



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

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique

Par :

Mr MBARKI Fethallah

Sur le thème

Synthèse des Chroménopyrazoles

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

M ^{me} BENDAHOU Karima	MCA	Université de Tlemcen	Président
Mr CHOUKCHOU BRAHAM Noureddine	Professeur	Université de Tlemcen	Encadreur
M ^{lle} BELHADJ Fatima	MCB	Université d'Oran 1	Co-encadreur
Mr BENSALD Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mr BENABDALLAH Mohammed	MCB	Université de Tlemcen	Examineur

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

*****REMERCIEMENTS *****

Mon premier remerciement va à Allah soubhanaho wa taala

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO) de l'Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, sous la direction de Monsieur CHOUKCHOU-BRAHAM Nouredine, Professeur à l'université de Tlemcen et directeur de Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique, à qui j'exprime mes vifs remerciements pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire, pour sa bonne humeur, ses conseils, ses encouragements et sa disponibilité.

Je remercie très sincèrement Monsieur ZIANI-CHERIF Chewki Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir accueilli dans le master de chimie organique.

J'exprime mes profonds remerciements à M^{lle} BELHADJ Fatima, Maître de Conférences 'B' à l'Université d'Oran 1, pour m'avoir guidé au cours de ce travail, pour son encadrement, ses aides, ses conseils et sa disponibilité tout au long de ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

Je tiens à remercier Madame BENDAHOU Karima Maître de Conférences 'A' à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de ce mémoire de master.

Mes sincères remerciements vont également à Monsieur BENSAID Okkacha Professeur à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen et à Monsieur BENABDALLAH Mohammed Maître de Conférences 'B' à l'Université Aboubekr Belkaid de Tlemcen pour avoir accepté d'évaluer et d'examiner ce travail.

Je remercie également Monsieur HASSAINE Ridha, Maître de Recherche 'B' au centre de recherche des analyses physicochimique (CRAPC), pour ses aides et ses conseils, Ainsi que tous les enseignants de laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique.

Je voudrais remercier également M^{lle} Mokri Fatima, Pour m'avoir aidé à réaliser les analyses IR et Mme Boukenna Leila Maître de recherche au centre de recherche des analyses physicochimique (CRAPC), pour les analyses RMN.

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

Dédicaces

A la mémoire de mon père

A ma mère et ma sœur

A mes frères

A toute ma famille et mes amis.

A tout la promotion Chimie organique 2016-2018 en particulier

Chelíhí A, Dríci M A.

Au ChemClub Tlemcen

A toutes les mains qui m'ont été tendues

SOMMAIRE

Abréviations	1
Introduction générale	2
Chapitre 1 : Etude bibliographique	5
I. Introduction.	6
II. Structures et propriétés biologiques des chroméno[2,3-c] pyrazol.	6
III. Synthèses des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol décrites en littérature	7
IV. Conclusion.	9
Chapitre 2 : Résultats et discussion	10
I. Synthèses des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol.	11
1) Analyse rétro-synthétique.	11
2) Synthèse.	
1. Etape 1 : Synthèse des 2-amino-4 <i>H</i> -chromènes.	11
a) Propriétés biologiques.	11
b) Synthèse décrite en littérature des 2-amino-3-cyano-4 <i>H</i> -chromènes.	12
c) Application en synthèse.	14
d) Mécanisme de formation de 2-amino-4 <i>H</i> -chromènes.	16
2. Etape 2 : Condensation puis cyclisation en 3-amino-1,4- dihydrochroméno [2,3-c] pyrazol-7-ol.	17
a) En utilisant la méthode de diazotation.	18
b) Mécanismes de formation des 3-amino-1,4- dihydrochroméno [2,3-c] pyrazol-7-ol.	18
c) En utilisant l'hydrazine mono hydratée.	19
d) En utilisant phényle hydrazine chlorhydrate.	19
e) En utilisant l'hydrazine sulfatée.	20
II. Conclusion.	20
Chapitre 3 : Partie expérimentale	21
I. Matériels et méthodes.	23
II. Synthèses des 2-amino-3-cyano-4 <i>H</i> -chromènes.	24
III. Synthèses des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol.	28
Références	31
Conclusion générale	35
Annexe	37

ABREVIATIONS

eq.g : Equivalent gramme	% Pourcentage	t.a : Température ambiante
h : Heure	AcOEt : Acétate d'éthyle	Rf : Rapport frontal
min : Minute	DMF : Diméthylformamide	Tf : Température de fusion
g : Gramme	DCM : Dichlorométhane	Uv : Ultra-Violet
mg : Milligramme	Et ₂ O : Ether di éthylique	IR : Infra-rouge
µg : Microgramme	DMSO : Diméthylsulfoxyde	Rdt : Rendement
L : Litre	Ac ₂ O : Anhydride acétique	M.O : Micro-Onde
mL : Millilitre	Et : Ethyle	TMS : Tétraméthylsilane.
Hz : Hertz	Me : Méthyle	Cox-2 : Cyclooxygenase-2
J : Constante de couplage	Ar : Aromatique	TNBC : Cancer du sein triple négatif
mol : Mole	[Bmim]BF ₄ : 1-butyl-3-methylimidazolium tetrafluoroborate	RMN ¹ H : Résonance magnétique nucléaire du proton
mmoles : Millimoles	Ph : Phényle	NaCl : Chlorure de sodium
M.M Masse molaire	CCM : Chromatographie sur couche mince	
ppm : Partie par million	TBA GLY : Glycinate tétra butyl ammonium	
°C : Degré Celsius	NaPTs : Sodium p-toluènesulfonate	
Cm : Centimètre	CDCl ₃ : chloroforme deutéré	

INTRODUCTION GENERALE

I. Introduction

La chimie des hétérocycles constitue une classe importante de la chimie organique. En effet, un grand nombre de molécules biologiques sont des dérivés d'hétérocycles ou ont pour structures de base des hétérocycles.

Les travaux réalisés sur l'élaboration et l'étude des propriétés des hétérocycles sont donnés jusqu'à maintenant des résultats prometteurs. L'importance de ce domaine de recherche est liée au fait que ces composés peuvent être utilisés comme désinfectants, révélateurs, inhibiteurs de corrosion des métaux, copolymères, colorants...etc.

Dans ce contexte, des efforts considérables ont été consacrés par notre équipe de recherche pour développer de nouvelles méthodologies de synthèses des composés hétérocycliques plus particulièrement les hétérocycles azotés.

II. Présentation de sujet

Depuis longtemps notre laboratoire s'intéresse à la synthèse, la fonctionnalisation et la réactivité des hétérocycles azotés monocycliques multi-substitués tels que : les 2-aminopyridines¹ et les 2-pyridones².

Récemment notre équipe a développé plusieurs synthèses permettant l'accès à des nouveaux systèmes **bi-cycliques** notamment: les pyrido[2,3-*d*]pyrimidines³, les 5*H*-chromeno[2,3-*c*]pyrimidines et les 2-amino-4*H*chromènes⁴ tout en respectant les critères de la chimie verte.

Le travail réalisé au cours de ce mémoire s'inscrit dans la continuité des travaux réalisés dans notre laboratoire par Melle F. BELHADJ sur la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques azotés en utilisant les 2-amino-4*H*-chromènes comme synthon de départ.

Dans ce contexte, dans notre travail, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse, simple et facile, permettant d'accéder aux différents 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*]pyrazol-7-ol (**Figure 1**).

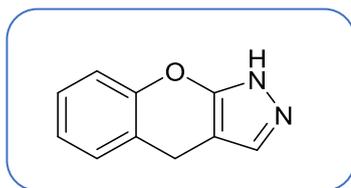


Figure 1 : 4*H*-chroméno[2,3-*c*] pyrazole

Ce mémoire s'articulera autour de trois chapitres :

- **Chapitre I : Etude bibliographique :**

Ce chapitre présente une étude bibliographique sur 3-aminochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol, leurs propriétés biologiques et les différentes synthèses rapportées en littérature pour accéder à ce type composé.

- **Chapitre II : Résultats et discussions :**

Dans ce chapitre, on présente nos différentes méthodes de synthèse de nouveaux 3-aminochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol à partir de 2-amino-4*H*-chromènes comme précurseur principale.

- **Chapitre III : Partie expérimentale :**

Dans ce dernier chapitre on présente tous les modes opératoires ainsi que les caractérisations de toutes les structures obtenues.

En fin, on termine par une conclusion générale et quelques perspectives.

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. INTRODUCTION

Ces dernières années, les composés hétérocycliques naturels ou synthétiques ont attiré beaucoup d'attention des chimistes organiciens en raison de leurs différentes activités biologiques et leurs diverses applications en synthèse organique. De très nombreuses méthodes ont été mises au point pour accéder à ce type de molécules, particulièrement les hétérocycles azotés. Dans notre travail, nous nous sommes intéressés aux chroméno[2,3-*c*]pyrazole

II. STRUCTURE ET PROPRIETES BIOLOGIQUES DES CHROMENO[2,3-*c*] PYRAZOLE

Les chroméno[2,3-*c*] pyrazole présentent dans leurs structures deux motifs principaux : un motif 4*H*-chromène substitué **I** et un motif pyrazole **II** (**Figure 2**) :

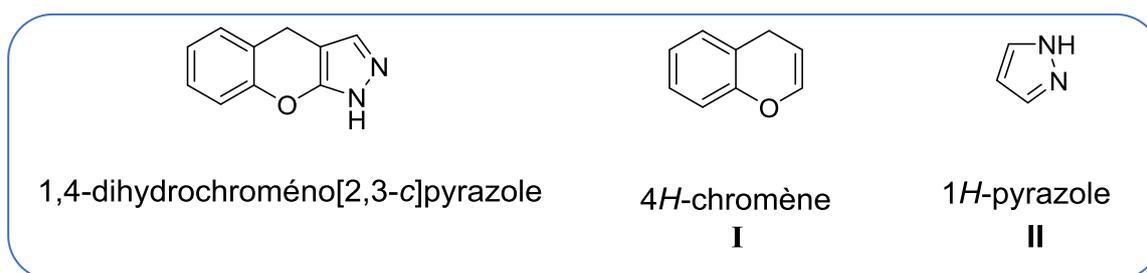


Figure 2 : Structure générale des chroméno [2,3-*c*] pyrazole

Les chroménopyrazoles forment une classe de composés intéressante pour les chimistes organiciens en raison de leurs différentes activités biologiques, Ces composés présentent des activités inhibitrices du potentiel de la cyclo-oxygénase-2 (COX-2)⁵, antibactériennes, antifongiques, antimycobactérienne ⁶, anti cancéreux (nouvel outil thérapeutique pour la gestion de TNBC) « Triple-Negative Breast Cancer » ^{7 8}, ils sont aussi utilisés comme un motif cannabinoïde polyvalent à activité in vivo dans un modèle de la sclérose en plaques ⁹ (**Figure 3**).

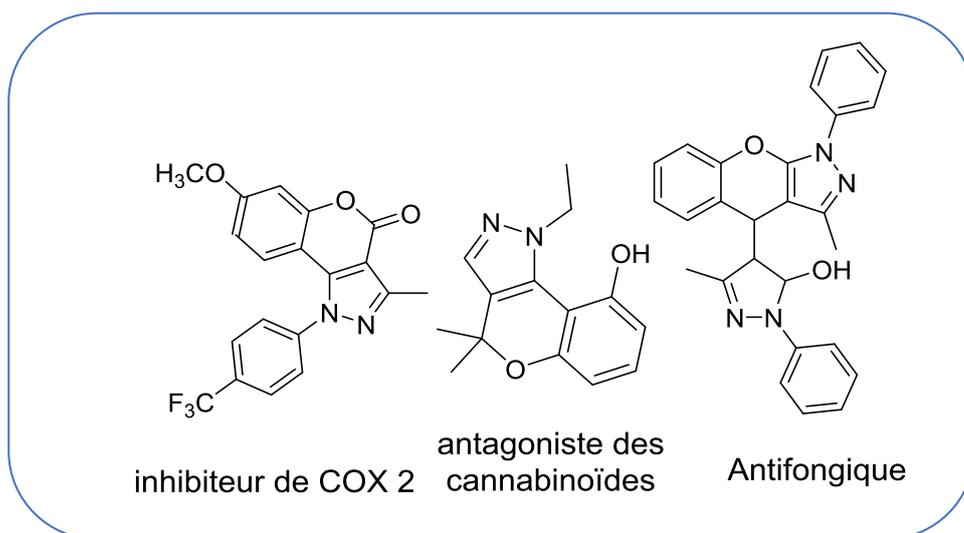


Figure 3 : Quelques activités biologiques des dérivés des chroménopyrazole

Les 4*H*-chromènes représentent une classe importante de composés en synthèse organique. Ils constituent l'unité structurale de nombreux produits naturels, cosmétiques et pigments. Ces composés possèdent des activités antifongique, antimicrobienne, antiinflammatoire, anticoagulant, antispasmodique, anticancéreux⁴.

Les pyrazoles sont des motifs hétérocycliques très importants et central dans nombreux composés biologiquement actifs¹⁰. Cet hétérocycle est également très présent dans l'agrochimie¹¹, on le trouve dans plusieurs composés herbicides, fongicides et insecticides¹². Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. En effet, à notre connaissance seule la Withasomnine a été isolée à partir d'une plante withaniasomniferautilisée dans la médecine traditionnelle indienne pour le traitement de troubles légers (effets analgésique antidépresseurs)¹³.

Vu l'intérêt biologique que présente ces chroméno[2,3-*c*] pyrazole et ses deux motifs pris séparément, nous nous sommes intéressés à la synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol.

III. SYNTHÈSES DES 3-AMINO-1,4-DIHYDROCHROMÉNO[2,3-*C*] PYRAZOL-7-OL DECRITES EN LITTÉRATURE

Plusieurs méthodes de synthèse sont rapportées en littérature pour la préparation de cette classe des produits hétérocycliques¹⁴, nous essayons dans ce rappel bibliographique de citer quelque unes qui en relation avec notre propre travail de synthèse.

Une nouvelle série de composés hétérocycliques contenant un groupement chroméno[2,3-c] pyrazole a été préparée par Abdallah et coll. en **2000**, à partir des éthyle 2-thioxo-2*H*-chromène-3-carboxylate et l'hydrazine pour obtenir le chroméno [2,3-c] pyrazolone puis ils ont fait une chloration suivie par une substitution pour obtenir le 3-hydrazineyl-2,3-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazole ¹⁵(Schéma 1).

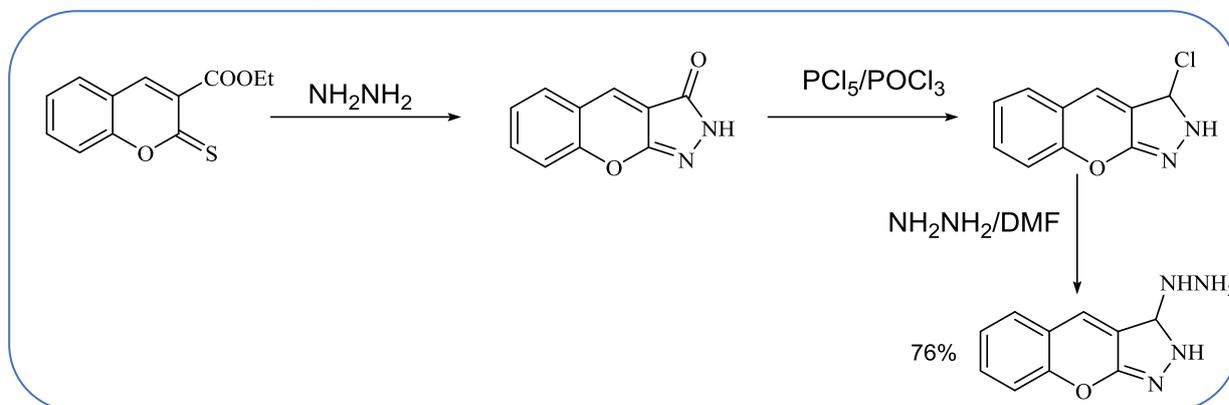


Schéma 1 : Synthèse d'Abdallah

En **2007**, Borisove et coll. ont décrit la synthèse des chroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol à partir des 2-iminocoumarine, et les dérivés de l'hydrazine. La réaction se fait dans l'acide acétique. Les rendements obtenus sont de l'ordre de 52-85 % ¹⁶(Schéma 2).

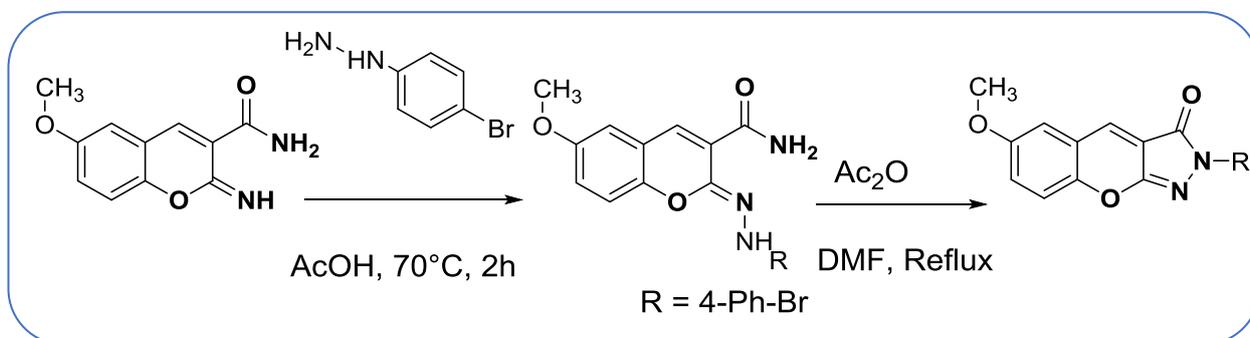


Schéma 2 : Synthèse de Borisove

En **2012**, Saman et coll ont proposé la synthèse de 10-méthyle-11-(4-nitrophényl) -8,11-dihydrobenzo [5,6] chroméno[2,3-c] pyrazole en utilisant une réaction multi composante à trois composants : les aldéhydes, la 3-méthyl-1*H*-pyrazole-5 (4*H*)-one et l' α - ou β -naphtol catalysée par une série de triflates métalliques, la réaction est effectuée sans solvant sous reflux de DMF pendant 6 heures. Ils ont obtenu de 92 % rendement ¹⁷(Schéma 3).

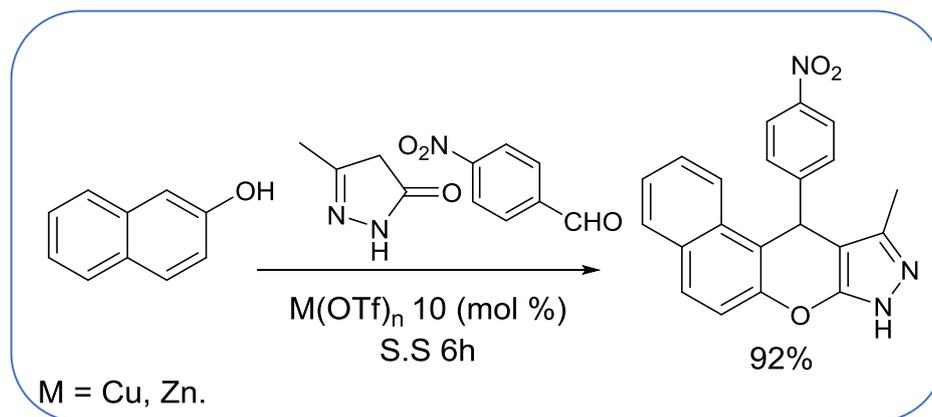


Schéma 3 : Synthèse de Saman.

En 2017, une nouvelle synthèse des chroméno[2,3-*c*] pyrazolyl-pyrazolol a été publiée par Rajashri S et coll, la réaction est effectuée dans une solution hydrotropique de *p*-toluènesulfonate de sodium (NaPTS) sous irradiation ultrason à température ambiante pendant 30 min. 96 %¹⁸.

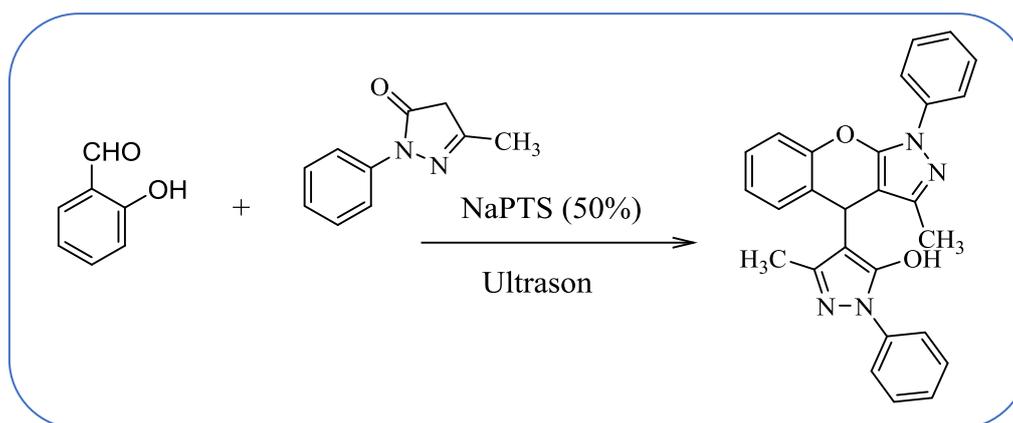


Schéma 4 : Synthèse de Rajashri

IV. CONCLUSION :

En tenant compte des différentes synthèses de 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ols décrites en la littérature, l'intérêt biologique et pharmacologique de ces dérivés, nous décrivons dans le chapitre suivant une voie de synthèse facile et efficace permettant l'accès aux 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ols en utilisant des 2-amino-4*H*-chromènes synthétisés comme précurseur principale.

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSIONS

I. SYNTHÈSE DES 3-AMINO-1,4-DIHYDROCHROMÉNO[2,3-*c*] PYRAZOL-7-OL

Nous avons développé une nouvelle voie de synthèse facile et simple pour la synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol, tout en essayant de respecter les critères de la chimie verte. Cette méthode consiste à l'utilisation 2-amino-4*H*-chromènes synthétisés comme précurseur principale.

I.1. Analyse rétro-synthétique :

Nous avons envisagé le schéma rétro-synthétique suivant pour la préparation de ce type de molécules (schéma 5).

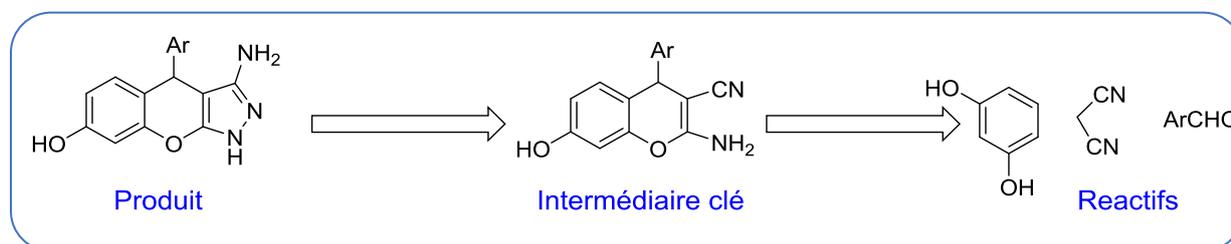


Schéma 5 : Rétro-synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol

Le schéma rétro-synthétique implique deux étapes pour la préparation des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol :

- **Étape 1** : Synthèse des 2-amino-4*H*-chromènes.
- **Étape 2** : Diazotation puis cyclisation en 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-*c*] pyrazol-7-ol.

I.2. Synthèse :

I.2.1. Etape 1 : Synthèse des 2-amino-4*H*-chromènes :

Les 2-amino-4*H*-chromènes constituent une classe importante de composés organiques synthétiques ou naturels pharmacologiquement actifs. Ces motifs sont utilisés comme précurseurs précieux pour la synthèse de divers produits cosmétiques¹⁹, ou agrochimique.

a) Propriétés biologiques :

Les 2-amino-4*H*-chromènes présentent un large spectre d'activités biologiques nous citons à titre exemple : antimicrobiens^{20, 21}, mutagénicité²¹, antiviraux²⁰, antiprolifératif²², phéromone sexuelle²³, anti tumeur²⁴ et inhibiteurs des sialidases du virus de la grippe^{19, 25}.

b) Synthèse décrite en littérature des 2-amino-3-cyano-4H-chromènes :

De nombreux rapports sont cités dans la littérature utilisant la réaction multi composant (MCR) pour synthétiser le 2-amino-4H-chromène et ses dérivés²⁶. En général, ces molécules sont préparées par condensation de phénol activé, divers aldéhydes et malononitrile en présence d'une base ou d'un catalyseur. Dans la partie suivante, nous allons présenter les synthèses des 2-amino-3cyano-4H-chromènes les plus connues et les plus récentes qui sont décrites dans la littérature.

En 2005, de nouveaux 2-amino-3-cyano-4H-benzo [h] chromènes ont été préparés par Kidwai et coll, en faisant réagir du malononitrile avec des arylaldéhydes et du 2-naphtol ou du résorcinol sous irradiation micro-ondes (MO) en présence de K_2CO_3 comme catalyseur²⁷(Schéma 6).

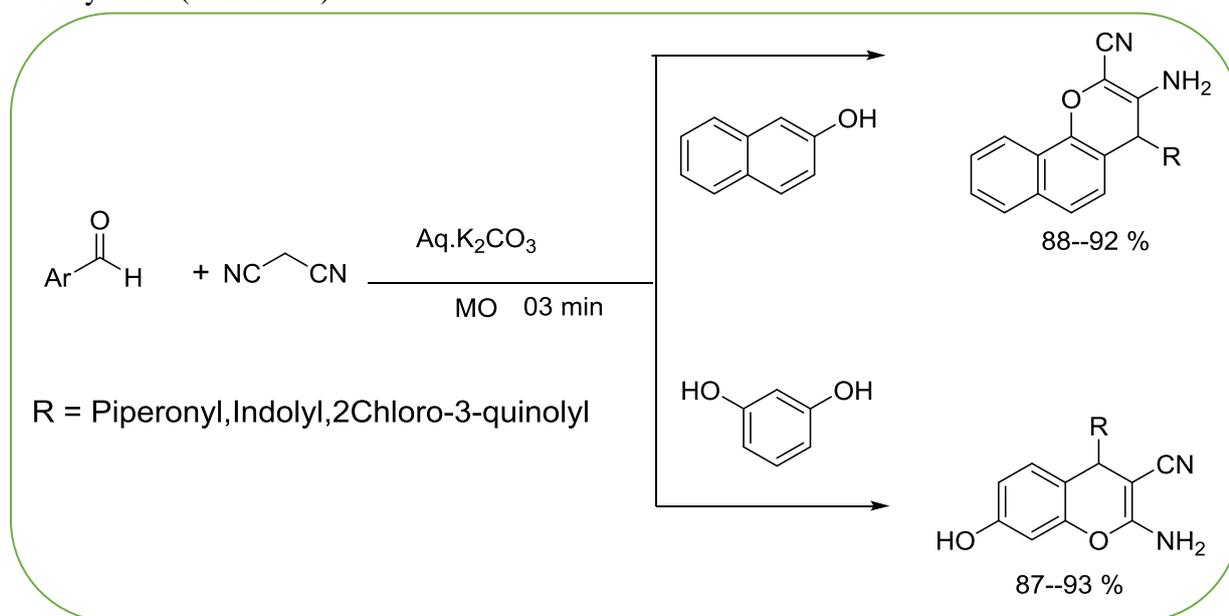


Schéma 6 : Synthèse de Kidwai

En 2012, Gupta et coll ont synthétisé les 2-amino-3-cyano-4- arylsulfanyl-4H-chromènes par la condensation entre le malononitrile, les salicylaldehydes substitués (2-hydroxynaphtalène-1- Carbaldéhyde ou 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde ou 2-hydroxybenzaldéhyde) et les thiols en présence de [Bmim] BF₄ à température ambiante pendant 30 minutes e temps. Ils ont obtenu 81% de rendements²⁸(Schéma 7).

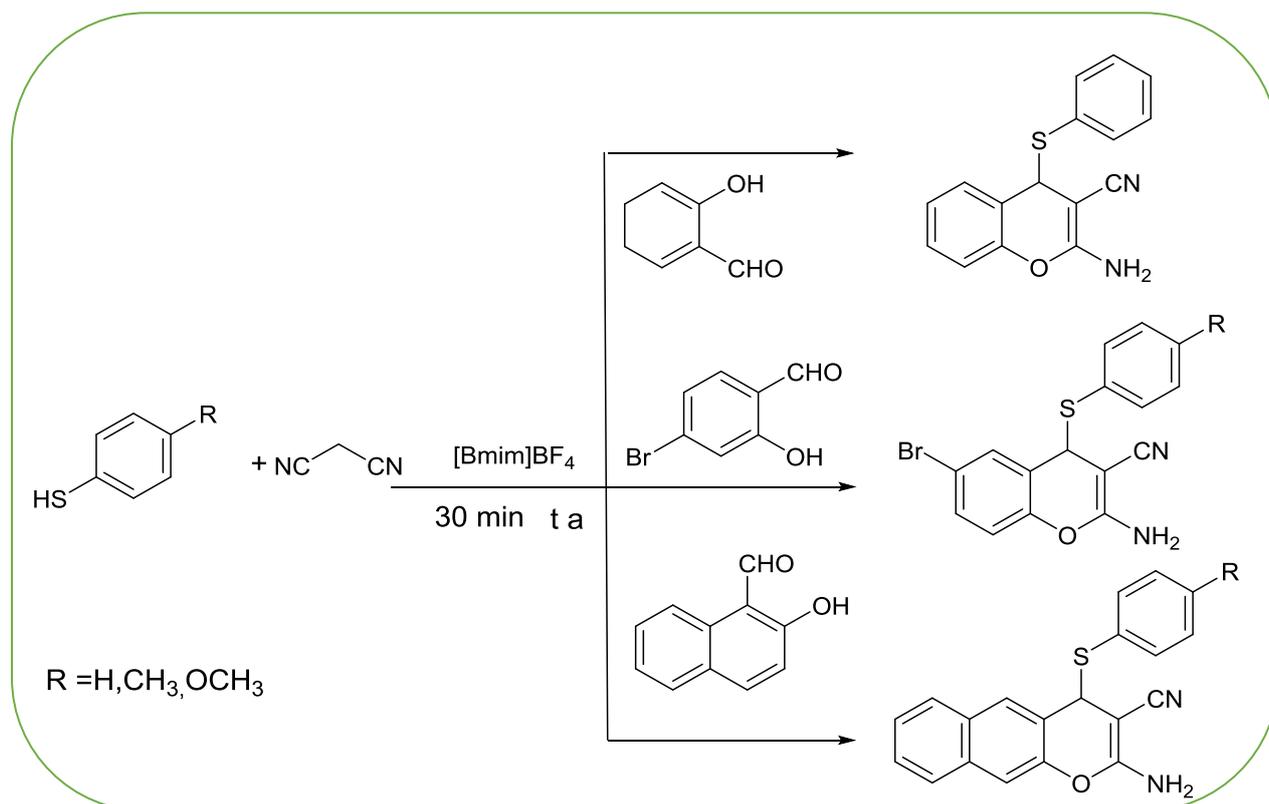


Schéma 7 : Synthèse de Gupta.

En **2015**, le groupe Rawat a préparé de nouveaux indol-3-yl-4*H*-chromènes par une réaction multi-composant entre le salicylaldéhyde, le malononitrile ou le cyanoacétate d'éthyle et les Indoles En présence de glycinate de tétra-butyl ammonium [TBA] [Gly] comme catalyseur sans solvant à 60 ° C pendant 30-60min²⁹(Schéma 8).

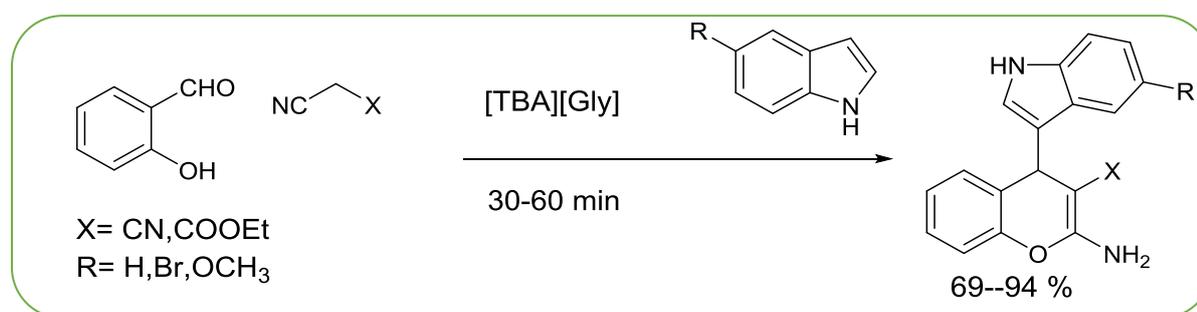


Schéma 8 : Synthèse de Rawat

En **2016**, une autre synthèse des 2-amino-4*H*-benzo[*h*]chromène a été proposé par El-Agrody et coll, en faisant réagir benzaldéhydes aromatiques, malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle et 4-méthoxy-1-naphtol en présence de pipéridine dans une solution éthanolique sous irradiation micro-onde pendant 2 minute avec un rendement supérieur à 85 % ³⁰ (Schéma 9).

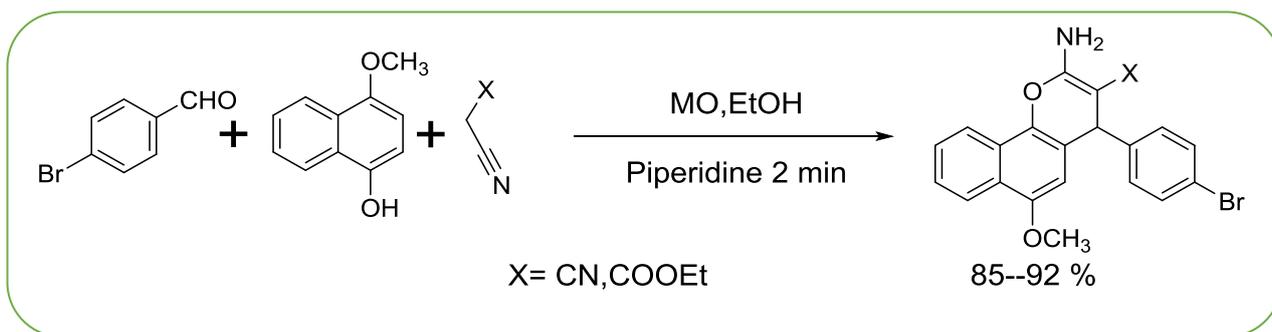


Schéma 9 : Synthèse d'El-Agrody

En 2017, Kiyani et coll ont publié une nouvelle synthèse des 2-amino-4*H*-benzo [*h*] chromène en utilisant le naphthalène avec le malononitrile ou cyanoacétate d'éthyle, les benzaldéhydes aromatiques en présence d'un nouveau catalyseur le malonate de sodium, la réaction est effectuée sous reflux dans l'eau à 70°C pendant 60 minutes, ils obtenus environ 90 % de rendement³¹ (Schéma 10).

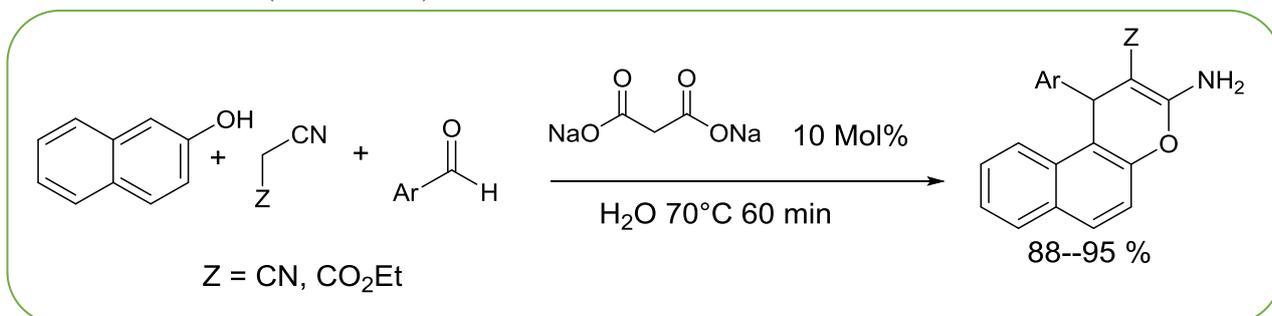
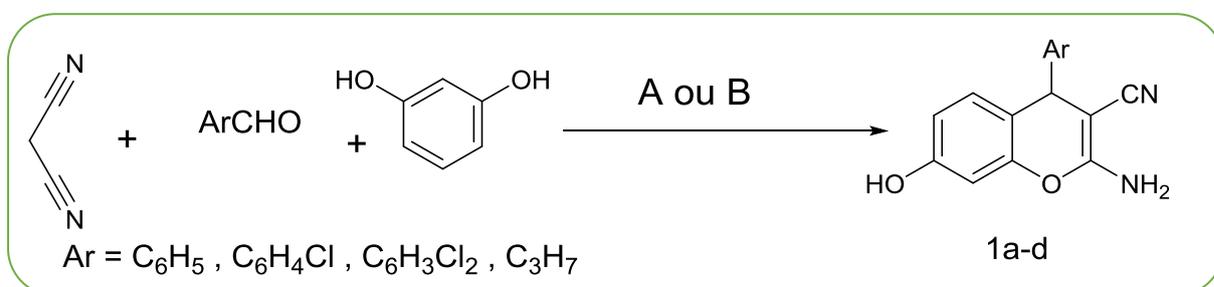


Schéma 10 : Synthèse de Kiyani

c) Application en synthèse :

De notre part, nous avons synthétisé les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromène en utilisant le même protocole développé dans notre laboratoire par M^{elle} F. BELHADJ durant son travail de thèse de doctorat⁴, à partir du malononitrile, résorcinol et les différents, aldéhydes en quantités stœchiométriques, selon deux conditions différentes (Schéma 11).

Schéma 11 : Synthèse des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes

A : utilisation de K_2CO_3 à température ambiante.

B : utilisation de K_2CO_3 avec chauffage classique.

La réaction est effectuée de manière simple, en mélangeant les trois réactifs en présence de carbonate de potassium ou acétate de sodium dans l'eau sous agitation à température ambiante pendant 24 h (méthode A) ou à reflux d'eau pendant 3 h (méthode B).

Les résultats obtenus pour la préparation des 2-amino-4*H*-chromènes **1-4** sont résumés dans la **Figure 4** :

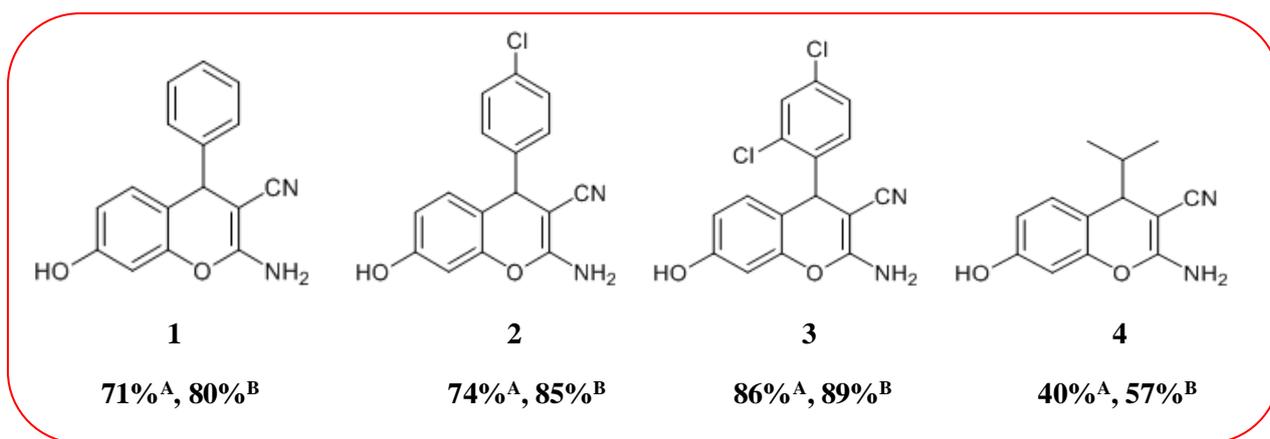


Figure 4 : Résultats de synthèse des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes **1-4**

En conclusion, nous avons rapporté un protocole efficace pour la synthèse de 2-amino-4*H*-chromènes qui se fait en une seule étape dans l'eau comme solvant.

Le présent protocole s'est avéré être efficace pour fournir des rendements plus élevés des produits souhaités. Cette procédure offre plusieurs avantages, y compris des conditions de réaction douces, un rendement élevé de produits ainsi qu'une procédure expérimentale simple, qui la rend un processus intéressant pour la synthèse des 2-amino-4*H*-chromènes et de leurs dérivés.

d) Mécanisme de formation de 2-amino-4*H*-chromènes

Nous avons, en un premier lieu, la formation de l'alcène **A** par une condensation de Knoevenagel à partir des aldéhydes aromatiques et le malononitrile, ensuite la formation de l'intermédiaire **C** après une tautomérie et une réaction acido-basique du produit **B**, ensuite ce dernier s'additionne sur l'alcène **A** par une addition 1,4-Michael pour former l'intermédiaire **D** suivie d'une cyclisation intramolécule pour donner l'intermédiaire **E** et en fin un réarrangement pour obtenir les 2-amino-4*H*chromènes voulues (**Schéma 12**).

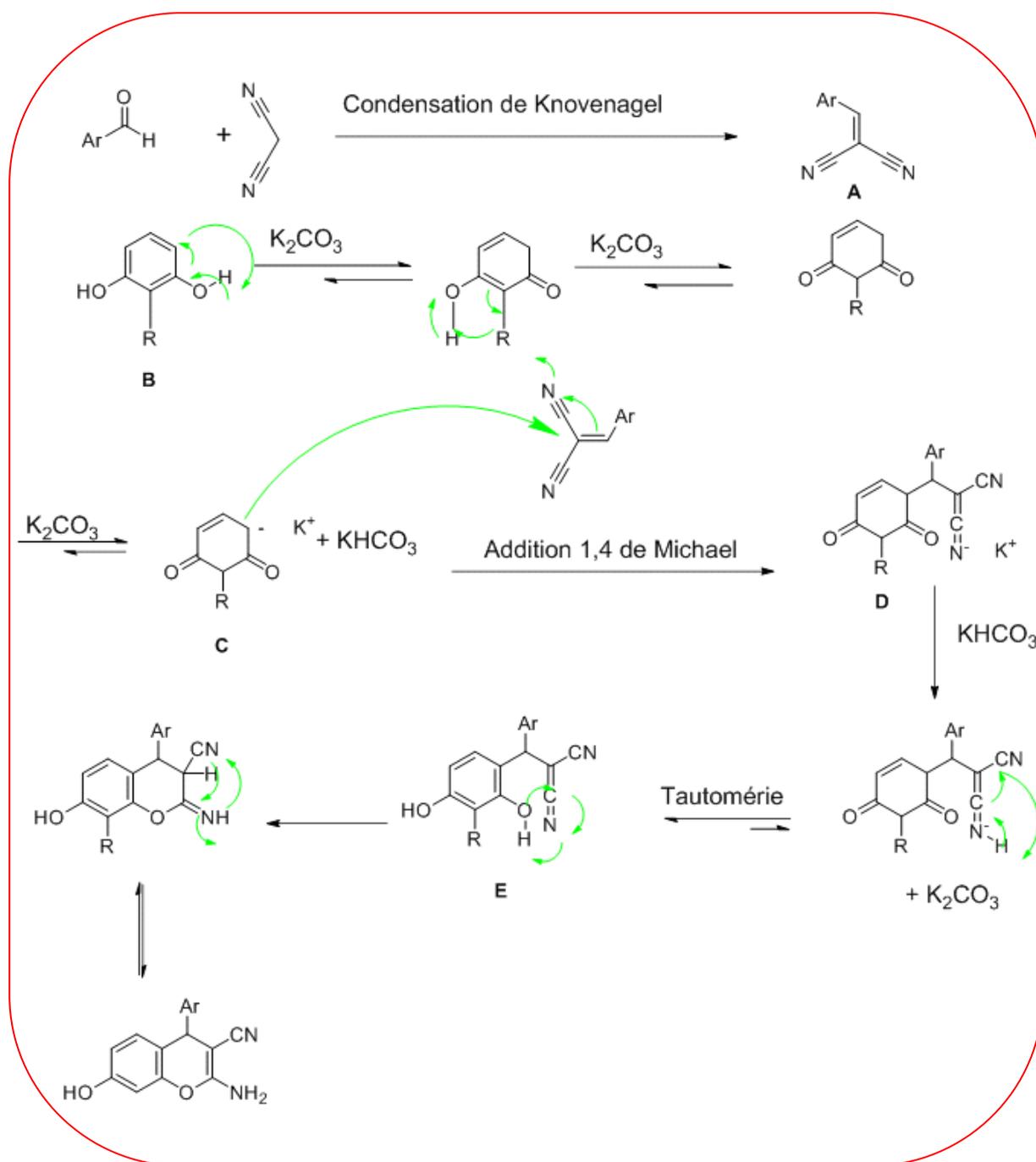


Schéma 12 : Mécanisme de formation de 2-amino-4H-chromènes 1-4

I.2.2. Etape 2 : Condensation puis cyclisation en 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol :

Dans le but de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés hautement fonctionnalisés, nous avons envisagé une nouvelle stratégie de synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol **5-7** en utilisant de nouvelles réactions de cyclisation.

a) En utilisant la méthode de diazotation :

Au cours de ce travail nous avons pu préparer des différents 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol **5-7** à partir d'une diazotation suivi par une cyclisation des 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes.

La réaction se fait d'une manière simple, en faisant réagir les 2-amino-3-cyano-4*H*-chromènes avec une solution aqueuse de NaNO₂ d'acide chlorhydrique dans l'eau et ensuite une cyclisation intramoléculaire aura lieu sur le carbonitrile, cette réaction est catalysée par SnCl₂ (**Schéma 13**).

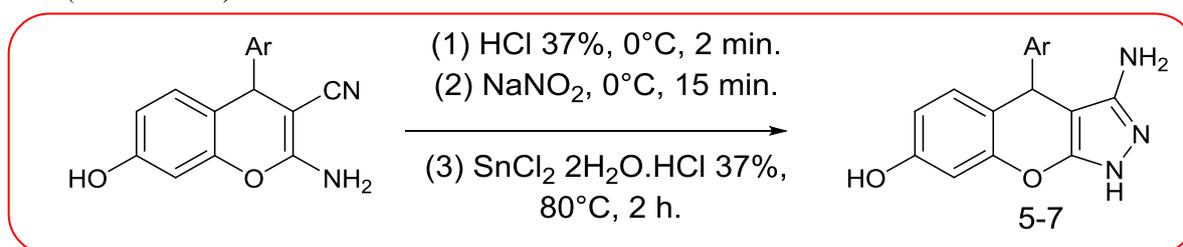


Schéma13 : Synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol **5-7**

Les résultats obtenus pour la préparation des -amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol **5-7** sont regroupés dans le **Figure 5** :

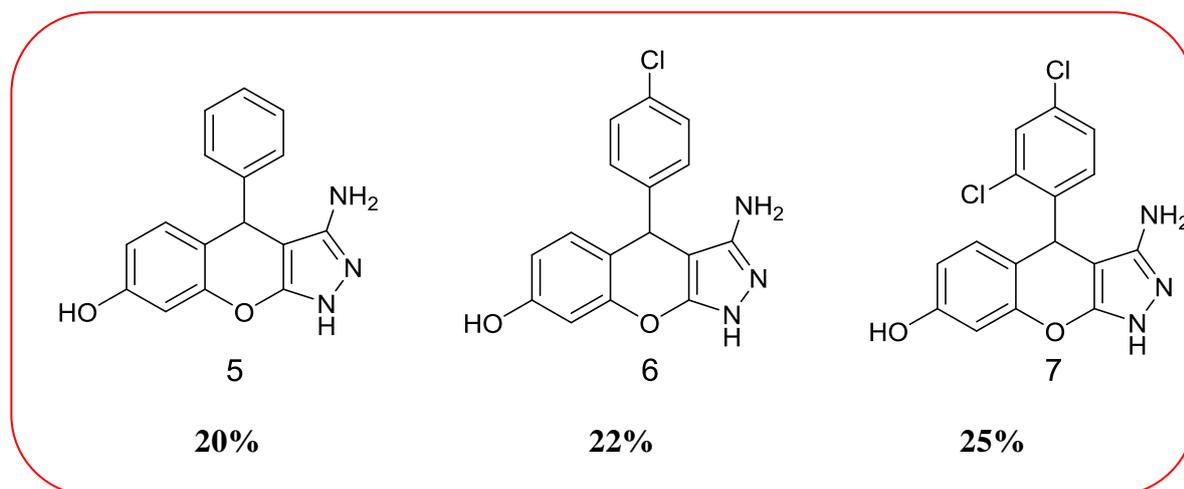


Figure 5 : Résultats de synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ols **5-7**

b) Mécanismes de formation des 3-amino-1,4-dihydrochroméno [2,3-c] pyrazol-7-ol

Le mécanisme débute par l'attaque de l'amine sur l'azote de l'acide nitreux, une prototropie suivie de la formation d'une double liaison N=N et départ d'une molécule d'eau. Une nouvelle prototropie et formation du sel diazonium avec le départ d'une molécule d'eau.

Une cyclisation intramoléculaire entre le diazonium formé le groupement donne l'intermédiaire (X) après un réarrangement et une tautomérie on obtient notre produit désiré (Schéma 14).

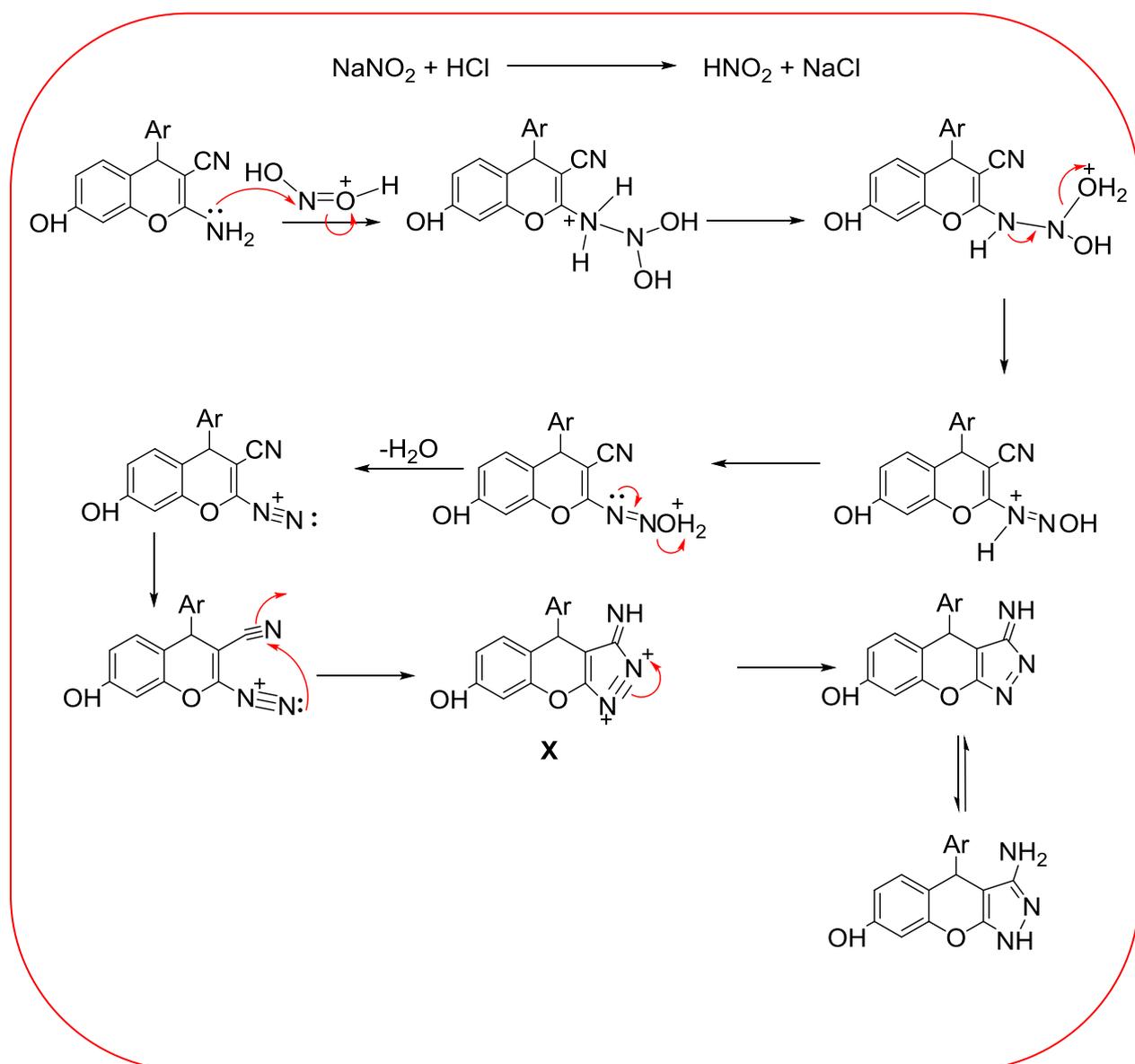


Schéma 14 : Mécanisme de formation des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol

D'après les résultats obtenus on remarque bien que les rendements sont faibles donc on a pensé de changer le protocole de synthèse et d'utiliser d'autres réactions de cyclisation.

c) En utilisant l'hydrazine mono hydratée :

Dans le but d'améliorer le rendement pour la préparation des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol, nous avons pensé de faire réagir les 2-amio-4*H*-chromène avec l'hydrazine monohydratée. La réaction est effectuée dans l'éthanol sous reflux pendant 12h (Schéma 15).

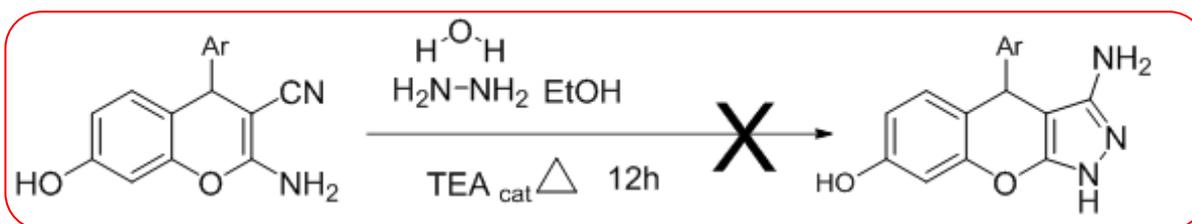


Schéma 15 : Synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol à partir de l'hydrazine monohydratée

Malheureusement, les 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol n'ont pas pu obtenu avec de bons rendements (trace) malgré de nombreuses tentatives. Cela nous a obligé de changer le milieu réactionnel.

On a pensé donc de faire réagir cette fois c'est les 2-amio-4*H*-chromène avec l'hydrazine chlorhydrate ou hydrazine sulfatée à fin d'améliorer les rendements.

d) En utilisant phényle hydrazine chlorhydrate :

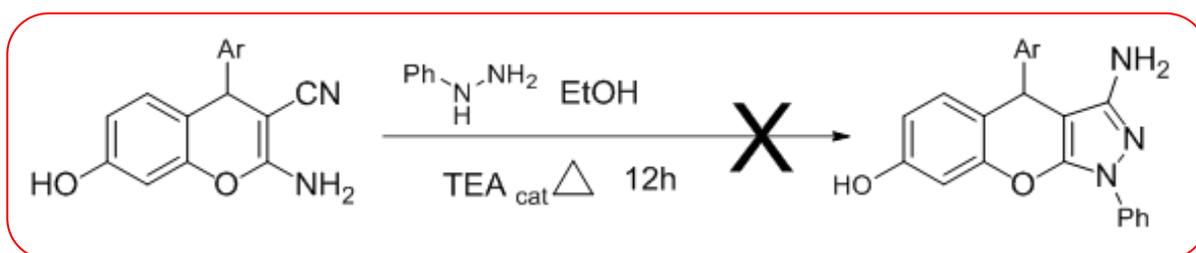


Schéma 16 : Synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol à partir de phényl hydrazine chlorhydrate

e) En utilisant l'hydrazine sulfatée :

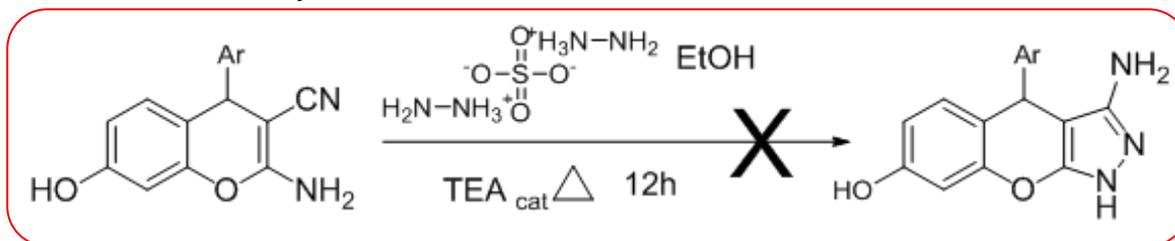


Schéma 17 : Synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol à partir de l'hydrazine sulfatée

Malgré plusieurs tentatives les rendements restent inférieurs à 20%, cela peut être expliqué par l'effet des réactions secondaires qui se présentent au cours de cette expérience.

II. CONCLUSION

Dans ce chapitre, nous avons exploré une nouvelle méthode de synthèse des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol. Cette méthode nous permet d'obtenir des nouveaux hétérocycles originaux, non décrits dans la littérature, d'une manière simple et avec des rendements acceptables.

Malgré toutes les tentatives réalisées sur 2-amio-4*H*-chromène, nous n'avons pas trouvé une bonne stratégie qui conduit aux 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol avec de bons rendements.

CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTALE

I. MATERIELS ET METHODES

Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm^{-1} . Seuls les pics significatifs sont listés.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63 μm).

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

Les températures de fusions ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

II. Synthèse des 2-amino-3-cyano-4H-chromènes :**Mode opératoire :**

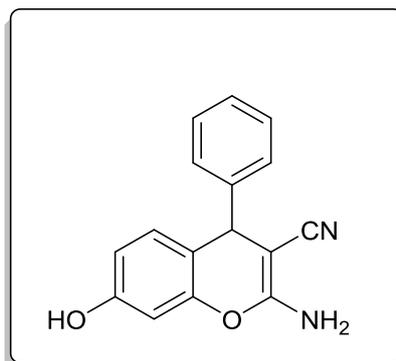
Méthode A : utilisation de K_2CO_3 à température ambiante.

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté, on mélange : (10 mmol) du résorcinol, (10 mmol) de dérivé de benzaldéhyde, (10 mmol ; 0,66 g) du malononitrile, (0,5 g) du carbonate de potassium et (2 mL) d'eau. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 24 h, ensuite (20mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 * 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-aminochromène désiré.

Méthode B : utilisation de K_2CO_3 avec chauffage classique.

Dans un ballon de 25 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant, on mélange : (10mmol, 1,10g) de résorcinol, (10mmol, 1,00g) de benzaldéhyde, (10mmol, 0,66g) du malononitrile en présence de (0,5g) de carbonate de potassium. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 3h. Après refroidissement, (20 mL) de dichlorométhane sont ajoutés. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 * 20 mL), avec l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite pour obtenir le 2-aminochromènes désiré.

❖ 2-amino-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromène-3-carbonitrile 1:



Le produit **1** est préparé selon les méthodes A et B en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,00 g) du benzaldéhyde.

Formule brute : C₁₆H₁₂N₂O₂

Masse molaire : 264,28 g.mol⁻¹

Rendement : 71% (A), 80 % (B)

Aspect : solide blanc

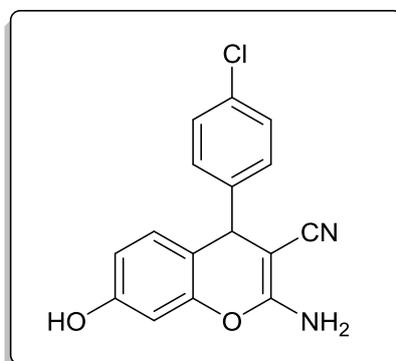
Pf : 242 °C

Rf : 0,48(hexane/acétate d'éthyle : 50/50)

RMN ¹H (DMSO) δ = 4,62(1H, s, **CH**) ; 6,47 (2H, s, **NH₂**) ; 6,79-6,87(3H, m) ; 7,11-7,35 (5H, m) ; 9,68 (1H, s, **OH**).

IR v_{max} cm⁻¹ : 1620 (C=C) ; 1644(C=C-CN) ; 2181 (CN) ; 3339 (NH₂) ; 3430 (OH).

❖ 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile 2:



Le produit **2** est préparé selon les méthodes A et B en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,40 g) de 4-chlorobenzaldéhyde.

Formule brute : C₁₆H₁₁ClN₂O₂

Masse molaire : 298,72 g.mol⁻¹

Rendement : 74 % (A), 85 % (B)

Aspect : solide blanc

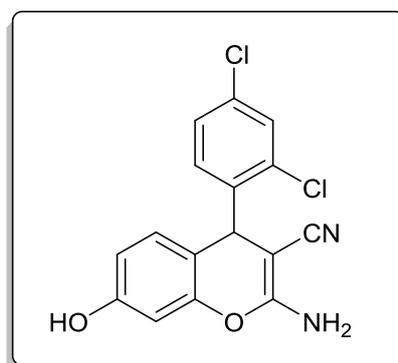
Pf : 248 °C

Rf : 0,68 (hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ¹H (DMSO) δ =: 4,66 (1H, s, **CH**) ; 6,43 (1H, s) ; 6,49 (1H, dd, JH-H = 2,1 Hz, JH-H = 8,4 Hz) ; 6,78 (1H, d, JH-H = 8,40 Hz) ; 6,88 (2H, s, **NH2**) ; 7,19 (2H, d, JH-H = 8,30 Hz) ; 7,36 (2H, d, JH-H = 8,30 Hz) ; 9,75 (1H, s, **OH**).

IR v_{max} cm⁻¹ : 1588 (C=C) ; 1637 (C=C-CN) ; 2223 (CN) ; 3337 (NH₂) ; 3461 (OH).

❖ **2-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile 3 :**



Le produit **3** est préparé selon les méthodes A et B en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 1,75 g) de 2,4-dichlorobenzaldéhyde.

Formule brute : C₁₆H₁₀Cl₂N₂O₂

Masse molaire : 333,17 g.mol⁻¹

Rendement : 86 % (A), 89 % (B)

Aspect : solide blanc

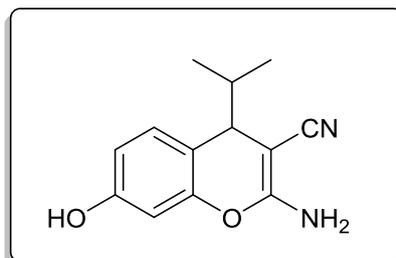
Pf : 252 °C

Rf : 0,75 (hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ¹H (DMSO) δ =: 5,13 (1H, s, **CH**); 6,42 (1H, d, J= 2,00 Hz); 6,49 (1H, dd, J = 2,40 Hz); 6,72 (1H, d, J= 8,40 Hz); 6,98 (2H, s, NH₂); 7,21 (1H,d, J= 12 Hz); 7,40 (1H, dd, JH-H = 2,10 Hz, J= 2 Hz); 7,58 (1H, d, J= 2,10Hz); 9,80 (1H, s, **OH**).

IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1612 (C=C) ; 1660 (C=C-CN) ; 2192 (CN) ; 3336 (NH₂) ; 3472 (OH).

❖ **2-amino-7-hydroxy-4-isopropyl-4H-chromène-3-carbonitrile 4 :**



Le produit 4 est préparé selon les méthodes A et B en faisant réagir (10 mmol ; 1,10 g) de résorcinol et (10 mmol ; 0.72 g) de isobutyraldehyde.

Formule brute : C₁₃H₁₃N₂O₂

Masse molaire : 230 ,11 g.mol⁻¹

Rendement : 40 % (A), 57 % (B)

Aspect : solide blanc

Pf : 202 °C

Rf :0,60(hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ¹H (DMSO) δ =: 0,73 (6H, m) ;1.78 (1H, s, **CH**) ; 3.27 (1H, t, J = 10.3 Hz,)6.37 (1H,d, J = 2.4 Hz,) ; 6.55 (1H, dd, J = 8.3, 2.4 Hz,) ; 6.73 (2H, s, NH₂) ; 6.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H) ; 9,59 (1H, s, **OH**).

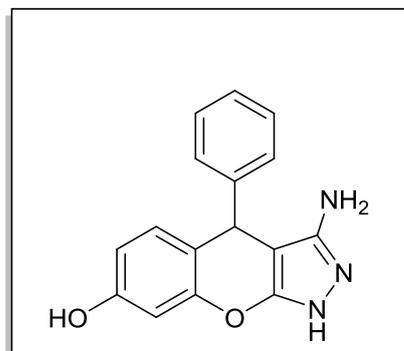
IR ν_{\max} cm⁻¹ : 1595 (C=C) ; 1647 (C=C-CN) ; 2198 (CN) ; 3342 (NH₂) ; 3417 (OH).

III. SYNTHÈSE DES 3-AMINO-1,4-DIHYDROCHROMÉNO[2,3-c]PYRAZOL-7-OL

Mode opératoire :

Dans un ballon de 100 mL, muni d'un barreau aimanté et d'un réfrigérant sont introduits : (1,25 mmol) de 2-amino-4*H*-chromène-3-carbonitrile, (solution de 12 N, 2 mL) d'acide chlorhydrique et (1 ml) l'eau, l'ensemble est agité pendant 2 min à 0° C puis (1 mL) d'une solution aqueuse de nitrate de sodium est ajoutée goutte à goutte. Après 15 min d'agitation (283 mg, 1,25 mmol) d'une solution de chlorure dihydrate d'étain dans l'acide chlorhydrique (12 Solution N, 2 ml) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h, puis chauffé à 80° C pour 2 heures. Après refroidissement une solution d'hydroxyde de sodium à 30% s'est ajoutée, en suite (20 mL) de l'acétate d'éthyl. La phase organique obtenue est lavée avec de l'eau (3 x 20 mL) puis avec de l'eau saturée en NaCl (20 mL), séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice en utilisant (hexane/acétate d'éthyle:3/7) comme éluant, pour obtenir le 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol désiré.

❖ 3-amino-4-phenyl-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol 5 :



Formule brute : C₁₆H₁₃N₃O₂

Masse molaire : 279,10 g.mol⁻¹

Rendement : 20 %

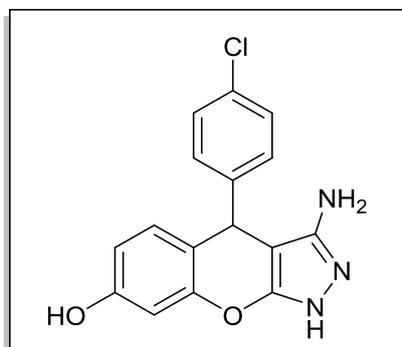
Aspect : liquide

Rf : 0,63(hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ¹H (DMSO) δ = : 4,61(1H, s, **CH**) ; 6,48 (2H, s, **NH₂**) ; 6,82 (3H, m); 7,23 (5H, m); 9,68 (1H, s, **OH**) ; 11,39 (1H, s, **NH**).

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1643 (C=C) ; 3334 (NH_2) ; 3456 (OH).

❖ 3-amino-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol 6:



Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{Cl}_1\text{N}_3\text{O}_2$

Masse molaire : $313,06 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 22%

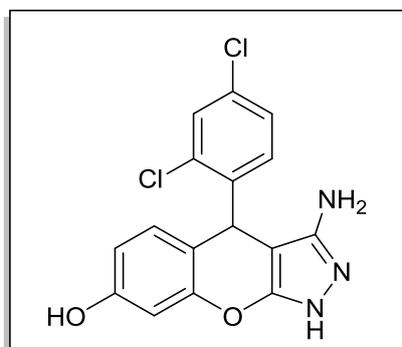
Aspect : liquide

Rf : 0,76(hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ^1H (DMSO) δ =: 4.66 (1H, s, **CH**) ; 6,43 (1H, s) ; 6,49 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,1 \text{ Hz}$, $J_{\text{H-H}} = 8,4 \text{ Hz}$) ; 6,78 (1H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,40 \text{ Hz}$); 6,88 (2H, s, **NH₂**); 7,19 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,30 \text{ Hz}$); 7,36 (2H, d, $J_{\text{H-H}} = 8,30 \text{ Hz}$); 9,75 (1H, s, **OH**) ; 11,91(1H, s, **NH**)

IR ν_{\max} cm^{-1} : 1588 (C=C) ;3337 (NH_2) ; 3461 (OH).

❖ 3-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol 7:



Formule brute : $C_{16}H_{11}Cl_2N_3O_2$

Masse molaire : $347,02\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 25 %

Aspect : liquide

Rf : 0,79 (hexane/acétate d'éthyle : 3/7)

RMN ^1H (DMSO) δ =: 5,13 (1H, s, **CH**); 6,42 (1H, d, $J= 2,00$ Hz); 6,49 (1H, dd, $J = 2,40$ Hz); 6,72 (1H, d, $J= 8,40$ Hz); 6,98 (2H, s, **NH2**); 7,21 (1H, d, $J= 12$ Hz); 7,40 (1H, dd, $J_{\text{H-H}} = 2,10$ Hz, $J= 2$ Hz); 7,58 (1H, d, $J= 2,10$ Hz); 9,80 (1H, s, **OH**) ; 11,92 (1H, s, **NH**)

IR ν_{max} cm^{-1} : 1604 (C=C); 3336 (NH2) ; 3445 (OH)

REFERENCES

REFERENCES

1. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdellah, M.; Villemin, D., A NEW ROUTE FOR THE SYNTHESIS OF 2-AMINOPYRIDINES*/NOUVELLE VOIE DE SYNTHÈSE DES 2-AMINOPYRIDINES. Scientific Study & Research. Chemistry & Chemical Engineering, Biotechnology, Food Industry 2011, 12 (2), 121.
2. Kibou, Z.; Cheikh, N.; Villemin, D.; Choukchou-Braham, N.; Mostefa-Kara, B.; Benabdellah, M., A Simple and Efficient Procedure for a 2-Pyridones Synthesis under Solvent-Free Conditions. International Journal of Organic Chemistry 2011, 01 (04), 242-249.
3. Belhadj, F.; Kibou, Z.; Cheikh, N.; Choukchou-Braham, N.; Villemin, D., Convenient access to new 4-substituted aminopyrido[2,3-d]pyrimidine derivatives. Tetrahedron Letters 2015, 56 (44), 5999-6002.
4. Belhadj, F. Synthèse et fonctionnalisation de nouveaux systèmes azahétérocycliques application aux aminopyridines, aminopyridopyrimidines et chromenopyrimidines. Aboubekr belkaid University 2016.
5. Grover, J.; Kumar, V.; Sobhia, M. E.; Jachak, S. M., Synthesis, biological evaluation and docking analysis of 3-methyl-1-phenylchromeno[4,3-c]pyrazol-4(1H)-ones as potential cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. Bioorganic & medicinal chemistry letters 2014,24 (19), 4638-4642.
6. Kamat, S. R.; Salunkhe, R. S.; Choudhari, P. B.; Dhavale, R. P.; Mane, A. H.; Lohar, T. R., Efficient synthesis of chromeno[2,3-c]pyrazolyl-pyrazolo(s) in hydrotropic solution and their anti-infective potential. Research on Chemical Intermediates 2017,44 (2), 1351-1362.
7. Li, H.; Liu, C.; Zhang, Y.; Sun, Y.; Wang, B.; Liu, W., Green method for the synthesis of chromeno[2,3-c]pyrazol-4(1H)-ones through ionic liquid promoted directed annulation of 5-(aryloxy)-1H-pyrazole-4-carbaldehydes in aqueous media. Organic letters 2015,17 (4), 932-5.
8. Morales, P.; Blasco-Benito, S.; Andradas, C.; Gomez-Canas, M.; Flores, J. M.; Goya, P.; Fernandez-Ruiz, J.; Sanchez, C.; Jagerovic, N., Selective, nontoxic CB(2) cannabinoid o-quinone with in vivo activity against triple-negative breast cancer. Journal of medicinal chemistry 2015,58 (5), 2256-64.
9. Morales, P.; Gomez-Canas, M.; Navarro, G.; Hurst, D. P.; Carrillo-Salinas, F. J.; Lagartera, L.; Pazos, R.; Goya, P.; Reggio, P. H.; Guaza, C.; Franco, R.; Fernandez-Ruiz, J.; Jagerovic, N., Chromenopyrazole, a Versatile Cannabinoid Scaffold with in Vivo Activity in a Model of Multiple Sclerosis. Journal of medicinal chemistry 2016,59 (14), 6753-6771.
10. Karrouchi, K.; Radi, S.; Ramli, Y.; Taoufik, J.; Mabkhot, Y. N.; Al-Aizari, F. A.; Ansar, M., Synthesis and Pharmacological Activities of Pyrazole Derivatives: A Review. Molecules Jan 12, 2018.
11. Giornal, F.; Pazenok, S.; Rodefeld, L.; Lui, N.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R., Synthesis of diversely fluorinated pyrazoles as novel active agrochemical ingredients. Journal of Fluorine Chemistry 2013, 152, 2-11.
12. Cam, M.; Durieu, E.; Bodin, M.; Manousopoulou, A.; Koslowski, S.; Vasylieva, N.; Barnych, B.; Hammock, B. D.; Bohl, B.; Koch, P.; Omori, C.; Yamamoto, K.; Hata, S.; Suzuki, T.; Karg, F.; Gizzi, P.; Haber, V. E.; Bencetic Mihaljevic, V.; Tavcar, B.; Portelius, E.; Pannee, J.; Blennow, K.; Zetterberg, H.; Garbis, S. D.; Auvray, P.; Gerber, H.; Fraering, J.; Fraering, P. C.; Meijer, L., Induction of Amyloid-beta42 Production by Fipronil and Other Pyrazole Insecticides. *Journal of Alzheimer's disease* : JAD 2018, 62 (4), 1663-1681.

REFERENCES

13. Kumar, V.; Dey, A.; Hadimani, M. B.; Marcovic, T.; Emerald, M., Chemistry and pharmacology of withania somnifera: An update. Tang [Humanitas Medicine] 2015, 5 (1), 1.1-1.13.
14. Ghahremanzadeh, R.; Fereshtehnejad, F.; Yasaei, Z.; Amanpour, T.; Bazgir, A., One-pot and three-component synthesis of spiro[chromeno[2,3-d] pyrimidine-5,3'-indoline]-diones and spiro[chromeno[2,3-c] pyrazole-4,3'-indoline]-diones. Journal of Heterocyclic Chemistry 2010, 47 (4), 967-972.
15. Allah, O. A., Synthesis and biological studies of some benzopyrano [2, 3-c] pyrazole derivatives. Il Farmaco 2000,55 (9-10), 641-649.
16. Borisov, A. V.; Gorobets, N. Y.; Yermolayev, S. A.; Zhuravel', I. O.; Kovalenko, S. M.; Desenko, S. M., One-pot microwave-assisted synthesis of a benzopyrano [2, 3-c] pyrazol-3 (2H)-one library. Journal of combinatorial chemistry 2007,9 (06), 909-911.
17. Saman, D., A Green One-Pot Synthesis of Benzochromeno-Pyrazoles Catalyzed by a Series of Metal Triflates. Chemical Science Transactions 2012, 1 (1), 41-44.
18. Kamat, S. R.; Salunkhe, R. S.; Choudhari, P. B.; Dhavale, R. P.; Mane, A. H.; Lohar, T. R., Efficient synthesis of chromeno[2,3-c]pyrazolyl-pyrazolo(s) in hydrotropic solution and their anti-infective potential. Research on Chemical Intermediates 2017, 44 (2), 1351-1362.
19. Taylor, N. R.; Cleasby, A.; Singh, O.; Skarzynski, T.; Wonacott, A. J.; Smith, P. W.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Cherry, P. C.; Bethell, R., Dihydropyrancarboxamides related to zanamivir: a new series of inhibitors of influenza virus sialidases. 2. Crystallographic and molecular modeling study of complexes of 4-amino-4 H-pyran-6-carboxamides and sialidase from influenza virus types A and B. Journal of medicinal chemistry 1998, 41 (6), 798-807.
20. Khafagy, M. M.; El-Wahab, A. H. A.; Eid, F. A.; El-Agrody, A. M., Synthesis of halogen derivatives of benzo [h] chromene and benzo [a] anthracene with promising antimicrobial activities. Il Farmaco 2002, 57 (9), 715-722.
21. Bedair, A. H.; Emam, H. A.; El-Hady, N. A.; Ahmed, K. A.; El-Agrody, A. M., Synthesis and antimicrobial activities of novel naphtho [2, 1-b] pyran, pyrano [2, 3-d] pyrimidine and pyrano [3, 2-e][1, 2, 4] triazolo [2, 3-c]-pyrimidine derivatives. Il Farmaco 2001, 56 (12), 965-973.
22. Dell, C.; Smith, C., Antiproliferative derivatives of 4H-naphtho [1, 2-b] pyran and process for their preparation. EP537949 1993, 21.
23. Bianchi, G.; Tava, A., Synthesis of (2 R)-(+)-2, 3-dihydro-2, 6-dimethyl-4 H-pyran-4-one, a homologue of pheromones of a species in the hepialidae family. Agricultural and biological chemistry 1987, 51 (7), 2001-2002.
24. Mohr, S. J.; Chirigos, M. A.; Fuhrman, F. S.; Pryor, J. W., Pyran copolymer as an effective adjuvant to chemotherapy against a murine leukemia and solid tumor. Cancer research 1975, 35 (12), 3750-3754.
25. Smith, P. W.; Sollis, S. L.; Howes, P. D.; Cherry, P. C.; Starkey, I. D.; Copley, K. N.; Weston, H.; Scicinski, J.; Merritt, A.; Whittington, A., Dihydropyrancarboxamides related to zanamivir: A new series of inhibitors of influenza virus sialidases. 1. Discovery, synthesis, biological activity, and structure– activity relationships of 4-guanidino-and 4-amino-4 H-pyran-6-carboxamides. Journal of medicinal chemistry 1998, 41 (6), 787-797.
26. Alsaggaf, A. T. Synthesis, Characterization and Biological Studies of Chromene Derivatives>. Prince Edward Island, 12,2016.
27. Kidwai, M.; Saxena, S.; Khan, M. K.; Thukral, S. S., Aqua mediated synthesis of substituted 2-amino-4H-chromenes and in vitro study as antibacterial agents. Bioorganic & medicinal chemistry letters 2005, 15 (19), 4295-8.
28. Gupta, A. K.; Kumari, K.; Singh, N.; Raghuvanshi, D. S.; Singh, K. N., An eco-safe approach to benzopyranopyrimidines and 4H-chromenes in ionic liquid at room temperature.

REFERENCES

Tetrahedron Letters 2012, 53 (6), 650-653.

29. Rajesh, U. C.; Kholiya, R.; Thakur, A.; Rawat, D. S., [TBA][Gly] ionic liquid promoted multi-component synthesis of 3-substituted indoles and indolyl-4H-chromenes.

Tetrahedron Letters 2015, 56 (14), 1790-1793.

30. El-Agrody, A. M.; Halawa, A. H.; Fouda, A. M.; Al-Dies, A.-A. M., The anti-proliferative activity of novel 4H-benzo[h]chromenes, 7H-benzo[h]-chromeno[2,3-d]pyrimidines and the structure–activity relationships of the 2-, 3-positions and fused rings at the 2, 3-positions. Journal of Saudi Chemical Society 2017, 21 (1), 82-90.

31. Kiyani, H.; Tazari, M., Aqua one-pot, three-component synthesis of dihydropyrano[3,2-c]chromenes and amino-benzochromenes catalyzed by sodium malonate. Research on Chemical Intermediates 2017, 43 (11), 6639-665

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

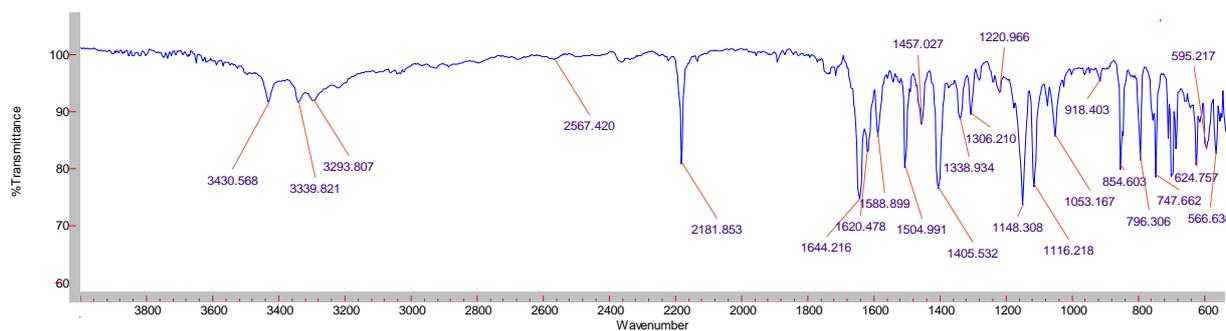
Durant ce travail, nous avons pu mettre au point une nouvelle voie de synthèse originale, simple et facile des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol. Cette méthode nous a permis de synthétiser de nouveaux hétérocycles azotés non connu dans la littérature.

En perspective et afin d'approfondir ce travail, nous pensons d'essayer d'autres stratégies de synthèse simples, faciles et respectueuses de l'environnement pour synthétiser de nouvelles séries des 3-amino-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol avec de bons rendements.

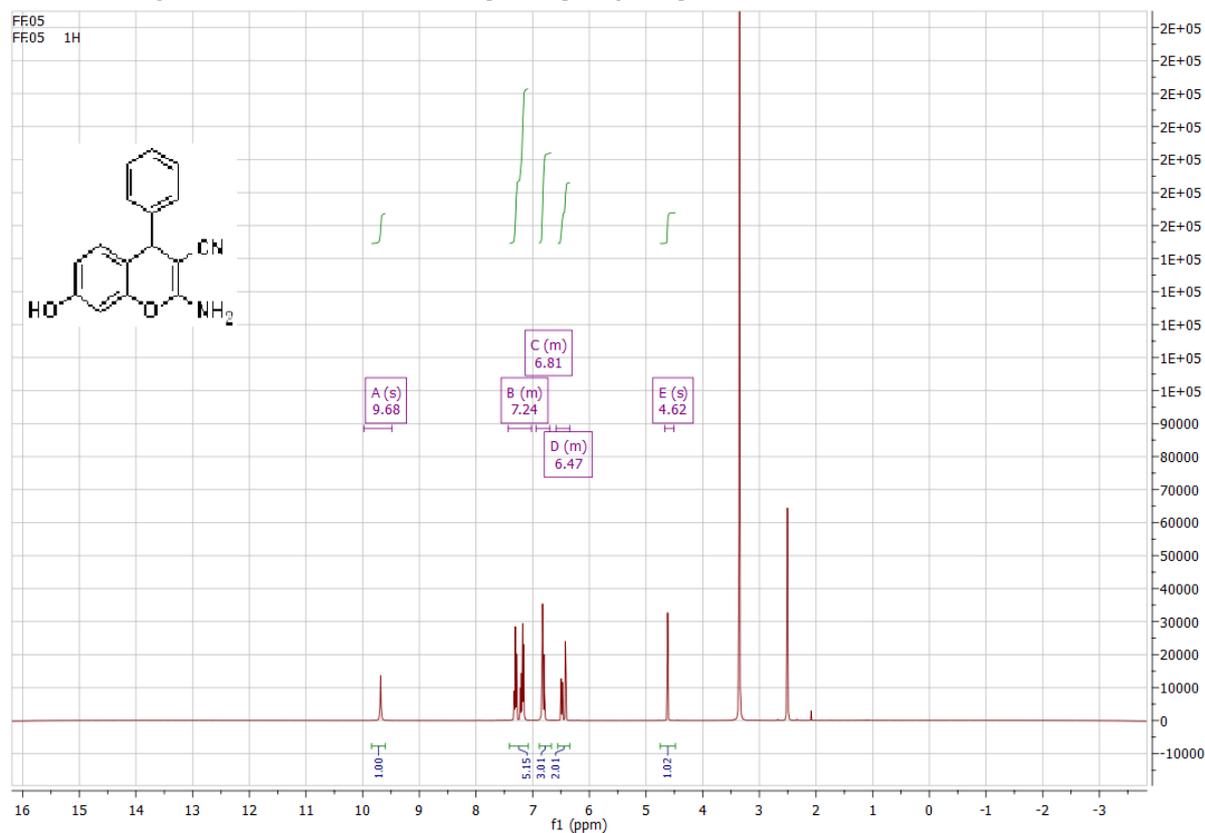
Enfin, nous disposons actuellement d'une série de molécules qu'il s'agit maintenant de les explorer dans des tests biologiques pour élucider certaines activités.

ANNEXE

❖ 2-amino-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromène-3-carbonitrile 1 :

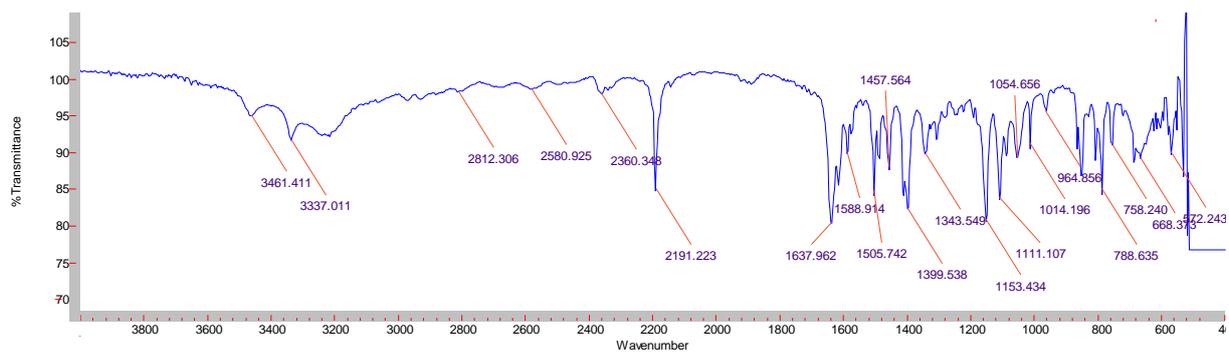


Spectre IR du 2-amino-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromène-3-carbonitrile

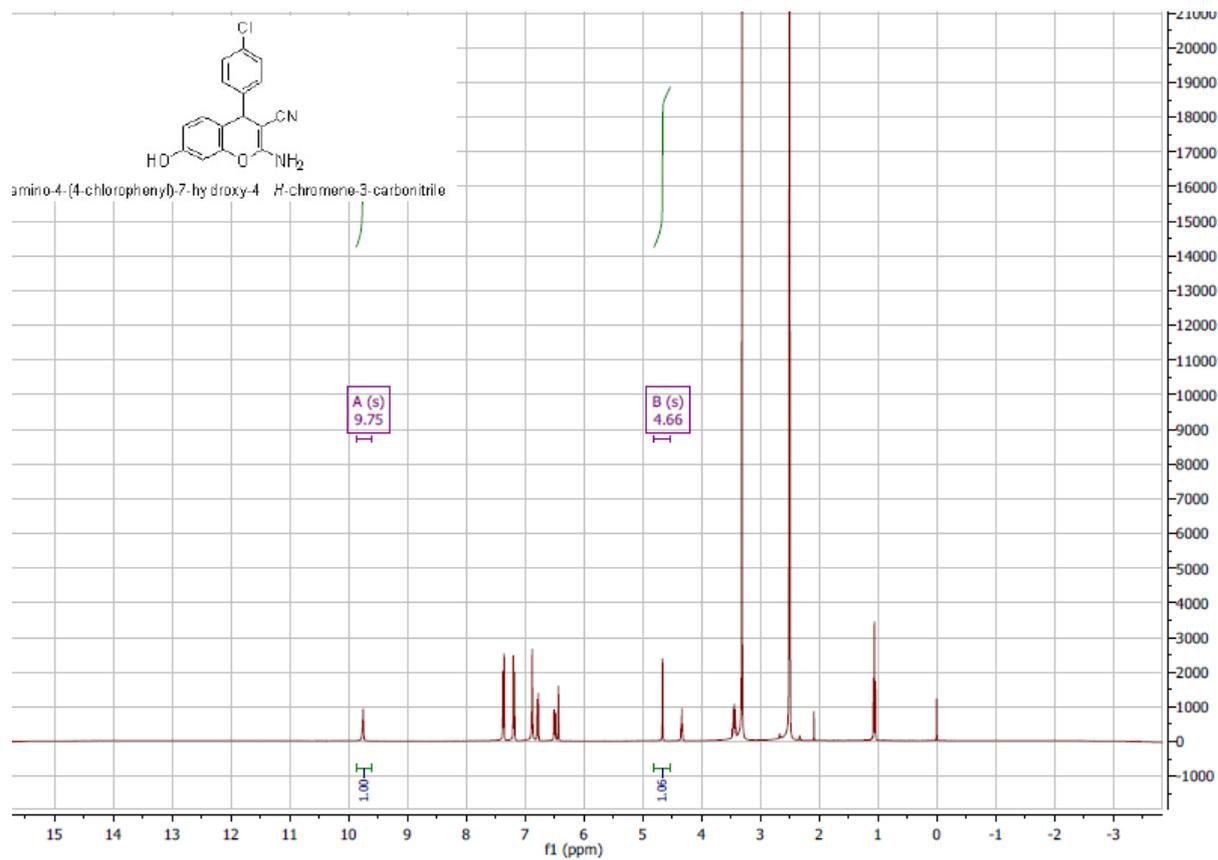


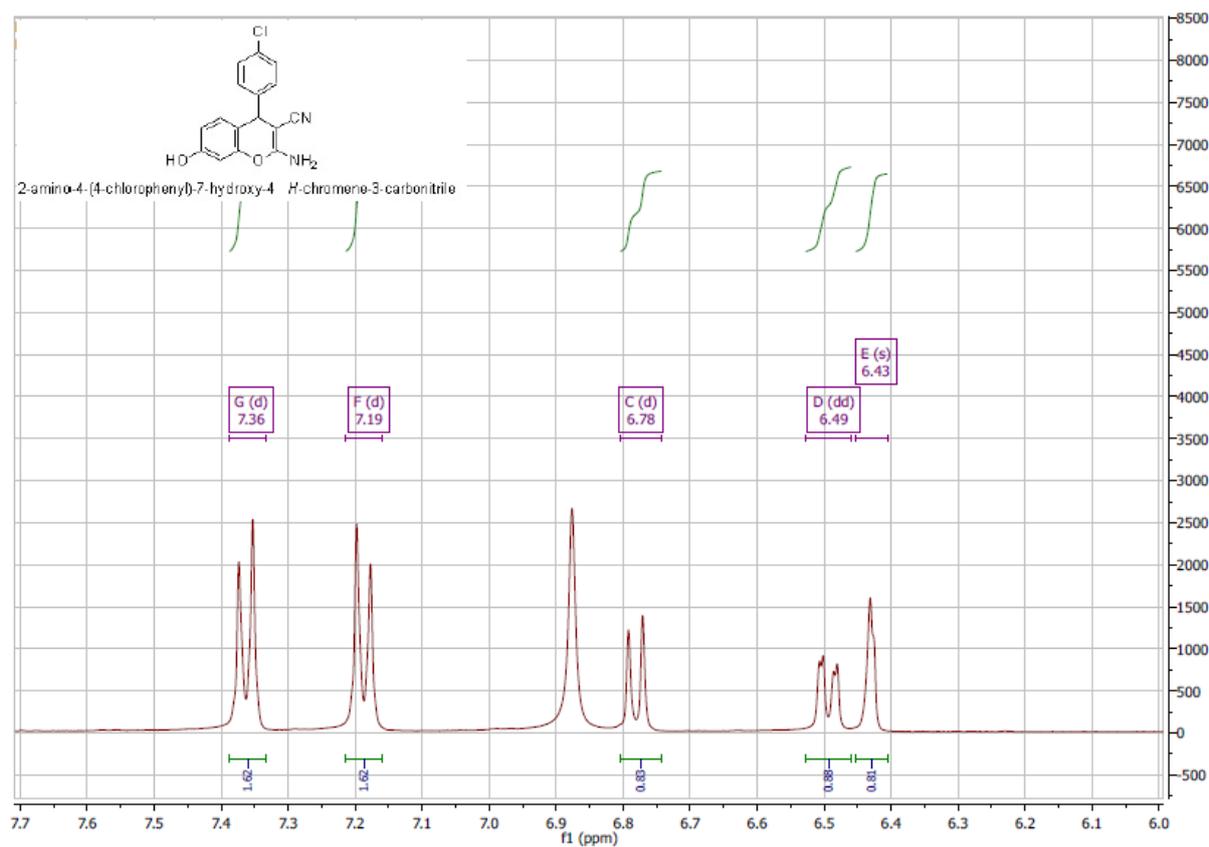
Spectre RMN du 2-amino-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromène-3-carbonitrile

❖ 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile 2:



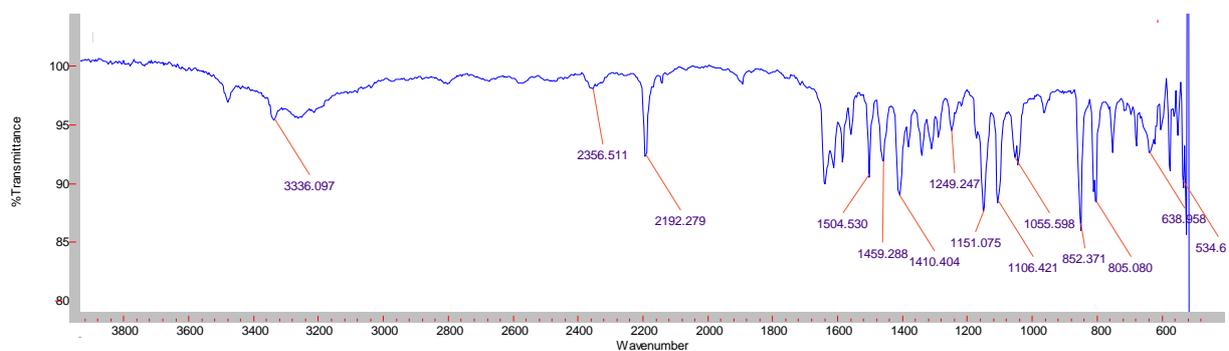
Spectre IR du 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-4*H*-chromène-3-carbonitrile





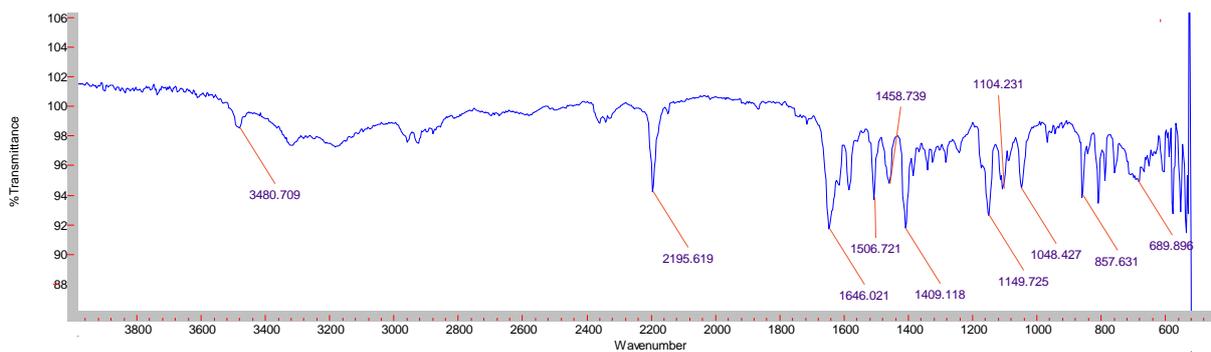
Spectre RMN du 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile

❖ **2-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile 3:**

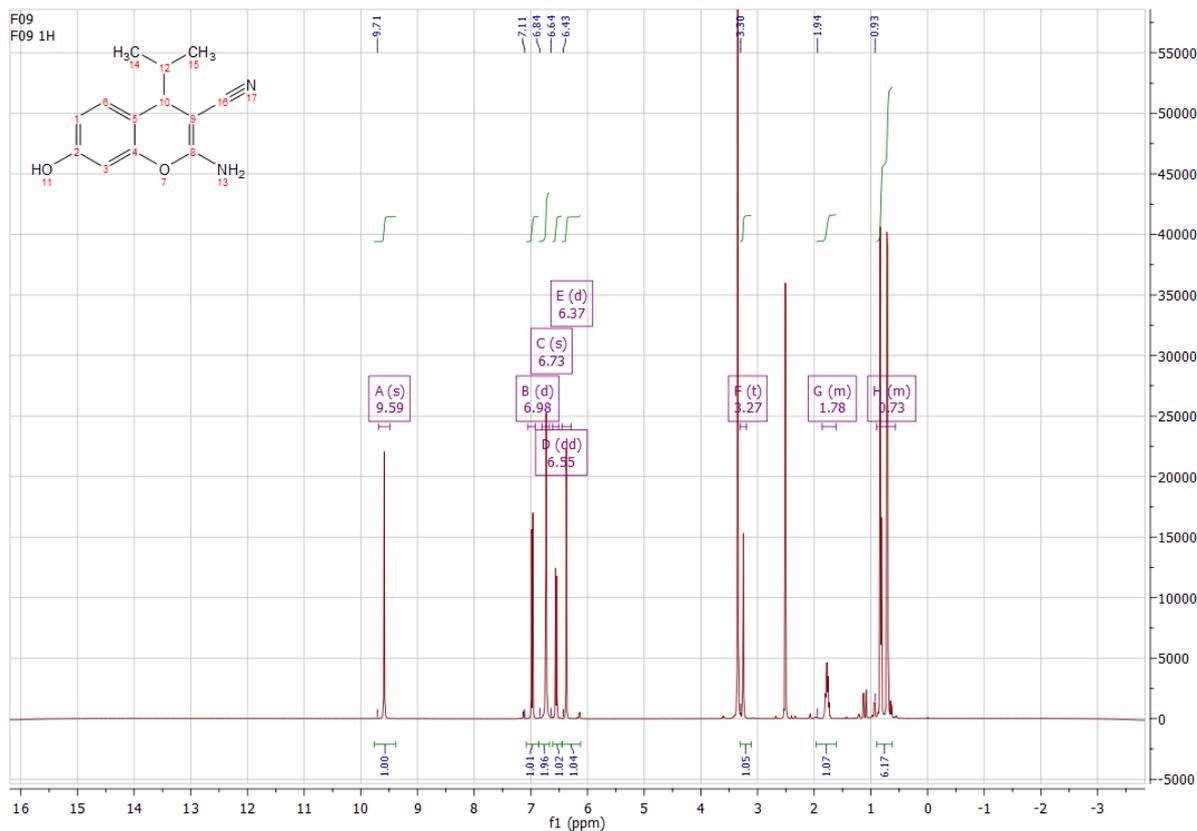


Spectre IR du 2-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-7-hydroxy-4H-chromène-3-carbonitrile

❖ **2-amino-7-hydroxy-4-isopropyl-4H-chromène-3-carbonitrile 4 :**

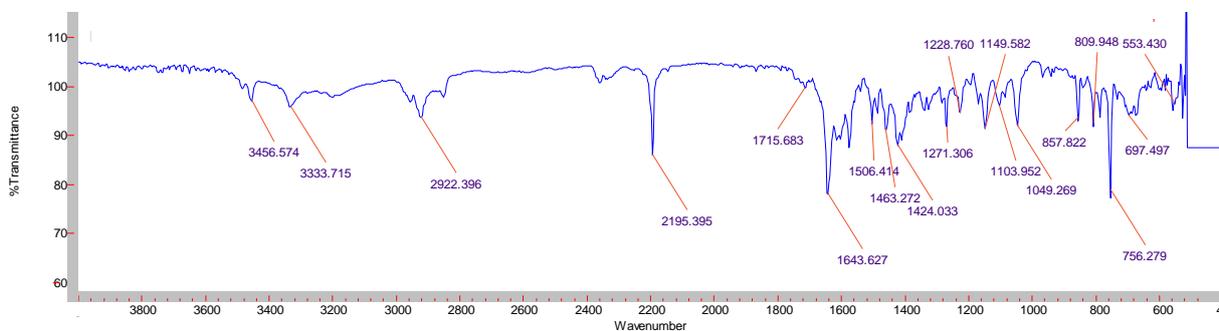


Spectre IR du 2-amino-7-hydroxy-4-isopropyl-4H-chromène-3-carbonitrile

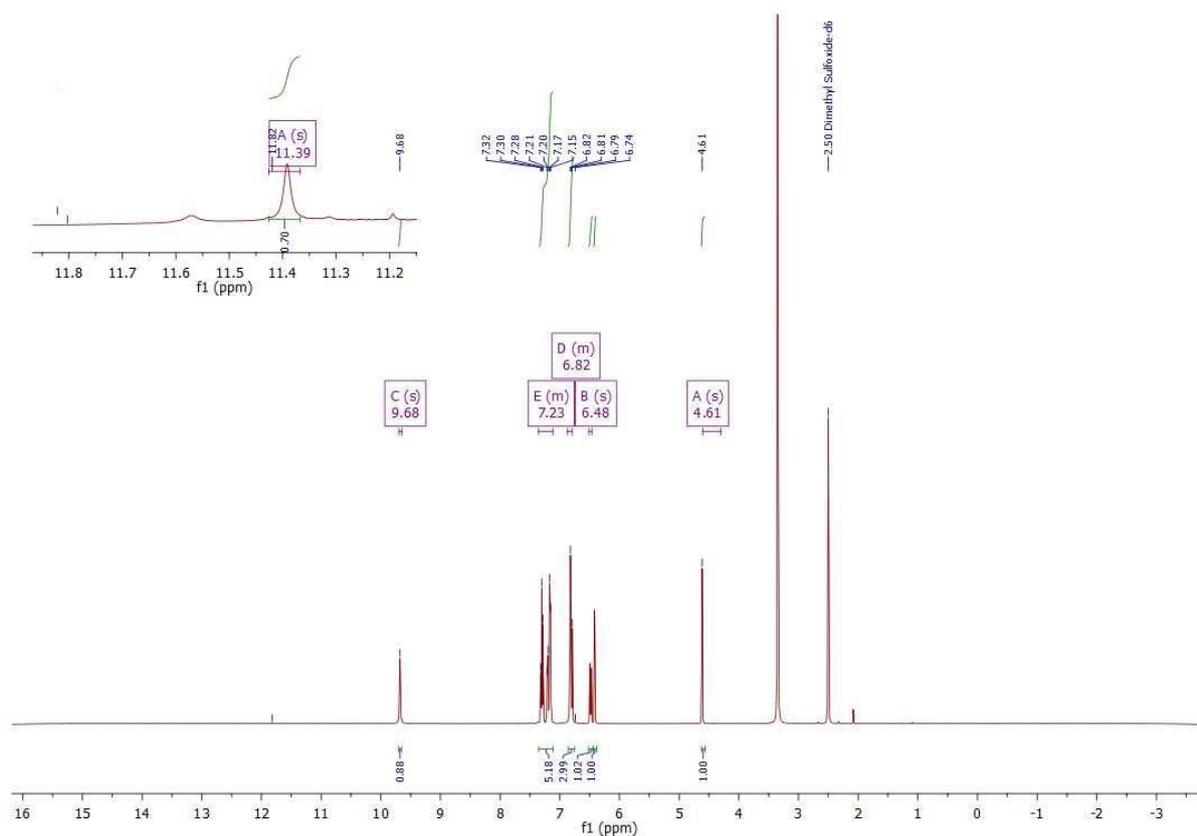


Spectre RMN du 2-amino-7-hydroxy-4-isopropyl-4H-chromène-3-carbonitrile

❖ 3-amino-4-phenyl-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol 5 :

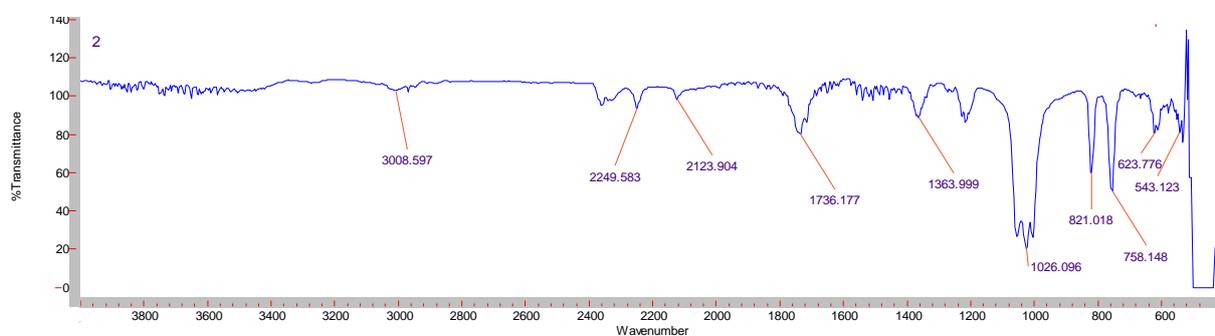


Spectre IR du 3-amino-4-phenyl-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol

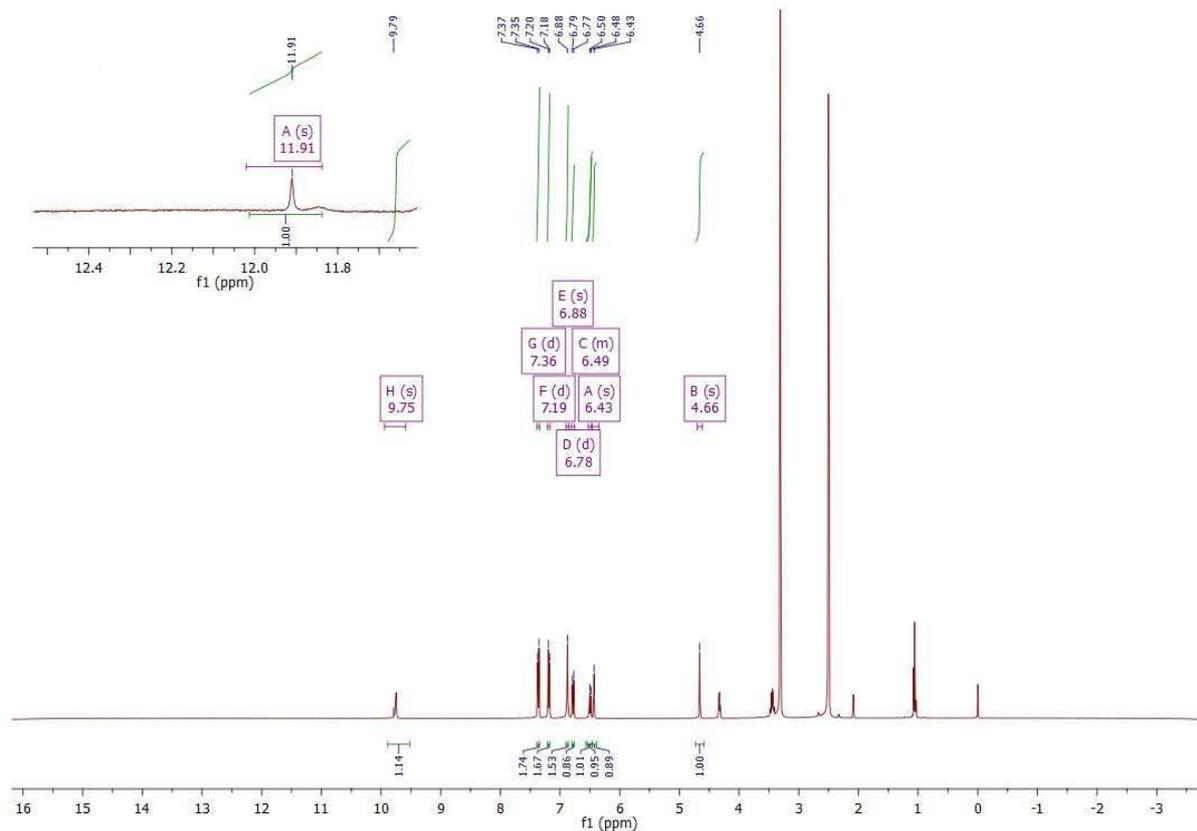


Spectre RMN du 3-amino-4-phenyl-1,4-dihydrochroméno[2,3-c] pyrazol-7-ol

❖ 3-amino-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol 6 :

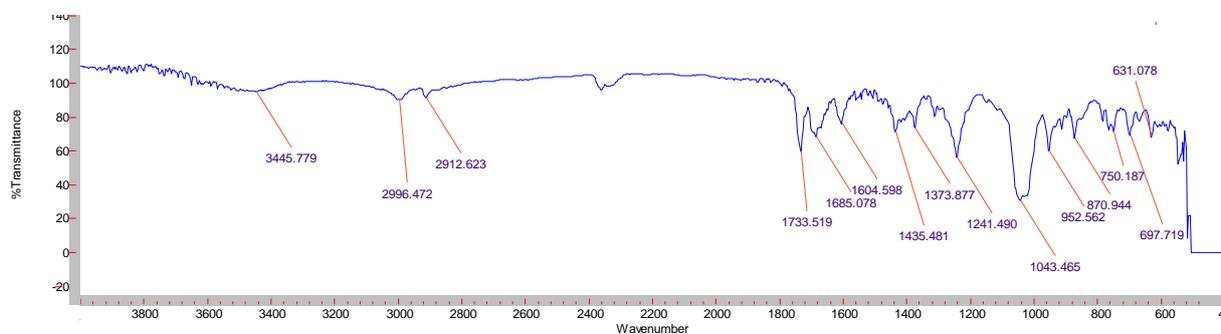


Spectre IR du 3-amino-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol 6



Spectre RMN du 3-amino-4-(4-chlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol

❖ **3-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol 7:**



Spectre IR du 3-amino-4-(2,4-dichlorophenyl)-1,4-dihydrochroméno[2,3-c]pyrazol-7-ol

ملخص:

تشكل النيتروجينات الغير متجانسة فئة مهمة من المركبات العضوية. هناك عدد كبير من التوليفات الموصوفة في الأدب للوصول إلى هذه الجزيئات. ينقسم العمل المقدم في هذه الأطروحة إلى جزأين متميزين. الجزء الأول مخصص لتوليف مشتقات 4-H-كرومان من خلال استراتيجية جديدة وسهلة بسيطة وفعالة للتوليف تحت شروط مختلفة، في حين يعتمد الثاني على تأطير هذه الأشكال للوصول إلى الكرومينو [2-3-c] بيرازول باستخدام عوامل اغلاق مختلفة.

كلمات مفتاحية: 4-H-كرومان، كرومينو [2-3-c] بيرازول، النيتروجينات الغير المتجانسة.

Résumé :

Les hétérocycles azotés constituent une classe importance des composés organiques. Il existe un nombre considérable de synthèses décrites en littérature pour accéder à ces molécules.

Le travail présenté dans ce manuscrit est subdivisé en deux parties distinctes. La première partie est consacrée à la synthèse de dérivés 4H-chromènes par une nouvelle stratégie de synthèse facile, simple et efficace selon différentes conditions alors que la deuxième se repose sur la cyclisation de ces motifs pour accéder au chroméno[2,3-c]pyrazol en utilisant différents agents de cyclisation.

Mots clés : 4H-chromènes, chroméno[2,3-c] pyrazol, hétérocycles azotés.

Abstract :

Nitrogen heterocycles constitute an important class of organic compounds. There are a considerable number of syntheses described in literature to access these molecules. The work presented in this manuscript is subdivided into two distinct parts. The first part is devoted to the synthesis of 4H-benzopyrane derivatives by a new strategy of easy simple and effective synthesis under different conditions, while the second relies on the cyclization of these motifs to access benzopyrano [2,3-c] pyrazol using different cyclization agents.

Keyword : 4H-benzopyrane, benzopyrano [2,3-c] pyrazol, Nitrogen heterocycles.