

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Blida 1

Faculté des Sciences

Département de chimie



Mémoire

Présenté pour l'Obtention du Diplôme de MASTER

Domaine : Sciences de la Matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie organique

Par : BESSAAAD Nourelhouda et AIAD Lamia

Thème

Synthèse des hétérocycles pyraniques catalysée par les superacides de Lewis. Caractérisation spectrale.

Soutenu publiquement le 03 /07/2023, devant le jury d'examen composé de :

M^r A. MEZRAG

MCB

Président

M^r A. BELAFRIEKH

MCB

Examineur

M^{me} N. BOUFROUA

MAB

Encadrante

Année universitaire 2022/2023

REMERCIEMENT

Nous ne remercierons jamais assez Dieu le tout puissant de nous avoir donné la chance, la santé, la volonté et la patience afin d'accomplir ce travail.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de chimie du département de chimie. Faculté des sciences de l'Université de Blida 1.

Notre gratitude va en particulier à notre promotrice M^{me} N. BOUFROUA pour sa disponibilité, son orientation sa bienveillance et ses précieux conseils ; Nous la remercions pour les efforts qu'elle a fournis a fin que notre stage soit le plus bénéfique, et le plus agréable.

Nous adressons nos sincères remerciements à M^{me} N. SALHI, Professeur au département de chimie, Faculté des sciences de l'Université de Blida 1 et chef de spécialité de chimie organique pour sa présence, ses efforts et son temps donné durant notre parcours.

Nous remercions M^r A. MEZRAG maitre de conférences classe B au département de chimie, Faculté des sciences de l'Université de Blida 1 qui nous a fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire.

Nos remerciements vont également à M^r A. BELAFRIEKH maitre de conférences classe B au département de chimie, Faculté des sciences de l'Université de Blida 1 d'avoir accepté d'examiner ce travail, c'est un honneur pour nous.

Nous exprimons nos remerciements à tous les membres du laboratoire pour leur aide et leur soutien au cours de ce travail.

Enfin, nous remercions nos familles pour leur patience, aide et soutien moral tout au long de la réalisation de ce travail.

Dédicace

Avant tous, je remercie le dieu, El hamdolillah

Ce résultat, fruit de plusieurs années d'études, d'effort pour lesquelles le mérite revient d'abord à ceux qui m'ont donné la vie et m'ont accompagné durant mon cursus.

À mon cher père toute l'encre du monde ne pourrait suffire pour exprimer mes sentiments envers un être très cher, vous êtes toujours mon école de patience, de confiance et surtout d'espoir. Vous êtes et vous restez pour moi ma référence, la lumière qui illumine mon chemin.

À ma très chère mère qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie.

Mon père et ma mère j'implore et je puisse dieu, tout puissant de vous accorder une bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

À mon cher mari merci pour tout l'encouragement, le respect et l'amour que vous m'avez offert, je vous dédie ce travail, qui n'aurait pas pu achever sans votre éternel soutien et optimisme. Vous êtes un modèle d'honnêteté, de loyauté et de force de caractère. Que dieu réunisse nos chemins.

Cher grand-mère je vous dédie ce mémoire pour vos attentions particulières, vos prières et votre amour inconditionnel. Merci pour tout et que Dieu vous donne une bonne santé et une longue vie parmi nous.

À mes chères frères et sœurs : Abderrahmane, Salahelddine, Ahmed, Youssra, Chaïma, Sameh.

À toute mes oncles et tantes : Abdellah, Fatma, Rachida.

À mes chères amies et sœurs : Meriem, Ahlem, Amel, Hayam, Zahra, Amira, Djihad, Lilia, Amina.....

À tous ceux qui m'ont sollicité dans mon travail de près ou de loin.

À mon binôme AIAD Lamia et toute sa famille.

Nourelhouda

Dédicace

*Avant tous, je remercie le dieu, El hamdolillah
Ce résultat, fruit de plusieurs années d'études, d'effort pour lesquelles
le mérite revient d'abord à ceux qui m'ont donné la vie et m'ont
accompagné durant mon cursus.*

Je dédie ce travail

À la plus chère de ma vie Ma mère.

À mon cher père.

À mes chères sœurs Souad et Ibtissem

À mes chers frères Younes et Yassine

À ma famille, tantes et oncles

À tous ceux qui me sont chers.

À mes amis et À tous ceux qui partagent ma joie.

À mon binôme Bessaad Nourelhouda et toute sa famille.

Lamia

Sommaire

Introduction générale	01
Chapitre I : mise au point bibliographique des hétérocycles pyraniques catalysée par les superacides de Lewis	
I-1. Introduction.....	03
I-2. Origine et intérêt biologique des pyranes	04
I-3- Application des pyranes aux cellules photovoltaïques	06
I-4- Hydroxy-lactones et dicétones.....	06
I-5- Pyran-2-one	08
a. Intérêt biologique des pyran-2-one.....	08
I-6- Accès et méthodes de synthèse des pyranes	11
I-7- acides et super acide de lewis	22
I-8- conclusion.....	23
Chapitre II : Résultats et discussion :synthèse et caractérisation des pyranopyrones	
II -1.Introduction.....	24
II -2. Synthèse des pyranopyrones	24
II -3. Etude spectroscopique des composés synthétisés	25
a.caractérisation du composé 3.....	25
a. 1. Caractérisation du composé 3 par RMN ^1H	25
a. 2. Caractérisation du composé 3 par RMN ^{13}C et DEPT 135.....	25
a. 3. Caractérisation du composé 3 par RMN 2D	27
b. caractérisation du composé 4.....	29
b.1. Caractérisation du composé 4 par RMN ^1H	29

b.2. Caractérisation du composé 4 par RMN ^{13}C et DEPT 135.....	30
c. Caractérisation du composé 3'	31
c.1. Caractéristiques spectrales du composé 3' RMN ^1H	31
c.2. Caractéristiques spectrales du composé 3' RMN ^{13}C et DEPT 135	32
c.3. Caractérisation du composé 3' par RMN 2D (HSQC et HMBC).....	34
d-caractérisation de composé 4'	37
d.1. Caractéristiques du composé 4' par RMN ^1H	37
d.2 Caractérisation du composé 4' par RMN ^{13}C et DEPT 135.....	38
II. 4. Optimisation des conditions opératoires	40
II. 5. Suivi cinétique de la réaction de 1 avec 2.....	44
II. 6. Mécanisme réactionnel de formation des produits 3, 4, 3' et 4'	46
II. 7.conclusion	47
 CHAPITRE III : partie expérimentale	
III-1- Informations générales.....	48
1-a. Réactifs et solvants pour la réaction.....	48
1-b.Suivi de réaction et purification.....	48
1-c.Appareils d'analyse	49
III-2-Protocole général	49
III. 3. Réactivité de 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one <u>1</u> avec l'acétate de prényle <u>2</u> , et la caractérisation structurelle des structures 3, 4, 3'et 4'.....	51
III. 4. Fiches techniques des réactifs et matériaux.....	54
Conclusion générale.....	58

Résumé

L'objectif de ce travail de mémoire de fin d'étude vise le développement d'une nouvelle stratégie de synthèse des hétérocycles pyraniques d'intérêt biologique en utilisant des superacides de Lewis. Les pyranes sont des molécules hétérocycliques à 6 sommets dont 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène, possédant un large spectre d'application, comme par exemple le domaine pharmaceutique et l'industrie des arômes et parfums [1]. Il existe de nombreux composés pyraniques bioactifs, naturels et synthétiques [2], parmi ces dérivés on trouve les pyran-2-ones. Nous présenterons ici quelques voies de synthèse de ces molécules ainsi que leurs réactivités vis-à-vis de différents réactifs. Les produits synthétisés ont été élucidés par les techniques d'analyses IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C , DEPT 135, RMN à 2D, RX et HRMS.

Mots-clés: pyranes, superacides de Lewis, pyran-2-ones, bioactifs.

Abstract

The aim of this thesis work is to develop a new strategy for the synthesis of pyranic heterocycles of biological interest using Lewis superacids. Pyrans are heterocyclic molecules with 6 membered heterocyclic molecules including 5 carbon atoms and one oxygen atom and possessing a wide range of applications such as the pharmaceutical field, the flavor and fragrance industry [1].

There are many natural and synthetic pyranic compounds [2], among these derivatives we found the pyran-2-ones. Here, we will present some ways of synthesis of these molecules, also their reactivities against different reagents. The synthesized products have been elucidated by the following analytical techniques.

IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR, DEPT 135, 2D NMR, XRD and HRMS.

Keywords: pyrans, Lewis superacids, pyran-2-ones, bioactives.

[1]: M. Durandetti, T. Boddaert. *L'Act. Chim.* **2018**, 434, 11-17.

[2]: V. Ahluwalia, K. Arora, Irani Mukherjee. *Heterocycles.* **1984**, 22, 223-227.

ملخص

الهدف من هذا العمل المتمثل في اطروحة التخرج هو تطوير استراتيجية جديدة لتحضير مركبات ذات حلقات غير متجانسة بيرانية ذات اهمية بيولوجية باستخدام احماض لويس الفائقة
البيران عبارة عن جزيئات حلقيه غير متجانسة مع ستة رؤوس حيث تحتوي على خمسة ذرات كربون وذرة اكسجين لها تطبيق واسع مثل الميدان الصيدلاني وصناعة النكهات والعطور
يوجد العديد من المركبات البيرانية النشطة بيولوجيا الطبيعية و الاصطناعية ,من بينها نجد بيران-2-ون
سنقدم هنا بعض طرق تحضير هذه الجزيئات بالإضافة الى تفاعلها مع مختلف المتفاعلات
المركبات المحضرة تم استخراج صيغها عن طريق تقنيات تحليلية

IR, ¹H NMR, ¹³C NMR, DEPT 135, 2D NMR, XRD and HRMS.

الكلمات المفتاحية : البيران, احماض لويس الفائقة, بيران-2-ون, النشطة بيولوجيا.

Liste des Figures

Figure 1: Structures pyraniques	3
Figure 2: Exemple de structures pyraniques bioactives d'origine naturelle ou synthétique	5
Figure 3: Cellules photovoltaïques	6
Figure 4: Formule de triflate métallique et acide triflique	23
Figure 5: Spectre RMN ^1H du composé 3... ..	25
Figure 6: Spectre RMN ^{13}C du composé 3... ..	26
Figure 7: Spectre DEPT 135 du composé 3... ..	27
Figure 8: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé 3... ..	27
Figure 9: Spectre HSQC du dérivé 3: en bleu : CH_2 / en rouge : CH_3 et CH	28
Figure 10: Spectre HMBC du dérivé 3... ..	28
Figure 11: Corrélations HMBC du composé 3... ..	29
Figure 12: Spectre RMN ^1H du composé 4... ..	29
Figure 13: Spectre RMN ^{13}C du composé 4... ..	30
Figure 14: Spectre DEPT 135 du composé 4... ..	31
Figure 15: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 4... ..	31
Figure 16: Spectre RMN ^1H du composé 3'.....	32
Figure 17: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de 3'.....	32
Figure 18: Spectre RMN ^{13}C du composé 3'.....	33
Figure 19: Spectre DEPT 135 du composé 3'... ..	33
Figure 20: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 3'	34
Figure 21: Spectre HSQC du dérivé 3': en bleu : CH_2 / en rouge : CH_3 et CH	34
Figure 22: Spectre HSQC du dérivé 3'.....	35
Figure 23: Spectre HMBC du dérivé 3'	35
Figure 24: Spectre HMBC du dérivé 3'.....	36
Figure 25: Corrélations HMBC du composé 3'.....	36
Figure 26: Corrélations COSY du composé 3'.....	37
Figure 27: Spectre RMN ^1H du composé 4'.....	37
Figure 28: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de 4'	38
Figure 29: Spectre RMN ^{13}C du composé 4'	38
Figure 30: Spectre DEPT 135 du composé 4'	39
Figure 31: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 4'	39

Figure 32: Rendements des produits 3, 4, 3' et 4' en fonction du temps	44
Figure 33: Suivi de la cinétique de la réaction de 1 avec 2 pendant 16 jours.....	45

Liste des schémas

Schéma 1 : Sites réactifs présents dans une hydroxy-lactone	7
Schéma 2: Réactivité électrophile des pyran-2-ones.....	8
Schéma 3: Réaction de pyran-2-one avec le TMP-MgCl pour produire des réactifs Grignard.....	9
Schéma 4: Réaction d'O-allylation de la 4-hydroxycoumarine catalysée par SO_4^- $^2/\text{SnO}_2$	10
Schéma 5: Alkylation des 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones.	11
Schéma 6: Synthèse de 4H-pyranes par Wolinski et Hauer.....	12
Schéma 7: Synthèse d'une dihydropyranocoumarine et d'une dihydropyranochromone.	12
Schéma 8: Réaction d'oxydation d'une dihydropyranocoumarine et d'une dihydropyranochromone par le DDQ.....	13
Schéma 9: Mécanisme envisagé pour l'oxydation d'une dihydropyranochromone...	14
Schéma 10: Synthèse des pyranes catalysée par la pipéridine.....	14
Schéma 11: Synthèse de 2H-pyranes via la formation d'allènes.....	15
Schéma 12: Synthèse d'un composé pyrane catalysée par un bio-nanocatalyseur, le CuFe_2O_4 @amidon.....	15
Schéma 13: Synthèse d'un composé pyranes sans catalyseur.....	16
Schéma 14: Synthèse d'un composé pyrane catalysée par Et_3N	16
Schéma 15: Synthèse d'un composé pyranes catalysée par AcONH_4	17
Schéma 16: Synthèse de 2H-chroménones par catalyse acide de Lewis.....	17
Schéma 17: Synthèse de 2H-chroménones via la formation de sels d'iminium.....	18
Schéma 18: Synthèse de 2H-chroménones développée par Lee.....	19
Schéma 19: Synthèse d'hydroxyquinolones par RuepinG.....	20
Schéma 20: Synthèse d'une pyrane catalysée par la pyridine.....	20
Schéma 21: Synthèse d'une flindersine contenant une pyrane	21
Schéma 22: Réaction de formation de structure pyranne à partir des dicétones bis-alkylé.....	21
Schéma 23: Cyclisation catalysée par des complexes à base de Rhodium et Ruthénium.....	22
Schéma 24: Synthèse des dérivés de type pyranopyrone au départ de 1 et 2 et en présence de 5 mol % de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$	24

Schéma 25: Synthèse des dérivés de type pyranopyrone.....	40
Schéma 26: Réaction de formation de produits de type pyranopyrone 4 et 4' au départ de 1 et 2.....	45
Schéma 27: Mécanisme proposé pour la formation des différents produits 3, 4, 3' et 4' au départ de 1 et 2 catalysé par In(OTf) ₃	46

Liste des Tableaux

Tableau 1: Influence de la nature de l'élément métallique du catalyseur sur le rendement (C ₂ H ₄ Cl ₂ , reflux)	41
Tableau 2: Influence du solvant et de la température sur le rendement	42
Tableau 3: Influence du pourcentage molaire du catalyseur.....	43
Tableau 4: Réactifs et produits utilisés.....	54

Liste des abréviations :

Molécules chimique	Autres
AC₂O : Anhydride acétique	(CCM) : Chromatographies sur couche mince
CHCl₃ : chloroforme	CPG : chromatographie en phase gazeuse
CH₃NO₂ : Nitrométhane	CPG/SM : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
CF₃SO₃ : Trifluorométhylsulfonate	DEPT : distortionless enhancement by polarisation transfer
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène	DRX : diffraction des rayons x
DDQ : dichlorodicyanobenzoquinone	J : constante de couplage
DMSO : Diméthyl sulfoxyde	HMBC : heteronuclear multiple-bond correlations
EG : polyéthylène glycol	HSQC : heteronuclear single quantum coherence
ET₂O : éther diéthylique	HZ : hertz
EtOAc : acétate d'éthyle	IR : infrarouge
EP : éther de pétrole	mm Hg : Millimètre de mercure
HOTf : Acide trifluorométhanesulfonique	nm : Nanomètre
In(OTf)₃ : Triflate d'indium	NOESY : Nuclear Overhauser enhancement spectroscopy
K₂CO₃ : Carbonate de potassium	PPm : partie par million
M(OTf)_n : triflates métallique	RMN : Résonance magnétique nucléaire
NaOH : Hydroxyde de sodium	Rdt : Rendement
NaHCO₃ : Bicarbonate de sodium	T : Température
NaOEt : éthanolate de sodium	UICPA (IUPAC) : Union internationale de chimie pure et appliquée
P₂O₅ : Pentoxyde de phosphore	δ : Déplacement chimique en RMN
Pd(acac)₂ : Palladium (//) acetylacetonate	
PPh₃ : Triphénylphosphine	
THF : tétrahydrofur	
TMEEA : Trisméthoxyéthoxyamine	

Introduction générale

Introduction générale

Les pyranes sont des hétérocycles oxygénés qui constituent le squelette de base dans plusieurs molécules bioactives naturelles ou synthétiques. Ils sont connus tant que composés odorants incorporés dans la composition de nombreux parfums, et en tant qu'antibactériens, anticancéreux très demandés dans l'industrie pharmaceutique.

Le besoin croissant et continu de nouveaux produits ayant de différents mécanismes d'action reste un défi majeur pour plusieurs chercheurs. Ils travaillent davantage, pour développer de nouvelles stratégies de synthèse efficaces et respectueuses de l'environnement pour s'inscrire dans un cadre de chimie moderne.

Une des thématiques les plus intéressantes en chimie organique est la synthèse catalytique. Il existe une large gamme de réactions qui utilisent les acides et les superacides de Lewis comme promoteurs, telles que Diels-Alder, Friedel-Crafts, réactions de formation des liaisons C-C et C-O et autres.

Dans ce contexte rentre notre travail de projet de fin d'étude, nous contribuons à étudier une méthodologie catalytique à base de superacides de Lewis de type triflates métalliques pour la synthèse des composés contenant une structure pyrane.

Ce mémoire est reparti comme suit:

Dans un premier chapitre, nous présenterons une mise au point bibliographique sur l'évolution des différentes méthodes de synthèse des motifs pyranes, depuis celles reconnues en 1960, en mettant l'accent plus particulièrement sur les produits de départ de type lactones et dicétones, ainsi que leurs applications dans le domaine biologique, avec un aperçu sur les acides et superacides de Lewis de type triflates métallique.

Le second chapitre sera consacré aux résultats et discussions, nous décrirons la synthèse effectuée entre la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **1** et l'acétate de prényle **2** en employant les triflates métalliques. Nous allons ensuite optimiser les paramètres réactionnels pour préparer les produits bicycliques **3** et **4** et tricycliques **3'** et **4'** attendus avec de bons rendements. La cinétique de formation des produits **3** et **4** sera examinée. Le mécanisme réactionnel sera détaillé, ainsi qu'une étude spectroscopique en RMN ^1H , ^{13}C , DEPT 135 et RMN 2D sera présentée.

Dans le troisième chapitre, nous rassemblerons toutes les données expérimentales pour la réalisation de ce travail en décrivant les appareils, les techniques ainsi que toutes les analyses utilisées pour la caractérisation des produits isolés.

Introduction générale

Une conclusion générale sur l'ensemble des résultats obtenus au cours de ce mémoire sera rapportée.

Chapitre I

**Mise au point bibliographique sur les
hétérocycles pyraniques et les
superacides de Lewis**

I.1. Introduction:

La chimie des hétérocycles oxygénés attire de plus en plus l'attention des chimistes organiciens au vu de leur intérêt majeur et leurs diverses applications. Parmi les diverses classes de ces composés on trouve les pyranes, des hétérocycliques à six chaînons comportant 5 atomes de carbone et un atome d'oxygène. La **figure 1** illustre les différents motifs pyraniques.

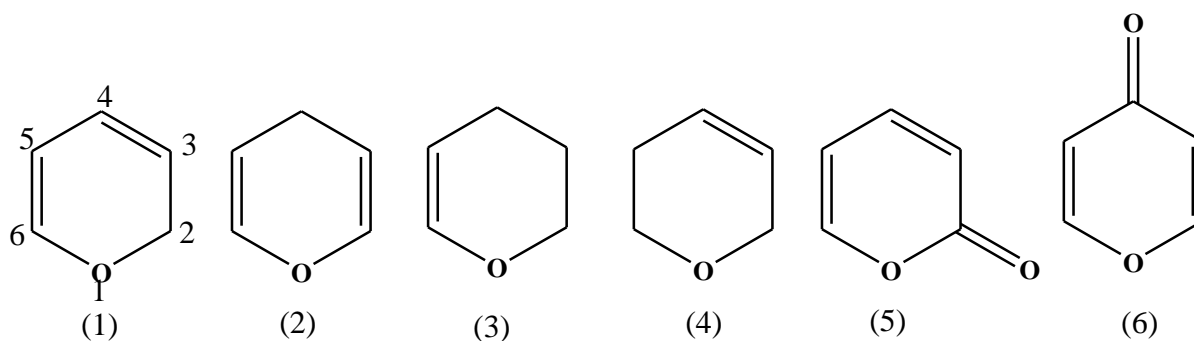


Figure 1: Structures pyraniques.

La structure (1) totalement insaturée, 2H- pyrane ou α -pyrane possède un carbone hybridé sp^3 en position 2. Le changement de cette dernière en (C-4) mène à l'isomère 4H-pyran ou γ -pyrane (structure 2). On trouve aussi les pyranes partiellement insaturées tels que (3) et (4) qui sont nommées 3,4-dihydro-2H-pyran et 5,6-dihydro-2H-pyran respectivement. La même terminologie est suivie lorsque le carbone sp^3 est remplacé par une fonction carbonyle dans les structures (5) et (6) qui sont nommés 2H-pyran-2-one et 4H-pyran-4-one selon l'IUPAC.

Les pyranes sont incorporées comme squelette de base dans de nombreuses molécules odorantes [1] et bioactives [2] et elles se retrouvent dans de diverses applications telles que les coumarines et chromones. De part leur importance, la découverte de nouvelles méthodologies de synthèse rapides et moins coûteuses reste un défi majeur pour plusieurs chercheurs. Nous avons relevé dans ce premier chapitre un aperçu général sur les différentes stratégies et conditions opératoires développées auparavant par d'autres scientifiques.

I.2. Origine et intérêt biologique des pyranes :

Les structures pyranes se trouvent dans plusieurs composés naturels tels que les coumarines [3], les benzopyranes [4,5], les glucides [6-9], les pyrano-pyridino pyrimidines [10-12], les aminocyanopyranes [13,14] et bien d'autre. Elles sont considérées aussi parmi les premières molécules odorantes découvertes de la nature, et elles sont présentes dans plusieurs produits alimentaires pour leur aromatisation. [15-18].

D'autres activités biologiques sont répertoriées pour les pyranes. Nous citons les activités antibactériennes [19], antifongiques [20], antinéoplasiques [21], anti arythmiques et anesthésique locale [22]. De plus, ils ont des effets antihypertenseurs [23], antiallergiques [24] et antiprolifératifs [25] ; certains pyranes ont également une activité hypolipémiante [26]. Les pyranes fonctionnalisés sont les éléments constitutifs d'un grand nombre de produits naturels [27, 28]. Compte tenu de leur réactivité élevée, les pyranes polyfonctionnalisés peuvent entraîner des effets pharmacologiques importants des systèmes de pyridine polycyclique, car ils sont présents dans une variété de composés pharmaceutiques [29, 30].

Ces dernières années, les hétérocycles contenant des systèmes pyrimidiques (Pyrano pyridino pyrimidines) ont suscité des recherches approfondies. Ils ont une activité prouvée dans le domaine médical et pharmaceutique [31-38], et sont présents dans certains médicaments contre l'insomnie [39]. La figure suivante présente quelques exemples de structures pyranes bioactives naturelles ou synthétiques.

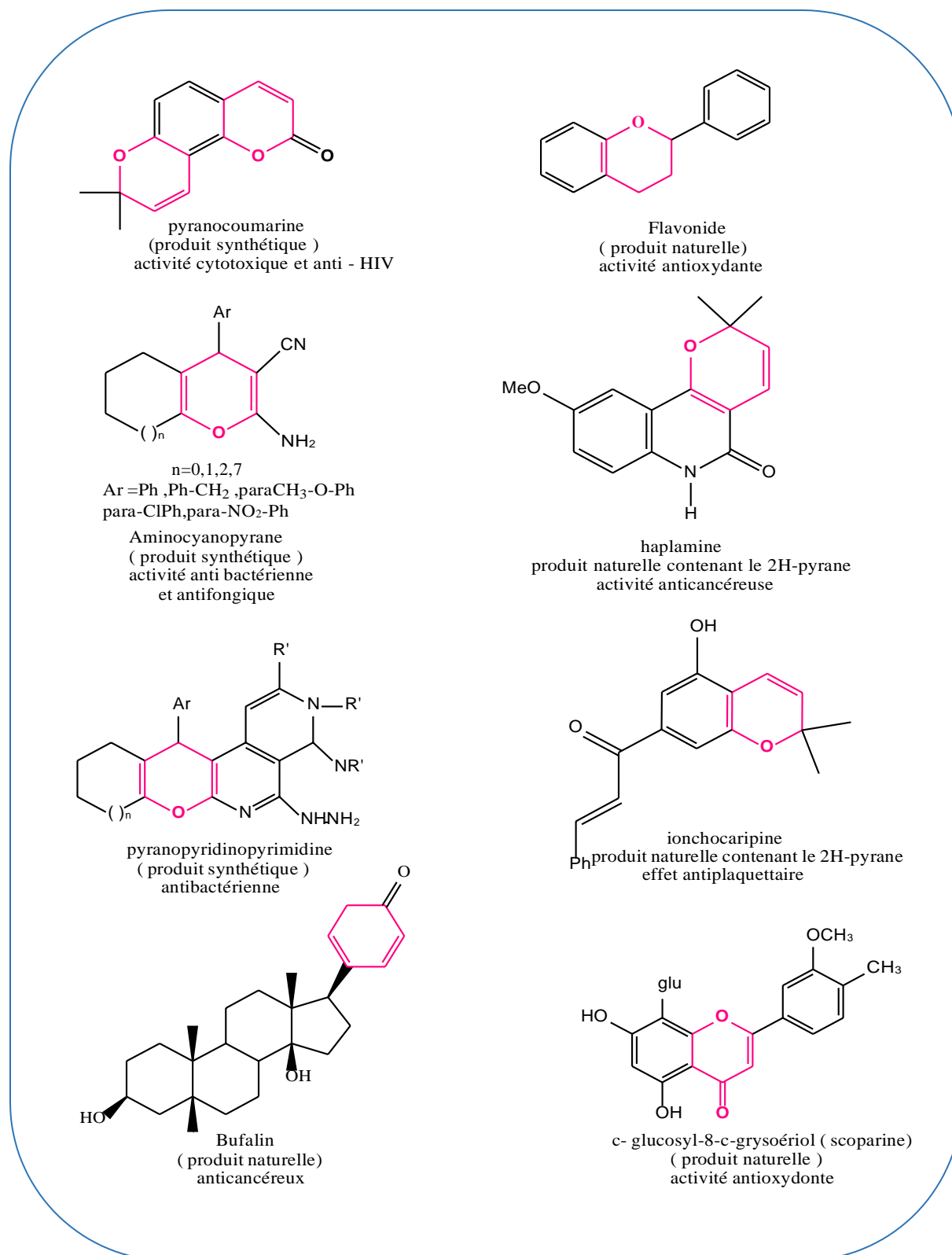


Figure 2: Exemple de structures pyraniques bioactives d'origine naturelle ou synthétique.

I.3. Application des pyranes aux cellules photovoltaïques

Les composés organiques à base d'hétérocycles pyraniques peuvent être utilisés dans les cellules photovoltaïques ou dans des matériaux du domaine des télécommunications grâce à leurs propriétés en optique non linéaire. Plusieurs de ces composés ont été synthétisés, analysés et testés dans des cellules solaires à colorants. Des rendements photovoltaïques ont pu ainsi être obtenus et des modifications sur ses composés ont été effectuées afin d'obtenir une meilleure conversion de l'énergie solaire en courant électrique [40].

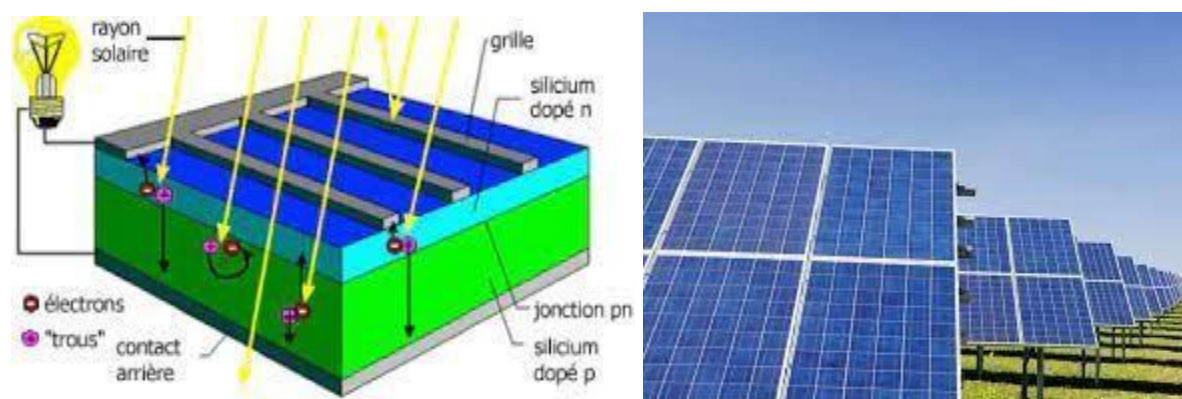
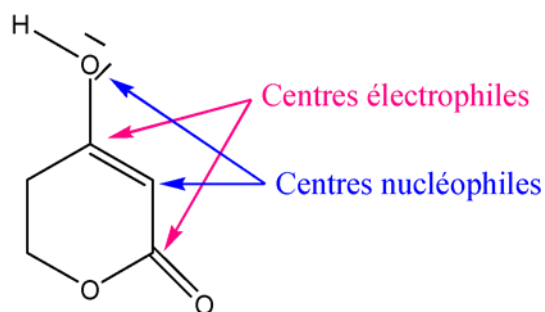


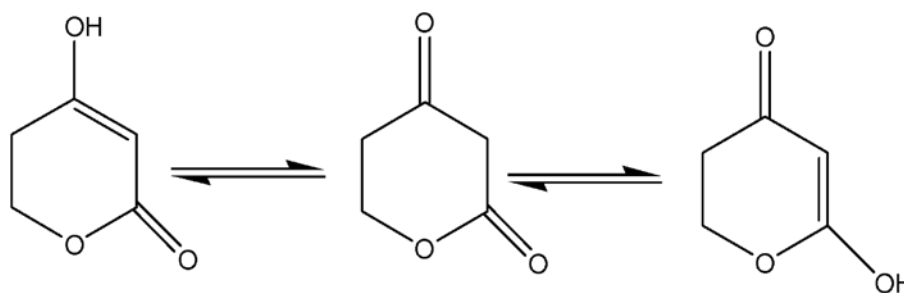
Figure 3: Cellules photovoltaïques.

I.4. Hydroxy-lactones et dicétones :

Avant de présenter les différentes méthodes de synthèse des structures pyranes décrites dans la littérature, il nous a semblé important de sélectionner dans un premier temps une molécule de départ afin de réaliser notre travail, ensuite d'étudier sa réactivité. Pour cela, nous avons choisi une hydroxy-lactone la 4-hydroxy-pyran-2-one qui est connue pour son double comportement nucléophile et électrophile. Ce motif est très utilisé pour la formation de nouvelles molécules hautement fonctionnalisées par la création de liaisons C-C et C-O et cela suivant différentes stratégies de synthèse. Le (schéma1) montre les différents sites réactifs présents dans une hydroxy-lactone (a), ainsi que ses formes tautomères possibles (b).



a- sites réactifs une hydroxy- lactone



b- structures tautomères possibles pour une hydroxy-lactone

Schéma 1 : Sites réactifs présents dans une hydroxy-lactone.

L'hydroxy-lactone possède deux sites nucléophiles très réactifs, le premier en position 3 sur laquelle de nombreuses réactions peuvent être réalisées telles que la réaction de Mannich, de couplage, d'halogénéation et d'autres. Le deuxième nucléophile se situe au niveau de l'oxygène de la fonction hydroxyle par ses doublets libres qui s'active par des catalyseurs contenant des métaux oxophiles comme les triflates métalliques. En position 2 et 4 il existe deux sites électrophiles, un carbone avec un groupe hydroxyle et un autre qui représente une cétone ce qui favorise l'attaque par des nucléophiles, l'alkylations et l'acylation.

Ce double caractère nucléophile et électrophile donne à ces molécules un potentiel synthétique exceptionnel. Selon les conditions utilisées lors de la réaction chimique, les hydroxy-lactones (A) de type 4-hydroxy-pyran-2-one peuvent exister dans le milieu réactionnel sous deux autres tautomères, soit sous forme de dicétones ou céto-ester (B) ou sous forme un autre céto-énol (C). L'étude de la réactivité de cette classe de molécules sera présentée par la suite.

I.5. Pyran-2-one :

a. Intérêt biologique des pyran-2-one :

Les composés contenant un système cyclique pyran-2-one sont connus depuis plus d'un Siècle, mais leur versatilité en synthèse organique pour générer de la diversité moléculaire était reconnue qu'après 1960 [41]. La présence de ce système cyclique dans les plantes, animaux, espèces marines, bactéries et insectes [42] a fait de cet échafaudage une entité chimique importante. De nombreuses 2-pyranones ont été utilisées comme précurseurs pour la synthèse des composés pharmacologiquement actifs [43] comme par exemple des inhibiteurs de protéase du VIH [44], antifongiques [45], cardiotoniques [46], anticonvulsivants [47], antimicrobiens [48], phéromones [49], pigments naturels [50], agents antitumoraux [51], et régulateurs de croissance des plantes [52,53].

b. Réactivité des pyran-2-one :

En raison de sa grande réactivité électrophile vis-à-vis des réactifs binucléophiles, nous trouvons souvent que les pyran-2-ones contiennent des substituants en positions C-4 et C-6, susceptibles de stabiliser par résonance les espèces intermédiaires formés (**Schéma 2**).

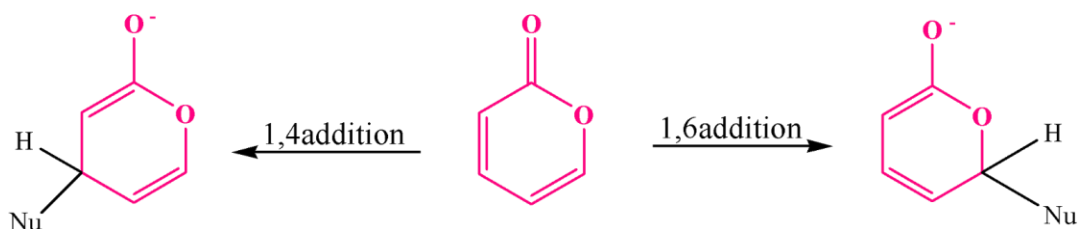


Schéma 2: Réactivité électrophile des pyran-2-ones.

Les pyran-2-ones ont été utilisés pour préparer des réactifs de Grignard. Pour cela ils les ont fait agir avec le TMP-MgCl. La position nucléophile nouvellement créée peut réagir ensuite avec des électrophiles et produire de nouvelles structures (**schéma 3**) [54-56].

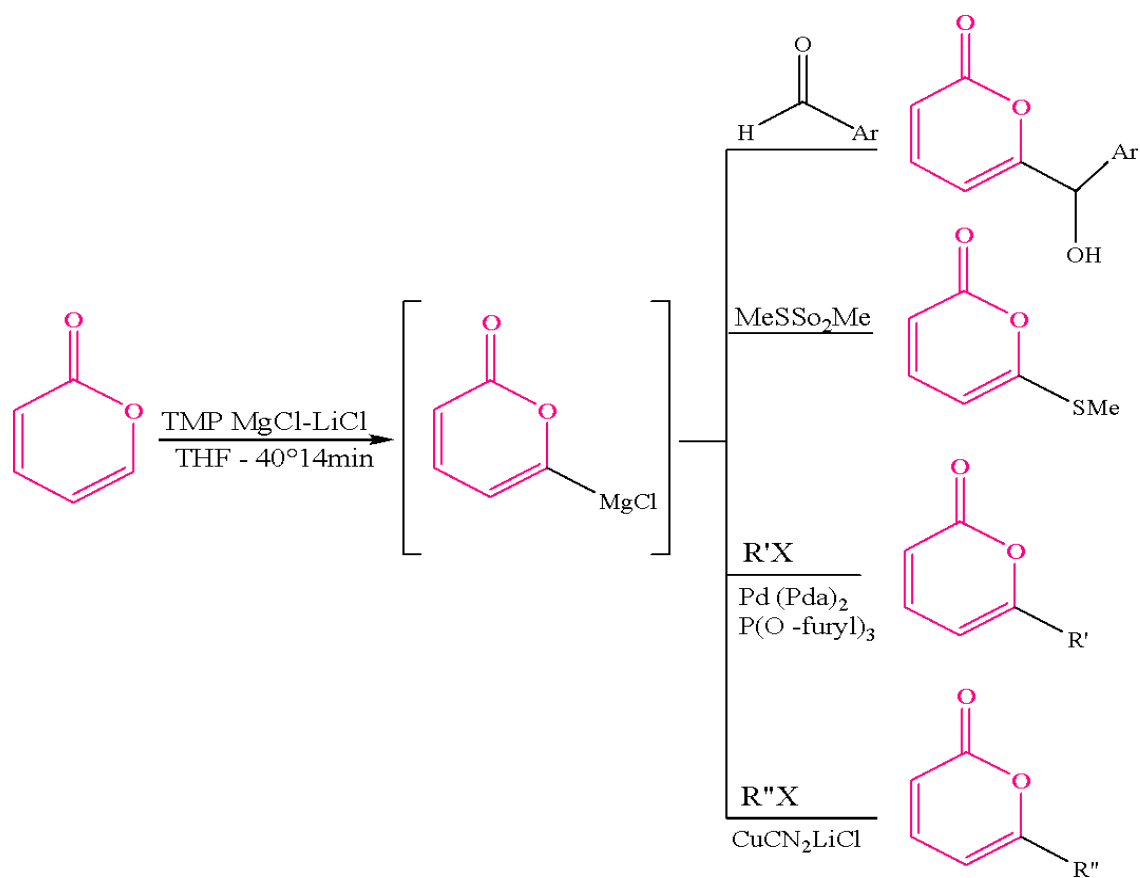


Schéma 3: Réaction de pyran-2-one avec le TMP-MgCl pour produire des réactifs Grignard.

En 2012, V. Narayana et al. ont montré la réactivité de l'oxygène en position 4 de la 4-hydroxycoumarine jouant le rôle d'un nucléophile par une réaction d'O-allylation qui a été effectuée au départ d'un benzyl-O-acétate secondaire catalysée par SO₄⁻²/SnO₂. L'activation du carbonyle de l'acétate par l'étain Sn, via l'acide de Lewis a fait de lui un groupement partant, le carbocation formé a réagit avec l'énol et a permis la formation des structures O-allylées avec de bons rendements (**schéma 4**) [57].

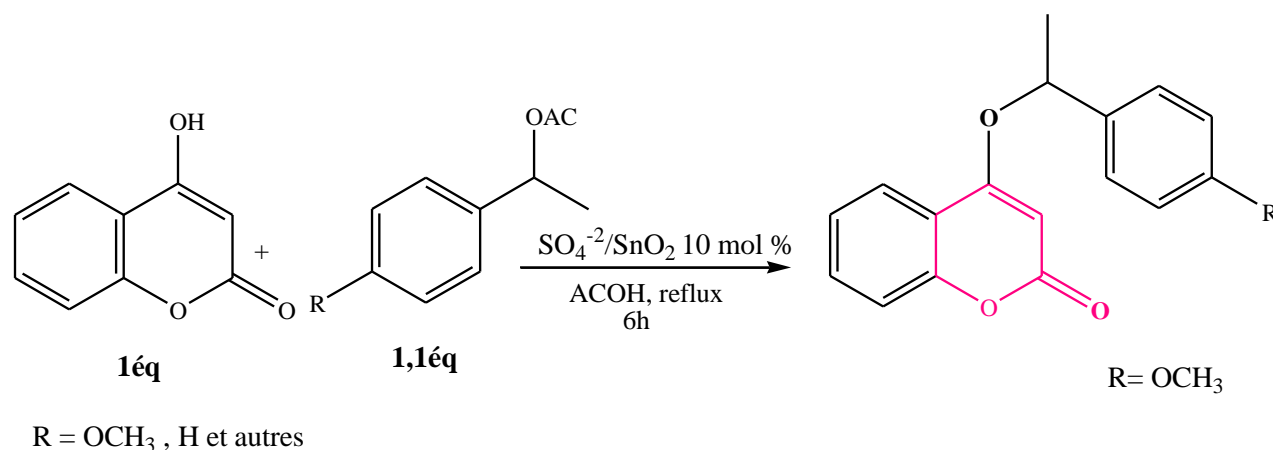


Schéma 4: Réaction d'O-allylation de la 4-hydroxycoumarine catalysée par $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2$.

La chimie d'alkylation des 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones a été largement explorée par Moreno-Manas et ses collaborateurs. Selon les conditions employées leur alkylation peut conduire aux produits O-alkylés ou C-alkylés. Moreno-Manas et al. ont réalisé une synthèse stéréo-sélective et régio-sélective de 3-alkyl-4-hydroxy-2H-pyran-2-ones par une allylation catalysée au palladium à partir de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one et des acétates allyliques.

Une autre approche utile pour l'alkylation en C3 est la thioalkylation suivie d'une désulfuration pour donner la lactone alkylée. En l'absence de benzène-thiols, divers aldéhydes aromatiques et aliphatiques réagissent également avec des 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones pour fournir les bis-lactones avec de bons rendements (**schéma 5**) [58].

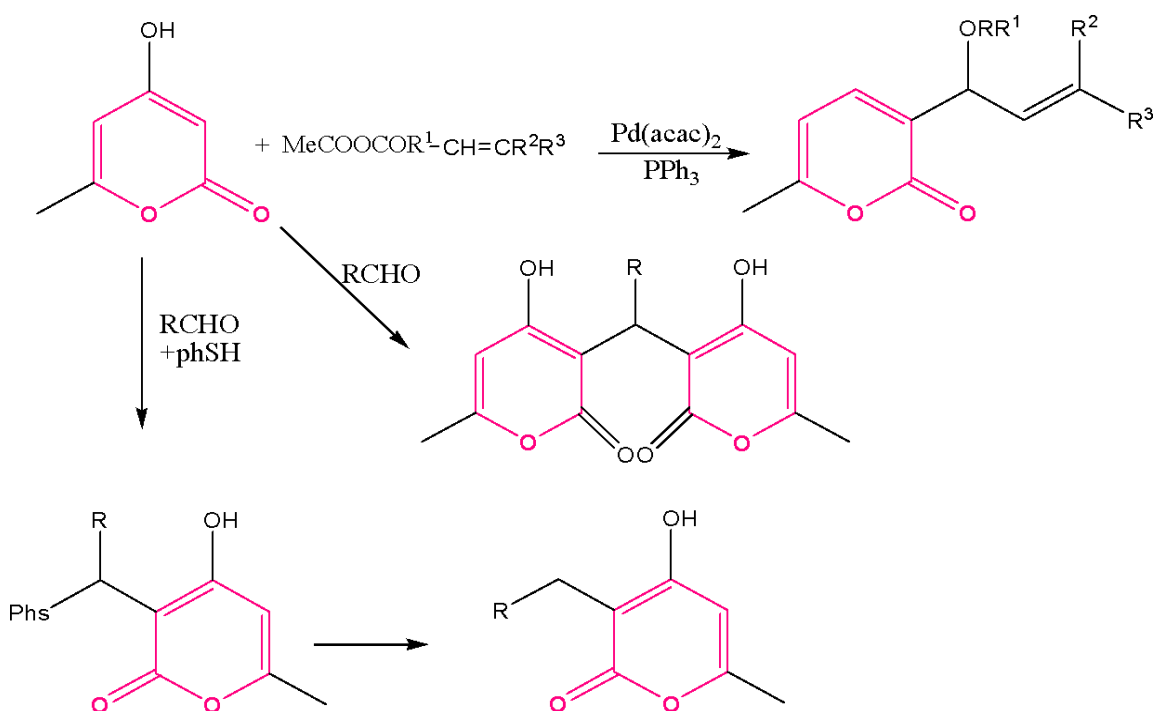


Schéma 5: Alkylation des 4-hydroxy-2H-pyran-2-ones.

I.6. Accès et méthodes de synthèse des pyranes :

Nous présenterons dans cette mise au point les différentes méthodes déjà développées en synthèse organique pour accéder aux dérivés pyranes.

En 1969, Wolinski et Hauer ont décrit la condensation du crotonaldéhyde **2** sur l'acétoacétate d'éthyle **1**. La réaction a été catalysée par ZnCl_2 et conduit majoritairement au 4H-pyran **3**. Les auteurs soulignent l'instabilité de ce composé qui ne peut pas être purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice. Ils ont également noté, qu'en présence de pipéridine, il était possible d'isoler l'adduit de Michael **5** constituant l'intermédiaire principal pour la synthèse du 4H-pyran **3** (schéma 6) [59].

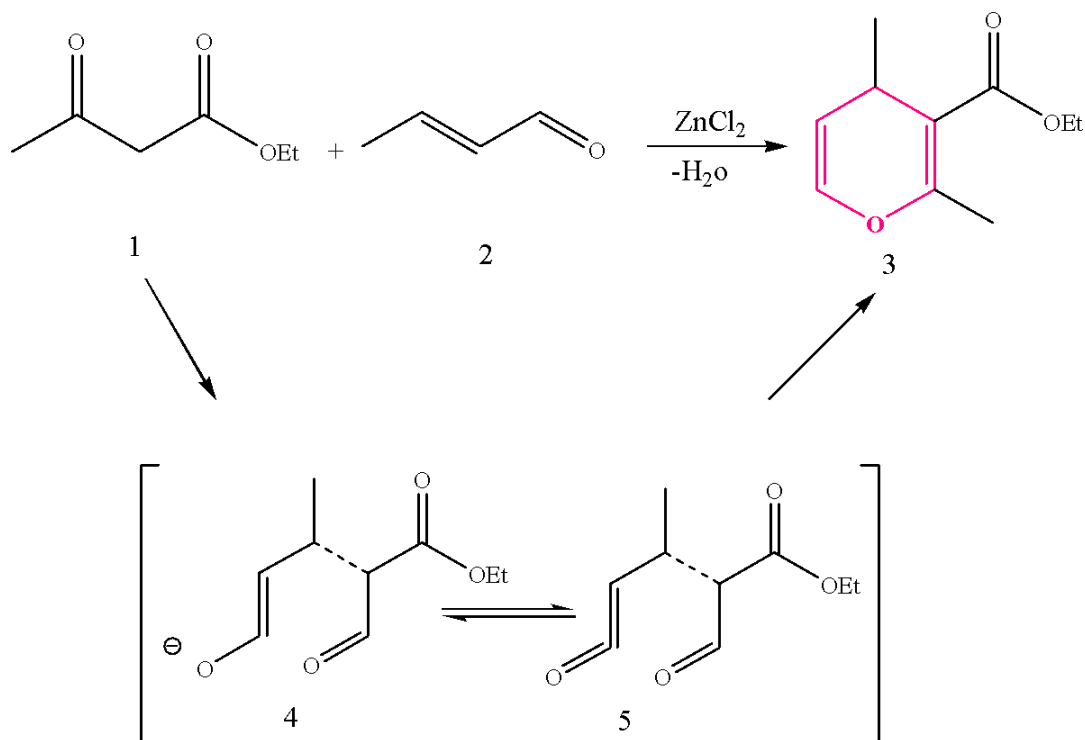


Schéma 6: Synthèse de 4H-pyranes par Wolinski et Hauer.

En 1984, Ahluwalia et al. ont isolé deux structures de type dihydropyranes, par une réaction de condensation de la 4-hydroxycoumarine avec l'isoprène, en présence d'acide phosphorique H₃PO₄ (85 %) sous agitation magnétique et en chauffant le mélange réactionnel à 35-40 °C dans le xylène. Les mêmes résultats ont été obtenus à partir du 2-méthylbut-3-èn-2-ol (schéma 7) [60].

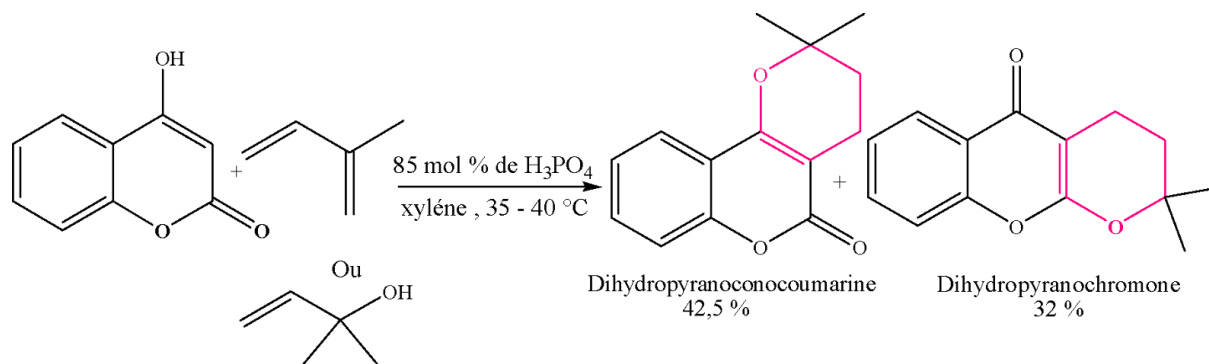


Schéma 7: Synthèse d'une dihydropyranocoumarine et d'une dihydropyranochromone.

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur les hétérocycles pyraniques et les superacides de Lewis

La réaction d'oxydation des deux molécules obtenues précédemment, par le dichlorodicyanobenzoquinone (DDQ), a conduit au même produit, la 2,2-diméthylpyrano chromén-5-one (schéma 8) [61].

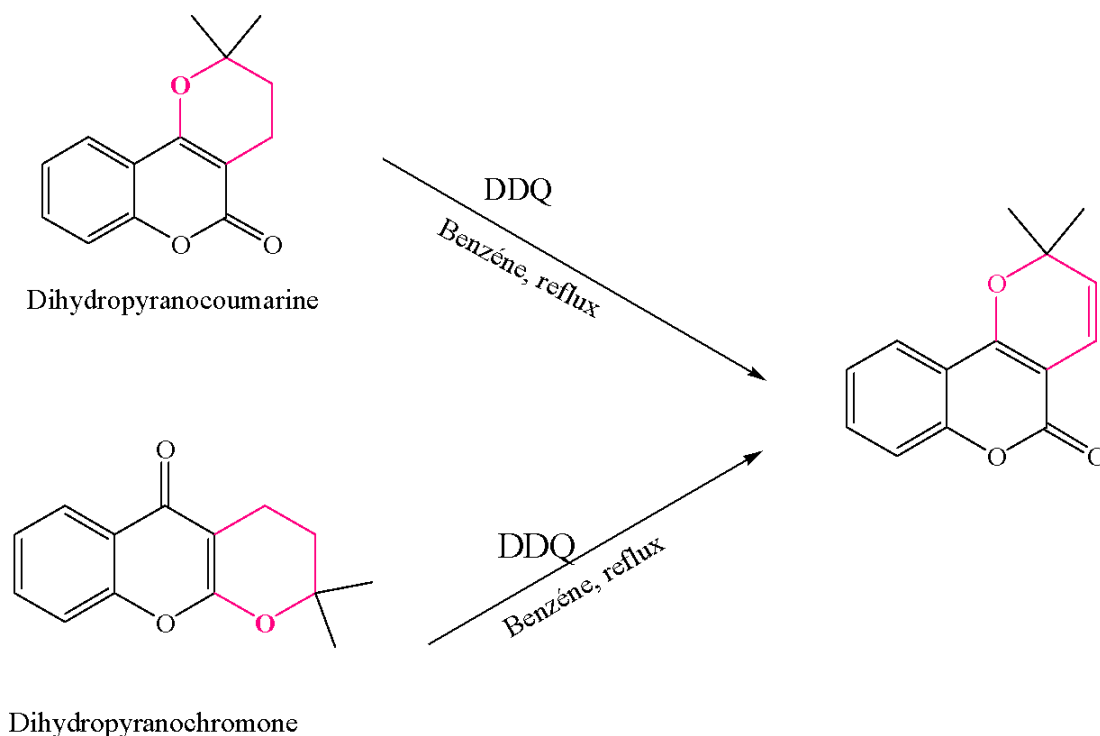


Schéma 8: Réaction d'oxydation d'une dihydropyranocoumarine et d'une dihydropyranochromone par le DDQ.

Pour expliquer le mécanisme de cette réaction, les auteurs ont envisagé 3 voies possibles (schéma 9). La première, en passant par la voie A, où la dihydropyranochromone se convertit premièrement en son isomère la dihydropyranocoumarine qui se déshydrogène avec le DDQ pour donner le produit isolé. La deuxième possibilité (la voie B), consiste à oxyder en premier lieu la dihydropyranochromone, ensuite, il se réarrange en produit angulaire déshydrogéné, la troisième proposition la voie C, est de former l'intermédiaire C-allylé déshydrogéné qui se recycle par la suite en dihydropyranocoumarine. Leurs travaux de recherche ont montré que le mécanisme réactionnel suivait la voie C.

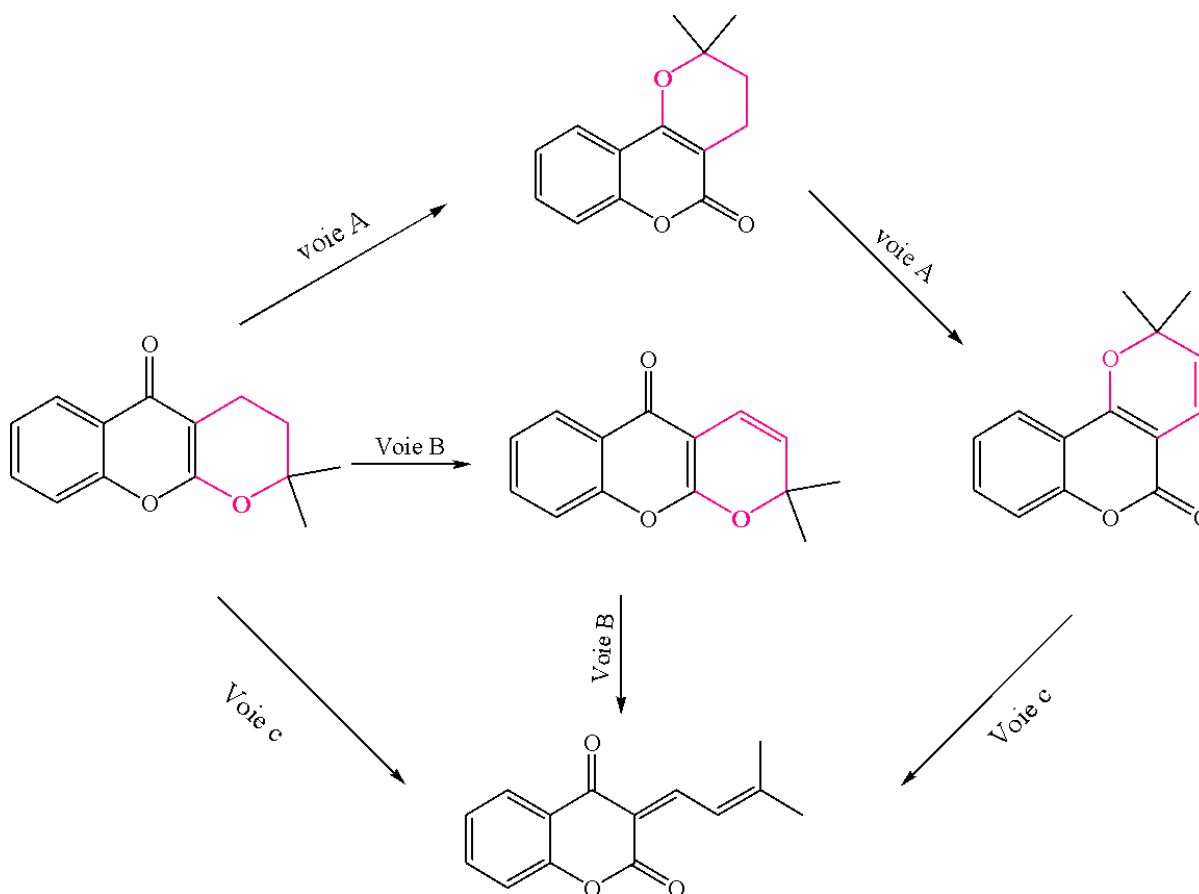


Schéma 9: Mécanisme envisagé pour l'oxydation d'une dihydropyranochromone..

D'autres chercheurs ont synthétisé les pyranes au départ des benzylidenemalononitrile et de benzoylacétate d'éthyle au reflux de l'éthanol en catalysant la réaction par la pipéridine (**schéma 10**) [62].

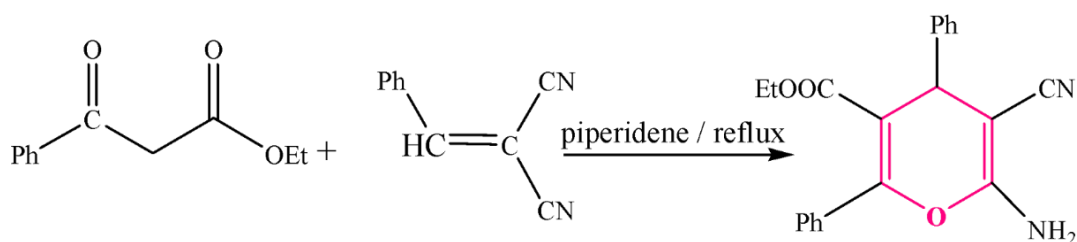


Schéma 10 : Synthèse des pyranes catalysée par la pipéridine.

Une cyclisation intramoléculaire d'un éther de propargyle et de vinyle catalysé par des sels d'argent a été également décrite pour former les pyranes. Au cours de cette synthèse l'ajout de sels

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur les hétérocycles pyraniques et les superacides de Lewis

d'argent en quantité catalytique a permis de créer un système allénique qui se cyclise ensuite en présence de DBU pour conduire à un 2H-pyrane poly substitué (**schéma 11**) [63].

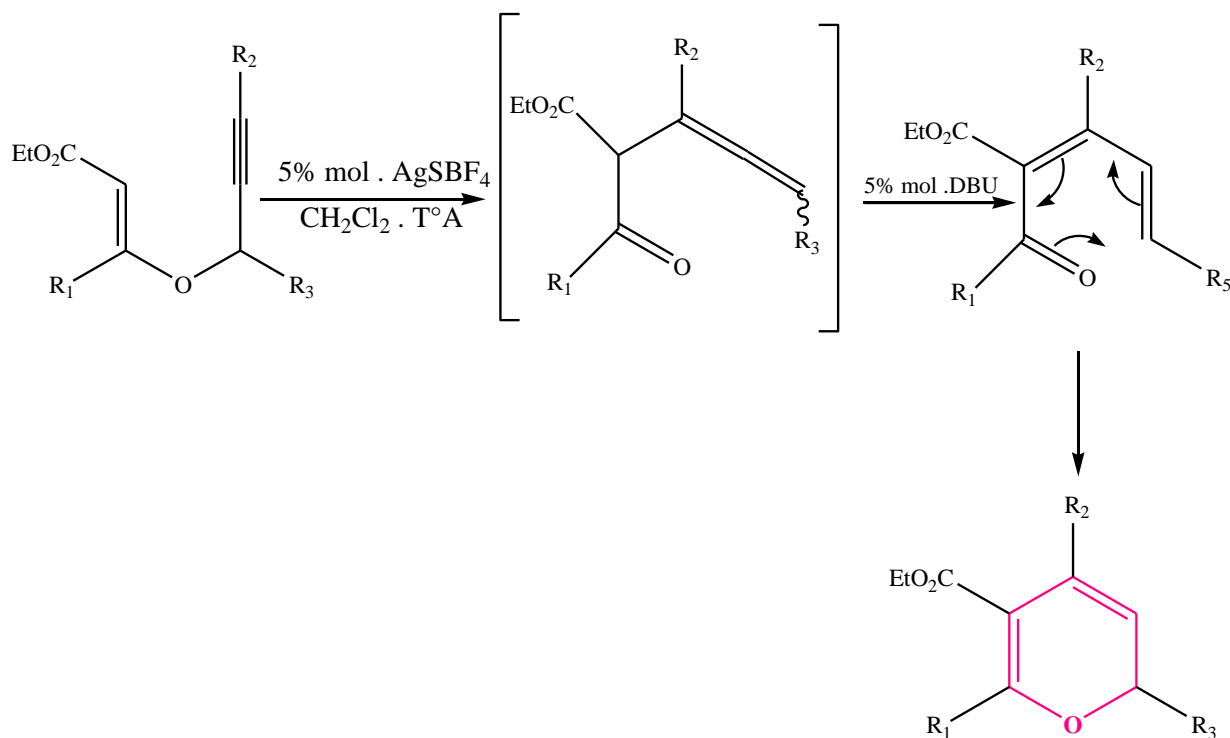


Schéma 11 : Synthèse de 2H-pyranes via la formation d'allènes.

En 2020, Kamalzare et al. ont réussi à préparer de nouvelles structures pyranes par une réaction one pot de 3 composants, et en utilisant un bio-nanocatalyseur le CuFe_2O_4 @amidon. Cette technique d'utiliser un polymère naturel tel que l'amidon est l'un des principaux objectifs de la chimie pharmaceutique ainsi que la chimie verte (**schéma 12**) [64].

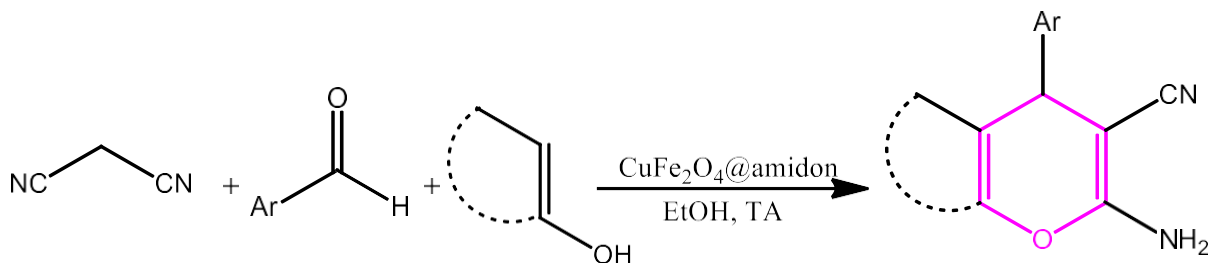


Schéma 12: Synthèse d'un composé pyrane catalysée par un bio-nanocatalyseur, le CuFe_2O_4 @amidon.

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur les hétérocycles pyraniques et les superacides de Lewis

Dans la même année Kauthale et al. ont utilisé d'autres conditions sans aucune trace de catalyseur pour réaliser cette réaction. Pour cela ils ont employé l'éthylène glycol aqueux (**schéma 13**) [65].

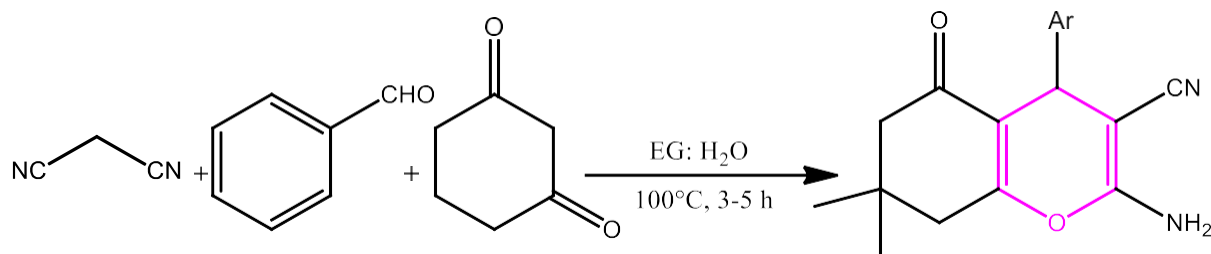


Schéma 13 : Synthèse d'un composé pyranes sans catalyseur.

Des dérivés 2-(cyanométhyl)-7-phényl-7H-pyrano[2,3-d] thiazole-6-carbonitrile ont été préparés et évaluée pour leur activité anti-tumorale. Leur synthèse a été effectuée à partir d'un mélange de 3 composants, catalysée par Et₃N à reflux de l'éthanol (**schéma 14**) [66].

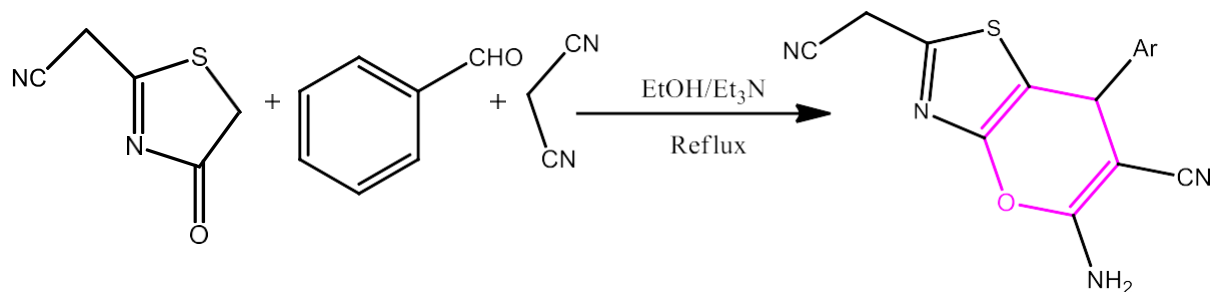


Schéma 14 : Synthèse d'un composé pyrane catalysée par Et₃N.

L'équipe de Osyanin a mis au point une stratégie de synthèse des pyranes par la cyclisation intermoléculaire entre la 4-hydroxycoumarine et la 4H-chromène-3-carbaldéhyde à reflux de l'acide acétique AcOH, et en présence de 0,2 équivalent de l'acétate d'ammonium AcONH₄ (**schéma 15**) [67].

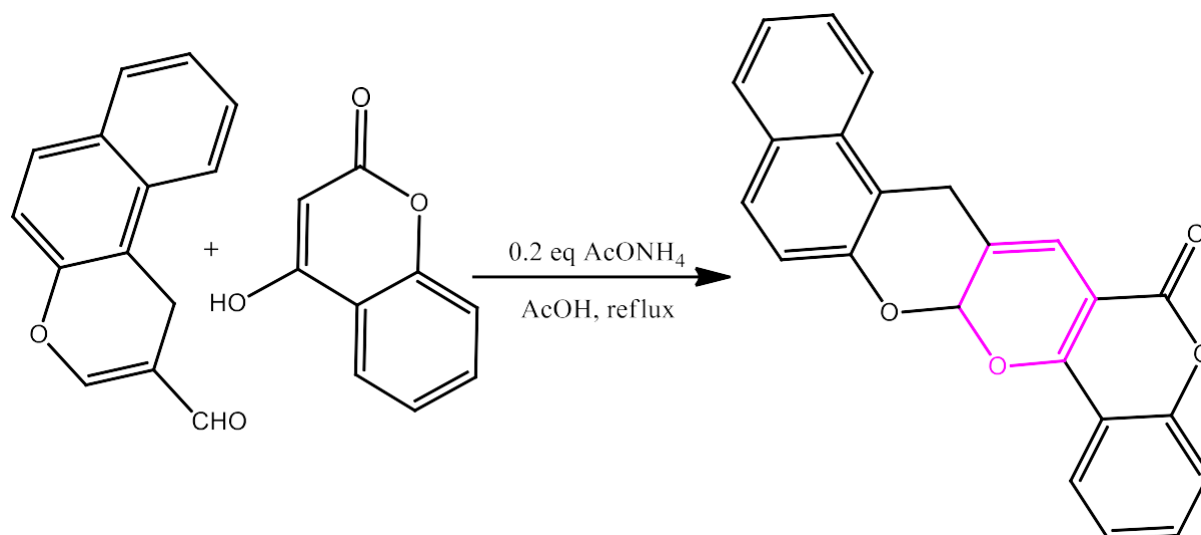


Schéma 15 : Synthèse d'un composé pyranes catalysée par AcONH₄.

Lee et Hsung ont développé un autre accès aux dérivés pyranes en utilisant de différents aldéhydes α,β -éthyléniques et dérivés carbonylés cycliques. La réaction a été catalysée par des acides de Lewis (schéma 16) [68].

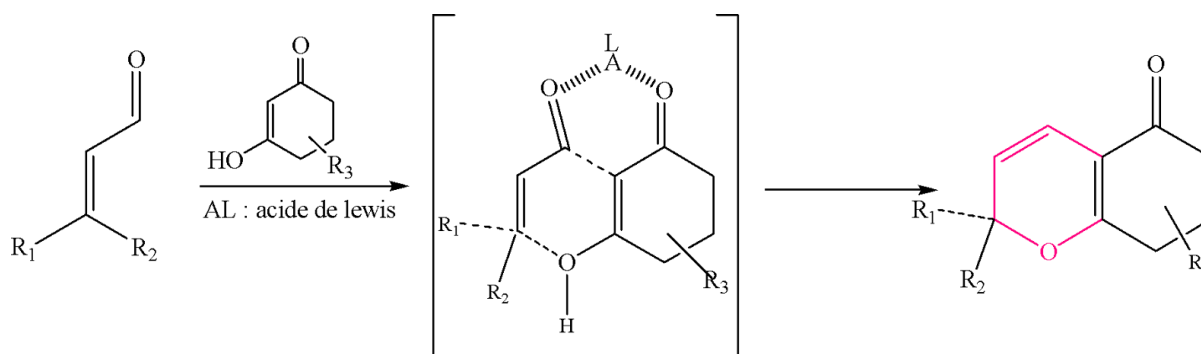


Schéma 16 : Synthèse de 2H-chroménones par catalyse acide de Lewis.

Le système catalytique le plus efficace utilise le chlorure d'indium (InCl₃) à une concentration de 50% molaire. Après chauffage au reflux d'acétonitrile, les chroménones sont obtenues avec des rendements compris entre 40 et 74%. Ces travaux ont été ensuite repris par Hsung, qui a montré que la réaction en employant le dichlorométhane comme solvant à température ambiante et en présence d'un équivalent de Et₂O·BF₃, les 2H-chroménones ont été obtenues avec des rendements allant de 49 à 95% [69].

Chapitre I : Mise au point bibliographique sur les hétérocycles pyraniques et les superacides de Lewis

Par ailleurs, Hsung a développé une version séquentielle de la réaction décrite par Moreno-Mañas par l'utilisation de divers sels d'iminium conjugués [70] formés in situ à partir des aldéhydes α,β -insaturés correspondants et de pipéridine (**schéma 17**). Après 36 heures de chauffage à 85°C enet sous argon, les 2H-chroménones sont obtenues avec des rendements compris entre 70 et 90%.

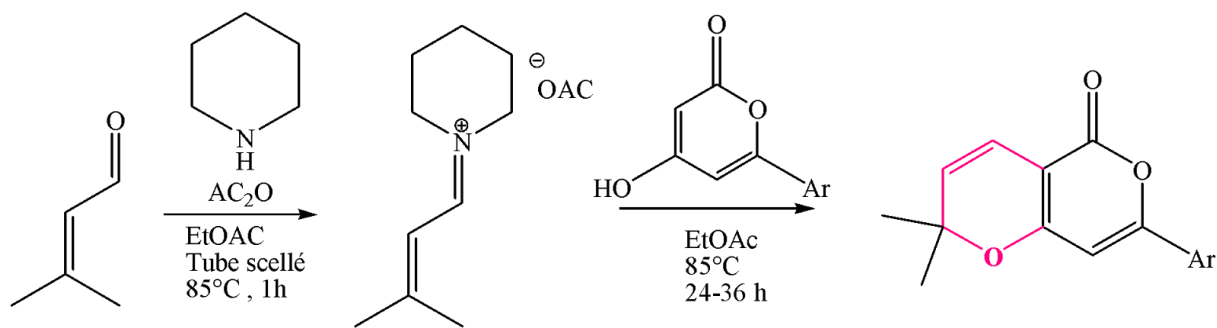


Schéma 17 : Synthèse de 2H-chroménones via la formation de sels d'iminium.

Cette approche met en évidence le rôle joué par la pipéridine dans la réaction de Moreno-Mañas et conduit aux produits souhaités sans utiliser de catalyseur métallique. Elle nécessite toutefois la manipulation de composés sensibles aux réactions d'hydrolyse comme les sels d'imminiums, entraînant donc parfois des pertes de rendement.

D'autres travaux ont été cités en utilisant une méthode décrite initialement par Tietze [71] qui a fait intervenir le diacétate d'éthylène diamine comme catalyseur. Lee a montré qu'il était possible d'accéder à des pyranes de type chroménones hautement fonctionnalisés en mettant en jeu des aldéhydes α,β -insaturés en présence de dérivés du resocinol [72] ou d'hydroxyquinolones [73]. (**Schéma 18**).

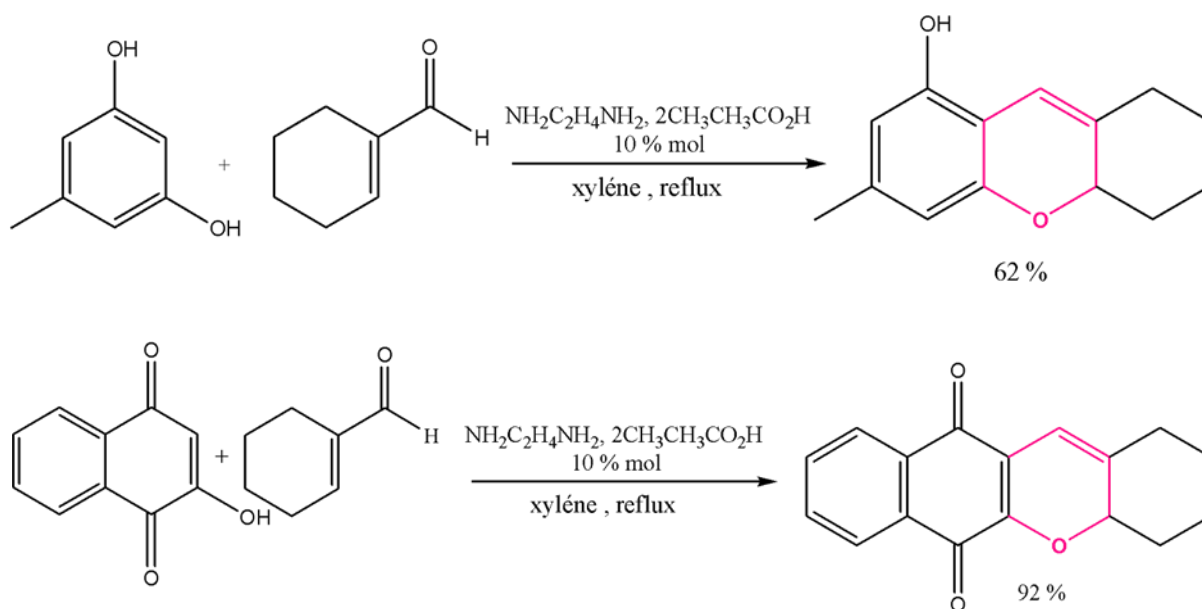


Schéma 18 : Synthèse de 2H-chroménones développée par Lee.

Rueping a également décrit la condensation de divers aldéhydes α,β -éthyléniques sur des 1,3-dicétones, en présence de dérivés chiraux du prolinol (schéma 19). Dans ce cas, et de manière surprenante, il n'obtient pas les dérivés chroménones attendus, mais des hydroxyquinolones optiquement enrichies, résultant d'une addition de Michael sur un sel d'iminium formé in situ. Les rendements sont compris entre 50 et 83%, et les excès énantiomériques sont supérieurs à 90% [74]. L'encombrement stérique de la position α de l'iminium interdit vraisemblablement l'addition 1,2, qui peut conduire à la formation d'une 2H-chroménone.

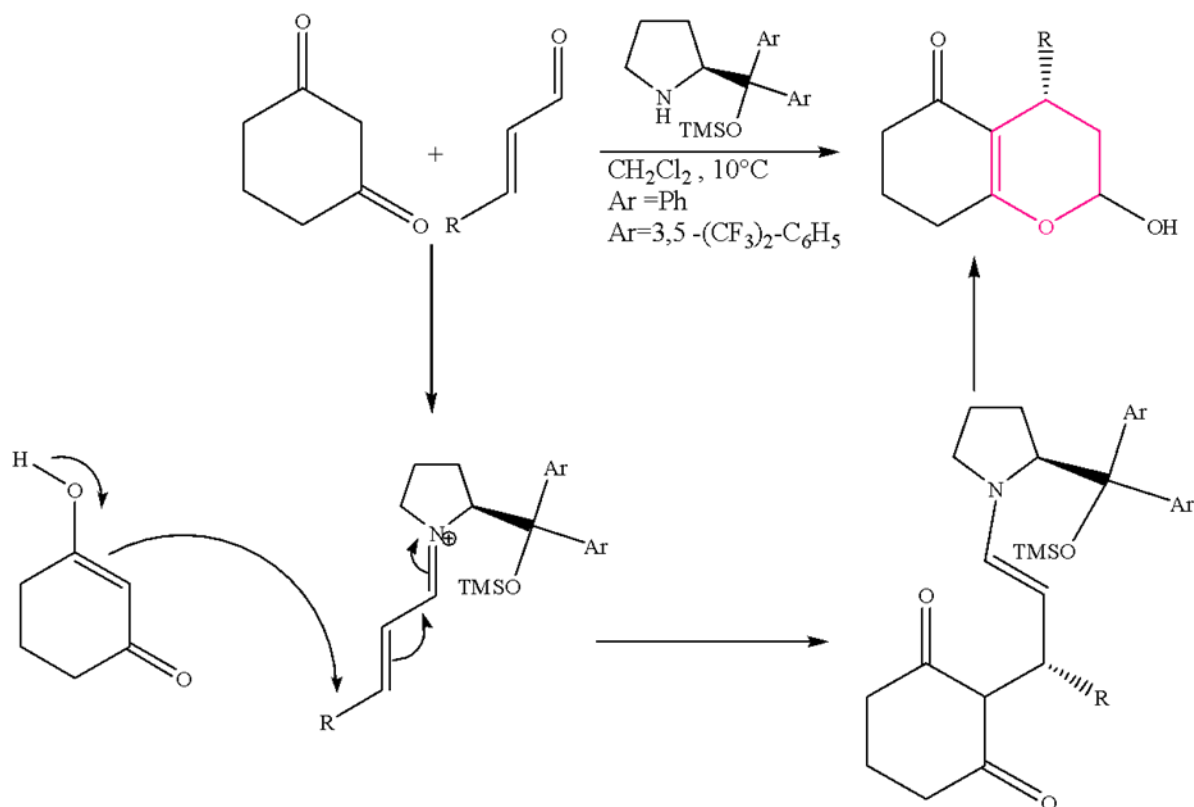


Schéma 19: Synthèse d'hydroxyquinolones par Rueping.

La condensation de différents composés cycliques de 1,3-dicarbonyl et d'énaux fonctionnalisés en présence de la pyridine a permis de générer les 2H-pyranes bicycliques stables avec de bons rendements (**Schéma 20**) [75].

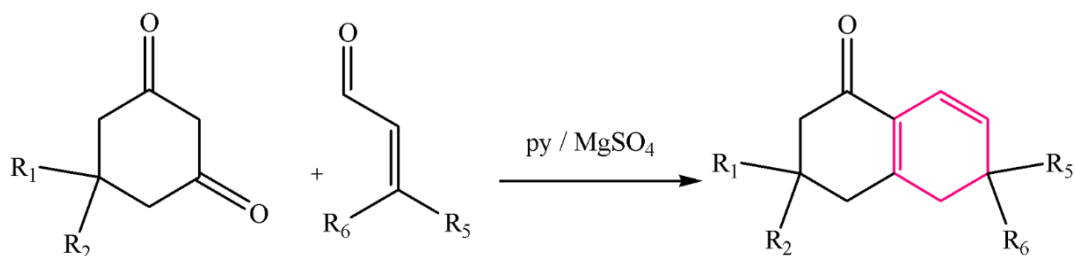


Schéma 20: Synthèse d'une pyrane catalysée par la pyridine.

Par conséquent, la double substitution à la position terminale de l'énal a également contribué à la stabilité globale de 2H-pyran. En utilisant cette méthodologie, les mêmes auteurs ont synthétisé la flindersine alcaloïde (2,2-diméthyl-6H-pyrano [3,2-c] quinolin-5-one) en 86 % de rendement et en une seule étape synthétique (**schéma 21**).

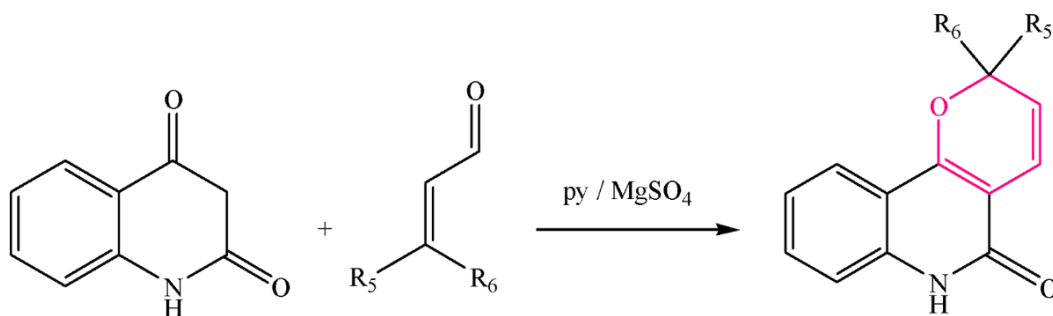


Schéma 21 : Synthèse d'une flindersine contenant une pyrane.

En 2010, Narender et al. ont développé un autre accès aux dérivés pyranes au départ des dérivés 1,3-dicétones bis-alkylés. Ces derniers ont été préparés en milieu basique par un traitement du bromure de prényle en excès. Le produit formé est cyclisé en milieu acide par une réaction catalysée par AlCl_3 . Le mécanisme de la réaction passe par un réarrangement rétro-Claisen de l'un des groupes alkynes, suivi par une cyclisation intramoléculaire qui conduit à la formation du produit désiré, avec un rendement de 90 % et l'élimination de l'isoprène [76] (schéma 22).

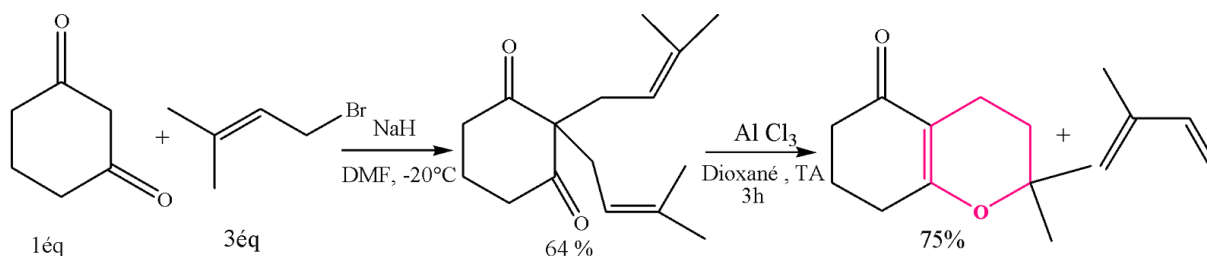


Schéma 22: Réaction de formation de structure pyranne à partir des dicétones bis-alkylés.

Kondo et al. [77] ont mis en œuvre une synthèse stéréosélective, pour accéder aux pyranones, en mettant en jeu une réaction d'ouverture des cyclobuténones 37, catalysée par des complexes de ruthénium ou de rhodium (schéma 23).

Dans ces réactions, le traitement de cyclobuténones avec 5 moles % de $[\{\text{RuCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ dans du toluène à 100 °C, pendant 12 heures, conduit à de nouveaux dérivés 6-alcényl-2-pyrones, avec des rendements élevés et une grande sélectivité de l'isomère (Z). Par contre, l'usage du complexe $[\{\text{RhCl}_2(\text{CO})_3\}_2]$ comme catalyseur, entraîne une forte stéréosélectivité inverse.

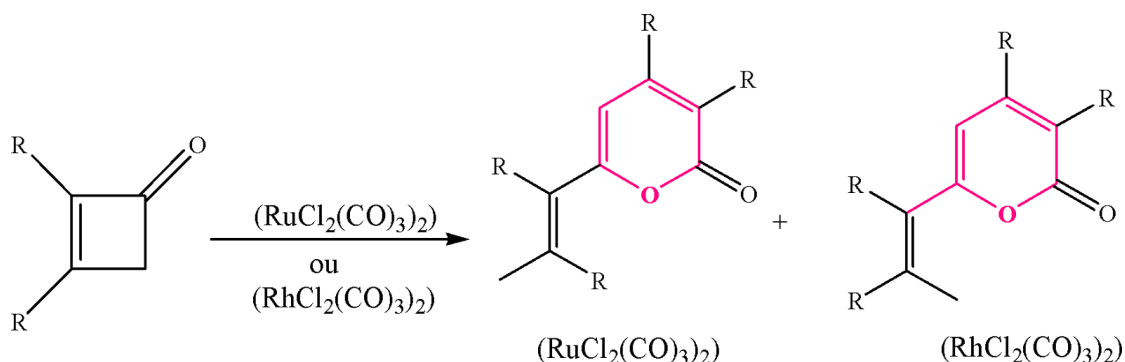


Schéma 23: Cyclisation catalysée par des complexes à base de Rhodium et Ruthénium.

De nombreuses stratégies de synthèse ont été décrites dans la littérature pour la préparation des structures pyranes, en utilisant des conditions basiques ou acides. On trouve les acides de Brønsted tels que H_3PO_4 , H_2SO_4 et les acides de Lewis comme par exemple SnCl_4 , AlCl_3 et FeCl_3 qui permettent également de catalyser les réactions de type Diels-Alder et Friedel-Crafts mais généralement en employant une quantité stœchiométrique pour atteindre une efficacité opérationnelle. Par ailleurs, il existe les superacides de Lewis qui sont connus pour leur acidité plus forte que celle des acides de Lewis classiques.

I.7. Acides et superacides de Lewis :

Un acide de Lewis (du nom du chimiste américain Gilbert Newton Lewis) est une entité chimique susceptible d'accepter un doublet d'électrons dont un des atomes le constituant possède une lacune électronique.

En 1927, le terme superacide a été défini pour la première fois par J. Conant comme une substance chimique ayant une acidité supérieure à celle d'un acide minéral conventionnel. Dans les années 1960, Gillespie a établi une autre définition dans laquelle un superacide est un composé dont l'acidité est plus forte qu'un acide sulfurique pur [78-79].

On peut citer comme exemple l'acide fluorhydrique, triflique et triflimidique. La base conjuguée de l'acide triflique (TfO^-) est un anion très faiblement coordonnant, son association avec des éléments métalliques conduit à des superacides de Lewis tels que les triflates métalliques $\text{M}(\text{OTf})_n$ (figure 4).

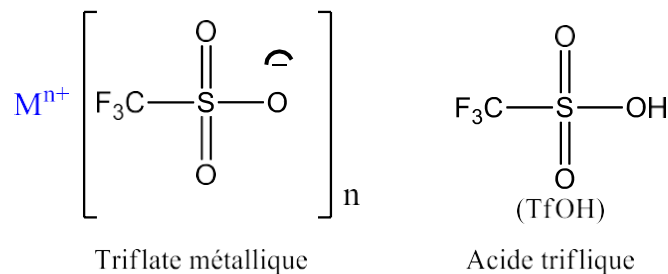


Figure 4: Formule de triflate métallique et acide triflique.

I.8. Conclusion:

Dans ce premier chapitre, nous avons rapporté une mise au point bibliographique sur les pyranes. De nombreuses molécules ont montré un grand intérêt biologique, dans les domaines pharmaceutique et médicinal en tant que substances anti-oxydante, antimicrobienne, anti-inflammatoire, anticancéreuse et autres. Les pyranes sont également utilisées pour la préparation des cellules photovoltaïques grâce à leur propriété en optique non linéaire.

Nous étudierons dans le chapitre suivant la réaction de formation des composés pyranpyrones en utilisant des acides et superacide de Lewis [80-81].

Référence Bibliographique :

- [1]: M. Chastrette. Trends in Structure-Odor Relationship . *SAR QSAR Environ. Res.* **1997**, vol. 6, p. 215–254.
- [2]:. Al. Lahmidi, J. Mar. Chim. synthese, reactivite et porprietes boilogiques des derives de le pyran-2-one. *Heterocycl*, **2019**, vol.18, p. 1-35.
- [3]: I. Kostova, Synthetic and Natural Coumarins as Cytotoxic Agents. *Curr Med Chem.***2005**, vol. 5, p. 29–46.
- [4]: AM. Katsori, L. Hadjipavlou, Coumarin derivatives: an updated patent review. Expert Opinion on Therapeutic Patents. *SAR QSAR Environ.Res.***2012 – 2014** , vol. 24,p.1323–1347.
- [5]: SN. Bukhari, I. Jantan , M. Jasamai. Anti-inflammatory trends of 1, 3-diphenyl-2-propen-1-one derivatives. *Mini R ev Med Chem.* **2013**, vol.13, p.87-94.
- [6]:. H. alaofé, o'brien, H. Turgeon. Relation entre les infections parasitaires, les apports en fer absorbable et l'anémie chez des adolescentes au Bénin. *Médecine et nutrition*, **2006**, vol. 42, p. 14-28.
- [7]: A.Y.cheng. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines .*J. Diabetes*, **2013**, vol. 37, p.1-3.
- [8]: D. Grant, noakes, Manny, buckley, D. Jonathan. Long-term effects of a very-low-carbohydrate weight loss diet compared with an isocaloric low-fat diet after 12 mo. *Am. J. Clin. Nutr.***2009**, vol. 90, p. 23-32.
- [9]: D. thomas, EJ. Elliott, L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *CDSR* . **2007**, p. 40.
- [10]: A. hafidh, B.baccar. Synthese de nouveaux heterocycles polynucleaires: Pyranopyrimidines et Pyranopyrimidotriazoles. *J- societe algerienne de chimie.* **2002**, vol. 12, p. 89-98.
- [11]: A. Hafidh, H. Zantour. Action des énamines et des cycloalcanones sur les arylmethylènemalononitriles: synthèse des amino-dicarbonitriles et des iminoester-dicarbonitriles, *JuSER.* **2003**, vol. 13, p. 1-12.
- [12]: A. Hafidh, N. Gharbi. Synthèse de nouveaux hétérocycles polynucléaires condensés, *SFC-Eurochem-Nancy.***2005**, p. 140.

- [13]: B. Baccar, A. Hafidh, Action des énamines sur les ylidenemalononitriles: synthèse d' amino-cyanopyrano-cycloalcanes et d' iminopyrimidopyranocycloalcanes , *Journal of the Algerian Chemical Society*. **2001**, vol. 11, p.167-173.
- [14]: A. Hafidh, H. Zantour, T. Jouini. Synthèse et étude cristallographique du 6-amino-1-benzylidène-5,7-dicyano-4-phénylindane, *J- Chem- Society*.**2002**,vol 12,p.171-17
- [15]: W. Belitz, P.Grosch.Schieberle.FoodChemistry.4threvisedandextendedEdition, Springer. *Food Chem*.**2009**, p. 989.
- [16]: Werner J. Bauer, Raphaël Badoud, Jürg Löliger, *PPUR Presses polytechniques*, **2010**, p.720
- [17]: C. Girard. Lesparfumsdanslesproduitscosmétiques. Université de Lorraine. *Thèsedoctorale*. **2013** , p.1-94
- [18]: G. Clarx. An aroma chemical profile: Coumarin. *Perfumer & flavorist*, **1995**, vol. 20, p. 23-34.
- [19]: J. Zamocka, E. Misikova, J. Durinda. Pharmazie, **1991**, vol. 41,p. 610 *Chem. Abstr*.**1992**,vol. 116,p. 106031.
- [20]: T. Ohira, M. Yatagai. Journal of the Japan Wood Research Society.**1993**, vol. 39, p. 237 *Chem. abstr*.**1993**,vol. 119,p. 19585.
- [21]: S.J. Mohr, M.A. Chirigos, F.S. Fuhrman, J.W. Pryor. *Cancer Research*. **1975**, vol. 35, p. 3750.
- [22]: M. logobardi, A. baggagna, E. mariani. 2H-[1] benzothiepine [5, 4-b] pyran derivatives with local anesthetic and antiarrhythmic activities. *Farmaco Societa Chimica Italiana* **1989**, **1990**, vol. 45, p. 399-404.
- [23]: V.K. Tandon, M. Vanish, S. Jain, D.S Bhakuni, R.C. Srimal. Synthesis carbon 13 nmr and hypotensive action of 2 3 dihydro 2 2 dimethyl 4h naphtho 1 2 b pyran 4 one. *Indian J Pharmacol*, **1991**, vol. 53, p. 22.
- [24]: P. Coudert, J.M. Coyquelet, J.Y. Bastide, M.J. Fialip. Synthesis and antiallergic properties of furopyranne N-aryl nitrones . *Ann Pharm Fr*.**1988**, vol. 46, p.91.
- [25]: A. H. bedair, el-hady, A. Nagwa, abd el-latif, M. S., *et al*. 4-Hydroxycoumarin in heterocyclic synthesis: Part III. Synthesis of some new pyrano [2, 3-d] pyrimidine, 2-

substituted [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidine and pyrimido [1, 6-b][1, 2, 4] triazine derivatives. *Il Farmaco*.**2000**, vol. 55, p. 708-714.

[26]: C. Banzatti U. Branzoli, M.P. Lovisolò, P. Melloni, P. Salvador. Hypolipidemic activity of some derivatives of 6H-dibenzo[b,d]pyran. *Arzneim.-Forsch.***1984**, vol. 4, p. 864.

[27]: S. Hatakeyana, N. Ochi, H. Numata, S. Takano. A new route to substituted 3-methoxycarbonyldihydropyrans; enantioselective synthesis of (–)-methyl elenolate. *J. Chem. Soc, Chem. Commun*, **1988**, p. 1202- 1204.

[28]: C.N. O'Callaghan, T.B.H. McMurry. *J. Chem. Res. Synop* . **1995** , p. 214-218.

[29]: J.A. Ciller, N. Martin, C. Seoane, J. Soto. Ring transformation of isoxazoles into furan and pyran derivatives. *J. Chem. Soc, Perkin Transactions 1*. **1985**, p. 2581 -2584.

[30]: M. Marugan, N. Martin, C. Seoane, J. Soto. A facile preparation of alkylpyridines from aminopyrans, *Liebigs Annalen der Chemie*.**1989**, vol. 45, P.145-149,

[31]: R. Gonzalez, N. Martin, C. Seoane, J.L. Macro, A. Albert, F.H Cano. *Tetrahedron Letters*.**1993**, vol. 33, p. 3809.

[32]:A. Kumar, S. Sinha, M.S. Chauhan.Synthesis of novel antimicro-bacterial combinatorial libraries of structurally diverse substituted pyrimidines by threecomponent solid phase reactions, *Bioorg*.**2002**, vol. 12, p.667-670.

[33]: P.G. Baraldi, M.G. Pavani, M. Nunetz, P. Brigidi, B. Vitali, R. Gambari , R. Romagnoli.Anti-microbial and antitumor activity of N-heteroimine-1,2,3-dithiazoles and their transformation in triazolo-, imidazo- and pyrazolopyrimidines, *Bioorg*. **2002** , vol.10, p.449-456.

[34]: M.N. Nasr, M.M. Gineinah.Pyrido [2,3-d]pyrimidines and pyrimido [5',4':5,6]pyrido [2,3-d] pyrimidines as new antiviral agents: Synthesis and biological activity, *Arch. Pharm*.**2002**, vol.335, p. 289-295.

[35]: S.M. Sondhi, M. Johar, S. Rajvanshi, S.G. Dastidar, R. Shukla, , R. Raghbir, J.W. Lown.Anticancer, anti-inflammatory and analgesic activity evaluation of heterocyclic compounds, *Aust. J. Chem*. **2001**, vol. 54, p.69-74.

[36]: N. Kumar, G. Singh, A.K. Kadav. Synthesis of some new pyrido[2,3-d] pyrimidines and their ribofuranosides as possible antimicrobial agents. *Heteroatomic Chemistry*. **2001**, vol.12, p. 52-56.

[37]: C.J. Shishoo, V.S. Shirsath, I.S. Rathod, M.J. Patil, S.S. Bhargava. Design, synthesis and antihistaminic (H1) activity of some condensed 2-(substituted arylaminoethyl)-pyrimidin-4(3H) ones. *Arzneim.-Forsch.* **2001**, vol. 51, p. 221-231.

[38]: O. Bruno, C. Brullo, S. Shenone, A. Ranise, F. Bondavalli, E. Barocelli, M. Tognolini, F. Magnanini, V. Bollabeni. Progress in 5H-[1]benzopyran[4,3-d]pyrimidin-5-amine series: 2-methoxy derivatives effective as antiplatelet agents with analgesic activity, *Il Farmaco*. **2002**, vol.57, p. 753-758.

[39]: C. Mustazza, M.R.D. Guidice, A. Borioni, F. Gatta. Synthesis of pyrazolo[1,5-a]-1,2,4-triazolo[1,5-a] and imidazo[1,2-a] pyrimidines related to Zaleplon, a new drug for the treatment of insomnia, *J Heterocycl Chem.* **2001**, vol. 38, p.1119-1130.

[40]: É. Ferreira. Cellules photovoltaïques à base d'hétérocycles pyraniques. *Chimie organique*. Université Rennes 1, *Français*. HAL Id: tel Submitted .28 Aug **2017**, p.1-288

[41]: R. Pratap, V. J. Ram. 2H-Pyran-2-ones and their annelated analogs as multifaceted building blocks for the fabrication of diverse heterocycles. *Tetrahedron*. **2017**, vol. 73, p. 2529-2590.

[42]: M. Moreno-Manas, R. Pleixats, Dehydroacetic Acid, Triacetic Acid Lactone, and Related Pyrones. *Adv Heterocycl Chem.* **1992**, vol. 563, p. 21.

[43]: Li. Yi-Bin. Design, synthesis and biological evaluation of 2-substituted 3-hydroxy-6-methyl-4H-pyran-4-one derivatives as *Pseudomonas aeruginosa* biofilm inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, p.753-766,

[44]: J. V. N. Vara Prasad. "Novel series of achiral, low molecular weight, and potent HIV-1 protease inhibitors." *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, p. 6989-6990. Douglas, J. Christopher, "Synthesis and UV studies of a small library of 6-aryl-4-hydroxy-2-pyrones. A relevant structural feature for the inhibitory property of arisugacin against acetylcholinesterase." *Tetrahedron*. **1999**, vol. 55.48, p. 13683-13696. Hagen, E. Susan. "Synthesis of 5, 6-dihydro-4-hydroxy-2-pyrones as HIV-1 protease inhibitors: the profound effect of polarity on antiviral activity." *J. Med. Chem.* **1997**, vol. 40.23, p. 3707-3711.

- [45]: N. Claydon, al. "Antifungal alkyl pyrones of *Trichoderma harzianum*." *Transactions of the British Mycological Society*.**1987**,p.503-513. SIMON, A. Simon,al. "Trichoderma koningii produces a pyrone compound with antibiotic properties. *Soil biology and biochemistry*.**1988**, vol. 20, p. 263.
- [46]: L. Zhi, J. Meinwald. "5-(Trimethylstannyl)-2 H-pyran-2-one and 3-(Trimethylstannyl)-2 H-pyran-2-one: New 2 H-Pyran-2-one Synthons." *J. Org. Chem.*61.19.**1996**, p. 6693-6699. K.K. Chen, Alena Kovaříková. "Pharmacology and toxicology of toad venom." *J. Pharm. Pharm. Sci.* 56.12.**1967**, p. 1535-1541.
- [47]: M. Dilsiz, Ü. Çalış, M. Oezalp . "Synthesis and Evaluation of Anticonvulsant and Antimicrobial Activities of 3-Hydroxy-6-methyl-2-substituted 4H-Pyran-4-one Derivatives." *A Pharm.***2004**, p. 281-288.
- [48]: Yao, Tuanli, and Richard C. Larock. "Synthesis of isocoumarins and α -pyrones via electrophilic cyclization." *The Journal of organic chemistry* 68.15.**2003**,p.5936-5942 Fairlamb, Ian JS, et al. "2-Pyrones possessing antimicrobial and cytotoxic activities." *Bioorg. Med. Chem.* 12.15. **2004**, p. 4285-4299.
- [49]: S. Xiongwei. "A new synthesis of alkylated 2H-pyran-2-ones and its application to the determination of the relative and absolute configuration of supellapyrone, sex pheromone of the brownbanded cockroach, *Supellalongipalpa*. *Tetrahedron letters* 36.1.**1995**, p.71-74.
- [50]: W. Roger. "Bis (diisopropylamino) carbene." *Angew.* 35.10.**1996**, p. 1121-1123.
- [51]: K. Masuo. "Cell cycle arrest and antitumor activity of pironetin and its derivatives." *Cancer letters.* **1998**, p. 29-32.
- [52]: S. Kobayashi, K. Tsuchiya, T. Harada. Pironetin, a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. NK10958. I. Taxonomy, production, isolation and preliminary characterization. *J Antibiot (Tokyo)*. **1994**, vol. 47, p.697-702.
- [53]: K. suchiya, S. Kobayashi, T.Nishikiori , T. Nakagawa, K. Tatsuta .a novel plant growth regulator produced by *Streptomyces* sp. *J Antibiot (Tokyo)*. **1997**, vol .50, p. 259-260.
- [54]: G. Schlingman, L. Milne, G. T Carter. New α - pyrones produced by fungal culture LL-11G219 function as androgen receptor ligands. *Tetrahedron*.**1998**.vol. 54, p. 13013–13022.

[55]: Y. Pang, H. Xiao, W. Ou, X. Zhang, X. Wang, S. Huang. A concise total synthesis of (-)- γ -lycorane via an aromatic C-H alkylation of unactivated secondary alkyl iodide. *Tetrahedron Letters*. **2020**, p.151733.

[56]: R. Hsung, X. Zhang, M. McLaughlin, R. Muñoz, J. Wang, J. Swidorski. Syntheses of 2-Pyrones via Electrophilic Substitutions at C7 of 4-Hydroxy-6-methyl-2-pyrone through Mono- or Dianion Formation. *Synthesis*. **2007**, p.749–753.

[57]: V. Narayana, R. Varala, P. Zubaidha. $\text{SO}_4^{2-}/\text{SnO}_2$ -catalyzed C3-alkylation of 4-hydroxycoumarin with secondary benzyl alcohols and O-alkylation with O-acetyl compounds. *Int J Org Chem*. **2012**, vol. 2, p. 287-294.

[58]: M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *Adv. Heter. Chem.* **1992**, vol. 53, M. Moreno-Manas, J. Ribas, Virgili, A. *J. Org. Chem.* **1988**, vol. 53, p. 5328. M. Moreno-Manas, J. Ribas, *Tetrahedron Lett.* **1989**, vol. 30, p. 3109. M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *Synthesis* **1984**, vol. 430. P. March, M. Moreno-Manas, J. Casado, R. Pleixats, J. L. Roca, A. J. Trius. *Heterocycl. Chem.* **1984**, vol. 21, p. 85. , P. March, M. Moreno-Manas, A. J. Trius. *Heterocycl. Chem.* **1982**, vol. 19, p. 335. M. Cervera, M. Moreno-Manas, R. Pleixats, *Tetrahedron* **1990**, vol. 46, p. 7885

[59]: Jack H. Stocker, Roy M. Jenevein. Quantitative studies in stereochemistry. Electrochemistry. III. Ratio of diastereomeric pinacols produced in the electrolytic bimolecular reduction of 2-acetylpyridine. Formation of methyl-2-pyridylcarbinol as a function of pH, *J Org. Chem.* **1969**, vol. 34, p. 3169.

[60]: V. Ahluwalia, K. Arora, I. Mukherjee. A elegant synthesis of 2,2-dimethyl-5H-pyrano[3,2-c][1]benzopyran-5-ones. *Heterocycles*. **1984**, vol. 22, p. 223-227.

[61]: V. Ahluwalia, K. Arora, I. Mukherjee, K. Mukherjee. The rearrangement of 3,4-dihydro-2,2-dimethyl-5H-pyrano[2,3-b][1]benzopyran-5-ones with DDQ. *Synth. Commun.* **1986**, vol. 16, p. 1671-1677

[62]: M. Al Matar, Khaled. D Khalil, Herbert Meier, M.H. Heinz Kolshorn. *Elnagdi ARKIVOC Elnagdi*, **1987**, p. 288-301

- [63]: H. Menz, S. F. Kirsch. Synthesis of Stable 2*H*-Pyran-5-carboxylates via a Catalyzed Propargyl-Claisen Rearrangement/Oxa-6 π Electrocyclization Strategy, *Org. Lett.* **2006**, vol.8, p. 4795.
- [64]: M. Kamalzare, M. Bayat, A. Maleki. Green and efficient three-component synthesis of 4*H*-pyran catalysed by CuFe₂O₄@starch as a magnetically recyclable bionanocatalyst. *R. Soc. Open Sci.* **2020**, vol.7, p. 200385-200397.
- [65]: S. Kauthale, S. Tekale, L. Kotai, P. Kendrekar, R. Pawar. Synthesis of pyran annulated heterocyclic compounds under catalyst free conditions using aqueous ethylene glycol. *Org. Prep. Proced. Int.* **2020**, vol.52, p. 564-571.
- [66]: R. Mohareb, E. Khalil, A. Myhoub, A. Abdallah. Novel synthesis of pyran, thiophene, and pyridine derivatives incorporating thiazole ring and their antitumor evaluation. *J Heterocycl Chem.* **2019**, vol. 57, p. 1330-1343.
- [67]: V. Osyanin, D. Osipov, I. Semenova, K. Korzhenko, A. Lukashenko, O. Demidov, Y. Klimochkin. Eco-friendly synthesis of fused pyrano[2,3-*b*]pyrans via ammonium acetate-mediated formal oxa-[3+3]cycloaddition of 4*H*-chromene-3-carbaldehydes and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds. *RSV Adv.* **2020**, vol. 10, p. 34344-34354.
- [68]: Y. R. Lee, D. H. Kim, J.-J. Shim, S. K. Kim, J. H. Park, J. S. Cha, C.-S. Lee. One-pot synthesis of 2*H*-pyrans by indium (III) Chloride-catalyzed reactions. Efficient synthesis of pyranocoumarins, pyranophenalenones, and pyranoquinolinones. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, vol.23, p. 998-1002.
- [69]: A. V. Kurdyumov, N. Lin, R. P. Hsung, G. C Gullickson, K. P Cole. Sydorenko, N., & J. J. Swidorski. A Lewis acid-catalyzed formal [3 + 3] cycloaddition of alpha,beta-unsaturated aldehydes with 4-hydroxy-2-pyrone, diketones, and vinylogous esters. *Organic letters*, **2006**, vol. 8, p.191–193.
- [70]: R. P. Hsung, H. C. Shen, C. J. Douglas, C. D. Morgan, S.J. Degen. Sequential 1,2-Addition–Electrocyclic Ring Closures Involving, *L. J. Yao J. Org.Chem.* **1999**, vol. 64, P. 690-691. H. C. Shen, J. Wang, K. P. Cole, M. J. McLaughlin, C. D. Morgan, C.J. Douglas, R. P. Hsung, H. A. Coverdale, A. I. Gerasyuto, J. M. Hahn, J. Liu, H. M. Sklenicka, L.-L. Wei, L. R. Zehnder, C. A. Zificsak. *J. Org. Chem.* **2003**, vol.68, p.1733.

- [71]: L. F. Tietze, U. Beifuss *Angew. Sequential Transformations in Organic Chemistry: A Synthetic Strategy with a Future. Chem., Int. Ed. Engl.* **1993**, vol. 32 , p.131.
- [72]: Y. R. Lee, J. H. Choi, S. H. Yoon Efficient and general method for the synthesis of benzopyrans by ethylenediamine diacetate-catalyzed reactions of resorcinols with α , β -unsaturated aldehydes, *Tet. Lett.* **2005**, vol.46, p. 7539.
- [73]: Y. R. Lee, J. H. Choi, D. T. L. Trinh, N. W. Kimb. A concise route for the synthesis of pyranonaphthoquinone derivatives. *Synthesis* **2005**, vol.18, p. 3026.
- [74]: M. Rueping, E. Sugiono, E. Merino, Asymmetric Organocatalysis: An Efficient Enantioselective Access to Benzopyranes and Chromene, *Chem. J. Eur.* **2008**, vol.14, p.6329.
- [75]: A. Groot, B.J.M Jansen. A simple synthesis of 2H-pyrans; a one-step synthesis of flindersine. *Tetrahedron Lett.* **1975**, vol.39, p. 3407–3410
- [76]: T. Narendar, S. Sarkar, K. Venkateswarlu, J. Kumar. New chemical access for pyran core embedded derivatives from bisalkenylated 1,3-diketones and 1,3-diketoesters via tandem C-dealkenylation and cyclization. *Tetrahedron Lett.* **2010** , vol.51, p.6576-6579.
- [77]: T. Kondo, Y. Taguchi, Y. Kancko, M. Nimi, T. Mitsuda. Ange. Evolution of Carbonylation Catalysis: No Need for Carbon Monoxide, *Chem.* **2004**, vol.116, p.5483.
- [78]: N. Hall, J. Conant. A study of superacid solutions. I. The use of the chloranil electrode in glacial acetic acid and the strength of certain weak bases. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, vol. 49, p. 3047-3061 , J. Conant, N. Hall. A study of superacid solutions. II. A chemical investigation of the hydrogen-ion activity of acetic acid solutions. *J. Am. Chem. Soc.* **1927**, vol. 49, p. 3062-3070.
- [79]: R. Gillespie, T. Peel. Hammett acidity function for some superacid systems. II. Systems sulfuric acid-[fsa], potassium fluorosulfate-[fsa], [fsa]-sulfur trioxide, [fsa]-arsenic pentafluoride, [fsa]-antimony pentafluoride and [fsa]-antimony pentafluoride-sulfur trioxide. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, vol. 95, p. 5173-5178.
- [80]: N. Boufroua. Thèse de doctorat. U.S.T.H.B. **2020**.

[81]: N. Boufroua, E. Dunach, F. Fontaine-Vive, S. Achouche-Bouzroua, S. Poulain-Martini. In(OTf)₃-catalysed easy access to dihydropyranocoumarin and dihydropyranochromone derivatives. *New J. Chem.* **2020**, vol. 44, p. 6042-6052.

Chapitre II

Résultats et discussion

II.1. Introduction

De différentes routes synthétiques sont décrites dans la littérature pour construire l'hétérocycle pyrane. Notre objectif principal étant d'accéder à de nouvelles structures présentant de meilleures activités biologiques et en développant la stratégie la plus efficace.

II.2. Synthèse des pyranopyrones

Nous avons procédé à la synthèse des composés pyranopyranones, par une réaction de condensation entre la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **1** et l'acétate de prényle **2**, en utilisant un rapport **1/2** de **1/5** et 5 mol % de triflates de bismuth $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ au reflux du dichloroéthane (schéma 24).

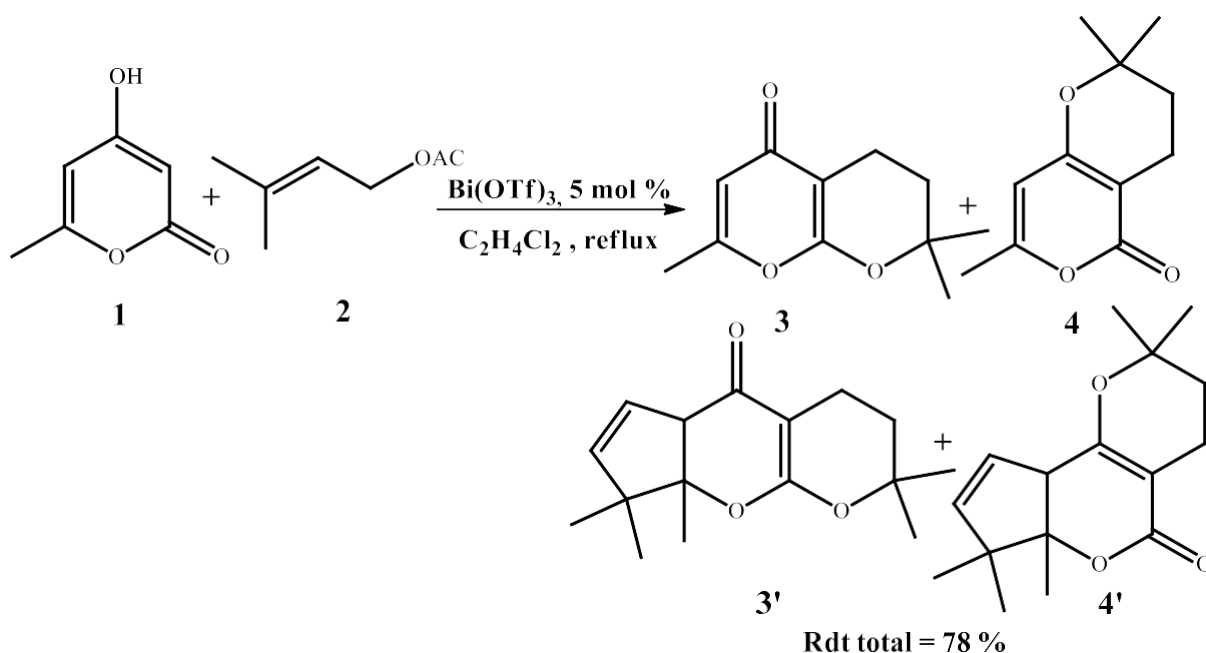


Schéma 24: Synthèse des dérivés de type pyranopyrone au départ de **1** et **2** et en présence de 5 mol % de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

La première réaction a été testée en présence de 5 mol % de triflate de Bismuth, et a été suivie par chromatographie sur couche mince. Nous l'avons arrêté après conversion totale du réactif **1**. Le brut réactionnel obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, et les produits attendus ont été isolés, ensuite, analysés et identifiés par RMN ^1H , ^{13}C et RMN 2D.

II.3. Etude spectroscopique des composés synthétisés

Le brut réactionnel a permis d'isoler 4 produits :

➤ a. Caractérisation du composé 3

a. 1. Caractérisation du composé 3 par RMN ^1H

Le composé **3** a été analysé par RMN ^1H dans le CDCl_3 à 200 MHz, le spectre obtenu est représenté dans la (figure 5).

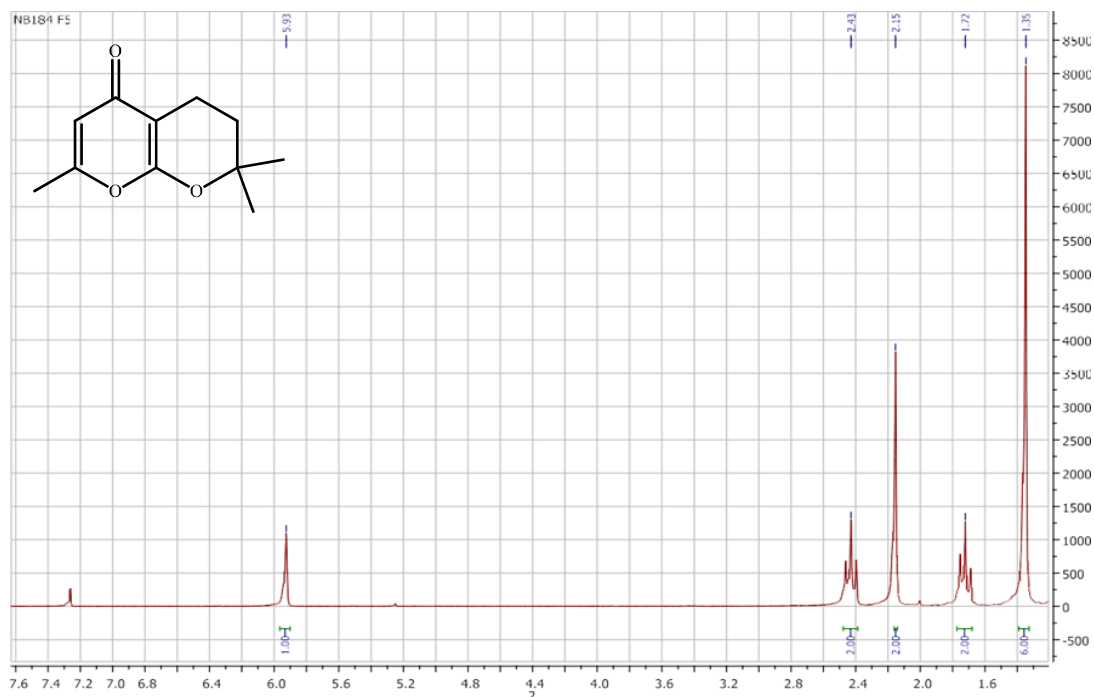


Figure 5: Spectre RMN ^1H du composé **3**.

L'interprétation du spectre RMN ^1H du composé **3** a montré la présence d'un singulet à 5,93 ppm correspondant à un proton éthylénique, avec un triplet à 2,43 ppm correspondant aux deux protons du CH_2 du cycle pyrane formé, un autre singulet à 2,16 ppm qui correspond au CH_3 de la pyrone, un autre triplet à 1,72 ppm qui représente le deuxième CH_2 et en fin les 2 CH_3 à 1,35 ppm sous forme d'un singulet qui intègre pour six protons.

➤ a. 2. Caractérisation du composé 3 par RMN ^{13}C et DEPT 135

Des analyses de RMN ^{13}C et DEPT 135 ont été ensuite réalisées dans le CDCl_3 à 50 MHz, les spectres obtenus sont représentés dans les (figures 6 et 7).

Les résultats enregistrés du spectre RMN ^{13}C et DEPT 135 confirment sans ambiguïté la formation du composé **3**, nous notons la présence de:

- ✓ Carbone correspondant à un carbonyle d'une pyrone à 180 ppm.

- ✓ Carbone quaternaire du CH₃-C-O à 163 ppm.
- ✓ Carbone quaternaire à 161 ppm attribué à O-C-O.
- ✓ Carbone éthylénique à 112 ppm.
- ✓ CH_{pyr} à 98 ppm.
- ✓ CC-O à 82 ppm.
- ✓ Carbone quaternaire qui porte les deux CH₃, C(CH₃)₂.
- ✓ C(CH₃)₂CH₂ du cycle pyrane formé à 32 ppm.
- ✓ Deux CH₃ à 26 ppm.
- ✓ CH₂CCO à 15 ppm.

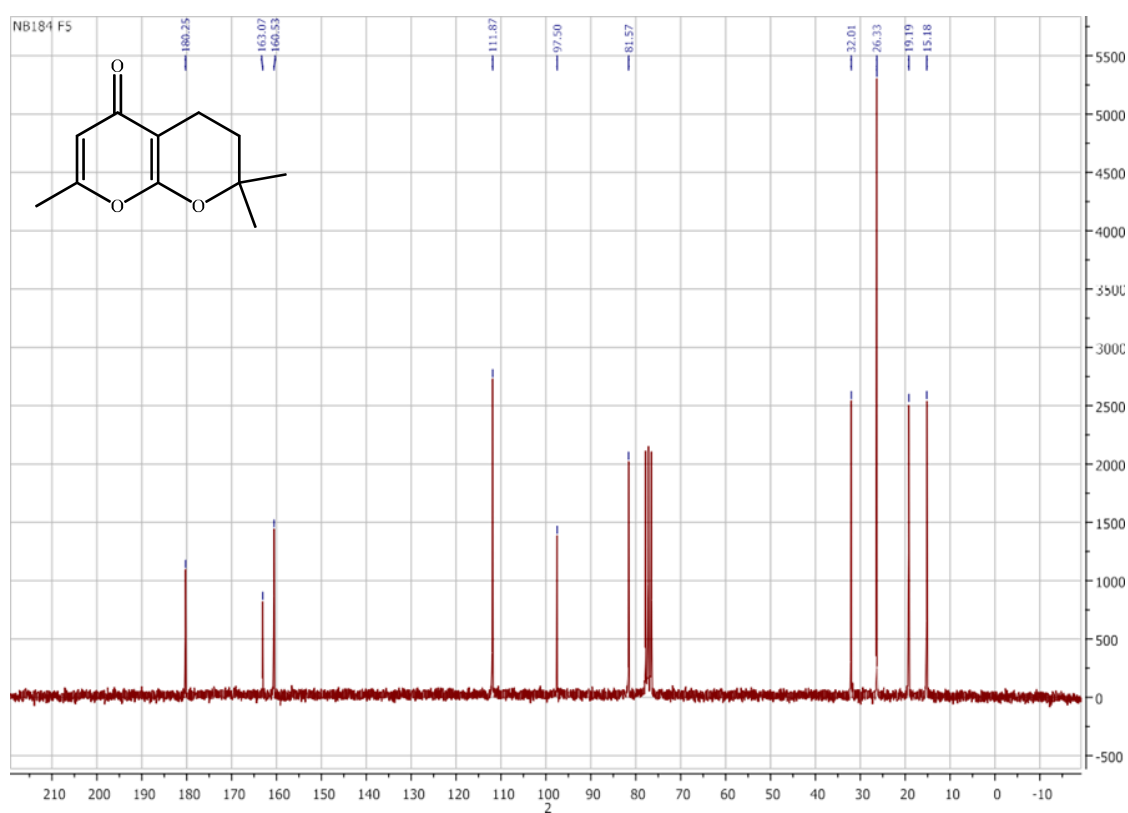


Figure 6: Spectre RMN ¹³C du composé 3.

Le DEPT 135 a été effectué, pour identifier les CH₂, CH₃ et CH.

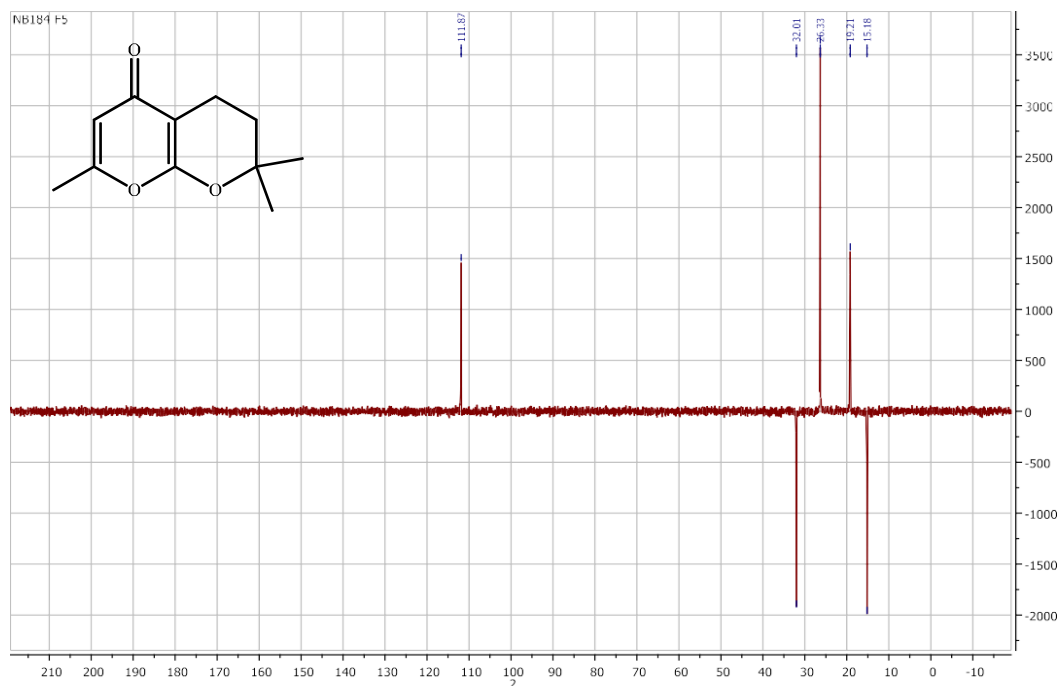


Figure 7: Spectre DEPT 135 du composé 3.

Les caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C sont résumées dans la (figure 8).

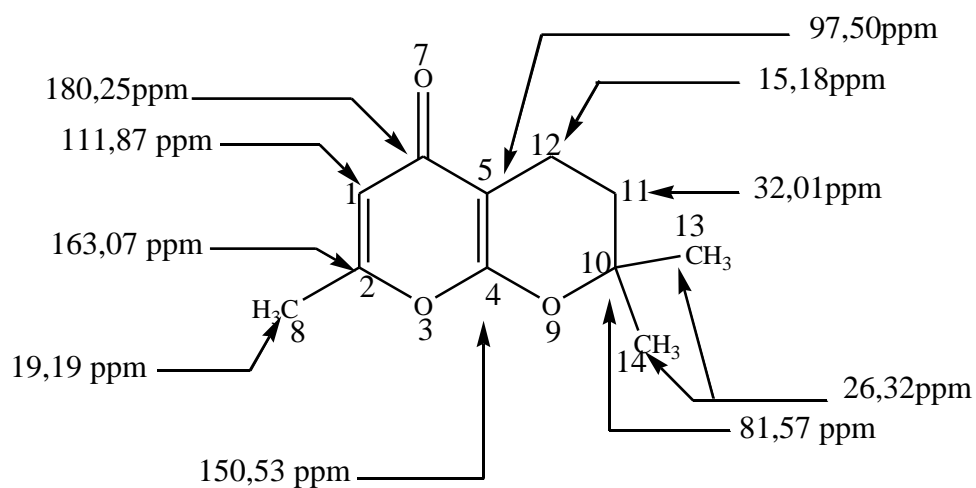


Figure 8: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé 3.

➤ a. 3. Caractérisation du composé 3 par RMN 2D

Les analyses RMN 2D, HSQC et HMBC sont représentées dans les (figure 9 et 10) respectivement.

L'analyse RMN 2D- HSQC, nous aide à distinguer tous les carbones protonés.

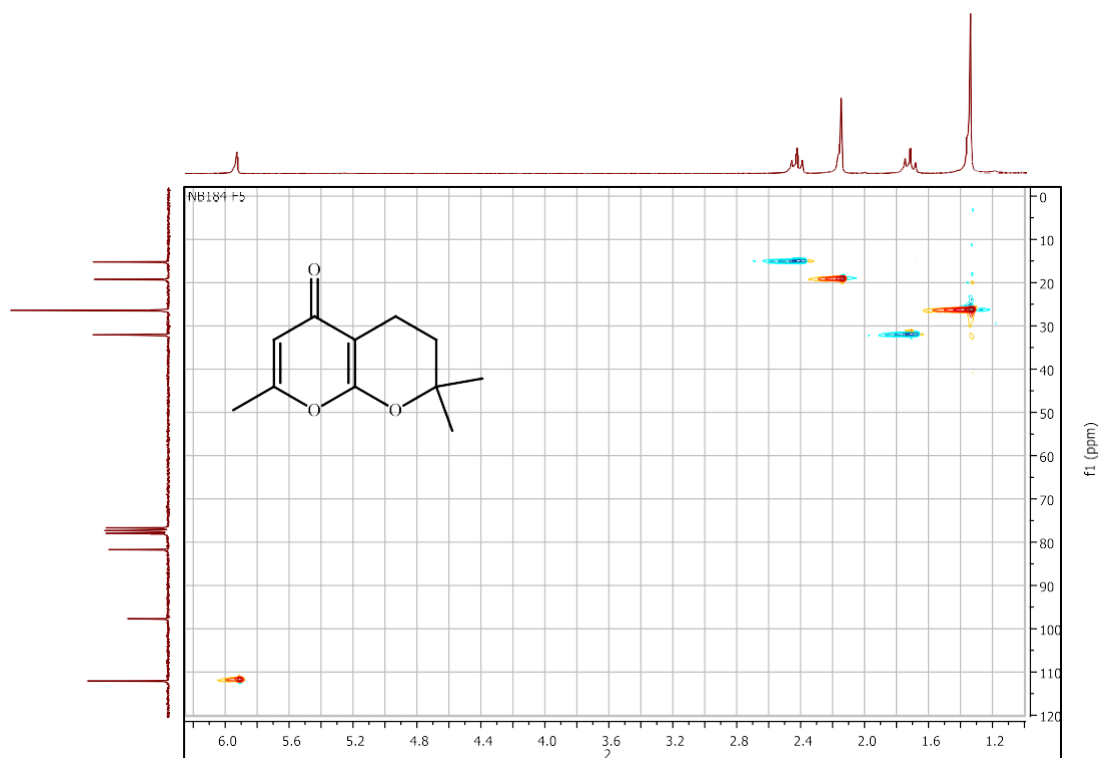


Figure 9: Spectre HSQC du dérivé 3: en bleu : CH₂/ en rouge : CH₃ et CH.

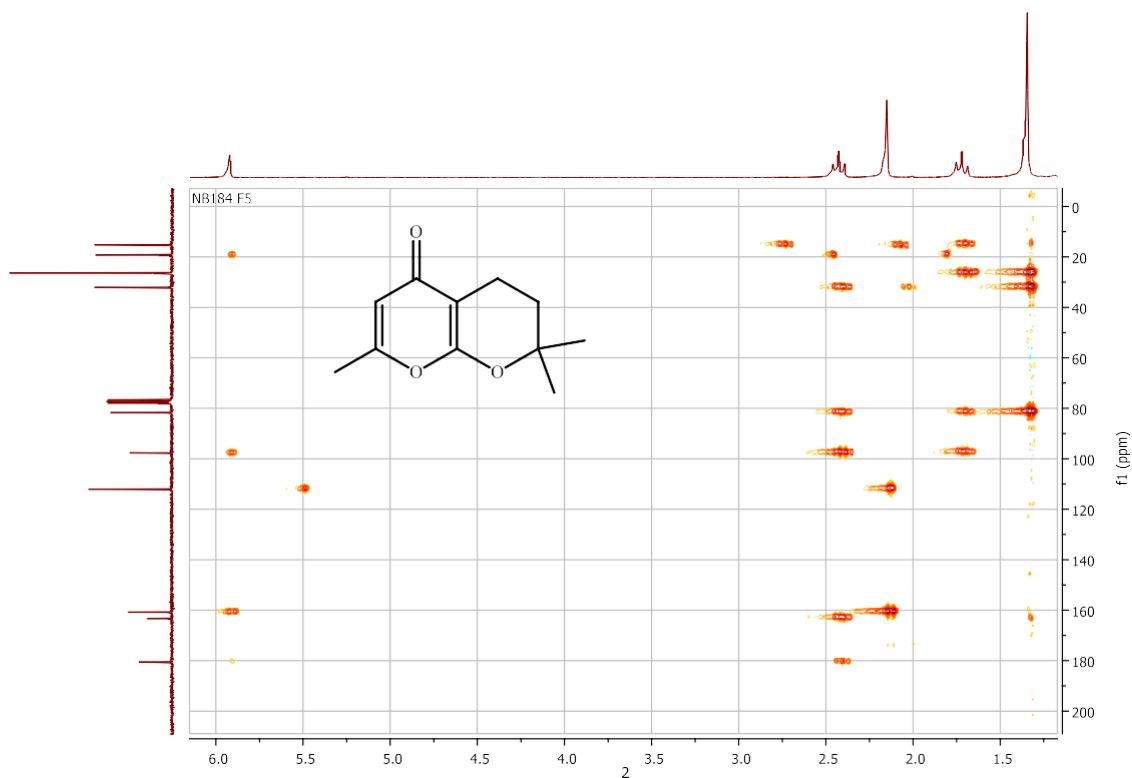


Figure 10: Spectre HMBC du dérivé 3.

L'interprétation du spectre HSQC obtenu nous a permis d'attribuer chaque proton à son carbone lié directement (en 1J) et la HMBC nous a montré l'enchaînement des atomes de ^{13}C et de 1H en se basant sur leurs corrélations en 2J , 3J et 4J (**figure 11**):

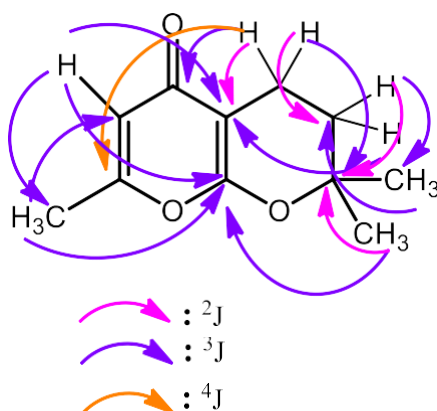


Figure 11: Corrélations HMBC du composé 3.

➤ b. Caractérisation du composé 4

✓ b. 1. Caractérisation du composé 4 par RMN 1H

L'analyse RMN 1H du composé 4 est représentée dans la (**figure 12**).

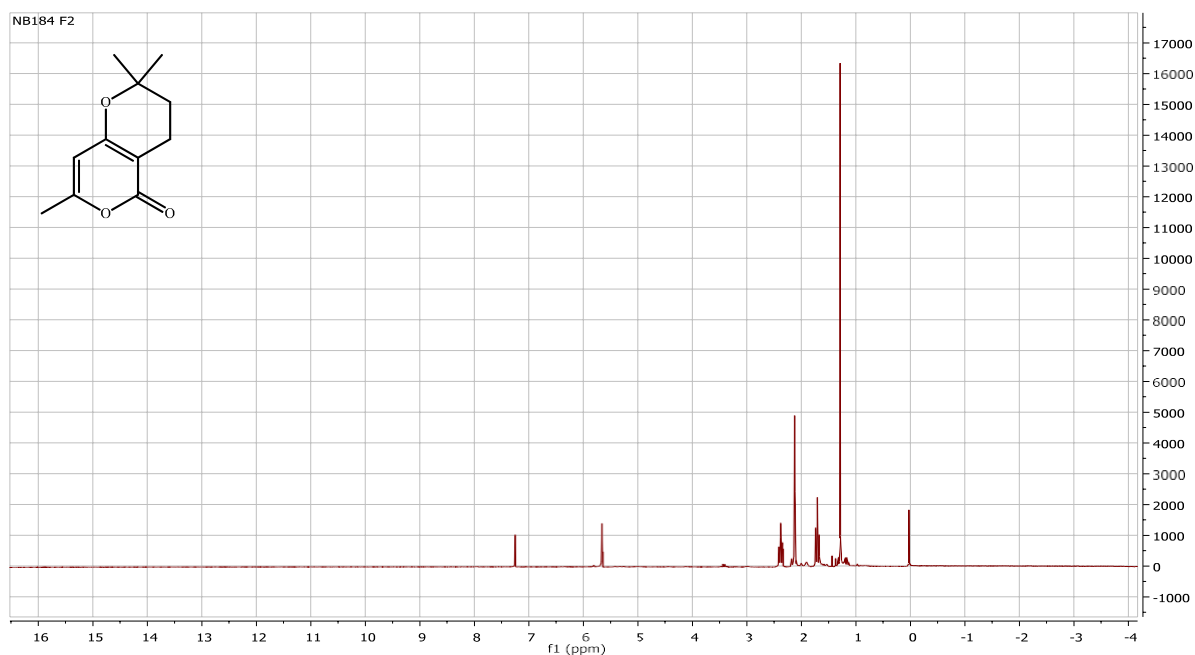


Figure 12: Spectre RMN 1H du composé 4.

L'analyse spectrale RMN 1H corrobore la structure du composé 4. En effet, on note :

- ✓ un singulet à 5,67 ppm du proton éthylénique
- ✓ Deux triplets pour les deux CH₂ à 2,40 ppm et 1,73 ppm, respectivement.
- ✓ Un singulet à 2,14 ppm correspondant à un CH₃.

- ✓ Deux CH₃ du cycle pyrane à 1,29 ppm sous forme d'un singulet qui intègre pour six protons.
- ✓ **b. 2. Caractérisation du composé 4 par ¹³C et DEPT 135**

L'analyse RMN ¹³C et DEPT 135 du composé 4 sont représentée dans la (figure 13et 14).

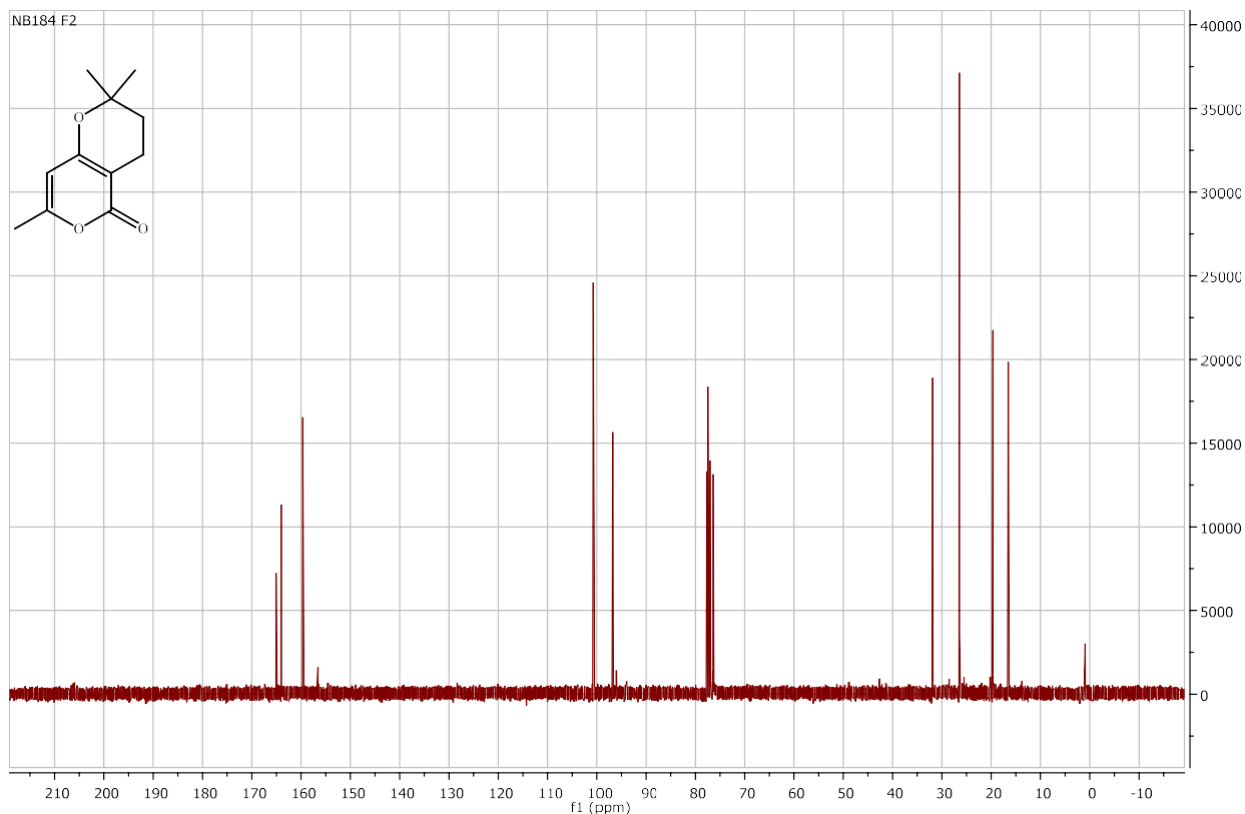


Figure 13: Spectre RMN ¹³C du composé 4.

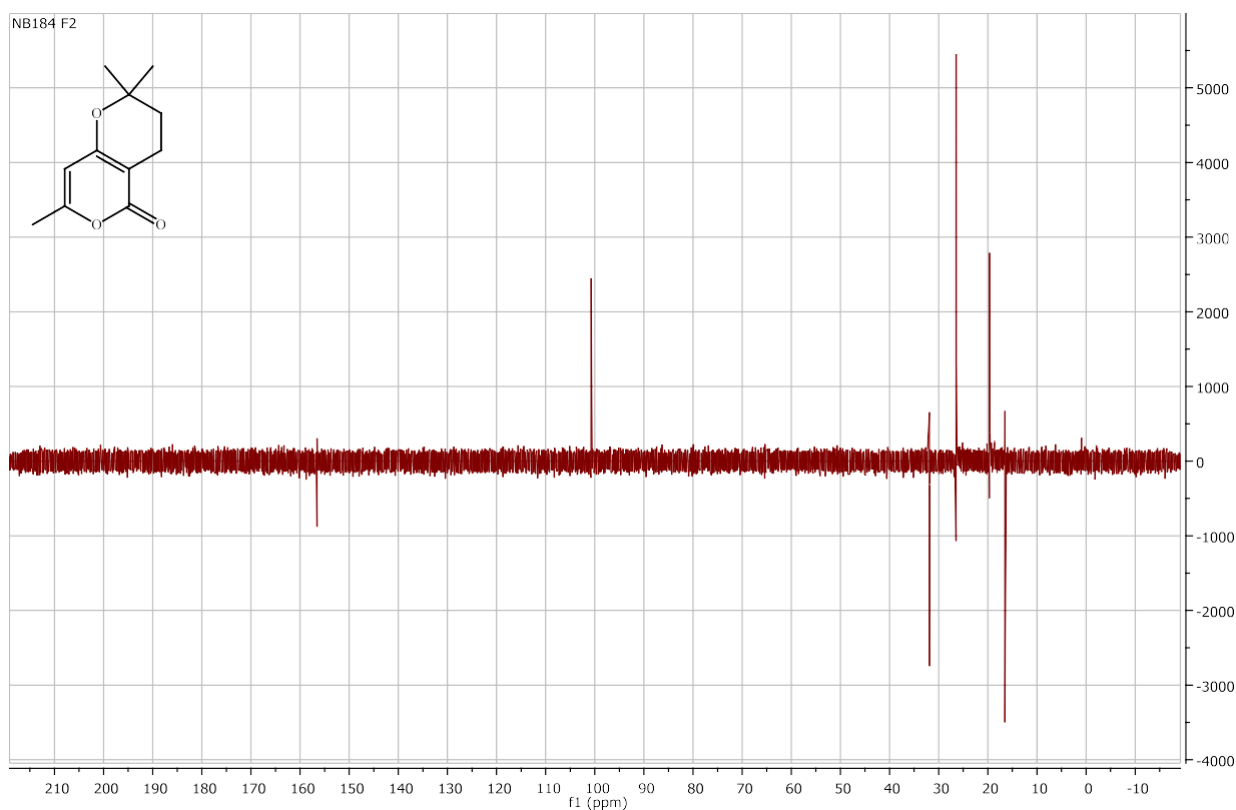


Figure 14: Spectre DEPT 135 du composé 4.

La (figure 15) montre les déplacements chimiques de tous les atomes de C déterminés par RMN ^{13}C .

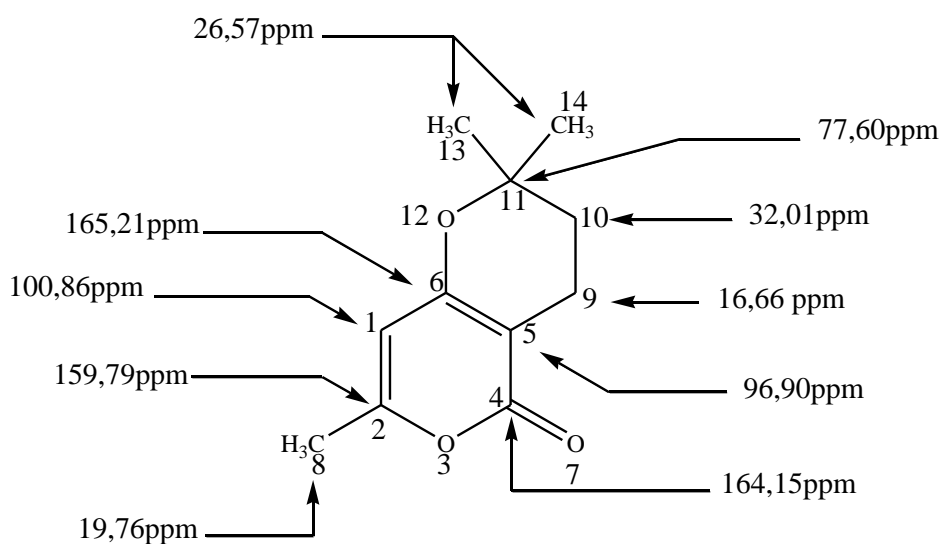


Figure 15: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 4.

c. Caractérisation du composé 3'

c.1. Caractérisation du composé 3' par RMN ^1H

Pour le produit bis-cyclisé 3' nous l'avons analysé dans un premier temps par RMN ^1H et ^{13}C (figure 16 et 17).

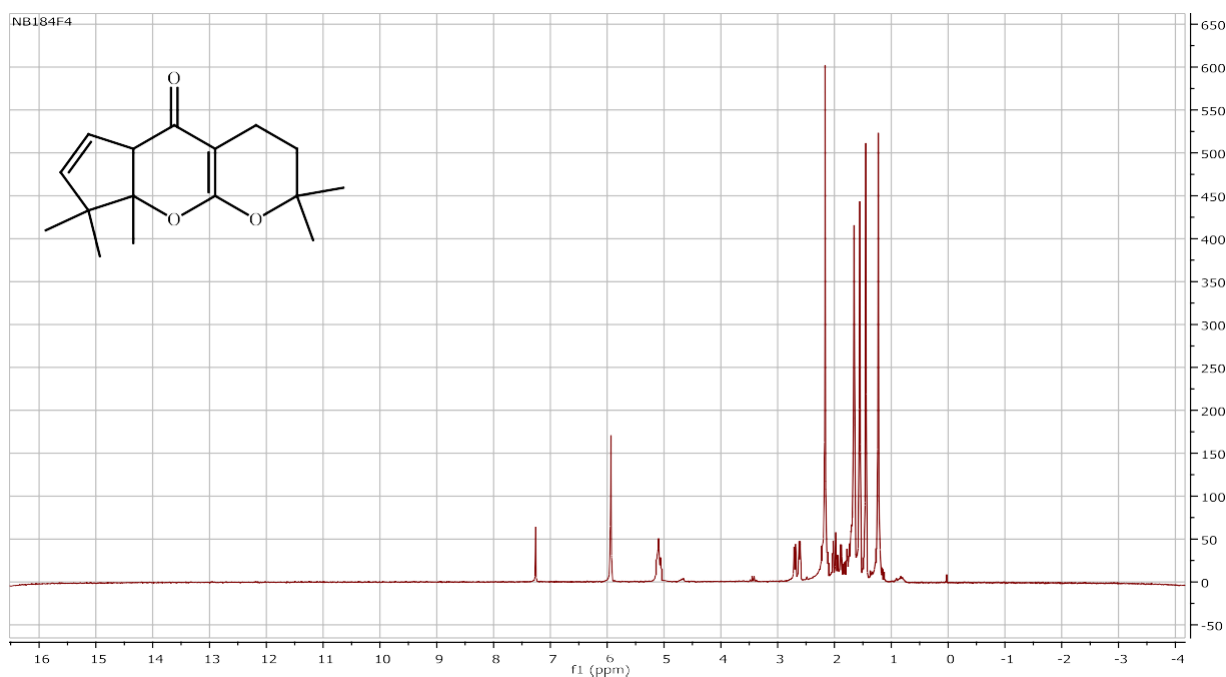


Figure 16: Spectre RMN ^1H du composé $3'$.

Les interprétations de ces spectres n'ont pas pu trancher la bonne structure. Nous avons réalisé des analyses RMN 2D comme la HSQC, HMBC afin d'élucider la structure. Les caractéristiques spectrales de RMN ^1H sont représentées dans la (figure 17):

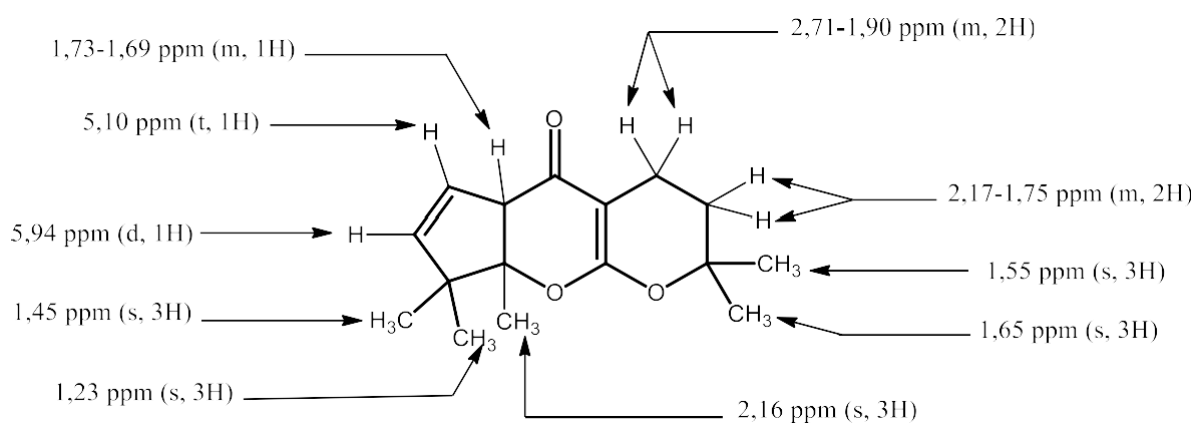


Figure 17: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de $3'$.

c. 2. Caractérisation du composé $3'$ par RMN ^{13}C et DEPT 135

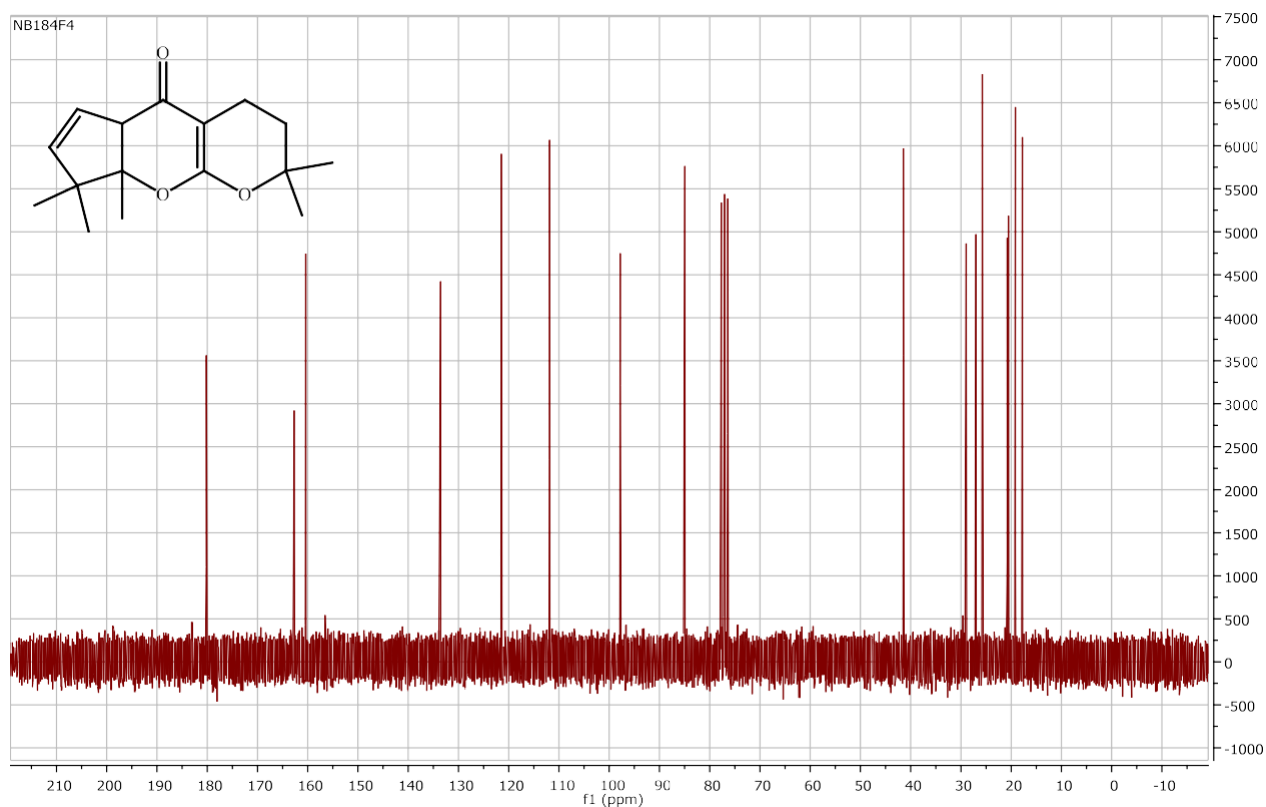


Figure 18: Spectre RMN ^{13}C du composé 3'.

Une analyse DEPT 135 a été également effectuée (figure 19).

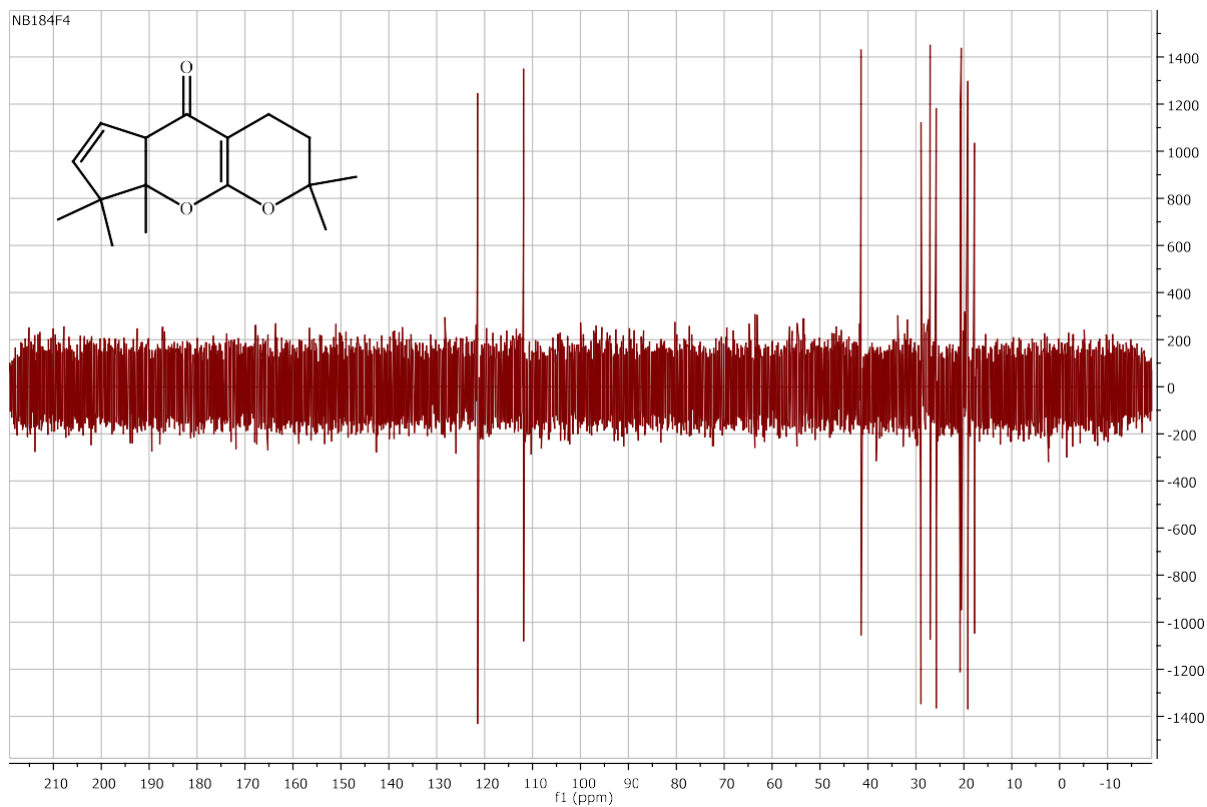


Figure 19 : Spectre DEPT 135 du composé 3'.

Egalement les caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C sont présentées dans la (figure 20).

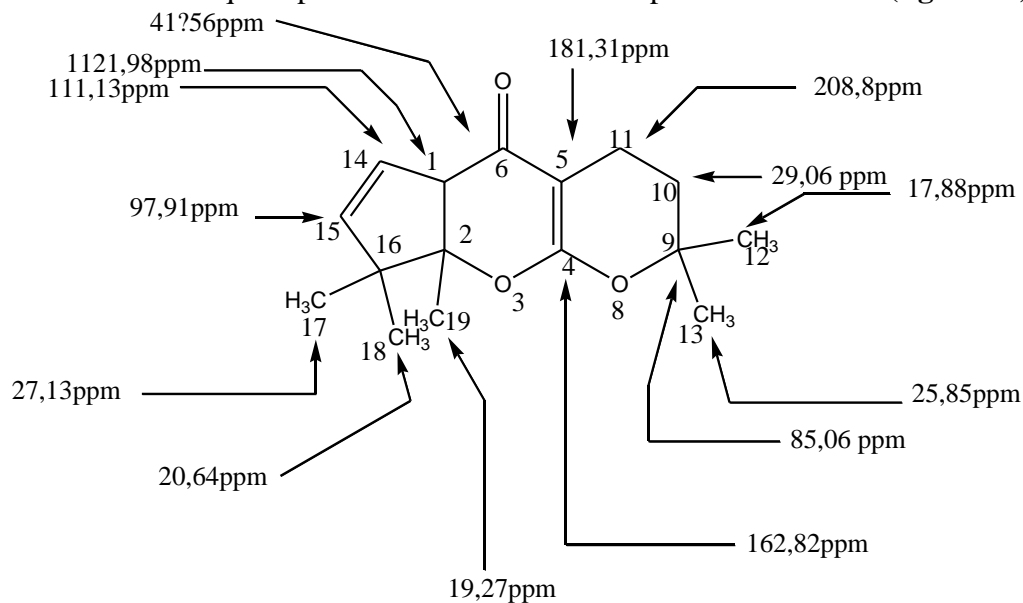


Figure 20: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 3'.

c.3. Caractérisation du composé 3' par RMN 2D (HSQC et HMBC)

Les analyses RMN 2D, HSQC et HMBC sont représentées dans les (figures 21 et 22) respectivement.

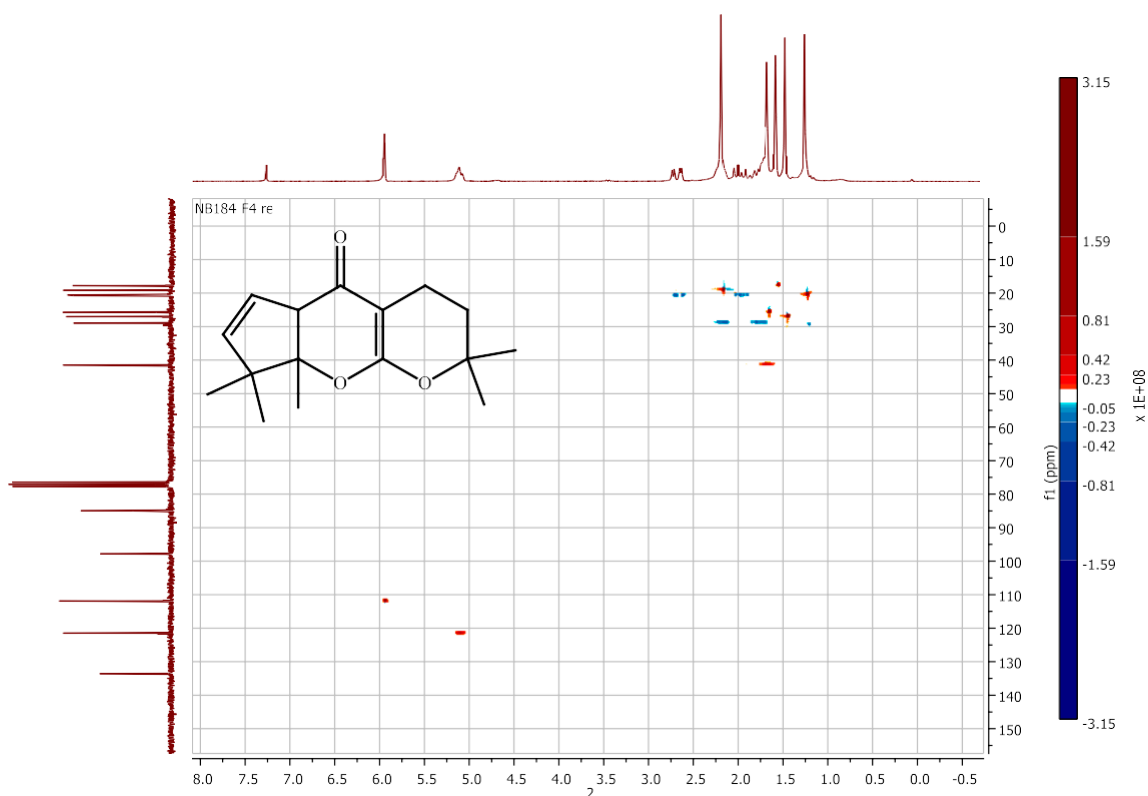


Figure 21: Spectre HSQC du dérivé 3': en bleu : CH_2 / en rouge : CH_3 et CH .

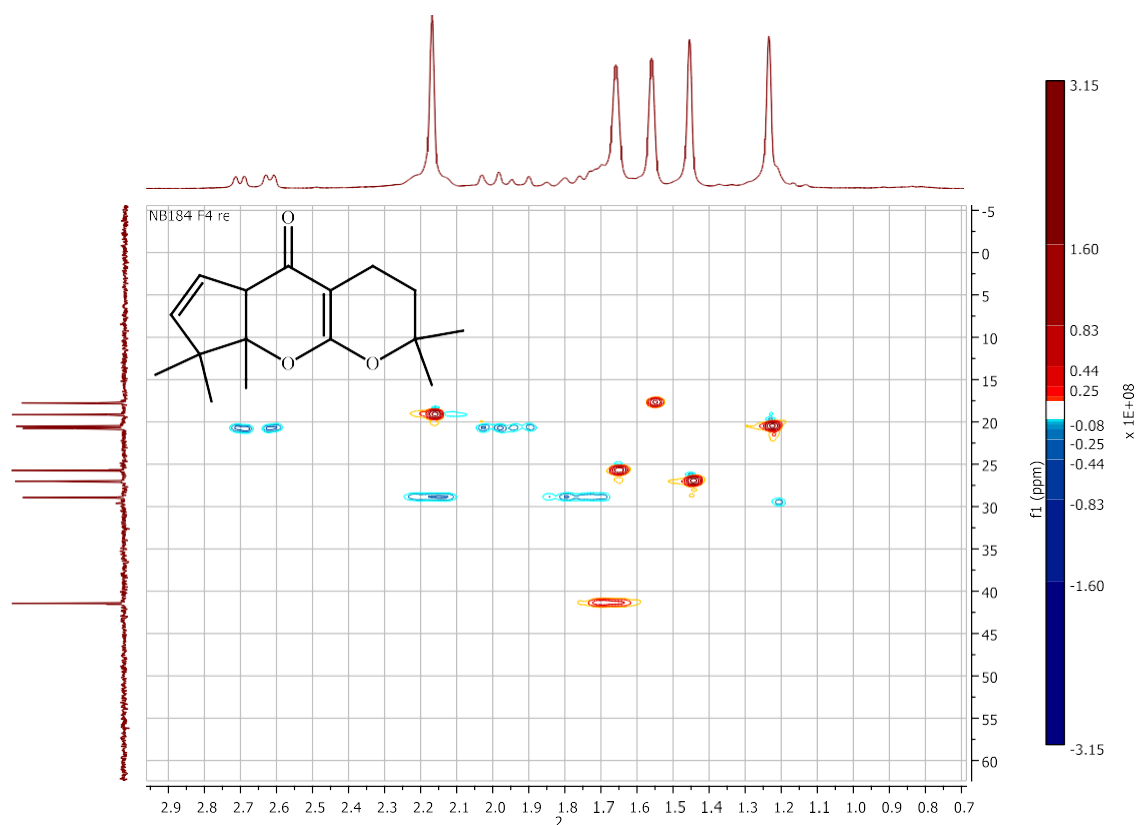


Figure 22: Spectre HSQC du dérivé 3'.

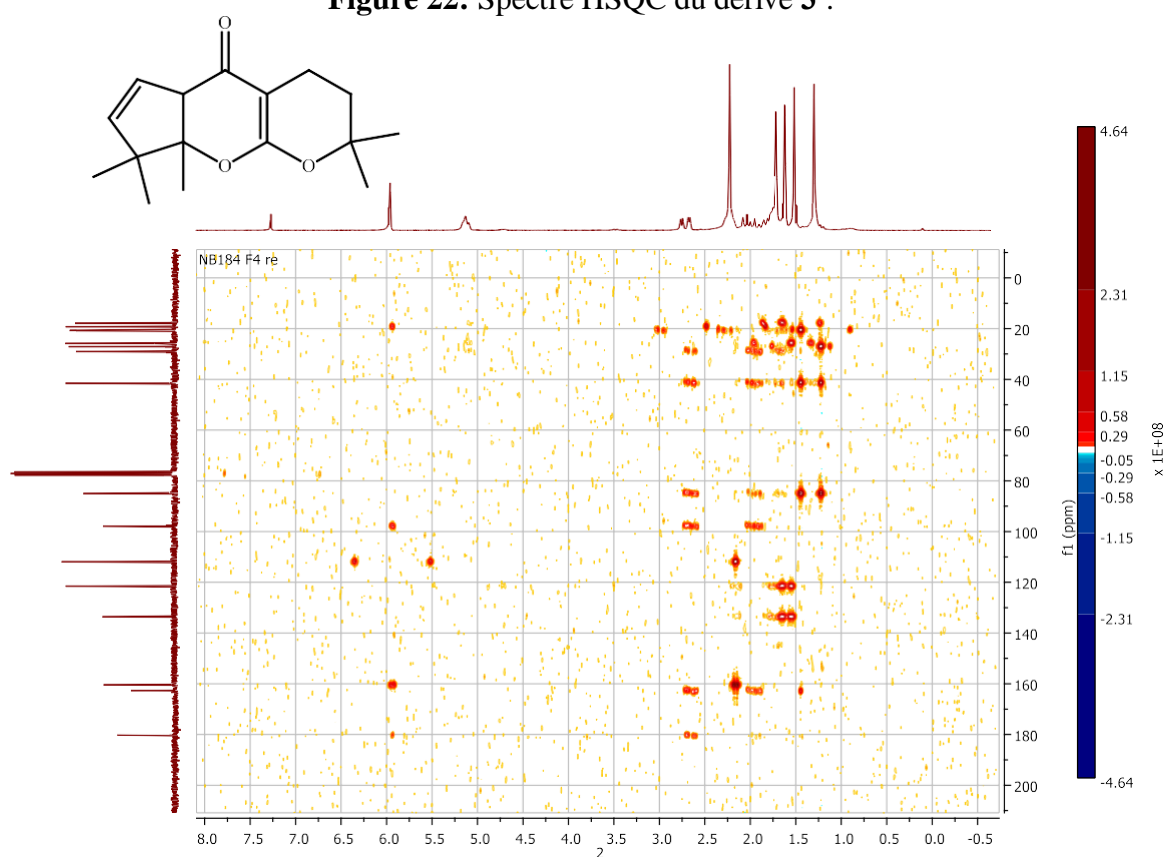


Figure 23: Spectre HMBC du dérivé 3'.

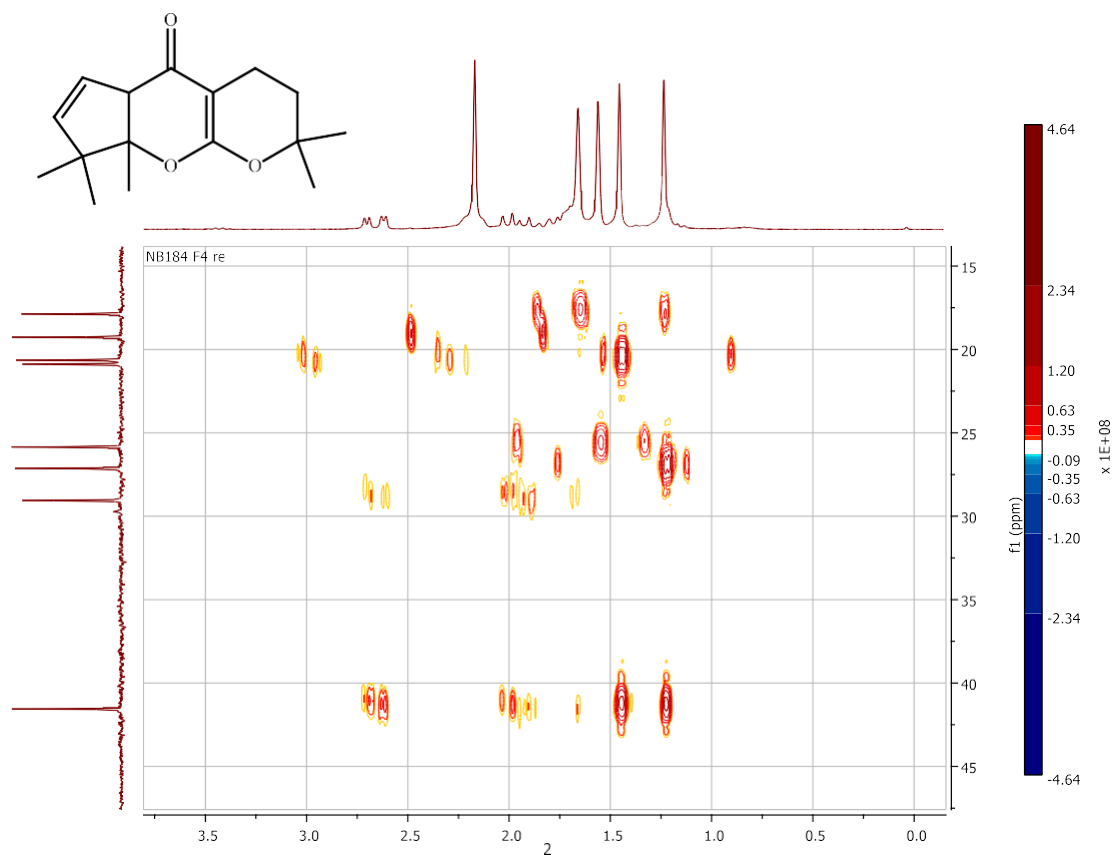


Figure 24: Spectre HMBC du dérivé 3'.

L'interprétation de ces analyses, nous a aidé à déterminer la structure exacte, par exemple avec la HSQC nous avons attribué chaque proton à son carbone lié directement (en 1J) et la HMBC nous a montré l'enchaînement des atomes de ^{13}C et de 1H en basant sur leurs corrélations en 2J , 3J et 4J (figure 25):

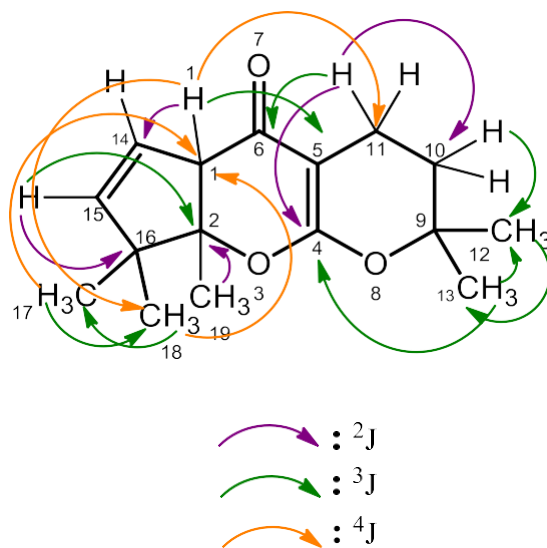


Figure 25: Corrélations HMBC du composé 3'.

Pour appuyer encore la structure, une analyse COSY a montré les corrélations entre les différents ^1H (en ^3J , ^4J et ^5J), elles sont représentées dans la (figure 26).

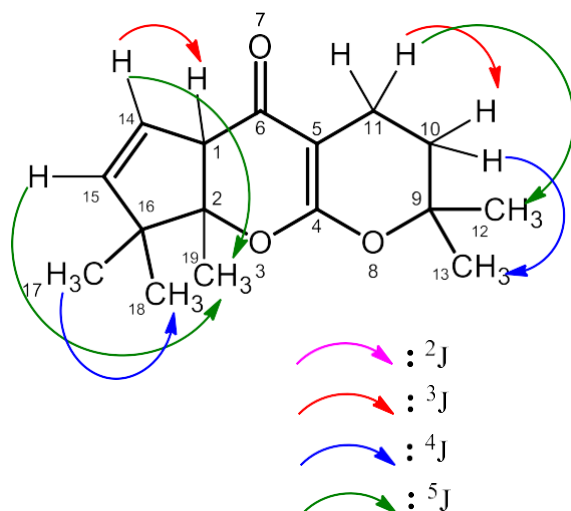


Figure 26: Corrélations COSY du composé 3'.

d. Caractérisation du composé 4'

d.1. Caractérisation du composé 4' par RMN ^1H

Nous représentons, sur la (figure 27) ci-dessous le spectre RMN ^1H du dérivé 4' réalisé dans le chloroforme deutéré à 200 MHz.

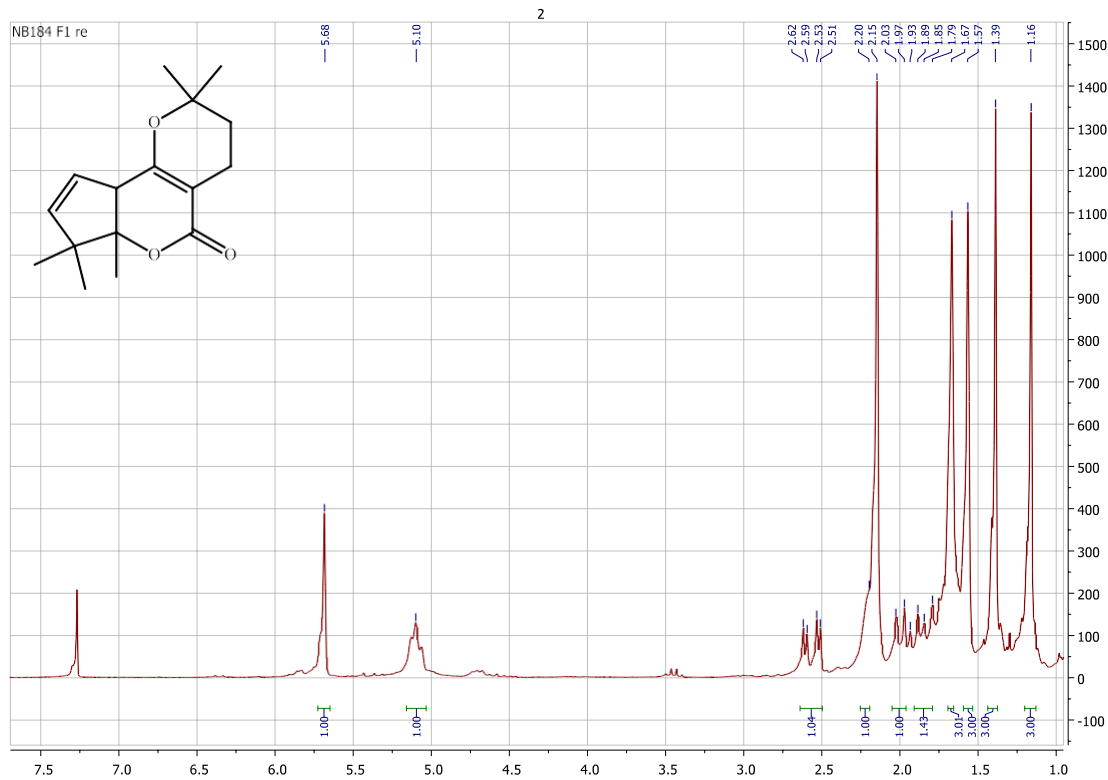


Figure 27: Spectre RMN ^1H du composé 4'.

L'interprétation du spectre RMN ^1H du composé **4'** a permis de déterminer les différentes caractéristiques spectrales qui sont représentées dans la (figure 28).

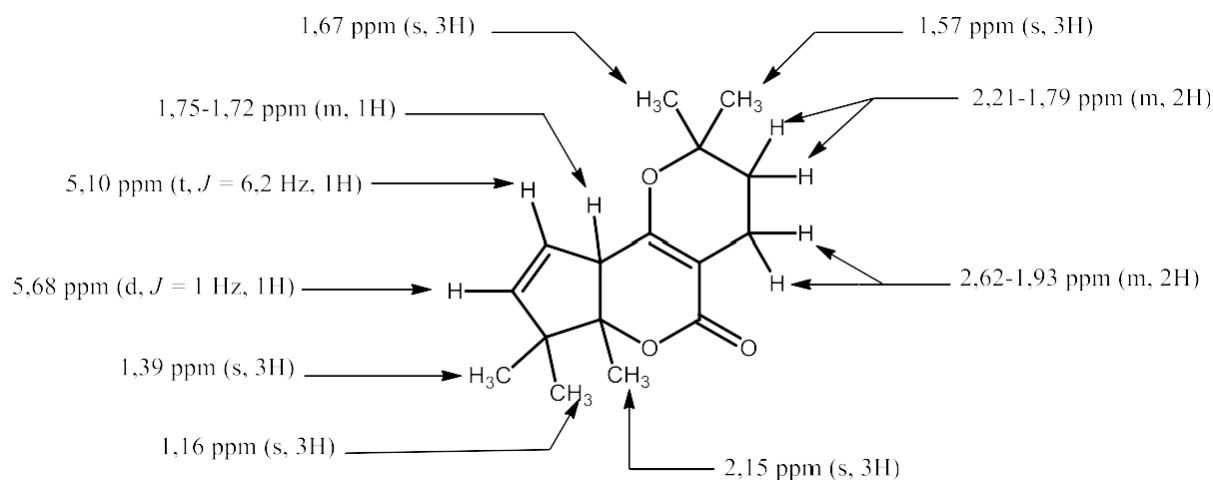


Figure 28: Caractéristiques spectrales de RMN ^1H de **4'**.

d. 2. Caractérisation des composés **4'** par RMN ^{13}C

Les éléments structuraux déterminés par RMN ^1H du composé **4'** sont similaires à ceux du dérivé **3'**, la différence était seulement observée au niveau de la RMN ^{13}C , et le spectre obtenu après l'analyse du produit dans le CDCl_3 à 50 MHz est illustré dans la (figure 29) suivante:

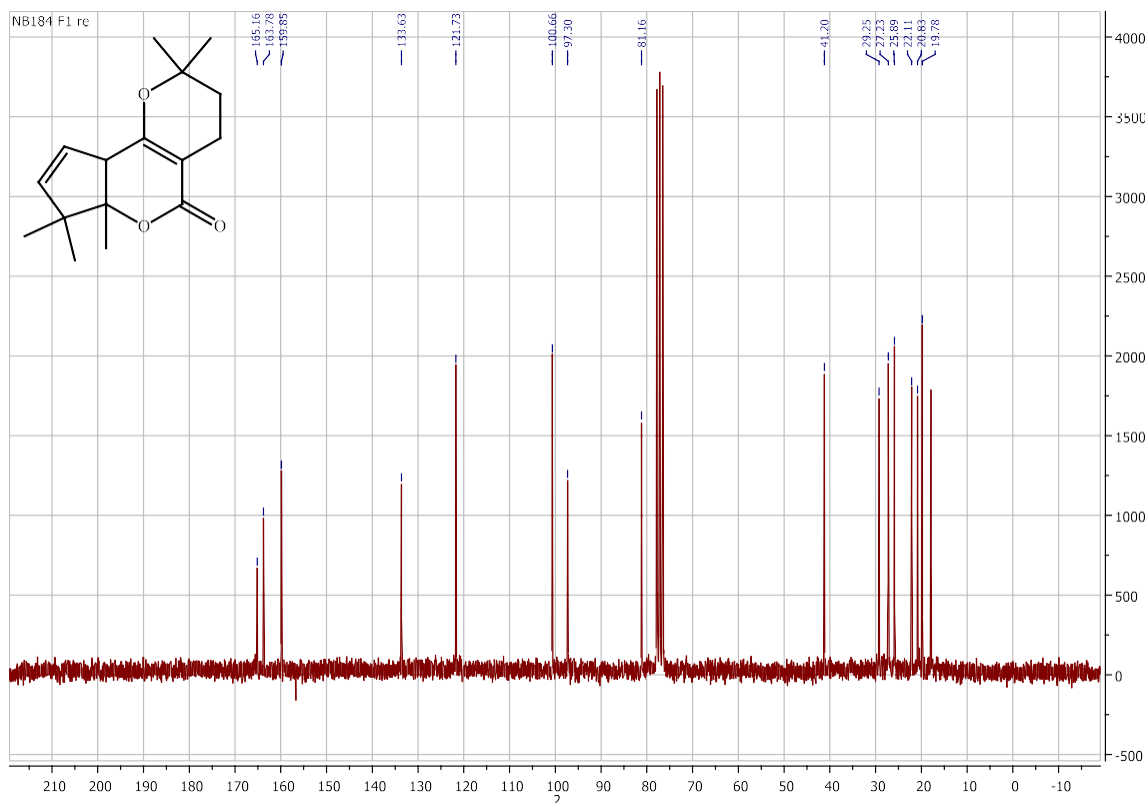


Figure 29: Spectre RMN ^{13}C du composé **4'**.

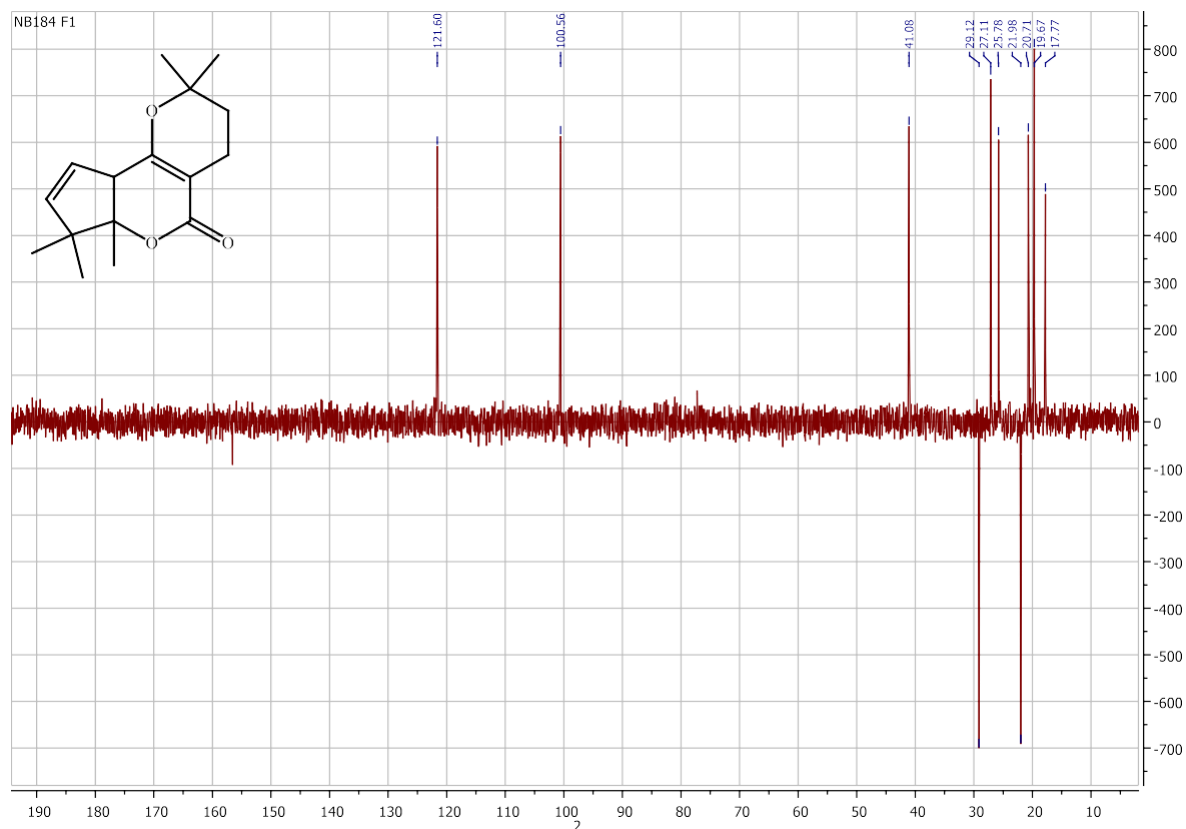


Figure 30: Spectre DEPT 135 du composé 4'.

Les attributions en RMN ^{13}C du dérivé 4' sont représentées dans la (figure 31).

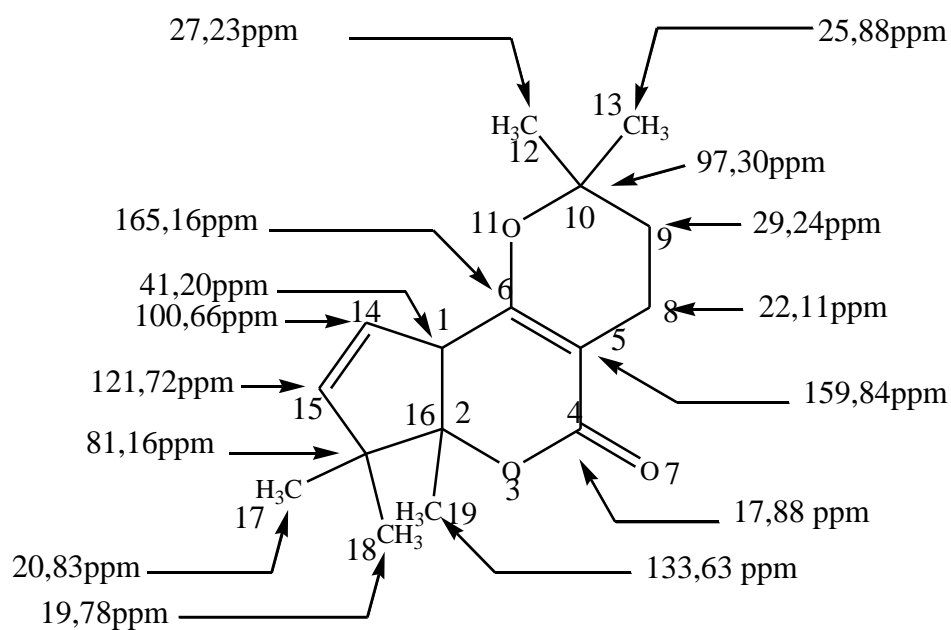


Figure 31: Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C de 4'.

Nous avons noté que le carbone du carbonyle est lactonique dans la structure du composé **4'**, et observé à 163,78 ppm, alors qu'il est pyranique pour le dérivé **3'**, et il est observé à 180,31 ppm.

II. 4. Optimisation des conditions opératoires

La réaction étudiée précédemment en présence de 5 mol % de $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ a permis d'isoler quatre produits cyclisés **3**, **4**, **3'** et **4'** avec un rendement total de 78 % et une sélectivité **3/4/ 3'/ 4'** de 66/15/10/9. Dans le but d'améliorer les conditions opératoires nous avons étudié l'influence des paramètres suivants sur le rendement de la réaction :

- La nature de l'élément métallique du catalyseur.
- La nature du solvant et de la température.
- Le pourcentage molaire du catalyseur.

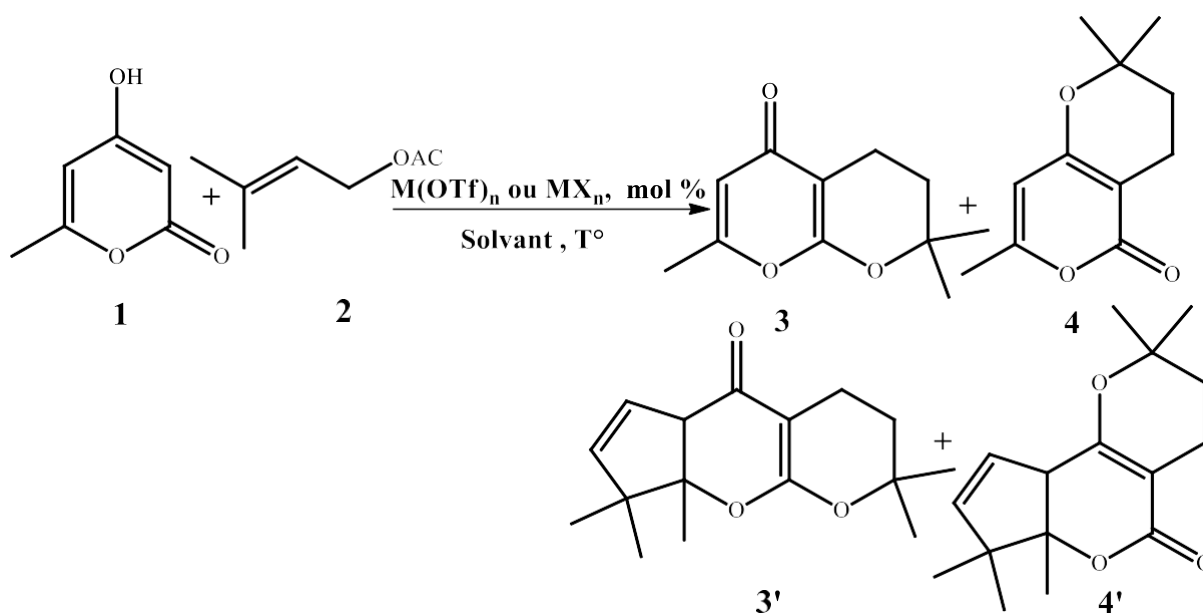


Schéma 25: Synthèse des dérivés de type pyranopyrone.

a. Influence de la nature de l'élément métallique du catalyseur :

Le tableau 1 représente les résultats obtenus lors de l'étude de l'influence du catalyseur et son élément métallique sur le rendement de la réaction. Cette dernière consiste à faire réagir la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **1** avec l'acétate de prényle **2**, en utilisant un rapport 1/2 de 1/5 et 5 mol % du catalyseur au reflux du dichloroéthane. La réaction s'est arrêtée après consommation complète du **1**.

Tableau 1: Influence de la nature de l'élément métallique du catalyseur sur le rendement ($C_2H_4Cl_2$, reflux).

Entrée	Catalyseur 5 mol %	Temps h	Conversion 1 en %	Σ Rendements	Sélectivité 3/4/3'/4'
1	$Bi(OTf)_3$	5	100	78	66/15/10/9
2	$In(OTf)_3$	7	100	85	56/18/12/14
3	$AlCl_3$	24	50	40	50/50/0/0
4	TfOH	0,25	100	15	35/35/12/18

Rdt isolé et sélectivité déterminés par CPG en utilisant le 1,4-dichlorobenzène comme étalon interne.

Avec $Bi(OTf)_3$ nous avons obtenu un rendement de 78 % et une sélectivité de 66/15/10/9 en produits 3/4/3'/4' pour un temps réactionnel de 5 h (Entrée 1) alors qu'avec $In(OTf)_3$ nous avons noté une augmentation du rendement à 85 % avec un temps plus lent de 7h et une sélectivité 3/4/3'/4' de 56/18/12/14 (Entrée 2). Nous avons voulu également tester deux autres catalyseurs de type acide de Lewis mais en quantité catalytique pour comparer les résultats obtenus avec ceux des superacides de Lewis. En présence de $AlCl_3$, la réaction n'était pas complète et elle a donné un rendement de seulement 40 % mais avec une sélectivité de 50/50/00 en produit 3/4/3'/4' pour un temps de 24 h (Entrée 3). L'acide triflique TfOH a conduit aux produits désirés avec un rendement de 15 %, cela a été expliqué par la forte polymérisation d'acétate de prényle (Entrée 4).

b. Influence du solvant et de la température:

L'étude précédente a montré que les meilleurs résultats ont été obtenus avec $Bi(OTf)_3$ et $In(OTf)_3$, nous avons ensuite utilisé ces deux catalyseurs (5 mol %) pour optimiser le solvant et la température sur le rendement de la réaction (tableau 2).

Tableau 2: Influence du solvant et de la température sur le rendement.

Entrée	Catalyseur 5 mol %	Solvant	T° °C	Temps h	Conversion 1 en %	Σ Rendements	
5	Bi(OTf) ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	25	24	28	22	
6			84	5	100	78	
7		CH ₃ Cl	25	24	21	15	
8			40	24	25	19	
9		CH ₃ NO ₂	25	2	10	5	
10			84	0,5	18	11	
11			101	6	45	25	
12			25	24	30	25	
13		In(OTf) ₃	C ₂ H ₄ Cl ₂	84	7	100	85
14				25	24	23	17
15	CH ₃ Cl		40	24	27	20	
16			25	2	11	6	
17	CH ₃ NO ₂		84	0,5	20	13	
18			101	6	50	30	

La réaction avec Bi(OTf)₃ ou In(OTf)₃ à température ambiante (25 °C) n'a pas donné de bon résultats pour les trois solvants dichlorométhane, dichloroéthane et nitrométhane. Le réactif **1** n'est pas soluble dans ces conditions, ce qui ralentit la réaction de couplage entre les deux réactifs et les rendements ne dépassent pas 25 % (entrée 5, 7, 9, 12, 14 et 16).

Lorsqu'on a répété la réaction dans le dichlorométhane mais cette fois à reflux (40 °C), les produits attendus ont été formés avec seulement 19 et 20 % pour les deux catalyseurs à base de Bi ou In (entrées 8 et 15) et cela après 24 h de temps.

Chapitre II : Résultats et discussion : synthèse et caractérisation des pyranopyrones

L'utilisation d'un solvant plus polaire tel que le nitrométhane, n'a pas amélioré les rendements. Pour les deux températures 84 et 101 °C et avec les deux catalyseurs. Cela a été expliqué par la polymérisation de l'acétate de prényle qui donne son dimère et trimère mis en évidence par CPG-SM. Ce qui a empêché la conversion du réactif **1** et la formation des produits avec un bon rendement. En présence de Bi(OTf)₃ et à 84 et 101 °C nous avons pu isolé 11 et 25 % de produits respectivement (entrées 10, 11). Avec le In(OTf)₃ nous avons formé 13 et 30 % de rendement total à 84 et 101 °C respectivement (entrées 17 et 18).

Les meilleurs rendements ont été obtenus avec le dichloroéthane à reflux. Nous avons noté une conversion totale de **1** après 5 h de temps, en présence de Bi(OTf)₃ et après 7 h en employant In(OTf)₃ avec obtention d'un rendement total de 78 et 85 % respectivement.

Nous avons choisi le dichloroéthane à reflux pour la suite de notre étude.

c. Influence du pourcentage molaire du catalyseur:

Tableau 3: Influence du pourcentage molaire du catalyseur sur le rendement.

Entrée	Catalyseur	Pourcentage molaire du catalyseur	Temps h	Σ Rendements
19	Bi(OTf) ₃	5 mol %	5	78
20		2 mol %	8	72
21	In(OTf) ₃	5 mol %	7	85
22		2 mol %	9	80

Nous avons réalisé la réaction à 2 mol % de Bi(OTf)₃ et In(OTf)₃ pour pouvoir comparer les résultats avec ceux à 5 mol % et sélectionner le meilleur catalyseur. En présence de 5 mol % de Bi(OTf)₃ la réaction a permis de former les produits avec 78 % après 5 h de reflux alors qu'en utilisant 2 mol % le rendement total était de 72 % pour 8 h de temps (entrées 19 et 20). In(OTf)₃ a conduit à de meilleurs rendements de l'ordre de 85 et 80 % pour 5 et 2 mol % respectivement mais avec des temps réactionnels plus lents (entrées 21 et 22). A noter également qu'on a trouvé une sélectivité de 61/16/13/10 en produits **3/4/3'/4'** lorsqu'on a travaillé avec 2 mol % de In(OTf)₃. Après ces résultats, nous concluons que In(OTf)₃ s'est avéré être le meilleur catalyseur.

II. 5. Suivi cinétique de la réaction de 1 avec 2

Lors de l'optimisation des conditions opératoires et notamment l'étude de la nature du catalyseur sur le rendement de la réaction, de différentes sélectivités ont été remarquées. Pour mieux comprendre la réaction effectuée entre **1** et **2**, un suivi cinétique a été réalisé par CPG. Le tracé cinétique jusqu'à conversion totale du **1** est représenté dans la (**Figure 32**).

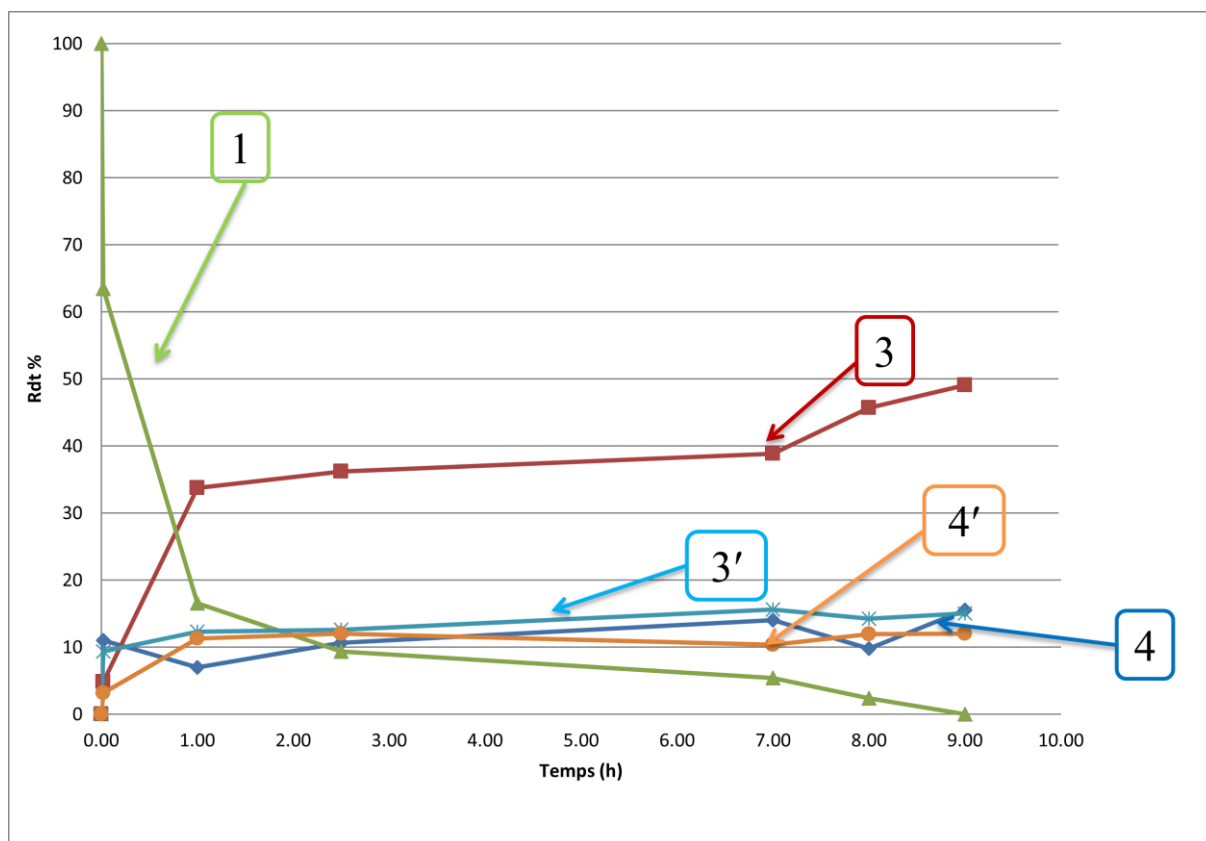


Figure 32: Rendements des produits **3**, **4**, **3'** et **4'** en fonction du temps.

Dans la figure 32, nous remarquons :

- ✓ Conversion très rapide de **1** dans la première heure.
- ✓ Conversion totale après 9 h.
- ✓ Dès les premières minutes, la formation de quatre produits. Au cours du temps, le rendement de chaque produit **3'** et **4'** varie : il augmente puis il diminue. Nous avons supposé que dans cette réaction, il existe des réarrangements, les produits de type pyranochromone en produits de type pyranopyrone [80-81].

Nous avons répété la réaction afin de suivre la cinétique jusqu'à la formation sélective des produits thermodynamiquement les plus stables **4** et **4'** (**figure 33**).

Chapitre II : Résultats et discussion : synthèse et caractérisation des pyranopyrones

Le suivi de cette réaction par CPG pendant 16 jours a montré le réarrangement du produit **3** en **4**, et le bis-cyclisé **3'** en **4'**: les produits thermodynamiques **4** et **4'** sont obtenus avec respectivement 75 et 25 % de rendement (**schéma 26**). Nous avons supposé aussi que l'origine des produits bis-cyclisés est les produits bis-allylés, un mécanisme sera développé par la suite.

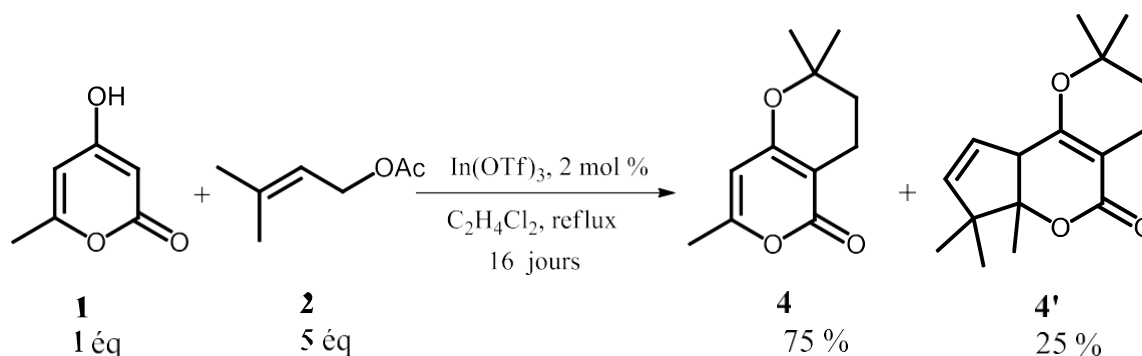


Schéma 26: Réaction de formation de produits de type pyranopyrone **4** et **4'** au départ de **1** et **2**.

Le suivi de la cinétique de la réaction de **1** avec **2** jusqu'à formation sélective des produits pyranopyrones **4** et **4'** est présenté dans la figure suivante.

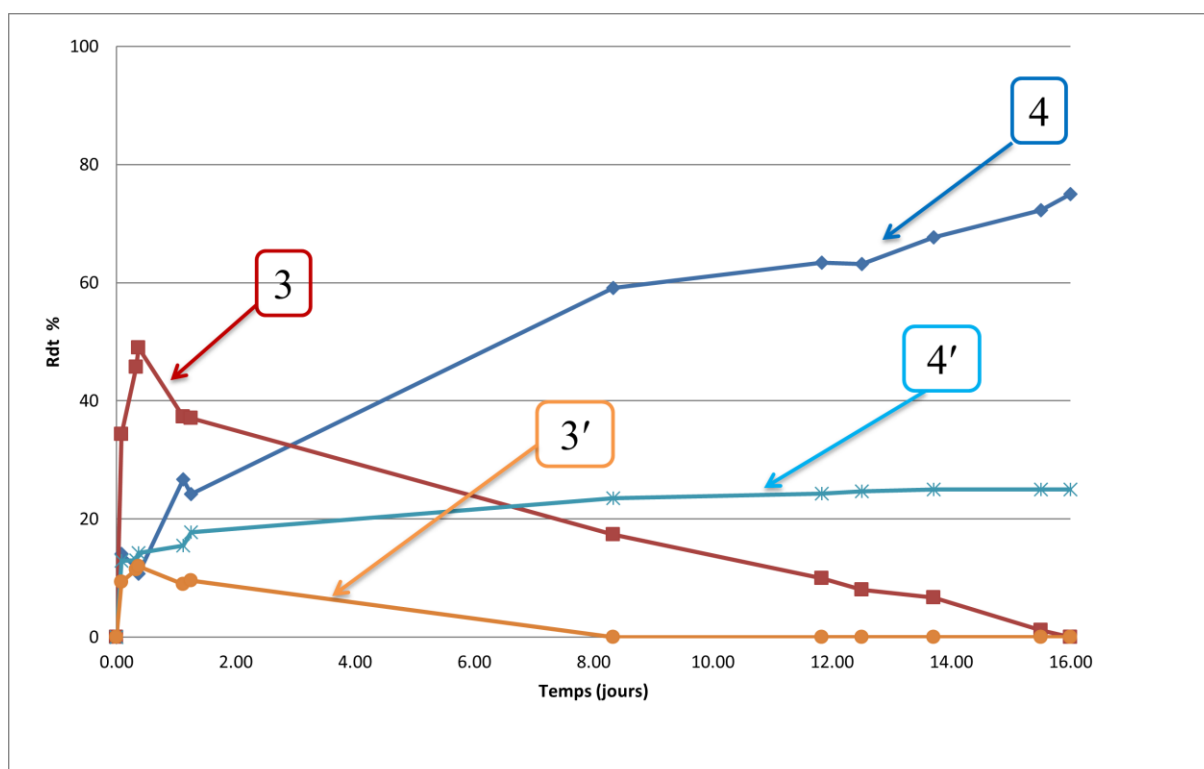


Figure 33: Suivi de la cinétique de la réaction de **1** avec **2** pendant 16 jours.

II. 6. Mécanisme réactionnel de formation des produits 3, 4, 3' et 4'

Le mécanisme réactionnel proposé pour l'obtention des produits 3, 4, 3' et 4' est illustré dans le (schéma 27).

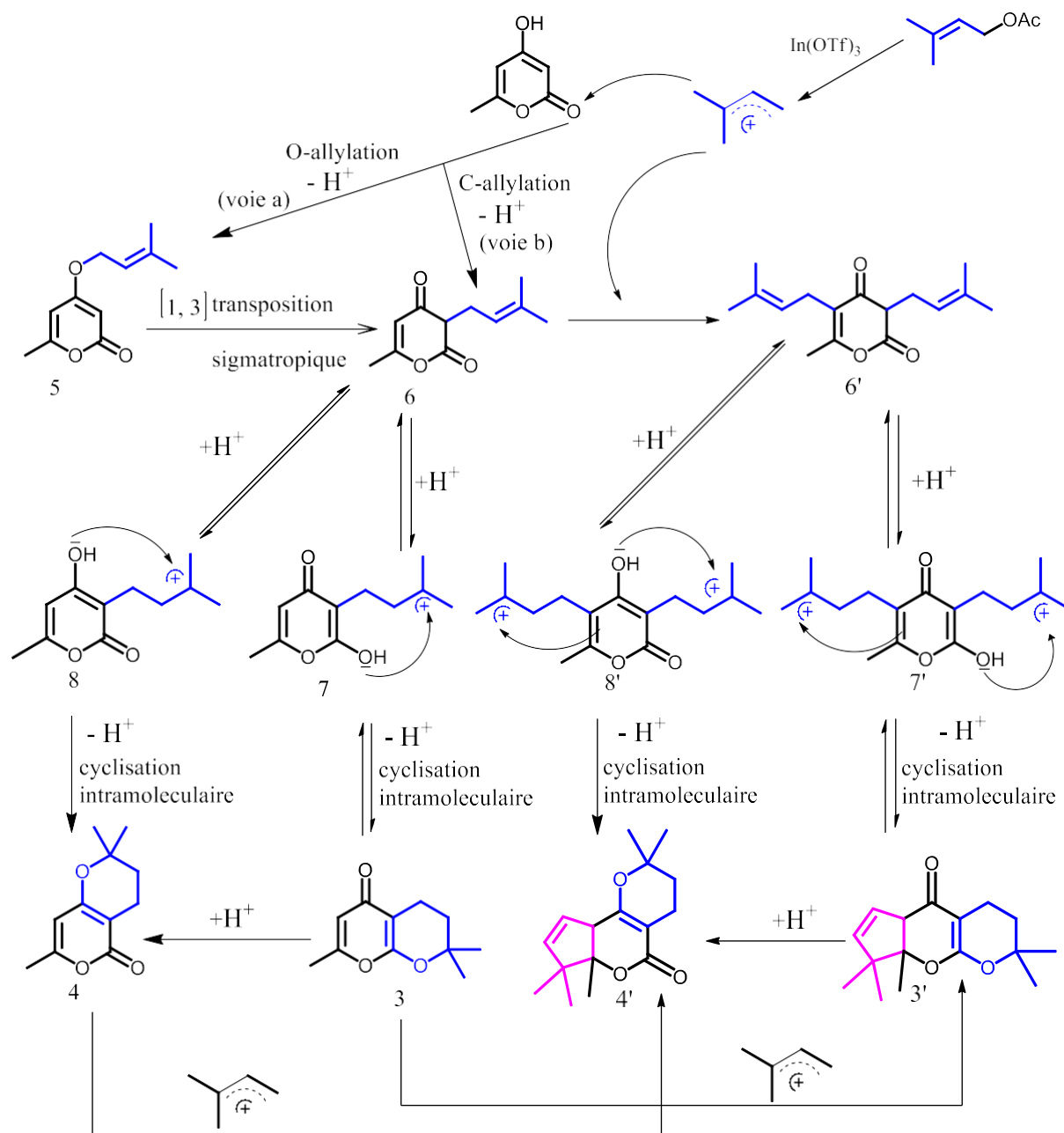


Schéma 27: Mécanisme proposé pour la formation des différents produits 3, 4, 3' et 4' au départ de 1 et 2 catalysé par $\text{In}(\text{OTf})_3$.

En présence du catalyseur $\text{In}(\text{OTf})_3$ (équivalent à H^+ dans le (schéma 27) pour faciliter la compréhension), un carbocation de type π -allyle s'est formé après le départ du groupement partant $-\text{OAc}$.

D'une part, deux voies de synthèse ont été supposées, la **voie a** en formant le précurseur O-allylé **5**, par une attaque nucléophile de l'atome d'oxygène de la fonction hydroxy de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **1** sur le dérivé allylique ou bien la **voie b**, en formant le produit C-allylé **6**. Le produit **5** peut subir aussi une transposition sigmatropique de type [1, 3], pour donner le produit C-allylé **6** qui forme ensuite l'intermédiaire **7** et **8**, et leur cyclisation intramoléculaire conduit aux produits attendus **3** et **4**.

D'une autre part, il existe une possibilité d'une deuxième cyclisation sur la double liaison de la pyrone vu l'utilisation de l'acétate de prényle en excès, ce qui conduit aux produits **3'** et **4'**. Ces derniers peuvent se former soit par une bis-allylation du produit **1** conduisant à la structure **6'** qui subit une bis-cyclisation par la suite, ou bien par l'allylation des produits cyclisés **3** et **4** et ensuite leur deuxième cyclisation. Le cyclopentène est formé par une cyclisation intramoléculaire, par une attaque nucléophile de la double liaison sur le carbocation π -allyle le plus stable activé en présence de $\text{In}(\text{OTf})_3$.

II. 7. Conclusion

Dans ce deuxième chapitre, nous avons suivi une méthodologie catalytique très efficace pour la synthèse des produits contenant un motif pyrane **3**, **4**, **3'** et **4'** en utilisant des superacides de Lewis. Une optimisation des conditions opératoires a été effectuée et le triflate d'indium (III) s'est avéré être le meilleur catalyseur. Une étude cinétique a été également réalisée, et a montré la présence d'un réarrangement des produits **3** en **4** et **3'** en **4'** et en fin de réaction on a isolé les produits thermodynamiquement les plus stable **4** et **4'**. L'étude mécanistique a permis de confirmer que la stratégie passe par une réaction de Friedel Crafts en formant des intermédiaires C-allylés, suivie par des cyclisations intramoléculaires. Les structures des composés isolés sont confirmées par les spectres RMN ^1H , ^{13}C , DEPT 135 et RMN 2D avec la CPG-SM et HRMS.

Chapitre III

Partie expérimentale

III.1. Informations générales

1.a. Réactifs et solvants pour la réaction

Dans ce travail, de nombreuses réactions sont sensibles à l'air et à l'humidité. Elles ont été réalisées dans des conditions inertes sous atmosphère d'azote et en utilisant de la verrerie sèche, des ballons à fond rond équipés de septum en caoutchouc et des solvants anhydres.

Des réactifs de départ commerciaux ont été utilisés sans autre purification. La pureté du solvant synthétique est supérieure à 99,9 %. Le solvant réactionnel anhydre a été séché et distillé selon les protocoles décrits dans la littérature. Pour chaque solvant distillé, la tête de distillation à 1 % en volume a été retirée et le cœur de distillation a été récupéré sous flux d'azote en le laissant dans un ballon de type Schlenk. Les solvants ont ensuite été stockés sous azote sur des tamis moléculaires 4 Å et à l'abri de la lumière.

-Dichlorométhane (CH_2Cl_2): le dichlorométhane est agité pendant 18 h à température ambiante en présence d'hydrure de calcium dans un ballon de type Schlenk surmonté d'un montage de distillation sous atmosphère inerte. Le mélange est ensuite distillé par chauffage à pression atmosphérique ($T_{\text{eb}(760 \text{ mmHg})} = 40 \text{ }^\circ\text{C}$).

-Dichloroéthane ($\text{C}_2\text{H}_4\text{Cl}_2$): le 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 ($T_{\text{eb}(760 \text{ mmHg})} = 84 \text{ }^\circ\text{C}$), en utilisant un ballon de type Schlenk surmonté d'un montage de distillation sous atmosphère inerte.

-Nitrométhane (CH_3NO_2): le nitrométhane est agité pendant 24 heures sur P_2O_5 (10 grammes par litre) à pression atmosphérique et à température ambiante. Le mélange est ensuite distillé sous pression réduite ($T_{\text{eb}(14\text{mmHg})} = 101 \text{ }^\circ\text{C}$) et récupéré directement dans un ballon de type Schlenk refroidi par de l'azote liquide. Par mesure de sécurité, la quantité de nitrométhane distillé n'excède pas les 100 ml par distillation.

1.b. Suivi de la réaction et purification

La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince (CCM) en utilisant des plaques de gel de silice de 0,20 mm. Pour la révélation des produits formés, nous avons utilisé deux méthodes, la première à l'aide d'une lampe UV (longueurs d'onde de 254 nm et 366 nm), et la deuxième en préparant un révélateur chimique à base de KMnO_4 (composé chimique anhydre, solide sous la forme des cristaux violets, pour préparer 100 ml de ce produit, nous

Chapitre III : Partie expérimentale

avons solubilisé 6,67 g de K_2CO_3 et 1 g de $KMnO_4$ et 0,83 g de NaOH dans 100 ml d'eau distillé). La purification du produit brute a été effectuée par une chromatographie sur colonne de gel de silice. Les solvants utilisés pour la chromatographie sur colonne et sur couche mince [éther de pétrole (EP), éther diéthylique (Et_2O), acétate d'éthyle (EtOAc)] ont été utilisés sans aucune purification.

1. c. Appareils d'analyse

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN (1H , ^{13}C , DEPT 135, COSY, HSQC et HMBC) ont été enregistrés sur un appareil BRUKER AV-200 ou AV-400 ou (BRUKER, Rheinstetten, Allemagne) à une température de 300 K.

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.

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 (diamantATR). 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).

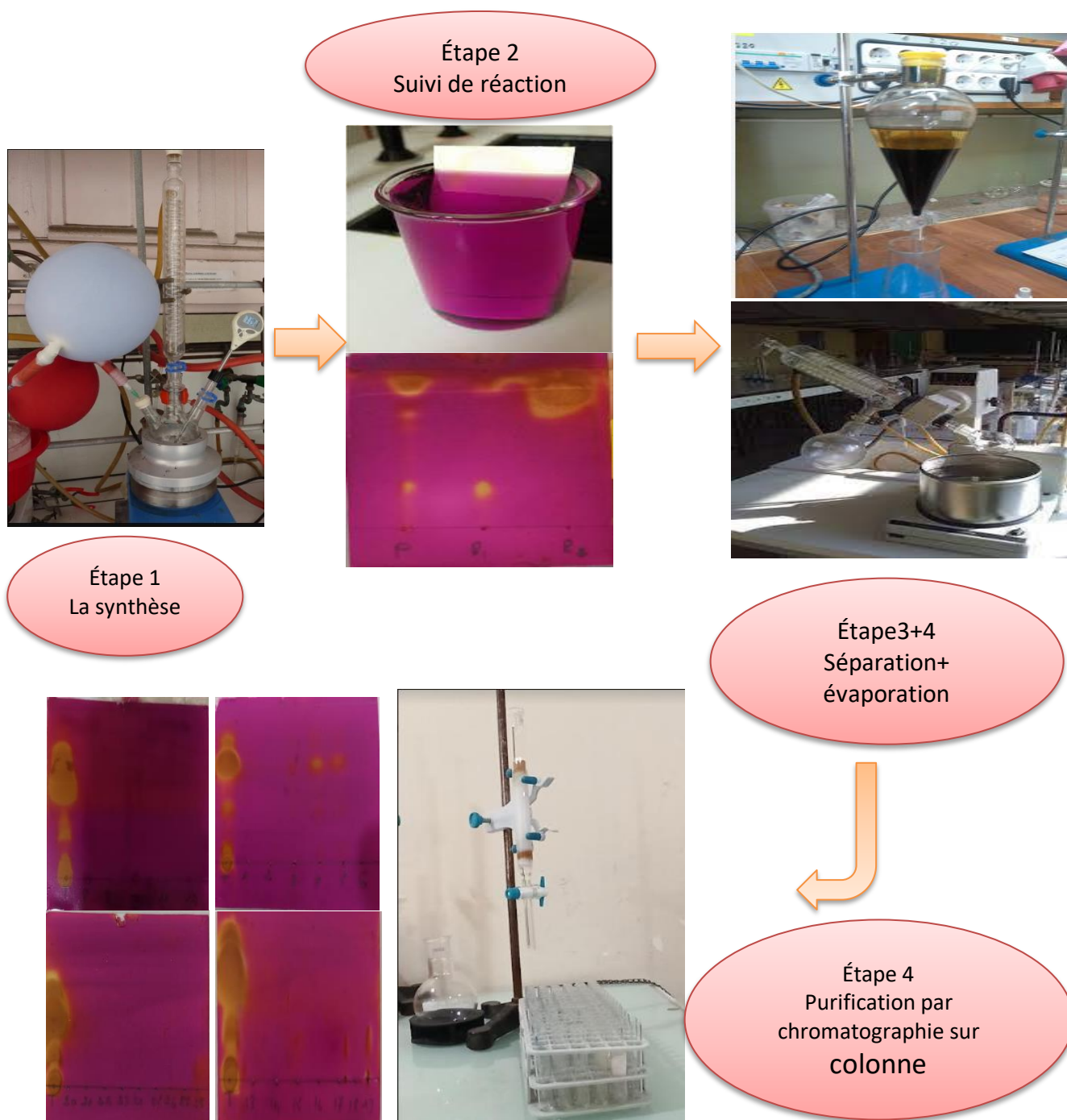
La spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) a été effectuée sur un spectromètre de masse hybride à trappe d'ions LTQ-Orbitrap.

III.2. Protocole général

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 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one (1 éq, 2 mmol) dans 10 ml de

Chapitre III : Partie expérimentale

dichloroéthane, ensuite nous avons ajouté le catalyseur, le triflate d'indium III (2 ou 5 mol %) puis l'acétate de prényl (5 éq, 10 mmol). Le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant utilisé à l'aide d'un bain d'huile jusqu'à conversion complète de 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one. La réaction a été suivie par CCM (éluant EtOAc/CHCl₃ 70/30 ou EtOAc/EP 50/50). En fin de réaction, le brut réactionnel est hydrolysé par une solution saturée en NaHCO₃ avant d'être extrait 3 fois avec le dichlorométhane. 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 de gel de silice.

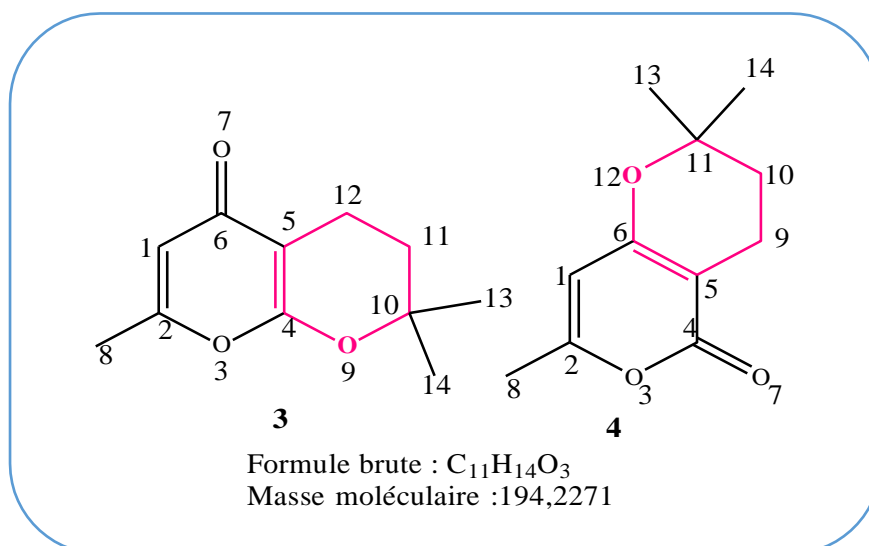


III. 3. Réactivité de 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one **1** avec l'acétate de prényle **2**, et la caractérisation structurale des structures **3**, **4**, **3'** et **4'**.

A)

2,7,7-triméthyl-6,7-dihydropyrano[2,3-b]pyran-4(5*H*)-one **3**

2,2,7-triméthyl-3,4-dihydropyrano[4,3-b]pyran-5(2*H*)-one **4**



La réaction au départ du dérivé 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **1** (1 éq, 252 mg, 2 mmol) et d'acétate de prényle **2** (5 éq, 1281,7 mg, 10 mmol) en présence de 2 mol % de In(OTf)₃, a conduit après 9 heures de reflux à la formation d'un mélange de composés avec un rendement total de 80 % (**3**/**4**/**3'**/**4'** = 49/13/10/8), la consommation de céto-énol était totale. Le produit brut de la réaction a été purifié par chromatographie sur colonne avec un mélange d'éluant (EP / Et₂O = 90/10). A noter que la réaction se poursuit après 9 heures, où nous avons observé la conversion de **3** en **4** et de **3'** en **4'**, et isolé après 16 jours un mélange de **4** et **4'** avec un rendement total de 85 % avec un ratio de **4**/**4'** = 75/25.

Composé 3 :

(189,91 mg, 49%) est isolé sous forme d'un solide jaune. **CCM**: **RF**=0,19 (EP/EtOAc=50/50). **PF**= 97 °C.

(200MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 5,93 (s,1H₁), 2,43 (t, $J=6,6$ Hz, 2H₁₂), 2,16 (s, 3H₈), 1,72 (t, $J=6,6$ Hz, 2H₁₁), 1,35 (s,6H₁₃, 14).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 180,25 (C6), 163,07 (C2), 160,53 (C4), 111,87 (C1), 97,50 (C5), 81,57 (C10), 32,01 (C11), 26,32 (C13,14), 19,19 (C8), 15,18 (C12).

IR (net): ν_{\max} (cm⁻¹) =3056, 1661, 1619, 1579, 1425, 1385, 1373, 1311, 1274, 1261, 1221, 1179, 1158, 1136, 1113, 996, 887, 834, 760, 737, 666.

SM (IE,70eV) 194 (10) [M⁺], 139 (28), 44 (92), 40 (100).

HRMS m/z calculée. Pour C₁₁ H₁₄O₃ [M⁺]: 194,0943, trouvée 194,1000.

Composé 4:

(50,38 mg, 13%) récupéré sous forme d'un solide beige.

CCM: **RF**=0,4 (EP/EtOAc=90/10). **PF**=128°C.

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 5,67 (s,1H₁), 2,40 (t, $J=6,6$ Hz, 2H₉), 2,14 (s, 3H₈),1,73 (t, $J=6,6$ Hz, 2H₁₀), 1,29 (s, 6H₁₃, 14).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ [ppm]: 165,21 (C6), 164,15 (C4), 159,79 (C2), 100,86 (C1), 96,90 (C5), 77,60 (C11), 32,01 (C10), 26,57 (C13,14), 19,76 (C8), 16,66 (C9).

IR (net): ν_{\max} (cm⁻¹)= 2976, 1701, 1652, 1578, 1446, 1406, 1385, 1372, 1308, 1246, 1206, 1180, 1143, 1113, 1040, 996, 954, 855, 811, 766, 734.

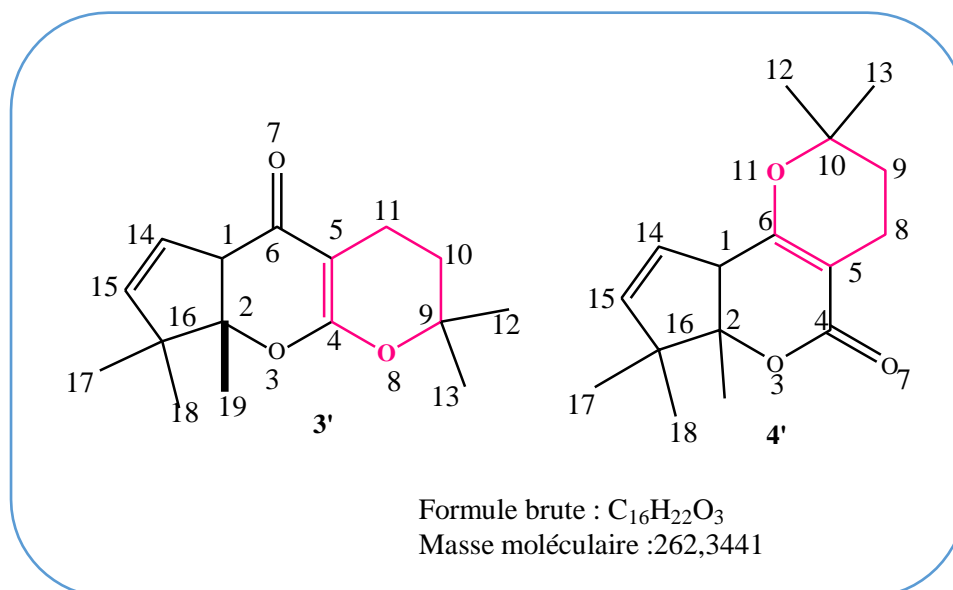
SM (IE,70eV): 194 (39) [M⁺], 179 (10), 151 (18), 139 (100), 85 (21), 55(13), 43(48).

Numéro de cas: 77901-42-9.

B)

2,2,8,8,8a-pentaméthyl-3,4,8,8a-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[b]pyrano[3,2-*e*]pyran-5(5*aH*)-one
3'

2,2,6a,7,7-pentaméthyl-3,4,6a,7-tétrahydro-2*H*-cyclopenta[b]pyrano[2,3-*d*]pyran-5(9*aH*)-one
4'



Composé 3' :

(52,35 mg, 10%) est obtenu sous forme d'un liquide jaune. **CCM:RF** = 0,36 (EP/EtOAc=50/50).

RMN ¹H (200MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 5,94 (d, *J*=1,4Hz, 1H₁₅), 5,10 (t, *J*=7,6Hz, 1H₁₄), 2,71–1,90 (m, 2H₁₁), 2,17–1,75 (m, 2H₁₀), 2,16 (s, 3H₁₉), 1,73–1,69 (m, 1H₁), 1,65 (s, 3H₁₃), 1,55 (s, 3H₁₂), 1,45 (s, 3H₁₇), 1,23 (s, 3H₁₈).

RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 180,31 (C₆), 162,82 (C₄), 160,51 (C₂), 133,67 (C₅), 121,58 (C₁₄), 111,99 (C₁₅), 97,91 (C₁₆), 85,06 (C₉), 41,56 (C₁), 29,06 (C₁₀), 27,13 (C₁₇), 25,85 (C₁₃), 20,88 (C₁₁), 20,64 (C₁₈), 19,27 (19), 17,88 (C₁₂).

IR (net): ν_{\max} (cm⁻¹) = 2974, 2925, 2871, 1701, 1663, 1631, 1580, 1434, 1386, 1375, 1286, 1260, 1243, 1186, 1120, 1105, 1027, 991, 849, 833, 788, 678, 510, 499, 404.

SM (IE, 70eV): 262 (62) [M⁺], 247 (70), 193 (25), 177 (25), 151 (29), 139 (100), 121 (42), 109 (48), 81 (32), 69 (82), 41 (94).

HRMS *m/z* calculée. Pour C₁₆H₂₂O₃

[M⁺]: 262,1569, trouvée 262,1581.

Composé 4' :

(41,88 mg, 8 %) de 4' est isolé sous forme d'un liquide incolore. **CCM: RF** = 0,7 (EP/EtOAc = 90/10).

Chapitre III : Partie expérimentale

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 5,68 (d, *J*=1Hz, 1H₁₅), 5,10 (t, *J*=6,2Hz, 1H₁₄), 2,62–1,93 (m, 2H₈), 2,21–1,79 (m, 2H₉), 2,15 (s, 3H₁₉), 1,75–1,72 (m, 1H₁), 1,67 (s, 3H₁₂), 1,57 (s, 3H₁₃), 1,39 (s, 3H₁₇), 1,16 (s, 3H₁₈).

RMN¹³C (50MHz, CDCl₃) δ[ppm]: 165,16 (C6), 163,78 (C4), 159,84 (C5), 133,63 (C2), 121,72 (C15), 100,66 (C14), 97,30 (C10), 81,16 (C16), 41,20 (C1), 29,24 (C9), 27,23 (C12), 25,88 (C13), 22,11 (C8), 20,83 (17), 19,78 (18), 17,88 (C19).

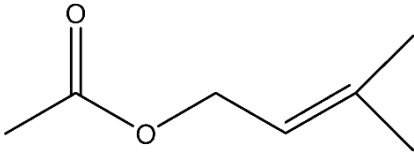
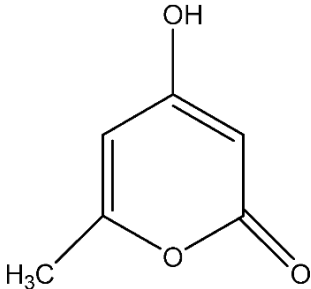
IR (net): ν_{\max} (cm⁻¹)= 2978, 2928, 2854, 1718, 1664, 1626, 1573, 1428, 1388, 1375, 1294, 1259, 1242, 1186, 1142, 1119, 1006, 835, 680, 566, 507, 497, 473, 450, 403.

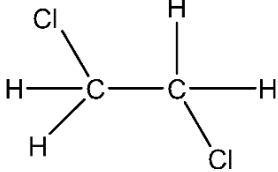
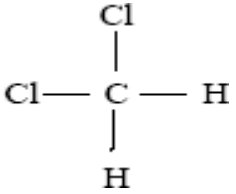
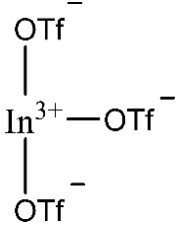
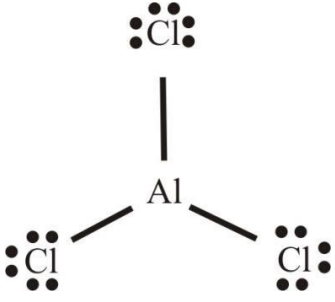
SM (IE, 70eV): 262 (62) [M⁺.], 247 (70), 193 (25), 177 (25), 151 (29), 139 (100), 121 (42), 109 (48), 81 (32), 69 (82), 41 (94).

HRMS m/z calculée. Pour C₁₆H₂₂O₃ [M⁺]: 262,1569, trouvée 262,1611.

III. 4. Fiches technique des réactifs utilisés

Tableau 4 : Réactifs et produits utilisés

Produit	Structure	Propriétés
Acétate de prényle		<ul style="list-style-type: none">• Formule : C₇H₁₄O₂• Masse molaire : 130.1849g/mol• Masse volumique : 0.88g.cm⁻³• T° fusion : -71°C• ébullition : 149°C• Utilisation : l'acétate de prényle est utilisé dans des accords de banane et de fruits rouge, en association à des notes florales pour ajouter une notes fruitée
4- hydroxy – 6 – méthyl pyran -2-one		<ul style="list-style-type: none">• Formule chimique : C₆H₆O₃• Masse molaire : 126.11g/mol• T° fusion : 185-189°C• T° ébullition : 127.9°C• Densité : 1.348

<p>1,2-dichloroéthane</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Formule chimique : C₂H₂Cl₂ • Masse molaire : 98.959 g/mol • Masse volumique : 1.235g.cm⁻¹ • T° fusion : -35.7 °C • T° ébullition : 84 °C
<p>Dichlorométhane</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Formule chimique : CH₂Cl₂ • Masse molaire : 84.93 g/mol • Masse volumique : 1.33 g.cm⁻¹ • T° fusion : -96.7 °C • T° ébullition : 40 °C
<p>Le triflate d'indium In(OTf)₃</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Formule chimique : (CF₃SO₃)₃In • Masse molaire : 562.03 g/mol • Utilisé comme catalyseur
<p>chlorure d'aluminium</p>		<ul style="list-style-type: none"> • Formule chimique: AlCl₃ • Masse molaire : 133.34 g/mol • Masse volumique : 2.48 g.cm⁻¹ • T° fusion : 192.4°C • T°ébullition : 180°C • Solubilité : Eau

Conclusion générale

Conclusion générale

Les superacides de Lewis et notamment les triflates métallique sont de plus en plus utilisés en synthèse organique. Leur forte activité a permis de réduire leur quantité et d'être utilisés sur des substrats inactifs. Dans ce mémoire de projet de fin d'étude, nous avons employé cette approche catalytique pour préparer des hétérocycles oxygénés de type pyrane, et nous avons synthétisé quatre molécules originales et potentiellement bioactives.

La réaction de cyclisation a été réalisée par action de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **1** avec l'acétate de prényle **2** en présence de quatre catalyseurs variés de type acide et superacides de Lewis.

Nous avons optimisé dans un premier temps de différents paramètres réactionnels pour mettre au point cette méthode de synthèse tels que la nature de l'élément métallique, le solvant, la température et le pourcentage molaire du catalyseur. Nous avons examiné l'activité des catalyseurs testés et nous avons constaté que le triflate d'indium (III) s'est avéré être le meilleur catalyseur, l'utilisation de 5 mol % de $\text{In}(\text{OTf})_3$ a donné 85 % de rendement total en produit **3**, **3'**, **4** et **4'** avec une sélectivité en **3/4/3'/4'** de 56/18/12/14 tandis qu'en présence de 2 mol % le rendement total a été de 80 % avec un rapport de 61/16/13/10 en produits **3/4/3'/4'**.

La réaction avec AlCl_3 et TfOH a permis aussi de former les produits désirés mais avec un faible rendement. Le screening nous a permis également de choisir de travailler avec un rapport 1/2 de 1/5, au reflux du dichloroéthane.

Les produits de structures pyranes **3**, **3'**, **4** et **4'** ont été isolés après 9 h de temps et avec un bon rendement. Après 16 jours nous avons noté la fin de cette réaction, et nous avons isolé les produits thermodynamiquement les plus stable **4** et **4'**. L'étude cinétique a été réalisée par CPG et a montré le réarrangement des produits linéaires **3** et **3'** en produits angulaires **4** et **4'**.

Dans un second temps nous avons effectué une étude mécanistique qui a permis de confirmer que la stratégie passe par une réaction de Friedel Crafts en formant des intermédiaires C-allylés, suivie par des cyclisations intramoléculaires.

La purification des produits obtenus a été réalisée par une chromatographie sur colonne de gel de silice. Leurs structures sont confirmées par les analyses spectrales RMN ^1H , ^{13}C , DEPT 135 et RMN 2D avec la CPG-SM et HRMS.

Conclusion générale

En perspective, l'ensemble des composés synthétisés dans ce travail **3**, **3'**, **4** et **4'** seront testés pour leur activités microbienne et cytotoxique.