



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

UNIVERSITÉ ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCCEN

THÈSE

Présentée à :

FACULTÉ DES SCIENCES – DÉPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

DOCTORAT EN SCIENCES

Spécialité: Chimie Organique Appliquée

Par :

M. HASSAINE Ridha

Sur le thème

Synthèses de dérivés de chromones, de pyrazoles et de spirolactones. Activités biologiques.

Soutenue publiquement 17 Novembre 2016 à Tlemcen devant le jury composé de :

M. ATMANI Abdelkrim	Professeur	Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie	Président
M. BENSAID Okkacha	Professeur	Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie	Directeur de thèse
M. SILVA Artur Manuel Soares	Professeur	Université d'Aveiro, Portugal	Examineur
M. MOSTEFA KARA Bachir	Professeur	Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie	Examineur
M. BOUSALEM Smain	Professeur	Centre Universitaire d'Ain Témouchent	Examineur
M. KACHA Smail	Professeur	Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, Algérie	Examineur
M. TALHI Oualid	Maître de Recherche	Centre de Recherche Scientifique et Technique en Analyses Physico-Chimique (CRAPC), Algérie	Invité

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الحمد لله ذي الطول والآلاء، وصلى الله على سيدنا محمد خاتم الرسل والأنبياء، وعلى آله وأصحابه الأتقياء. أما بعد،

A mes parents

A mon fils Mohammed Nadir et ma femme

A mes frères

A mes amis

A toutes les mains qui m'ont été tendues

Remerciements

J'ai fait des efforts dans la réalisation de ce projet d'étude. Cependant, il ne serait jamais possible sans le soutien précieux d'ALLAH le seigneur de tous les êtres à qui j'adresse tous mes meilleures expressions de gratitude. Merci à Dieu "ALLAH" et que sa paix et les bénédictions soient sur tous ses prophètes pour m'accorder la chance et la capacité de mener à bien cette étude, puis à de nombreuses personnes et organisations pour leur contribution. Je tiens à exprimer mes sincères remerciements à chacun d'eux.

Je suis très redevable à mon directeur de thèse le professeur **Bensaid Okkacha** pour ses conseils aux expériences de palliase, la surveillance constante de l'état d'avancement de la thèse et leur flexibilité concernant l'orientation des travaux, tous ses apports et soutient sur le plan administratif, académique, organisationnel et aussi relationnel; et toutes les encouragements continus qu'il m'a apportées tout au long de la thèse.

Je tiens à exprimer ma plus profonde gratitude à mon chef d'équipe en synthèse organique au centre de recherche en analyse physico-chimique (CRAPC) le maître de recherche B **Talhi Oualid** pour ces précieux conseils et d'orientation de ce travail, sa disponibilité continue, des services ainsi que la fourniture des informations nécessaires concernant la thèse de doctorat et aussi pour son soutien dans la réalisation de ce travail.

Je tiens à remercier chaleureusement Monsieur **SILVA Artur Manuel Soares** professeur à l'université d'Aveiro et directeur de laboratoire de chimie organique et produits naturels (QOPNA) pour m'avoir bien accueilli dans son laboratoire durant les années 2014 et 2015, dont il m'a permis de découvrir ce beau pays qu'est le Portugal, pour sa confiance, pour sa gentillesse et sa considération pour que j'avance dans ma thèse, pour leur acceptation ainsi que les professeurs Monsieur **Bousalem Smain** au Centre Universitaire d'Ain Témouchent et Monsieur **Kacha Smail** d'Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbès, Algérie de juger ce travail et d'honorer de leurs présence le jury de cette thèse .

Je remercie également les Professeurs **Atmani Abdelkrim** et **Mostefa Kara Bachir** à l'Université Abou Bekr Belkaid de Tlemcen, Algérie pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de faire partie de ce jury.

Je suis également reconnaissant à mes collaborateurs de biologie, ma chef de division **Taïbi Nadia** au CRAPC et le chercheur permanent Monsieur **El haci Imad Abdelhamid**.

Un grand remerciement est adressé à tout le personnel du Département de chimie, Université d'Aveiro, en particulier au Dr **Hilário Tavares**, pour sa contribution à obtenir les spectres RMN. Je serais très heureux de mentionner les précieux efforts du Dr **Filipe Paz** et le Dr **José Fernandes** qui m'ont apportées à la Cristallographie, aux techniques des rayons X et l'interprétation structurale de nombreux composés complexes. Un grand merci et l'espoir de continuer notre collaboration dans ce domaine.

Mes sincères salutations à l'Université d'Aveiro, et le centre de recherche CRAPC Algérie pour le financement et l'opportunité donnée par ce dernier, je ne ferais jamais oublier le rôle important du directeur du centre CRAPC **Bachari Khaldoune** à réussir la mission d'études et de recherche à l'université d'Aveiro. Un grand merci à lui et à toute sa famille.

La promotion de l'amitié et du respect est adressée à mes collègues au centre de recherche CRAPC et au plateau technique PTAPC-Tlemcen, et spécialement messieurs **El haci Imad Abdelhamid** et **Dergal Fayçal**, ainsi que le groupe de chimie organique et tout le personnel de mon laboratoire de substances naturelles et bioactives LASNABIO à l'université de Tlemcen, travailler avec eux était non seulement une expérience d'habitude, mais était une période spéciale de douceur dans la vie.

Je remercie toutes les personnes qui m'ont accordé leur soutien de près ou de loin tout au long de cette thèse.

Enfin, Je tiens à exprimer ma gratitude envers mes parents, qui ont été toujours près de moi. Un grand merci à tous les membres de ma famille et ma petite famille, et spécialement à ma femme et mon fils **Mohamed Nadhir** qu'ALLAH les protège.

Table de matières

Remerciement

Table des matières

Abréviations

INTRODUCTION GÉNÉRALE

1. INTRODUCTION.....	1
2. PLAN ET BUT.....	2
3. APERÇU GÉNÉRAL.....	3
Références.....	6

CHAPITRE I : SYNTHÈSES ET TRANSFORMATION DES DÉRIVÉS CHROMONES

I. 1. INTRODUCTION.....	8
I. 2. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES CHROMONES-CHROMANONES.....	11
I. 2.1. À partir des phénols.....	11
I. 2.1.1. L'addition de Michael aux acrylonitriles.....	11
I. 2.1.2. L'addition Intermoléculaire du C-O acide carboxylique aux arynes.....	11
I. 2.1.3. Méthode du groupe Rao.....	12
I. 2.2. À partir des formyl phénols.....	12
I. 2.2.1. la procédure oxa-Michael-aldol.....	12
I. 2.3. À partir des Cétophénols.....	12
I. 2.3.1. Formation des intermédiaires β -dicétoniques.....	12
I. 2.3.2. Synthèses des 3-Substitued 2-(Trifluorométhyl) Chromones.....	13
I. 2.3.3. Condensation aldolique.....	13

I. 2.3.4. La stratégie d'Allan Robinson et le réarrangement de Bakere Venkataraman.....	14
I. 2.3.5. Cycloaddition catalysé par le triphénylphosphine.....	14
I. 2.3.6. Procédés de Friden-Saxin sous irradiation micro-onde.....	15
I. 2.3.7. La méthode de Baker-Venkataraman.....	15
I. 2.3.8. La procédure de Griffin.....	16
I. 2.3.9. L'approche organocatalytique.....	16
I. 2.3.10. C-acylation / O-acylation / aldolisation.....	16
I. 2.4. À partir des halogénures de phényle.....	17
I. 2.4.1. Condensation intramoléculaire par l'énolate et/ou via un catalyseur.....	17
I. 2.4.2. Réaction diastéréosélective organocatalytique aldol/oxa-Michael.....	17
I. 2.5. À partir des céto-phényls.....	18
I. 2.5.1. Le transfert de carbone électrophile dans la catalyse dans l'or.....	18
I. 2.6. À partir des énales.....	18
I. 2.6.1. L'oxydation des énales et traitement avec PPA.....	18
I. 3. TRANSFORMATIONS CYCLIQUES DES CHROMONES VERS L'OBTENTION DES HETEROCYCLES D'AZOTE ET D'OXYGENE	20
I. 3.1. Action des amines sur les chromones-chromanones.....	20
I. 3.1.1. Les chromone-3-carboxamide.....	20
I. 3.1.2. Les 3-Formylchromones.....	20
I. 3.1.3. Les acétates chromone.....	24
I. 3.1.4. Les phosphonates chromène.....	24
I. 3.1.5. Le α,β -insaturé diester chromone.....	24
I. 3.1.6. Les 3-acylchromones-2-substitués.....	25

I. 3.1.7. Le 3-bromochromone.....	26
I. 3.1.8. Les dérivés 4-oxochromène-3-substitué.....	27
I. 3.2. Action des diamines sur les chromones-chromanones	27
I. 3.2.1. Les 3-(polyfluoroacyl)chromones.....	27
I. 3.2.2. Les chromone-3-carbaldéhyde.....	28
I. 3.2.3. Les 3-styrylchromone.....	28
I. 3.2.4. Les 3-azolyl-4-chromanones.....	29
I. 4. SYNTHÈSES ET TRANSFORMATION DES DÉRIVÉS CHROMONES.....	30
I. 4. 1. Méthodes et matériels.....	30
I. 4. 2. Résultats et discussions.....	33
I. 4. 2. 1. Mécanisme réactionnel.....	33
I. 4. 2. 2. Analyses spectrales et interprétations.....	34
I. 5. CONCLUSION.....	48
Références.....	49

CHAPITRE II SYNTHÈSES DES SPIROLACTONES

II. 1. NOTIONS GÉNÉRALES.....	55
II. 2. PRÉSENCE DES SPIROLACTONES DANS LES PRODUITS NATURELS.....	55
II. 3. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES SPIROLACTONES.....	58
II. 3. 1. Réaction de Reformatsky.....	58
II. 3. 2. Réaction de cyclisation intramoléculaire électrophile.....	59
II. 3. 3. Réactions de Wessely et Diels-Alder.....	59
II. 3. 4. Réaction par le catalyseur de Grubbs.....	59
II. 3. 5. Réaction en cascade radicalaire.....	60

II. 3. 6. Réaction de lactonisation.....	60
II. 3. 7. Synthèse de (±)-Dehalo-Napalilactone.....	61
II. 3. 8. Réaction de Michael-hemiacétalisation.....	61
II. 3. 9. Condensation de Kabbe.....	61
II. 4. SYNTHÈSE DE SPIRO[LACTONE-CYCLOHEXANONE]	62
II. 4. 1. Généralités.....	62
II. 4. 2. Objectif.....	63
II. 4. 3. Synthèse organique.....	63
II. 4. 4. Mécanisme et stéréochimie.....	64
II. 4. 5. Résultats et analyses.....	66
II. 4. 5. 1. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire.....	67
II. 4. 5. 2. Chromatographie chirale liquide à haute performance.....	72
II. 4. 5. 3. Diffraction des rayons X Monocristalline.....	73
II. 5. CONCLUSION.....	74
Références.....	75

CHAPITRE III ACTIVITE BIOLOGIQUE

III. 1. LE STRESS OXYDANT.....	80
III. 2. LES RADICAUX LIBRES.....	80
III. 3. PRODUCTION DES RADICAUX LIBRES.....	80
III. 3. 1. Production endogène.....	80
III. 3. 2. Production exogène.....	81
III. 4. LES CONSÉQUENCES BIOCHIMIQUES DU STRESS OXYDANT.....	81
III. 5. LES CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DU STRESS OXYDANT.....	82

III. 6. LES MOYENS DE DÉFENSE CONTRE LES RADICAUX LIBRES.....	82
III. 6. 1. Les antioxydants synthétiques.....	83
III. 6. 1. 1. Les antioxydants de type I.....	83
III. 6. 1. 2. Les antioxydants de type II.....	84
III. 6. 1. 3. Les antioxydants de type III.....	84
III. 6. 1. 4. Les agents synergiques.....	84
III. 7. MATERIEL ET METHODES.....	84
III. 7. 1. Piégeage du radical libre DPPH [•] (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl).....	84
III. 7. 2. Expression des résultats.....	85
III. 7. 3. Résultats et discussion.....	86
III. 8. CONCLUSION.....	89
Références.....	91

CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES 93

PARTIE EXPÉRIMENTALE

1. MATÉRIEL.....	96
1. 1. Techniques Analytique chromatographiques et biologiques.....	96
1. 2. Les produits chimiques et les matières premières.....	99
2. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES.....	100
2. 1. Procédure général pour les transformation de 3-[(2-hydroxyaryl)-3-oxoprop-1-enyl]chromones 111a,b, 112aa,ab et 113a,b.....	100
2,2'-(1',2-Diméthyl-3,4-dihydro-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -[3,4'-bispyrazole]-3',5-diyl)diphénol.....	101
2-(3'-(2-Hydroxyphényl)-1',2-diméthyl-3,4-dihydro-1' <i>H</i> ,2 <i>H</i> -[3,4'-bispyrazol]-5-yl)-4-méthoxyphénol.....	102

(Z)-3-{[(2-Aminophényl)amino]méthylène}-2-[2-(2-hydroxyphényl)-2-oxoéthyl]chroman-4-one.....	103
(Z)-2-[2-(2-Hydroxyphényl)-2-oxoéthyl]-3-{[(2-hydroxyphényl)amino]méthylène} chroman-4-one.....	104
3-(4-Oxochroman-2-yl)-4 <i>H</i> -chromèn-4-one.....	105
3-(6-Méthoxy-4-oxochroman-2-yl)-4 <i>H</i> -chromen-4-one.....	106
2. 2. Procédure générale pour la synthèse des dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] 157a-f	107
2',6'-diphénylspiro[chromane-3,1'-cyclohexane]-2,4,4'-trione.....	108
(<i>E</i>)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1,5-diphénylpent-4-en-1-yl)-2 <i>H</i> -chromèn-2-one.....	109
3-méthyl-7,11-diphényl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione.....	110
7-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-11-phényl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione.....	111
7,11-bis(3,4-diméthoxyphényl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione.....	112
7,11-bis(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione.....	113
7,11-bis(4-(tert-butyl)phényl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione.....	114
Références.....	115

Résumé

ABREVIATIONS

3-(HOPO-1)-chromone	3-[(2- Hydroxyphényl)-3-oxoprop-1-ényl] chromone
3-CHCA	3-Acidecarboxylique chromone
3-FCHR	3-Formyl chromone
4-HCOM	4-Hydroxycoumarin
4-PPy	4-Pyrrolidinopyridine
ACC	Acétyl-CoA carboxylase
AcOH	Acide acétique
ADN	Acide désoxyribonucléique
A_N	Addition-1,4
ARORC	Addition/Ring Opening/Ring Closure
ARORCOM	Addition / anneau ouverture / anneau fermeture par Oxa- Michael addition
Au	Or
BHA	Butylhydroxyanisole
BHT	Butylhydroxytoluène
BTIB	Bis-(trifluoroacétoxy)-iodobenzène
BuLi	Butyle Lithium
BV	Baker-Venkataraman
CDCl₃	Chloroforme deutéré
CDK	Cycline-dépendantes kinases
CHR	Composé dérivé du Chromone
CHRM	Composé dérivé du Chromanone
CsF	Fluorure de césium
CuCl₂	Chlorure de cuivre(II)
d	Doublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2,2,2]-octane
DAHP	Acide de diammonium phosphate
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène
DCC	N-Dicyclohexylcarbodiimide
dd	Double de doublet
ddd	Double de doublet de doublet
DEA	Diéthylamine
DIPA	Diisopropylamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde

DRX	Diffraction des rayons X
équiv	Equivalent Molaire
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
ERN	espèces réactives de l'azote
ESI	Ionisation par électropulvérisation
EtOH	Ethanol
HMBC	Cohérence Hétéronucléaire de Liaison Multiple (RMN bidimensionnelle)
HPLC	Chromatographie en phase liquide à haute performance
HRMS	Spectrométrie de masse haute résolution
HSQC	Cohérence Hétéronucléaire à Simple Quantum (RMN bidimensionnelle)
IC₅₀	Concentration inhibitrice demi-maximale
IUPAC	Union internationale de chimie pure et appliquée
J	Constant de Couplage
KOBu^t	Tert-butylate de potassium
LDA	Diisopropylamidure de lithium
LDL	Lipoprotéines de densité légère
m	Multiple
m/z	Rapport masse-charge
MAD	Addition de Michael ou addition 1,4-conjugais
MBH	Morita-Baylis-Hillman
MeCN	Acétonitril
MeOH	Méthanol
MW	Irradiation micro-onde
Na₂CO₃	Bicarbonate de sodium
NaOH	Hydroxyde de sodium
NBoc pipéridone	1-Tert-Butoxycarbonyl-4-piperidone
NBS	N-bromosuccinimide
NDGA	Acide nordihydroguarétique
PPA	Acide polyphosphorique
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
RMN ¹³C	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire Carbon-13
RMN ¹H	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire Proton-1
RMN 2D	Résonance magnétique nucléaire bidimensionnelle
rt	Température ambiante
SOD	Superoxyde dismutases
t	Triplet
TBHQ	Tertiobutylhydroquinone

TEA	Triéthylamine
Tf₂O	Anhydride triflique
THF	Tétrahydrofuranne
TLC	Chromatographie sur couche mince
TMS	Triméthylsilyle
UV	Ultraviolet
δ	Déplacement chimique (ppm)

**INTRODUCTION
GÉNÉRALE**

1. INTRODUCTION

Au cours du dernier siècle et à ce jour, la chimie organique est considérée comme l'un des domaines technologiques les plus importants qui ont servi l'humanité. L'importance et la diversité des découvertes sur les composés organiques naturels et synthétiques résident dans de nombreuses applications en médecine et en agriculture qui ont connu un essor très remarquable ces dernières décennies. Plusieurs maladies humaines connues pour être fatales, ont été surmontées lorsque des scientifiques ont seulement utilisé de petites molécules organiques obtenues des idées simples développées aux laboratoires ou même des découverts accidentels dans la nature.

En effet, l'être humain (ou les animaux) ont continuellement besoin de l'énergie calorifique à partir de plusieurs sources naturelles de nourriture (végétales ou animales) qui contiennent d'énormes quantités de matières organiques et des éléments nécessaires à la bio-réactions métaboliques comme par exemple : les sucres, les lipides et les protéines. Parallèlement, le corps humain a besoin également d'autres molécules organiques, non seulement pour des nécessités énergétiques, mais pour des objectifs thérapeutiques importants afin de garantir un bon fonctionnement du métabolisme, l'entretien de la santé / protection et la prévention de diverses maladies multifactorielles. Les composés organiques existent dans la nature surtout dans le règne végétal qui a fourni ces composés d'actions multiples avec des effets biologiques tels que, les vitamines, les alcaloïdes, les flavonoïdes, ... etc. Le plus souvent, les composés polyhétérocycliques ont été trouvés d'une façon ubiquitaire dans les plantes. Dans le régime alimentaire humain, ces molécules polyvalentes agissent en tant que protecteurs pour le maintien de la santé. En outre, les plantes produisent des composés polyhétérocycliques comme des métabolites secondaires pour se protéger elle-même contre les maladies parasitaires.

Dans ce contexte, la chimie organique et médicinale des composés polyhétérocycliques a connu une attention considérable par plusieurs recherches. Les effets bénéfiques sont démontrés par la diversité de leurs structures de base, tels que le benzopyranone et les composés spiro, ce qui a donné naissance à la sélection de certaines familles biologiques intéressantes comme, les chromones, les chromanones, les pyrazoles, les spiro lactones...etc, qui sont des composés de type naturel les plus étudiés actuellement.

Afin de répondre aux tâches précédemment soulignés dédiés à un chimiste, une plate-forme / réseau doit être construit au sein d'un espace scientifique impliquant plusieurs expertises de divers domaines de chimie organique et de la biologie. Dès que les éléments

nécessaires sont disponibles, le travail est effectué et les buts sont atteints, tout est basé sur la continuité pertinente de la chimie-biologie-médecine. Par conséquent, la thèse de doctorat présentée ici, a été réalisée avec des partenaires issus des institutions universitaires et / ou de recherche (Centre de Recherche en Analyse Physico-chimique CRAPC) et des partenaires associés (Université d'Aveiro-Portugal).

Le groupe du professeur Artur Silva, de l'Université d'Aveiro (Portugal), est un partenaire de la synthèse organique des composés hétérocycliques avec des applications dans l'agriculture et en médecine. Dans les dernières années, le groupe a mené des recherches orientées vers la synthèse de nouveaux agents dérivés des benzopyranes (principalement benzopyran-4-one) et la famille des spiro. Plusieurs stratégies de synthèse efficaces et écologiques ont été établies en visant la création d'une diversité de molécule à visé thérapeutique ^[1-27].

2. PLAN ET BUT

L'objectif scientifique présenté dans cette thèse de doctorat, concerne *le développement de méthodologies de synthèse simples et économiques, pour la préparation de nouveaux composés organiques de divers hétérocycles* en utilisant principalement des produits commerciaux tels que le benzopyranone et le dibenzylidèneacétone. La thèse est particulièrement orientée vers la conception et la synthèse de molécules organiques qui comprennent des fragments organiques et bio-organiques / pharmacophores (dérivés du chromone, pyrazoles, ... etc) reliés entre eux.

Tenant compte de l'information initiale, sur l'aspect structurel nous avons pu produire des bons agents antioxydants, en impliquant les squelettes mentionnés ci-dessous (Figure IG. 1). En outre, nous avons réussi aussi à développer de nouveaux composés hétérocycliques selon des procédés en une seule étape « one-pot », et sous des conditions douces.

Le présent travail est principalement divisé en deux parties :

- i) Synthèse organique des composés ciblés qui a été réalisée à l'Université de Aveiro au Portugal dans le laboratoire de chimie organique et les produits naturels QOPNA.
- ii) des évaluations biologiques, dans lesquels, un ensemble des projections ont été réalisées portant les applications des composés obtenus dans le développement de médicaments, ce qui représente l'un des objectifs majeurs pour l'usage des produits synthétiques en chimie médicinale. Toutes les études biologiques mentionnées en ce qui suit ont été menées par des chercheurs-biologistes spécialisés.

3. APERÇU GÉNÉRAL

Les résultats préliminaires ont montré que l'insertion des fragments ou des noyaux organiques pour former des composés de spirolactone et des dérivés de benzopyranone, conduit à de nouvelles structures avec un potentiel biologique prometteur. La simplicité et l'efficacité de notre stratégie de synthèse est principalement marquée dans la réalisation des réactions sous des conditions douces en utilisant les réactifs mentionnés dans la (Figure IG. 1) : dibenzylidèneacétone **155a-e**, 3- α,β -cétochromones insaturées **110a,b**, 4-Hydroxycoumarin **153** ou de l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154**, le méthylhydrazine **114**, ortho-phénylènediamine **115** et 2-aminophénol **116**.

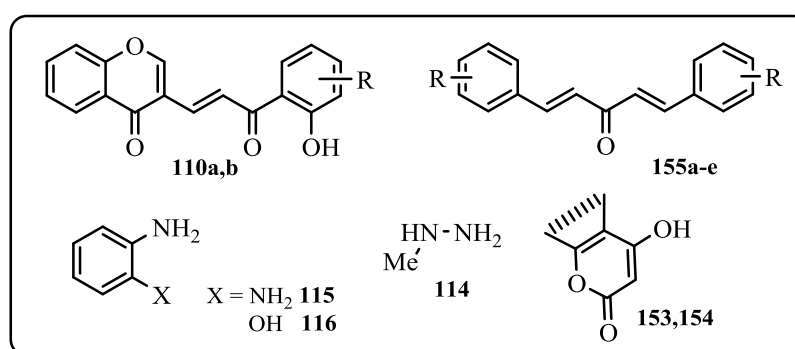


Figure IG. 1

Dans un effort de trouver des dérivés de chromanone plus bioactifs par de nouvelles méthodes de synthèse, un travail considérable a été élaboré sur des modifications et des transformations sur la chromone, comme les réarrangements conformationnelles et des diverses cyclisations par l'addition hétéro-Michael. La grande majorité des réactions d'additions nucléophiles d'azote et d'oxygène (le méthylhydrazine, ortho-phénylènediamine et 2-aminophénol) sont appliqués aux 3- α,β -cétochromones insaturées **110a,b**, d'où la formation d'une diversité de composés organiques (bi-pyrazole **111a,b**, 3-aminochromanone **112aa,ab**, une dyade de chromone-chromanone **113a,b**) suite à l'ouverture du cycle pyrone.

Des méthodologies de synthèses ont été largement développées pour la construction des spirocycles basées sur la réaction de cycloaddition ou de condensation. A ce jour, diverses voies de synthèse ont été mise au point tel que la désaromatation du phénol au quinone, le couplage croisé des cétones avec les esters α,β -insaturés, et l'approche fondée sur : l'utilisation des radicaux et la cyclisation du furanyle diénolate. Pour la synthèse de nouveaux spirolactones fonctionnalisés, il est crucial de développer des approches énantiosélectives, qu'ils consistent à une double addition 1,4-Michael de

l'hydroxycoumarin **153** ou de l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** sur les dérivés de dibenzylidèneacétone **155a-e**, d'où l'un des objectifs et le principal avantage de ce travail. La RMN ^1H était un outil essentiel afin de déterminer le rapport entre les formes existantes de spiro-lactone cyclohexanones **157a-f** obtenu, tandis que l'identification de la diffraction rayons X monocristal (synchrotron) montre les formes des carbones asymétriques.

La Figure IG. 2 représente les nouveaux polyhétérocycles synthétisés qui font l'objet de notre étude chimique et biologique.

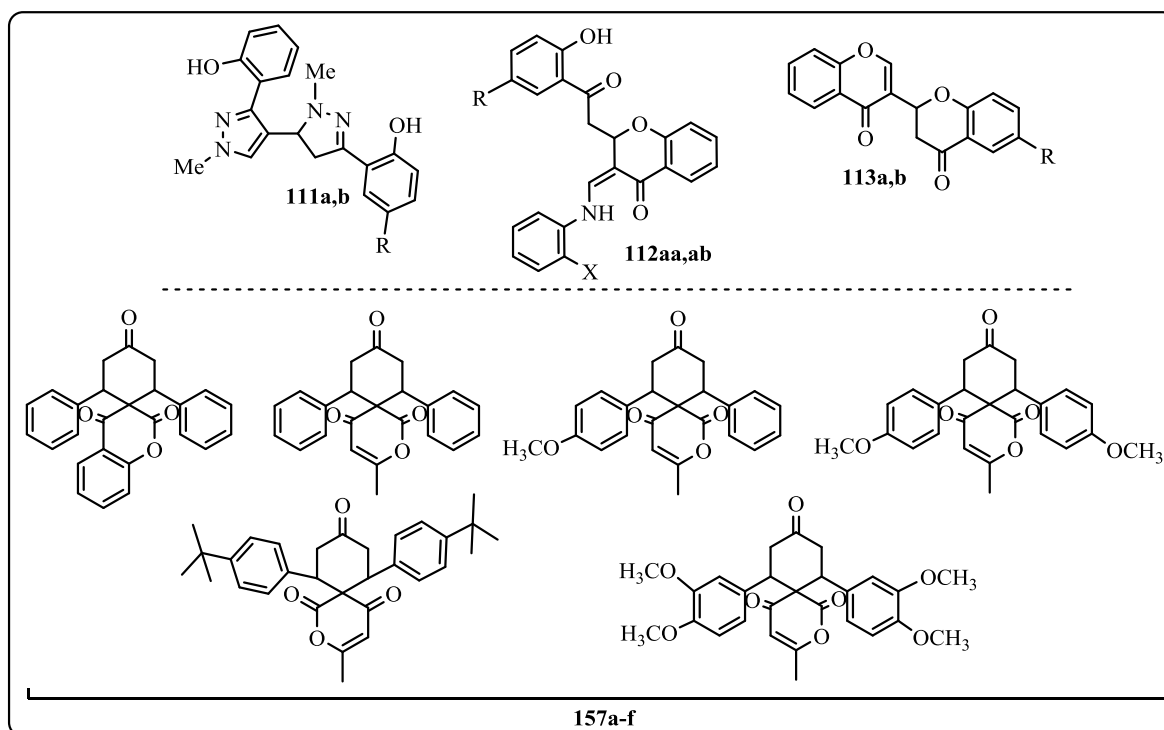


Figure IG. 2

La présente thèse comprend trois chapitres décrivant l'élaboration des bipyrazoles, des aminométhylène-chromanones et des dyades chromones-chromanones suite à un approche synthétique d'une seule étape sous des conditions opératoires très douces, ainsi que l'étude des transformations cycliques des céto-3- α,β -insaturé chromone sous l'action des diamines, ce qu'on va le traiter au **premier chapitre**.

Le deuxième chapitre est consacré à une nouvelle méthodologie de synthèse établie pour la production diversifiée de nouveaux spiro lactone hautement fonctionnalisés. Dans ce contexte, nous sommes intéressés par la synthèse diastéréosélective de spiro [cyclohexanone-lactone] catalysé par des organo-bases.

Toutes les structures obtenues montrent une profonde caractéristique structurale énigmatique induisant de divers aspects stéréochimiques. Une caractérisation analytique

complète est établie sur la base des techniques de spectroscopie à haute résolution, y compris la résonance magnétique nucléaire approfondie mono (^1H et ^{13}C) et bidimensionnelle (RMN 2D), et la diffraction des rayons X monocristal qui est largement contribué à résoudre des problèmes de complexité structurale. La stéréochimie présentée dans ce travail implique des divers aspects géométriques structurales comme la présence : d'asymétrie (R / S), des centres diastéréométriques (E / Z), des tautomères et des formes conformationnelles des structures spirolactone.

Le troisième chapitre décrit brièvement les tests biologiques effectués sur les aminométhylène-chromanones récemment synthétisées. Ainsi, les deux molécules obtenues ont été évaluées pour leurs pouvoirs anti-oxydants avec des résultats intéressants.

Références

- [1]. Filipe. P., Silva. A.M.S., Seixas. R.S.G.R., Pinto. D.C.G.A., Santos. A., Patterson. L.K., Silva. J.N., Cavaleiro. J.A.S., Freitas. J.P., Mazière. J.-C., Santus. R., Morlière. P.; *Biochem. Pharmacol.*; **2009**, 77, 957-964.
- [2]. Gomes. A., Neuwirth. O., Freitas. M., Couto. D., Ribeiro. D., Figueiredo. A.G.P.R., Silva. A.M.S., Seixas. R.S.G.R., Pinto. D.C.G.A., Tomé. A.C., Cavaleiro. J.A.S., Fernandes. E., Lima. J.L.F.C.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2009**, 17, 7218-7226;
- [3]. Gomes. A., Freitas. M., Fernandes. E., Lima. J.L.; *Mini-Rev. Med. Chem.*; **2010**, 10, 1-7.
- [4]. Marinho. J., Pedro. M., Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Cavaleiro. J.A.S., Sunkel. C.E., Nascimento. M.S.J.; *Biochem. Pharmacol.*; **2008**, 75, 826-835.
- [5]. Gomes. A., Fernandes. E., Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Cavaleiro. J.A.S., Lima. J.L.F.C.; *Biochem. Pharmacol.*; **2009**, 78, 171-177.
- [6]. Gomes. A., Fernandes. E., Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Cavaleiro. J.A.S., Lima. J.L.F.C.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2007**, 15, 6027-6036.
- [7]. Gomes. A., Fernandes. E., Garcia. M.B.Q., Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Cavaleiro. J.A.S., Lima. J.L.F.C.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, 16, 7939-7943.
- [8]. Rocha-Pereira. J., Cunha. R., Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Nascimento. M.S.J.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2010**, 18, 4195-4201.
- [9]. Price. W.A., Silva. A.M.S., Cavaleiro. J.A.S.; *Heterocycles.*; **1993**, 36, 2601-2612.
- [10]. Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Cavaleiro. J.A.S., Levai. A., Patonay. T.; *Arkivoc.*; **2004**, vii, 106-123.
- [11]. Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Almeida. L.M.P.M., Cavaleiro. J.A.S., Levai. A., Patonay. T.; *J. Heterocycl. Chem.*; **1998**, 35, 217-224.
- [12]. Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Cavaleiro. J.A.S., Foces-Foces. C., Llamas-Saiz. A.L., Jagerovic. N.; *Tetrahedron.*; **1999**, 55, 10187-10200.
- [13]. Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Cavaleiro. J.A.S.; *J. Heterocycl. Chem.*; **2000**, 37, 1629-1634.
- [14]. Barros. A.I.R.N.A., Silva. A.M.S.; *Monatsh. Chem.*; **2006**, 137, 1505-1528.
- [15]. Pinto. D.C.G.A., Silva. A.M.S., Cavaleiro. J.A.S.; *New J. Chem.*; **2000**, 24, 85-92.
- [16]. Barros. A.I.R.N.A., Silva. A.M.S.; *Magn. Reson. Chem.*; **2009**, 47, 885-896.
- [17]. Silva. A.M.S., Tavares. H.R., Barros. A.I.N.R.A., Cavaleiro. J.A.S.; *Spectrosc. Lett.*; **1997**, 30, 1655-1667.

- [18]. Patonay. T., Cavaleiro. J.A.S., Lévai. A., Silva. A.M.S.; *Heterocycl. Commun.*; **1997**, 3, 223-229.
- [19]. Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Cavaleiro. J.A.S.; *Tetrahedron Lett.*; **1994**, 35, 5899-5902.
- [20]. Silva. A.M.S., Pinto. D.C.G.A., Tavares. H.R., Cavaleiro. J.A.S., Jimeno. M.L., Elguero. J.; *Eur. J. Org. Chem.*; **1998**, 2031-2038.
- [21]. Talhi. O., Pinto. D. C. G. A., Almeida Paz. F. A., Hamdi. M., Silva Artur. S. M.; *New York -Synlett.*; **2015**, 26, 167-172.
- [22]. Thelagathoti. H. B., Abragam J. A., Muralidharan. D., Paramasivan T. Perumal.; *Tetrahedron Letters.*; **2010**, 51, 994-996.
- [23]. Mo-Hui. W., Yi-Rong. Z., Liang-Hu. G., Fan. Luo., Fang-Lin. Z.; *Tetrahedron Letters.*; **2013**, 54, 2546-2548.
- [24]. Uyanik. M., Yasui. T., Ishihara. K.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2010**, 49, 2175-2177.
- [25]. Chen. W., Yuliang. L., Hao. Z., Li. L., Dong. W., Yongjun. C.; *Org. Biomol. Chem.*; **2011**, 9, 253-236.
- [26]. a) Fridén-Saxin. M., Pemberton. N., Andersson. K. S., Dyrager. C., Friberg. A., Grøtli. M., Luthman. K.; *J. Org. Chem.*; **2009**, 74, 2755-2759. b) Chen. W., Hao. Z., Li. L., Dong. W., Yongjun. C.; *Tetrahedron.*; **2011**, 67, 1231-1237.
- [27]. a) Vyacheslav. Y. S., Vladimir. S. M., Mikhail. I. K.; *Tetrahedron.*; **2008**, 64, 7877-7889. b) Santos. C. M. M., Silva. A. M. S., Jekőc. J., Lévaíd. A.; *ARKIVOC.*; **2012**, 5, 265-281.

CHAPITRE I

SYNTHÈSES ET TRANSFORMATION DES DÉRIVÉS CHROMONES

I. 1. INTRODUCTION

Les benzopyrannes et leurs dérivés (flavones, chromones et chromanones) ont suscité un grand intérêt parce qu'ils sont largement répandus dans la nature aussi bien qu'ils ont montré une activité biologique significative (Figure I. 1). Ces composés sont intéressants à la fois dans le domaine pharmaceutique et comme des médicaments en raison de leurs propriétés ^[1].

La famille des flavonoïdes contient plusieurs classes de molécules dont les flavonols, les flavones, les chalcones et aurones (Figure I. 2). Ce sont des molécules qui possèdent le même élément structural de base, à savoir la séquence de 1,3-diphényl propane et ils ont des activités biologiques différentes ^[2,3]. Dans cette dernière catégorie de flavonoïdes, les dérivés des dihydrochalcones glycosylés ont été brevetés dans la lutte contre l'hyperpigmentation de la peau ^[4].

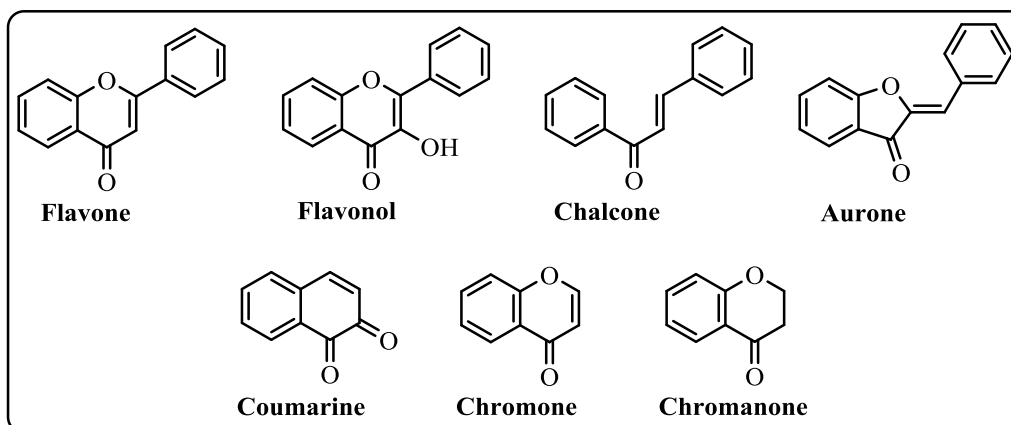


Figure I. 1

Nous pouvons également citer les chromones, qui sont structurellement similaires aux flavonoïdes.

Depuis la découverte de 1-benzopyrannes à la fin du XIXe siècle, leur nomenclature a changé plusieurs fois. Certains des systèmes de numérotation utilisés par les premiers travailleurs ^[5-13] sont représentés en **A**, **B**, **C**, **D** (Figure I. 2). Cependant, la pratique moderne [représenté dans la formule **D**, révisée Ring Index n ° 1728] ^[14] est entré en usage au début du XXe siècle ^[13]. Une variété de noms a été utilisée pour la chromone ^[5] au cours des années, par exemple, benzo- γ -pyrone ^[11,16], γ -benzopyrone ^[17], le phénol- γ -pyrone ^[18], 2,3- benzopyrone- (4) ^[19], 4-oxo [1, 4-chromène] ^[19], le 4-oxochromen ^[20] et 4H-1-benzopyran-4-one ^[21]. Le dernier nom a été adopté par Chemical Abstracts depuis le début de 1972 pour tous les chromones.

A cette époque, la plupart des noms "triviaux" comme chromone ont été remplacés par des noms systématiques qui sont plus pratique pour l'informatisation des indices.

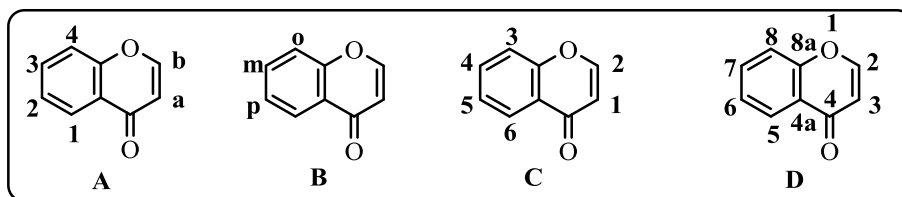


Figure I. 2

La chromone et ses dérivés sont des composés hétérocycliques plus importants, ce qui est une caractéristique commune et intégrée d'une variété de produits naturels des agents médicinaux. Ces hétérocycles montrent une variété de propriétés pharmacologiques, et le changement de leur structure offre un haut degré de diversité qui s'est avéré utile pour la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. Le grand nombre de recherche mené a prouvé l'importance pharmacologique de ce noyau hétérocyclique ^[22].

Le groupement chromone forme un élément important de pharmacophores d'un certain nombre de molécules biologiquement actives d'origine synthétique aussi bien que d'origine naturelle ^[23]. Leurs dérivés se trouvent dans la nature comme des pigments dans des feuilles des plantes et des fleurs (les composés **1**, **2**, **3**, **4**, **5**, **6**, **7**, **8**) ^[24,25] (Figure I. 3). Ils sont largement présents dans la nature et présentent une faible toxicité ainsi qu'une grande variété de propriétés intéressantes ^[26]. Les chromones sont des hétérocycles ^[27] thérapeutiquement pertinents ^[28], Sappanone B **2** est un homoisoflavanone qui a été identifié dans *Caesalpinia sappan* une espèce de la famille des *Caesalpinaceae* ^[29] et Robustadiol **3** isolé des feuilles des *Eucalyptus globulus* ^[30]. En outre, des produits naturels biologiquement importants tels que, Aposphaerein A **4** et Aposphaerein B **5** contiennent le système cyclique chromanone en tant qu'unité structurelle de base ^[31,32]. Il ya beaucoup de chromones qui se produisent naturellement, avec la majorité contient un groupe alkoxy ou un groupe hydroxyle. Plusieurs dérivés de chromone portent des groupes hydroxyle en C-5 et C-7 et un groupe méthyle en C-2. Le premier de ces dérivés identifiés était peucenin **6**, qui a été isolé à partir du rhizome de la plante de la *grande astrance* (*Masterwort*), ou d'une espèce de plantes appelée impératrice (*Peucedanum ostruthium*) ^[33]. Eugénine **7**, la première alkoxychromone identifiée, a été isolé de la gousse sauvage, *Eugenin caryophyllata* ^[33]. Le dérivé de chromone intéressant aussi est la khelline **8**, un furochromone trouvée dans les fruits et les graines d'*Ammi visnaga* ^[33]; des extraits de cette plante ont été utilisés dans les pratiques médicinales dans les pays de la méditerranée

orientale. La khelline induit la relaxation musculaire et elle a été utilisée pour soulager les symptômes de l'asthme bronchique. Cette propriété thérapeutique se trouve également dans un certain nombre des 2-méthylchromones simples.

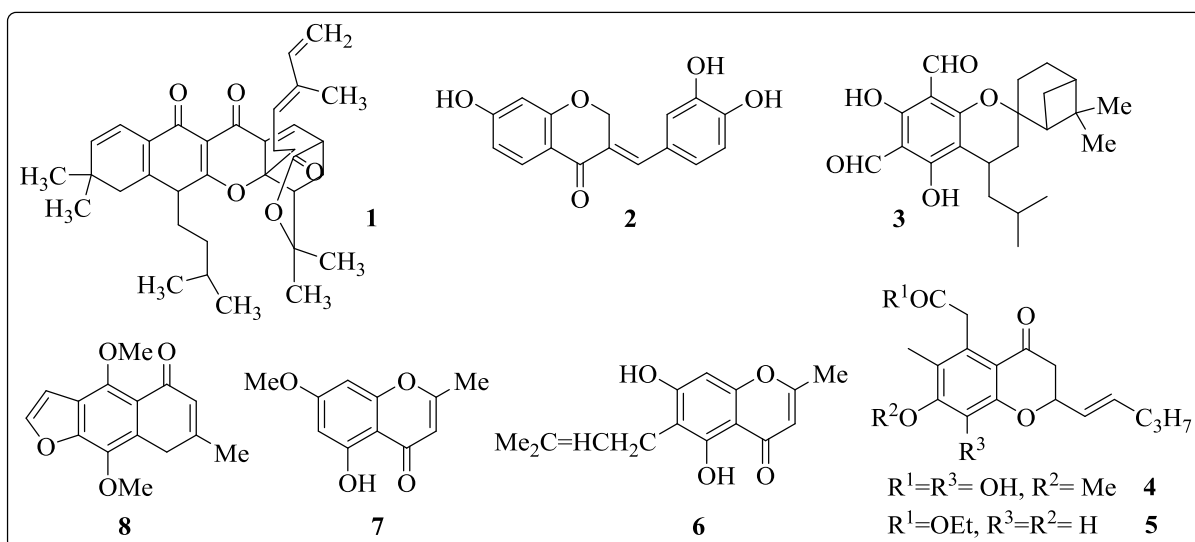


Figure I. 3

Les dérivés de chromone sont très abondants dans la nature et présentent un large spectre d'activité pharmacologique comme anti-bactérien, anti-fongique ^[34,35], anti-cancer ^[36], anti-oxydant ^[37], anti-HIV ^[38], anti -ulcers ^[39], immunostimulants ^[40], biocides ^[41], la cicatrisation des plaies ^[42], anti-inflammatoires ^[43], immuno-stimulation ^[44], antiallergique ^[45], neuroprotective ^[46], spasmolytique, cardiotonique, antiarrhythmique ^[47], antimalarial ^[48], inhibiteur de la topoisomérase I ^[49], psychoanaleptique, antiamoebique et antidépressive ^[50]. De nombreux dérivés de chromone sont également photoactifs, et peuvent être utilisés facilement dans diverses réactions photo-induites offrant divers composés hétérocycliques ^[51].

Face à cet intérêt biologique présent dans les substances naturelles, la synthèse organique et asymétrique ^[52] commencée dans les premières années du 20^{ème} siècle de ces dérivés a attiré l'attention de plusieurs chercheurs en chimie organique de synthèse ^[53,54] et des chimistes de médicaments ^[55].

Le chromanone est l'un des éléments importants pour la synthèse des chromones, des chromanes, chromènes et les différents composés tricycliques biologiquement actifs ^[28,56]. Le développement de nouvelles méthodologies pour la synthèse des dérivés de chromanone est un axe de recherche très investigué.

I. 2. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES CHROMONES-CHROMANONES

Dans les motifs ci-dessus, la synthèse de chromanones et leurs dérivés a un grand intérêt dans la chimie organique ^[57,58], et il est l'un des groupements de construction les plus importants pour la synthèse de chromones, chromanes, chromènes, et les différents composés tricycliques biologiquement actifs ^[59,60]. Des stratégies et des procédés ont été mis en évidence par plusieurs recherches, et cette famille de molécules a connue un essor très remarquable vis-à-vis leurs mode de préparation d'où ils sont synthétisés à partir de divers réactifs :

I. 2.1. À partir des phénols

I. 2.1.1. L'addition de Michael aux acrylonitriles : Chromane-4-one sont des intermédiaires importants et des blocs de construction intéressants dans la synthèse organique et la conception des médicaments. La diversité structurelle trouvée dans cette famille a conduit à leur division en plusieurs catégories, y compris les 4-chromanones de benzylidène et les flavanones (2-phényl-4-chromanones), les isoflavanones (3-phényl-4-chromanones), les spirochromanones, et les chromane-4-ones modifiés en carbone C-4 telles que les hydrazones et les dérivés d'oxime ^[61].

En deux étapes, la synthèse efficace et pratique d'une variété des 4-chromanones **11** a été décrite par Zhong et al. (Schéma I. 1). La voie de synthèse est initiée à partir de l'addition de Michael du phénol **9** à l'acrylonitrile dans le tert-butanol, et en présence de carbonate de potassium comme catalyseur. La réaction intermoléculaire de Houben-Hoesch de 3-aryloxypropanenitriles **10** en utilisant le trifluorométhane sulfonique et de l'acide trifluoroacétique donne les 4-chromanones **11** avec des excellents rendements ^[62].

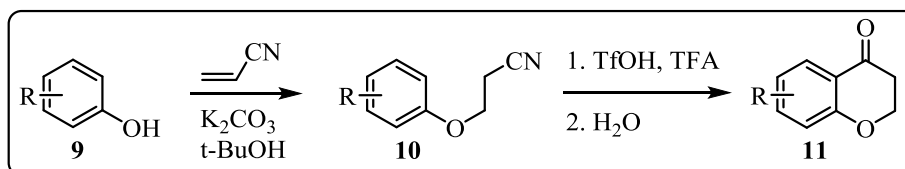


Schéma I. 1

I. 2.1.2. L'addition Intermoléculaire du C-O acide carboxylique aux arynes : Comme il est illustré sur le (Schéma I. 2) les 4-chromanones **14** sont obtenus par chauffage des acides acryliques **12** avec le 4-ortho-(triméthylsilyl) phényltriflate **13** dans du THF en présence de fluorure de césium CsF ^[63].

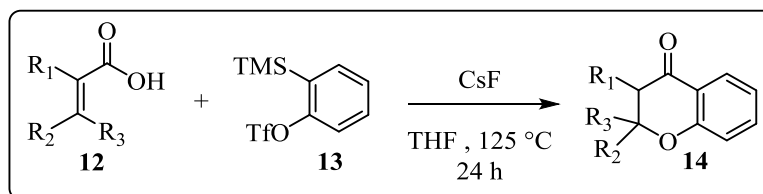


Schéma I. 2

I. 2.1.3. Méthode du groupe Rao : Des réactifs chiraux disponibles d'origine naturelle, ou des composés chiraux simples peuvent être utilisés directement dans la synthèse des molécules plus complexes. L'utilisation du (S) -3-hydroxy butyronitrile **15** par le groupe Rao suite à une réaction de Houben-Hoesch a construit le chromanone chiral **16** (Schéma I. 3) ^[64]. Malgré le faible rendement, la réaction a fourni le chromanone chiral en une seule étape.

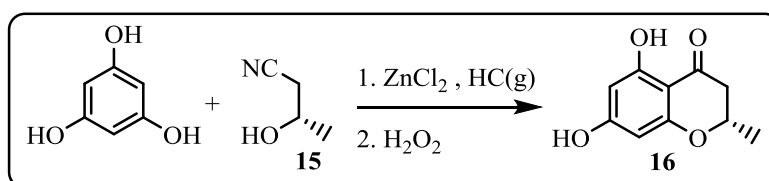


Schéma I. 3

I. 2.2. À partir des formyl phénols

I. 2.2.1. la procédure oxa-Michael-aldol : Les dérivés de 4-hydroxy-2-(trifluorométhyl)-4-chromène **20** ont été obtenus par la condensation du salicylaldehydes de méthyle **17** avec le (Z) -2-bromo-4,4,4-trifluoro-2-buténoïque **18** ^[65] et le méthyle 2 -perfluoroalkynoates **19** ^[66]. Le traitement de **20** avec le réactif Sarrett dans du CH₂Cl₂ génère les chromones **21** avec des rendements élevés ^[65] (Schéma I. 4).

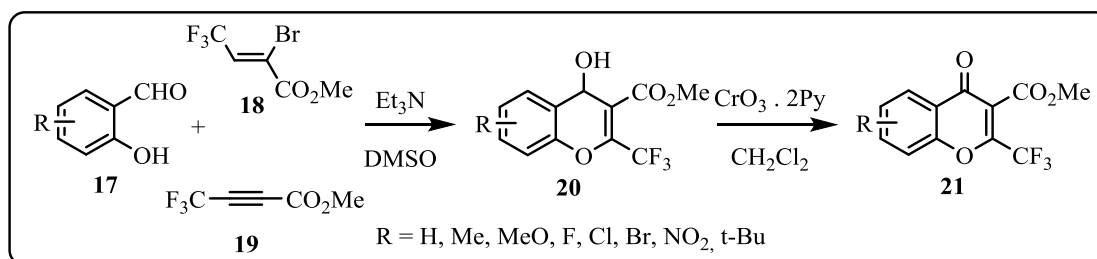


Schéma I. 4

I. 2.3. À partir des Cétophénols

I. 2.3.1. Formation des intermédiaires β-dicétoniques : Les premiers dérivés du 2-(trifluorométhyl) chromones ont été obtenus en 1951 par une condensation des 2-

hydroxyacétophénonés substitués **22** avec le trifluoroacétate d'éthyle en présence de sodium suivie d'une déshydratation des β -dicétones formé initialement dans un milieu acide ^[67]. La cyclisation est facilitée par la présence de l'électron dans la chaîne latérale du groupe trifluorométhyle et le groupe hydroxy en position ortho du noyau benzénique. Le chauffage de l'hydroxychromones **23** dans de l'éthanol ^[67] ou de l'acide acétique ^[68,69], en présence d'HCl concentré donne le 2-polyfluoroalkyle chromones **24** (Schéma I. 5).

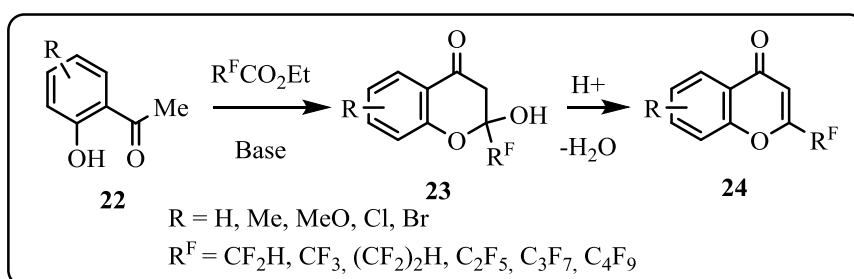


Schéma I. 5

I. 2.3.2. Synthèses des 3-Substituted 2-(Trifluorométhyl) Chromones : Les 3-aryl et 3-hétéryl-2-trifluorométhyl chromones **25** ont été obtenues en présence de l'anhydride trifluoroacétique avec des solutions de pyridine ^[70]. Cette procédure simple a été également utilisée pour la synthèse du 7-hydroxy-2-trifluorométhyl chromone-3-carbonitrile ($X = CN$) et le 7-hydroxy-2-trifluorométhyl chromone-3-carboxamide ($X = CONH_2$) (Schéma I. 6).

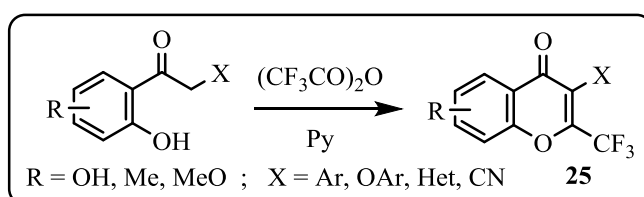


Schéma I. 6

I. 2.3.3. Condensation aldolique : Les méthodes synthétiques limitées ont été publiés pour construire le squelette de chromone. Pour ce travail (Schéma I. 7), nous rapportons une simple préparation de 2-(2-phényléthyl) chromones **26** en utilisant la condensation de Claisen comme une étape clé ^[71].

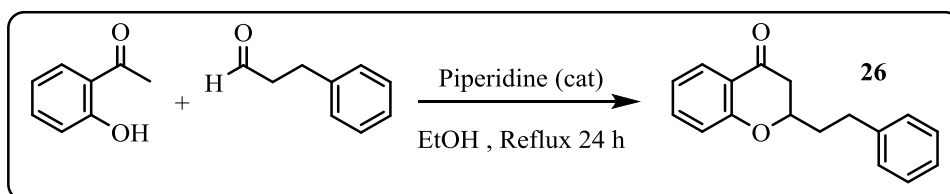


Schéma I. 7

I. 2.3.4. La stratégie d'Allan Robinson et le réarrangement de BakereVenkataraman :

Un certain nombre de méthodes a été développée pour la synthèse des dérivés du chromone **28** par exemple, la stratégie d'Allan Robinson, à partir des chalcones **27** via une stratégie intramoléculaire de Wittig ^[72,73].

Une des méthodes les plus courantes implique l'acylation d'un ortho-hydroxyacétophénone avec un chlorure d'acide aromatique qui donne un ester d'aryle **29**. L'ester est ensuite réarrangé par une base (réarrangement de BakereVenkataraman) en un 1,3-diaryl 1,3-dicéto **30**, pour donner le 2-arylchromone **31** suite à une cyclocondensation ^[74]. Cela est généralement une réaction catalysée et elle a été réalisée dans différents milieux. Les conditions employées dans la réaction sont : l'utilisation d'un excès d'acide sulfurique dans l'acide acétique glacial ^[75], des résines échangeuses de cations dans de l'isopropanol ^[76], l'acide acétique glacial et l'acétate de sodium anhydre ou du carbonate de potassium aqueux ^[77] (Schéma I. 8).

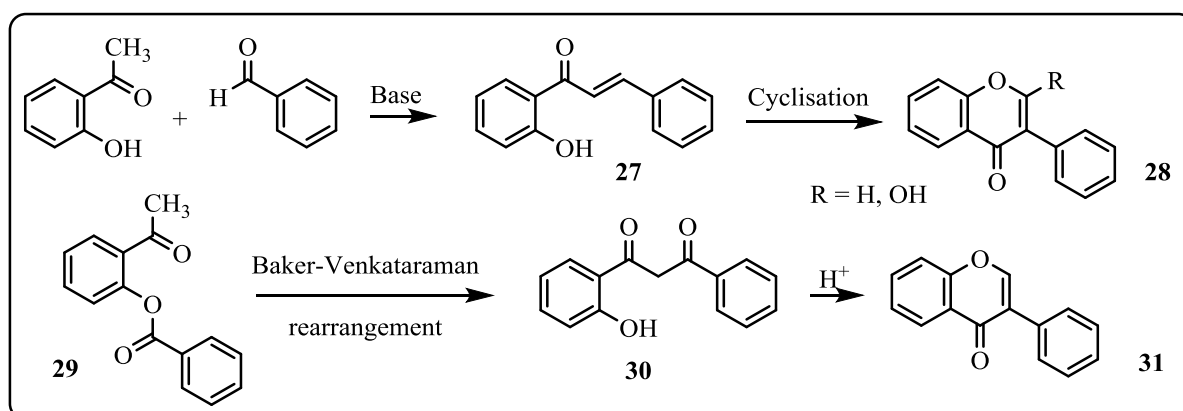


Schéma I. 8

I. 2.3.5. Cycloaddition catalysé par le triphénylphosphine : Une synthèse des 2-alkyl chromanones **34** substitués à partir de l'ortho-acylphénol et l'alkynoate décrite d'où le procédé comporte deux processus consécutifs :

-une condensation du 2-hydroxyacétophénone **32** avec du propiolate d'éthyle **33** catalysée par 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octane (DABCO) -une cycloaddition intramoléculaire en présence de tert-butylate de potassium (KOBut^t) ^[78] (Schéma I. 9).

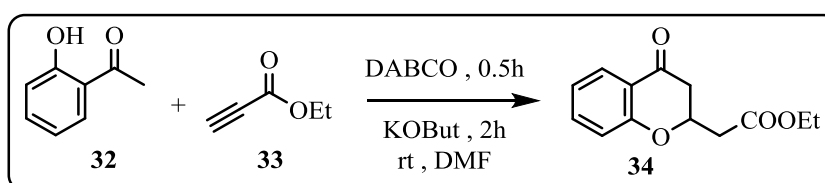


Schéma I. 9

I. 2.3.6. Procédés de Friden-Saxin sous irradiation micro-onde : Friden-Saxin ^[79] et ses collègues ont synthétisés les 4-chromanone-2-substitué en utilisant l'irradiation de micro-ondes. La condensation aldolique de 2-ortho-hydroxyacétophénonnes **35** avec des aldéhydes appropriés **36** en chauffant le mélange éthanolique jusqu'à 170 °C par l'irradiation micro-onde (MW) en présence de diisopropylamine DIPA en tant qu'une base a conduit au 2-alkyl-chromanone-4-ones **26** (Schéma I. 10).

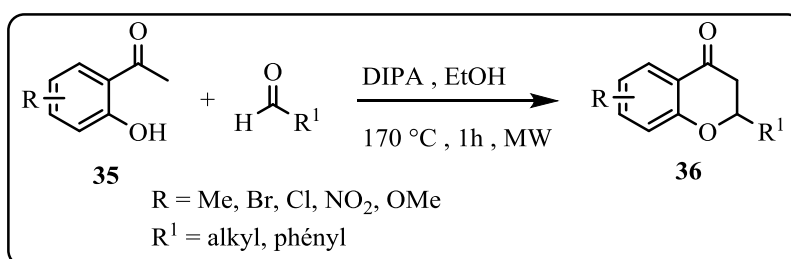


Schéma I. 10

I. 2.3.7. La méthode de Baker-Venkataraman : Les 2-alcoxy-styrylchromones **41** ont été synthétisés par la méthode de Baker-Venkataraman (Schéma I. 11) ^[80-82]. La première étape de cette synthèse implique l'estérification du 2-hydroxyacétophénonnes **37** avec des chlorures de cinnamoyl **38** préparés in situ à partir des acides cinnamiques correspondants et l'oxychlorure de phosphore dans la pyridine ^[83]. Le rendement des composés **39** est plus élevé si la réaction d'estérification est effectuée avec du N, N-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) un agent d'estérification de couplage, et en présence d'une quantité catalytique de 4-pyrrolidinopyridine ^[84]. Le réarrangement de Baker-Venkataraman des esters **39** avec de l'hydroxyde de potassium dans le DMSO donne les β-dicétones **40**; qui ont été soumis au processus de cyclodéshydratation avec un mélange d'acide p-toluènesulfonique / DMSO, pour conduire aux 2-alcoxy-styrylchromones ^[85].

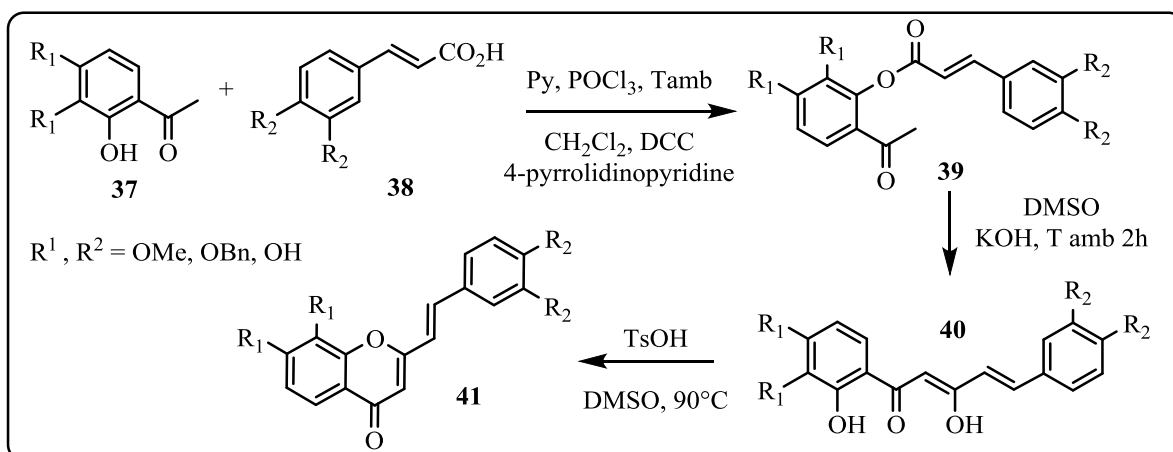


Schéma I. 11

I. 2.3.8. La procédure de Griffin : La synthèse des chromèn-4-one est décrite dans le (Schéma I. 12), selon des procédures publiées (Griffin et al) avec de légères modifications ^[86]. Le méthyle salicylate **43** a été préparé par des réactions de carboxylation-estérification de l'acide salicylique correspondant **42** en utilisant une méthode de la littérature (Zhao et Larock). Le composé **43** a été mis en réaction avec le N-acétylmorpholine dans l'excès de diisopropylamide de lithium (LDA), fraîchement préparé à partir du n-butyl-lithium et de diisopropylamine, pour donner le β-cétoamide **44**. Le chromone **45** est obtenu par la fermeture de l'anneau de l'intermédiaire **44** en présence de l'anhydride triflique (Tf₂O).

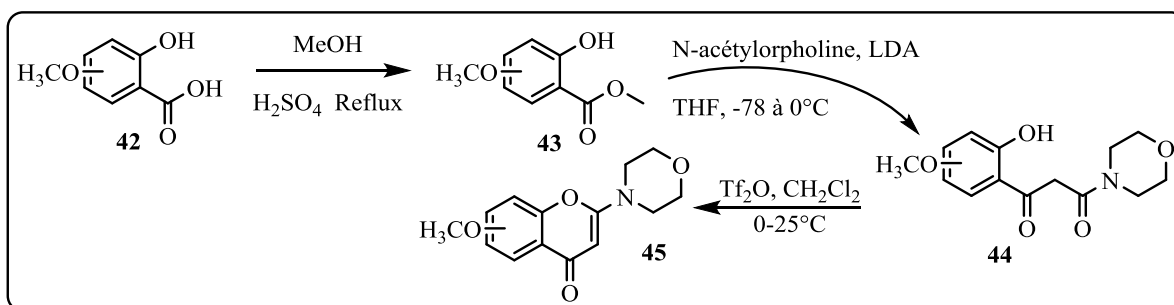


Schéma I. 12

I. 2.3.9. L'approche organocatalytique : C'est une approche facile et polyvalente qui a été développée pour l'accès aux chromones 2-substitué **46** et 2,3-disubstitué dans des conditions douces, catalysés par des nouvelles phénylsulphonyl hydrazide de proline ou de pyrrolidine. En outre, d'autres modifications ont conduit aux nouveaux chromones polycycliques ^[87] (Schéma I. 13).

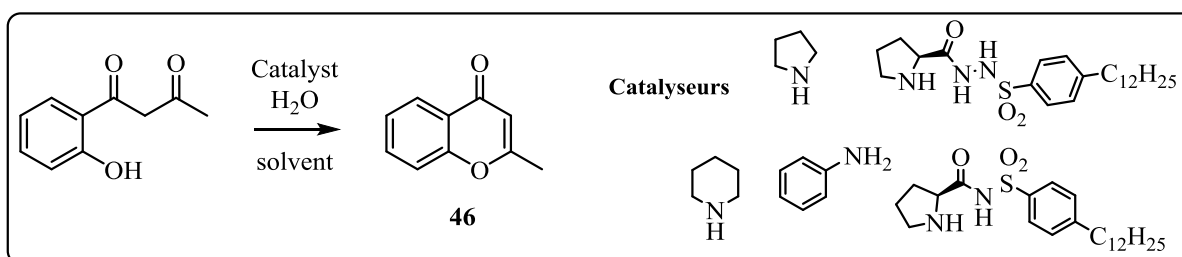


Schéma I. 13

I. 2.3.10. C-acylation / O-acylation / aldolisation : Une synthèse du chromèn-4-one et d'isoflavone **47** est atteinte par une séquence de réaction C-acylation / O-acylation / aldolisation. Cette stratégie opérationnelle simple appelée one-pot fournit uniquement les chromèn-4-ones et les isoflavones à partir des phénols via la formation simultanée de plusieurs liaisons C-C et C-O en une seule étape ^[88]. Les résultats de l'effet du substituant, le catalyseur et la spécificité du solvant au cours des réactions d'acylation de Friedel-Crafts sont mis en évidence et soutenus par des expériences appropriées (Schéma I. 14).

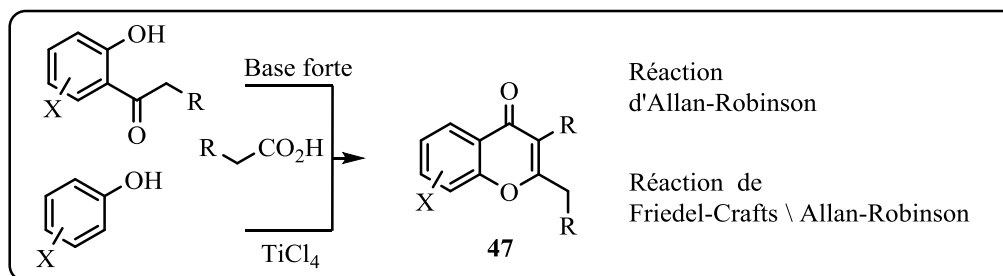


Schéma I. 14

I. 2.4. À partir des halogénures de phényle

I. 2.4.1. Condensation intramoléculaire par l'énolate et/ou via un catalyseur : Des procédures écologiques ont été récemment décrites, en utilisant : le CuCl₂ dans de l'éthanol^[89], le liquide ionique sous irradiation de micro-ondes, les hétéropolyacides^[90], et le chlorure d'ortho-fluorobenzoyl dans une réaction de condensation intramoléculaire avec l'ester de 1,3-céto fluorure par l'énolate d'oxygène, et la chromone **48** est obtenue directement. L'ortho-hydroxyaryle et l'alcyne cétones sont des intermédiaires catalysées par le palladium d'où le couplage de l'iodure ortho-hydroxyaryle avec les alcynes terminaux, en présence de monoxyde de carbone d'où l'obtention de chromone **49** suite à une réaction in situ et une fermeture de l'anneau^[91] (Schéma I. 15).

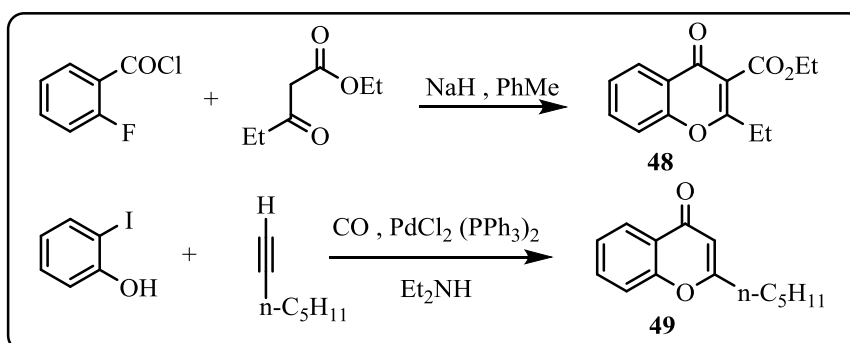


Schéma I. 15

I. 2.4.2. Réaction diastéréosélective organocatalytique aldol/oxa-Michael : Comme il est représenté sur le (Schéma I. 16), les composés **50** ont été soumis à des conditions d'ozonolyse pour donner des phénols linéaires dicéto **52**, qui donne le chromanone **53** un seul diastéréomère après un traitement avec de la pyrrolidine dans du MeOH^[92]. Pour explorer l'impact de substitution du cyclopentane sur la diastéréosélectivité, les phénols dicétoniques substitué par le méthyle de mélange racémique ont été exposés à des conditions de formation de chromanone pour donner le méthyl-substitué chromanones **53**. Ce résultat représente une alkylation / Friedel-Crafts de type d'isomérisation unique.

Pour accéder aux diones souhaités, une autre synthèse a été effectuée. Les produits d'oxydation de Bayer-Villager, le menthone **51** (Schéma I. 16), via le protocole de synthèse de la littérature, ces composés ont été traités avec du 2-bromophénol et le butyle Lithium (BuLi). L'oxydation des diones ultérieures **52** conduit aux chromanones et ne peut céder dans ces conditions que les énantiomères **54** et **55** respectivement.

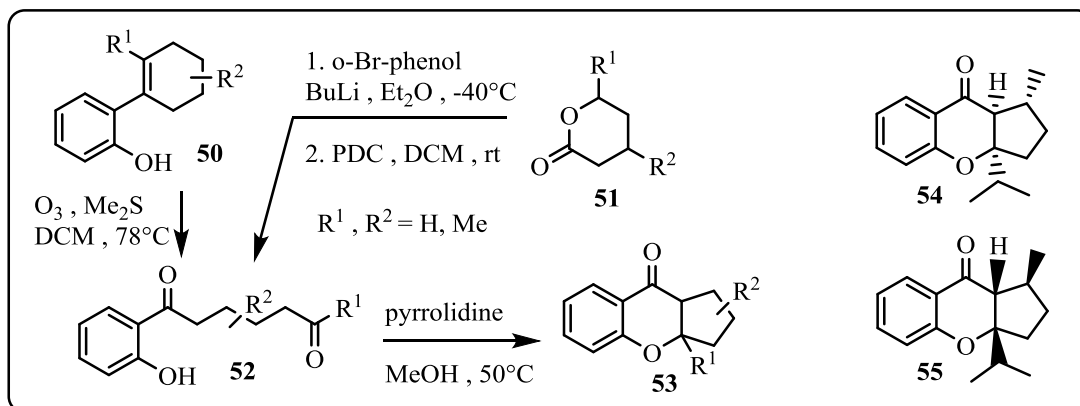


Schéma I. 16

I. 2.5. À partir des céto-phényls

I. 2.5.1. Le transfert de carbone électrophile dans la catalyse dans l'or : Ce travail est une addition intramoléculaire d'éthers aux alcynes catalysée par l'or, pour donner un accès facile aux différentes chromones substituées **56** [93]. Cette réaction implique le transfert du substituant éther via un processus de carbométallation. Il a été également remarqué une concurrence d'isomérisation de plusieurs matières premières pour lesquels nous proposons un deuxième mécanisme catalysé par l'or (Schéma I. 17).

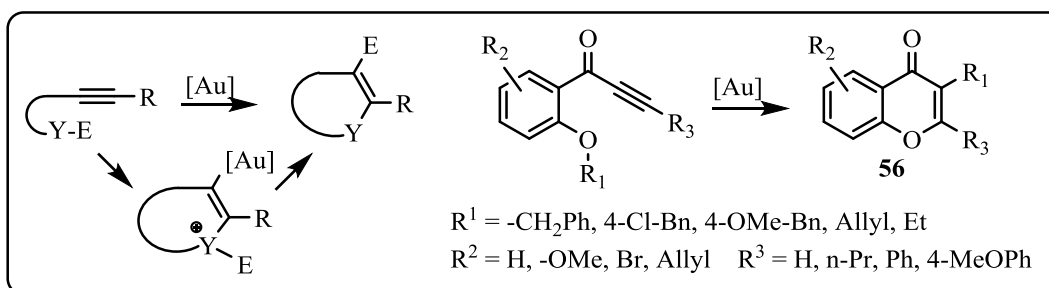


Schéma I. 17

I. 2.6. À partir des énales

I. 2.6.1. L'oxydation des énales et traitement avec PPA : les énales **57** sont oxydés avec l'utilisation de chlorite de sodium et du peroxyde d'hydrogène dans des conditions douces a donné les acides correspondants **58**. Lorsque ces acides ont été traitées avec de l'acide

polyphosphorique PPA à des températures élevées, les chromones désirées **59** ont été obtenues avec des rendements très élevés ^[94] (Schéma I. 18).

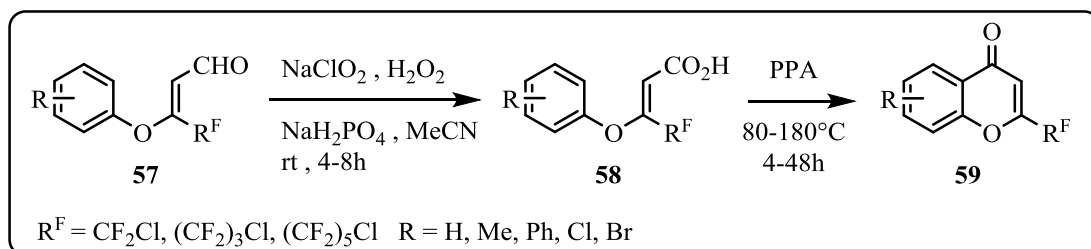


Schéma I. 18

La figure I. 4 suivante présente pratiquement tous les procédés d'obtention du cycle chromone utilisés dans la littérature, et pour les méthodes citées au dessus sont des méthodes directes et les plus intéressantes.

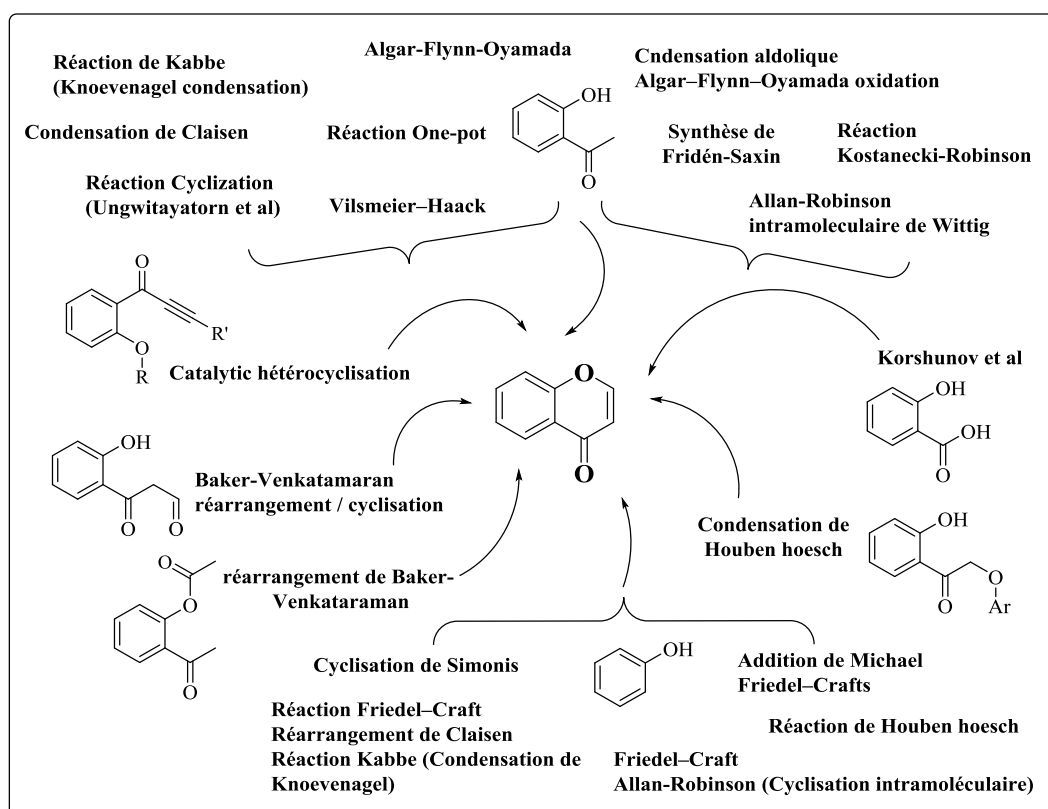


Figure I. 4

Dans un effort de développer des nouvelles méthodologies de synthèses des dérivés du chromanone plus actifs biologiquement ^[1], beaucoup de travaux ont été réalisés afin de faire des modifications et/ou des transformations, autour du squelette, ainsi que des réarrangements conformationel ultérieures suivie des variantes cyclisation, par des additions intramoléculaires; qu'ils sont devenus de plus en plus la zone d'intérêt de la recherche actuelle ^[22,28,92].

I. 3. TRANSFORMATIONS CYCLIQUES DES CHROMONES VERS L'OBTENTION DES HÉTÉROCYCLES D'AZOTE ET D'OXYGÈNE

I. 3.1. Action des amines sur les chromones-chromanones

I. 3.1.1. Les chromone-3-carboxamide : La réactivité chimique de chromone-3-carboxamide **60** a été étudiée profondément avec une série de nucléophiles d'azote et de carbone. La condensation du carboxamide avec des amines primaires a donné le chromane-2,4-diones **61** et **62** ainsi qu'avec l'hydrate d'hydrazine, phénylhydrazine et le chlorhydrate d'hydroxylamine qu'elle a conduit aux chroménopyrazoles et chromenoisoxazole **63 a,b** respectivement. La réaction du carboxamide avec du chlorhydrate de guanidine, la cyanoguanidine et de la thiourée a abouti à une transformation cyclique dont la formation du chromenopyridines **64**. La réactivité chimique du carboxamide a été également étudiée avec l'éthylène diamine, l'*ortho*-phénylène diamine, le 2-amino phénol et le 2-amino thiophénol (Schéma I. 19) ^[95].

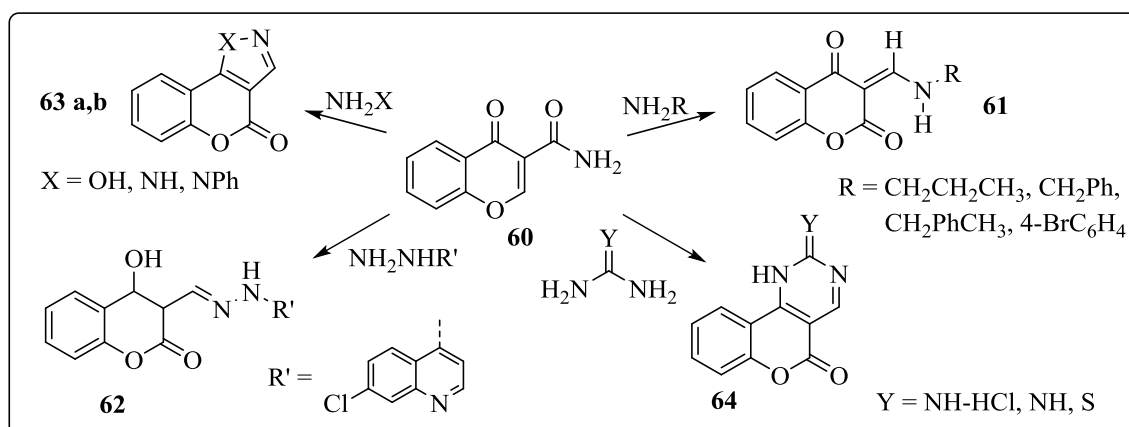


Schéma I. 19

I. 3.1.2. Les 3-Formylchromones : La synthèse de nouveaux hétérocycles contenant à la fois chromone-oxo et deux fragments de pyrazine peut conduire à la découverte de nouveaux médicaments candidats. Dans le cadre à développer de nouvelles réactions multi-composants isocyanide-base pour la synthèse d'hétérocycles, nous rapportons une nouvelle synthèse efficace de 3-oxo-1,4-diazépine-5-carboxamides et 6-(4-oxo-chromène-3-yl)-pyrazinones via une séquence de réaction Ugi-4CR/Staudinger/cyclisation nucléophile et Ugi-4CR/Staudinger/Wittig-aza.

Dans la première partie du travail, les réactifs chromène-3-carbaldéhyde **65**, l'aniline **66**, le cyclohexyle isocyanures **67** et l'acide 2-azidoacétique **68** sont mis à la température ambiante dans le THF pendant 24 h pour donner le produit Ugi **69** correspondant. Ensuite,

l'addition séquentielle de la triphénylphosphine et de l'eau a donné avec succès le 3-oxo-1,4-diazépine-5-carboxamide **70** avec 74% de rendement, mais chroméno [4,3-e] [1,4] diazépine-5-carboxamide **71** n'a pas été isolé (Schéma I. 20) ^[96].

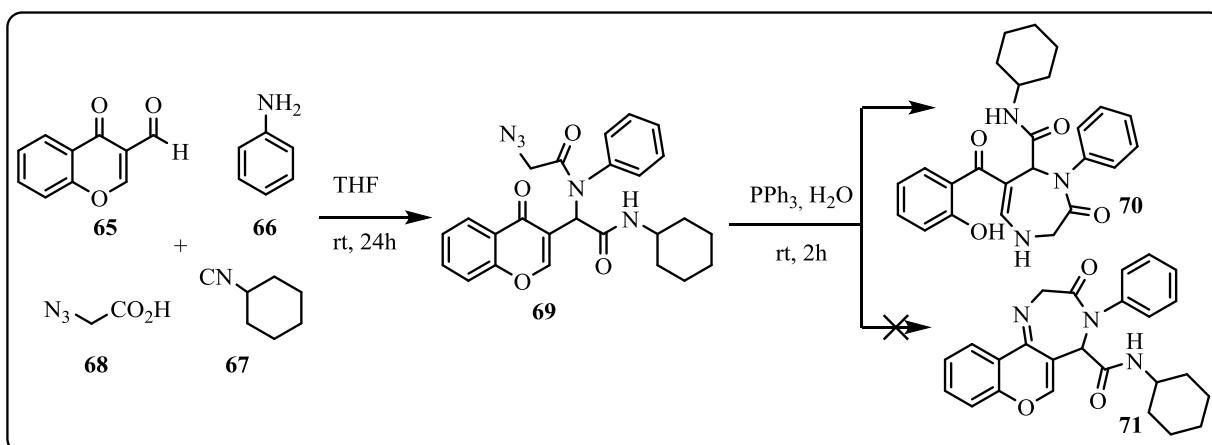


Schéma I. 20

Pour assurer l'accès à plus de diversité moléculaire, des efforts continus sont investis pour développer des nouvelles réactions à haut rendement, un minimum de sous-produits, et une grande sélectivité. Dans le cadre des études sur le développement de réactions multi-composants, il a été signalé une réaction à trois composants efficace pour la synthèse de 2-pyridones fonctionnalisés **74** par la réaction de trois composants, 3-formyl chromone **72**, de l'acide **73** et également des amines primaires en présence de quantité catalytique d'acide de diammonium phosphate (DAHP) dans l'eau (Schéma I. 21) ^[97].

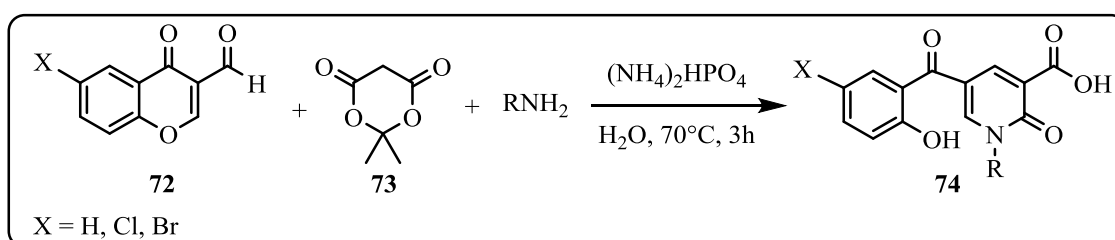


Schéma I. 21

Les formylchromones sont des synthons polyvalent importants dans la chimie hétérocyclique, ainsi que dans le domaine pharmaceutique. Ces composés ont également des propriétés photochimiques intéressantes. D'autre part, Ils peuvent être incorporés de nouveaux systèmes hétérocycliques, ils sont largement utilisés en raison de leur facilité de préparation et de modification via la réaction de Vilsmeier Haack. L'utilité synthétique de 3-formylchromones peut être exploré en exploitant les trois centres électrophiles : le carbone (céto) carbonyle, l'atome de carbone C-2 et de l'aldéhyde C-3. Les préparations faciles de 6-(2-hydroxy-5-R-benzoyl)-4-méthyl-2-R1-pyrazolo [3,4-b] pyridines **78** sont

décrits, en utilisant le 3-formyle chromones **75** avec 5-amino-1-R1-pyrazoles **76** (Schéma I. 22). Un intermédiaire énamine-2-éthoxy-6-R-3-(3-méthyl-1-phénylpyrazole-5-ylaminométhylène) chromane-4-one **77** a été isolé à des températures très basses ^[98].

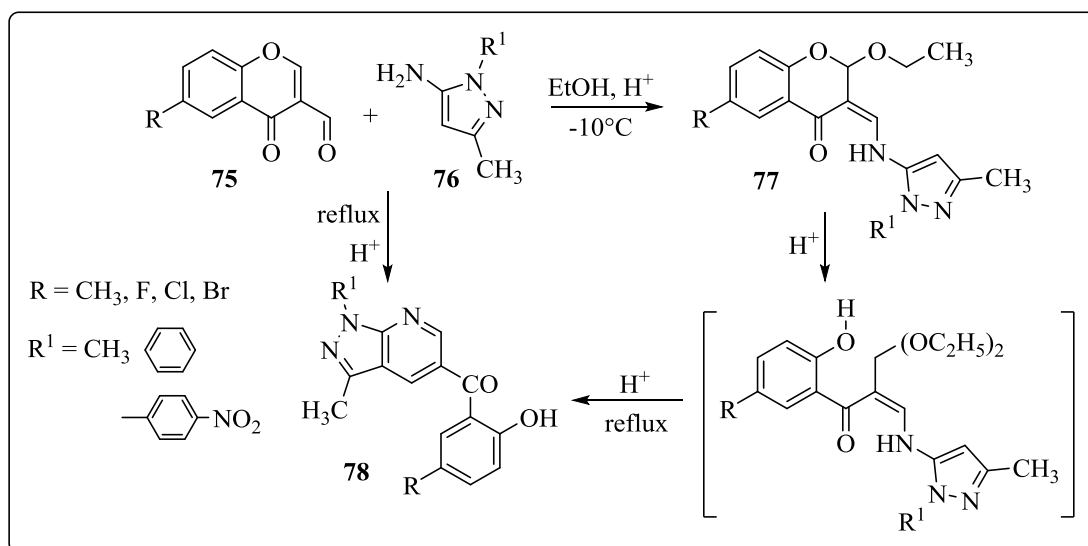


Schéma I. 22

Il a été signalé que les 3-(alkyl/arylamino-méthylène) chroman-2,4-diones **80** sont considérés comme de très bons précurseurs pour la synthèse de divers hétérocycles substitués aux positions 3 et 4 du benzopyrane (Schéma I. 23). L'amide formé **79** a subi une ouverture directe du cycle sous l'influence de l'ammoniac suivie d'une fermeture de cycle puis la lactonisation de l'intermédiaire avec la perte d'une molécule d'ammoniac ^[99].

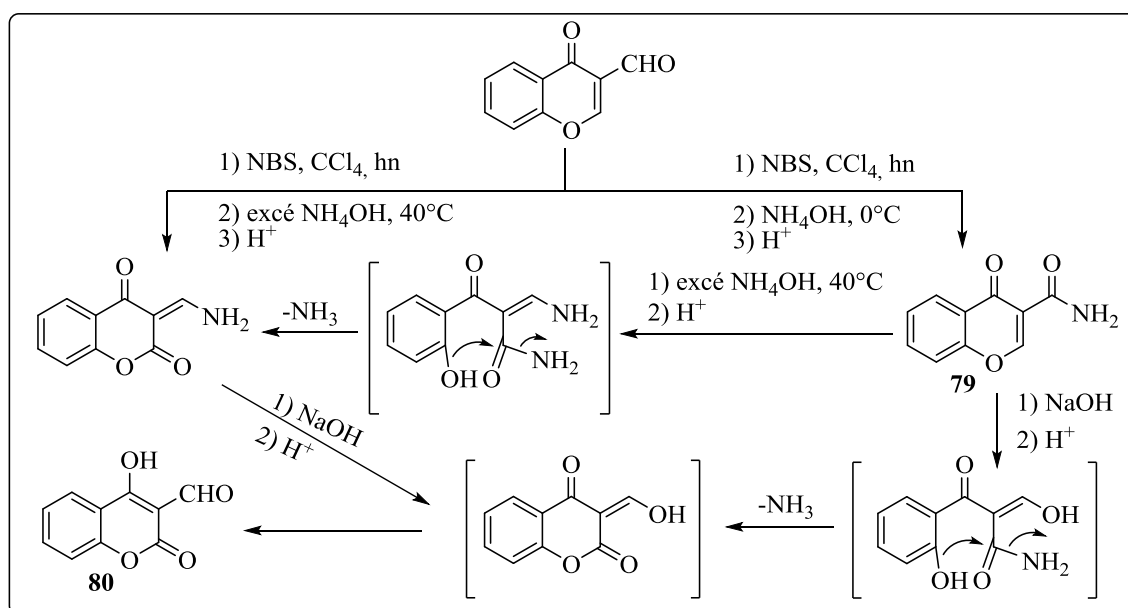


Schéma I. 23

Au cours de la dernière décennie, les nitrones dérivé du chromone-3-carbaldéhyde **81** ont été largement étudiée et de nombreux résultats intéressants sont tirés de l'effet combiné de nitrone et le fragment de chromone (Schéma I. 24). La nature de nitrone 1,3-dipolaire a été exploitée pour la synthèse des isoxazolidines liés au noyau chromone. Au cours des dernières années, un parcours facile pour la synthèse des nitrones en une seule étape a été développé. Le réarrangement thermique des nitrones est avéré être un procédé dépend du solvant et la sélectivité de la formation du produit désiré qui a été atteint. Bien que les réactions d'additions 1,3-dipolaires et le réarrangement des deux études ont été menées en détail. La réaction de l'aldéhyde avec des nucléophiles procède généralement de l'ouverture du cycle pyrane ou par addition 1,2 à la fonction aldéhyde, alors que, le 3-aryliminométhyl chromone **83** facilite l'addition nucléophile plutôt que l'ouverture du cycle pyrane. Donc c'était intéressant d'étudier le comportement des nitrones **82** vers les nucléophiles^[100].

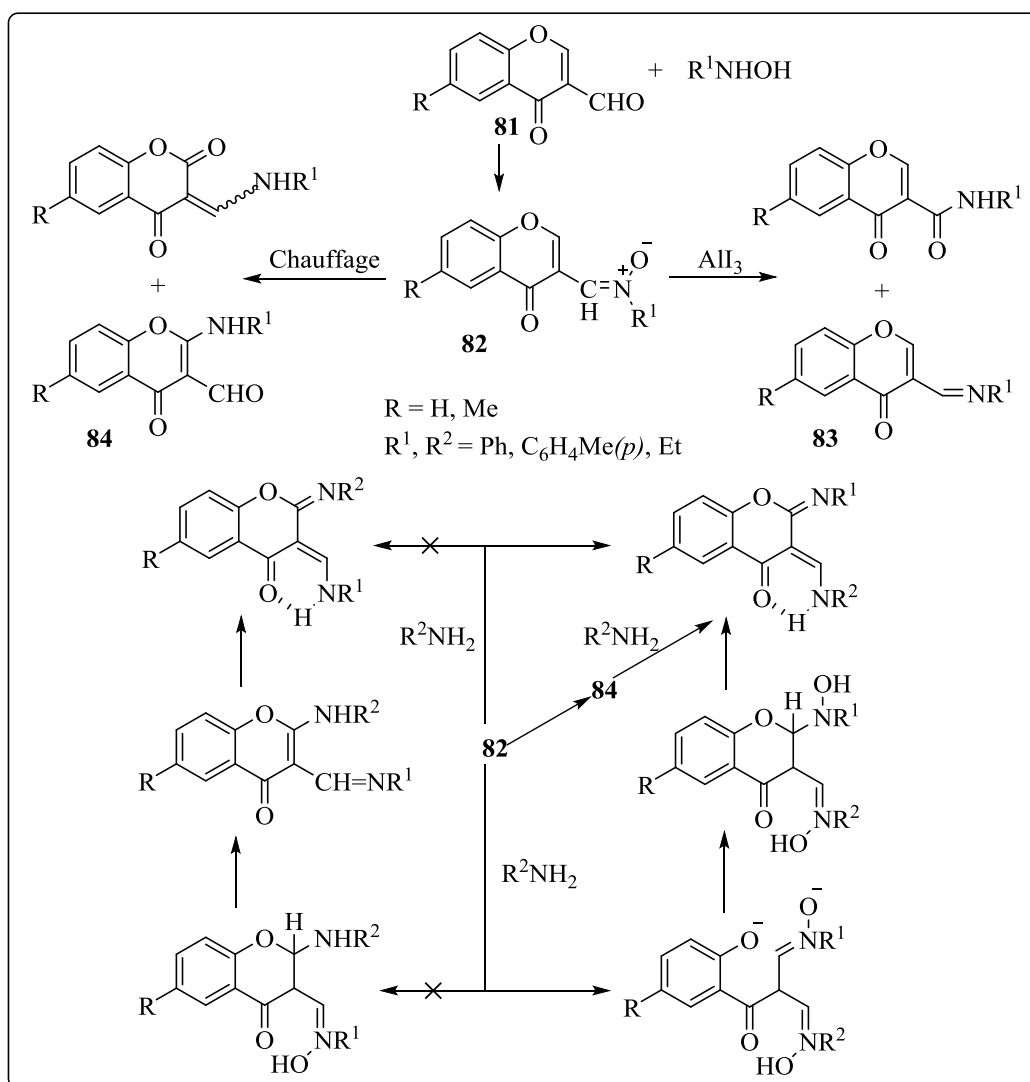


Schéma I. 24

I. 3.1.3. Les acétates chromone : Des résultats de réaction simultanée entre les dérivés de chromone (acétates / alcool) MBH et les amines dans un processus direct sont décrits dans la réaction de substitution nucléophile du produit d'addition de Morita-Baylis-Hillman MBH cycliques (Schéma I. 25). Dans cette transformation, une cascade allylique amination/ouverture de cycle/ cyclisation Oxa-Michael était impliquée pour fournir les 3-aminométhylène chromanones **85**, ce protocole a été aussi utilisé dans la synthèse des composés benzopyranyl pyrimidine ^[101].

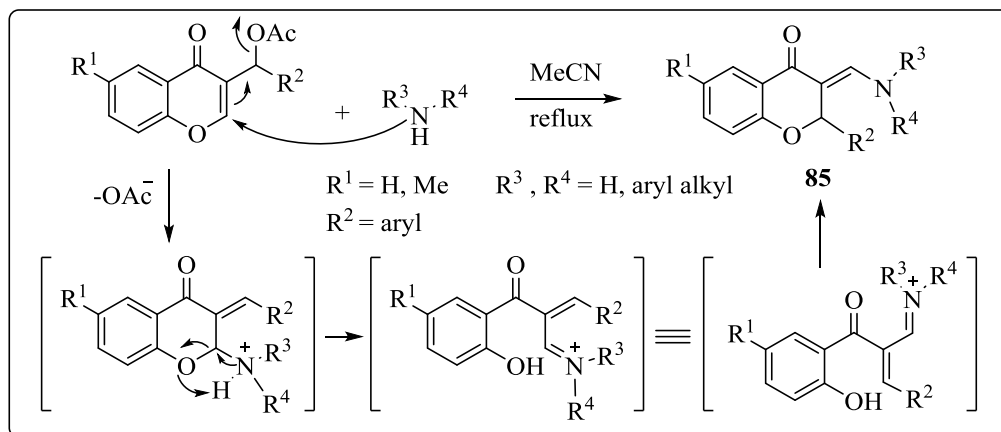


Schéma I. 25

I. 3.1.4. Les phosphonates chromène : la réaction du phosphonates chromène avec diverses amines primaires aliphatiques et aromatiques a été étudié, et une nouvelle classe d'analogues phosphoniques cycliques de chromone **86** est obtenue (Schéma I. 26), et c'est le résultat des réactions de : substitution nucléophile sur l'atome de phosphore par un groupe phénolique, une ouverture de l'anneau benzo- γ -pyrone et le réarrangement conformationnel ultérieure suivie d'une cyclisation ^[102].

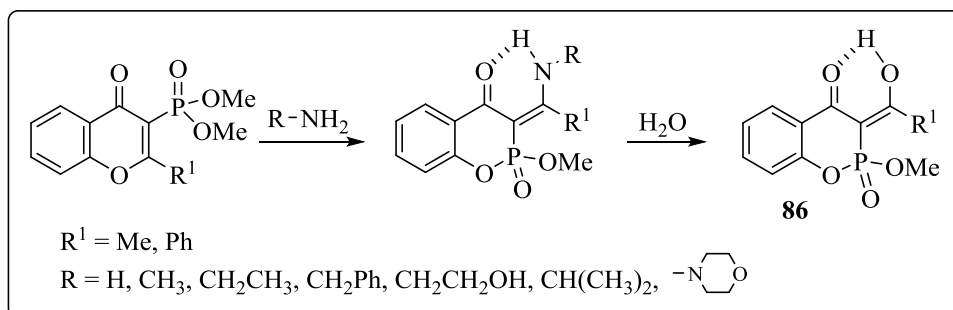


Schéma I. 26

I. 3.1.5. Le α,β -insaturé diester chromone : L'addition des différentes amines primaires sur le diester chromone **87** a été étudiée dans des conditions douces. Essentiellement, cette réaction fournit des composés à base de 2-pyridone **88** par un processus en chaîne

intéressant Addition/Ring Opening/Ring Closure (ARORC). Dans cette étude, les séries de l'aniline et la tryptamine présentes à différents profils de réactivité conduisant d'une façon inattendue au chromanone 3-aminométhylène **89** avec ou sans les dérivés de 2-pyridone (Schéma I. 27). Ceci constitue la première description et l'étude de la formation du chromanone 3-aminométhylène qui est censé à suivre un processus en chaîne de combinaison Addition / anneau ouverture / anneau fermeture par Oxa- Michael addition (ARORCOM). En effet, la méthode décrite a permis la formation indépendante ou simultanée des pyridones **88** et des énaminochromanone **89**. Il a également donné la possibilité de moduler, dans certains cas, la formation de deux produits d'addition selon les conditions de la réaction. En outre, l'utilité synthétique possible de 3-aminométhylène chromanones et leur formation donne un aperçu sur le vrai mécanisme de la réaction en chaîne ^[103].

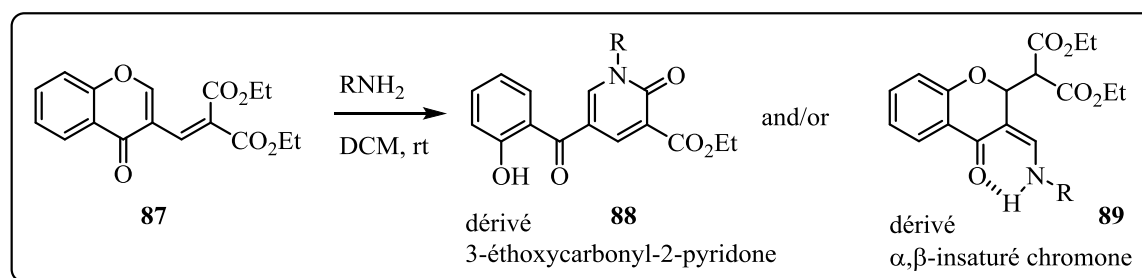


Schéma I. 27

I. 3.1.6. Les 3-acylchromones-2-substitués : L'utilitaire de synthèse de 3-acylchromones-2-substitués dépend principalement de la réactivité de leurs trois électrons des centres nucléophiles, à savoir les atomes de carbone C-2 et C-4 du fragment chromone et le groupe acyle attaché au carbone C-3. La majorité des réactions connues de ces composés sont des additions nucléophiles avec une ouverture simultanée du cycle pyrone menant à divers types de produits hétérocyclique. Il s'est produit que le 3-méthoxalylchromone **90**, un nouveau dérivé de chromone contenant un fragment α-cétoester, pourrait être un bloc de construction synthétique polyvalent en raison des quatre centres électrophiles disponibles (Schéma I. 28). La formation des produits hétérocycliques finals peut s'expliquer par l'addition conjuguée de l'atome du carbone de l'énamine et de l'aminohétérocycle à la double liaison pour donner un intermédiaire, qui est par la suite subit une ouverture du cycle pyrone pour donner un deuxième intermédiaire d'autre type, et en enfin l'attaque intramoléculaire du groupe amino au groupe carbonyle suivie d'une élimination de l'eau pour donner les composés pyridiniques **91** ^[104].

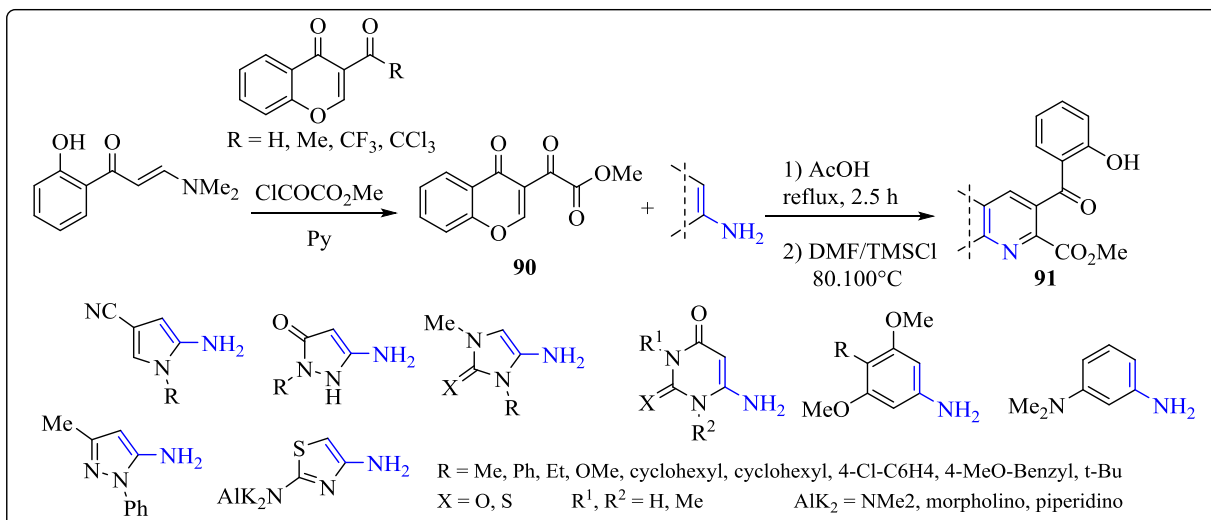


Schéma I. 28

I. 3.1.7. Le 3-bromochromone : Gammill et ses collaborateurs ont décrit la réaction d'addition d'amines au 3-bromochromone en 1983. Dans les conditions de la réaction, il a été trouvé que l'amine primaire et secondaire ont réagi avec du 3-bromochromone pour donner les produits de contraction cyclique et le 3-aminochromone **92**, respectivement (Schéma I. 29). Cependant, les amines secondaires ont réagi avec le 3-bromochromone sous des nouvelles conditions pour obtenir le produit cyclique de contraction. Un mécanisme s'est proposé pour expliquer ce processus de formation. L'addition de Michael de l'amine à l'anneau de la pyrone conduit au α -bromo- β -aminochromone. L'élimination de l'hydrogène en α en présence de potassium *tert*-butoxide résulte l'ouverture du cycle, suivie par une O-alkylation intramoléculaire ce qui va permettre la formation du benzofurannone **93** [105].

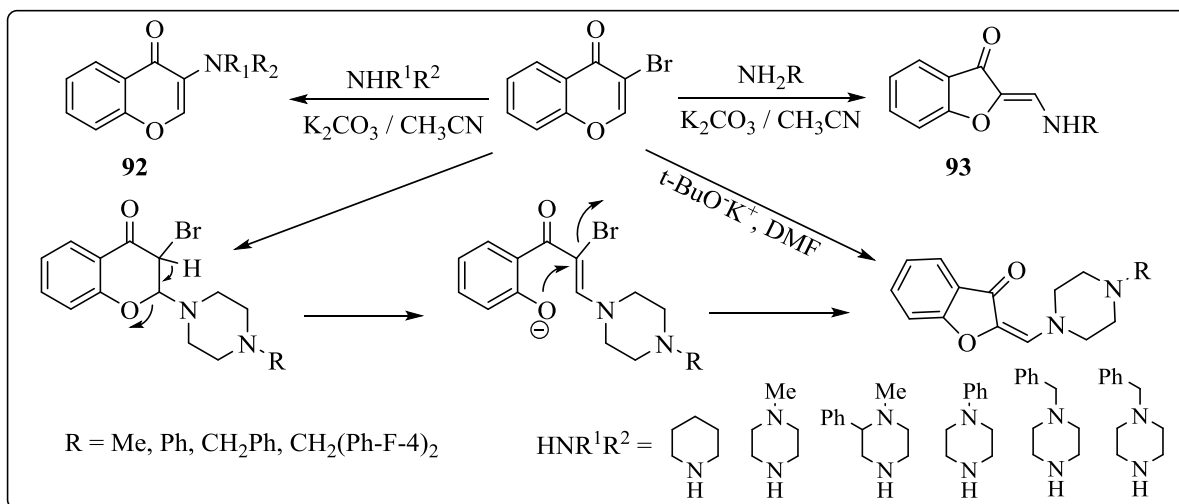


Schéma I. 29

I. 3.1.8. Les dérivés 4-oxochromène-3-substitué : Ils sont connus en tant que des fragments très utiles pour la synthèse des divers hétérocycles **94**, en raison de leur réactivité envers les nucléophiles ou la capacité de réarranger dans des conditions douces (Abass et Stankovičová) (Schéma I. 30) ^[106].

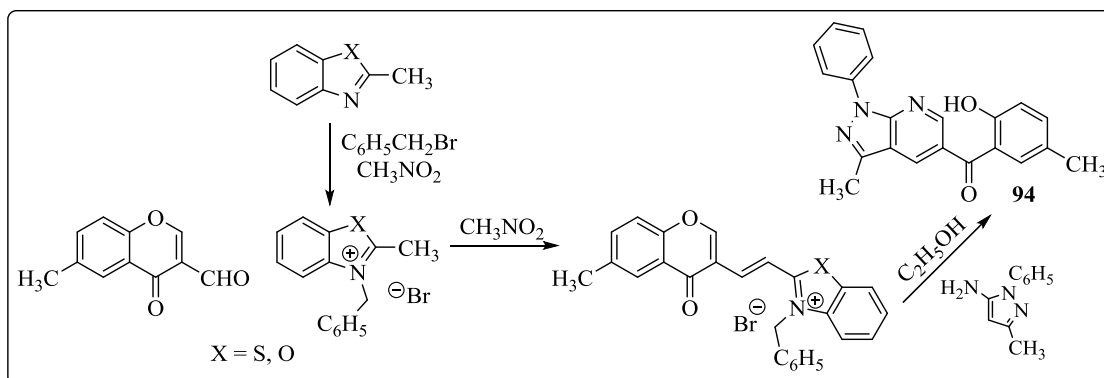


Schéma I. 30

I. 3.2. Action des diamines sur les chromones-chromanones

I. 3.2.1. Les 3-(polyfluoroacyl)chromones : Leurs réactivités avec un certain nombre de dinucléophiles tel que l'hydroxylamine et l'hydrazine ont fourni un accès facile à une variété d'hétérocycles **95-98** et des ligands tétradentés fixés au chromone **99** et **100** biologiquement actives (Schéma I. 31). L'utilisation des produits de condensation pour la synthèse des différents systèmes hétérocycliques est également examinée, la réaction de transformation cyclique commence principalement par l'attaque sur l'atome C-2 non substitué (addition-1,4) et est accompagnée de l'ouverture du cycle pyrone pour former les intermédiaires β -dicarbonyle **101** et **102** qui facilite l'hétérocyclisation intramoléculaire régiosélective ^[107].

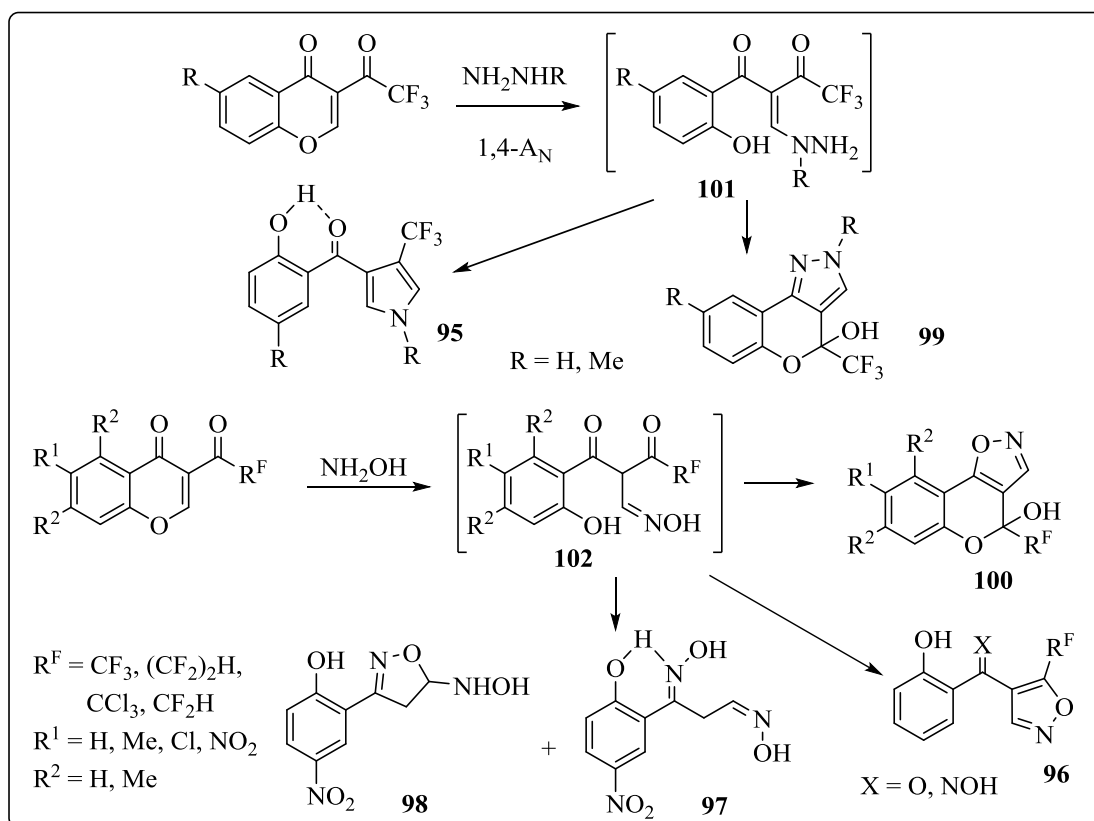


Schéma I. 31

I. 3.2.2. Les chromone-3-carbaldéhyde : La réaction de chromone-3-carbaldéhyde avec un nucléophile bifonctionnel conduit à la formation d'un nouveau cycle hétérocyclique. Une première attaque nucléophile sur le carbone formyle donne au départ un intermédiaire qui est suivie d'une attaque intramoléculaire par le deuxième nucléophile de la même molécule bifonctionnelle vers la position réactive C-2, conduit à la séquence ring-forming/ring-opening (Schéma I. 32) ^[108]. Cette approche a été utilisée aussi pour préparer des produits pyrazoliques, pyrrolidiniques et spiro pyrrolidiniques ^[109].

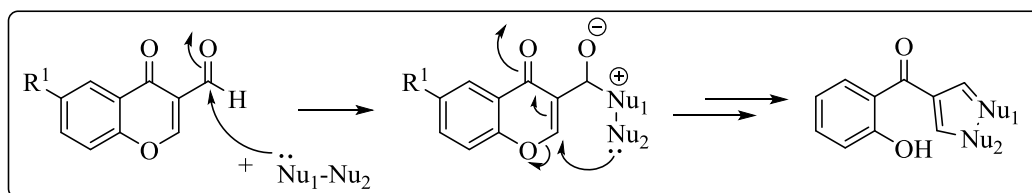


Schéma I. 32

I. 3.2.3. Les 3-styrylchromones : Une nouvelle série de pyrazolyl-2-pyrazolines **104** a été obtenue à partir de 3-(3-aryl-3-oxopropenyl) chromène-4-ones **103** (Schéma I. 33). Les méthodes classiques pour la synthèse de pyrazoles substitués comprennent les approches basées sur : des condensations avec des hydrazines de 1,3-dicarbonyle et des réactions

intermoléculaire de cycloaddition [3+2] du 1,3-dipôles vers l'alcyne. Cependant, d'autres méthodes ont été développées pour la préparation de nouveaux composés pyrazolique substitué ^[110].

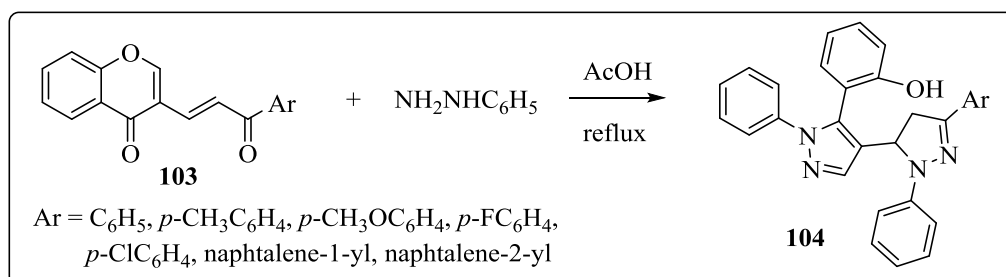


Schéma I. 33

I. 3.2.4. Les 3-azolyl-4-chromanones : Théoriquement, la réactivité des dérivés de N-chromanone vers des nucléophiles tels que l'hydrazine substitué lié à deux sites : le groupe carbonyle et la position C-2. L'attaque de l'hydrazine à la position C-2 de l'anneau chromanone pourrait entraîner une ouverture de cycle et la formation de pyrazoline ultérieure. Au paravent, la réaction de chromanone et des dérivés de flavanone avec des hydrazines substituées a été étudiée dans des conditions différentes. Kállay et ses collaborateurs ont été rapportés que les hydrazones du flavanone sont principalement obtenus dans des conditions acides; dans des conditions alcalines il se forme les pyrazolines **105** et les dérivés de 2-hydroxychalcone à cause de la coupure de l'anneau hétérocyclique du chromanone ^[111]. De même, dans l'expérience avec le 3-azolyl-4-chromanones, les dérivés d'hydrazone **106** sont principalement effectuées dans des conditions acides douces, mais en présence d'une base faible Na₂CO₃ ^[111].

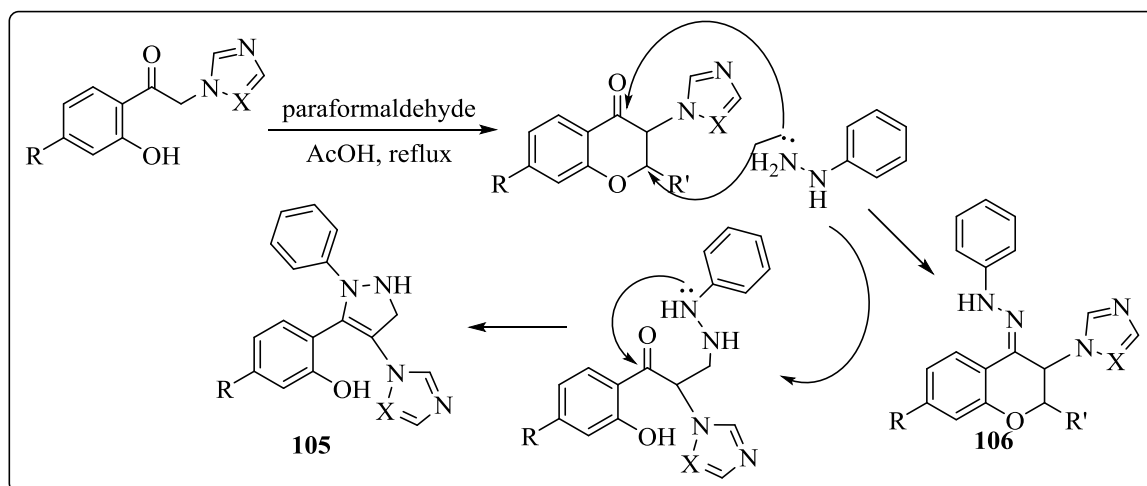


Schéma I. 34

I. 4. SYNTHÈSES ET TRANSFORMATION DES DÉRIVÉS CHROMONES

I. 4. 1. Méthodes et matériels

Dans le travail visé, on a accompli la synthèse de la structure cible 3-[(2-hydroxyphényl)-3-oxoprop-1-ényl]chromone **110** (Schéma I. 35) par deux voies différentes : i) suite à la dimérisation intermoléculaire de l'acide carboxylique 3-chromone **107** dans un milieu basique organique ou ii) par la condensation aldolique du 2-hydroxyacétophénone sur le 3-formylchromone obtenu suivant la réaction de *Vilsmeier-Haack* citée précédemment.

La première méthode a été effectuée dans des conditions douces, et la dimérisation du 3-CHCA **107** a eu lieu sous catalyse basique en utilisant différentes bases organiques du type amines tertiaires (DBU, TEA, 4-PPy), qu'elles ont montré de meilleurs résultats en comparant avec l'utilisation des bases inorganique (NaOH, KOH, K₂CO₃). Les conditions de cette dimérisation catalysée par la 4-pyrrolidinopyridine (4PPy) sont révélées optimales, à une température ambiante dans le dichlorométhane pendant 48 heures et qui a donné un rendement de 67%. La deuxième méthode consiste à utiliser le 3-formyl chromone **109** (3-FCHR) comme substrat bonmarché. Une quantité catalytique de la 4-pyrrolidinopyridine (4-PPy) a été suffisamment utilisée pour catalyser la condensation du 3-FCHR **109** sur le 2-hydroxyacétophénone pour produire la chromone **110** avec un rendement optimal de 85%. Dans les deux cas de réaction, le composé désiré **110** a été facilement isolé après recristallisation dans l'éthanol (Schéma I. 35).

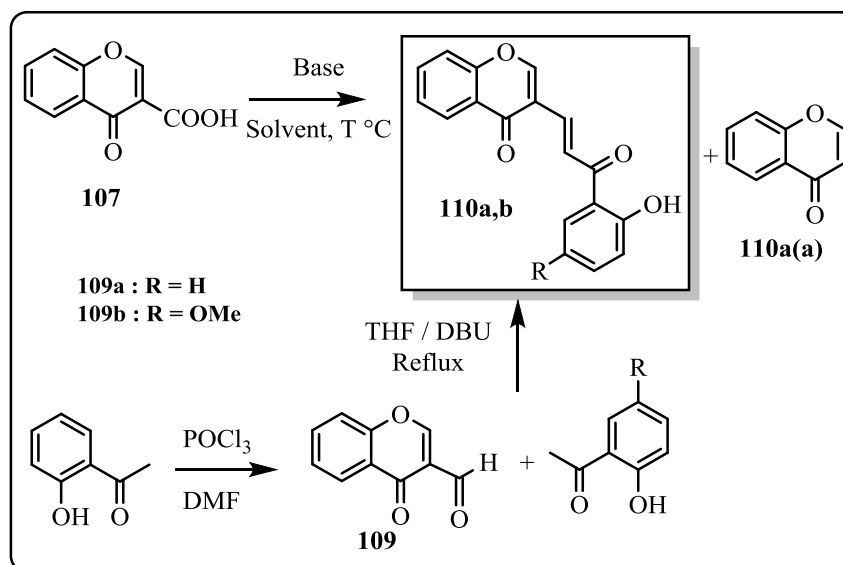


Schéma I. 35

En général, les chromones montrent une réactivité importante en mettant à l'action des agents nucléophiles ou bis-nucléophiles tels que les amines primaires menant à des hétérocycles diversifiés. Cette réactivité attirante est vue grâce aux centres électrophiles présents dans ces composés la raison pour laquelle on a exploité ces données pour réaliser un travail très intéressant qui consiste à obtenir des hétérocycles, suivant des transformations cycliques d'une seule étape, simples, directes et économiques.

Cette partie de la thèse concerne l'étude du comportement du méthylhydrazine **114** et les diamines aromatiques **115,116** considérés comme des bis-nucléophiles de réactivité différente envers les chromones **110a,b** qui nous a conduit aux diazoles **111a,b** et les 3-aminométhylènechromanones **112aa,ab** respectivement. D'autre part, la naissance des dyades chromone-chromanone **113a,b** a eu lieu en présence de la pipérazine **117**, qui est un exemple de diamine cyclique secondaire capable de favoriser la fermeture du cycle chromanone jouant le rôle d'un catalyseur (Schéma I. 36).

Des aspects physiques très attirants et de bons rendements (43-76%) ont été atteints à une température ambiante en utilisant du THF comme solvant (Tableau I. 1).

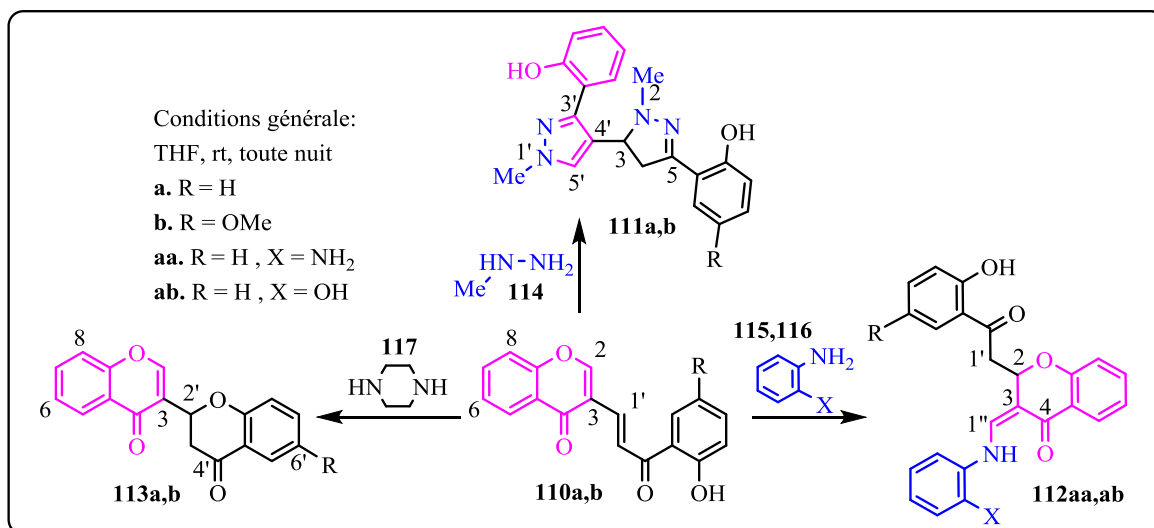


Schéma I. 36 : Synthèse des diazoles **111a,b**, 3-aminométhylène-chromanones **112aa,ab**, et les dyades chromone-chromanone **113a,b**.

Tableau I. 1 : Résultats des produits obtenus après la transformation des chromones **110a,b**.

Composé	Structure	Aspect physique	Point de fusion (°C)	Rendement (%)
111a		Cristal incolore	205-206	57
111b		Poudre blanche	182-183	50
112aa		Cristal orange	140-141	68
112ab		Poudre jaune	140-141	76
113a		Cristal incolore	195-196	61
113b		Cristal incolore	195-196	43

I. 4. 2. Résultats et discussions

I. 4. 2. 1. Mécanisme réactionnel

En ce qui concerne la formation des dérivés diazoles **111a,b**, le mécanisme réactionnel comporte deux étapes : i) la première combine l'attaque nucléophile à l'ouverture de l'anneau chromone en position C-2 du cycle pyrone et la fermeture cyclique du pyrazole suite à condensation imine, ii) la deuxième est une 1,4-addition du type aza-Michael de la méthylehydrazine à la fraction 3-oxoprop-1-ényl extra-cyclique suivie d'une formation d'un cycle pyrazoline par condensation imine (Schéma I. 37).

Il est important de mentionner aussi que les carbones C-2 de chromones **110a,b** est très réactif vis-à-vis les nucléophiles, en raison de son voisinage à un atome électronégatif tel que l'oxygène en position 1 et les effets électro-attracteurs mésomères provoqués par les deux groupes carbonyle existants. La présence d'un deuxième site électrophile C-1' sur la fraction 3-[(2-hydroxyaryl)-3-oxoprop-1-ène-1-yl] **110a,b**, bien que relativement moins électrophile, permet sa participation à des attaques consécutives (ou simultanées) d'une deuxième molécule de méthylhydrazine **114** pour former l'intermédiaire **A110**. Les événements susmentionnés sont suivis par l'hétérocyclisation pour donner les diazoles **111a,b**.

La réaction des bisnucléophiles tels que le phénylènediamine **115** et le 2-amino phénol **116** sur la chromone **110a,b** devrait passer par une voie mécanistique similaire, favorisant ainsi la première attaque d'azote nucléophile sur C-2 de l'anneau chromone offrant l'intermédiaire **B110**. En raison au plus faible caractère nucléophile et la nature volumineuse de ces bisnucléophiles, l'hétérocyclisation et / ou l'attaque d'une seconde molécule sur le centre électrophile C-1' du fragment 3-[(2-hydroxyphényl)-3-oxoprop-1-ényl] ne devrait pas être possible. Néanmoins, l'intermédiaire **B110** a été favorable pour une hétérocyclisation intramoléculaire régiosélective par une 1,4-addition du type oxa-Michael à l'aide du groupe hydroxyle de la chaîne latérale 2-hydroxyphényle (résultant l'ouverture de la pyrone) pour donner le 3-aminométhylène chromanones **112aa,ab** correspondant.

La pipérazine **117** pris comme un exemple de diamine cyclique secondaire, a seulement favorisé la fermeture du cycle pour donner les dyades chromone-chromanone **113a,b** suite à une fermeture cyclique intramoléculaire par l'attaque de l'atome d'oxygène d'hydroxyde de chromanone **110a,b** sur le centre électrophile C-1' du même fragment.

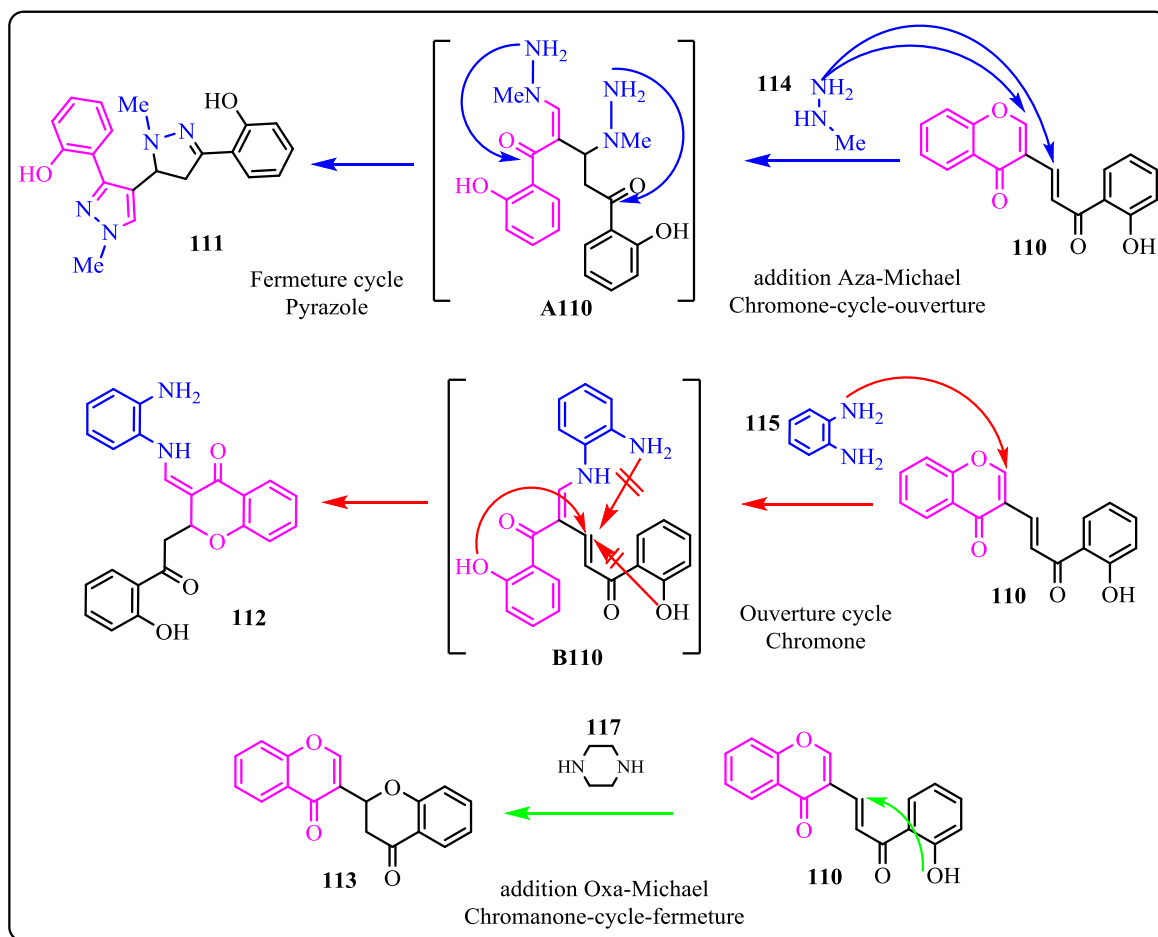


Schéma I. 37 : Mécanisme Probable de la formation des diazoles **111a,b**, 3-aminométhylènechromanones **112aa,ab** et les dyades chromone-chromanone **113a,b**.

I. 4. 2. 2. Analyses Spectrales et interprétations

Les analyses RMN 2D et des études de diffraction des rayons X sur monocristal ont été utilisées pour dévoiler la description spatiale exacte des structures **111-113**. La distinction entre le (3-yl-3,4-dihydro-1*H*-pyrazol) phénol et 2-2-(1*H*-pyrazol-3-yl) phénol des fragments des diazoles **111a,b** est plutôt simple en utilisant la RMN ^1H (Figure I. 5A), ce qui montre clairement le système de spin AMX résultant de l'atome de carbone asymétrique C-3 (δ_{C} 63,8 à 63,9 ppm) : trois doubles de doublets à 2,97-2,98 δ_{H} (H-4[A]), 3,65-3,69 (H-4[M]), et 4,40-4,42 (H-3[X]). Le spectre RMN ^1H (Figure I. 5B) montre aussi les signaux des deux phénols dans la région de 6.80 à 7.50 ppm δ_{H} de déplacement chimique des aromatiques.

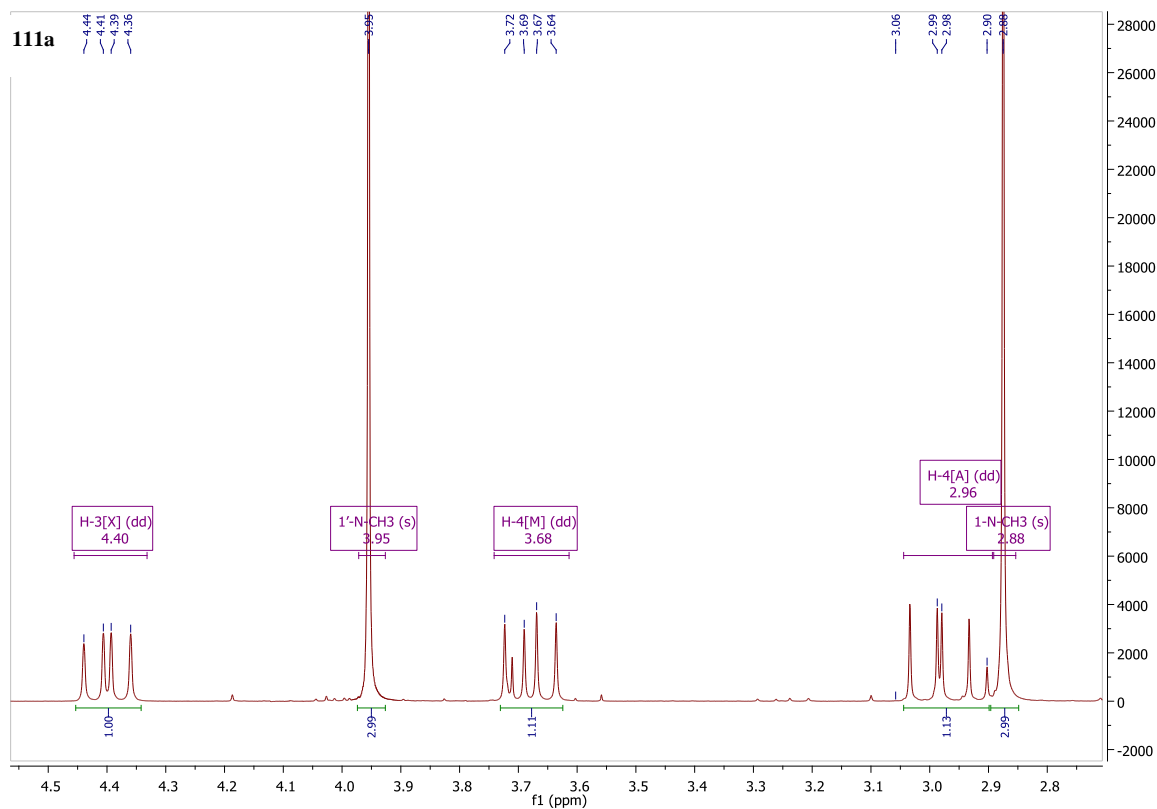


Figure I. 5A : Le spectre RMN ^1H du système de spin AMX.

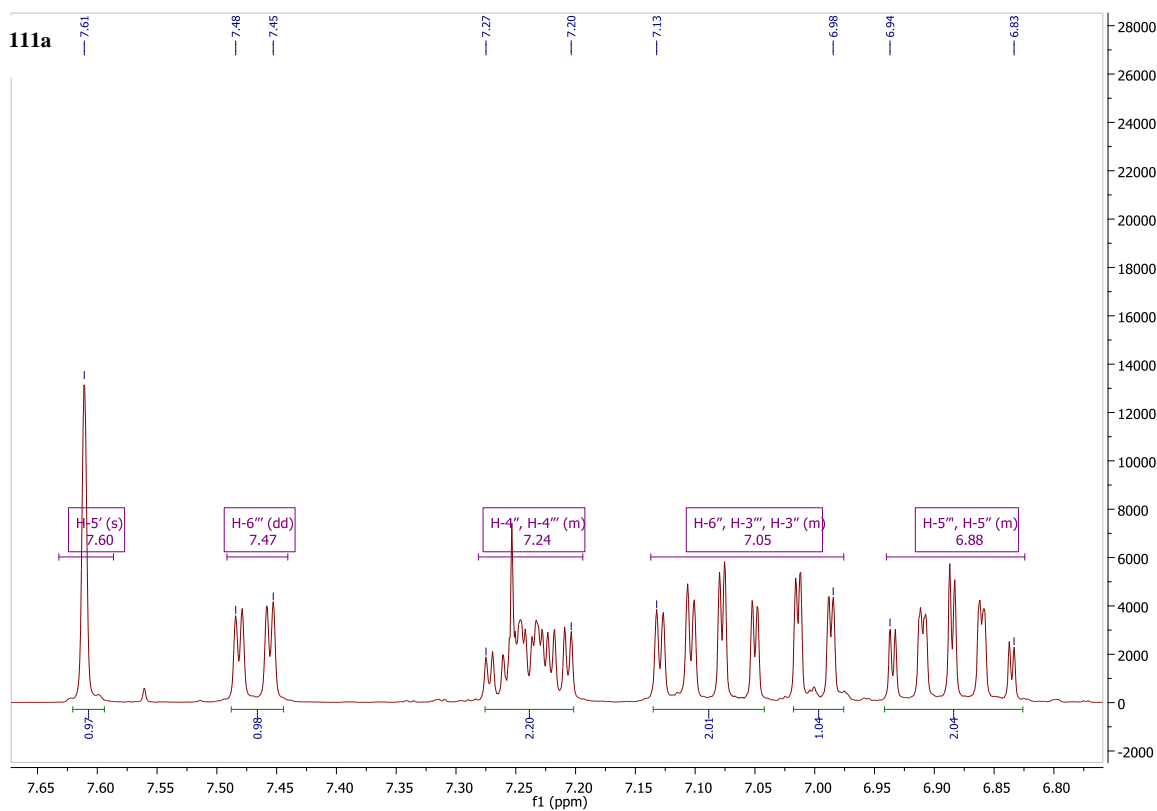


Figure I. 5B : Les signaux des déplacements chimiques des deux phénols et des protons aromatiques.

Le système de spin AMX a été caractérisés en interprétant la partie des 5 premiers signaux δ_H 2.6-4.5 ppm et δ_C 35-70 ppm des deux spectres 2D de cohérence hétéronucléaire à simple quantum (HSQC) (Figure I. 6A) et de corrélation hétéronucléaire de liaison multiple (HMBC) (Figure I. 6B).

Le spectre RMN 2D HSQC donne l'interprétation des protons liés à chaque carbone ce qui va clarifier la corrélation transversale de HMBC des protons et des carbones adjacents, expliqué par la Figure I. 6.

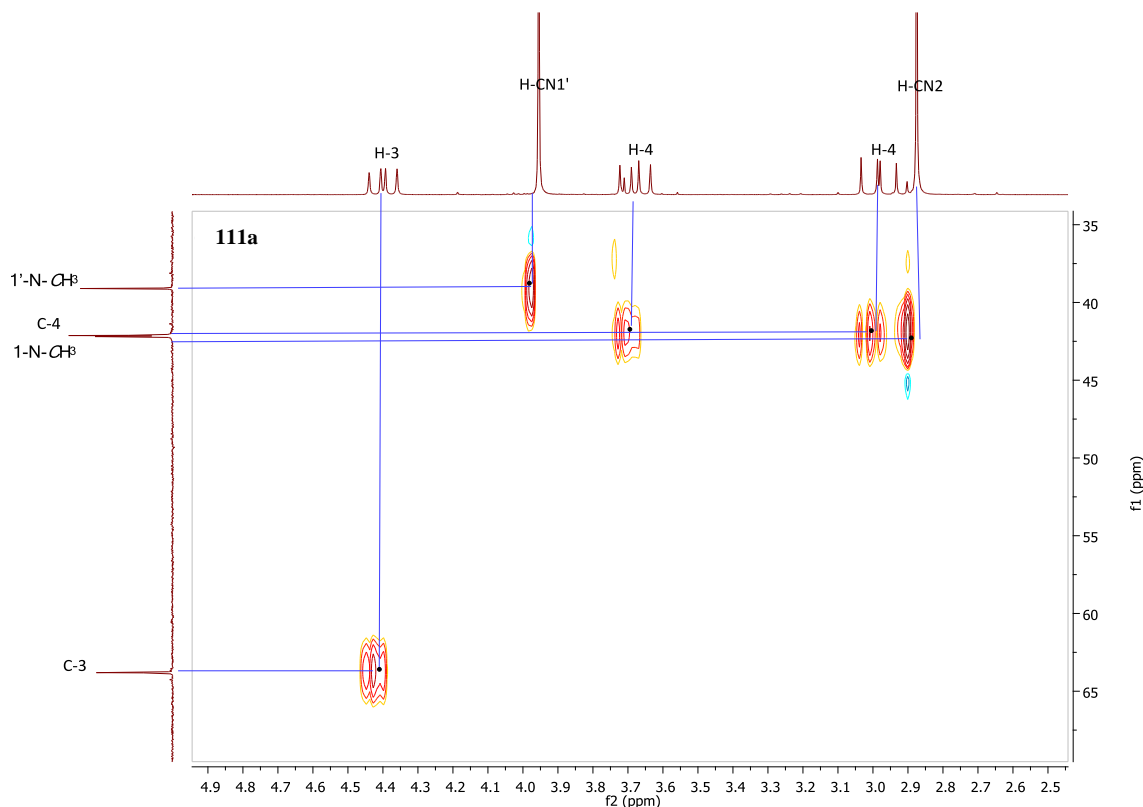


Figure I. 6A : Le spectre RMN 2D (HSQC) du système de spin AMX.

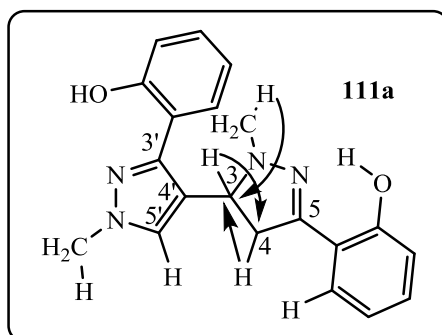


Figure I. 6 : Les corrélations transversales des HMBC des protons H-3 et H-4.

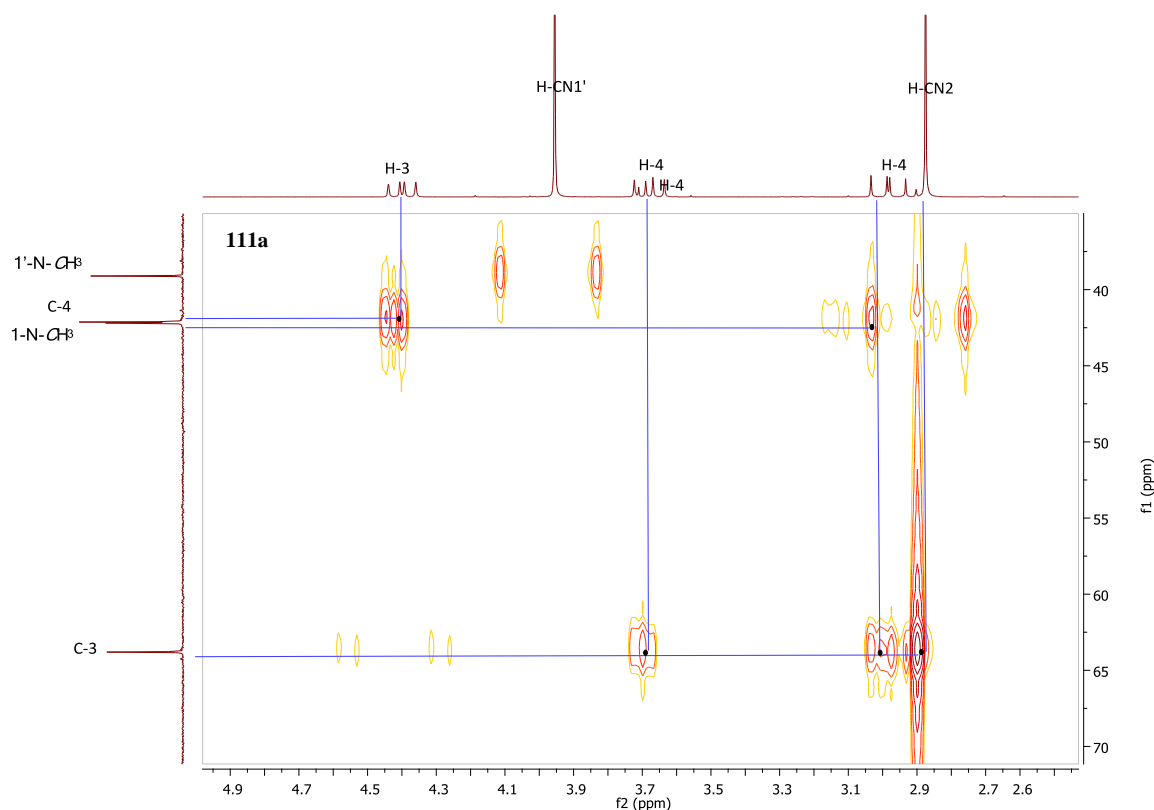


Figure I. 6B : Le spectre RMN 2D HMBC du Système de spin AMX.

Le proton vinylique H-5' de la 1*H*-pyrazole a été affecté à un singulet à δ_{H} 7,61 ppm. Néanmoins, seuls les analyses de connectivités HMBC ont permis l'attribution des carbones de type imino $\delta_{\text{C-5=N}}$ 152,9-153,1 ppm pour le 3,4-dihydro-1*H*-pyrazole (Figure I. 7A), et $\delta_{\text{C-3'}}$ 148,0-147,9 ppm pour la 1*H*-pyrazole, à la fois impliqués dans la liaison hydrogène intramoléculaire avec l'hydroxyles phénoliques ($\delta_{2''\text{-OH}}$ 10,56 à 10,73 et $\delta_{2''\text{-OH}}$ 10,56 à 10,97 ppm) aussi clairement observé dans les études cristallographiques effectués (voir ci-dessous). Les signaux de proton pourraient également être différenciés en utilisant les pics de corrélation transversale HMBC telle que représentés sur la (Figure I. 7).

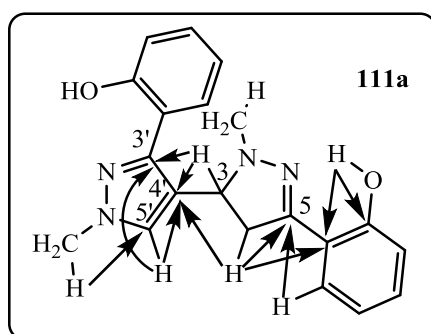


Figure I. 7 : Les corrélations transversales HMBC des protons formant le système de spin AMX et les hydroxyles phénoliques.

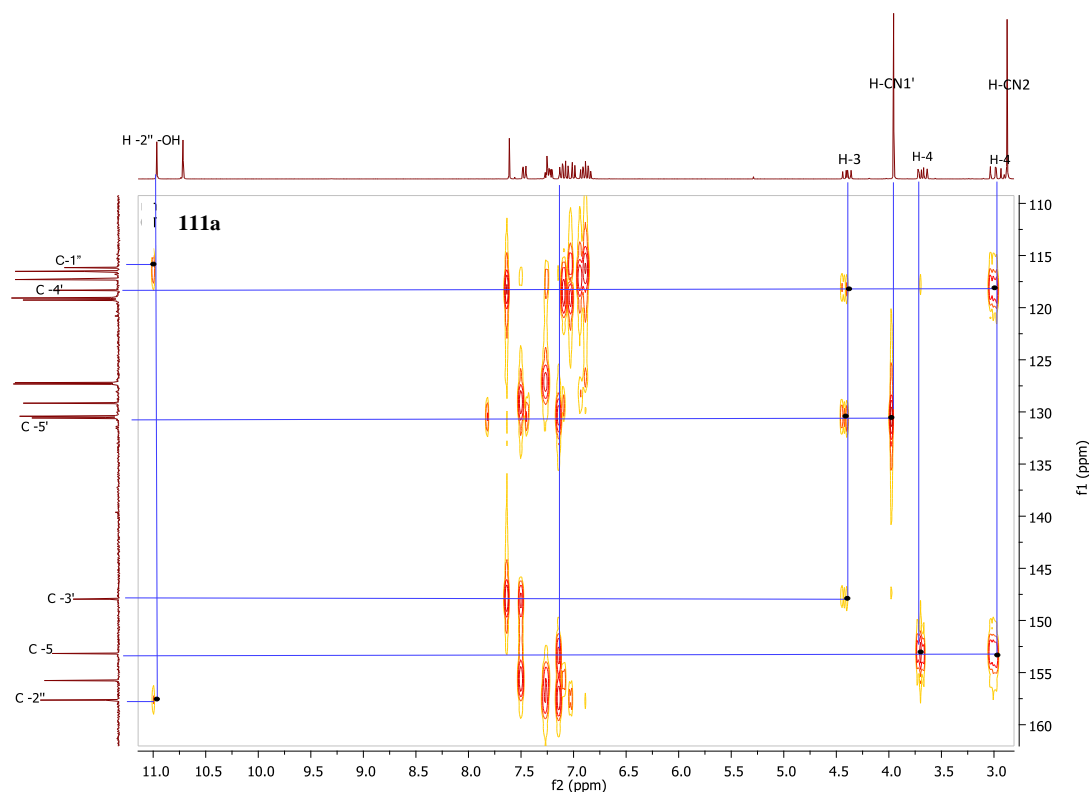


Figure I. 7A : Le spectre RMN 2D HMBC des protons formant le système de spin AMX et les hydroxyles phénoliques.

Les protons des deux groupements aromatiques ont été caractérisés de la même façon que le système de spin AMX en utilisant les deux groupements pyrazoles et les fonctions hydroxyles comme références en passant par des constatations puis l'identification précise des déplacements chimiques de chaque proton et leur carbone (Figure I. 8A). Les signaux de proton sont différenciés aussi en utilisant les pics de corrélation transversale HMBC telle que représentés sur la (Figure I. 8).

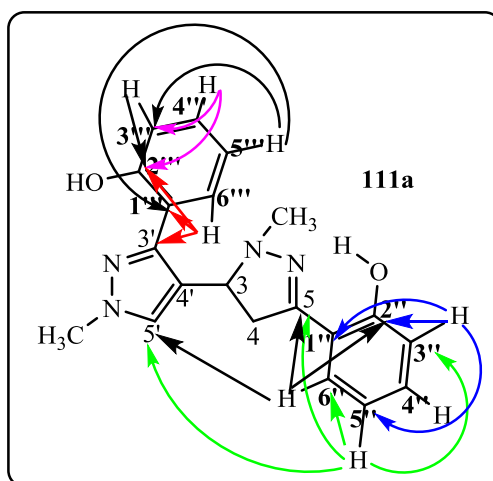


Figure I. 8 : Les corrélations transversales HMBC des protons aromatiques.

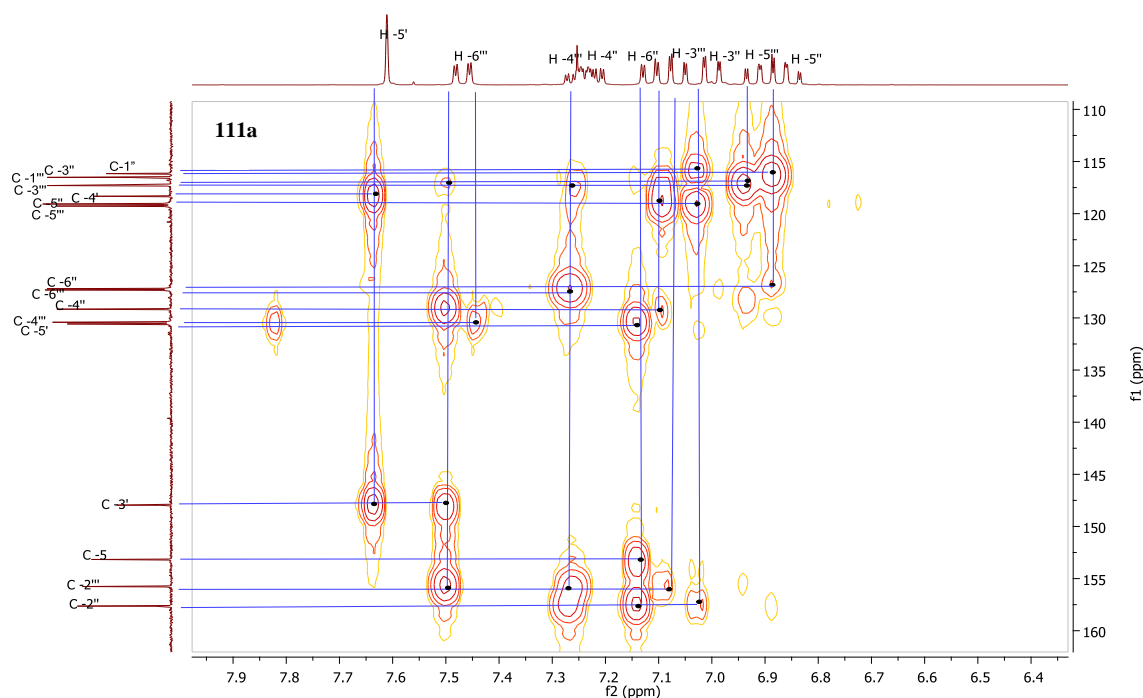


Figure I. 8A : Le spectre RMN 2D (HMBC) des protons aromatiques.

Le 3-aminométhylènechromanones **112aa,ab** affichent un système ABX de spin dans les spectres RMN ^1H (de 3,38 à 3,43 et de 3,69 à 3,71 δH H-1'[AB], et de 5,73 à 5,74 ppm pour les H-2[X] attribué à la chaîne latérale 2-(2-hydroxyaryl)-2-oxo-éthyl (Figure I. 9A). On a constaté que le proton vinylique H-1'' apparaît comme un doublet à 7,45 à 7,50 ppm δH due au couplage avec le groupe amino 1''-NH ($\delta_{\text{H}1''\text{-NH}}$ 11,80-11,99 ppm, J 12,0 Hz) (Figure I. 9B).

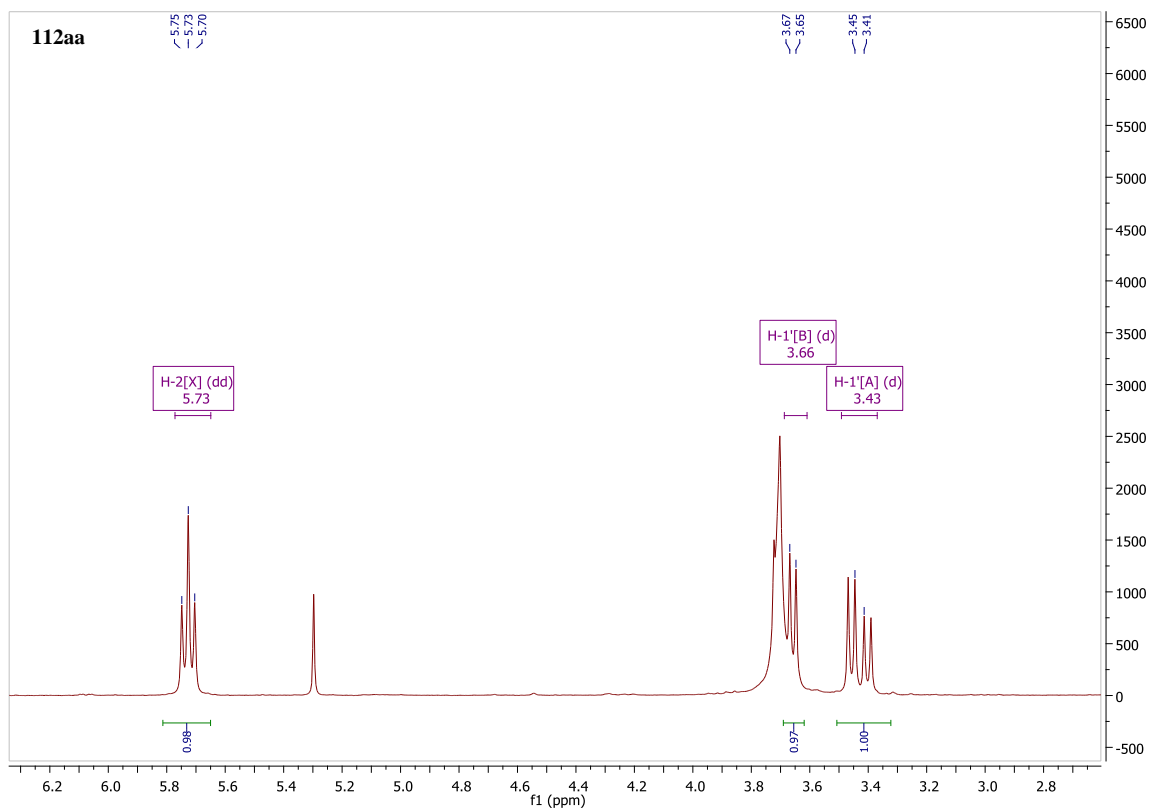


Figure I. 9A : Le spectre RMN ^1H des protons aliphatiques formant du système de spin ABX.

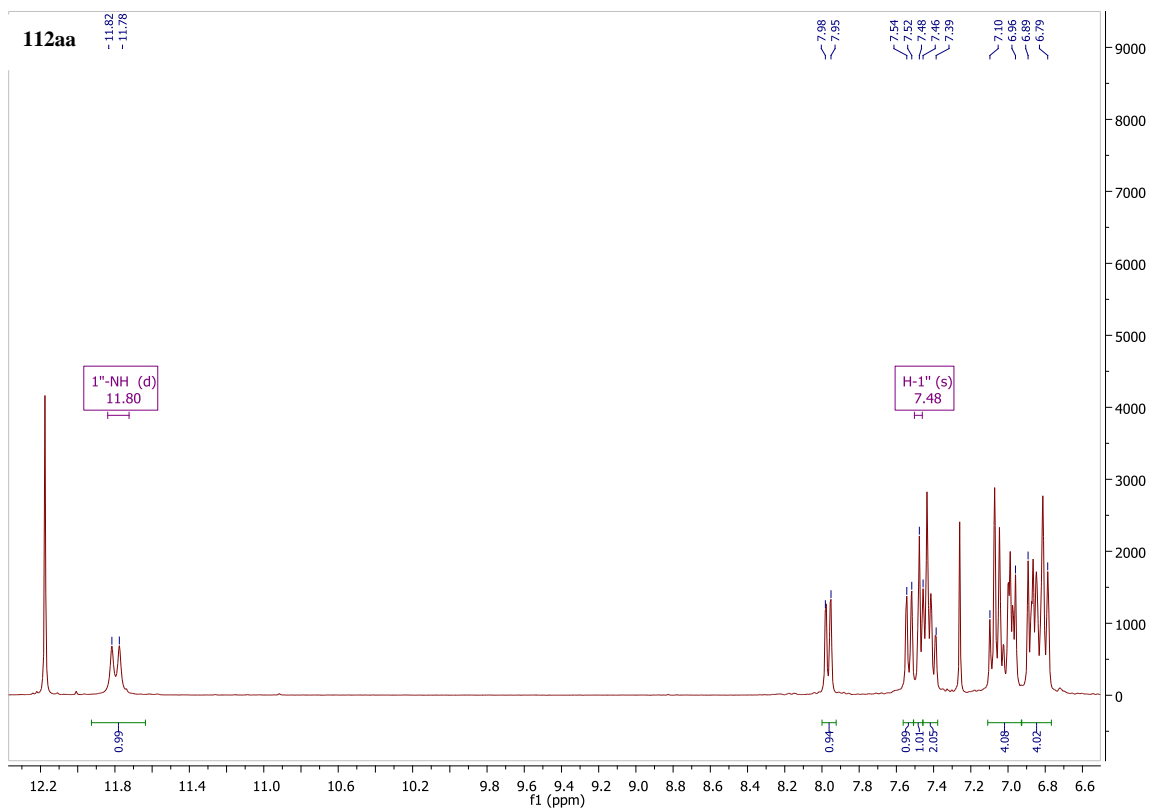


Figure I. 9B : Le spectre RMN ^1H des protons vinyliques H-1'' et le groupe amino 1''-NH.

Les connectivités HMBC ont permis l'affectation de tous les atomes de carbone non protonés (Figure I. 10A). Par exemple H-2[X] montre des corrélations avec les atomes de carbone voisins, C-4 (δ_c 181,4-181,6 ppm), C-2' (δ_c 203,2-203,3 ppm), C-3 (δ_c 103,8-103,9 ppm) et C-9 (δ_c 157,3-157,5 ppm) de l'anneau chromanone et aussi C-1' (δ_c 43,6-44,4 ppm) qui constitue le système ABX et C-1'' (δ_c 144,4-144,7 ppm) du groupement vinylique (Figure I. 10).

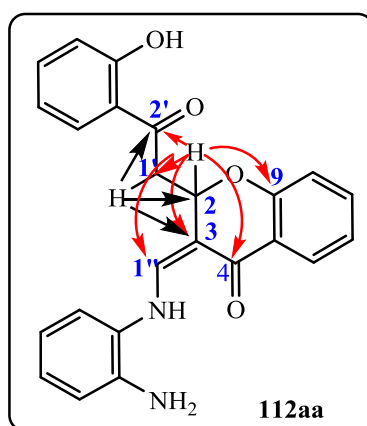


Figure I. 10 : Les corrélations transversales HMBC des protons H-2, H-1' et H-1''.

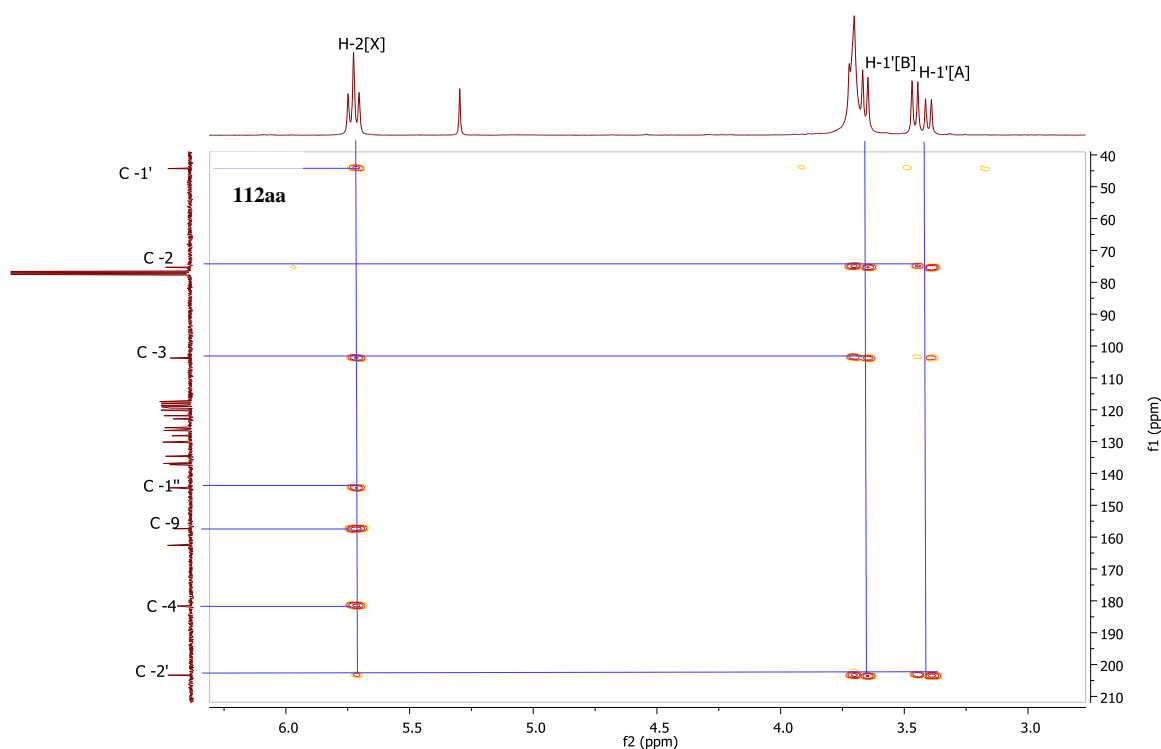


Figure I. 10A : Le spectre RMN 2D (HSQC) des protons du système de spin ABX.

Les protons aromatiques des deux groupements aminophényl et hydroxyphényl sont démontrés par les pics de corrélation transversale HMBC (Figure I. 11 et I. 11A).

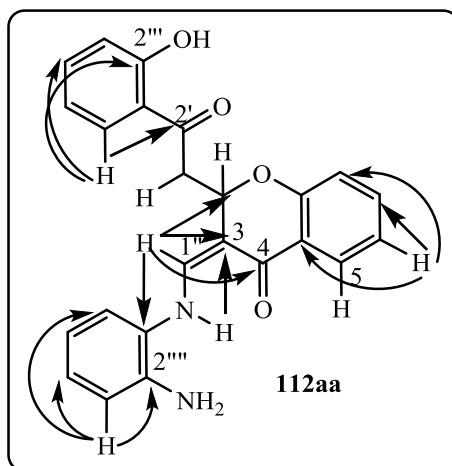


Figure I. 11 : Les corrélations transversales HMBC du proton vinyliques H-1'' et les protons des aromatiques.

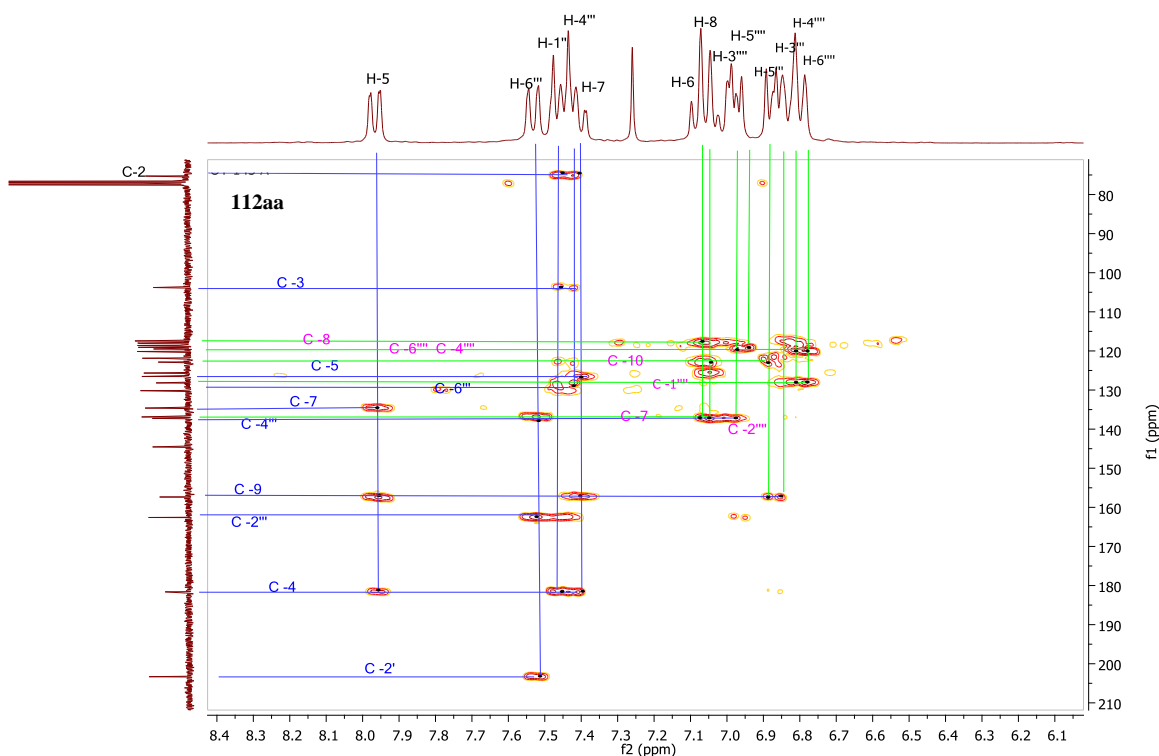


Figure I. 11A : Le spectre RMN 2D (HMBC) des protons aromatiques et les deux groupements aminophényl et hydroxyphényl.

La structure du dyade chromone-chromanone **113a,b** a été clairement établi sur la base de la RMN ^1H , montrant un système de spin ABX pour les protons aliphatiques cycliques intra-H-3'[AB] et H-2'[X] causés par à l'atome de carbone asymétrique C-2' (de 73,0 à 73,1 ppm δc) de la partie de chromanone (Figure I. 12A). En outre les protons aromatiques des deux groupements qui forment le dyade sont aussi distingués ainsi que celle du carbone C-2 (δH 8,24 et δc 153,31 ppm) (Figure I. 12B).

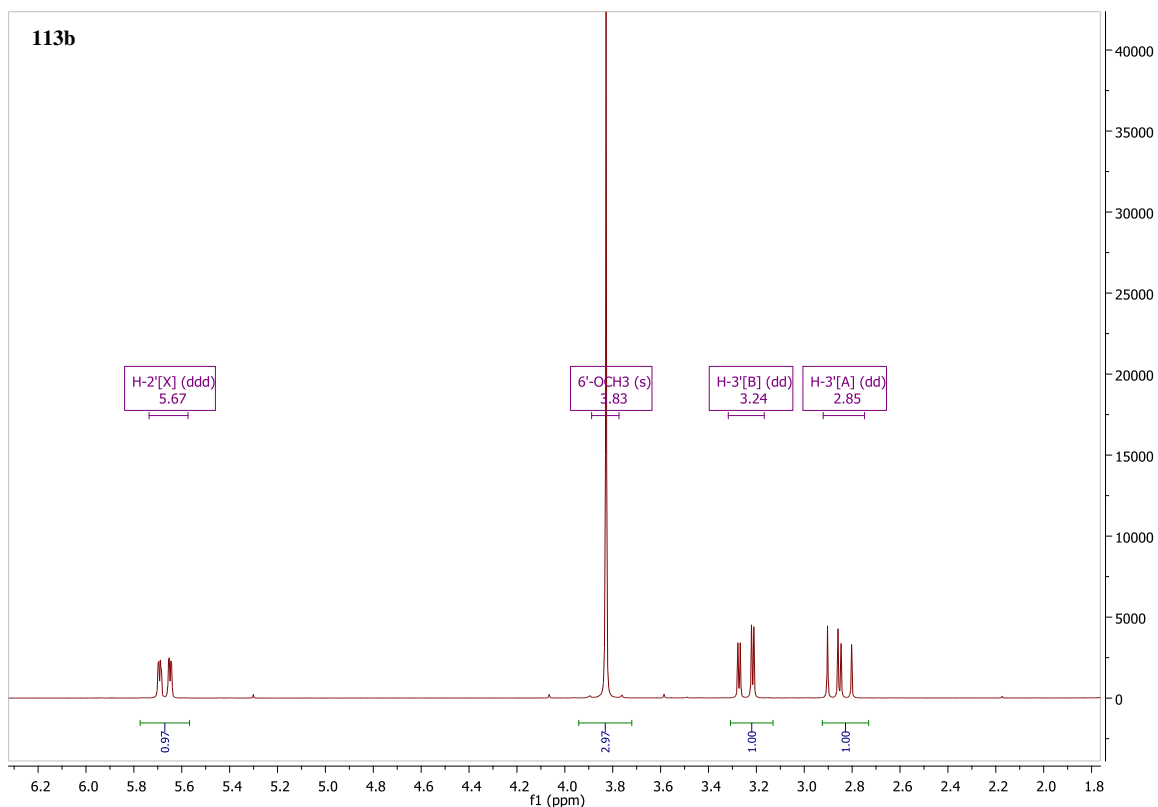


Figure I. 12A : Le spectre RMN ¹H des protons du système ABX.

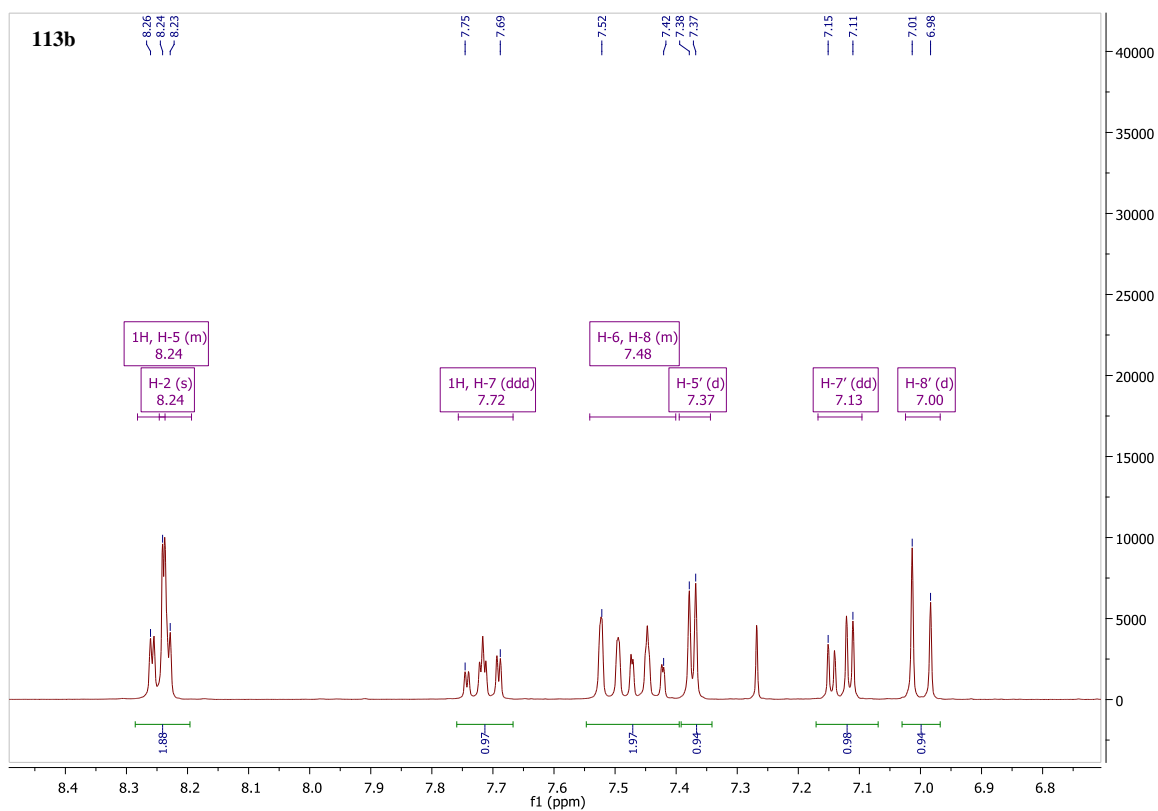


Figure I. 12B : Le spectre RMN ¹H des aromatiques.

Le système de spin ABX pour les protons aliphatiques H-3'[AB] et H-2'[X] est expliqué aussi par le spectre RMN 2D HMBC avec les corrélations représentées dans la (Figure I. 13 et I. 13A).

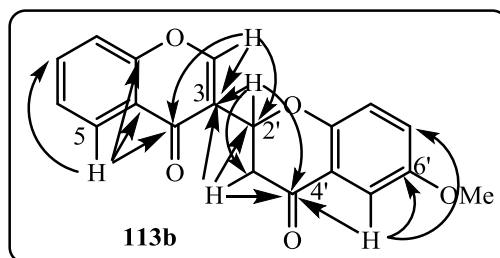


Figure I. 13 : Les corrélations transversales HMBC des protons aliphatiques H-3'et H-2' et des aromatiques.

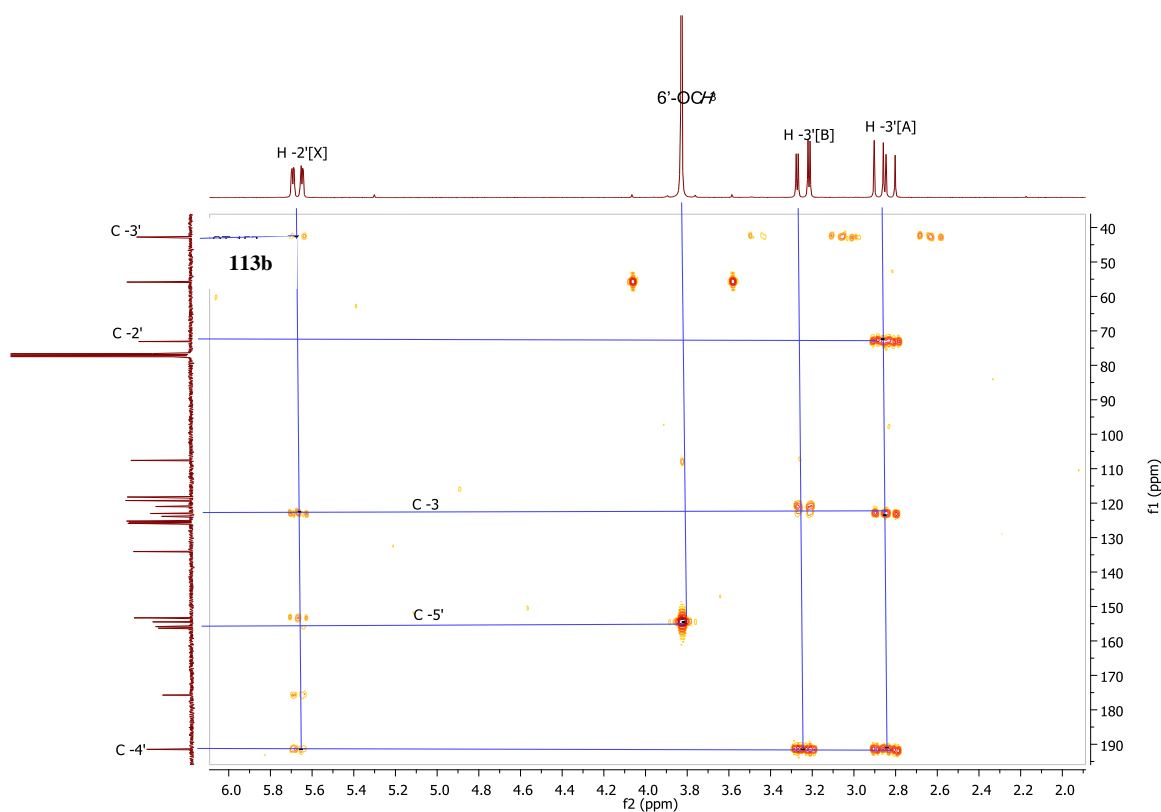


Figure I. 13A : Le spectre RMN 2D (HMBC) des protons du système de spin ABX.

Les carbonyles C-4 (δ_c 191,3 à 191,5 ppm) et C-4' (δ_c 175,7 ppm) peuvent être distingués en utilisant des corrélations HMBC transversales de pointe avec H-5 et H-5', respectivement, comme représenté sur la (Figure I. 13 et I. 13B).

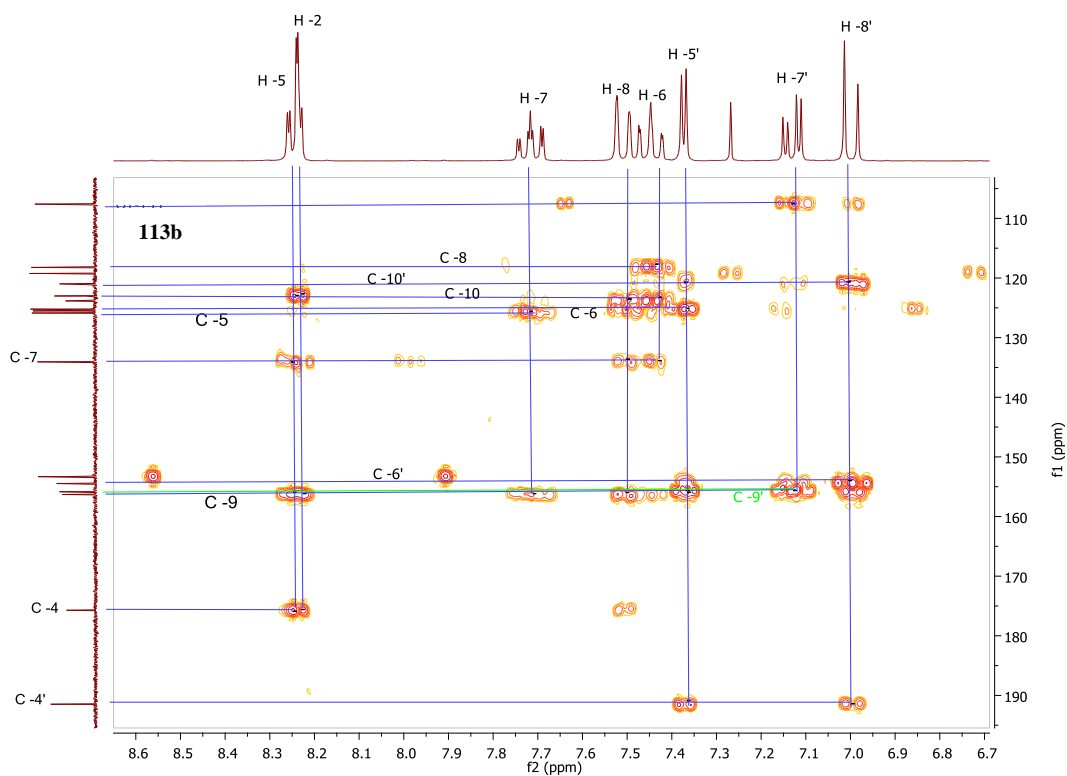


Figure I. 13B : Le spectre RMN 2D (HMBC) du proton H-2et des aromatiques.

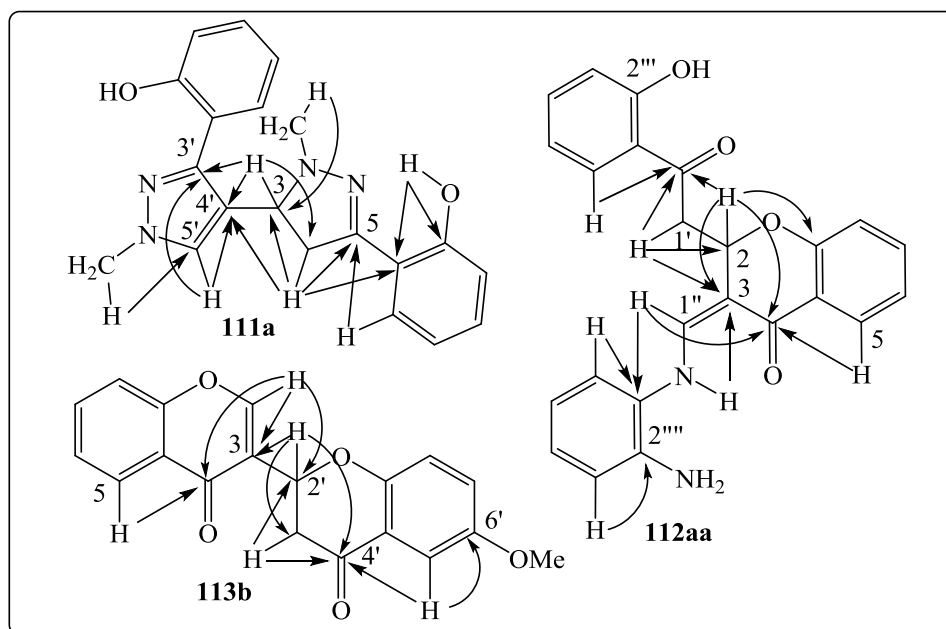


Figure I. 14 : Les principaux corrélations HMBC observées dans les structures **111a**, **112aa** et **113b**.

Des études de diffraction des rayons X monocristal ont permis de mieux comprendre la structure 3D des systèmes chélates hexacyclique iminenol et aminenone dans le diazole **111** et le 3-aminométhylènechromanone **112**, respectivement.

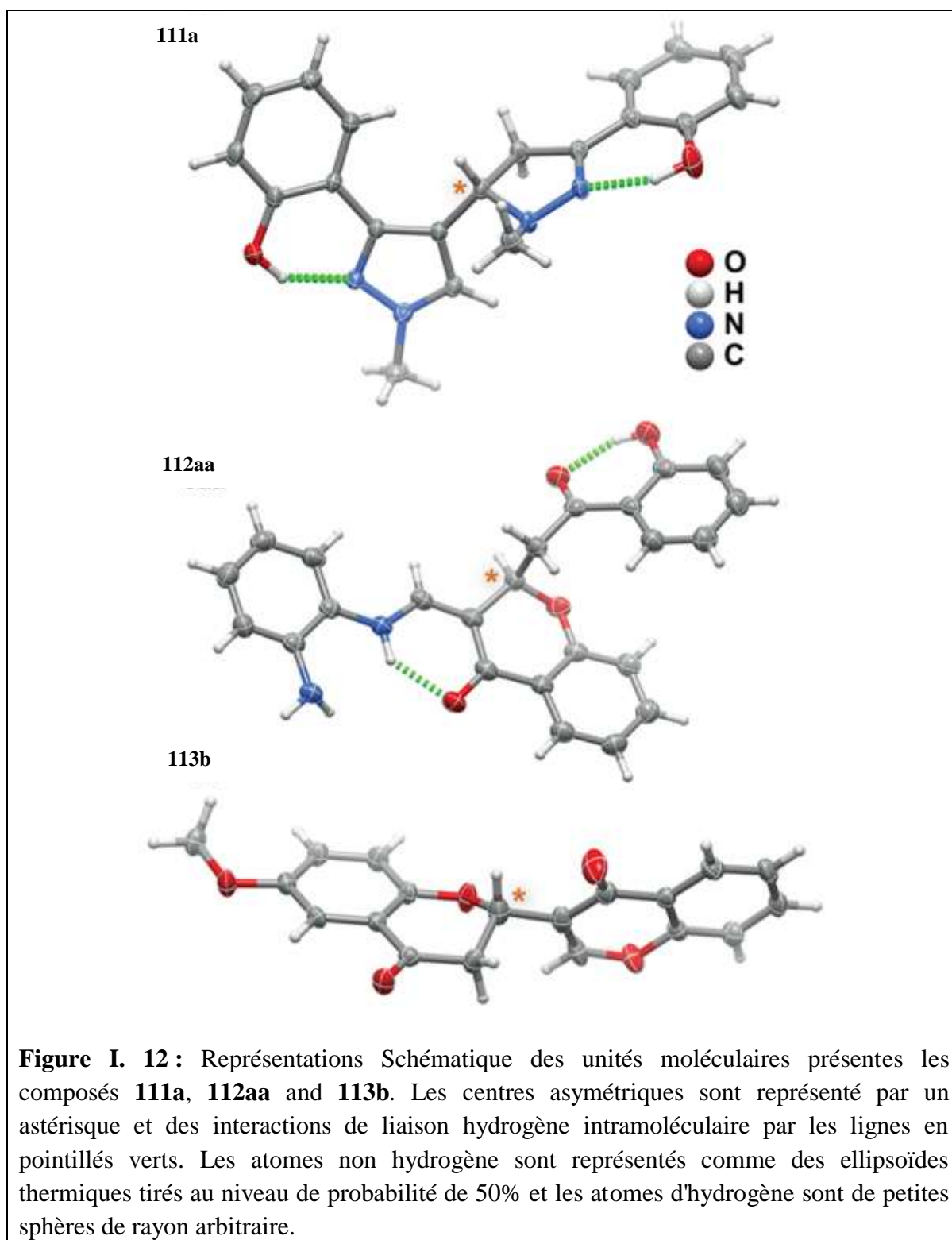
Nous notons que même si toutes les molécules contiennent un carbone asymétrique, les cristaux isolés sont caractérisés pour être un mélange racémique des deux énantiomères R et S à l'état solide vu que ces composés cristallisent dans des groupes d'espace centrosymétriques.

Les cristaux de **111a** ont été isolés par évaporation lente à 6 °C à partir d'une solution d'un mélange 1:1 d'hexane et dichlorométhane. Les caractéristiques structurales cristallographiques du diazole **111a** sont en accord avec ceux obtenus à partir des études de RMN 2D (Figure I. 12). Le groupe 3,4-dihydro-1H-pyrazole est pratiquement coplanaire avec le groupe phénol et les deux anneaux forment un angle dièdre de 5,18 (7)°. D'autre part, le groupe 1H-pyrazole avec son groupe de phénol lié forme un angle proéminent de 25.66 (7)°. Néanmoins, comme le montre la (Figure I. 12), les deux groupes sont engagés dans des liaisons hydrogène intramoléculaires O-H...N.

En outre, Il est intéressant de souligner que les groupes volumineux (3,4-dihydro-1H-pyrazol-3-yl) et (1H-pyrazol-3-yl) de l'unité moléculaire du composé **111a** sont placées dans des plans différents d'un angle dièdre de 68.10 (4)°.

Les cristaux de 3-aminométhylènechromanone **112aa** ont été obtenus à partir d'un mélange 1:1 d'hexane et dichlorométhane par évaporation lente à 6 °C. Les études cristallographiques réalisées montrent clairement que la chromanone et les groupes phénylènediamine sont presque coplanaires, avec leurs plans moyens d'un angle dièdre de seulement 5,83 (5)°. En plus, l'interaction intramoléculaire des liaisons hydrogène impliquant ces deux fragments favorise davantage la présence d'une configuration typique Z, d'une aminenone hexacyclique (Figure I. 12 du milieu). La chaîne latérale (2-hydroxyaryl)-2-oxo-éthyl fixée sur le centre asymétrique C-2 forme un angle dièdre de 31,27 (4)° avec le cycle chromanone.

Une procédure de recristallisation similaire (1:1 hexane et dichlorométhane à 6°) a permis l'isolement des cristaux de bonne qualité de la nouvelle dyade chromone-chromanone **113b**. L'étude cristallographique a montré que le chromone et le chromanone sont moyennement planes, reliés entre eux par l'atome de carbone asymétrique, avec un angle dièdre moyenne de 72.18 (7)° (Figure I. 12).



Dans tout les cas structuraux précédement cités, les molécules **111-113** possèdent des centres asymétriques mais elles présentent un caractère racémique dû à la symétrie présente dans les unités cristallines (présence d'un centre d'inversion implique la présence des deux énantiomères du racémique).

I. 5. CONCLUSION

En conclusion, les dérivés (E)-3-[3-(2-hydroxyaryl)-3-oxoprop-1-ène-1-yl] chromones sont très actifs à l'égard des bisnucléophiles tels que les diamines en raison de leurs différents centres déficients en électrons. La diversité des propriétés est notamment observé des systèmes alcènes plus activés (systèmes carbonylés α,β -insaturés), donnant la possibilité de subir des réactions en cascades comprenant : les additions nucléophiles, suivie par l'ouverture du cycle pyrone, produisant finalement les intermédiaires polyvalents prêt pour hétérocyclisation, permettant à la préparation des diazoles **111a,b**, les (Z)-3-aminométhylène-chromanones **112aa,ab** et les dyades chromone-chromanone **113a,b**.

Références

- [1]. Agnieszka Dziewulska-Kulaczkowska., Agata Bartyzel.; *Journal of Molecular Structure.*; **2011**, 997, 87-93.
- [2]. Bruneton. J.; 3ème édition., *Tec & Doc.*; Paris.; **1999**.
- [3]. Fernandez. M. T., Mira. M. L., Florencio. M. H., Jennings. K. R.; *J. Inorg. Biochem.*; **2002**, 92, 105-111.
- [4]. Yukiko, Y., Masaru. W., Akinori. N.; *Mitsui Chemicals Inc.*, Japan.; Brevet JP 391721. **2000**.
- [5]. Bloch. M., Kostanecki. S. v. Ber.; **1998** (1900), 33,471.
- [6]. Kostanecki. S. v., Rozycki., Ber. A.; **1901**, 34, 102.
- [7]. Kostanecki. S. v., Paul. L., Tambor. J., Ber., **1901**, 34, 2475.
- [8]. Kostanecki. S. v. and de Ruijter., de Wildt J. C., Ber.; 1902, 35, 861.
- [9]. David. E., Kostanecki. S. v., Ber.; **1902**, 35, 2547.
- [10]. David. E., Kostanecki. S. v., Ber.; **1903**, 36, 125.
- [11]. Ruhemann. S., Bausor. H. W.; *J. Chem. Soc.*; 1901, 7 9, 470.
- [12]. Petschek. E., Simonis. H., Ber.; **1913**, 46, 2014.
- [13]. Simonis. H., Lehmann. C. B. A., Ber.; **1914**, 47, 692.
- [14]. Patterson. A. M., Capell. T., Walker. D. F.; *The Ring Index*. 2nd ed., *American Chemical Society.*, Washington.; 1960, Suppl. 1-111, **1963**, 1964, 1965.
- [15]. Simonis. H.; *Samml. Chem. Chem.-Tech. Vortr.*; **1917**, 24, 313.
- [16]. Ruhemann. S., Stapleton. H. E.; *J. Chem. Soc.*; **1900**, 77, 1 179.
- [17]. Watson. A. R.; *J. Chem. Soc.*; **1916**, 109, 303.
- [18]. W. H. Perkin.; *J. Chem. Soc.*, **1902**, 81, 221.
- [19]. *Beilsteins Handbuch der Organischen Chemie.*; 4th ed., *Springer. Berlin.*; **1933**, 17, 327.
- [20]. International Union of Pure and Applied Chemistry., *Nomenclature of Organic Chemistry.*, *Butterworths. London.*, 2nd ed., **1971**.
- [21]. *Chemical Abstracts. Introduction and Index Guide to Volume 76.*, *Chemical Abstracts Service, Ohio.*; **1972**, p 171G.
- [22]. Rangappa. S. Keri., Srinivasa Budagumpi., Ranjith Krishna Pai., R. Geetha Balakrishna.; *European Journal of Medicinal Chemistry.*; **2014**, 78, 340-374.
- [23]. (a) Dewick P M and Harborne. J. B. (eds) **1994.**; *The flavonoids: Advances in research since 1986* (New York: Chapman & Hall) p 23. (b) Gill. M. Thomson R H (eds) **1993**; *The Chemistry of Natural Products*, 2nd ed.; (Surrey: Blackie) p 60.

- [24]. Zeba. N. Siddiqui and Farheen Farooq.; *J. Chem. Sci.*; **2012**, 124 (5), 1097-1105.
- [25]. Doreswamy. B. H., Mahendra. M., Devarajegowda. H. C., Devaru. V. B., Anandalwar. S. M., Prasad. J. S.; *Crystal Structure of the 4-Chromanone Derivative.*; *Analytical Sciences.*; **2004**, 20(2). 407-408.
- [26]. Sasnovskikh. V. Y and Irgashev. R. A.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 7436.
- [27]. Jeffrey. D. Butler., Wayne. E. Conrad., Michael. W. Lodewyk., James. C. Fettinger., Dean. J. Tantillo and Mark. J. Kurth.; *Org. Lett.*; **2010**, 12(15), 3410-3413.
- [28]. Kabbe. H. J., Widdig. A.; *Angew. Chem.; Int. Ed. Engl.*; **1982**, 21, 247-256.
- [29]. Takikawa. H., Suzuki. K.; *Org. Lett.*; **2007**, 9, 2713-2716.
- [30]. Majewski. M., Irvine. N.M., Bantle. G.W.; *J. Org. Chem.*; **1994**, 59, 6697-6702.
- [31]. Hoettecke. N., Rotzoll. S., Albrecht. U., Lalk. M., Fischer. C., Langer, P.; *Biorganic & Medicinal Chemistry.*; **2008**, 16, 10319.
- [32]. Xu. Z. Q., Buckheit. W. R., Stup. T. L., Flavin. M. T., Khilevich. A., Rizzo. J. D., Lin. L., Zembower. D. E.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*; **1998**, 8, 2179.
- [33]. Liezel Veronica Sabbagh.; *marc* **2000**, 2-3,8-10.
- [34]. (a) Jovanovic. S.V., Steenken. S., Tosic. M., Marjanovic. B., Simic. M.G.; *Journal of the American Chemical Society.*; **1994**, 116, 4846-51. (b) Albert. U., Lalk. M., Langer. P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*; **2005**, 13, 1531.
- [35]. Grindlay. D., T. Reynolds.; *Journal of Ethnopharmacology.*; **1986**, 16, 117-151.
- [36]. Martens. S.; Mithöfer. A.; *Phytochemistry.*; **2005**, 66, 2399-2407.
- [37]. (a) Kuroda. M., Uchida. S., Watanabe. K., Mimaki. K.; *Phytochemistry.*; **2009**, 70, 288-293. (b) Lee. H., Lee. K., Jung. J. K., Cho. J.; Theodorakis. E. A.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*; **2005**, 15, 2745.
- [38]. (a) Zhou. T., Shi. Q., Lee. K.H.; *Tetrahedron letters.*; **2010**, 51, 4382-4386. (b) Xu. Z. Q., Buckheit. W. R., Stup. T. L., Flavin. M. T., Khilevich. A., Rizzo. J. D., Lin. L., Zembower. D. E.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters.*; **1998**, 8, 2179.
- [39]. Parmer. N.S., Tariq. M., Ageel. A.M.; *Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology.*; **1987**, 58, 15-25.
- [40]. Amira. M.G., Pierre. D.C., Marguerite. T., Bonaventure. T.N., Pierre. T., Hirata. T., *Journal of Biosciences.*; **2007**, 62, 331-338.
- [41]. Ruhs. B.N., Julia. K.C.H., William. P.H., Tor. S.P.; *Holzforschung.*; **2008**, 62, 264-269.
- [42]. Maho. S., Yoshiyuki. K.; *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytomedicine.*; **2010**, 17, 820-829.

- [43]. Gabor. M.; *Progress in Clinical and Biological Research.*; **1986**, 213, 471-480.
- [44]. Pierre. D.C., Donatien. G., Marguerite. T., Bonaventure. N.T., Pierre. P., A.A. Ahmed., G.M. Amira., A.I. Godwin., T. Hirata., M.J. Tom.; *Natural Product Communications.*; **2006**, 1, 961-968.
- [45]. Fitzmaerice. C and Wragg. A. H.; *Chem. Abstr.* ; **1966**, 65, 3444
- [46]. Larget. R.; Lockhart. B.; Renard. P. and Largeron. M.; *Biorg. Med. Chem. Lett.*; **2000**, 10, 835.
- [47]. Gabor M.; *Budapest: Akademiai Kiado.*; **1988**, 91.
- [48]. Rukachaisirikul. V.; Tansakul. C.; Saithong. S.; Pakawatchai. C.; Isaka. M. and Suvannakad. R.; *J. Nat. Prod.*; **2005**, 68, 1674.
- [49]. Boege. F., Straub. T., Kehr. A., Boesenberg. C., Christiansen. K., Andersen. A., Jakob. F. and Köhrle. J.; *J. Bio. Chem.*; **1996**, 271, 2262.
- [50]. Ellis. G. P.; *Chromenes, chromanones and chromones.*; Canada. New. York. USA: *John Wiley and Sons.*; **1977**, p 345.
- [51]. Rangappa. S. Keri., Srinivasa Budagumpi., Ranjith Krishna Pai., R. Geetha Balakrishna.; *European Journal of Medicinal Chemistry.*; **2014**, 78, 340-374.
- [52]. Yaojun. Gao., Qiao. Ren., Hao. Wu., Maoguo. Li and Jian Wang.; *Chem. Commun.*; **2010**, 46, 9232-9234.
- [53]. Carpenter. RD., DeBerdt. PB, Holden. JB, Milinkevich. KA, Min. T, Willenbring. D, Fettinger. JC, Tantillo. DJ, Kurth. MJ.; *J. Comb. Chem.*; **2008**, 10, 225-229.
- [54]. (a) Chandrasekhar. S., Vijeender. K., Reddy. KV.; *Tetrahedron. Lett.*; **2005**, 46, 6991-6993. (b) Graves. CR., Zeng. B-S., Nguyen. ST.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2006**, 128, 12596-12597.
- [55]. Agnieszka Dziejulska-Kulaczewska.; Agata Bartyzel.; *Journal of Molecular Structure.*; **2011**, 997, 87-93.
- [56]. Fridén-Saxin. M., Pemberton. N., Andersson. K. da. S., Dyrager. C., Friberg. A., Grøtli. M., Luthman. K.; *J. Org. Chem.*; **2009**, 74, 2755.
- [57]. Detty. M.R.; *Organometallics.*, **1988**, 17, 2188-2197.
- [58]. Albert. U., Lalk. M., Langer. P.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*; **2005**, 13, 1531.
- [59]. Majewski. M., Irvine. N.M., Bantle. G.W.; *J. Org. Chem.*; **1994**, 59, 6697-6702.
- [60]. Grindlay. D., T. Reynolds.; *Journal of Ethnopharmacology.*; **1986**, 16, 117-151.
- [61]. Emami. S., Ghanbarimasir. Z.; *European Journal of Medicinal Chemistry.*; **2015**, 93, 539-563.

- [62]. Zhong. Y., Boruta .D.T., Gauthier Jr. D.R., Askin .D.; *Tetrahedron Lett.*; **2011**, 52, 4824-4826.
- [63]. Dubrovskiy. A.V., Larock. R.C.; *Tetrahedron.*; **2013**, 69, 2789-2798.
- [64]. Rao. A. V. R., Gaitonde. A. S., Prakash. K. R.C., Rao. S.P.; *Tetrahedron Lett.*; **1994**, 35, 6347.
- [65]. Lu. L., Wei. J., Chen. J., Zhang. J., Deng. H., Shao. M., Zhang. H., Cao. W.; *Tetrahedron.*; **2009**, 65, 9152-9156
- [66]. Wen. L., Zhang. H., Lin. H., Shen. Q., Lu. L.; *J. Fluor. Chem.*; **2012**, 133, 171-177.
- [67]. Whalley. WB.; *J. Chem. Soc.*; **1951**, 3235-3238.
- [68]. Sosnovskikh. VY., Sizov. AY., Usachev. BI.; *Russ Chem Bull.*; **2002**, 51, 1270-1279.
- [69]. Sosnovskikh. VY., Usachev. BI.; *Russ Chem Bull.*; **2001**, 50, 453-455.
- [70]. (a) Khilya. VP., Grishko. LG., Shevchenko. LI., Barvinok. LI., Dymovich. VA., Sabo. V.; *Chem. Heterocycl. Compd.*; **1973**, 9, 1091-1097; (b) Khilya. VP., Sabo. V., Grishko. LG., Vikhman. DV., Babichev. FS., Dymovich. VA.; *Chem. Heterocycl. Compd.*; **1975**, 11, 898-903; (c) Khilya. VP., Grishko. LG., Sokolova. TN.; *Chem Heterocycl Compd.* ; **1975**, 11, 1353-1355.
- [71]. Dwight. A. W., Cameron. S., Yan. Z.; *Tetrahedron Letters.*; **2013**, 54, 4292-4295.
- [72]. Barton. D., Ollis. W.; *Pergamon Oxford.*; **1979**, 4, 659.
- [73]. Ganguly. A., Kaur. S., Mahata. P., Biswas. D., Pramanik. B., Chan. T., *Tetrahedron Letters.*; **2005**, 46, 4119-4121.
- [74]. Varma. R., Saini. R., Kumar. D.; *Journal of Chemical Research.*; **1998**, 348-349.
- [75]. Wheeler. T.; *Organic Syntheses.*; **1952**, 32, 72-76.
- [76]. Hoshino. Y., Takeno. N.; *Bulletin of the Chemical Society of Japan.*; **1987**, 60, 1919-1920.
- [77]. Saxena. S., Makrandi. J., Grover. S.; *Synthesis.*; **1985**, 6/7, 697.
- [78]. Ling-Guo. M., Hui-Fang. L., Jian-Long. W., Sun-Na. G., Song. X.; *Tetrahedron Letters.*; **2010**, 51, 1748-1750.
- [79]. Friden-Saxin. M., Seifert. T., Ryden Landergren. M., Suuronen. T., Lahtela-Kakkonen. M., Jarho. E.M., Luthman. K.; *J. Med. Chem.*; **2012**, 55, 7104-7113.
- [80]. Baker. W.; *J. Chem. Soc.*; **1933**, 1381-1389.
- [81]. Mahal. H. S.; Venkataraman, K.; *J. Chem. Soc.*; **1934**, 1767-1769.
- [82]. Price. W. A., Silva. A. M. S., Cavaleiro. J. A. S.; *Heterocycles.*; **1993**, 36, 2601-2611.

- [83]. Pinto. D., Silva. A. M. S., Almeida. L., Cavaleiro. J. A. S., Elguero. J.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2002**, 3807.
- [84]. Pinto. D., Silva. A. M. S., Cavaleiro. J. A. S. ; *New. J. Chem.*; **2000**, 24, 85.
- [85]. Ana. G., Ondrej. N., Marisa. F., Diana. C., Daniela. R., Andrea. F., Artur. M. S., Raquel. S., Diana. P., Augusto. C. T., José. C, Eduarda. F., José. L.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry*.; **2009**, 17, 7218-7226.
- [86]. Mingzhang. G., Min. W., Kathy. D. M., Qi-Huang. Z.; *Applied Radiation and Isotopes*.; **2012**, 70, 1558-1563.
- [87]. Sai-Shuai. W., Jing. W., Yi-Ming. L., Hua. Y.; *Tetrahedron*.; **2014**, 70, 9314-9320.
- [88]. Tanmoy. C, Sushobhan. C., Suvajit. K., Namrata. A and Maya. S. S.; *Org. Biomol. Chem.* ; **2014**, 12, 9216.
- [89]. Kabalka. G., Mereddy. A.; *Tetrahedron Letters*.; **2005**, 46, 6315-6317.
- [90]. (a) Sarda. S., Pathan. M., Paik. V., Pachmase P., Jadhav. W., Pawar. R.; *ARKIVOC*.; 2006, 16, 43-48; (b) Bennardi. D. O., Romanelli. G. P., Jios. J. L., Autino. J. C., Baronetti . G. T., Thomas. H. J.; *ARKIVOC*.; **2008**, 11, 123-130.
- [91]. (a) Coppola. G.M., Dodsworth. R.W.; *Synthesis*.; **1981**, 7, 523-524; (b) Cremins. P. J., Hayes. R., Wallace. T. W.; *Tetrahedron*, **1993**, 49, 3211-3220; (c) Torii. S., Okumoto. H., Xu L. H., Sadakane. M., Shostakovskiy. M. V., Ponomarev. A.B., Kalinin. V. N.; *Tetrahedron*.; **1993**, 49, 6773-6784.
- [92]. Jeffrey. D. Butler., Wayne. E. Conrad., Michael. W. Lodewyk., James. C. Fettingler., Dean. J. Tantillo and Mark. J. Kurth.; *Org. Lett.*; **2010**, 12(15), 3410-3413.
- [93]. Renault. J., Qian. Z., Uriac. P., Gouault. N.; *Tetrahedron Letters*.; **2011**, 52, 2476-2479.
- [94]. Kharrat. S. E., Kharrat. R. E., Laurent. P., Blancou. H.; *Synthesis*.; **2007**, 3542-3552.
- [95]. Magdy. A. I.; *J. Braz. Chem. Soc.*; **2013**, 24(11), 1754-1763.
- [96]. Akbarzadeh. R., Amanpour. T., Bazgir. A.; *Tetrahedron*.; **2014**, 70, 8142-8147.
- [97]. Mehrparvar. S., Balalaie. S., Rabbanizadeh. M., Ghabraie. E., Rominger. F.; *Mol Divers.*; **2014**, 18, 535-543.
- [98]. Lácová. M., Puchala. A., Solčanyová. E., Lac. J., Koiš. P., Chovancová. J., Rasala. D.; *Molecules*.; **2005**, 10, 809-821.
- [99]. Magdy. A. I.; *Tetrahedron*.; **2009**, 65, 7687-7690.
- [100]. Maiti. S., Panja. S. K., Bandyopadhyay. C.; *Indian journal of chemistry*.; **2009**, 48(10), 1447-1452.

- [101]. Chen. W y., Hao. Z y., Li. L., Dong. W., Yongjun. C.; *Tetrahedron.*; **2011**, 67, 1231-1237.
- [102]. Budzisz. E., Pastuszko S.; *Tetrahedron.*; **1999**, 55, 4815-4824.
- [103]. Pintiala. C., Lawson A.M., Comesse. S., Daïch. A.; *Tetrahedron Letters.*; **2013**, 54, 2853-2857.
- [104]. Satenik. M., Viktor. O. I., Sergii. D., Ashot. G., Marcelo. V-H., Gagik. G., Dmitriy. M. V., Dmytro. O., Zeeshan. A., Alexander. V., Vyacheslav Ya. S. Peter. L.; *Org. Biomol. Chem.*; **2010**, 8, 5280-5284.
- [105]. Huang. W., Liu. M-Z., Li. Y., Tan. Y., Yang G-F.; *Bioorganic & Medicinal Chemistry.*; **2007**, 15(15), 5191-5197.
- [106]. Gašparová. R., Kleštinec. M., Koiš. P., Lácová. M.; *Acta Chimica Slovaca.*; **2009**, 2(1), 12-24.
- [107]. Vyacheslav Ya. S., Vladimir. S. M., Mikhail. I. K.; *Tetrahedron.*; **2008**, 64, 7877-7889.
- [108]. (a) Liezel Veronica. S.; *A thesis submitted for the degree: doctor of philosophy.*; **2000**, p 8. (b) Andrea G. P. R. Figueiredo., Augusto C. Tome., Artur M. S. Silva and Jose A. S. Cavaleiro.; *Tetrahedron.*; **2007**, 63, 910-917.
- [109]. Kalyan Panja. S., Karmakar. P., Chakraborty. J., Ghosh. T., Chandrakanta Bandyopadhyay.; *Tetrahedron Letters.*; **2008**, 49, 4397-4401.
- [110]. Clementina M. M. Santos., a Artur M. S. Silva., József Jekőc and Albert Lévai.; *ARKIVOC.*; **2012**, v, 265-281.
- [111]. Ayati. A., Falahati. M., Irannejad. H., Emami. S.; *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences.*; **2012**, 20, 46.
- [112]. Mather. B.D., Viswanathan. K., Miller. K.M., Long. T.E.; *Prog. Polym. Sci.*; **2006**, 31, 487-531.
- [113]. Ibrahim. M.A.; *Arkivoc.*; **2008**, xvii, 192-204.
- [114]. Khan. Khalid. M., Ambreen. N, Mughal Rasool. U., Jalil S., Perveen. S., Choudhary Iqbal. M.; *European Journal of Medicinal Chemistry.*; **2010**, 45, 4058-4064.

CHAPITRE II

SYNTHÈSES DES SPIROLACTONES

II. 1. NOTIONS GÉNÉRALES

Un concept très prometteur pour l'amélioration de la stabilité morphologique des matériaux de faible poids moléculaire tout en conservant leur fonctionnalité est le concept des spiro^[1]. Ce concept est basé sur l'idée de connecter deux systèmes moléculaires π avec des fonctions égales ou différentes par l'intermédiaire d'un atome d'hybridation sp^3 commun. La structure générale de ces molécules est décrite à la (Figure II. 1).

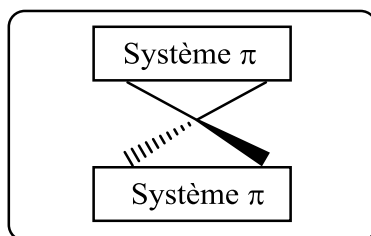


Figure II. 1 : Structure générale du spiro liée de faible poids moléculaire

Ce concept a plusieurs avantages. D'une part, l'arrangement perpendiculaire des deux motifs moléculaires conduit à un système rigide hautement stérique. Cette caractéristique structurelle diminue efficacement les interactions moléculaires entre les systèmes π , ce qui conduit à une plus grande solubilité des composés à liaison spiro par rapport aux composés parents non-spiro-lié.

En 1900, Adolf Von Bayer a créé le premier spiran décrit comme un hydrocarbure bicyclique relié par un seul carbone. Le terme spirocyclane a été utilisé pour décrire cette famille d'hydrocarbure. Ils sont des composés organiques bis ou polycycliques avec des anneaux reliés par un seul atome. Les anneaux peuvent être de nature différente ou identique, dont le carbone du spiro est le plus souvent un carbone quaternaire (de géométrie tétraédrique). Les hétérocycles spiro sont obtenus par des procédés utilisés dans la synthèse de composés hétérocycliques simples. Les extraits naturels de plantes comme les huiles essentielles contiennent une variété de composés spiro qui ont montré des propriétés biologiques très importantes. En effet, les métabolites secondaires font encore l'objet de plusieurs projets de recherche^[2].

II. 2. PRÉSENCE DES SPIROLACTONES DANS LES PRODUITS NATURELS

Le fragment spiro lactone est une sous-unité clé incorporée dans une large gamme de produit naturel présent dans les plantes, les champignons, les sécrétions d'insectes, des toxines de mollusques et autres organismes vivants^[3-7].

Beaucoup de ces composés ont été mis en œuvre comme des phéromones, agents antibiotiques,^[8], antimicrobiens et anti-tumoral^[9-10].

Dans l'arène de photochromisme, les composés spiro, en raison de leurs contraintes stériques, présentent divers phénomènes photochimiques^[11]. Certaines applications apparentées sont en développement vis-à-vis de la photographie, l'actinométrie, l'écran, des filtres et des lentilles de densité optique variable,...etc.^[12-14].

Le composé d'origine naturelle Morellin **118** et le complexe **119** (Figure II. 2) présentent des propriétés biologiques et pharmacologiques importantes, telle que l'activité antibactérienne, antifongique et anti-tumorale^[15 a,b]. Le composé **120**^[16] a le noyau typique de sesquiterpène phénols, produits naturels marins avec des activités : antipaludique, antituberculeux et des propriétés antivirales. L'inhibiteur de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) **121**^[17] et ses dérivés démontrent le potentiel d'affecter favorablement la multitude de facteurs de risque associés au syndrome métabolique, l'obésité et le diabète de type 2^[18].

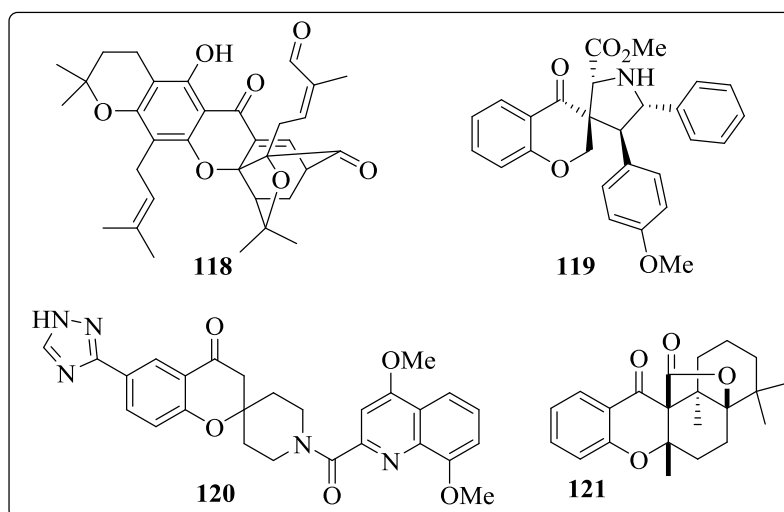


Figure II. 2 : Les composés d'origine naturelle ont des propriétés biologiques et pharmacologiques

L'isolement de certain composant des produits naturels bioactifs^[19,20], possédant le spiro γ -lactone hautement fonctionnalisés a été récemment reporté^[21,22].

Des exemples représentatifs^[23,24] (Figure II.3) sont : la Gaertneroside **122** extraite du *Morinda* un espèce de plantes à fleurs de la famille des *Rubiaceae*, elle est un inhibiteur de l'activation de la voie classique du système de complément^[25], la Drospirénone **123** est aussi connu par le 1,2-dihydrospirorénone, un stéroïde progestatif utilisé dans les pilules contraceptives et hormones post-ménopausique pilules de thérapie de remplacement, c'est un composant de certaines formulations de contrôle de naissances^[26], Abyssomicin **124**

produit par l'actinomycète marin *Verrucosipora*, il est actif contre les bactéries à Gram positif, et inhibe la formation de *p*-aminobenzoate durant la synthèse du tétrahydrofolate, il est le premier produit naturel actif contre cette cible thérapeutique ^[27].

Le noyau 2-oxaspiro [5.5] undéc-3-ène-1,5,9-trione **125** est aussi un composé naturel, toutefois, le 2-oxaspiro [5.5] undéc-3-ène-1,5-dione **126** est disponible commercialement dans le dérivé, 3,9,9-triméthyl-8-(propane-2-ylidène)-2-oxaspiro [5.5] undéc-3-ène-1,5-dione **127**.

Les stéroïdes portant le motif spiro lactone ont montré une activité anticancéreuse intéressante ^[28]. En outre, ce motif est présent dans des structure moléculaire récemment isolé comme l'Hypserpine Alcaloïde **128** ^[21] à partir de l'écorce de *Hyserpa neocaledonica* une des espèces de plantes dicotylédones décrites par Friedrich Ludwig Diels, et le Norlabdane de type diterpène, Vitexifolin E **129** isolé à partir des fruits de *Vitex trifolia* Linn (*Vitex rotundifolia*) ^[22], bien qu'il y a d'autres produits naturels biologiquement actifs possédant la structure spiro tel que le Spirovibsanin A **130** extrait par Fukuyama de *Viburnum awabuki*, le Spheciospognone B **131** est obtenu par un traitement chimique d'une éponge marine *Spheciospongia*, et le Spiro [butenolide] pyrrolidines un produit naturel possédant le spiro-2(3H)-furanone **132** ^[29].

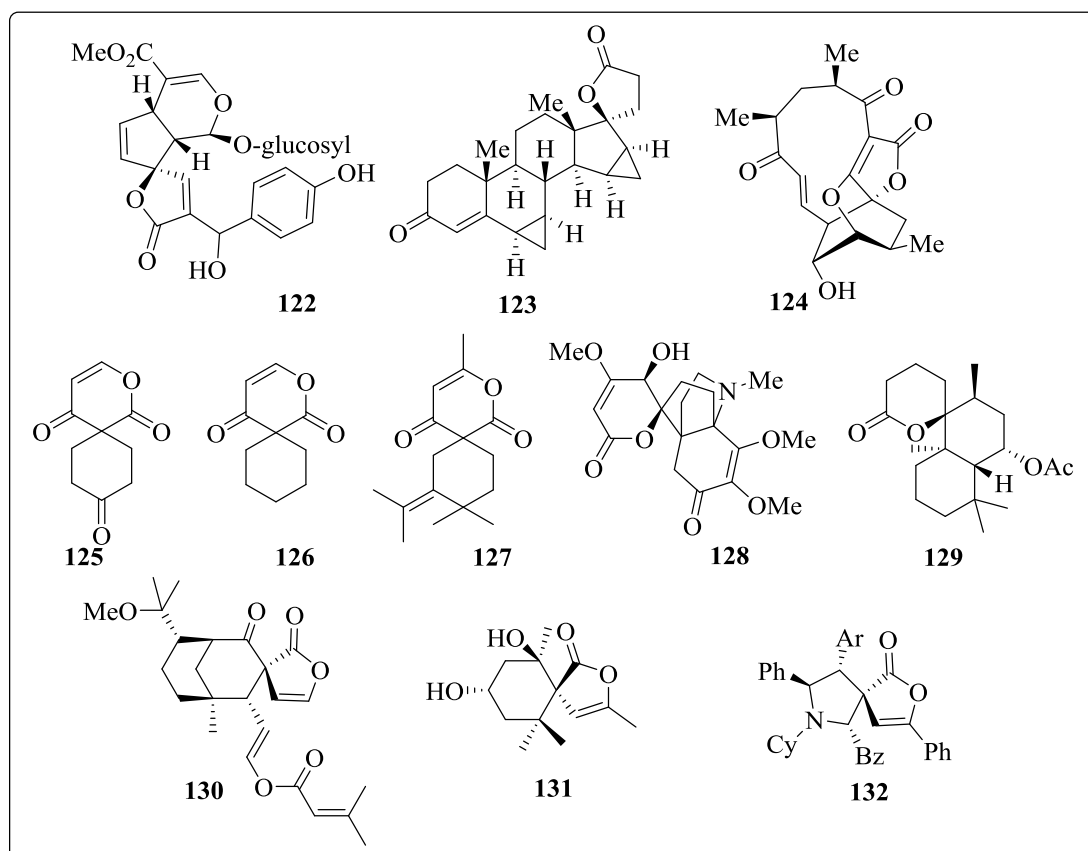


Figure II. 3 : Exemples des spiro chromanones biologiquement active.

II. 3. MÉTHODES DE SYNTHÈSE DES SPIROLACTONES

Les spirolactones ont été déjà appliqués comme des précurseurs de synthèse utiles à la synthèse totale de produits naturels bioactifs et pharmaceutiques, y compris la Braziline, l'Hématoxyline, Ripariochromene Clausenin ^[30], Variocolin ^[31], Mévinoline ^[32], Biyouyanagin A ^[33] et (-)- β -Vetivone ^[34]. Ainsi, un grand nombre de produits où figurent diverses propriétés biologiques ^[35], possèdent ce fragment comme un élément structurel clé dans leur structure ^[36].

Au cours des trois dernières décennies la synthèse des composés spiro lactone ^[11] ont reçu une attention considérable en raison de leurs caractéristiques de conformation ^[37], le potentiel chimiothérapeutique diversifié ^[38] et leurs implications structurelles sur les systèmes biologiques ^[39]. Donc cette unité représente une classe importante de substances naturelles caractérisées par leur propriété physique et biologique très remarquable ^[40-42]. Elle peut être également sous la forme synthétique dont leur mode de préparation est effectué en plusieurs étapes ^[43-45].

Les systèmes spiro[cycle-lactone] ^[46] contenant un atome de carbone sp^3 communs à deux cycles sont structurellement intéressants ^[46,47]. L'atome chiral du carbone spiro offre une structure asymétrique de la molécule qu'est l'un des causes importantes de l'activité biologique pertinente ^[48-50].

Par conséquent, le développement de stratégies de synthèse de nouveaux dérivés hautement fonctionnalisés leader à cette classe est d'une importance primordiale. Beaucoup de méthodologies de synthèse avec de haute énantiosélectivité ont été développées sur la base des réactions de cycloaddition ou de condensation ^[51-59].

II. 3. 1. Réaction de Reformatsky : Les réactions de Reformatsky de 1-méthyl-1-bromocyclohexanecarboxylate et/ou le méthyl-1-bromocyclopentanecarboxylate avec le 2-aryl-2-oxoacétaldehydes impliquent à la fois des groupes carbonyle de celui-ci et donnent lieu à la formation des aryl bis (penta et tétraméthylène) tetrahydrofurodiones **133** ^[60]. La réaction avec l'acide 2-(2,4-diméthylphényl)-2-oxoacétaldehyde donne les produits acycliques spiro bis-lactones (Schéma II. 1).

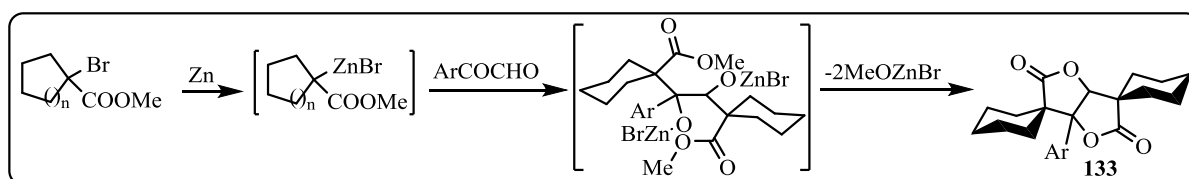


Schéma II. 1

II. 3. 2. Réaction de cyclisation intramoléculaire électrophile : Dans le même contexte, le développement de synthèse asymétrique est une stratégie clé pour la synthèse énantiosélective de spiro-2(3H)-furanones **135** impliquant l'alkynylation asymétrique d'esters β -céto-cycliques **134** avec des réactifs hypervalent d'iode dans des conditions de transfert de phase (Schéma II. 2). Le spiro-2(3H)-furanone **135** est obtenu après une cyclisation intramoléculaire électrophile du produit d'alkynylation ^[61].

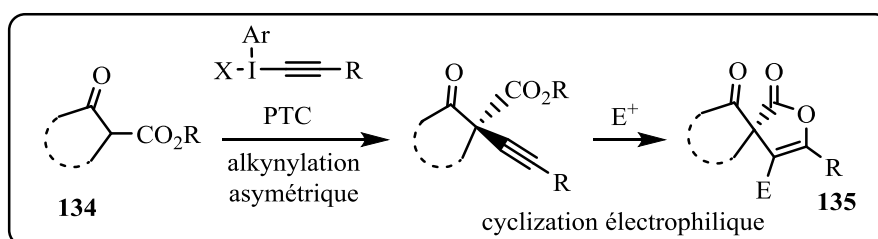


Schéma II. 2

II. 3. 3. Réactions de Wessely et Diels-Alder : Le processus présenté au (Schéma II. 3) a permis la formation de trois liaisons σ avec un centre stéréogène quaternaire. Cette méthodologie a été ensuite étendue pour une réaction en chaîne avec une oxydation intramoléculaire de type Wessely suivie d'une réaction intermoléculaire de Diels-Alder. Contrairement aux exemples rapportés précédemment, le phénol **136** porte l'acide carboxylique en position ortho, et le groupement fonctionnel supplémentaire hydroxy contourne tout piégeage à cette position. Ce dernier a fourni le diène **137** après un traitement par le bis-(trifluoroacétoxy)-iodobenzène (BTIB), l'intermédiaire a été ensuite subit une cycloaddition [4+2] avec une gamme de diénophiles X présents dans le mélange réactionnel pour donner le composé **138** ^[24].

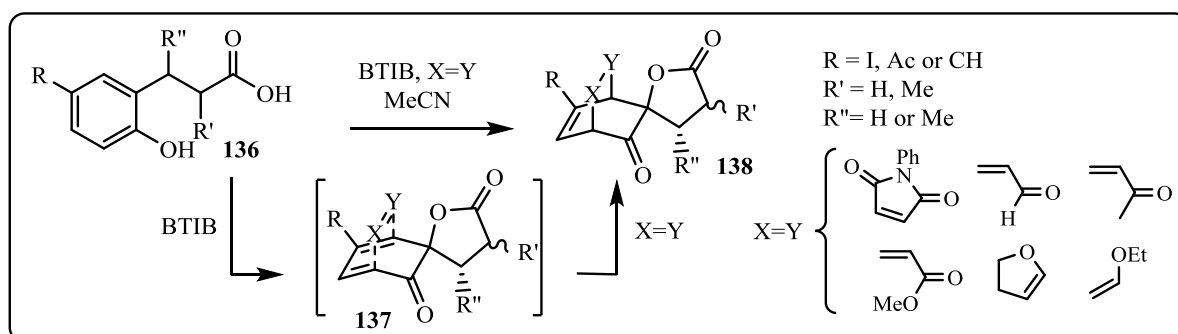


Schéma II. 3

II. 3. 4. Réaction par le catalyseur de Grubbs : Une nouvelle méthode, générale, et efficace a été mise au point pour la synthèse des spiro δ -lactones hautement fonctionnalisés à partir de précurseurs aromatiques ^[35]. Elle comprend une désaromatation-réarrangement oxydative des carbinols furylés tertiaires, puis une métathèse intramoléculaire des δ -

lactones disubstituée via une fermeture du cycle en présence d'un catalyseur de Grubbs (1^{ère} et 2^{ème} génération). Cette méthode permet un accès aux spirolactones **139a-d** liés aux carbocycles de différents sommets (Schéma II. 4).

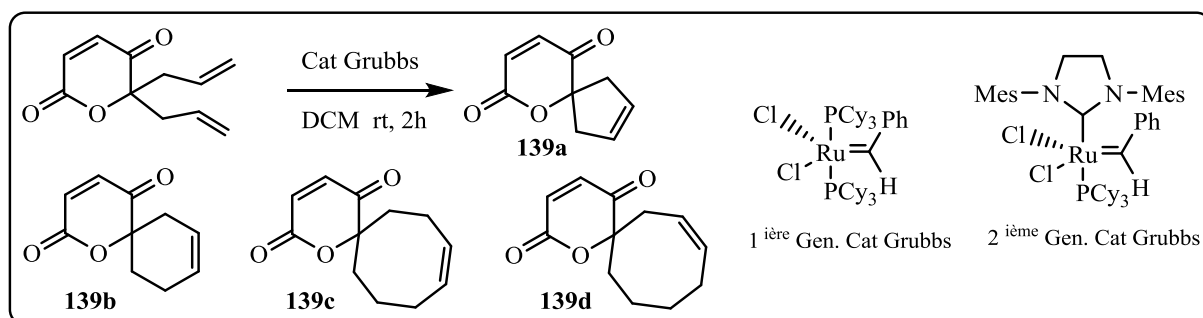


Schéma II. 4

II .3. 5. Réaction en cascade radicalaire : Une large gamme de γ -lactones spirocycliques a été préparée avec l'exploitation d'une extension de cycle en cascade, et l'expansion du carbone 5 de la cyclopentanone et la cyclohexanone suivi des C-5-exo-cyclisation. Cette réaction en cascade radicalaire peut être réalisée avec différents substrats pour des spiro- γ -lactones de 6 à 10 chaînons cycloalcanones **140** (Schéma II. 5) [62].

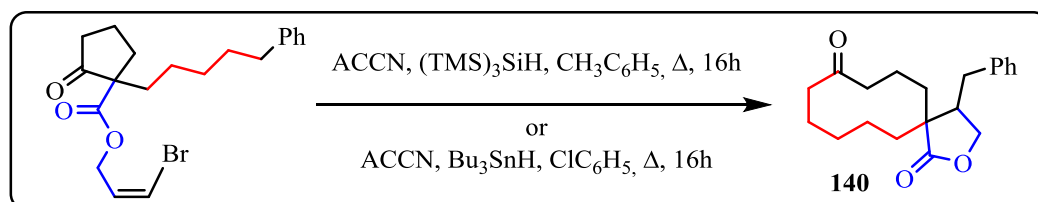


Schéma II. 5

II. 3. 6. Réaction de lactonisation : Une nouvelle spiro- β -méthylène- γ -lactone **143** obtenue est utilisée pour une réaction d'annulation à la synthèse de 4-méthylène-2-oxaspiro[4.5] décan-1-one et ses dérivés. Le 2-cyclohexylidène-3-triméthylsilylprop-1-yl pivalate **141** obtenu à partir de la cyclohexanone, a été suivi d'une désilylation hydroxyméthylé pour donner le 2-[(1-hydroxyméthyl) cyclohexyl] pivalate prop-2-èn-1-yle **142** et son isomère -1-èn-1-yl. Le premier intermédiaire a été oxydé en acide carboxylique suivi d'une lactonisation du deuxième intermédiaire (Schéma II. 6) [63].

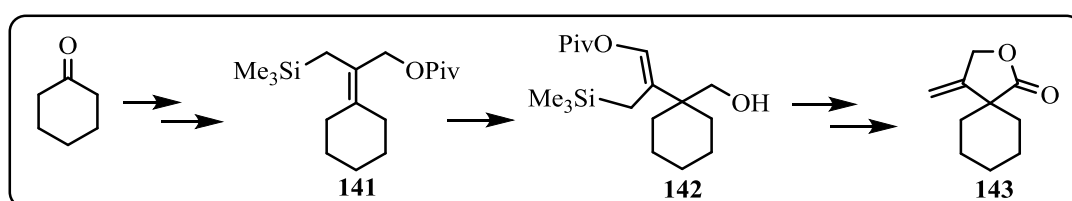


Schéma II. 6

II. 3. 7. Synthèse de (±)-Dehalo-Napalilactone : La principale caractéristique structurale des dérivés obtenus est la présence de deux centres quaternaires contigus, l'un d'eux porte un fragment spiro g-butyrolactone. L'un des centres quaternaires a été préparé avec une stéréosélectivité modérée par l'addition conjuguée de lithium diméthylcuprate de 2-méthylcyclohexenone **144**, suivi du piégeage de l'intermédiaire énolate avec du bromure d'allyle pour donner le trans-2-allyl-2,3-diméthylcyclohexan-2-one **145** comme un diastéréoisomère majeur. Les centres quaternaires portant le fragment spiro g-butyrolactone **146** ont été obtenus par l'addition d'un réactif organique de lithium fonctionnalisé d'une manière appropriée sur le trans-2-allyl-2,3-diméthylcyclohexan-2-one, suivie d'une séparation des isomères et deux étapes d'oxydation (Schéma II. 7). Cette stratégie a permis une synthèse totale racémique d'un dérivé non-naturelle, en 6 étapes, à partir de 2-méthylcyclohexenone ^[64].

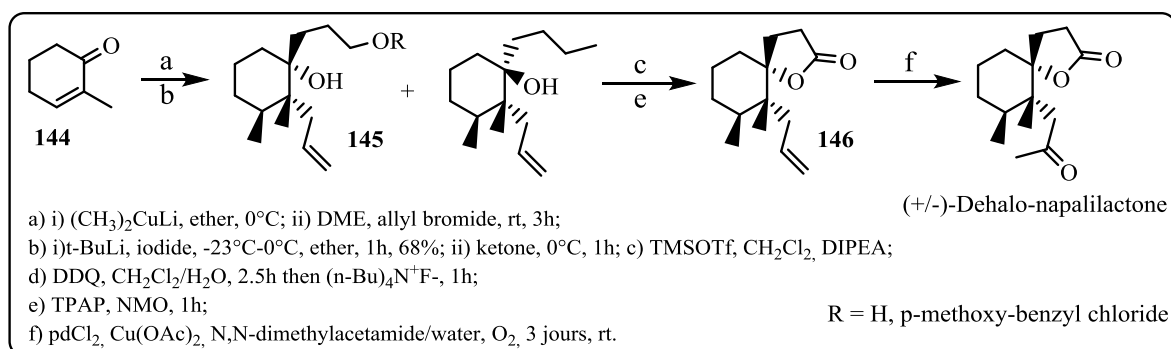


Schéma II. 7

II. 3. 8. Réaction de Michael-hémiacétalisation : La réaction asymétrique en série de Michael-hémiacétalisation ^[23] entre 1-nitrométhyl cycloalkanol **147** et cinnamaldéhyde **148** en présence de (*S*)-*a,a*-diphénylprolinol triméthylsilyl éther comme catalyseur, par une synthèse sélective pour fournir les spiro cis δ -lactones **150** par l'oxydation in situ de spiro δ -lactols **149** avec une excellente énantiosélectivité et diastéréosélectivité (Schéma II. 8).

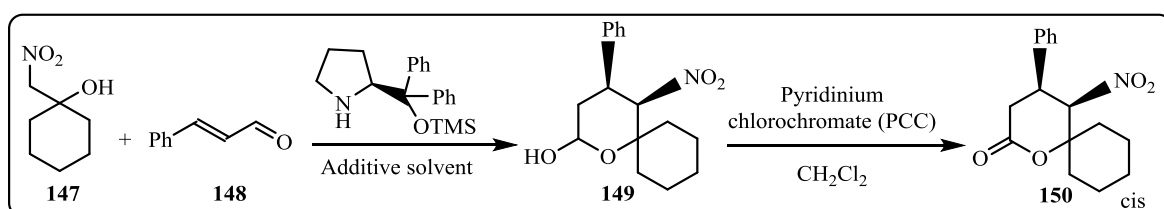
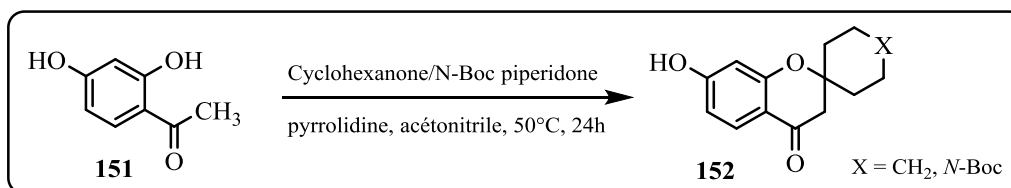


Schéma II. 8

II. 3. 9. Condensation de Kabbe : La stratégie de synthèse des spirochromanone **152** ^[19] consiste à une condensation de Kabbe entre le cyclohexanone ou NBoc pipéridone et la 2,4-dihydroxy acétophénone **151**.

Dans cette condensation, l'utilisation d'acétonitrile en tant que solvant et en présence d'une base comme la pyrrolidine est nécessaire (Schéma II. 9).



II. 4. SYNTHÈSE DE SPIRO[LACTONE-CYCLOHEXANONE]

II. 4. 1. Généralités

Actuellement les travaux réalisés en chimie de synthèse organique en plus des structures chimiques intéressantes sont basés sur l'application des procédés chimiques à un niveau industriel d'où la facilité de production et la simplicité des conditions opératoires, aussi que le chemin direct et le minimum d'étape dans la réaction, d'où le but de cette thèse.

En outre, il est très intéressant d'étudier la structure géométrique des composés organiques et leurs effets sur les propriétés physico-chimiques et biologiques alors que l'isomérisation endo-exo est un type spécial de stéréoisomérisation avec au moins un substituant sur un système cyclique ponté.

Des modèles de synthèse de composés spiro-bicycliques sont rapportés récemment dans la littérature ^[65,66] et impliquant généralement plusieurs étapes dans leur mode de préparation ^[67-69].

De nombreuses méthodologies de synthèse développées pour construire les composés spiro-bicycliques étaient fondées sur les réactions de condensation ou de cycloaddition ^[70-78].

Au cours des dernières décennies, la synthèse des spiro-lactones a attiré beaucoup d'attention à cause de leurs modèles structuraux intéressants et leur implication dans les systèmes biologiques ^[79, 80, 81].

Les spiro-lactones comme des groupements de construction utiles ont été déjà appliquées à la synthèse totale des produits naturels bioactifs et des produits pharmaceutiques ^[82-85]. Par conséquent, le développement des stratégies de synthèse de cette classe mérite une importance primordiale.

À ce jour, une variété de voies de synthèse a été développée pour construire le spiro-lactone ^[86] comme la déaromatation du phénol pour l'obtention du quinine ^[87 a,b],

le couplage croisé réductif des cétones avec des esters α,β -insaturés ^[87c], les approches fondées sur les radicaux ^[87d] et la cyclisation de la base diénolate furanyl ^[87e]. Toutefois, seulement quelques approches énantiosélective ont été publiées ^[87a,b]. D'autres études ont été effectuées pour développer des solutions efficaces et faciles ainsi que des différentes procédures pour la synthèse de nouveaux spiro-lactones hautement fonctionnalisés avec une stéréosélectivité élevée ^[88]. Dans le présent travail nous avons développé une simple méthode de synthèse dite one-pot pour accéder aux dérivés spiro[lactone-cyclohexanone] qui consiste à une double addition conjugué 1,4 (Michael) de 2-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** sur les dérivés de dibenzylidène acétone **155a-e**.

II. 4. 2. Objectif

Notre objectif est de développer un protocole simple en une seule étape la synthèse des dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] **157a-f** qui consiste à utiliser le 4-pyrrolidinopyridine un organobase comme catalyseur pour effectuer une double addition conjugué 1,4 de Michael et le 4-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** (à travers leur forme actif méthylène 1,3-dicarbonyle) sur les dérivés de dibenzylidèneacétone **155a-e** (Schéma II. 10).

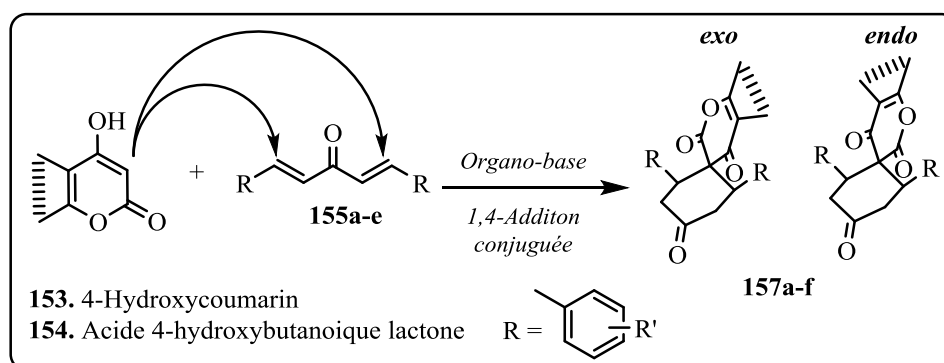


Schéma II. 10

II. 4. 3. Synthèse organique

La préparation facile et simple des dérivés dibenzylidène acétone n'a été utilisées que rarement dans la récente documentation en synthèse organique sauf comme un ligand employé en chimie inorganométallique ^[89a,b]. Dans le cadre synthétique des composés spiro-bicycliques, un travail récent a décrit plusieurs éléments d'une synthèse en une seule étape (one-pot) des systèmes cycliques de spiro-oxindolo(pyrrolizidine/pyrrolidine) par la réaction de cycloaddition des ylures d'azométhine générés selon une voie décarboxylative à partir de sarcosine / proline et l'isatine avec le dibenzylidène acétone en utilisant diverses conditions ^[89c]. Dans ce travail, nous avons développé un simple protocole de synthèse des

dérivés de spiro[lactone-cyclohexanone] **157a-f** en réalisant une double addition conjuguée 1,4 (Michael) de 4-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** sur les dérivés dibenzylidène acétone **155a-e** à l'aide de l'organobase 4-pyrrolidinopyridine comme un catalyseur (Schéma II. 10). La réaction nécessite un mélange équimolaire de 4-hydroxycoumarine **153** (ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154**) avec une substitution appropriée des dérivés de dibenzylidène acétone **155a-e**, sous reflux dans du chloroforme. Un contrôle périodique avec la CCM informe après 18-24 heures de temps de réaction qu'un équilibre est atteint et aucune autre transformation n'est remarquée même après 48 heures. Des rendements acceptables ont été atteints (28-67%) après des purifications chromatographiques et la recristallisation (tableau 1). Dans le cas de la synthèse du composé **157a** (à l'aide de 4-hydroxycoumarine **153** avec dibenzylidène acétone **155a**), nous avons été en mesure d'isoler un intermédiaire important **156a** (8%), qui est le résultat de la mono addition conjuguée 1,4, ce qui nous a donné plus d'informations sur les voies mécanistiques comme indiqué dans le (Schéma II. 11).

II. 4. 4. Mécanisme et stéréochimie

Le mécanisme classique d'addition conjuguée 1,4 proposé est une première attaque nucléophile de la 4-hydroxycoumarine **153** via son méthylène activé (forme déprotonée 1,3-dicarbonyl) donnant lieu à un intermédiaire isolé et caractérisés **156a** (Schéma II. 11). Le produit obtenu **156a** selon l'addition Michael contient le système cétonique α,β -insaturés permet une deuxième addition conjuguée 1,4 attendu. Toutefois, l'accepteur de Michael de ce fragment restant 3-oxo-1,5-diphénylpent-4-en-1-yl **156a** subit prioritairement une addition intramoléculaire conjuguée-1,4 subséquente avec un donneur de Michael plus fort et plus proche comme le premier attaché à l'unité 4-hydroxycoumarine (par la formation d'un carbanion tertiaire plus stable après la déprotonation) en présence de la base.

La deuxième addition conjuguée 1,4 résulte une fermeture de cycle cyclohexanone pour donner principalement les structures de spiro[lactone-cyclohexanone] **157a-f**. Stéréochimiquement, l'intermédiaire **156a** est formé comme un mélange racémique des énantiomères R et S, donc une probabilité d'attaque nucléophile de 50% est notée des deux énantiomères suite à la déprotonation pour former le carbanion correspondant et donc la fermeture de l'anneau cyclohexanone est permise pour générer les structures spiro[lactone-cyclohexanone] **157a-f** avec trois carbones asymétriques y compris le carbone du Spiro.

Il est prouvé que la formation du squelette cyclohexane a tendance d'adopter la forme chaise comme une conformère plus stable thermodynamiquement et les deux groupes phényle prennent les positions équatoriales, bien que l'existence d'un mélange racémique dans l'intermédiaire **156a**. Dans cette orientation équatoriale, les interactions π - π entre les deux biphényles sont plus faibles, ce qui empêche la configuration sandwich qui est la structure la moins stable ^[90a]. En raison de la symétrie bilatérale des structures spiro[lactone-cyclohexanone], nous obtenons une forme méso (absence totale de chiralité) et un seul énantiomère de configuration (R, S) est généré. Les autres configurations possibles (R, R) et (S, S) ne sont pas autorisés à cause des positions axiales désirées pour les groupes phényles d'une part et l'absence de symétrie bilatérale d'autre part, ce qui est un élément nécessaire pour obtenir une forme méso.

Cependant, nous avons marqué une synthèse stéréosélective selon les analyses de la RMN ¹H, HPLC chirale et les rayons X monocristallin montrant la présence de deux diastéréoisomères avec un rapport de (2:1). Suite à la séquence mécanistique pour la formation du composé spiro **157**, il est clair que le carbone spiro asymétrique adapte également deux configurations possibles R et S à 50% de probabilité. Ainsi, deux diastéréoisomères peut être généré comme montré dans le Schéma II. 11 après une simple rotation de l'unité de coumarine fixé dans le carbanion intermédiaire **156a** pour donner les configurations (R, R, S) et (R, S, S) du méso-spiro [lactone-cyclohexanone] **157** généralement en rapport de (1:1). Néanmoins, nous expliquons expérimentalement l'obtention du rapport (2:1) des deux diastéréoisomères par le positionnement relatif de l'atome d'oxygène dans la partie lactone avec les groupes phényle dans le cyclohexanone, donc nous nous attendons à ce que les deux paires d'électrons célibataires sur l'atome d'oxygène de divertir les interactions avec le système π des deux phényles favorisant l'un des deux diastéréoisomères, l'interaction de la pair libre π a joué un rôle important dans la stabilité des structures hétérocycliques et aromatiques ^[90b,c].

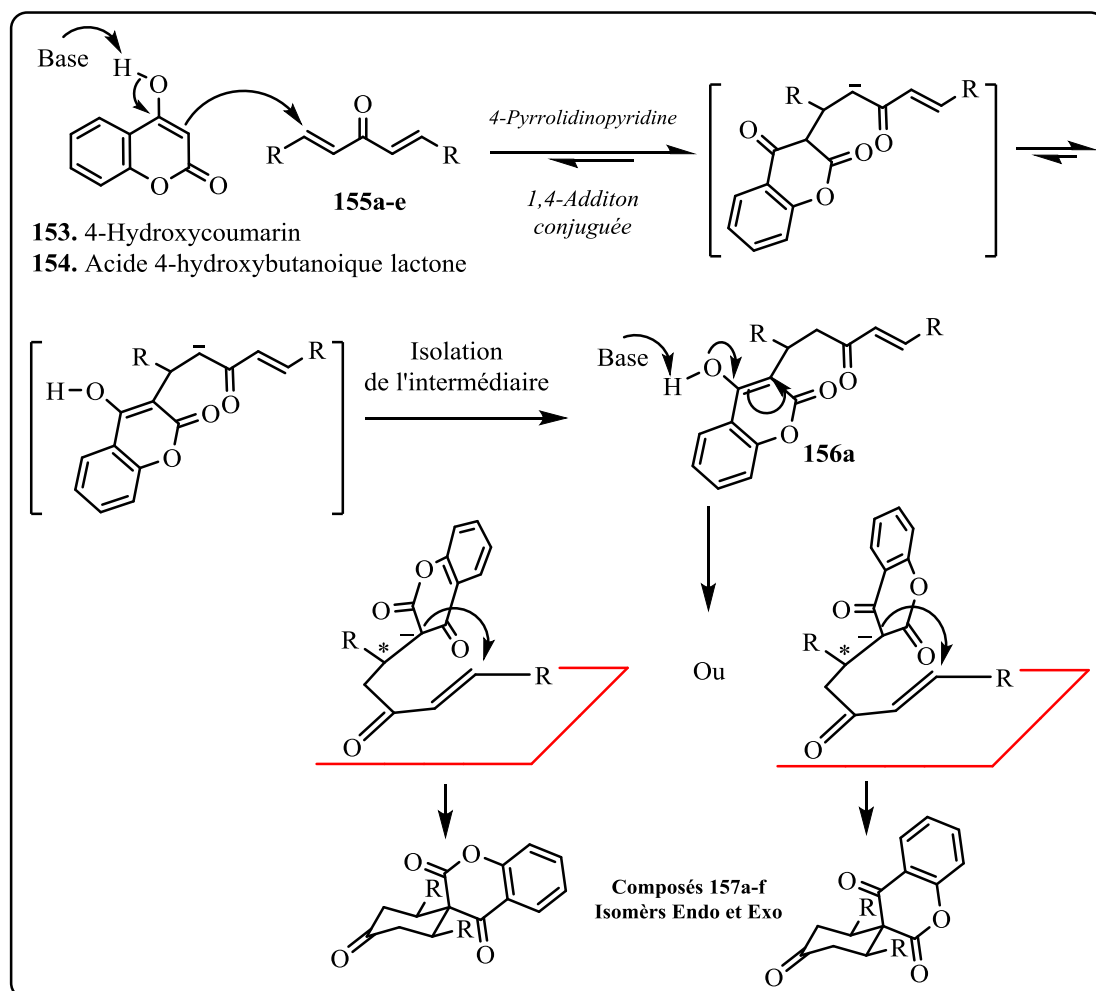
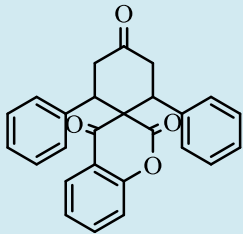
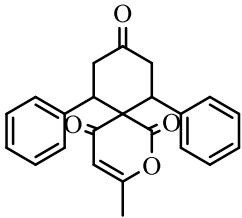
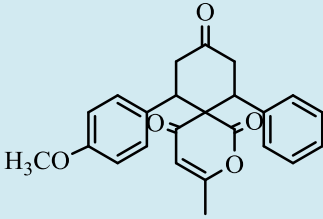
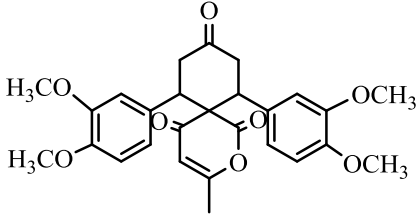
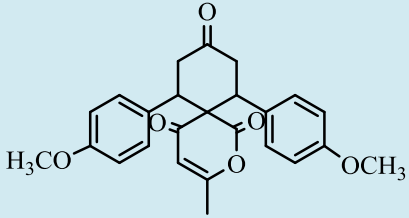
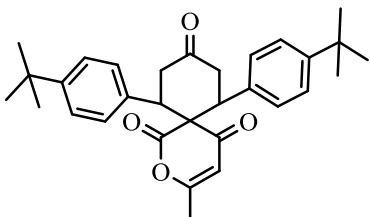


Schéma II. 11 : Mécanisme réactionnel pour la synthèse stéréosélective des spiro[lactone-cyclohexanone] **157a-f**.

II. 4. 5. Résultats et analyses

Des rendements acceptables ont été obtenus (28-67%) après purifications chromatographiques et recristallisation (Tableau II. 1).

Composé	Structure	Aspect physique	Point de fusion (°C)	Rendement (%) ^[a]
157a		Poudre blanche	184-185	52 ^[b]

157b		Cristal blanc	125-128	41 ^[b]
157c		Huile haune	---	28 ^[c]
157d		Poudre jaune	144-145	34 ^[b]
157e		Cristal blanc	158-159	44 ^[b]
157f		Cristal blanc	206-208	67 ^[b]

[a] rendement calculé après purification par chromatographie. [b] 2:1 mélange de deux isomères endo/exo qui représentent la forme meso. [c] 2:1 mélange de deux isomères endo/exo sous forme des racémates due à l'absence de la symétrie bilatérale

II. 4. 5. 1. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire

RMN ¹H, ¹³C et 2D étaient les outils essentiels utilisés pour déterminer la structure exacte des spiro-lactone cyclohexanones obtenus **157a-f**. Les spectres RMN ¹H enregistré pour les composés **157a-f** montrent des doubles signaux des protons aromatiques ou méthyliques en raison de la coumarine ou les unités 6-méthyl lactone selon l'une des intégrations des protons, par conséquent, nous confirmons la présence de deux isomères

endo / exo possible dans le rapport (2:1) associés aux deux orientations possibles de l'atome d'oxygène de la sous-unité lactone (Tableau 1, Schéma II. 10).

Le 3-méthyl-7,11-diphényl-2-oxaspiro [5.5] undéc-3-ène-1,5,9-trione **157b-f** partageant un méthyl-lactone sont particulièrement caractérisée par l'apparition du proton vinylique H-4 que deux singulets séparés autour de 05.08 à 05.12 et 5.27-5.29 ppm à (2:1) attestant un mélange des diastéréoisomères exo et endo, respectivement (Figure II. 4).

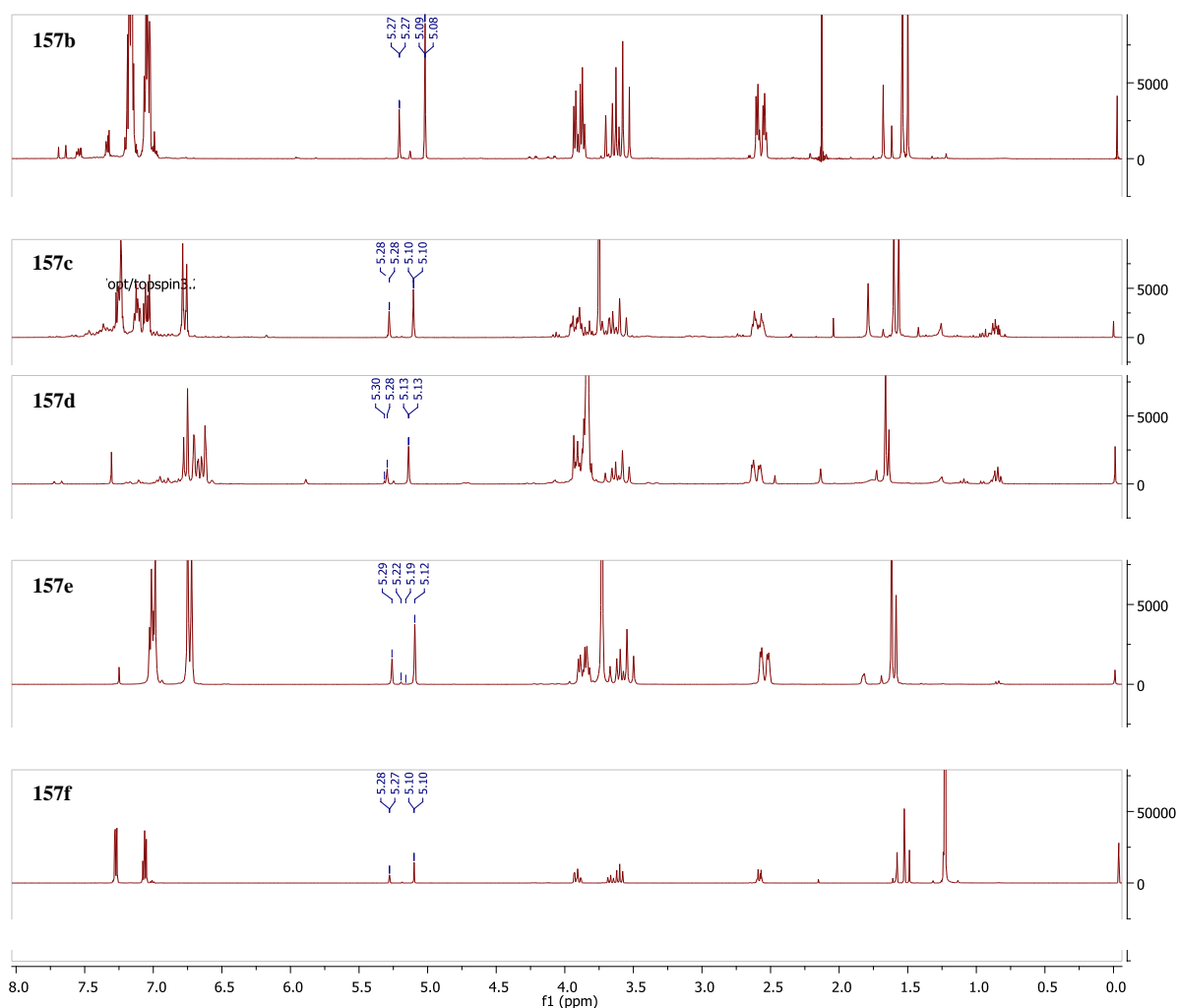


Figure II. 4 : Le spectre RMN ^1H du proton vinylique des composés **157a-f**.

Dans tous les composés **157a-f**, un système de spin AMX est attribué aux protons de cyclohexanone alkyliques en raison de l'environnement asymétrique et nous prenons comme exemple les signaux observés dans les spectres RMN ^1H du composé **157a** apparaissant comme deux doubles de doublet à δ 2,67 et 3,76 ppm pour H-3 [AM] et à 4,09 ppm pour H-2' [X] (Figure II. 5).

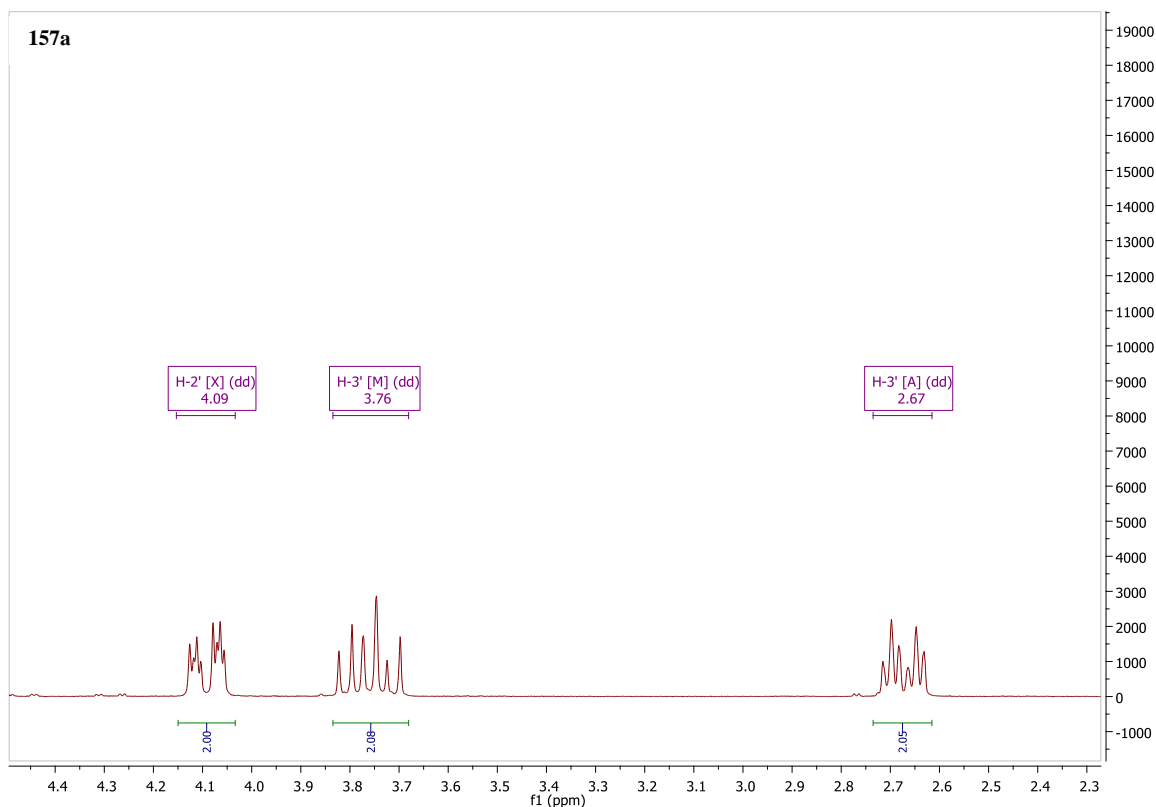


Figure II. 5 : Le spectre RMN ^1H des protons formant le système de spin AMX.

Les spectres RMN ^{13}C et les corrélations HSQC affichent également des signaux dupliqués clairs pour tous les composés **157a-f** à cause de la présence des isomères à la fois endo et exo. Notamment, le signal de carbone spiro a été localisé en utilisant des corrélations HMBC en coupe de pointes établies avec les protons voisins alkyliques comme le montre la Figure II. 6 de connectivités principaux HMBC, les figures II. 7, II. 8 et II. 9, II. 10 des composés **157a** et **157c** successivement, qui illustrent en outre d'autres corrélations HMBC et HSQC importants.

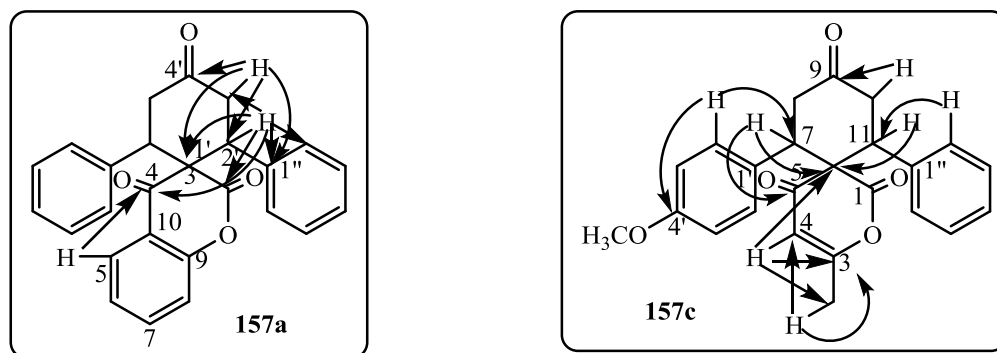


Figure II. 6 : Les connectivités principaux HMBC de la spiro-lactone-cyclohexanones **157a** et **157c**.

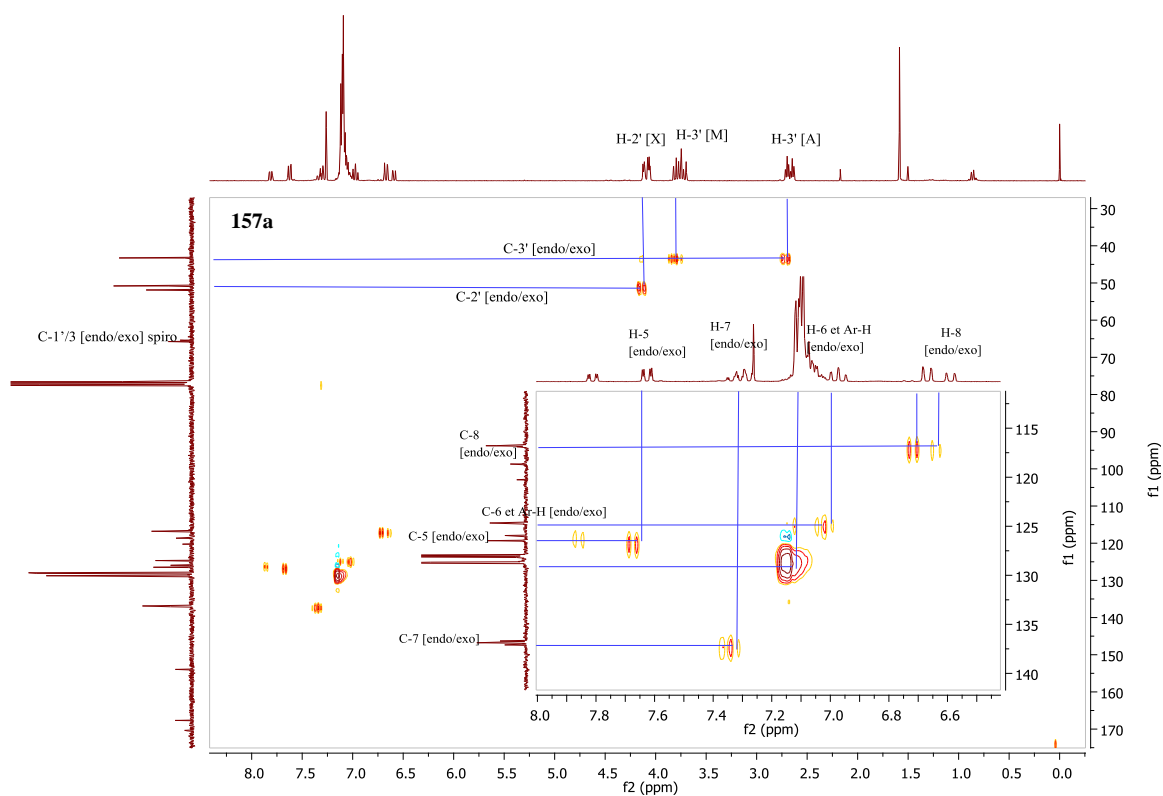


Figure II. 7 : Le spectre RMN 2D (HSQC) des protons du composé **157a**.

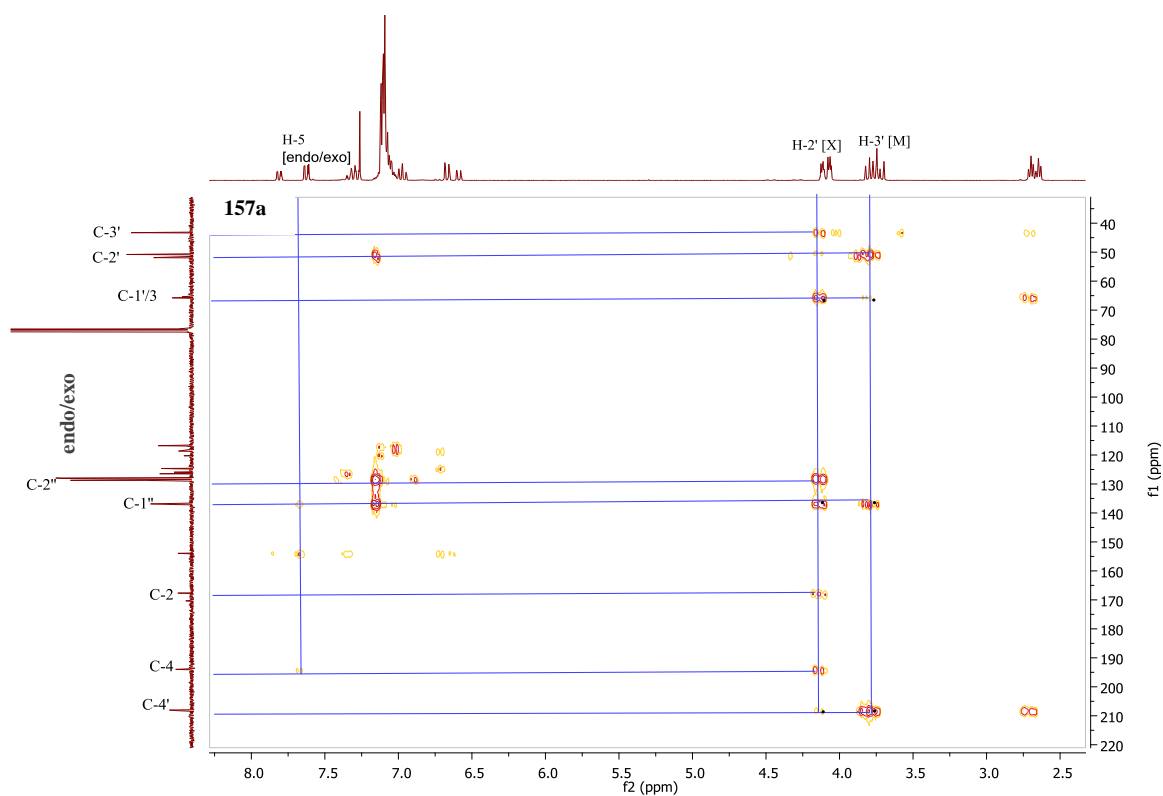


Figure II. 8 : Le spectre RMN 2D (HMBC) des protons du composé **157a**.

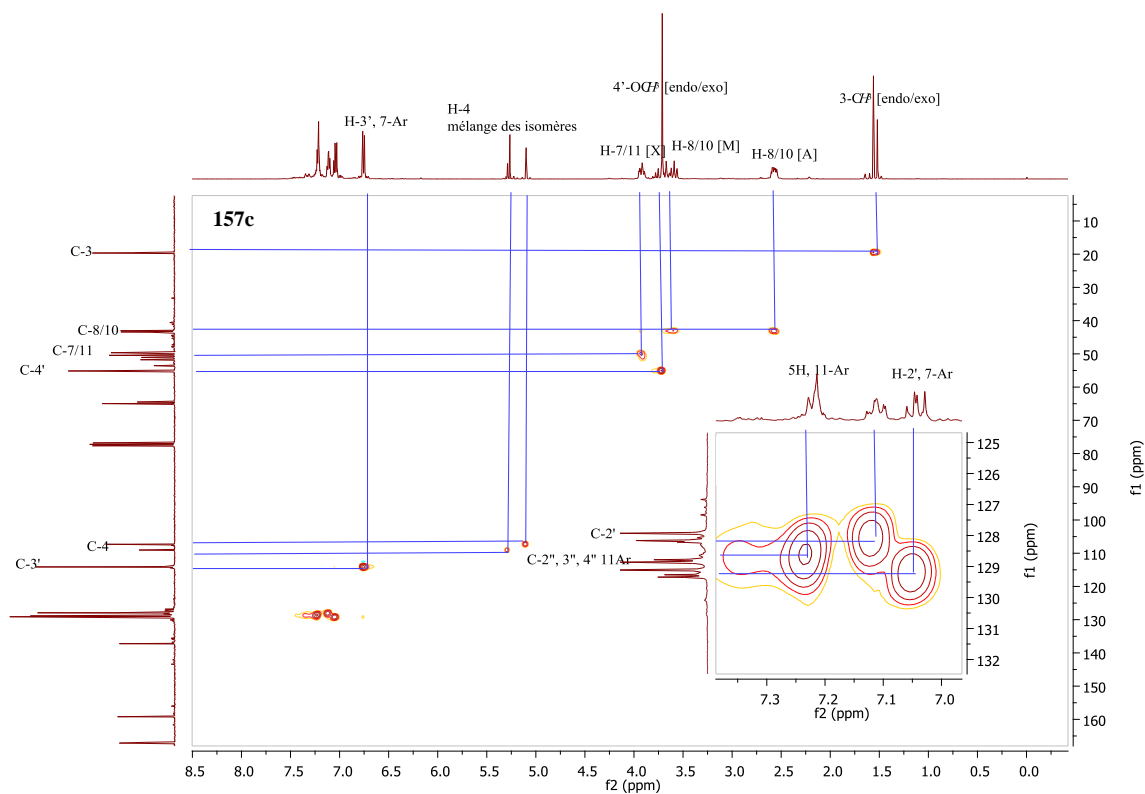


Figure II. 9 : Le spectre RMN 2D (HSQC) des protons du composé **157c**.

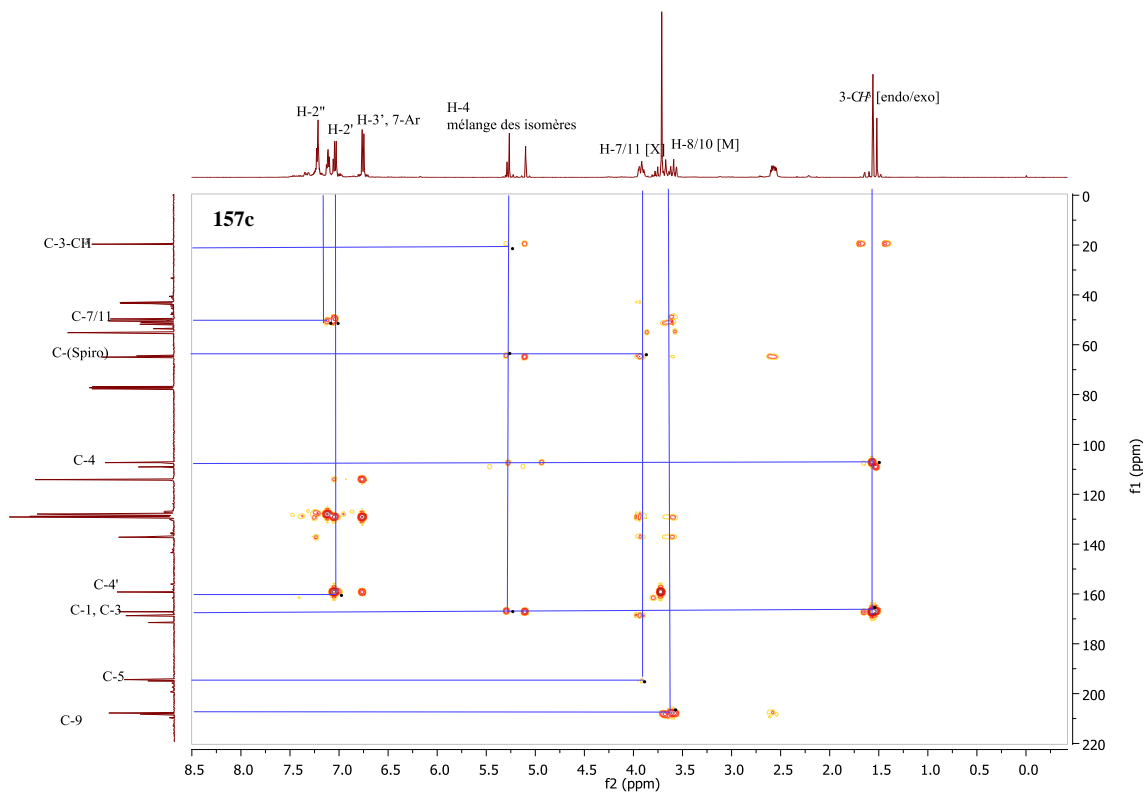


Figure II. 10 : Le spectre RMN 2D (HMBC) des protons du composé **157c**.

II. 4. 5. 2. Chromatographie chirale liquide à haute performance

Bien que plusieurs carbones asymétriques peuvent être observées dans la structure de Spiro, celui-ci est présent dans une forme «mésos» provoquant une absence totale de chiralité en raison de la symétrie bilatérale du groupement. Ce fait a été confirmé par une analyse HPLC chirale qu'elle montre la présence de deux isomères exactement dans le même rapport de (2:1) comme démontré par RMN ^1H . Le cas du composé **157c**, de l'analyse chirale HPLC révèle un mélange racémique d'énantiomères [(6R, 7S, 11R) et (6R, 7R, 11S) de la forme exo et la (6S, 7S, 11R) et (6S, 7R, 11S) pour la forme endo] en raison de l'absence de symétrie dans une telle structure causée par différent substitution dans les deux groupes 7,11-diphényl de l'unité cyclohexanone créant ainsi un carbone asymétrique spiro en position 6 (Figure II. 11).

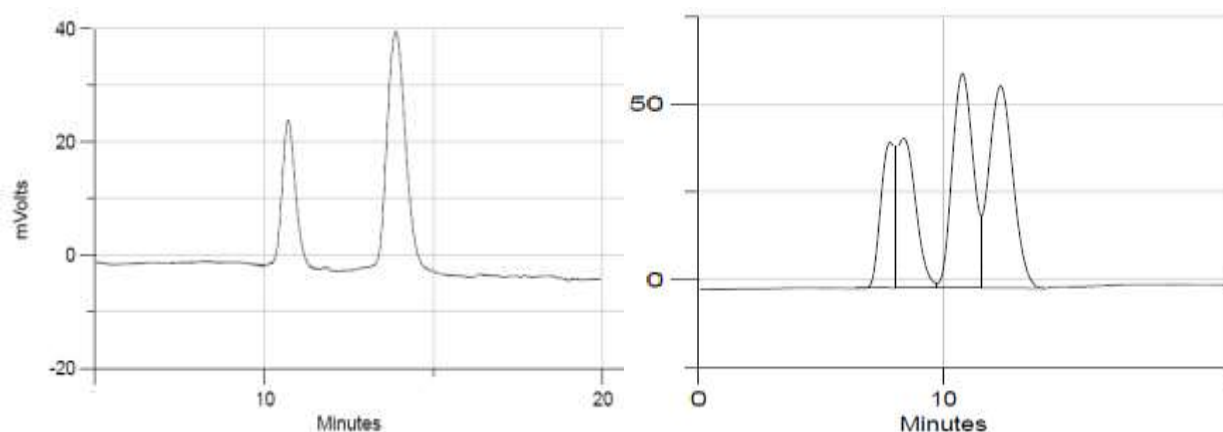
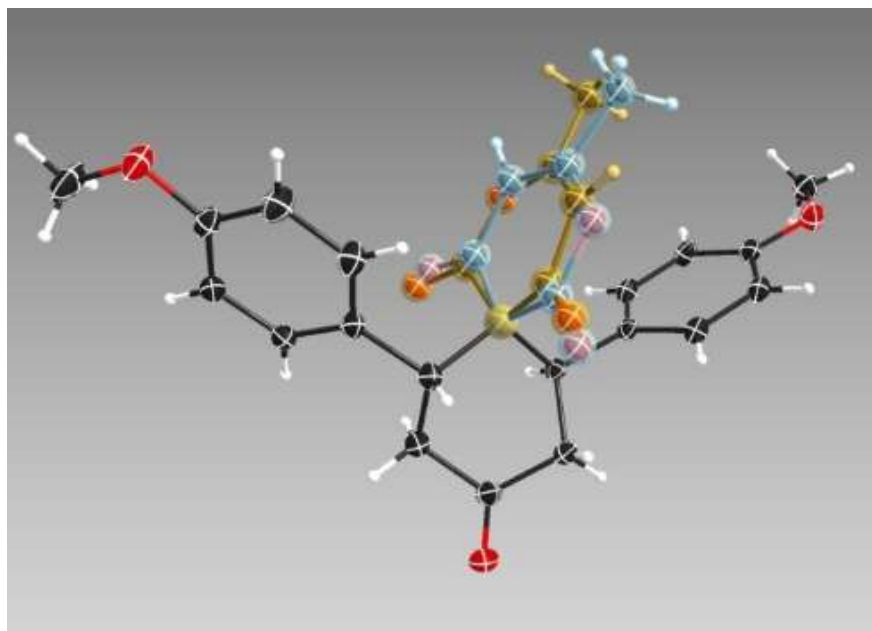


Figure II. 11 : Séparation chirale HPLC du spiro [lactone-cyclohexanone] endo / exo-isomères de racémique composé **157c** (à droite) et méso-composé **157e** (à gauche).

II 4. 5. 3. Diffraction des rayons X Monocristalline

Les structures cristallines des composés **157b** et **157f** ont été dévoilées sans équivoque à partir d'études de diffraction des rayons X sur monocristal. Les deux composés ont été isolés comme de bonne qualité monocristaux à partir d'un mélange (1:1) d'hexane: dichlorométhane par évaporation lente à 6 ° C. La détermination de la structure cristalline révèle le squelette spiro [lactone cyclohexanone] avec deux carbones asymétriques appartenant à la partie de la cyclohexanone. La structure de cyclohexanone adopte le conformère chaise et portant à la fois des groupes phényle sur la position équatoriale privilégiée. Quant à l'aspect géométrique, la structure étudiée de spiro [lactone-cyclohexanone] possède un plan de symétrie bissectrice, provoquant ainsi une absence de chiralité et donnant lieu à une forme méso (Figure II. 12).

Plus de résultats sur les structures cristallines et les groupements spatiaux des cristaux analysés seront obtenus prochainement après l'interprétation des experts en analyse DRX monocristalline comme dans le chapitre I.



La Figure II. 12 : Représentation schématique de l'unité moléculaire présente dans la structure cristalline du composé **157e** atomes non-hydrogène sont représentés comme des ellipsoïdes thermiques établis au niveau de probabilité de 50% et les atomes d'hydrogène sous forme de petites sphères de rayon arbitraire. Les atomes de carbone chiraux indiqués par un astérisque vert et le marquage de tous les atomes autres que l'hydrogène est fourni. L'unité asymétrique est composée d'une configuration unique (7S, 11R) de la forme méso.

II. 5. CONCLUSION

L'objectif est atteint d'où l'utilisation d'un nouveau protocole qui a été développé pour la synthèse des dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] **157a-f** qui consiste à utiliser le 4-pyrrolidinopyridine un organobase comme catalyseur suite à une double addition conjugué 1,4 de Michael du 4-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** (à travers leur forme actif méthylène 1,3-dicarbonyle) sur les dérivés de dibenzylidèneacétone **155a-e**. Le mode opératoire décrit permet une synthèse exo-stéréosélective simple one pot de spiro [lactone-cyclohexanone]. Les structures des composés préparés ont été établis à partir des études analytiques de la RMN 2D montrant un rapport (1:2) de diastéréomères l'endo / exo également confirmée par analyse chirale HPLC qui démontre notamment l'existence du méso spiro [lactone cyclohexanone] causée par une symétrie bilatérale.

La configuration absolue unique des carbones asymétriques portés par le fragment de cyclohexanone a été clairement déterminée par un seul cristal cristallographie aux rayons X prouvant les conformations possible chaise et twist de la cyclohexanone. La diffraction des rayons X a été utile pour déterminer la prédominance de l'isomère exo.

Références

- [1]. Salbeck. J., Mauch. R.H., Gumlich. H-E.; *Inorganic and organic electroluminescence., Wissenschaft & Technik, Berlin.*; **1996**, 243.
- [2]. Pudzich. R., Fuhrmann-Lieker. T., Salbeck. J.; *Adv Polym Sci.*; **2006**, 199, 83-142.
- [3]. Perron. F., Albizati. K. F.; *Chem. Rev.*; **1989**, 89, 1617-1661.
- [4]. Brimble. M. A., Farès. A. F.; *Tetrahedron.*; **1999**, 55,7661-7706.
- [5]. Franke. W., Kitching. W.; *Curr. Org. Chem.*; **2001**, 5, 233-251.
- [6]. Rodríguez. S., Wipf. P.; *Synthesis.*; **2004**, 2767-2783.
- [7]. Aho. J. E., Pihko. P. M., Rissa. T. K.; *Chem. Rev.*; **2005**, 105, 4406-4440.
- [8]. Ballini. R., Petrini. M and Rosini. G.; *Molecules.*; **2008**, 13, 319-330.
- [9]. Okita. T., Isobe. M.; *Tetrahedron.*; **1994**, 50, 11143-11152.
- [10]. Kornet. M.J., Tnio. A.P.; *J. Med. Chem.*; **1976**, 19, 892-898.
- [11]. Pavel. S. Silaichev., Valeriy. O. Filimonov., Pavel. A. Slepukhin and Andrey. N. Maslivets.; *Molecules.*; **2012**, 17, 13787-13794.
- [12]. Fisher. E., Hirshberg. Y.; *J. Chem. Soc.*; **1952**, 11, 4522-4530.
- [13]. Hinshberg. Y.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1956**, 78, 2304-2312.
- [14]. Berkovic. G., Krongauz. V., Weiss. V.; *Chem. Rev.*; **2000**, 100, 1741-1754.
- [15]. Books and selected examples of applications of chromanone: (a) Dean. F. M.; *Butterworths, London.*; **1963**. (b) Ellis. G. P.; *Wiley, New York.*; **1977**. (c) Saengchantara. S. T. and Wallace. T. W.; *Nat. Prod. Rep.*; **1986**, 3, 465.
- [16]. Crombie. B. S., Redhouse. A. D., Smith. C. and Wallace. T. W.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*; **1995**, 403-404.
- [17]. Yamakawa. T., Jona. H., Niiyama. K., Yamada. K., Iino. T., Ohkubo. M., Imamura. H., Kusunoki. J. and Yang. L.; *Int. Pat.; WO 2007011809.*; **2008**.
- [18]. Yaojun. Gao., Qiao. Ren., Hao. Wu., Maoguo. Li and Jian Wang.; *Chem. Commun.*; **2010**, 46, 9232-9234.
- [19]. Muthukrishnan. M., Mujahid. M., Yogeewari. P., Sriram. D.; *Tetrahedron Lett.*; **2011**, 52, 2387-2389.
- [20]. Mujahid. M., Gonnade. R. G., Yogeewari. P., Sriram D., Muthukrishnan. M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2013**, 23, 1416-1419.
- [21]. Montagnac. A., Gallard. J.-F., Litaudon. M., Sevenet. T., Pais. M.; *Nig. J. Nat. Prod. Med.*; **1999**, 3, 83.
- [22]. Ono. M., Yanaka. T., Yamamoto. M., Ito. Y., Nohara. T.; *J. Nat. Prod.*; **2002**, 65, 537.

- [23]. Mo-Hui Wei., Yi-Rong Zhou., Liang-Hu Gu., Fan Luo., Fang-Lin Zhang.; *Tetrahedron Letters.*; **2013**, 54, 2546-2548.
- [24]. Bartoli. A., Rodier. F., Commeiras. L., Parrain. J-L and Chouraqui. G.; *Nat. Prod. Rep.*; **2011**, 28, 763.
- [25]. a) Cimanga K, Hermans N, Apers S, Van Miert S, Van den Heuvel H, Claeys M, Pieters L, Vlietinck A.; *J. Nat. Prod.*; **2003**, 66, 97-102. b) Plourde. G. L., Fisher. B. B.; *Molecules.*; **2002**, 7, 315-319.
- [26]. Elger. W., Beier. S., Pollow. K., Garfield. R., Shi. S. Q., Hillisch. A.; *Steroids.*; **2003**, 68, 891-905.
- [27]. a) Bister. B., Bischoff. D., Strobele. M., Riedlinger. J., Reicke. A., Wolter. F., Bull. A. T., Zahner. H., Fiedler. H. P., Süßmuth. R. D.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2004**, 43, 2574-2576. b) Riedlinger. J., Reicke. A., Zahner. H., Krismer. B., Bull. A. T., Maldonado. L. A., Ward. A. C., Goodfellow. M., Bister. B., Bischoff. D., Süßmuth. R. D., Fiedler. H. P.; *J. Antibiot.*; **2004**, 57, 271-279.
- [28]. a) Bydal. P., Auger. S., Poirier. D.; *Steroids.*; **2004**, 69, 325. b) Qiu. W., Zhou. M., Mazumdar. M., Azzi. A., Ghanmi. D., Luu-The. V., Labrie. F., Lin. S.-X.; *J. Biol. Chem.*; **2007**, 282, 8368. c) Bydal. P., Luu-The. V., Labrie. F., Poirier. D.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2009**, 43, 632.
- [29]. Xiangfei Wu., Seiji Shirakawa and Keiji Maruoka.; *Org. Biomol. Chem.*; **2014**, 12, 5388.
- [30]. Chenera. B., West. M. L., Finkelstein. J. A and Dreyer. G. B.; *J. Org. Chem.*; **1993**, 58, 5605.
- [31]. Molander. G. A., Quirnbach. M. S., Silva. L. F., Spencer. K. C., Balsells Jr.; *J. Org. Lett.*; **2001**, 3, 2257-2260.
- [32]. Wovkulich. P. M., Tang. P. C., Chadha. N. K., Batcho. A. D., Barrish. J. C., Uskokovic. M. R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 111, 2596-2599.
- [33]. Tanaka. N., Okasaka. M., Ishimaru. Y., Takaishi. Y., Sato. M., Okamoto. M., Oshikawa. T., Ahmed. S. U., Consentino. L. M., Lee. K. H.; *Org. Lett.*; **2005**, 7, 2997-2999.
- [34]. Posner. G. H., Hamill. T. G.; *J. Org. Chem.*; **1988**, 53, 6031-6035.
- [35]. Singh. Vikrant, Singh. Vishwakarma.; *Tetrahedron Letters.*; **2009**, 50, 3092-3094.
- [36]. a) Page. C. B., Pinder. A. R.; *J. Chem. Soc.*; **1964**, 4811. b) Broadbent. J. L., Schnieden. H.; *Br. J. Pharmacol.*; **1958**, 13, 213. c) Trost. B. M., Balkovec. J. M., Mao. M. K. T.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1983**, 105, 6755. d) Back. T. G., Gladstone. P. L., Parvez. M.; *J.*

- Org. Chem.*; **1996**, 61, 3806. e) Grob. J., Boillaz. M., Schmidlin. J., Wehrli. H., Wieland. P., Fuhrer. H., Rihs. G., Joss. U., De Gasparo. M., Haenni. H., Ramjoue. H. P., Whitebread. S. E., Kalvoda. J.; *Helv. Chim. Acta.*; **1997**, 80, 566.
- [37]. Takahashi. K., Witkop. B., Brossi. A., Maleque. M. A., Albuquerque. E. X.; *Helv. Chim. Acta.*; **1982**, 65, 252.
- [38]. Pooja. Saluja., Komal. Aggarwal., and Jitender. M. Khurana.; *Synthetic Communications.*; **2013**, 43, 3239-3246.
- [39]. Longeon. A., Guyot. M., Vacelet. J.; *Experientia.*; **1990**, 46, 548-550.
- [40]. Kobayashi. J., Tsuda. M., Agemi. K., Shigemiri. H., Ishibashi. M., Sasaki. T., Mikami. Y., Puralidins B and C.; *Tetrahedron.*; **1991**, 47, 6617-6622.
- [41]. James. D.M., Kunze. H.B., Faulkner. D.J.; *J. Nat. Prod.*; **1991**, 54, 1137-1140.
- [42]. Cordell. G.A.; *Ed. The Alkaloids: Chemistry and Biology.*; Academic: San Diego. CA. USA.; **1998**, Volume 5.
- [43]. Plourde. G. L., Scully. T. W.; *Molecules.*; **2013**, 18, 1174-1180.
- [44]. Rios. R.; *Chem. Soc. Rev.*; **2012**, 41, 1060-1074.
- [45]. Zhang. M., Wang. W. L., Fang. Y. C., Zhu. T. J., Gu. Q. Q., Zhu. W.M.; *J. Nat. Prod.*; **2008**, 71, 985-989.
- [46]. Thelagathoti Hari Babu., Abrugam Joseph. A., Muralidharan. D., Paramasivan T. Perumal.; *Tetrahedron Letters.*; **2010**, 51, 994-996.
- [47]. Sannigrahi. M.; *Tetrahedron.*; **1999**, 55, 9007.
- [48]. James. D. M., Kunze. H. B., Faulkner. D. J.; *J. Nat. Prod.*; **1991**, 54, 1137.
- [49]. Kobayashi. J.; Tsuda, M.; Agemi, K.; Shigemiri, H.; Ishibashi, M.; Sasaki, T.; Mikami, Y.; *Tetrahedron.*; **1991**, 47, 6617.
- [50]. For reviews, see: (a) Williams. R. M., Cox. R. J.; *Acc. Chem. Res.*; **2003**, 36, 127. (b) Da Silva. J. F. M., Garden. S. J., Pinto. A. C.; *J. Braz. Chem. Soc.*; **2001**, 273.
- [51]. Yong. S. R., Ung. A. T., Pyne. S. G., Skelton. B. W., White. A. H.; *Tetrahedron.*; **2007**, 63, 1191.
- [52]. Marti. C., Carreira. E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**, 127, 11505.
- [53]. Robertson. D. W., Krushinski. J. H., Pollock. G. D., Wilson. H., Kauffman. R. F., Hayes. J. S.; *J. Med. Chem.*; **1987**, 30, 824.
- [54]. Yong. S. R., Williams. M. C., Pyne. S. G., Ung. A. T., Skelton. B. W., White. A. H., Turner. P.; *Tetrahedron.*; **2005**, 61, 8120.
- [55]. Feldman. K. S., Vidulova. D. B., Karatjas. A. G.; *J. Org. Chem.*; **2005**, 70, 6429.
- [56]. Mao. Z., Baldwin. S. W.; *Org. Lett.*; **2004**, 6, 2425.

- [57]. Feldman. K. S., Karatjas. A. G.; *Org. Lett.*; **2006**, 8, 4137.
- [58]. England. D. B., Merey. G., Padwa. A.; *Org. Lett.*; **2007**, 9, 3805.
- [59]. a) Shanthi. G., Subbulakshmi. G., Perumal. P. T.; *Tetrahedron.*; **2007**, 63, 2057. b) Savitha. G., Niveditha. S. K., Muralidharan. D., Perumal. P. T.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 2943.
- [60]. Kirillov. N. F., Shchepin. V. V., Vedernikova. L. A.; *Russian Journal of Organic Chemistry.*; **2004**, 40 (7), 953-956.
- [61]. Xiangfei. W., Seiji. S., Keiji. M.; *Org. Biomol. Chem.*; **2014**, 12, 5388.
- [62]. Hierold. J., Lupton. D. W.; *Org. Lett.*; **2012**, 14 (13), 3412-3415.
- [63]. Kuroda. C., Kasahara. T., Akiyama. K., Amemiya. T., Kunishima. T., Kimura. Y.; Synthesis of spirocyclic β -methylene- γ -lactone utilizing hydroxymethylation of functionalized allylsilane.; *Tetrahedron-LONDON.*; **2002**, 58 (22), 4493-4504.
- [64]. Diaz. G., Coelho. F.; *J. Braz. Chem. Soc.*; **2001**, 12 (3).
- [65]. Wei. M-H., Zhou. Y-R., Gu. L-H., Luo. F., Zhang. F-L.; *Tetrahedron Letters.*; **2013**, 54, 2546-2548.
- [66]. Bartoli. A., Rodier. F., Commeiras. L., Parrain. J-L and Chouraqui. G.; *Nat. Prod. Rep.*; **2011**, 28, 763.
- [67]. Plourde. G. L., Scully. T. W.; *Molecules.*; **2013**, 18, 1174-1180.
- [68]. Rios. R.; *Chem. Soc. Rev.*; **2012**, 41, 1060-1074.
- [69]. Zhang. M., Wang. W. L., Fang. Y. C., Zhu. T. J., Gu. Q. Q., Zhu. W.M.; *J. Nat. Prod.*; **2008**, 71, 985-989.
- [70]. Yong. S. R., Ung. A. T., Pyne. S. G., Skelton. B. W., White. A. H.; *Tetrahedron.*; **2007**, 63, 1191.
- [71]. Marti. C., Carreira. E. M.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2005**, 127, 11505.
- [72]. Robertson. D. W., Krushinski. J. H., Pollock. G. D., Wilson. H., Kauffman. R. F., Hayes. J. S.; *J. Med. Chem.*; **1987**, 30, 824.
- [73]. Yong. S. R., Williams. M. C., Pyne. S. G., Ung. A. T., Skelton. B. W., White. A. H., Turner. P.; *Tetrahedron.*; **2005**, 61, 8120.
- [74]. Feldman. K. S., Vidulova. D. B., Karatjas. A. G.; *J. Org. Chem.*; **2005**, 70, 6429.
- [75]. Mao. Z., Baldwin. S. W.; *Org. Lett.*; **2004**, 6, 2425.
- [76]. Feldman. K. S., Karatjas. A. G.; *Org. Lett.*; **2006**, 8, 4137.
- [77]. England. D. B., Merey. G., Padwa. A.; *Org. Lett.*; **2007**, 9, 3805.

- [78]. a) Shanthi. G., Subbulakshmi. G., Perumal. P. T.; *Tetrahedron.*; **2007**, 63, 2057. b) Savitha. G., Niveditha. S. K., Muralidharan. D., Perumal. P. T.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 2943.
- [79]. Pavel. S. Silaichev., Valeriy. O. Filimonov., Pavel. A. Slepukhin and Andrey. N. Maslivets.; *Molecules.*; **2012**, 17, 13787-13794.
- [80]. Pooja. Saluja., Komal. Aggarwal., and Jitender. M. Khurana.; *Synthetic Communications.*; **2013**, 43, 3239-3246.
- [81]. Takahashi. K., Witkop. B., Brossi. A., Maleque. M. A., Albuquerque. E. X.; *Helv. Chim. Acta.*; **1982**, 65, 252.
- [82]. Molander. G. A., Quirnbach. M. S., Silva. L. F., Spencer. K. C., Balsells Jr.; *J. Org. Lett.*; **2001**, 3, 2257-2260.
- [83]. Wovkulich. P. M., Tang. P. C., Chadha. N. K., Batcho. A. D., Barrish. J. C., Uskokovic. M. R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1989**, 111, 2596-2599.
- [84]. Tanaka. N., Okasaka. M., Ishimaru. Y., Takaishi. Y., Sato. M., Okamoto. M., Oshikawa. T., Ahmed. S. U., Consentino. L. M., Lee. K. H.; *Org. Lett.*; **2005**, 7, 2997-2999.
- [85]. Posner. G. H., Hamill. T. G.; *J. Org. Chem.*; **1988**, 53, 6031-6035.
- [86]. a) Bartoli. A., Rodier. F., Commeiras. L., Parrain. J. L., Chouraqui. G.; *Nat. Prod. Rep.*; **2011**, 28, 763-782. b) Rodriguez. S., Wipy. P.; *Synthesis.*; **2004**, 17, 2767-2783.
- [87]. a) Dohi. T., Maruyama. A., Takenaga. N., Senami. K., Minamitsuji. Y., Fujioka. H., Caemmerer. S. B., Kita. Y.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2008**, 47, 3787-3790. b) Uyanik. M., Yasui. T., Ishihara. K.; *Angew. Chem., Int. Ed.*; **2010**, 49, 2175-2177. c) Merlic. C. A., Walsh. J. C.; *J. Org. Chem.*; **2001**, 66, 2265-2274. d) Zhang. W., Pugh. G.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**, 42, 5617-5620. e) Maulide. N., Markó. I. E.; *Org. Lett.*; **2006**, 8, 3705-3707.
- [88]. Muhammet. Uyanik., Takeshi. Yasui., and Kazuaki. Ishihara.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2010**, 49, 2175-2177.
- [89]. a) Submitted by Charles R. Conard and Morris A. Dolliver. Checked by H. Lohse and C. R. Noller. *Organic Syntheses*, **1943**, Vol. 2, 167; **1932**, Vol. 12, 22. b) Osintseva. S. V., Shteltser. N. A., Petrovskii. P. V., Kreindlin. A. Z., Dolgushin. F. M.; *Russian Chemical Bulletin., International Edition.*; **2011**, 60, 118-123. c) Javidan. A., Taghizadeh. M. J., Jadidi. K., Notash. B.; *Monatsh. Chem.*; **2014**, 145, 341-348.
- [90]. a) Eric. A., *Modern Physical Organic Chemistry*. Sausalito, CA: University Science, **2004**. ISBN 978-1-891389-31-3. (b) DiLabio. G. A., Johnson. E. R.; *J. Am. Chem. Soc.*; **2007**, 129, 6199-6203. (c) Egli. M., Sarkhel. S.; *Acc. Chem. Res.*; **2007**, 40, 197-205.

CHAPITRE III

ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

III. 1. LE STRESS OXYDANT

Un des éléments indispensables à notre vie, l'oxygène est également à l'origine de toxicité, d'acidité, d'altération et de dégénérescence. Cependant, le métabolisme de l'oxygène, lorsqu'il est perturbé, peut entraîner un stress oxydant ^[1].

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote (ERN), radicalaires ou non radicalaires, sont produites en permanence par plusieurs types cellulaires dans l'organisme ^[2]. L'équilibre entre la production et la neutralisation de ces espèces est lié à la présence de nombreux systèmes antioxydants ^[3].

Le stress oxydant représente l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des ERO, en raison de l'existence d'un déséquilibre entre la production de ces substances et la capacité de défense des antioxydants ^[1].

III. 2. LES RADICAUX LIBRES

Un radical libre est une espèce chimique contenant un électron non apparié. Ce déséquilibre est comblé par l'acceptation d'un autre électron ou par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule.

Le métabolisme cellulaire produit, à l'état physiologique normal, plusieurs variétés de radicaux libres. Certains radicaux libres sont utilisés par l'organisme comme médiateurs régulant des fonctions cellulaires comme la prolifération et la mort cellulaire programmée (apoptose), impliquant des modifications des voies de signalisation intracellulaires associées à une modulation de l'expression génique ^[4].

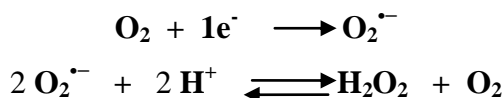
Par contre, certains radicaux libres comme par exemple les peroxydes (ROO[•]) ou les hydroxydes sont extrêmement agressifs : ils sont capables de fragmenter ; l'ADN ^[5], les structures lipidiques ^[6], ainsi que les composantes matricielles ^[7].

III. 3. PRODUCTION DES RADICAUX LIBRES

III. 3. 1. Production endogène

Lors du transport des électrons dans la chaîne respiratoire des cellules aérobies, la respiration oxydative est la principale source d'énergie. L'étape ultime de la chaîne respiratoire mitochondriale est la synthèse de l'eau à partir de l'oxygène. Une réduction incomplète de l'oxygène peut apparaître pour 1 à 2 % de l'oxygène moléculaire conduisant à la formation de radicaux libres oxygénés : principalement l'anion superoxyde (O₂^{•-}) ^[8].

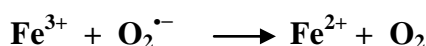
Si l'anion superoxyde est libéré dans un milieu dépourvu de protons, il peut exercer ses effets délétères. Si cet anion est libéré dans un milieu protoné, il subit une dismutation, phénomène au cours duquel l'anion $O_2^{\cdot-}$ cède son électron libre à un autre anion superoxyde, ce dernier réagit alors avec les protons du milieu pour donner le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :



En présence du fer ferreux, le peroxyde d'hydrogène se décompose en OH^- et HO^\bullet selon la réaction de Fenton.



L'anion superoxyde permet aussi de reformer du fer ferreux à partir du fer ferrique :



III. 3. 2. Production exogène

Les rayonnements UV induisent la synthèse de radicaux libres et de molécules génératrices de radicaux libres par l'intermédiaire d'agents photo-sensibilisants. Les radiations ionisantes provoquent également la génération de radicaux libres dérivés de l'oxygène ^[9].

L'ingestion d'alcool est suivie de la formation de radicaux libres selon divers mécanismes ^[8]. Des toxiques tels que l'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO_2), présents dans notre environnement (goudron, tabac, polluants industriels) sont responsables d'une auto-oxydation des acides gras polyinsaturés des alvéoles pulmonaires ^[8].

III. 4. LES CONSÉQUENCES BIOCHIMIQUES DU STRESS OXYDANT

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques, mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique ^[10].

Les acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy ^[10].

L'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées, favorise la formation du dépôt lipidique de la plaque d'athérome

dans les maladies cardiovasculaires. L'attaque des phospholipides membranaires modifie la fluidité des membranes, et par conséquent, le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs sera dérégulé ainsi que la transduction des signaux ^[8].

La modification de l'ADN induit des mutations par transversion souvent observées dans les cellules cancéreuses. Ce sont les premières étapes de la carcinogenèse et ce n'est pas une coïncidence si les agents cancérogènes sont tous des générateurs puissants de radicaux libres (radiations ionisantes et UV, fumée, alcool, amiante ...) ^[11].

Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes, H₂O₂ et OH[•], qui entraîneront la coupure des protéines ou de leur glycation par attachement du cétoaldéhyde ^[12].

III. 5. LES CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES DU STRESS OXYDANT

La multiplicité des conséquences médicales du stress oxydant n'a rien de surprenant, car, selon les maladies, celui-ci se localisera à un tissu et à des types cellulaires particuliers, et mettra en jeu des espèces radicalaires différentes et sera associé à d'autres facteurs variables et à des anomalies génétiques spécifiques à chaque individu ^[13].

Le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux libres ce qui explique l'implication de ce stress ^[14].

Les radicaux libres intervenant dans l'activation des pro-carcinogènes en carcinogènes, créant des lésions de l'ADN, amplifiant les signaux de prolifération et inhibant les gènes suppresseurs de tumeur comme la p53, font que la relation entre stress oxydant et cancer s'avère très étroite ^[12].

III. 6. LES MOYENS DE DEFENSE CONTRE LES RADICAUX LIBRES

La production physiologique des ERO est régulée par des systèmes de défense composés d'enzymes : superoxyde dismutases (SOD), catalase, glutathion peroxydases (GPx's), thiorédoxine réductase, hème oxygénase, peroxyrédoxine..., de molécules antioxydantes de petite taille : caroténoïdes, vitamines C et E, glutathion, acide urique, bilirubine..., et de protéines : transferrine, ferritine, céruléoplasmine, qui maintiennent les métaux de transition dans un état inactif pour la formation des ERO. Toutes ces défenses peuvent être renforcées par des apports exogènes en antioxydants ^[15].

III. 6. 1. Les antioxydants synthétiques

Il s'agit du essentiellement du butylhydroxytoluène (BHT), du butylhydroxyanisole (BHA) et des esters de l'acide gallique : gallate de propyle, gallate doctyle, et de dodécyle. Le BHT est un antioxydant de rupture de chaîne, très efficace et peu coûteux. Le BHA est un mélange de deux isomères de position dont l'efficacité est un peu inférieure à celle du BHT.

Il existe d'autres antioxydants synthétiques peu utilisés tels que la TBHQ (tertiobutylhydroquinone) utilisée pour la conservation des huiles brutes, l'acide nordihydrogualarétique (NDGA), ce dernier est utilisé dans les produits à usage topique et le 4-hydroxyméthyl 2,6-ditertiobutylphénol ou Ionox 100, dont les propriétés antioxydantes sont voisines de celles du BHT (Figure III. 1) ^[16].

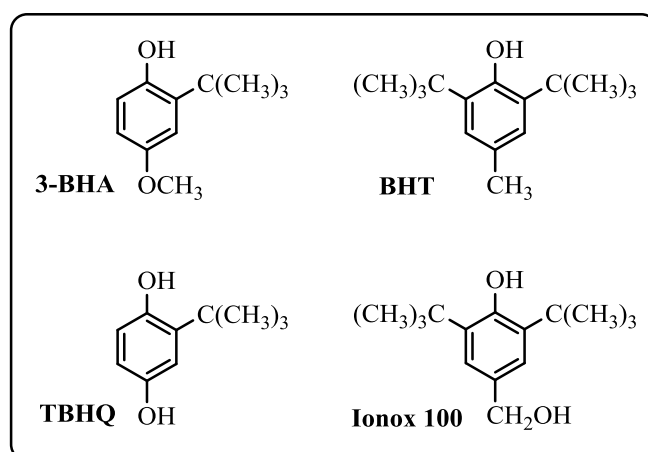
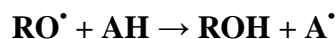
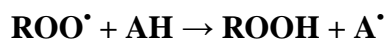


Figure III. 1 : Structure chimique de quelques antioxydants synthétiques

Certains auteurs classent les antioxydants synthétiques en fonction de leurs mécanismes d'action en trois types :

III. 6. 1. 1. Les antioxydants de type I : Ils inhibent la propagation des réactions radicalaires en fournissant des hydrogènes aux radicaux libres présents.



(AH : antioxydant et A[•] : radical de l'antioxydant)

Les tocophérols et le BHT appartiennent à cette classe d'antioxydants ^[17].

III. 6. 1. 2. Les antioxydants de type II : Ce type d'antioxydant prévient la formation des radicaux libres. Certains, piègent les ions métalliques réduisant l'effet pro-oxydant des ions [18].

III. 6. 1. 3. Les antioxydants de type III : Ils regroupent les facteurs de l'environnement qui ont une action antioxydante en agissant sur le potentiel redox du milieu ; la température, la pression en oxygène et la lumière.

III. 6. 1. 4. Les agents synergiques : Ce sont des molécules qui améliorent l'action de certains antioxydants, ce qui se traduit souvent par un accroissement de la période de protection. Parmi eux se trouvent : les acides lactiques, tartriques et orthophosphoriques... [19].

Expérimentalement, il est bien prouvé que les antioxydants présentent des activités anticancéreuses non seulement en piégeant des ERO, mais aussi en augmentant la réponse immunitaire, en diminuant l'expression d'oncogènes ou en inhibant l'angiogénèse des tumeurs [20].

Le glutathion réduit, joue un rôle très complexe dans la régulation de l'apoptose [21], mais aussi dans la transcription de gènes pro- et anti-inflammatoires ou de gènes codant pour l'expression d'enzymes antioxydantes [22].

Sur la base de ces données, les scientifiques accordent de plus en plus d'importance à une alimentation riche en fruits et légumes et/ou à la prise d'antioxydants en termes d'impact sur la prévention des maladies [23].

III. 7. MATÉRIEL ET MÉTHODES

III. 7. 1. Piégeage du radical libre DPPH[•] (2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl)

Le 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl (DPPH[•]) est un radical stable qui absorbe dans le visible à la longueur d'onde de 515 nm [24].

Le piégeage du radical libre DPPH[•] est une méthode qui présente plusieurs avantages du fait qu'elle soit indépendante, simple et rapide. Le test consiste à mettre le radical DPPH[•] (de couleur violette), en présence des molécules dites « antioxydantes » afin de mesurer leur capacité à réduire le radical DPPH[•]. La forme réduite (de couleur jaune) n'absorbe plus, ce qui se traduit par une diminution de l'absorbance à cette longueur d'onde (Figure III. 2).

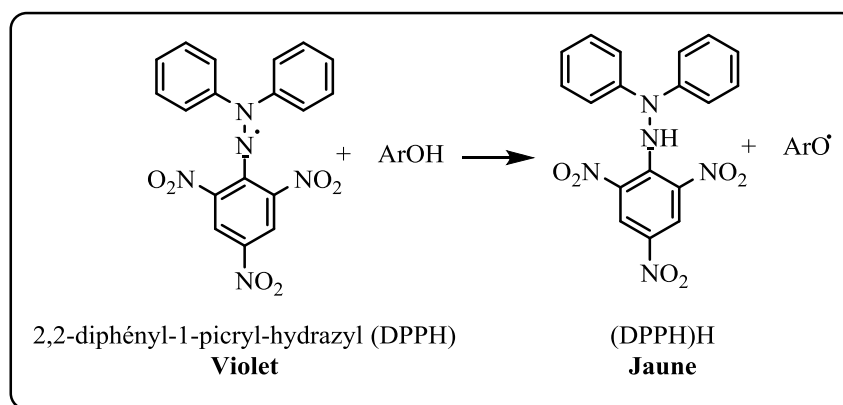


Figure III. 2 : Réaction d'un donneur d'hydrogène (antioxydant) avec le radical DPPH[•].

Pour ce test, nous avons choisi de tester les composés suivants : **112aa** et **112ab** (Figure III. 3) suite à la structure intéressante des deux d'où la présence des cycles aromatique et les hydroxy.

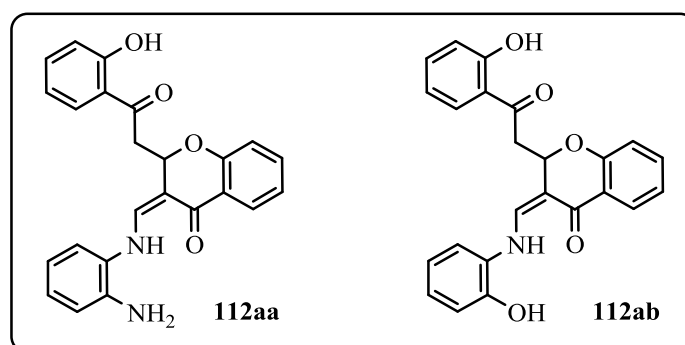


Figure III. 3 : La structure chimique des deux composés testés.

Le protocole expérimental suivi pour étudier l'activité du piégeage du radical libre DPPH[•], est celui de El Haci *et al*^[25].

III. 7. 2. Expression des résultats

- *Calcul des pourcentages d'inhibition :*

Nous calculons ainsi les pourcentages d'inhibition par la formule suivante:

$$I\% = [(A_C - A_T) / A_C] \times 100$$

A_C : Absorbance du contrôle ;

A_T : Absorbance du test effectué.

- *Calcul des CI_{50} :*

CI_{50} ou concentration inhibitrice de 50 %, est la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH[•].

III. 7. 3. Résultats et discussion

Le radical DPPH^{*} est l'un des substrats les plus utilisés pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydante en raison de sa stabilité en forme radicale et la simplicité de l'analyse ^[26].

Afin d'explorer les résultats expérimentaux obtenus, il est nécessaire de calculer les pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH^{*} selon la formule donnée dans la partie matériel et méthode.

La figure III. 4 rapporte les pourcentages d'inhibition obtenus en fonction des concentrations utilisées pour chaque produit testé.

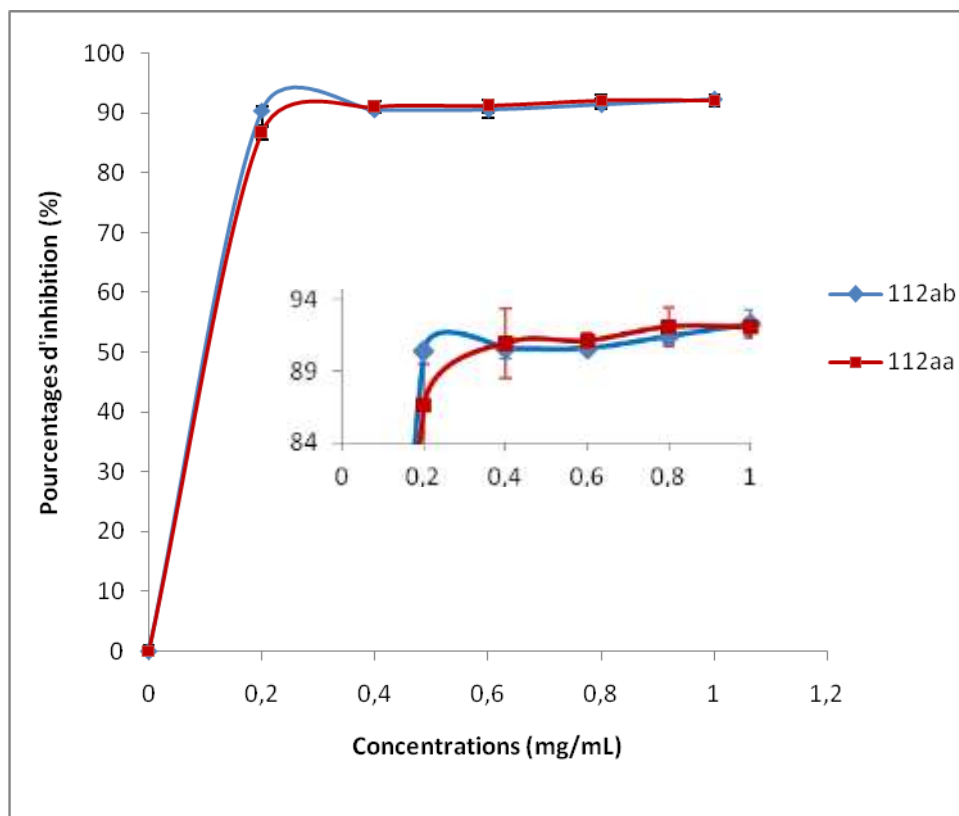


Figure III. 4 : Pourcentages d'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations utilisées des deux produits de synthèse.

Les deux produits de synthèse **112ab** et **112aa** ont présenté des activités assez intéressantes, puisqu'à de très faibles concentrations, des pourcentages d'inhibition très élevés ont été enregistrés, ceci est remarqué par l'allure des courbes tracées.

Pour le composé **112ab**, une concentration de l'ordre de 0,2 mg/ml, produit un pourcentage d'inhibition de l'ordre de 90,39 % ± 0,16. Pour le composé **112aa**, à une concentration de 0,2 mg/ml, il a donné un pourcentage d'inhibition égale à 86,64 % ± 2,81.

- *Calcul des CI_{50} :*

Pour chaque composé étudié, nous avons analysé une gamme de dilution pour établir la concentration nécessaire pour réduire 50 % du radical libre, autrement appelée CI_{50} .

Les valeurs des CI_{50} sont données dans le tableau suivant.

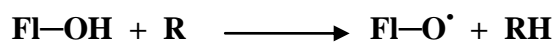
Tableau III. 1 : Valeurs des CI_{50} trouvées pour les deux composés **112ab** et **112aa** et celle de l'acide ascorbique (composé de référence)

Composé	CI_{50} exprimés en $\mu\text{g/mL}$ [Concentration finale]
112ab	4.5 ± 0.1
112aa	9 ± 0.03
Acide ascorbique	2.48 ± 0.09

La valeur de la CI_{50} de l'acide ascorbique que nous avons trouvée ($2.48 \mu\text{g/ml}$), est proche des valeurs des CI_{50} trouvées par Conforti *et al* ^[27] (de l'ordre de $2 \mu\text{g/ml}$) et Chew *et al* ^[28] (de l'ordre de $3.82 \mu\text{g/ml}$).

En comparant les CI_{50} des deux produits de synthèse par rapport à celle de l'acide ascorbique, nous avons remarqué une activité antioxydante élevée du composé **112ab**. Il en est de même pour le composé **112aa**.

Par exemple l'interaction des flavonoïdes avec de nombreux radicaux a été étudiée dans plusieurs travaux de recherche afin de déterminer les éléments majeurs de l'activité antioxydante. À cause de leurs faibles potentiels redox, les flavonoïdes (Fl-OH) sont thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres oxydants comme le superoxyde, le peroxyde et l'hydroxyle par transfert d'hydrogène, rapporté par Fabri *et al* ^[29] :



Où R représente le radical libre. Le radical flavonoxy (Fl-O[•]) peut réagir avec un autre radical pour former une structure quinone stable (Schéma III. 1).

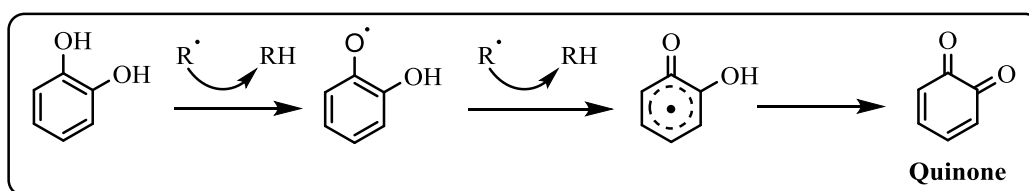


Schéma III. 1 : Piégeage des ERO par les flavonoïdes

En outre, le radical flavonoxy peut interagir avec l'oxygène pour donner une quinone et un anion superoxyde. Cette réaction est responsable d'un effet pro-oxydant indésirable des flavonoïdes. Il est noté que la capacité des flavonoïdes d'agir comme antioxydants dépend non seulement du potentiel redox du couple Fl-O[•]/Fl-OH, mais aussi de la réactivité du radical flavonoxy ^[30]. Par ailleurs, la capacité des flavonoïdes à piéger les radicaux libres dépend essentiellement de leur structure ^[31].

Il existe quelques flavonoïdes qui réagissent rapidement avec le radical DPPH[•], cela peut être expliqué par la présence des groupes hydroxyles dans la structure de ces molécules, en particulier les substitutions 3-OH ^[31]. Le même auteur suggère que la présence de la double liaison C-2—C-3 est responsable de la délocalisation des électrons, favorisant ainsi le pouvoir antioxydant des flavonoïdes.

Suite à ces principes et ces notions de bases, les radicaux de nos deux composés réagissent avec le DPPH[•] en raison de la présence du groupement phénolique qui est un bon système pour stabiliser le radical dont il forme une structure stable à la fin.

Dans notre étude, les deux composés dérivés d' amino méthylène chroman-4-one ont présenté une activité antioxydante comparable à celle de l'acide ascorbique, ceci peut être expliqué par la présence des fonctions hydroxyphényl doués d'activité antioxydante élevée, comme il a été signalé dans la littérature ^[32] dont des composés naturels de ces dérivés isolés de plusieurs plantes (*Eranthis cilicica*) ont été évalués pour leur activité antioxydante.

Les résultats trouvés pour nos deux composés sont en accord avec ceux trouvés sur les composés dérivés de chromone d'origine naturelle ^[32].

En comparant l'activité antioxydante des deux composés étudiés, nous avons remarqué que **112ab** présente plus d'activité par rapport à **112aa**. Nos résultats confirment le mécanisme de piégeage des ERO proposé, et la disponibilité d'un hydroxy en plus pour **112ab** favorise la formation de deux radicaux dans la même structure qui peut réagir avec un autre radical pour former probablement deux dimères stables (Schéma III. 2).

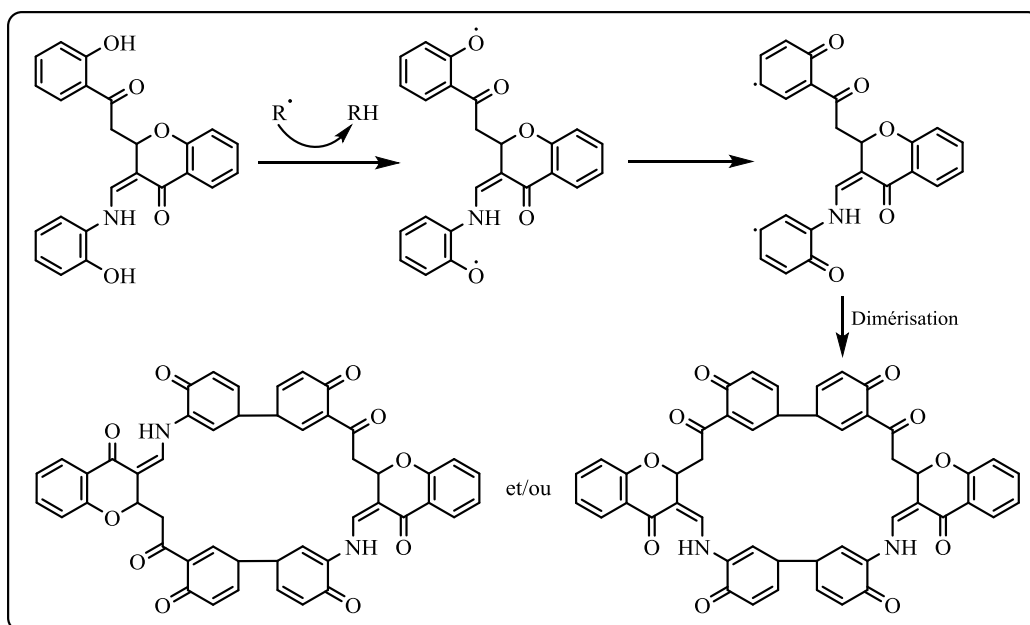


Schéma III. 2

Contrairement à **112aa** qui donne seulement un radical qui forme, probablement, par la suite un seul dimère en présence de l'autre radical de même structure (Schéma III. 3).

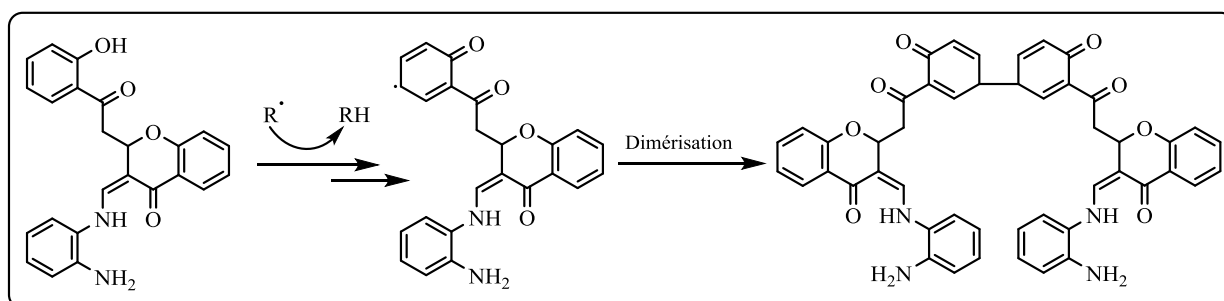


Schéma III. 3

III. 8. CONCLUSION

Les dernières décennies sont marquées par l'intérêt particulier porté à la mise en valeur des composés dérivés de chromones à intérêt médicinale comme source de substances bioactives. De ce fait, de nombreuses études s'intéressent aux effets thérapeutiques des antioxydants d'origine naturelle et synthétique.

Les chromones constituent une famille de composés qui sont omniprésents dans le règne végétal. Les nombreuses propriétés des chromones relatives à la santé, largement décrites dans des études épidémiologiques, sont principalement basées sur leurs activités antioxydantes : ils peuvent piéger les radicaux libres, inhiber les enzymes responsables de la formation des radicaux libres et même ce sont des chélateurs de certains ions métalliques.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'étude du pouvoir antioxydant de ces deux composés synthétiques comme un départ d'un travail prévu pour la suite des dérivés synthétisés (chapitre I).

Nous avons étudié le pouvoir antioxydant des composés **112aa** et **112ab** par la capacité de piéger le radical DPPH[•] afin de localiser le composé qui représente l'activité la plus élevée. Cette approche nous a amené à déduire, d'après les résultats obtenus, que le dérivé contient un groupement hydroxy en plus a l'avantage de présenter le plus d'activité par rapport à celui qui porte le groupement amine.

Le composé **112ab** a présenté une activité antioxydante assez élevée, avec une valeur de la CI₅₀ de l'ordre de 4.5 µg/ml, comparable à celle de l'acide ascorbique (CI₅₀ = 2.97 µg/ml), tandis que le composé (**112aa**) a présenté une activité antioxydante inférieure par rapport à **112ab** (CI₅₀ de l'ordre de 9 µg/ml) mais comparable à celle de l'acide ascorbique.

Les tests que nous avons réalisés pour étudier le pouvoir antioxydant des deux produits, nous ont permis la sélection d'autres composés intéressants à étudier. De ce fait, les dérivés de chromones polyphénolique et polyhétérocycliques semblent présenter un réel intérêt au niveau de leur activité antioxydante.

Notre travail présente une contribution à l'étude des dérivés de chromones. Au-delà des résultats obtenus, il est souhaitable de compléter et d'approfondir ce travail par le développement d'autres structures de molécules.

Références

- [1]. Koechlin-Ramonatxo. C.; *Nutrition clinique et metabolism.*; **2006**, 20, 165-177.
- [2]. Swain. S.D., Rohn. T.T., Quinn. M.T.; *Antioxid Redox Signal.*; **2002**, 04, 69-83.
- [3]. Beaudoux. J.L., Delattre. J., Therond. P., Bonnefont-Rousselot. D., Legrand. A., Peynet. J.; *Immuno-analyse & Biologie spécialisée.*; **2006**, 21,144-150.
- [4]. Haddad. J.J.; *Cell Signal.*; **2002**, 148, 79-97.
- [5]. Wiseman. H., Halliwell. B.; *Biochemistry Journal.*; **1996**, 313, 17-29.
- [6]. Bruckdorfer. K.R.; *Free Radical Research.*; **1998**, 28, 73-81.
- [7]. Tiku. M.L., Gupta. S., Deshmukh. D.R.; *Free Radical Research.*; **1999**, 30, 395-405.
- [8]. Hadi. M. (**2004**). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres; études et applications thérapeutiques, Thèse pour obtenir le titre de docteur en Sciences de l'Université Louis Pasteur, Domaine: Pharmacochimie, Université Strasbourg I, p155.
- [9]. Afonso. V., Champy. R., Mitrovic. D., Collin. P., Lomri. A.; *Revue du Rhumatisme*; **2009**, 74, 636-643.
- [10]. Esterbauer. H., Gebicki. J., Puhl. H., Jurgens. G. ; *Free Radical Biology Medecine.*; **1992**, 13, 341-356.
- [11]. Huet. O., Duranteau. J.; *Réanimation.*; **2008**, 17, 387-392.
- [12]. Favier. A.; *Actualité en Chimie.*; **2003**, 108-115.
- [13]. Favier. A.; *Annales Pharmaceutiques Françaises.*; **2006**, 64 (6), 390-396.
- [14]. Sohal. R.S., Mockett. R.J., Orr. W.C.; *Free Radical Biological Medecine.*; **2002**, 33 (5), 575-581.
- [15]. Pincemail. J., Bonjean. K., Cayeux. K., Defraigne. J.O.; *Nutrition clinique et métabolisme.* ; **2002**, 16, 233-239.
- [16]. Johnson. D.R., Gu. L.C.; *John Wiley, New York.*; **1998**, 433-448.
- [17]. Kortenska. V.D., Yanishlieva. N.V., Kasaikina. O.T., Totzeva. I.R., Boneva. M.I., Russina. I.F.; *European Journal of Lipid Sciences and Technology.*; **2002**, 104, 513-519.
- [18]. Kamil. J.Y., Jeon. Y.J., Shahidi. F.; *Food Chemistry.*; **2002**, 79, 69-77.
- [19]. Frankel. E.N.; *The Oily Press.*; **1998**, 15, 11-26.
- [20]. Shklar. G.; *Oral Oncology.*; **1998**, 34, 09-24.
- [21]. Moran. L.K., Gutteridge. J.M., Quinlan. G.J.; *Current Medecinal Chemistry.*; **2001**, 8, 72-763.
- [22]. Nishinaka. Y., Masutani. H., Nakamura. H., Yodoi. J.; *Redox Rep.*; **2001**, 6, 95-289.

- [23]. Palli. D., Vineis. P., Russo. A., Berrin. T.H.F., Krogh. V., Masala. G.; *Int Journal Cancer.*; **2000**, 87, 51-444.
- [24]. (a) Bandoniene. D., Murkovic. M., Pfannhauser. W., Venskutonis. P.R., Gruzdiene. D.; *European Food Research Technology.*; **2002**, 214, 143-147. (b) Pavlov. A., Kovatcheva. P., Georgiev. V., Koleva. I., Ilieva. M.; *Naturforsch.*; **2002**, 57, 640-644. (c) Gazi. M.R., Kanda. K., Yasuda. M., Kato. F.; *Pakistanian Journal Biological Sciences.*; **2004**, 7, 1365-1370. (d) Iwashima. M., Mori. J., Ting. X., Matsunaga. T., Hayashi. K., Shinoda. D., Saito. H., Sankawa. U., Hayashi. T.; *Biological Pharmaceutical Bulltain.*; **2005**, 28, 374-377.
- [25]. El-Haci. I.A., Didi. A., Atik Bekkara. F., Gherib. M.; *Scientific Study and Research.*; **2009**, 10 (4), 329-336.
- [26]. Bozin. B., Mimica-Dukic. N., Samojlik. I., Goran. A., Igetic. R.; *Food Chemistry.*; **2008**, 111, 925-929.
- [27]. Conforti. F., Sosa. S., Marrelli. M., Menichini. F., Statti. G.A., Uzunov. D., Tubaro. A., Menichini. F., Loggia. R.D.; *Journal of Ethnopharmacology.*; **2008**, 116, 144-151.
- [28]. Chew. Y.L., Lim. Y.Y., Omar. M., Khoo. K.S.; *LWT.*; **2008**, 41, 1067-1072.
- [29]. Fabri. R.L., Nogueira. M.S., Braga. F.G., Coimbra. E.S., Scio. E.; *Bioresource Technology.*; **2009**, 100, 428-433.
- [30]. Halliwell. B.; *Nutrition Revue.*; **1994**, 52, 253-265.
- [31]. Sharififar. F., Dehghn-Nudeh. G., Mirtajaldini. M.; *Food Chemistry.*; **2009**, 112, 885-888.
- [32]. (a) Kuroda. M., Uchida. S., Watanabe. K., Mimaki. K.; *Phytochemistry.*; **2009**, 70, 288-293. (b) Lee. H., Lee. K., Jung. J. K., Cho. J.; Theodorakis. E. A.; *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters.*; **2005**, 15, 2745.

**CONCLUSIONS GÉNÉRALE
ET PERSPECTIVES**

Les travaux de synthèse organique a été valorisés par la production de produits chimiques et l'accomplissement du continuum Chimie-Biologie-Médecine, les études et les perspectives d'avenir sont tracés entre ces trois domaines, d'où l'échange des expériences, le transfert des compétences et l'établissement d'une collaboration continue à long terme ce qui est connu par le développement durable.

À cet égard, nous avons démontré dans la thèse de doctorat présentée, la manipulation simple et pratique sur la base de la chimie organique et la création de structures moléculaires qui s'adaptent aux exigences socio-économiques. Ce projet a fourni des structures chimiques clés à travers lesquelles le suivi et la découverte de nouvelles médicaments de synthèse, afin de lutter des maladies chroniques et plus dangereux.

En outre, une mise à jour de nouvelles méthodologies de synthèse de structures organiques complexes a été faite mais avec moins d'étapes de réactions et économique vis-à-vis l'échelle de production industrielle.

Dans le premier chapitre, nous avons pu synthétiser des hétérocycles autre que l'hétérocycle du produit de départ suivant des réaction de transformations cyclique (ouverture-hétérocyclisation) sous des conditions plus douces avec des mécanismes simples et évidant, et c'est un avantage qui peut être le départ de la réalisation de plusieurs collaborations entre le chimiste en chimie organique et bio-organique, le biologiste, le médecin et l'industrie pharmaceutique dans le but de développer une plate-forme scientifique et technologique de recherche et de transfert de savoir et de savoir-faire.

Comme il est mentionné dans l'étude mécanistique, La présence de C-2 du chromone **110** qui est un site très réactif à cause de l'atome en position 1 et les effets électro-attracteurs mésomères provoquées par les deux groupes carbonyle existants, et le deuxième électrophile C-1' sur la fraction 3-[(2-hydroxyarylyl)-3-oxoprop-1-ène-1-yl] bien qu'il est relativement moins électrophile, ont permis la transformation cyclique. Bien que les réactifs de départ contiennent des sites actifs pour des attaques nucléophiles, les produits d'arrivés **111a,b** et **112aa,ab** peuvent subir des attaques nucléophiles inter ou intramoléculaire pour donner d'autre produits intéressants ou encore des séries de molécules d'une autre famille d'hétérocycles (Schéma CGP. I).

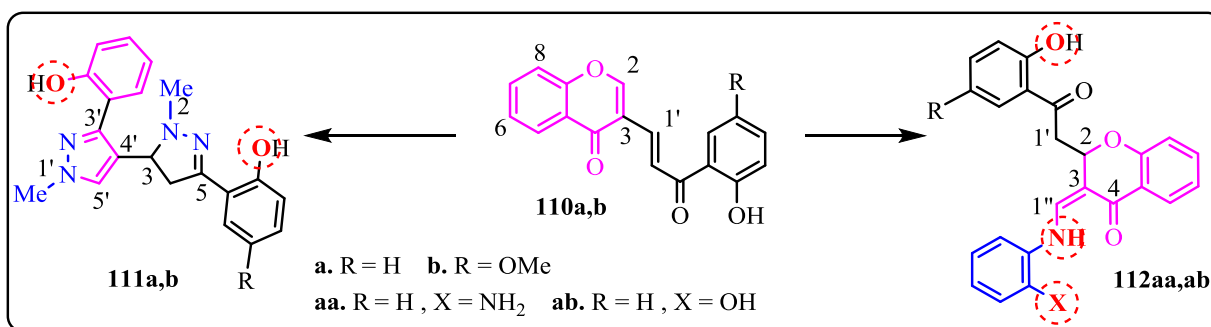


Schéma CGP. I

Nous avons décrit dans le deuxième chapitre une synthèse stéréosélective d'une série de molécules des spiro[lactone-cyclohexanone] qui sont des systèmes polyhétérocycliques rigide hautement stérique. La réaction était directe en une seule étape dite one-pot catalysé par des organobases disponibles (4-pyrolidinopyridine PPy). Nous avons développé le protocole d'une seule étape pour la synthèse des dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] selon une double addition 1,4-conjugué de Michael. L'étude mécanistique a présenté certaines pédagogies visant à comprendre l'aspect catalytique organique de ce type d'additions de Michael.

Il y avait des produits chimiques obtenus sous une forme cristalline, donc en plus de l'analyse complète de RMN et RMN 2D (la technique HMBC a été faite pour parvenir une interprétation exacte des structures complexes, la conformation, la chiralité et d'autres aspects géométriques) une analyse à haute résolution a été utilisée aussi telle que la diffraction des rayons X monocristal qui a révélé les diverses caractéristiques structurales, d'où la discussion des modèles diastéréosélectives importants, les observations conformationnelles et géométriques. La diffraction des rayons X (DRX) des composés organiques devient un outil indispensable qui nous a aidé d'élucider les structures déroutantes, notamment dans la détermination des configurations absolues de carbones asymétriques.

Pour une science pratique, nous avons sélectionné pour les tests d'activité biologique la série de chromones et notamment les dérivés (2-hydroxyphényl) chroman-4-one dans la prévention contre le stress oxydant. Après des tests et plusieurs répétitions, il a été trouvé que nos structures chimiques ont révélé une certaine activité antioxydante et des résultats très significatifs sont donnés par les produits **112aa** et **112ab** (Figure CGP. I).

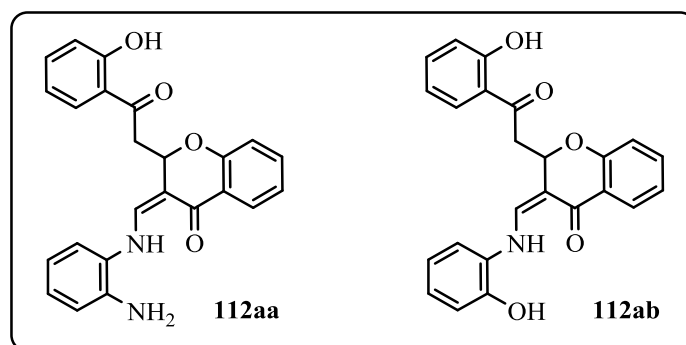


Figure CGP. I

En effet, le projet regroupant les deux parties (synthèse organique et l'activité biologique des produits) est considéré comme une étape réussie dans l'évolution des différentes catégories de produits synthétiques qui reste très prometteur; en tenant compte des caractéristiques distinctes impliquées tels que la complexité structurelle organique et synthétique, les aspects analytiques et les propriétés biologiques.

Il serait aussi intéressant de tester les différentes molécules synthétisées *in vivo* sur différents modèles biologiques, afin de trouver une application thérapeutique de ces molécules actives.

A la fin, une étude importante sera réalisée sur la relation structure-activité et le mode d'action des produits de synthèse pour augmenter leurs potentiels thérapeutiques. Les essais d'activité biologique de nos produits pourra conduire à la mise au point de nouveaux médicaments potentiels pour plusieurs maladies. Cette approche assez récente de composés chimiques similaires aux naturels a déjà trouvé des applications dans le développement de nouveaux médicaments, par conséquent, il mérite d'être développé et exploré.

PARTIE
EXPÉRIMENTALE

1. MATÉRIEL

1. 1. Techniques Analytique chromatographiques et biologiques

Les points de fusion ont été mesurés par l'équipement Buchi B-540 (Université d'Aveiro-Portugal).

Les spectres de RMN ont été enregistrés sur le spectromètre Bruker Avance 300 ou 500 (300,13 ou 500,13 pour H^1 et 75,47 et 125,77 MHz pour C^{13}) (à l'université d'Aveiro-Portugal), avec $CDCl_3$ comme solvant et l'étalon interne était TMS. Les déplacements chimiques (δ) sont rapportés dans les constantes de couplage ppm et (J) en Hz qui sont tous calculés en utilisant MESTRENOVA 8 (Licence Trail gratuit) un logiciel pour la RMN, LC, GC et MS en chimie analytique. Les signaux sont décrits comme s (singulet), d (doublet), dd (doublet de doublet), ddd (le double du doublet de doublet), t (triplet), tt (triplet de triplet), q (quartet), Sept (septet) et m (multiplet). Les analyses de ^{13}C ont été faites à l'aide des expériences 2D de HSQC et HMBC.

Tous les cristaux ont été analysée à l'aide d'un stéréomicroscope équipé Stemi 2000 avec des verres Carl Zeiss. Les données ont été recueillies sur une zone de détection CCD d'un diffractomètre Bruker X8 Kappa APEX II (Mo Ka graphite-monochromatique rayonnement, $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) (Université d'Aveiro - Portugal) commandé par le logiciel de APEX2 [2] et équipé d'un Oxford Cryosystèmes Série 700 cryostream surveillé à distance en utilisant l'interface du logiciel Cryopad ^[1]. Les images ont été traitées en utilisant le progiciel SAINT + ^[2] et les données ont été corrigées pour l'absorption par la méthode semi-empirique à balayage multiple mis en œuvre dans SADABS ^[3].

Les structures ont été résolus en utilisant l'algorithme de méthode directe mis en œuvre dans SHELXS-97 ^[4] qui permet la localisation immédiate de la plupart des atomes de C, N et O. Les autres atomes non-hydrogène ont été localisés à partir des cartes de Fourier, les différences sont calculées à partir de matrice complète successive, par la méthode des moindres carrés des cycles sur F^2 en utilisant SHELXL-97 ^[4,5]. Tous les atomes autres que l'hydrogène ont été affinés avec succès en utilisant des paramètres de déplacement anisotropes. Les atomes d'hydrogène liés au carbone ont été placés dans leurs positions idéalisées en utilisant des instructions appropriés de HFIX et SHELXL: 33 pour les $-CH_3$ groupes méthyle terminaux; 23 pour les groupes $-CH_2-$; 13 $-CH$ groupe aliphatique et 43 pour les fractions aromatiques $-CH$. Tous les atomes d'hydrogène ont été inclus dans des cycles ultérieurs de mouvement raffinés, des rapprochements thermiques

des isotropes et des paramètres de déplacements (U_{ISO}) fixés à 1,5 (uniquement pour -CH₃) ou $1,2 \times U_{\text{éq}}$ pour les atomes mères.

La plupart des données cristallographiques (y compris les facteurs de structure) pour les structures signalées (**111a**, **112aa** et **113b**) dans cette thèse ont été déposés auprès du Centre de données cristallographique de Cambridge. Des copies des données peuvent être obtenus gratuitement sur demande au CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 2EZ, Royaume-Uni FAX: (+44) 1 223 336033. E-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk.

Tableau PE. 1 : Données des structures Crystallines détaillées des composés **111a**, **112aa** et **113b**.

	111a	112 aa	113 b
Formule	C ₂₀ H ₂₀ N ₄ O ₂	C ₂₄ H ₂₀ N ₂ O ₄	C ₁₉ H ₁₄ O ₅
Poids moléculaire	348.40	400.42	322.30
système Cristallin	Triclinique	Monoclinique	Triclinique
groupe spatial	<i>P</i> $\bar{1}$	<i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>	<i>P</i> $\bar{1}$
<i>a</i> / Å	8.7610(13)	14.9755(11)	8.4108(9)
<i>b</i> / Å	9.9194(16)	4.7510(3)	8.5434(9)
<i>c</i> / Å	11.871(2)	26.6395(16)	10.6878(11)
α / °	66.580(7)	-	83.293(3)
β / °	70.069(7)	93.664(5)	72.084(3)
γ / °	74.993(7)	-	82.141(3)
Volume / Å³	880.8(3)	1891.5(2)	721.61(13)
Z	2	4	2
<i>D_c</i> / g cm⁻³	1.314	1.406	1.483
μ(Mo-Kα) / mm⁻¹	0.088	0.097	0.108
Taille des cristaux / mm	0.22×0.16×0.10	0.22 × 0.12 × 0.03	0.16 × 0.12 × 0.07
Type de Crystal	bloc incolore	panneau orange	plaque incolore
θ (°)	25.24	25.24	25.24
Réflexions collectées	19322	15482	13854
Réflexions Indépendantes	4753 [<i>R</i> _{int} = 0.0413]	4999 [<i>R</i> _{int} = 0.0475]	2640 [<i>R</i> _{int} = 0.0256]
Etat Complet	99.9%	99.6%	99.6%

	à $\theta=25.24^\circ$	à $\theta=25.24^\circ$	à 25.24°
Indices Finaux R[I>2σ(I)]	R1 = 0.0467	R1 = 0.0505	R1 = 0.0553
(toutes les données) ^{a,b}	wR2 = 0.1267	wR2 = 0.1233	wR2 = 0.1356
CCDC no.	1404991	1404990	1404989

$$^a R1 = \sum \|F_o\| - \|F_c\| / \sum \|F_o\|$$

$$^b wR2 = \sqrt{\sum [w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \sum [w(F_o^2)^2]}$$

$$^c w = 1 / [\sigma^2(F_o^2) + (mP)^2 + nP] \text{ avec } P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$$

Les Mesures de masse exacte ont été enregistrées sur un spectromètre de masse de haute résolution microTOF-Q (à l'Université de Nancy - France).

Des analyses HPLC ont été effectuées sur un appareil GILSON (Université d'Aveiro - Portugal) dans les conditions citées avec les données correspondantes du composé analysé. Les séparations HPLC-chirales d'endo / isomères exo et les deux énantiomères du composé **157c** et la forme méso du composé **157e** ont été préformés sur phase stationnaire chirale à 25 °C en utilisant une colonne CHIRALCEL® OD (granulométrie 10 μ m, 250 x 4,6 mm). La phase mobile utilisée était un mélange hexane / THF [Mode isocratique, 80:20 (v / v)] à un débit de 1,0 mL / min. Le détecteur UV a été fixée à 254 nm. Une injection des échantillons a été effectuée de concentration 50 μ l et 0,5 g/l des composés **157c** et **157e** respectivement dans le THF.

Une Chromatographie sur colonne et la Chromatographie préparative sur couche mince ont été réalisées avec du gel de silice Merck 60, 70-230 mesh. La chromatographie sur couche mince analytique pour le suivi des réactions ont été réalisées sur la pré-revêtues Merck des plaques de gel de silice.

L'étude biologique sur le pouvoir antioxydant s'est fait par des testes des échantillons à différentes concentrations qui sont ajoutés à une solution méthanolique de DPPH[•].

Le contrôle négatif a été réalisé en parallèle, avec une solution de méthanol et de DPPH[•] à la même concentration utilisée. 50 μ l de l'échantillon à tester à différentes concentrations, sont ajoutés à 1950 μ l d'une solution méthanolique de DPPH[•] à 6.34×10^{-5} M.

Après incubation à l'obscurité pendant 30 min et à la température ambiante, la lecture des absorbances est effectuée à 515 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/Vis (Optizen POP, N° série 5U4606-119009-00).

Toutes ont été menées par un biologiste du Laboratoire des produits naturels "LA PRONA", au laboratoire des substances naturelles et bioactives "LASNABIO" (Université de Aboubakr Belkaid, Tlemcen).

1. 2. Les produits chimiques et les matières premières

La liste des produits chimiques suivante représente les réactifs et les solvants utilisés dans les réactions pour la synthèse des composés :

Méthylhydrazine **114**, phénylènediamine **115** ou 2-aminophénol **116**, et pipérazine, dérivés 3-[(2-hydroxyphényl)-3-oxoprop-1-ényl] chromone **110a,b**, le 4-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154**, des dérivés de dibenzylidèneacétone **155a-e**, 4-pyrrolidinopyridine, d'hexane: dichlorométhane, tétrahydrofurane THF.

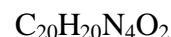
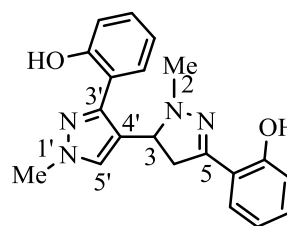
2. MÉTHODES EXPÉRIMENTALES

2. 1. Procédure générale pour les transformation de 3-[(2-hydroxyaryl)-3-oxoprop-1-enyl]chromones

Méthylhydrazine, phénylènediamine ou 2-aminophénol, et pipérazine (2 mmol) ont été ajoutés à une solution sous agitation de (E) -3- [3- (2-hydroxyphényl) -3-oxoprop-1-ène-1-yl] chromones **110a,b** (1 mmole) dans du THF (20 ml) à température ambiante et laissé sous agitation pendant une nuit. Après élimination du solvant sous pression réduite, les produits résineux ont été soumis à une Chromatographie sur colonne et, finalement, on les recristallise à partir d'un mélange d'hexane: dichlorométhane (1:1) par évaporation lente du solvant à 6 ° pour obtenir, respectivement, **111a,b**, **112aa,ab** et **113a,b**, des monocristaux appropriés pour l'analyse aux rayons X de bonne qualité, mais non obtenues sous forme des cristaux dans les cas de **111a**, **112aa** et **113a,b**.

111 a**2,2'-(1',2'-Diméthyl-3,4-dihydro-1'H,2H-[3,4'-bispyrazole]-3',5-diyl)diphénol**

Cristal incolore
 M = 348.40 g/mol
 Rdt = 57%
 Pf = 205-206 °C



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.88 (s, 3H, 1-N- CH_3), 2.98 (dd, $J = 18.0, 14.0$ Hz, 1H, H-4[A]), 3.69 (dd, $J = 18.0, 10.0$, Hz, 1H, H-4[M]), δ 3.95 (s, 3H, 1'-N- CH_3), 4.40 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, H-3[X]), 6.83–6.94 (m, 2H, H-5'', H-5'''), 6.97–7.14 (m, 3H, H-3'', H-3''', H-6''), 7.20–7.28 (m, 2H, H-4'', H-4'''), 7.47 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H, H-6'''), 7.61 (s, 1H, H-5'), 10.73 (s, 1H, 2''-OH), 10.97 (s, 1H, 2''-OH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 39.1 (1'-N- CH_3), 42.1 et 42.2 (1-N- CH_3 et C-4), 63.8 (C-3), 116.1 (C-1''), 116.5 (C-3''), 117.2 (C-1'''), 117.3 (C-3'''), 118.3 (C-4'), 119.1 (C-5''), 119.2 (C-5'''), 127.2 (C-6''), 127.3 (C-6'''), 129.1 (C-4''), 130.4 (C-4'''), 130.5 (C-5'), 147.9 (C-3'), 153.1 (C-5), 155.7 (C-2'''), 157.6 (C-2'') ppm.

HRMS-ESI $^+$: m/z calculé pour $[\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2+\text{H}]^+$: 349.1665; trouvé: 349.1668.

Données cristallines : triclinique, groupement spatial $P\bar{1}$, $Z = 2$, $a = 8.7610(13)$ Å, $b = 9.9194(16)$ Å, $c = 11.871(2)$ Å, $\alpha = 66.580(7)^\circ$, $\beta = 70.069(7)^\circ$, $\gamma = 74.993(7)^\circ$, $V = 880.8(3)$ Å 3 , $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.088$ mm $^{-1}$, $D_c = 1.314$ g cm $^{-3}$, taille du cristal $0.22 \times 0.16 \times 0.10$ mm 3 . Pour un total de 19322 réflexions collectées, 4753 sont indépendants ($R_{\text{int}} = 0.0413$). Final $R1 = 0.0467$ [$I > 2\sigma(I)$] et $wR2 = 0.1267$ (toute les données). Données complètes pour $\theta = 25.24^\circ$, 99.9%. CCDC 1404991.

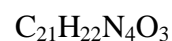
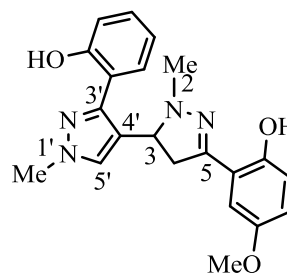
111 b**2-(3'-(2-Hydroxyphényl)-1',2-diméthyl-3,4-dihydro-1'H,2H-[3,4'-bispyrazol]-5-yl)-4-méthoxyphénol**

Poudre blanche

M = 378.43 g/mol

Rdt = 50%

Pf = 182-183 °C



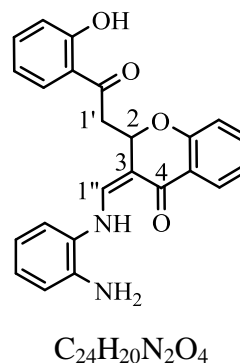
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ 2.87 (s, 3H, 1-N-CH₃), 2.97 (dd, *J* = 18.0, 14.0 Hz, 1H, H-4[A]), 3.65 (dd, *J* = 18.0, 10.0, Hz, 1H, H-4[M]), δ 3.74 (s, 3H, 5''-O-CH₃), δ 3.95 (s, 3H, 1'-N-CH₃), 4.42 (dd, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, H-3[X]), 6.62 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-6''), 6.81-6.95 (m, 3H, H-4'', H-3'', H-5'''), 7.06 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, H-3'''), 7.20–7.27 (m, 1H, H-4'''), 7.47 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, H-6'''), 7.61 (s, 1H, H-5'), 10.56 (br s, 2H, 2'''-OH et 2''-OH) ppm.

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 39.2 (1'-N-CH₃), 42.1 et 42.3 (1-N-CH₃ et C-4), 55.9 (5''-O-CH₃), 63.9 (C-3), 112.2 (C-6''), 116.3 (C-4''), 117.1 (C-3''), 117.3 (C-1'''), 117.4 (C-3'''), 118.4 (C-5'''), 119.4 (C-4'), 127.3 (C-6'''), 129.2 (C-4'''), 130.7 (C-5'), 148.0 (C-3'), 151.9 (C-5''), 152.3 (C-1'), 152.9 (C-5), 155.8 et 156.0 (C-2'' et C-2''') ppm.

HRMS-ESI⁺: *m/z* calculé pour [C₂₁H₂₂N₄O₃+Na]⁺: 401.1590; trouvé: 401.1581.

112 aa**(Z)-3-[[2-(2-Aminophényl)amino]méthylène]-2-[2-(2-hydroxyphényl)-2-oxoéthyl]chroman-4-one**

Cristal orange
 M = 400.42 g/mol
 Rdt = 68%
 Pf = 140-141 °C



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.43 (dd, $J = 16.4, 7.0$ Hz, 1H, H-1'[AB]), 3.69 (dd, $J = 16.4, 6.2$ Hz, 1H, H-1'[AB]), 3.70 (s, 2H, 2''-NH₂), 5.73 (dd, $J = 7.0, 6.2$ Hz, 1H, H-2[X]), 6.76–6.91 (m, 4H, H-5'', H-3'', H-4'', H-6''), 6.93–7.12 (m, 4H, H-8, H-6, H-3'', H-5''), 7.38–7.54 (m, 4H, H-7, H-4'', H-1'', H-6''), 7.97 (dd, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, H-5), 11.80 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 1''-NH), 12.18 (s, 1H, 2''-OH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 44.3 (C-1'), 75.3 (C-2), 103.8 (C-3), 117.4 (C-3'''), 117.9 (C-6'''), 118.1 (C-4'''), 118.6 (C-8), 119.1 (C-5'''), 119.5 (C-1'''), 120.1 (C-3'''), 121.9 (C-6), 122.8 (C-10), 125.6 (C-5'''), 126.5 (C-5), 128.2 (C-1'''), 130.1 (C-6'''), 134.6 (C-7), 136.9 (C-4'''), 137.2 (C-2'''), 144.5 (C-1''), 157.3 (C-9), 162.6 (C-2'''), 181.6 (C-4), 203.3 (C-2') ppm.

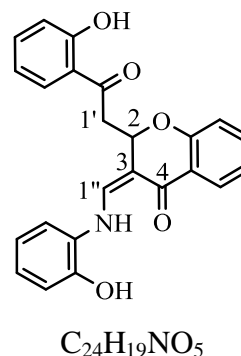
HRMS-ESI⁺: m/z calculé pour $[C_{24}H_{20}N_2O_4+Na]^+$: 423.1321; trouvé: 423.1318.

Données cristallines : Monoclinique, groupement spatial $P2_1/n$, $Z = 4$, $a = 14.9755(11)$ Å, $b = 4.7510(3)$ Å, $c = 26.6395(16)$ Å, $\beta = 93.664(5)^\circ$, $V = 1891.5(2)$ Å³, $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.097$ mm⁻¹, $D_c = 1.406$ g cm⁻³, taille du cristal $0.22 \times 0.12 \times 0.03$ mm³. Pour un total de 15482 réflexions collectées, 4999 sont indépendants ($R_{\text{int}} = 0.0475$). Final $R1 = 0.0505$ [$I > 2\sigma(I)$] et $wR2 = 0.1233$ (toute les données). Données complètes pour $\theta = 25.24^\circ$, 99.6%. CCDC 1404990.

112 ab

(Z)-2-[2-(2-Hydroxyphényl)-2-oxoéthyl]-3-[[2-(2-hydroxyphényl)amino] méthylène] chroman-4-one

Poudre jaune
 M = 401.41 g/mol
 Rdt = 76%
 Pf = 140-141 °C



RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 3.38 (dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H, H-1'[AB]), 3.71 (dd, $J = 16.2, 6.6$ Hz, 1H, H-1'[AB]), 5.74 (t, $J = 6.6$ Hz, 1H, H-2[X]), 6.75–6.99 (m, 6H, H-4''', H-6''', H-5''', H-3''', H-5''', H-8), 7.03–7.17 (m, 2H, H-6, H-3'''), 7.35–7.57 (m, 4H, H-7, H-4''', H-6''', H-1''), 8.01 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, H-5), 11.99 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 1''-NH), 12.11 (s, 1H, 2'''-OH) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$): δ 44.4 (C-1'), 75.6 (C-2), 103.9 (C-3), 114.6 (C-3'''), 116.2 (C-6'''), 118.1 (C-4'''), 118.6 (C-8), 119.0 (C-5'''), 119.6 (C-1'''), 121.3 (C-3'''), 121.8 (C-6), 122.9 (C-10), 124.3 (C-5'''), 126.6 (C-5), 128.5 (C-1'''), 130.1 (C-6'''), 134.5 (C-7), 136.7 (C-4'''), 141.8 (C-1''), 145.5 (C-2'''), 157.5 (C-9), 162.7 (C-2'''), 181.4 (C-4), 203.2 (C-2') ppm.

HRMS-ESI $^+$: m/z calculé pour $[C_{24}H_{19}NO_5+Na]^+$: 424.1161; trouvé: 424.1131.

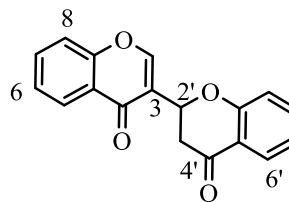
113 a**3-(4-Oxochroman-2-yl)-4H-chromèn-4-one**

Cristal incolore

M = 292.29 g/mol

Rdt = 61%

Pf = 195-196 °C



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.89 (dd, $J = 16.9, 13.0$ Hz, 1H, H-3'[AB]), 3.25 (dd, $J = 16.9, 3.0$ Hz, 1H, H-3'[AB]), 5.72 (ddd, $J = 13.0, 3.0, 1.0$ Hz, 1H, H-2'[X]), 7.02-7.13 (m, 2H, H-8', H-6'), 7.40-7.57 (m, 3H, H-6, H-8, H-7'), 7.72 (ddd, $J = 8.7, 7.1, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 7.95 (ddd, $J = 8.6, 4.9, 3.6$ Hz, 1H, H-5'), 8.20-8.28 (m, 1H, H-5), 8.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-2) ppm.

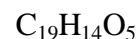
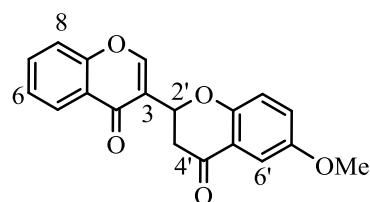
RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 42.8 (C-3'), 73.0 (C-2'), 117.9 (C-8'), 118.2 (C-8), 121.1 (C-10'), 122.0 (C-6'), 122.9 (C-3), 123.8 (C-10), 125.5 (C-6), 125.9 (C-5), 127.3 (C-5'), 134.1 (C-7), 136.1 (C-7'), 153.3 (C-2), 156.3 (C-9), 161.2 (C-9'), 175.7 (C-4), 191.3 (C-4') ppm.

HRMS-ESI $^+$: m/z calculé pour $[\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4+\text{Na}]^+$: 315.0633; trouvé: 315.0636.

113 b

3-(6-Méthoxy-4-oxochroman-2-yl)-4H-chromèn-4-one

Cristal incolore
 M = 322.30 g/mol
 Rdt = 43%
 Pf = 195-196 °C



RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3): δ 2.85 (dd, $J = 17.0, 13.1$ Hz, 1H, H-3'[AB]), 3.24 (dd, $J = 17.0, 2.9$ Hz, 1H, H-3'[AB]), 3.83 (s, 3H, 6'- OCH_3), 5.67 (ddd, $J = 13.1, 2.9, 1.0$ Hz, 1H, H-2'[X]), 7.00 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H-8'), 7.13 (dd, $J = 9.0, 3.2$ Hz, 1H, H-7'), 7.37 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, H-5'), 7.40–7.52 (m, 2H, H-6, H-8), 7.72 (ddd, $J = 8.6, 7.2, 1.7$ Hz, 1H, H-7), 8.21–8.28 (m, 1H, H-5), 8.24 (d, $J = 1.0$ Hz, 1H, H-2) ppm.

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): δ 42.7 (C-3'), 55.8 (6'- OCH_3), 73.1 (C-2'), 107.6 (C-5'), 118.2 (C-8), 119.2 (C-8'), 121.0 (C-10'), 123.0 (C-3), 123.8 (C-10), 125.2 (C-7'), 125.5 (C-6), 125.9 (C-5), 134.0 (C-7), 153.3 (C-2), 154.5 (C-6'), 155.8 (C-9'), 156.3 (C-9), 175.7 (C-4), 191.5 (C-4') ppm.

HRMS-ESI $^+$: m/z calculé pour $[\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_5+\text{Na}]^+$: 345.0739; trouvé: 345.0748.

Données cristallines : triclinique, groupement spatial $P\bar{1}$, $Z = 2$, $a = 8.4108(9)$ Å, $b = 8.5434(9)$ Å, $c = 10.6878(11)$ Å, $\alpha = 83.293(3)^\circ$, $\beta = 72.084(3)^\circ$, $\gamma = 82.141(3)^\circ$, $V = 721.61(13)$ Å 3 , $\mu(\text{Mo-K}\alpha) = 0.108$ mm $^{-1}$, $D_c = 1.483$ g cm $^{-3}$, taille du cristal $0.16 \times 0.12 \times 0.07$ mm 3 . Pour un total de 13854 réflexions collectées, 2640 sont indépendantes ($R_{\text{int}} = 0.0256$). Final $R1 = 0.0553$ [$I > 2\sigma(I)$] et $wR2 = 0.1356$ (all data). Données complètes pour $\theta = 25.24^\circ$, 99.6%. CCDC 1404989.

2. 2. Procédure générale pour la synthèse des dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] 157a-f

Le 4-hydroxycoumarine **153** ou l'acide 4-hydroxybutanoïque lactone **154** (1 mmole) ont été ajoutés à une solution sous agitation des dérivés de dibenzylidèneacétone **155a-e** (1 mmole) dans du chloroforme (20 ml) à température ambiante et laissé sous agitation pendant une nuit en présence de 4-pyrrolidinopyridine un organobase comme catalyseur. Après élimination du solvant sous pression réduite, les produits résineux ont été soumis à une Chromatographie sur colonne en utilisant un mélange d'hexane: dichlorométhane (1:1) et finalement l'évaporation du solvant pour obtenir, les dérivés de spiro [lactone-cyclohexanone] **157a-f**.

157a**2',6'-diphénylspiro[chromane-3,1'-cyclohexane]-2,4,4'-trione**

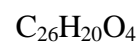
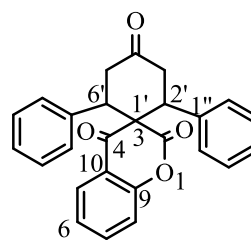
Poudre blanche

M = 396.44 g/mol

Rdt = 52%

Pf = 184-185 °C

Mélange des isomères of endo/exo



RMN ¹H (300.13 MHz, CDCl₃): δ 2.67 (dd, *J* = 15.1, 4.3 Hz, 2H, H-3'[A]), 3.76 (dd, *J* = 15.1, 14.2 Hz, 2H, H-3'[M]), 4.09 (dd, *J* = 14.2, 4.3 Hz, 2H, H-2'[X]), 6.58 et 6.66 (2d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H-8[endo/exo]), 6.94-7.13 (m, 11H, H-6[endo/exo] et Ar-H), 7.29-7.32 (m, 1H, H-7[endo/exo]), 7.62 (2dd, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, H-5[endo/exo]) ppm.

RMN ¹³C (75.47 MHz, CDCl₃): δ 43.23 et 43.27 (C-3' [endo/exo]), 50.8 et 51.9 (C-2' [endo/exo]), 65.4 et 65.8 (C-1'/3 [endo/exo]), 116.8 et 116.9 (C-8 [endo/exo]), 118.7 et 120.2 (C-10 [endo/exo]), 124.67 et 124.73 (C-6 [endo/exo]), 125.9 et 126.5 (C-5 [endo/exo]), 127.9, 128.11, 128.15, 128.6 et 128.7 (C-2'', C-3'', C-4'' [endo/exo] groupe phényl). 136.7 et 137.1 (C-1'' [endo/exo]), 136.87 et 136.89 (C-7 [endo/exo]). 153.7 et 153.9 (C-9 [endo/exo]), 167.7 et 170.3 (C-2 [endo/exo]), 194.0 (C-4), 208.0 et 208.2 (C-4' [endo/exo]) ppm.

ESI⁺-HRMS: *m/z* calculé pour [C₂₆H₂₀O₄+Na]⁺: 419.1259; trouvé: 419.1263

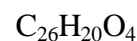
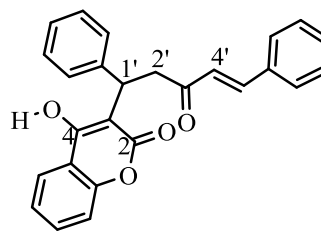
156 a**(E)-4-Hydroxy-3-(3-oxo-1,5-diphénylpent-4-en-1-yl)-2H-chromèn-2-one**

Poudre blanche

M = 396.44 g/mol

Rdt = 8%

Pf = 170-172 °C



RMN ¹H (300.13 MHz, 1:1 CDCl₃/DMSO-d₆): δ 3.63 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H, H-2'[A]), 3.72 (dd, *J* = 16.2, 7.5 Hz, 1H, H-2'[B]), 5.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-1'[X]), 6.83 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, H-4'), 6.98-7.17 (m, 5H, H-8, H-6, H-4'', 2xH-3''), 7.30 (dd, *J* = 8.0, 7.3 Hz, 1H, H-7), 7.32-7.40 (m, 3H, 2xH-3''', H-4'''), 7.49-7.55 (m, 5H, 2xH-2'', 2xH-2''', H-5'), 8.05 (dd, *J* = 6.0, 1.7 Hz, 1H, H-5) ppm.

RMN ¹³C (75.47 MHz, 1:1 CDCl₃/DMSO-d₆): δ 35.3 (C-1'), 43.3 (C-2'), 101.0 (C-3), 114.9 (C-8), 121.1 (C-6), 122.8 (C-10), 124.4 (C-4''), 124.8 (C-6), 126.6 (C-4'), 126.9 (C-3''), 127.6 and 127.8 (C-2'', C-2'''), 128.4 (C-3''') 129.0 (C-7), 129.7 (C-4'''), 134.3 (C-1'''), 140.9 (C-5'), 146.2 (C-1''), 153.3 (C-9), 164.2 (C-2), 171.6 (C-4), 199.9 (C-3') ppm.

ESI⁺-HRMS: *m/z* calculé pour [C₂₆H₂₀O₄+H]⁺: 397.1440; trouvé: 397.1434.

157b**3-méthyl-7,11-diphényl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione**

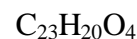
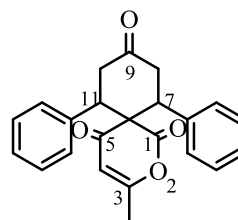
Cristal blanc

M = 360.41 g/mol

Rdt = 41%

Pf = 125-128 °C

Mélange des isomères of endo/exo



RMN ¹H (300.13 MHz, CDCl₃): δ 1.54 et 1.57 (2s, 3H, 3-CH₃ [endo/exo]), 2.59 et 2.64 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 2H, H-8/10[A]), 3.61 et 3.66 (dd, *J* = 15.0, 15.0 Hz, 2H, H-8/10[M]), 3.93 et 3.96 (dd, *J* = 15.0, 3.0 Hz, 2H, H-7/11[X]), 5.08 et 5.27 (2s, 1H, H-4 mélange des isomères), 7.02-7.32 (m, 10H, 7/11-Ar) ppm.

RMN ¹³C (75.47 MHz, CDCl₃): δ 19.5 et 19.6 (3-CH₃ [endo/exo]), 43.05 et 43.12 (C-8/10 [endo/exo]), 50.4 et 51.8 (C-7/11 [endo/exo]), 64.2 et 64.7 (C-*spiro*), 107.2 et 109.0 (C-4 [endo/exo]), 127.9, 128.0, 128.15, 128.19, 128.3, 128.6, 128.7, 128.8 et 128.9 (C-2', C-3', C-4' 7/11-Ar [endo/exo] mélange des conformères), 136.9 et 137.1 (C-1'), 166.9 et 167.1 (C-3 [endo/exo]), 168.6 (C-1 [endo/exo]), 194.1 et 194.7 (C-5 [endo/exo]), 207.7 et 208.2 (C-9 [endo/exo]) ppm.

ESI⁺-HRMS: *m/z* calculé pour [C₂₃H₂₀O₄+Na]⁺: 383.1259; trouvé: 383.1227.

157c

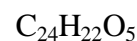
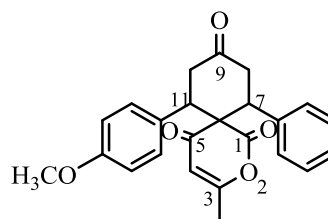
7-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-11-phényl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione

Huile jaune

M = 390.44 g/mol

Rdt = 28%

Mélange des isomères endo/exo



RMN ¹H (300.13 MHz, CDCl₃): δ 1.52 et 1.56 (2s, 3H, 3-CH₃ [endo/exo]), 2.50-2.62 (m, 2H, H-8/10[A]), 3.53-3.68 (m, 2H, H-8/10[M]), 3.712 et 3.715 (2s, 3H 4'-OCH₃ [endo/exo]), 3.87-3.96 (m, 2H, H-7/11[X]), 5.10, 5.26 et 5.29 (3s, 1H, H-4 mélange des isomères), 6.76 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H-3', 7-Ar), 7.04 et 7.05 (2d, J = 6.8 Hz, 2H, H-2', 7-Ar [endo/exo]), 7.08 -7.36 (m, 5H, 11-Ar) ppm.

RMN ¹³C (75.47 MHz, CDCl₃): δ 19.5 et 19.6 (3-CH₃ [endo/exo]), 43.05, 43.10, 43.40 et 43.51 (C-8/10 [endo/exo]), 49.6 et 51.1 (C-7 [endo/exo]), 50.4 et 51.7 (C-11 [endo/exo]), 53.5 et 55.1 (4'-OCH₃ [endo/exo]), 64.5 et 65.0 (C-spiro), 107.3 et 109.0 (C-4 [endo/exo]), 114.05 et 114.12 (C-3' [endo/exo]), 127.9, 128.07, 128.16, 128.21, 128.6, 128.78, 128.86, 129.1, 129.27 et 129.34 (C-1', C-2' 7-Ar, C-2'', C-3'', C-4'' 11-Ar [endo/exo]). 137.0 et 137.2 (C-1''), 159.21 et 159.25 (C-4'), 166.9 et 167.1 (C-3 [endo/exo]), 168.7 et 171.4 (C-1 [endo/exo]), 194.4 et 194.9 (C-5 [endo/exo]), 207.8 et 208.2 (C-9 [endo/exo]) ppm.

ESI⁺-HRMS: m/z calculé pour [C₂₄H₂₂O₅+Na]⁺: 413.1365; trouvé: 413.1357.

157d

7,11-bis (3,4-diméthoxyphényl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione

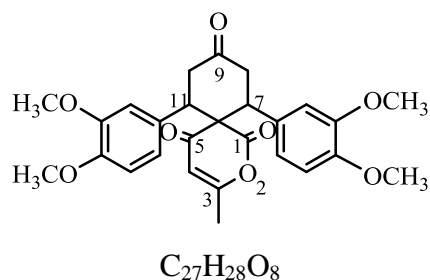
Poudre jaune

M = 480,51 g/mol

Rdt = 34%

Pf = 144-145 °C

Mélange des isomères endo/exo



RMN 1H (300.13 MHz, $CDCl_3$): δ 1.64 et 1.65 (2s, 3H, 3- CH_3 [endo/exo]), 2.60 (dd, $J = 15.2, 3.9$ Hz, 2H, H-8/10[A]), 3.62 (dd, $J = 15.2, 14.7$ Hz, 2H, H-8/10[M]), 3.82 et 3.83 (2s, 12H, 3'/4'- OCH_3), 3.78-3.94 (m, 2H, H-7/11[X]), 5.12 et 5.28 (2s, 1H, H-4 mélange d'isomères), 6.60 et 6.63 (2d, $J = 1.9$ Hz, 2H, H-2' [endo/exo]), 6.67 (2dd, $J = 8.4, 1.9$ Hz, 2H, H-6' [endo/exo]), 6.75 (2d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H-5' [endo/exo]) ppm.

RMN ^{13}C (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 19.8 et 19.9 (3- CH_3 [endo/exo]), 43.39 et 43.46 (C-8/10 [endo/exo]), 50.1 et 51.5 (C-7/11 [endo/exo]), 55.80, 55.83 et 55.97 (3'/4'- OCH_3 [endo/exo]), 64.7 et 65.2 (C-*spiro*), 107.4 et 109.0 (C-4 [endo/exo]), 111.03, 111.11 et 111.19 (C-2', C-5' [endo/exo]), 120.0 et 120.4 (C-6' [endo/exo]), 129.5 et 129.7 (C-1'), 148.64, 148.69, 148.72 et 148.77 (C-3', C-4'), 167.1 et 167.2 (C-3 [endo/exo]), 169.1 et 171.8 (C-1 [endo/exo]), 194.8 et 195.4 (C-5 [endo/exo]), 207.8 et 208.3 (C-9 [endo/exo]) ppm.

ESI $^+$ -HRMS: m/z calculé pour $[C_{27}H_{28}O_8+Na]^+$: 503.1682; trouvé: 503.1651.

157e

7,11-bis(4-méthoxyphenyl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione

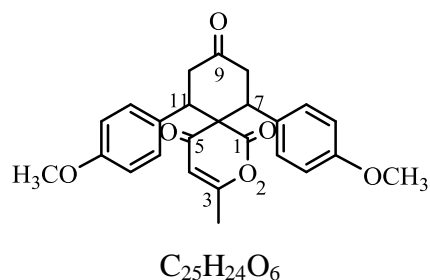
Cristal Blanc

M = 420,46 g/mol

Rdt = 44%

Pf = 158-159 °C

mélange des isomères endo/exo



RMN 1H (300.13 MHz, $CDCl_3$): δ 1.60 et 1.63 (2s, 3H, 3- CH_3 [endo/exo]), 2.56 (dd, $J = 15.1, 3.9$ Hz, 2H, H-8/10[A]), 3.61 et 3.62 (2dd, $J = 15.1, 14.7$ Hz, 2H, H-8/10[M]), 3.75 (s, 6H, 4'- OCH_3), 3.88 et 3.89 (2dd, $J = 14.7, 3.9$ Hz, 2H, H-7/11[X]), 5.12 et 5.29 (2s, 1H, H-4 mélange des isomères), 6.77 (d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H-3'), 7.03 et 7.04 (2d, $J = 8.7$ Hz, 4H, H-2' [endo/exo]) ppm.

RMN ^{13}C (75.47 MHz, $CDCl_3$): δ 19.7 et 19.8 (3- CH_3 [endo/exo]), 43.40 et 43.48 (C-8/10 [endo/exo]), 49.7 et 51.1 (C-7/11 [endo/exo]), 55.2 (4'- OCH_3), 64.8 et 65.2 (C-*spiro*), 107.3 et 109.0 (C-4 [endo/exo]), 114.05 et 114.13 (C-3' [endo/exo]), 129.07, 129.14 et 129.3 (C-1', C-2' [endo/exo]), 159.20 et 159.24 (C-4'), 166.9 et 167.1 (C-3 [endo/exo]), 168.8 et 171.7 (C-1 [endo/exo]), 194.7 et 195.1 (C-5 [endo/exo]), 208.0 et 208.5 (C-9 [endo/exo]) ppm.

ESI $^+$ -HRMS: m/z calculé pour $[C_{25}H_{24}O_6+Na]^+$: 443.1471; trouvé: 443.1493.

157f

7,11-bis(4-(tert-butyl)phényl)-3-méthyl-2-oxaspiro[5.5]undec-3-ène-1,5,9-trione

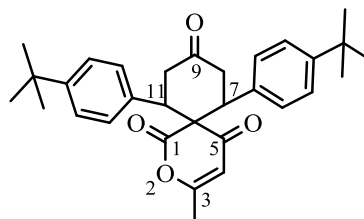
Cristal blanc

M = 472,63 g/mol

Rdt = 67%

Pf = 206-208 °C

mélange des isomères endo/exo

C₃₁H₃₆O₄

RMN ¹H (700.13 MHz, CDCl₃): δ 1.255 et 1.260 (2s, 18H, 4'-C(CH₃)₃ [endo/exo]), 1.51 et 1.55 (2s, 3H 3-CH₃ [endo/exo]), 2.59 et 2.60 (2dd, *J* = 14.7, 4.6 Hz, 2H, H-8/10[A]), 3.61 et 3.67 (2dd, *J* = 14.7, 4.7 Hz, 2H, H-8/10[M]), 3.90 et 3.93 (2dd, *J* = 14.7, 4.6, 2H, H-7/11[X]), 5.10 et 5.28 (2s, 1H, H-4 mélange des isomères), 7.04 et 7.05 (2d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H-2'), 7.25 et 7.26 (2d, *J* = 8.7 Hz, 4H, H-3' [endo/exo]) ppm.

RMN ¹³C (75.47 MHz, CDCl₃): δ 19.40 et 19.47 (3-CH₃ [endo/exo]), 31.2 (4'-C(CH₃)₃), 34.5 (4'-C(CH₃)₃) 43.17 et 43.29 (C-8/10 [endo/exo]), 50.0 et 51.4 (C-7/11 [endo/exo]), 64.5 et 65.0 (C-*spiro*), 107.6 et 109.3 (C-4 [endo/exo]), 125.59 et 125.65 (C-2' [endo/exo]), 127.6 et 127.9 (C-3' [endo/exo]). 134.01 et 134.13 (C-1'), 151.08 et 151.13 (C-4'), 166.57 et 166.80 (C-3 [endo/exo]), 168.7 et 171.4 (C-1 [endo/exo]), 194.5 et 194.9 (C-5 [endo/exo]), 208.2 et 208.6 (C-9 [endo/exo]) ppm.

ESI⁺-HRMS: *m/z* calculé pour [C₃₁H₃₆O₄+Na]⁺: 495.2511; trouvé: 495.2501.

Références

- [1] Cryopad, *Remote monitoring and control, version 1.451*; Oxford Cryosystems: Oxford, U.K., **2006**.
- [2] SAINT+, *Data Integration Engine, version 7.23a*; Bruker AXS: Madison, WI, **2005**.
- [3] G. M. Sheldrick, SADABS, Bruker/Siemens Area Detector Absorption Correction Program, version 2.01; Bruker AXS: Madison, WI, **1998**.
- [4] (a) G. M. Sheldrick, *Acta Cryst. A* **2008**, *64*, 112-122. (b) G. M. Sheldrick, *SHELXS-97, Program for Crystal Structure Solution*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, **1997**.
- [5] G. M. Sheldrick, *SHELXL-97, Program for Crystal Structure Refinement*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, **1997**.

ملخص

أظهرت مجموعة الحلقات الغير متجانسة و المتنوعة من البنزوبيرانون و السبيرو آثارا مفيدة، و التي أنتجت بدورها إختيار بعض المجموعات البيولوجية الهامة ذات الأصل الطبيعي كالكرومون، البيرازول و السبيرولاكتون. هذه الأطروحة ذات الثلاث فصول ووصفٌ لتطوير مركبات البيرازول، الأمينوميثيلان كروماتون و الكرومون- كروماتون المزدوجة، المتحصل عليها بواسطة طرائق اصطناعية متكونة من مرحلة واحدة في ظروف عملية غير قاسية، كذا دراسة التحولات الحلقية للكرومون-3-سيو- α ، β -غير مشبع تحت تأثير الأمينات الثنائية، بالإضافة إلى المنهجية الإصطناعية و الإنتقائية الجديدة التي طبقت لإنتاج سبيرو[حلقة هيكسانون-لاكتون] جديد و أكثر تشعبا بواسطة أسس عضوية محفزة. وصف تحليلي كامل قد تم عن طريق تقنيات عالية الدقة في علم الطيف و الرنين النووي المغناطيسي الأحادي (H^1 , C^{13})، و الثنائي الأبعاد، بالإضافة إلى تقنية دراسة البلورات بالأشعة السينية التي ساهمت بشكل فعال في معالجة صعوبات معقدة تخص البنيات الكيميائية (كيمياء الأجسام و الأشكال). الجانب التطبيقي لهذه الأطروحة يصف باختصار الإختيارات البيولوجية المطبقة على مشتقات كروماتون الامينوميثيلان بالنسبة إلى القوة المضادة للأكسدة. **كلمات مفاتيح :** الكرومون، كروماتون، البيرازول، سبيرو[حلقة هيكسانون-لاكتون]. ظروف عملية غير قاسية، التحولات الحلقية، تأثير الأمينات الثنائية، المنهجية الإصطناعية و الإنتقائية، أسس عضوية، الرنين النووي المغناطيسي، دراسة البلورات بالأشعة السينية، القوة المضادة للأكسدة.

Résumé

Des effets bénéfiques ont été démontrés par divers composés polyhétérocycliques, tels que le benzopyranone et le spiro, ce qui a donné naissance à la sélection de certaines familles, biologiquement, intéressantes d'origine naturelle : les chromones, les chromanones, les pyrazoles et les spirolactones.

La présente thèse comprend trois chapitres décrivant l'élaboration des bipyrazoles, des aminométhylène-chromanones et des dyades chromones-chromanones suite à une approche synthétique d'une seule étape sous des conditions opératoires très douces, ainsi que l'étude des transformations cycliques des céto-3- α , β -insaturés chromones sous l'action des diamines. En outre, une nouvelle méthodologie de synthèse diastéréosélective a été appliquée pour la production de nouveaux spiro [cyclohexanone-lactone], hautement fonctionnalisés, catalysée par des organo-bases.

Une caractérisation analytique complète a été établie sur la base des techniques de spectroscopie à haute résolution, y compris la résonance magnétique nucléaire approfondie mono (H^1 et C^{13}) et bidimensionnelle (RMN 2D), et la diffraction des rayons X monocristallin qui est largement contribué à résoudre des problèmes de complexité structurale (stéréochimie et conformation).

La partie application décrit brièvement les testes biologiques effectués sur les dérivés d'aminométhylène-chromanones vis-à-vis le pouvoir anti-oxydant.

Mots clés : chromones, chromanones, pyrazoles spiro [cyclohexanone-lactone], bipyrazoles, conditions douces, transformations cycliques, action des diamines, synthèse diastéréosélective, organo-bases, résonance magnétique nucléaire RMN, diffraction des rayons X monocristallin, pouvoir anti-oxydant.

Abstract

Beneficial effects are demonstrated by a variety of polyheterocyclic compounds such as benzopyranone and spiro, which give birth to a selection of some interesting biological origin natural family's as chromones, chromanones, pyrazoles and spirolactones. This thesis has three chapters describe the development of bipyrazoles, the aminomethylene chromanones and chromones-chromanones dyads following a synthetic approach one step under very mild operating conditions, and the study of cyclic transformation keto -3- α , β -unsaturated chromone under the action of diamines. In addition, a new methodology for diastereoselective synthesis was applied to the production of new spiro [cyclohexanone-lactone] highly functionalized by organo-bases catalysis. A complete analytical characterization was established on the basis of high resolution spectroscopy techniques, including major nuclear magnetic resonance mono (H^1 and C^{13}), two-dimensional (2D NMR), and the diffraction of single crystal X-ray which is contributed to resolve structural complexity problems (stereochemistry and conformation). The application part briefly describe the biological tested performed on aminomethylene-chromanones derivatives against the antioxidant power.

Key words : Chromones, chromanones, pyrazoles, spiro [cyclohexanone-lactone], bipyrazoles, soft conditions, cyclic transformations, action of the diamines, diastereoselective synthesis, organo-bases, nuclear magnetic resonance NMR, X-ray diffraction monocrystalline, antioxidant power.