaction de cyclisation de l'intermédiaire 3aa , avec 5 mol % de In(OTf) ₃ , C ₂ H ₄ Cl ₂ à reflux	35
FigureII. 21: Réaction de cyclisation des composés C-allylés 4aa /5aa /6aa , avec 5 mol % de In(OTf) ₃ , C ₂ H ₄ Cl ₂ à reflux	36
FigureII. 22: Synthèse des dérivés de type dihydropyranochromone 7aa et dihydropyranocoumarine 8aa , en présence de 5 mol % de In(OTf) ₃ , à reflux du C ₂ H ₄ Cl ₂	37
Figure II. 23: Mécanisme proposé pour la C-allylation/cyclisation de 1a avec 2a' pour l'obtention de 7aa et 8aa catalysé par In(OTf) ₃	38
Figure II.24 : Spectre RMN ¹ H du composé 7aa	40
Figure II.25 : Spectre RMN ¹ H du composé 8aa	40
Figure II. 26: Spectre RMN ¹³ C du composé 7aa	41
Figure II. 27: Spectre RMN ¹³ C du composé 8aa	42
Figure II.28 : Réaction de cyclisation du précurseur 3ab avec 5 mol % de In(OTf) ₃ , à reflux du C ₂ H ₄ Cl ₂	43
Figure II.29: Spectre RMN ¹ H du composé 4ab	43
Figure II. 30: Caractéristiques spectrales de RMN ¹ H du composé 4aa	44
Figure II. 31: Spectre RMN ¹³ C du composé 4ab	44
Figure II. 31 : Spectre DEPT 135 du composé 4ab	44
Figure II. 32: Caractéristiques spectrales RMN ¹³ C du composé 4ab	44

Liste d'abréviation

Ag₂CO₃/Celite: Réactif de Fétizon

AlCl₃: trichlorure d'aluminium

BTEAC: Benzyltriethylammonium chloride

CAN: Nitrates de cérium et d'ammonium.

CH₃NO₂: Nitrométhane.

Cp:cyclopentadiényl

CPG: Chromatographie en phase gazeuse

CPG-SM: Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

DEPT: Distortionless Enhancement by

DCM: Dichlorométhane.

DDQ: dichlorodicyanobenzoquinone.

DMAP: 4-diméthylaminopyridine.

DMSO: Diméthylsulfoxyde.

FeCl₃: Le chlorure de fer.

Hz: Hertz.

IR: Infrarouge.

J: Constante de couplage.

In(OTF)₃: Triflates métalliques.

PPh₃: Triphénylphosphine.

PMHS: Le polyméthylhydrosiloxane.

RMN: Résonance magnétique nucléaire.

Rdt: Rendement.

SbF₅ : pentachlorure d'antimoine.

SnCl₄ : tétrachlorure d'étain.

T : Température.

TA : Température ambient.

t-BuOK : tert-butylate de potassium.

TiCl₄ : Le tétrachlorure de titane.

Tf(OH): Acide triflique.

ppm : Partie par million

δ: Déplacement chimique en RMN.

Introduction générale

Introduction générale

La chimie hétérocyclique [1] est une branche importante de la chimie organique. Sur plus de 20 millions composés chimiques actuellement enregistrés, environ deux tiers contiennent des systèmes hétérocycliques [2].

Les dérivés allyliques ainsi que les hétérocycles oxygénés [3] sont des composés de base en chimie organique, en raison de leur abondance dans la nature ainsi que leurs diverses applications dans le domaine biologique et pharmaceutique. Les composés hétérocycliques oxygénés naturels et semi-synthétiques tels que le Taxol [4] (anticancéreux), cyclosporine-A [5] (immunosuppresseur) et lovastatine (hypolipémiante) sont bien connus et utilisés comme composés thérapeutiques [6].

Dans ce travail, notre objectif principal est de développer une stratégie catalytique pour la synthèse des structures pyrane de type dihydropyranochromone et dihydropyrano coumarine et furane de type furanocoumarine, en étudiant la réaction d'allylation et sa cyclisation dans des conditions acides.

Ce mémoire est reparti en trois chapitres :

Dans le premier chapitre, nous présenterons une mise au point bibliographique sur les différentes méthodes de synthèse des dérivés allyliques, dans l'objectif d'accéder aux motifs pyranes et furanes. Nous rapporterons également un rappel bibliographique sur les différentes stratégies de synthèse des hétérocycles allylés ainsi que leurs applications dans le domaine biologique.

Dans le deuxième chapitre, nous étudierons la réaction d'allylation de l'hydroxy coumarine **1a** par le bromure de prényle **2a** ou bromure de méthyle **2b**. La réaction de formation des dérivés pyranes et furane sera également décrite au départ des composés allyliques en utilisant les superacides de Lewis. Une réaction particulière d'allylation/cyclisation de Friedel-Crafts sera présentée dans les mêmes conditions acide. La caractérisation spectrale par RMN ^1H , ^{13}C et DEPT 135 des composés isolés sera détaillée.

Le troisième chapitre sera dédié à la partie expérimentale dans laquelle seront détaillés les modes opératoires ainsi que les appareils utilisés.

Enfin, nous terminerons ce mémoire par une conclusion générale.

Références

- [1] H. Wamhoff, In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; A. R. Katritzky, C. W. Rees, Eds.; Pergamon : Oxford, 1984, 5, 669
- [2] Theophil Eicher and Siegfried Hauptmann. *The Chemistry of Heterocycles*, Second Edition. 2003.
- [3] F. M. Dean , « *Composés à noyau d'oxygène d'origine naturelle* », éd., Butterworths and Co., Grande-Bretagne , 1963 .
- [4]. Kaur P, Arora R, Gill NS. Revue sur les hétérocycles oxygénés. *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*. 2013 ;3(11):18
- [5] Borel JF , Étude comparative des effets in vitro et in vivo des médicaments sur la cytotoxicité à médiation cellulaire , *Immunological Communications* . (1976) 31 , no. 4, 631 – 641 , 2-s2.0-0017086114.
- [6].Cossy J, Guérinot A. Produits naturels contenant des hétérocycles oxygénés – Avancées synthétiques entre 1990 et 2015. *Progrès en chimie hétérocyclique*. 2016 ;119:107-142

Chapitre I
Mise au point
Bibliographique

I.1 Dérivés allyliques

I.1.1 Introduction

Les produits naturels sont toujours une bonne source de molécules bioactives, parmi lesquelles sont classées les dérivés allyliques tels que l'anti-inflammatoire 2-isoprényl-p-benzoquinone, isolé à partir des substances marines *Aplidium Sp* collectées près de Leigh Harbour, Nouvelle-Zélande. Les composés allyliques sont notamment retrouvés dans les plantes. Ils sont largement connus pour leur application dans les arômes et parfums et cosmétique, également dans l'industrie pharmaceutique en tant qu'antibactériens, anticancéreux et autres.

La réaction d'allylation est une méthode efficace pour créer des liaisons C-C et C-Hétéroatome, offrant ainsi un accès facile à des molécules organiques complexes [1]. Plusieurs travaux ont été décrits dans la littérature sur les réactions d'allylation. Dans ce premier chapitre, un bref aperçu bibliographique sera présenté pour accéder aux structures allyliques ainsi que leur réactivité pour la synthèse des dérivés hétérocycliques oxygénés de types pyrane et furane dans diverses conditions.

I.1.2 Intérêt et origine des dérivés allyliques

L'eugénol, iso-eugénol, chavicol, safrole, estragol, anétol, chavibétol, élémicine, iso-safrole, méthyleugénol et la myristicine sont des produits organiques synthétiques qui existent déjà dans les plantes naturelles [2], ils font partie des principaux constituants des huiles essentielles. [3] La figure I. 1 présente les structures de quelques molécules bioactives allylées d'origine naturelle.

L'eugénol est le composé majeur de l'huile essentielle de clou de girofle et d'autres huiles essentielles. En raison de ses propriétés antiseptiques et analgésiques, elle est utilisée dans la synthèse de la vanilline, dans l'industrie pharmaceutique et en dentisterie. [4]

Le méthyleugénol a une odeur agréable, il est présent dans l'huile essentielle de fenouil, d'anis, de rose, de noix de muscade...

L'iso-eugénol est un isomère de l'eugénol et se trouve naturellement dans de nombreuses huiles essentielles, comme l'huile essentielle d'ylang-ylang. La forme trans est responsable de l'odeur caractéristique, il est utilisé dans la synthèse de la vanilline. [5]

Le safrole est présent en très petites quantités et est le composant majeur de l'huile de saffras et d'autres huiles essentielles. Il est largement utilisé dans la parfumerie et en industrie alimentaire vu ses propriétés cancérigènes, son utilité est limitée.

L'iso-safrole existe rarement dans la nature, son odeur est celle de l'anis. Il est utilisé en médecine pour ses propriétés psychotropes.

La myristicine est présente dans l'huile essentielle de la noix de muscade, du persil, d'aneth et des carottes. Elle a un effet psychotrope.

L'élémicine est présente dans l'huile essentielle de l'élémi et de la noix de muscade. Elle a des effets psychotropes et des effets anticholinergiques

Le chavibétol est un isomère de l'eugénol dont les positions des deux groupements méthoxy et phénol sont inversés, il se retrouve dans l'huile essentielle de feuille de bétel.

Le chavicol est présent dans l'huile essentielle de feuilles de bétel. Il est utilisé en parfumerie. [7]

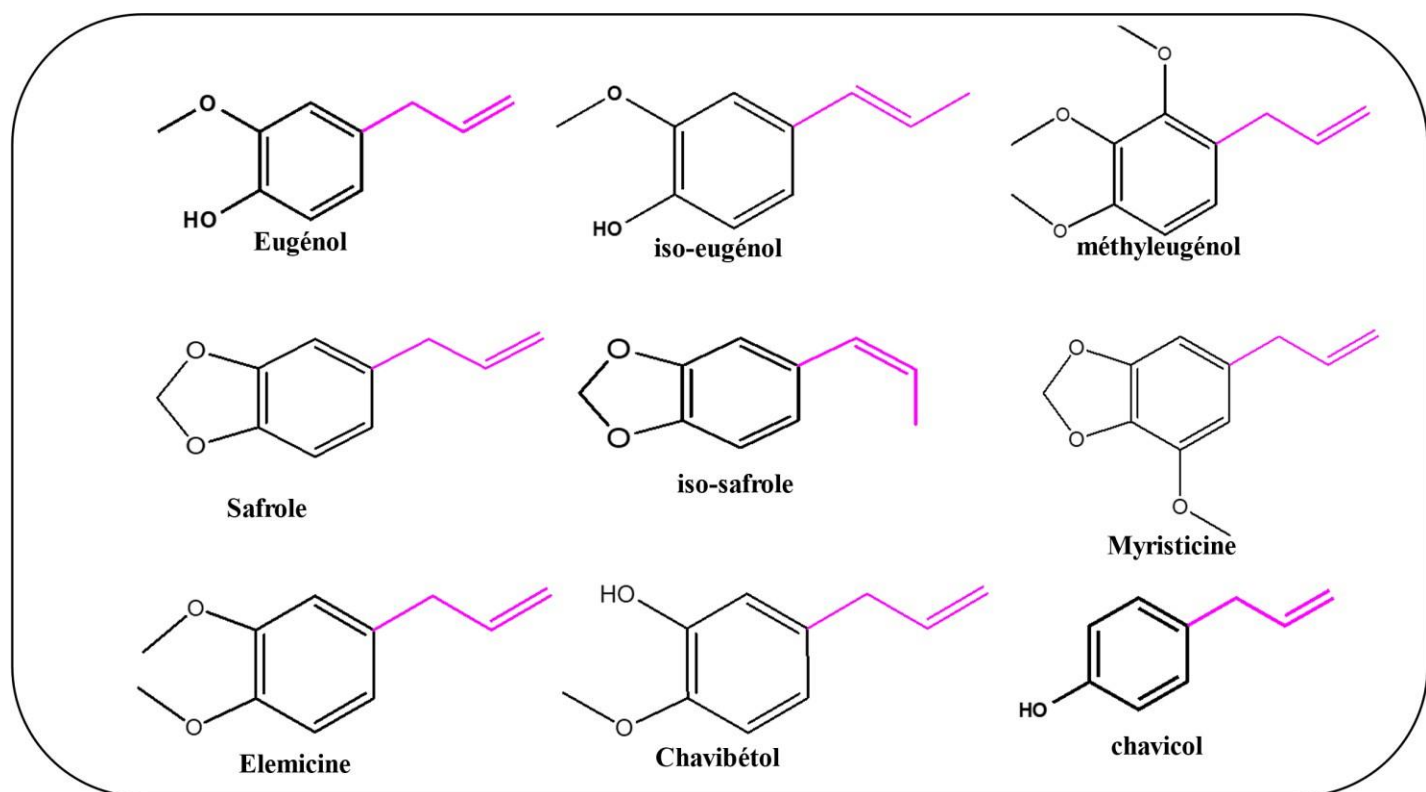


Figure I. 1 : Structure de quelques molécules bioactive allylées d'origine naturelle.

I.1.3 Stratégie de synthèse des dérivés allyliques

a. Introduction

Durant toute la dernière décennie, de nombreux progrès ont été réalisés en chimie organique notamment dans le domaine des catalyseurs. L'un des objectifs clés de cette discipline est d'améliorer les méthodes existantes. Une idée novatrice consiste à utiliser plusieurs catalyseurs dans une seule réaction, qui permettent plusieurs transformations en une seule étape [8] [9]. Par ailleurs plusieurs conditions ont été découvertes pour la préparation des composés allyliques.

b. En présence des conditions acides

La synthèse des amines homoallyliques peut être réalisée à partir de l'allylétain. G. E. Keck a été l'un des premiers à rapporter la réaction entre l'imine et l'allyltributylétain [10]. La synthèse est réalisée en présence de $TiCl_4$ dont le principal avantage est d'augmenter l'électrophilie de l'imine. Cette synthèse forme l'amine avec un rendement de 88 %.

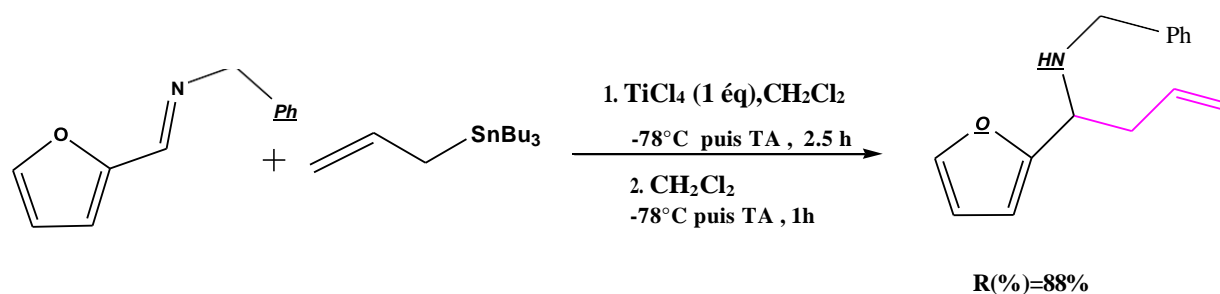


Figure I. 2 : Allylation par les allylétains.

L'équipe de Jana [11] a étudié la réaction d'allylation des dérivés 1,3-dicarbonylés, qui est catalysée par le fer (III). D'après cette recherche, il a été démontré que l'acétylacétone, l'acétylacétate d'éthyle ou le 2-oxocyclopentanecarboxylate d'éthyle réagissent avec différents alcools allyliques et benzyliques en présence de 10 mole % de chlorure de fer (III) anhydre dans le dichlorométhane au reflux. Les produits ont été obtenus avec des rendements très élevés (allant de 58 à 99 %) figure I. 3.

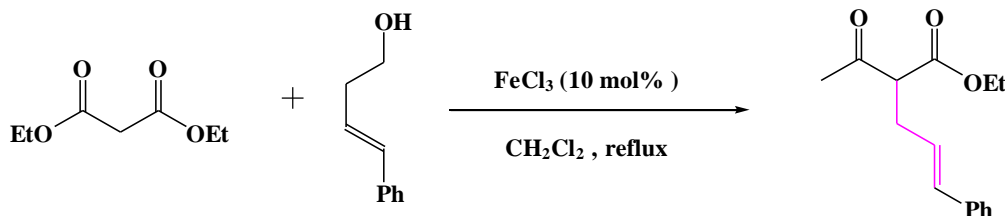


Figure I. 3 : Substitution directe d'alcool allylique par les dérivés 1,3-dicarbonylés proposé par Jana .

L'équipe de Zhu [12] a mis au point en 2009 une technique de substitution directe d'alcool allylique par des énoles catalysée par un complexe à base de molybdène. L'alkylation de composés 1,3-dicarbonylés (5,5-diméthyl-1,3-cyclohexanedione, acétylacétone et acétoacétate d'éthyle) et de cétones (acétone et cyclohexanone), avec des rendements allant de faibles à excellents (figure I. 4).

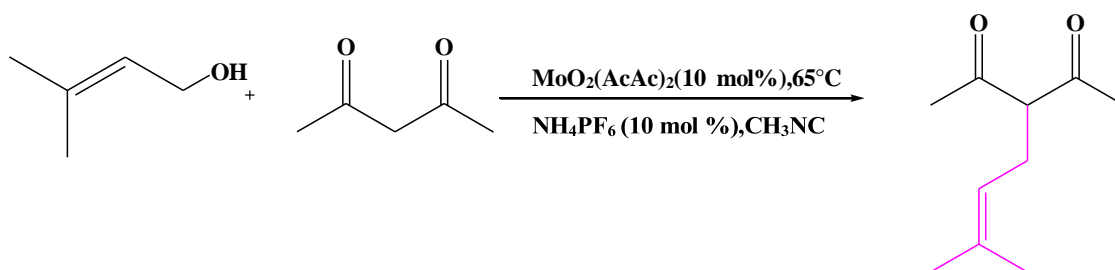


Figure I. 4 : Substitution directe d'alcool allylique par Zhu catalysée par le complexe à base de molybdène.

L'allylation intermoléculaire de Friedel-Crafts a été développée entre un dérivé 1,3-diènes et un composé thiophène (en excès), à 30°C , et en présence de (0,6 éq) d'acide phosphorique. Le produit allylé a été obtenu avec un rendement de 57 %. [13].

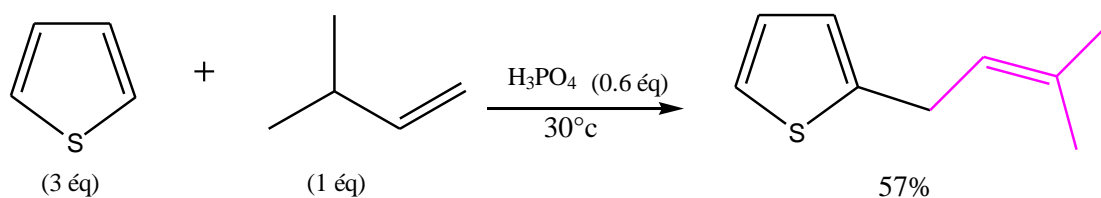


Figure I. 5 : Allylation du composé thiophène catalysée par l'acide phosphorique.

L'utilisation de triflimidure de zinc a été développée dans ces dernière année, avec la présence d'un excès de composés aromatiques et d'acétate allylique (Figure I. 6). [14]

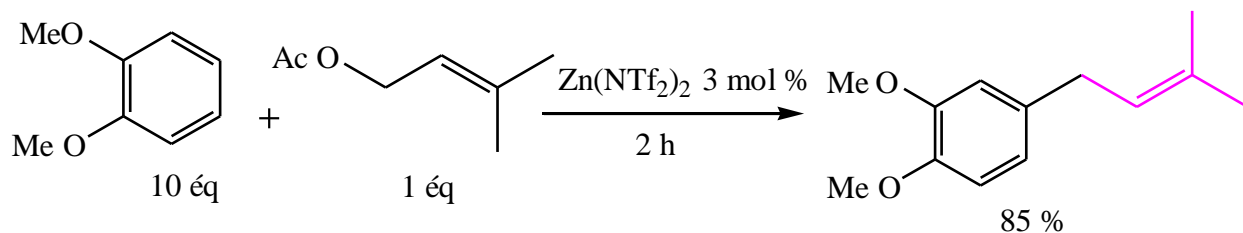


Figure I.6 : Allylation de type Friedel-crafts catalysée par le triflimidure de zinc.

Une réaction énantio-sélective a été développée par S. Itsuno et son équipe en utilisant des imines N-silylées [15]. L'homoallylamine est produit en présence d'allylborane avec un rendement de 70 % et un excès énantiomérique de 73% {e.e. : excès énantiomérique} (figure I.7).

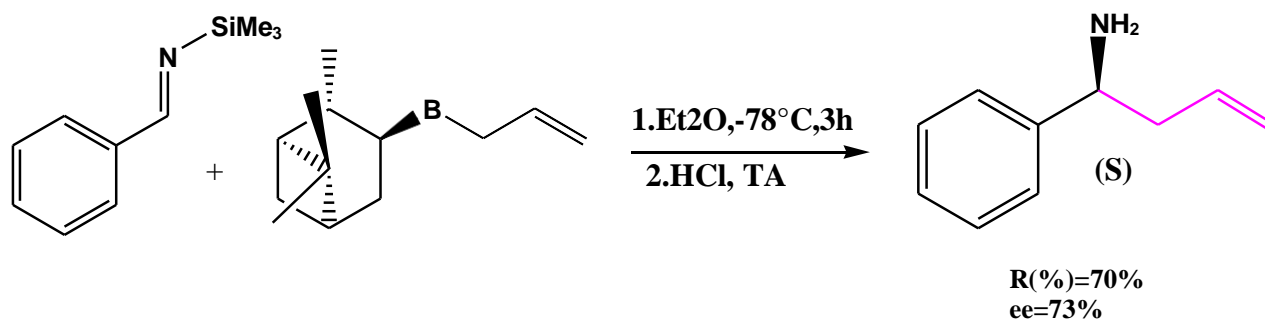


Figure I.7: Allylation énantio-sélective en présence d'allylborane.

c. Autres conditions

En 1999, Kocovský et ses collaborateurs ont réalisé la première alkylation allylique de l'indole avec le catalyseur complexe Mo (II) et l'acétates d'allyle. (figure I. 8). [16]

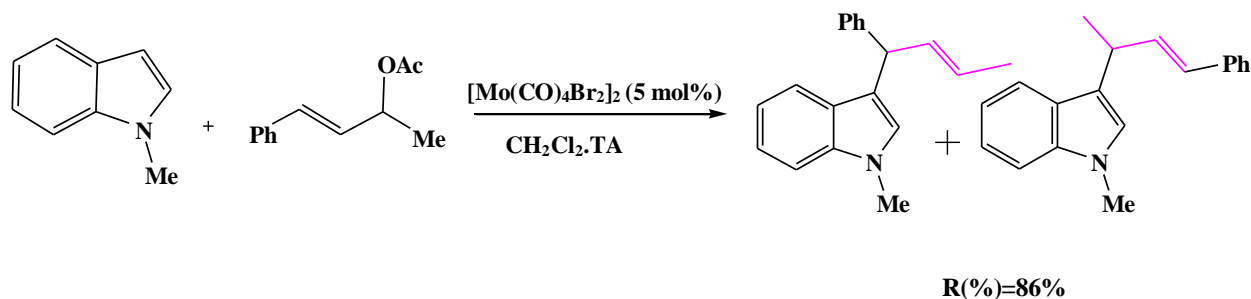


Figure I.8: Alkylation allylique de type Friedel-Crafts.

C. Moïse et ses collègues ont développé des réactions d'allylation d'aldéhydes en utilisant un type complexe π -allylique, en utilisant une quantité catalytique [17].

La réaction de l'isoprène sur un hydrure de titane et l'addition progressive de l'aldéhyde produisant le complexe actif. Le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) est utilisé pour cliver cette espèce, ce qui permet à la fois de restaurer l'hydrure nécessaire pour former le complexe actif et de produire de l'éther silylé, l'hydrolyse de la réaction produit l'alcool homo-allylique (figure I.9).

Cp : cyclopentadiényl.

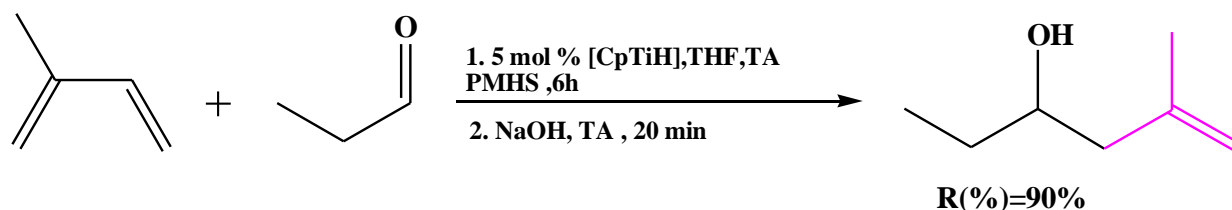


Figure I. 9: Allylation d'aldéhyde en présence d'un catalyseur à base de titane et NaOH.

En 2024, l'équipe de Bo Sun ont réalisé une synthèse d'allylation en employant un système catalytique ligand chiral/cuivre permet une interconversion chirale. La réaction présente des niveaux élevés de diastéréosélectivité et d'énantiosélectivité. Le catalyseur utilisé est un complexe de cuivre(I) chiral. Le ligand chiral de complexe est responsable de l'énantiosélectivité de la réaction. [18] (figure I. 10)

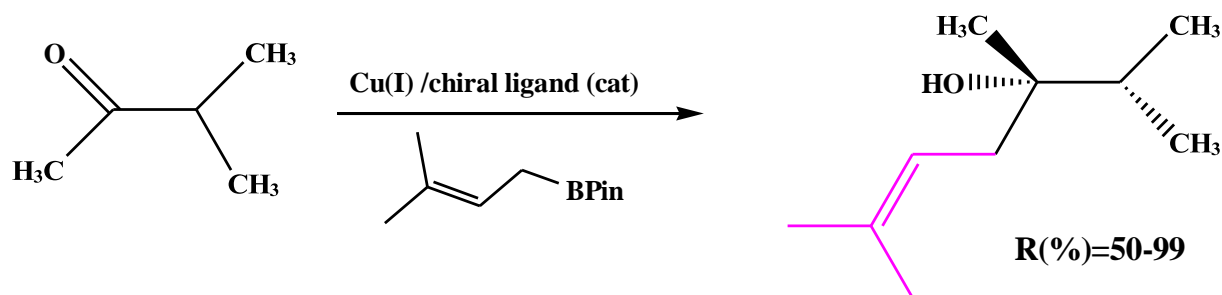


Figure I.10 : Allylation de cétone par le Cu(I)/ligand chiral.

I.2 Réactivité des dérivés allyliques

I.2.1 Introduction

L'étude de la réactivité des molécules allyliques est très importante pour la création de nouveaux dérivés inédits. Dans cette partie nous présentons quelques réactions trouvées dans la littérature.

I.2.2 Méthodologie de cyclisation des dérivés allyliques

En 2004, Lamaty et son équipe [19] ont décrit la cyclisation d'un dérivé allylique en présence de 5 mol % de GII un catalyseur à base de ruthénium (figure I. 11).

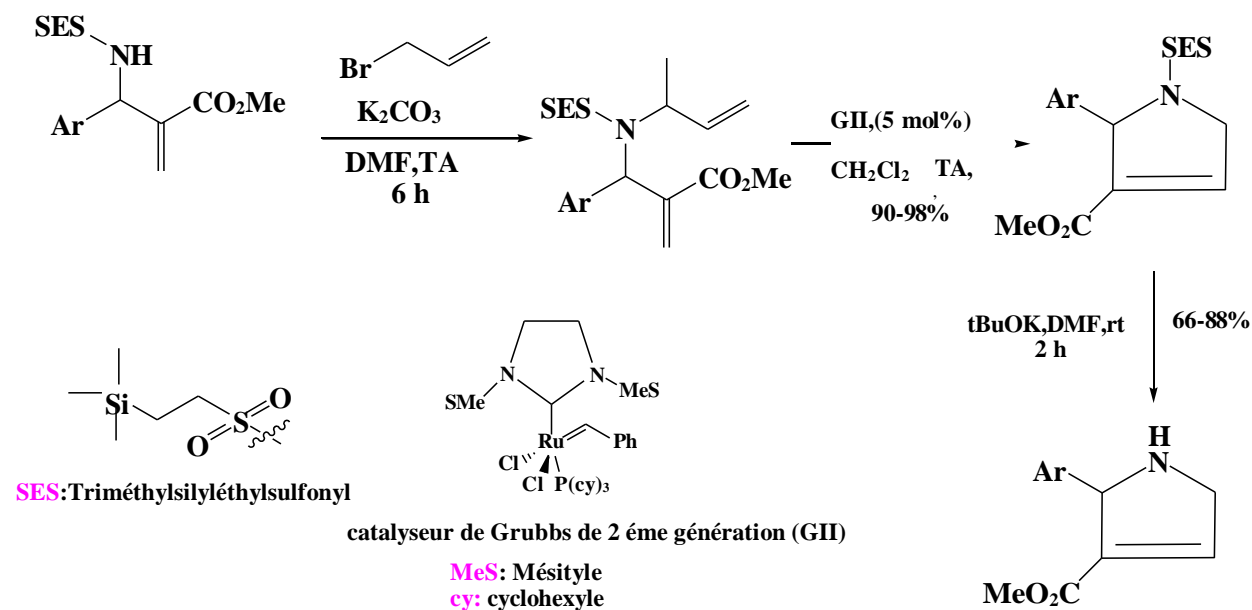


Schéma I.11 : Synthèse de 2,5-dihydropyrroles fonctionnalisés par Lamay et Coll.

Les composés allyliques sont également utilisés pour des réactions de substitutions, comme par exemple la préparation de nouveaux dérivés de la benzimidazole-2-one, en utilisant le bromure d'allyle sous des conditions basiques en présence de K_2CO_3 et dans un système catalytique de transfert de phase, le bromure de tétra-n-butylammonium (TBAB). Les produits obtenus ont été isolés avec un rendement élevé [20] (figure I. 12).

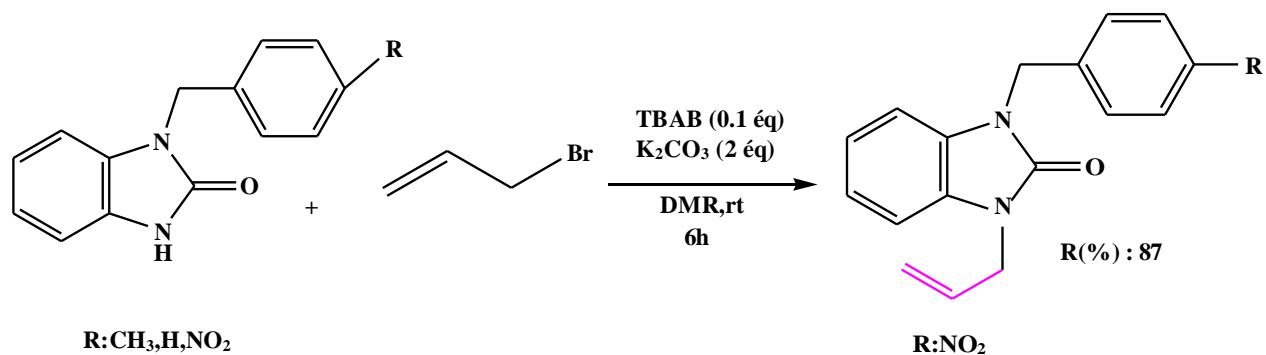


Figure I.12 : Synthèse des benzimidazol-2-ones substitués par un dérivé allylique.

De nouveaux acétals 3-(allyloxy)-propylène ont été préparés et évalués *in vitro*. La réaction se fait en traitant l'andrographolide avec de l'alcool allylique et du CAN (Cerium ammonium nitrate). Le produit a été isolé avec un rendement de 91 % [21] (référence I.13).

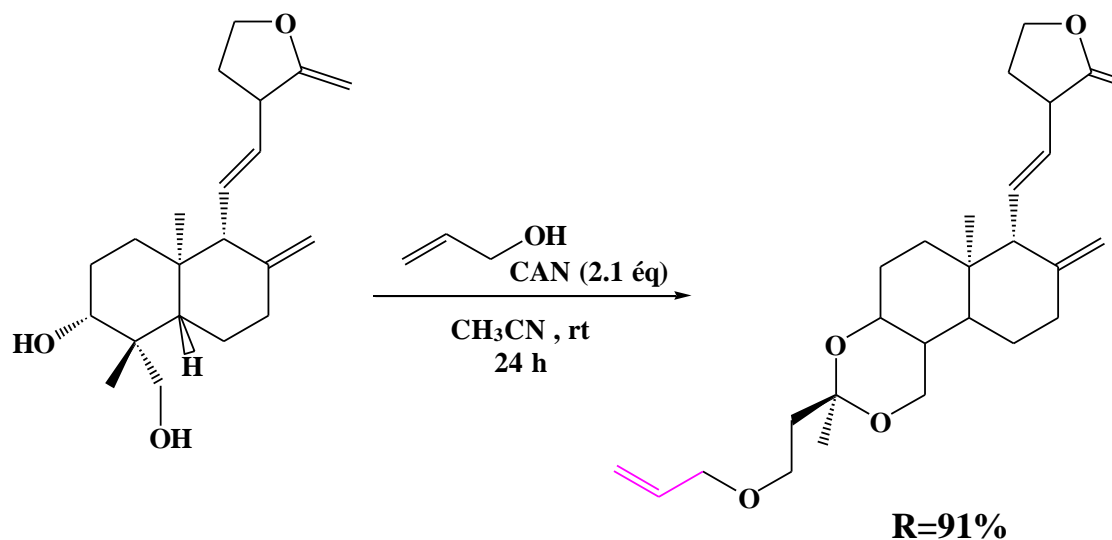


Figure I.13: Synthèse de 3-(allyloxy)-propylidencacétale catalysée par CAN.

En 2016, Yamazaki avec son équipe ont travaillé sur la cyclisation catalytique des allylamides de tricarboxylates d'éthylène par $\text{Sc}(\text{OTf})_3$, dans le dichloroéthane à 80 °C. Selon les conditions de réaction, ils forment des dérivés 4-hydroxy-méthyle-2-oxopyrrolidines par

ajout de molécules d'eau suivi d'une cyclisation en présence d'eau comme additif, ou d'halogène-2-oxopyrrole en présence de structures Alcane TMSX (X : Cl, Br) sont halogénés puis cyclisés [22] (figure I. 14).

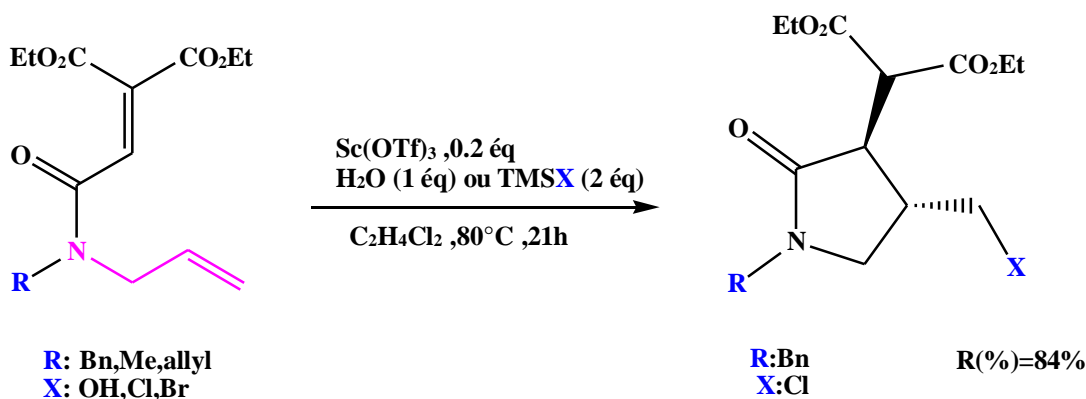


Figure I.14 : Cyclisation des allyles d'amide catalysée par $\text{Sc}(\text{OTf})_3$.

L'utilisation des dicétones permet d'accéder aux composés spirocycliques en deux étapes. Prenons l'exemple de l'acide de Meldrum. Dans un premier temps, une réaction de diallylation impliquant le bromure d'allyle est réalisée en présence de K_2CO_3 comme base et d'un catalyseur de transfert de phase (BTEAC). Le produit obtenu subit ensuite une réaction de métathèse des oléfines en utilisant le catalyseur de Grubbs de première génération G-I (figure I.15).[23] Cette procédure en deux étapes permet ainsi la formation de composés spirocycliques à partir des dicétones (figure I. 15).

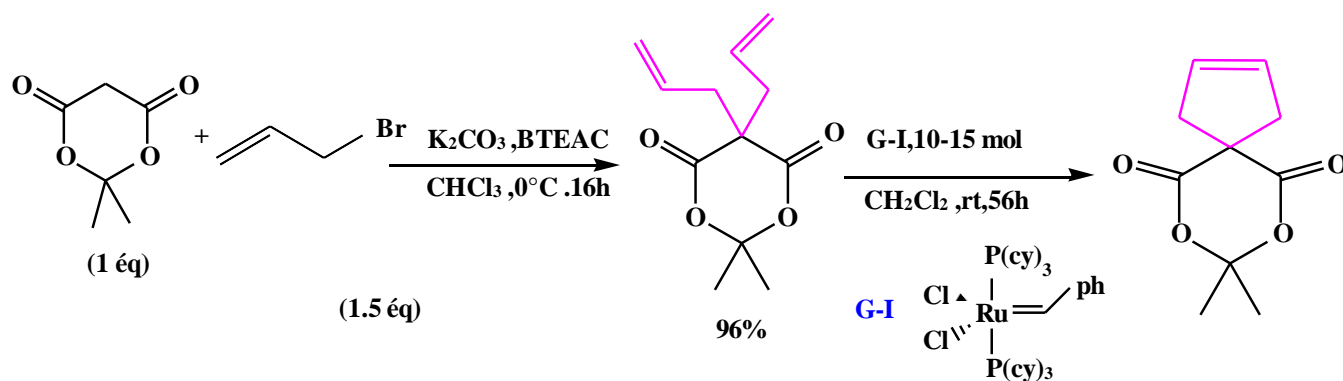


Figure I.15: Réaction de métathèse de l'acide de Meldrum bis-allylé avec le catalyseur G-I.

I.2.3 Accès aux hétérocycles de type pyrane et furane

Des complexes à base de platine, de rodhium et de palladium ont été testés, mais dans tous les cas des mélanges complexes sont obtenus, dû à un manque de sélectivité. De plus, l'apparition de formes non cyclisées ainsi que des conversions en produit de départ n'excédant pas les 60 % montrent la limite de l'utilisation de ces catalyseurs.

D'autres catalyseurs organométalliques ont été testés avec des limitations identiques avec des dérivés du rhodium [24] et du molybdène [25] (figure I. 16).

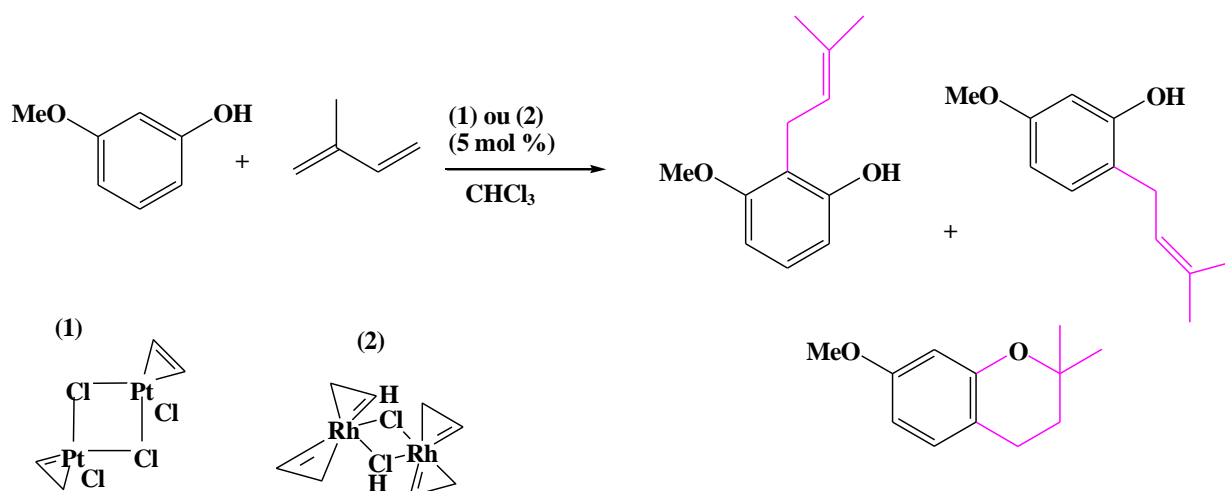


Figure I.16: Synthèse de chromanes catalysée par des dérivés de Platine et de rhodium.

Lee et ses collaborateurs ont rapporté une méthode pour synthétiser des dérivés de dihydrofurocoumarines avec des rendements modérés. Leur approche repose sur une cycloaddition oxydative radicalaire entre des dérivés de la 4-hydroxycoumarine et diverses oléfines. La réaction est promue par l'utilisation de 2 équivalents de carbonate d'argent (Ag_2CO_3) supporté sur célite, jouant le rôle de promoteur radicalaire. Le milieu réactionnel est l'acétonitrile porté à reflux. La figure I.17 illustre la synthèse d'une dihydrofurocoumarine à partir du 4-hydroxycoumarine et de l' α -méthylstyrène comme oléfine. [26] Cette méthodologie radicalaire permet donc d'accéder de manière modérément efficace à cette classe de composés hétérocycliques d'intérêt.

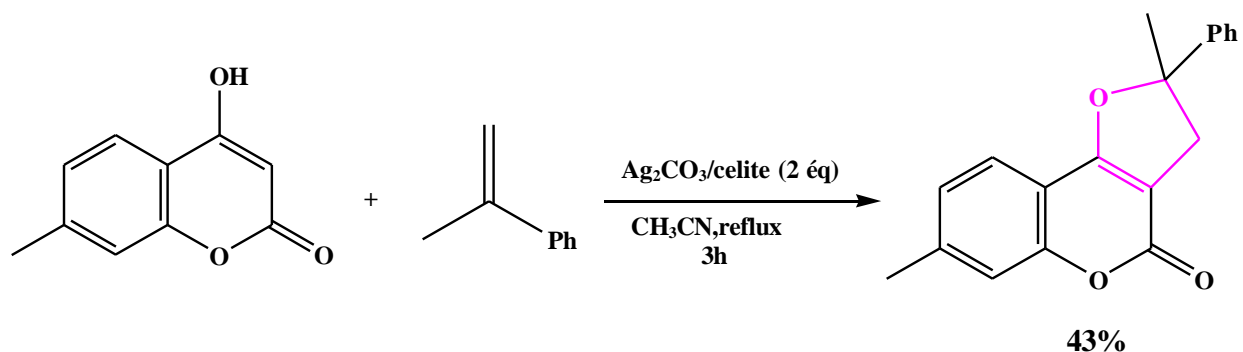


Figure I.17: synthèse d'une dihydrofurocoumarine par une cycloaddition oxydative catalysée par $\text{Ag}_2\text{CO}_3/\text{celite}$.

En 2003, une équipe de chercheurs a testé une large gamme de métaux [13] comme le Pt(II), Pt(IV), Cu(II), Sc(III) ou Hf(IV), complexés à différents ligands et accompagnés ou non de sels d'argent (figure 18). La réaction test est la cyclisation de l'éther, réalisée dans le dichloroéthane à 60°C pendant 12 h. L'efficacité des différents complexes est variable, mais la meilleure combinaison (5 % $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ / 10 % AgOTf) donne lieu à un rendement de 83 %.

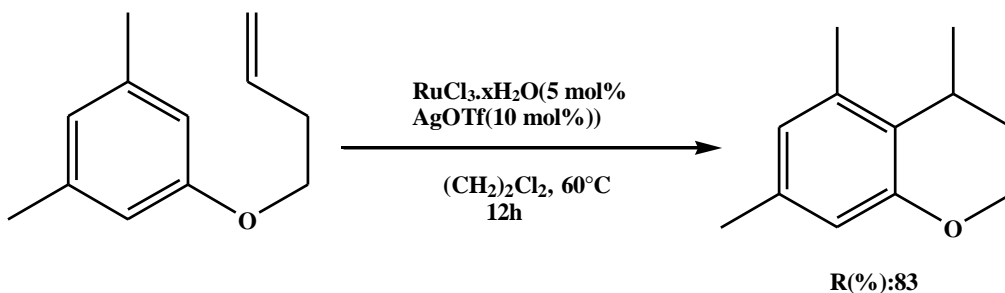


Figure I.18 : Cyclisation allylique catalysée par le ruthénium.

Ayyagari et Belani [27] ont élaboré la synthèse des flavonoïdes tétracycliques en présence de Pd(II)/bissulfoxyde, pour favoriser le clivage de la liaison C-H allylique. Les produits ont été obtenus avec un excellent rendement (90 %) (figure I. 19).

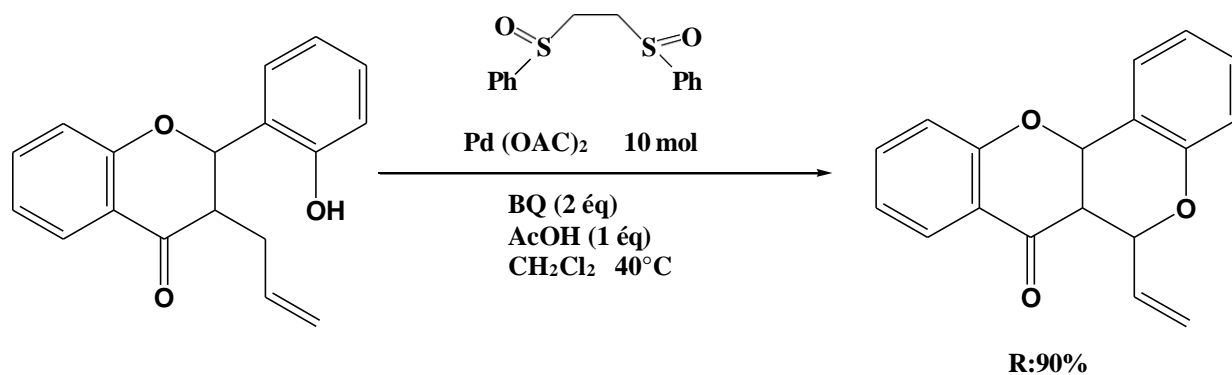


Figure I. 19: Formation des flavonoïdes tétracycliques par cyclisation intramoléculaire catalysée par Pd(OAc)_2 .

Selon Jiang et ses collègues [28], ont utilisé 10 mol % de Pd(OAc)_2 avec le DMAP pour synthétiser la 2H chromen-2-one suivant une cyclisation oxydative intramoléculaire. L'estérification du dérivé du 2-allylphénol estérifié a donné dans les mêmes conditions le composé benzofuran-2-carboxylate avec un rendement de 76 % (figure I.20).

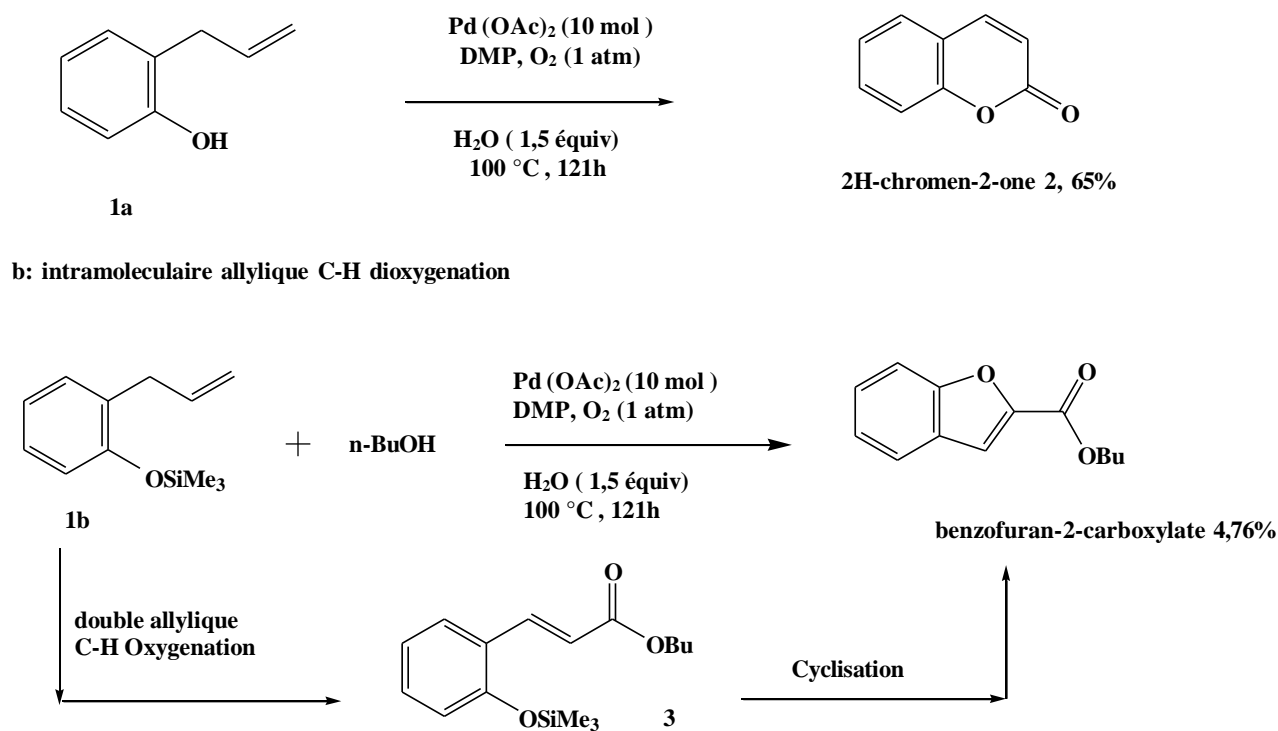


Figure I.20 : Synthèse et cyclisation des dérivés allyliques en présence de Pd(OAc)_2 et DMAP.

En 2016, R. Watson et ses collègues ont cyclisé des dérivés allyliques par des acides de Lewis tels que SnCl_4 et FeCl_3 , en utilisant une quantité catalytique de 10 mol %, ce qui a permis d'obtenir des produits avec des rendements de 62 à 75 % respectivement. Ils ont appliqué la méthodologie à d'autres produits de départ de type aryl- β -cétoester et alkyl- β -cétoester (figure I. 21). [29]

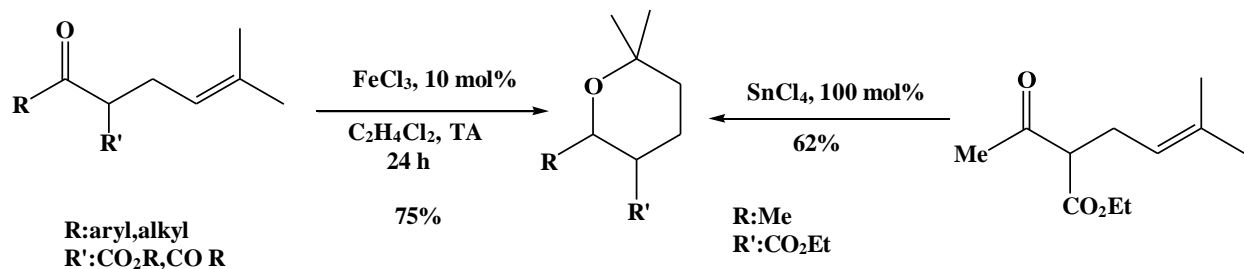


Figure I.21 : Synthèse de formation de composé 3,4-dihydro-2H-pyran catalysée par FeCl_3 ou SnCl_4 .

Une méthode de synthèse alternative a été examinée en 2018 pour obtenir des 2,3-dihydrofurocoumarines chirales via l'addition de Michael des β -nitrostyrènes suivie d'une cyclisation par catalyse au squaramide. Cette stratégie a montré une réactivité et énantiosélectivité significative [30] (figure I. 22).

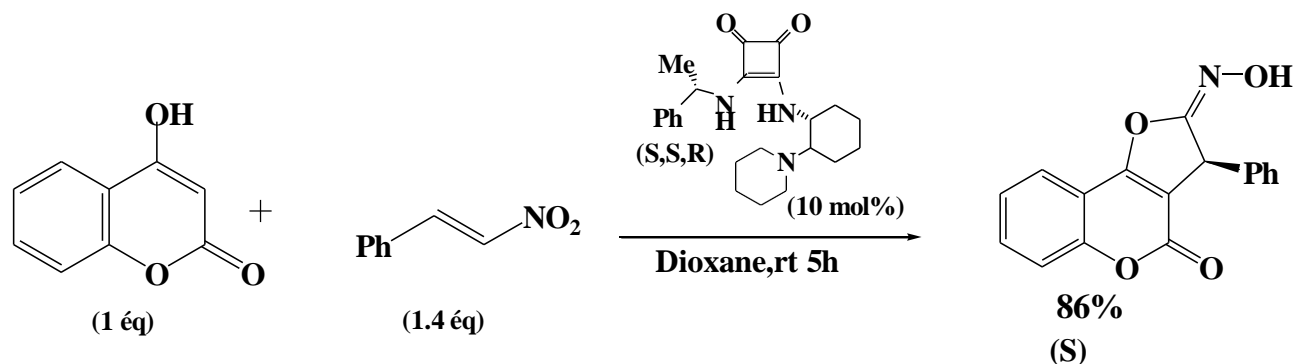
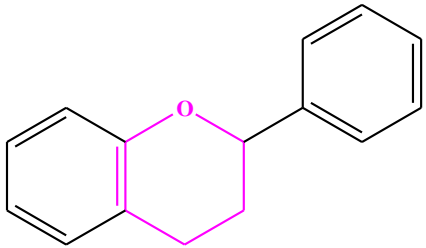
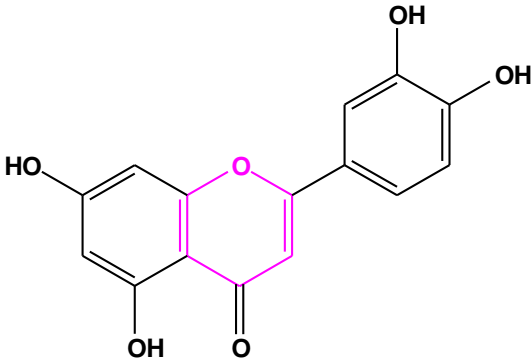
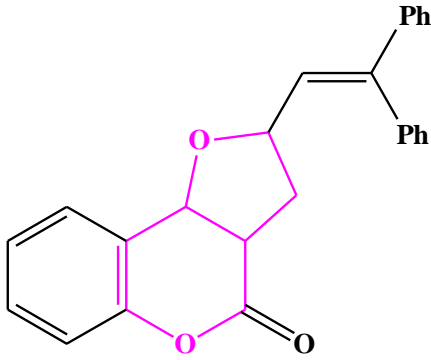
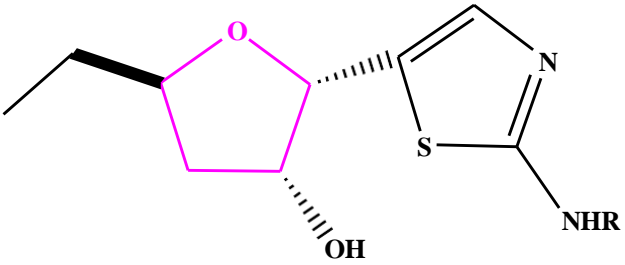


Figure I.22: Synthèse énantiosélective d'une furocoumarine par une addition de Michael/cyclisation sous une catalyse squaramide.

I.2.4 Intérêt des hétérocycles de type pyrane et furane

Les structures suivantes représentent quelques exemples de molécules contenant un noyau pyrane et furanes biologiquement actifs.

 <p style="text-align: center;">Flavonoïde</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antiaxidante[31] 	 <p style="text-align: center;">La lutéoline</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibactériennes, anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses et neuroprotectrices [31].
 <ul style="list-style-type: none"> • Activité antifongique [34] 	 <ul style="list-style-type: none"> • Activités antibactériennes, antivirales ou antitumorales. [32-33].

I.3 Catalyseurs

I.3.1 Introduction

Le mot "catalyse" a été nommé par Berzelius en 1836 pour décrire et expliquer de différentes observations expérimentales, telles que la décomposition de l'ammoniac par les métaux et l'influence de la présence d'oxyde de manganèse sur la vitesse de décomposition du chlorure de potassium. [35]

Un catalyseur est une substance chimique à un effet accélérateur et un effet d'orientation sur une transformation chimique thermodynamiquement possible, le catalyseur doit se retrouver inaltéré à

la fin de la réaction, il n'intervient pas dans le bilan réactionnel mais se retrouve dans le mécanisme, généralement associés aux réactifs sous forme d'intermédiaire réactionnel.

La loi de vitesse tient compte de sa concentration ou des sites actifs qu'il présente.

En pratique, aucune espèce ne répond rigoureusement à cette définition, car ils peuvent vieillir et se désactiver avec le temps, nécessitant parfois une régénération. [36, 37]

De nombreux catalyseurs acides sont utilisés dans l'industrie pour promouvoir des réactions très variées. Les applications les plus importantes par les quantités de charge traitées ou celles de catalyseur consommé appartiennent aux domaines du raffinage et de la pétrochimie lourde. [38]

Les catalyseurs solides les plus acides utilisés industriellement sont ceux de l'acide de Lewis, comme $AlCl_3$. [39]

La catalyse acido-basique, terme de catalyse acido-basique est employé lorsqu'une réaction est accélérée en présence d'ions H^+ ou en présence d'ions OH^- .

Il faut distinguer la catalyse acido-basique spécifique, mettant en jeu les ions H^+ et HO^- de la catalyse acido-basique générale, où, dans ce cas, la réaction est accélérée en présence d'acides et/ou de bases faibles. [40]

I.3.2 Catalyse basique

Si dans un solvant donné, une réaction est favorisée par une augmentation des espèces capables de fixer un proton (OH^- , RO^- , NH_3 par exemple), elle sera l'objet d'une catalyse basique.

I.3.3 Catalyse acide

Une réaction qui voit sa vitesse augmenter lorsque le PH diminue, est le siège d'une catalyse par les protons ou catalyse acide, puisqu'elle est favorisée par les donneurs de protons H_3O^+ et acides non dissociés présents dans le milieu réactionnel. [41]

a. Acide de Lewis

Un acide est une substance qui a la capacité d'accepter une paire d'électrons d'une autre substance afin de compléter sa propre couche de valence et ainsi atteindre une configuration électronique stable. [42]

b. Superacides de Lewis

Les superacides de Lewis sont des acides qui ont une acidité supérieure à celle de H_2SO_4 . [43] Parmi ces superacides, on trouve les acides fluorhydrique, triflique et triflimidique. La base conjuguée de l'acide triflique (TFO^-) est un anion très faiblement coordinant, son association avec des éléments métalliques donne lieu à des superacides de Lewis comme les triflates métalliques.

Il est possible de décrire un superacide de Lewis comme un sel métallique composé d'un cation métallique et d'une base conjuguée d'un superacide. La présence de groupements électroattracteurs tels que les trifluorométhanesulfonyles sur l'atome d'oxygène confère aux triflates métalliques une forte acidité. Il est important de noter que le pKa des catalyseurs ne peut pas être mesuré dans l'eau, ce qui nécessite l'utilisation de fonctions d'acidité telles que la fonction de Hammett [44] (figure I.23).

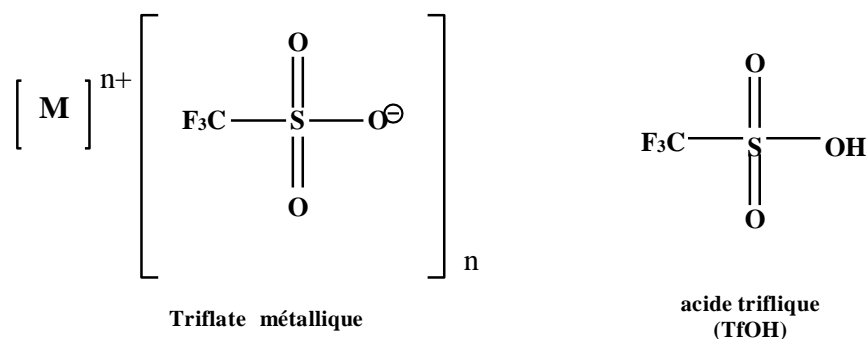


Figure I.23 : formule de triflate métallique.

I.4. Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons rapporté d'une part une mise au point bibliographique relative à la préparation des dérivés allyliques et d'une autre part l'accès hétérocycles de type pyrane et furane. Cette étude met en évidence la diversité des voies de synthèse possibles pour ces composés et leur intérêt en chimie organique.

L'importance des dérivés allyliques réside non seulement dans leur large spectre d'applications en synthèse organique, mais également dans leur présence dans de nombreux produits naturels et composés bioactifs. Leur compréhension approfondie ouvre la voie à de nouvelles découvertes et à des développements innovants dans divers domaines.

Dans le chapitre suivant, nous étudierons la réaction d'allylation d'un composé hydroxy-lactone dans des conditions basiques, ainsi que la cyclisation des dérivés C- et O-allylés en présence d'un superacide de Lewis de type triflate métallique.

Références

- [1] Trost, B. M; Crawley, M. Chem. Rev. **2003**, 103, 2921-2943.
- [2] A.B. Landolino, D.R. Cook, Plant Phenolics and Human Health, **2010**, 489-490.
- [3] K. Baser, C. Husnu, F. Demirci, Flavours and Fragrances, **2007**, 43-45.
- [4] R. Juergen, P. Schnitzler, Herbal Medicines, **2012**.
- [5] D. Han, J-Y. Ryu, H. Lee, H-G. Hur, J. Korean Soc. Appl. Biol. Chem., **2013**, 56(2)-125.
- [6] S.K. Malhotra, Whoodhead Publishing Series in Food Science, Technology and Nutrition, **2012**, 512-533.
- [7] B.Hallouma. Catalyse et métathèse : valorisation de produits naturels par catalyse organométalliques .**2015**,29-190.
- [8] J.M.lee, Y. Na, Han, S. Chang, Chem.Soc.Rev.**2004**,33-302.
- [9] J. wasilke, S.J. Obrey, R.T. Baker, G.C. Bazan, Chem.Rev.**2005**,105-1001.
- [10] G. E. Keck, E. J. Enholm, J. Org. Chem. **1985**, 50, 146-147.
- [11] 4 Trost, B. M; Van Vranken, D. L. Chem. Rev. **1996**, 96-395.
- [12] Yang, H ; Fang, L ; Zhang, M ; Zhu, C. Eur. J. Org. Chem. 24 February **2010**, p. 1176-1179
- [13] Ricci, J; Poulain-Martini, S; Dunach, E, Catalytic Friedel-Crafts allylation using Zn (II) triflimidate. C. R. Chim. **2009**, 12, 916-921.
- [14] T. Rohand, E. Fondjo. Synthesis and structural elucidation of novel heterocyclic compounds from benzimidazol-2-one. Heterocycl. Lett. **2017**, 7, 281-285.
- [15] S. Itsuno, K. Watanabe, T. Matsumoto, S. Kuroda, A. Yokoi, A. El-Shehawy, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1 **1999**, 2011-2016.
- [16] Declerck, V. Ribière, P. Martinez, J. Lamaty, F. J. Org. Chem. **2004**, 69-8372.
- [17] L. Bareille, P. Le Gendre, C. Moïse, Chem. Commun. **2005**, 775-777.

- [18] B. Sun, L. Xin Ruan, R. Zhao, J. Zhang, R. Niu, Q. Luo, Y. Zhang, L. Gao & S. Liang Shi. Alkylation asymétrique cinétique dynamique, propargylation et crotylation de cétones par catalyse au cuivre. *nature synthesis*. **2024**.
- [19] Declerck, V; Ribière, P; Martinez, J; Lamaty, F. *J. Org. Chem.* **2004**, 69-8372
- [20] T. Rohand, E. Fondjo. Synthesis and structural elucidation of novel heterocyclic compounds from benzimidazol-2-one. *Heterocycl. Lett.* **2017**, 7, 281-285.
- [21] Elguero, J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, Vol.5. **1996**.
- [22] S. Yamazaki, M. Niina, K. Kakiuchi. Sc (OTf)₃-catalyzed cyclization of allyl amides of ethenetricarboxylate. *Synthesis*. **2016**, 48, 2889-2895.
- [23] S. Kotha, N. Panguluri, R. Ali. Design and synthesis of spirocycles. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 36, 5316-5342.
- [24] Kihara, N; Tashiro, M, the reactions promoted by organometallic compounds. Part 2. The Calkylation of methylphenols with isoprene in the presence of rhodium(I) complex and triphenylphosphine. *Chem. Express* **1990**, 5, 461-464.
- [25] Yamamoto, Y; Itonaga, K, Synthesis of Chromans via [3 + 3] Cyclocoupling of Phenols with Allylic Alcohols Using a Mo/o-Chloranil Catalyst System. *Org. Lett.* **2009**, 11, 717-720.
- [26] Y. Lee, B. Kim, H. Wang. Silver (I)/Celite promoted oxidative cycloaddition of 4-hydroxycoumarin to olefins. A facile synthesis of dihydrofurocoumarins and furocoumarins. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 12215-12222
- [27] N. Ayyagari and J. D. Belani, *Synlett*, **2014**, 2350-2354.
- [28] W. Yang, H. Chen, J. Li, C. Li, W. Wu and H. Jiang, *Chem. Commun*, **2015**, 51, 9575-9578.
- [29] R. Watson, A. Golonka, C. Schindler. Iron (III) Chloride catalyzed formation of 3,4-dihydro-2H-pyrans from α -alkylated 1,3-dicarbonyls. Selective synthesis of α - and β -lapachone. *Org. Lett.* **2016**, 18, 1310-1313.

- [30] V. Modrocka, E. Veverkova, R. Baran, R. Šebesta. Enantioselective synthesis of 2,3-dihydrofurocoumarins by squaramide-catalyzed Michael addition/cyclization of 4-hydroxycoumarins with β -nitrostyrènes. *ChemistrySelect*. **2018**, 3, 1466 – 1471.
- [31] G. Seelinger, I. Merfort, et C. M. Schempp, « Anti-Oxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Activities of Luteolin », *Planta Med*, vol. 74, n° 14, nov. **2008**, p. 1667-1677.
- [32] Guianvarch, D, Benhida, R, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 42, 647-650.
- [33] Guianvarch, D, Fourrey, J. L, Tran Huu Dau, M. E, Guérineau, V, Benhida, R, J.
- [34] M. Russo, C. Spagnuolo, I. Tedesco, S. Bilotto, et G. L. Russo, « The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies », *Biochemical Pharmacology*, vol. 83, n° 1, **janv. 2012**, p;6-15
- [35] N. Toshima, T. Yonezawa, K. Kushihashi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1993**, p. 89-2537.
- [36] N. Toshima, M. Harada, Y. Yamazaki, K. Asakura, *J. Phys. Chem.* **1992**, p. 96-9927.
- [37] Y.M. Chung, H.K. Rhee, *J. Mol. Cat. A.* **2003**, p. 206-291.
- [38] A, Pourkazemi, Z, Nasouri, F, Fakhraie, A, Razzaghi, A, Parhami, A, Zaré «Efficient production of 2-amino-4H-chromenes and 14-aryl-14H-dibenzo [a, j] xanthenes catalyzed by N, N-diethyl-N-sulfoethanaminium hydrogen sulfate" vol.3, n° 2,**01-04-2020**, p.131-137.
- [39] E, Jahangard, L, Khazdooz A, Zarei , " Synthèse et étude antibactérienne in vitro de dérivés dihydropyrano[3,2-c]chromène par nano fluoro apatite dopée au Mg et Si comme catalyseur coopératif" vol.10, n° 1,**01-03-2020**,p.57-63.
- [40] A, Loai. Fabrication et test d'un catalyseur d'acide sulfonique approprié pour la réaction de production des biocarburants. *Afrique science*, **2015**, 11, 6, 349-358
- [41] Serge Desportes, imprégnation en voie sèche en lit fluidisé : application à la synthèse de catalyseurs supportés, thèse de doctorat, **2005**.
- [42] Finston H.L., Rychtman A.C., *A New View of Current Acid-base Theories*, John Wiley and Sons, **1982**.
- [43] *Procédés de Transformation*, P. Leprince, coordinateur, Collection « Le Raffinage du Pétrole », tome 3, Éditions Technip, Paris, **1998**.

[44] N. boufroua, E. Dunach, F. Fontaine-fontaine-Vive, S. Achouche-Bouzroua, S. Polain-Martini. In(OTF)₃-catalysed easy access to dihydropyranocoumarin and dihydropyranochromone derivatives. *New J. chem.* **2020**, vol.44, p.6042-6052.

Chapitre II

Résultat et discussion

II.1 Introduction

D'après la littérature, de nombreux travaux se sont intéressés aux produits issus de la nature. Les composés allyliques font partis de cette classe de molécules. Dans ce chapitre, nous allons préparer dans une première étape des dérivés O-allylés et C-allylés à partir d'une hydroxy-lactone **1a** et des bromures d'allyle **2a-2b**. Dans une deuxième étape, une étude de cyclisation des produits allyliques synthétisés sera présentée. La figure I. 1. illustre les structures des produits de départ utilisés.

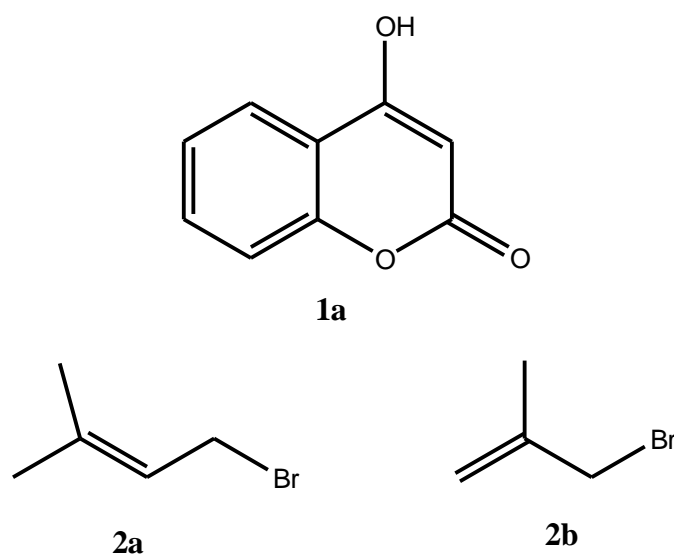


Figure II .1 : Structures des produits de départ utilisés.

II.2. Préparation des précurseurs allylés

II.2.1. Préparation des dérivés O- et C-allylés à partir de l'hydroxy-lactone **1a** et le bromure de prényle **2a**

a- Synthèse des composés **3aa**, **4aa**, **5aa** et **6aa**

Pour la préparation des dérivés O- et C-allylés, nous avons fait réagir la 4- hydroxy-coumarine **1a** avec le bromure de prényle **2a**, en utilisant le carbonate de potassium comme catalyseur basique, à température ambiante dans l'acétone (figure II. 2).

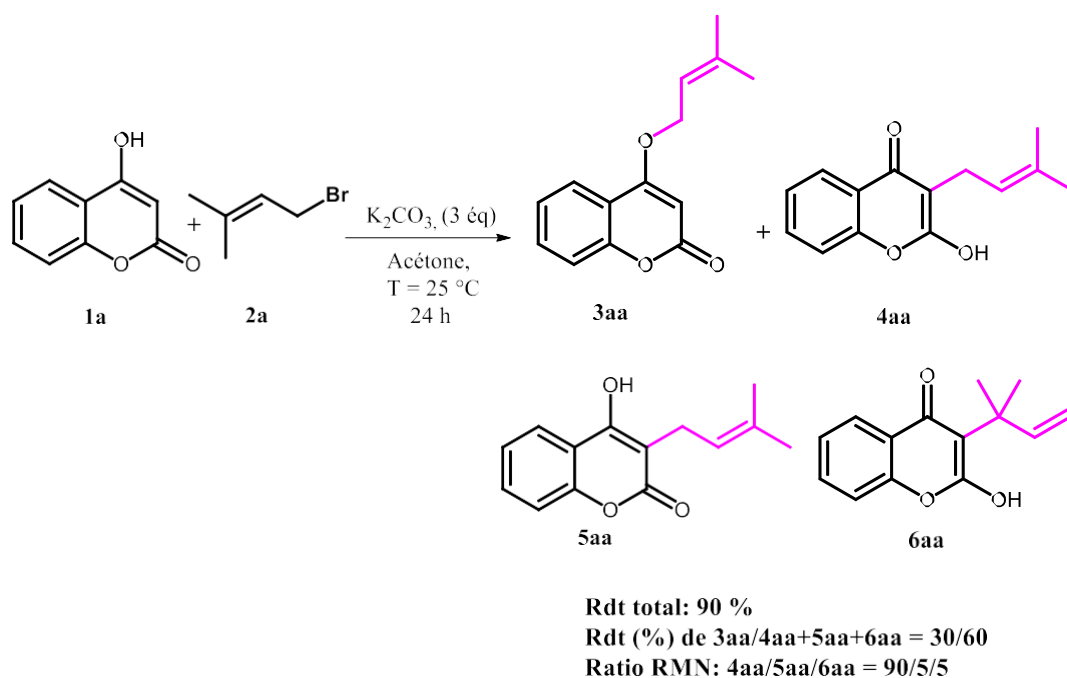


Figure II .2 : Synthèse des précurseurs O- et C-allylés dans des conditions basiques.

La réaction de **1a** avec **2a** en présence de K_2CO_3 a conduit à la formation des produits O- et C-allylés en une seule étape. La réaction a été suivie par CCM, CPG et CPG-SM. Le chromatogramme CPG a montré l'apparition de deux pics, le premier à 21,99 min qui correspond au composé O-allylé **3aa** et le deuxième à 27,50 min qui représente un mélange de composés C-allylés **4aa/5aa/6aa**, qui sortent avec le même temps de rétention. La CPG-SM a confirmé la masse des produits formés pour chaque pic $m/z = 230$. Les produits ont été isolés avec un rendement total de 90 %, avec un rapport **3aa/4aa+5aa+6aa** de 30/60 et une sélectivité de **4aa/5aa/6aa** de 90/5/5.

Les produits obtenus ont été isolés, analysés et identifiés par RMN 1H , ^{13}C et DEPT 135.

b. Caractérisation spectrale des composés **3aa**, **4aa**, **5aa** et **6aa** par RMN 1H , ^{13}C et DEPT

135

b.1 Caractérisation du composé **3aa**

❖ RMN 1H

Le composé **3aa** a été analysé par RMN 1H à 400 MHz, dans le $CDCl_3$. Le spectre obtenu est représenté dans la figure II.3 :

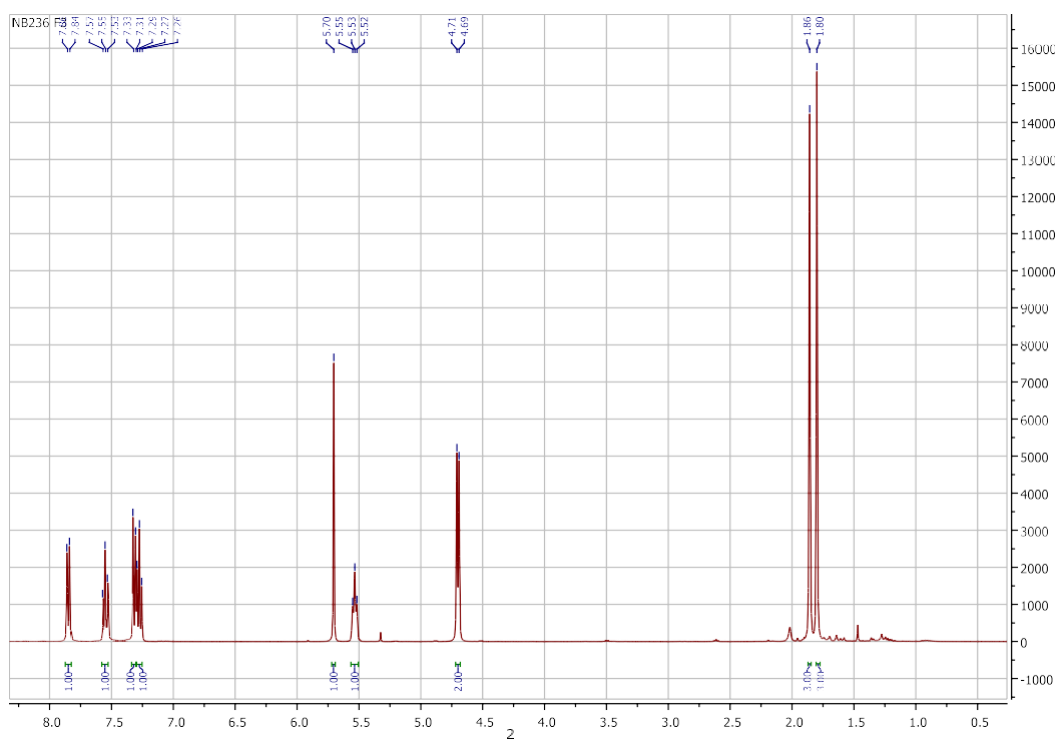


Figure II.3 : Spectre RMN ^1H du composé **3aa**.

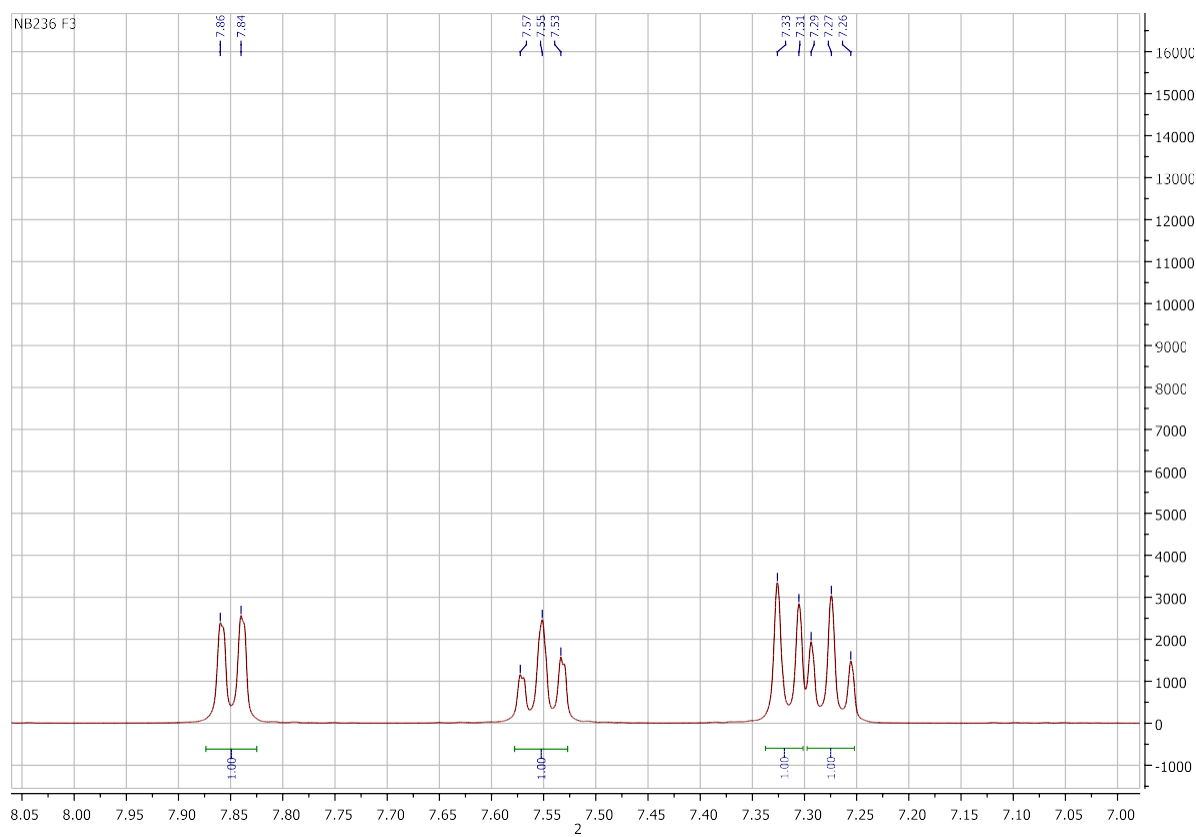


Figure II.3 : Spectre RMN ^1H du composé **3aa**.

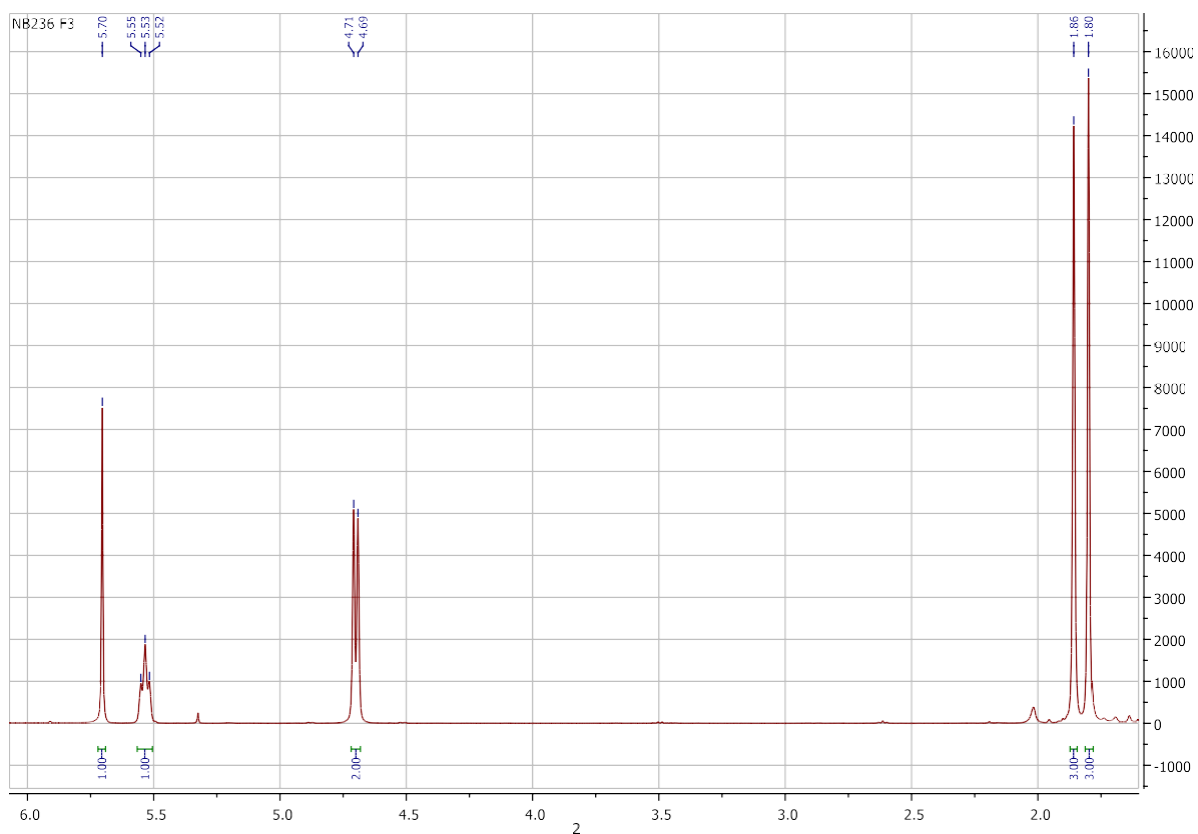


Figure II.3 : Spectre RMN ^1H du composé **3aa**.

L'interprétation du spectre RMN ^1H du composé **3aa**, a montré la présence de deux doublets à 7,86-7,84 ppm, et 7,33-7,31 ppm, avec deux triplets à 7,55 ppm et 7,27 ppm aux quatre protons 4 H du cycle aromatique. Également un singulet à 5,70 ppm attribuable au proton éthylénique $-\text{O}-\text{C}=\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$, avec un triplet à 5,53 ppm qui est attribué à un autre proton éthylénique $\text{O}-\text{CH}_2-\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$, et un doublet vers 4,71-4,69 ppm correspondant aux protons d'un CH_2 du groupement $-\text{O}-\text{CH}_2$. Nous avons observé aussi deux singulets à 1,86 ppm et 1,80 ppm qui correspondent aux deux CH_3 .

Les caractéristiques spectrales du composé **3aa** en RMN ^1H sont représentées dans la figure II.4:

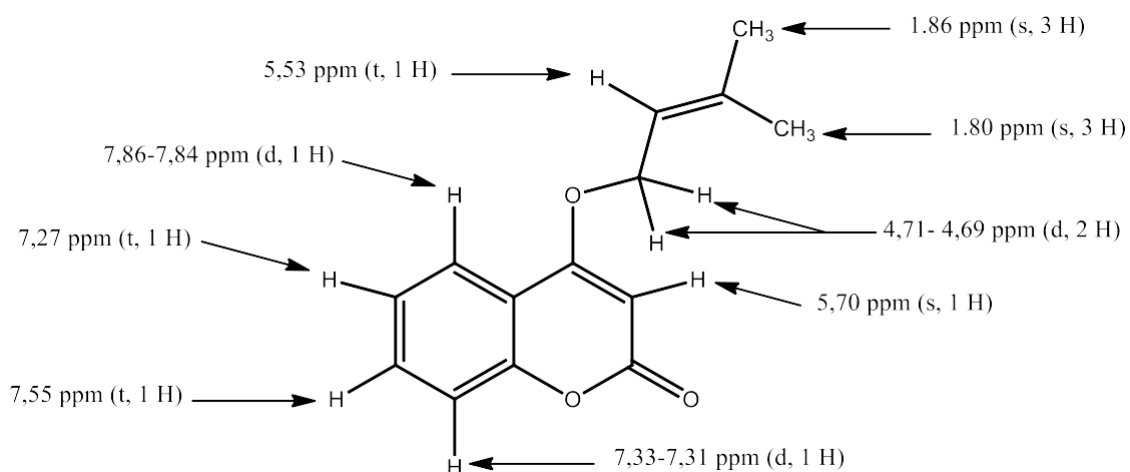


Figure II. 4 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé **3aa**.

❖ RMN ^{13}C

Les analyses de RMN ^{13}C et DEPT 135 du composé **3aa** ont été réalisées dans le CDCl_3 à 101 MHz. Les spectres obtenus sont représentés respectivement dans les figures II.5 et II.6:

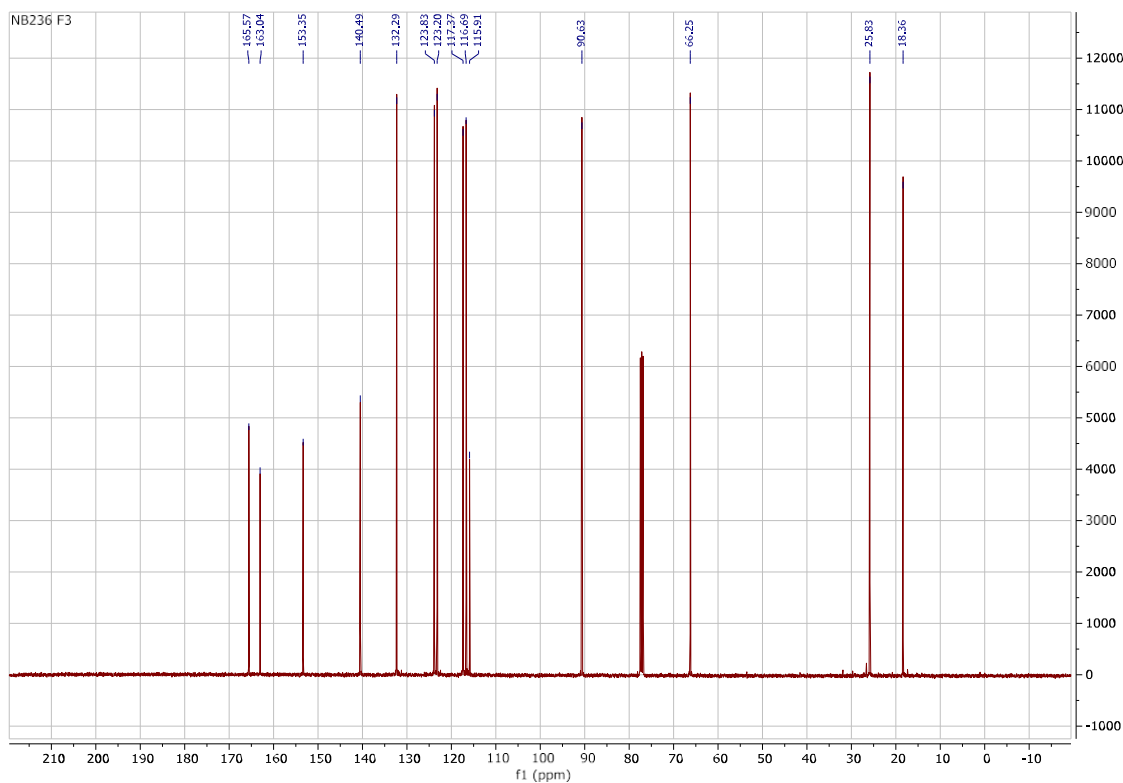


Figure II.5 : Spectre RMN ^{13}C du composé **3aa**.

❖ DEPT 135

Le DEPT 135 donne l'attribution des différents CH₃, CH₂ et CH.

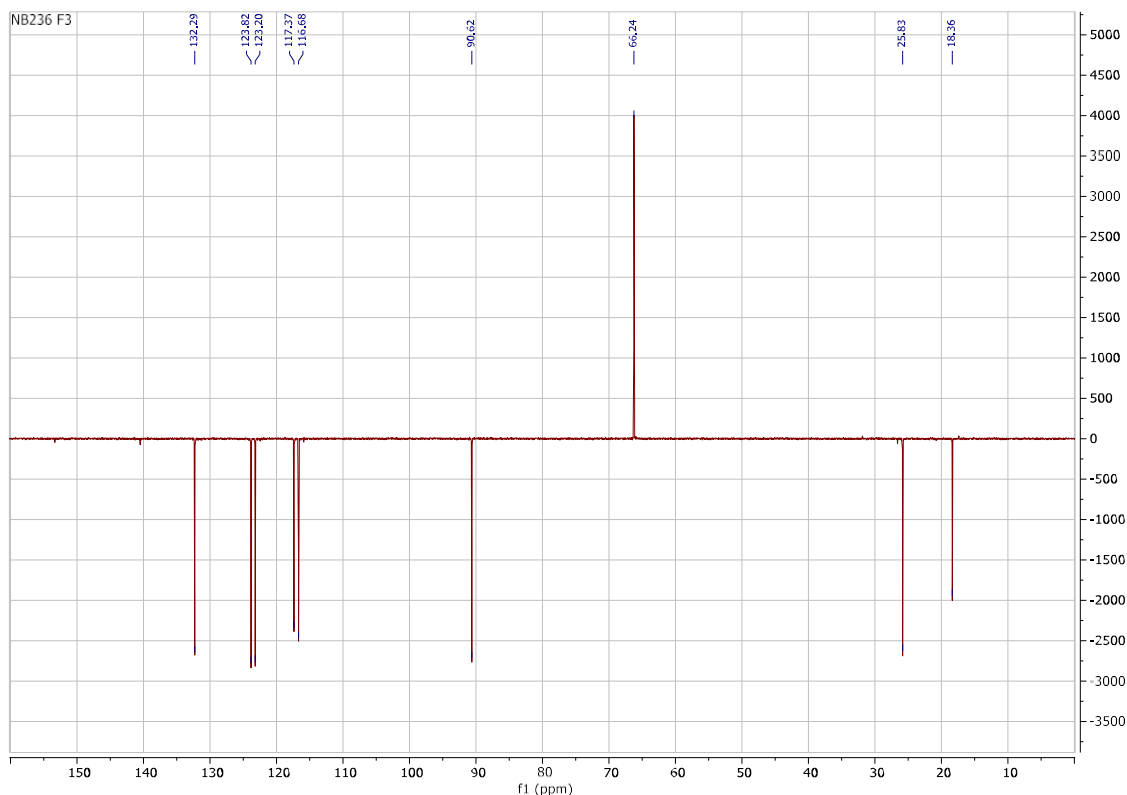


Figure II.6: Spectre DEPT 135 du composé **3aa**.

L'interprétation des spectres obtenus confirme la formation du produit attendu. Nous observons un pic à 165,56 ppm attribué au carbone quaternaire lié avec l'O-allylé, un pic d'un carbone d'une fonction carbonyle C=O à 163,04 ppm, également un pic à 153,34 ppm qui correspond au carbone d'une fonction $\underline{\text{C}}\text{-O-C=O}$, un pic à 140,49 ppm correspondant au carbone quaternaire lié aux 2 groupements méthyles $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$, les carbones des CH aromatiques à 132,29 ppm, 123,82 ppm, 123,20 ppm et 116,68 ppm, un pic à 117,37 ppm attribuable à un carbone éthylénique non cyclique, un autre carbone quaternaire à 115,91 ppm, un pic à 90,62 ppm correspondant au carbone éthylénique cyclique, un CH₂ déblindé à 66,24 ppm lié à l'oxygène et les deux CH₃ à 25,82 ppm et 18,36 ppm.

Les caractéristiques spectrales de RMN 13C du composé **3aa** sont représentées dans la figure II. 7.

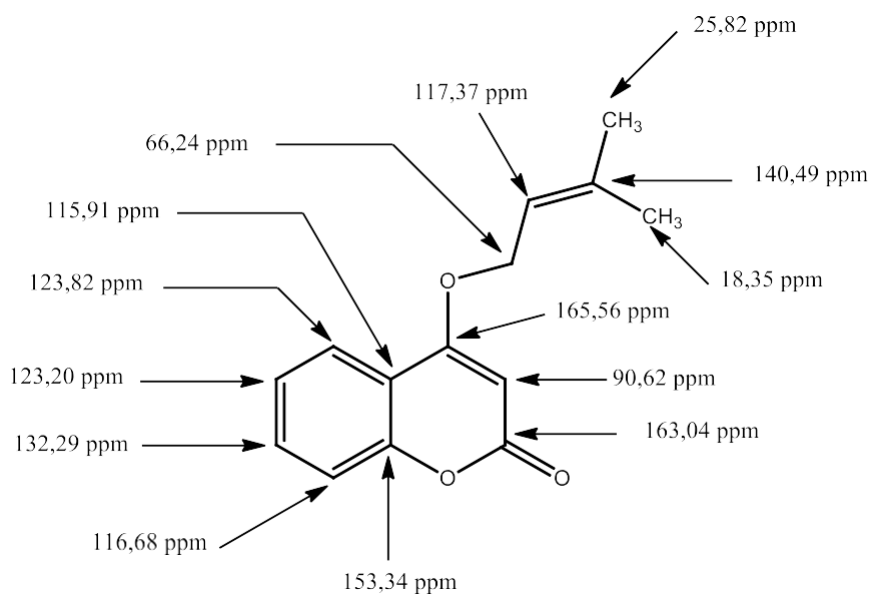


Figure II. 7 : Caractéristiques spectrales de RMN ¹³C du composé **3aa**.

b.2 Caractérisation des composés **4aa/5aa/6aa**

❖ RMN ¹H

Les composés **4aa/5aa/6aa** ont été analysés par RMN ¹H à 400 MHz, dans le CDCl₃. Le spectre obtenu est représenté dans la figure II.8 :

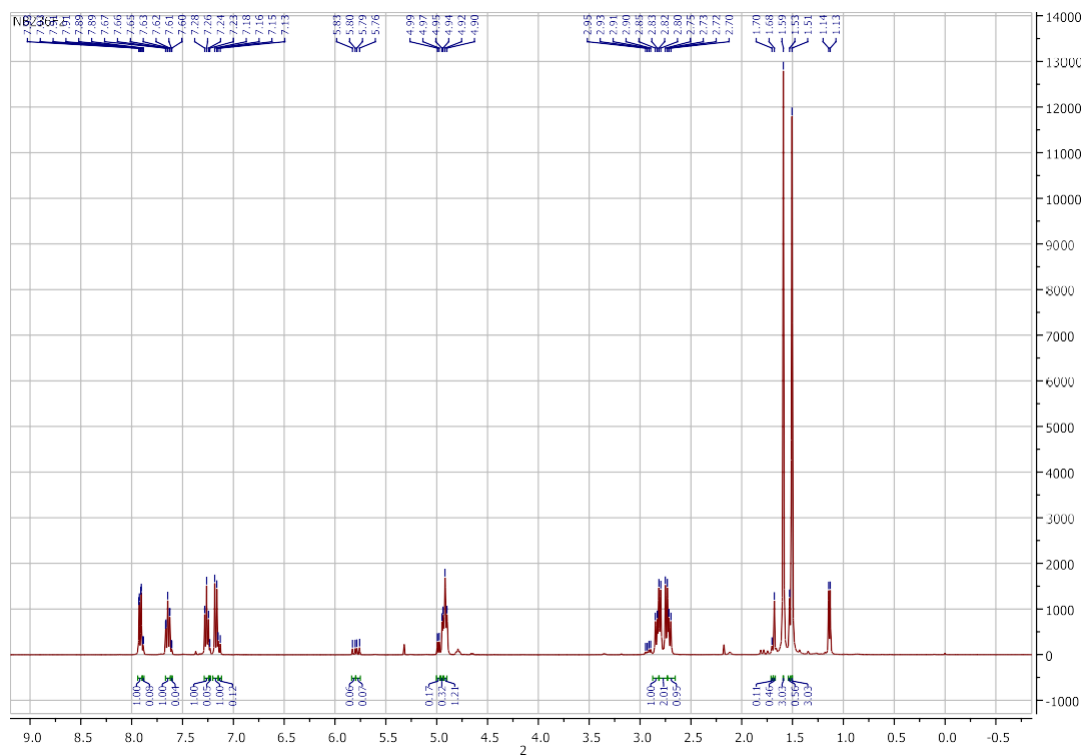


Figure II. 8 : Spectre de RMN ^1H des composés 4aa/5aa/6aa.

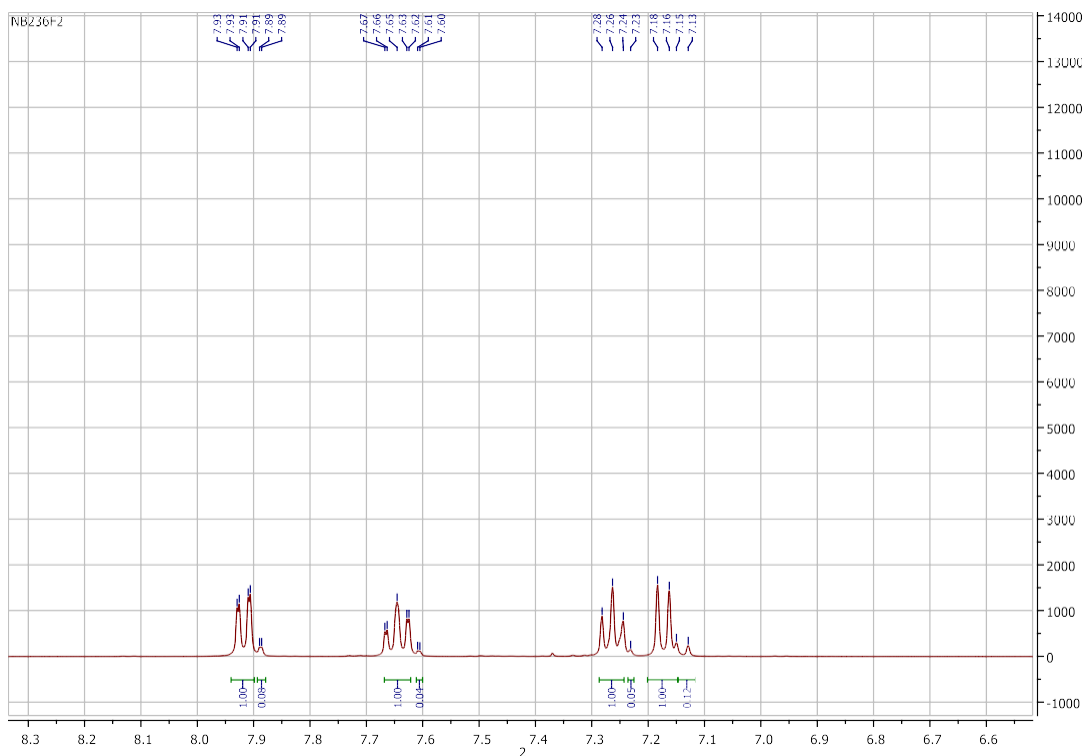


Figure II. 8 : Spectre de RMN ^1H des composés 4aa/5aa/6aa.

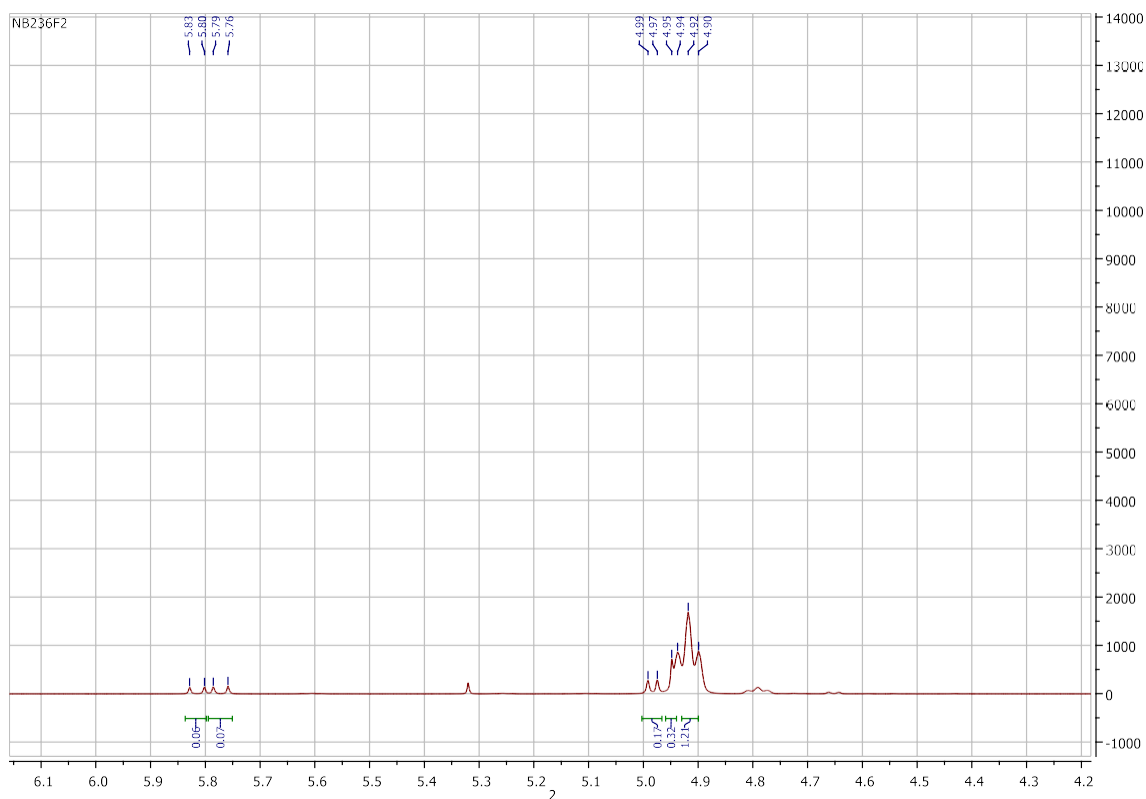


Figure II. 8 : Spectre de RMN ^1H des composés 4aa/5aa/6aa.

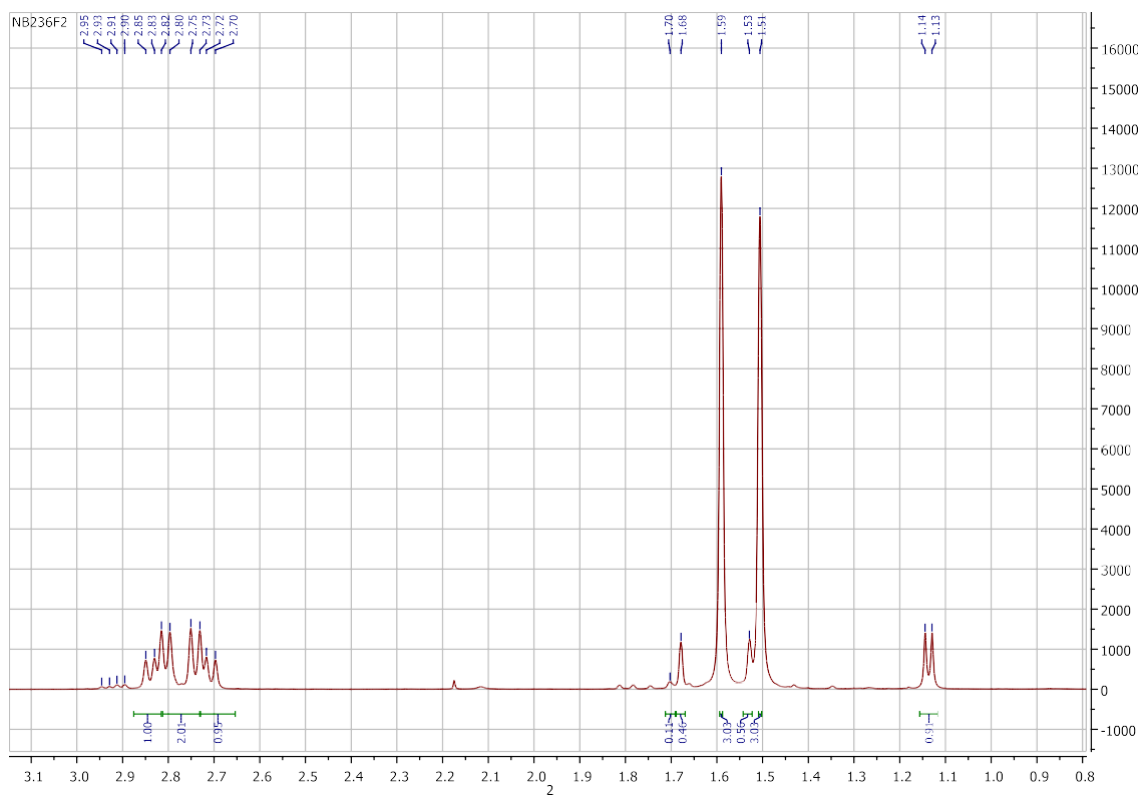


Figure II. 8 : Spectre de RMN ^1H des composés 4aa/5aa/6aa.

❖ RMN ¹³C

Les composés **4aa/5aa/6aa** ont été analysés par RMN ¹³C à 101 MHz, dans le CDCl₃. Le spectre obtenu est représenté dans la figure II.9 :

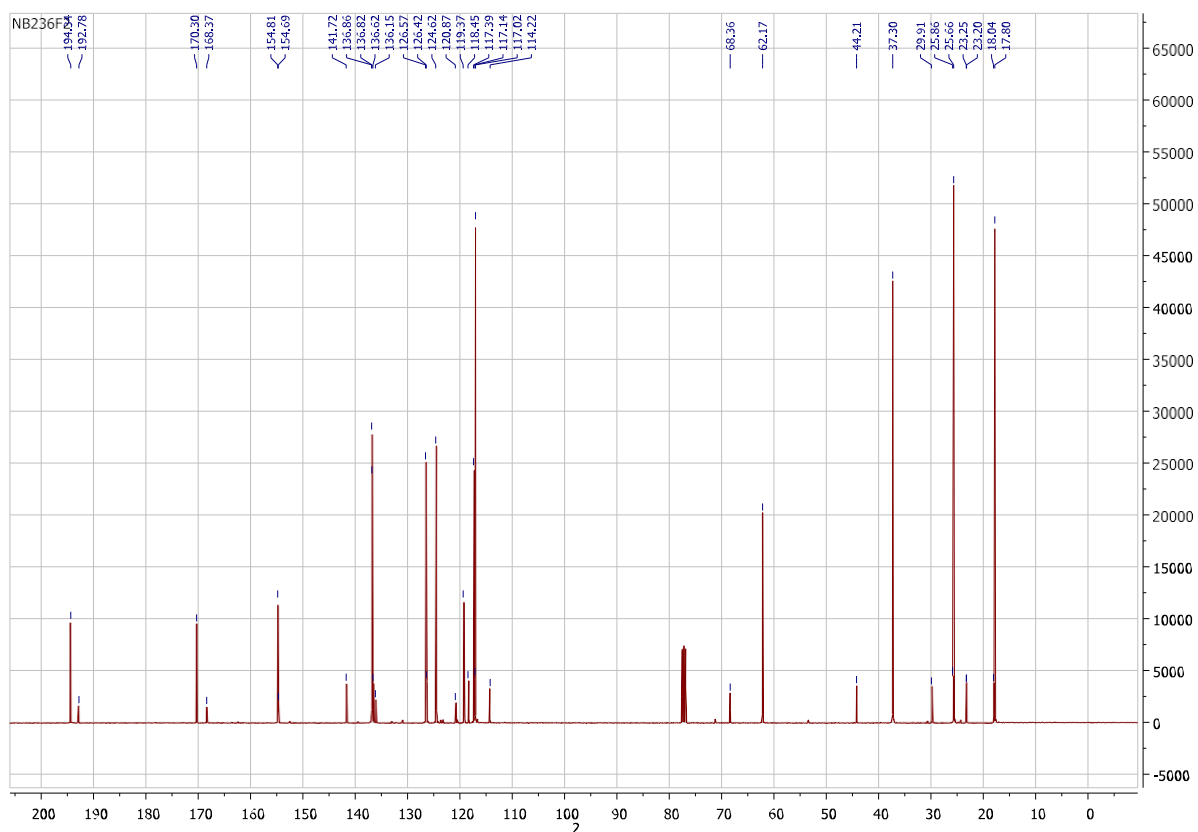


Figure II. 9 : Spectre de RMN ¹³C des composés **4aa/5aa/6aa**.

❖ DEPT 135

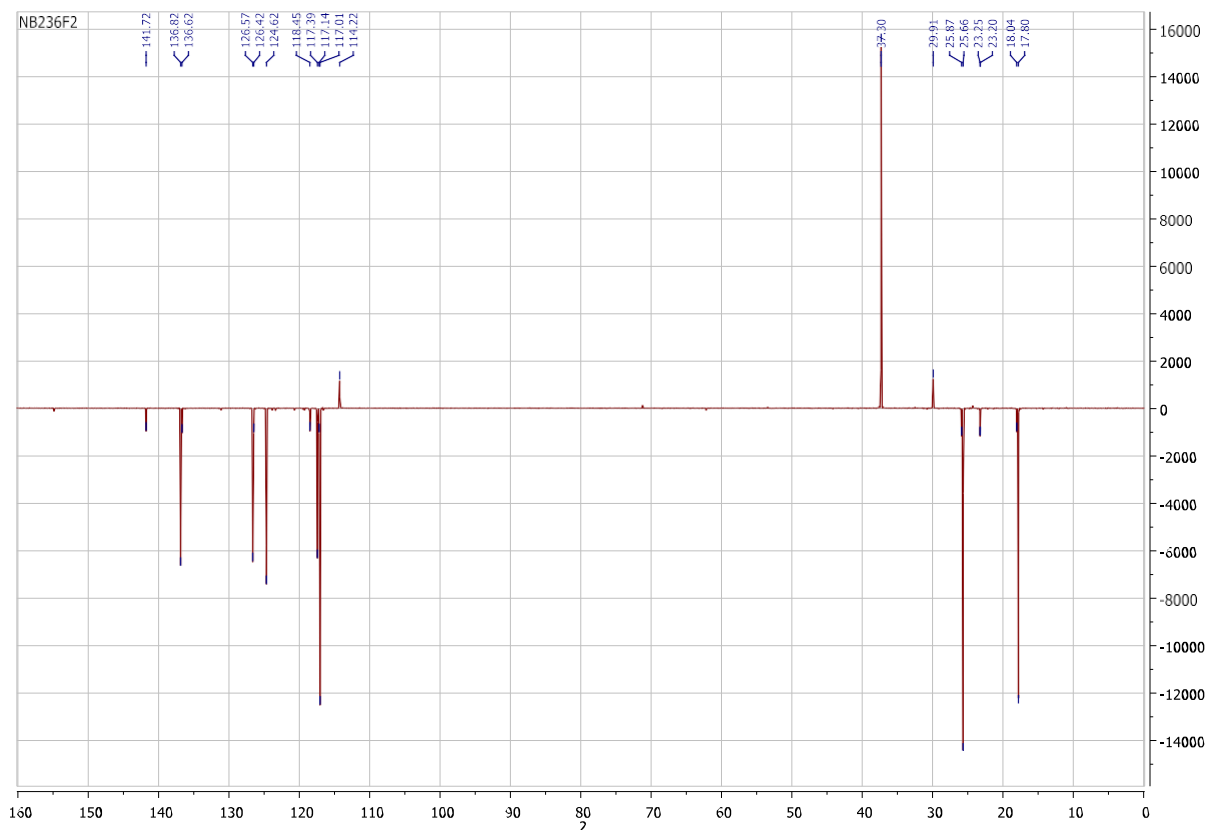


Figure II. 10 : Spectre DEPT 135 des composés **4aa/5aa/6aa**.

Les caractéristiques spectrales du composé majoritaire **4aa** en RMN ^1H sont représentées dans la figure II. 11:

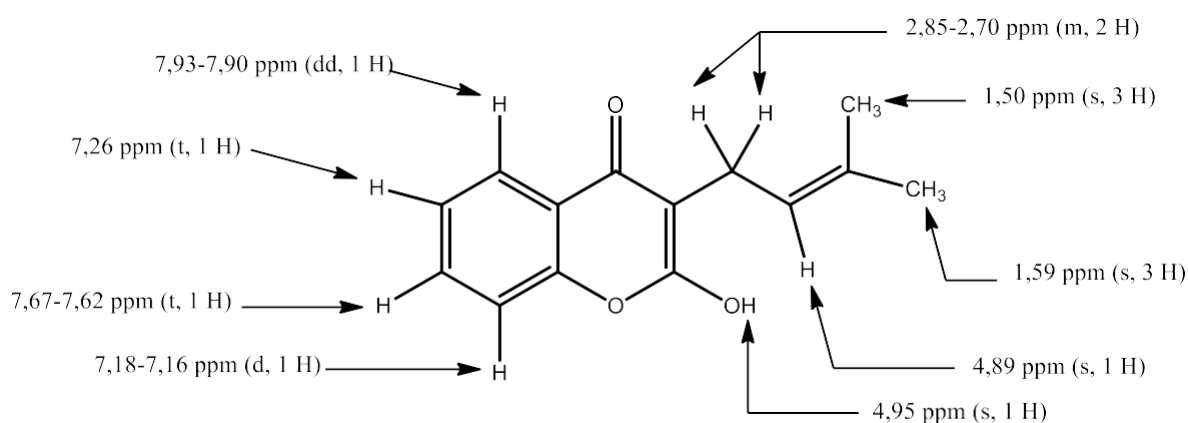


Figure II. 11 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé **4aa**.

Les caractéristiques spectrales du composé majoritaire **4aa** en RMN ^{13}C sont représentées dans la figure II. 12:

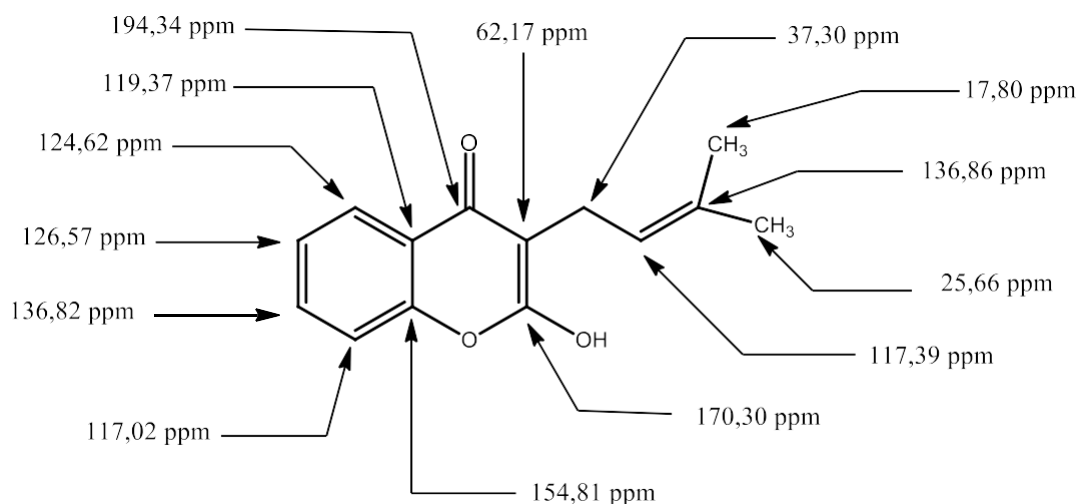


Figure II. 12 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **4aa**.

II.2.2. Préparation du dérivé O-allylé **3ab** à partir de l'hydroxy-lactone **1a** et le bromure de méthallyle **2b**

a. Synthèse du composé **3ab**

La synthèse du produit **3ab** a été effectuée entre la 4-hydroxy-coumarine **1a** et le bromure de méthallyle **2b**, en employant le carbonate de potassium comme catalyseur. Le produit O-allylé **3ab** a été formé et isolé après 24 h d'agitation dans l'acétone à température ambiante, avec un rendement de 50 % (figure II. 13).

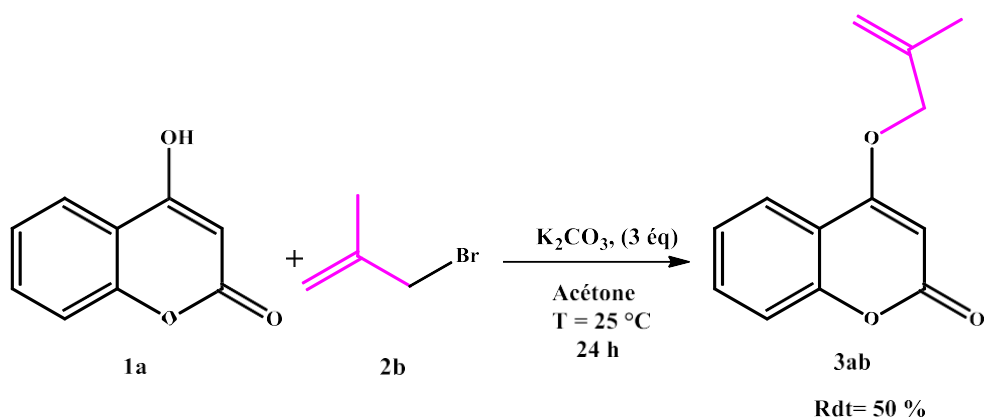


Figure II.13: Synthèse de formation du composé **3ab** dans des conditions basiques K_2CO_3 , acétone, TA (25 °C).

Le produit isolé a été purifié, analysé et identifié par RMN ^1H , ^{13}C et DEPT 135.

b. Caractérisation spectrale du composé **3ab**

❖ RMN ¹H

L'analyse RMN ¹H du composé **3ab** a été réalisée à 400 MHz, dans le CDCl₃. La figure II.14 représente le spectre RMN ¹H du composé **3ab**.

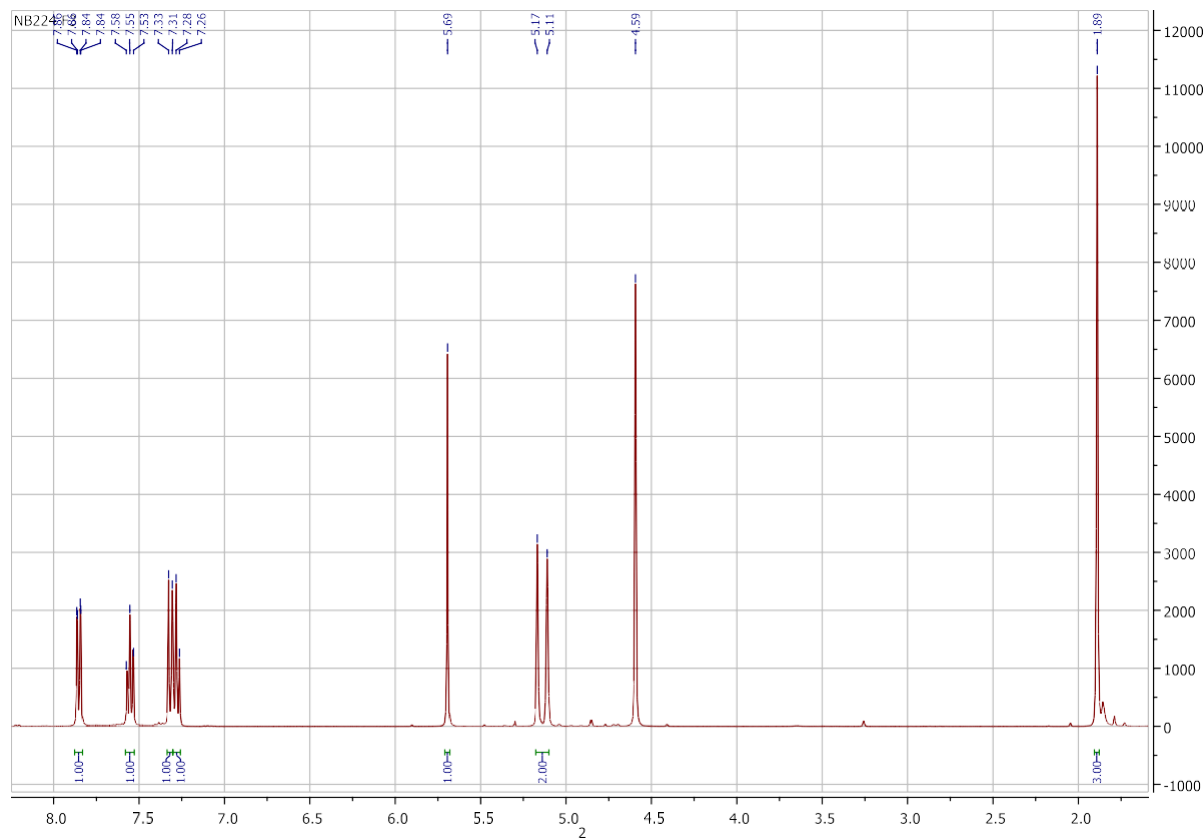


Figure II.14: Spectre RMN ¹H du composé **3ab**.

Les caractéristiques spectrales du composé **3ab** en RMN ¹H sont représentées dans la figure II.15:

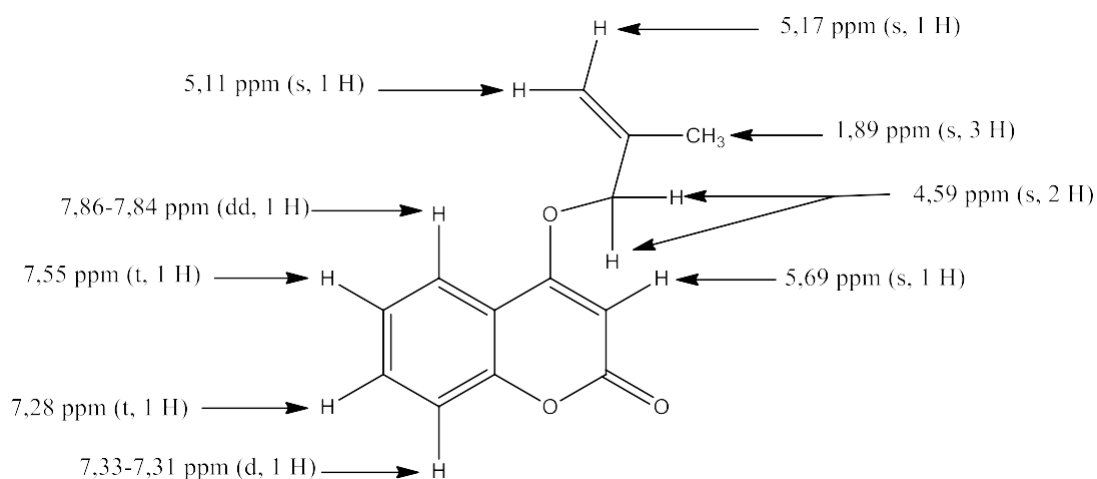


Figure II.15 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de **3ab**.

❖ RMN ^{13}C

Les analyses de RMN ^{13}C et DEPT 135 du composé **3ab**, ont été réalisées dans le CDCl_3 à 101 MHz. Les spectres obtenus sont représentés dans les figures II.16 et II.17 respectivement.

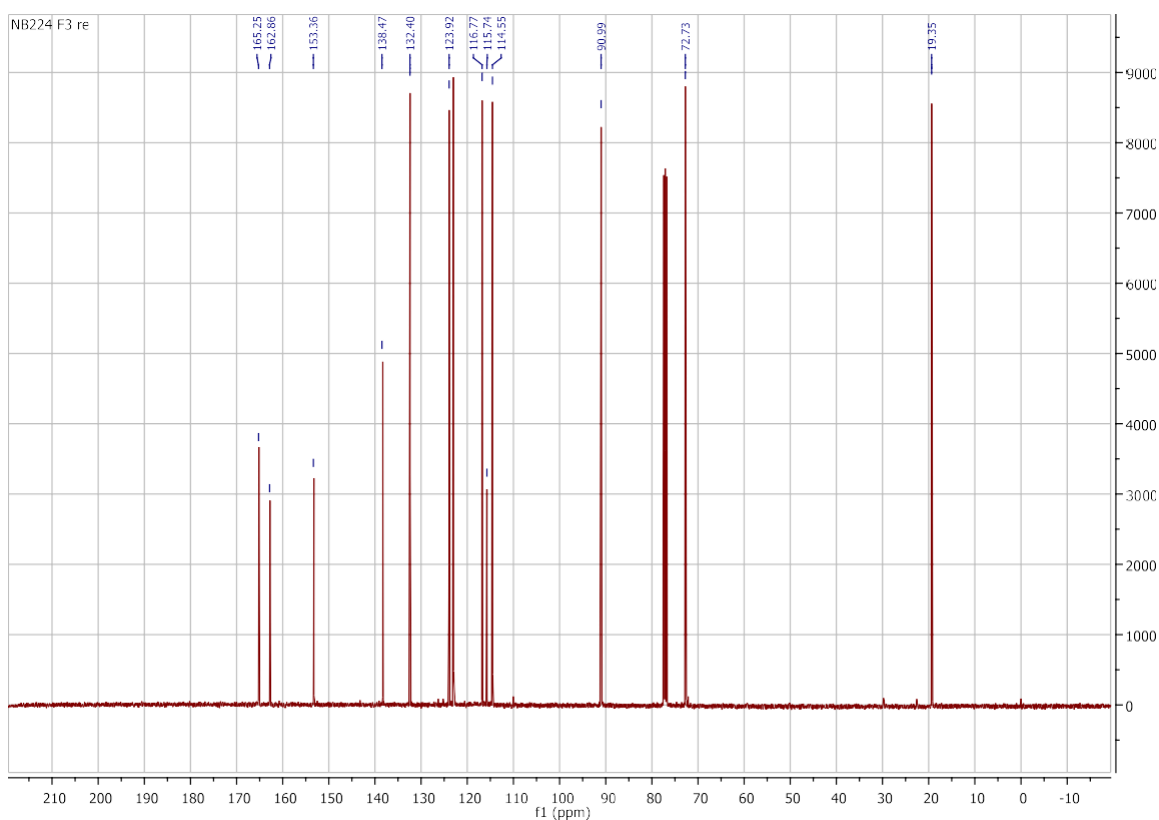


Figure II.16: Spectre RMN ^{13}C du composé **3ab**.

❖ DEPT 135

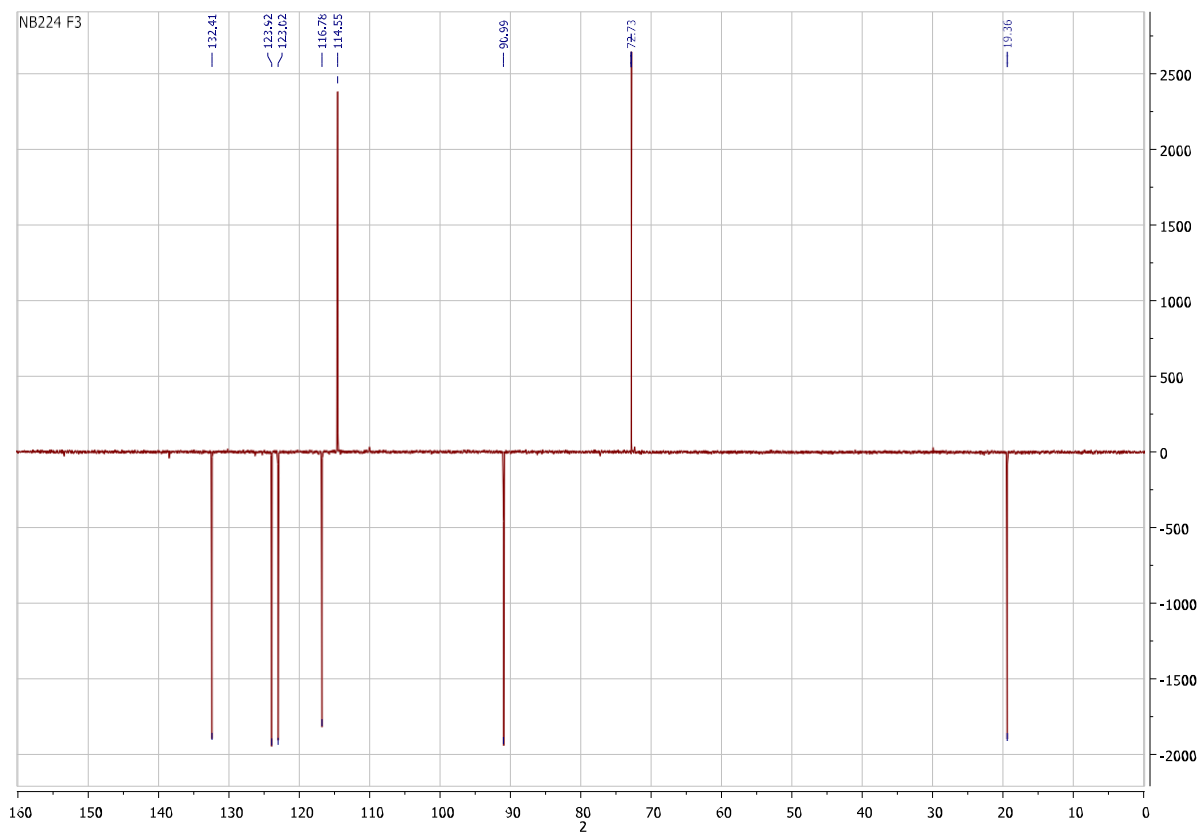


Figure II.17 : Spectre DEPT 135 du composé **3ab**.

Les caractéristiques spectrales du composé **3ab** en RMN ^{13}C sont représentées dans la figure II. 18:

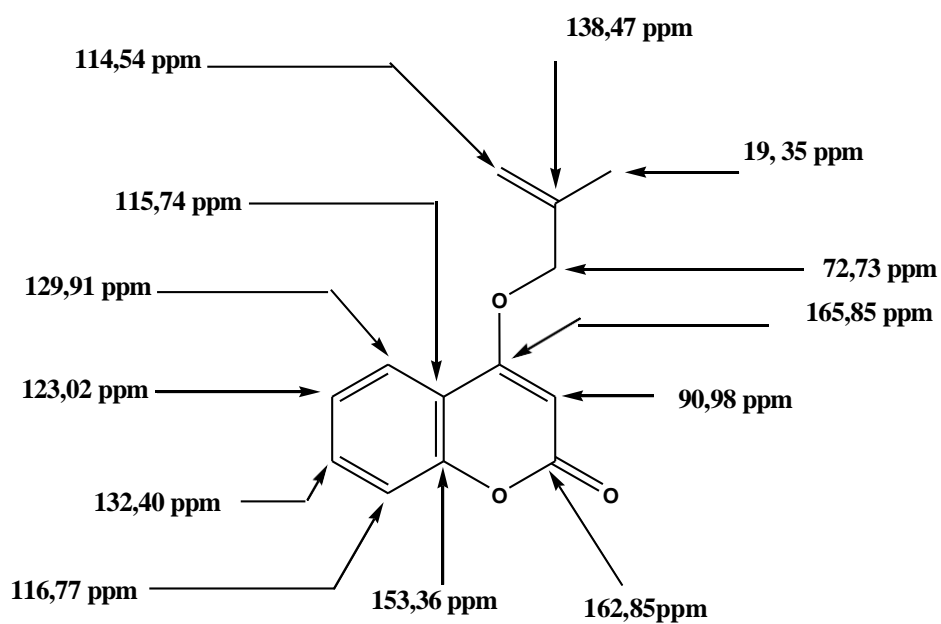


Figure II.18 :Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de **3ab**.

II.3 Cyclisation des précurseurs O- et C- allylés 3aa et 4aa/5aa/6aa

Dans cette deuxième étape, nous souhaitons étudier la réaction de cyclisation catalytique des intermédiaires O- et C-allylés. Pour cela, nous avons envisagé de travailler avec les superacides de Lewis qui sont connus pour leur acidité supérieure à celle de l'acide sulfurique. Notre choix s'est porté sur $\text{In}(\text{OTf})_3$, il s'est avéré être le meilleur catalyseur pour la synthèse de ce type d'hétérocycles[1].

II.3.1 Cyclisation de l'intermédiaire O-allylé 3aa

La figure II. 19 présente la réaction de cyclisation du substrat **3aa** dans 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$.

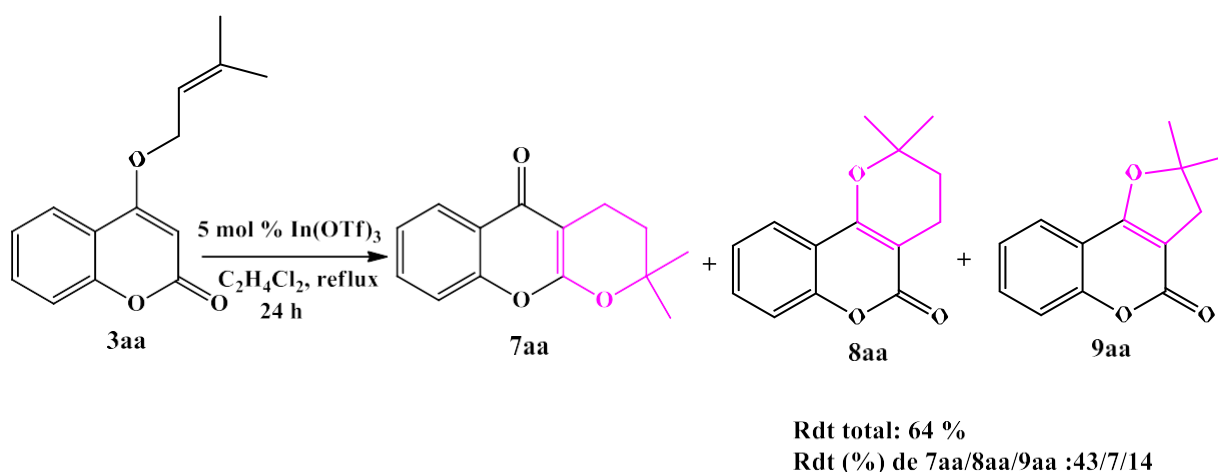


Figure II.19: Réaction de cyclisation du composé O-allylé **3aa** dans 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, reflux.

Le composé O-allylé **3aa** en présence de 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, a subi une cyclisation intramoléculaire et a conduit à la formation de 2 composés pyranopyranes de types dihydropyranochromone **7aa** et dihydropyrano-coumarin **8aa**, avec un composé furanopyrane **9aa**. Les produits ont été obtenus avec des rendements en **7aa/8aa/9aa** de 43/7/14 et un rendement total de 64 %. A dire aussi, qu'après 24 h de reflux, la conversion du produit de départ est de seulement 66 %, elle n'est pas complète.

La figure suivante présente le chemin catalytique proposé pour cette réaction de cyclisation:

[1] N.Bouferoua Thèses de doctorat U.S.T.H.B .

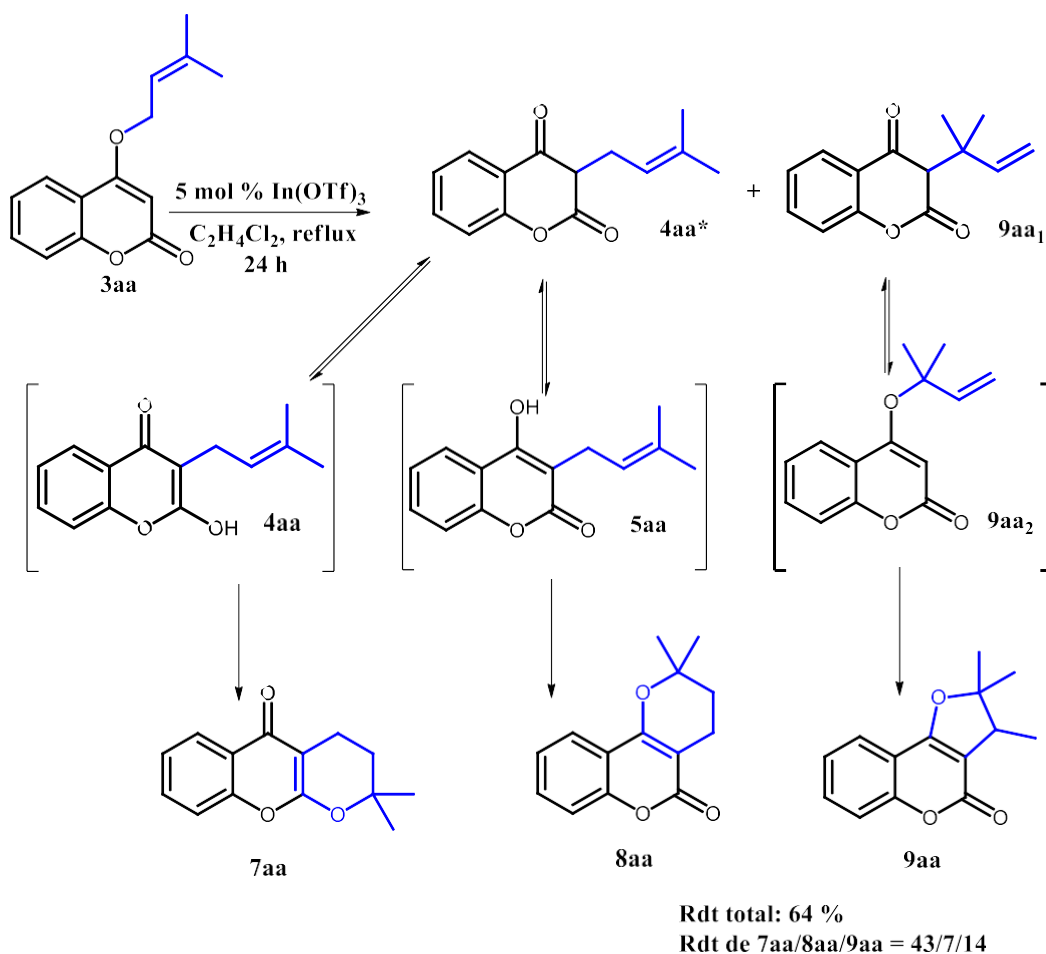
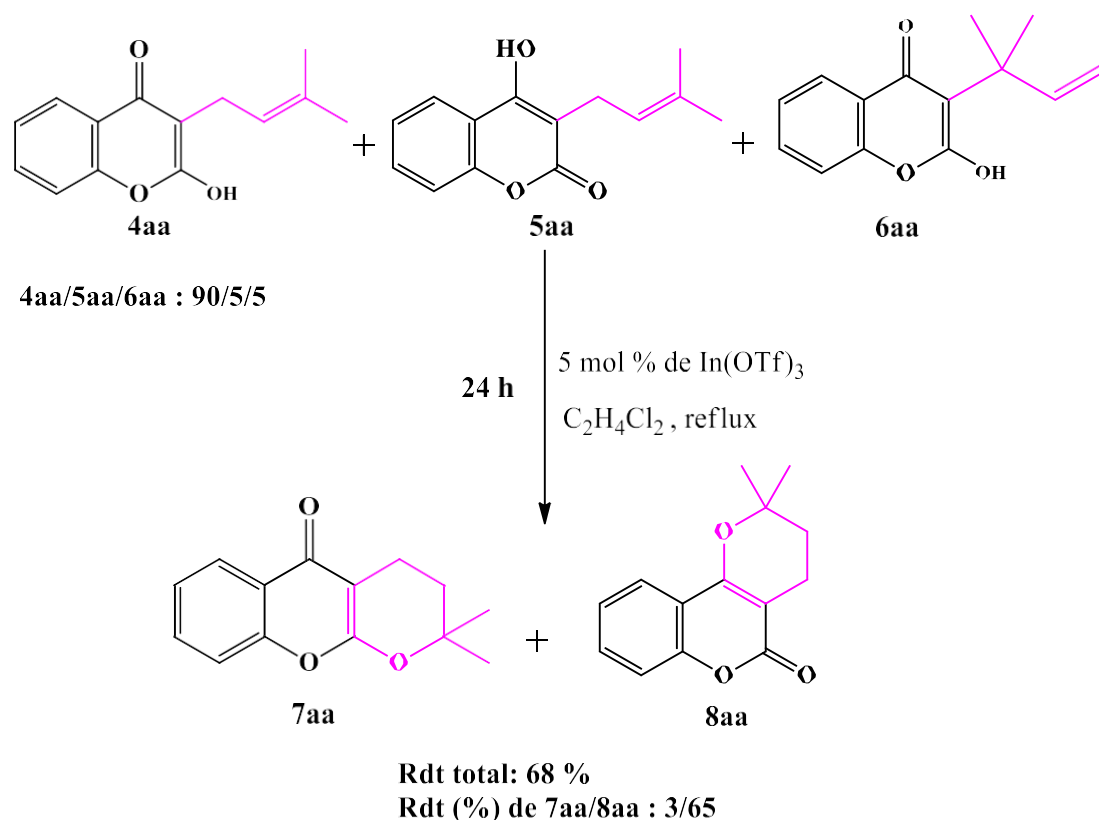


Figure II. 20: Chemin catalytique proposé pour la réaction de cyclisation de l'intermédiaire **3aa**, avec 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ à reflux.

Le chemin catalytique proposé pour la réaction de cyclisation du synthon **3aa** implique la formation des deux intermédiaires **4aa*** et **9aa₁** via une transposition sigmatropique [1,3] et [3,3], et qui sont en équilibre avec d'autres composés C-allylés **4aa**, **5aa** et **9aa₂**. Ces derniers subissent par la suite des cyclisations intramoléculaires et conduisent aux produits **7aa**, **8aa** et **9aa**.

II.3.2. Cyclisation des intermédiaires C-allylés **4aa/5aa/6aa**

Nous avons également placé les intermédiaires C-allylés (**4aa/5aa/6aa**) en milieu réactionnel en présence de 5 % de $\text{In}(\text{OTf})_3$ à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$ (figure II. 21).



FigureII. 21: Réaction de cyclisation des composés C-allylés **4aa /5aa /6aa**, avec 5 mol % de In(OTf)₃, C₂H₄Cl₂ à reflux.

Après 24 heures de réaction, nous avons observé la formation des produits attendus **7aa** et **8aa** avec des rendements de 3 et 65 % respectivement, sachant que la conversion de la réaction est de seulement 71 %.

Après cette étude, nous remarquons qu'au départ des Composés C-allylés **4aa/5aa/6aa**, le produit **7aa** est formé majoritairement alors que pour la réaction au départ du dérivé O-allylé **3aa**, c'est le produit **8aa** qui était majoritaire, nous avons expliqué ça par les transpositions sigmatropiques [1,3] et [3,3], que peut subir l'intermédiaire **3aa** pour donner d'abord le **4aa*** et **9aa₁** ensuite **4aa**, **5aa** et **9aa₂** avant leurs cyclisations en produits attendus dihydropyranochromone **7aa** et dihydropyrano coumarine **8aa**, ainsi que la formation d'un autre produit de type furanocoumarine **9aa***, ce qui rend la réaction plus lente. La réaction de cyclisation des C-allylés est directe et plus rapide, cela est expliqué par le réarrangement du produit **7aa** en **8aa** le produit thermodynamiquement le plus stable ce qui a donné majoritairement le produit **8aa**.

II.4. Cyclisation de l'hydroxy-coumarine **1a** avec l'acétate de prényle **2a'**

Nous avons repris cette réaction de cyclisation mais cette fois à partir du réactif de départ, la 4-hydroxy-coumarine **1a** avec l'acétate de prényle **2a'** et en présence de $\text{In}(\text{OTf})_3$, à reflux du dichloroéthane (figure II. 22). Nous avons remplacé cette fois le groupement $-\text{Br}$ par $-\text{OAc}$ qui est un meilleur groupement partant.

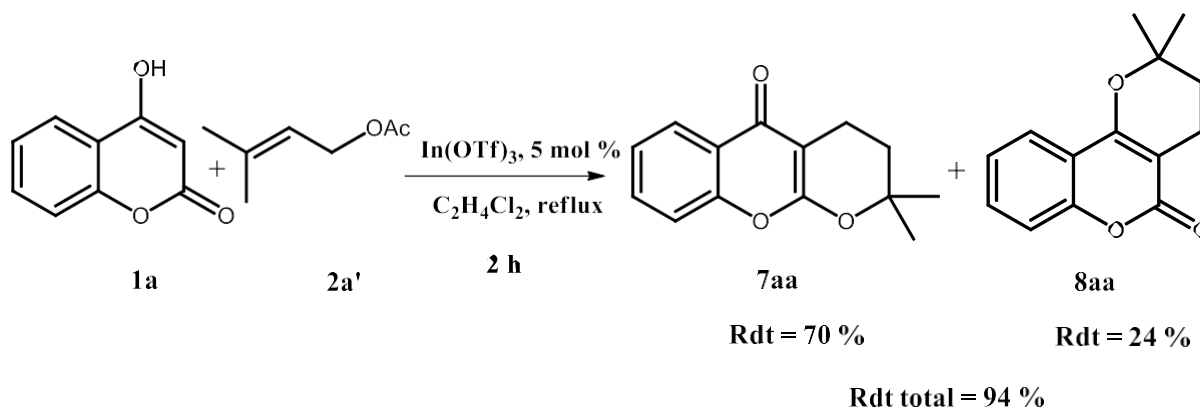


Figure II. 22: Synthèse des dérivés de type dihydropyranochromone **7aa** et dihydropyrano-coumarine **8aa**, en présence de 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$.

La réaction de **1a** avec **2a'** en employant les mêmes conditions précédemment utilisés, a permis l'obtention des composés **7aa** et **8aa** attendus avec des rendements de 70 et 24 % respectivement, et un rendement total de 94 %. Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction est illustré dans la figure II. 23.

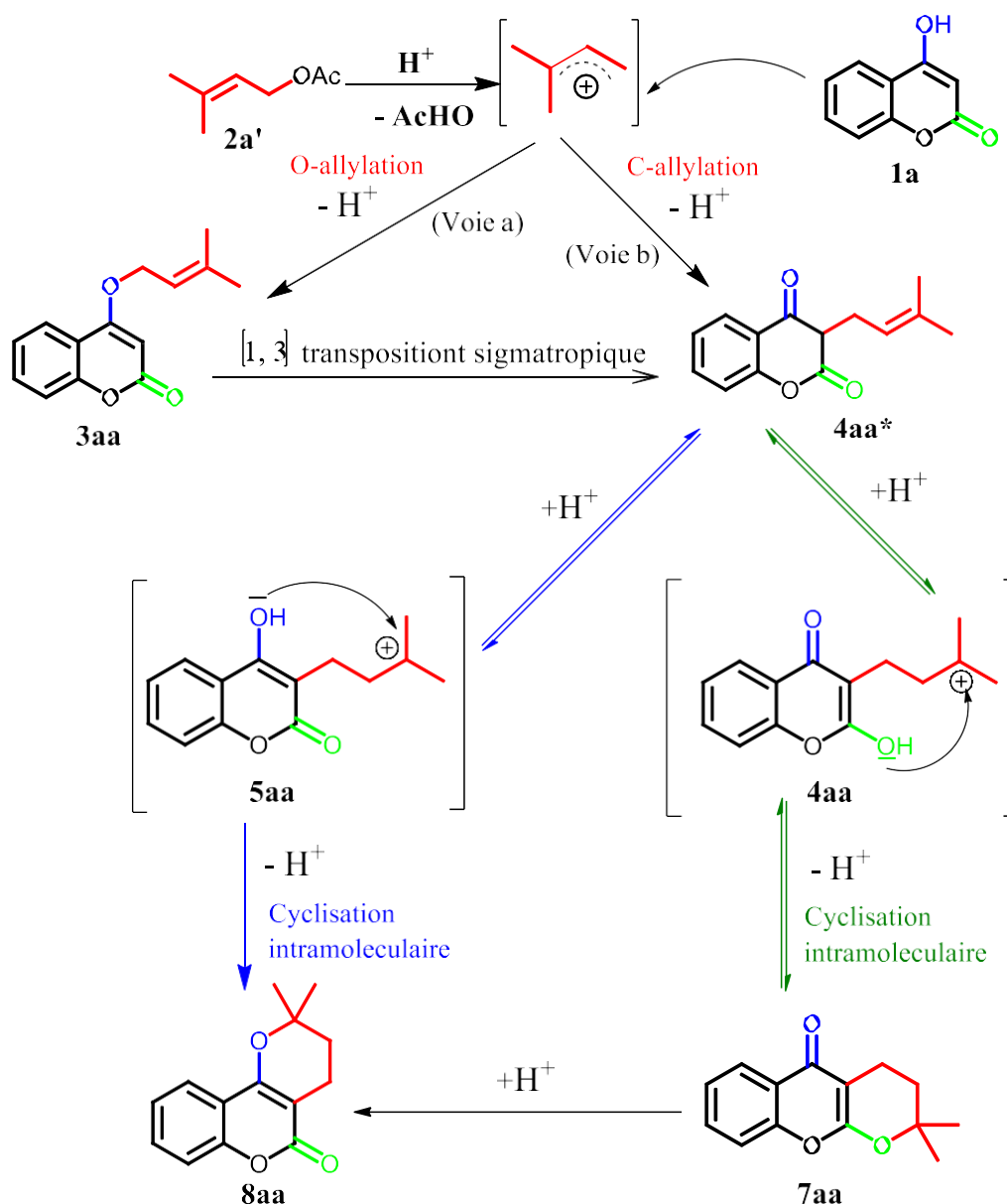


Figure II. 23: Mécanisme proposé pour la C-allylation/cyclisation de **1a** avec **2a'** pour l'obtention de **7aa** et **8aa** catalysé par In(OTf)₃.

En présence du catalyseur In(OTf)₃ (équivalent à H⁺ dans la Figure II. 23 pour faciliter la compréhension), un carbocation de type π-allyl s'est formé après le départ du groupement partant -OAc. La réaction de couplage peut se faire sur le carbocation le plus stable. Nous pouvons envisager deux voies de synthèse, la **voie a** en formant le précurseur O-allylé **3aa**, par une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de la fonction hydroxy de la 4-hydroxycoumarine sur le dérivé allylique ou bien la **voie b**, passant par une C-allylation et produisant le composé **4aa***.

Si la réaction favorise l'obtention du produit **3aa**, ce dernier peut subir un réarrangement sigmatropique de type [1,3], pour donner le produit C-allylé **4aa*** qui peut prendre deux

chemins. La première possibilité est de former le dérivé **4aa** qui se cyclise ensuite par une cyclisation intramoléculaire permettant la formation du produit **7aa**, ou bien la cyclisation intramoléculaire du composé **5aa** pour préparer le deuxième produit cyclisé **8aa**.

La seconde possibilité est de produire directement le dérivé **4aa***, ensuite passer par les mêmes étapes précédentes pour obtenir les produits attendus.

Nous avons constaté que la réaction de **1a** avec **2a'** passe par l'allylation de l'hydroxy-lactone dans des conditions acides par la réaction de Friedel Crafts en formant des intermédiaires C-allylés, suivie par des cyclisations intramoléculaires.

II.5. Caractérisation spectrale des produits cycliques obtenus 7aa, 8aa par RMN ¹H et ¹³C

II.5.1. Caractérisation spectrale des produits 7aa et 8aa

❖ RMN ¹H

Les composés **7aa** et **8aa** ont été analysés par RMN ¹H à 200 et 500MHz, dans le CDCl₃. Nous représentons les spectres RMN ¹H des composés **7aa** et **8aa** qui sont représentés dans les figures II.24 et II. 25. La RMN ¹H n'a pas permis de distinguer clairement les deux structures, les deux spectres présentent quatre protons dans la zone des protons aromatiques, ainsi que deux triplets qui correspondent aux deux CH₂ du cycle pyrane formé, plus un singulet correspondant aux deux CH₃.

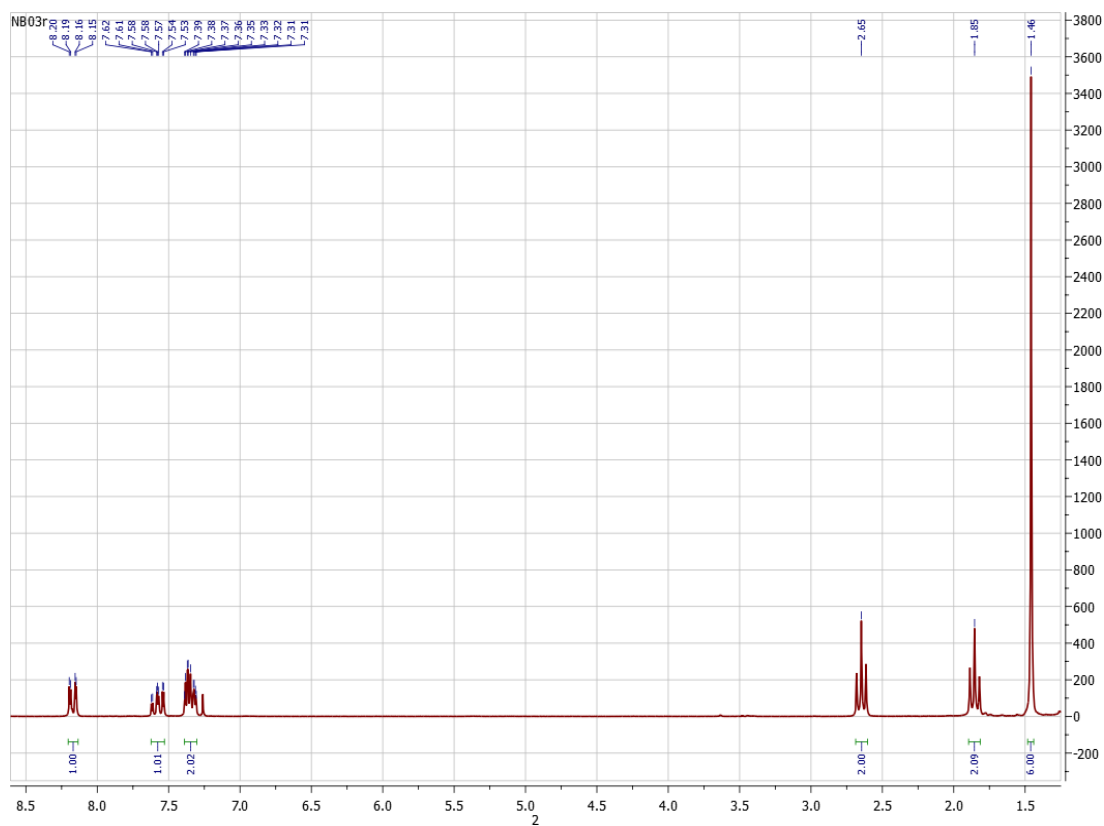


Figure II.24 : Spectre RMN ^1H du composé **7aa**.

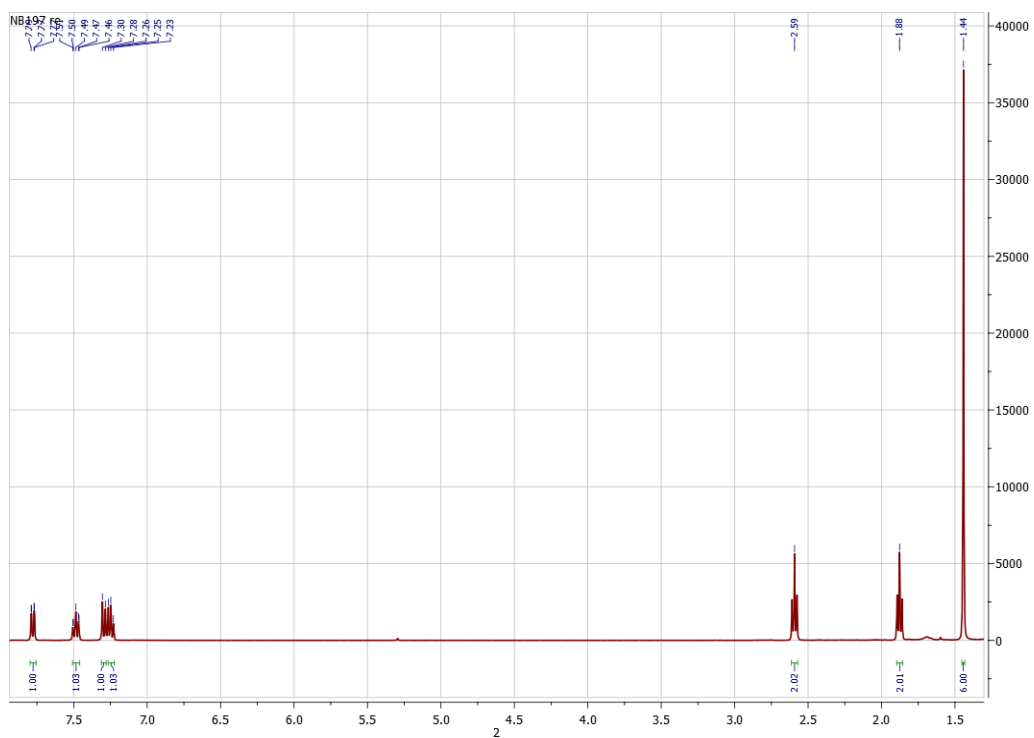


Figure II.25 : Spectre RMN ^1H du composé **8aa**.

❖ RMN ¹³C

Les composés **7aa** et **8aa** ont été analysés par RMN ¹³C à 50 et 250 MHz, dans le CDCl₃. La RMN ¹³C a montré, pour le composé **7aa** un groupe carbonyle γ-pyrone à 178 ppm alors qu'un groupe carbonyle d'une lactone est observé à 163 ppm pour le produit **8aa** (figures II. 26 et II. 27).

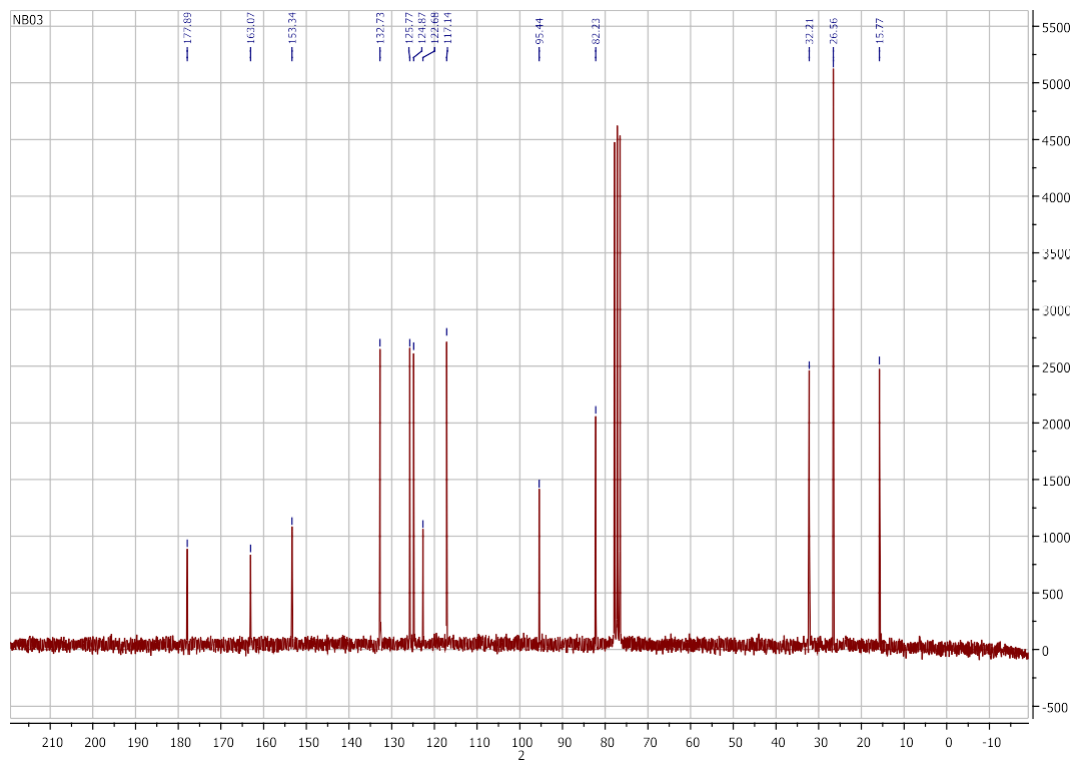


Figure II. 26: Spectre RMN ¹³C du composé **7aa**.

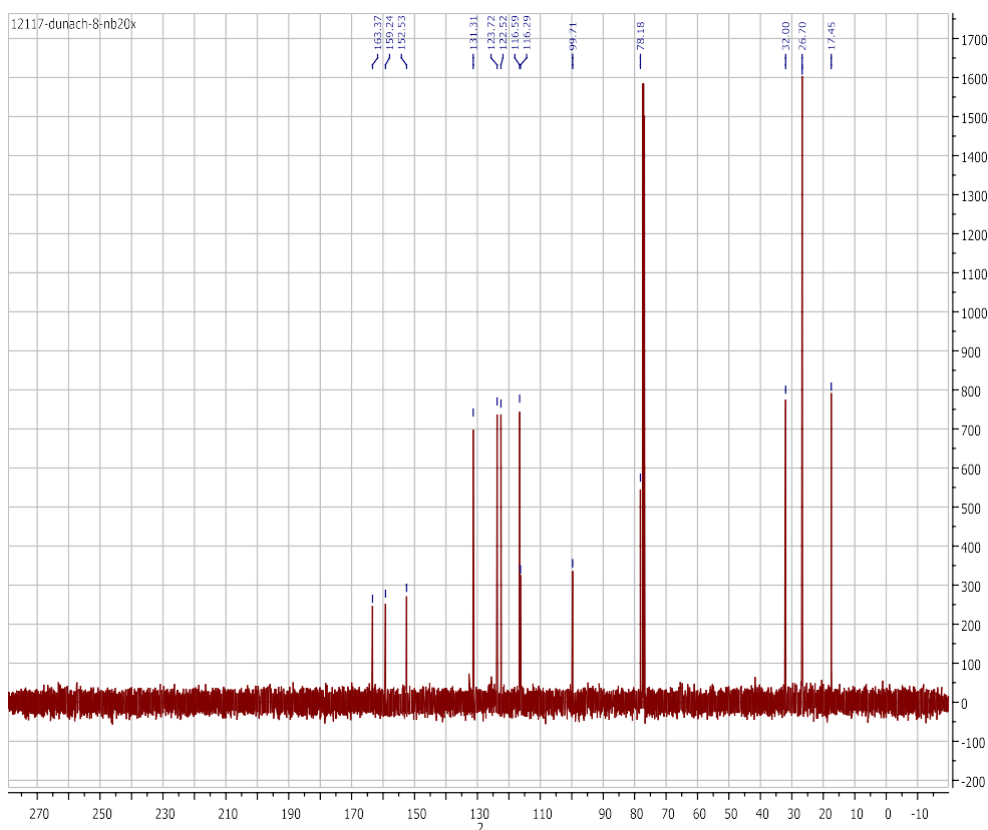


Figure II. 27: Spectre RMN ^{13}C du composé **8aa**.

II.6. Synthèse du composé **4ab** par cyclisation de l'intermédiaire O-allylé **3ab**

Nous avons procédé à vérifier la faisabilité de la formation du dérivé **4ab** au départ de l'intermédiaire O-allylé dans nos conditions réactionnelles. La réaction de cyclisation du précurseur **3ab** dans 5 % de $\text{In}(\text{OTf})_3$ à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$, a permis la production du produit attendu **4ab** avec un rendement de 42 %, de plus, nous avons pu isoler 55 % d'un autre intermédiaire réactionnel **5ab**, qui se forme après isomérisation du synthon de départ **3ab**, qui doit passer par une transposition sigmatropique [1,3] pour se cycliser par la suite. A noter que la conversion de **3ab** est quantitative, par contre elle a duré 19 h (figure II.28).

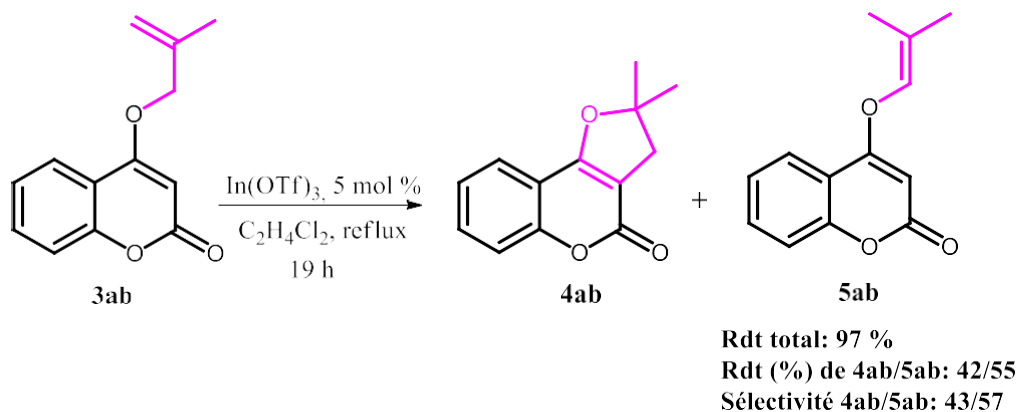


Figure II.28 : Réaction de cyclisation du précurseur **3ab** avec 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$, à reflux du $\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$.

II.6.1. Caractérisation spectrale du composé **4ab** par RMN ^1H et ^{13}C

Le composé **4ab** a été analysé par RMN ^1H à 200, dans le CDCl_3 . La figure II. 29 présente le spectre RMN ^1H du composé **4ab**.

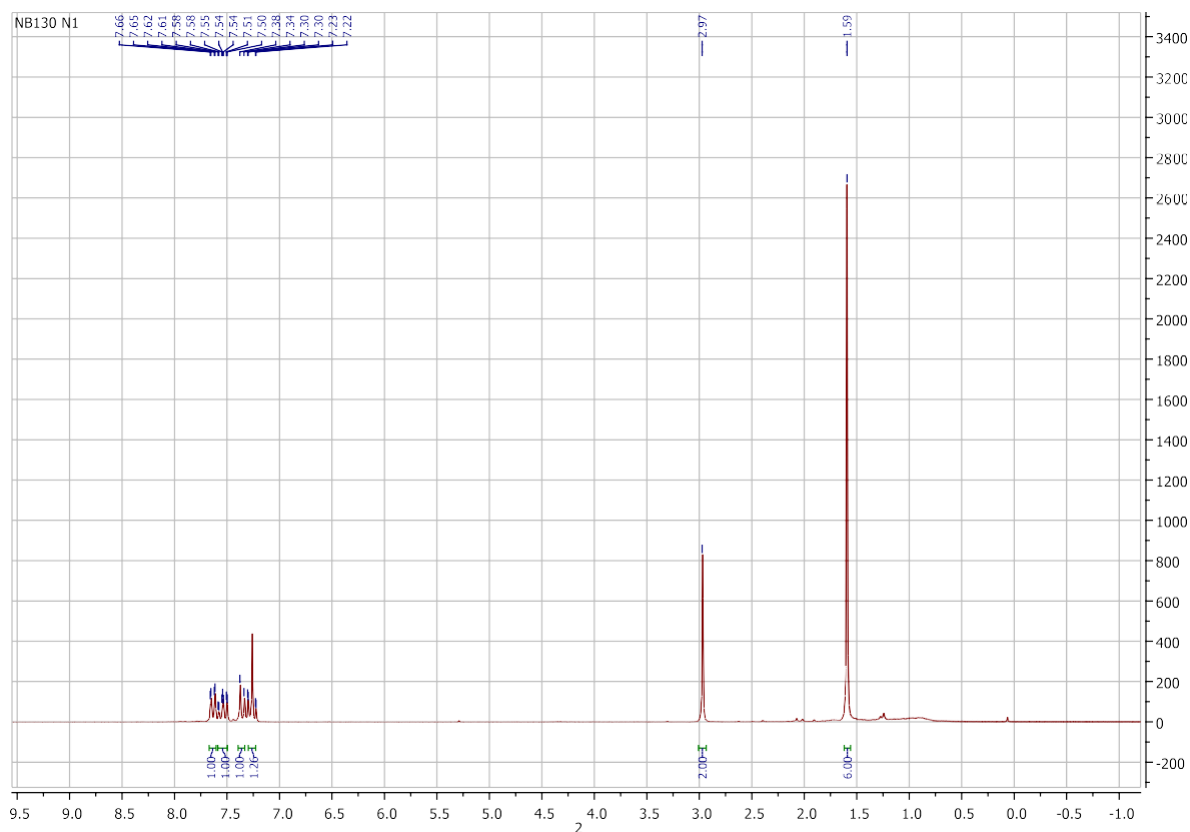


Figure II.29: Spectre RMN ^1H du composé **4ab**.

Les caractéristiques spectrales RMN ^1H du composé **4ab** sont représentées dans la figure II.30:

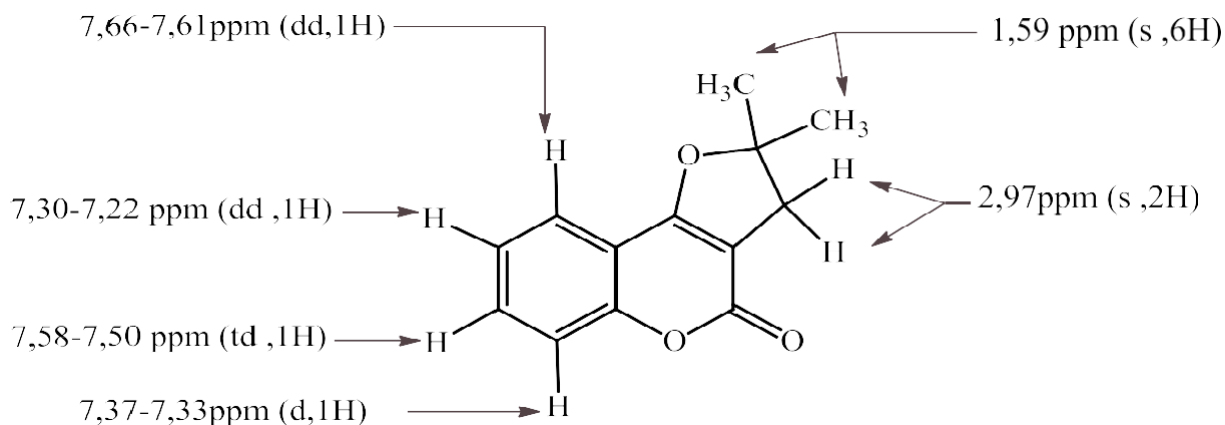


Figure II. 30: Caractéristiques spectrales de RMN ¹H du composé **4ab**.

❖ RMN ¹³C et DEPT 135 du composé **4ab**

Des analyses de RMN ¹³C et DEPT 135 ont été réalisées dans le CDCl₃ à 50 MHz, les spectres obtenus sont représentés dans les figures II. 31 et II. 32.

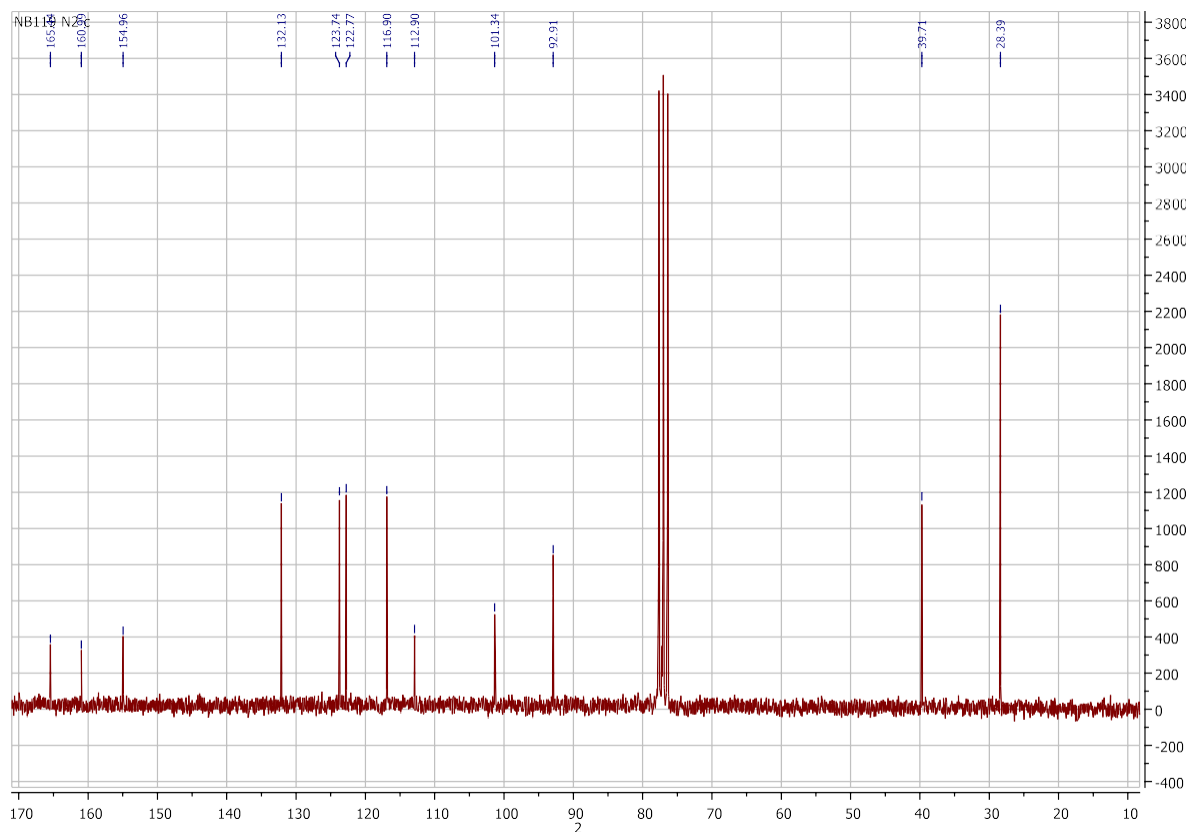


Figure II. 31: Spectre RMN ¹³C du composé **4ab**.

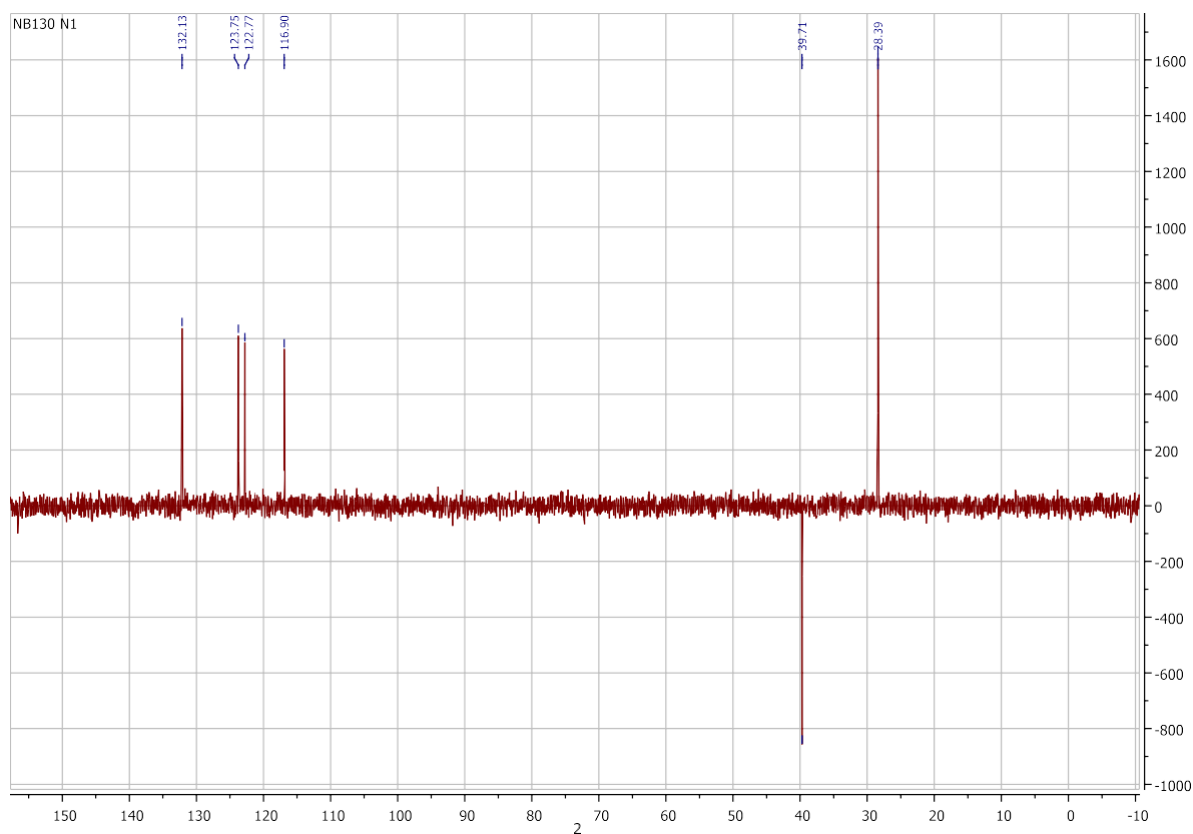


Figure II. 31 : Spectre DEPT 135 du composé **4ab**.

Les caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **4ab** sont représentées dans la figure II.32.

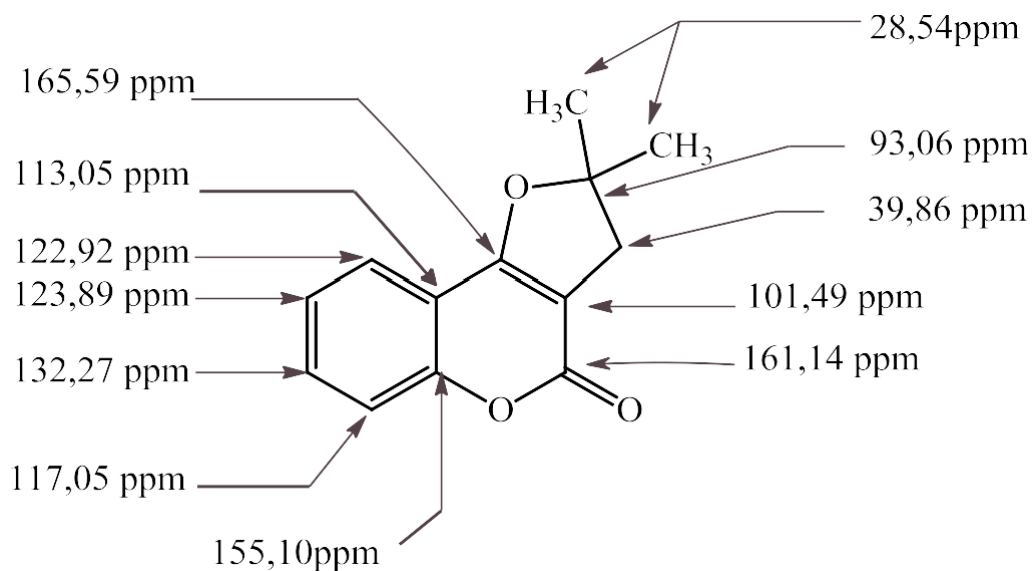


Figure II. 32: Caractéristiques spectrales RMN ^{13}C du composé **4ab**.

II. 7. Conclusion

Dans ce chapitre nous avons étudié la réaction d'allylation et de cyclisation d'un dérivé hydroxycoumarine **1a** avec des composés allyliques **2a-2b**. Dans une première étape nous avons préparé des composés O- et C-allylés dans des conditions basiques. Dans une deuxième étape les précurseurs O- et C-allylés isolés ont été cyclisés en présence d'un triflate métallique.

Pour aller plus loin, nous avons refait la réaction en une seule étape en suivant une méthodologie catalytique efficace et plus rapide. $\text{In}(\text{OTf})_3$ a montré son efficacité à seulement 5 mol %.

Les structures des composés isolés ont été identifiées et confirmées par RMN ^1H , ^{13}C et DEPT 135.

Chapitre III

Partie expérimentale

III.1 Informations générales

III.1.1 Réactifs et solvants pour réactions

Dans ce travail, l'air et l'humidité ont une influence et certaine sensibilité sur nombreuses réactions. Ces réactions sont réalisées dans des conditions inertes, sous atmosphère d'azote, en utilisant une verrerie séchée et stérilisée, un ballon rodé muni d'un septum en caoutchouc et de solvants anhydres.

Les réactifs de départ commerciaux ont été utilisés sans purification supplémentaire. Les solvants de synthèse sont purs à plus de 99,5 %, ou sont de qualité « solvant pur pour synthèse ». Les solvants anhydres de réaction ont été séchés et distillés selon les protocoles décrits dans la littérature. Pour chaque solvant distillé, la tête de distillation représentant 10 % en volume est retirée et le cœur de distillation récupéré sous flux d'azote sortant dans des ballons de type Schlenk. Les solvants sont ensuite conservés sous azote sur tamis moléculaire 4 Å et à l'abri de la lumière.

-1,2-Dichloroéthane ($C_2H_4Cl_2$)

Le 1,2-dichloroéthane est séché sur P_2O_5 (10 grammes par litre) puis agité pendant 18 heures à température ambiante, avant d'être distillé en chauffant le mélange à pression atmosphérique (T_{eb} (760 mm Hg) = 84 °C), en utilisant un ballon de type Schlenk surmonté d'un montage de distillation sous atmosphère inerte.

III.1.2 Suivi de réactions et purification

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince (CCM), en utilisant des plaques de silice (0,20 mm, Silica gel 60, F254, Macherey-Nagel). Les produits formés ont été indiqués par plusieurs révélateurs ; une lampe UV avec des longueurs d'onde de 254 et 366 nm ou bien avec des révélateurs chimiques, le $KMnO_4$ (ce colorant fuchsia est préparé en solubilisant 1.58 g de $KMnO_4$ et 2.5 ml de l'acide sulfurique dans une fiole de capacité de 500 mL on remplit jusqu'au trait de jauge) ou l'acide anisaldéhyde (cette solution a été préparé par l'ajout 0.14 mL de para-anisaldéhyde dans un mélange de [50 mL d'éthanol, 1.9 mL d'acide sulfurique et 0.54 mL d'acide acétique]). La purification du produit brute a été effectuée par une chromatographie sur colonne. Les solvants pour chromatographie sur couche mince [éther de pétrole (EP), éther diéthylique (Et_2O), acétate d'éthyle ($EtOAc$), chloroforme ($CHCl_3$) et cyclohexane (C_6H_{12})] ont été utilisés sans autre purification.

III.1.3 Appareils d'analyse

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN (^1H , ^{13}C et DEPT 135) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AV-200 ou AV-400 ou AV500 (BRUKER, Rheinstetten, Allemagne) à une température de 300 K. Quelques spectres de produits sont issus d'une analyse d'un mélange, dans ce cas, les proportions des différents produits sont indiquées.

Les déplacements chimiques δ sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au tétraméthylsilane ($\delta = 0$). Pour la RMN ^1H , le pic du solvant chloroforme deutéré CDCl_3 est calibré à $\delta = 7,26$ ppm, et pour la RMN ^{13}C à $\delta = 77,16$ ppm, ainsi le DMSO à $\delta = 2,5$ ppm pour la RMN ^1H et à $\delta = 39,52$ ppm pour la RMN ^{13}C .

Les constantes de couplage J sont exprimées en Hertz (Hz). Les multiplicités sont abrégées comme suit : **s** (singulet), **d** (doublet), **t** (triplet), **q** (quadruplet), **dd** (doublet de doublets), **td** (triplet de doublets) et **ddd** (doublet de doublets dédoublé) et **m** (les massifs complexes). Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un spectromètre Jasco FT/IR-4600 (diamant ATR). Les bandes d'absorption sont exprimées en cm^{-1} .

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse (CPG) ont été réalisées sur un chromatographe Shimadzu CPG-2025 équipé d'une colonne capillaire (polydiméthylsiloxane, longueur 30 m, diamètre interne 0,25 mm, épaisseur du film 0,25 μm), couplé à un détecteur à ionisation de flamme DIF.

Les spectres de masse ont été obtenus par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG/SM) au moyen d'un chromatographe Shimadzu QP2010S-MS (impact électronique à 70 eV), équipé d'une colonne capillaire SLB-5ms (épaisseur : 0,25 mm, longueur : 30 m, diamètre intérieur : 0,25 mm). La spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a été effectuée sur un spectromètre de masse hybride à trappe d'ions LTQ-Orbitrap

III.2. Synthèse des intermédiaires allyliques utilisés pour l'étude du mécanisme réactionnel, et la caractérisation structurale des composés 3aa-6aa

Protocole général 01

Dans un ballon rodé Bicol sec à fond rond et équipé d'un barreau magnétique, nous avons introduit (3 éq, 4975,5 mg, 38,21 mmol) de K_2CO_3 , et le solvâté dans (20 ml, 0,2 M) de l'acétone distillé, ensuite nous avons rajouté (1 éq, 648,5 mg, 4 mmol) de 4-hydroxycoumarine puis (1,5 éq, 894,1 mg, 6 mmol) de bromure d'allyle. Le mélange réactionnel est sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, sous azote. La réaction est suivie par CCM, RMN 1H , RMN ^{13}C et DEPT 135. Le brut de la réaction est neutralisé avec l'acide hydrochlorique (HCl, 1 M), suivie d'une extraction trois fois avec le DCM (dichlorométhane), séché sur $MgSO_4$ et évaporé avec l'évaporateur rotatif (rota-Vapor). Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne flash de gel de silice, en utilisant le mélange de solvants EP/ Et_2O = 95/5) comme éluant.

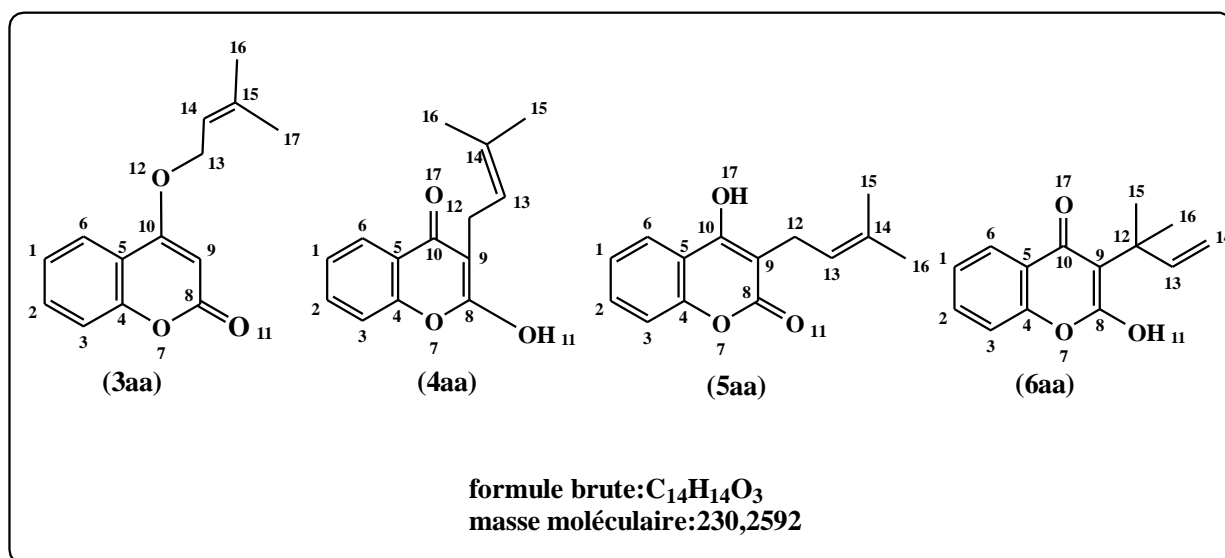
b. Réactivité des céto-énols et dicétones avec bromure de prényle 2a' et la caractérisation structurelle des structures 3aa-6aa :

4-((3-méthylbut-2-èn-1-yl) oxy)-2H-chromèn-2-one **3aa**

2-hydroxy-3-(2-méthylbut-3-èn-2-yl)-4H-chromèn-4-one **4aa**

4-hydroxy-3-(2-méthylbut-3-èn-2-yl)-2H-chromèn-2-one **5aa**

4-hydroxy-3-(3-méthylbut-2-èn-1-yl)-2H-chromèn-2-one **6aa**



La réaction conduit à la formation d'un mélange de produits **3aa**, **4aa**, **5aa** et **6aa** avec 90 % de rendement total.

Le composé (**3aa**) (276,27 mg, 30 %) est formé sous forme d'un solide blanc.

CCM : RF = 0,6 (EP/Et₂O = 90/10). **PF** = 92 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 7,86 – 7,84 (d, J = 7,9 Hz, 1H₆), 7,58 – 7,53 (t, J = 8,4 Hz, 1H₂), 7,33 – 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 1H₃), 7,28 (t, J = 7,6 Hz, 1H₁), 5,71 (s, 1H₉), 5,54 (t, J = 6,8 Hz, 1H₁₄), 4,71 – 4,70 (d, J = 6,8 Hz, 2H₁₃), 1,86 (s, 3H₁₆), 1,80 (s, 3H₁₇).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 165,56 (C₁₀), 163,04 (C₈), 153,34 (C₄), 140,49 (C₁₅), 132,29 (C₂), 123,82 (C₆), 123,20 (C₁), 117,37 (C₁₄), 116,68 (C₃), 115,91 (C₅), 90,62 (C₉), 66,24 (C₁₃), 25,82 (C₁₆), 18,36 (C₁₇). **Numéro de cas** : 31490-69-4..

Les produits (**4aa**), (**5aa**) et (**6aa**) (551,94 mg, 60 %, ratio de 4aa/5aa/6aa = 90/5/5) sont isolés sous forme d'un solide blanc. Les trois composés ont le même RF sur CCM. Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C montrent et confirment ce résultat.

CCM : RF = 0,7 (EP/Et₂O = 95/5). **PF** = 95 °C.

3-(3-méthylbut-2-èn-1-yl) chroman-2,4-dione (**4aa**).

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 7,93 – 7,90 (dd, J = 7,8 Hz, J = 1,5 Hz, 1H₆), 7,67 – 7,62 (td, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₂), 7,26 (t, J = 7,5 Hz, 1H₁), 7,18 – 7,16 (d, J = 8,3 Hz, 1H₃), 4,95 (s, 1H₁₁), 4,89 (t, J = 7,7 Hz, 1H₁₃), 2,85 – 2,70 (m, 2H₁₂), 1,59 (s, 3H₁₅), 1,50 (s, 3H₁₆). **RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]** : 194,34 (C₁₀), 170,30 (C₈), 154,81 (C₄), 136,86 (C₁₄), 136,82 (C₂), 126,57 (C₁), 124,62 (C₆), 119,37 (C₅), 117,39 (C₁₃), 117,02 (C₃), 62,17 (C₉), 37,30 (C₁₂), 25,66 (C₁₅), 17,80 (C₁₆).

HRMS m/z calculée. Pour C₁₄H₁₄O₃ [M⁺.] : 230,0943, trouvée 230,0984

4-hydroxy-3-(3-méthylbut-2-èn-1-yl) -2H-chromèn-2-one (**5aa**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 7,91 – 7,88 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₆), 7,62 – 7,60 (td, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₂), 7,24 (t, J = 5 Hz, 1H₁), 7,15 – 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H₃), 4,92 (t, J = 7,1 Hz, 1H₁₃), 2,95 – 2,90 (dd, J = 13,4 Hz, J = 6,8 Hz, 2H₁₂), 2,17 (s, 1H₁₇), 1,68 (s, 3H₁₅), 1,53 (s, 3H₁₆).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 162,43 (C8), 154,69 (C10), 152,51 (C4), 136,62 (C2), 136,15 (C13), 131,04 (C1), 123,80 (C6), 123,34 (C14), 120,87 (C5), 117,14 (C3), 71,21 (C9), 29,91 (C12), 25,86 (C15), 18,04 (C16).

2-hydroxy-3-(2-méthylbut-3-èn-2-yl) -4H-chromèn-4-one (**6aa**)

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃)δ [ppm]: 7,91 – 7,88 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₆), 7,62 – 7,60 (td, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₂), 7,24 (t, J = 5,0 Hz, 1H₁), 7,15 – 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H₃), 5,83 – 5,76 (dd, J = 17,4 Hz, J = 10,6 Hz, 1H₁₃), 4,99 – 4,97 (d, J = 5,4 Hz, 2H₁₄), 1,70 (s, 1H₁₁), 1,14 (s, 3H₁₆), 1,13 (s, 3H₁₅).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃)δ [ppm]: 192,78 (C10), 168,37 (C8), 154,69 (C4), 141,72 (C13), 136,62 (C2), 126,42 (C1), 120,87 (C5), 118,45 (C6), 117,14 (C3), 114,22 (C14), 68,36 (C9), 44,21 (C12), 23,25 (C15), 23,20 (C16).

III.3 Synthèses des structures pyranes, furanes et allyliques catalysées par In(OTf)₃

III.3.1 Réactivité des différents dérivés allyliques sur les différents céto-énols et dicétones

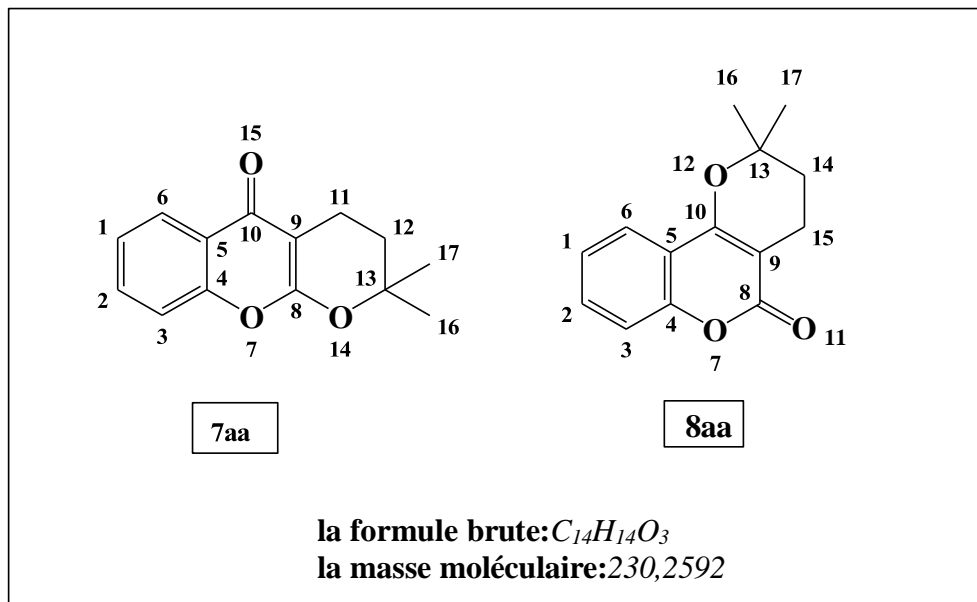
Protocole général 02 :

Dans un ballon Bicol de type Schlenk qui est préalablement purgé trois fois avec de l'azote (vide/azote), surmonté d'un réfrigérant et sous flux d'azote sortant, nous avons solubilisé le produit de départ hydroxy-coumarine (1 éq, 2 mmol) dans 10 ml de dichloroéthane ou de nitrométhane sec, ensuite nous avons ajouté le catalyseur, le triflate d'indium III (2, 5 ou 10 mol %) puis bromure d'allyle (5 éq, 10 mmol). Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant utilisé à l'aide d'un bain d'huile de silicone jusqu'à conversion complète de l'hydroxy-coumarine. La réaction a été suivie par CCM. En fin de réaction, le brut réactionnel est neutralisé par une solution saturée en NaHCO₃ avant d'être extrait 3 fois avec le dichlorométhane (DCM). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium (MgSO₄) anhydre et évaporée à l'évaporateur rotatif. Les produits obtenus sont purifiés par chromatographie sur colonne flash de gel de silice.

III.3.2 Réactivité des céto-énols et dicétones avec bromure de prényle **2a**, et la caractérisation structurelle des structures **7aa-8aa**

2,2-diméthylpyrano[2,3-b][1] benzopyran-5-one **7aa**

2,2-diméthyl-3,4-dihdropyrano[3,2-c][1] chromèn-5-one **8aa**



Suivant le Protocole général, les produits **7aa** et **4aa** sont obtenus avec un bon rendement total de 94 % ($3aa/4aa = 70/24$), au départ de la 4-hydroxycoumarine **1a** (1 éq, 324 mg, 2mmol), de bromure de prényle **2a** (5 éq, 1281,7 mg, 10 mmol) et d' $In(OTf)_3$ (5 mol %, 56,1 mg), après 2 h de reflux du dichlorométhane (10 ml). Ils sont ensuite purifiés par chromatographie sur colonne flash, en utilisant un mélange de (EP/Et₂O = 90/10).

A noter que les produits sont formés avec un rendement total de 86 % en utilisant 2 mol % d' $In(OTf)_3$ (22,44 mg) après 7 heures de reflux, avec un ratio de $3aa/4aa = 77/23$. Après 7 jours, nous avons remarqué la conversion totale du produit **7aa** en **8aa**, ce dernier a été isolé avec 80 % de rendement. Le produit **7aa** (321,72 mg, 70 %) a été isolé sous forme d'un solide jaune.

CCM : RF = 0,32 (EP/Et₂O = 90/10). **PF** = 70 °C.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 8,20 – 8,15 (dd, J = 8,2 Hz, 2 Hz, 1H₆), 7,62 – 7,53 (td, J = 7,4 Hz, 1,8 Hz, 1H₂), 7,39 – 7,36 (dd, J = 3,8 Hz, 1,2 Hz, 2H₃), 7,35 – 7,31 (td, J = 3 Hz, 1,2 Hz, 2H₁), 2,65 (t, J = 6,6 Hz, 2H₁₁), 1,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H₁₂), 1,46 (s, 6H_{16, 17}). **RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ [ppm]** : 177,89 (C₁₀), 163,07 (C₈), 153,34 (C₄), 132,73 (C₂), 125,77 (C₁), 124,87 (C₆), 122,68 (C₅), 117,14 (C₃), 95,44 (C₉), 82,23 (C₁₃), 32,21 (C₁₂), 26,56 (C_{16, 17}), 15,77 (C₁₁). **SM (IE, 70 eV)** : 231 (0.78) [M⁺. + 1], 230 (59), 215 (2), 187 (45), 175 (79), 162 (2), 145 (3), 136 (13), 128 (8), 121 (65), 93 (18), 92 (75), 77 (23), 56 (20), 41 (100). **Numéro de cas** : 31490-71-8.

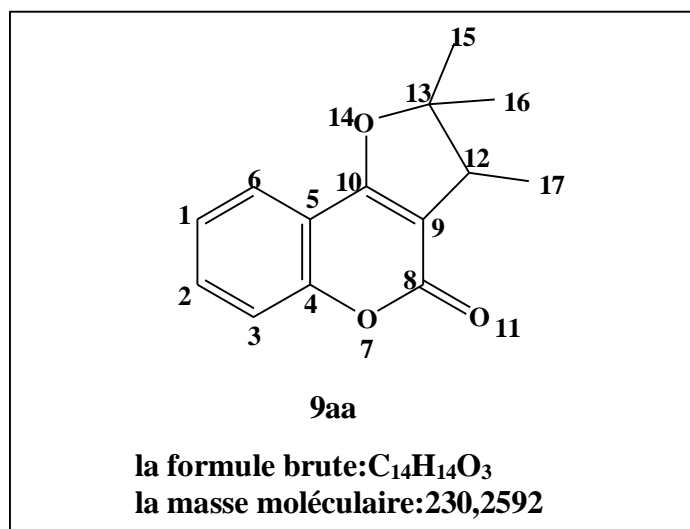
8aa (110,30 mg, 24 %) a été obtenu sous forme d'un solide marron.

CCM : RF = 0,62 (EP/Et2O = 90/10). **PF** = 124 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 7,79 – 7,76 (dd, J = 8 Hz, 1,6 Hz, 1H₆), 7,50 – 7,46 (td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz, 1H₂), 7,30 – 7,28 (d, J = 8 Hz, 1H₃), 7,26 – 7,23 (t, J = 7,6 Hz, 1H₁), 2,59 (t, J = 6,8 Hz, 2H₁₅), 1,87 (t, J = 6,8 Hz, 2H₁₄), 1,44 (s, 6H₁₆, 17).

RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 163,37 (C₈), 159,24 (C₁₀), 152,53 (C₄), 131,31 (C₂), 123,72 (C₁), 122,52 (C₆), 116,59 (C₃), 116,29 (C₅), 99,71 (C₉), 78,18 (C₁₃), 32,00 (C₁₄), 26,70 (C₁₆, 17), 17,45 (C₁₅). **SM (IE, 70 eV)** : 231 (12) [M⁺. + 1], 230 (70), 215 (14), 187 (52), 175 (100), 162 (3), 129 (3), 121 (69), 120 (41), 92 (68), 89 (11), 43 (21), 41 (56). **Numéro de cas** : 31490-68-3.

2,2,3-triméthyl-2H-furo[3,2-c] chromèn-4(3H)-one **9aa**.



Le composé cyclique **9aa** (16,1 mg, 14 %) est obtenu sous forme d'un solide jaune, au départ du précurseur **3aa** (115 mg, 0,5 mmol) et en présence de In(OTf)₃ (5 mol %) à reflux du DCE, pendant 24 heures. Le brut de la réaction est purifié par chromatographie sur colonne flash de gel de silice en éluant avec le mélange de solvants EP/Et2O = 95/5.

CCM : RF = 0,75 (EP/Et2O = 90/10). **PF** = 85-86 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 7,59 – 7,57 (dd, J = 8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₆), 7,50 – 7,45 (td, J = 8,8 Hz, J = 1,6 Hz, 1H₂), 7,31 – 7,29 (d, J = 8 Hz, 1H₃), 7,22 – 7,18 (td, J = 8 Hz, J = 1,6

Hz, 1H₁), 3,17 – 3,12 (q, J = 7,2 Hz, 1H₁₂), 1,46 (s, 3H₁₅), 1,43 (s, 3H₁₆), 1,25 – 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H₁₇).

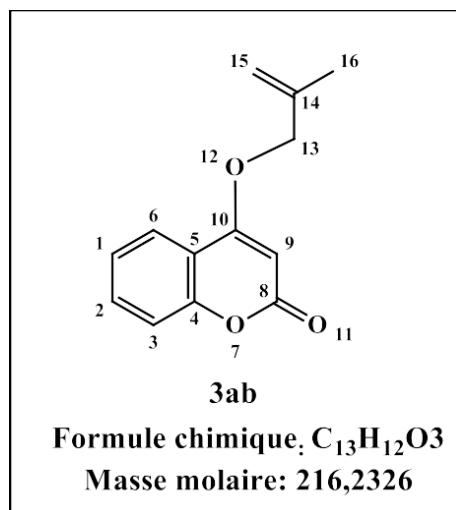
RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ [ppm] : 164,68 (C10), 161,08 (C8), 155,10 (C4), 132,22 (C2), 123,83 (C1), 122,98 (C6), 117,02 (C3), 113,22 (C5), 106,66 (C9), 94,90 (C13), 43,94 (C12), 28,97 (C15), 22,52(C16), 14,11 (C17). **Numéro de cas :** 31581-57- 4

III.4 Réactivité des hydroxy-lactones et dicétones avec bromure de méthallyle **2b**, et la caractérisation structurale des composés **3ab**

Protocole général 03

Dans un ballon rodé Bicol sec à fond rond et équipé d'un barreau magnétique, nous avons introduit (3 éq, 1.6585 g) de K₂CO₃, et le solvaté dans (20 ml, 0,2 M) de l'acétone distillé, ensuite nous avons rajouté (1 éq, 0.6485 g) de 4-hydroxycoumarine puis (1 éq, 0.81 g) de bromure d'allyle. Le mélange réactionnel est sous agitation à température ambiante pendant 24 heures, sous azote. La réaction est suivie par CCM, RMN ¹H, RMN ¹³C et DEPT 135. Le brut de la réaction est neutralisé avec l'acide hydrochlorique (HCl, 1 M), suivie d'une extraction trois fois avec le DCM (dichlorométhane), séché sur MgSO₄ et évaporé avec l'évaporateur rotatif (rota-Vapor). Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne flash de gel de silice, en utilisant le mélange de solvants EP/Et₂O = 95/5) comme éluant

4-((2-méthylallyl)oxy)-2H-chromen-2-one **3ga**



RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,86-7,84 (dd, 1H₆), 7,55 (s, 1H₂), 7,33-7,31 (d, 1H₃), 7,55 (t, 1H₁), 5,69 (s, 1H₉), 5,17-5,11 (ss, 2H₁₅), 4,59 (s, 3H₁₃), 1,89 (s, 3H₁₆).

RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 165.25 (C10), 162.85 (C8), 153.36 (C4), 138.47 (C14), 132.40 (C2), 123.02 (C6), 123.01 (C1), 116.77 (C3), 115.74 (C5), 114.55 (C15), 90.99 (C9), 72.73 (C13), 19.35 (C16).

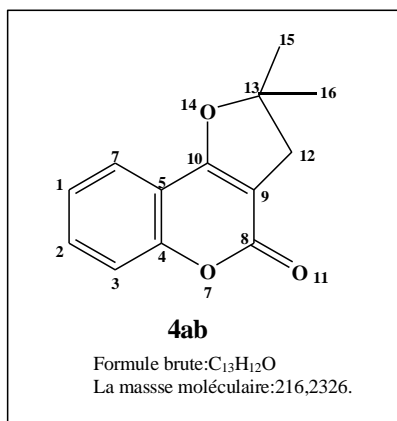
III.2.4.1 Réactivité des hydroxy-lactones et dicétones avec bromure de méthallyle **2b**, et la caractérisation structurale des composés **4ab**

2,2-diméthyl-2H-furo[3,2-c]chromèn-4(3H)-one **4ab**

Le composé **4ab** est obtenu sous forme d'un solide beige (401,84 mg, 93 %), suivant le protocole général 03, à reflux du nitrométhane pendant 17 heures, au départ de la 4- hydroxycoumarine **1a** (1 éq, 324 mg, 2 mmol), bromure de méthallyle **2b** (5 éq, 1141,4 mg, 10 mmol) et l' $\text{In}(\text{OTf})_3$ (5 mol %, 0,1 mmol). La même réaction a duré 29 heures à reflux du dichloroéthane pour former 81 % de **4ab**. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (EP/EtOAc = 95/5).

CCM: RF = 0,5 (EP/EtOAc = 70/30). **PF** = 110 °C.

2,2-diméthyl-2H-furo[3,2-c]chromèn-4(3H)-one **4ab**



RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: 7,66 – 7,61 (dd, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,4$ Hz, 1H₆), 7,58 –

7,50 (td, $J = 7,4$ Hz, $J = 1,6$ Hz, 1H₂), 7,37 – 7,33 (d, $J = 7,8$ Hz, 1H₃), 7,30 – 7,22 (dd, $J = 15,0$ Hz, $J = 1,0$ Hz, 1H₁), 2,97 (s, 2H₁₂), 1,59 (s, 6H_{15, 16}).

RMN¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 165,59 (C₁₀), 161,14 (C₈), 155,10 (C₄), 132,27 (C₂), 123,89 (C₁), 122,92 (C₆), 117,05 (C₃), 113,05 (C₅), 101,49 (C₉), 93,06 (C₁₃), 39,86 (C₁₂), 28,53 (C_{15, 16}). **SM (IE, 70 eV) :** 216 (64) [M⁺.], 201 (61), 121 (100), 96 (37), 92 (20), 65 (25), 41 (19). **Numéro de cas :** 109797-44-6

SM (IE, 70 eV): 216 (64) [M⁺.], 201 (61), 121 (100), 96 (37), 92 (20), 65 (25), 41 (19) **Numéro de cas :** 109797-44-6

Conclusion générale

Conclusion générale

De nombreux projets de recherche vise à développer de nouvelles stratégies de synthèse efficaces et moins couteuses et respectueuses à l'environnement.

Dans ce travail nous avons étudié deux types de réactions, l'allylation dans de conditions basiques et la cyclisation intramoléculaire et intermoléculaire dans des conditions acides. Pour cela, nous nous sommes intéressés aux superacides de Lewis de type triflates métalliques.

Nous avons procédé dans une première étape à synthétiser des dérivés O- et C-allylés à partir de la 4-hydroxycoumarine **1a** et des dérivés allyliques **2a-2b** dans des conditions basiques. Plusieurs produits allylés ont été obtenus : des composés O-allylés **3aa** et **3ab** et C-allylés **4aa/5aa/6aa**. Dans une deuxième étape des réactions de cyclisation des dérivés allyliques ont été réalisées en présence de 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$.

La réaction de cyclisation à partir du dérivé **3aa** a conduit à la formation des pyranes de type dihydropyranochromones **7aa**, dihydropyranocoumarine **8aa** et un composé furanocoumarine **9aa**, avec un rendement total de 64 %. A partir des dérivés C-allylés **4aa/5aa/6aa** la réaction a permis la formation des produits **7aa** et **8aa** sans aucune trace de produits **9aa**.

Pour améliorer les conditions réactionnelles, une réaction de condensation entre la 4-hydroxycoumarine et l'acétate de prényle a été effectuée en présence de $\text{In}(\text{OTf})_3$ à reflux du dichloroéthane. Les produits attendus **7aa** et **8aa** ont été préparés avec des rendements de 70 et 24 % sélectivement et un rendement total de 94 % après 2 h seulement de réaction.

La cyclisation du produit O-allylé **3ab** a conduit à la formation des produits **4ab** et **5ab** avec un rendement total de 97 %.

Une étude mécanistique des mécanismes réactionnels a été présentée et elle a permis de confirmer que la stratégie passe par une réaction de Friedel-Crafts en formation des intermédiaires C-allylés, suivie par des cyclisations intramoléculaires.

Les structures des produits isolés ont été confirmées et identifiées par les analyses spectrales RMN ^1H , ^{13}C , DEPT 135, CPG-SM et HRMS.