

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

UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI-OUZOU

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



Thèse de Doctorat LMD

En : CHIMIE

Spécialité : Chimie des Matériaux et de l'Environnement

Option : Chimie Pharmaceutique

Présentée par

M^{lle} Liza SAHER

THEME

**Synthèse d'hétérocycles oxygénés et azotés d'intérêts
thérapeutiques par réactions multicomposants. Valorisation
des fluorophores par UV-visible et fluorescence**

Soutenue publiquement, devant le jury composé de :

M. Ahmed ADKHIS	Professeur	UMMTO	Président
M^{me} Malika MAKHLOUFI-CHEBLI	MCA	UMMTO	Rapporteur
M. Artur M. S. SILVA	Professeur	UA, Aveiro	Co-Rapporteur
M. Oualid TALHI	MRA	CRAPC, Tipaza	Examineur
M^{me} Djamilia OUKACHA-HIKEM	MCA	UMMTO	Examinatrice
M^{me} Tassadit MAZARI-HACHI	MCA	UMMTO	Examinatrice

Remerciements

Au terme de ce travail de thèse réalisé au laboratoire de Chimie Organique Appliquée (Groupe Hétérocycles) de la faculté de chimie de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (USTHB) et au Laboratoire de Chimie Organique de l'université d'Aveiro, j'aimerais via ces quelques lignes remercier les personnes qui ont contribué au déroulement, à l'élaboration et à l'évaluation de cette thèse.

Je tiens à présenter ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à ma directrice de thèse, Madame Malika MAKHLOUFI-CHEBLI, maître de Conférences A à la Faculté des Sciences de l'Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou (UMMTO) et membre des laboratoires de Chimie Organique Appliquée (USTHB) et de Physique et chimie des Matériaux LPCM (UMMTO), qui a accepté de m'encadrer et qui m'a fait bénéficier de son savoir et de ses conseils éclairés afin de perfectionner ce travail et en guidant mes premiers pas dans le monde de la synthèse organique. Je la remercie vivement pour sa bonne humeur, sa gentillesse et ses qualités humaines, son appui, sa disponibilité permanente, son enthousiasme sans limite pour ce qui a trait à la recherche scientifique.

La deuxième partie de ma thèse a été réalisé au laboratoire de Chimie Organique de l'Université d'Aveiro sous la direction du Professeur Artur M. S. SILVA, qui m'a honoré et accompagné en tant que co-directeur de thèse. Je ne saurais trouver les mots pour le remercier comme il se doit pour m'avoir accueilli chaleureusement dès mon arrivée à Aveiro et au sein de son équipe avec tous les moyens qu'il a mis à ma disposition afin que je puisse accomplir ma thèse dans les meilleures conditions possibles. Un grand merci pour sa sympathie, sa grande gentillesse à mon égard, sa confiance et son encouragement m'ont permis d'évoluer en acquérant de la rigueur et une meilleure organisation dans mon travail, mais également pour sa disponibilité à la fois d'un point de vue scientifique et émotionnel malgré un emploi du temps surchargé et même pour son initiation au cours de Portugais « *Obrigada Professor!* ».

Je tiens à exprimer ma sincère reconnaissance à mon ancien co-encadreur, Madame Baya BOUTEMEUR, directrice du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la faculté de Chimie de l'USTHB et au Professeur Maamar HAMDI pour m'avoir accueilli dans leur laboratoire comme l'une de leurs étudiantes.

A Monsieur Oualid TALHI, Maître de recherche au CRAPC (Tipaza), j'ai l'estime et le respect qu'imposent ses compétences et son sérieux. Je le remercie profondément pour son aide précieuse et ses bons conseils à la paillasse qui me furent très utiles lors de mes synthèses

mais plus particulièrement pour son humanisme et la bonne ambiance qu'il fait régner au sein du Laboratoire. Je le remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail et d'être membre de ce jury. Qu'il trouve ici l'expression de mes vives considérations.

Je suis également redevable aux membres de jury qui ont accepté d'honorer par leur présence cette soutenance, d'examiner le contenu de ce rapport et l'enrichir par leurs remarques pertinentes et constructives.

Monsieur Ahmed ADKHIS, Professeur et membre du Laboratoire Physique et Chimie des Matériaux de l'UMMTO, m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Madame Tassadit MAZARI-HACHI et Madame Djamilia OUKACHA-HIKEM, Maîtres de Conférences A à l'UMMTO, ont bien voulu accepter de juger ce travail. Qu'ils trouvent ici mes plus sincères remerciements.

Je tiens à remercier spécialement Madame Leila DERMECHE, Maître de Conférences A à l'UMMTO, pour avoir mis à ma disposition les catalyseurs POMs utilisés mais aussi pour ses conseils. Que vous soyez assuré de mon entière reconnaissance.

Je remercie Madame Samia DERMECHE, Maître Assistante à la Faculté de Biologie, et Amina BENZAOUZ, Maître Assistante à la Faculté de Chimie de l'UMMTO, de m'avoir initié au monde de la biologie. Je remercie également le Professeur Jorge M. A. SARAIVA, et son étudiant Mauro Santos de l'Université d'Aveiro, pour la réalisation des tests antimicrobiens de mes produits, ce fut un plaisir de travailler avec vous.

Mes remerciements s'adressent aussi au Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique pour leurs soutiens financiers.

Je tiens à remercier tous les membres du Laboratoire de Chimie Organique d'Aveiro pour la sympathie et l'aide qu'ils m'ont témoignés durant les mois de dur labeur spécialement à Djeniza pour tous les moments partagés au labo et avec sa famille, Hélió, Joana, Sara et le personnel du corps technique : Héliario, Chrestina et Manuela.

Je remercie également tous mes collègues et membres du laboratoire de chimie organique appliquée de l'USTHB et de Physique et Chimie des Matériaux de l'UMMTO.

Mes sincères remerciements vont à tous les enseignants, qui m'ont fait profiter de leur savoir tout au long de mon parcours d'étude.

Je ne pourrai passer sous silence de l'immense soutien de mes très chers parents, mes frères : Omar et Madjid, mes sœurs : Lynda et Mylène et Tata Louisa pour leur amour, leur support et leur patience. Je les remercie énormément de m'avoir encouragé lors des moments stressants de cette thèse. Je voudrais remercier aussi ma grande famille : oncles, tantes, cousins, cousines...etc. et surtout longue vie à mes grands-mères.

Un grand merci à mes chères amies, Naima pour nos innombrables moments de joie et de galère, Samia avec qui je n'ai connu que du bonheur, bonne réussite. Je voudrais remercier aussi Dahbia pour les deux années passées ensemble, bon courage pour la suite.

Un grand merci également à ma famille du Portugal qui s'agrandit jour après jour: Dalel, Hamza, Adel, Omar, Kais, Leila, Lydia, Anis, Soufyane, Assel, Paulo et sa famille,... pour les moments de bonheur et de stress partagés ensemble et leur soutien, avec mes sincères vœux de réussite et espérant vous voir prochainement sur la liste des futurs docteurs.

Je ne peux achever sans remercier mes chers et anciens amis : Mohand, Djamel, Lynda, Kamel, Malik et Salah.



Dédicaces

A mes très chers parents,

qui n'ont cessé de me combler par leur amour et leur courage.

A mes chers frères et sœurs.

A mon grand-père, Nana, Toufik et Dda Mch.

A jamais dans mon cœur.

A Jedd.

Ta disparition a été une terrible déchirure, tu es le pilier de tous mes efforts.

Merci pour toute la tendresse, les leçons et l'affection que tu m'as témoigné.

A tous les membres de ma famille sans aucune exception.

A tous mes amis et à tous ceux qui ma réussite leur tient à cœur.

Liste des tableaux

PARTIE I

Tableau I.1 : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones 4a-j à reflux d'éthanol en présence d'HCl	22
Tableau I.2 : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones 4a-j en utilisant le catalyseur H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀ (5% mol) à reflux d'éthanol et d'acétonitrile	23
Tableau I.3 : Synthèse des DHPMs 4a-j en utilisant H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ (5% mol) à reflux d'éthanol et d'acétonitrile	24
Tableau I.4 : Effet de la composition des catalyseurs POMs dans la synthèse des DHPMs. Exemple synthèse de 4i	25
Tableau I.5 : Effet de la quantité du catalyseur sur la synthèse des DHPMs 4a et 4j	25
Tableau I.6 : Effet de la quantité stœchiométrique des réactifs et du temps de la réaction sur le rendement des DHPMs en utilisant le H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	26
Tableau I.7 : Charges de Mulliken des atomes de carbone du carbonyle des différents aldéhydes	27
Tableau I.8 : Synthèses de 4i (rendement %) en utilisant les POMs de type Dawson α -K ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ , β -(NH ₄) ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂ , K ₆ P ₂ W ₁₂ Mo ₆ O ₆₂	28
Tableau I.9 : Résultats spectroscopiques IR des composés 4a-j	31
Tableau I.10 : Résultats des spectres MS-ESI ⁺ des produits 4a-j	31
Tableau I.11 : Résultats des spectres RMN ¹ H à 300,13 MHz des composés 4a-j	34
Tableau I.12 : Résultats des spectres RMN ¹³ C des composés 4a-j	38
Tableau I.13 : Synthèse des DHPMs/thiones en présence ou en absence de solvant catalysée par HCl à partir du salicylaldéhyde	49
Tableau I.14 : Synthèse des DHPMs/thiones en utilisant des dérivés du salicylaldéhyde en présence ou en absence de solvant avec H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀ comme catalyseur	51
Tableau I.15 : Données de la MS-ESI ⁺ des produits 6a-b , e-t et 7a-d	53
Tableau I.16 : Résultats des spectres RMN ¹ H à 300 MHz des composés 6a-b , e-t et 7a-d	55
Tableau I.17 : Résultats des spectres RMN ¹³ C des composés 6a-b , e-t et 7a-d	60

PARTIE II

Tableau II.1 : Synthèse d'acétoacétylcoumarine 11a dans différentes conditions réactionnelles	87
Tableau II.2 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-3-méthyl-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] chromèn-1-one 12a dans différentes conditions réactionnelles en milieu acide	88
Tableau II.3 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-3-méthyl-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]chromen-1-ones 12a-k et 13 dans l'éthanol catalysé par H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀ (5% en mole)	90
Tableau II.4 : Résultats du spectre RMN ¹ H à 500,13 MHz du produit 12a	92
Tableau II.5 : Résultats du spectre RMN ¹³ C et RMN ¹ H avec HSQC et HMBC du composé 12a	93
Tableau II.6 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12b	95
Tableau II.7 : Résultats du spectre RMN ¹³ C du composé 12b	96
Tableau II.8 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12c	97
Tableau II.9 : Résultats des spectres RMN ¹³ C et RMN ¹ H avec HSQC et HMBC du produit 12c	99
Tableau II.10 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12d	102
Tableau II.11 : Résultats des spectres RMN ¹³ C et RMN ¹ H avec HSQC et HMBC du composé 12d	103
Tableau II.12 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12e	105
Tableau II.13 : Résultats du spectre RMN ¹³ C du composé 12e	106
Tableau II.14 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12f	108
Tableau II.15 : Résultats des spectres RMN ¹³ C et RMN ¹ H avec HSQC et HMBC du composé 12f	109
Tableau II.16 : Résultats du spectre RMN ¹ H à 500,13 MHz du composé 12g	110
Tableau II.17 : Résultats du spectre RMN ¹³ C à 126MHz du composé 12g	111
Tableau II.18 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12h	113
Tableau II.19 : Résultats des spectres RMN ¹³ C et RMN ¹ H avec HSQC et HMBC du produit 12h	115
Tableau II.20 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12i	116
Tableau II.21 : Résultats du spectre RMN ¹³ C du composé 12i	117
Tableau II.22 : Résultats du spectre RMN ¹ H du composé 12j	119

Tableau II.23 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé 12j	120
Tableau II.24 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé 12k	121
Tableau II.25 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé 12k	122
Tableau II.26 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé 13	124
Tableau II.27 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé 13	125
Tableau II.28 : Réactivité des salicylaldéhydes 5 avec la TAL 10 en utilisant de l'eau comme solvant et $\text{H}_3\text{PMO}_{12}\text{O}_{40}$ (5% en moles) en tant que catalyseur acide	127
Tableau II.29 : Données de la MS-ESI $^+$ des produits 11a-k	128
Tableau II.30 : Résultats des spectres RMN ^1H des composés 11a-k	129
Tableau II.31 : Résultats des spectres RMN ^{13}C des composés 11a-k	131
Tableau II.32 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé 11g	133
Tableau II.33 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé 11h	134
Tableau II.34 : Valeur de IC_{50} des composés antioxydants testés	155

PARTIE III

Tableau III.1 : Caractéristiques spectroscopiques des composés 12a-d dans différents solvants à $5 \cdot 10^{-5}\text{M}$	167
Tableau III.2 : Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés 12a-d dans différents solvants à $5 \cdot 10^{-5}\text{M}$	173

Liste des schémas

PARTIE I

Schéma I.1 : Quelques réactions multicomposants	4
Schéma I.2 : Mécanismes de synthèse des DHPMs proposés dans la littérature en milieu acide	7
Schéma I.3 : Méthodes de synthèse des coumarines	16
Schéma I.4 : Synthèse des DHPMs 4a-j catalysé par des polyoxométallates de type Keggin ou Dawson	21
Schéma I.5 : Réaction d'oxydation de la DHPM en pyrimidinone	26
Schéma I.6 : Mécanisme proposé pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1 <i>H</i>)-ones 4a-j en utilisant des catalyseurs hétéropolyacides	30
Schéma I.7 : Synthèse des DHPMs/thiones à partir du salicylaldéhyde	48
Schéma I.8 : Synthèse des DHPMs/thiones à partir des dérivés du salicylaldéhyde	50

PARTIE II

Schéma II.1 : Synthèse de la 3-acétoacétylcoumarine 11a	87
Schéma II.2 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-3-méthyl-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]chromèn-1-one 12a	88
Schéma II.3 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-3-méthyl-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]chromèn-1-ones 12a-k et 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-diméthoxyphenyl)méthylène] bis(4-hydroxy-6-méthyl-2 <i>H</i> -pyran-2-one) 13	89
Schéma II.4 : Mécanisme proposé pour la synthèse du 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2 <i>H</i> -pyran-3-yl)-3-méthyl-1 <i>H</i> ,10 <i>H</i> -pyrano[4,3- <i>b</i>]chromen-1-ones 12a-k et 13	126
Schéma II.5 : Synthèse des composés 11 et 12 en milieu acide et dans l'eau comme solvant	127

Liste des Figures

PARTIE I

Figure I.1 : Principe des réactions multicomposants	3
Figure I.2 : Isomères de la pyrone	12
Figure I.3 : Isomères de la benzopyrone	12
Figure I.4 : Quelques dérivés des coumarines	13
Figure I.5 : Quelques dérivés coumariniques présentant des activités thérapeutiques	15
Figure I.6 : Molécules hybrides citées par McGlacken et Wang	17
Figure I.7 : Quelques molécules hybrides (Coumarine-DHPM et coumarine-chalcone)	18
Figure I.8 : Structure de Keggin, $XM_{12}O_{40}^{n-}$	19
Figure I.9 : Structure de Dawson, $X_2M_{18}O_{62}^{n-}$	19
Figure I.10 : Localisation des protons des hétéropolyacides : (a) en solution ; (b) à l'état solide, HPA hexahydraté ; (c) à l'état solide, HPA bihydraté	20
Figure I.11 : Structure 3D du benzaldéhyde	27
Figure I.12 : Charges de Mulliken de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol et dans l'acétonitrile en utilisant le Gaussian	28
Figure I.13 : 4-aryl-5-alcoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones 4a-j	34
Figure I.14 : Dérivés du Monastrol étudiés par Cheng et <i>coll.</i>	47
Figure I.15 : Structures des molécules 6 et 7	54
Figure I.16 : Connectivités distinctives vu en HMBC de 6a et 7d	62
Figure I.17 : Spectre HSQC du composé 6a	63
Figure I.18 : Spectre HSQC du composé 7d	63
Figure I.19 : Spectre HMBC du composé 6a	64
Figure I.20 : Spectre HMBC du composé 7d	64
Figure I.21 : Effets NOESY observés dans 6a et 7d	65
Figure I.22 : Spectre NOESY du composé 6a	65
Figure I.23 : Spectre NOESY du composé 7d	66

PARTIE II

Figure II.1 : Connectivités HMBC de 7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3- <i>b</i>] chromen-1(10H)-one 12c	99
Figure II.2 : Spectre HMBC du composé 12c	100
Figure II.3 : Spectre HSQC du composé 12c	100

Figure II.4 : Connectivités HMBC du composé 12h	114
Figure II.5 : Connectivités HMBC du composé 11h	135
Figure II.6 : Structure du DPPH° et sa réduction par l'antioxydant RH	151
Figure II.7 : Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de 12a-k, 13 et du standard BHT	152
Figure II.8 : Pourcentage d'inhibition des produits 12a-d, 12h-j et 13 à 30 mg mL ⁻¹ et à 1 mg. mL ⁻¹ pour 12k et BHT	154
Figure II.9 : Représentation graphique des valeurs IC 50% du composé 12k et du standard BHT	155

PARTIE III

Figure III.1 : Déplacement de stokes	163
Figure III.2 : Molécules étudiés 12a-d	164
Figure III.3 : Résonances possibles du composé 12a	165
Figure III.4 : Spectre UV-Vis du Composé 12a dans différents solvants	165
Figure III.5 : Spectre UV-Vis du Composé 12b dans différents solvants	166
Figure III.6 : Spectre UV-Vis du Composé 12c dans différents solvants	166
Figure III.7 : Spectre UV-Vis du Composé 12d dans différents solvants	167
Figure III.8 : Spectre d'émission du composé 12a dans différents solvants	169
Figure III.9 : Spectre d'émission du composé 12b dans différents solvants	169
Figure III.10 : Spectre d'émission du composé 12c dans différents solvants	170
Figure III.11 : Spectre d'émission du composé 12d dans différents solvants	170
Figure III.12 : Longueur d'onde d'absorption en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ	171
Figure III.13 : Longueur d'onde d'émission en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ	172

Liste des abréviations

AAE	Acétoacétate d'éthyle
ADN	Acide désoxyribose nucléique
Ac.Et	Acétate d'éthyle
BA	Benzaldéhyde
CCM	Chromatographie sur couche mince
CH ₃ CN	Acétonitrile
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl
d	Doublet
dd	Doublet de doublet
DHPMs	Dihydropyrimidinones
DHPM/thione	Dihydropyrimidine-thiones
Equiv.	Equivalent en moles
EtOH	Ethanol
HMBC	Heteronuclear multiple - bond correlation
HPAs	Hétéropolyacides
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation
IR	Infrarouge
L	Singulet large
m	Multiplet
Mol.	Mole
MS-ESI ⁺	Spectrométrie de masse électrospray
nJ^{H-H}	Constantes de couplage
NOESY	Nuclear overhauser and exchange spectroscopy
Pf	Point de fusion
PM6	Méthode paramétrique version 06
POMs	Polyoxométallates
ppm	Partie par million
q	Quadruplet
Qtté.	Quantité
RMCs	Réaction multicomposants
RMN	Résonance magnétique nucléaire
Rdt	Rendement
s	Singulet
SA	Salicylaldéhyde
TAL	Triacétique lactone
TEA	Triéthylamine
u.a	Unité arbitraire
UV-vis	Ultraviolet visible
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
δ	Déplacement chimique
λ_{abs}	Longueur d'onde d'absorption
λ_{ex}	Longueur d'onde d'excitation
λ_{em}	Longueur d'onde d'émission
λ_{max}	Longueur d'onde maximale
ϵ	Constante diélectrique des solvants
$\bar{\nu}_{abs} - \bar{\nu}_{em}$	Déplacement de Stokes
Φ_f	Rendement quantique de la fluorescence

Sommaire

Introduction générale	1
------------------------------------	---

PARTIE I

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Réactions multicomposants	3
I.1. Introduction.....	3
I.2. Historique des RMCs.....	3
II. Réaction de Biginelli	5
II.1. Mécanismes proposés dans la littérature en milieu acide.....	5
II.2. Intérêts thérapeutiques des DHPMs	7
III. Pyrones	11
IV. Benzopyrones.....	12
IV.1. Identification et classification	12
IV.2. Intérêt biologique des coumarines	14
IV. 3. Méthodes de synthèse des coumarines.....	16
V. Molécules hybrides.....	17
VI. Polyoxométallates (POMs).....	19
VII. Conclusion.....	20

Chapitre II

Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones par catalyse acide en utilisant des polyoxométallates de type Keggin ou Dawson. Interprétation théorique du mécanisme mis en jeu

I. Introduction.....	21
II. Synthèse des DHPMs en utilisant l'acide de Brønsted HCl.....	21
III. Synthèse des DHPMs en utilisant des Polyoxométallates de type Keggin.....	22
III.1. Utilisation du $H_4SiMo_{12}O_{40}$	22
III.2. Utilisation du $H_3PMo_{12}O_{40}$	23
III.3. Effet de la composition des POMs.....	24
III.4. Influence de la quantité du catalyseur	25
III.5. Influence du temps et de la quantité des réactifs.....	26

III.6. Influence du substituant lié au noyau aromatique sur le rendement en DHPM et calcul de charge de Mulliken : Interprétation théorique.....	26
IV. Synthèse des DHPMs en utilisant des polyoxométallates de type Dawson.....	27
V. Etude théorique du mécanisme de la réaction proposé avec les HPAs	28
VI. Caractérisations spectroscopiques des DHPMs synthétisées 4a-j	30
VI.1. Etude par spectroscopie IR	30
VI.2. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI ⁺).....	31
VI.3. Etude par spectroscopie RMN ¹ H.....	32
VI.4. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C.....	36
VII. Conclusion.....	38
Partie expérimentale.....	40

Chapitre III

Salicyaldéhyde et ses dérivés dans la synthèse des composés 3,4-dihydropyrimidinones

I. Introduction	47
II. Utilisation du salicyaldéhyde (SA) dans la réaction de Biginelli.....	48
III. Utilisation des dérivés du salicyaldéhyde dans la réaction de Biginelli.....	50
IV. Caractérisations spectroscopiques	52
IV.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺).....	52
IV.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H.....	53
IV.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C.....	59
IV.4. Etude par spectroscopie RMN 2D des produits 6a et 7d	61
V. Conclusion.....	67
Partie expérimentale.....	68
Références bibliographiques	80

PARTIE II

Chapitre I

Synthèse des 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones par réaction pseudo-multicomposants

I. Introduction.....	86
II. Action des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés sur l'acide triacétique lactone.....	87

II.1. Action du salicylaldéhyde (5a) sur la TAL.....	87
II.1.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI ⁺) du 12a	91
II.1.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12a	91
II.1.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12a	92
II.2. Action du 3-hydroxysalicylaldéhyde (5b) sur la TAL.....	93
II.2.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12b	94
II.2.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12b	94
II.2.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du 12b	95
II.3. Action du 4-hydroxysalicylaldéhyde (5c) sur la TAL.....	96
II.3.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12c	97
II.3.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12c	97
II.3.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12c	98
II.4. Action du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde (5d) sur la TAL.....	101
II.4.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12d	101
II.4.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12d	101
II.4.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12d	102
II.5. Action du 3-éthoxysalicylaldéhyde (5e) sur la TAL.....	104
II.5.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12e	104
II.5.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12e	104
II.5.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du 12e	105
II.6. Action du 4-méthoxysalicylaldéhyde (12f) sur la TAL.....	106
II.6.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI ⁺) du 12f	107
II.6.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12f	107
II.6.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12f	108
II.7. Action du 3-méthoxysalicylaldéhyde (5g) sur la TAL.....	109
II.7.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI ⁺) du 12g	110
II.7.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12g	110
II.7.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du 12g	111
II.8. Action du 5-bromosalicylaldéhyde (5h) sur la TAL.....	111
II.8.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12h	112
II.8.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12h	112
II.8.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12h	113
II.9. Action du 5-nitrosalicylaldéhyde (5i) sur la TAL.....	115

II.9.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12i	116
II.9.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12i	116
II.9.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du 12i	117
II.10. Action du 5-iodosalicylaldéhyde (5j) sur la TAL.....	118
II.10.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12j	118
II.10.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12j	118
II.10.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du 12j	119
II.11. Action du 3,4-dihydroxysalicylaldéhyde (5k) sur la TAL.....	120
II.11.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du 12k	121
II.11.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du 12k	121
II.11.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C, HSQC et HMBC du 12k	122
II.12. Action du 3,4-diméthoxysalicylaldéhyde (5l) sur la TAL.....	123
II.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) du composé 13	123
II.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H du composé 13	123
II.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C du composé 13	124
III. Mécanisme proposé.....	125
IV. Action du salicylaldéhyde et ses dérivés sur la TAL dans l'eau par catalyse acide	126
IV.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI ⁺) des composés 11a-k ...	127
IV.2. Etude par spectroscopie RMN ¹ H des composés 11a-k	128
IV.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³ C des composés 11a-k	131
IV.4. Etude par spectroscopie RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC et HMBC du 11g	132
IV.5. Etude par spectroscopie RMN ¹ H, ¹³ C, HSQC et HMBC du 11h	133
V. Conclusion.....	135
Partie expérimentale.....	136

Chapitre II

Evaluation de l'activité antioxydante des pyranil-pyranochromènes

I. Introduction	150
II. Evaluation biologique des pyranilpyranochromènes.....	151
II.1. Pourcentage d'inhibition (RSA).....	151
II.2. Concentration Minimale Inhibitrice IC ₅₀	154
III. Conclusion	156
Partie expérimentale.....	157
Références bibliographiques.....	158

PARTIE III**Etude par UV-visible et Fluorescence, des Pyranil-pyranochromènes, et
recherche des propriétés optiques**

I.	Introduction.....	160
II.	Partie Expérimentale.....	162
II.1.	Appareillage.....	162
II.2.	Matériels.....	163
III.	Effet du solvant sur les spectres électroniques d'absorption et d'émission de fluorescence.....	164
III.1.	Spectres d'absorption en UV-Visible.....	164
III.2.	Spectres d'émission de fluorescence.....	168
III.3.	Variation de la longueur d'onde d'absorption et d'émission en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ	170
III.4.	Calculs du rendement quantique de la fluorescence et du déplacement de stockes	172
IV.	Conclusion.....	174
	Références bibliographiques.....	175
	Conclusion Générale	177
	Annexe	178

Introduction

Générale

L'apparition de nouvelles maladies, la croissance régulière de la résistance bactérienne envers les médicaments existant et l'élimination des effets secondaires de certains remèdes, constituent un défi et un impératif de tous les jours des chercheurs afin de synthétiser de nouvelles molécules possédant une efficacité biologique et thérapeutique plus importante et plus sélective. En effet, deux tiers des publications en chimie concernent de près ou de loin les hétérocycles et plus de la moitié des médicaments sont basés sur des molécules hétérocycliques, notamment les hétérocycles oxygénés et azotés. L'intérêt sans cesse croissant, accordé à ce type de molécules et à leurs dérivés ressort de la richesse et de la variété de ces composés existant à l'état naturel ou synthétisés, qui jouent un rôle vital dans les processus biologiques (glucides, acides nucléiques, hormones, antibiotiques, vitamines...). Ces molécules jouent également un rôle important dans la synthèse organique et peuvent servir de produits de départ dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels.

Par ailleurs, l'amélioration des conditions opératoires des réactions classiques pour atteindre des molécules complexes avec des meilleurs rendements, tout en respectant l'environnement et la simplicité des réactions, est une autre préoccupation des chercheurs et constitue un axe prioritaire de recherche en chimie organique qui fait l'objet d'une attention toute particulière. Dans ce contexte, la chimie combinatoire est apparue comme une solution permettant d'atteindre rapidement un grand nombre de produits potentiellement actifs et les réactions multicomposants (RMCs) se sont alors imposées comme un outil idéal pour répondre à ces attentes. Ce sont des procédés très efficaces qui réunissent rapidité, diversité et complexité moléculaire, de plus sont économes en atomes et faciles à mettre en œuvre. Lorsque de telles réactions permettent de combiner des produits de départ majoritairement commerciaux ou aisément accessibles, elles deviennent de bons outils pour les industries pharmaceutiques, afin de créer des chimiothèques destinées au criblage à haut débit. La mise au point de ces réactions est devenue un domaine de recherche attrayant car elle requiert la prise en compte des réactivités respectives de tous les composés présents dans le milieu ainsi que les intermédiaires formés in situ.

Le but de notre travail est orienté vers la synthèse des composés hétérocycliques présentant des applications dans les domaines thérapeutiques les plus variés, ces composés sont : les 3,4-dihydropyrimidinones/thiones (DHPMs) et les hybrides pyrone-chromènes

(pyrano-pyranylchromènes) en utilisant le principe des réactions multicomposants et pseudo-multicomposants.

Les travaux menés au cours de cette thèse sont exposés en trois parties :

La première partie du travail subdivisée en trois chapitres :

- Le premier porte des généralités bibliographiques sur les RMCs, les 3,4-dihydropyrimidinones (DHPMs), les coumarines et les polyoxométallates (POMs).
- Dans le deuxième chapitre, des acides minéraux corrosifs et nocifs pour la santé sont remplacés par des POMs de type Keggin ou Dawson, des catalyseurs écologiques et économiques pour la synthèse des DHPMs. L'interprétation des résultats et du mécanisme de la réaction de Biginelli par des calculs théoriques est décrite.
- Dans le dernier chapitre, une nouvelle série hétérocyclique de 3,4-dihydropyrimidinones/thiones à pont d'oxygène en utilisant des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés, avec les meilleures conditions sélectionnées dans le deuxième chapitre, est reportée.

La deuxième partie comporte deux chapitres :

- Le premier, est consacré à la synthèse d'une série de dérivés pyranyl-pyranochromènes par une condensation d'un aldéhyde aromatique 2-hydroxylé sur l'acide triacétique lactone. L'interprétation des résultats et la détermination structurale des composés isolés sont détaillées.
- Dans le deuxième chapitre, une activité antioxydante de ces produits est évaluée.

La troisième partie est consacrée à une étude solvatochromique par UV-Visible et fluorescence et à la détermination des rendements quantiques de quelques molécules synthétisées.

PARTIE I

Chapitre I

Synthèse bibliographique

I. Réactions multicomposants

I.1. Introduction

La nature nous livre ses secrets à travers des molécules à structures de plus en plus complexes, ayant un potentiel thérapeutique élevé, mais en très faibles quantités. La synthèse de ces molécules de très haute complexité était possible, mais la difficulté des conditions et le nombre d'étapes élevé (exemple : la synthèse de la vitamine B12 réalisée par Woodward, a nécessité plus de 30 étapes [1]), ont fait que ces voies sont économiquement défavorables et par conséquent industriellement inacceptables, de plus elles s'opposent aussi aux concepts de la chimie verte.

Pour parer aux besoins non résolus et en s'inspirant de la nature, qui élabore facilement et merveilleusement des molécules très complexes indispensables à la vie comme l'ADN, le chimiste a utilisé de nouveaux outils de synthèse par la combinaison de plusieurs transformations chimiques, avec plusieurs réactifs (jusqu'à sept) en une seule opération «*one pot*» dites réactions multicomposants (RMCs). Cette méthode s'est révélée efficace pour réduire d'une façon significative le nombre d'étapes d'une synthèse et offre des avantages spécifiques par rapport à la synthèse conventionnelle. Par conséquent elle est exploitée dans de larges études pour concevoir de nouveaux concepts prometteurs, découvrir et produire de nouveaux principes actifs...etc [2].

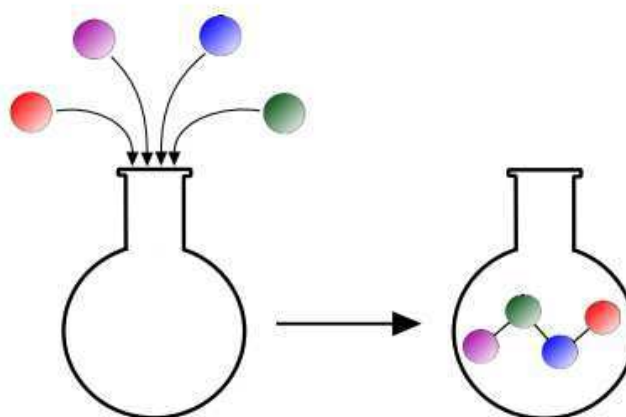


Figure I.1 : Principe des réactions multicomposants

I.2. Historique des RMCs

La première réaction multicomposants a été effectuée par Laurent et Gerhardt en 1838. Les auteurs décrivent la synthèse du « benzoylazotide » à partir de l'huile d'amande amère et

d'ammoniac, via le benzaldéhyde et l'acide cyanhydrique [3]. Mais la première réaction multicomposants reconnue n'a été reportée que 12 ans plus tard par Strecker. Cette réaction permet la synthèse d' α -aminonitriles à partir d'un aldéhyde, de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique [4].

En 1882, Hantzsch a décrit la formation de 1,4-dihydropyridine. Il s'agit de la première synthèse hétérocyclique à multicomposants. Elle s'effectue par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules de β -cétoesters et de l'ammoniac [5]. Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli a présenté la synthèse de 3,4-dihydropyrimidinones, obtenues par réaction entre des β -cétoesters, des aldéhydes et de l'urée [6]. Puis, en 1912, Mannich a publié la formation de β -aminocétones par réaction entre le formaldéhyde, une amine et un composé cétone énoლისable [7].

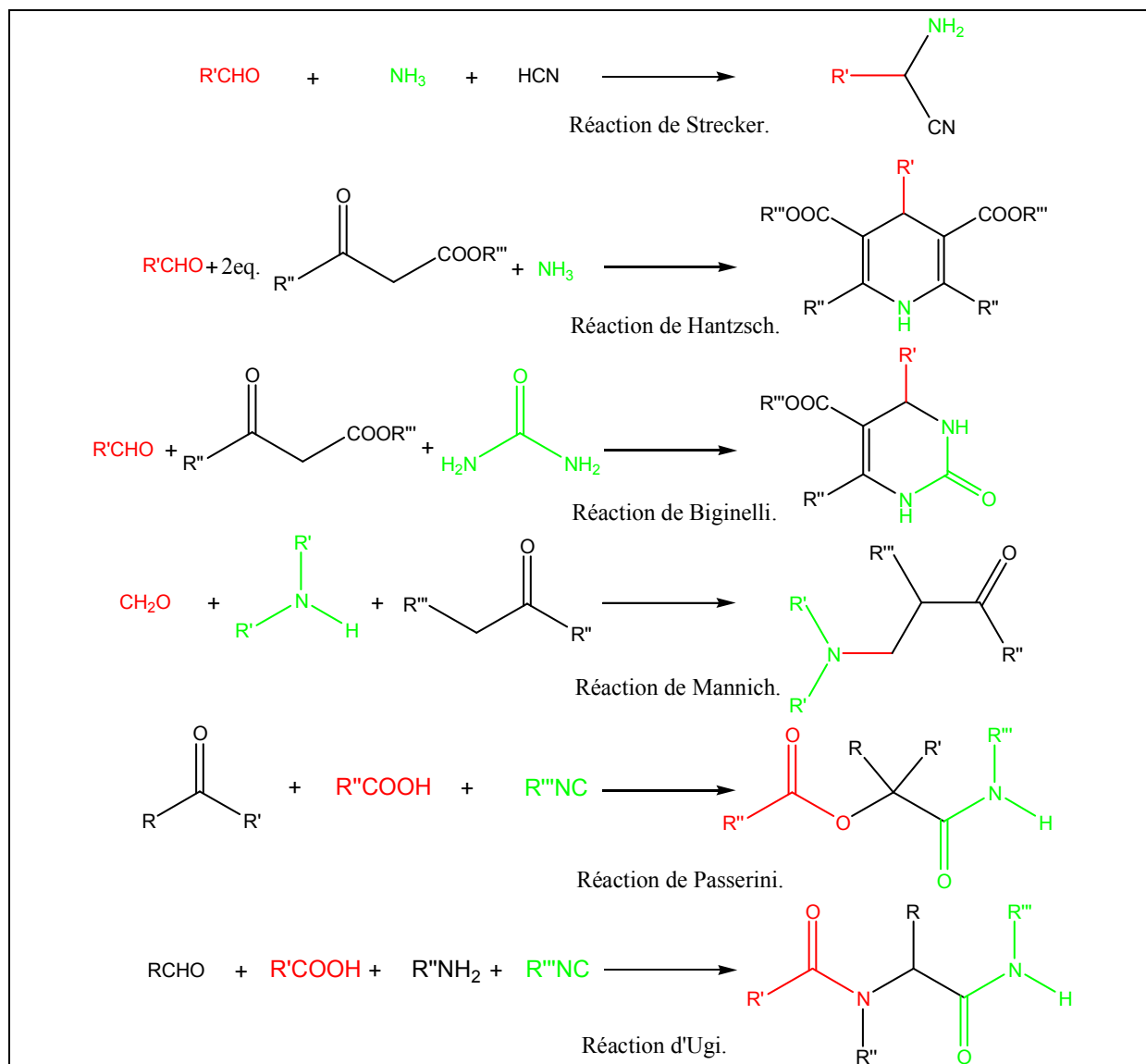


Schéma I.1 : Quelques réactions multicomposants

Une dizaine d'années après, en 1921, Passerini a présenté la première réaction multicomposants faisant intervenir un isonitrile associé à un acide carboxylique et à un composé carbonylé [8]. Plus tard, en 1959, Ugi a décrit la synthèse d' α -amidoamides par réaction de quatre composants, un aldéhyde, une amine, un isonitrile et un acide carboxylique [9].

Jusqu'à présent, de nombreuses réactions multicomposants ont été décrites, en particulier pour la synthèse des hétérocycles, ce type de réactions correspond aux enjeux actuels pour le développement d'une chimie « verte » [10].

II. Réaction de Biginelli

Le chimiste italien Pietro Biginelli a rapporté, pour la première fois, la préparation d'une nouvelle molécule, la 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one, notée DHPM. Le protocole original consiste à chauffer un mélange de trois composants : un équivalent d'aldéhyde **1**, un équivalent de β -cétoester **2** et un et demi équivalents en moles d'urée **3**, dans l'éthanol comme solvant et une quantité catalytique de HCl (20 gouttes) [6].

Cette réaction conduit aux DHPMs désirées en une seule étape (réaction en one pot), mais qui souffre d'un temps de réaction assez lent (18 heures) et de faibles rendements, en particulier pour les aldéhydes aromatiques et aliphatiques substitués [11]. Ces inconvénients ont conduit à améliorer le protocole de Biginelli classique par le développement de stratégies de synthèse impliquant des acides de Lewis ($\text{BF}_3\text{-OEt}_2$, InCl_3 , Mn(OAc)_3 , $\text{Cu(SO}_4)_2$, B(OH)_3 , $\text{Mg(NO}_3)_2$, $\text{LaCl}_3\text{-7H}_2\text{O}$, $\text{CeCl}_3\text{-7H}_2\text{O}$, LiClO_4 , ZrCl_4 ,...) [12-15], des polymères (polyphosphate ester (PPE), l'acide polystyrène sulfonique (APSS),...) [16], des liquides ioniques (1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium tétrafluoroborate (BMImBF₄), 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium hexafluoroborate (BMImBF₆),...) [17], des enzymes (l'enzyme *Saccharomyces cerevisiae*) [18], des polyoxométallates ($\text{Ag}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_3\text{PW}_{12}\text{O}_{40}$, $\text{H}_4\text{PMo}_{11}\text{VO}_{40}$,...) etc [19], pour augmenter le rendement et diminuer le temps de la réaction.

II.1. Mécanismes proposés dans la littérature

Le mécanisme de cette réaction a été étudié par plusieurs chercheurs [20-24], argumentant la formation des intermédiaires à partir duquel les DHPMs sont formées.

En 1933, Folkers et Johnson ont formulé le premier mécanisme, en suggérant que le N-N'-benzylidene-bisurée **A**, formé par la réaction bimoléculaire de l'urée **3** et du

benzaldéhyde **1**, était le seul intermédiaire qui mène au produit final [20]. Par la suite, Sweet et Fissekis ont proposé un autre mécanisme où l'intermédiaire déterminant était l'ion carbénium **B**, formé par une réaction d'aldolisation suivi d'une déshydratation, de l'acétoacétate d'éthyle **3** et du benzaldéhyde **1**, en milieu acide [21]. Pour trancher entre ces deux mécanismes proposés, Kappe en 1997, en utilisant la spectroscopie RMN du proton et du carbone, a présenté une nouvelle étude où il a montré que l'ion carbénium **B**, en présence de l'urée ne donne pas les produits de Biginelli désirés. Il a donc écarté le mécanisme proposé par Sweet et Fissekis. Il a opté alors pour le mécanisme proposé par Folkers et Johnson, dont l'étude a montré que l'intermédiaire (acyliminium) **C**, réagit plus rapidement avec la β -dicétone pour donner la DHPM **4**, qu'avec l'urée pour donner le N-N'-benzylidene-bisurée **A** comme rapporté par Folker et Johnson [22]. Plus récemment, Capanec et Litvic en étudiant un nouveau catalyseur (SbCl_3) ont démontré que la réaction de Biginelli réalisée à température ambiante dans l'acétonitrile, évolue par l'intermédiaire **D** (ureidocrotonate) qui réagit facilement avec le benzaldéhyde pour former la DHPM correspondante, s'opposant ainsi aux résultats proposés par Folkers et Johnson et réexaminés par Kappe [23] (Schéma I.2).

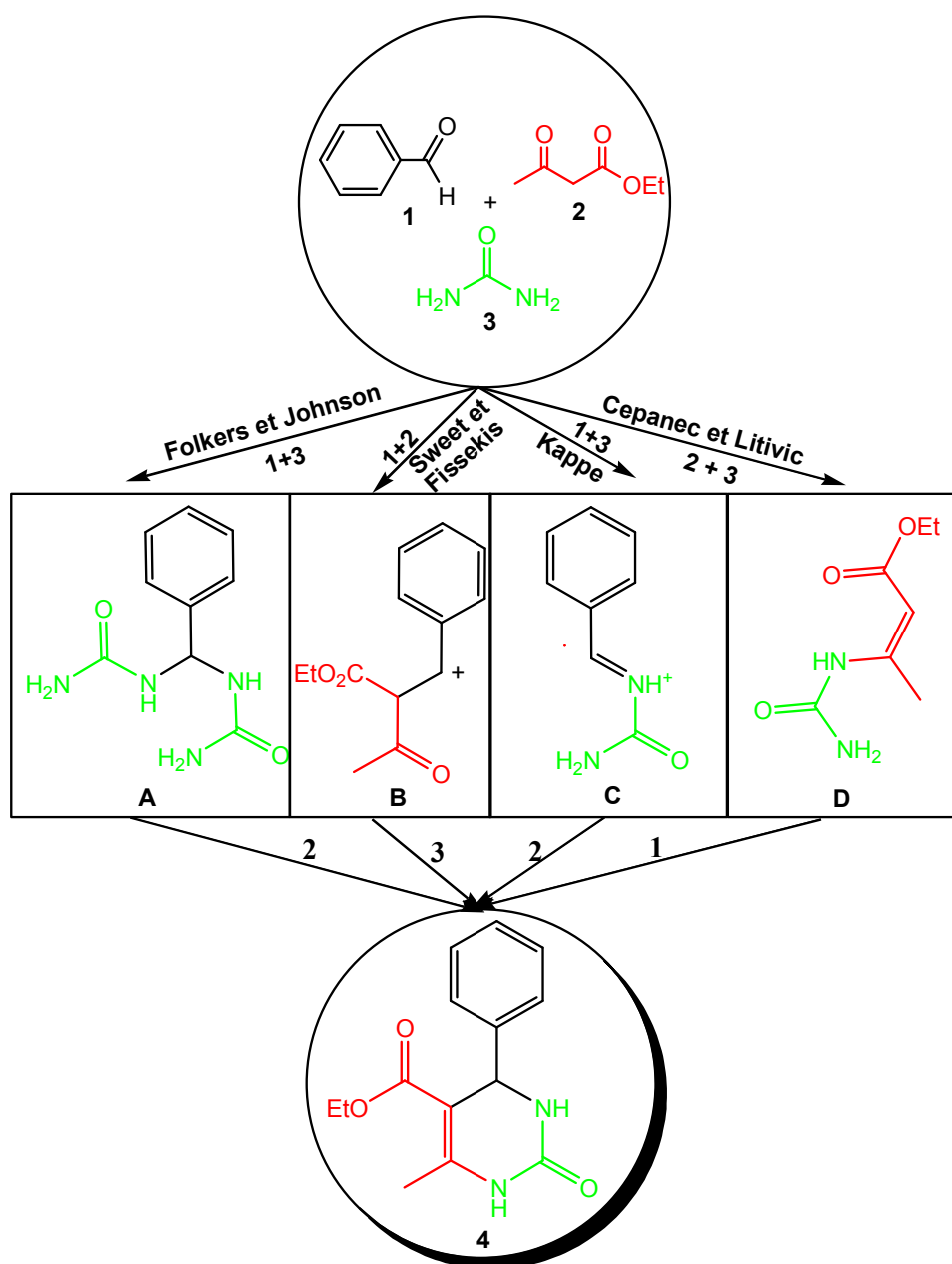


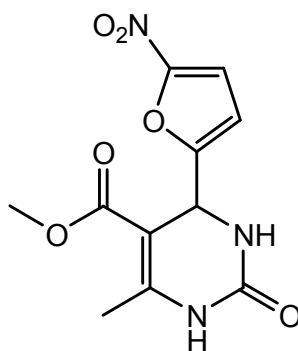
Schéma I.2: Mécanismes de synthèse des DHPMs proposés dans la littérature en milieu acide

II.2. Intérêts thérapeutiques des DHPMs

Au cours de la dernière décennie, les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (DHPMs) ont attiré une attention considérable en chimie organique et médicinale en raison de leurs propriétés pharmacologiques et thérapeutiques [25]. Certains dérivés simples ou bien fonctionnalisés ont montré une gamme étendue d'effets biologiques, y compris l'activité antivirale, antitumorale, anti-oxydante, antibactérienne, anti-inflammatoire [25-28]. D'autres activités sont aussi observés telles que : anti-hypertensive [11], cardiovasculaire [29],

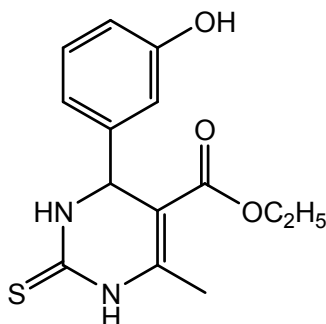
antituberculeuse [30], antiépileptique [31], ... etc qui ont fait l'objet de plusieurs études, nous citons quelques exemples :

- Dès les années 40, les DHPMs ont montré une activité antivirale bien marquée [26]. La Nitractine a montré une excellente activité contre les virus du trachome [26], exhibe également une modeste activité antibactérienne [27].



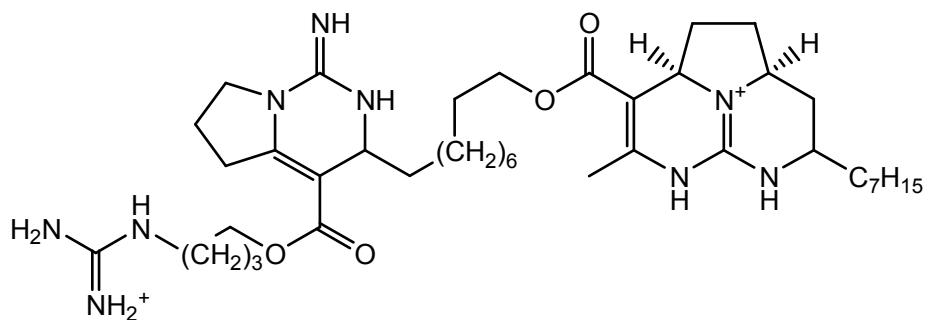
Nitractine

- Le Monastrol découvert par Thomas Mayer, en 1999, est une molécule perméable qui a conduit au développement de nouveaux médicaments anticancéreux. Le Monastrol se fixe sur les branches bipolaires s'opposant à la division cellulaire empêchant ainsi le développement anarchique de cellules malignes. Ce qui fait du Monastrol, le chef de file d'une nouvelle classe d'anticancéreux [32].



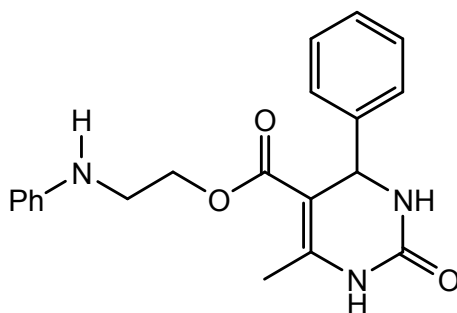
Monastrol

- La Batzeladine, un alcaloïde anti-sidéen [33], extrait d'algues marines et qui a la propriété d'inhiber la liaison entre le virus VIH et les lymphocytes CD-4 et CD-8, responsables du déclenchement de la défense de l'organisme.



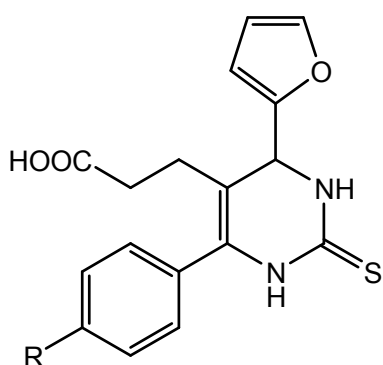
Batzeladine B

- Le composé 2-(phénylamino)éthyl-6-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate, découvert par Khanina et *coll.* en 1978, est le premier dérivé qui a montré une activité cardiovasculaire. En effet, il est doué d'une activité, *in vitro*, hypotensive modérée accompagnée d'une propriété de dilatation des vaisseaux et de modulateur des canaux de calcium [29].

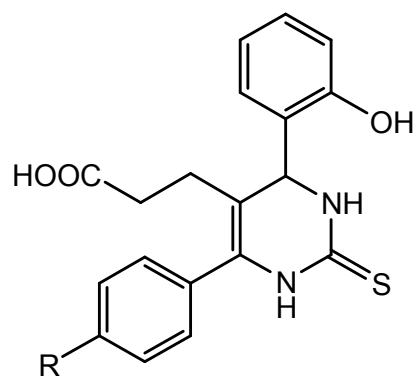


2-(phénylamino)éthyl-6-méthyl-2-oxo-4-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

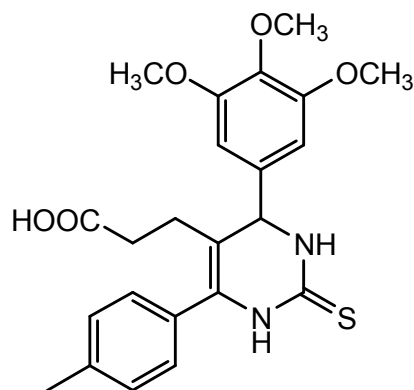
- Cette série de trois composés a été examinée et montrée comme des agents anti-inflammatoires [28].

R=H, CH₃

Acide 3-(4-(furan-2-yl)-6-aryl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)propanoïque

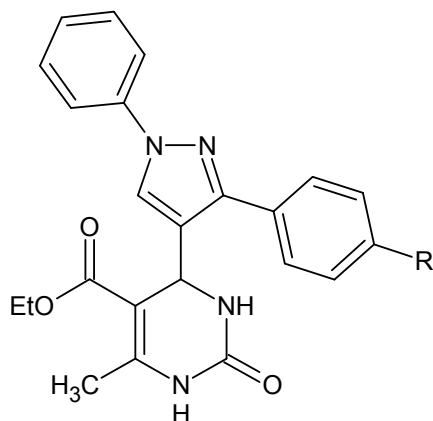
R=H, OCH₃

Acide 3-(4-(2-hydroxyphényl)-2-thioxo-6-p-aryl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)propanoïque



Acide 3-(2-thioxo-6-p-tolyl-4-(3,4,5- tri-méthoxy phényl)-
1,2,3,4-tétrahydropyrimidin-5-yl)propanoïque

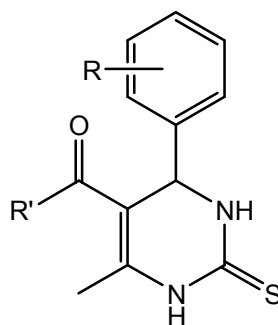
- Les Dihydropyrimidinones ont été également évalués pour leur activité antituberculeuse contre la souche H37Rv de mycobacterium tuberculosis. Une étude in vitro a montré que les composés, éthyl-4-[3-(4-aryl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates sont plus efficaces que l'isoniazide (un antibiotique occupant la première place dans la prévention et le traitement de la tuberculose) [30].



R= F, NO₂

Ethyl-4-[3-(4-aryl)-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl]-6-méthyl-
2-oxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates

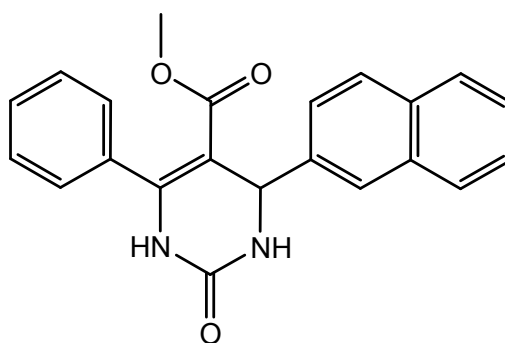
- Le composé suivant a montré une activité prometteuse d'antiépileptique [31].



R= H, 4-Br, 3-OCH₃, 4-NO₂, 3-OCH₃-4-OH, 3-OH. R'= OCH₃, CH₃, NH₂, OCH₃-C₆H₅.

Alkoxy-4-aryl-6-méthyl-2-thioxo-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylates

- Les infections liées à des parasites de la malaria sont responsables de million de morts chaque année. *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* sont les parasites les plus meurtriers de la malaria humaine. Le dérivé DHPM ci-dessous présente une activité anti-malarique intéressante [34].



Méthyl 4-(naphthalèn-2-yl)-2-oxo-6-phényl-1,2,3,4-tétrahydropyrimidine-5-carboxylate

A travers cette brève étude, nous avons essayé de montrer l'importance des produits de Biginelli dans le domaine thérapeutique, qui est due spécialement au noyau DHPM.

III. Pyrones

Les pyrones sont une famille de composés hétérocycliques oxygénés insaturés à six chaînons comportant une fonction cétone. Les pyrones sont observées sous deux formes isomériques 2-pyrones (α -pyrones) et 4-pyrones (ou γ -pyrones) (Figure I.2).

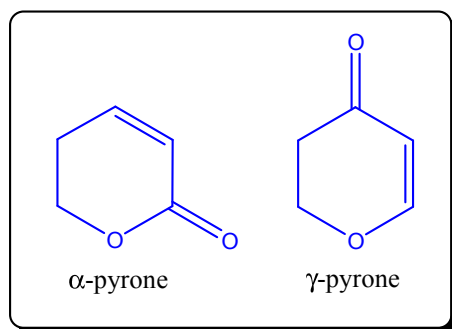


Figure I.2 : Isomères de la pyrone

La 2-pyrone a été isolée de sources naturelles telles que les champignons, les plantes, les animaux, les organismes marins, les bactéries et les insectes. Les 2-pyrones ont montré un large éventail d'activités biologiques, telles que : antifongique, antibiotique, cytotoxique, neurotoxique, phytotoxique, etc. De plus, la 2-pyrone peut servir de composant polyvalent pour la synthèse d'intermédiaires clés en synthèse organique aussi bien qu'en chimie médicinale en raison de l'existence de groupes fonctionnels, tels que les diènes conjuguées et le groupe cétone [35].

IV. Benzopyrones

IV.1. Identification et classification

La fusion du cycle pyrone avec le noyau benzénique donne naissance à une classe de composés hétérocycliques connus sous le nom de benzopyrone, dont deux types distincts sont connus et ne diffèrent l'un de l'autre que par la position du groupe carbonyle dans l'anneau pyronique : Les benzo- α -pyrones communément appelées coumarines, benzo- γ -pyrone communément appelées chromones (Figure I.3)

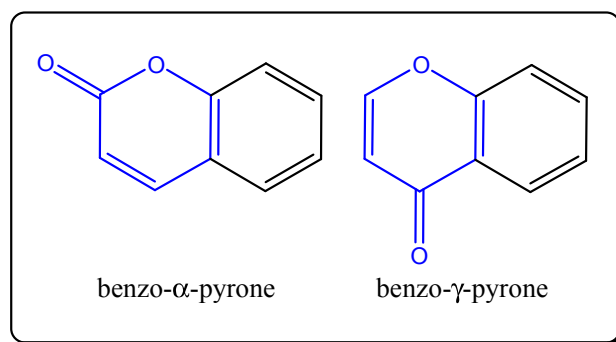


Figure I.3 : Isomères de la benzopyrone

La coumarine (nom IUPAC: 2*H*-chromèn-2-one, et également connue sous le nom de 1-benzopyran-2-one), est une très grande et importante famille de composés hétérocycliques, largement présente dans la nature. Elle est isolée pour la première fois en 1820 par Vogel à partir de la fève tonka, qui a pour synonyme en langue amazonienne *kumar* ou *kumarun* d'où le nom de coumarine. De nombreux autres dérivés de coumarine trouvés dans un large éventail de plantes. La coumarine a gagné une place importante dans le domaine de la parfumerie en faveur de son odeur crémeuse, douce et aromatique, semblable à de la vanille ou du foin [36].

Les coumarines sont divisées principalement en quatre parties classées en fonction de leur composition chimique. Les premières sont des coumarines simples, hydroxylées, alkoxyées ou alkylées sur le cycle benzénique (exemple d'ombelliférone), les deuxièmes sont des furanocoumarines, qui contiennent un cycle furannique à cinq chaînons attaché au noyau coumarinique telles que : les furanocoumarines linéaires (exemple de xanthotoxine) et les furanocoumarines angulaires (exemple d'angeligin). Les troisièmes, pyranocoumarines, qui contiennent un anneau à six membres attaché à la coumarine (exemple de seselin, xanthoxyletin et xanthyletin), et la dernière classe sont des coumarines avec des substituants dans le cycle pyronique (exemple de la warfarine) (Figure I.4) [37].

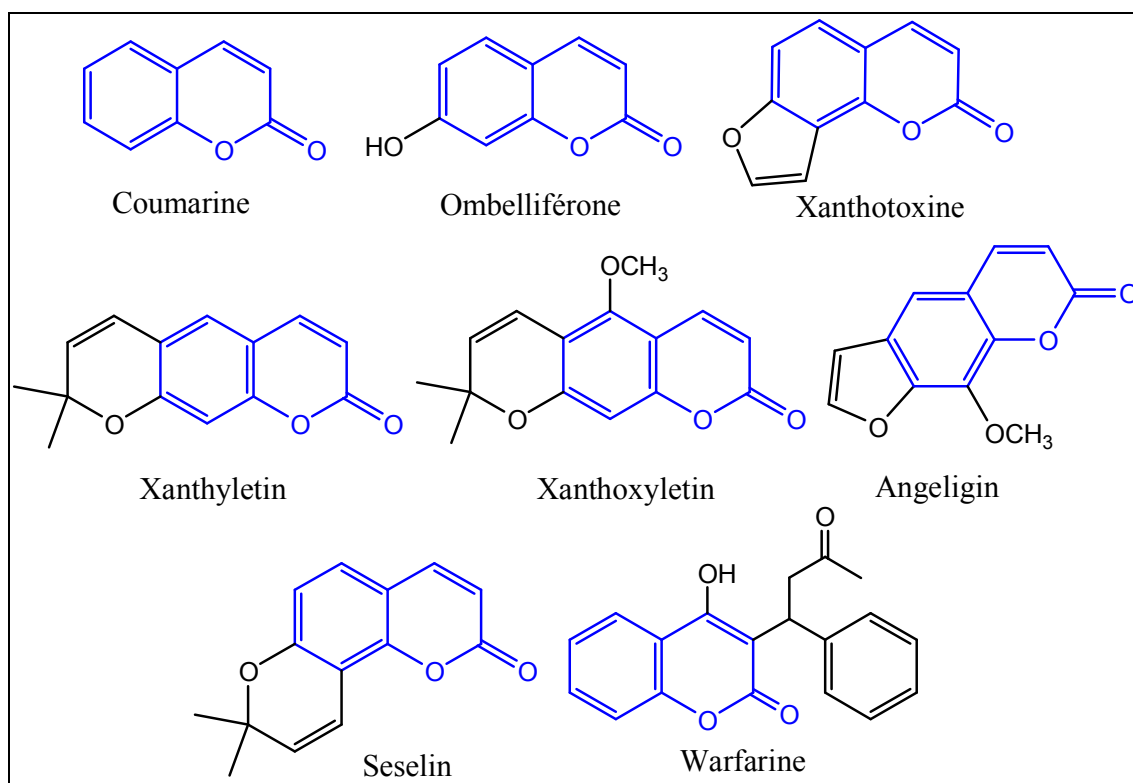


Figure I.4 : Quelques dérivés des coumarines

IV.2. Intérêt biologique des coumarines

Une large gamme de composés organiques contenant le noyau coumarine s'est révélée être active comme agents antibactérien [38], antifongique [39], antimicrobien [49], antibiotique [41], antioxydant [42], anti-inflammatoire [43], analgésique [44], anticoagulant [45,46], antimutagène [43], anticancéreux [47], anti-VIH [48], antitumoral [49], capteurs de fluorescence [50], et insecticides [51]. En dehors de ceux-ci, la coumarine attire considérablement l'attention des chimistes pour son utilisation dans les parfums et les cosmétiques [52], comme additifs alimentaires [53] et azurants optiques [54].

Warfarine est utilisée pour prévenir la coagulation du sang dans les veines, les poumons ou le cœur [45]. Un autre composé naturel bien connu contenant le noyau de la coumarine est la 7-hydroxycoumarine, également connue sous le nom d'Ombelliférone ou Umbelliférone [55] (Figure I.4), que l'on trouve dans diverses plantes, comme la carotte et la coriandre, est utilisée comme écran solaire, indicateur de fluorescence et indicateur de colorant [56]. Le motif 3-aminocoumarine est trouvé dans un certain nombre d'antibiotiques naturels tels que la novobiocine et la clorobiocine [57] (Figure I.5). Le dicoumarol est un autre composé naturel connu pour causer la maladie du trèfle doux chez les bovins [46], initialement utilisé à forte dose comme raticide (antivitamine K qui cause de graves hémorragies internes, employé dans l'appât rodenticide) et à faible dose comme anticoagulant avant d'être supplanté par un de ses dérivés : la warfarine [58]. Un dérivé de la dicoumarol 3,3'-[3-(2-hydroxyphényl)-3-oxopropane-1,1-diyl]bis(4-hydroxy-2H-chromèn-2-one (Figure I.5), a été synthétisé par Talhi et *coll.* en utilisant la 4-pyrrolidinopyridine (4ppy) dans du chloroforme, a des vertus antiprolifératifs sur les lignées cellulaires K-562 (leucémie myéloïde chronique) et Jurkat (leucémie aiguë à cellules T) [59].

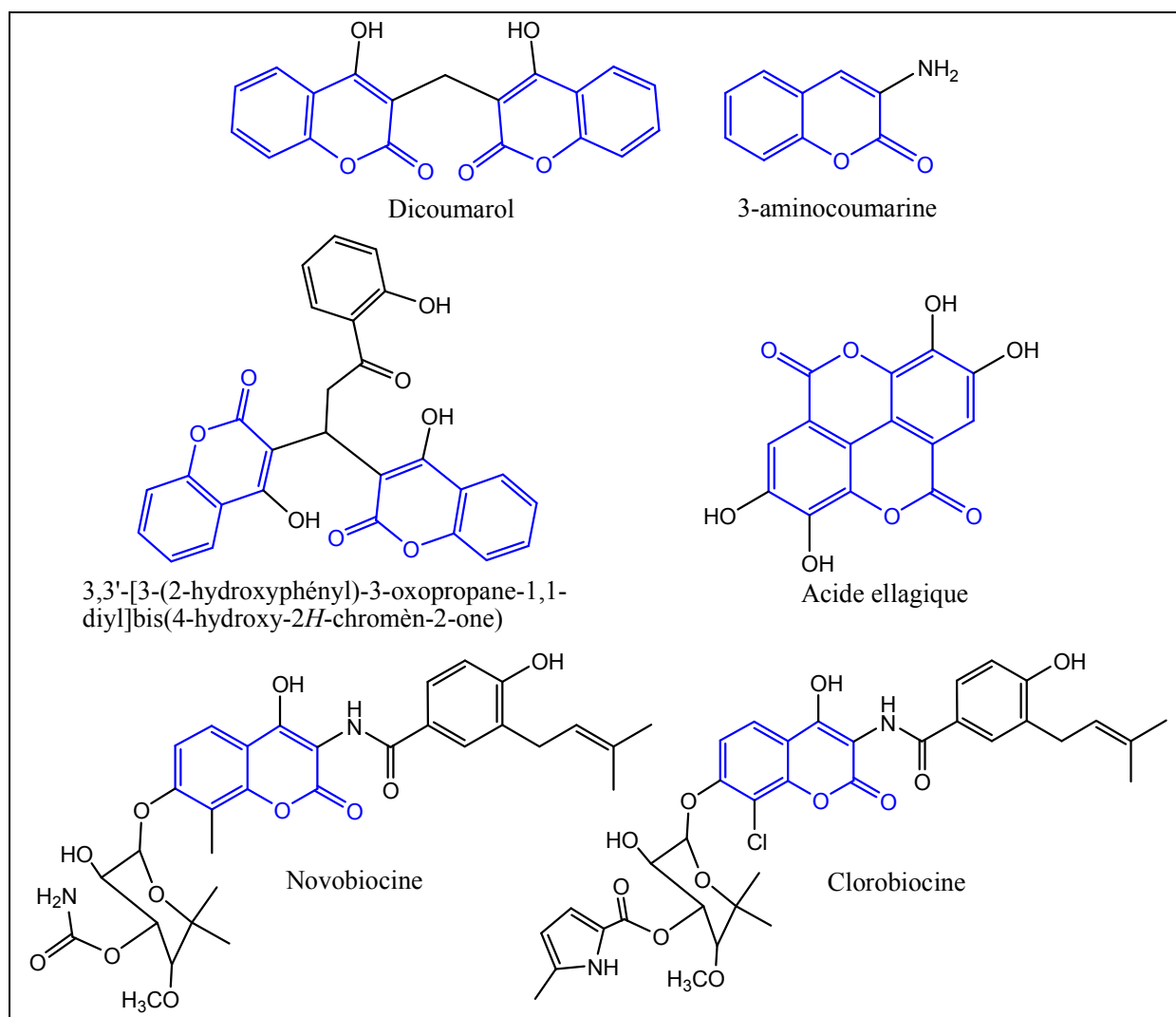


Figure I.5 : Quelques dérivés coumariniques présentant des activités thérapeutiques

Acide ellagique est un composé phénolique très abondant dans les petits fruits et légumes tels que : la canneberge, la mûre, le cassis, le mayhaw, la noix, la fraise et la framboise. Des études ont montré que l'acide ellagique (Figure I.5) présente plusieurs activités comme : antimutagènes, anticancéreuses et antiprolifératives, qui peuvent être dues à sa capacité d'inhiber directement la liaison d'ADN de certains carcinogènes, activités antibactériennes, antivirales et comme avec d'autres antioxydants polyphénoliques, l'acide ellagique a un effet chimioprotecteur en réduisant le stress oxydatif (antioxydant) [60].

IV. 3. Méthodes de synthèse des coumarines

En raison de leur large gamme d'applications, la préparation de la coumarine et de ses dérivés a attiré l'attention des organiciens. De nombreuses méthodes ont été développées pour leurs synthèses, notamment la condensation de Pechmann, la réaction de Perkin, la condensation de Knoevenagel, la réaction de Wittig et la réaction de Baylis-Hillman [61] (Schéma I.3).

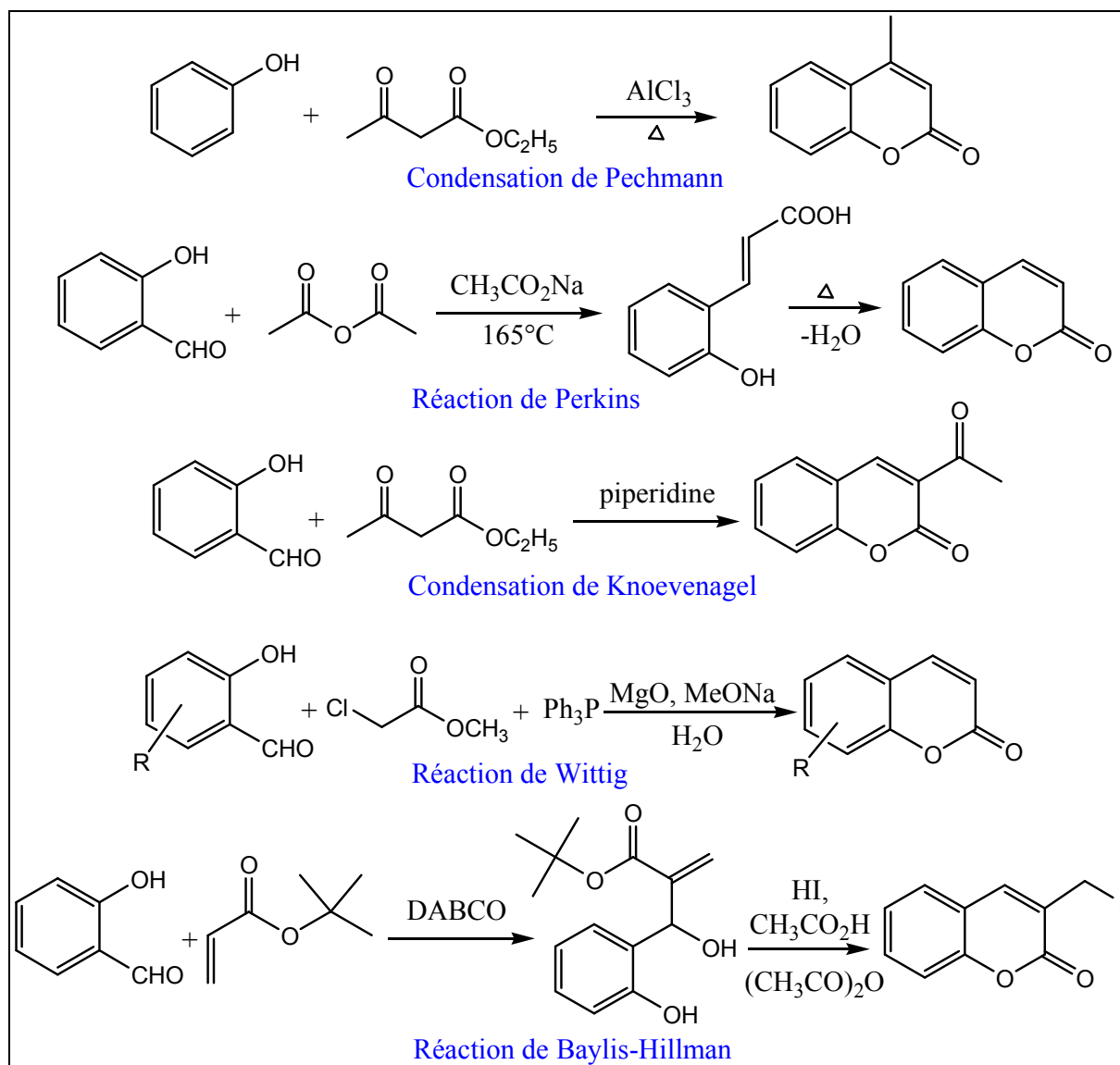


Schéma I.3 : Méthodes de synthèse des coumarines

V. Molécules hybrides

Afin de surmonter la résistance bactérienne aux médicaments, de multiplier les activités biologiques et de réduire les effets secondaires indésirables, la stratégie d'hybridation moléculaire constitue une nouvelle approche pour les chercheurs, qui implique le fusionnement de deux ou plusieurs pharmacophores pour développer des molécules hybrides multifonctionnelles.

Xanthyletin, seselin et xanthoxyletin (Figure I.4) ont été isolées à partir de *Citrus sinensis* greffé sur *Citrus limonia*. Plusieurs activités biologiques, telles que antitumorales, antibactériennes et inhibition du champignon symbiotique cultivé par les fourmis coupeuses de feuilles ont été associées à ces composés [61].

Plusieurs autres composés ont été cités par McGlacken et Wang représentés dans la figure I.6, mais aucune activité thérapeutique n'a été mentionnée [35, 62].

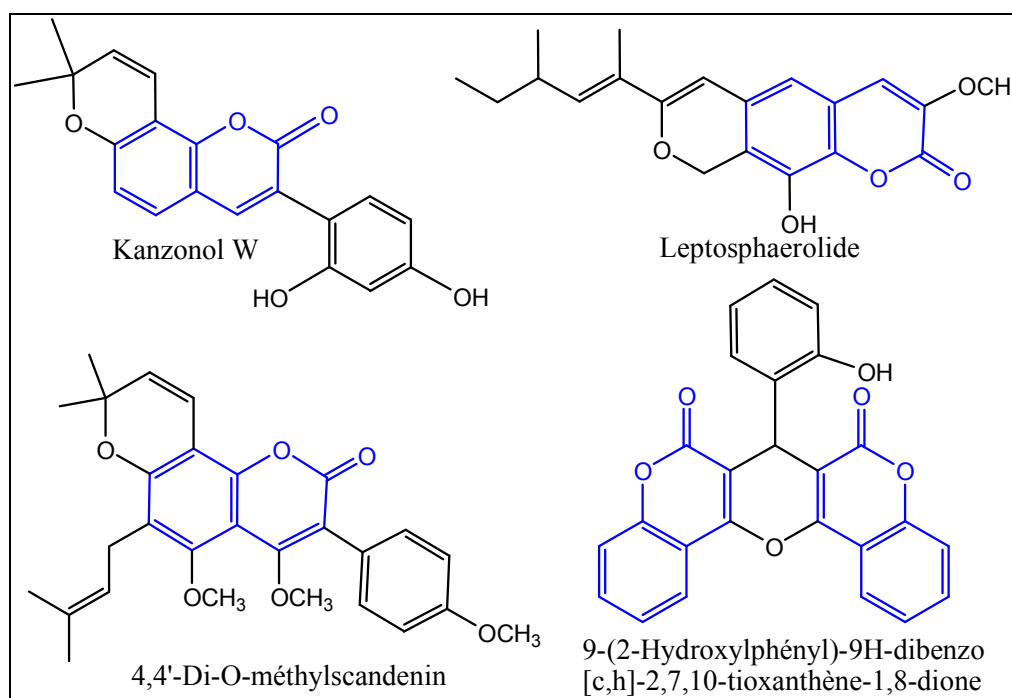


Figure I.6 : Molécules hybrides citées par McGlacken et Wang [35,62]

En utilisant cette approche, plusieurs chercheurs ont conçu et synthétisé de nombreuses molécules hybrides. Des exemples de telles molécules comprennent la Ziprasidone, Duloxétine et Ladostigil pour les maladies multifactorielles du système nerveux central, et Sunitinib et Lapatinib pour le traitement des cancers. Beaucoup d'autres molécules hybrides ont été décrites pour le traitement d'autres maladies multifactorielles (qui sont très

variables et hétérogènes impliquant de multiples systèmes organiques et cibles) comme les troubles métaboliques, le paludisme et l'inflammation [63, 66].

De nouvelles molécules hybrides coumarines-3,4-dihydropyrimidinones/thiones ont été synthétisées récemment dans notre laboratoire par Benazzouz A. et coll. [67]. Ces molécules (6-méthyl-5-(2-oxo-2H-chromène-3-carbonyl)-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones (Figure I.7)) exhibent une activité antibactérienne, contre les souches *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Pseudomonas aeruginosa*, et un des produits (R=H, R'=8-OH, X=O) a révélé une forte activité antioxydante.

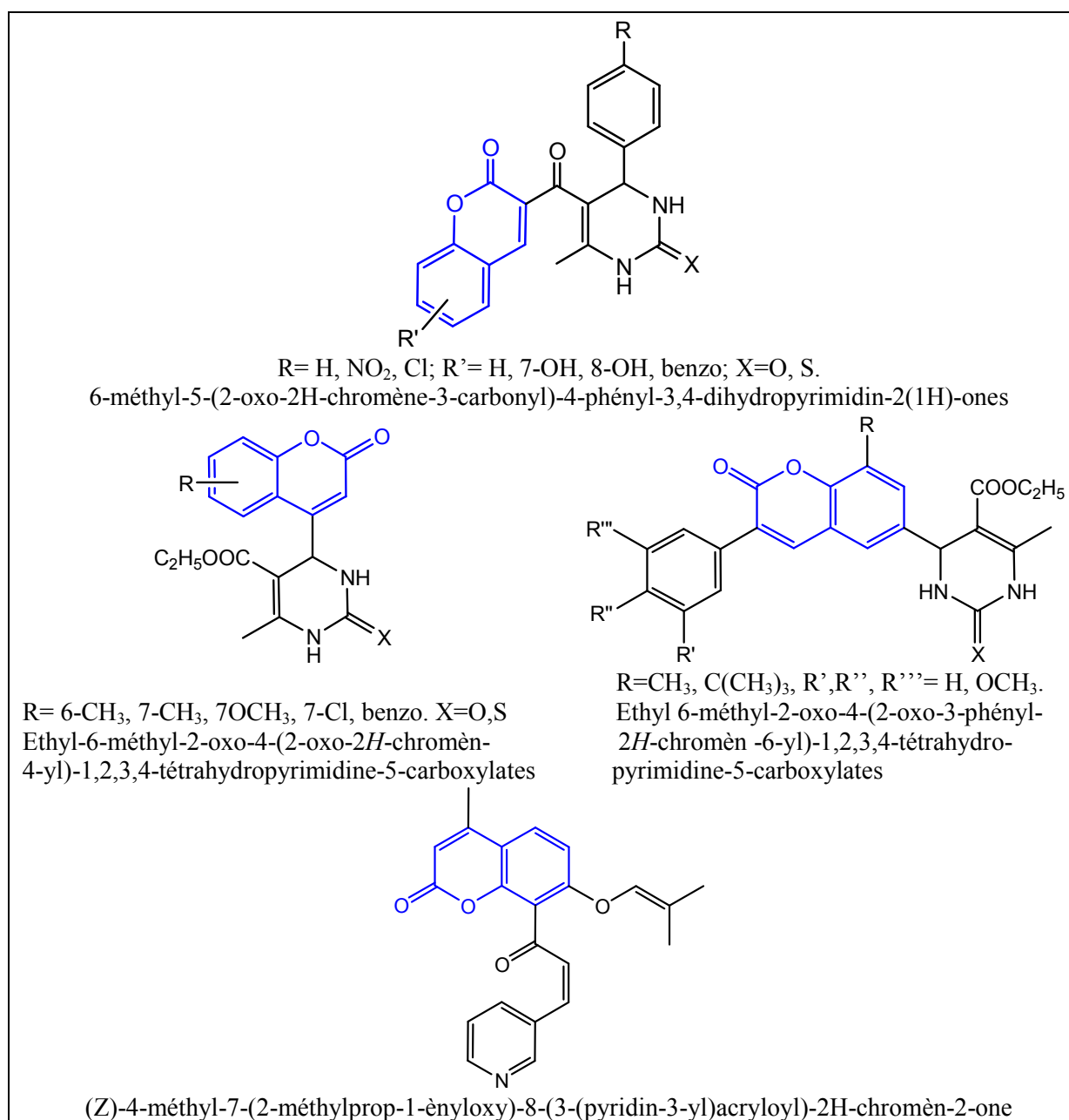


Figure I.7 : Quelques molécules hybrides (Coumarine-DHPM et coumarine-chalcone)

VI. Polyoxométallates (POMs)

Les polyoxométallates constituent une famille de composés inorganiques faisant l'objet d'un intérêt toujours croissant, aussi bien pour leurs architectures diverses et variées qu'ils adoptent que pour les nombreuses propriétés physico-chimiques qui en découlent. Cette grande diversité conduit à un champ très large d'applications, aussi diverses que la catalyse, la médecine ou le stockage des déchets nucléaires et particulièrement en synthèse organique [68-69].

1. Définition

Les POMs sont des composés non toxiques et non odorants de masses molaires élevées de 2000 à 4000 g/mol. Ils sont constitués d'hétéropolyanion (noté HPA de formule $X_xM_yO_z^{n-}$ où M est un métal de transition et X, un hétéroatome), de contre-ions (H_3O^+ , alcalins, alcalinoterreux, métaux de transition, groupements organiques) et de molécules d'eau d'hydratation.

2. Structure

Les hétéropolyanions de formule $X_xM_yO_z^{n-}$, correspondent à un arrangement tridimensionnel des oxoanions, MO_4^{n-} , où M est en général Mo^{VI} ou W^{VI} , autour de X (P^V , Si^{IV} , As^V) appelé hétéroatome. La structure de l'hétéropolyanion $X_xM_yO_z^{n-}$ est appelée structure primaire et celle du polyoxométallate structure secondaire [70].

La structure primaire de l'HPA, $X_xM_yO_z^{n-}$, dépend du rapport M/X ($M/X = 6, 9$ ou 12) et porte le nom de celui qui l'a établi. Les hétéropolyanions connus jusqu'à présent sont les suivants :

- HPA de structure KEGGIN	$XM_{12}O_{40}^{n-}$	(1934)	[71]
- HPA de structure ANDERSON	$XM_6O_{24}^{n-}$	(1937)	[72]
- HPA de structure LINVIST	$XM_6O_{19}^{n-}$	(1952)	[73]
- HPA de structure DAWSON	$X_2M_{18}O_{62}^{n-}$	(1954)	[74]

Dans la suite de ce travail nous nous intéresseront uniquement aux HPAs de structure Keggin ou Dawson.

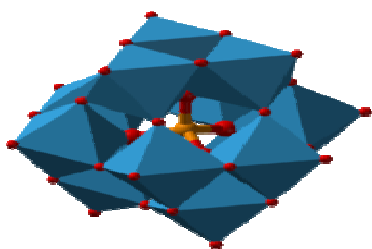


Figure I.8 : Structure de Keggin, $XM_{12}O_{40}^{n-}$

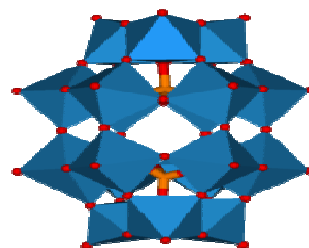


Figure I.9 : Structure de Dawson, $X_2M_{18}O_{62}^{n-}$

3. Propriétés

- Propriétés acides

En solution aqueuse, les hétéropolyacides (HPAs) se comportent comme des acides forts de Brönsted. Leur force d'acidité est supérieure à celle des acides minéraux conventionnels (HCl, HClO₄, HNO₃...). Ceci est attribué à la dispersion des charges négatives à la surface de l'anion de Keggin et au niveau des liaisons M-O_d [75]. Contrairement aux acides conventionnels (polyacides), tous les protons sont équivalents et très mobiles. A l'état solide, les propriétés acides des HPAs dépendent de plusieurs facteurs tels que la nature de l'atome addenda (Mo, W, V...), de l'hétéroatome et du contre-ion [76].

Généralement les hétéropolyacides tungstiques sont plus acides que les molybdiques, la force d'acidité décroît dans l'ordre suivant : PW₁₂>PW₁₁V> SiW₁₂≈ PMo₁₂> PMo₁₁V≈ SiMo₁₂

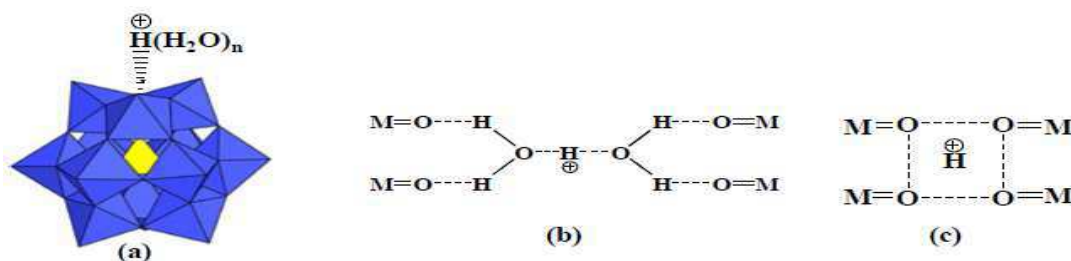


Figure I.10 : Localisation des protons des hétéropolyacides : (a) en solution ; (b) à l'état solide, HPA hexahydraté ; (c) à l'état solide, HPA bihydraté [77]

L'acidité des hétéropolysels augmente avec l'électronégativité et la charge du contre-ion [76, 78]. Ceci peut être expliquée par l'hydrolyse partielle du sel, l'acidité de Lewis du cation métallique (Al³⁺, Bi³⁺...) et la dissociation de l'eau de coordination de ce dernier.

- Propriétés oxydoreductrices

Les POMs types Keggin ou Dawson sont des oxydants polyélectroniques, du fait qu'ils renferment des atomes métalliques à des degrés d'oxydation élevés (Mo^{VI}, W^{VI}, V^V). Le potentiel d'oxydation des POMs dépend à la fois de l'atome de coordination (V, Mo, W) et de la nature des contre-ions (alcalin, métaux de transition). Ainsi, le pouvoir oxydant des molybdates est supérieur à celui des tungstates et la substitution d'un molybdène ou d'un tungstène par un vanadium entraîne une augmentation du pouvoir oxydant [79].

VII. Conclusion

Nous avons voulu, à travers ce chapitre sur les RMCs, démontrer l'importance qui se traduit par l'efficacité et la simplicité avec laquelle des molécules très complexes comme les alcaloïdes, les antibiotiques, les vitamines,... sont préparées. Ces raisons nous ont guidés dans le choix de la réaction de Biginelli et des nouvelles coumarines pour élaborer des systèmes structuraux, en se basant sur des catalyseurs écologiques et économiques.

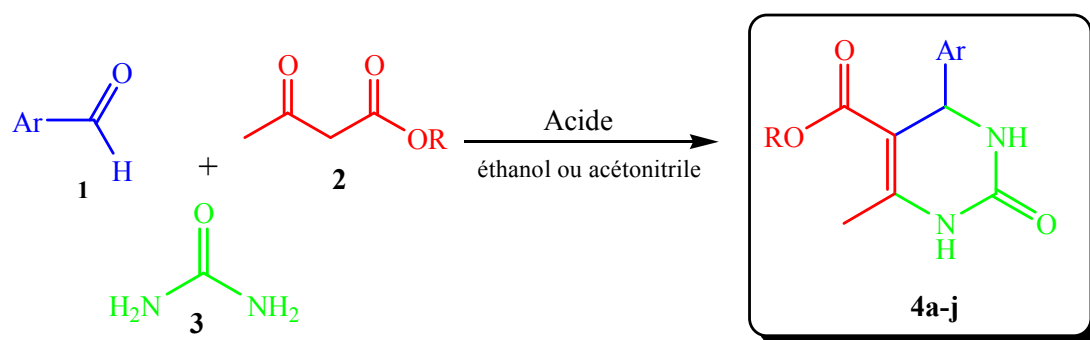
Chapitre II

*Synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones
par catalyse acide en utilisant des
polyoxométallates de type Keggin ou
Dawson. Interprétation théorique du
mécanisme mis en jeu*

I. Introduction

Les polyoxométallates (POMs) de type Keggin ont de vastes perspectives d'application en chimie de synthèse. Leurs propriétés acides et oxydantes dépendent de la composition et de la nature des composants et peuvent être modifiées en fonction des besoins de réaction. De plus, ils sont faciles à manipuler, non volatils et non toxiques. Les hétéropolyacides (HPAs) ont été largement étudiés en tant que catalyseurs acides dans de nombreuses réactions dans notre laboratoire [80-82], et ont également trouvé des applications industrielles dans plusieurs procédés [68].

Nous rapportons dans ce chapitre la synthèse des DHPMs **4a-j** par la réaction de Biginelli, en présence de catalyseurs acides, des polyoxométallates de type Keggin, polyoxomolybdates ($H_4SiMo_{12}O_{40}$, $H_3PMo_{12}O_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$, $K_3HPMo_{11}VO_{40}$, et $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$) et des sels de type Dawson (α - $K_6P_2W_{18}O_{62}$, β - $(NH_4)_6P_2W_{18}O_{62}$, $K_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$). La séquence réactionnelle est représentée dans le schéma I.4.



4a (Ar=C₆H₅, R=OCH₃), **4b** (Ar=4-OH-C₆H₄, R=OCH₃) **4c** (Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= OCH₃), **4d** (Ar= 4-NO₂-C₆H₄, R= OCH₃), **4e** (Ar= 4-OCH₃-C₆H₄, R= OCH₃), **4f** (Ar= C₆H₅, R= OC₂H₅), **4g** (Ar= 4-OH-C₆H₄, R= OC₂H₅), **4h** (Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= OC₂H₅), **4i** (Ar= 4-NO₂-C₆H₄, R= OC₂H₅), **4j** (Ar= 4-OCH₃-C₆H₄, R= OC₂H₅).

Schéma I.4 : Synthèse des DHPMs **4a-j** catalysé par des polyoxométallates de type Keggin ou Dawson

II. Synthèse des DHPMs en utilisant l'acide de Brønsted HCl

Dans le but de comparer l'efficacité de la catalyse par les POMs dans la synthèse des DHPMs, nous avons repris la réaction de Biginelli en faisant réagir un équivalent d'un dérivé

de benzaldéhyde, un équivalent d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) et un et demi équivalents d'urée tout en diminuant la quantité de l'acide chlorhydrique à six gouttes à reflux d'éthanol pendant une heure et trente minutes.

Nous avons obtenu les DHPMs **4a-j** avec des rendements faibles à moyens qui sont résumés dans le tableau I.1.

Tableau I.1 : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones **4a-j** à reflux d'éthanol en présence d'HCl

Entrée	Ar	R	Produit	Rdt %	Pf °C	
					mesuré	rapporté
1	C ₆ H ₅	OCH ₃	4a	29	207–209	209–211 [83]
2	4-OH-C ₆ H ₄	OCH ₃	4b	52	238–240	-
3	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	4c	33	201–203	204–207 [83]
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₃	4d	28	233–236	236–238 [83]
5	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₃	4e	54	194–195	192–194 [83]
6	C ₆ H ₅	OCH ₂ CH ₃	4f	40	203–205	202–204 [84]
7	4-OH-C ₆ H ₄	OCH ₂ CH ₃	4g	41	225–228	228–230 [85]
8	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₂ CH ₃	4h	34	210–212	209–211 [85]
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₂ CH ₃	4i	21	207–209	209–212 [85]
10	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₂ CH ₃	4j	42	200–202	199–202 [85]

Les meilleurs rendements, 54% et 52%, sont obtenus avec le 4-méthoxybenzaldéhyde et le 4-hydroxybenzaldéhyde respectivement.

III. Synthèse des DHPMs en utilisant des Polyoxométallates de type Keggin

III.1. Utilisation du H₄SiMo₁₂O₄₀

Dans un premier temps, nous avons substitué l'acide minéral HCl, qui est toxique et nocif pour la santé, par H₄SiMo₁₂O₄₀, un acide solide non toxique, facilement récupérable et réutilisable sans perdre son efficacité qui présente une forte acidité et une grande stabilité, en gardant les mêmes conditions opératoires telles décrites précédemment. Par conséquent, La réaction est menée en présence de H₄SiMo₁₂O₄₀ (5% mole) à reflux d'éthanol (et d'acétonitrile) pendant 1,5 h et a offert les 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones **4a-j** avec de

bons rendements (52-82%) (Tableau I.2). Les meilleurs rendements sont obtenus avec le 4-nitro benzaldéhyde (Tableau I.2, entrées 4, 9) dans l'acétonitrile comme solvant. Ces résultats montrent que l'utilisation de $H_4SiMo_{12}O_{40}$, comme catalyseur, est efficace et permet une amélioration de la méthodologie classique de Biginelli en termes de rendement et du temps de la réaction.

Tableau I.2 : Synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones **4a–j** en utilisant le catalyseur $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (5% mol) à reflux d'éthanol et d'acétonitrile

Entrée	Ar	R	Produit (solvant)	Rdt%
1	C ₆ H ₅	OCH ₃	4a (EtOH)	52
			(CH ₃ CN)	64
2	4-OH-C ₆ H ₄	OCH ₃	4b (EtOH)	70
			(CH ₃ CN)	76
3	4-Cl-C ₆ H ₄	OCH ₃	4c (EtOH)	73
			(CH ₃ CN)	77
4	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	OCH ₃	4d (EtOH)	78
			(CH ₃ CN)	80
5	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OCH ₃	4e (EtOH)	74
			(CH ₃ CN)	76
6	C ₆ H ₅	OC ₂ H ₅	4f (EtOH)	60
			(CH ₃ CN)	65
7	4-OH-C ₆ H ₄	OC ₂ H ₅	4g (EtOH)	63
			(CH ₃ CN)	70
8	4-Cl-C ₆ H ₄	OC ₂ H ₅	4h (EtOH)	65
			(CH ₃ CN)	68
9	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	OC ₂ H ₅	4i (EtOH)	79
			(CH ₃ CN)	82
10	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	OC ₂ H ₅	4j (EtOH)	69
			(CH ₃ CN)	75

III.2. Utilisation du $H_3PMo_{12}O_{40}$

Afin d'évaluer l'effet de la constitution du POM, la synthèse des 3,4-dihydropyrimidine-2(1*H*)-ones **4a–j** a également été réalisée en présence de $H_3PMo_{12}O_{40}$. Dans ce cas, les rendements les plus élevés, comme dans le cas de $H_4SiMo_{12}O_{40}$, ont été obtenus dans l'acétonitrile et avec les substituants nitro et méthoxy benzaldéhydes **4d**, **4i**, **4j** et **4e** (Tableau I.3, entrées 4, 5, 9 et 10). Cependant, ces rendements étaient inférieurs à ceux obtenus avec $H_4SiMo_{12}O_{40}$. La différence dans les rendements obtenus est plus prononcée (jusqu'à 10%) dans le cas des autres substituants, montrant que $H_4SiMo_{12}O_{40}$ est plus actif que $H_3PMo_{12}O_{40}$ (Tableau I.3). Ce comportement catalytique pourrait être expliqué par le nombre

de protons existant dans $H_4SiMo_{12}O_{40}$ ($4H^+$) qui est supérieur à celui du $H_3PMo_{12}O_{40}$ ($3H^+$) et non par la force d'acidité du POM. La haute efficacité des HPAs en tant que catalyseurs acides est principalement due à leur forte acidité de Brønsted, dépassant largement celle des acides minéraux ordinaires (H_2SO_4 , H_3PO_4) [75].

Tableau I.3 : Synthèse des DHPMs **4a-j** en utilisant $H_3PMo_{12}O_{40}$ (5% mol) à reflux d'éthanol et d'acétonitrile

Entrée	Produit	Rdt (%)	
		EtOH	CH ₃ CN
1	4a	51	61
2	4b	61	65
3	4c	62	66
4	4d	75	77
5	4e	70	72
6	4f	58	59
7	4g	62	68
8	4h	61	68
9	4i	77	78
10	4j	67	70

III.3. Effet de la composition des POMs

Dans le but de confirmer l'influence de l'acidité de Brønsted et d'étudier l'effet de la composition des POMs, nous avons repris la synthèse de **4i** (comme modèle le plus rentable avec $H_4SiMo_{12}O_{40}$), avec d'autres catalyseurs tels que $K_3HPMo_{11}VO_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$ et $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$ (5%mol) (Tableau I.4). Les résultats montrent que les rendements diminuent selon l'ordre suivant : $H_4SiMo_{12}O_{40} > H_3PMo_{12}O_{40} > H_4PMo_{11}VO_{40} > K_3HPMo_{11}VO_{40} > (NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$, ce classement est lié au pouvoir acide de Brønsted et oxydant. Ce qui met en évidence l'efficacité de $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (82%) par rapport à $H_3PMo_{12}O_{40}$ et $H_4PMo_{11}VO_{40}$ (78% et 56%, respectivement). Le $K_3HPMo_{11}VO_{40}$ et $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$ (sel) se sont révélés inactifs vis-à-vis de la formation de **4i** et cela est dû à leur faible acidité. Ces résultats montrent que la synthèse de la DHPM **4i** nécessite une acidité de Brønsted.

Les rendements de **4i** obtenus ainsi que les différents catalyseurs utilisés sont rassemblés dans le tableau I.4.

Tableau I.4 : Effet de la composition des catalyseurs POMs dans la synthèse des DHPMs.

Exemple : synthèse de **4i**

Catalyseur (5% mol)	Rdt%
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	78
H₄SiMo₁₂O₄₀	82
H ₄ PMo ₁₁ VO ₄₀	56
K ₃ HPMo ₁₁ VO ₄₀	< 10
(NH ₄) ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	Traces

III.4. Influence de la quantité du catalyseur

L'effet de la quantité du catalyseur (2-8 mol%) dans la synthèse des DHPMs est également évalué, en prenant le composé **4a** (à reflux d'éthanol) et **4j** (à reflux d'acétonitrile) comme exemple en utilisant H₄SiMo₁₂O₄₀ et H₃PMo₁₂O₄₀ (Tableau I.5). En présence de H₄SiMo₁₂O₄₀, les rendements de **4a** et **4j** augmentent de 18% à 74% et de 25% à 78%, respectivement, avec l'accroissement de la quantité du catalyseur de 2 à 8% mol, contrairement à H₃PMo₁₂O₄₀ où les rendements les plus élevés pour **4a** (51%) et **4j** (70%) ont été obtenus avec une quantité de 5% mol et diminuent à 8% mol, ce qui est due au faible pouvoir oxydant du H₄SiMo₁₂O₄₀ par rapport à H₃PMo₁₂O₄₀ et aussi à une réaction acide-base entre le H₃PMo₁₂O₄₀ et l'urée.

Tableau I.5 : Effet de la quantité du catalyseur dans la synthèse des DHPMs **4a** et **4j**

	Rdt (%) à 2%mol		Rdt (%) à 5%mol		Rdt (%) à 8%mol	
	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀
4a EtOH	12	18	51	52	24	74
4j CH ₃ CN	21	25	70	75	50	78

III.5. Influence du temps et de la quantité des réactifs

L'influence des quantités des réactifs sur la synthèse de **4j** a également été examinée. La réaction est effectuée à reflux d'acétonitrile en utilisant le $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ comme catalyseur (5% mol) (Tableau I.6).

Tableau I.6 : Effet de la quantité des réactifs et du temps de la réaction sur le rendement des DHPMs en utilisant le $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$

Quantités des réactifs	Rdt (%)	
	1h30	2h
1 mmol 4-OCH ₃ -BA + 1 mmol AAE + 1,5 mmol urée	70	51
1 mmol 4-OCH ₃ -BA + 1,5 mmol AAE + 1,5 mmol urée	69	60
1,5 mmol 4-OCH ₃ -BA + 1 mmol AAE + 1,5 mmol urée	82	63

L'excès d'acétoacétate d'éthyle (AAE) n'influe pas sur le rendement, tandis qu'un excès d'aldéhyde augmente le rendement du produit **4j** de 12% et l'augmentation du temps de la réaction le diminue. Cette diminution peut être expliquée par l'effet du pouvoir oxydant de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ qui oxyde la dihydropyrimidinone formée en pyrimidinone (Schéma I.5).

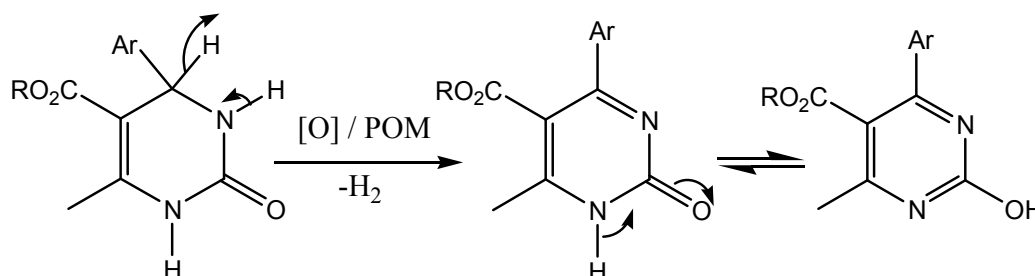


Schéma I.5 : Réaction d'oxydation de la DHPM en pyrimidinone

III.6. Influence du substituant lié au noyau aromatique sur le rendement en DHPM et calcul de charge de Mulliken : Interprétation théorique

Au vu de ces résultats, nous constatons que les conditions opératoires adoptées ont permis d'améliorer les rendements par rapport aux autres catalyseurs, notamment avec des substrats possédant des groupes électro-attracteurs (Tableaux I.2 et I.3). Ce résultat est confirmé par les calculs semi-empiriques de charge de Mulliken, utilisant la méthode Hamiltonienne semi-empirique PM6 [86]. Ces calculs montrent que l'électrophilie du carbone du carbonyle (-CHO) dépend de la nature et de la position du substituant lié au noyau aromatique. Ces

derniers montrent que le carbone de la fonction aldéhyde (-CHO) est plus positif dans les deux solvants lorsque le substituant est un groupe électro-attracteur (Tableau I.7). D'où le classement suivant par ordre de réactivité croissant du carbonyle de la fonction aldéhyde: -C₆H₅<4-Cl-C₆H₄<4-OH-C₆H₄<4-OCH₃-C₆H₄<4-NO₂-C₆H₄. Par conséquent les rendements doivent varier dans le même sens. Ce qui est en accord avec nos résultats expérimentaux.

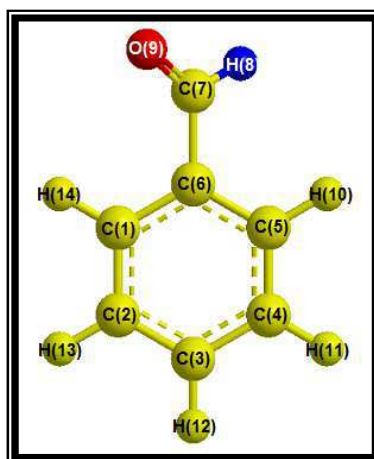


Figure I.11 : Structure 3D du benzaldéhyde

Tableau I.7 : Charges de Mulliken des atomes de carbone du carbonyle des différents aldéhydes

Aldéhyde	Substituant R	Charge de CHO	
		CH ₃ CN	EtOH
4-NO ₂ PhCHO	4-NO ₂	0,192	0,192
PhCHO	H	-0,039	-0,039
4-ClPhCHO	4-Cl	-0,019	-0,019
4-OHPhCHO	4-OH	0,041	0,041
4-OCH ₃ PhCHO	4-OCH ₃	0,095	0,095

IV. Synthèse des DHPMs en utilisant des polyoxométallates de type Dawson

L'effet catalytique des polyoxométallates de type Dawson à base de tungstène (α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -(NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂, K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂), sur la synthèse de **4j** à reflux d'acétonitrile pendant 1,5 h (4-nitrobenzaldéhyde (1,5 mmol), l'acétoacétate d'éthyle (1 mmol) et l'urée (1,5 mmol)) a également été étudié (Tableau I.8). Les résultats expérimentaux montrent que α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -(NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂ et K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂ sont moins efficaces que

les HPAs de type Keggin mais qui restent très intéressants (60%) vu que ce sont des sels et ne présentent pas d'acidité de Brønsted requise (comme dans le cas de $(\text{NH}_4)_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$), qui joue un rôle majeur dans ce type de réaction, contrairement à sa présence dans les catalyseurs de type Keggin testés.

Une étude plus approfondie sur l'utilisation des POMs de type Dawson, présentant une acidité de Brønsted, vis-à-vis de la réaction de Biginelli sera réalisée ultérieurement dans la suite de nos travaux de recherche.

Tableau I.8 : Synthèses de **4i** (rendement %) en utilisant les POMs de type Dawson α - $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$, β - $(\text{NH}_4)_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$, $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{Mo}_6\text{O}_{62}$

Catalyseur	5%mol	8%mol
α - $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$	20	30
β - $(\text{NH}_4)_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$	35	60
$\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{Mo}_6\text{O}_{62}$	17	27

V. Etude théorique du mécanisme de la réaction proposé avec les HPAs

Afin d'expliquer la formation des dérivés DHPMs, nous avons calculé les charges des sites électrophiles et nucléophiles des réactifs par des calculs théoriques utilisant la méthode hamiltonienne semi-empirique PM6 [86] et dans chaque solvant, pour identifier les entités qui réagissent en premier et en déduisant l'intermédiaire le plus probable. La Figure I.12, rapporte les charges de chaque atome participant à la réaction.

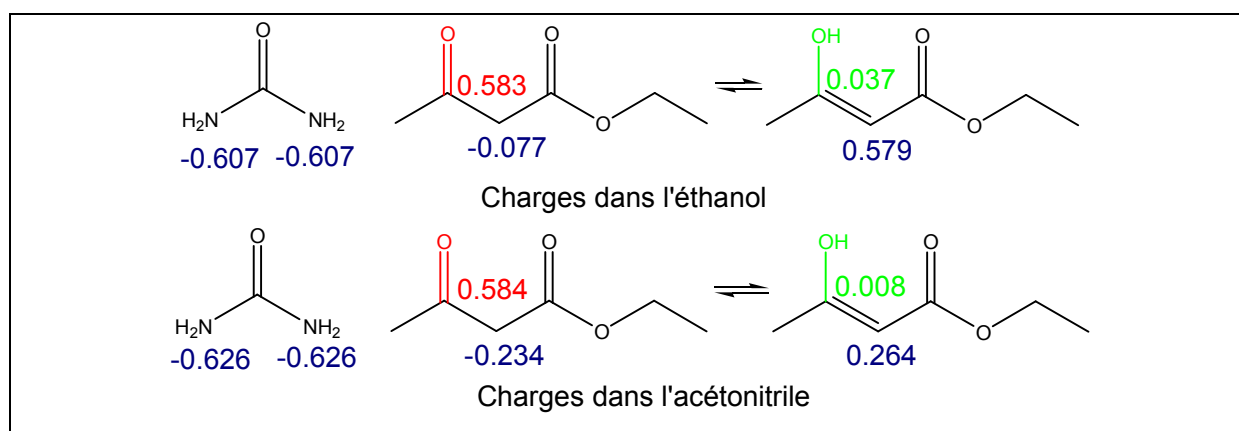


Figure I.12 : Charges de Mulliken de l'urée et de l'acétoacétate d'éthyle dans l'éthanol et dans l'acétonitrile en utilisant le Gaussian [86]

Dans des travaux précédents de notre laboratoire [87], nos collègues ont montré que les β -dicétones peuvent exister dans un équilibre tautomérique. La forme dicétonique étant plus stable dans les solvants polaires tandis que la forme céto-énolique plus stable dans les solvants apolaires.

Dans ce travail, nous avons choisi deux solvants polaires, l'un est protique (EtOH) et l'autre est aprotique (CH₃CN). L'hydrogène du solvant protique (EtOH) peut remplacer l'hydrogène de la fonction énol par formation d'une liaison hydrogène avec l'oxygène d'un des deux carbonyles de la β -dicétone, qui peut donner la forme céto-énolique. Contrairement à l'acétonitrile, la forme dicétonique est plus abondante due à l'absence de la formation de cette liaison.

Les calculs semi-empiriques des charges atomiques de chaque réactif dans les deux solvants, montrent d'une part que les atomes d'azote de l'urée ne changent pas beaucoup, étant légèrement plus négatives dans CH₃CN que dans EtOH. L'atome de carbone du carbonyle de la fonction cétone de l'acétoacétate d'éthyle, sous la forme dicétonique est plus positif que celui de l'énole sous la forme céto-énolique (=CHOH) dans les deux solvants, ce qui augmente la réactivité du carbonyle dans le cas de la dicétone (Figure I.12).

D'autre part, le carbonyle du groupement cétone de l'acétoacétate d'éthyle sous sa forme dicétonique est plus positif que le carbone de la fonction aldéhyde dans les deux solvants (Tableau I.7), suggérant que la réactivité de l'urée **3** avec l'acétoacétate de méthyle/éthyle **2** est la première étape de la réaction, puis l'intermédiaire formé **D** réagit avec l'aldéhyde **1** pour donner les 3,4-dihydropyrimidinones **4a-j** (Schéma I.6), confirmant ainsi le mécanisme proposé par Capanec et Litvic [23] et s'opposant à celui proposé par Folkers-Johnson [20] et Kappe [22].

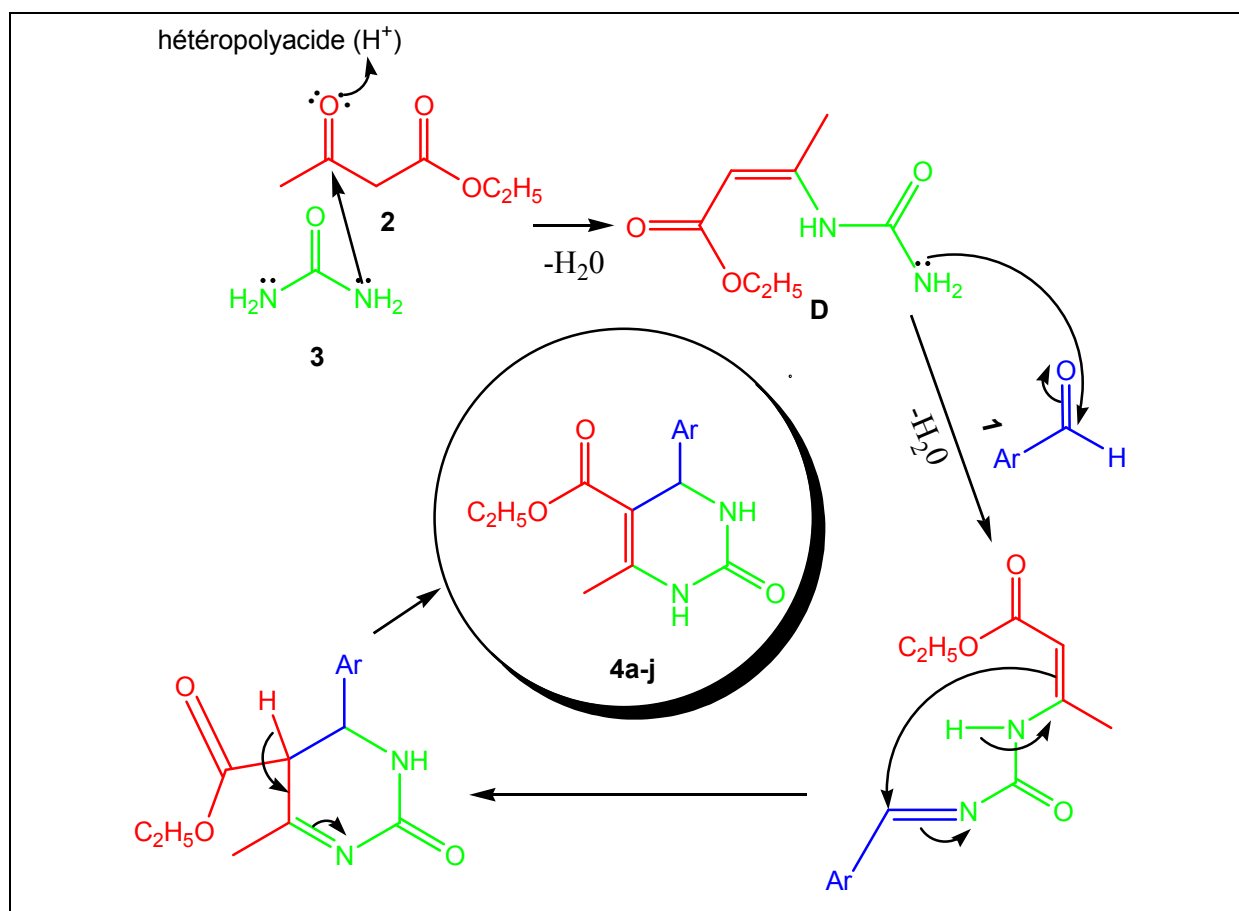


Schéma I.6 : Mécanisme proposé pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a-j** en utilisant des catalyseurs hétéropolyacides

VI. Caractérisations spectroscopiques des DHPMs synthétisées **4a-j**

VI.1. Etude par spectroscopie IR

Les spectres IR réalisés avec du KBr spectroscopique sont caractérisés par deux bandes successives correspondantes à l'élongation des deux liaisons N-H du noyau dihydropyrimidinone qui apparaissent respectivement vers 3240 cm^{-1} et 3110 cm^{-1} . Une autre bande apparaît vers 1700 cm^{-1} qui est caractéristique du groupement C=O de la fonction ester ou cétone suivie par la bande du groupement C=O de la fonction amide du noyau dihydropyrimidinone enregistrée vers 1640 cm^{-1} . D'autres bandes caractérisent les doubles liaisons C=C du cycle aromatique et du noyau dihydropyrimidinone apparaissent entre 1616 cm^{-1} et 1515 cm^{-1} . Dans le tableau I.9, sont résumés les résultats enregistrés pour tous les composés **4a-j**.

Tableau I.9 : Résultats spectroscopiques IR des composés **4a-j**

Produit	Bandes caractéristiques enregistrées	Bandes reportées dans la littérature [83-85]
4a	3241, 3115, 1702, 1645, 1518, 1528	3240, 3110 (NH), 1700
4b	3249, 3121, 1686, 1637, 1518, 1528	(CO ester), 1640 (C=O
4c	3241, 1707, 1641, 1502	amide), 1616-1515 (C=C
4d	3365, 3115, 1698, 1636, 1528	aromatique et noyau
4e	3238, 3106, 1710, 1649, 1612, 1583, 1511	DHPM)
4f	3339, 3237, 1701, 1653, 1566	
4g	3276, 3115, 1689, 1645, 1528, 1609	
4h	3249, 3115, 1705, 1653, 1582, 1510	
4i	3241, 3106, 1707, 1640, 1600, 1528	
4j	3234, 3106, 1703, 1649, 1612, 1511	

VI.2. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI⁺)

Les spectres de masse ont été réalisés en mode MS-ESI⁺. Quatre formes cationiques [M+H]⁺, [M+Na]⁺, [2M+H]⁺ et [2M+Na]⁺ qui sont en parfait accord avec les formules brutes calculées, pour chaque produit, ont été enregistrées. Dans le tableau I.10 nous résumons l'ensemble de ces résultats.

Tableau I.10 : Résultats des spectres MS-ESI⁺ des produits **4a-j**

Produit	Ion	Masse mesurée m/z (%)	M g/mol	Formule brute
4a	[M+H] ⁺	247,1 (40)	246,1	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃
	[M+Na] ⁺	269,1 (35)		
	[2M+H] ⁺	493,2 (17)		
	[2M+Na] ⁺	515,2 (100)		
4b	[M+H] ⁺	263,1 (65)	262,1	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄
	[M+Na] ⁺	285,1 (35)		
	[2M+H] ⁺	525,2 (38)		
	[2M+Na] ⁺	547,2 (100)		
4c	[M+H, ³⁵ Cl] ⁺	281,1 (85)	280,1	C ₁₃ H ₁₃ ClN ₂ O ₃
	[M+H, ³⁷ Cl] ⁺	283,1 (30)		
	[M+Na, ³⁵ Cl] ⁺	303,1 (35)		
	[M+Na, ³⁷ Cl] ⁺	307,1 (6)		
	[2M+H, ³⁵ Cl] ⁺	561,2 (35)		
	[2M+H, ³⁷ Cl] ⁺	563,2 (25)		

	$[2M+Na, ^{35}Cl]^+$	583,2 (100)		
	$[2M+Na, ^{37}Cl]^+$	585,2 (70)		
4d	$[M+H, ^{14}N]^+$	292,1 (23)	291,1	$C_{13}H_{13}N_3O_5$
	$[M+H, ^{15}N]^+$	293,1 (10)		
	$[M+Na, ^{14}N]^+$	314,1 (3)		
	$[M+Na, ^{15}N]^+$	315,1 (5)		
	$[2M+H, ^{14}N]^+$	583,2 (8)		
	$[2M+H, ^{15}N]^+$	584,2 (4)		
	$[2M+Na, ^{14}N]^+$	605,2 (10)		
	$[2M+Na, ^{15}N]^+$	606,2 (21)		
4e	$[M+H]^+$	277,1 (35)	276,1	$C_{14}H_{16}N_2O_4$
	$[M+Na]^+$	299,1 (30)		
	$[2M+H]^+$	553,2 (25)		
	$[2M+Na]^+$	575,2 (75)		
4f	$[M+H]^+$	261,3 (37)	260,1	$C_{14}H_{16}N_2O_3$
	$[M+Na]^+$	283,3 (26)		
	$[2M+H]^+$	521,6 (29)		
	$[2M+Na]^+$	543,6 (100)		
4g	$[M+H]^+$	277,1 (58)	276,1	$C_{14}H_{16}N_2O_4$
	$[M+Na]^+$	299,1 (35)		
	$[2M+H]^+$	553,2 (45)		
	$[2M+Na]^+$	575,2 (100)		
4h	$[M+H, ^{35}Cl]^+$	295,1 (69)	294,1	$C_{14}H_{15}ClN_2O_3$
	$[M+H, ^{37}Cl]^+$	297,1 (48)		
	$[M+Na, ^{35}Cl]^+$	317,1 (52)		
	$[M+Na, ^{37}Cl]^+$	319 (20)		
	$[2M+H, ^{35}Cl]^+$	589,2 (53)		
	$[2M+H, ^{37}Cl]^+$	591,2 (42)		
	$[2M+Na, ^{35}Cl]^+$	611,2 (100)		
	$[2M+Na, ^{37}Cl]^+$	613,2 (72)		
4i	$[M+H, ^{14}N]^+$	306,1 (43)	305,1	$C_{14}H_{15}N_3O_5$
	$[M+H, ^{15}N]^+$	307,1 (25)		
	$[M+Na, ^{14}N]^+$	328,1 (27)		
	$[M+Na, ^{15}N]^+$	329,1 (25)		
	$[2M+H, ^{14}N]^+$	611,2 (20)		
	$[2M+H, ^{15}N]^+$	612,2 (6)		
	$[2M+Na, ^{14}N]^+$	633,2 (34)		
	$[2M+Na, ^{15}N]^+$	634,2 (22)		
4j	$[M+H]^+$	291,1 (60)	290,1	$C_{15}H_{18}N_2O_4$
	$[M+Na]^+$	313,1 (47)		
	$[2M+H]^+$	581,2 (70)		
	$[2M+Na]^+$	604,2 (80)		
	$[3M+H]^+$	871,3 (12)		
	$[3M+Na]^+$	893,3 (100)		

VI.3. Etude par spectroscopie RMN 1H

Les spectres RMN du proton sont réalisés à 300,13 MHz dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300 en utilisant le diméthylsulfoxyde 6-deutéié comme solvant et

le TMS comme référence interne, les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm.

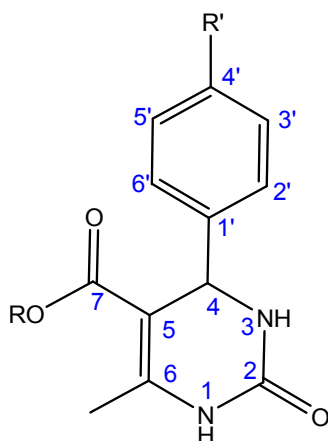
Les spectres RMN ^1H des dérivés DHPMs sont simples et d'interprétation facile car ils présentent tous la même empreinte d'où l'interprétation générale suivante:

La partie dihydropyrimidinone est caractérisée par :

- Le proton H-4 : apparaît généralement dans la zone 5,04-5,34 ppm sous forme d'un singulet ou d'un petit doublet (couplage avec NH-3) avec une constante de couplage qui ne dépasse pas 3,7 Hz.
- Les protons portés par les deux atomes d'azote 1 et 3, se situent:
 - entre 9,07-9,35 ppm sous forme d'un singulet large, pour le proton NH-1.
 - entre 7,59-7,89 ppm tantôt sous forme d'un singulet large, si le proton n'est pas couplé avec le proton H-4, ou d'un petit doublet s'il y a interaction avec H-4, pour le proton NH-3.

Les substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone :

- Le noyau aromatique : ses protons résonnent entre 6,66-8,17 ppm, le déplacement dans cette zone est en fonction du substituant porté par le noyau benzénique :
 - Ainsi le groupement nitro de **4d**, **4i** possède un effet mésomère négatif ou attracteur d'électrons appauvrit la position ortho en électrons et déblinde le proton fixé sur ce carbone, et ainsi le proton en méta est beaucoup moins déblindé.
 - Les groupements hydroxy de **4b**, **4g**, méthoxy de **4e**, **4j** et chloro de **4c**, **4h** ont un effet mésomère positif donc donneur d'électrons. Ils enrichissent la position ortho en électrons et ainsi blindent ce proton.
- Le groupement ester éthylique ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OCO}-$) ou ester méthylique ($\text{CH}_3\text{OCO}-$) porté par le carbone C-5 de la dihydropyrimidinone est caractéristique de cette série : ces protons résonnent entre 3,93-3,95 ppm pour les protons du groupe CH_2 (sous forme d'un quadruplet avec une constante de couplage de 6,9 à 7,2 Hz) et entre 1,02-1,08 ppm ou 3,51-3,95 ppm pour les protons des deux méthyles sous forme de triplet, avec une même constante de couplage (OCH_2CH_3), ou de singulet (OCH_3) respectivement.
- Le groupe méthyle porté sur le carbone C-6 apparaît sous forme d'un singulet entre 2,07-2,41 ppm.



4a (Ar=C₆H₅, R=OCH₃), **4b** (Ar=4-OH-C₆H₄, R=OCH₃), **4c** (Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= OCH₃),
4d (Ar= 4-NO₂-C₆H₄, R= OCH₃), **4e** (Ar= 4-OCH₃-C₆H₄, R= OCH₃), **4f** (Ar= C₆H₅, R= OC₂H₅),
4g (Ar= 4-OH-C₆H₄, R= OC₂H₅), **4h** (Ar= 4-Cl-C₆H₄, R= OC₂H₅), **4i** (Ar= 4-NO₂-C₆H₄, R= OC₂H₅),
4j (Ar= 4-OCH₃-C₆H₄, R= OC₂H₅).

Figure I.13: 4-aryl-5-alcoxycarbonyl-6-méthyl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a-j**

L'ensemble des résultats enregistrés, pour chaque produit, est regroupé dans le tableau I.11

Tableau 1.11 : Résultats des spectres RMN ¹H à 300,13 MHz des composés **4a-j**

composé	δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
4a	2,24	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	5,14	d	H-4
	7,20-7,31	m	5H, H-2', 3', 4', 5', 6'
	7,74	d	NH-3
	9,19	s	NH-1
4b	2,22	s	3H, CH ₃ -6
	3,50	s	3H, OCH ₃ -7
	5,04	d	H-4
	6,66	d	2H, H-3', 5'
	7,00	d	2H, H-2', 6'
	7,63	d	NH-3
	9,11	s	NH-1
9,50	L	OH-4'	
4c	2,23	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	5,34	d	H-4
	7,22	d	2H, H-2', 6'
	7,36	d	2H, H-3', 5'
	7,77	d	NH-3
	9,24	s	NH-1

4d	2,25	s	3H, CH ₃ -6
	3,52	s	3H, OCH ₃ -7
	5,27	d	H-4
	7,48	d	2H, H-2', 6'
	8,17	d	2H, H-3', 5'
	7,89	d	NH-3
	9,35	s	NH-1
4e	2,24	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	3,65	s	3H, OCH ₃ -4'
	5,09	d	H-4
	6,84	d	2H, H-3', 5'
	7,12	d	2H, H-2', 6'
	7,68	d	NH-3
9,16	s	NH-1	
4f	1,07	t	3H, CH ₃ -7
	2,24	s	3H, CH ₃ -6
	3,93	s	2H, OCH ₂ -7
	5,15	d	H-4
	7,21-7,31	m	5H, H-2', 3', 4', 5', 6'
	7,74	d	NH-3
	9,17	s	NH-1
4g	1,02	t	3H, CH ₃ -7
	2,22	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	5,03	d	H-4
	6,66	d	2H, H-3', 5'
	7,00	d	2H, H-2', 6'
	7,59	d	NH-3
	9,07	s	NH-1
9,49	L	OH-4'	
4h	1,07	t	3H, CH ₃ -7
	2,30	s	3H, CH ₃ -6
	3,99	q	2H, OCH ₂ -7
	5,20	d	H-4
	7,28	d	2H, H-2', 6'
	7,42	d	2H, H-3', 5'
	7,82	d	NH-3
9,28	s	NH-1	
4i	1,06	t	3H, CH ₃ -7
	2,25	s	3H, CH ₃ -6
	3,95	q	2H, OCH ₂ -7

4j	5,27	d	H-4
	7,48	d	2H, H-2', 6'
	8,17	d	2H, H-3', 5'
	7,88	d	NH-3
	9,32	s	NH-1
	1,08	t	3H, CH ₃ -7
	2,23	s	3H, CH ₃ -6
	3,69	s	3H, OCH ₃ -4'
	3,95	q	2H, OCH ₂ -7
	5,09	d	H-4
	6,48	d	2H, H-3', 5'
	7,12	d	2H, H-2', 6'
	7,65	d	NH-3
	9,12	s	NH-1

VII.4. Etude par spectroscopie RMN ¹³C

Les spectres RMN ¹³C sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, carbone 75 MHz, en utilisant le DMSO-d₆ comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS.

Les spectres RMN ¹³C des dérivés DHPMs présentent pratiquement la même empreinte caractéristique des carbones dans les différents produits :

Les carbones du noyau dihydropyrimidinone:

- C-2 apparaît entre 152,0 et 152,7 ppm caractéristique du carbone quaternaire porteur de carbonyle.
- C-4 hybridé sp³, apparaît entre 51,2 et 54,3 ppm dans la zone déblindée des carbones tertiaires à cause du cycle et de la double liaison en α .
- C-5 apparaît dans la zone des carbones quaternaires entre 98,6 et 100,0 ppm, déblindé par le cycle, la double liaison et le groupe carboxylate.
- C-6 apparaît entre 148,1 et 149,6 ppm, carbone quaternaire plus déblindé à cause du cycle, la double liaison et la fonction lactame (amide cyclique).

Les substituants portés par le noyau dihydropyrimidinone :

- Noyaux aromatiques (carbones de C-1' à C-6'):
 - Le C-1', carbone quaternaire du noyau aromatique, il apparaît entre 135,5 et 150,0 ppm dont les faibles valeurs sont obtenues avec les substituants donneurs par effet mésomère (**4b**, **4c**, **4e**, **4g**, **4h** et **4j**).
 - Les C-2' et C-6', se situent entre 127,7 et 128,5 ppm.
 - Les C-3' et C-5', se situent entre 114,1 et 128,8 ppm.
 - Le C-4', c'est le carbone porteur de substituant, se situe entre 132,2 et 158,8, présente les déplacements plus déblindés que les carbones en position ortho et méta.

- le groupe ester ayant les carbones C-7, OCH₂-7, CH₃-7 et OCH₃-7 :
 - C-7 carbone quaternaire avec carbonyle, apparaît dans la zone 165,5-166,3 ppm.
 - OCH₂-7 carbone secondaire le CH₂ est lié à l'oxygène, il est déblindé, il apparaît à 59,7 ppm.
 - CH₃-7 carbone primaire, apparaît à 14,4 ppm.
 - OCH₃-7, dans le cas de l'utilisation de l'acétoacétate de méthyle, carbone primaire aussi, apparaît aux environs de 53,8 ppm.

- Le méthyle CH₃-6 : ce carbone apparaît dans la zone des carbones primaire à 18,1 ppm.

Tableau I.12 : Résultats des spectres RMN ^{13}C des composés **4a-j**

	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i	4j
C-2	152,6	152,7	152,4	152,0	152,6	152,6	152,6	152,3	152,2	152,6
C-4	51,2	51,2	51,2	51,3	51,2	54,3	53,7	53,7	54,0	53,6
C-5	99,5	99,9	99,0	98,4	99,7	99,7	100,2	99,3	98,6	100,0
C-6	149,0	148,4	149,3	148,4	148,6	148,6	148,1	149,0	149,6	148,3
CH₃-6	18,1	18,1	18,1	18,2	18,1	18,1	18,0	18,1	18,1	18,0
C-7	166,3	166,3	166,1	166,0	166,3	165,8	165,9	165,6	165,5	165,8
OCH₃-7	54,1	53,6	53,6	53,8	53,5	-	-	-	-	-
OCH₂-7	-	-	-	-	-	59,7	59,6	59,7	59,9	59,6
CH₃-7	-	-	-	-	-	14,4	14,4	14,3	14,3	14,4
C-1'	126,8-	135,5	143,8	149,9	137,0	126,6-	135,7	144,0	150,0	137,2
C-2'	144,8	127,7	128,5	127,9	127,7	145,0	127,8	128,5	128,0	127,7
C-3'		115,4	128,8	124,2	114,1		115,4	128,7	124,2	114,0
C-4'		156,8	132,2	147,1	158,8		156,8	132,2	147,0	158,8
C-5'		115,4	128,8	124,2	114,1		115,4	128,7	124,2	114,0
C-6'		127,7	128,5	127,9	127,7		127,8	128,5	128,0	127,7
OCH₃-4'	-	-	-	-	55,4	-	-	-	-	55,4

VIII. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons illustré un nouveau procédé efficace économiquement et écologiquement pour la réaction de Biginelli à partir des 1,3-cétoesters, des aldéhydes et de l'urée.

Les polyoxométallates de type Keggin (HPA phospho et silicomolybdique) avec une quantité de 5% en moles se sont révélés être d'excellents catalyseurs acides pour la synthèse en « one pot » des 3,4-dihydropyrimidinones avec de bons rendements, en utilisant un excès d'aldéhyde et $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ est le plus actif.

Le pouvoir oxydant de ces catalyseurs influe beaucoup sur le rendement de la synthèse des dihydropyrimidinones.

La quantité des réactifs n'influe pas sur les rendements de la réaction sauf dans le cas de l'aldéhyde par contre la durée du reflux fait évoluer la réaction, probablement, vers l'oxydation des dihydropyrimidinones ce qui diminue les rendements en pyrimidinones.

Les calculs théoriques ont confirmé le mécanisme de la réaction, par la formation du "uréido-crotonate".

Les POMs de type Dawson à base de tungstène $\alpha\text{-K}_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$, $\beta\text{-(NH}_4)_6\text{P}_2\text{W}_{18}\text{O}_{62}$, $\text{K}_6\text{P}_2\text{W}_{12}\text{Mo}_6\text{O}_{62}$, en quantité de 5-8 mol% sont moins acides et donnent des rendements plus faibles que les POMs de type Keggin [88].

Partie

Expérimentale

Les points de fusion (Pf) des composés synthétisés ont été déterminés sur un appareil Stuart Scientific SPM3 équipé d'un microscope et Buchi (Melting Point B-540). Les analyses en chromatographie sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur des plaques de gel de silice du type 60 F₂₅₄ (Merck) et éventuellement révélées sous une lampe UV. Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C des composés ont été réalisés à l'aide d'un spectromètre Bruker Avance 300 et 500 : proton 300,13 et 500,13 MHz et carbone 75,47 et 126 MHz respectivement. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal de référence interne TMS. Les données sont reportées comme suit : déplacement chimique [multiplicité (s: singulet, d: doublet, t: triplet, m: multiplet), intégration, constante de couplage (*J*) en Hertz (Hz), attribution]. Les attributions des ¹³C sont réalisées en utilisant les couplages à 2D, *J*^{C/H} à longue distance (HSQC et HMBC) et *J*^{H/H} (NOESY). Les spectres de masse ont été obtenus par l'analyse en MS-ESI⁺, les échantillons ont été introduits par électrospray et infusion directe (solubilisés dans un mélange dichlorométhane/méthanol/eau en présence d'acide formique). Les analyses élémentaires ont été effectués à l'aide de l'appareil Truspec 630-200-200, les éléments dosés C et H, ont été fournis avec une précision absolue de ± 0,2 % et validés par trois essais. Les spectres Infra-rouges ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à transformé de Fourier Shimadzu FT-IR-8400, dans le KBr et sur l'appareil Perkin Elmer Spectrum version 10.03.06. Les fréquences d'absorption (ν) sont données en cm⁻¹. Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un appareil de marque SHIMADZU du type UV-1601PC, dans des cellules en quartz suprasil Hellma à température ambiante du laboratoire.

I. Préparation des polyoxométallates

Les polyoxométallates utilisés dans ce travail ont été préparés par L. Dermèche [69].

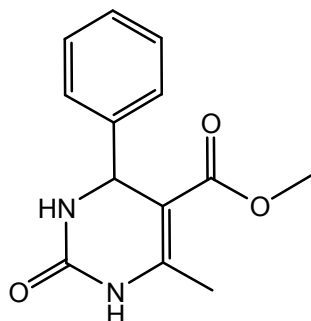
II. Procédure générale de la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones 4a-j

- **Avec HCl** : Dans un ballon de 250 ml, nous introduisons un mélange d'un dérivé de benzaldéhyde **1** (1 équivalent, 10 mmol), d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) **2** (1 équivalent, 10 mmol) et d'urée **3** (1,5 équivalent, 15 mmol), en ajoutant 10 ml d'éthanol et 6 gouttes d'HCl concentré. La réaction a été maintenue au reflux sous agitation magnétique pendant 1heure et 30min. Après refroidissement dans un bain de glace, un solide a été formé.

Ce dernier a été récupéré par filtration sous vide ensuite purifié par recristallisation dans un minimum d'éthanol pour donner un produit analytiquement pur.

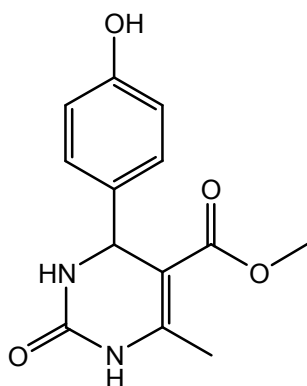
- **Avec les POMs** : Un mélange d'un dérivé de benzaldéhyde **1** (10 mmol), d'acétoacétate d'éthyle/méthyle **2** (10 mmol), d'urée **3** (15 mmol) et 5% en moles du catalyseur POM dans 10 ml d'acétonitrile (ou d'éthanol) a été agité et chauffé au reflux pendant une heure et demie. A la fin de la réaction, de l'eau distillée glacée a été ajoutée. Un solide s'est formé, a été récupéré par filtration et purifié par recristallisation dans l'éthanol. Les produits ont été caractérisés par les différentes techniques d'analyse spectrales IR, RMN ^1H et ^{13}C , spectrométrie de masse et par comparaison des points de fusion des composés rapportés.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one **4a**



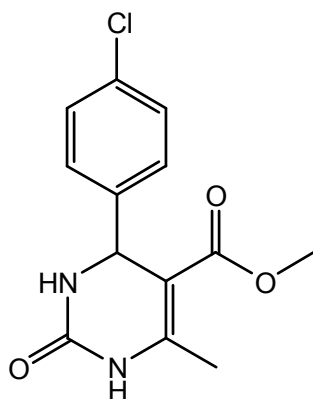
Solide blanc, Pf 207-209 °C; IR (cm^{-1}) 3115 et 3241 (N-H), 1702 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1518 et 1528 (C=C); UV λ_{abs} 279 nm [ϵ 22500 $\text{M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$]; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,19 (s, 1H, NH), 7,74 (d, J 3,2 Hz, 1H, NH), 7,20-7,31 (m, 5H, Ar), 5,14 (d, J 3,4, 1H, CH), 3,51 (s, 3H, OCH $_3$), 2,24 (s, 3H, CH $_3$), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 166,3, 152,6, 149,0, 144,8, 128,9, 127,7, 126,5, 99,5, 54,1, 51,2, 18,1; MS (ESI $^+$) m/z (%) 247 (40) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 269 (35) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 493 (20) $[2\text{M}+\text{H}]^+$, 515 (100) $[2\text{M}+\text{Na}]^+$.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one **4b**

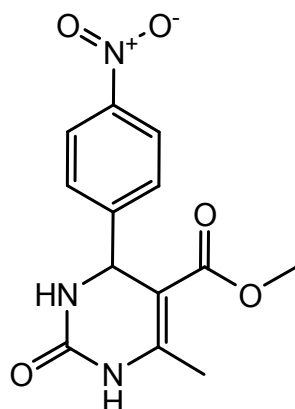


Solide blanc, Pf 238-240 °C; IR (cm⁻¹) 3121 et 3249 (N-H), 1686 (C=O ester), 1637 (C=O amide), 1528 (C=C); UV λ_{abs} 278 nm [ε 4300 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,50 (L, 1H, OH), 9,11 (s, 1H, NH), 7,63 (d, *J* 3,0 Hz, 1H, NH), 7,00 (d, *J* 8,4 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 6,66 (d, *J* 8,4 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 5,04 (d, *J* 3,5 Hz, 1H, CH), 3,50 (s, 3H, OCH₃), 2,22 (s, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,3, 156,8, 152,7, 148,4, 135,5, 127,7, 115,4, 99,9, 53,6, 51,2, 18,1; MS (ESI⁺) *m/z* 263 (65) [M+H]⁺, 285 (38) [M+Na]⁺, 525 (40) [2M+H]⁺, 547 (100) [2M+Na]⁺.

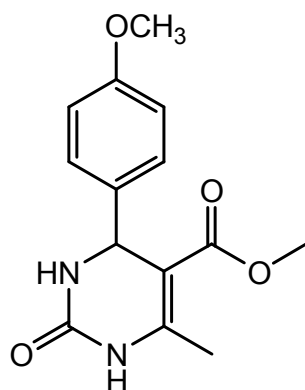
5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-chlorophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4c



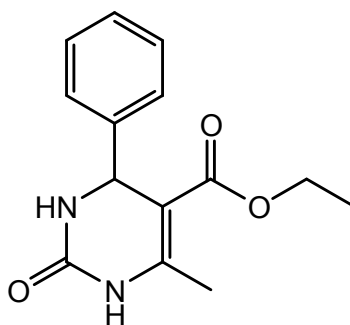
Solide blanc, Pf 201-203 °C; IR (cm⁻¹) 3120 et 3241 (N-H), 1707 (C=O ester), 1641 (C=O amide), 1502 (C=C); UV λ_{abs} 274nm, [ε 12300 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,24 (s, 1H, NH), 7,77 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, NH), 7,36 (d, *J* 9,1 Hz, 2H, Ar), 7,22 (d, *J* 9,1 Hz, 2H, Ar), 5,14 (d, *J* 3,4 Hz, 1H, CH), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,1, 152,4, 149,3, 143,8, 132,2, 128,8, 128,5, 99,0, 53,6, 51,2, 18,1; MS (ESI⁺) *m/z* 281 (85) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 283 (30) [M+H, ³⁷Cl]⁺, 303 (35) [M+Na, ³⁵Cl]⁺, 307 (12) [M+Na, ³⁷Cl]⁺, 561 (35) [2M+H, ³⁵Cl]⁺, 563 (15) [2M+H, ³⁷Cl]⁺, 583 (100) [2M+Na, ³⁵Cl]⁺, 585 (70) [2M+Na, ³⁷Cl]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4d

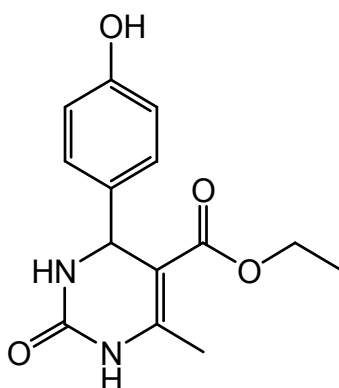
Solide orange clair, Pf 233-236 °C; IR (cm⁻¹) 3115 et 3365 (N-H), 1698 (C=O ester), 1636 (C=O amide), 1528 (C=C); UV λ_{abs} 273 nm, [ε 22500 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,35 (s, 1H, NH), 8,17 (d, *J* 9,3 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 7,89 (d, *J* 2,9 Hz, 1H, NH), 7,48 (d, *J* 9,1 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 5,27 (d, *J* 3,4 Hz, 1H, CH), 3,52 (s, 3H, OCH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,0, 152,0, 149,9, 148,4, 147,1, 127,9, 124,2, 98,4, 53,8, 51,3, 18,2; MS (ESI⁺) *m/z* 292 (100) [M+H]⁺, 314 (23) [M+Na]⁺, 583 (23) [2M+H]⁺, 605,2 (45) [2M+Na]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4e

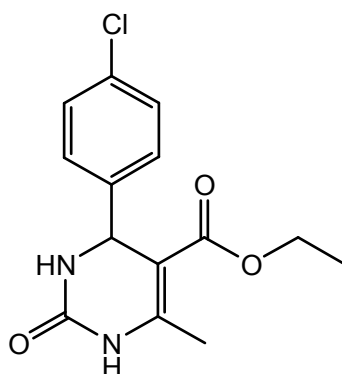
Solide rose clair, Pf 194-195 °C; IR (cm⁻¹) 3106 et 3238 (N-H), 1710 (C=O ester), 1649 (C=O amide), 1612 (C=C); UV λ_{abs} 277 nm [ε 16900 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,16 (s, 1H, NH), 7,68 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, NH), 7,12 (d, *J* 6,7 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 6,84 (d, *J* 6,7 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 5,09 (d, *J* 3,4 Hz, 1H, CH), 3,65 (s, 3H, OCH₃), 3,51 (s, 3H, OCH₃), 2,24 (s, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,3, 158,8, 152,6, 148,6, 137,0, 127,7, 114,1, 99,7, 55,5, 53,5, 51,2, 18,1; MS (ESI⁺) *m/z* 277 (37) [M+H]⁺, 299 (30) [M+Na]⁺, 553 (25) [2M+H]⁺, 575 (75) [2M+Na]⁺, 851 (100) [3M+Na]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4f

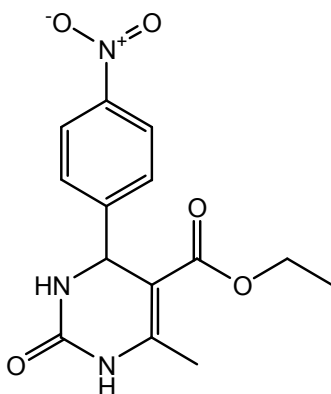
Solide blanc, Pf 203-205 °C; IR (cm⁻¹) 3237 et 3339 (N-H), 1701 (C=O ester), 1653 (C=O amide), 1566 (C=C); UV: λ_{abs} 280 nm [ε 10900 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,17 (s, 1H, NH), 7,74 (d, *J* 3,1 Hz, 1H, NH), 7,21-7,31 (m, 5H, Ar), 5,15 (d, *J* 3,4 Hz, 1H, CH), 3,93 (q, *J* 7,1 Hz, 2H, OCH₂), 2,24 (s, 3H, CH₃), 1,07 (t, *J* 7,1 Hz, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,8, 152,6, 148,6, 145,0, 128,8, 127,7, 126,6, 99,7, 59,7, 54,3, 18,1, 14,4; MS (ESI⁺) *m/z* 261 (38) [M+H]⁺, 283 (26) [M+Na]⁺, 521 (29) [2M+H]⁺, 543 (99) [2M+Na]⁺, 803 (100) [3M+Na]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-hydroxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4g

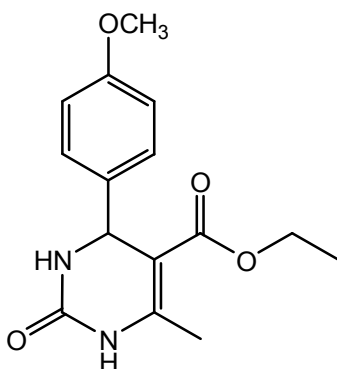
Solide blanc, Pf 225-228 °C; IR (cm⁻¹) 3115 et 3276 (N-H), 1689 (C=O ester), 1645 (C=O amide), 1609 (C=C); UV λ_{abs} 277 nm [ε 9700 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,49 (L, 1H, OH), 9,07 (s, 1H, NH), 7,59 (d, *J* 1,2 Hz, 1H, NH), 7,00 (d, *J* 4,6 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 6,66 (d, *J* 6,5 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 5,03 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, CH), 3,94 (q, *J* 7,1 Hz, 2H, OCH₂), 2,22 (s, 3H, CH₃), 1,02 (t, *J* 7,1 Hz, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,9, 156,8, 152,6, 148,1, 135,7, 127,8, 115,4, 100,2, 59,6, 53,7, 18,0, 14,4; MS (ESI⁺) *m/z* 277 (58) [M+H]⁺, 299 (35) [M+Na]⁺, 553 (38) [2M+H]⁺, 575 (100) [2M+Na]⁺, 851 (82) [3M+Na]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-chlorophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4h

Solide blanc, Pf 210-212 °C; IR (cm⁻¹) 3115 et 3249 (N-H); 1705 (C=O ester), 1653 (C=O amide), 1582 (C=C); UV λ_{abs} 280 nm [ε 16100 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,28 (s, 1H, NH), 7,82 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, NH), 7,42 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, Ar), 7,28 (d, *J* 9,0 Hz, 2H, Ar), 5,20 (d, *J* 3,3 Hz, 1H, CH), 3,99 (q, *J* 7,1 Hz, 2H, OCH₂), 2,30 (s, 3H, CH₃), 1,07 (t, *J* 7,1 Hz, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,6, 152,3, 149,0, 144,0, 132,2, 128,7, 128,5, 99,3, 59,7, 18,1, 14,3; MS (ESI⁺) *m/z* 295 (69) [M+H, ³⁵Cl]⁺, 297 (25) [M+H, ³⁷Cl]⁺, 317 (52) [M+Na, ³⁵Cl]⁺, 319 (18) [M+Na, ³⁷Cl]⁺, 589 (53) [2M+H, Cl³⁵]⁺, 591 (42) [2M+H, Cl³⁷]⁺, 611 (100) [2M+Na, ³⁵Cl]⁺, 613 (72) [2M+Na, ³⁷Cl]⁺, 905 (90) [3M+Na, ³⁵Cl]⁺, 907 (69) [3M+Na, ³⁷Cl]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-nitrophényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4i

Solide blanc, Pf 207-209 °C; IR (cm⁻¹) 3106 et 3241 (N-H), 1707 (C=O ester), 1640 (C=O amide), 1600 (C=C); UV λ_{abs} 271 nm [ε 29000 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,32 (s, 1H, NH), 8,17 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 7,88 (d, *J* 1,2 Hz, 1H, NH), 7,48 (d, *J* 8,5 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 5,27 (d, *J* 3,2 Hz, 1H, CH), 3,95 (q, *J* 6,9 Hz, 2H, OCH₂), 2,25 (s, 3H, CH₃), 1,06 (t, *J* 6,9 Hz, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,5, 152,2, 149,6, 147,0, 128,0, 124,2, 98,6, 59,9, 54,0, 18,1, 14,3; MS (ESI⁺) *m/z* 306 (100) [M+H]⁺, 328 (56) [M+Na]⁺, 611 (44) [2M+H]⁺, 633 (78) [2M+Na]⁺, 938 (33) [3M+Na]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(4-méthoxyphényl)-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 4j

Solide blanc, Pf 200-202°C; IR (cm⁻¹) 3106 et 3234 (N-H), 1703 (C=O ester), 1649 (C=O amide), 1612 (C=C); UV λ_{abs} 277 nm [ε 21300 M⁻¹.cm⁻¹]; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,12 (s, 1H, NH), 7,65 (d, *J* 1,2 Hz, 1H, NH), 7,12 (d, *J* 6,7 Hz, 2H, H-2,6 de Ar), 6,84 (d, *J* 6,7 Hz, 2H, H-3,5 de Ar), 5,09 (d, *J* 3,3 Hz, 1H, CH), 3,94 (q, *J* 7,2 Hz, 2H, OCH₂), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 2,23 (s, 3H, CH₃), 1,08 (t, *J* 7,1 Hz, 3H, CH₃), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,8, 158,8, 152,6, 148,3, 137,2, 127,7, 114,0, 100,0, 59,6, 55,4, 18,0, 14,4; MS (ESI⁺) *m/z* 291 (60) [M+H]⁺, 313 (48) [M+Na]⁺, 581 (70) [2M+H]⁺, 604 (80) [2M+Na]⁺, 871 (15) [3M+H]⁺, 893 (100) [3M+Na]⁺.

Chapitre III

*Salicylaldéhyde et ses dérivés dans la
synthèse des composés 3,4-
dihydropyrimidinones*

I. Introduction

La réaction de Biginelli en utilisant le salicylaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle et l'urée ou la thiourée, a été étudiée dans la littérature par Folkers et *coll.* [20]. Selon ces auteurs la réaction donne un seul produit dont la structure de la dihydropyrimidinone/thione est de type bicyclique **6** comme dans le cas des autres aldéhydes ne possédant pas de groupement hydroxyle en position ortho [89]. Ce résultat a été démenti initialement par Světlík en 1991 [90], en montrant que la structure est tricyclique **7** possédant un pont d'oxygène, ensuite par Fu [14], Bose [12] et Kumar [91] (Schéma I.7).

Světlík et *coll.* [90] ont récemment rapporté la réaction entre le 3-oxopentanedioate de diméthyle et de diéthyle avec le salicylaldéhyde. Le 3-oxopentanedioate de diméthyle a donné lieu à une structure tricyclique **7** et le 3-oxopentanedioate de diéthyle a donné les dihydropyrimidinones bicycliques **6**, auxquelles l'effet stérique d'éthoxycarbonyle a été attribué. Deux produits Monastrol différents, les 4-(2-hydroxyphényl)pyrimidines et les dérivés du 9-méthyl-11-oxo(ou thioxo)-8-oxa-10,12-diazatricyclotrideca ont été synthétisés par Cheng et *coll.* [92] sans solvant catalysées par NaHSO₄. Ces auteurs ont montrés qu'en utilisant le salicylaldéhyde avec l'acétoacétate de méthyle et l'urée (ou la thiourée, phénylurée) ainsi que les réactions de 5-bromosalicylaldéhyde (ou 5-chlorosalicylaldéhyde) avec l'acétoacétate de méthyle (ou d'éthyle) et la thiourée ne donnent pas les 4-(2-hydroxyphényl) pyrimidines mais plutôt les 9-méthyl-11-oxo(ou thioxo)-8-oxa-10,12-diazatricyclotrideca (Figure I.14).

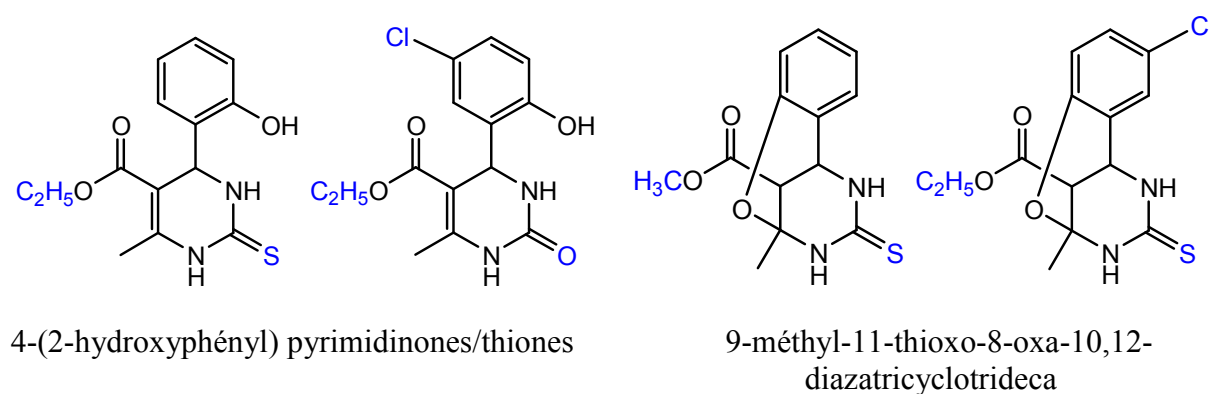


Figure I.14 : Dérivés du Monastrol étudiés par Cheng et *coll.* [92]

Les études sur la réaction de Biginelli utilisant les aldéhydes aromatiques ortho-hydroxylés, notamment le salicylaldéhyde et le 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde avec les β -cétocetates et l'urée, sans solvant, ont été réexaminées récemment par Q. Liu et *coll.* [93]. Dans

les conditions adoptées, sans solvant à 70°C pendant 3h, les auteurs ont montré que le produit tricyclique avec un pont d'oxygène est obtenu ensuite transformé en DHPM ouverte en le portant à reflux de l'éthanol catalysé par HCl. Ces auteurs ont montré que l'augmentation de la durée de la réaction, diminue la quantité du tricyclique et augmente celle de la DHPM bicycle. Ceci suggère que le composé **7** est initialement formé et est isomérisé en **6** après son ouverture. En outre, le composé **7** ne peut pas être transformé en **6** à reflux d'éthanol et en l'absence d'acide chlorhydrique, ce qui montre que la catalyse acide est indispensable pour la transformation et l'ouverture du cycle par protonation de l'oxygène de l'hétérocycle. Q. Liu et *coll.* sont arrivés à une conclusion qu'en utilisant le salicylaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle et l'urée, les deux structures sont obtenues. Mais en remplaçant le salicylaldéhyde par le 2-hydroxynaphtaldéhyde, un seul produit de structure tricyclique **7** est obtenu et en remplaçant la β -cétoesters par le benzoylacétate d'éthyle avec le salicylaldehyde et l'urée la structure bicyclique **6** est obtenue.

II. Utilisation du salicylaldéhyde (SA) dans la réaction de Biginelli

Dans ce présent travail, nous avons proposé, de reprendre la réaction de Q. Liu et *coll.* [93] d'une part dans le but d'étudier l'effet de la présence ou de l'absence du solvant, qui mène à la formation des dérivés DHPMs/thiones (**6/7**), et d'autres part pour confirmer les résultats des controverses données par les différents auteurs. La séquence réactionnelle est représentée dans le Schéma I.7 suivant :

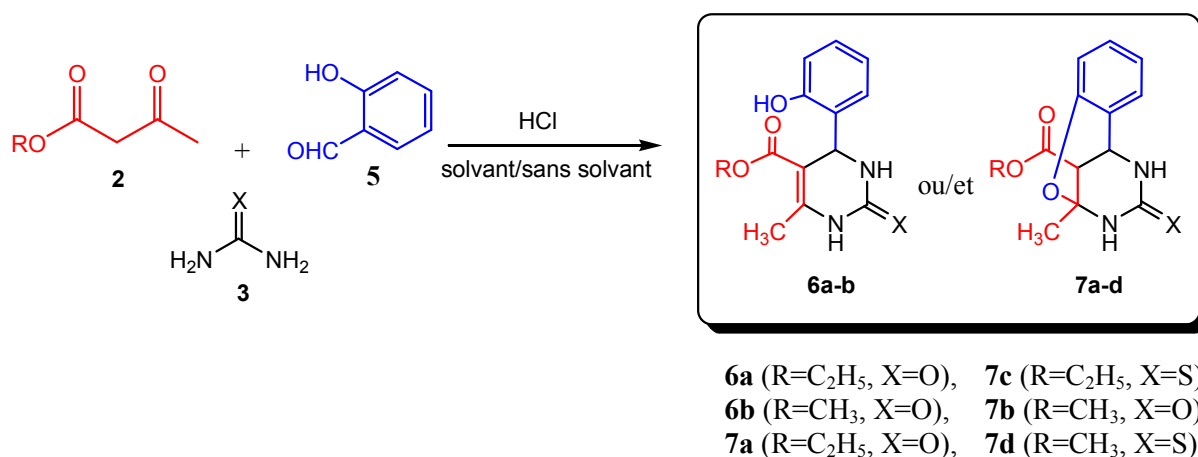


Schéma I.7 : Synthèse des DHPMs/thiones à partir du salicylaldéhyde

La réaction est menée en faisant réagir un équivalent du salicylaldéhyde, un équivalent d'acétoacétate d'éthyle (ou de méthyle) et un équivalent et demi en moles d'urée (ou de thiourée), en présence de HCl, à reflux d'acétonitrile ou sans solvant (à 70°C). Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau I.13.

Tableau I.13 : Synthèse des DHPMs/thiones en présence et en absence de solvant catalysée par HCl à partir du salicylaldéhyde

Entrée	R	X	solvant	produit	Temps de réaction	Rdt%
1	C ₂ H ₅	O	CH ₃ CN	6a	3h30	50
2	C ₂ H ₅	O	-	7a	3h30	70
3	CH ₃	O	CH ₃ CN	6b	3h	80
4	CH ₃	O	-	7b	3h	95
5	C ₂ H ₅	S	CH ₃ CN	7c	3h	50
6	C ₂ H ₅	S	-	7c	3h	60
7	CH ₃	S	CH ₃ CN	7d	3h30	40
8	CH ₃	S	-	7d	3h30	48

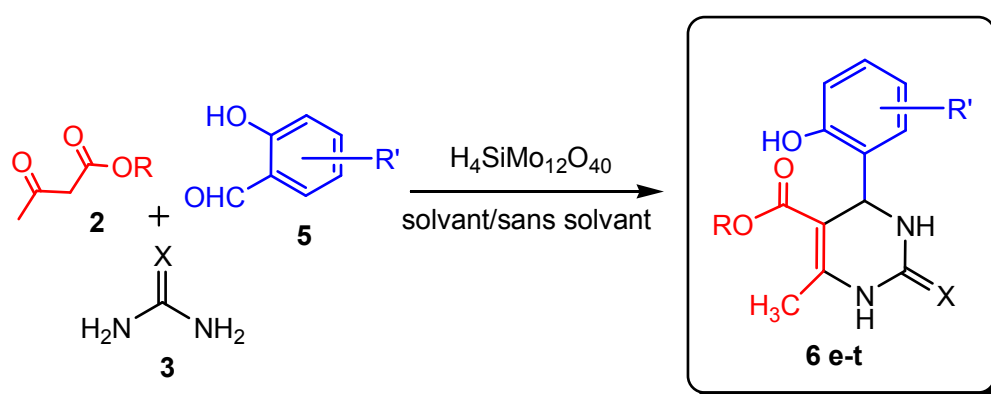
D'après ce tableau, nous constatons que la formation des deux structures DHPMs **6** et **7** dépend fortement et exclusivement des conditions opératoires utilisées. Effectivement en présence de solvant (acétonitrile) c'est la structure **6** qui se forme et en son absence, la structure **7** est obtenue, dans le cas où l'urée est utilisée. Ces résultats sont concordants avec ceux trouvés par Liu et *coll.* [93]. Dans le cas de la thiourée seule la structure **7** qui est obtenue. Cela peut être expliqué par la difficulté de la protonation de l'oxygène du pont dans le cas de la dihydropyrimidine-thione, relatif au volume de l'atome du soufre.

Le meilleur rendement 95% est obtenu avec l'acétoacétate de méthyle par rapport au rendement constaté avec l'acétoacétate d'éthyle (70%) lors d'utilisation d'urée. Cette différence de rendement est due à l'encombrement stérique causé par le groupement éthyle ce qui est contradictoire dans le cas de la thiourée.

III. Utilisation des dérivés du salicylaldéhyde (SA-substitué) dans la réaction de Biginelli

La tendance remarquable du salicylaldéhyde à produire un hétérocycle à pont d'oxygène nous a incités à étudier les réactions de divers ortho-hydroxybenzaldéhydes avec les composés carbonylés en présence d'urée ou de thiourée. Notre intérêt était principalement d'étudier l'aptitude des divers ortho-hydroxybenzaldéhydes à former les hétérocycles à pont d'oxygène dans les conditions de réaction rapportées précédemment.

En effet dans les mêmes conditions opératoires nous avons fait réagir un dérivé de SA avec l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle et d'urée ou de thiourée en présence de 5% en mole de $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (Schéma I.8). Nous avons substitué l'acide chlorhydrique par $H_4SiMo_{12}O_{40}$ un catalyseur plus acide, non corrosif et écologique. Dans le tableau I.14 sont reportés les résultats obtenus.



- | | |
|---------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 6e (R=C ₂ H ₅ , R'=5-Br, X=O), | 6f (R=CH ₃ , R'=5-Br, X=O), |
| 6g (R=C ₂ H ₅ , R'=5-Br, X=S), | 6h (R=CH ₃ , R'=5-Br, X=S), |
| 6i (R=CH ₃ , R'=5-I, X=O), | 6j (R=C ₂ H ₅ , R'=5-I, X=O), |
| 6k (R=C ₂ H ₅ , R'=5-I, X=S), | 6l (R=CH ₃ , R'=5-I, X=S), |
| 6m (R=CH ₃ ,R'=3-OC ₂ H ₅ ,X=O), | 6n (R=C ₂ H ₅ ,R'=3-OC ₂ H ₅ ,X=O) |
| 6o (R=CH ₃ ,R'=3-OC ₂ H ₅ ,X=S), | 6p (R=C ₂ H ₅ ,R'=3-OC ₂ H ₅ ,X=S) |
| 6q (R=C ₂ H ₅ , R'=5-NO ₂ , X=O), | 6r (R=CH ₃ , R'=5-NO ₂ , X=O), |
| 6s (R=C ₂ H ₅ , R'=5-NO ₂ , X=S), | 6t (R=CH ₃ , R'=5-NO ₂ , X=S). |

Schéma I.8 : Synthèse des DHPMs/thiones à partir des dérivés du salicylaldéhyde

Tableau I.14 : Synthèse des DHPMs/thiones en utilisant des dérivés du salicylaldéhyde en présence ou en absence de solvant avec H₄SiMo₁₂O₄₀ comme catalyseur

Entrée	R'	R	X	solvant	produit	temps (h)	Rdt %
1	5-Br	C ₂ H ₅	O	CH ₃ CN	6e	3	80
2	5-Br	C ₂ H ₅	O	-	6e	3	89
3	5-Br	CH ₃	O	CH ₃ CN	6f	2	91
4	5-Br	CH ₃	O	-	6f	2	95
5	5-Br	C ₂ H ₅	S	CH ₃ CN	6g	4	60
6	5-Br	C ₂ H ₅	S	-	6g	4	65
7	5-Br	CH ₃	S	CH ₃ CN	6h	4	77
8	5-Br	CH ₃	S	-	6h	4	80
9	5-I	CH ₃	O	CH ₃ CN	6i	3	75
10	5-I	CH ₃	O	-	6i	3	77
11	5-I	C ₂ H ₅	O	CH ₃ CN	6j	14	60
12	5-I	C ₂ H ₅	O	-	6j	12	70
13	5-I	C ₂ H ₅	S	CH ₃ CN	6k	4	50
14	5-I	C ₂ H ₅	S	-	6k	4	55
15	5-I	CH ₃	S	CH ₃ CN	6l	4	57
16	5-I	CH ₃	S	-	6l	4	65
17	3-OC ₂ H ₅	CH ₃	O	CH ₃ CN	6m	18	89
18	3-OC ₂ H ₅	CH ₃	O	-	6m	12	91
19	3-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	CH ₃ CN	6n	18	67
20	3-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	O	-	6n	12	78
21	3-OC ₂ H ₅	CH ₃	S	CH ₃ CN	6o	2	54
22	3-OC ₂ H ₅	CH ₃	S	-	6o	2	68
23	3-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	S	CH ₃ CN	6p	2	47
24	3-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	S	-	6p	2	55
25	5-NO ₂	C ₂ H ₅	O	CH ₃ CN	6q	3	63
26	5-NO ₂	C ₂ H ₅	O	-	6q	3	79
27	5-NO ₂	CH ₃	O	CH ₃ CN	6r	3	82
28	5-NO ₂	CH ₃	O	-	6r	3	88
29	5-NO ₂	C ₂ H ₅	S	CH ₃ CN	6s	1	60
30	5-NO ₂	C ₂ H ₅	S	-	6s	1	65
31	5-NO ₂	CH ₃	S	CH ₃ CN	6t	1	65
32	5-NO ₂	CH ₃	S	-	6t	1	69

Nous avons isolé un seul composé de structure **6**. Un meilleur rendement de 95 % est obtenu avec l'acétoacétate de méthyle et 5-bromosalicylaldéhyde par rapport au rendement constaté avec l'acétoacétate d'éthyle 89% lors de l'utilisation de l'urée et sans solvant. Ce rendement est dû à l'encombrement stérique causé par le groupement éthyle et constaté aussi dans le cas de la thiourée.

En comparant, nos résultats précédents à ceux de la littérature, où l'acide chlorhydrique est utilisé comme catalyseur, nous remarquons que dans les deux conditions opératoires un seul produit est obtenu, ce dernier correspond au produit DHPM de structure **6**, confirmés par les analyses spectroscopiques détaillées dans ce qui suit. La présence ou l'absence du solvant influe uniquement sur les rendements, par contre le nombre de protons libérés par le catalyseur $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ et l'encombrement stérique des groupements R' sur l'aldéhyde, empêchent la cyclisation de la molécule. En effet, les réactions réalisées en absence de solvant donnent de meilleurs rendements que celles réalisées en présence de solvant que ce soit avec l'urée ou avec la thio-urée.

IV. Caractérisations spectroscopiques

IV.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺)

Les spectres de masse ont été réalisés en mode MS-ESI⁺. Deux formes cationiques : $[\text{M}+\text{H}]^+$ et $[\text{M}+\text{Na}]^+$ qui sont en parfait accord avec les formules brutes calculées, pour chaque produit, ont été détectées. Dans le tableau I.15 nous résumons l'ensemble des résultats.

Tableau I.15 : Données de la MS-ESI⁺ des produits **6a-b**, **e-t** et **7a-d**

Produit	Ion	m/z (%)	M g/mol	Formule brute
6a/7a	[M+H] ⁺	277,3 (100)	276,3	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₄
	[M+Na] ⁺	299,3 (42)		
	[2M+H] ⁺	553,5 (15)		
	[2M+Na] ⁺	575,5 (40)		
6b/7b	[M+H] ⁺	263,2 (23)	262,2	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₄
	[M+Na] ⁺	285,2 (45)		
	[2M+Na] ⁺	547,4 (100)		
7c	[M+H] ⁺	293,2 (100)	292,3	C ₁₄ H ₁₆ N ₂ O ₃ S
7d	[M+H] ⁺	279,2 (100)	278,3	C ₁₃ H ₁₄ N ₂ O ₃ S
	[M+Na] ⁺	301,2 (40)		
6e	[M+H, ⁷⁹ Br] ⁺ , [M+H, ⁸¹ Br] ⁺	355,2 (100), 357,2 (95)	354,0	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₄
6f	[M+H, ⁷⁹ Br] ⁺ , [M+H, ⁸¹ Br] ⁺	341,2 (100), 343,2 (95)	340,0	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₄
6g	[M+H, ⁷⁹ Br] ⁺ , [M+H, ⁸¹ Br] ⁺	371,2 (100), 373,2 (85)	370,2	C ₁₄ H ₁₅ BrN ₂ O ₃ S
6h	[M+H, ⁷⁹ Br] ⁺ , [M+H, ⁸¹ Br] ⁺	356,9 (100), 358,9 (90)	355,9	C ₁₃ H ₁₃ BrN ₂ O ₃ S
6i	[M+H, ^{126,9} I] ⁺ , [M+H, ^{127,9} I] ⁺	389,2 (100), 390,2 (16)	388,2	C ₁₃ H ₁₃ IN ₂ O ₄
6j	[M+Na, ^{126,9} I] ⁺ , [M+Na, ^{127,9} I] ⁺	425,2 (100), 426,2 (28)	402,2	C ₁₄ H ₁₅ IN ₂ O ₄
6k	[M+Na, ^{126,9} I] ⁺ , [M+Na, ^{127,9} I] ⁺	441,2 (100), 442,2 (35)	418,2	C ₁₄ H ₁₅ IN ₂ O ₃ S
6l	[M+Na, ^{126,9} I] ⁺ , [M+Na, ^{127,9} I] ⁺	427,2 (100), 428,2 (18)	404,2	C ₁₃ H ₁₃ IN ₂ O ₃ S
6m	[M+H] ⁺	307,3 (44)	306,3	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₅
	[M+Na] ⁺	329,3 (100)		
	[2M+Na] ⁺	635,5 (95)		
6n	[M+H] ⁺	321,3 (55)	320,3	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₅
	[M+Na] ⁺	343,3 (100)		
6o	[M+H] ⁺	323,3 (100)	322,1	C ₁₅ H ₁₈ N ₂ O ₄ S
	[M+Na] ⁺	345,3 (17)		
6p	[M+H] ⁺	337,3 (100)	336,1	C ₁₆ H ₂₀ N ₂ O ₄ S
6q	[M+H, ¹⁴ N] ⁺ , [M+H, ¹⁵ N] ⁺	322,3 (55), 323,3 (10)	321,3	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₆
	[M+Na, ¹⁴ N] ⁺ , [M+Na, ¹⁵ N] ⁺	344,3 (50), 345,3 (10)		
6r	[M+H, ¹⁴ N] ⁺ , [M+H, ¹⁵ N] ⁺	308,2 (30), 309,2 (5)	307,3	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₆
	[M+Na, ¹⁴ N] ⁺ , [M+Na, ¹⁵ N] ⁺	330,2 (41), 331,2 (6)		
6s	[M+H, ¹⁴ N] ⁺ , [M+H, ¹⁵ N] ⁺	338,2 (100), 339,2 (20)	337,3	C ₁₄ H ₁₅ N ₃ O ₅ S
6t	[M+H, ¹⁴ N] ⁺ , [M+H, ¹⁵ N] ⁺	324,2 (100), 325,2 (19)	323,3	C ₁₃ H ₁₃ N ₃ O ₅ S

IV.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H

Les spectres RMN ¹H sont enregistrés à 300,13 MHz dans le DMSO-d₆ comme solvant et le TMS comme référence interne.

Les DHPMs de structure **6** se caractérisent par la présence d'un pic du proton déblindé du groupement -OH phénolique à 8,55-11,52 ppm et d'un doublet à 5,35-5,54 ppm du proton H-4 pour son couplage avec le proton NH-3, ce qui révèle que les DHPMs **6** sont des produits

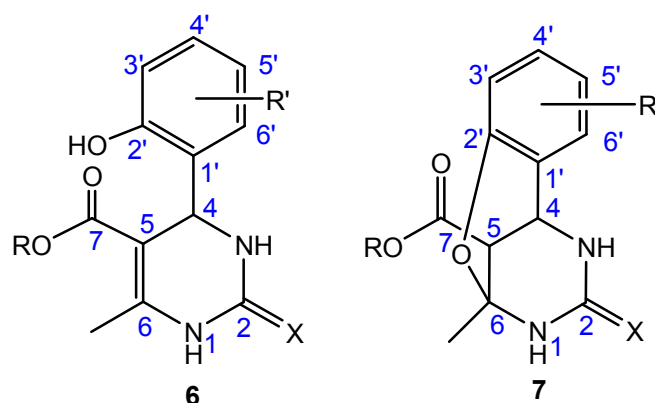
de Biginelli de structure simple (ouverte ou bicyclique). Dans les spectres RMN ^1H des **7a-d**, le pic à 8,55-11,52 ppm est absent et est remplacé par un pic à 3,26-3,37 ppm attribué à H-5 sous forme d'un doublet et le H-4 est légèrement blindé à 4,47-4,59 ppm sous forme d'un doublet de doublet pour son couplage avec H-5 et NH-3.

Les protons NH résonnent à 7,06-9,34 et à 9,10-10,40, le premier est sous forme d'un doublet pour son couplage avec H-4 attribué à NH-3 et le second sous forme d'un singulet attribué à NH-1.

Sous forme d'un singulet et d'intégration égale à trois, résonne le groupe méthyle CH_3 -6 à 2,21-2,31 ppm dans la structure **6** et plus blindé dans la structure **7** (1,74-1,84 ppm), dans la zone des champs fort. Ils apparaissent aussi les pics du groupement ester éthylique et méthylique.

Les protons aromatiques apparaissent entre 6,58 et 8,06 ppm, changent en fonction du substituant lié à ce dernier.

L'ensemble des résultats enregistrés, pour chaque produit, sont regroupés dans le tableau I.16.



6a, 7a ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$),
6d, 7d ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$),
6g ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-Br}$, $\text{X}=\text{S}$),
6j ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-I}$, $\text{X}=\text{O}$),
6m ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=3\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{O}$),
6p ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=3\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{S}$),
6s ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-NO}_2$, $\text{X}=\text{S}$),

6b, 7b ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{O}$),
6e ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-Br}$, $\text{X}=\text{O}$),
6h ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-Br}$, $\text{X}=\text{S}$),
6k ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-I}$, $\text{X}=\text{S}$),
6n ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=3\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{O}$),
6q ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=5\text{-NO}_2$, $\text{X}=\text{O}$),
6t ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-NO}_2$, $\text{X}=\text{S}$).

6c, 7c ($\text{R}=\text{C}_2\text{H}_5$, $\text{R}'=\text{H}$, $\text{X}=\text{S}$),
6f ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-Br}$, $\text{X}=\text{O}$),
6i ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-I}$, $\text{X}=\text{O}$),
6l ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-I}$, $\text{X}=\text{S}$),
6o ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=3\text{-OC}_2\text{H}_5$, $\text{X}=\text{S}$),
6r ($\text{R}=\text{CH}_3$, $\text{R}'=5\text{-NO}_2$, $\text{X}=\text{O}$),

Figure I.15 : Structures des molécules **6** et **7**

Tableau I.16 : Résultats des spectres RMN ^1H à 300 MHz des composés **6a-b, e-t** et **7a-d**

Produit	δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
6a	1,05	t	3H, CH ₃ -7
	2,27	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	5,46	d	H-4
	6,69-7,05	m	4H, H-Ar
	7,10	d	NH-3
	9,10	s	NH-1
	9,59	L	OH-2'
	7a	1,21	t
1,74		s	3H, CH ₃ -6
3,26		d	H-5
4,16		q	2H, OCH ₂ -7
4,47		dd	H-4
6,77-7,20		m	4H, H-Ar
7,25		s	NH-1
7,61		d	NH-3
6b		2,29	s
	3,41	s	3H, OCH ₃ -7
	5,46	d	H-4
	6,69-7,06	m	4H, H-Ar
	7,10	d	NH-3
	9,15	s	NH-1
	9,65	L	OH-2'
7b	1,73	s	3H, CH ₃ -6
	3,30	d	H-5
	3,70	s	3H, OCH ₃ -7
	4,48	dd	H-4
	6,77-7,19	m	4H, H-Ar
	7,21	s	NH-1
	7,61	d	NH-3
7c	1,00	t	3H, CH ₃ -7
	1,84	s	3H, CH ₃ -6
	3,33	d	H-5
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	4,55	dd	H-4
	6,79-7,21	m	4H, H-Ar
	9,11	d	NH-3
	9,32	s	NH-1
7d	1,78	s	3H, CH ₃ -6
	3,37	d	H-5
	3,70	s	3H, OCH ₃ -7
	4,59	dd	H-4
	6,82-7,22	m	4H, H-Ar
	9,15	s	NH-1
	9,17	d	NH-3

6e	1,06	t	3H, CH ₃ -7
	2,28	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	5,40	d	H-4
	6,78	d	H-3'
	7,05	d	H- 6'
	7,21	dd	H-4'
	7,27	d	NH-3
	9,16	s	NH-1
	9,96	L	OH-2'
6f	2,29	s	3H, CH ₃ -6
	3,45	s	3H, OCH ₃ -7
	5,41	d	H-4
	6,77	d	H-3'
	7,01	d	H- 6'
	7,21	dd	H-4'
	7,28	d	NH-3
	9,21	s	NH-1
	10,01	L	OH-2'
	6g	1,06	t
2,28		s	3H, CH ₃ -6
3,94		q	2H, OCH ₂ -7
5,40		d	H-4
6,78		d	H-3'
7,05		d	H- 6'
7,23		dd	H-4'
9,19		d	NH-3
10,05		s	NH-1
10,25		L	OH-2'
6h	2,28	s	3H, CH ₃ -6
	3,48	s	3H, OCH ₃ -7
	5,40	d	H-4
	6,78	d	H-3'
	7,05	d	H- 6'
	7,24	dd	H-4'
	9,19	d	NH-3
	10,04	s	NH-1
	10,30	L	OH-2'
	6i	2,28	s
3,50		s	3H, OCH ₃ -7
5,40		d	H-4
6,64		d	H-3'
7,18		d	H- 6'
7,26		d	NH-3
7,36		dd	H-4'
9,20		s	NH-1
9,98		L	OH-2'
6j		1,07	t

	2,26	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	5,36	d	H-4
	6,62	d	H-3'
	7,20	d	H- 6'
	7,35	dd	H-4'
	7,25	d	NH-3
	9,16	s	NH-1
	9,92	L	OH-2'
	1,06	t	3H, CH ₃ -7
	2,27	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
6k	5,35	d	H-4
	6,63	d	H-3'
	7,20	d	H- 6'
	7,37	dd	H-4'
	9,17	d	NH-3
	10,02	s	NH-1
	10,24	L	OH-2'
	2,28	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	5,37	d	H-4
6l	6,65	d	H-3'
	7,18	d	H- 6'
	7,39	dd	H-4'
	9,17	d	NH-3
	10,03	s	NH-1
	10,29	L	OH-2'
	1,33	t	3H, CH ₃ -3'
	2,28	s	3H, CH ₃ -6
	3,48	s	3H, OCH ₃ -7
	4,02	q	2H, OCH ₂ -3'
	5,51	d	H-4
6m	6,58	dd	H-6'
	6,68	t	H-5'
	6,82	dd	H-4'
	7,06	d	NH-3
	8,58	s	NH-1
	9,14	L	OH-2'
	1,02	t	3H, CH ₃ -7
	1,32	t	3H, CH ₃ -3'
	2,27	s	3H, CH ₃ -6
6n	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	3,99	q	2H, OCH ₂ -3'
	5,52	d	H-4
	6,68	t	H-5'
	6,62	dd	H- 6'
	6,82	dd	H-4'

	7,08	d	NH-3
	8,55	s	NH-1
	9,10	L	OH-2'
	1,33	t	3H, CH ₃ -3'
	2,30	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	4,01	q	2H, OCH ₂ -3'
	5,54	d	H-4
6o	6,70	d	H-5'
	6,60	d	H- 6'
	6,84	d	H-4'
	8,66	d	NH-3
	9,07	s	NH-1
	10,24	L	OH-2'
	1,02	t	3H, CH ₃ -7
	1,32	t	3H, CH ₃ -3'
	2,29	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	3,99	q	2H, OCH ₂ -3'
6p	5,53	d	H-4
	6,72	t	H-5'
	6,58	d	H- 6'
	6,84	dd	H-4'
	8,63	d	NH-3
	9,08	s	NH-1
	10,20	L	OH-2'
	1,03	t	3H, CH ₃ -7
	2,29	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7
	5,48	d	H-4
6q	6,97	d	H-3'
	7,88	d	H- 6'
	8,03	dd	H-4'
	7,45	d	NH-3
	9,27	s	NH-1
	11,42	L	OH-2'
	2,31	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	5,49	d	H-4
6r	6,97	d	H-3'
	7,47	d	NH-3
	7,85	d	H- 6'
	8,06	dd	H-4'
	9,30	s	NH-1
	11,44	L	OH-2'
6s	1,06	t	3H, CH ₃ -7
	2,21	s	3H, CH ₃ -6
	3,94	q	2H, OCH ₂ -7

	5,48	d	H-4
	6,96	d	H-3'
	7,89	d	H- 6'
	8,06	dd	H-4'
	9,31	d	NH-3
	10,36	s	NH-1
	11,49	L	OH-2'
6t	2,31	s	3H, CH ₃ -6
	3,51	s	3H, OCH ₃ -7
	5,49	d	H-4
	6,97	d	H-3'
	7,85	d	H- 6'
	8,06	dd	H-4'
	9,34	d	NH-3
	10,40	s	NH-1
	11,52	L	OH-2'

IV.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³C

Le spectre RMN ¹³C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, carbone 75,47 MHz, en utilisant le DMSO-d₆ comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal de TMS.

Les spectres des dérivés des DHPMs **6** présentent pratiquement la même empreinte caractéristique des carbones dans les différents produits résumés dans le tableau I.17.

En revanche, les spectres des produits de structure **7** présentent deux pics blindés à 81,3-83,5 ppm et à 42,1-44,2 ppm attribués aux carbones tertiaires C-6 et C-5 hybridés sp³, ces deux carbones fournissent des preuves convaincantes de la structure tricyclique résultante de la condensation intramoléculaire de l'hydroxy phénolique sur le carbone C-6 de la dihydropyrimidine.

Tableau I.17 : Résultats des spectres RMN ¹³C des composés **6a-b, e-t et 7a-d**

	6a	7a	6b	7b	7c	7d	6e	6f	6g	6h	6i
C-2	152,3	150,7	152,4	151,1	176,7	176,4	152,4	152,6	174,6	174,8	152,61
C-4	49,1	47,7	49,0	48,1	47,7	48,1	50,0	49,5	50,6	50,1	49,5
C-5	96,8	43,9	96,5	44,2	43,6	42,1	96,5	96,4	99,4	99,3	96,5
C-6	148,6	83,1	149,1	83,5	81,6	81,3	149,3	149,8	145,6	146,0	149,6
CH₃-6	16,6	24,4	16,8	24,4	24,6	23,3	18,2	18,3	16,5	16,6	18,3
C-7	165,5	168,5	166,0	169,4	166,6	168,3	165,6	166,2	165,6	166,1	166,2
OCH₃-7	-	-	50,8	52,4	-	52,1	-	51,2	-	51,5	51,2
OCH₂-7	59,0	60,6	-	-	61,0	-	59,5		59,9	-	-
CH₃-7	14,1	14,1	-	-	14,2	-	14,4		14,4	-	-
C-2'	154,6	154,6	154,6	155,0	151,2	150,4	154,7	154,6	155,0	154,8	155,2
C-1'	115,4- 129,8	116,6- 129,9	115,5- 129,6	129,8- 116,0	129,6- 116,8	129,6- 116,4	130,5	130,0	131,2	130,6	133,3
C-3'							118,2	118,2	118,3	118,4	118,8
C-4'							133,0	132,8	131,8	131,9	135,9
C-5'							110,2	110,2	110,0	110,2	81,2
C-6'							131,3	131,4	131,3	131,6	136,3

	6j	6k	6l	6m	6n	6o	6p	6q	6r	6s	6t
C-2	152,4	174,6	174,7	152,7	152,7	174,7	174,5	152,4	152,4	174,8	174,9
C-4	50,1	50,7	50,0	49,2	49,4	49,6	49,8	50,4	49,9	51,0	50,5
C-5	97,5	99,3	99,3	98,2	98,5	100,0	100,3	97,1	97,0	98,8	98,9
C-6	149,3	145,5	145,8	147,1	147,0	145,6	145,2	149,8	150,1	146,0	146,3
CH₃-6	18,2	17,5	17,6	18,2	18,2	17,5	17,8	18,2	18,3	17,5	17,6
C-7	165,8	165,6	166,1	166,4	165,9	166,2	165,7	165,6	166,1	165,4	166,0
OCH₃-7	-	-	51,5	51,2	-	51,4	-	-	51,3	-	51,5
OCH₂-7	59,5	59,9	-	-	59,4	-	59,8	59,6	-	59,9	-
CH₃-7	14,4	14,4	-	-	15,1	-	14,4	14,3	-	14,3	-
C-2'	155,4	155,6	155,4	119,1	119,5	119,6	120,0	162,1	162,0	162,3	162,2
C-1'	133,5	132,2	132,1	144,1	144,2	144,2	144,4	131,4	131,2	130,1	130,0
C-3'	118,8	118,9	118,9	149,3	148,9	147,2	147,1	116,4	116,4	116,6	116,6
C-4'	136,6	137,2	136,5	112,3	112,4	112,6	112,7	124,5	123,9	125,1	124,6
C-5'	81,0	80,9	81,1	130,8	131,0	129,7	129,9	139,6	139,7	139,5	139,6
C-6'	137,2	137,6	137,7	130,7	119,0	119,2	119,0	125,4	125,5	125,8	125,9
OCH₂-3'	-	-	-	64,5	64,6	64,5	64,6	-	-	-	-
CH₃-3'	-	-	-	15,2	14,5	15,1	15,1	-	-	-	-

Afin de mieux voir la différence entre la structure obtenue avec les produits **6a-b**, **e-t** et celle obtenue avec les **7a-d**, nous détaillons l'analyse en RMN 2D de **6a** et **7d**:

IV.4. Étude par spectroscopie RMN 2D des produits **6a** et **7d**

L'analyse minutieuse du spectre HSQC nous a aidé à attribuer tous les carbones protonés (1J) tels que :

Pour le produit **6a** (8 tâches): CH₃-7 (δ_H 1,05, δ_C 14,1 ppm), CH₃-6 (δ_H 2,27, δ_C 17,7 ppm), C-4 (δ_H 5,46, δ_C 49,1 ppm), OCH₂-7 (δ_H 3,94, δ_C 59,0 ppm), C-4' (δ_H 7,05, δ_C 128,3 ppm), C-6' (δ_H 6,97, δ_C 127,2 ppm), C-5' (δ_H 6,69, δ_C 118,7 ppm) et C-3' (δ_H 6,80, δ_C 115,4 ppm) (Figure I.17).

Pour le produit **7d** (8 tâches) : CH₃-6 (δ_H 1,78, δ_C 23,3 ppm), C-5 (δ_H 3,37, δ_C 42,1 ppm), C-4 (δ_H 4,59, δ_C 48,1 ppm), OCH₃-7 (δ_H 3,70, δ_C 52,1 ppm), C-3' (δ_H 6,82, δ_C 116,4 ppm), C-5' (δ_H 6,94, δ_C 120,9 ppm), C-6' (δ_H 7,17, δ_C 128,8 ppm) et C-4' (δ_H 7,22, δ_C 129,7 ppm) (Figure I.18).

Le spectre HMBC révèle les corrélations des carbones non protonés et quaternaires à distance ²J et ³J et aussi confirme l'attribution des carbones protonés.

Pour **6a**, des corrélations entre : C-7 et H du OCH₂ et H-4 ; C du CH₃-7 et H du OCH₂-7 ; C du OCH₂-7 et H du CH₃-7 ; C du CH₃-6 et H du NH-1 ; C-6 et H-4 et H du CH₃-6 ; C-5 et H-4, H du CH₃-6, H du NH-1 et H du NH-3 ; C-4 et H-6' ; C-2 et H-4 ; C-6' et H-4' et H-4 ; C-5' et H-3' ; C-4' et H-6' ; C-3' et H du OH-2', H-5' et H-4' ; C-2' et H-4', H du C-6', H-3' et H-4 ; C-1' et H du OH-2', H-3', H-4 et H-5'. (Figures I.13 et I.16).

Pour **7d**, des corrélations entre : C-7 et H-5, H-4 et H du CH₃-7 ; C du CH₃-6 et H du NH-1 ; C-6 et H du NH-1, H-4, H-5 et H du CH₃-6 ; C-5 et H du NH-1, H du NH-3, H-4, H du CH₃-6 ; C-4 et H du NH-3, H-6', H-5 ; C-2 et H-4, H du NH-1 et H du NH-3 ; C-6' et H-4' et H-4 ; C-5' et H-3' et H-6' ; C-4' et H-6' ; C-3' et H-5' ; C-2' et H-4', H-6', H-3', H-4 et H du CH₃-6 ; C-1' et H-3', H-4 et H-5'. (Figures I.13 et I.17).

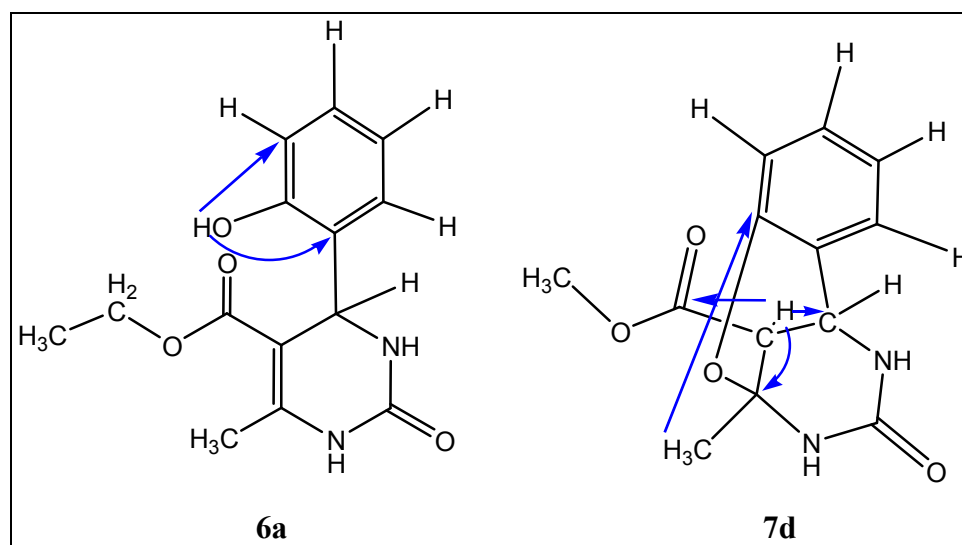


Figure I.16 : Connectivités distinctives vu en HMBC de **6a** et **7d**

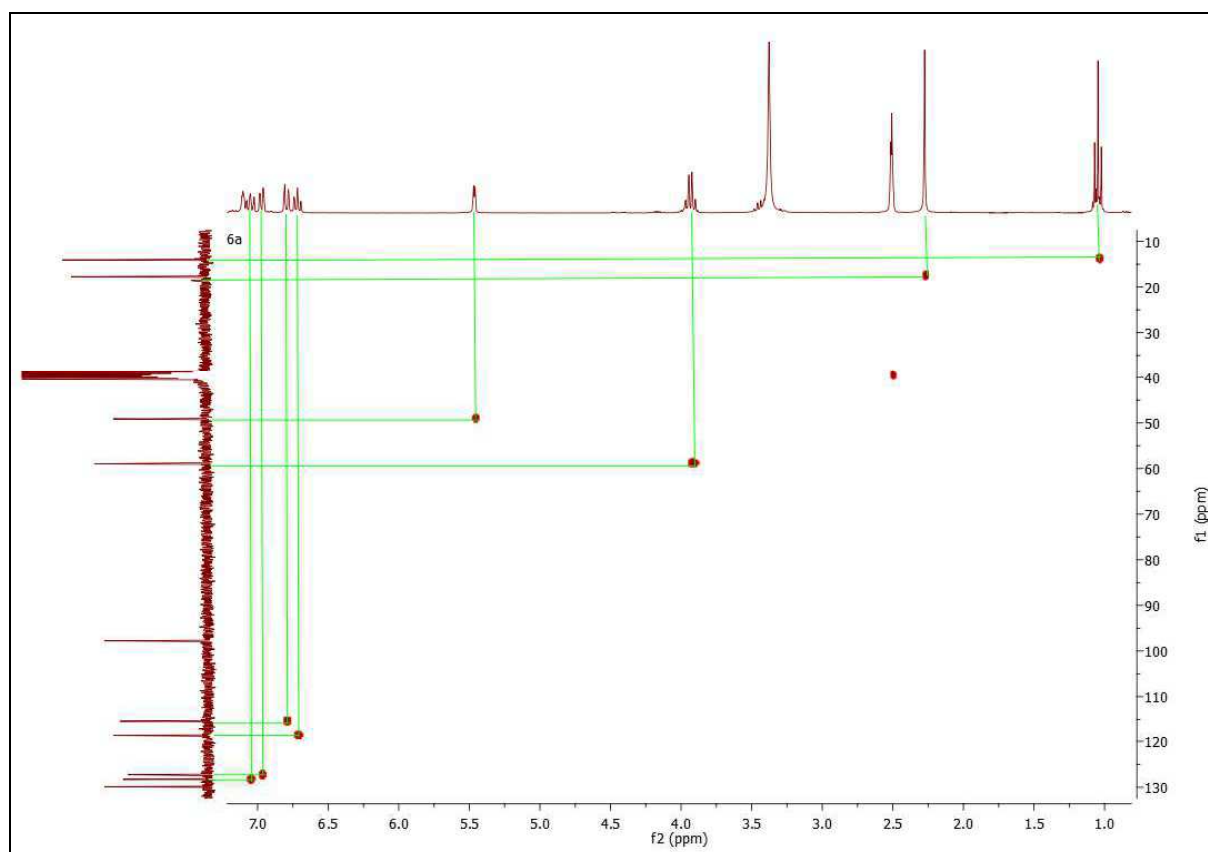


Figure I.17 : Spectre HSQC du composé **6a**

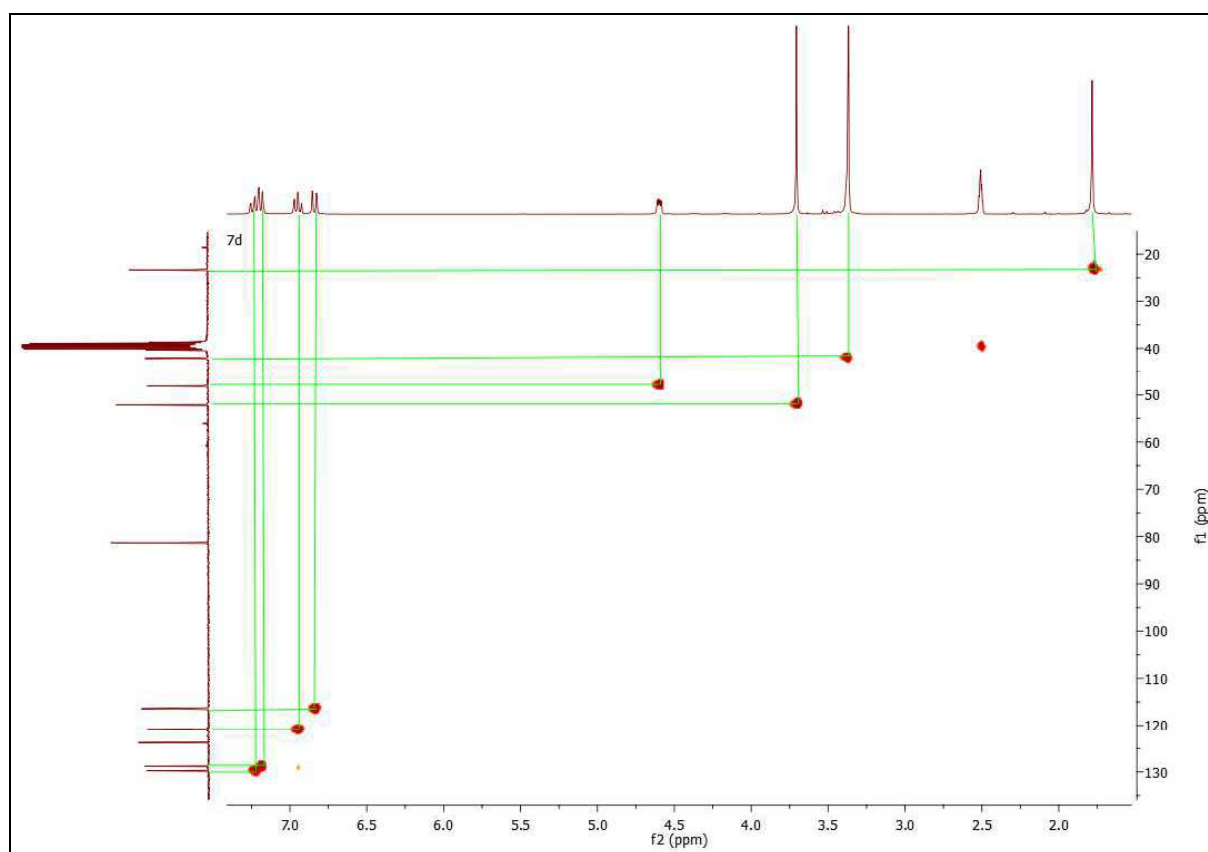


Figure I.18 : Spectre HSQC du composé **7d**

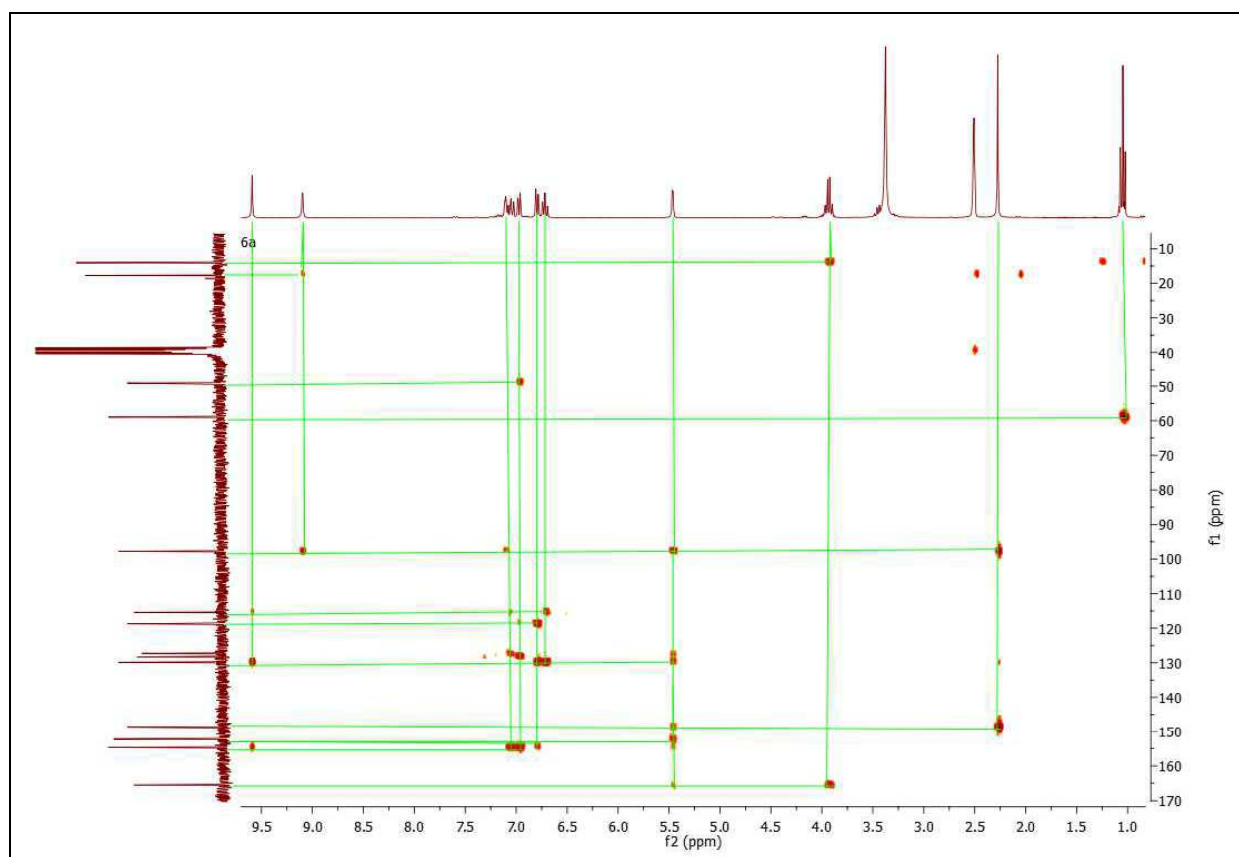


Figure I.19 : Spectre HMBC du composé 6a

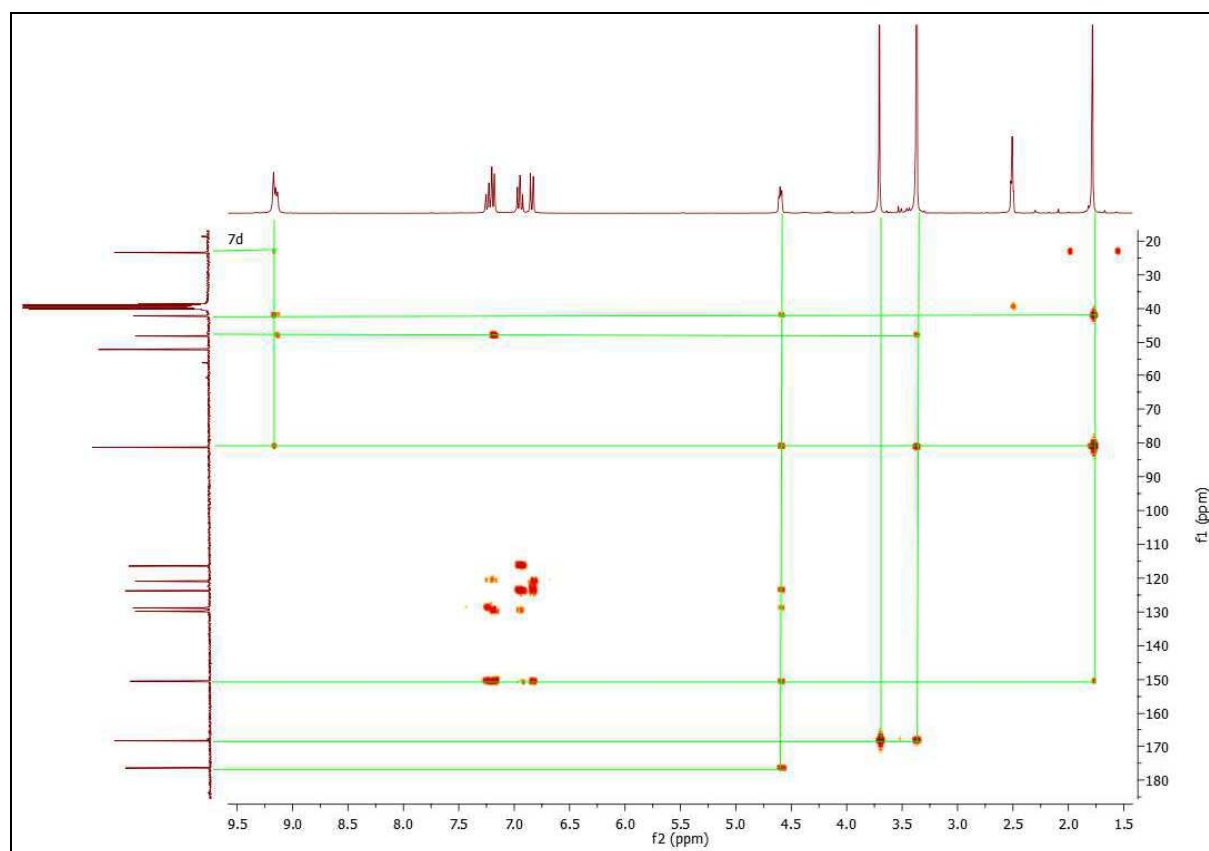


Figure I.20 : Spectre HMBC du composé 7d

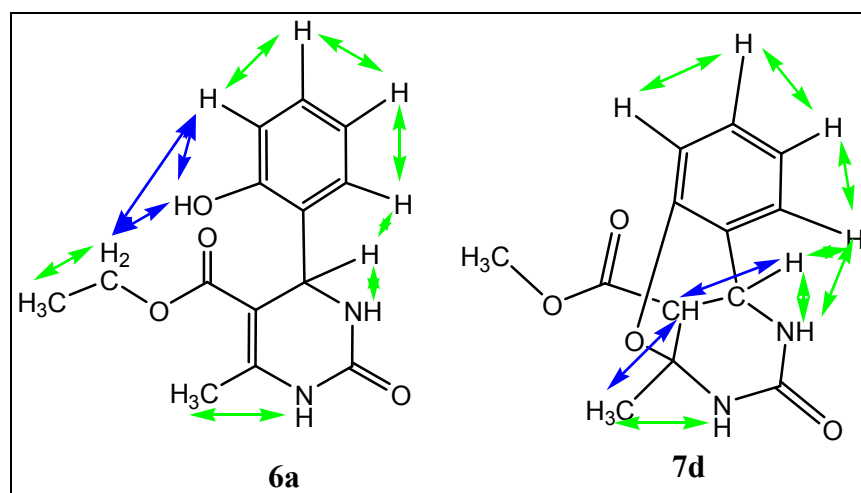


Figure I.21 : Effets NOESY observés dans 6a et 7d

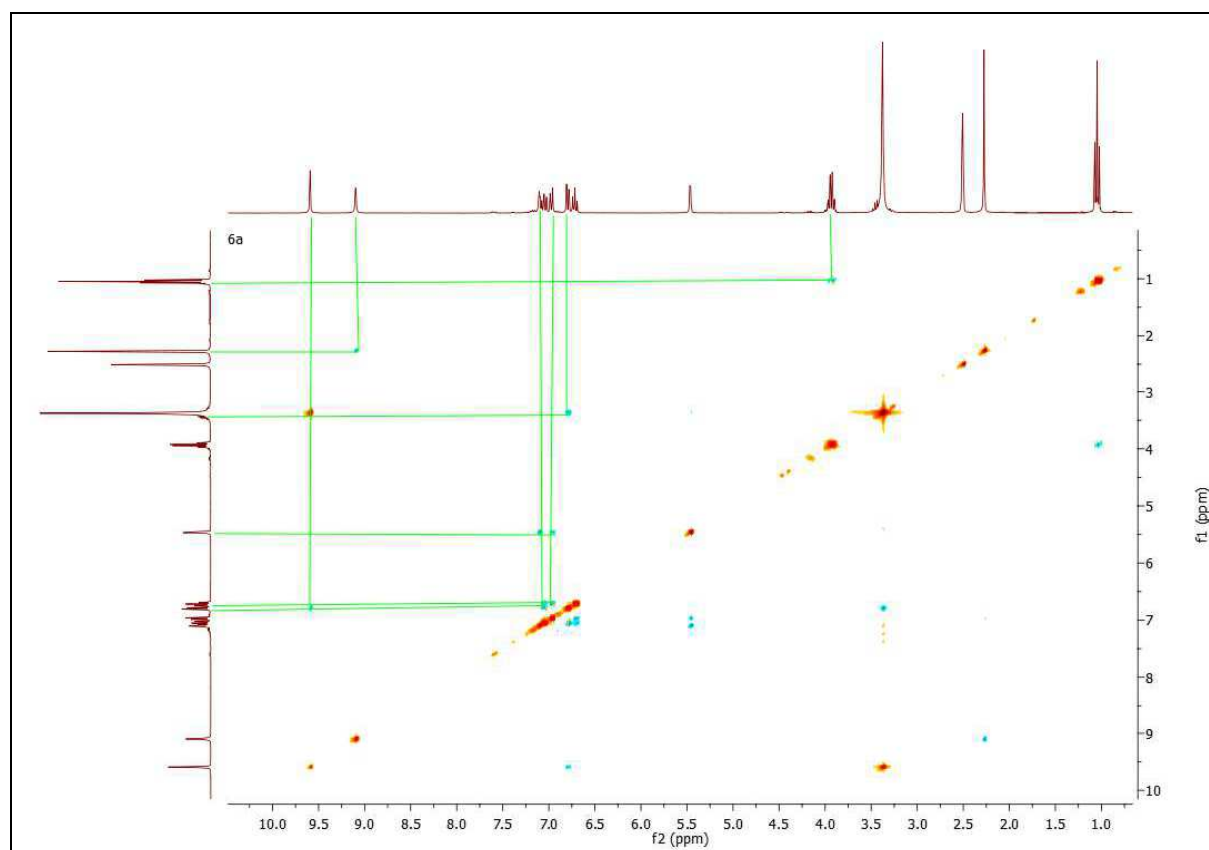


Figure I.22 : Spectre NOESY du composé 6a

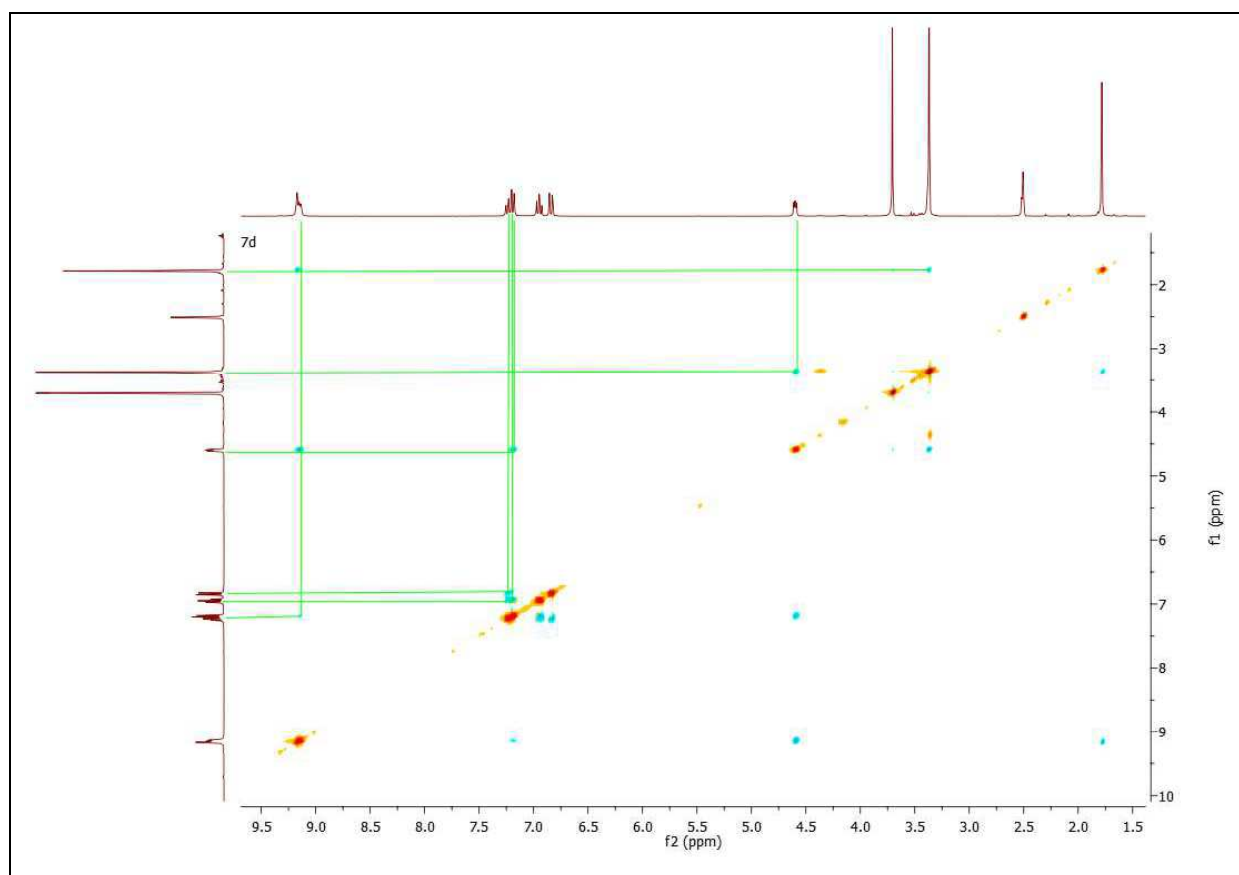


Figure I.23 : Spectre NOESY du composé **7d**

Le spectre à deux dimensions NOESY présente les corrélations entre protons (^1H - ^1H) non liés portés par des atomes proches dans l'espace à une distance J^n avec $n \geq 3$ (n représente la distance ou le nombre de liaisons qui sépare les deux protons). L'analyse du spectre NOESY du composé **6a** (Figure I. 19) montre la présence d'effets NOE : entre H du CH_3 -6 et H du NH-1 ; entre H-4 et H-6' et H du NH-3 (ce qui indique que le proton résonant à δ 5,46 ppm (H-4) est adjacent au proton à δ 7,10 ppm (NH-3)) ; entre H-6' et H-5' ; entre H-5' et H-4' ; entre H-4' et H-3' ; entre H-3' et H du OCH_2 -7 ; entre H-3' et OH-2' ; entre OH-2' et H du OCH_2 -7, ces trois derniers effets NOE confirment la présence de l'hydroxyle dans cette molécule.

Le spectre NOESY du composé **7d** (Figure I.23) montre la présence d'effets NOE : entre H du CH_3 -6 et H du NH-1 et H-5 ; entre H-5 et H-4 ; entre H-4 et H du NH-3 et H-6' ; entre H du NH-3 et H-6' ; entre H-6' et H-5' ; entre H-5' et H-4' ; entre H-4' et H-3'. Aucune corrélation n'est observée pour le H du OCH_3 -7.

V. Conclusion

En conclusion, nous avons réalisé la réaction de Biginelli en utilisant le salicyaldéhyde avec l'acétoacétate d'éthyle ou de méthyle, et l'urée ou la thiourée. Cette réaction dans des conditions sans solvant et en présence de HCl conduit à des produits de structure tricyclique à pont d'oxygène **7** et à des produits de structure **6** en présence du solvant. L'utilisation du $\text{H}_4\text{SiMo}_{12}\text{O}_{40}$ a conduit à la formation d'une seule structure ouverte DHPM **6**, en utilisant les dérivés de salicyaldéhyde, avec de très bons rendements.

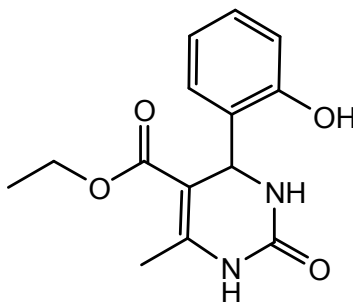
Partie

Expérimentale

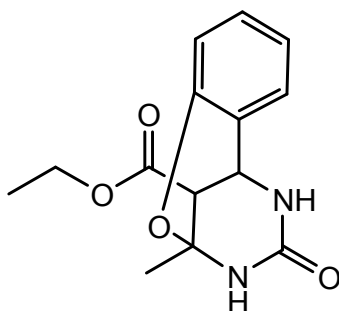
I. Procédure générale de la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones 6a-b, e-t et 7a-d

Un mélange approprié d'un dérivé de salicyaldéhyde **5** (1mmol), d'acétoacétate d'éthyle/méthyle **2** (1 mmol) et de l'urée/thiourée **3** (1,5 mmol) dans 5 ml d'acétonitrile a été agité et chauffé au reflux ou sans solvant à 70°C pendant une durée de temps appropriée, en présence du catalyseur acide $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (5% en mol). Après achèvement de la réaction, comme indiqué par la chromatographie sur couche mince (CCM), le solvant a été évaporé, le résidu a été lavé avec de l'eau glacée et le solide résultant a été séparé par chromatographie sur couche mince.

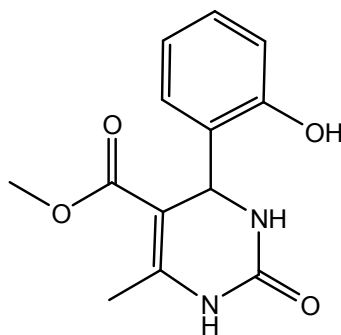
5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one **6a**



Poudre jaune, Pf 220-222°C; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,59 (L, 1H, OH-2'), 9,10 (s, 1H, NH-1), 7,10 (d, J 2,5 Hz, 1H, NH-3), 6,69-7,05 (m, 4H, H-Ar), 5,46 (d, J 2,9 Hz, 1H, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 2,27 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,05 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,5 (C-7), 154,7 (C-2'), 152,3 (C-2), 148,6 (C-6), 129,8 (C-1'), 128,3 (C-4'), 127,2 (C-6'), 118,7 (C-5'), 115,4 (C-3'), 97,8 (C-5), 59,0 (OCH $_2$ -7), 49,1 (C-4), 17,7 (CH $_3$ -6), 14,1 (CH $_3$ -7); MS (ESI $^+$) m/z (%) 277,3 (100) [M+H] $^+$, 299,3 (42) [M+Na] $^+$, 553,5 (15) [2M+H] $^+$, 575,5 (40) [2M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{14}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_4$ (276,3) calculée: C 60,86; H 5,80, mesurée: C 60,57; H 5,92.

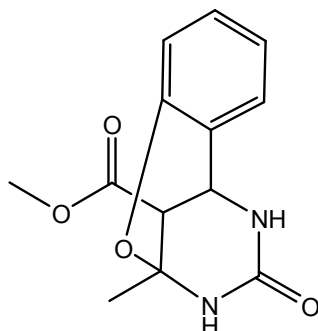
1-méthyl-2-oxa-7-oxo-6,8-diazabenzoc[3,3,1]nonane-9-carboxylate d'éthyle 7a

Poudre blanche, Pf 200-203°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 7,61 (d, J 3,8, 1H, NH-3), 7,25 (s, 1H, NH-1), 6,77-7,20 (m, 4H, H-Ar), 4,47 (dd, J 4,7, 2,9 Hz, 1H, H-4), 4,16 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 3,26 (d, J 2,8 Hz, 1H, H-5), 1,74 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,21 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 168,5 (C-7), 154,6 (C-2'), 150,7 (C-2), 129,9, 128,7, 125,4, 120,6, 116,6, 83,1 (C-6), 60,6 (OCH $_2$ -7), 47,7 (C-4), 43,9 (C-5), 24,4 (CH $_3$ -6), 14,1 (CH $_3$ -7); MS (ESI $^+$) m/z (%) 277,3 (100) [M+H] $^+$, 299,3 (42) [M+Na] $^+$, 553,5 (15) [2M+H] $^+$, 575,5 (40) [2M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{14}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_4$ (276,3) calculée: C 60,86; H 5,84, mesurée: C 60,45; H 5,87.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6b

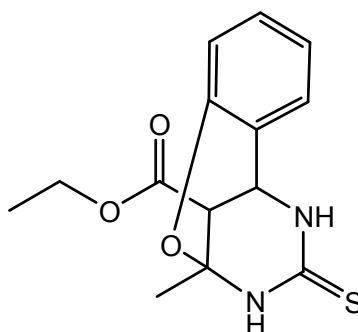
Poudre blanche, Pf 229-230°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,65 (L, 1H, OH-2'), 9,15 (s, 1H, NH-1), 7,10 (d, J 2,8 Hz, 1H, NH-3), 6,69-7,06 (m, 4H, H-Ar) 5,46 (d, J 3,1 Hz, 1H, H-4), 3,41 (s, 3H, OCH $_3$ -7), 2,29 (s, 3H, CH $_3$ -6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 166,0 (C-7), 154,7 (C-2'), 152,4 (C-2), 149,1 (C-6), 129,6, 128,4, 127,0, 118,8, 115,5, 97,5 (C-5), 50,8 (OCH $_3$ -7), 49,0 (C-4), 17,8 (CH $_3$ -6); MS (ESI $^+$) m/z (%) 263,2 (23) [M+H] $^+$, 285,2 (45) [M+Na] $^+$, 547,4 (100) [2M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{13}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_4$ (262,2) calculée: C 59,54; H 5,38, mesurée: C 59,63; H 5,89.

1-méthyl-2-oxa-7-oxo-6,8-diazabenzoc[bicyclo[3,3,1]nonane-9-carboxylate de méthyle
7b



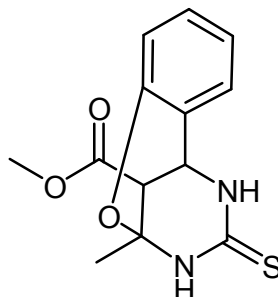
Poudre blanche, Pf 229-231°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 7,61 (d, J 3,2 1H, NH-3), 7,21 (s, 1H, NH-1), 6,77-7,19 (m, 4H, H-Ar), 4,48 (dd, J 4,7, 2,9 Hz, 1H, H-4), 3,70 (s, 3H, OCH $_3$ -7), 3,30 (d, J 2,8 Hz, 1H, H-5), 1,73 (s, 3H, CH $_3$ -6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 169,4 (C-7), 155,0 (C-2'), 151,1 (C-2), 129,8, 129,1, 125,8, 121,0, 117,0, 83,5 (C-6), 52,4 (OCH $_3$ -7), 48,1 (C-4), 44,2 (C-5), 24,4 (CH $_3$ -6); MS (ESI $^+$) m/z (%) 263,2 (23) [M+H] $^+$, 285,2 (45) [M+Na] $^+$, 547,4 (100) [2M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{13}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_4$ (262,2) calculée: C 59,54; H 5,38, mesurée: C 60,01; H 5,76.

1-méthyl-2-oxa-7-thioxo-6,8-diazabenzoc[bicyclo[3,3,1]nonane-9-carboxylate d'éthyle
7c



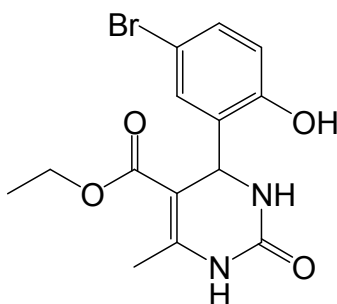
Poudre blanche, Pf 218-220°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,32 (s, 1H, NH-1), 9,11 (d, J 3,7 Hz, 1H, NH-3), 6,79-7,21 (m, 4H, H-Ar), 4,55 (dd, J 4,9, 2,4 Hz, 1H, H-4), 3,94 (q, 7,0 J Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 3,33 (d, J 2,4 Hz, 1H, H-5), 1,84 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,00 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 176,7 (C-2), 167,6 (C-7), 151,2 (C-2'), 129,7, 129,6, 122,8, 121,6, 116,8, 81,7 (C-6), 61,0 (OCH $_2$ -7), 47,7 (C-4), 43,6 (C-5), 24,6 (CH $_3$ -6), 14,2 (CH $_3$ -7); MS (ESI $^+$) m/z (%) 293,2 (100) [M+H] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{14}$ H $_{16}$ N $_2$ O $_3$ S (292,3) calculée: C 57,52; H 5,52, mesurée: C 57,43; H 5,65.

1-méthyl-2-oxa-7-thioxo-6,8-diazabenzoc[3,3,1]nonane-9-carboxylate de méthyle 7d



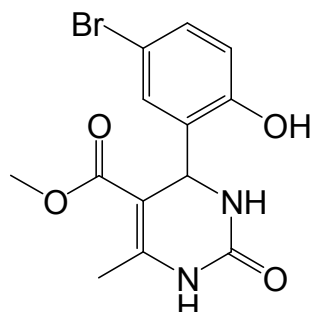
Poudre blanche, Pf 227-228°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,17 (d, J 3,8 Hz, 1H, NH-3), 9,15 (s, 1H, NH-1), 6,82-7,22 (m, 4H, H-Ar), 4,59 (dd, J 4,9, 2,6 Hz, 1H, H-4), 3,70 (s, 3H, OCH $_3$ -7), 3,37 (d, J 2,3 Hz, 1H, H-5), 1,78 (s, 3H, CH $_3$ -6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 176,4 (C-2), 168,3 (C-7), 150,4 (C-2'), 129,7 (C-4'), 128,8 (C-6'), 123,7 (C-1'), 120,9 (C-5'), 116,4 (C-3'), 81,3 (C-6), 52,1 (OCH $_3$ -7), 48,1 (C-4), 42,1 (C-5), 23,3 (C-H $_3$ -6); MS (ESI $^+$) m/z (%) 279,2 (100) [M+H] $^+$, 301,2 (40) [M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour C $_{13}$ H $_{14}$ N $_2$ O $_3$ S (278,3) calculée: C 56,10; H 5,07, mesurée: C 56,13; H 5,50.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-bromo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6e



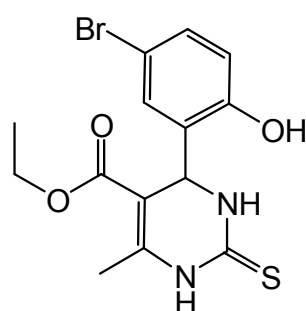
Poudre blanche, Pf 242-244°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,96 (L, 1H, OH-2'), 9,16 (s, 1H, NH-1), 7,27 (d, J 2,1 Hz, 1H, NH-3), 7,21 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, H-4'), 7,05 (d, J 2,5 Hz, H-6'), 6,78 (d, J 8,6 Hz, H-3'), 5,40 (d, J 2,8 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 2,28 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,06 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,7 (C-7), 154,7 (C-2'), 152,4 (C-2), 149,3 (C-6), 133,0 (C-4'), 131,3 (C-6'), 130,5 (C-1'), 118,2 (C-3'), 110,2 (C-5'), 97,5 (C-5), 59,5 (OCH $_2$ -7), 50,0 (C-4), 18,2 (CH $_3$ -6), 14,4 (CH $_3$ -7); MS (ESI $^+$) m/z (%) 355,2 (100) [M+H, ^{79}Br] $^+$, 357,2 (95) [M+H, ^{81}Br] $^+$.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-bromo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6f



Poudre blanche, Pf 291-292°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 10,01 (s, 1H, OH-2'), 9,21 (s, 1H, NH-1), 7,28 (d, J 2,0 Hz, 1H, NH-3), 7,21 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, H-4'), 7,01 (d, J 2,5 Hz, H-6'), 6,77 (d, J 8,6 Hz, H-3'), 5,41 (d, J 3,0 Hz, H-4), 3,45 (s, 3H, OCH₃-7), 2,29 (s, 3H, CH₃-6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 166,2 (C-7), 154,6 (C-2'), 152,6 (C-2), 149,8 (C-6), 132,8 (C-4'), 131,4 (C-6'), 130,0 (C-1'), 118,2 (C-3'), 110,2 (C-5'), 97,4 (C-5), 51,2 (OCH₃-7), 49,5 (C-4), 18,3 (CH₃-6); MS (ESI⁺) m/z (%) 341,2 (100) [M+H, ^{79}Br]⁺, 343,2 (95) [M+H, ^{81}Br]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₃H₁₃BrN₂O₄ (340,0) calculée: C 45,77; H 3,84, mesurée: C 45,59; H 3,75.

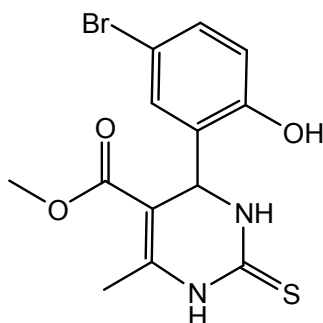
5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-bromo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6g



Poudre blanche, Pf 248-250°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 10,25 (s, 1H, NH-1), 10,05 (L, 1H, OH-2'), 9,19 (d, J 1,5, 1H, NH-3), 7,23 (dd, J 8,6, 2,6 Hz, H-4'), 7,05 (d, J 2,5 Hz, H-6'), 6,78 (d, J 8,6 Hz, H-3'), 5,40 (d, J 3,3 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH₂-7), 2,28 (s, 3H, CH₃-6), 1,06 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃-7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 174,6 (C-2), 165,6 (C-7), 155,0 (C-2'), 145,6 (C-6), 131,8 (C-4'), 131,3 (C-6'), 131,2

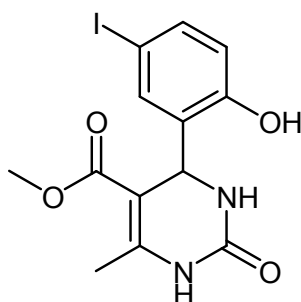
(C-1'), 118,3 (C-3'), 110,0 (C-5'), 99,4 (C-5), 59,9 (OCH₂-7), 50,6 (C-4), 17,5 (CH₃-6), 14,4 (CH₃-7); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 371,2 (100) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 373,2 (85) [M+H, ⁸¹Br]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-bromo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6h



Poudre blanche, Pf 253-256°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 10,30 (s, 1H, NH-1), 10,04 (L, 1H, OH-2'), 9,19 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, NH-3), 7,24 (dd, *J* 8,6, 2,5 Hz, H-4'), 7,05 (d, *J* 2,5 Hz, H-6'), 6,78 (d, *J* 8,6 Hz, H-3'), 5,40 (d, *J* 3,5 Hz, H-4), 3,48 (s, 3H, OCH₃-7), 2,28 (s, 3H, CH₃-6), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 174,8 (C-2), 166,1 (C-7), 154,8 (C-2'), 146,0 (C-6), 131,9 (C-4'), 131,6 (C-6'), 130,6 (C-1'), 118,4 (C-3'), 110,2 (C-5'), 99,3 (C-5), 51,5 (OCH₃-7), 50,1 (C-4), 17,6 (CH₃-6); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 356,9 (100) [M+H, ⁷⁹Br]⁺, 358,9 (90) [M+H, ⁸¹Br]⁺.

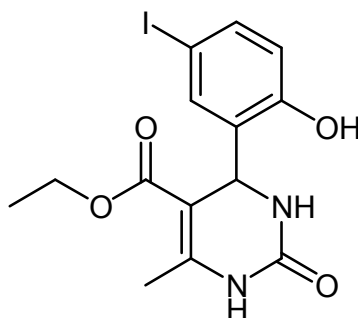
5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-iodo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6i



Poudre blanche, Pf 264-265°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,98 (s, 1H, OH-2'), 9,20 (s, 1H, NH-1), 7,36 (dd, *J* 8,4, 2,1 Hz, H-4'), 7,26 (d, *J* 2,0 Hz, NH-3), 7,18 (d, *J* 2,0 Hz, H-6'), 6,64 (d, *J* 8,4 Hz, H-3'), 5,40 (d, *J* 2,8 Hz, H-4), 3,50 (s, 3H, OCH₃-7), 2,28 (s, 3H, CH₃-6), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,2 (C-7), 155,2 (C-2'), 152,6 (C-2), 149,7 (C-6), 137,3 (C-6'), 135,9 (C-4'), 133,3 (C-1'), 118,8 (C-3'), 97,5 (C-5), 81,2 (C-5'), 51,2 (OCH₃-7), 49,5 (C-4), 18,3 (CH₃-6); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 389,2(100) [M+H, ^{126,9}I]⁺,

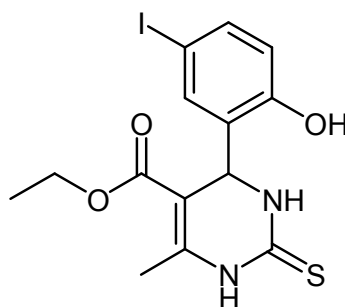
390,2 (16) $[M+H, ^{127,9}I]^+$; Analyse élémentaire pour $C_{13}H_{13}IN_2O_4$ (388,2) calculée: C 40,23; H 3,38, mesurée: C 40,28; H 3,41.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-iodo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6j



Poudre blanche, Pf 216-217°C; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 9,92 (L, 1H, OH-2'), 9,16 (s, 1H, NH-1), 7,25 (d, J 2,0 Hz, 1H, NH-3), 7,35 (dd, J 8,4, 2,2 Hz, H-4'), 7,20 (d, J 2,1 Hz, H-6'), 6,62 (d, J 8,5 Hz, H-3'), 5,36 (d, J 2,5 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 2,26 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,07 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,8 (C-7), 155,4 (C-2'), 152,4 (C-2), 149,3 (C-6), 137,2 (C-6'), 136,6 (C-4'), 133,5 (C-1'), 118,8 (C-3'), 97,5 (C-5), 81,0 (C-5'), 59,5 (OCH $_2$ -7), 50,1 (C-4), 18,2 (CH $_3$ -6), 14,4 (CH $_3$ -7); MS (ESI $^+$) m/z (%) 425,2 (100) $[M+Na, ^{126,9}I]^+$, 426,2 (28) $[M+Na, ^{127,9}I]^+$.

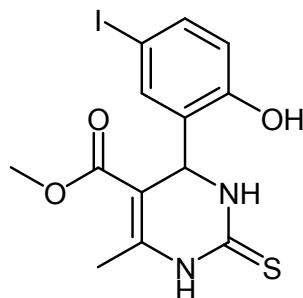
5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-iodo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6k



Poudre blanche, Pf 231-233°C; RMN 1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 10,24 (s, 1H, NH-1), 10,02 (s, 1H, OH-2'), 9,17 (d, J 1,9 Hz, 1H, NH-3), 7,37 (dd, J 8,4, 2,2 Hz, H-4'), 7,20 (d, J 2,1 Hz, H-6'), 6,63 (d, J 8,5 Hz, H-3'), 5,35 (d, J 3,2 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH $_2$ -7), 2,27 (s, 3H, CH $_3$ -6), 1,06 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH $_3$ -7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 174,6 (C-2), 165,6 (C-7), 155,6 (C-2'), 145,5 (C-6), 137,6 (C-6'), 137,2 (C-4'), 132,2

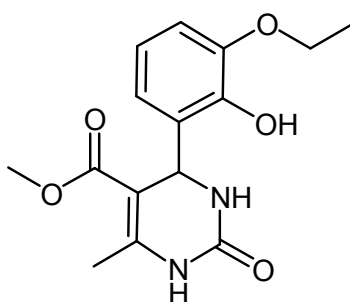
(C-1'), 118,9 (C-3'), 99,3 (C-5), 80,9 (C-5'), 59,9 (OCH₂-7), 50,7 (C-4), 17,5 (CH₃-6), 14,4 (CH₃-7) ; MS (ESI⁺) *m/z* (%) 441,2 (100) [M+Na, ^{126,9}I]⁺, 442,2 (35) [M+Na, ^{127,9}I]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-iodo-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6l



Poudre blanche, Pf 242-245°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 10,29 (s, 1H, NH-1), 10,03 (L, 1H, OH-2'), 9,17 (d, *J* 2,2 Hz, 1H, NH-3), 7,39 (dd, *J* 8,3, 2,2 Hz, H-4'), 7,18 (d, *J* 2,2 Hz, H-6'), 6,65 (d, *J* 8,3 Hz, H-3'), 5,37 (d, *J* 3,7 Hz, H-4), 3,51 (s, 3H, OCH₃-7), 2,28 (s, 3H, CH₃-6), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 174,7 (C-2), 166,1 (C-7), 155,4 (C-2'), 145,8 (C-6), 137,7 (C-6'), 136,5 (C-4'), 132,1 (C-1'), 118,9 (C-3'), 99,3 (C-5), 81,1 (C-5'), 51,5 (OCH₃-7), 50,0 (C-4), 17,6 (CH₃-6) ; MS (ESI⁺) *m/z* (%) 427,2 (100) [M+Na, ^{126,9}I]⁺, 428,2 (18) [M+Na, ^{127,9}I]⁺.

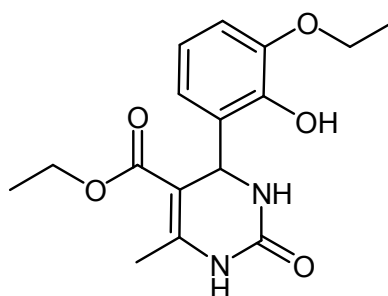
5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-éthoxy-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6m



Poudre blanche, Pf 236-237°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,14 (s, 1H, NH-1), 8,58 (L, 1H, OH-2'), 7,06 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, NH-3), 6,82 (dd, *J* 7,9, 1,5 Hz, H-4'), 6,68 (t, *J* 7,8 Hz, H-5'), 6,58 (dd, *J* 7,8, 1,4 Hz, H-6'), 5,51 (d, *J* 3,0 Hz, H-4), 4,02 (q, *J* 6,9 Hz, 2H, OCH₂-3'), 3,48 (s, 3H, OCH₃-7), 2,28 (s, 3H, CH₃-6), 1,33 (t, *J* 7,0 Hz, 3H, CH₃-3'), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,4 (C-7), 152,7 (C-2), 149,3 (C-3'), 147,1 (C-6), 144,1 (C-1'), 130,8 (C-5'), 130,7 (C-6'), 119,1 (C-2'), 112,3 (C-4'), 98,2 (C-5), 64,5 (OCH₂-

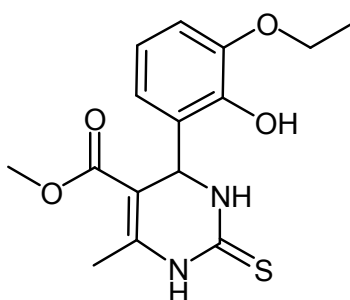
3'), 51,2 (OCH₃-7), 49,2 (C-4), 18,2 (CH₃-6), 15,2 (CH₃-3'); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 307,3 (44) [M+H]⁺, 329,3 (100) [M+Na]⁺, 635,5 (95) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₈N₂O₅ (306,3) calculée: C 58,82; H 5,92, mesurée: C 58,88; H 5,95.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-éthoxy-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6n



Poudre crème, Pf 205-208°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 9,10 (s, 1H, NH-1), 8,55 (L, 1H, OH-2'), 7,08 (d, *J* 2,0 Hz, 1H, NH-3), 6,82 (dd, *J* 7,9, 1,6 Hz, H-4'), 6,68 (t, *J* 7,8 Hz, H-5'), 6,62 (dd, *J* 7,8, 1,6 Hz, H- 6'), 5,52 (d, *J* 2,9 Hz, H-4), 3,99 (q, *J* 6,9 Hz, 2H, OCH₂-3'), 3,94 (q, *J* 7,1 Hz, 2H, OCH₂-7), 2,27 (s, 3H, CH₃-6), 1,32 (t, *J* 7,0 Hz, 3H, CH₃-3'), 1,02 (t, *J* 7,1 Hz, 3H, CH₃-7), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,9 (C-7), 152,7 (C-2), 148,9 (C-3'), 147,0 (C-6), 144,2 (C-1'), 131,0 (C-5'), 119,5 (C-2'), 119,0 (C-6'), 112,4 (C-4'), 98,5 (C-5), 64,6 (OCH₂-3'), 59,4 (OCH₂-7), 49,4 (C-4), 18,2 (CH₃-6), 15,1 (CH₃-7), 14,5 (CH₃-3') ; MS (ESI⁺) *m/z* (%) 321,3 (55) [M+H]⁺, 343,3 (100) [M+Na]⁺.

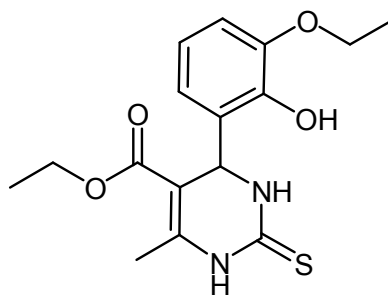
5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-éthoxy-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6o



Poudre crème, Pf 235-236°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 10,24 (s, 1H, NH-1), 9,07 (d, *J* 1,9 Hz, 1H, NH-3), 8,66 (L, 1H, OH-2'), 6,84 (d, *J* 8,0 Hz, H-4'), 6,70 (d, *J* 7,9 Hz, H-5'), 6,60 (d, *J* 7,7 Hz, H- 6'), 5,54 (d, *J* 2,9 Hz, H-4), 4,01 (q, *J* 6,9 Hz, 2H, OCH₂-3'), 3,51 (s, 3H, OCH₃-7), 2,30 (s, 3H, CH₃-6), 1,33 (t, *J* 6,9 Hz, 3H, CH₃-3'), RMN ¹³C (DMSO-

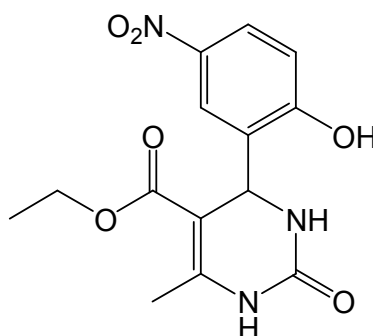
d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 174,7 (C-2), 166,2 (C-7), 147,2 (C-3'), 145,6 (C-6), 144,2 (C-1'), 129,7 (C-5'), 119,6 (C-2'), 119,2 (C-6'), 112,6 (C-4'), 100,0 (C-5), 64,5 (OCH₂-3'), 51,4 (OCH₃-7), 49,6 (C-4), 17,5 (CH₃-6), 15,1 (CH₃-3') ; MS (ESI⁺) m/z (%) 323,3 (100) [M+H]⁺, 345,3 (17) [M+Na]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-éthoxy-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6p



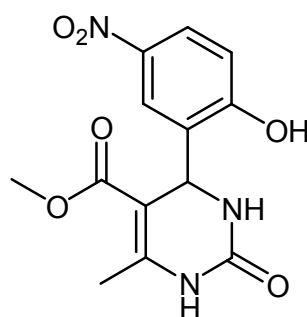
Poudre jaune, Pf 186-189°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 10,20 (s, 1H, NH-1), 9,08 (d, *J* 1,8 Hz, 1H, NH-3), 8,63 (L, 1H, OH-2'), 6,84 (dd, *J* 7,2, 1,3 Hz, H-4'), 6,72 (t, *J* 7,2 Hz, H-5'), 6,58 (d, *J* 7,6 Hz, H-6'), 5,53 (d, *J* 2,3 Hz, H-4), 3,99 (q, *J* 7,9 Hz, 2H, OCH₂-3'), 3,94 (q, *J* 7,9 Hz, 2H, OCH₂-7), 2,29 (s, 3H, CH₃-6), 1,32 (t, *J* 7,9 Hz, 3H, CH₃-3'), 1,02 (t, *J* 8,0 Hz, 3H, CH₃-7), RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 174,5 (C-2), 165,7 (C-7), 147,1 (C-3'), 145,2 (C-6), 144,4 (C-1'), 129,9 (C-5'), 120,0 (C-2'), 119,0 (C-6'), 112,7 (C-4'), 100,3 (C-5), 64,6 (OCH₂-3'), 59,8 (OCH₂-7), 49,8 (C-4), 17,5 (CH₃-6), 15,1 (CH₃-3'), 14,4 (CH₃-7); MS (ESI⁺) m/z (%) 337,3 (100) [M+H]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₆H₂₀N₂O₄S (336,4) calculée: C 57,12; H 5,99, mesurée: C 56,97; H 5,94.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-nitro-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6q



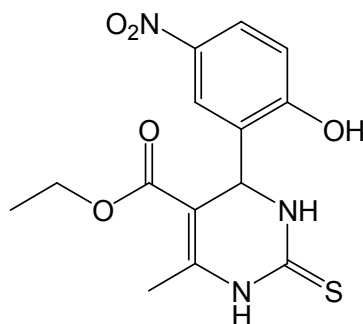
Poudre jaune, Pf 183-186°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,42 (L, 1H, OH-2'), 9,27 (s, 1H, NH-1), 8,03 (dd, J 8,9, 2,9 Hz, H-4'), 7,88 (d, J 2,9 Hz, H-6'), 7,45 (d, J 2,2 Hz, 1H, NH-3), 6,97 (d, J 9,0 Hz, H-3'), 5,48 (d, J 2,7 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH₂-7), 2,29 (s, 3H, CH₃-6), 1,03 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃-7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,6 (C-7), 162,1 (C-2'), 152,4 (C-2), 149,8 (C-6), 139,6 (C-5'), 131,4 (C-1'), 125,4 (C-6'), 124,5 (C-4'), 116,42 (C-3'), 97,1 (C-5), 59,6 (OCH₂-7), 50,4 (C-4), 18,2 (CH₃-6), 14,3 (CH₃-7); MS (ESI⁺) m/z (%) 322,3 (55) [M+H, ^{14}N]⁺, 323,3 (10) [M+H, ^{15}N]⁺, 344,3 (50) [M+Na, ^{14}N]⁺, 345,3 (10) [M+Na, ^{15}N]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-nitro-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-one 6r



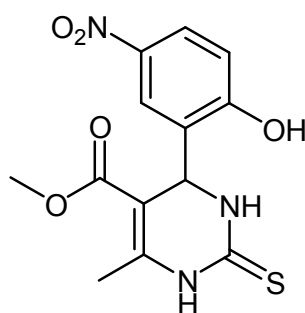
Poudre jaune, Pf 258-261°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,44 (L, 1H, OH-2'), 9,30 (s, 1H, NH-1), 8,06 (dd, J 8,9, 2,9 Hz, H-4'), 7,85 (d, J 2,9 Hz, H-6'), 7,47 (d, J 2,9 Hz, NH-3), 6,97 (d, J 9,0 Hz, H-3'), 5,49 (d, J 3,1 Hz, H-4), 3,51 (s, 3H, OCH₃-7), 2,31 (s, 3H, CH₃-6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 166,1 (C-7), 162,0 (C-2'), 152,4 (C-2), 150,1 (C-6), 139,7 (C-5'), 131,2 (C-1'), 125,5 (C-6'), 123,9 (C-4'), 116,4 (C-3'), 97,0 (C-5), 51,3 (OCH₃-7), 49,9 (C-4), 18,3 (CH₃-6); MS (ESI⁺) m/z (%) 308,2 (30) [M+H, ^{14}N]⁺, 309,2 (5) [M+H, ^{15}N]⁺, 330,2 (41) [M+Na, ^{14}N]⁺, 331,2 (6) [M+Na, ^{15}N]⁺.

5-(éthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-nitro-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6s



Poudre jaune, Pf 184-186°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,49 (L, 1H, OH-2'), 10,36 (s, 1H, NH-1), 9,31 (d, J 1,9 Hz, 1H, NH-3), 8,06 (dd, J 8,9, 2,9 Hz, H-4'), 7,89 (d, J 2,8 Hz, H-6'), 6,96 (d, J 8,9 Hz, H-3'), 5,48 (d, J 2,6 Hz, H-4), 3,94 (q, J 7,1 Hz, 2H, OCH₂-7), 2,21 (s, 3H, CH₃-6), 1,06 (t, J 7,1 Hz, 3H, CH₃-7), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 174,8 (C-2), 165,4 (C-7), 162,3 (C-2'), 146,0 (C-6), 139,5 (C-5'), 130,1 (C-1'), 125,8 (C-6'), 125,1 (C-4'), 116,6 (C-3'), 98,8 (C-5), 59,9 (OCH₂-7), 51,0 (C-4), 17,5 (CH₃-6), 14,3 (CH₃-7); MS (ESI⁺) m/z (%) 338,2 (100) [M+H, ^{14}N]⁺, 339,2 (20) [M+H, ^{15}N]⁺.

5-(méthoxycarbonyl)-6-méthyl-4-(5-nitro-2-hydroxy)-phényl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-thione 6t



Poudre jaune orangé, Pf 235-238°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,52 (L, 1H, OH-2'), 10,40 (s, 1H, NH-1), 9,34 (d, J 1,7 Hz, NH-3), 8,06 (dd, J 9,0, 2,9 Hz, H-4'), 7,85 (d, J 2,9 Hz, H-6'), 6,97 (d, J 9,0 Hz, H-3'), 5,49 (d, J 3,5 Hz, H-4), 3,51 (s, 3H, OCH₃-7), 2,31 (s, 3H, CH₃-6), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 174,9 (C-2), 166,0 (C-7), 162,2 (C-2'), 146,3 (C-6), 139,6 (C-5'), 130,0 (C-1'), 125,9 (C-6'), 124,6 (C-4'), 116,6 (C-3'), 98,9 (C-5), 51,5 (OCH₃-7), 50,5 (C-4), 17,6 (CH₃-6); MS (ESI⁺) m/z (%) 324,2 (100) [M+H, ^{14}N]⁺, 325,2 (19) [M+H, ^{15}N]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₃H₁₃N₃O₅S (323,3) calculée: C 48,29; H 4,05, mesurée: C 48,32; H 4,30.

Références
bibliographiques

- [1] Woodward, R. B. *Pure Appl. Chem.* 1973, 33 (1), 145.
- [2] (a) Wender, P. A. *P. Chem.* 1996, 1, 96. (b) Bienayme, H., Hulme, C., Oddon, G., Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* 2000, 6, 3321. (b) Domling, A., Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2000, 39, 3168. (c) Raman, D. J., Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 1602.
- [3] Laurent, A., Gerhardt, C.F., *Ann. Chim. Phys.* 1838, 66, 181.
- [4] (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1850, 75, 27. (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1854, 91, 349.
- [5] (a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1882, 215, 1. (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1890, 23, 1474.
- [6] (a) Biginelli, P. *Chem. Ber.* 1891, 24, 1317 (b) Biginelli, P. *Chem. Ber.* 1891, 24, 2962. (c) Biginelli, P. *Chem. Ber.* 1893, 26, 447, (d) Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* 1893, 23, 360.
- [7] Mannich, C., Krosche, W. *Arch. Pharm.* 1912, 250, 647.
- [8] (a) Passerini, M., Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* 1921, 51, 126. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* 1921, 51, 181. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* 1922, 52, 432.
- [9] (a) Ugi, I., Meyr, R., Fetzer, U., Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* 1959, 71, 386. (b) Ugi, I., Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* 1960, 72, 267
- [10] (a) Dominguez, E., Ibeas, E., De Marigorta, E. M., Palacios, J. K., SanMartin, R., *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5435. (b). Vilsmaier, E., Dorrenbacher, R., Müller, L., *Tetrahedron.* 1990, 46, 8103. (c). Gatteschi, D., Sessoli, R., Villain, J., *Molecular Nanomagnets.* Oxford University Press. 2006.
- [11] (a) Atwal, K. S., Swanson, B. N., Unger, S. E., Floyd, D. M., Moreland, S., Hedberg, A., O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* 1991, 34, 806, (e) Chikhale, R. V., Bhole, R. P., Khedekar, P. B., Bhusari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3645, (f) Alam, O., Khan, S. A., Siddiqui, N., Ahsan, W., Verma, S. P., Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 5113.
- [12] (a) Bose, D. S., Sudharshan, M., Chavhan, S. W. *Arkivoc* 2005, iii, 228. (b) Hajelsiddig, T. T. H., Saeed, A. E. M. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 2015, 6, 2191.
- [13] (a) Russowsky, D., Lopes, F. A., da Silva, V. S. S., Canto, K. F. S., Montes D'Oca, M. G., Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* 2004, 15, 165. (b) Reddy, Y. T., Rajitha, B., Reddy, P. N., Kumar, B. S., Rao, V. P. *Synth. Commun.* 2004, 34, 3821. (c) Paraskar, A. S., Dewkar, G. K., Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 3305. (d) Lu, J., Bai, Y. *Synthesis.* 2002, 466. (e) Yadav, J. S., Reddy, B. V. S., Srinivas, R., Venugopal, C., Ramalingam, T. *Synthesis.* 2001, 1341. (f) Ma, Y., Qian, C., Wang, L., Yang, M. J.

- Org. Chem. 2000, 65, 3864. (g) Hu, E. H., Sidler, D. R., Dolling, U. H. J. Org. Chem. 1998, 63, 3454. (h) Ranu, B. C., Hajra, A., Jana, U. J. Org. Chem. 2000, 65, 6270. (i) Reddy, C. V., Mahesh, M., Raju, P. V. V. K., Babu, T. R., Reddy, V. V. N. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 2657.
- [14] Fu, N. Y., Yuan, Y. F., Cao, Z., Wang, S. W., Wang, J. T., Peppe, C. Tetrahedron. 2002, 58, 4801.
- [15] (a) Bose, D. S., Fatima, L., Mereyala, H. B. J. Org. Chem. 2003, 68, 587. (b) Carlos, R. D., Bernardi, D., Kirsch, G. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 5777. (c) Kappe, C. O., Kumar, D., Varma, R. S. Synthesis. 1999, 1799. (d) Salehi, P., Dabiri, M., Zolfigol, M. A., Bodaghi-Fard, M. A. Tetrahedron Lett. 2003, 44, 2889. (e) Amimour Mouna, thèse doctorat, Université Mentouri de constantine, 2009.
- [16] (a) Bauer, T., Tarasiuk, J., Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 1741. (b) Meth-cohn, O. Narine, B. Tarnowsky, B. Tetrahedron Lett. 1979, 33, 3111
- [17] (a) Gowriswari, V.V.L., Thèse Doctorat, université d'Hyderabad, 1989. (b) Khodaei, M. M., Khosropour A. R., Jowkar, M. Synthesis. 2005, 1301.
- [18] Brzezinski, L.J. Rafel, S. Leahy, J.W. J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 4317.
- [19] (a) Bose, D. S., Kumar R. K., Fatima, L., Synlett. 2004, 279. (b) Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Sridhar, P., Reddy, J.S. S., Nagaiah, K., Lingaiah, N., Saiprasad, P.S., Eur. J. Org. Chem. 2004, 3, 552. (c) Heravi, M. M., Derikvand F., Bamoharram, F. F., J. Mol. Catal. A: Chem., 2005, 242, 173. (d) Yi, W. B., Cai, C., Wang, X., J. Fluorous Chem. 2007, 128, 919. (e) Meth-cohn, O., Narine, B., Tarnowsky, B., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1981, 1, 1520.
- [20] Folkers, K., Johnson, T. B. J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 3784.
- [21] Sweet, F., Fissekis, J. D. J. Am. Chem. Soc. 1973, 95, 8741.
- [22] Kappe, C. O. J. Org. Chem. 1997, 62, 7201.
- [23] (a) Capanec, I., Litvic, M., Filipan-Litvic, M., Grüngold, I. Tetrahedron. 2007, 63, 11822 (b) Litvic, M., Vecenaj, I., Ladisic, Z. M., Lovric, M., Vinkovic, V., Litvic, M. F. Tetrahedron. 2010, 66, 3463.
- [24] (a) O'Reilly, B. C., Atwal, K. S., Gougoutas, J. Z., Malley, M. F. Heterocycles. 1987, 26, 1189. (b) Atwal, K. S., Rovnyak, G. C., O'Reilly, B. C., Schwartz, J. J. Org. Chem. 1989, 54, 5898. (c) Saloutina, V. I., Burgarta, Y. V., Kuzuevaa, O. G., Kappe, C. O., Chupakhin, O. N. J. Fluorine Chem. 2000, 103, 17. (d) Saini, A., Kumar, S., Sandhu, J. S. Indian J. Chem. 2007, 46B, 1886. (e) Ma, J. G., Zhang, J. M., Jiang, H. H., Ma, W. Y., Zhou, J. H. Chin. Chem. Lett. 2008, 19, 375. (f) De Souza, R. O. M. A., Da Penha,

- E. T., Milagre, H. M. S., Garden, S. J., Esteves, P. M., Eberlin, M. N., Antunes, O. A. C. Chem. Eur. J. 2009, 15, 9799. (g) Shen, Z. L., Xu, X.P., Ji, S.J. J. Org. Chem. 2010, 75, 1162. (h) Puripat, M., Ramozzi, R., Hatanaka, M., Parasuk, W., Parasuk, V., Morokuma, K. J. Org. Chem. 2015, 80, 6959.
- [25] Aslam, M., Verma, S. Int. J. ChemTech Res. 2012, 4, 109.
- [26] Hurst, E.W., Hull, R., J. Med. Pharm. Chem. 1961, 3, 215
- [27] Matsuda, T., Hirao, I., Nippon Kag. Zass. 1965, 86, 1195.
- [28] Mokale S. N., Shinde S. S., Elgire R. D., Sangshetti J. N., Shinde D. B., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 4424.
- [29] Khanina, E.L., Siliniece, G., Ozols, J., Duburs, G., Kimenis, A. Khim-Farm. Zh. 1978, 12, 72.
- [30] Trivedi, A. R., Bhuva, V. R., Dholariya, B. H., Dodiya, D. K. Kataria, V. B., Shah, V. H., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2010, 20, 6100.
- [31] Lewis, R. W., Mabry, J., Polisar, J. G., Eagen, K. P., Ganem, B., Hess, G. P., Biochemistry. 2010, 49, 4841.
- [32] (a) Mayer, T. M., Kapoor, T. M., Haggarty, S. J., King, R. W., Scheriber, S. L., Mitchison, T. J. Science 1999, 286, 971.(b) Kappe, C. O., Shishkin, O. V., Uray, G., Verdino, P. Tetrahedron 2000, 56, 1859.
- [33] Patil, A. D., Kumar, N. V., Kokke, W. C., Bean, M. F., Freyer, A. J., De Brosse, C., Mai, S., Truneh, A., Faulkner, D. J., Carte, B., Breen, A. L., Hertzberg, R. P., Johnson, R. K., Westley, J. W., Potts, B. C. M. J. Org. Chem., 1995, 60, 1182.
- [34] Chiang, A. N., Valderramos, J. C., Balachandran, R., Chovatiya, R. J., Mead, B. P., Schneider, C., Bell, S. L., Klein, M. G., Huryn, D. M., Chen, X. S., Day, B. W., Fidock, D. A., Wipf, P., Brodsky, J. L. Bioorg. Med. Chem. 2009, 17, 1527.
- [35] McGlacken, G. P, Fairlamb I. J. S. Nat. Prod. Rep. 2005, 22, 369
- [36] Sethna, S.M., Shah, N.M. Chem. Rev. 1945, 36, 1.
- [37] Magiatis, P., Melliou, E., Skatsounis, A., Mitaku, S., Renard, P., Pierre, A., Atassi. A., J. Nat. Prod. 1998, 61, 982.
- [38] Creaven, B. S., Czeglé' di, E., Devereux, M., Enyedy, E'. A., Kia, A. F.A., Karcz, D., Kellett, A., McClean, S., Nagy, N. V., Noble, A. J. Chem. Soc., Dalton Trans. 2010, 39, 10854.
- [39] Hoult, J., Paya, M. Gen. Pharmacol.-Vasc. S. 1996, 27, 713.
- [40] Zaha, A., Hazem, A. New Microbiol. 2002, 25, 213.

- [41] Khan, K., Saify, Z., Khan, M., Zia-Ullah, M., Choudhary, S. J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2004, 19, 373.
- [42] Kontogiorgis, C., Hadjipavlou-Litina, D. J. *Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2003, 18, 63.
- [43] Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D. J. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6400.
- [44] Khode, S., Maddi, V., Aragade, P., Palkar, M., Ronad, P. K., Mamledesai, S., Thippeswamy, A., Satyanarayana, D. *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 1682.
- [45] Thaisrivongs, S., Tomich, P. K., Watenpaugh, K. D., Chong, K. T., Howe, W. J., Yang, C. P., Strohbach, J. W., Turner, S. R., McGrath, J. P. *J. Med. Chem.* 1994, 37, 3200.
- [46] Wardrop, D., Keeling, D. *Brit. J. Haematol.* 2008, 141, 757.
- [47] Li, T. S., Zhang, Z. H., Yang, F., Fu, C. G. *J. Chem. Res., Synop.* 1998, 38.
- [48] Spino, C., Dodier, M., Sotheeswaran, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 3475.
- [49] Gouda, M. A., Berghot, M. A., Baz, E. A., Hamama, W. S. *Med. Chem. Res.* 2012, 21, 1062.
- [50] Jiao, C. X., Niu, C. G., Chen, L. X., Shen, G. L., Yu, R. Q. *Anal. Bioanal. Chem.* 2003, 376, 392.
- [51] Moreira, M. D., Picanc,o, M. C., Barbosa, L. C. d. A., Guedes, R. N. C., Campos, M. R. D., Silva, G. A., Martins, J. C. *Pesqu. Agropecu. Bras.* 2007, 42, 909.
- [52] Jimenez, M., Mateo, J., Mateo, R. *J. Chromatogr. A* 2000, 870, 473.
- [53] Frosch, P., Johansen, J. D., Menne, T., Pirker, C., Rastogi, S. C., Andersen, K. E., Bruze, M., Goossens, A., Lepoittevin, J., White, I. *Contact Dermatitis.* 2002, 47, 279.
- [54] Adronov, A., Gilat, S. L., Frechet, J. M., Ohta, K., Neuwahl, F. V., Fleming, G. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2000, 122, 1175.
- [55] Lima, O. A., Polonsky, J. *Phytochem.* 1973, 12, 913.
- [56] Joule, J., Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 4th ed., Blackwell Science: Oxford, UK, 2000.
- [57] Wigglesworth, T. J., Sud, D., Norsten, T. B., Lekhi, V. S., Branda, N. R. *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 7272.
- [58] Couplan, F., Styner, E. *Delachaux Niestlé.* 1994, 106.
- [59] Talhi, O., Schnekenburger, M., Panning, J., Pinto, D. G. C., Fernandes, J. A., Paz, F. A. A., Jacob, C., Diederich, M., Silva, A. M. S. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 3008.
- [60] Amakura, Y., Okada, M., Tsuji, S., Tonogai, Y. *J. Chromatogr. A* 2000, 896, 87.
- [61] Vekariya, R. H., Patel, H. D. *Synth. Commun.* 2014, 0, 1.
- [62] Wang, X. S., Zhou, J., Yang, K., Zhang, M., *Synth. Commun.* 2010, 40, 3332.
- [63] Sandhu, S., Bansal, Y., Silakari, O., Bansalet, G. *Bioorg. Med. Chem.* 2014, 22, 3806.

- [64] Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., Sinha, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2010, 20, 7205.
- [65] Eschghi, H., Javid, A., Khojastehnezhad, A., Moeipour, F., Bamoharram, F. F., Bakavoli, M., Mirzaei, M. *Chinese J. Catal.* 2015, 36, 299.
- [66] Naik, N. S., Shastri, L. A., Joshi, S. D., Dixit, S. R., Chougala, B. M., Samundeeswari, S., Holiyachi, M., Shaikh, F., Madar, J., Kulkarni, R., Sunagar, V. *Bioorg. Med. Chem.* 2017, 25 (4), 1413.
- [67] (a) Benazzouz, A., Makhloufi-Chebli, M., Khatir-Hamdi, N., Boutemour-Khedis, B., Silva, A. M. S., Hamdi, M. *Tetrahedron.* 2015, 71, 3890. (b) Benazzouz, A. thèse Doctorat, Université Mouloud Mammeri, 2015.
- [68] (a) Misono, M. *Chem. Commun.* 2001, 13, 1141. (b) Okuhara, T., Mizuno, N., Misono, M. *Adv. Catal.* 1996, 41, 113, (c) Okuhara, T. *Chem. Rev.* 2002, 102, 3641.
- [69] (a) Dermeche, L. thèse Doctorat, Université Houari Boumediene, 2010. (b) Dermeche, L., Salhi, N., Hocine, S., Thouvenot, R., Rabia, C. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 2012, 356, 29. (c) Tahar, A., Benadji, S., Mazari, T., Dermeche, L., Marchal-Roch, C., Rabia, C., *catalysis letters.* 2015, 145 (2), 569. (d) Moudjahed, M., Dermeche, L., Benadji, S., Mazari, T., Rabia, C. *J. mol. Catal. A. chem.* 2016, 414, 72.
- [70] Misono, M. in *Proc. 10th Int. Congr. Catal., Budapest.* 1992.
- [71] Keggin, J. F. *Proc. Roy. Soc.* 1934, A144, 75.
- [72] Anderson, J.S. *Nature.* 1937, 140, 850.
- [73] Linnvist, I. *Acta. Cryst.* 1952, 5, 667.
- [74] Dawson, B. *Acta. Cryst.* 1953, 6, 113.
- [75] (a) Eguchy, K., Seiyama, T., Yamazoe, N., Katsuki, S., Takita, M. *J. Catal.* 1988, 101, 336. (b) Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* 1998, 98, 171.
- [76] Saito, Y., Cook, P. N., Niiyama, H., Echigoya, E. *J. Catal.* 1985, 95, 49.
- [77] Pieprgrass, K., Barrows, J. N., Pope, M. T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1989, 10.
- [78] Ai, M. *J. Catal.*, 1981, 71, 88.
- [79] Misono, M. Elsevier, Amsterdam. 1985, 147.
- [80] Ighilahriz, K., Boutemour, B., Chami, F., Rabia, C., Hamdi, M., Hamdi, S. M. *Molecules.* 2008, 13, 779.
- [81] Hedidi, M., Hamdi, S. M., Mazari, T., Boutemour, B., Rabia, C., Chemat, F., Hamdi, M. *Tetrahedron.* 2006, 62, 5652.
- [82] Bentarzi, Y., Benadji, S., Bennamane, N., Rabia, C., Nedjar-Kolli, B. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* 2013, 1, 971.

- [83] Karade, H. N., Sathe, M., Kaushik, M. P. *Molecules*. 2007, 12, 1341.
- [84] Debache, A., Boulcina, R., Tafer, R., Belfaitah, A., Rhouati, S., Carboni, B. *Chin. J. Chem.* 2008, 26, 2112.
- [85] Fazaeli, R., Tangestaninejad, S., Aliyan, H., Moghadam, M. *Appl. Catal. A* 2006, 309, 44.
- [86] Dennington, R. D., Keith, T. A., Millam, J. M. *Gaussian 09W GaussView 5.0.8*, Semichem. 2000.
- [87] Makhloufi-Chebli, M., Hamdi, S. M., Hamdi, M., Rabahi, A., Silva, A. M. S. *J. Mol. Liq.* 2013, 181, 89.
- [88] Saher, L., Makhloufi-Chebli, M., Dermeche, L., Boutemour-Khedis, B., Rabia, C., Silva, A. M. S., Hamdi, M. *Tetrahedron Lett.* 2016, 57, 1492.
- [89] Matache, M., Dobrota, C., Bogdan, N. D., Dumitru, I., Ruta, L. L., Paraschivescu, C. C., Farcasanu, I. C., Baci, I., Funeriu, D. P. *Tetrahedron*. 2009, 65, 5949.
- [90] (a) Světlík, J., Hanus, V., Bella, J. J. *Chem. Res.* 1991, 4. (b) Světlík, J., Veizerová, L., Kettmann, V. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3520.
- [91] Kumar, K. A., Kasthuraiah, M., Reddy, C. S. Reddy, C. D., *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 7873.
- [92] Cheng, Q., Wang, Q., Xu, X., Ruan, M., Yao, H., Yang, X., *J. Heterocyclic Chem.* 2010, 47, 624.
- [93] Liu, Q., Xu J., Teng, F., Chen, A., Pan, N., Zhang, W. *J Heterocyclic Chem.* 2014, 51, 741.

PARTIE II

Chapitre I

*Synthèse des 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-
2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-
1H,10H-pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones
par réaction pseudo-multicomposants*

I. Introduction

Tels cités auparavant, les coumarines et les composés contenant des motifs pyrone sont omniprésents dans une variété de composés importants et de médicaments puissants présentant une grande variété de propriétés biologiques [1-7].

Les réactions multicomposants (RMCs) sont des méthodes efficaces et effectives dans la synthèse durable, peuvent être distinguées du procédé de synthèse séquentielle classique de chimie à deux composants dans la manière dont elles combinent en one-pot trois composants ou plus, qui entre dans la formation du produit final. Les réactions multicomposants ont souvent montré qu'elles produisent des rendements plus importants que la chimie classique [8]. Elles fournissent également un outil puissant pour la synthèse à 'one-pot' de divers composés médicamenteux complexes et simples [9]. Mais lorsque deux de ces composants sont identiques, le processus est mieux décrit comme une réaction «pseudo»-multicomposants. Dans le produit d'une pseudo-RMCs, les transformations résultantes de l'incorporation de deux composants identiques ont l'avantage d'être très efficaces, permettant la génération rapide, parfois spectaculaire, de la complexité moléculaire [10,11]. La question de la sélectivité dans les réactions multicomposants est d'une importance particulière, en raison de la forte probabilité de plusieurs réactions en parallèles qui se produisent conduisant à différentes classes de composés [12]. Cependant, l'un des objectifs les plus importants de la chimie organique consiste à obtenir les produits souhaités d'une façon régiosélective. Ainsi, de nombreux paramètres de processus différents tels que la température, la pression, le solvant, le catalyseur, entre autres peuvent être utilisés pour moduler la sélectivité des transformations synthétiques [3].

Dans ce contexte et dans le cadre de nos études en cours sur la synthèse de composés bioactifs [14-17], nous rapportons ici une réaction formelle pseudo-multicomposants d'aldéhydes aromatiques avec la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one (ou Triacétique Lactone, TAL) **10**, en contrôlant la sélectivité selon la nature du catalyseur utilisé basique ou acide dans différents solvants.

II. Action des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés sur l'acide triacétique lactone (TAL)

II.1. Action du salicylaldéhyde (5a) sur la TAL

La condensation de quantités équimolaires de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (TAL) **10** avec les dérivés de salicylaldéhyde **5** à reflux du toluène et en utilisant la triéthylamine en tant que base, est décrite dans la littérature [14,15]. Selon les auteurs la réaction conduit à la formation des 3-acétoacétylcoumarines **11** (Schéma II.1).

Dans cette partie, nous avons repris la réactivité de la TAL **10** vis-à-vis du salicylaldéhyde en quantités équimolaires comme point de départ, pour étudier la sélectivité de la réaction en fonction de la nature du catalyseur et sous l'effet de la polarité du solvant. Deux catalyseurs basiques, KF-Al₂O₃ (30%) et triéthylamine ont été utilisés dans trois solvants de différentes polarités : polaire protique (EtOH), polaire aprotique (CH₃CN) et apolaire (toluène). Les résultats ont conduit à la formation d'un seul produit, 3-acétoacétylcoumarines **11a**. Le meilleur rendement 82% est obtenu avec KF (30%)-Al₂O₃ dans l'acétonitrile (Tableau II.1).

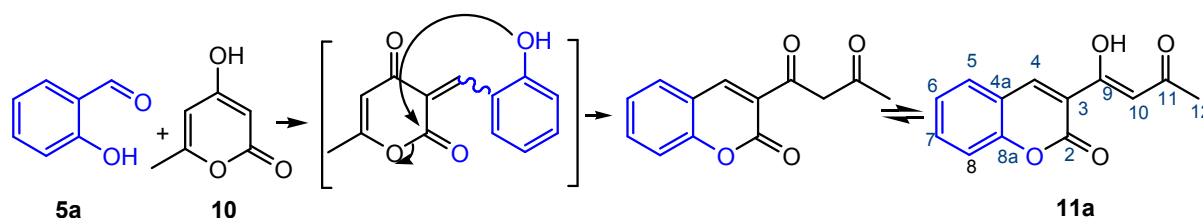


Schéma II.1 : Synthèse de la 3-acétoacétylcoumarine **11a** [15]

Tableau II.1 : Synthèse d'acétoacétylcoumarine **11a** dans différentes conditions réactionnelles

Entrée	Solvant	Catalyseur	Qtté catalyseur	Rdt (%)
1	Ethanol	TEA	1 équiv	65
2	Ethanol	KF (30%)-Al ₂ O ₃	10% masse	55
3	Acétonitrile	TEA	1 équiv	43
4	Acétonitrile	KF (30%)-Al ₂ O ₃	10% masse	82
5	Toluène	TEA	1 équiv	68
6	Toluène	KF (30%)-Al ₂ O ₃	10% masse	62

Dans le but d'étudier la sélectivité de la réaction en fonction de la nature acide ou basique du catalyseur, nous avons repris la même réaction en remplaçant la base par un acide, HCl, H₂SO₄-charbon glycérine, H₃PMo₁₂O₄₀ et H₄SiMo₁₂O₄₀. Tous ces catalyseurs sont des acides de Bronsted. Nous avons été surpris par la formation d'un seul produit résultant de la réaction de deux molécules de TAL **10** et une de **5a**, avec la perte de deux molécules d'eau. Ces résultats suggèrent la formation d'un nouveau produit 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromène-1-one **12a** (Schéma II.2, Tableau II.2).

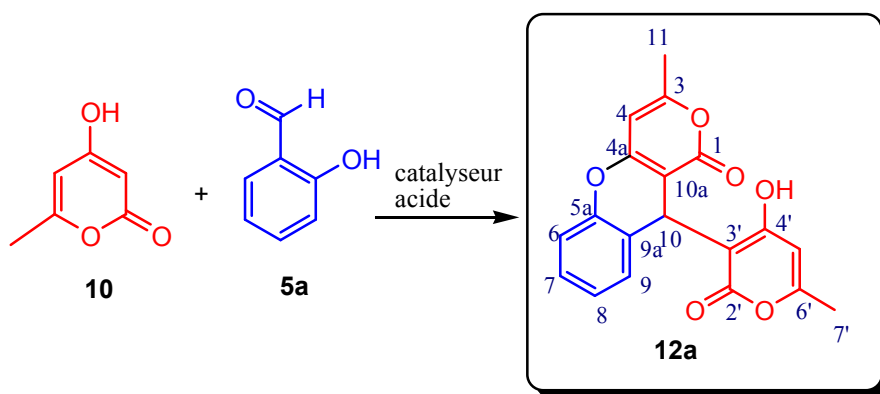


Schéma II.2 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromène-1-one **12a**

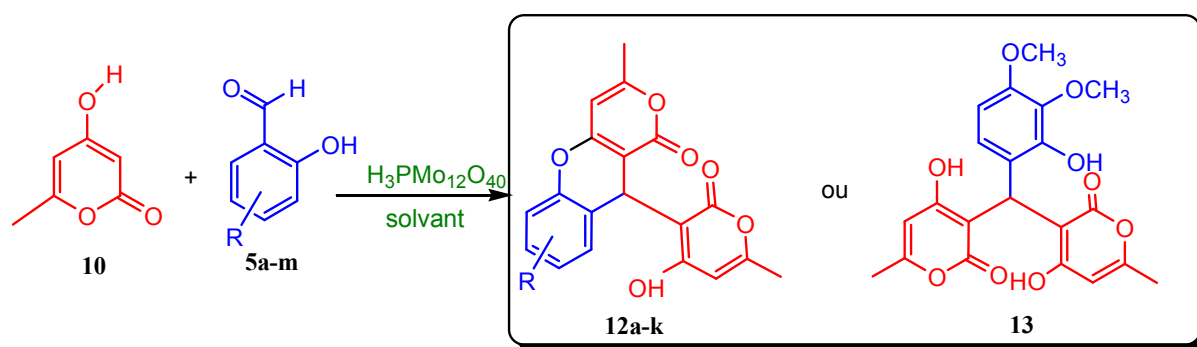
Tableau II.2 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromène-1-one **12a** dans différentes conditions réactionnelles en milieu acide

Entrée	Solvant	Catalyseur	Qté catalyseur	Rdt (%)
1	éthanol	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	47
2	éthanol	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	38
3	éthanol	HCl	1.2 equiv	31
4	éthanol	H ₂ SO ₄ -charbon de glycérine	10% masse	25
7	CH ₃ CN	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	<10
8	CH ₃ CN	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	<10
9	CH ₃ CN	HCl	1.2 equiv	10
10	CH ₃ CN	H ₂ SO ₄ -charbon de glycérine	10% masse	<10
13	Toluène	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	21
14	Toluène	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	5 mol%	18
15	Toluène	HCl	1.2 equiv	<10
16	Toluène	H ₂ SO ₄ -charbon de glycérine	10% masse	21

Le meilleur rendement de 47% a été obtenu en présence de 5% molaire de $H_3PMo_{12}O_{40}$ dans l'éthanol (Tableau II.2, entrée 1).

D'après ces résultats, on conclut que la formation de pyranyl-pyranochromène **12a** est sensible à la nature du solvant utilisé et à la force d'acidité du catalyseur. Les meilleurs rendements ont été obtenus en présence d'un solvant protique (éthanol) suivi du toluène puis de l'acétonitrile. Le rendement de **12a** augmente avec la force de l'acide (hétéropolyacide > oxoacide). Tandis que la formation d'acétoacétylcoumarine **11a** nécessite un milieu basique et semble être indépendante de la nature du solvant (protique ou aprotique), obtenue avec un rendement de 43 à 82%. Il est remarquable que la formation de ce composé **11a** nécessite de grandes quantités de base par rapport aux catalyseurs acides utilisés pour la formation de **12a** (tableau II.2).

Afin d'améliorer ces rendements, nous avons effectué la réaction en utilisant deux équivalents de TAL **10** et un équivalent de salicylaldéhyde en présence de 5% en moles de $H_3PMo_{12}O_{40}$ dans des conditions optimales (Tableau II.2). Le composé pyranyl-pyranochromène **12a** a été obtenu avec un excellent rendement (92%) (Tableau II.3, Entrée 5). Dans ces conditions, d'autres dérivés du salicylaldéhyde et le 2-hydroxynaphtaldéhyde ont été étudiés et les rendements des dérivées **12b** et **12d** ont doublé et triplé, respectivement (Schéma II.3, Tableau II.3).



5a (R = H), **5h** (R = 5-Br),
5b (R = 3-OH), **5i** (R = 5-NO₂),
5c (R = 4-OH), **5j** (R = 5-I),
5d (2-OH-naphtaldéhyde),
5e (R = 3-OC₂H₅), **5k** (R = 3,4-(OH)₂),
5f (R = 4-OCH₃), **5l** (R = 3,4-(OCH₃)₂),
5g (R = 3-OCH₃), **5m** (R = 3,5-[C(CH₃)₃]₂).

12a (R = H), **12g** (R = 3-OCH₃),
12b (R = 3-OH), **12h** (R = 5-Br),
12c (R = 4-OH), **12i** (R = 5-NO₂),
12d (avec 2-OH-naphtaldéhyde),
12e (R = 3-OC₂H₅), **12j** (R = 5-I),
12f (R = 4-OCH₃), **12k** (R = 3,4-(OH)₂).

Schéma II.3 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones **12a-k** et 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-diméthoxyphenyl)méthylène]bis(4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one) **13**

Tableau II.3 : Synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-ones **12a-k** et **13** dans l'éthanol catalysé par H₃PMo₁₂O₄₀ (5% en mole)

Entrée	Aldéhyde	TAL équiv.	Produit	Rdt %
1	salicylaldéhyde 5a	1	12a	47
2	3-hydroxysalicylaldéhyde 5b	1	12b	28
3	4-hydroxysalicylaldéhyde 5c	1	12c	17
4	2-hydroxynaphthaldéhyde 5d	1	12d	31
5	salicylaldéhyde 5a	2	12a	92
6	3-hydroxysalicylaldéhyde 5b	2	12b	81
7	4-hydroxysalicylaldéhyde 5c	2	12c	23
8	2-hydroxynaphthaldéhyde 5d	2	12d	66
9	3-éthoxysalicylaldéhyde 5e	2	12e	75
10	4-méthoxysalicylaldéhyde 5f	2	12f	79
11	3-méthoxysalicylaldéhyde 5g	2	12g	77
12	5-bromosalicylaldéhyde 5h	2	12h	85
13	5-nitrosalicylaldéhyde 5i	2	12i	90
14	5-iodosalicylaldéhyde 5j	2	12j	84
15	3,4-dihydroxysalicylaldéhyde 5k	2	12k	77
16	3,4-diméthoxysalicylaldéhyde 5l	2	13	76
17	3,5-di-tert-butylsalicylaldéhyde 5m	2	-	-

Les meilleurs rendements ont été obtenus lors de l'utilisation du 5-nitrosalicylaldéhyde et du salicylaldéhyde non substitué (90% et 92%, respectivement), suivis des halogéno, alcoxy et 3-hydroxysalicylaldéhyde. Le rendement le plus faible (23%) est obtenu lors de l'utilisation de 4-hydroxysalicylaldéhyde **5c**. Ces résultats semblent indiquer que les substituants électro-attracteurs du salicylaldéhyde facilitent la réaction et donnent le produit avec de meilleurs rendements. La réaction a échoué lors de l'utilisation de 3,5-di-tert-butylsalicylaldéhyde probablement en raison d'un encombrement stérique causé par les deux substituants butyle, et donne la structure ouverte **13** lors de l'utilisation de 3,4-diméthoxysalicylaldéhyde **5l**. Dans ce dernier cas, la présence de trois substituants consécutifs dans l'aldéhyde, empêchent la cyclodéshydratation finale et, par conséquent, nous isolons la

forme ouverte 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-diméthoxyphényl)méthylène]bis(4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one) **13**.

La pureté de ces produits a été confirmée par la CCM en utilisant comme éluant un mélange de Dichlorométhane-Acétate d'éthyle (5/3 v/v). Une étude spectroscopique détaillée a été réalisée.

II.1.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI⁺) du **12a**

L'analyse par la spectrométrie de masse électro spray du produit **12a**, confirme la formule brute de ce dernier (C₁₉H₁₄O₆) par apparition des pics sous forme cationiques [M+H]⁺ à m/z= 339,1 (25%), [M+Na]⁺ à m/z= 361,1 (100%), [2M+Na]⁺ à m/z= 699,1 (93%). Mais la spectrométrie de masse reste incomplète pour identifier la structure de la molécule.

II.1.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12a**

Le spectre RMN ¹H est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 500, Proton: 500,13 MHz, en utilisant le DMSO-d₆ comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

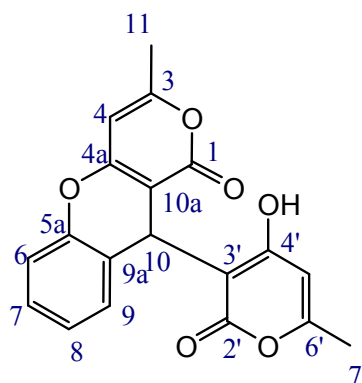
Le spectre RMN ¹H du composé **12a** présente deux signaux singulets de multiplicité 3 chacun dans les champs forts, à δ= 2,10 et 2,21 ppm correspondant aux protons des deux méthyles CH₃-3 et CH₃-6' respectivement.

Un autre singulet apparaît à 5,21 ppm caractéristique d'un proton lié à un carbone hybridé sp³ attribué au proton H-10. Les signaux d'un singulet large et d'un doublet sont observés aux déplacements chimiques 6 et 6,30 ppm qui sont attribués respectivement aux protons H-4 et H-5'.

Les protons aromatiques apparaissent sous forme d'un multiplet observé entre 7,05-7,24 ppm.

Enfin, l'apparition d'un pic large dans les champs faibles à 11,61 ppm suggère la présence proton lié à un hétéroatome qui ne peut être que -OH de la 2-pyrone.

Dans le tableau II.4 ci-dessous nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **12a**.



10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-one (**12a**)

Tableau II.4 : Résultats du spectre RMN ^1H à 500,13 MHz du produit **12a**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,10	s	3H, CH ₃ -3
2,21	s	3H, CH ₃ -6'
5,21	s	H-10
5,98	L	H-4
6,28	d	H-5'
7,05-7,24	m	4H, H-6, 7, 8 et 9
11,61	L	OH-4'

II.1.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du **12a**

Le spectre RMN ^{13}C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 500, carbone 126 MHz, en utilisant le DMSO- d_6 comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal de TMS.

Le nombre de signaux qui apparaissent sur ce spectre est en accord avec le nombre total de carbone de la molécule. En effet, Le spectre RMN ^{13}C montre deux signaux aux environs de 19,7 ppm correspondant aux groupements CH₃ lié aux carbones C-3 et C-6' des deux noyaux pyran-2-one, confirmant la présence de la deuxième molécule TAL réagit. Les signaux qui apparaissent à $\delta = 165,7$ et $163,6$ ppm sont attribuables aux carbonyles (C=O) des esters cycliques C-1 et C-2' respectivement. A $\delta = 161,7$ ppm résonne les deux pics des carbones C-6' et C-3 des C-O des deux pyrones. Le signal du carbone C-4' lié au groupement

hydroxyle apparaît à $\delta = 162,5$ ppm et suggère la présence de l'unique -OH et explique l'absence du second groupement hydroxyle de la pyrone.

L'analyse minutieuse du spectre HSQC nous a aidé à affecter tous les carbones protonés (9 taches) tels que : C-4 à $\delta = 100,4$ ppm, C-5' à $\delta = 99,2$ ppm, C-10 à $\delta = 27,4$ ppm ainsi que les quatre autres carbones aromatiques protonés (129,0, 128,5, 125,4 et 116,3 ppm). Tandis que les connectivités vues dans le spectre HMBC confirment sans ambiguïté la structure du produit **12a** permettant l'affectation de tous les carbones des groupements époxy et les carbones quaternaires.

L'ensemble de ces résultats, résumés dans le tableau II.5 suivant, confirme la structure du produit **12a**.

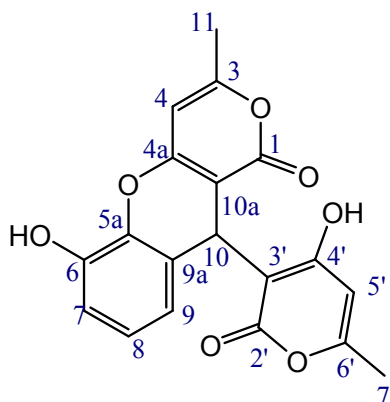
Tableau II.5 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **12a**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	165,7	-	-	H-10
C-3	161,7	-	-	H-11
C-4	100,4	5,98	H-C-4	H-11
C-4a	161,6	-	-	H-10
C-5a	149,6	-	-	H-10, 2 H-Ar
C-6	116,3	7,05-7,24	H-C-6, 7, 8 et 9.	-
C-7	128,5			-
C-8	125,4			-
C-9	129,0			-
C-9a	123,4	-	-	H-10, 2 H-Ar
C-10	27,4	5,21	H-C-10	-
C-10a	104,4	-	-	H-10
C-11	19,7	2,21	H-C-11	-
C-2'	163,6	-	-	H-10
C-3'	98,0	-	-	H-5', H-10
C-4'	162,5	-	-	H-10, H-5'
C-5'	99,2	6,28	H-C-5'	H-7'
C-6'	161,7	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,7	2,10	H-C-7'	H-5'

II.2. Action du 3-hydroxysalicylaldéhyde (5b) sur la TAL

Dans les mêmes conditions que la réaction précédente, l'action de 3-hydroxysalicylaldéhyde sur l'acide triacétique lactone (TAL) conduit à la formation d'un seul

produit avec un rendement de 81% sachant que le rendement est trois fois inférieur avec 1 équivalent de TAL. La structure du produit **12b** a été déterminée sur la base des données spectrales (RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse) :



6-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromén-1(10*H*)-one (**12b**)

II.2.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12b**

La formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{O}_7$ du composé **12b** a été confirmée par (MS-ESI⁺) par apparition des pics sous quatre formes cationiques $[\text{M}+\text{H}]^+$ à m/z (%) = 355 (12), $[\text{M}+\text{Na}]^+$ à m/z = 377 (95), $[2\text{M}+\text{H}]^+$ à m/z = 709 (8) et $[2\text{M}+\text{Na}]^+$ à m/z 731 (100).

II.2.2. Etude par spectroscopie RMN ^1H du **12b**

Le spectre de RMN ^1H montre l'apparition dans les champs forts des pics à 2,07 (s, 3H, CH_3 -3) et à 2,18 ppm (d, J = 0,5 Hz, 3H, CH_3 -6') attribuables aux protons des deux méthyles des noyaux pyrones. L'apparition du pic caractéristique du proton H-10 à 5,15 ppm confirme la condensation de la deuxième molécule e la TAL.

Dans les champs faibles on observe l'apparition de signaux larges à δ = 9,74 et 11,60 qui indiquent la présence d'un hydroxyle phénolique en position 6 et d'un autre pyronique en position 4' respectivement.

Les pics du H-4 et H-5' des deux noyaux pyran-2-ones sont conservés et apparaissent à δ = 5,95 ppm et 6,19 ppm respectivement, le dernier se distinct de l'autre par un pic en quadruplet qui se couple avec les trois Hydrogènes du CH_3 -6' adjacent avec une constante de couplage de 0.9 Hz, tandis que par manque de rotation le proton H-4 apparait comme un singulet large. Les protons du noyau aromatique apparaissent à δ = 6,50 ppm comme un doublet pour le proton H-9 (J = 7,1 Hz), à 6,68 ppm comme un doublet de doublet pour le

proton H-7 ($J = 8,0$ et $1,5$ Hz) et à $6,81$ ppm comme un triplet pour le proton H-8 ($J = 7,8$ Hz). Dans le tableau II.6 nous représentons les résultats enregistrés.

Tableau II.6 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12b**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,07	s	3H, CH ₃ -3
2,18	d	3H, CH ₃ -6'
5,15	s	H-10
5,95	L	H-4
6,19	q	H-5'
6,50	d	H-9
6,68	dd	H-7
6,81	t	H-8
9,74	L	H-6
11,60	L	OH-4'

III.2.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du **12b**

Le spectre RMN ^{13}C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, carbone 75 MHz, en utilisant le DMSO- d_6 comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal de TMS.

-Nous remarquons que tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones du produit **12b**.

-Dans le domaine des carbones sp^3 , nous observons deux pics qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyles en position 3 et 6' ainsi que le pic du carbone C-10.

-Dans le domaine des carbones sp^2 , apparaissent 14 pics qui correspondent à C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-1, C-3, C-4, C-4a, C-5a, C-6, C-7, C-8, C-9, C-9a, et C-10a.

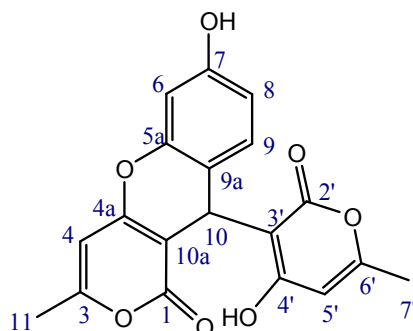
L'ensemble des résultats obtenus est représenté dans le tableau II.7.

Tableau II.7 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé **12b**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1	165,3	
C-3	161,3	
C-4	100,2	5,95
C-4a	161,0	-
C-5a	145,0	-
C-6	157,0	9,74
C-7	114,8	6,68
C-8	124,7	6,81
C-9	124,0	6,50
C-9a	118,4	-
C-10	27,2	5,15
C-10a	104,5	-
C-11	19,5	2,07
C-2'	162,9	-
C-3'	97,6	-
C-4'	162,6	11,60
C-5'	99,1	6,19
C-6'	161,8	-
C-7'	19,5	2,18

II.3. Action du 4-hydroxysalicylaldéhyde (**5c**) sur la TAL

En utilisant le 4-hydroxysalicylaldéhyde **5c**, le produit 7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12c**) a été obtenu, avec un rendement faible (17% pour 1 équivalent de TAL et 23% pour 2 équivalents de TAL).



7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one (**12c**)

II.3.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12c**

Le spectre de masse ESI⁺, montre trois ions moléculaires, à $m/z=355$ (15%), $m/z=377$ (100%) et un autre à $m/z=731$ (55%) correspondant à $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ et à $[2M+Na]^+$ respectivement, ce qui confirme la formule brute du produit **12c** C₁₉H₁₄O₇.

II.3.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12c**

Le spectre RMN ¹H du composé **12c**, enregistré à 300,13 MHz dans le DMSO-d₆ et le TMS comme référence interne, est similaire au spectre RMN ¹H de **12b** sauf que les protons du noyau aromatique apparaissent ici comme un doublet pour le proton H-9 à $\delta=6,86$ ppm ($J=8,4$ Hz), comme un doublet de doublet pour le proton H-8 à 6,50 ppm ($J=8,4$ et 2,4 Hz) par le fait de son couplage avec H-6 et H-9 et comme un petit doublet pour le proton H-6 ($J=2,4$ Hz) à 6,43 ppm. Dans le tableau II.8 nous reportons tous les résultats enregistrés.

Tableau II.8 : Résultats du spectre RMN ¹H du composé **12c**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,08	s	3H, CH ₃ -3
2,19	d	3H, CH ₃ -6'
5,09	s	H-10
5,96	L	H-4
6,24	q	H-5'
6,43	d	H-6
6,50	dd	H-8
6,86	d	H-9
9,66	L	OH-7
11,52	L	OH-4'

II.3.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du **12c**

Dans le spectre RMN du ^{13}C enregistré, nous remarquons que tous les signaux qui apparaissent sont compatibles avec les carbones du composé **12b**.

Le spectre HSQC montre tous les couplages ^1H - ^{13}C (1J) de ce produit et le spectre HMBC nous a aidé à identifier les carbones quaternaires et à vérifier l'attribution de chaque hydrogène et carbone.

En comparant le domaine des champs forts et des champs faibles, nous pouvons distinguer clairement, que dans le premier les signaux des méthyles en position 3 et 6' apparaissent au même déplacement chimique 19,3 ppm et le signal au déplacement 26,4 ppm ne peut être attribué qu'au carbone C-10. Nous distinguons aussi 16 signaux dans le domaine des champs forts, dont les spectres RMN 2D (HSQC et HMBC) nous ont été très utiles pour les attribuer.

En effet, les huit taches du spectre HSQC correspondent, en plus des trois carbones cités ci-dessus, aux carbones protonés C-5' et C-4 à 98,8 et 100,0 ppm respectivement et aux trois carbones protonés aromatiques consécutivement C-6 à 102,3, C-8 à 112,7 et C-9 à 129,2 ppm (Figure II.3). Alors-que le spectre HMBC de **12c** a révélé des corrélations distinguables des carbones non protonés et quaternaires à distance 2J et 3J et aussi confirmé l'attribution des carbones protonés, comme illustré dans les figures II.1 et II.2 et résumé dans le tableau II.9 ci-dessous.

- le proton H-6 est en corrélation avec les carbones C-8 et C-9a.
- le proton H-8 est en corrélation avec les carbones C-6 et C-9a.
- le proton H-9 est en corrélation avec les carbones C-5a, C-7 et C-10.
- le proton H-10 est en corrélation avec les carbones C-1, C-2', C-3', C-4', C-4a, C-5a, C-9, C-9a et C-10a.
- le proton H-11 est en corrélation avec les carbones C-3 et C-4.
- le proton H-5' est en corrélation avec les carbones C-3', C-4', C-6' et C-7' mais le proton H-4 n'est en corrélation avec aucun carbone.
- le proton H-7' est en corrélation avec les carbones C-5' et C-6'.

Tableau II.9 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du produit **12c**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	165,0	-	-	H-10
C-3	161,1	-	-	H-11
C-4	100,0	5,96	H-C-4	H-11
C-4a	161,0	-	-	H-10
C-5a	149,7	-	-	H-9, H-10
C-6	102,3	6,43	H-C-6	H-8
C-7	157,0	9,66	H-C-7	H-9
C-8	112,7	6,50	H-C-8	H-6
C-9	129,2	6,86	H-C-9	H-10
C-9a	113,2	-	-	H-6, H-8, H-10
C-10	26,4	5,09	H-C-10	H-9
C-10a	104,6	-	-	H-10
C-11	19,3	2,08	H-C-11	-
C-2'	163,4	-	-	H-10
C-3'	98,0	-	-	H-5', H-10
C-4'	162,2	11,52	-	H-5', H-10
C-5'	98,8	6,24	H-C-5'	H-7'
C-6'	161,2	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,3	2,19	H-C-7'	H-5'

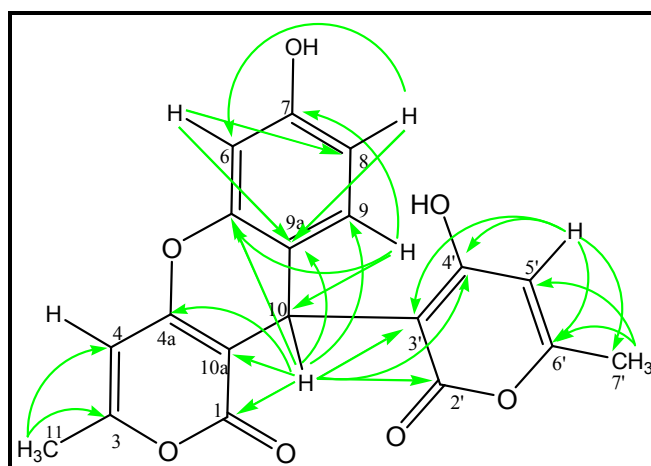


Figure II.1 : Connectivités HMBC de 7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one **12c**

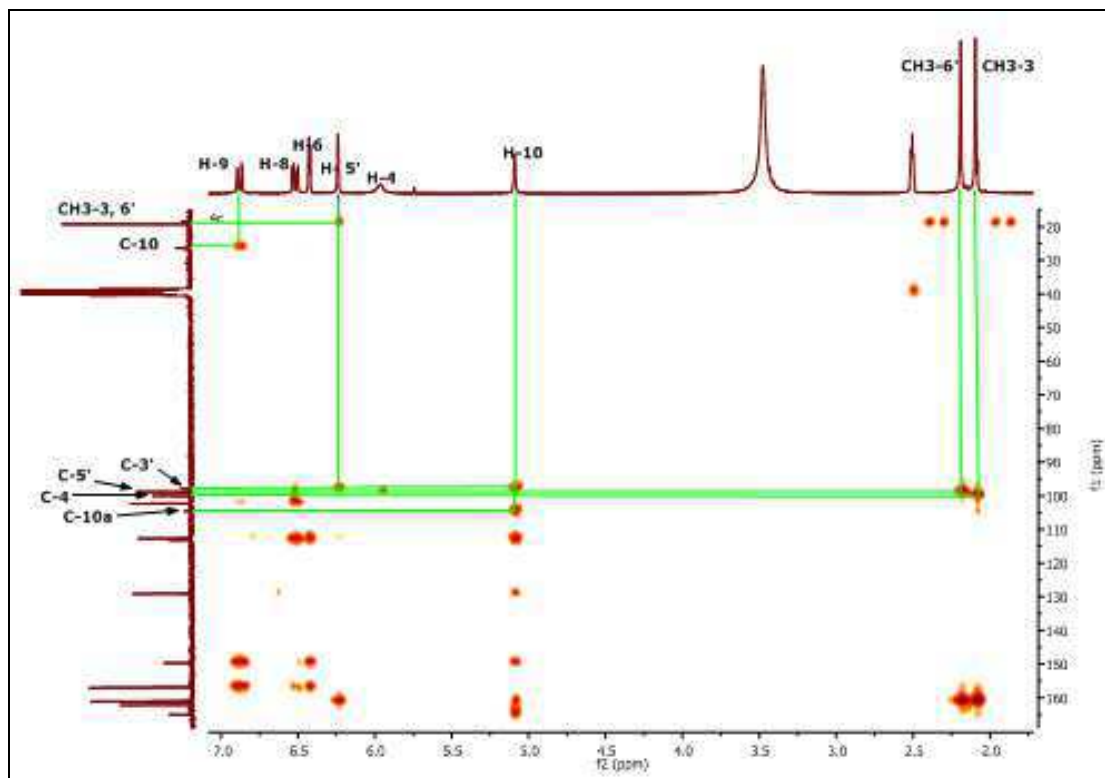


Figure II.2 : Spectre HMBC du composé 12c

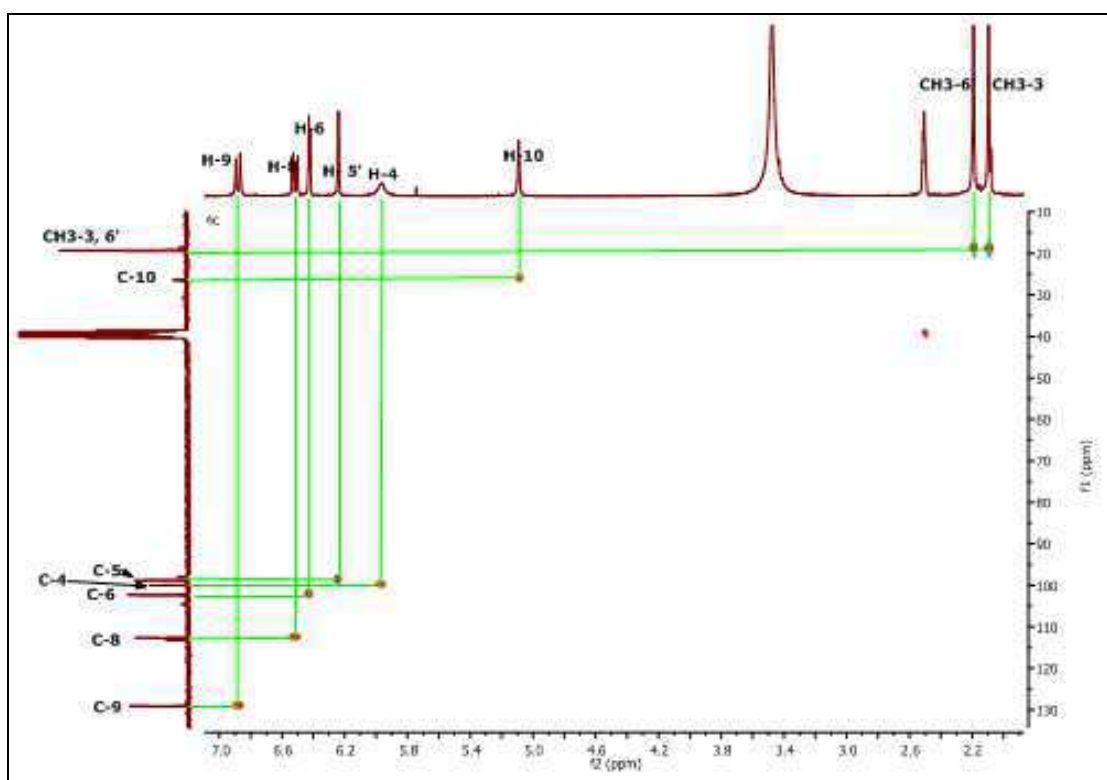
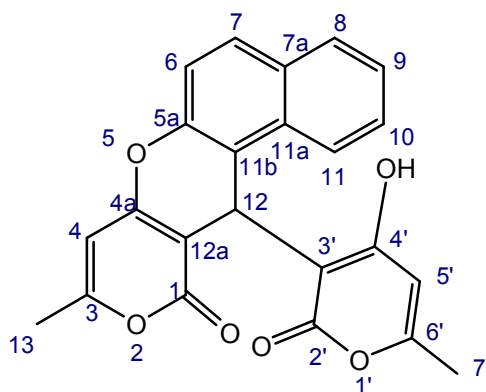


Figure II.3 : Spectre HSQC du composé 12c

II.4. Action du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde (**5d**) sur la TAL

Le produit pur 12-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)benzo[5,6-*f*]-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12d**) a été obtenu en utilisant le 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde **5d**, avec un rendement deux fois plus grand à 2 équivalent de TAL (66%) en présence de 5% en mole de H₃PMo₁₂O₄₀ dans l'éthanol.



12-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)benzo[5,6-*f*]-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12d**)

II.4.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12d**

Les pics moléculaires enregistrés, à $m/z=379$ (13%), $m/z=411$ (100%) et à $m/z=799$ (40%) correspondent à $[M+H]^+$, $[M+Na]^+$ et à $[2M+Na]^+$ respectivement, confirment la formule brute du produit **12d** C₂₃H₁₆O₆.

II.4.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12d**

Le spectre RMN ¹H, enregistrés dans le DMSO-*d*₆ du composé **12d** montre un signal large dans le domaine des hydrogènes déblindés à $\delta=12,12$ ppm caractéristique du groupement hydroxyle du noyau pyronique. Les signaux entre 7,31-8,20 ppm ne peuvent être attribuables qu'aux protons des deux noyaux aromatiques.

Deux autres signaux supplémentaires observés à $\delta= 2,05$ et 2,23 ppm correspondant aux protons des groupements méthyles, et enfin les signaux à $\delta=5,67$; 5,96 et 6,36 ppm sont dû aux protons H-10, H-4 et H-5' respectivement. Tous les résultats enregistrés sont rassemblés dans le tableau II.10.

Tableau II.10 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12d**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,05	s	3H, CH ₃ -13
2,23	d	3H, CH ₃ -6'
5,67	s	H-12
5,96	L	H-4
6,36	q	H-5'
7,31	d	H-6
7,45	t	H-10
7,52	t	H-9
7,86	d	H-7
7,91	dd	H-8
8,17	d	H-11
12,12	L	OH-4'

II.4.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du **12d**

Pour identifier et confirmer sans ambiguïtés la structure exacte du **12d**, la RMN à 2D a été réalisée.

Le spectre HSQC, comme dans les spectres précédents, nous a permis d'identifier tous les carbones protonés par corrélation entre le carbone et son proton à distance 1J . Tandis que les carbones non protonés ou carbone quaternaire sont identifiés par le spectre HMBC à distance 2J et 3J par corrélation avec les protons des carbones voisins.

Dans le domaine des carbones sp^3 du spectre RMN, nous observons deux pics à $\delta = 19,3$ ppm qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyles CH₃-3 et 6' et un autre pic à $\delta = 25,2$ ppm attribué à C-12. Les pics caractéristiques des carbonyles (C=O) en position C-1 et C-2' apparaissent à $\delta = 164,0$ et $162,1$ ppm et celui du OH (en position 4') à $\delta = 161,5$ ppm. A l'aide du spectre HSQC nous avons attribué tous les carbones protonés à distance 1J d'où nous pouvons clairement identifier les carbones C-5' et 4. Les carbones non protonés ou carbones quaternaires ont été identifiés à l'aide du spectre HMBC à distance 2J et 3J . Dans le Tableau II.11 sont reportés les résultats du spectre RMN ^{13}C avec HSQC et HMBC.

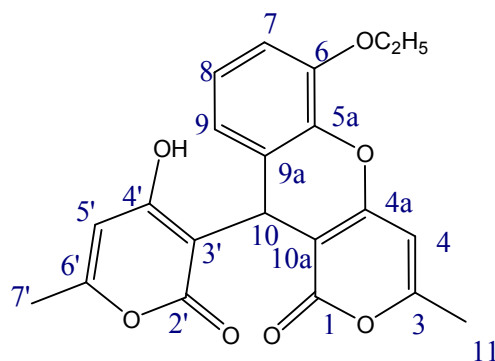
Tableau II.11 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **12d**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	164,0	-	-	H-12
C-3	160,8	-	-	H-13
C-4	100,0	5,96	H-C-4	H-13
C-4a	160,8	-	-	H-12
C-5a	147,9	-	-	H-12, H-7
C-6	116,8	7,31	H-C-6	-
C-7	128,6	7,86	H-C-7	H-8
C-7a	130,8	-	-	H-6, H-9
C-8	128,8	7,91	H-C-8	H-7, H-10
C-9	127,1	7,45	H-C-9	-
C-10	124,8	7,52	H-C-10	-
C-11	123,0	8,17	H-C-11	H-9
C-11a	131,2	-	-	H-12, H-7, H-8, H-10
C-11b	114,8	-	-	H-6, H-12
C-12	25,2	5,67	H-C-12	-
C-12a	102,6	-	-	H-12
C-13	19,2	2,05	H-C-13	-
C-2'	162,1	-	-	H-12
C-3'	97,6	-	-	H-5', H-12
C-4'	161,5	12,12	-	H-12, H-5'
C-5'	98,5	6,36	H-C-5'	H-7'
C-6'	161,4	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,3	2,23	H-C-7'	H-5'

Le spectre HMBC de **12d**, nous renseigne sur la présence de corrélation entre H-5' et l'atome de carbone C-4' et C-6' à distance 2J , qui est également en corrélation à distance 3J avec H-7' et H-3'. Ces corrélations sont observables uniquement avec le proton H-5' et non avec le proton H-4 qui est en corrélation avec aucun carbone. D'autres corrélations sont aussi données dans le tableau ci-dessus. Ce qui prouve que nous avons obtenu la pyranyl-benzopyranochromène (**12d**).

II.5. Action de 3-éthoxysalicylaldéhyde (5e) sur la TAL

Après une condensation de Knoevenagel et une addition de Michael, le produit 6-éthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one a été obtenu et identifié par les différentes techniques d'analyses.



6-éthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12e**)

II.5.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du 12e

Les pics moléculaires correspondant, à $m/z=405,2$ (100%) pour $[M+Na]^+$, $m/z=787,2$ (25%) pour $[2M+Na]^+$, confirment la formule brute $C_{21}H_{18}O_7$ du **12e**.

II.5.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du 12e

Le spectre RMN du proton du **12e** se caractérise par les déplacements chimiques significatifs de la 2-pyrone et de la chromène.

-En effet la présence de telles parties se traduit par deux signaux : à $\delta = 2,10$ ppm (CH_3 -3) et à $\delta = 2,21$ ppm (CH_3 -6').

-Les signaux qui apparaissent à $\delta = 5,97$ et $6,33$ ppm, correspondent aux protons des carbones C-4 et C-5' du noyau chromène et 2-pyrone respectivement, et ceux à $\delta = 6,63$ (H-7), à $\delta = 6,88$ (H-9), et à $\delta = 6,96$ (H-8), sont les pics qui correspondent aux protons du noyau aromatique.

-L'apparition d'un seul pic à $\delta = 11,60$ ppm correspondant au groupement OH confirme la condensation de la deuxième 2-pyrone en chromène.

-les deux pics à $1,35$ (CH_3 -6) et $4,04$ (OCH_2 -6) indiquent la présence du groupement éthoxy et le proton H-10 apparaît à $5,18$ ppm.

Tableau II.12 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12e**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
1,35	t	3H, CH ₃ -6
2,10	s	3H, CH ₃ -3
2,21	d	3H, CH ₃ -6'
4,04	q	2H, OCH ₂ -6
5,18	s	H-10
5,97	L	H-4
6,33	q	H-5'
6,63	d	H-7
6,88	dd	H- 9
6,96	dd	H- 8
11,60	L	OH-4'

II.5.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du **12e**

Dans le domaine des champs forts, à $\delta = 19,0$, $18,9$ et $14,4$ ppm apparaissent trois pics très intenses qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyles d'une chromène, d'une pyrone et de l'éthoxy, ainsi nous observons aussi des pics correspondant à C-10 ($=27,0$ ppm) et à OCH₂-6 ($64,4$ ppm).

Dans ce spectre RMN du Carbone-13 apparaissent deux pics à $\delta = 164,9$ et $163,0$ ppm caractéristiques d'un carbonyle (C=O) en position C-1 et C-2' de la chromène et de la 2-pyrone respectivement. A $\delta = 161,9$ ppm apparaît un autre pic correspondant à C-OH-4'.

Nous observons distinctement les pics du noyau aromatique entre $112,4$ et $146,1$ ppm (C-5a, 6, 7, 8, 9 et 9a). En plus de ces pics, ils apparaissent les signaux caractéristiques de la structure **12e** par apparition de pics à $\delta = 160,9$; $160,8$; $160,8$; $104,2$; $99,8$; $98,6$ et $97,4$ ppm attribuables à C-6', C-3, C-4a, C-10a, C-4, C-5' et C-3' respectivement.

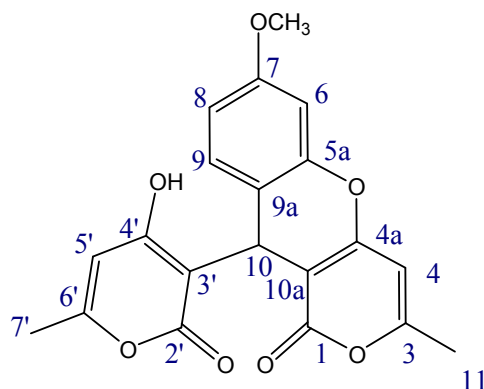
Dans le Tableau II.13, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **12e**.

Tableau II.13 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé **12e**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1	164,9	-
C-3	160,8	-
C-4	99,8	5,97
C-4a	160,8	-
C-5a	146,1	-
C-6	139,2	-
C-7	112,4	6,63
C-8	123,7	6,96
C-9	119,7	6,88
C-9a	124,4	-
C-10	27,0	5,18
C-10a	104,2	-
C-11	18,9	2,10
OCH ₂ -6	64,4	4,04
CH ₃ -6	14,4	1,35
C-2'	163,0	-
C-3'	97,4	-
C-4'	161,9	11,60
C-5'	98,6	6,33
C-6'	160,9	-
C-7'	19,0	2,21

II.6. Action du 4-méthoxysalicylaldéhyde (**12f**) sur la TAL

La réaction pseudo-multicomposants mettant en jeu 1 équivalent du 4-méthoxysalicylaldéhyde **5f** et deux équivalents de la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one **10**, conduit après 3 heures de reflux dans l'éthanol et en présence de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ 5% mol, à la formation d'un seul produit 7-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12f**).



7-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12f**)

II.6.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI⁺) du **12f**

Le spectre de masse en mode ESI⁺, montre des pics à $m/z=391,1$ (100%) pour $[M+Na]^+$, à $m/z=407,1$ (6%) pour $[M+K]^+$ et à $m/z=759,2$ (8%) pour $[2M+Na]^+$ Ce qui confirme la formule brute du composé **12f** C₂₀H₁₆O₇.

II.6.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12f**

Les pics qui confirment la formation de la 7-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12f**) apparaissent à $\delta=2,10$ ppm du CH₃-3, à $\delta=2,21$ ppm du CH₃-6', à $\delta=3,74$ ppm (OCH₃-7) pour les groupements méthyles et à $\delta=5,13$ ppm attribuable à H-10. Les pics des hydrogènes à $\delta=5,97$ (L, 1H, CH-4) de la chromène et à $\delta=6,25$ (q, J 0.8 Hz, 1H, CH-5') de la 2-pyrone sont aussi observés.

La présence du noyau aromatique est aussi confirmé, par apparition des pics de H-6 à $\delta=6,64$ ppm (comme un doublet), H-8 à $\delta=6,68$ (comme un doublet de doublet) et H-9 à $\delta=6,99$ (comme un doublet). Il apparait aussi un pic large à $\delta=11,58$ ppm correspondant à OH (4'). L'ensemble des résultats enregistrés sont regroupés dans le Tableau II.14.

Tableau II.14 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12f**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,10	s	3H, CH ₃ -3
2,21	d	3H, CH ₃ -6'
3,74	s	3H, OCH ₃ -7
5,13	s	H-10
5,97	L	H-4
6,25	q	H-5'
6,64	d	H-6
6,68	dd	H-8
6,99	d	H-9
11,58	L	OH-4'

II.6.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du **12f**

Dans le spectre RMN du ^{13}C enregistré, nous remarquons que le nombre de signaux qui apparaissent est en accord avec le nombre total de carbone de la molécule **12f**.

Le spectre HSQC a montré tous les couplages $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (1J) de ce produit C-11, C-7', C-12, C-10, C-4, C-5' ainsi que les trois carbones aromatiques protonés C-6, 8 et 9.

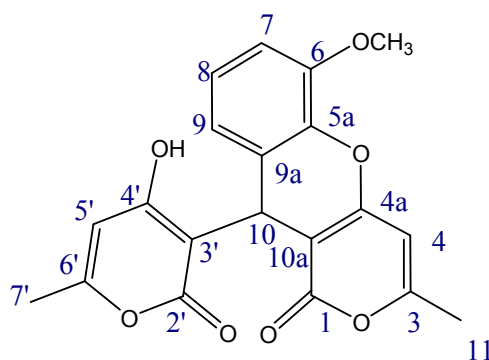
Le spectre HMBC nous a aidé à identifier de sa part les carbones quaternaires et à vérifier l'attribution de chaque hydrogène et carbone. L'ensemble des résultats est donné dans le Tableau II.15 suivant.

Tableau II.15 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **12f**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	166,1	-	-	H-10
C-3	161,9	-	-	H-11
C-4	100,6	5,97	H-C-4	H-11
C-4a	161,8	-	-	H-10
C-5a	150,3	-	-	H-9, H-10
C-6	101,5	6,64	H-C-6	H-8
C-7	159,5	-	-	H-9, H-12
C-8	112,2	6,68	H-C-8	H-6
C-9	129,8	6,99	H-C-9	H-10
C-9a	115,2	-	-	H-6, H-8, H-10
C-10	27,0	5,13	H-C-10	H-9
C-10a	104,9	-	-	H-10
C-11	19,9	2,10	H-C-11	-
OCH ₃ -7	56,0	3,74	H-C-12	-
C-2'	163,2	-	-	H-10
C-3'	98,5	-	-	H-5', H-10
C-4'	162,1	11,58	-	H-5', H-10
C-5'	99,4	6,25	H-C-5'	H-7'
C-6'	162,0	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,8	2,21	H-C-7'	H-5'

II.7. Action du 3-méthoxysalicylaldéhyde (**5g**) sur la TAL

La réaction d'un équivalent du 3-méthoxysalicylaldéhyde **5g** et deux équivalents de 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one à reflux d'éthanol et en présence de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ 5% mol comme catalyseur, conduit à la formation d'un seul produit **12g** après purification avec du méthanol.



6-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one (**12g**)

II.7.1. Etude par spectrométrie de masse électro spray (MS-ESI⁺) du **12g**

Le spectre de masse ESI⁺, montre trois ions moléculaires, à $m/z=391,1$ (100%), $m/z=759,3$ (37%), et un autre à $m/z=407,2$ (11%) correspondant à $[M+Na]^+$, à $[2M+Na]^+$ et à $[M+K]^+$ respectivement, confirmant la formule brute $C_{20}H_{16}O_7$ du produit **12g**.

II.7.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12g**

Le spectre RMN ¹H du produit **12g**, enregistrés à 500,13 MHz dans le DMSO-d₆ et le TMS comme référence interne, est similaire au spectre RMN ¹H du **12f** sauf que les protons du noyau aromatique apparaissent ici comme un doublet pour le proton H-9 à 6,63 ppm ($J=4,6$ Hz), comme un doublet de doublet pour le proton H-7 ($J=4,2$ et 0,7 Hz) à 6,90 ppm et comme un triplet pour le proton H-8 à 7,01 ppm ($J=4,7$ Hz). Le signal d'un singulet à 3,82 ppm a intégration de 3 protons (OCH₃-6) indique que le 3-méthoxysalicylaldéhyde a bien réagit. Dans le Tableau II.16 nous reportons tous les résultats enregistrés.

Tableau II.16 : Résultats du spectre RMN ¹H à 500,13 MHz du composé **12g**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,08	s	3H, CH ₃ -3
2,20	d	3H, CH ₃ -6'
3,82	s	3H, OCH ₃ -6
5,18	s	H-10
5,97	L	H-4
6,32	q	H-5'
6,63	d	H-9
6,90	dd	H-7
7,01	t	H-8
11,63	L	OH-4'

II.7.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du **12g**

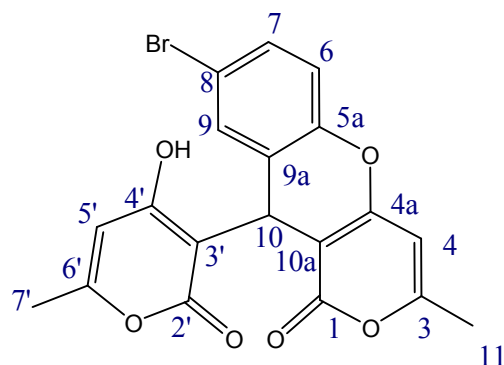
Le spectre RMN ^{13}C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 500, carbone 126 MHz. Dans ce spectre, nous remarquons que tous les signaux qui apparaissent sont semblables aux signaux du spectre RMN ^{13}C du composé **12f** en addition du pic du méthoxy à 55,70 ppm. Les résultats obtenus sont représentés dans le Tableau II.17.

Tableau II.17 : Résultats du spectre RMN ^{13}C à 126 MHz du composé **12g**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1	165,2	-
C-3	161,0	-
C-4	99,8	5,97
C-4a	160,8	-
C-5a	147,0	-
C-6	138,7	-
C-7	110,7	6,90
C-8	124,7	7,01
C-9	119,7	6,63
C-9a	123,6	-
C-10	27,0	5,18
C-10a	103,7	-
C-11	19,3	2,08
OCH ₃ -6	55,7	3,82
C-2'	162,1	-
C-3'	97,0	-
C-4'	161,2	11,63
C-5'	98,8	6,32
C-6'	161,1	-
C-7'	19,3	2,20

II.8. Action du 5-bromosalicylaldéhyde (**5h**) sur la TAL

L'aldéhyde 5-bromosalicylaldéhyde (**5h**) réagit avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (TAL) **10**, donne la pyranyl-pyranochromène (**12h**) suite à une condensation de Knoevenagel suivi d'une addition de Mickael et par perte de deux molécules d'eau.



8-bromo-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12h**)

II.8.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12h**

Dans les conditions opératoires adoptées, nous avons isolés un seul produit. L'analyse en spectrométrie de masse de ce composé confirme la formule brute $C_{19}H_{13}^{79}BrO_6$ et $C_{19}H_{13}^{81}BrO_6$ par apparition des pics à $m/z=439,0$ (100%) $[(M+Na)^+, ^{79}Br]$ et à $m/z=441,0$ (95%) $[(M+Na)^+, ^{81}Br]$ pics isotopiques du Brome correspondants à $[M+Na]^+$, ce qui confirme son existence dans la molécule et confirme aussi la formule brute $C_{19}H_{13}BrO_6$ de **12h**.

II.8.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12h**

Pour le composé **12h**, le spectre RMN du proton est réalisé à 60°C dans un appareil Spectromètre Bruker Avance à 500 MHz (dû à sa faible solubilité), en utilisant le DMSO- d_6 comme solvant. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Comme dans tous les autres composés précédents, le spectre RMN ¹H de ce composé présente :

- Deux signaux à 2,12 ppm et à 2,21 ppm attribuables respectivement aux protons des méthyles en C-3 et C-6' sous forme d'un singulet et d'un doublet.
- Deux signaux sous forme d'un singulet et d'un quadruplet sont observés à 5,99 et 6,25 ppm attribuables respectivement aux protons du cycle chromène H-4 et du cycle 2-pyrone H-5'.
- Deux autres pics apparaissant à 5,22 (s) et 11,77 (L) ppm sont dû respectivement aux protons H-10 et H-4' liés aux cycles pyran-2-ones.
- Les trois signaux à 7,37 (dd, J 8,7, 2,5 Hz, 1H, H-7), 7,19 (d, J 2,1 Hz, 1H, H-9) et 7,06 (d, J 8,7 Hz, 1H, H-6) ppm correspondent aux protons du noyau aromatique.

Dans le Tableau II.18 ci-dessous nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **12h**.

Tableau II.18 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12h**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,12	s	3H, CH ₃ -3
2,21	d	3H, CH ₃ -6'
5,22	s	H-10
5,99	s	H-4
6,25	q	H-5'
7,06	d	H-6
7,19	d	H-9
7,37	dd	H-7
11,77	L	OH-4'

II.8.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du **12h**

Le spectre RMN ^{13}C est réalisé à 60°C dans un appareil Spectromètre Bruker Avance, à 126 MHz dans le DMSO- d_6 .

Le nombre de signaux qui apparaissent dans ce spectre est en accord avec le nombre total de carbone de la molécule. En effet, le spectre montre deux signaux à 19,0 et 19,1 ppm correspondant aux groupements CH₃ liés au carbones C-3 et C-6' des deux noyaux pyrones respectivement. Les signaux qui apparaissent à 165,2 et à 162,9 ppm sont attribuables aux carbones du carbonyle (C=O) de la fonction cétone C-1 et C-2' respectivement. A 161,3 et 161,2 ppm résonnent deux pics des carbones C-6' et C-3 du C-O (ester cyclique) des deux pyrones, alors que le signal du carbone C-4' lié à la fonction hydroxyle résonne à 161,6 ppm suggère la présence d'un seul groupement OH car le deuxième se condense avec l'hydroxyle de l'aldéhyde pour donner un noyau coumarinique.

L'analyse minutieuse du spectre HSQC nous a aidé à attribuer tous les carbones protonés (8 taches) telle que : C-4 à 99,8 ppm, C-5' à 98,3 ppm, C-10 à 26,9 ppm ainsi que trois autres carbones aromatiques protonés (118,0, 130,4 et 130,6 ppm). Tandis que les connectivités vues dans le spectre HMBC confirment sans ambiguïté la structure du produit **12h** permettant l'attribution de tous les carbones quaternaires et des carbonyles.

En effet, le spectre HMBC nous renseigne sur la présence de corrélation entre H-4 et les atomes de carbones C-3 et C-4a, qui est également en corrélation avec les carbones C-10a

et C-11, ces corrélations vu du proton H-4 ne sont observables qu'en chauffant l'échantillon du tube RMN donc inobservables dans le reste des spectres réalisés à température ambiante.

D'autres corrélations sont aussi observées :

-le proton H-6 est en corrélation avec les carbones C-8 et C-9a.

-le proton H-7 est en corrélation avec les carbones C-5a et C-9.

-le proton H-9 est en corrélation avec les carbones C-5a, le C-7 et C-10.

-le proton H-10 est en corrélation avec les carbones C-1, C-2', C-3', C-4', C-4a, C-5a, C-9, C-9a et C-10a.

-le proton H-11 est en corrélation avec les carbones C-3 et C-4.

-le proton H-5' est en corrélation avec les carbones C-3', C-4', C-6' et C-7'.

-le proton H-7' est en corrélation avec les carbones C-5' et C-6'.

Ces différentes corrélations sont représentées dans la Figure II.4 et résumées dans le Tableau II.19 suivant :

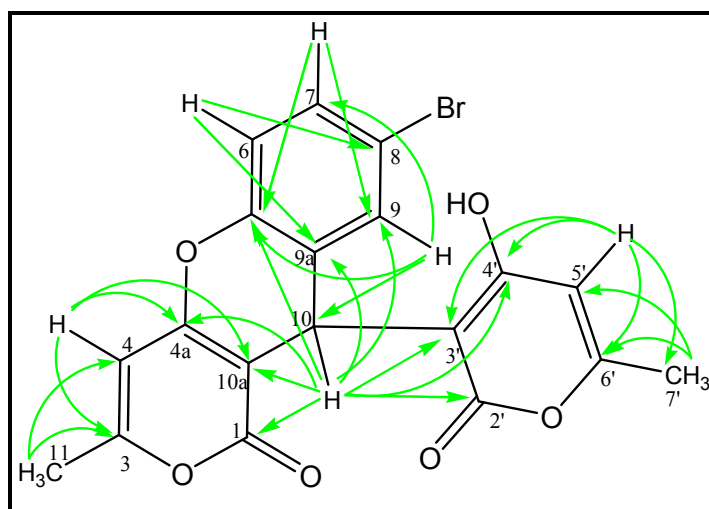


Figure II.4 : Connectivités HMBC du composé **12h**

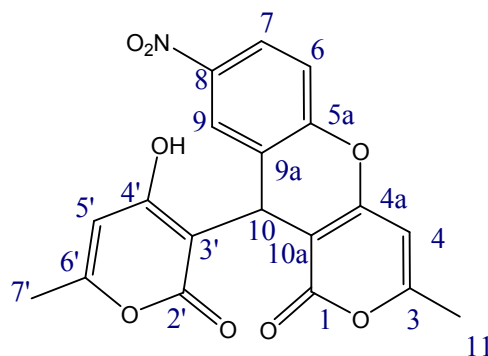
Tableau II.19 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du produit **12h**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	165,2	-	-	H-10
C-3	161,2	-	-	H-4, H-11
C-4	99,8	5,99	H-C-4	H-11
C-4a	160,6	-	-	H-4, H-10
C-5a	148,4	-	-	H-6, H-7, H-9, H-10
C-6	118,0	7,06	H-C-6	-
C-7	130,6	7,37	H-C-7	H-9
C-8	115,9	-	-	H-6
C-9	130,4	7,19	H-C-9	H-7, H-10
C-9a	125,5	-	-	H-6, H-10
C-10	26,9	5,22	H-C-10	H-9
C-10a	103,7	-	-	H-4, H-10
C-11	19,0	2,12	H-C-11	H-4
C-2'	162,9	-	-	H-10
C-3'	97,2	-	-	H-5', H-10
C-4'	161,6	11,77	-	H-5', H-10
C-5'	98,3	6,25	H-C-5'	H-7'
C-6'	161,3	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,1	2,21	H-C-7'	H-5'

II.9. Action du 5-nitrosalicylaldéhyde (5i) sur la TAL

Dans le but d'étudier le comportement et l'effet d'un groupement mésomère attracteur nous avons fait réagir, 1 équivalent du 5-nitrosalicylaldéhyde avec 2équivalents de la TAL en présence de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ 5% mol dans l'éthanol. Un produit de couleur blanche apparait après 15 minutes de reflux. Ce dernier a été récupéré par filtration et purifié et donne un rendement de 90%. L'effet électroattracteur de $-\text{NO}_2$ augmente donc la réactivité de la fonction aldéhyde.

Après analyses, la structure du composé 8-nitro-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one **12i** a été confirmée.



8-nitro-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one (**12i**)

II.9.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12i**

L'analyse en spectrométrie de masse de ce composé confirme la formule brute $C_{19}H_{13}^{14}NO_8$ et $C_{19}H_{13}^{15}NO_8$ par apparition de deux pics à $m/z=406.1$ (100%) $[(M+Na)^+, ^{14}N]$ et à $m/z=407.1$ (15%) $[(M+Na)^+, ^{15}N]$ pics isotopiques de l'Azote correspondants à $[M+Na]^+$.

II.9.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12i**

Le spectre RMN ¹H enregistré donne les déplacements chimiques relatifs à chaque proton. Le tableau II.20 suivant regroupe tous les résultats :

Tableau II.20 : Résultats du spectre RMN ¹H du composé **12i**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,12	s	3H, CH ₃ -3
2,24	d	3H, CH ₃ -6'
5,30	s	H-10
6,04	L	H-4
6,37	q	H-5'
7,35	d	H-6
7,87	d	H-9
8,10	dd	H-7
11,97	L	OH-4'

Le spectre RMN ¹H du produit **12i** est similaire au spectre RMN ¹H du produit **12h** sauf que l'effet mésomère attracteur du groupement nitro déplace les signaux des protons vers les champs faibles.

II.9.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du 12i

Le spectre RMN ^{13}C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 500, carbone 126 MHz.

-Dans le domaine des carbones sp^3 , nous observons deux pics qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyles $\text{CH}_3\text{-3}$ et $\text{CH}_3\text{-6'}$ et un autre pic à 27,0 ppm du carbone C-10.

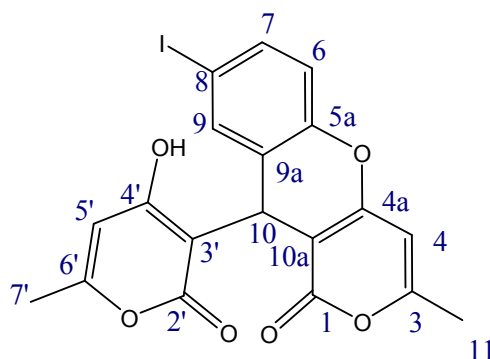
-Dans le domaine des carbones sp^2 , apparaissent 14 pics aux déplacements chimiques 163,1, 98,1, 162,1, 98,4, 162,0, 165,8, 161,7, 100,0, 159,2, 153,7, 117,4, 123,9, 144,0, 124,2, 124,6 et 103,8 ppm qui correspondent respectivement à C-2', C-3', C-4', C-5', C-6', C-1, C-3, C-4, C-4a, C-5a, C-6, C-7, C-8, C-9, C-9a, et C-10a.

Tableau II.21 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé 12i

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1	165,8	-
C-3	161,7	-
C-4	100,0	6,04
C-4a	159,2	-
C-5a	135,7	-
C-6	117,4	7,35
C-7	123,9	8,10
C-8	144,0	-
C-9	124,2	7,87
C-9a	124,6	-
C-10	27,0	5,30
C-10a	103,8	-
C-11	19,4	2,12
C-2'	163,1	-
C-3'	98,1	-
C-4'	162,1	11,97
C-5'	98,4	6,37
C-6'	162,0	-
C-7'	19,3	2,24

II.10. Action du 5-iodosalicylaldéhyde (5j) sur la TAL

L'action du 5-iodosalicylaldéhyde sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one donne la pyranyl-pyranochromène correspondante 8-iodo-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one **12j**.



8-iodo-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12j**)

II.10.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du **12j**

L'analyse en spectrométrie de masse de ce composé montre deux pics moléculaires à $m/z=487,0$ (100%) [(M+Na)⁺, ¹²⁷I] et un à $m/z=488,0$ (15) [(M+Na)⁺, ¹²⁸I] pics isotopiques de l'Iode correspondant à [M+Na]⁺.

II.10.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du **12j**

Comme dans tous les autres spectres RMN ¹H des produits pyranyl-pyranochromènes, l'apparition dans le domaine des champs forts des pics à 2,11 (s, 3H, CH₃-3) et à 2,20 (d, $J=0,4$ Hz, 3H, CH₃-6') attribuables aux deux méthyles des deux pyrones et du pic caractéristique du proton H-10 à 5,17 ppm confirme que l'aldéhyde a réagi avec deux pyrones.

Les pics du H-4 et H-5' de la pyranochromène et de la 2-pyrone sont observés et apparaissent à $\delta=6,00$ ppm et 6,27 ppm respectivement.

Les protons du noyau aromatique apparaissent : à $\delta=6,91$ ppm et à 7,32 ppm sous forme d'un doublet pour le proton H-6 et H-9 respectivement, et à 7,53 ppm sous forme d'un doublet de doublet pour le proton H-7.

Dans le domaine des champs faibles nous observons l'apparition d'un signal large à $\delta=11,77$ qui indique la présence d'un hydroxyle pyronique en position 4'.

Dans le Tableau II.22 sont donnés les résultats enregistrés.

Tableau II.22 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **12j**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,11	s	3H, CH ₃ -3
2,20	d	3H, CH ₃ -6'
5,17	s	H-10
6,00	L	H-4
6,27	q	H-5'
6,91	d	H-6
7,32	d	H-9
7,53	dd	H-7
11,77	L	OH-4'

II.10.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du **12j**

Le spectre de RMN ^{13}C présente deux signaux à 165,9 et 162,3 ppm attribuables respectivement aux groupes carbonyles C-1 et C-2'. Il est également possible d'observer les quatre signaux des deux carbones des esters cycliques C-6' et C-3 à 162,0 et 161,9 ppm ainsi que les carbones C-4a et C-5a à 161,3 et 149,6 ppm des cycles pyran-2-ones. Deux autres pics caractéristiques des noyaux pyroniques à 100,4 et 99,0 ppm des protons H-4 et H-5' sont aussi observés.

Les signaux du noyau aromatique sont vus entre les déplacements chimiques 88,8 et 149,6 ppm.

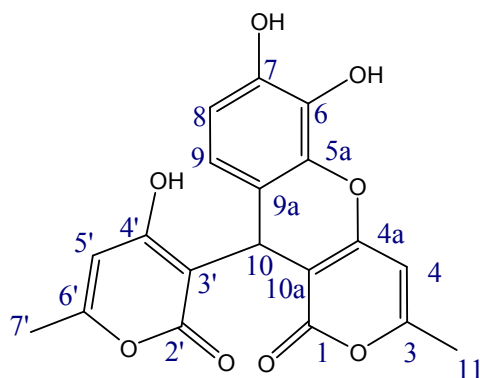
Au final les deux groupements méthyles apparaissent à 19,7 et 19,8 ppm et le carbone C-10 à 27,1 ppm.

Tableau II.23 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé **12j**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1	165,9	-
C-3	161,9	-
C-4	100,4	6,00
C-4a	161,3	-
C-5a	149,6	-
C-6	118,9	6,91
C-7	137,0	7,53
C-8	88,8	-
C-9	137,1	7,32
C-9a	126,2	-
C-10	27,1	5,17
C-10a	104,5	-
C-11	19,8	2,11
C-2'	162,3	-
C-3'	97,9	-
C-4'	162,0	11,77
C-5'	99,0	6,27
C-6'	162,0	-
C-7'	19,7	2,20

II.11. Action du 3,4-dihydroxysalicylaldéhyde (**5k**) sur la TAL

En utilisant la 3,4-dihydroxysalicylaldéhyde, le composé 7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one (**12k**) a été isolé après une purification par recristallisation dans un solvant approprié.



7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10H)-one (**12k**)

II.11.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI+) du **12k**

L'analyse en spectrométrie de masse de ce composé montre un pic à $m/z=393,2$ (76%) de $[M+Na]^+$.

II.11.2. Etude par spectroscopie RMN 1H du **12k**

Le spectre RMN du proton est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 500 MHz. Les pics enregistrés pour ce produit sont à:

- 2,10 et 2,21 ppm pour les protons des groupements méthyles.
- 5,96 et 6,23 pour les deux protons des deux pyrones (H-4 et H-5').
- 6,36 et 6,50 pour les protons aromatiques et aussi à 8,80 et 9,20 ppm pour les protons hydroxylés de ce noyau.
- 5,10 et 11,45 ppm pour le proton H-10 et hydroxyle OH-4' respectivement

Tableau II.24 : Résultats du spectre RMN 1H du composé **12k**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,10	s	3H, CH ₃ -3
2,21	d	3H, CH ₃ -6'
5,10	s	H-10
5,96	L	H-4
6,23	q	H-5'
6,36	d	H-9
6,50	d	H-8
8,80	L	OH
9,20	L	OH
11,45	L	OH-4'

II.11.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C , HSQC et HMBC du 12k

Le spectre RMN ^{13}C est réalisé dans un appareil spectromètre Bruker Avance 500, carbone 126 MHz.

Le nombre de signaux qui apparaît est compatible avec le nombre de carbones de la molécule **12k**.

En comparant le domaine des champs forts à celui des champs faibles, nous pouvons distinguer clairement, que dans le premier domaine les signaux des méthyles en position 3 et 6' sont au même déplacement chimique 19,3 ppm et le signal au déplacement 26,8 ppm ne peut être attribué qu'au carbone C-10. Nous voyons aussi 16 signaux dans le domaine des champs forts, dont nous avons fait appel aux spectres RMN 2D (HSQC et HMBC) pour les identifier.

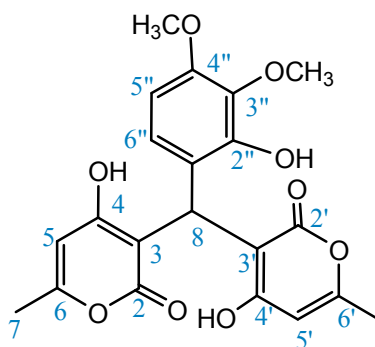
Le spectre HSQC nous renseigne sur les couplages à faible distance $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ (1J) entre H-C-4 (100,0 ppm), H-C-5' (98,9), H-C-10 (26,8 ppm), H-C-11 (19,3 ppm), H-C-7' (19,3 ppm) ainsi que les deux carbones aromatiques H-C-8 (111,9ppm) et H-C-9 (117,2ppm). Le reste des carbones a été identifié à l'aide des corrélations $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ à distance 2J et 3J du spectre HMBC résumé dans le Tableau II.25 suivant :

Tableau II.25 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **12k**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-1	164,8	-	-	H-10
C-3	160,8	-	-	H-11
C-4	100,0	5,96	H-C-4	H-11
C-4a	159,2	-	-	H-10
C-5a	145,0	-	-	H-9, H-10
C-6	132,8	8,80 / 9,20	-	H-8
C-7	138,8	8,80 / 9,20	-	H-9
C-8	111,9	6,50	H-C-8	-
C-9	117,2	6,36	H-C-9	H-10
C-9a	114,2	-	-	H-8, H-10
C-10	26,8	5,10	H-C-10	H-9
C-10a	101,2	-	-	H-10
C-11	19,3	2,10	H-C-11	-
C-2'	162,2	-	-	H-10
C-3'	98,3	-	-	H-5', H-10
C-4'	161,0	11,45	-	H-5', H-10
C-5'	98,9	6,23	H-C-5'	H-7'
C-6'	160,9	-	-	H-7', H-5'
C-7'	19,3	2,21	H-C-7'	H-5'

II.12. Action du 3,4-diméthoxysalicylaldéhyde (5I) sur la TAL

En faisant réagir la 3,4-diméthoxysalicylaldéhyde avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one (TAL) en milieu acide et à reflux de l'éthanol, la deuxième cyclisation donnant la pyranochromène n'a pas eu lieu (pas d'élimination d'H₂O). Le composé obtenu s'agit d'une aryl-bispyrone de structure ouverte : 4-hydroxy-3-((2-hydroxy-3,4-diméthoxyphenyl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)méthyl)-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **13** probablement du à l'encombrement stérique des deux groupements méthoxy. Cette molécule a été structurée par différentes techniques d'analyses.



4-hydroxy-3-((2-hydroxy-3,4-diméthoxyphenyl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)méthyl)-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one (**13**)

II.12.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) du composé **13**

Le pic à $m/z=439,3$ (85%) de l'analyse en spectrométrie de masse ESI⁺ qui correspond à $[M+Na]^+$ confirme la formule brute de la molécule **13**, par la non perte d'une molécule de H₂O et la non cyclisation intramoléculaire.

II.12.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H du composé **13**

Nous observons les pics caractéristiques du produit **13** par l'absence du noyau chromène et la présence des deux pyrones liés par le carbone C-8, où les deux groupements méthyles apparaissent en un seul pic avec une intégration de six protons à $\delta=2,17$ ppm qui se couplent avec les protons pyroniques H-5 et 5' ces derniers apparaissent aussi en un seul pic à 6,03 ppm comme un quadruplet. Les deux hydroxyles des deux pyrones et l'hydroxyle aromatique apparaissent en pics larges respectivement à $\delta=11,29$ et 8,41 ppm. Ce qui confirme aussi que le fragment pyrone n'est pas sous la forme dicétone mais cétoénol.

Les protons du noyau aromatique apparaissent comme un doublet et un doublet de doublet à $\delta=6,56$ et $6,40$ ppm.

Tableau II.26 : Résultats du spectre RMN ^1H du composé **13**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,17	d	6H, CH ₃ -6 et 6'
3,53	s	3H, OCH ₃
3,73	s	3H, OCH ₃
5,89	s	H-8
6,03	q	2H, H-5 et 5'
6,40	dd	H-5''
6,56	d	H-6''
8,80	L	OH-2''
11,45	L	OH-4 et 4'

II.12.3. Etude par spectroscopie RMN ^{13}C du composé **13**

Le spectre RMN ^{13}C de ce produit est différent des spectres des autres produits de cette série, en effet, le nombre de pics est de 15 signaux ce qui ne correspond pas au nombre de carbones d'une pyranyl-pyranochromènes mais plutôt à une bispyrone de structure **13**, où les douze carbones des deux pyrones apparaissent en six intenses signaux homologues, comme suit :

- les deux groupements méthyles apparaissent en un seul signal à $\delta =19,5$ ppm,
- les deux carbones porteurs des groupements méthyles (C-6 et 6') à $\delta =161,0$ ppm.
- les deux carbones du carbonyle (C-2 et 2') à $\delta =167,5$ ppm.
- les deux carbones protonés C-5 et 5' à $\delta =102,7$ ppm et les deux carbones hybridés sp^2 C-3 et 3' à $\delta =101,6$ ppm.
- les deux carbones hydroxylés C-4 et 4' apparaissent à $\delta =166,3$ ppm.

Les six carbones aromatiques apparaissent entre $106,7$ et $147,9$ ppm, les deux groupements méthoxy apparaissent dans le domaine des champs forts à $\delta=56,3$ et $59,6$ ppm et le pic du carbone C-8 hybridé sp^3 apparaît à $\delta=30,7$ ppm.

Tous ces résultats confirment que nous avons la 4-hydroxy-3-((2-hydroxy-3,4-diméthoxyphenyl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-one de structure (**13**).

Tableau II.27 : Résultats du spectre RMN ^{13}C du composé **13**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)
C-1''	117,9	-
C-2''	146,5	8,41
C-3''	139,5	-
C-4''	147,9	-
C-5''	106,7	6,40
C-6''	126,4	6,56
C-8	30,7	5,89
C-7''/C-8''	59,6	3,73
C-8''/C-7''	56,3	3,53
C-2 et 2'	167,5	-
C-3 et 3'	101,6	-
C-4 et 4'	166,3	11,29
C-5 et 5'	102,8	6,03
C-6 et 6'	161,0	-
C-7 et 7'	19,5	2,17

III. Mécanisme proposé

Le mécanisme détaillé de la formation de ces composés pourrait être expliqué par une réaction en cascade régioselective, tel présenté dans le schéma II.4. La première étape consiste en l'activation du groupe carbonyle du 2-hydroxy arylaldéhyde par l'acide H^+ (augmenter ainsi son électrophilie) et d'une condensation de Knoevenagel où une addition nucléophile de 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **10**, pour donner l'intermédiaire **F** après une perte d'une molécule d' H_2O de **E**. Le **F** est ensuite activé par le H^+ de l'acide et une deuxième molécule de 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **10** est additionnée pour donner le dérivé **13** (addition de Michael). La dernière étape consiste à régénérer l'acide H^+ qui est suivie d'une cyclodéshydratation pour donner les produits finaux **12a-k**.

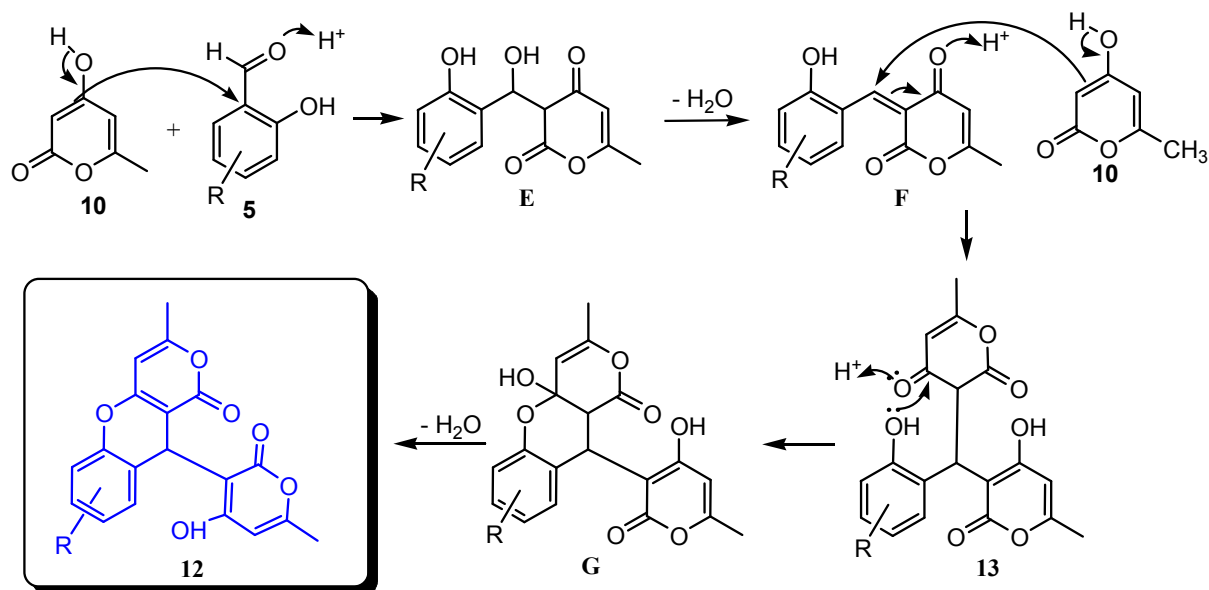


Schéma II.4 : Mécanisme proposé pour la synthèse du 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones **12a-k** et **13**

IV. Action du salicyaldéhyde et ses dérivés sur la TAL dans l'eau par catalyse acide

Afin d'obtenir les pyranochromènes fusionnés **12a-k** par des procédés écologiques, nous avons effectué la réaction des dérivés du salicyaldéhyde **5a-k** (1 équiv.) avec la TAL **10** (2 équiv.) en utilisant de l'eau comme solvant et en présence de 5% en moles de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ à 100 °C. L'avantage d'utiliser des HPAs dans des conditions homogènes réside dans leur grande solubilité dans un solvant polaire tel que l'eau et offre une forte acidité. Malheureusement, la réaction a donné le produit attendu **12** avec des rendements nettement inférieurs (maximum 50%) et aussi les produits Knoevenagel **11** (maximum 66%) (Tableau II.28). Ceci peut s'expliquer par le fait que la présence d'eau dans le catalyseur $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ influence ses propriétés physico-chimiques telles que l'acidité et la capacité de sorption. De plus, l'eau entre aussi en compétition avec d'autres molécules polaires dans l'interception des protons libres [18].

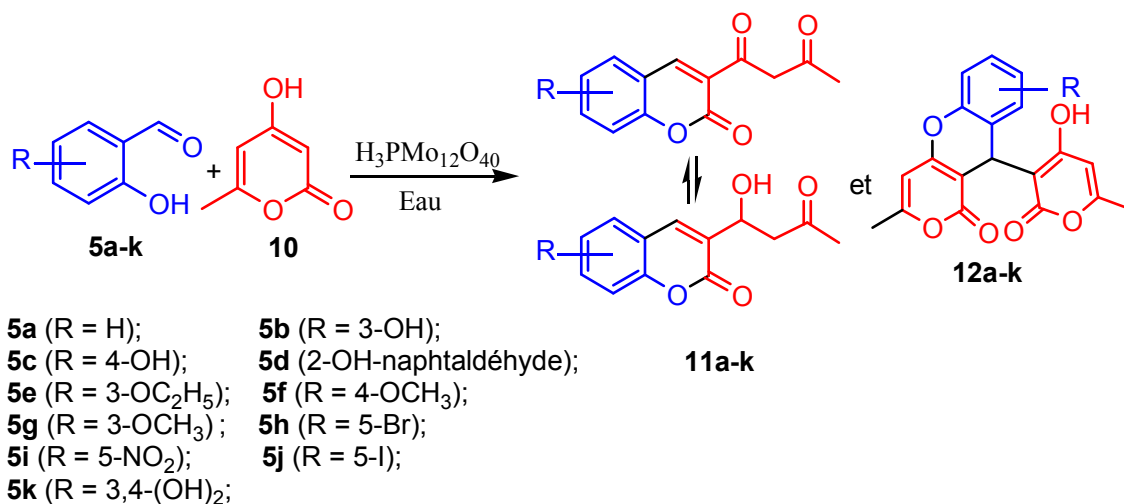


Schéma II.5 : Synthèse des composés **11** et **12** en milieu acide et dans l'eau comme solvant

Tableau II.28 : Réactivité des salicylaldehydes **5** avec la TAL **10** en utilisant de l'eau comme solvant et H₃PMo₁₂O₄₀ (5% en moles) en tant que catalyseur acide

salicylaldehydes	Produit 11	R %	Produit 12	Rdt%
5a	11a	52	12a	37.5
5b	11b	12	12b	50
5c	11c	10	12c	15
5d	11d	10	12d	33
5e	11e	62	12e	28
5f	11f	44	12f	22
5g	11g	66	12g	10
5h	11h	60	12h	24
5i	11i	45	12i	50
5j	11j	50	12j	18
5k	11k	60	12k	20

IV.1. Etude par spectrométrie de masse électrospray (MS-ESI⁺) des composés 11a-k

Les spectres de masse sont réalisés en mode MS-ESI⁺, montrent deux ions moléculaire, correspondant à [M+H]⁺ et [M+Na]⁺, confirmant la formule brute de chaque composé. Les résultats sont résumés dans le tableau II.29.

Tableau II.29 : Données de la MS-ESI⁺ des produits **11a-k**

Produit	Ion	m/z (%)	M g/mol	Formule
11a	[M+Na] ⁺	253,0 (100)	230,1	C ₁₃ H ₁₀ O ₄
11b	[M+H] ⁺	247 (10%)	246,1	C ₁₃ H ₁₀ O ₅
	[M+Na] ⁺	269 (100%)		
11c	[M+H] ⁺	247 (10%)	246,1	C ₁₃ H ₁₀ O ₅
	[M+Na] ⁺	269 (100%)		
11d	[M+H] ⁺	281 (10%)	280,1	C ₁₇ H ₁₂ O ₄
	[M+Na] ⁺	303 (100%)		
11e	[M+H] ⁺	274,1 (10%)	274,1	C ₁₅ H ₁₄ O ₅
	[M+Na] ⁺	297.1 (100%)		
11f	[M+Na] ⁺	283,1 (100%)	260,1	C ₁₅ H ₁₄ O ₅
11g	[M+Na] ⁺	283,1 (100%)	283,2	C ₁₅ H ₁₄ O ₅
11h	[M+Na, ⁷⁹ Br] ⁺ , [M+Na, ⁸¹ Br] ⁺	331.0 (100%), 333.0 (95%)	308,0, 310,0	C ₁₃ H ₉ BrO ₄
	[M+Na, ¹⁴ N] ⁺ , [M+Na, ¹⁵ N] ⁺	298.1 (75%), 299.1 (10%), 283.1 (100%), 284.1 (15%).	275,0, 276,0	C ₁₃ H ₉ NO ₆
11i	[(M+Na-CH ₃) ^{o+} , ¹⁴ N], [(M+Na-CH ₃) ^{o+} , ¹⁵ N]			
	[M+Na, ^{126,9} I] ⁺ , [M+Na, ^{127,9} I] ⁺	379,0 (100%), 381,4 (28%)	356,11, 358,11	C ₁₃ H ₉ IO ₄
11j	[M+Na] ⁺	285,1 (100%)	262,1	C ₁₃ H ₁₀ O ₆

IV.2. Etude par spectroscopie RMN ¹H des composés **11a-k**

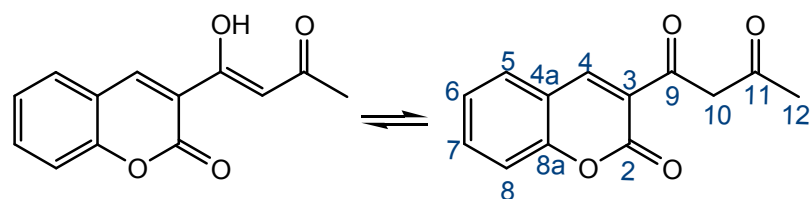
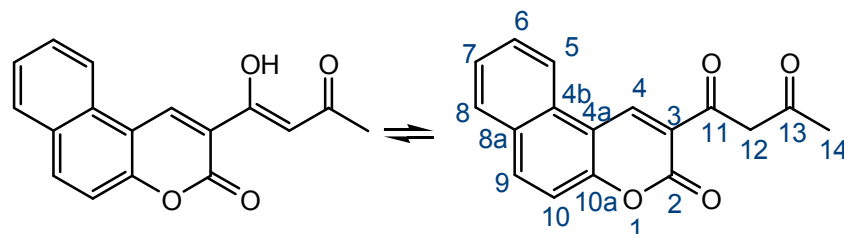
Les spectres RMN ¹H de ces produits sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, en utilisant le DMSO comme solvant, sauf pour le composé **11a** le spectre est réalisé dans du CDCl₃, et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS.

Ces spectres des **11a-k** se caractérisent par les déplacements chimiques significatifs de la forme céto-énolique du groupement acétoacétyle [14,15], des spectres différents de ceux des composés **12a-k**.

En effet la présence d'un tel groupe donne en RMN du proton deux singulets: aux environs de δ= 4,22 ppm (CH₂-10, dione) et de δ= 7,01 ppm (CH-10, éno).

-Le signal qui apparaît à δ≈ 8,64 ppm correspond au proton du carbone C-4 du noyau chromène et entre δ= 7,06 et 10,04 ppm apparaissent les pics qui correspondent aux protons du noyau aromatique.

-L'apparition du pic à δ≈ 15,86 ppm correspondant au groupement OH confirme la présence de la forme cétoénolique (schéma II.1). Les résultats obtenus sont rapportés dans le Tableau II.30.

3-acétoacétylcoumarine (**11a**)3-acétoacétylbenzo[f]coumarine (**11d**)**Tableau II. 30** : Résultats des spectres RMN ^1H des composés **11a-k**

Produit	δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
11a	2,26	s	3H, H-12
	4,22	s	2H, H-10 dione
	7,01	s	H-10 émol
	7,32-7,66	m	4H, H- 5, 6, 7 et 8
	8,64	s	H-4
	15,86	L	OH-9
11b	2,23	s	3H, H-12
	4,17	s	2H, H-10 dione
	6,90	s	H-10 émol
	7,19	d	H-7
	7,23	d	H-5
	7,34	t	H-6
	8,72	s	H-4
	10,40	s	OH-8
	16,04	L	OH-9
11c	2,20	s	3H, H-12
	4,10	s	2H, H-10 dione
	6,86	s	H-10 émol
	6,75	d	H-8
	6,87	dd	H-6
	7,80	d	H-5
	8,73	s	H-4
	11,10	L	OH-7
	16,27	L	OH-9
11d	2,27	s	3H, H-14
	4,26	s	2H, H-12
	7,07	s	H-12
	7,41	d	H-10
	7,58	d	H-7
	7,72	d	H-6
	7,88	d	H-5
	8,02	d	H-9
	8,29	d	H-8
	9,32	s	OH-4

	16,00	L	OH-11
	1,38	t	3H, H-14
	2,25	s	3H, H-12
	4,15	s	2H, H-10 dione
	4,17	q	2H, CH ₂ -13
11e	6,91	s	H-10 énon
	7,32	t	H-6
	7,39	d	H-7
	7,47	d	H-5
	8,78	s	H-4
	15,99	L	OH-9
	2,23	s	3H, H-12
	3,91	s	3H, H-13
	4,13	s	2H, H-10 dione
	6,89	s	H-10 énon
11f	7,06	dd	H-6
	7,08	d	H-8
	7,92	d	H-5
	8,80	s	H-4
	16,10	L	OH-9
	2,22	s	3H, H-12
	3,92	s	3H, H-13
	4,16	s	2H, H-10 dione
	6,90	s	H-10 énon
11g	7,34	t	H-6
	7,42	d	H-7
	7,48	d	H-5
	8,78	s	H-4
	16,00	L	OH-9
	2,26	s	3H, H-12
	4,17	s	2H, H-10 dione
	6,90	s	H-10 énon
11h	7,46	d	H-8
	7,88	dd	H-7
	8,25	d	H-5
	8,79	s	H-4
	16,00	L	OH-9
	2,24	s	3H, H-12
	4,19	s	2H, H-10 dione
	6,88	s	H-10 énon
11i	7,68	d	H-8
	8,50	dd	H-7
	8,98	d	H-5
	8,99	s	H-4
	15,93	L	OH-9
	2,21	s	3H, H-12
	4,16	S	2H, H-10 dione
	6,89	S	H-10 énon
11j	7,29	d	H-8
	8,02	dd	H-7
	8,38	d	H-5
	8,77	s	H-4
	15,85	L	OH-9

11k	2,19	s	3H, H-12
	4,10	s	2H, H-10 dione
	6,85	s	H-10 éno1
	6,88	d	H-6
	7,28	d	H-5
	8,66	s	H-4
	10,04	L	2H, OH-7 et OH-8
	16,24	L	OH-9

IV.3. Etude par spectroscopie RMN ¹³C des composés 11a-k

Les spectres RMN ¹³C sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker Avance 300, carbone: 75,47 MHz, ou 500 carbone 126 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne.

Tableau II.31 : Résultats des spectres RMN ¹³C des composés 11a-k

	11a	11b	11c	11e	11f	11g	11h	11i	11j	11k	attribution pour 11d	11d
C-2	157,9	157,3	157,8	157,2	157,8	157,2	157,0	157,8	157,4	157,4	C-2	158,0
C-3	145,3	144,4	148,5	148,2	148,4	148,2	146,5	145,4	147,0	147,0	C-3	140,8
C-4	133,9	142,6	146,7	145,5	146,5	146,2	144,8	144,2	145,1	145,1	C-4	135,7
C-4a	118,4	124,9	114,3	119,0	115,7	118,9	116,5	128,9	118,8	118,8	C-4a	118,8
C-5	124,8	119,5	132,3	121,3	131,9	121,3	132,2	119,2	138,6	138,6	C-4b	130,1
C-6	120,5	120,5	111,1	125,0	112,1	125,0	120,3	147,2	89,1	89,1	C-5	112,9
C-7	129,5	119,2	164,2	117,2	164,9	116,4	136,6	118,1	142,7	142,7	C-6	126,5
C-8	116,4	148,3	101,7	146,4	113,6	146,4	118,4	126,6	121,0	121,0	C-7	121,6
C-8a	154,3	146,5	156,6	143,4	156,5	143,3	153,0	157,0	154,0	154,0	C-8	129,0
C-9 dione	191,4	191,8	191,4	191,9	191,5	191,9	191,7	191,9	191,6	191,6	C-8a	129,3
C-9 éno1	171,8	173,1	174,8	172,9	174,4	172,9	172,4	172,4	172,9	172,9	C-9	129,1
C-10 dione	56,8	56,5	56,5	56,5	56,4	56,3	56,4	56,8	56,9	56,9	C-10	116,4
C-10 éno1	101,5	101,0	100,0	101,1	100,3	101,1	101,3	101,9	101,7	101,7	C-10a	154,8
C-11 dione	203,4	203,4	203,4	203,4	203,5	203,5	203,2	203,2	202,9	202,9	C-11 dione	191,4
C-11 éno1	199,6	199,0	197,6	199,3	198,1	199,3	199,5	200,1	199,9	199,9	C-11 éno1	172,5
C-12 dione	27,5	27,0	26,6	27,1	26,8	27,1	27,2	27,7	27,6	27,6	C-12 dione	56,9
				64,5	56,4	56,2					C-12 éno1	101,4
			14,6								C-13 dione	203,1
											C-14	27,4

-Dans ces spectres, nous remarquons que tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones des composés **11a-k**.

La présence d'un groupement électro-attracteur ou électro-donneur (par effet mésomère) sur le noyau benzénique déblindé ou blinde les carbones de la coumarine.

Afin de démontrer la différence entre ces molécules et celles d'avant (12) nous détaillons l'analyse en RMN 2D des composés 11g et 11h:

IV.4. Etude par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C , HSQC et HMBC du 11g

Le spectre RMN ^1H du composé **11g**, réalisé dans le DMSO- d_6 à 500,13 MHz, est caractérisé par la présence de l'effet mésomère donneur du groupement méthoxy qui blinde ainsi les protons aromatiques enregistrés dans le tableau II.32.

Les signaux des ^{13}C sont attribués à partir du spectre HSQC pour les carbones ayant une corrélation scalaire 1J avec un ou plusieurs protons et à partir du spectre HMBC pour les carbones quaternaires. Ainsi, les protons identifiés précédemment permettent d'identifier les carbones qui les portent. Les déplacements chimiques en ppm sont les suivants: 27,1 (CH_3 , C-12), 56,2 (OCH_3 , C-13), 56,3 (CH_2 -10 dione), 101,1 (CH -10 éno), 116,4 (C-7), 121,3 (C-5), 125,0 (C-6), 146,2 (C-4) et 172,9 (C-9 éno). Les carbones quaternaires sont déterminés grâce aux corrélations scalaires à longue distance en 2J et 3J du spectre HMBC, nous pouvons donc attribuer C-4a à 118,9 ppm, C-8a à 143,3 ppm, C-8 à 146,4 ppm, C-3 à 148,2 ppm, C-2 à 157,2 ppm, C-9 dione à 191,9 ppm, C-11 éno à 199,3 ppm et 203,5 ppm pour C-11 de la forme dione.

Tableau II.32 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **11g**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-2	157,2	-	-	H-4
C-3	148,2	-	-	-
C-4	146,2	8,78	H-C-4	H-5
C-4a	118,9	-	-	H-6
C-5	121,3	7,48	H-C-5	H-4, H-7
C-6	125,0	7,34	H-C-6	-
C-7	116,4	7,42	H-C-7	H-5
C-8	146,4	-	-	H-6, H-13
C-8a	143,3	-	-	H-4, H-5, H-7, H-13
C-9 dione	191,9	-	-	H-4, H-10
C-9 énoI	172,9	16,00	-	H-4, H-10
C-10 dione	56,3	4,16	H-C-10	-
C-10 énoI	101,1	6,90	H-C-10	-
C-11 dione	203,5	-	-	H-10, H-12
C-11 énoI	199,3	-	-	H-10, H-12
C-12	27,1	2,22	H-C-12	-
C-13	56,2	3,92	H-C-13	-

IV.5. Etude par spectroscopie RMN ^1H , ^{13}C , HSQC et HMBC du **11h**

Le spectre RMN du proton enregistré dans un appareil spectromètre Bruker Avance 500, dans le DMSO- d_6 , révèle la présence des signaux suivants :

- Un singulet à 2,26 ppm attribuable au groupement méthyle (CH_3).
- Un singulet à 4,17 ppm attribuable au groupement méthylène (CH_2 -10).
- Deux singulets à 6,90 et à 16,00 ppm attribuables respectivement à CH-10 et COH-9 de la forme énoI dans le fragment acétoacétyle.
- Deux doublets à 7,46 ppm (H-8) et 8,25 ppm (H-5) et un doublet dédoublé à 7,88 ppm (H-7) blindés, confirment la présence du groupement électrodonneur par effet mésomère (Brome) dans le noyau benzénique.
- Un singulet à 8,79 ppm attribuable au proton coumarinique en position 4.

Les caractéristiques principales révélées dans le spectre de RMN ^{13}C du composé **11h** est la présence de forme de cétoénol dans le fragment acétoacétyle comme dans le reste de composés (**11a-k**), l'énol au déplacement chimique 101,3 ppm (C-10) et 172,4 ppm (C-9) et la dione à 56,4 ppm (CH₂-10). Alors que les pics des carbones protonés coumariniques résonnent à 27,2 ppm de l'unique groupe méthyle C-12, 118,4 ppm (C-8), 136,6 ppm (C-7), 132,2 (C-5) et 144,8 ppm (C-4). Ces affectations ont été confirmées par leurs corrélations HSQC.

En outre, les connectivités trouvées dans les spectres de HMBC nous ont permis d'assigner les résonances des carbones quaternaires et de confirmer les affectations des carbones protonés où nous pouvons proposer les attributions suivantes : 116,5 ppm à C-4a, 120,3 ppm à C-6, 146,5 ppm à C-3, 153,0 ppm à C-8a, 157,0 ppm à C-2, 191,7 ppm à C-9 (forme dione) et 199,5 et 203,2 ppm à C-11 pour le carbone le plus deblindé C-11 (forme énol et dione).

Tableau II.33 : Résultats des spectres RMN ^{13}C et RMN ^1H avec HSQC et HMBC du composé **11h**

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (1J)	HMBC H-C ($^2J, ^3J$)
C-2	157,0	-	-	H-4
C-3	146,5	-	-	-
C-4	144,8	8,79	H-C-4	H-5
C-4a	116,5	-	-	H-8
C-5	132,2	8,25	H-C-5	H-4, H-7
C-6	120,3	-	-	H-8
C-7	136,6	7,88	H-C-7	H-5
C-8	118,4	7,46	H-C-8	-
C-8a	153,0	-	-	H-4, H-5, H-7
C-9 dione	191,7	-	-	H-4, H-10
C-9 énol	172,4	16,00	-	H-4, H-10
C-10 dione	56,4	4,17	H-C-10	-
C-10 énol	101,3	6,90	H-C-10	-
C-11 dione	203,2	-	-	H-10, H-12
C-11 énol	199,5	-	-	H-10, H-12
C-12	27,2	2,26	H-C-12	-

En effet, ces corrélations vues en HMBC sont résumées dans la Figure II.5 ci-dessous (des corrélations très différentes de celles vues dans les spectres des composés **12a-k**) :

- le proton H-4 est en corrélation avec les carbones C-2, C-8a, C-5 et C-9.
- le proton H-5 est en corrélation avec les carbones C-4, C-8a, et C-7.

- le proton H-7 est en corrélation avec les carbones C-5 et C-8a.
- le proton H-8 est en corrélation avec les carbones C-4a et C-6.
- le proton H-10 est en corrélation avec les carbones C-9 et C-11.
- le proton H-12 est en corrélation avec les carbones C-10 et C-11.

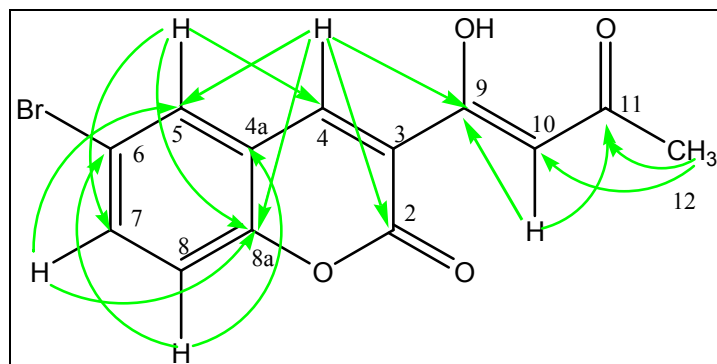


Figure II.5 : Connectivités HMBC du composé **11h**

V. Conclusion

En moins de temps de réaction, nous avons démontré avec succès une méthodologie simple et efficace pour préparer et contrôler la sélectivité des réactions des dérivés du salicylaldéhyde sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one en présence de différents catalyseurs et dans différents solvants, résultant en 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one **12** ou/et 3-acétoacétylcoumarines **11** avec des rendements moyens à excellents et un procédé simple et opérationnelle.

Partie

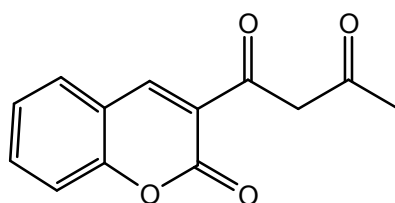
Expérimentale

Les points de fusion des composés synthétisés ont été déterminés par un appareil scientifique Stuart SPM3 équipés d'un microscope non corrigés et Buchi (Melting Point B-540). Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans des solutions de DMSO- d_6 sur Bruker Avance 300 (300,13 MHz pour ^1H et 75,47 MHz pour ^{13}C) et Spectromètres 500 (500,13 MHz pour ^1H et 126 MHz pour ^{13}C). Les déplacements chimiques sont rapportés en parties par million (δ , ppm) en utilisant TMS comme référence interne, et les constantes de couplage (J) sont données en Hertz (Hz). Les spectres de masse ESI à ions positifs ont été réalisés en solubilisant l'échantillon dans une solution de chloroforme/acide trifluoroacétique/méthanol. L'analyse élémentaire a été effectuée à l'aide de l'appareil Truspec 630-200-200, les éléments dosés C et H, ont été fournis avec une précision absolue de $\pm 0,2\%$ et validés par trois essais.

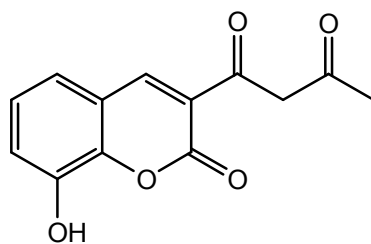
I. Procédure générale de synthèse de 3-acétoacétylcoumarines 11a-k

Un mélange de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **10** (2 équiv, 10 mmol) et un dérivé du salicylaldéhyde **5a-k** (1 équiv, 5 mmol) avec 5% en moles de $\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$ au reflux de l'eau (10 ml). Après achèvement de la réaction, comme indiqué par chromatographie en couche mince (CCM). Le mélange solide a été séparé par simple filtration et lavé avec du méthanol chaud pour donner les composés **12a-k** et le filtrat nous a donné les produits **11a-k** après extraction avec du dichlorométhane.

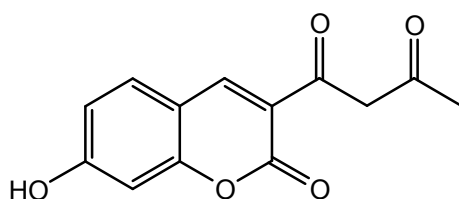
3-acétoacétyl coumarin 11a



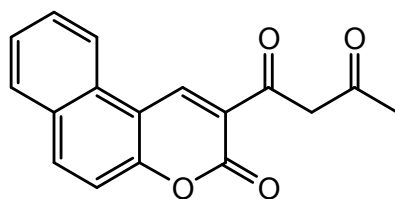
Poudre jaune, Pf 149-150°C ; RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz) δ (ppm) 15,86 (L, 1H, OH-9), 8,64 (s, 1H, H-4), 7,32-7,66 (m, 4H, H-5,6,7,8), 7,01 (s, 1H, H-10 enol), 4,22 (s, 2H, H-10), 2,26 (s, 3H, H-12), RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ (ppm) 203,4 (C-11 dione), 199,6 (C-11 enol), 191,4 (C-9 dione), 171,8 (C-9 enol), 157,9 (C-2), 154,3 (C-8a), 145,3 (C-3), 133,9 (C-4), 129,5 (C-7), 124,8 (C-5), 120,5 (C-6), 118,4 (C-4a), 116,4 (C-8), 101,5 (C-10 enol), 56,8 (C-10 dione), 27,5 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 253,0 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_4$ (230,06) ; calculée: C 67,82; H 4,38; mesurée: C 67,79; H 4,42.

8-hydroxy-3-acétoacétyl coumarin 11b

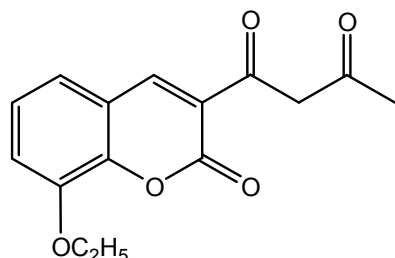
Poudre verte, Pf 219-220°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 16,04 (L, 1H, OH-9), 10,40 (s, 1H, OH-8), 8,72 (s, 1H, H-4), 7,34 (t, J 4,7 Hz, 1H, H-6), 7,23 (d, J 3,5 Hz, 1H, H-5), 7,19 (d, J 0,6 Hz, 1H, H-7), 6,90 (s, 1H, H-10 enol), 4,17 (s, 2H, H-10), 2,23 (s, 3H, H-12), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 203,4 (C-11 dione), 199,0 (C-11 enol), 191,8 (C-9 dione), 173,1 (C-9 enol), 157,3 (C-2), 148,3 (COH-8), 146,5 (C-8a), 144,4 (C-3), 142,6 (C-4), 124,9 (C-4a), 120,5 (C-6), 119,5 (C-5), 119,2 (C-7), 101,0 (C-10 enol), 56,5 (C-10 dione), 27,0 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 269,0 (100) [M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (246,05) ; calculée: C 63,42; H 4,09 ; mesurée: C 63,22; H 4,08.

7-hydroxy-3-acétoacétyl coumarin 11c

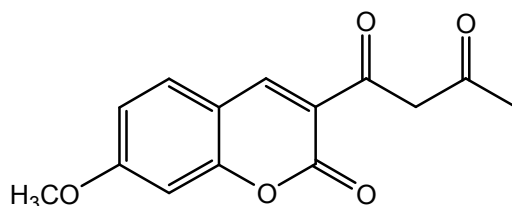
Poudre violette, Pf 214-215°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 16,27 (L, 1H, OH-9), 11,10 (s, 1H, OH-7), 8,73 (s, 1H, H-4), 7,80 (d, J 8,7 Hz, 1H, H-5), 6,87 (dd, J 7,5, 2,0 Hz, 1H, H-6), 6,86 (s, 1H, H-10 enol), 6,75 (d, J 2,2 Hz, 1H, H-8), 4,10 (s, 2H, H-10), 2,20 (s, 3H, H-11), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 203,4 (C-11 dione), 197,6 (C-11 enol), 191,4 (C-9 dione), 174,8 (C-9 enol), 164,2 (COH-7), 157,8 (C-2), 156,6 (C-8a), 148,5 (C-3), 146,7 (C-4), 132,3 (C-5), 114,3 (C-4a), 111,1 (C-6), 101,7 (C-8), 100,0 (C-10 enol), 56,5 (C-10 dione), 26,6 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 269,0 (100) [M+Na] $^+$; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_5$ (246,05) ; calculée: C 63,42; H 4,09; mesurée: C 63,32; H 4,09.

3-acétoacétylbenzo[f]coumarin 11d

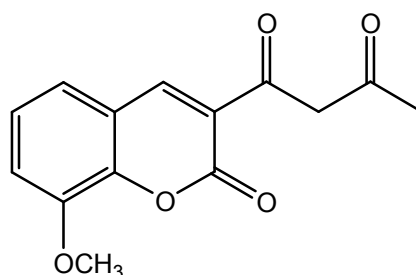
Poudre noire, Pf 200-201°C; RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz) δ (ppm) 16,00 (L, 1H, OH-11), 9,32 (s, 1H, H-4), 8,29 (d, J 8,4 Hz, 1H, H-8), 8,02 (d, J 9,0 Hz, 1H, H-9), 7,88 (d, J 8,0 Hz, 1H, H-5), 7,72 (d, J 7,7 Hz, 1H, H-6), 7,58 (d, J 7,5 Hz, 1H, H-7), 7,41 (d, J 9,0 Hz, 1H, H-10), 7,07 (s, 1H, H-11), 4,26 (s, 2H, H-11), 2,27 (s, 3H, H-14), RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) δ (ppm) 203,1 (C-13 dione), 199,3 (C-13 enol), 191,4 (C-11 dione), 172,5 (C-11 enol), 158,0 (C-2), 154,8 (C-10a), 140,8 (C-3), 135,7 (C-4), 130,1 (C-4b), 119,3 (C-8a), 119,1 (C-9), 119,0 (C-8), 116,5 (C-6), 111,6 (C-7), 118,8 (C-4a), 116,4 (C-10), 111,9 (C-5), 101,4 (C-11 enol), 56,9 (C-11 dione), 27,4 (C-14); MS (ESI^+) m/z (%) 303,0 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{17}\text{H}_{11}\text{O}_4$ (280,07) ; calculée: C 72,85; H 4,32; mesurée: C 72,85; H 4,32.

8-éthoxy-3-acétoacétyl coumarin 11e

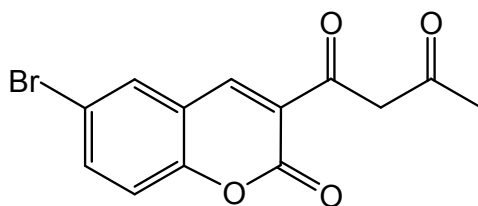
Poudre noire, Pf 260-261°C; RMN ^1H (DMSO-d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 15,99 (L, 1H, OH-9), 8,78 (s, 1H, H-9), 7,47 (d, J 7,7 Hz, 1H, H-5), 7,39 (d, J 8,3 Hz, 1H, H-7), 7,32 (t, J 8,1 Hz, 1H, H-6), 6,91 (s, 1H, H-10 enol), 4,17 (q, J 6,9 Hz, 2H, H-13), 4,15 (s, 2H, H-10), 2,25 (s, 3H, H-11), 1,38 (t, J 6,9 Hz, 3H, H-14), RMN ^{13}C (DMSO-d_6 , 116 MHz) δ (ppm) 203,4 (C-11 dione), 199,3 (C-11 enol), 191,9 (C-9 dione), 172,9 (C-9 enol), 157,2 (C-2), 148,2 (C-3), 146,4 (C-8), 145,5 (C-4), 143,4 (C-8a), 115,0 (C-6), 111,3 (C-5), 119,0 (C-4a), 117,2 (C-7), 101,1 (C-10 enol), 56,5 (C-10 dione), 64,5 (C-13), 27,1 (C-12), 14,6 (C-14); MS (ESI^+) m/z (%) 297,1 (100) $[\text{M}+\text{Na}]^+$; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_5$ (274,08) ; calculée: C 65,59; H 5,15; mesurée: C 65,20; H 5,02.

7-méthoxy-3-acétoacétyl coumarin 11f

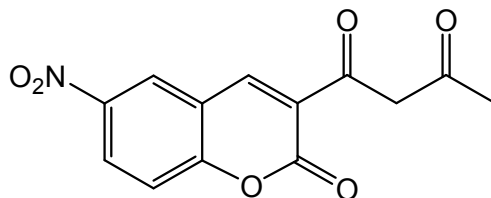
Poudre noire, Pf 194-195°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 16,10 (L, 1H, OH-9), 8,80 (s, 1H, H-4), 7,92 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, H-5), 7,08 (d, *J* 2,3 Hz, 1H, H-8), 7,06 (dd, *J* 8,7, 2,5 Hz, 1H, H-6), 6,89 (s, 1H, H-10 enol), 4,13 (s, 2H, H-10), 3,91 (s, 3H, H-13), 2,23 (s, 3H, H-11), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 116 MHz) δ (ppm) 203,5 (C-11 dione), 198,1 (C-11 enol), 191,5 (C-9 dione), 174,4 (C-9 enol), 164,9 (C-7), 157,8 (C-2), 156,5 (C-8a), 148,4 (C-3), 146,5 (C-4), 131,9 (C-5), 115,7 (C-4a), 113,6 (C-8), 111,1 (C-6), 100,3 (C-10 enol), 56,4 (C-10 dione), 56,4 (C-13), 26,8 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 283,1 (100) [M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₅H₁₄O₅ (260,07) ; calculée: C 64,61; H 4,65; mesurée: C 64,67; H 4,68.

8-méthoxy-3-acétoacétyl coumarin 11g

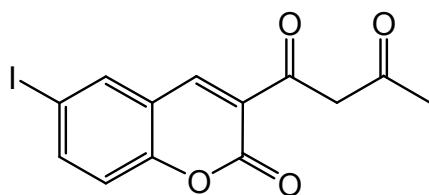
Poudre rouge sombre, Pf 170-171°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) δ (ppm) 16,00 (L, 1H, OH-9), 8,78 (s, 1H, H-4), 7,48 (d, *J* 7,8, 1,2 Hz, 1H, H-5), 7,42 (d, *J* 8,2, 1,2 Hz, 1H, H-7), 7,34 (t, *J* 7,9 Hz, 1H, H-6), 6,90 (s, 1H, H-10 enol), 4,16 (s, 2H, H-10), 3,92 (s, 3H, H-13), 2,22 (s, 3H, H-11), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 203,5 (C-11 dione), 199,3 (C-11 enol), 191,9 (C-9 dione), 172,9 (C-9 enol), 157,2 (C-2), 148,2 (C-3), 146,4 (C-8), 146,2 (C-4), 143,3 (C-8a), 115,0 (C-6), 111,3 (C-5), 118,9 (C-4a), 116,4 (C-7), 101,1 (C-10 dione), 56,3 (C-10 enol), 56,2 (C-13), 27,1 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 283,1 (100) [M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₃H₁₀O₄ (283,24) ; calculée: C 64,61; H 4,65; mesurée: C 64,52; H 4,51.

6-bromo-3-acétoacétyl coumarin 11h

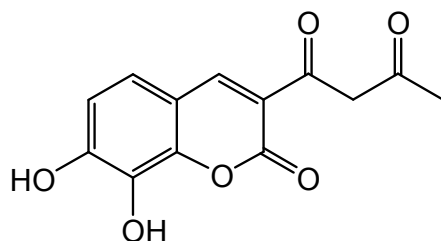
Poudre jaune, Pf 211-211°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500,13 MHz) δ (ppm) 16,00 (L, 1H, OH-9), 8,79 (s, 1H, H-4), 8,25 (d, J 1,8 Hz, 1H, H-5), 7,88 (dd, J 8,9, 2,2 Hz, 1H, H-7), 7,46 (d, J 7,8 Hz, 1H, H-8), 6,90 (s, 1H, H-10 enol), 4,17 (s, 2H, H-10), 2,26 (s, 3H, H-11), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 116 MHz) δ (ppm) 203,2 (C-11 dione), 199,5 (C-11 enol), 191,7 (C-9 dione), 172,4 (C-9 enol), 157,0 (C-2), 153,0 (C-8a), 146,5 (C-3), 144,8 (C-4), 136,6 (C-7), 132,2 (C-5), 110,3 (C-6), 118,4 (C-8), 116,5 (C-4a), 101,3 (C-10 enol), 56,4 (C-10 dione), 27,2 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%), 331,0 (100) [(M+Na) $^+$, ^{79}Br], 333,0 (95) [(M+Na) $^+$, ^{81}Br]; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_9^{79}\text{BrO}_4$ (307,97), $\text{C}_{13}\text{H}_9^{81}\text{BrO}_4$ (309,97); calculée: C 50,51; H 2,93; mesurée: C 50,11; H 2,95.

6-nitro-3-acétoacétyl coumarin 11i

Poudre jaune, Pf 210-211°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 15,93 (L, 1H, OH-9), 8,99 (s, 1H, H-4), 8,98 (d, J 3,0 Hz, 1H, H-5), 8,50 (dd, J 9,2, 2,7 Hz, 1H, H-7), 7,68 (d, J 9,1 Hz, 1H, H-8), 6,88 (s, 1H, H-10 enol), 4,19 (s, 2H, H-10), 2,24 (s, 3H, H-11), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 203,2 (C-11 dione), 200,1 (C-11 enol), 191,9 (C-9 dione), 172,4 (C-9 enol), 157,8 (C-2), 157,0 (C-8a), 147,2 (C-6), 145,4 (C-3), 144,2 (C-4), 118,9 (C-4a), 116,6 (C-8), 119,2 (C-5), 118,1 (C-7), 101,9 (C-10 enol), 56,8 (C-10 dione), 27,7 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 298,1 (75) [(M+Na) $^+$, ^{14}N], 299,1 (10) [(M+Na) $^+$, ^{15}N], 283,1 (100) [(M+Na-CH $_3$) $^+$, ^{14}N], 284,1 (15) [(M+Na-CH $_3$) $^+$, ^{15}N]; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_9^{14}\text{NO}_6$ (275,04), $\text{C}_{13}\text{H}_9^{15}\text{NO}_6$ (276,04); calculée: C 56,73; H 3,30; mesurée: C 56,72; H 3,31.

6-iodo-3-acétoacétyl coumarin 11j

Poudre jaune, Pf 219-220°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 15,85 (L, 1H, OH-9), 8,77 (s, 1H, H-4), 8,38 (d, J 2,1 Hz, 1H, H-5), 8,02 (dd, J 8,7, 2,1 Hz, 1H, H-7), 7,29 (d, J 8,7 Hz, 1H, H-8), 6,89 (s, 1H, H-10 enol), 4,16 (s, 2H, H-10), 2,21 (s, 3H, H-11), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 202,9 (C-11 dione), 199,9 (C-11 enol), 191,6 (C-9 dione), 172,9 (C-9 enol), 157,4 (C-2), 154,0 (C-8a), 147,0 (C-3), 145,1 (C-4), 142,7 (C-7), 138,6 (C-5), 111,0 (C-8), 118,8 (C-4a), 101,7 (C-10 enol), 89,1 (C-6), 56,9 (C-10 dione), 27,6 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 379,0 (100) [(M+Na) $^+$, $^{116,9}\text{I}$], 381,4 (28) [(M+Na) $^+$, $^{117,9}\text{I}$]; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_9^{116,9}\text{IO}_4$ (356,11), $\text{C}_{13}\text{H}_9^{117,9}\text{IO}_4$ (358,11); calculée: C 43,85; H 2,55; mesurée: C 43,72; H 2,55.

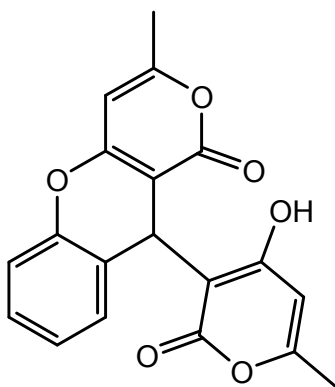
7,8-dihydroxy-3-acétoacétyl coumarin 11k

Poudre jaune, Pf 260-262°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 16,24 (L, 1H, OH-9), 10,04 (L, 2H, OH-7,8), 8,66 (s, 1H, H-4), 7,28 (d, J 8,5 Hz, 1H, H-5), 6,88 (d, J 7,9 Hz, 1H, H-6), 6,85 (s, 1H, H-10 enol), 4,10 (s, 2H, H-10 dione), 2,19 (s, 3H, H-11), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 184,3 (C-11 dione), 177,4 (C-11 enol), 177,05 (C-9 dione), 174,4 (C-9 enol), 167,9 (COH-7), 167,5 (COH-8), 160,0 (C-2), 154,5 (C-8a), 154,2 (C-3), 151,0 (C-4), 116,7 (C-5), 113,5 (C-4a), 111,8 (C-6), 82,7 (C-10 enol), 61,5 (C-10 dione), 23,5 (C-12); MS (ESI $^+$) m/z (%) 285,1 (100) [(M+Na) $^+$]; Analyse élémentaire pour $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{O}_6$ (262,05); calculée: C 59,55; H 3,84; mesurée: C 59,63; H 3,86.

II. Procédure générale de synthèse de 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one 12a-k et 13

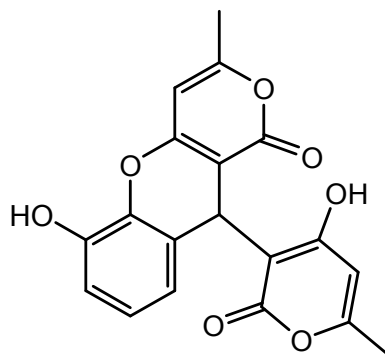
Dans un ballon de 100 ml nous avons mélangé la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **10** [(1 équivalent en moles, $5,10^{-3}$ moles) ou (2 équivalents en moles, 10^{-2} moles)], le dérivé du salicylaldéhyde **5** (1 équivalent en moles, $5 \cdot 10^{-3}$ moles) et le catalyseur (0,45 g, 5% en moles) dans un solvant (10 ml). Le mélange a été chauffé au reflux avec une agitation magnétique jusqu'à disparition complète du salicylaldéhyde **5** (suivi par CCM). Le solide obtenu a été séparé par filtration et lavé avec du méthanol chaud.

10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-one 12a



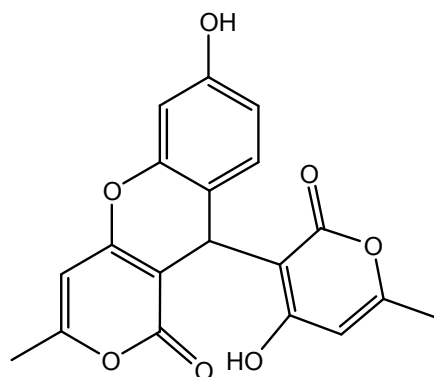
Poudre blanche, Pf 269-271°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500,13 MHz) δ (ppm) 11,61 (L, 1H, OH-4'), 7,05-7,24 (m, 4H, H-6, 7, 8, 9), 6,28 (q, J 0,8 Hz, 1H, H-5'), 5,98 (L, 1H, H-4), 5,21 (s, 1H, H-10), 2,21 (d, J 0,5, 3H, CH₃-6'), 2,10 (s, 3H, CH₃-3); RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 116 MHz) δ (ppm) 165,7 (C-1), 163,6 (C-2'), 162,5 (COH-4'), 161,7 (C-6'), 161,7 (C-3), 161,6 (C-4a), 149,6 (C-5a), 119,0, 118,5, 115,4, 113,4 (C-9a), 116,3, 104,8 (C-10a), 100,4 (C-4), 99,2 (C-5'), 98,0 (C-3'), 27,4 (C-10), 19,7 (CH₃), 19,7 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z (%) 339 (25) [M+H]⁺, 361 (100) [M+Na]⁺, 699 (95) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₄O₆ (338,31): Calculée: C 67,45, H 4,17, mesurée : C 67,55, H 4,19.

6-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12b



Poudre verte, Pf 275-277°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,60 (L, 1H, OH-4'), 9,74 (L, 1H, OH-6), 6,81 (t, J 7,8 Hz, 1H, H-8), 6,68 (dd, J 8,0, 1,5 Hz, 1H, H-7), 6,50 (d, J 7,1 Hz, 1H, H-9), 6,19 (q, J 0,9 Hz, 1H, H-5'), 5,95 (L, 1H, H-4), 5,15 (s, 1H, H-10), 2,18 (d, J 0,5 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,07 (s, 3H, CH₃-3), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,3 (C-1), 162,9 (C-2'), 162,6 (COH-4'), 161,8 (C-6'), 161,3 (C-3), 161,0 (C-4a), 157,0 (C-6), 145,0 (C-5a), 114,7 (C-8), 114,0 (C-9), 118,4 (C-9a), 114,8 (C-7), 104,5 (C-10a), 100,2 (C-4), 99,1 (C-5'), 97,6 (C-3'), 27,2 (C-10), 19,5 (CH₃), 19,5 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z (%) 355 11) [M+H]⁺, 377 (95) [M+Na]⁺, 709 (8) [2M+H]⁺ 731 (100) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₄O₇ (354,31) ; calculée: C 64,41 ; H 3,98; mesurée: C 64,05 ; H 4,28.

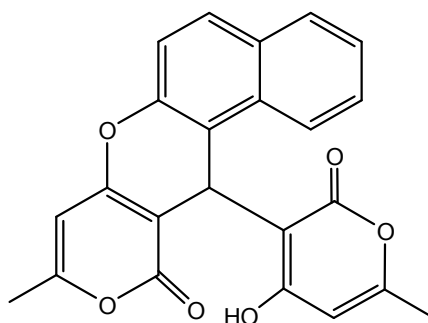
7-hydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12c



Poudre blanche, Pf 282-283°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,52 (L, 1H, OH-4'), 9,66 (L, 1H, OH-7), 6,86 (d, J 8,4 Hz, 1H, H-9), 6,50 (dd, J 8,4, 2,4 Hz, 1H, H-8), 6,43 (d, J 2,4 Hz, 1H, H-6), 6,24 (q, J 0,8 Hz, 1H, H-5') 5,96 (L, 1H, H-4), 5,09 (s, 1H, H-10), 2,19 (d, J 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,08 (s, 3H, CH₃-3), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 165,0 (C-1), 163,4 (C-2'), 162,2 (COH-4'), 161,2 (C-6'), 161,1 (C-3), 161,0 (C-4a),

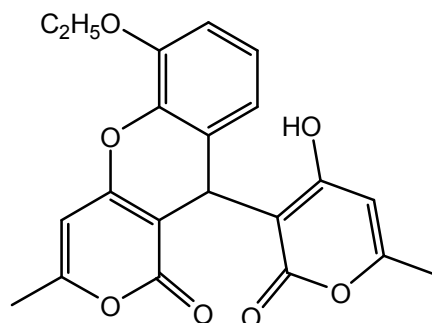
157,0 (COH-7), 149,7 (C-5a), 119,2 (C-9), 113,2 (C-9a), 111,7 (C-8), 104,6 (C-10a), 102,3 (C-6), 100,0 (C-4), 98,8 (C-5'), 98,0 (C-3'), 26,4 (C-10), 19,3 (CH₃), 19,3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 355 (15) [M+H]⁺, 377 (100) [M+Na]⁺, 731 (55) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₄O₇ (354,31) ; calculée: C 64,41; H 3,98; mesurée: C 64,52 ; H 4,00.

11-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)benzo[5,6-f]-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12d



Poudre verte, Pf 308-310°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 11,11 (L, 1H, OH-4'), 8,17 (d, *J* 7,5 Hz, 1H, H-11), 7,91 (dd, *J* 8,1, 1,1 Hz, 1H, H-8), 7,86 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-7), 7,52 (t, *J* 7,7, 1,4 Hz, 1H, H-9), 7,45 (t, *J* 7,4, 1,1 Hz, 1H, H-10), 7,31 (d, *J* 8,9 Hz, 1H, H-6), 6,36 (q, *J* 0,9 Hz, 1H, H-5'), 5,96 (s, 1H, H-4), 5,67 (s, 1H, H-11), 2,23 (d, *J* 0,5 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,02 (s, 3H, CH₃-3); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 164,0 (C-1), 162,1 (C-2'), 161,5 (COH-4'), 161,4 (C-6'), 160,8 (C-3), 160,8 (C-4a), 147,9 (C-5a), 131,2 (C-11a), 130,8 (C-7a), 118,8 (C-8), 118,6 (C-7), 117,1 (C-10), 114,8 (C-9), 113,0 (C-11), 116,8 (C-6), 114,8 (C-11b), 102,6 (C-11a), 100,0 (C-4), 98,5 (C-5'), 97,6 (C-3'), 25,2 (C-11), 19,3 (CH₃), 19,2 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 379 (13) [M+H]⁺, 411 (100) [M+Na]⁺, 799 (40) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₂₃H₁₆O₆ (388,37) ; calculée: C 71,13; H 4,15; mesurée: C 71,32; H 4,17.

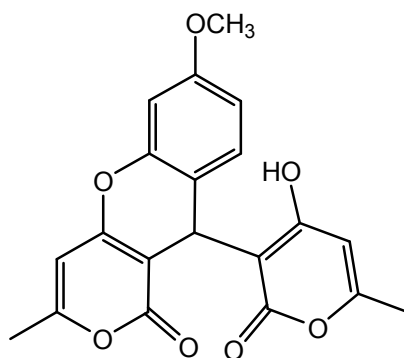
6-éthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12e



Poudre violet, Pf 253-256°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 11,60 (L, 1H, OH-4'), 6,63 (d, *J* 7,4 Hz, 1H, H-7), 6,88 (dd, *J* 8,2, 1,3 Hz, 1H, H-9), 6,96 (t, *J* 7,9, Hz, 1H, H-8),

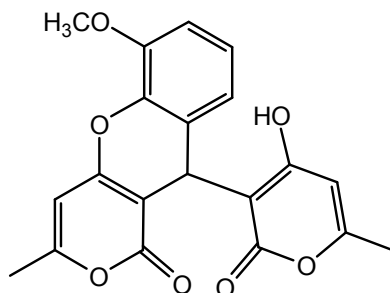
6,33 (q, J 0,6 Hz, 1H, H-5'), 5,97 (L, 1H, H-4), 5,18 (s, 1H, H-10), 4,04 (q, J = 7Hz, 2H, OCH₂-6), 2,21 (d, J 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,10 (s, 3H, CH₃-3), 1,35 (t, J = 6,9Hz, 3H, CH₃-6) RMN ¹³C (DMSO-d₆, 116 MHz) δ (ppm) 164,9 (C-1), 163,0 (C-2'), 161,9 (COH-4'), 160,9 (C-6'), 160,8 (C-3), 160,8 (C-4a), 146,1 (C-5a), 139,2 (C-6), 114,4 (C-9a), 113,7 (C-8), 119,7 (C-9), 111,4 (C-7), 104,2 (C-10a), 99,8 (C-4), 98,6 (C-5'), 97,4 (C-3'), 64,4 (OCH₂-6), 27,0 (C-10), 19,0 (CH₃), 18,9 (CH₃), 14,4 (CH₃-6); MS (ESI⁺) m/z (%) 405,2 (100) [M+Na]⁺, 787,2 (25) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₂₁H₁₈O₇ (382,36); calculée: C 65,96; H 4,74; mesurée: C 66,13; H 4,64.

7-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12f



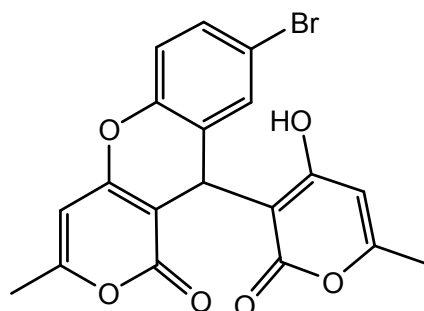
Poudre noire, Pf 223-225°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 11,58 (L, 1H, OH-4'), 6,99 (d, J 8,6 Hz, 1H, H-9), 6,68 (dd, J 8,4, 2,6 Hz, 1H, H-8), 6,64 (d, J 2,5 Hz, 1H, H-6), 6,25 (q, J 0,8 Hz, 1H, H-5'), 5,97 (L, 1H, H-4), 5,13 (s, 1H, H-10), 3,74 (s, 3H, OCH₃-7), 2,21 (d, J 0,5 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,10 (s, 3H, CH₃-3); RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 166,1 (C-1), 163,2 (C-2'), 162,1 (C-4'), 162,0 (C-6'), 161,9 (C-3), 161,8 (C-4a), 159,5 (C-7), 150,3 (C-5a), 119,8 (C-9), 115,2 (C-9a), 111,2 (C-8), 104,9 (C-10a), 101,5 (C-6), 100,6 (C-4), 99,4 (C-5'), 98,5 (C-3'), 56,0 (OCH₃-7), 27,0 (C-10), 19,9 (CH₃), 19,8 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z (%) 391,1 (100) [M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₂₀H₁₆O₇ (368,34) ; calculée: C 65,22; H 4,38; mesurée: C 65,20; H 4,37.

6-méthoxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12g



Poudre violette, Pf 273-274°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) δ (ppm) 11,63 (L, 1H, OH-4'), 7,01 (t, *J* 4,7 Hz, 1H, H-8), 6,90 (dd, *J* 4,2, 0,7 Hz, 1H, H-7), 6,63 (d, *J* 4,6 Hz, 1H, H-9), 6,32 (q, *J* 0,5 Hz, 1H, H-5'), 5,97 (s, 1H, H-4), 5,18 (s, 1H, H-10), 3,82 (s, 3H, OCH₃-11), 2,20 (d, *J* 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,08 (s, 3H, CH₃-3), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 116 MHz) δ (ppm) 165,2 (C-1), 162,1 (C-2'), 161,2 (C-4'), 161,1 (C-6'), 161,0 (C-3), 160,8 (C-4a), 147,0 (C-5a), 138,7 (C-6), 114,7 (C-8), 113,6 (C-9a), 119,7 (C-9), 110,7 (C-7), 103,7 (C-10a), 99,8 (C-4), 98,8 (C-5'), 97,0 (C-3'), 55,7 (OCH₃-6), 27,0 (C-10), 19,3 (CH₃), 19,3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 391,1 (100) [M+Na]⁺, 759,3 (37) [2M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₂₀H₁₆O₇ (368,34) ; calculée: C 65,22 ; H 4,38; mesurée: C 65,24; H 4,37.

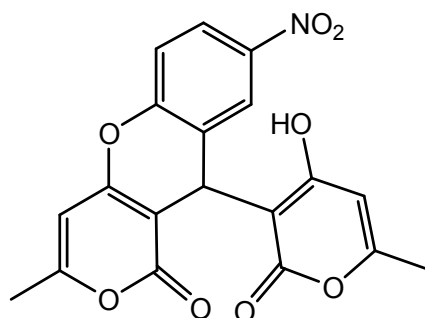
8-bromo-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12h



Poudre blanche, Pf 302-303°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) δ (ppm) 11,77 (L, 1H, OH-4'), 7,37 (dd, *J* 8,7, 2,5 Hz, 1H, H-7), 7,19 (d, *J* 2,1 Hz, 1H, H-9), 7,06 (d, *J* 8,7 Hz, 1H, H-6), 6,25 (q, *J* 0,7 Hz, 1H, H-5'), 5,99 (s, 1H, H-4), 5,22 (s, 1H, H-10), 2,21 (d, *J* 0,5 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,11 (s, 3H, CH₃-3), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 116 MHz) δ (ppm) 165,2 (C-1), 162,9 (C-2'), 161,6 (C-4'), 161,3 (C-6'), 161,2 (C-3), 160,6 (C-4a), 148,4 (C-5a), 130,6 (C-7), 130,4 (C-9), 115,5 (C-9a), 118,0 (C-6), 115,9 (C-8), 103,7 (C-10a), 99,8 (C-4), 98,3 (C-5'), 97,2 (C-

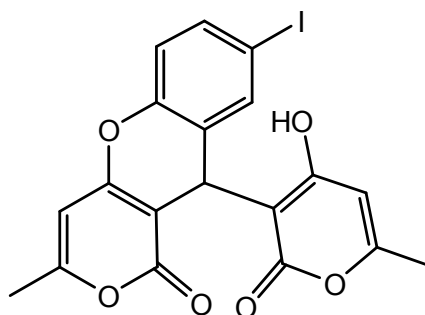
3'), 26,9 (C-10), 19,1 (CH₃), 19,0 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 439,0 (100) [(M+Na)⁺, ⁷⁹Br], 441,0 (95) [(M+Na)⁺, ⁸¹Br]; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₃⁷⁹BrO₆ (415,99), C₁₉H₁₃⁸¹BrO₆ (417,99) ; calculée: C 54,70; H 3,14; mesurée: C 54,45; H 3,14.

8-nitro-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one 12i



Poudre blanche, Pf 335-337°C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 11,97 (L, 1H, OH-4'), 8,10 (dd, *J* 9,0, 2,8 Hz, 1H, H-7), 7,87 (d, *J* 2,5 Hz, 1H, H-9), 7,35 (d, *J* 9,0 Hz, 1H, H-6), 6,37 (q, *J* 0,7 Hz, 1H, H-5'), 6,04 (L, 1H, H-4), 5,30 (s, 1H, H-10), 2,24 (d, *J* 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,11 (s, 3H, CH₃-3), RMN ¹³C (DMSO-*d*₆, 116 MHz) δ (ppm) 165,8 (C-1), 163,1 (C-2'), 162,1 (C-4'), 162,0 (C-6'), 161,7 (C-3), 159,2 (C-4a), 153,7 (C-5a), 144,0 (C-8), 114,6 (C-9a), 114,2 (C-9), 113,9 (C-7), 117,4 (C-6), 103,8 (C-10a), 100,0 (C-4), 98,4 (C-5'), 98,1 (C-3'), 27,0 (C-10), 19,4 (CH₃), 19,3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 406,1 (100) [(M+Na)⁺, ¹⁴N], 407,1 (15) [(M+Na)⁺, ¹⁵N]; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₃¹⁴NO₈ (383,06), C₁₉H₁₃¹⁵NO₈ (384,06) ; calculée: C 59,54 ; H 3,42 ; mesurée: C 59,18 ; H 3,32.

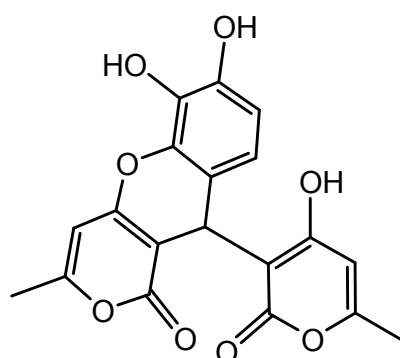
8-iodo-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromèn-1(10*H*)-one 12j



Poudre blanche, Pf 300-304 °C; RMN ¹H (DMSO-*d*₆, 300,13 MHz) δ (ppm) 11,77 (L, 1H, OH-4'), 7,53 (dd, *J* 8,6, 2,0 Hz, 1H, H-7), 7,32 (d, *J* 1,7 Hz, 1H, H-9), 6,91 (d, *J* 8,6 Hz, 1H,

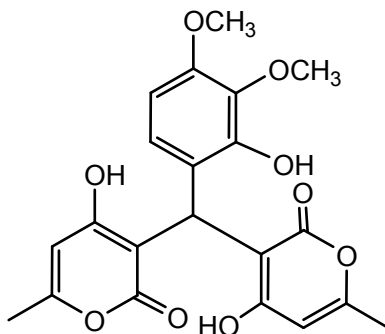
H-6), 6,27 (q, J 0,7 Hz, 1H, H-5'), 6,00 (L, 1H, H-4), 5,17 (s, 1H, H-10), 2,20 (d, J 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,11 (s, 3H, CH₃-3), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) δ (ppm) 165,9 (C-1), 162,3 (C-2'), 162,0 (C-4'), 162,0 (C-6'), 161,9 (C-3), 161,3 (C-4a), 149,6 (C-5a), 137,1 (C-9), 137,0 (C-7), 116,2 (C-9a), 118,9 (C-6), 104,5 (C-10a), 100,4 (C-4), 99,0 (C-5'), 97,9 (C-3'), 88,8 (C-8), 27,1 (C-10), 19,8 (CH₃), 19,7 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z (%) 487,0 (100) [(M+Na)⁺, ^{116,9}I], 488,0 (15) [(M+Na)⁺, ^{117,9}I]; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₃^{116,9}IO₆ (463,98), C₁₉H₁₃^{117,9}IO₆ (464,98); calculée: C 49,16; H 2,82; mesurée: C 49,16; H 2,82.

6,7-dihydroxy-10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-b]chromèn-1(10H)-one 12k



Poudre noire, Pf 318-320°C; RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) δ (ppm) 11,45 (L, 1H, OH-4'), 9,20 (L, 1H, OH), 8,80 (L, 1H, OH), 6,50 (d, J 8,3 Hz, 1H, H-8), 6,36 (d, J 8,4 Hz, 1H, H-9), 6,23 (q, J 0,7 Hz, 1H, H-5'), 5,96 (s, 1H, H-4), 5,10 (s, 1H, H-10), 2,21 (d, J 0,4 Hz, 3H, CH₃-6'), 2,10 (s, 3H, CH₃-3), RMN ¹³C (DMSO-d₆, 116 MHz) δ (ppm) 164,8 (C-1), 162,2 (C-2'), 161,0 (C-4'), 160,9 (C-6'), 160,8 (C-3), 159,2 (C-4a), 145,0 (C-5a), 138,8 (C-7), 132,8 (C-6), 117,2 (C-9), 114,2 (C-9a), 111,9 (C-8), 101,2 (C-10a), 100,0 (C-4), 98,9 (C-5'), 98,3 (C-3'), 26,8 (C-10), 19,3 (CH₃), 19,3 (CH₃); MS (ESI⁺) m/z (%) 353,3 (100) [M-H₂O+H]⁺, 393,2 (76) [M+Na]⁺; Analyse élémentaire pour C₁₉H₁₄O₈ (370,31); calculée: C 61,62; H 3,81; mesurée: C 61,64; H 3,81.

4-hydroxy-3-((2-hydroxy-3,4-diméthoxyphényl)(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthyl)-6-méthyl-2H-pyran-2-one 13



Poudre grise, Pf 256-257°C; RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) δ (ppm) 11,29 (L, 2H, OH-4, 4'), 8,41 (L, 1H, OH-2''), 6,56 (d, J 8,7 Hz, 1H, H-6''), 6,40 (dd, J 8,6, 0,7 Hz, 1H, H-5''), 6,03 (q, J 0,8 Hz, 2H, H-5, 5'), 5,89 (s, 1H, H-7), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,53 (s, 3H, OCH₃), 2,17 (s, 6H, CH₃-6, 6'), RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) δ (ppm) 167,5 (C-2, 2'), 166,3 (C-4, 4'), 161,0 (C-6, 6'), 147,9 (C-4''), 146,5 (C-2''), 139,5 (C-3''), 116,4 (C-6''), 117,9 (C-1''), 106,7 (C-5''), 102,8 (C-5, 5'), 101,6 (C-3, 3'), 59,6 (OCH₃), 56,3 (OCH₃), 30,7 (C-7), 19,5 (CH₃-6, 6'); MS (ESI⁺) m/z (%) 439,3 (100) [M+Na]⁺, Analyse élémentaire pour C₂₁H₂₀O₉ (416,38) ; calculée: C 60,58 ; H 4,84 ; mesurée: C 60,64; H 4,83.

Chapitre II

*Evaluation de l'activité antioxydante
des 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-
pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-
pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones*

I. Introduction

Des preuves récentes suggèrent que les radicaux libres générés dans tous les processus redox bio-organiques peuvent induire des dommages oxydatifs dans divers composants du corps (par exemple les lipides, les protéines et les acides nucléiques) et peuvent également être impliqués dans des processus conduisant à la formation de mutations de l'ADN. En outre, les réactions radicalaires jouent un rôle important dans le développement de maladies chroniques limitant la vie, telles que le cancer, l'hypertension, l'infarctus cardiaque, l'artériosclérose, les rhumatismes, les cataractes, et autres [19].

Les agents antioxydants sont des molécules qui peuvent prévenir les dommages cellulaires causés par l'oxydation d'autres molécules. Ces agents peuvent être classés selon leur mode d'action comme étant des terminateurs de radicaux libres, des chélateurs d'ions métalliques impliqués dans la catalyse de l'oxydation des lipides ou des capteurs d'oxygène qui réagissent avec l'oxygène dans des systèmes fermés. Un certain nombre de méthodes sont disponibles pour évaluer l'activité de piégeage des radicaux libres, mais l'essai utilisant le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle stable (DPPH°) a reçu le maximum d'attention en raison de sa facilité d'utilisation et de sa commodité [20-22]. Le piégeage de DPPH° est considéré comme un bon modèle *in vitro* et est largement utilisé pour évaluer commodément l'efficacité antioxydante [23,25]. Sous sa forme radicalaire, le DPPH° a une absorbance à 517 nm qui disparaît lorsqu'elle est réduite par une molécule antioxydante ou une espèce radicalaire pour devenir la molécule diamagnétique stable 1,1-diphényl-2-picrylhydrazine (DPPH₂). En conséquence, la couleur passe du violet au jaune. Ce changement de couleur est pris comme indication de la capacité de don d'hydrogène ou d'électrons des composés testés. Dans le test DPPH°, l'activité antioxydante d'un composé est évaluée par spectrophotométrie en surveillant la diminution de l'absorbance à 517 nm [25,26]. Nous rapportons cependant l'évaluation de l'activité anti-radicalaire des dérivés de pyranil-pyranochromène synthétisés **12a-k** et **13**.

La structure ainsi que la réaction impliquant le DPPH° se résume dans la figure II.6.

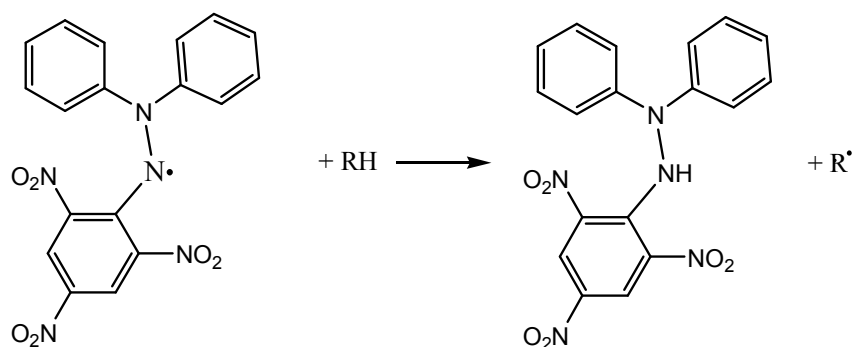


Figure II. 6 : Structure du DPPH° et sa réduction par l'antioxydant RH [22]

II. Évaluation de l'activité antioxydante des pyranyl-pyranochromènes

C'est la première fois qu'on évalue l'activité de piégeage des radicaux libres par des pyranyl-pyranochromènes **12a-k** et **13** et leur évaluation comme anti-oxydants in vitro.

L'activité antioxydante des dérivés **12a-k** et **13** synthétisés a été évaluée à l'aide du dosage du radical libre 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH°) [20,21]. La solution de DPPH° a été préparée en dissolvant ce dernier dans l'éthanol pour donner une concentration de $4 \cdot 10^{-3}$ %. Les composés ont été dissous dans du DMSO pour obtenir une solution de 30 mg/ml. La concentration des composés testés a été diminuée pour obtenir des concentrations finales de 20, 10 et 5 mg/ml pour tous les composés, mais la dilution ininterrompue pour le produit **12k** et le standard **BHT** pour donner les concentrations de $1, 5 \times 10^{-1}, 1 \times 10^{-1}, 5 \times 10^{-2}, 2,5 \times 10^{-3}, 1 \times 10^{-3}$ mg/ml. A cet effet, 2 ml de solution de DPPH° ont été ajoutés à 40 μ l de chaque concentration de composé testé. Le témoin négatif a été chargé avec 40 μ l de DMSO et 2ml de solution de DPPH°. Les mélanges sont secoués énergétiquement et ont été incubés à température ambiante pendant une heure dans un endroit sombre et l'absorbance de ces composés à différentes concentrations a été enregistrée à 517 nm. Le 2,6-di-tert-butyl-4-méthylphénol ou hydroxytoluène butylé (**BHT**) a été utilisé de manière standard pour le dépistage de l'activité antioxydante. Chaque mesure est répétée trois fois.

II. 1. Pourcentage d'inhibition (RSA)

La figure II.7 montre la variation de l'absorbance par rapport à la concentration des différents composés **12a-k**, **13** et du standard **BHT**.

La diminution de l'absorbance du mélange réactionnel indique une plus grande activité de balayage des radicaux libres.

La capacité à éliminer le radical DPPH° (RSA ou % d'inhibition) a été calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\text{RSA (\%)} = [(\text{Ac} - \text{As}) / \text{Ac}] \times 100$$

Où Ac est l'absorbance du contrôle (absorbance de la solution de DPPH° dans l'éthanol sans échantillon) et As est l'absorbance de l'échantillon testé après 60 minutes.

L'activité antioxydante des pyranyl-pyranochromènes **12a-k** et 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-diméthoxyphényl)méthylène]bis(4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one) **13** est exprimée en comparaison avec le standard **BHT** (Figure II.7).

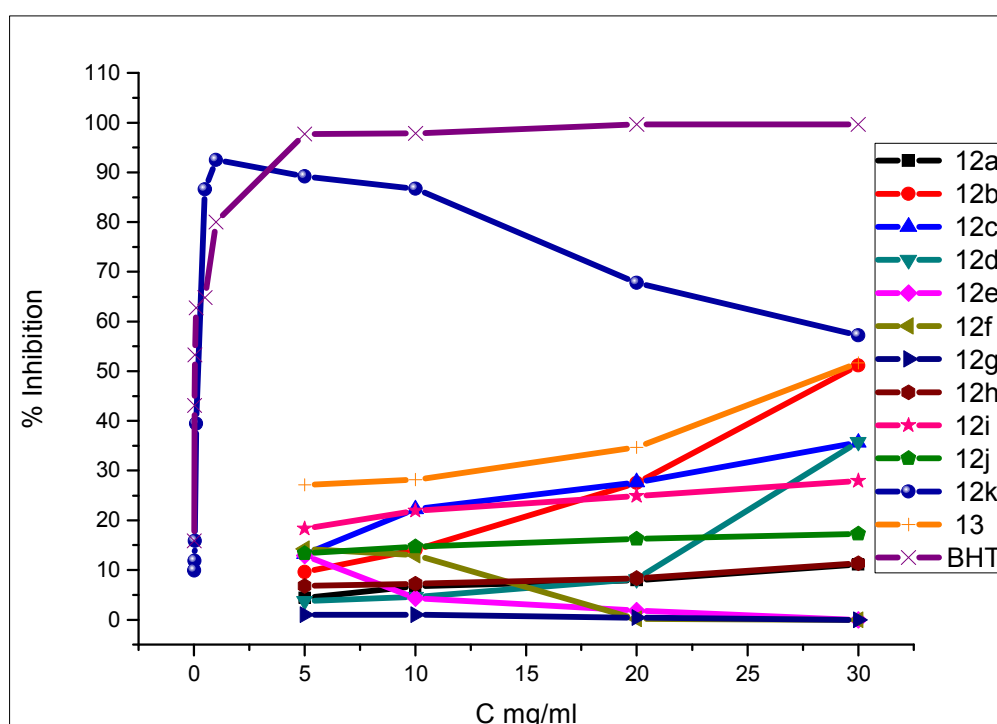


Figure II.7 : Pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations de **12a-k**, **13** et du standard **BHT**

L'analyse de la Figure II.7 nous conduit à conclure que le RSA de pyranyl-pyranochromènes **12a-k** sur les radicaux DPPH° donne trois séries de produits:

- Série I : Produits présentant une activité antioxydante ou qui inhibent faiblement les radicaux DPPH°, tel que, **12a-d**, **12h-j** et **13**.
- Série II : Produits présentant une activité pro-oxydante, tels que, **12e-g**.
- Série III : produit présentant à la fois une activité antioxydante et pro-oxydante (ou oxydante) **12k**.

De la Figure II.7 on déduit, que les composés **12a-d,h-j** et **13** montrent une activité antioxydante faible à moyenne allant de 11,1 à 51,6% pour la concentration la plus élevée 30 mg/ml, alors que la BHT standard a montré une inhibition de 99,6%. Les composés **12b,c** possédant un groupe hydroxyle libre, présentent l'activité de piégeage la plus élevée observée dans cette série avec les composés **12d** et **13**. L'ordre décroissant de l'activité antioxydante en fonction des substituants portés sur le groupe chromène est : 3-OH (**12b**) > benzo (**12d**) > 4-OH (**12c**) > 5-NO₂ (**12i**) > 5-I (**12j**) > H (**12a**) > 5-Br (**12h**). Lorsque le groupe phényle du motif chromène est substitué, les composés présentent une meilleure activité.

La présence d'un groupe catéchol [6,7-(OH)₂] sur le squelette chromène a complètement changé l'activité, le composé **12k** se comporte comme le meilleur antioxydant, de ces produits testés, à faible concentration avec un taux d'inhibition maximal de 92,5% à la concentration de 1 mg/ml contre 80% de BHT à la même concentration. A partir de 5mg/ml, le produit devient pro-oxydant jusqu'à la concentration de 30 mg/ml. C'est le cas des trois produits du groupe alcoxy **12e-g**, avec une très faible inhibition (14%) à la concentration de 5 mg/ml et qui présente une activité pro-oxydante au-delà.

Les résultats des tests antioxydants ont également été représentés dans la figure II.8 en faveur des composés **12a-d,h-k** et **BHT** standard à la concentration la plus élevée (30 mg/ml) et 1mg/ml pour **12k** et **BHT**. Ce qui montre clairement que le **12b** et **13** sont les meilleurs en terme d'activité antioxydante des produits **12a-d,h-j** et **13** bien qu'ils restent moyens. D'autre part, le **12k** (92%) **inhibe plus que le standard** (80%) à 1mg/ml, au-delà de cette concentration, le **12k** devient pro-oxydant.

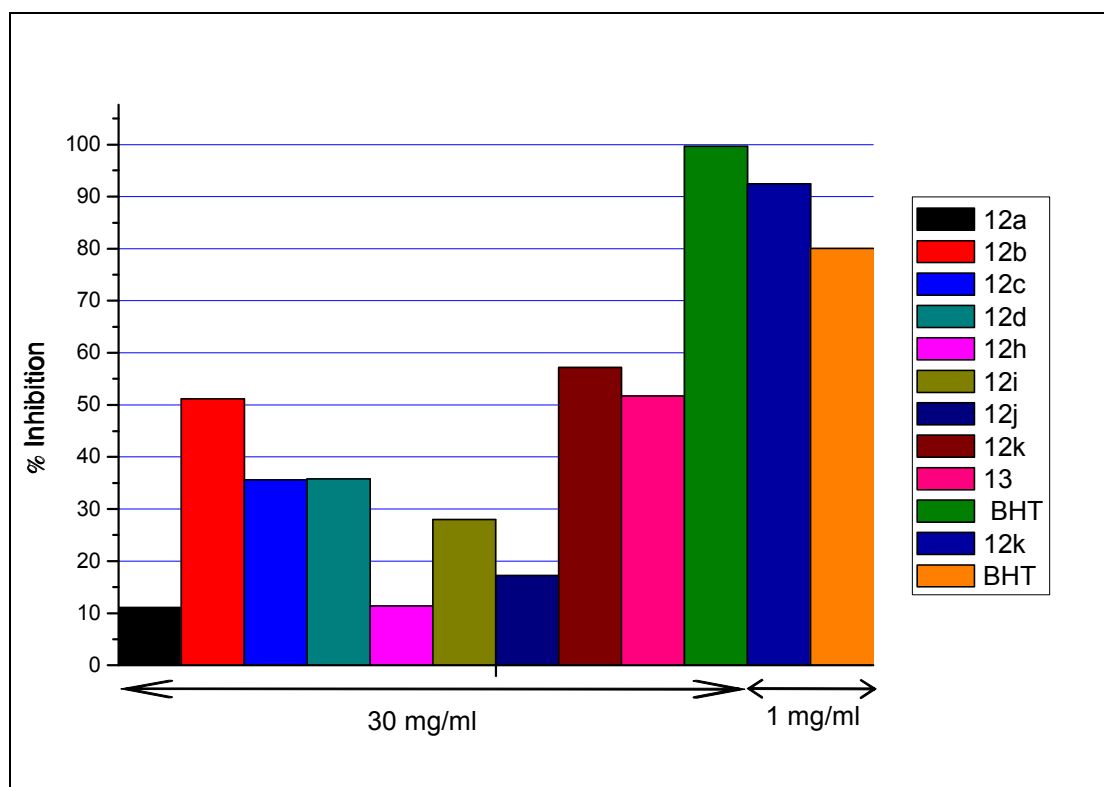


Figure II.8 : Pourcentage d'inhibition des produits **12a-d**, **12h-j** et **13** à 30 mg/ml et à 1 mg/ml pour **12k** et **BHT**

II.2. Concentration Minimale Inhibitrice IC₅₀

Le paramètre IC₅₀ ou EC₅₀ (concentration équivalente à 50% de DPPH perdu) est défini comme étant la concentration du composé qui cause la perte ou le piégeage de 50% de l'activité de DPPH. Le pouvoir antioxydant est déterminé de façon à ce qu'une quantité de produit d'une concentration bien déterminée neutralise 50% du radical.

Les résultats exprimés en IC₅₀ sont calculés à partir des courbes de la variation du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration, par interpolation ou extrapolation à 50% d'inhibition. Il faut noter que plus la valeur de IC₅₀ est petite, plus l'activité antioxydante du produit est grande [14].

Le tableau II.34 résume les valeurs des concentrations minimales inhibitrice IC₅₀ des produits testés, étant les plus significatifs **12k**, **13** et **12b** ($9,8 \times 10^{-4}$, $7,9 \times 10^{-2}$ et $8,7 \times 10^{-2}$ mol/l, respectivement), confirmant que **12k** est le meilleur agent antioxydant.

Tableau II.34 : Valeur d'IC₅₀% des composés antioxydants testés

Composé	IC ₅₀ (mg/ml)	IC ₅₀ (mol/l)
12a	190,100	5,6 x 10 ⁻¹
12b	30,900	8,7 x 10 ⁻²
12c	46,800	1,3 x 10 ⁻¹
12d	36,600	9,0 x 10 ⁻²
12h	249,600	5,9 x 10 ⁻¹
12i	89,500	2,3 x 10 ⁻¹
12j	244,000	5,2 x 10 ⁻¹
12k	0,364	9,8 x 10 ⁻⁴
13	31,200	7,9 x 10 ⁻²
BHT	0,051	1,6 x 10 ⁻⁴

Nous pouvons dire que la substitution avec un substituant différent en position différente sur le groupe phényle du chromène joue un rôle très important dans le test du piégeage des radicaux libres.

- Afin de comparer le produit le plus actif **12k** avec le standard **BHT** utilisé, nous représentons leur IC₅₀% sur la figure II.9. L'activité antioxydante de **12k** est six fois plus faible que celle de **BHT** mais reste très intéressante.

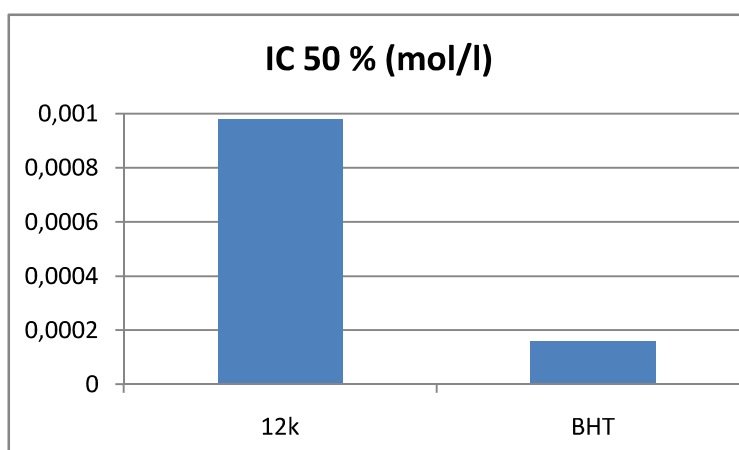


Figure II.9 : Représentation graphique des valeurs d'IC 50% du composé **12k** et du standard **BHT**

III. Conclusion

Ce travail décrit pour la première fois l'activité antioxydante in vitro des dérivés de pyranil-pyranochromène **12a-k**. La présence de trois groupes hydroxyle (-OH) sur le fragment phényle du chromène (**12k**) a une grande importance dans l'activité antioxydante à des concentrations plus faibles, mais plus la concentration augmente et la présence de groupes alkoxys transforment le produit **12** en oxydant.

Partie

Expérimentale

I. Evaluation de l'activité antiradicalaire des dérivés pyranyl-pyranochromènes **12a-k** et **13**

La capacité de piégeage du radical libre DPPH des dérivés pyranyl-pyranochromènes obtenus **12a-k** et **13** a été mesurée à partir du blanchiment d'une solution de DPPH colorée en violet par la méthode décrite par Brand-Williams et *coll.* [26]. La solution de DPPH a été préparée en dissolvant 4 mg du DPPH dans 100 ml de l'éthanol. Les composés **12a-k** et **13** ont été dissous dans du DMSO pour obtenir une solution de 30 mg/ml. Ces solutions ont été diluées à 20, 10 et 5 mg/ml pour tous les composés et ont été continuées pour le composé **12k** et le standard pour avoir les concentrations 1, 5×10^{-1} , 1×10^{-1} , 5×10^{-2} , $2,5 \times 10^{-3}$, 1×10^{-3} mg/ml. En triplicata, 40 μ l de chaque concentration testée de chaque composé ont été ajoutés à 2 ml de la solution éthanolique de DPPH. Le témoin négatif a été chargé avec 40 μ l de DMSO et 2 ml de solution de DPPH. Après agitation au vortex, les mélanges ont été incubés à température ambiante pendant 1h à l'abri de la lumière. L'absorbance de ces composés à différentes concentrations a été enregistrée à 517 nm. L'hydroxytoluène butyle (BHT) a été utilisé comme standard pour le criblage de l'activité antioxydante. Chaque mesure a été effectuée en trois exemplaires.

*Références
bibliographiques*

- [1] Kontogiorgis, C. A., Hadjipavlou-Litina, D. J. *J. Med. Chem.* 2005, 48, 6400.
- [2] Garazd, Y. L., Kornienko, E. M., Maloshtan, L. N., Garazd, M. M., Khilya, V. P. *Chem. Nat. Comp.* 2005, 41, 508.
- [3] Lee, S., Sivakumar, K., Shin, W. S., Xie, F., Wang, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006, 16, 4596.
- [4] Creaven, B. S., Egan, D. A., Kavanagh, K., McCann, M., Noble, A., Thati, B., Walsh, M. *Inorgan. Chim. Acta.* 2006, 359, 3976.
- [5] Figueroa, M., Rivero-Cruz, I., Rivero-Cruz, B., Bye, R., Navarrete, A., Mata, R. J. *Ethnopharm.* 2007, 113, 125, (b) Nawrot-Modranka, J., Nawrot, E., Graczyk, J. *Eur. J. Med. Chem.* 2006, 41, 1301.
- [6] Al-Majedy, Y., Al-Amiery, A., Kadhum, A. A., Mohamad, A. B. *Sys Rev Pharm.* 2017, 8(1), 24.
- [7] (a) Kostova, I., Mojzsis, J. *Future HIV Therapy.* 2007, 1, 315, (b) Chiang, C. C., Mouscadet, J. F., Tsai, H. J., Liu, C. T., Hsu, L. Y. *Chem. Pharm. Bull.* 2007, 55, 1740, (c) Al-Soud, Y. A., Al-Masoudi, I. A., Saeed, B., Beifuss, U., Al-Masoudi, N. A. *Chem. Heterocycl. Comp.* 2006, 42, 583, (d) Al-Masoudi, N. A., Al-Masoudi, I. A., Ali, I. A. I., Al-Soud, Y. A., Saeed, B., La Colla, P. *Acta Pharm.* 2006, 56, 175.
- [8] (a) Vijjay, N. C., Rajesh, A. U., Vinod, S., Bindu, A. R., Sreekanth, J. S., Lakshmi, B. *Acc. Chem. Res.* 2003, 36, 899, (b) Tietze, L. F. *Chem. Res.* 1996, 96, 115, (c) Wang, X. S., Li, Q., Yao, C. S., Tu, S. J. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 3513, (d) Padwa, A., Bur, S. K. *Tetrahedron.* 2007, 63, 5341, (e) Nicolaou, K. C., Edmonds, D. J., Bulger, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2006, 45, 7134, (f) Weber, L., Illgen, K., Almstetter, M. *Synlett* 1999, 366.
- [9] (a) Domling, A., Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 3168, (b) Simon, C., Constantieux, T., Rodriguez, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2004, 4957.
- [10] Castillo, J.-C., Quiroga, J., Abonia, R., Rodriguez, J., Coquerel, Y. *J. Org. Chem.* 2015, 80, 9767.
- [11] (a) Cai, Q., Jia, F.C., Li, D.K., Xu, C., Ding, K.R., Wu, A. X. *Tetrahedron* 2015, 71, 6104. (b) Jagadishbabu, N., Shivashankar, K. J. *Heterocycl. Chem.* 2017, 54, 1543.
- [12] (a) Heravi, M. M., Baghernejad, B., Oskooie, H. A., Hekmatshoar, R. *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 6101, (b) Willy, B., Müller, T. J. J. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 4157, (c) Umkehrer, M., Kolb, J., Burdack, C., Hiller, W. *Synlett.* 2005, 79.
- [13] (a) Erkkila, A., Majander, I., Pihko, P. M. *Chem. Rev.* 2007, 107, 5416, (b) Laschat, S., Becheanu, A., Bell, T., Baro, A. *Synlett.* 2005, 2547, (c) Dirwald, F.Z. *Angew. Chem.*

- Int. Ed. 2003, 42, 1332, (d) Beak, P., Anderson, D. R., Curtis, M. D., Laumer, J. M., Pippel, D. J., Weisenburger, G. A. Acc. Chem. Res. 2000, 33, 715, (e) Beckwith, A. L. J. Tetrahedron. 1981, 37, 3073.
- [14] (a) Benazzouz, A., Makhloufi-Chebli, M., Khatir-Hamdi, N., Boutemour-Kheddis, B., Silva, A. M. S., Hamdi, M. Tetrahedron. 2015, 71, 3890. (b) Benazzouz Amina, these Doctorat, Université Mouloud Mammeri, 2016.
- [15] Makhloufi-Chebli, M., Hamdi, M., Silva, A. M. S., Balegroune. F. J. Soc. Alger. Chim. 2008, 18 (1), 91.
- [16] Talhi, O., Makhloufi-Chebli, M., Pinto, D.C.G.A., Hamdi, M., Silva, A.M.S. Synlett. 2013, 24, 2559.
- [17] Al-Kawkabani, A., Boutemour-Kheddis, B., Makhloufi-Chebli, M., Hamdi, M., Talhi, O., Silva, A.M.S. Tetrahedron Lett. 2013, 54, 5111.
- [18] Micek-Ilnicka, A. J. Mol. Catal. A: Chem. 2009, 308, 1.
- [19] Seema, L., Alekar, J., Kulkarni U.J., Surve, V. T., Deshmukh, Y. A. Asian J. Med. Sci. 2010, 2(4), 181.
- [20] Hasan, S.M.R., Hossain, M.M., Akter, R., Jamila, M., Mazumder, M.E.H., Rahman, S. J. Med. Plants Res. 2009, 3(11), 875.
- [21] Kaneria, M., Baravalia, Y., Vaghasiya, Y., Chanda, S., Indian J. Pharm. Sci. 2009, 71(4), 406.
- [22] Hossain, M.M., Aziz, M.F., Ahmed, R., Hossain, M., Mahmud, A., Ahmed, T., Mazumder, M.E.H. Int. J. Pharm. Pharm. Sci. 2010, 2(2), 60.
- [23] Mensor, L. L., Menzes, F. S., Leitao, G. G., Reis, A. S., Dosantos, T. C., Coube C. S., and Leitao, S. G. Phytother. Res. 2001, 15, 127.
- [24] Lee, J. S., Kim, H. J., Park, H., Lee, Y. S. J. Nat. Prod. 2002, 65, 1367.
- [25] Gulcin, I., Bursal, E., Sehitoglu, M.H., Bilsel, M., Gören, A.C. Food Chem. Toxicol. 2010, 48, 2227.
- [26] Brand-Williams, W., Cuvelier, M. E., Berset, C. Lebensm-Wiss. Technol. 1995, 28, 25.

PARTIE III

*Etude par UV-visible et
Fluorescence, des
Pyranilpyranochromènes, et
Recherche des propriétés optiques*

I. Introduction

Actuellement le phénomène de la fluorescence retient de plus en plus l'attention des chimistes organiciens. La synthèse de nouveaux composés organiques fluorescents occupe une place de choix dans les laboratoires de synthèse, grâce à leur importante activité potentielle dans l'environnement et dans les champs bio-analytiques. Parmi les molécules fluorescentes, un grand nombre appartient à la classe des composés hétérocycliques, dont les composés sont largement répartis dans la nature et sont essentiels à la vie, ils jouent un rôle vital dans le métabolisme de toutes les cellules vivantes. Les composés classés comme hétérocycliques constituent probablement la famille de composés organiques la plus vaste et la plus variée. Même si nous limitons notre considération à l'oxygène, à l'azote et au soufre (les éléments hétérocycliques les plus courants), les permutations et les combinaisons d'un tel remplacement sont nombreuses [1].

Parmi ces composés on trouve la 4-Hydroxy-6-méthyl-2-pyrone connu sous le nom acide Triacétique lactone (TAL) est une lactone polycétide naturelle, qui a d'abord été préparée par Collie (1891). Maintenant la biosynthèse permet de convertir le glucose en TAL par action d'enzyme [2]. Cette polycétide forme un groupe très vaste et divers de produits naturels ayant d'importants effets physiologiques et possédant des propriétés pharmacologiques variées [3].

La fusion d'un cycle pyrone avec un noyau benzène donne naissance à une classe de composés hétérocycliques, citée précédemment, la benzopyrone ou la coumarine, constituent une famille très importante de composés [4-10]. Les caractéristiques photophysiques intrinsèques des coumarines permettent leur utilisation comme sondes biologiques et chimiques [11], qui ont été explorées dans la détection des protéines [12], des métaux [13], ADN/ARN [14], des cellules tumorales [15], étant utiles comme indicateurs de pH [16].

Au cours de ces dernières années, la chimiothérapie combinée a été une stratégie clinique commune adoptée pour traiter le cancer et/ou surmonter la résistance aux médicaments. Le développement d'agents anticancéreux plus puissants combinant des effets sélectifs tissulaires avec de nouvelles structures ou un nouveau mécanisme d'action reste nécessaire et très difficile, car les molécules utilisées pour traiter les cancers du sein primaires ou métastatiques sont limitées [7].

Dans la conception de nouveaux prototypes de médicaments, le concept d'hybridation moléculaire est un outil utile basé sur la combinaison de fractions pharmacophores de différentes substances bioactives pour produire un nouveau composé hybride avec une affinité et une efficacité améliorées [17]. Cette stratégie a abouti à des composés ayant un profil de sélectivité modifié, un mode d'action différent et/ou double et des effets secondaires indésirables moins importants. Musa et *coll.* ont examiné l'application de dérivés de la coumarine dans la pharmacothérapie du cancer du sein en utilisant ce concept [18].

L'analyse cytogénétique du matériel tumoral a été grandement améliorée au cours des 30 dernières années par l'application d'une gamme de techniques basées sur la fluorescence [19]. Les techniques optiques fournissent un moyen précis et rapide de détecter les régions cancéreuses. Afin d'obtenir des résultats optimaux de l'analyse de cytométrie en flux, en particulier lors de l'analyse multidimensionnelle, il est essentiel que la combinaison appropriée de fluorochromes soit utilisée. Lors du choix des fluorochromes, il y a un certain nombre de paramètres différents à prendre en compte. Chaque fluorochrome a des propriétés distinctes et se caractérise par des longueurs d'onde d'excitation et d'émission spécifiques.

Tout d'abord, le fluorochrome doit être excité par les lasers disponibles sur l'instrument. Deuxièmement, les longueurs d'onde d'émission sont lues par différents détecteurs ou tubes photomultiplicateurs et la plage de détection est limitée par des filtres optiques.

Ce travail s'inscrit dans la continuité de nos études systématiques sur les composés hétérocycliques hautement fluorescents [20, 22]. En conséquence, l'objectif est d'étudier les propriétés spectroscopiques de quatre molécules 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-ones **12a-d** synthétisées dans la partie II [23].

II. Partie Expérimentale

II.1. Appareillage

Les mesures d'absorbance ont été enregistrées à température ambiante du laboratoire sur un appareil « 6800 UV/Vis. Spectrophotomètre JENWAY » dans des cellules en quartz suprasil Hellma. Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur un fluorimètre JASCO-spectrofluomètre FP-8200.

Les rendements quantiques de fluorescence se calculent par rapport à une référence adaptée. Les spectres d'absorption de l'échantillon et de la référence (éventuellement dans des solvants différents) sont enregistrés et une longueur d'onde d'excitation est choisie. On enregistre alors dans les mêmes conditions les spectres d'émission de l'échantillon et de la référence, ainsi que le spectre d'émission du solvant. Après soustraction du spectre du solvant, l'aire des spectres de l'échantillon et de la référence est calculée, et le rendement quantique de l'échantillon est déterminé avec la formule suivante:

$$\Phi_X = (\Phi_S A_S F_X n_X^2) / (A_X F_S n_S^2)$$

Où

A= L'absorbance à la longueur d'onde d'excitation

F= Aire sous la courbe de fluorescence

n = Indice de réfraction du solvant utilisé.

Les indices « S » et « X » réfèrent le standard et le symbole du composé pour lequel on veut calculer le rendement quantique de la fluorescence respectivement. La fluorescéine disodique ($\Phi_S = 0,9$) est utilisée comme standard.

Une autre propriété importante d'une molécule fluorescente est le déplacement de stokes, ce dernier est défini comme étant la différence entre le maximum du spectre d'absorption et celui du spectre d'émission (ou de fluorescence) de la même molécule (Figure III.1). La détection d'une espèce fluorescente est d'autant plus facile que le déplacement de stokes est grand.

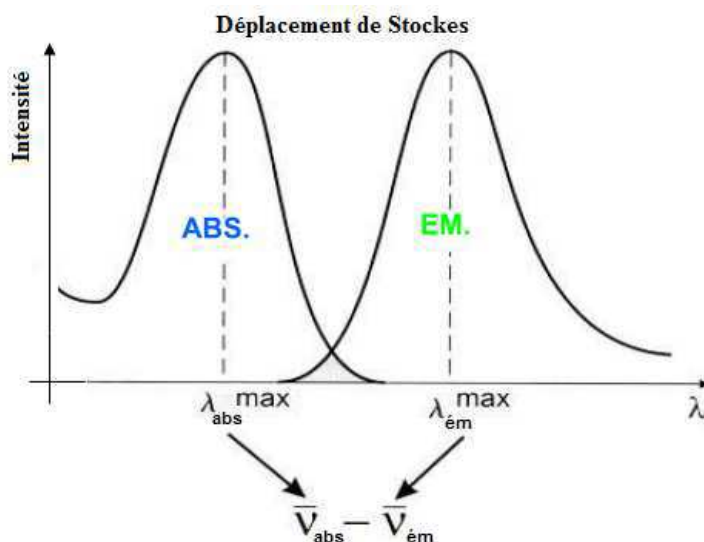


Figure III. 1 : Déplacement de Stokes

II.2. Matériels

Les solvants utilisés dans cette étude, le chloroforme CHCl_3 , le dichlorométhane CH_2Cl_2 , l'acétate d'éthyle (Ac.Et), le diméthylformamide (DMF), le diméthylsulfoxyde (DMSO) et le tétrahydrofurane (THF) sont fournis par Aldrich et Fluka du grade spectroscopique.

Les composés choisis à étudier **12a-d** sont décrits dans la partie II. Ce choix revient à la disposition des produits de départ et à la facilité de leur préparation. Ces composés sont insolubles dans l'eau par contre ils montrent une solubilité dans les solvants organiques très polaires (DMF, DMSO) et partiellement solubles dans les solvants peu polaires (CH_2Cl_2 , CHCl_3 ...). Nous considérons que la présence du noyau pyrone ainsi que les substituants du noyau benzénique pourraient conduire à des propriétés photophysiques intéressantes, et que ces composés pourraient ensuite être utilisés comme agents d'extraction des cations ou comme agents de complexation pour la reconnaissance cationique, comme indicateurs de pH et sondes fluorescentes. Pour ce, nous avons étudié l'effet de la polarité du solvant et la position du substituant du noyau aromatique sur le rendement quantique de la fluorescence.

Les structures des 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-méthyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromèn-1-ones **12a-d** sont illustrées dans la figure III.2.

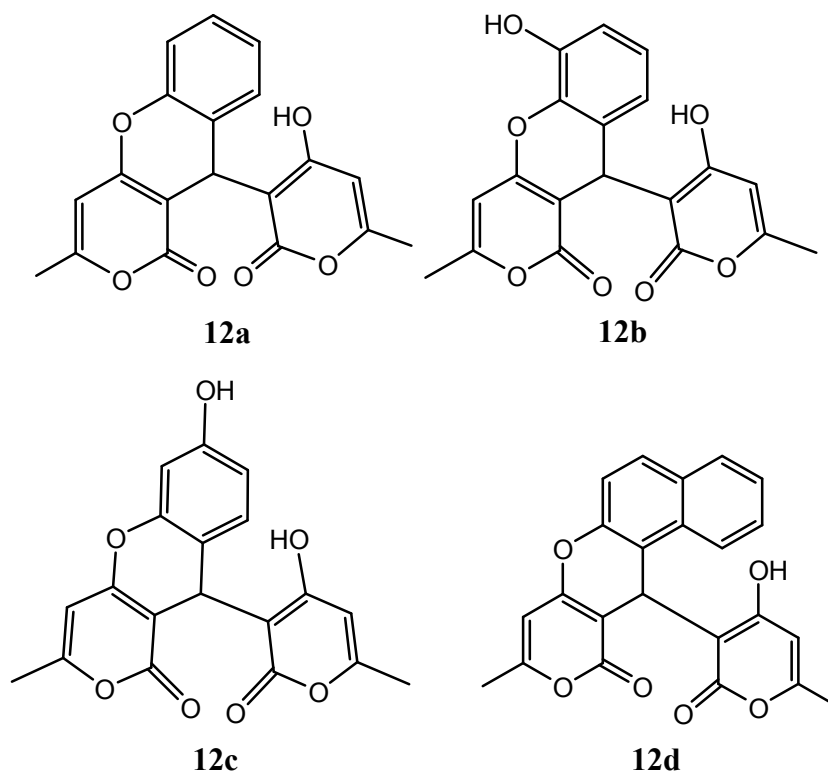


Figure III. 2 : Molécules étudiés 12a-d

III. Effet du solvant sur les spectres électroniques d'absorption et d'émission de fluorescence

III.1. Spectres d'absorption en UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-visible des composés testés sont réalisés juste après dissolution dans des solvants organiques de différentes polarités et de coefficients diélectriques assez éloignés, à des concentrations de 5×10^{-5} M et à température ambiante du laboratoire.

Nous remarquons que les longueurs d'ondes d'absorption des pyranyl-pyranochromènes dans les solvants utilisés ne sont pas beaucoup affectées par la polarité du solvant à l'exception du composé **12d**.

Le composé **12a** montre deux bandes distinctes, une à 263 nm attribuable à la transition $n-\pi^*$ associée au groupement carbonyle de la pyrone et une autre à 305 nm (Figure III.4) associée au noyau pyranochromène attribuable à la transition $\pi-\pi^*$. La première bande est associée au transfert de charge qui se produit entre le groupement donneur d'électrons

(l'hydroxyle) et le pôle électro-attracteur constitué par le groupe carbonyle de la pyrone, qui renforcent la force électro-attracteur sur ce côté de cette molécule (figure III.3, chemin 1). L'intensité de ces bandes augmente en passant du CHCl_3 au DMSO. La deuxième bande correspond au transfert de charge dû à l'hyper-conjugaison dans le noyau chromène (figure III.3, chemin 2).

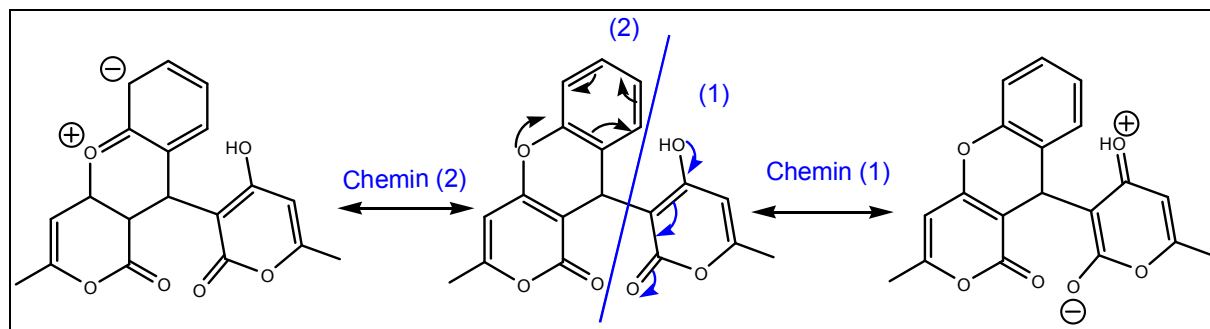


Figure III.3 : Résonances possibles du composé **12a**

L'introduction d'un groupement hydroxyle donneur par effet mésomère sur le noyau benzénique du noyau chromène fait apparaître sur le spectre UV-visible des composés **12b** et **12c** une seule bande, située autour de 295 nm pour **12c** et 288 nm pour **12b** et qui masquent ainsi la bande à 260 nm de la pyrone (Figure III.5 et Figure III.6). La présence d'un second noyau benzénique sur le chromène (**12d**) montre deux bandes distinctes, déplacées vers des longueurs d'ondes plus grandes à 315 nm et 360 nm. Ce déplacement est dû à l'extension des liaisons π (Figure III.7).

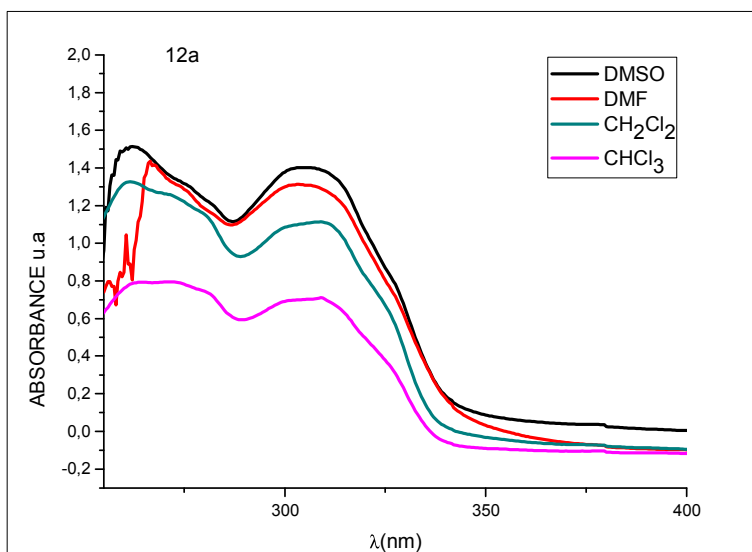


Figure III.4 : Spectre UV-Vis du Composé **12a** dans différents solvants

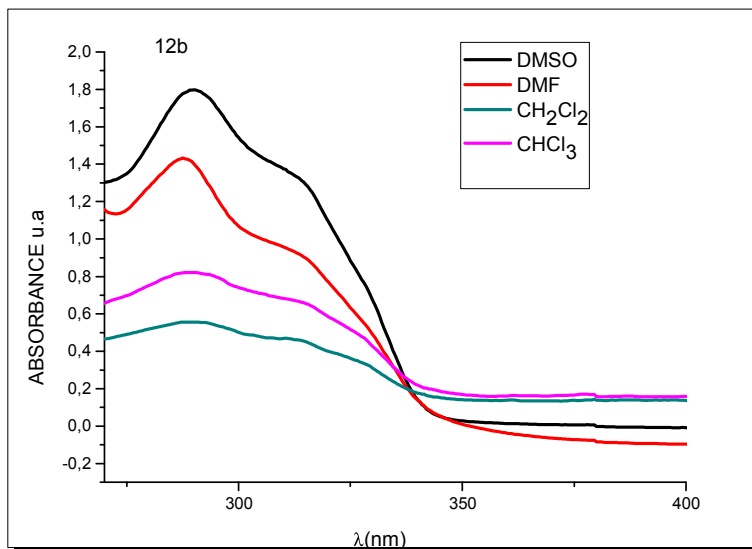


Figure III.5 : Spectre UV-Vis du Composé 12b dans différents solvants

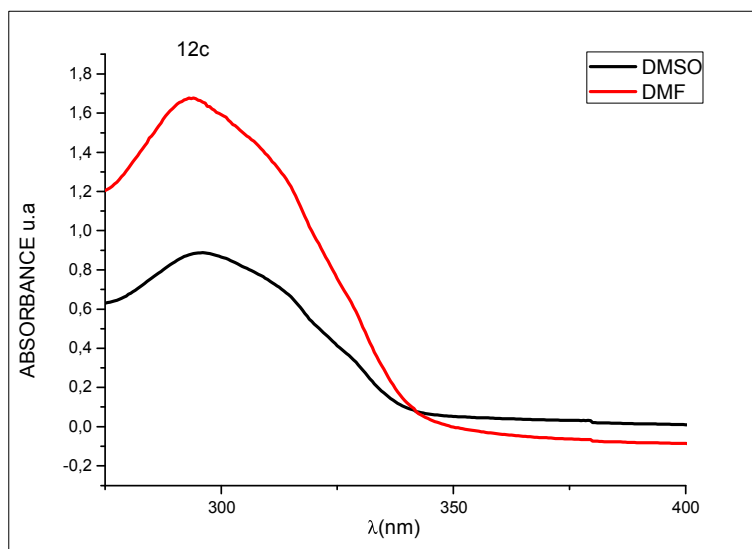


Figure III.6 : Spectre UV-Vis du Composé 12c dans différents solvants

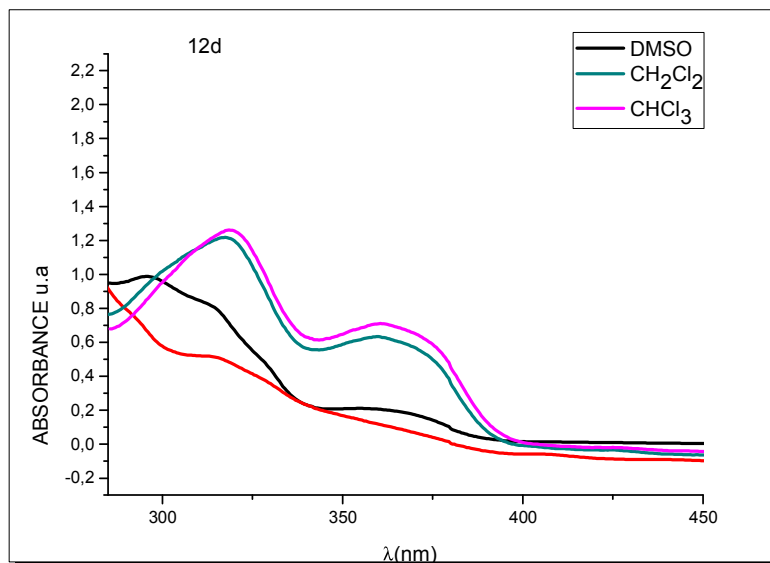


Figure III.7 : Spectre UV-Vis du Composé **12d** dans différents solvants

Tableau III.1 : Caractéristiques spectroscopiques des composés **12a-d** dans différents solvants à $5 \times 10^{-5} \text{M}$

Composé	Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)
12a	DMSO	305	285	385
	DMF	305	285	348
	CH ₂ Cl ₂	309	285	396
	CHCl ₃	307	285	380
	THF	304	285	339
12b	DMF	288	280	348
	A. Et	287	280	383
	CH ₂ Cl ₂	289	280	390
	CHCl ₃	289	280	409
12c	DMF	294	285	348
	A. Et	295	285	404
	CH ₂ Cl ₂	297	285	399
	CHCl ₃	297	285	405
	THF	296	285	331
12d	DMSO	361	285	401
	DMF	313	285	425
	A. Et	358	285	415
	CH ₂ Cl ₂	360	285	430
	CHCl ₃	361	285	411
	THF	358	285	404

λ_{abs} : longueur d'onde d'absorption; λ_{ex} : longueur d'onde d'excitation; λ_{em} : longueur d'onde d'émission.

III.2. Spectres d'émission de fluorescence

La fluorescence des quatre composés dans différents solvants est mesurée à 5×10^{-5} M à température ambiante. Pour tous les composés, la forme et la position des spectres d'émission sont indépendantes de la longueur d'onde d'excitation, ce qui confirme qu'une seule espèce émet dans chaque solution et montre un seul pic (figure III.8, III.9, III.10 et III.11).

Ces composés que nous avons soumis à l'analyse de fluorescence, possèdent un spectre de fluorescence avec une bande d'émission entre 330 et 425 nm.

Pour le composé **12a**, la bande d'émission passe de 348 nm dans DMF à 385 nm dans DMSO à 380 nm dans le chloroforme et à 396 nm dans le dichlorométhane.

Les composés avec un groupement hydroxyle sur le noyau chromène présentent un déplacement bathochromique, en passant des solvants polaires aux solvants faiblement polaires. Le **12b** passe de 348 nm dans le DMF, à 383 nm dans l'acétate d'éthyle, à 390 nm dans le dichlorométhane et à 409 nm dans le chloroforme. Idem pour le **12c**, qui émet à 348 nm dans le DMF, à 404 nm dans l'acétate d'éthyle, à 399 nm dans le dichlorométhane et à 405 nm dans le chloroforme. Le composé **12d** émet entre 401 nm dans le DMSO et 430 nm dans le dichlorométhane.

Nous remarquons que la présence d'un deuxième noyau aromatique sur la chromène fait déplacer les bandes d'émission de fluorescence vers des longueurs d'ondes plus élevées que celles observées avec les composés **12b** et **12c**, possédants un groupement hydroxyle sur le noyau benzénique, de même ces derniers résonnent à des longueurs d'ondes plus grandes que le composé **12a** qui ne présente aucun substituant sur le noyau benzénique.

Dans le tableau III.1 sont données toutes les valeurs des longueurs d'ondes correspondant aux maximums des bandes d'absorption et d'émission des pyranyl-pyranochromènes étudiées.

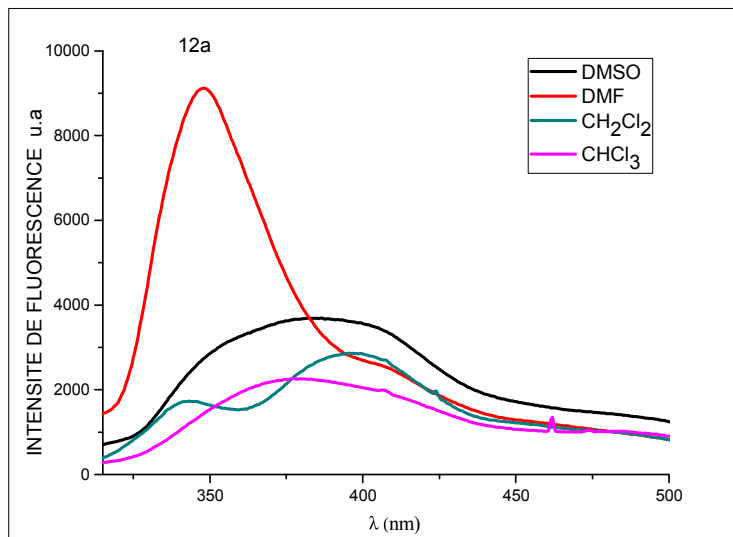


Figure III.8 : Spectre d'émission du composé **12a** dans différents solvants

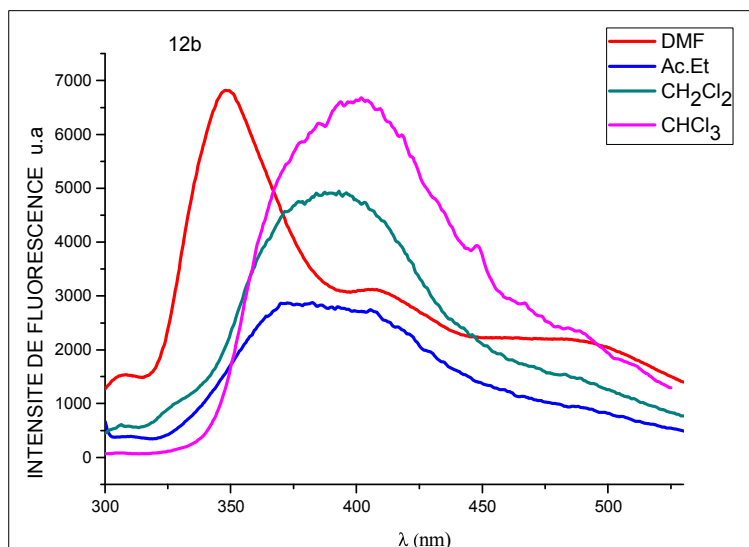


Figure III.9 : Spectre d'émission du composé **12b** dans différents solvants

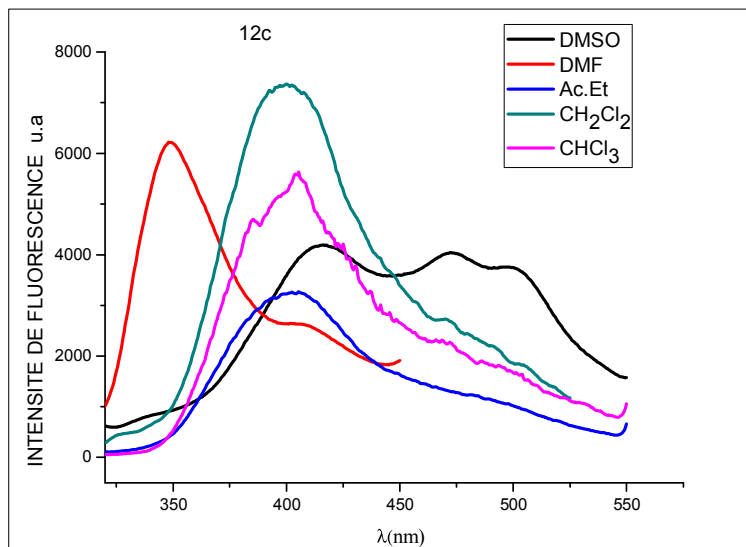


Figure III.10 : Spectre d'émission du composé **12c** dans différents solvants

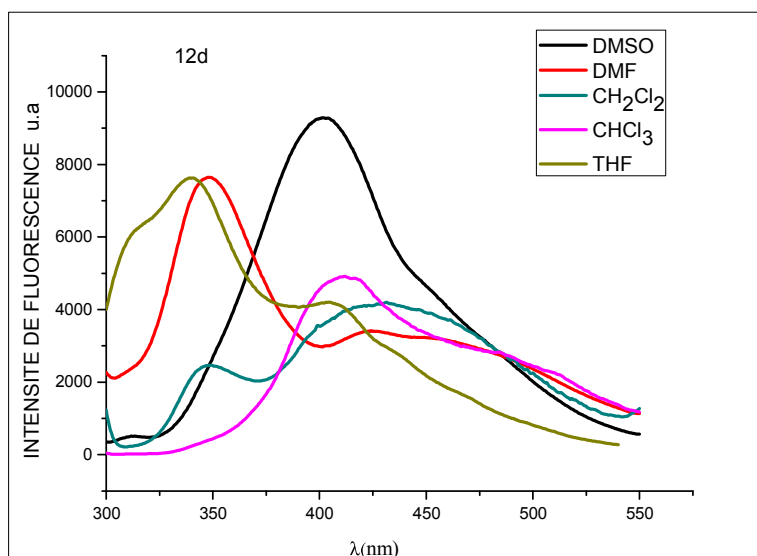


Figure III.11 : Spectre d'émission du composé **12d** dans différents solvants

III.3. Variation de la longueur d'onde d'absorption et d'émission en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ

Un effet bathochromique est observé dans les Figures III. 12 et 13 qui illustrent la variation de λ absorption et émission respectivement en fonction des valeurs de la constante diélectrique des solvants (ϵ) pour les composés **12a-d** testés. Ces Figures, montrent une bonne variation entre le changement de ϵ du solvant et la longueur d'onde d'absorption et qu'avec l'augmentation des valeurs de ϵ , le spectre est déplacé vers des longueurs d'onde plus faibles

(effet hypsochrome). Les λ_{abs} et λ_{em} max obtenues dans les solvants polaires aprotiques (DMSO et DMF), sont inférieures à celles obtenues dans les solvants moins polaires. Cela pourrait être dû à la formation d'une forte liaison hydrogène entre le composé et les molécules des solvants.

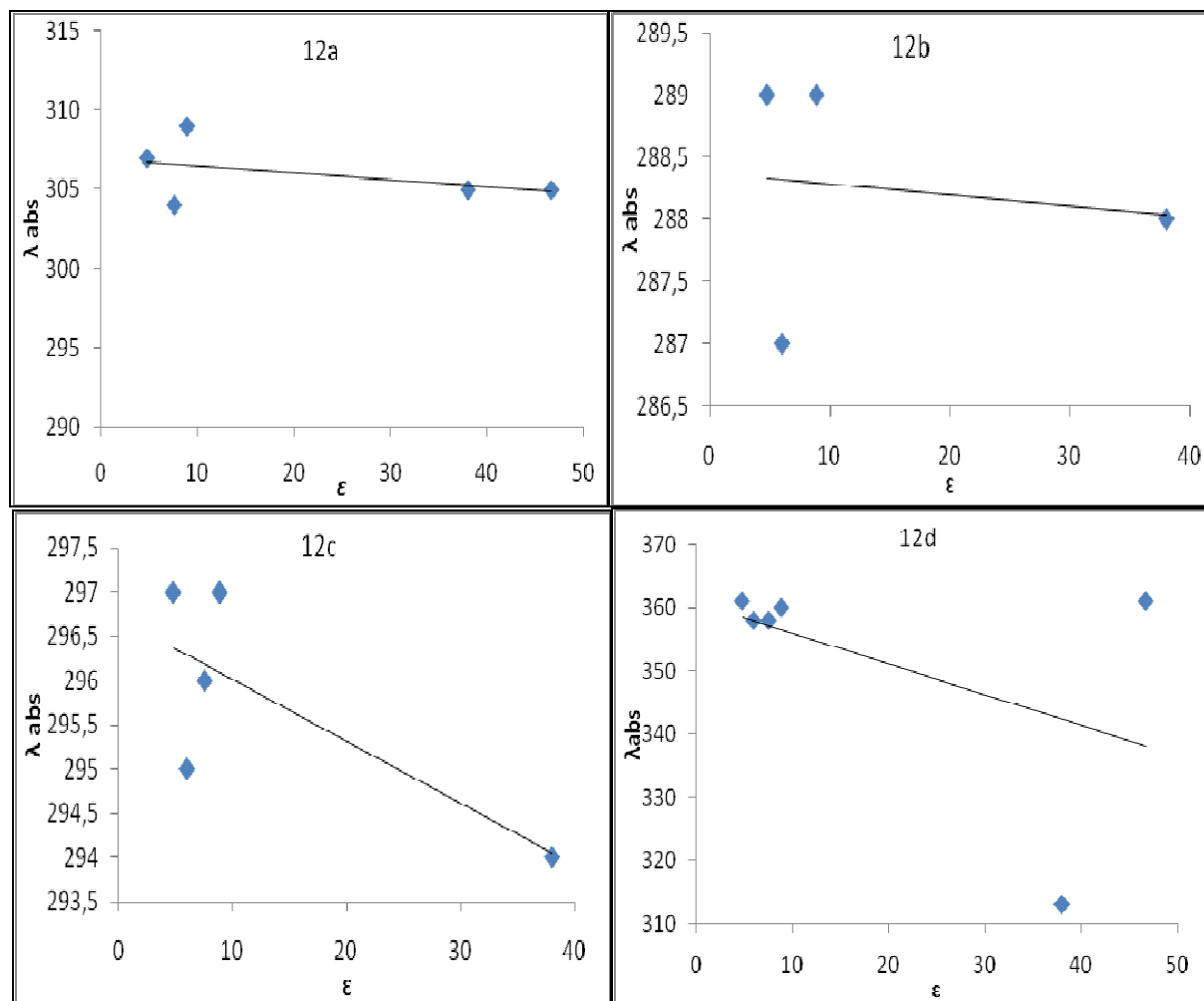


Figure III. 12 : Longueur d'onde d'absorption en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ

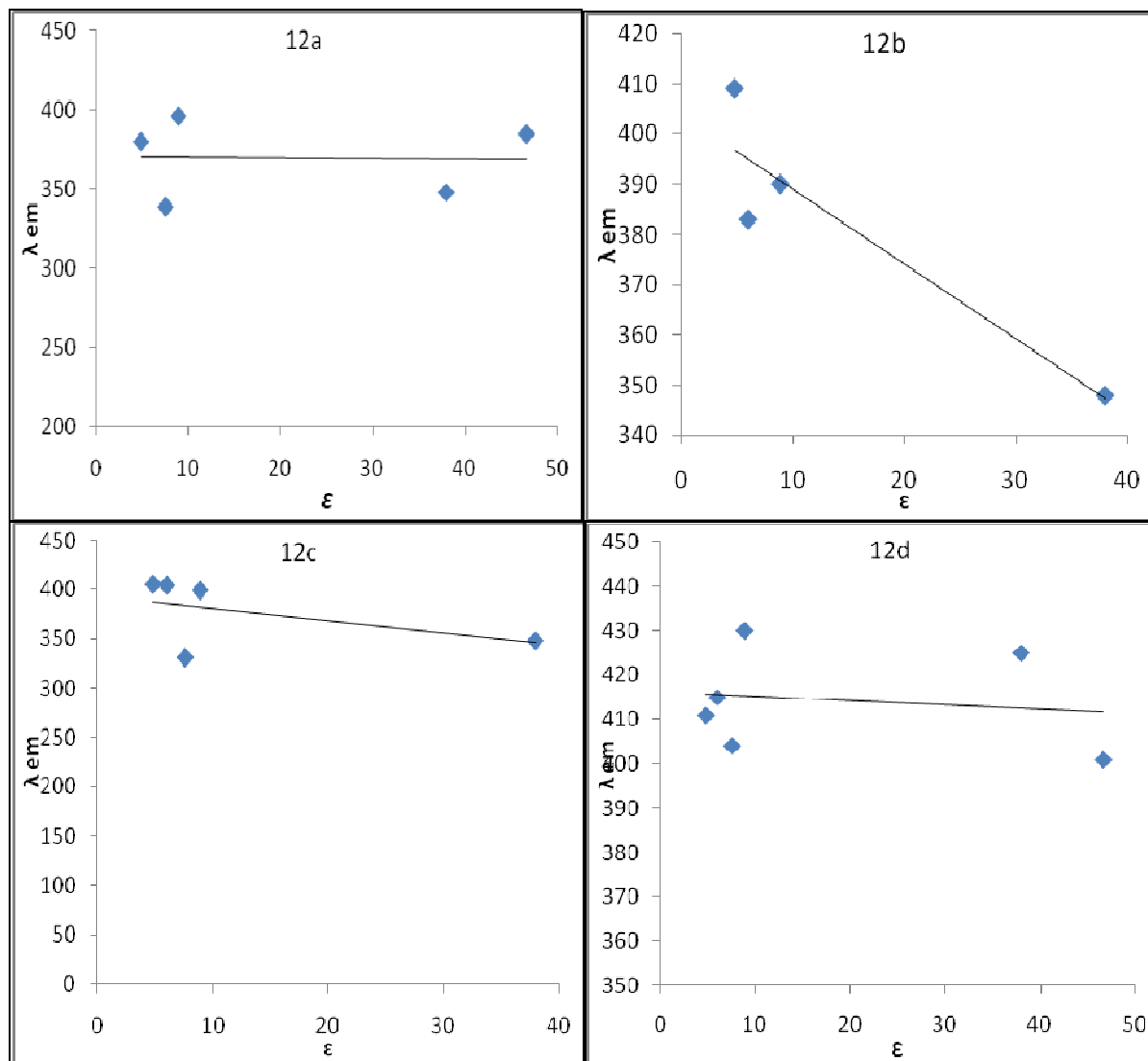


Figure III. 13 : Longueur d'onde d'émission en fonction de la constante diélectrique des solvants ϵ

III.4. Calculs du rendement quantique de la fluorescence et du déplacement de Stokes

Les rendements quantiques Φ_f sont déterminés à la longueur d'onde d'excitation prise du spectre d'absorption pour chaque composé et pour chaque solvant (Tableau III.2), qui paraissent dans la grandeur de fluorescence entre 0,0392 et 0,6952 et un déplacement de Stokes compris entre 2763 et 10152 cm^{-1} . Ce qui est certain de les considérer comme de bons fluorophores.

Notons que le rendement quantique est faible dans le DMF pour tous les composés, de plus les composés **12b** et **12c** sont moins fluorescents aussi dans le chloroforme, et augmente dans le dichlorométhane sauf pour le composé **12a** qui enregistre le meilleur rendement quantique dans le chloroforme (0,3022).

Les composés **12b** et **12c** paraissent plus fluorescents dans le dichlorométhane avec un rendement quantique de 0,2200 et 0,3564, respectivement et moins fluorescents dans le chloroforme (0,0392 et 0,0504). Dans le DMSO, seul le rendement quantique du composé **12d** est important (0,2025) et ce dernier enregistre le meilleur rendement quantique de cette série dans le THF (0,6952).

Dans tous les solvants, les rendements quantiques de **12b** ont été réduits par rapport à ceux des **12a**, **12c** et **12d**. Cependant, ces derniers sont plus fluorescents que **12b** et le composé **12d** reste le plus fluorescent de cette série.

L'augmentation des rendements quantiques dans le chloroforme et le dichlorométhane, en plus d'un bon déplacement de Stokes d'environ 8000 cm^{-1} dans ces milieux, rend ces composés de bon point de départ de nouvelles sondes chimiques et biologiques.

Tableau III.2 : Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés **12a-d** dans différents solvants à $5 \times 10^{-5} \text{ M}$

Composé	Solvant	λ_{abs} (nm)	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	$\bar{\nu}_{\text{abs}} - \bar{\nu}_{\text{em}}$ (cm^{-1})	ϵ	$\Phi_f \cdot 10^2$
12a	DMSO	305	285	385	6813	46,70	09,07
	DMF	305	285	348	4051	38,00	11,43
	CH ₂ Cl ₂	309	285	396	7110	8,90	06,71
	CHCl ₃	307	285	380	6258	4,81	30,22
	THF	304	285	339	3396	7,58	07,25
12b	DMF	288	280	348	5987	38,00	09,67
	A.Et	287	280	383	8734	6,02	09,34
	CH ₂ Cl ₂	289	280	390	8961	8,90	22,00
	CHCl ₃	289	280	409	10152	4,81	03,92
12c	DMF	294	285	348	5278	38,00	05,80
	A.Et	295	285	404	9146	6,02	11,12
	CH ₂ Cl ₂	297	285	399	8607	8,90	35,64
	CHCl ₃	297	285	405	8979	4,81	05,04
	THF	296	285	331	3572	7,58	11,11
12d	DMSO	361	285	401	2763	46,70	20,25
	DMF	313	285	425	8419	38,00	09,54
	A.Et	358	285	415	3837	6,02	15,66
	CH ₂ Cl ₂	360	285	430	4522	8,90	14,42
	CHCl ₃	361	285	411	3370	4,81	12,99
	THF	358	285	404	3180	7,58	69,52

λ_{abs} : longueur d'onde d'absorption; λ_{ex} : longueur d'onde d'excitation; λ_{em} : longueur d'onde d'émission, $\bar{\nu}_{\text{abs}} - \bar{\nu}_{\text{em}}$ déplacement de Stokes, ϵ : constante diélectrique des solvants, Φ_f : rendement quantique de la fluorescence.

IV. Conclusion

L'effet du solvant sur les spectres d'absorption et d'émission des quatre composés 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-ones **12a-d** est décrit. Un déplacement bathochromique est observé lors de la diminution de la polarité du solvant où le rendement quantique est bon. Les déplacements dans les pics d'émissions et d'absorptions sont prononcés avec le changement de polarité du solvant.

*Références
bibliographiques*

- [1] Sashidhara, K. V., Avula, S. R., Sharma, K., Palnati, G. R., Bathula, S. R., Eur. J. Med. Chem. 2013, 60, 120.
- [2] Xie, D., Shao, Z., Achkar, J., Zha, W., Frost, J. W., zhao, H., Biotechnol. Bioeng. 2006, 93, 4, 727.
- [3] Siddiqui, Z. N., Khuwaja, G., Asad, M., Indian J. chem. 2006, 45B, 2341.
- [4] Brian, D., Wagner, Molecules. 2009, 14, 210.
- [5] Lee, S. J., Lee, U. S., Kim, W.J., Moon, S.K. Mol. Med. Rep. 2011, 4, 337.
- [6] Nitiema, L.W., Savadogo, A., Simpore, J., Dianou, D., Traore, A.S. Int. J. Microbiol. Res. 2012, 3(3), 183.
- [7] Kostova, I., Bhatia, S., Grigorov, P., Balkansky, S., Pramar, V. S., Prasad, A. K., Saso, L. Curr. Med. Chem. 2011, 18, 3929.
- [8] Huang, X. Y., Shan, Z. J., Zhai, H.L., Su, L., Zhang, X. Y. Chem. Biol. Drug Des. 2011, 78, 651.
- [9] Klenkar, J., Molnar, M., J. chem. Pharm. Res. 2015, 7(7), 1223.
- [10] Rodrigues, R. F., Tashima, A. K., Pereira, R.M. S., Mohamed, R. S., Cabral, F. A., J. Supercrit. Fluids. 2008, 43, 375.
- [11] Meimetis, L. G., Carlson, J. C. T., Giedt, R. J., Kohler, R. H., Weissleder, R. Angew. Chem. 2014, 53, 7531.
- [12] Sun, Q., Qian, J., Tian, H., Duan, L., Zhang, W. Chem. Commun. 2014, 50, 8518.
- [13] Féau, C., Klein, E., Dosche, C., Kerthc, P., Lebeau, L. Org. Biomol. Chem. 2009, 7, 5259.
- [14] Chattopadhyay, S. K., Kundua, I., Maitra, R. Org. Biomol. Chem. 2014, 8, 8087.
- [15] Yang, Z., Cao, J., He, Y., Yang, J. H., Kim, T., Peng, X., Kim, J. S. Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 4563.
- [16] Pallavicini, P., Amendola, V., Massera, C., Munduma, E., Taglietti, A., Chem. Commun. 2002, 2452.
- [17] Sashidhara, K. V., Kumar, M., Sonkar, R., Singh, B. S., Khanna, A. K., Bhatia, G., J. Med. Chem. 2012, 55, 2769.
- [18] Musa, M. A., Cooperwood, J. S., Khan, M. O. Curr. Med. Chem. 2008, 15, 2664.
- [19] Kearney, L., Shipley. J. Methods. Mol. Biol. 2012, 878, 149.
- [20] (a) Makhloufi-Chebli, M., Hamdi, S. M., Rabahi, A., Silva, A. M. S., Hamdi, M. J. Mol. Liq. 2013, 181-89, (b) Al-Kawkabani, A., Makhloufi-Chebli, M., Benosmane, N., Boutemur-Kheddis, B., Hamdi, M., Silva, A.M.S. J. Mol. Struct. 2017, 1146, 285.

- [21] Rabahi, A., Makhloufi-Chebli, M., Hamdi, S. M., Silva, A. M. S., Kheffache, D., Boutemur-Khedis, B., Hamdi, M. *J. Mol. Liq.* 2014, 195, 240.
- [22] Benazzouz, A., Makhloufi-Chebli, M., Khatir-Hamdi, N., Boutemur-Kheddis, B., Silva, A. M. S., Hamdi, M. *Tetrahedron.* 2015, 71, 3890.
- [23] Saher, L., Makhloufi-Chebli, M., Dermeche, L., Dermeche, S., Boutemur-Kheddis, B., Rabia, C., Hamdi, M., Silva, A. M. S. *Tetrahedron.* 2018, 74, 872.

Conclusion
Générale

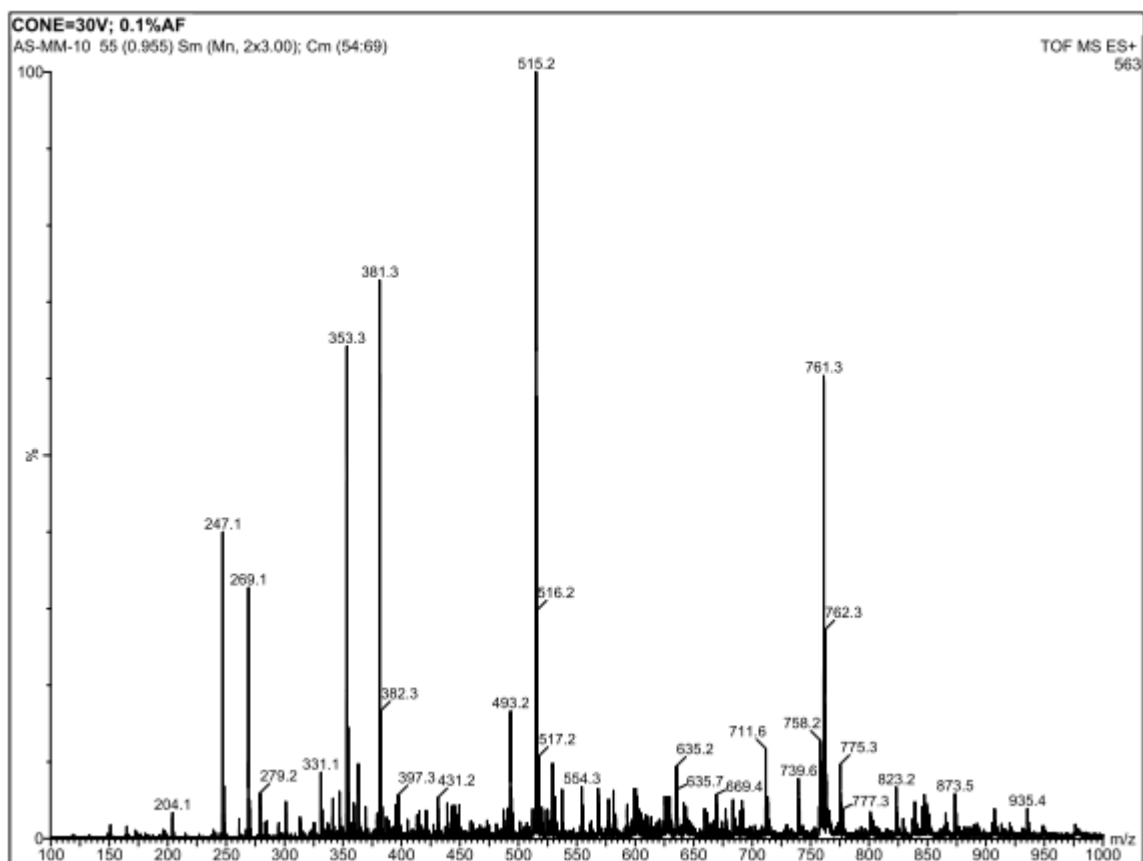
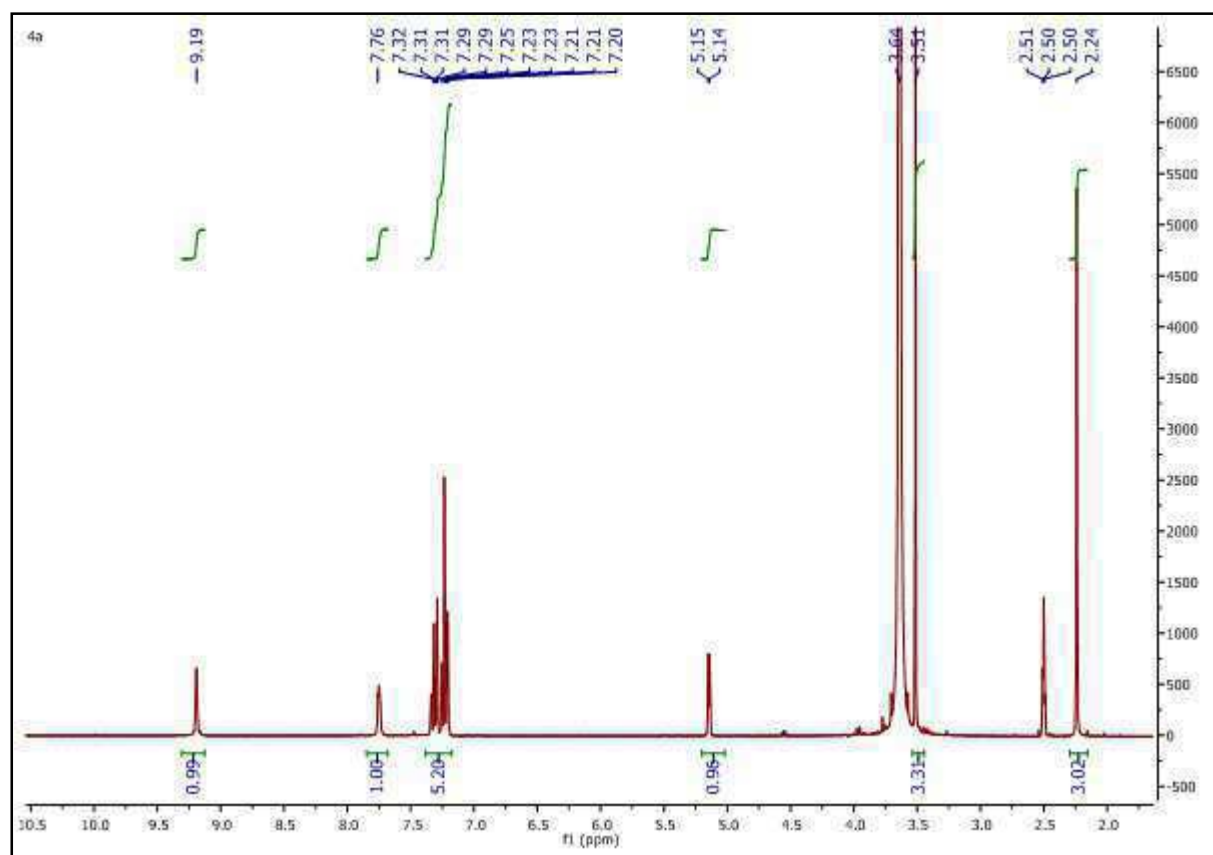
Dans ce travail, notre premier objectif est de développer une voie de synthèse écologique et économique pour la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones en utilisant les polyoxométallates de type Keggin ou Dawson. Les résultats obtenus sont très satisfaisant avec les hétéropolyacides de type Keggin possédant l'acidité de Bronsted. $H_4SiMo_{12}O_{40}$ donne le meilleur rendement dans l'acétonitrile. Une étude théorique du mécanisme réactionnel, expliquant le comportement des réactifs dans chaque solvant, est réalisée.

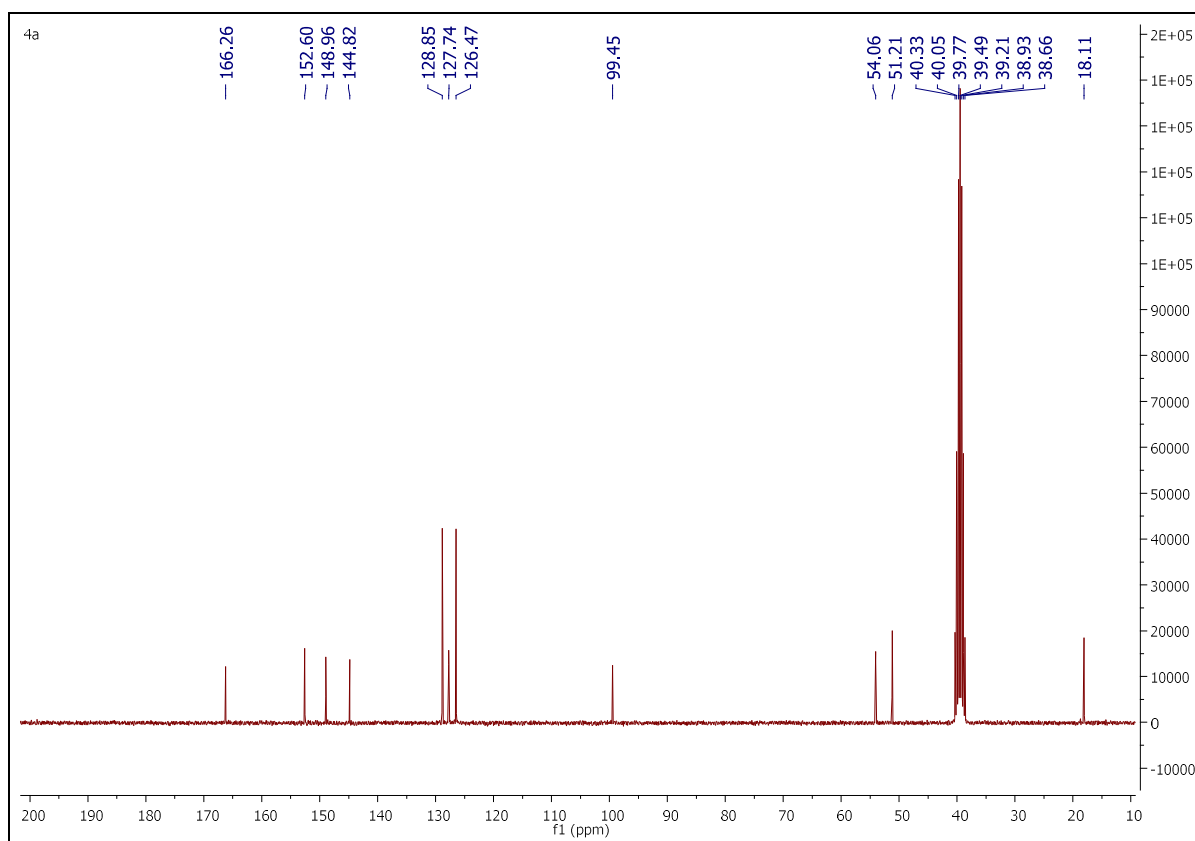
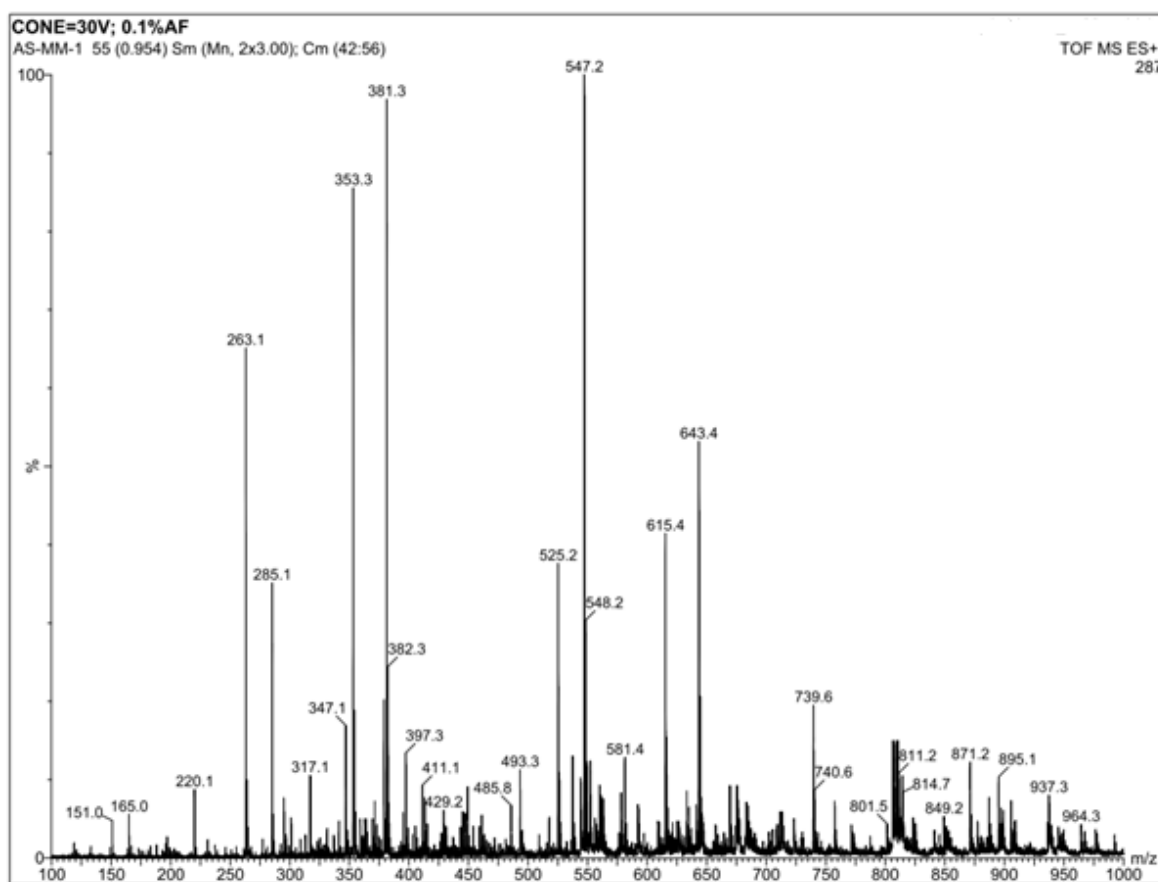
Le catalyseur sélectionné comme étant le plus actif, est ensuite utilisée pour rechercher de nouvelles molécules 3,4-dihydropyrimidinones, par l'utilisation des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés. Les résultats obtenus nous ont permis de mettre au point une synthèse originale et efficace d'une nouvelle série de dérivés DHPMs. Les résultats de ce chapitre seront soumis.

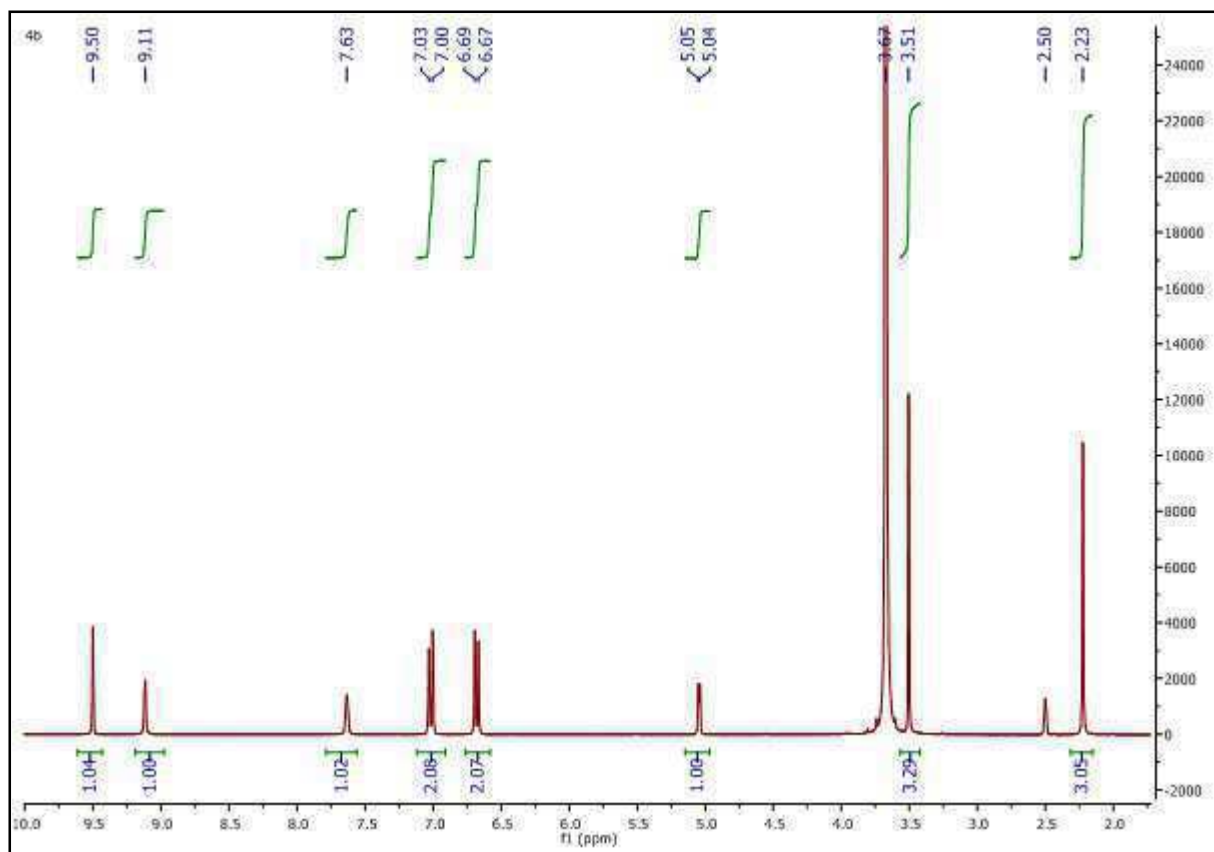
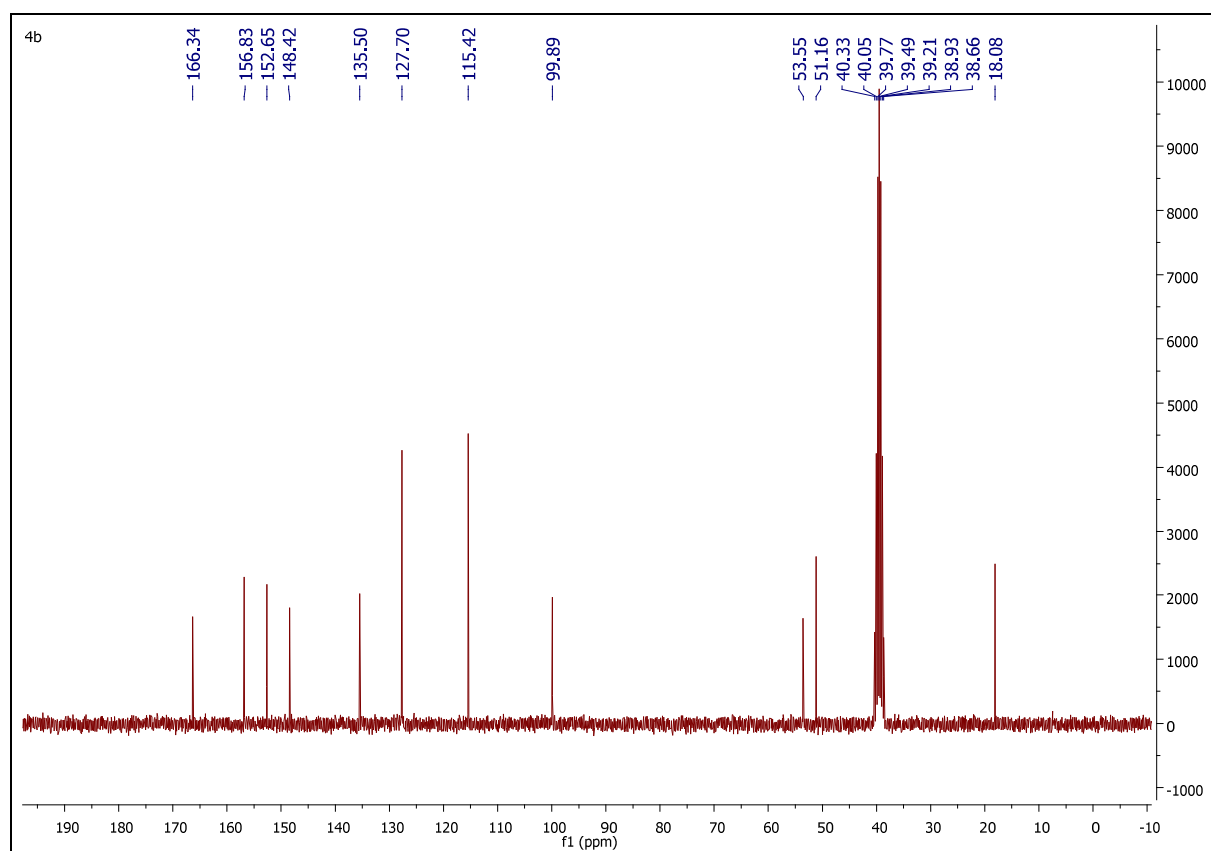
Dans la deuxième partie de ce travail, nous avons démontré une méthodologie simple et efficace de préparation et de contrôle de la sélectivité des réactions des dérivés de salicyaldéhyde vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one en présence de différents catalyseurs et différents solvants, résultant en 10-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one **12** ou/et 3-acétoacétylcoumarines **11**, avec des rendements moyens à excellents. Par conséquent, l'activité anti-oxydante in vitro de ces dérivés de pyranil-pyranochromènes est décrite pour la première fois. La présence de trois groupes hydroxyle (-OH) sur le fragment phényle du chromène a une grande importance dans l'activité antioxydante à des concentrations plus faibles, mais plus la concentration augmente et la présence de groupes alcoxys transforment le produit **12** en oxydant.

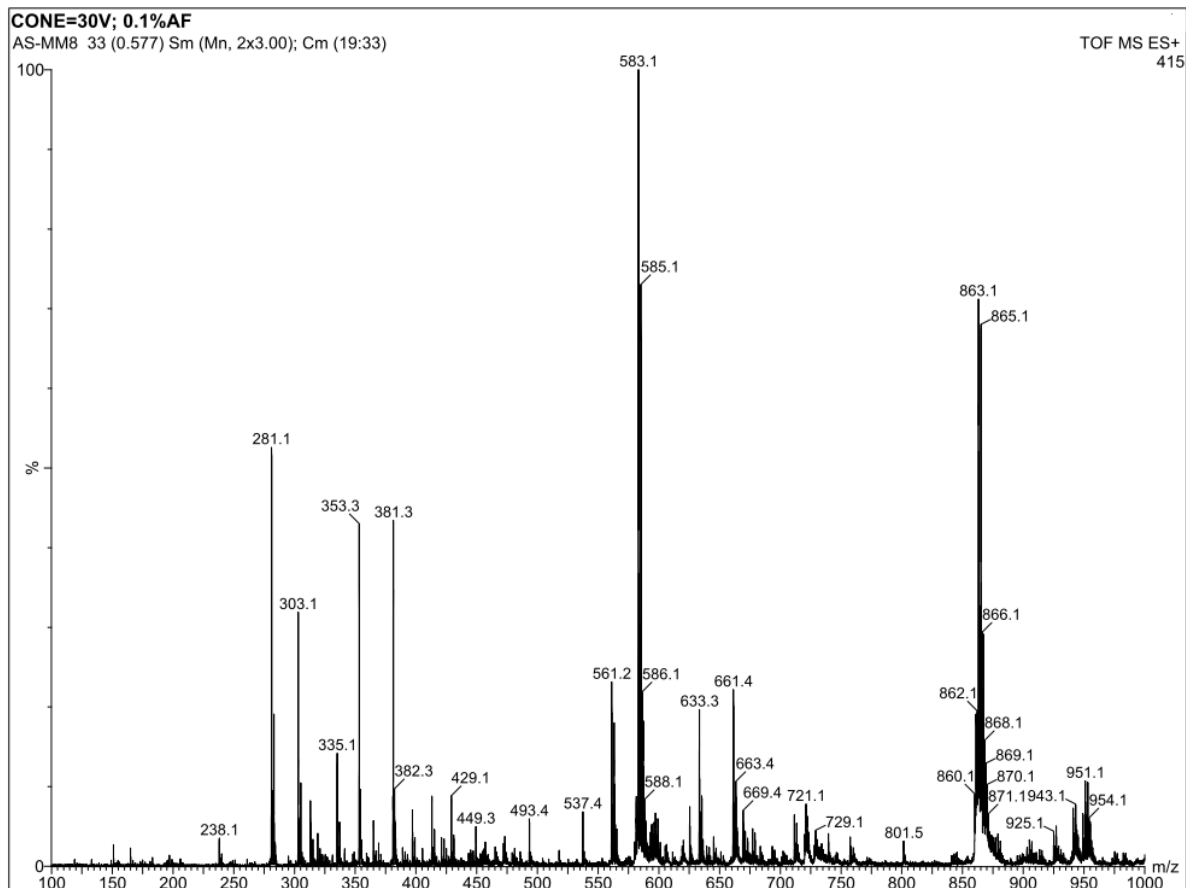
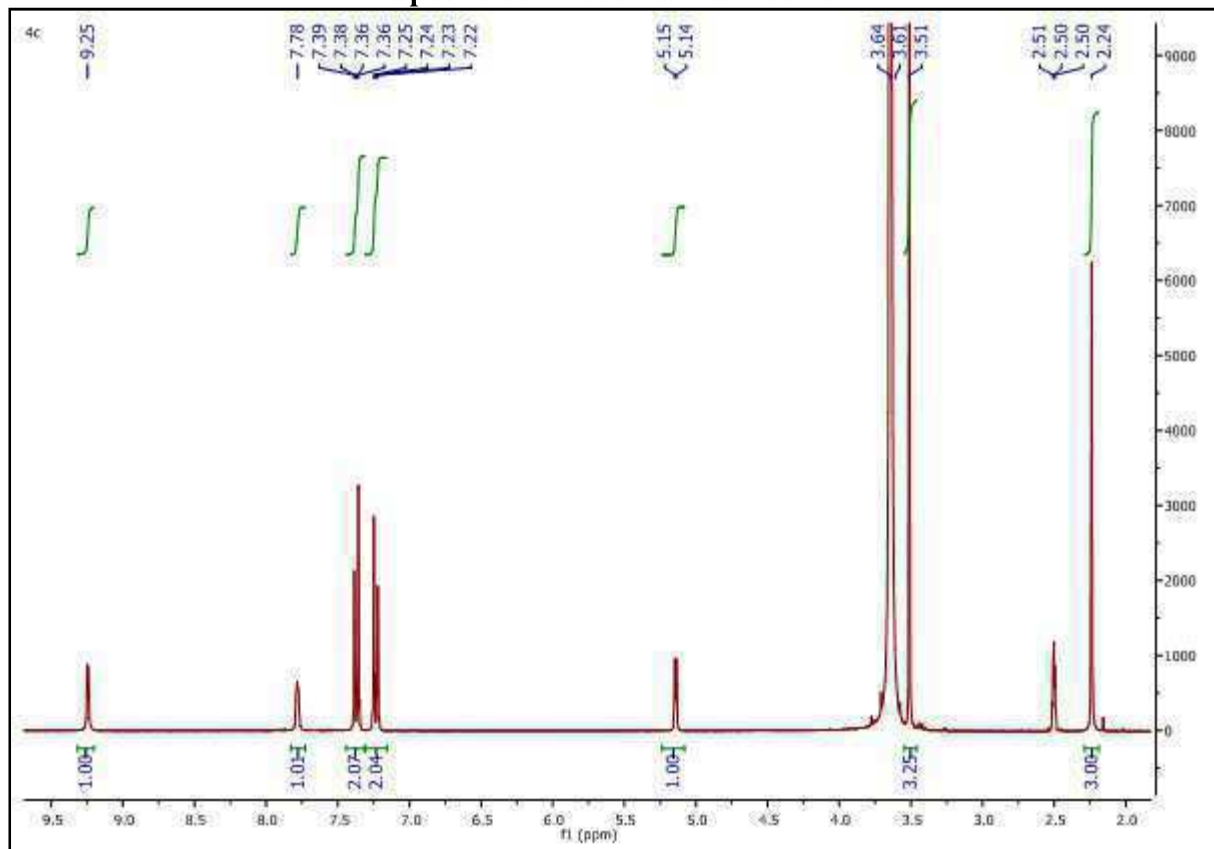
L'étude des propriétés spectroscopiques et l'évaluation des rendements quantiques de quatre molécules testées, 10-(4-Hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2*H*-pyran-3-yl)-3-méthyl-1*H*,10*H*-pyrano[4,3-*b*]chromèn-1-ones **12a-d** nous a permis de conclure qu'un déplacement bathochrome est observé lors de la diminution de la polarité du solvant. Les changements dans les pics d'émission et d'absorption sont prononcés avec le changement de polarité du solvant.

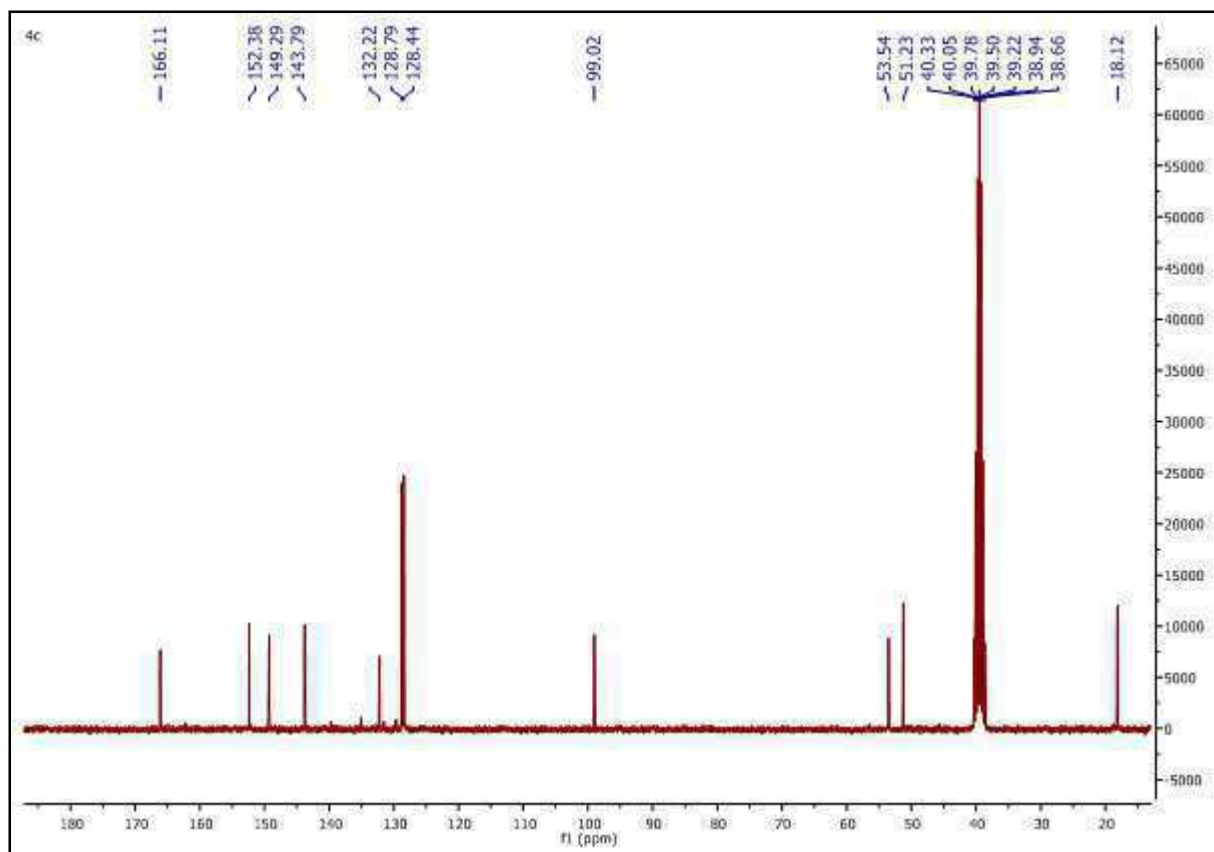
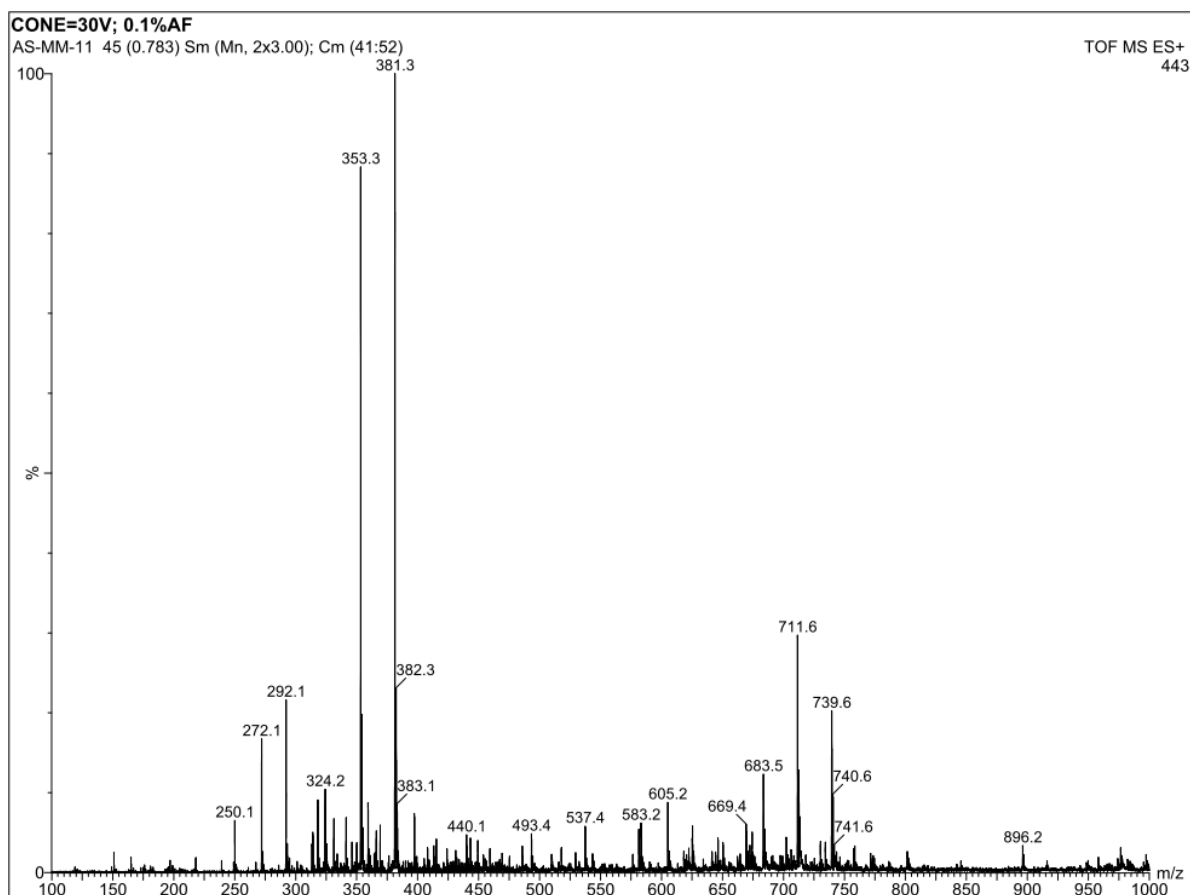
Annexe

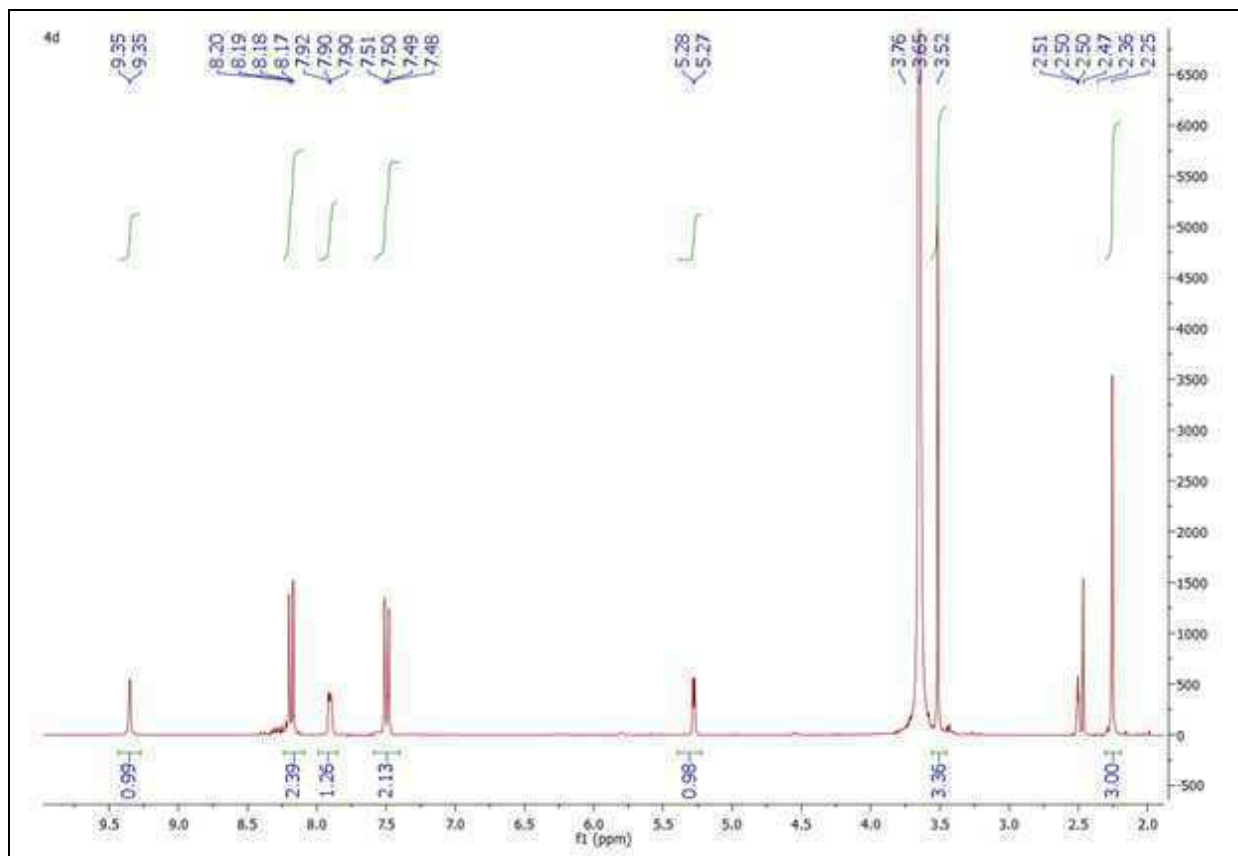
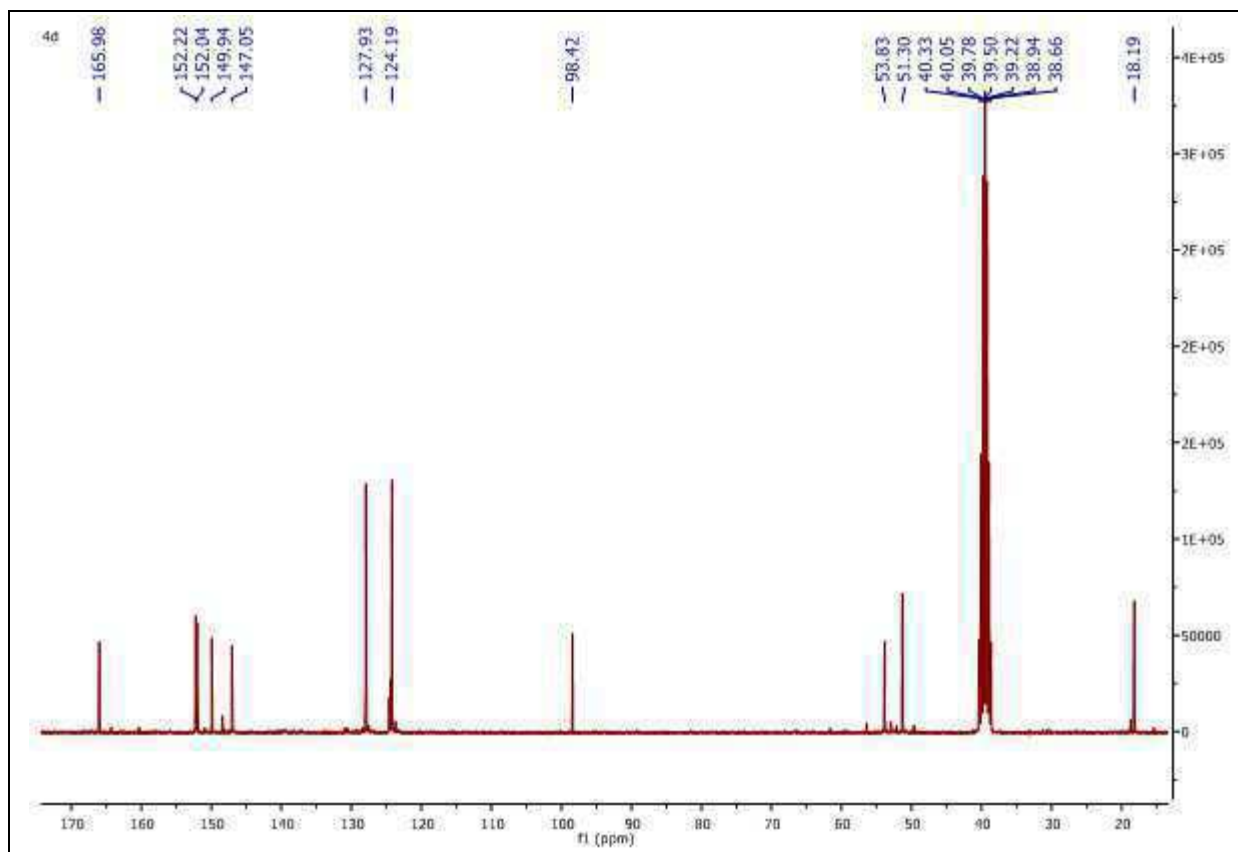
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 4aSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4a

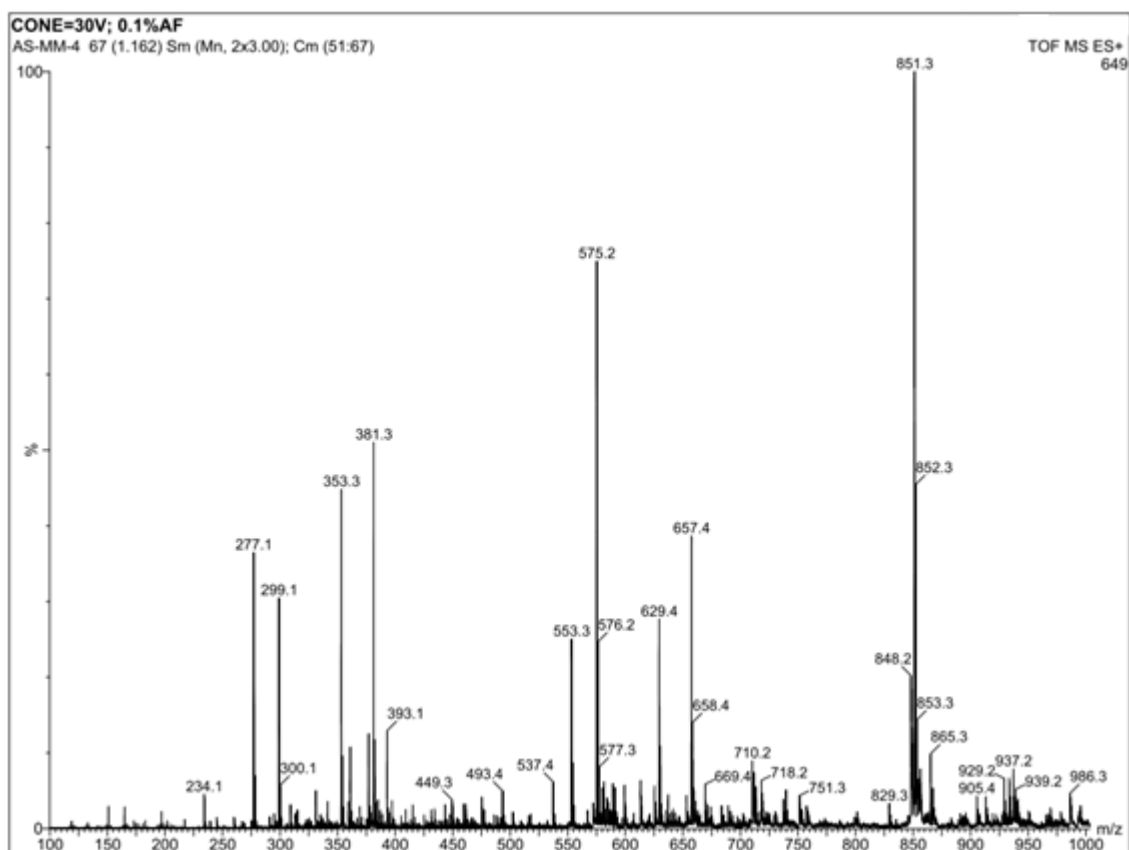
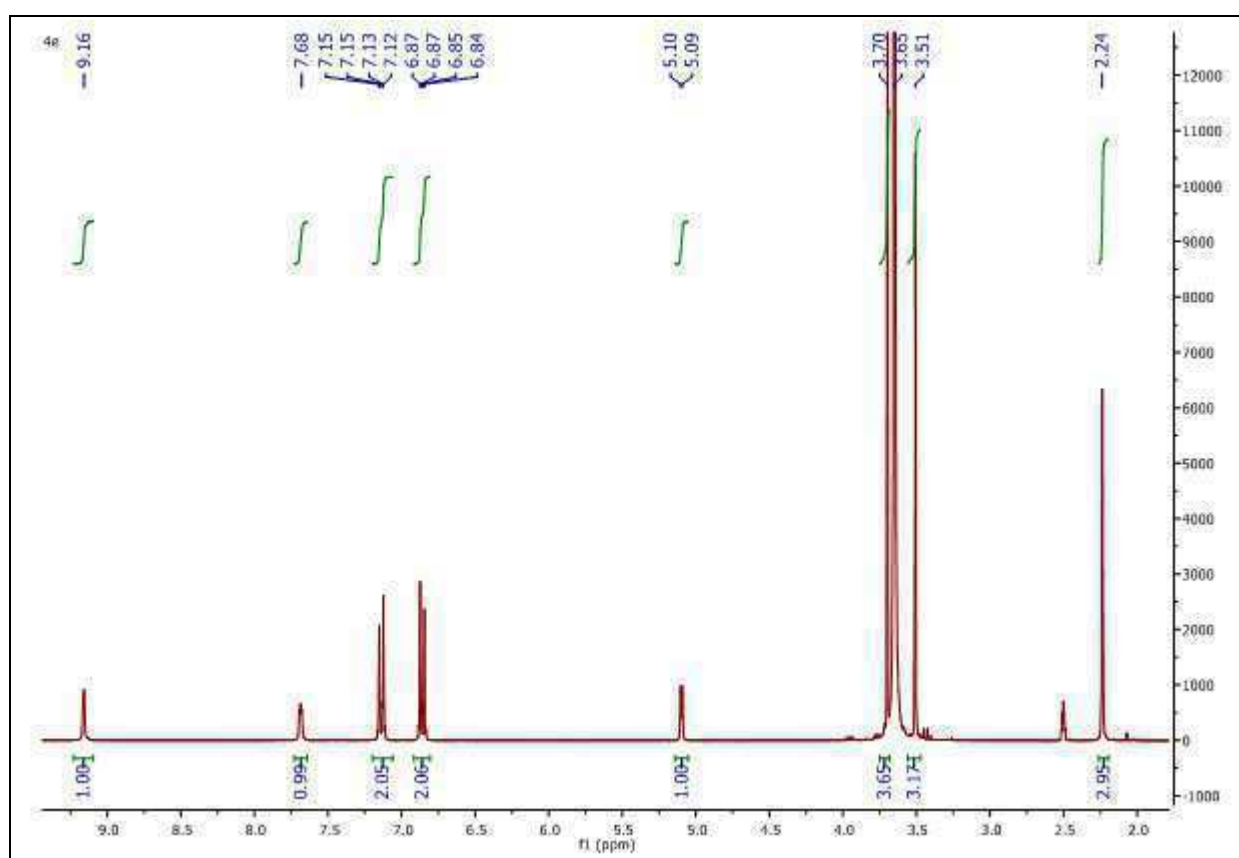
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4aSpectre de masse MS-ESI $^+$ de 4b

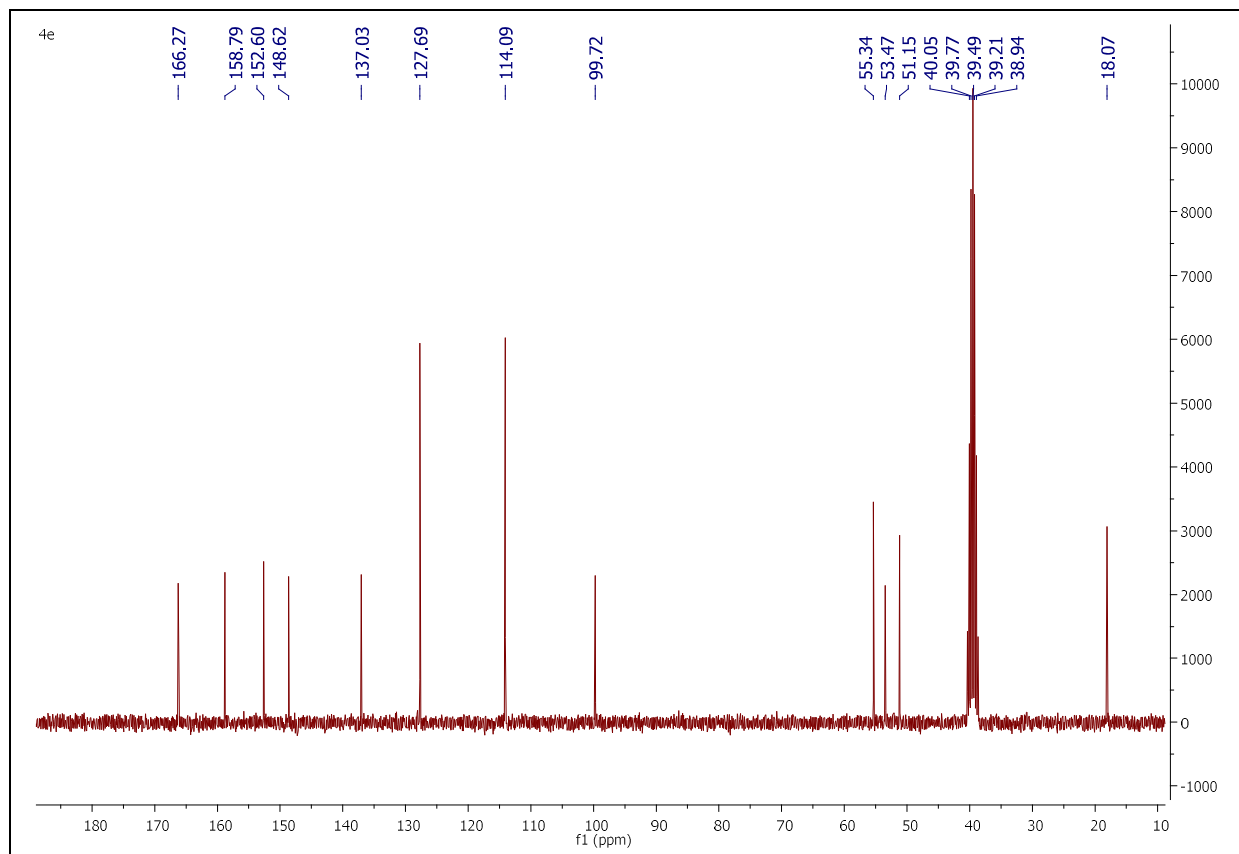
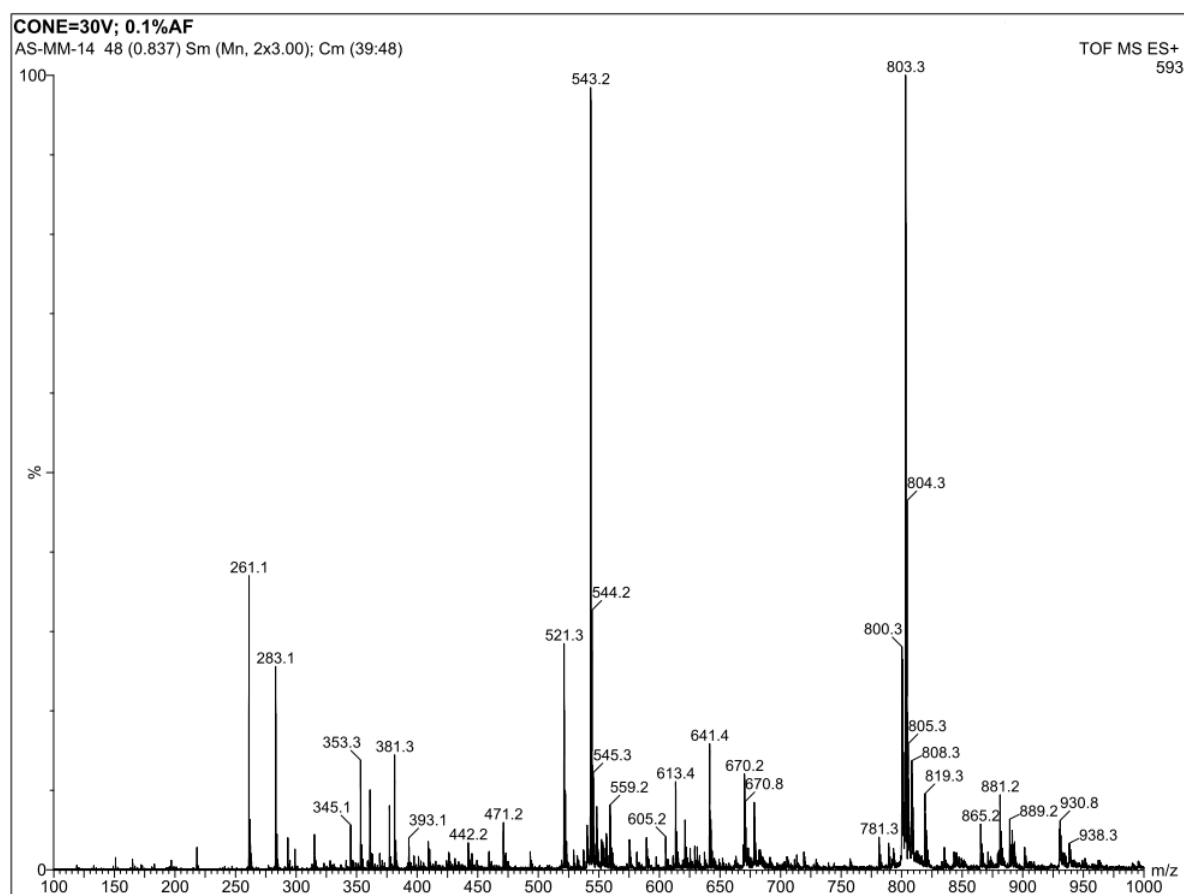
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4bSpectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 4b

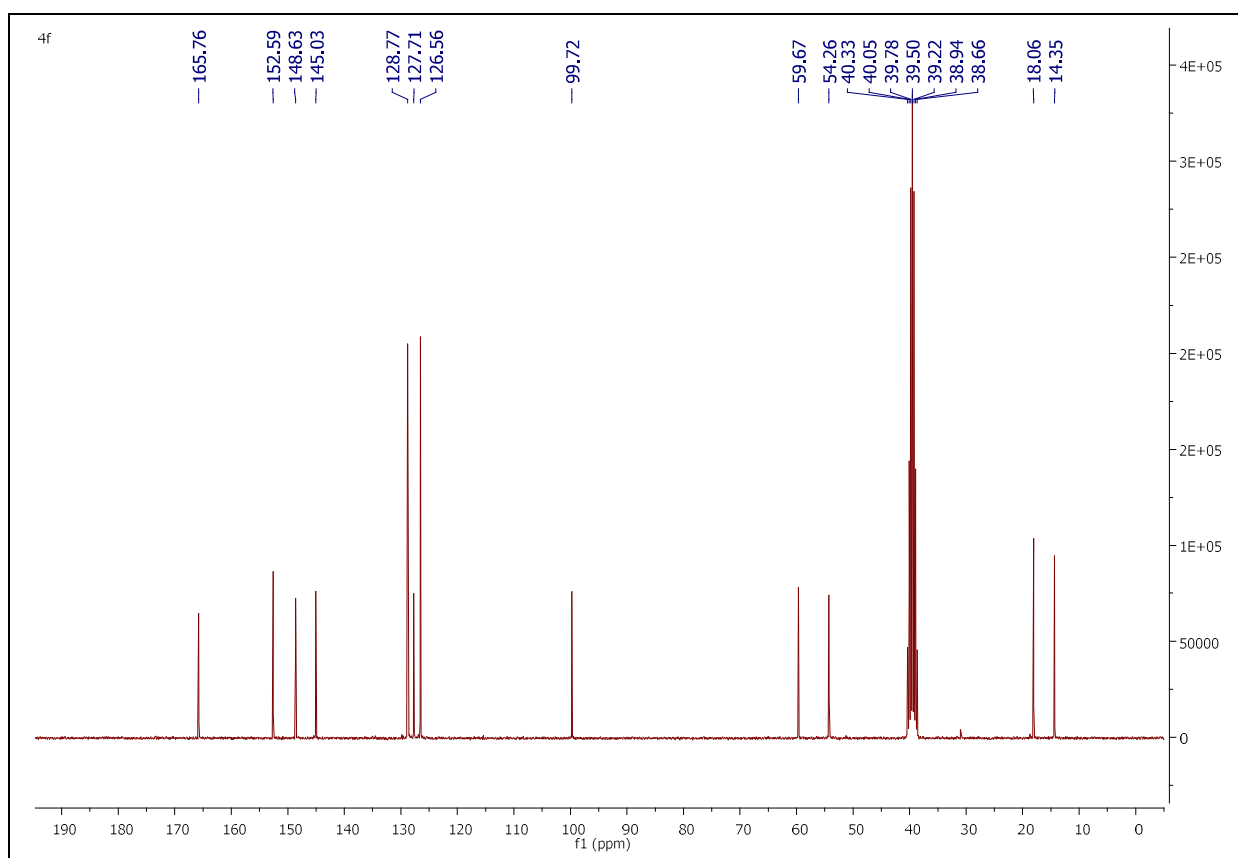
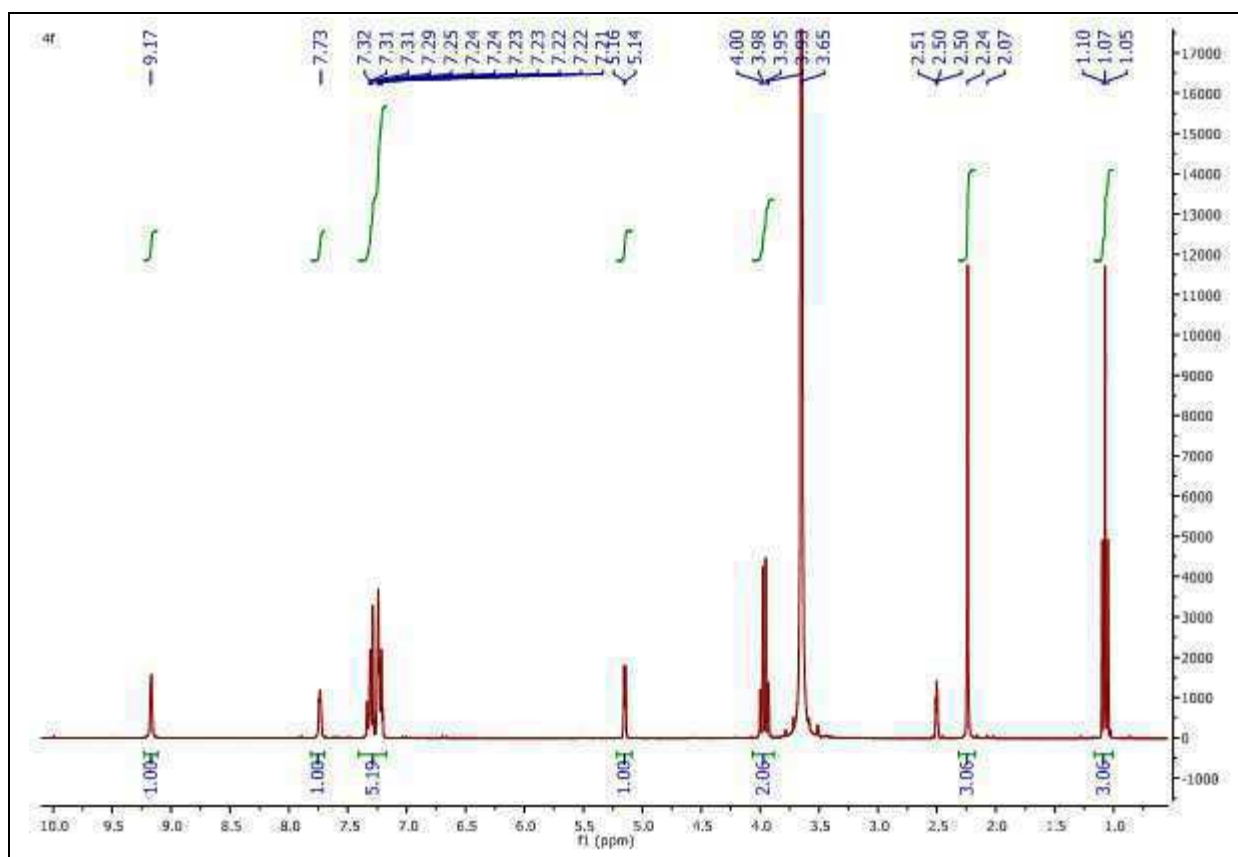
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 4cSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4c

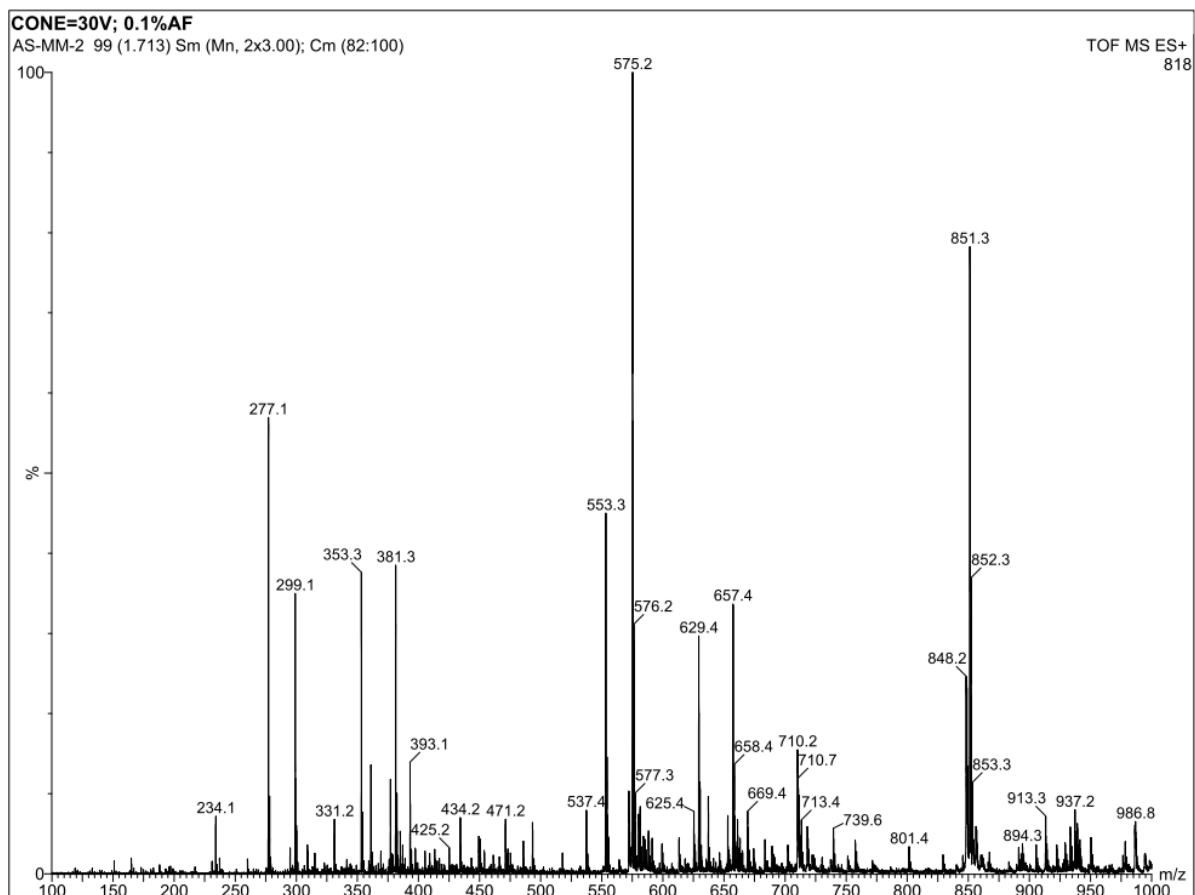
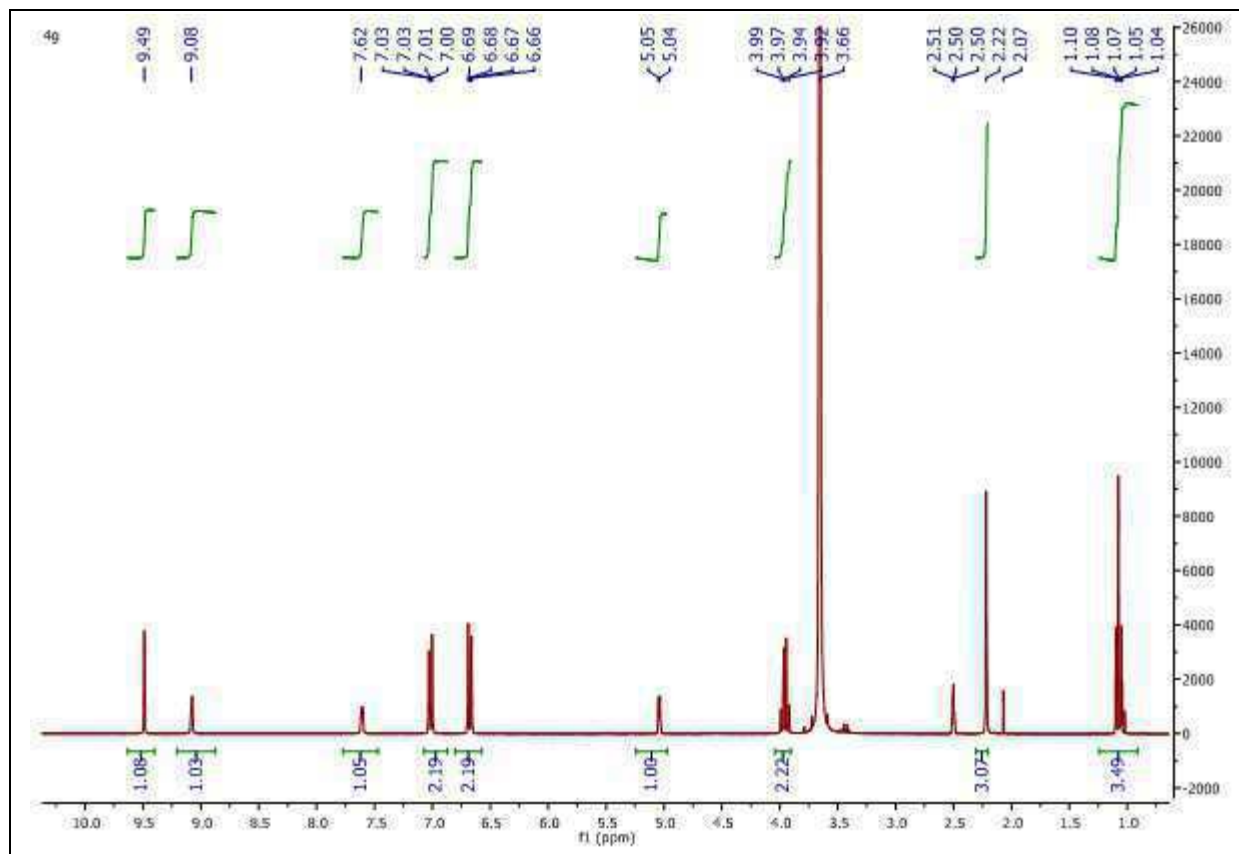
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4cSpectre de masse MS-ESI $^+$ de 4d

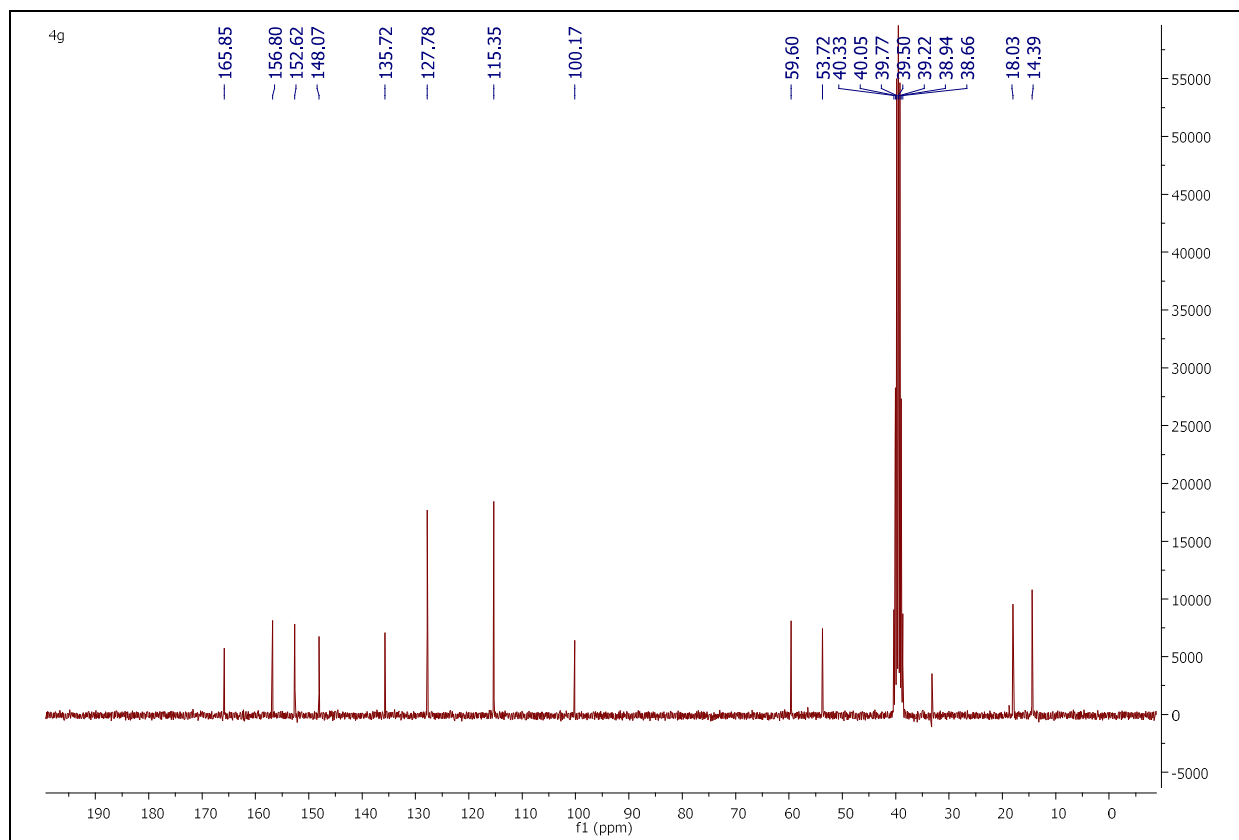
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 4dSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4d

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 4eSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4e

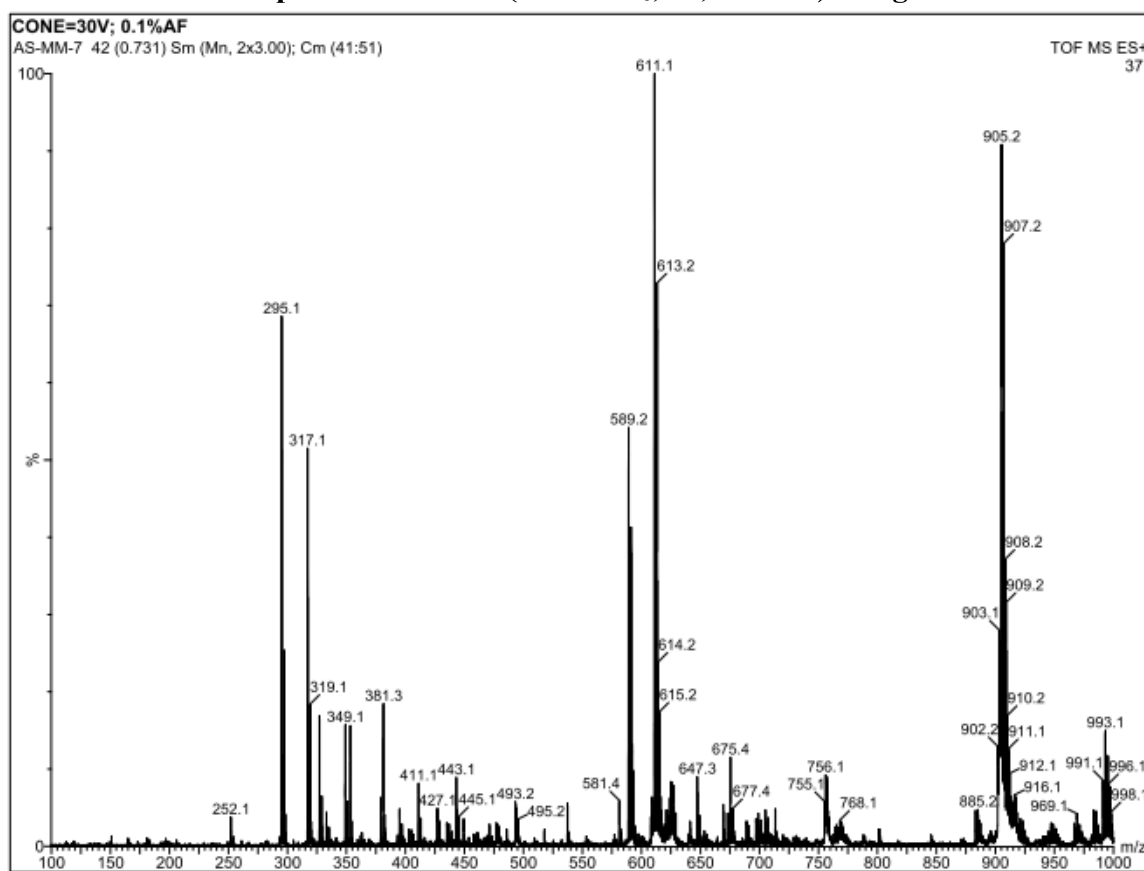
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4eSpectre de masse MS-ESI $^+$ de 4f



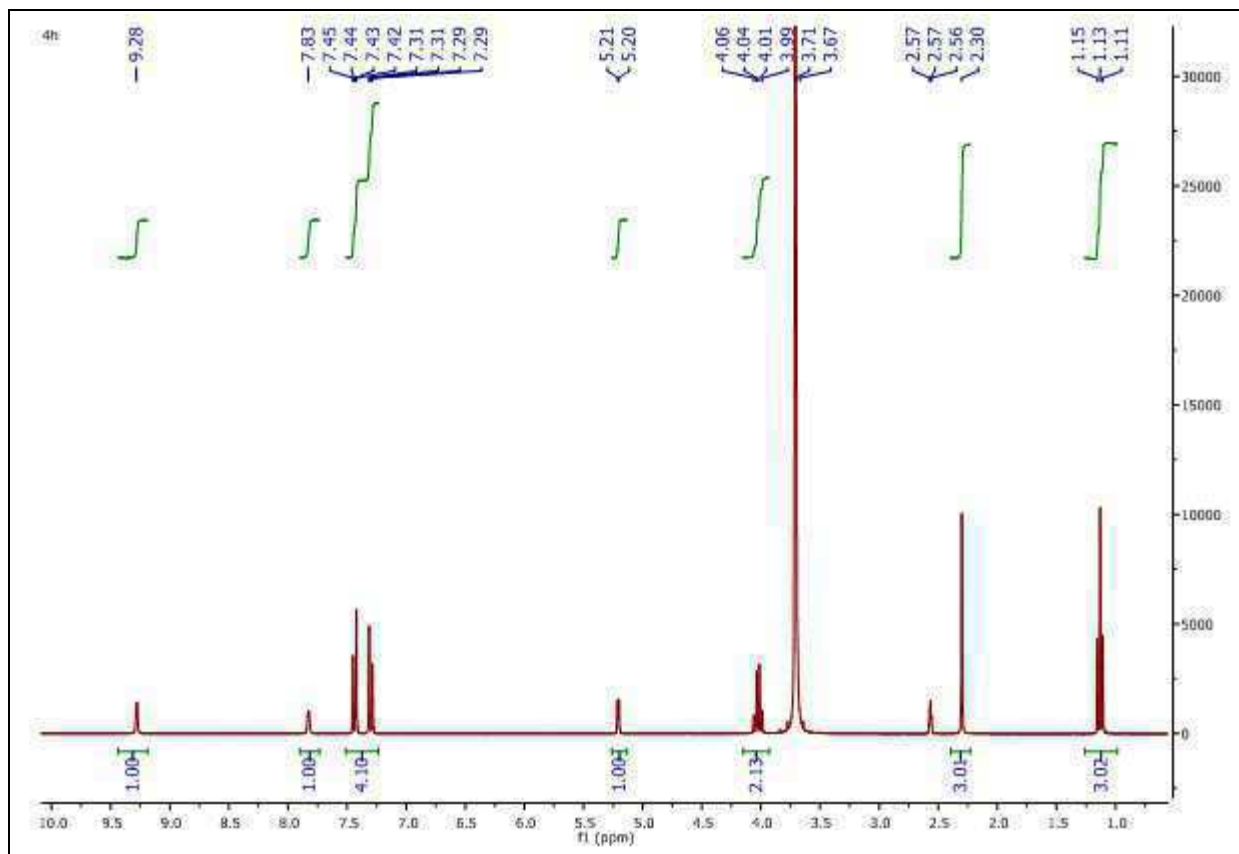
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 4gSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4g



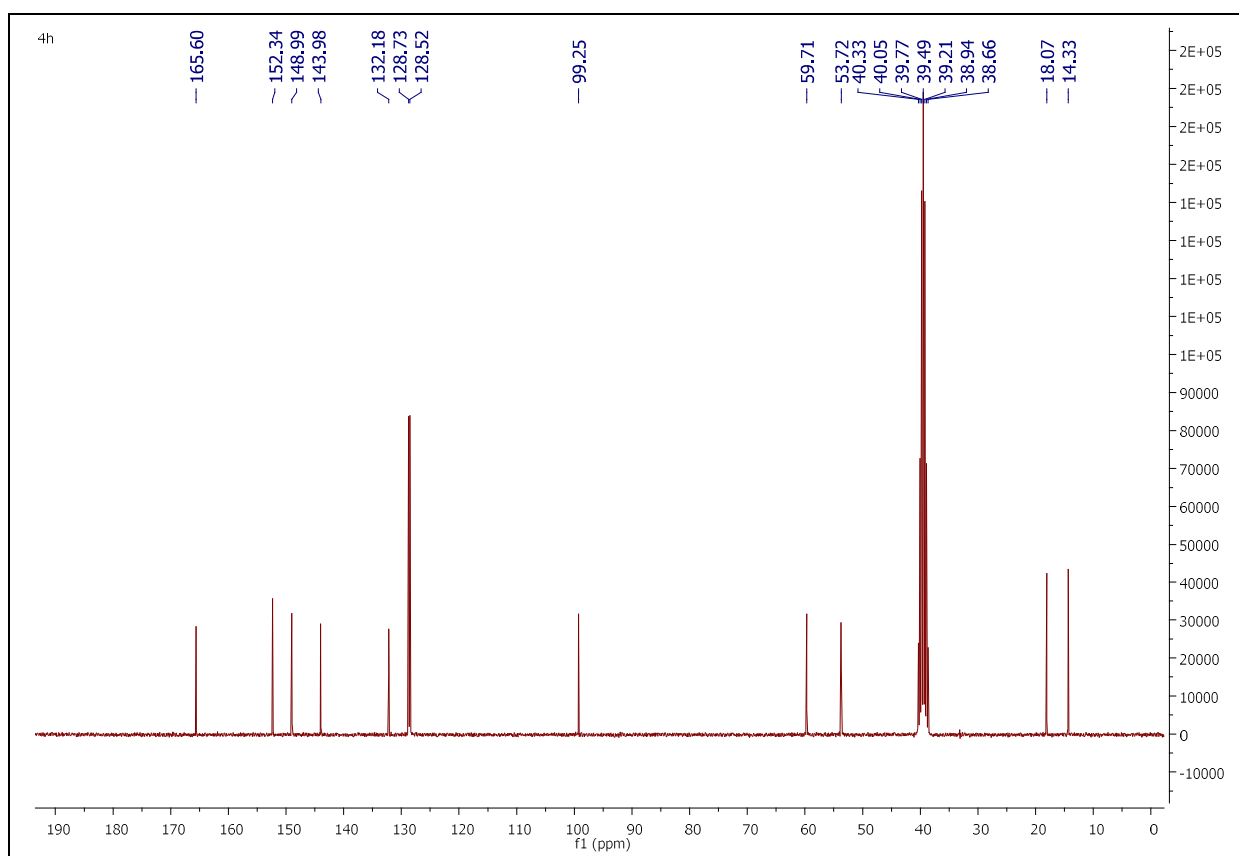
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4g



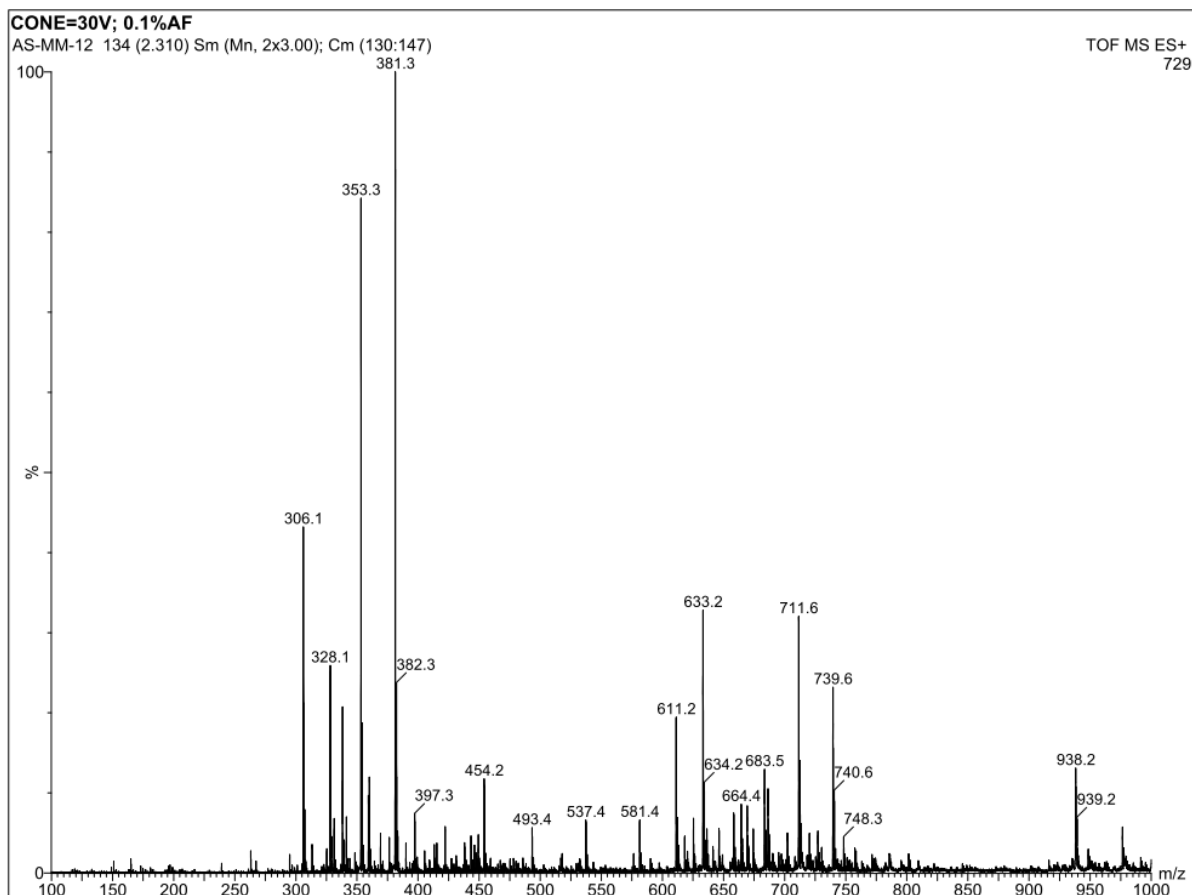
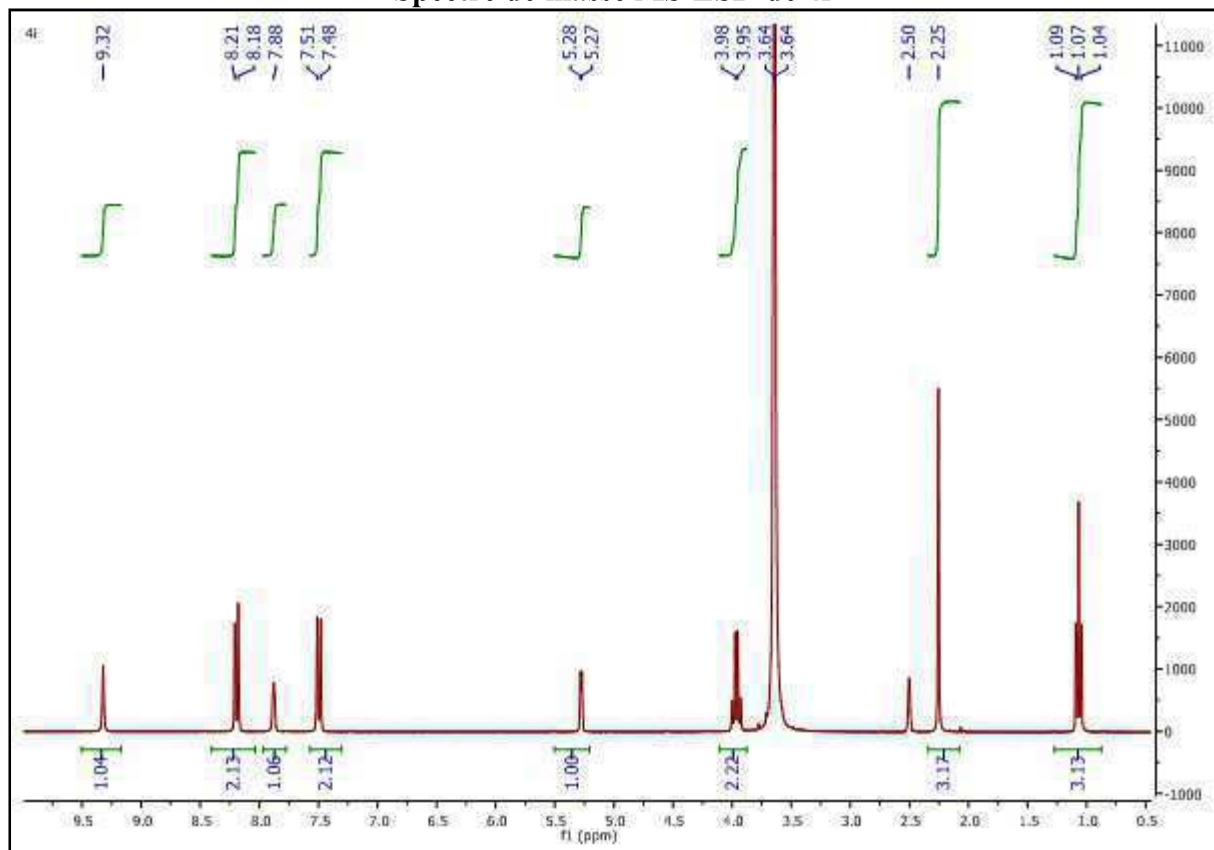
Spectre de masse MS-ESI $^+$ de 4h

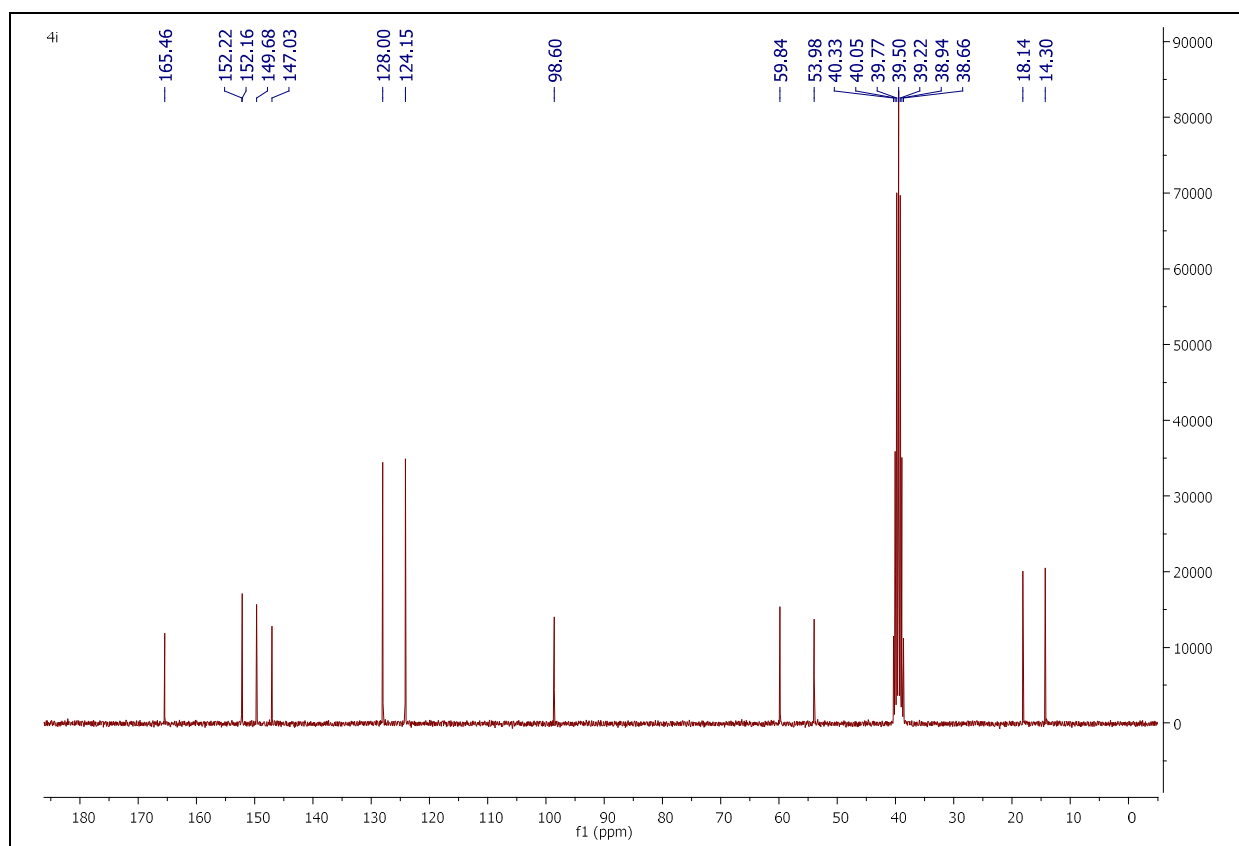
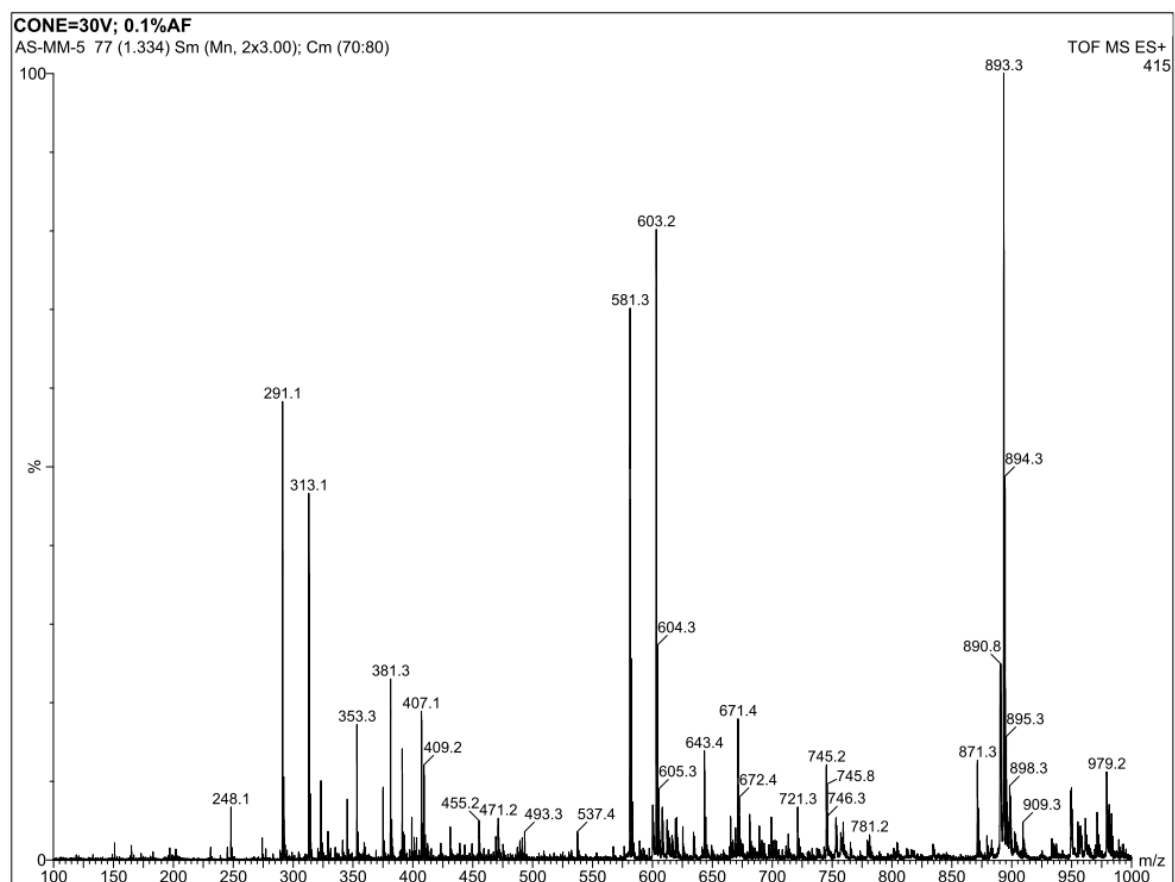


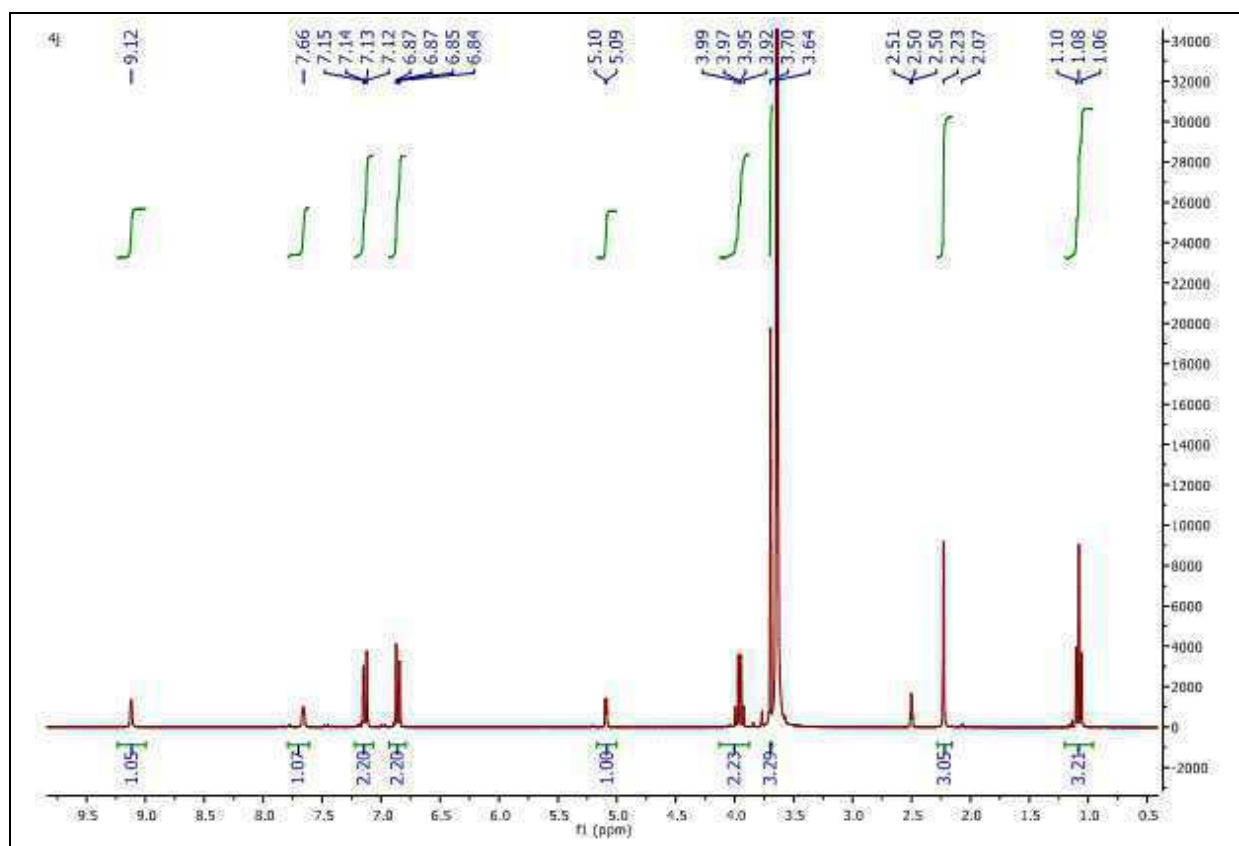
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4h



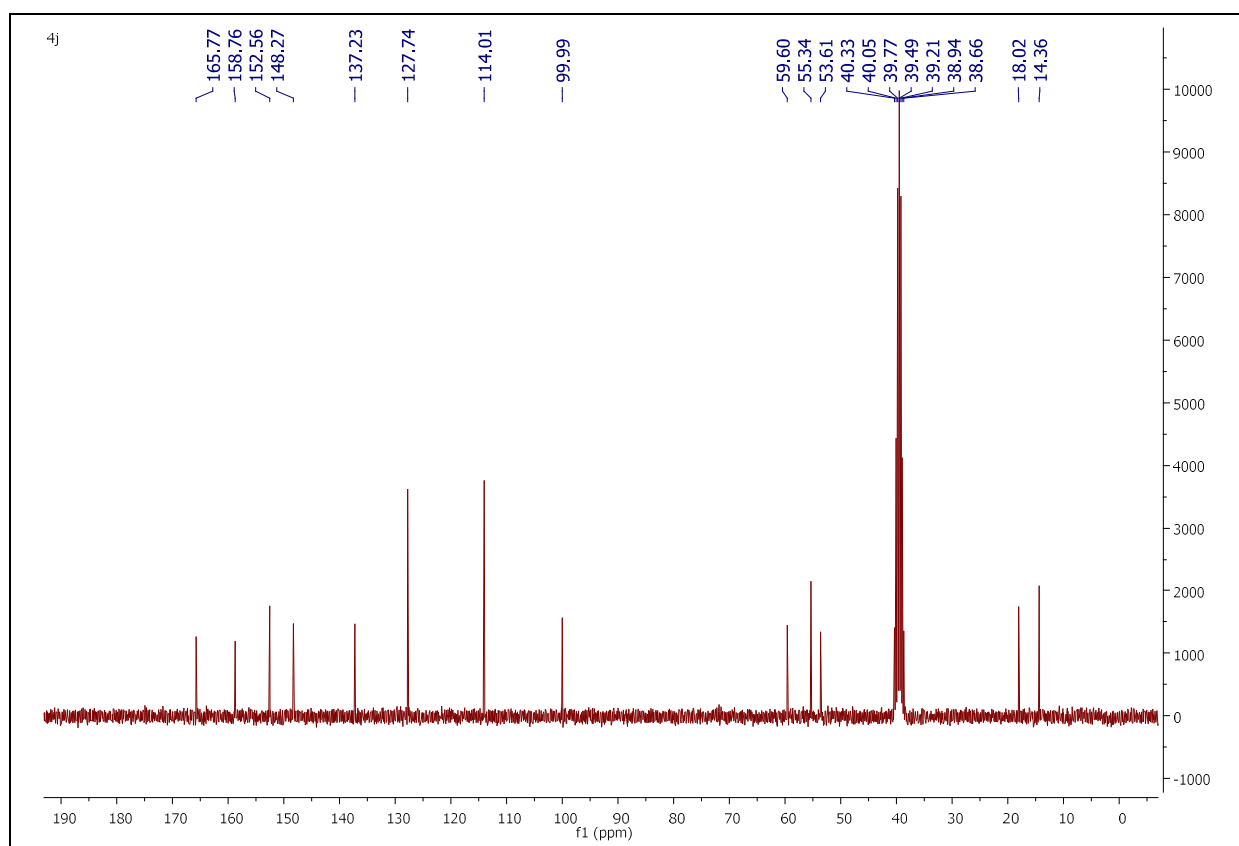
Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 4h

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 4iSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 4i

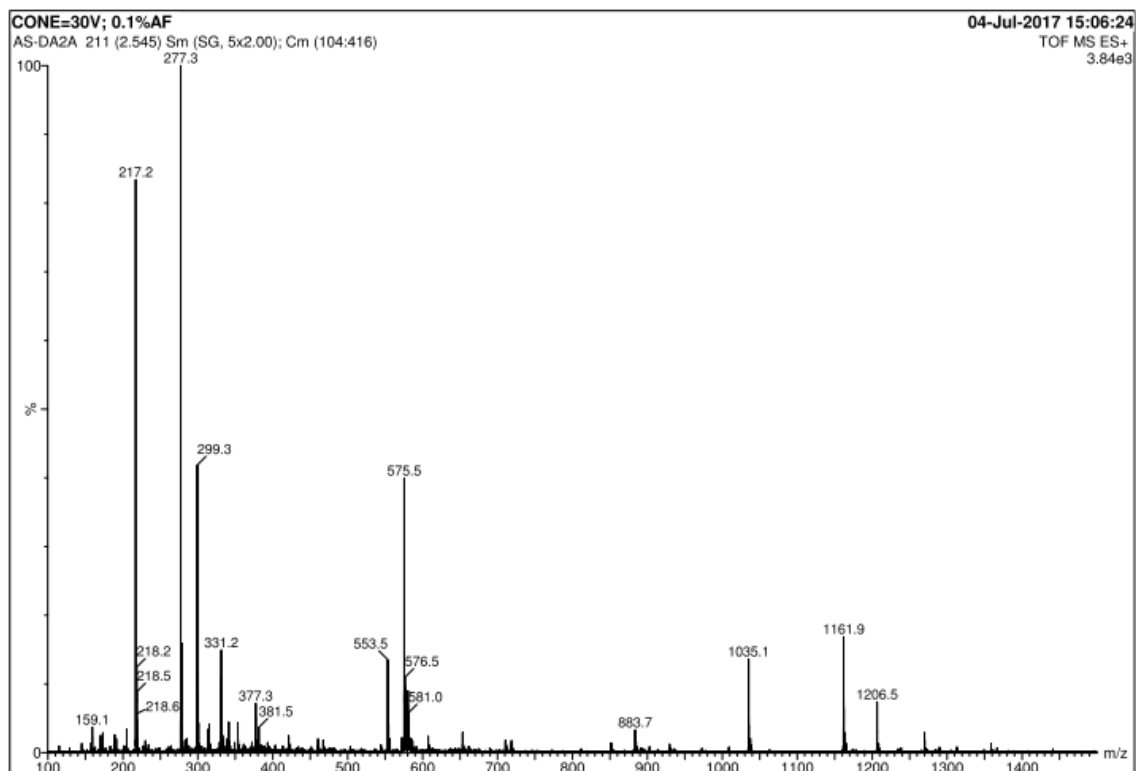
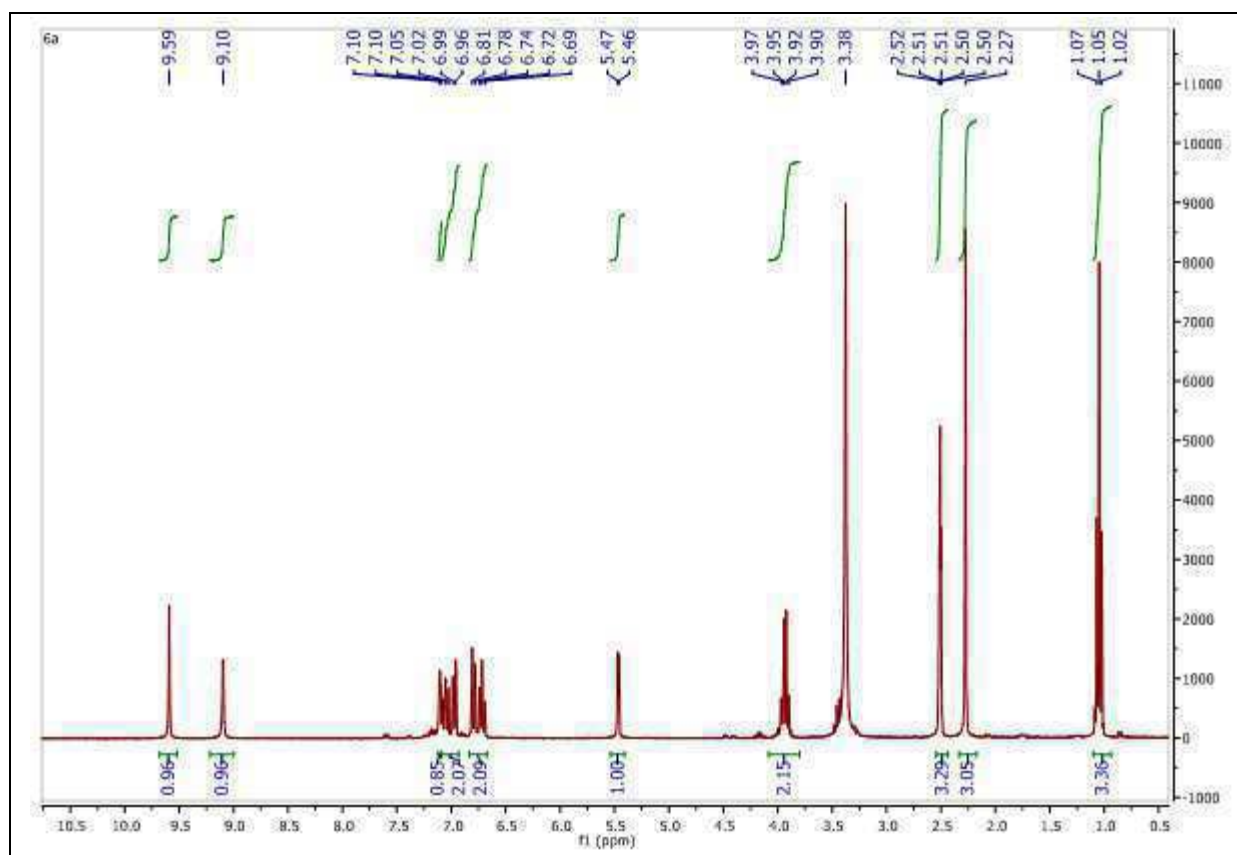
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4iSpectre de masse MS-ESI $^+$ de 4j

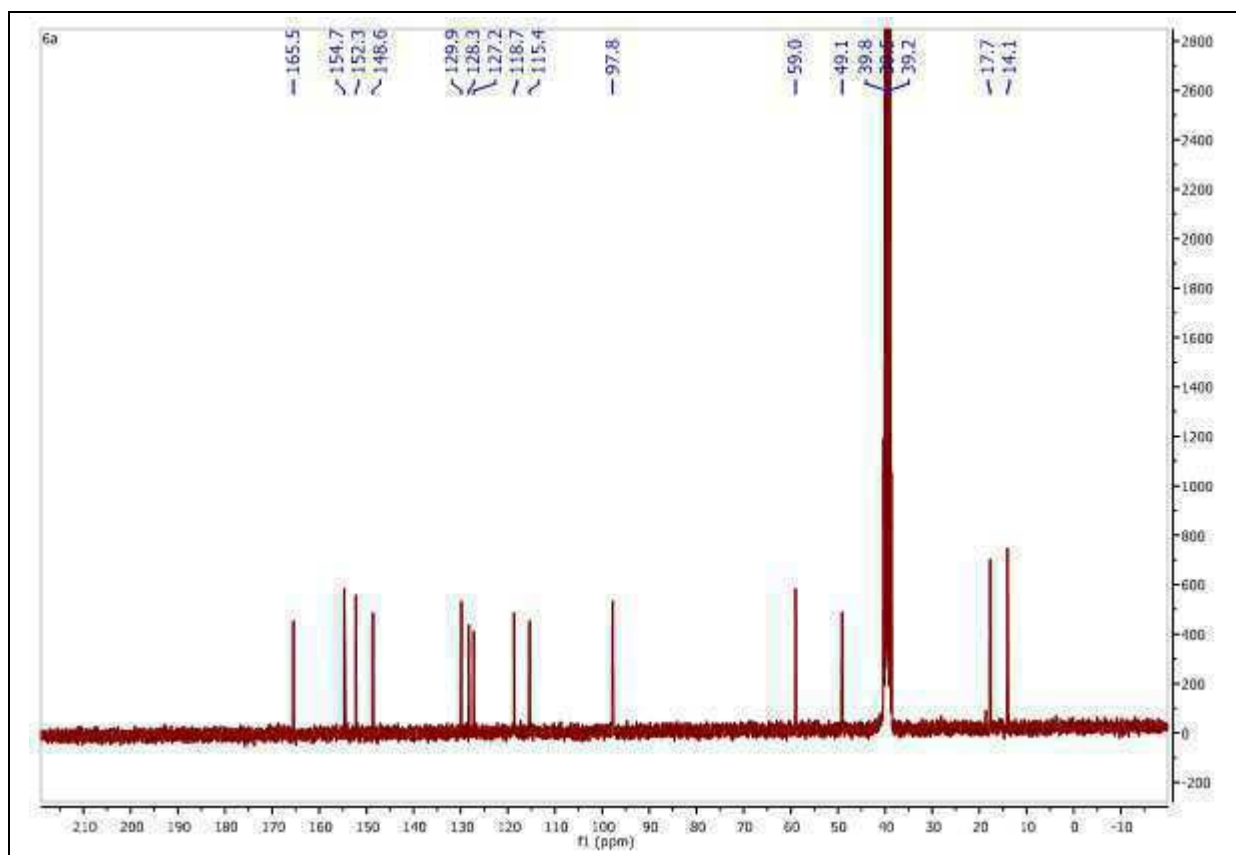


Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 4j

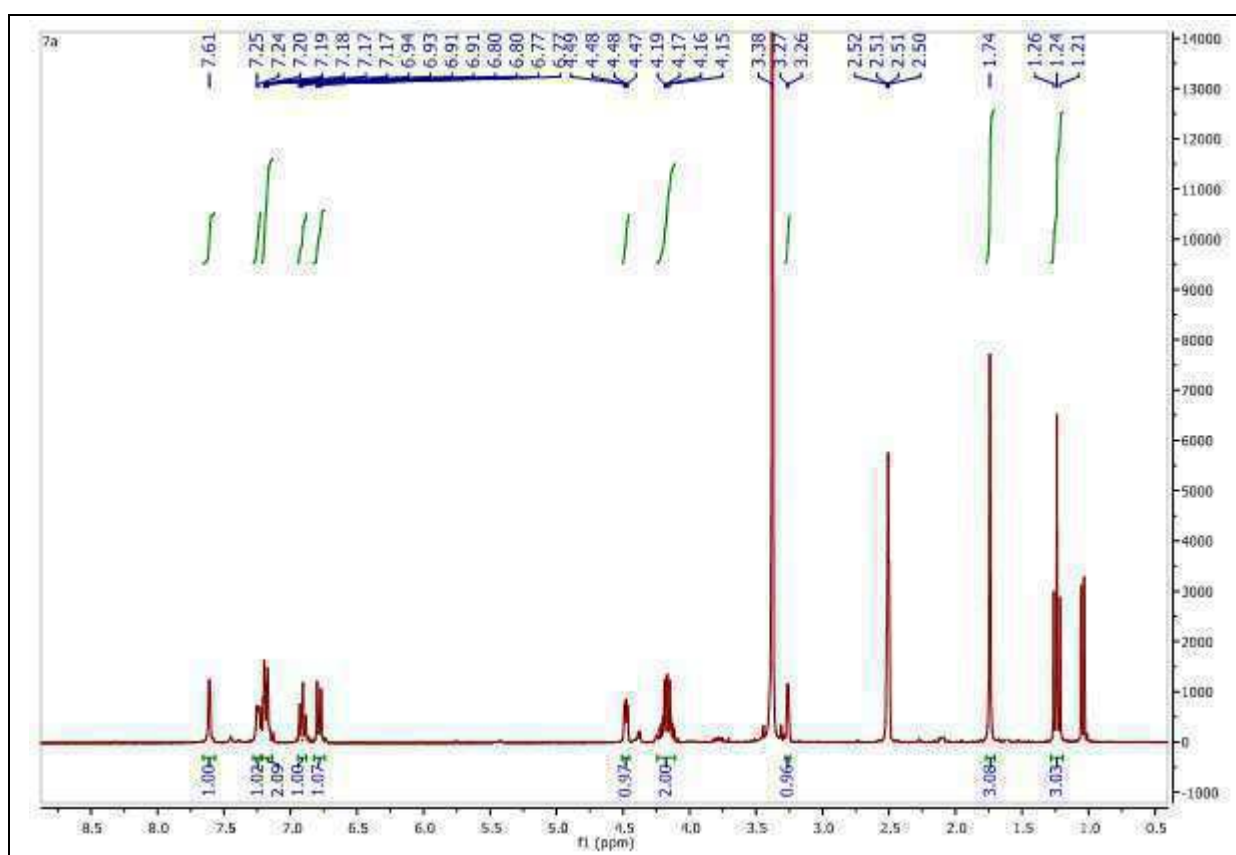


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 4j

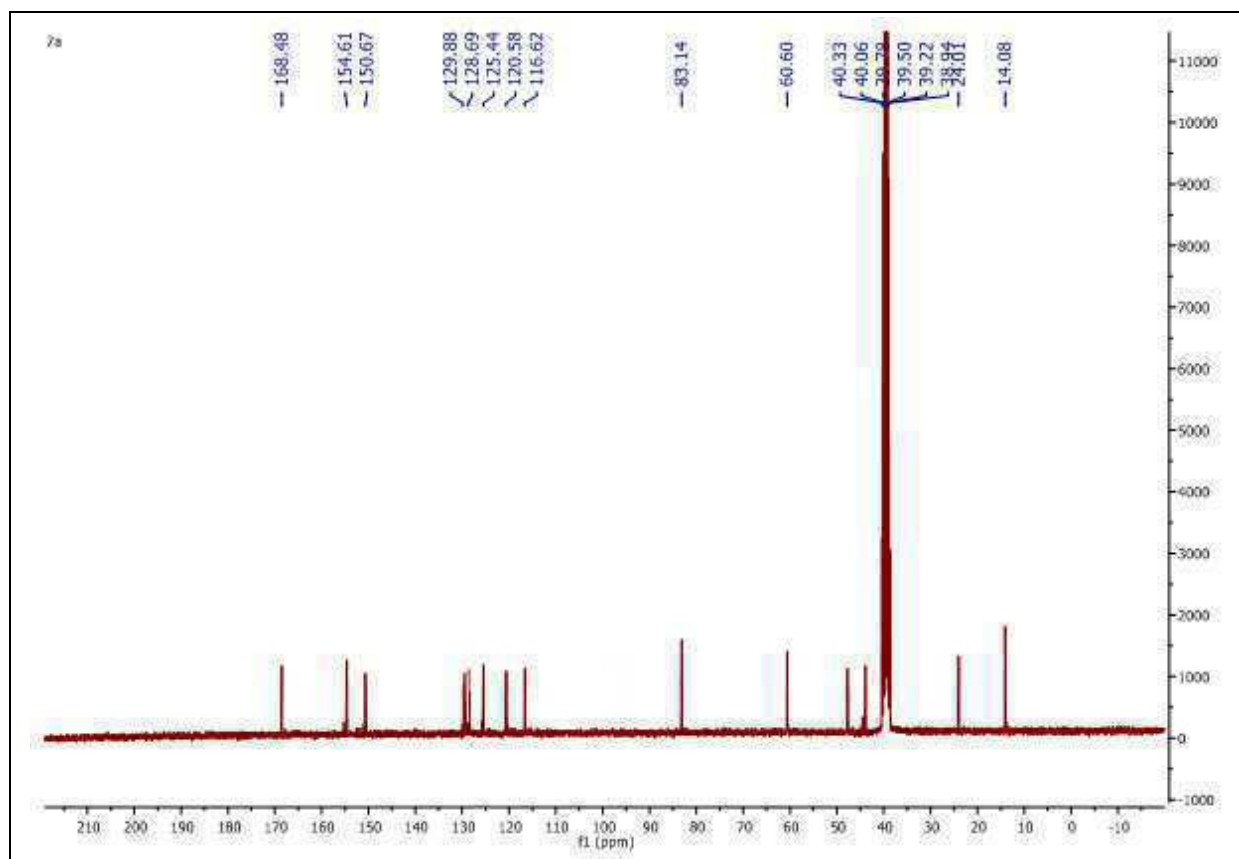
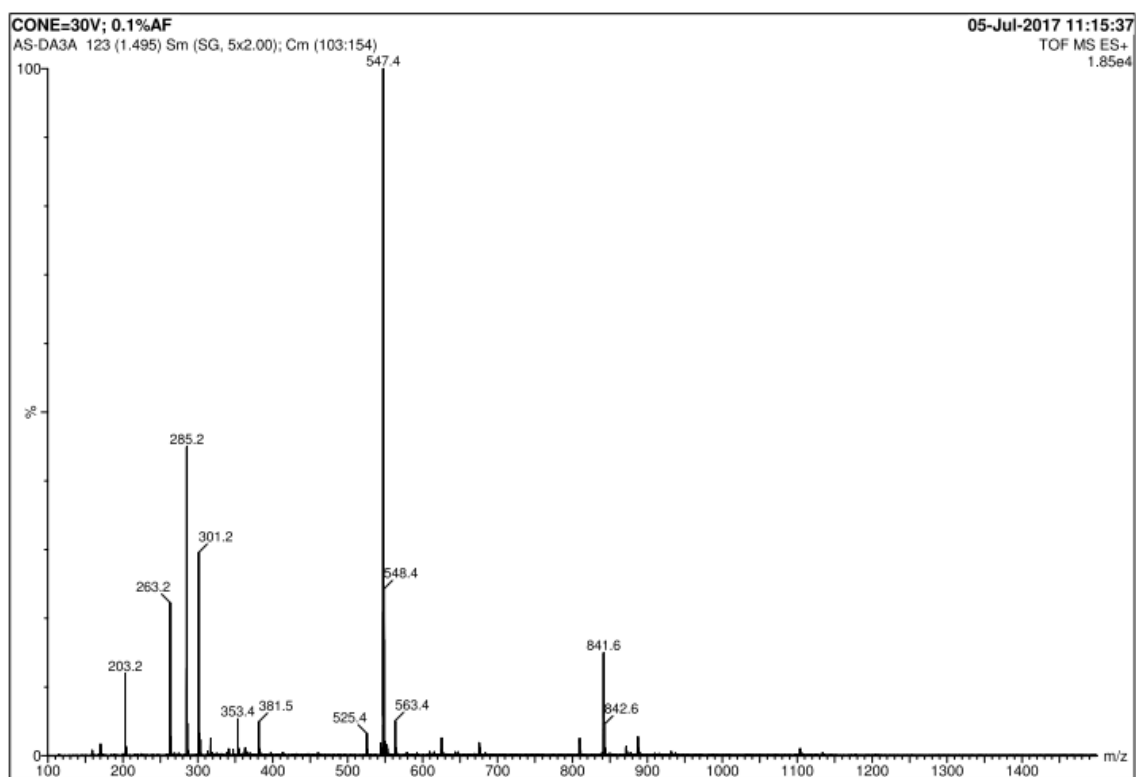
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 6a et de 7aSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 6a

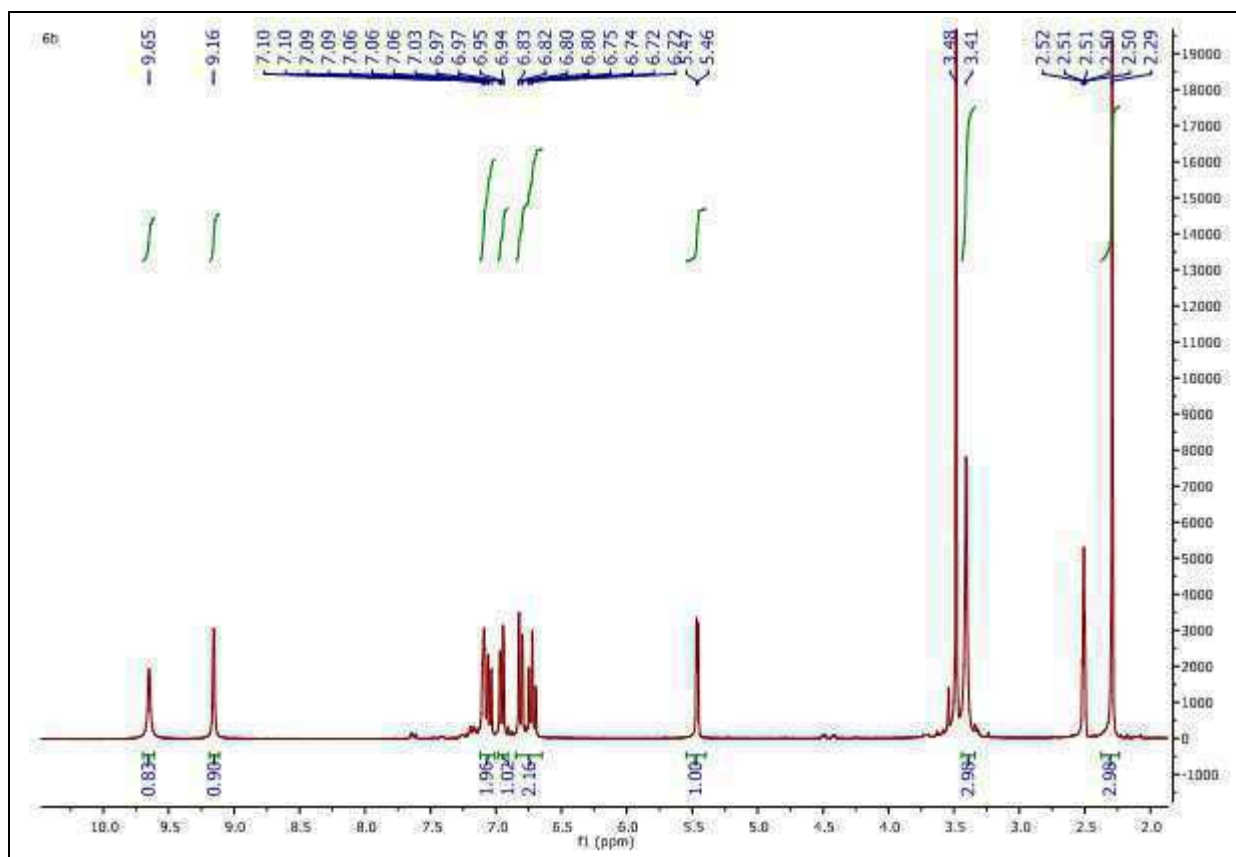


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6a

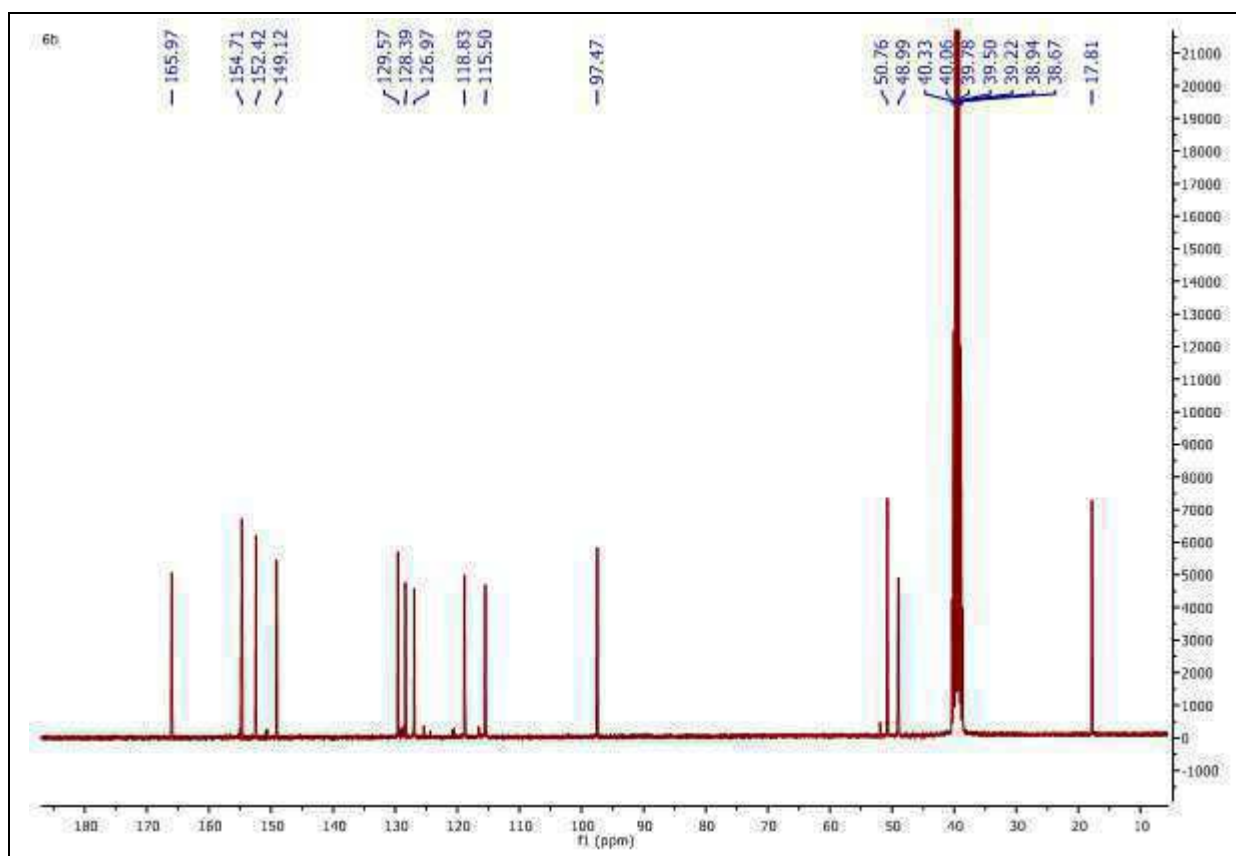


Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 7a

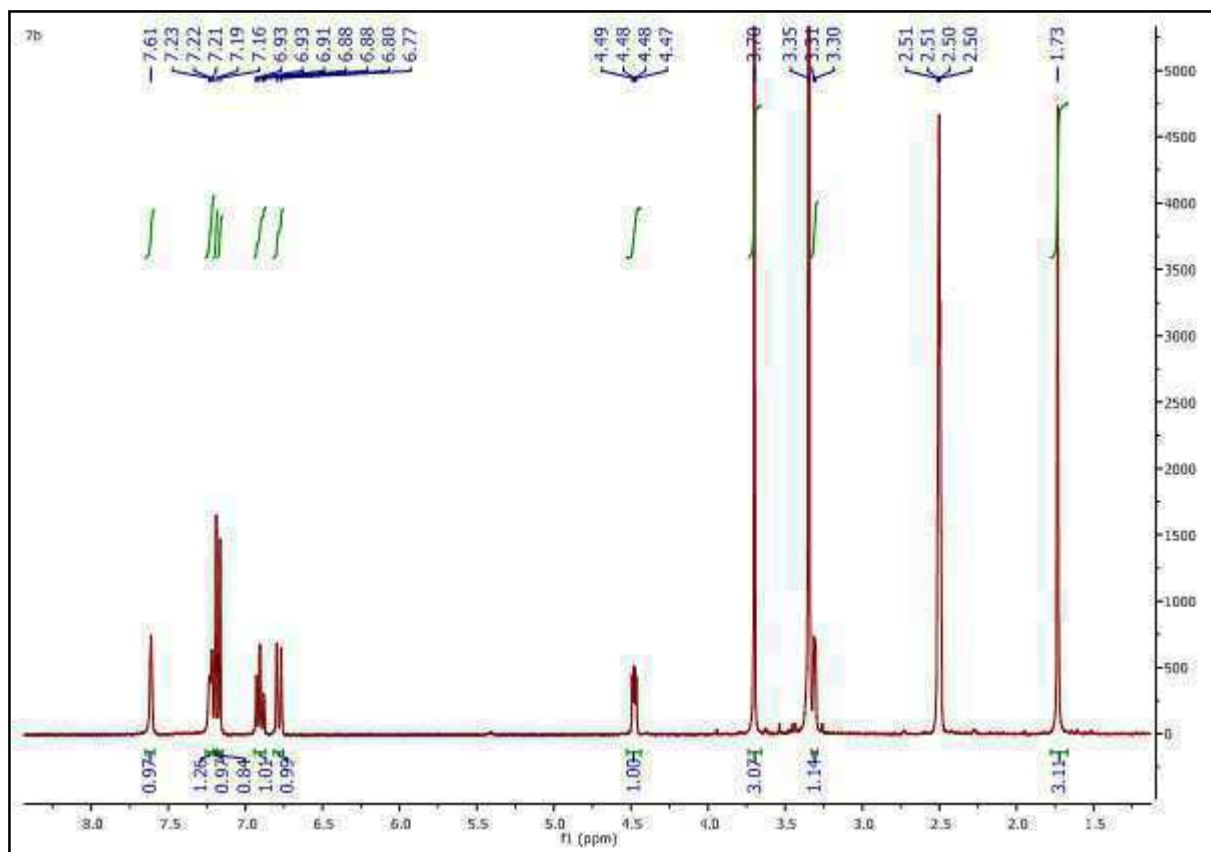
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 7aSpectre de masse MS-ESI⁺ de 6b et 7b



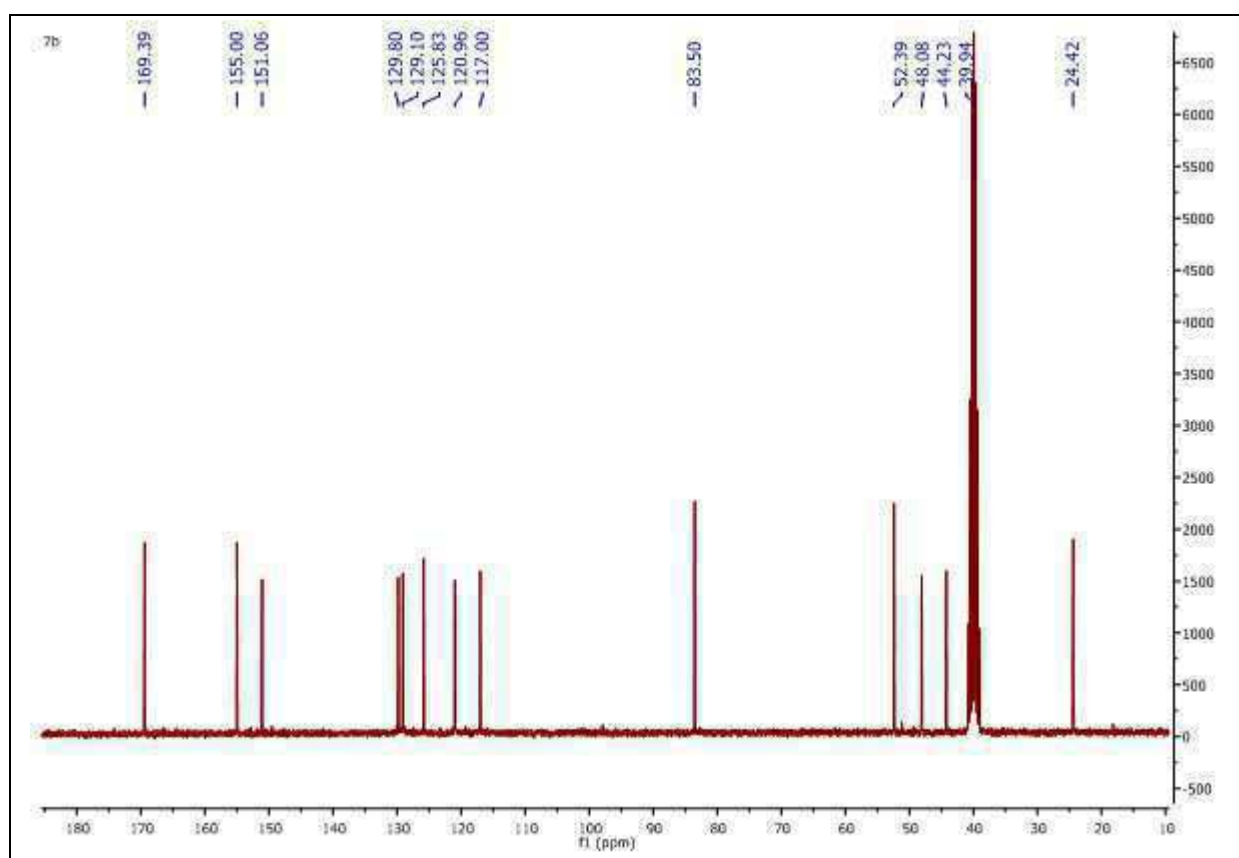
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6b



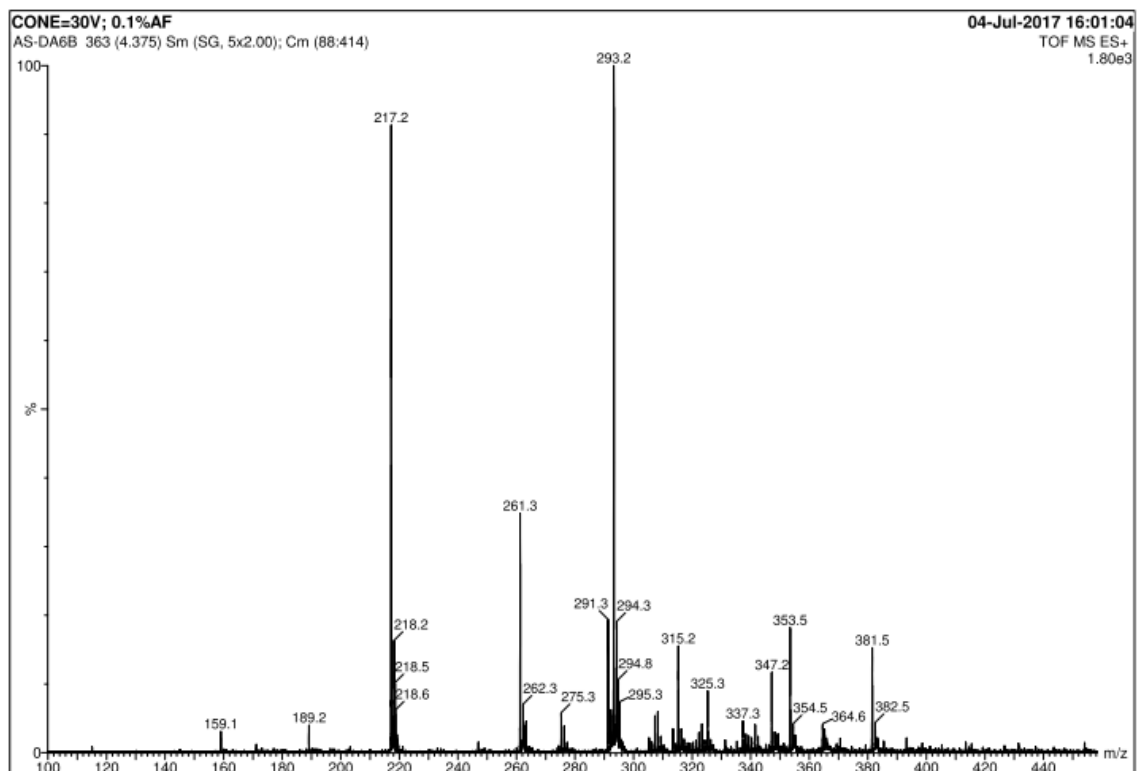
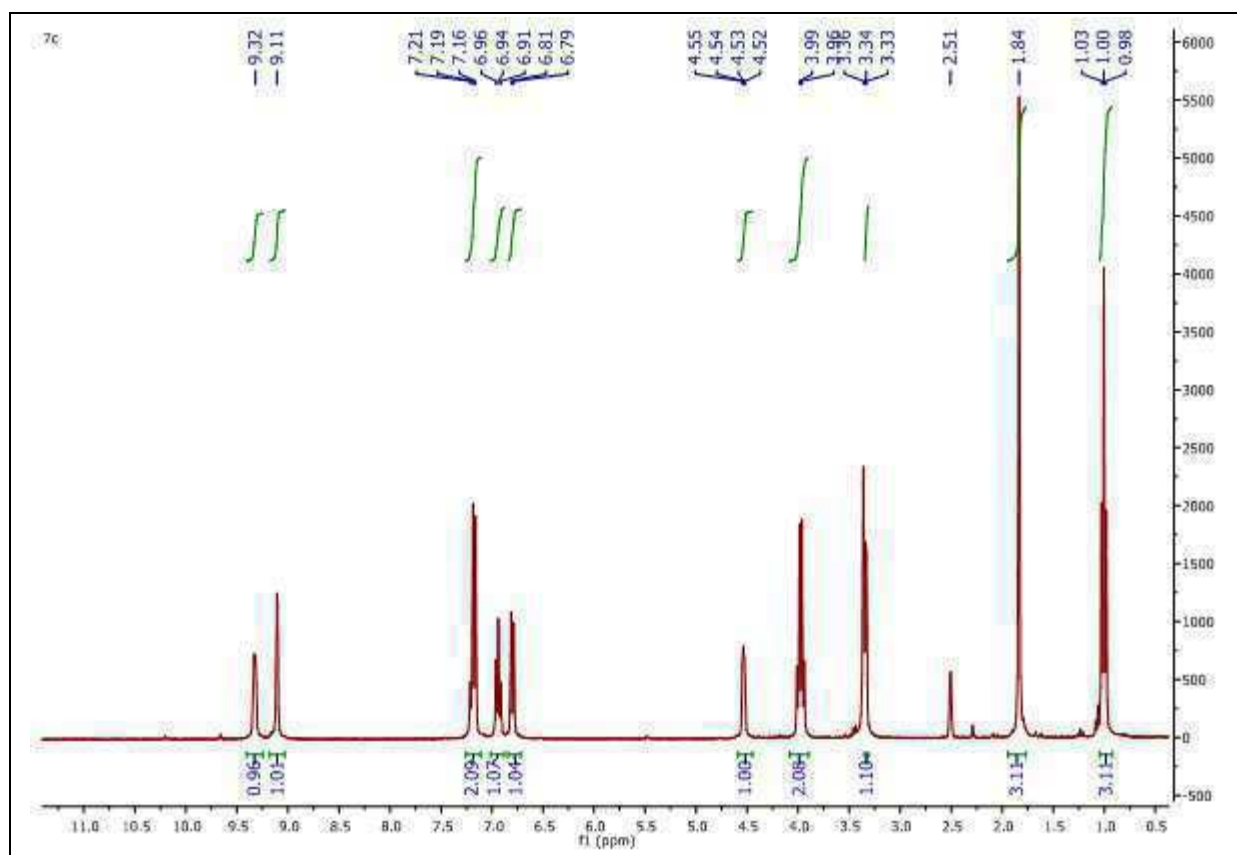
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6b

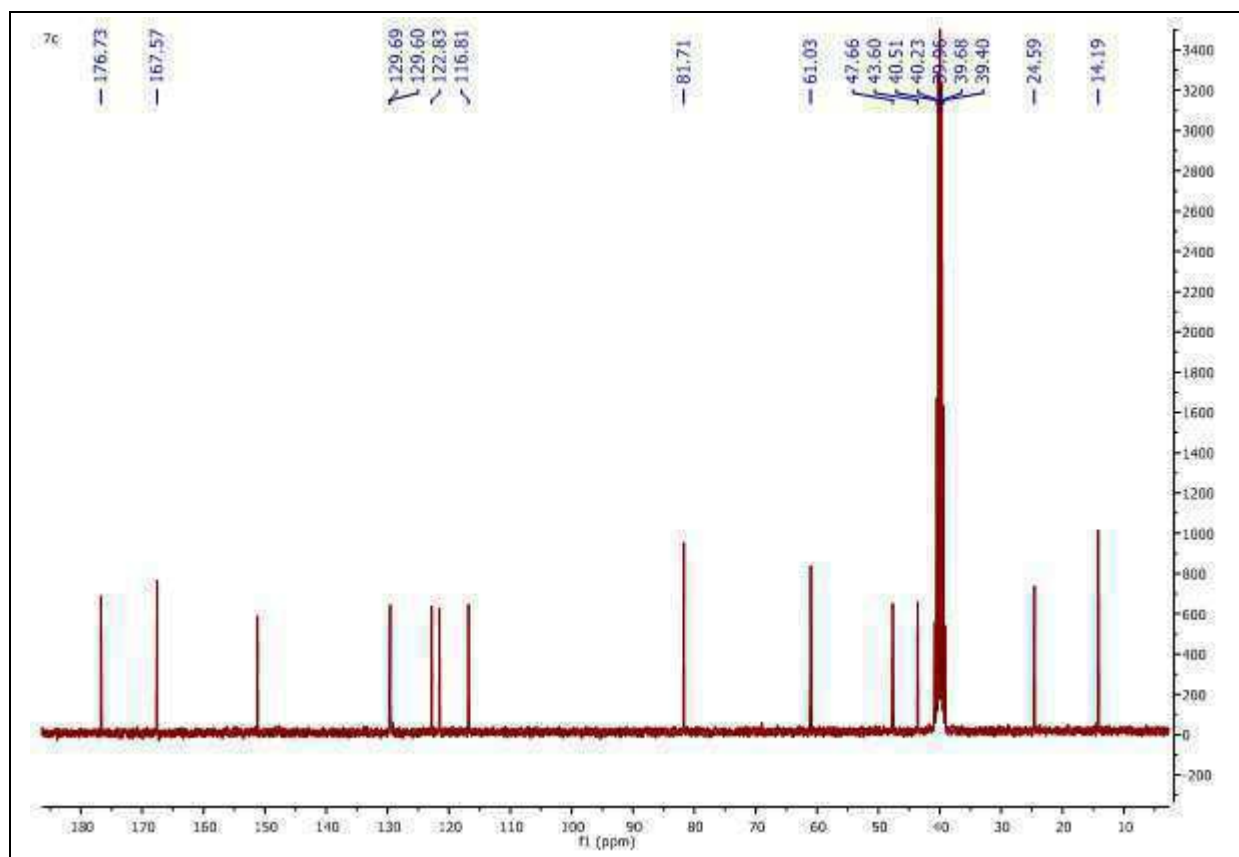
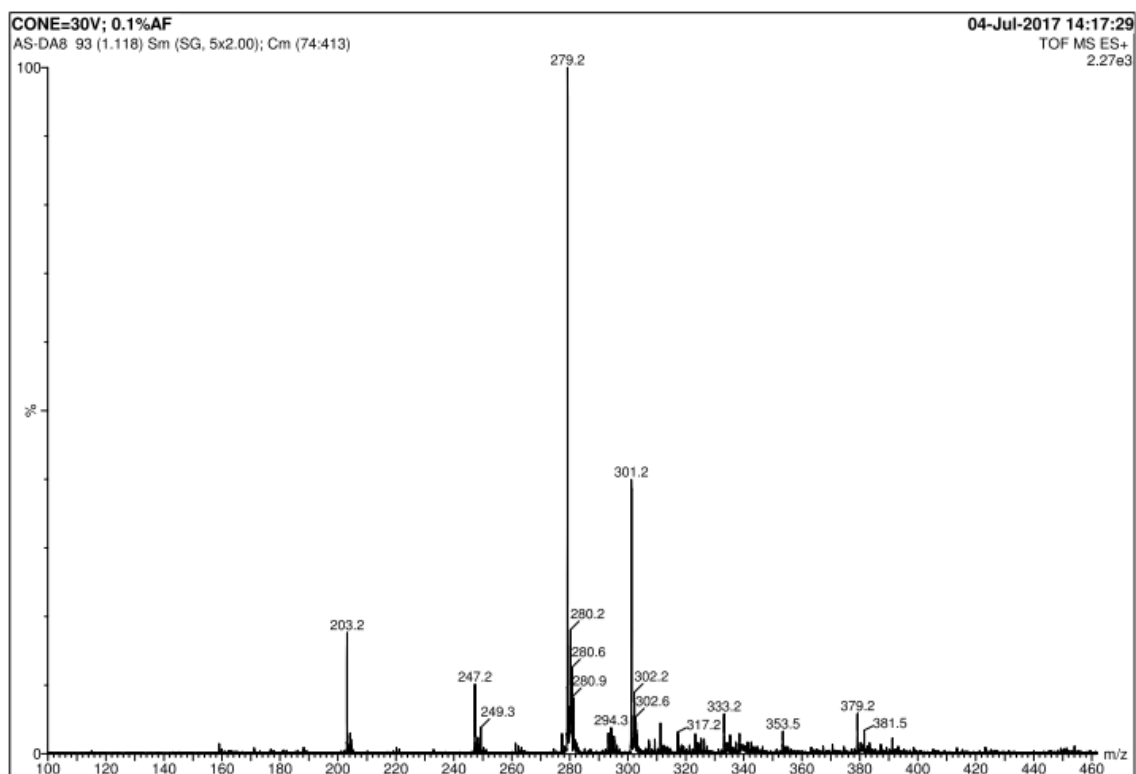


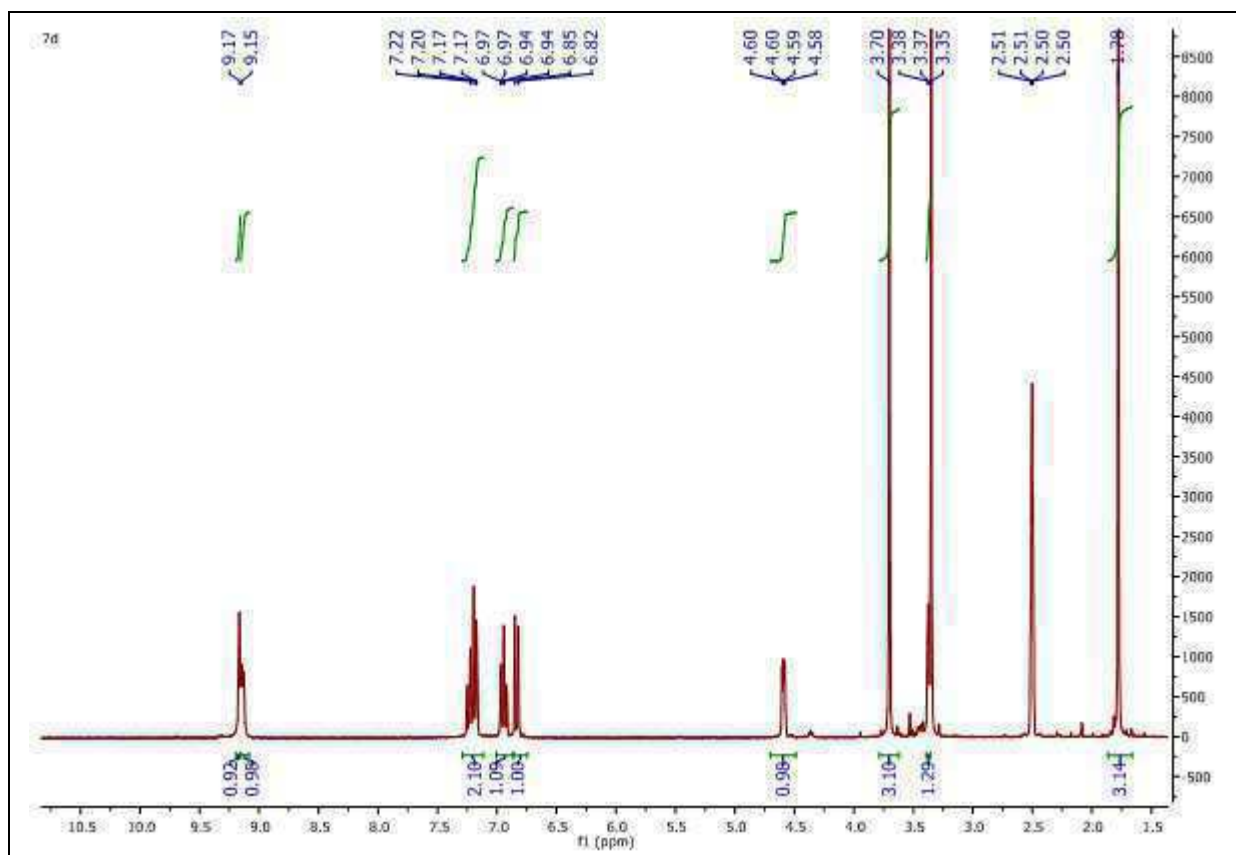
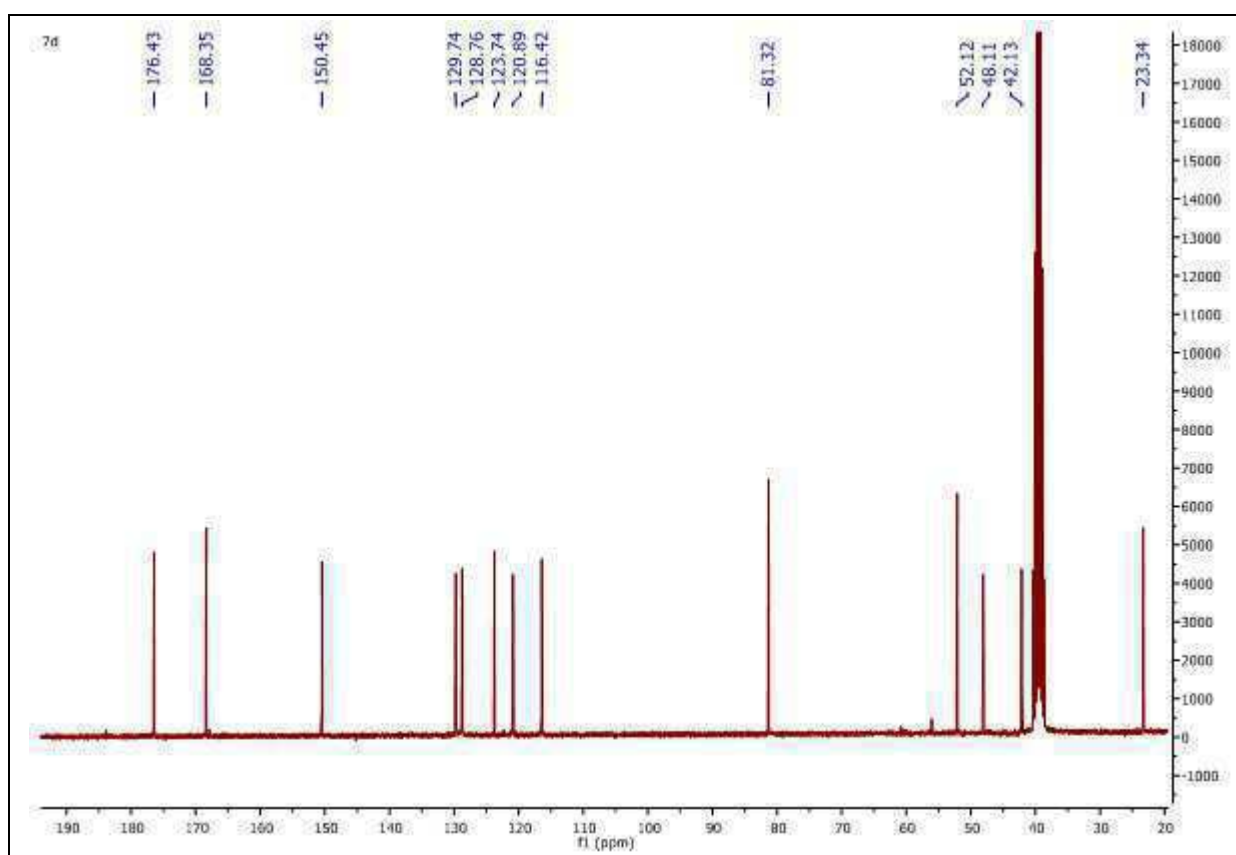
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 7b

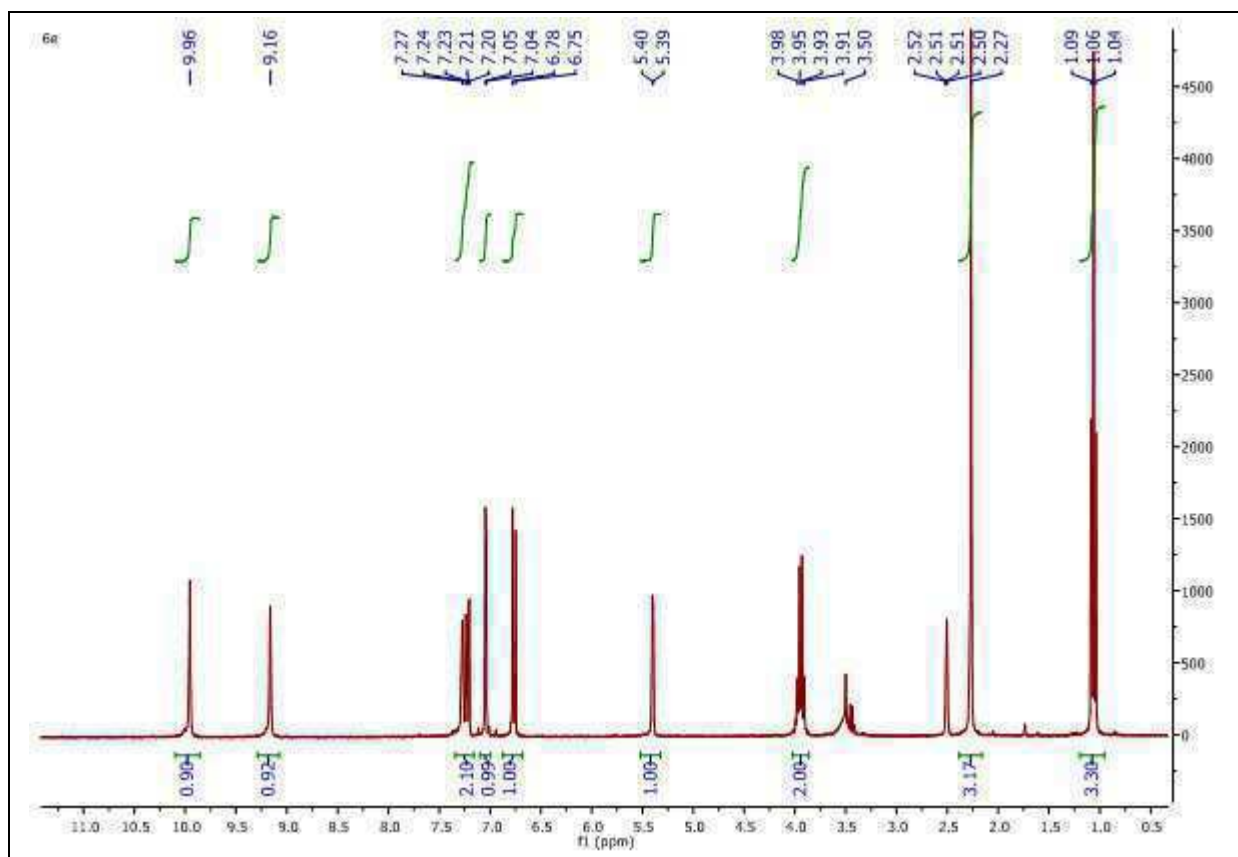
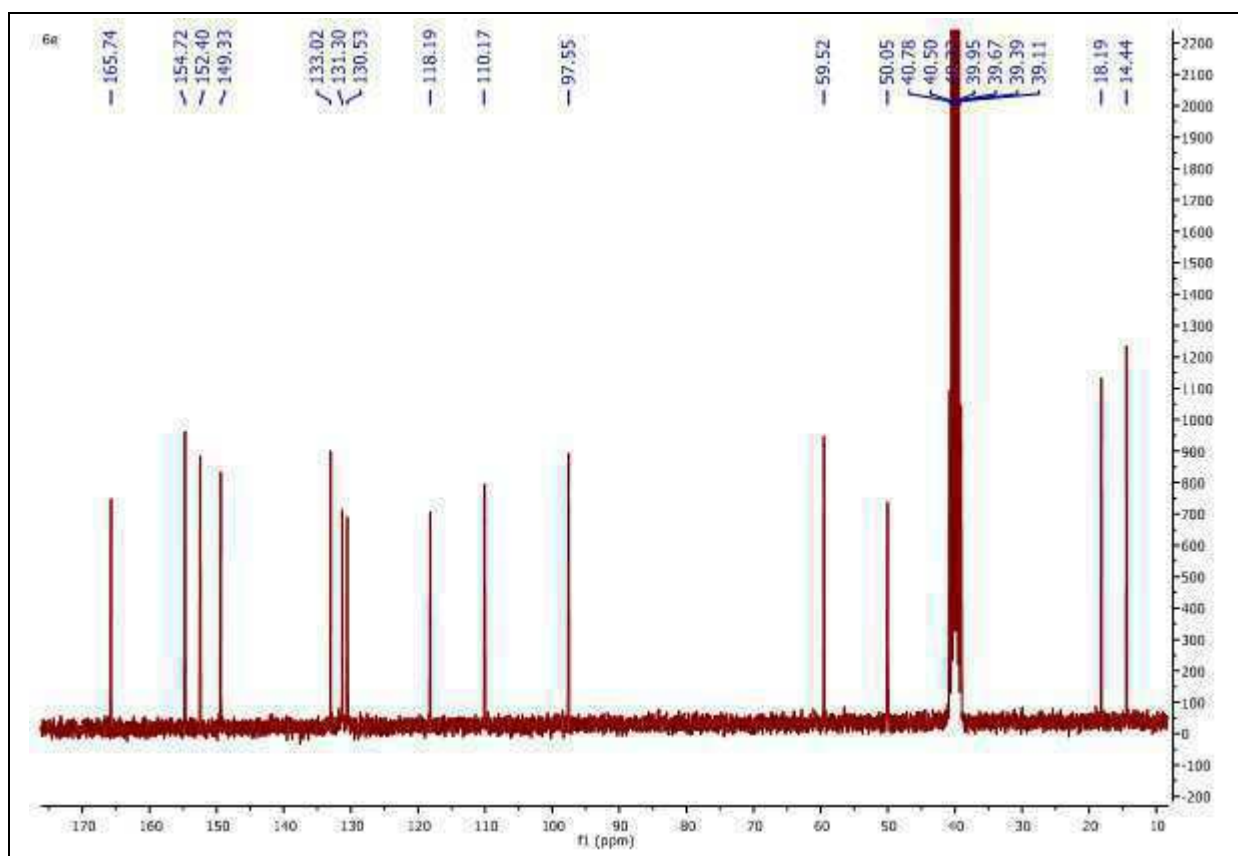


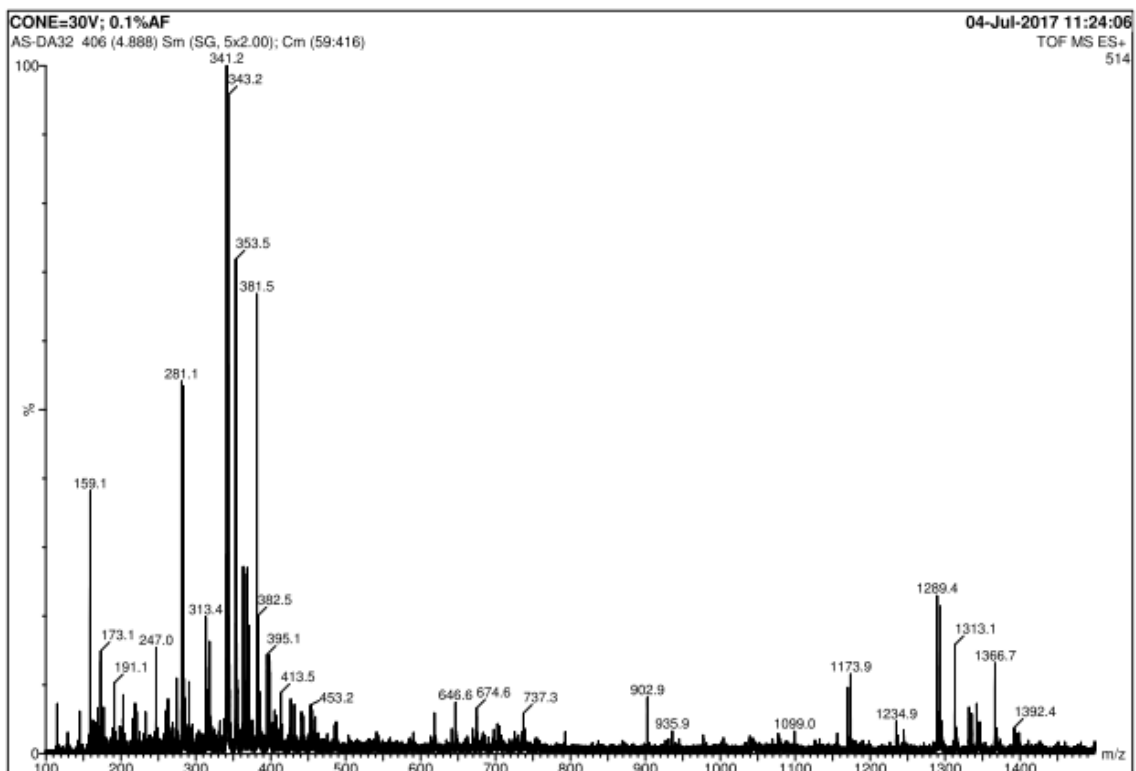
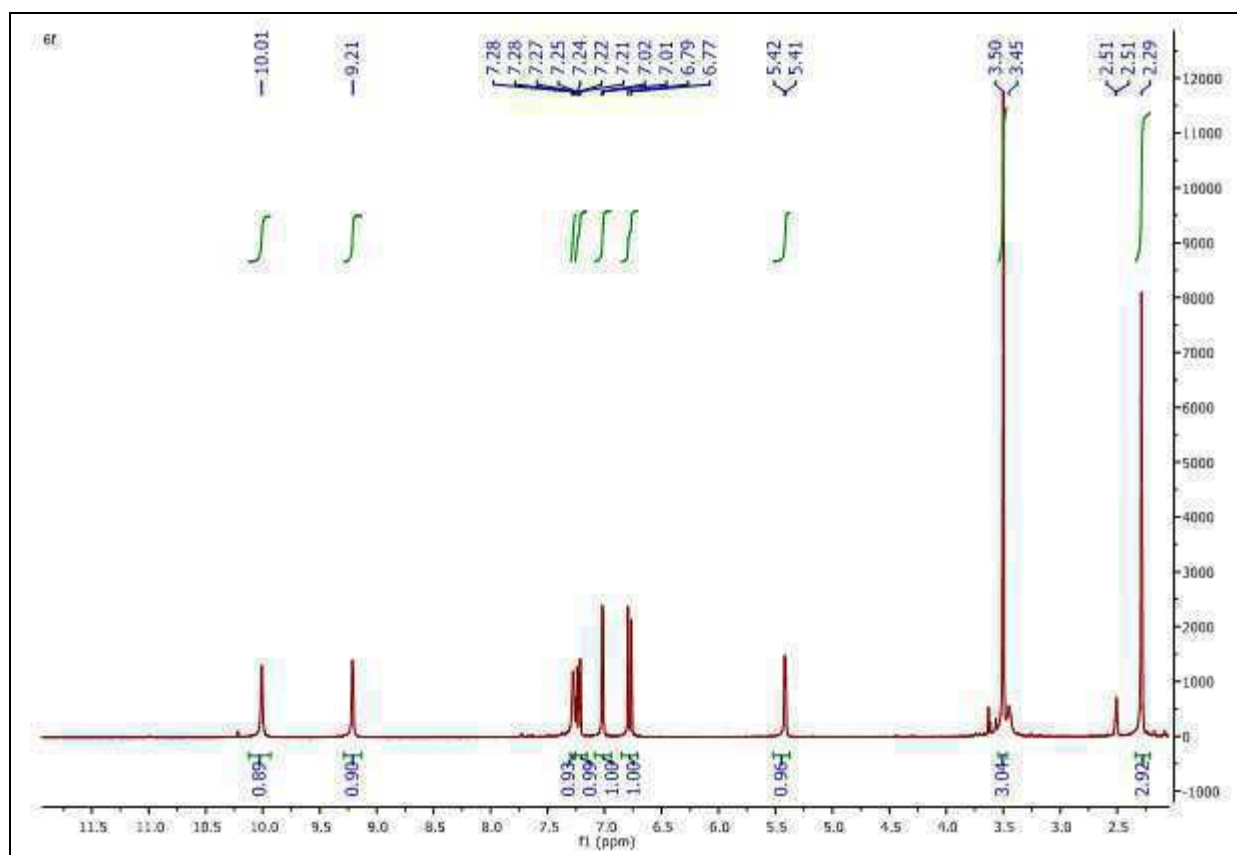
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 7b

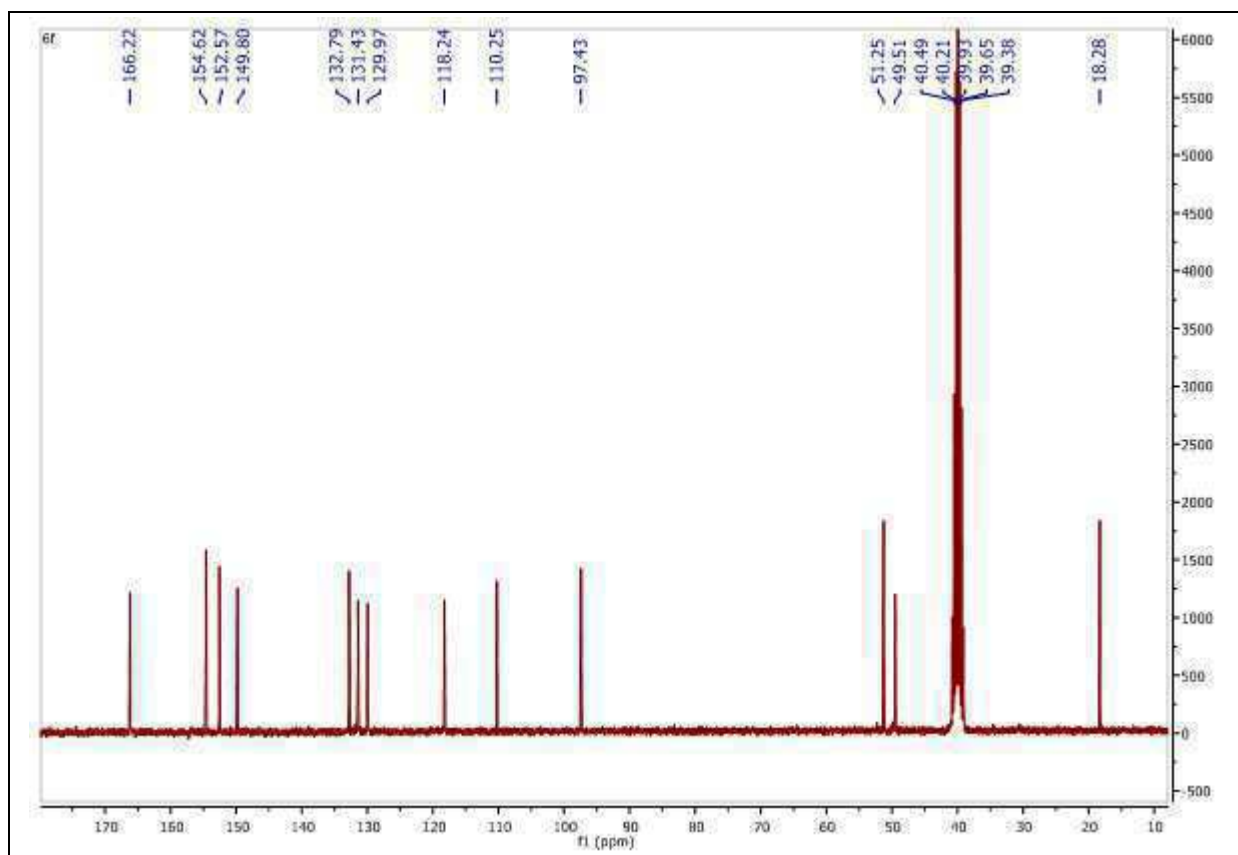
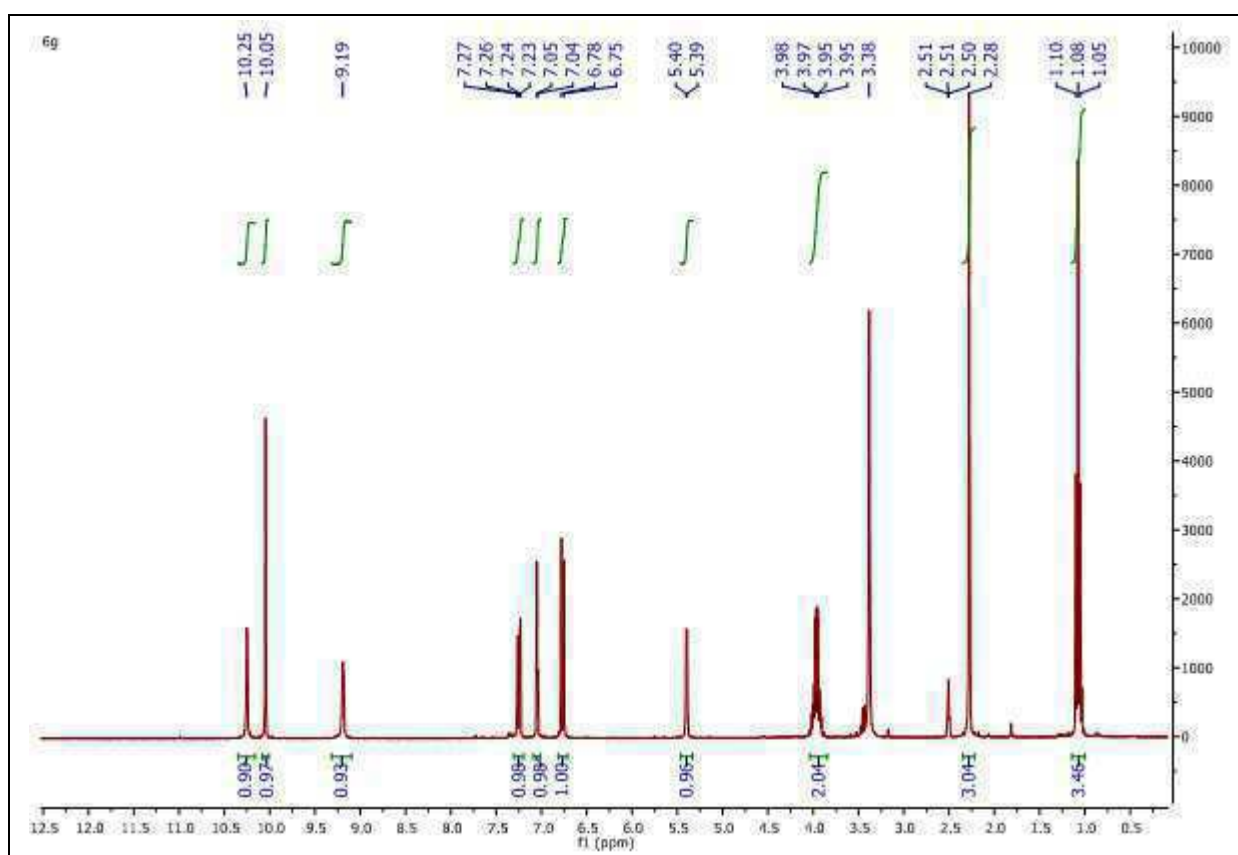
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 7cSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 7c

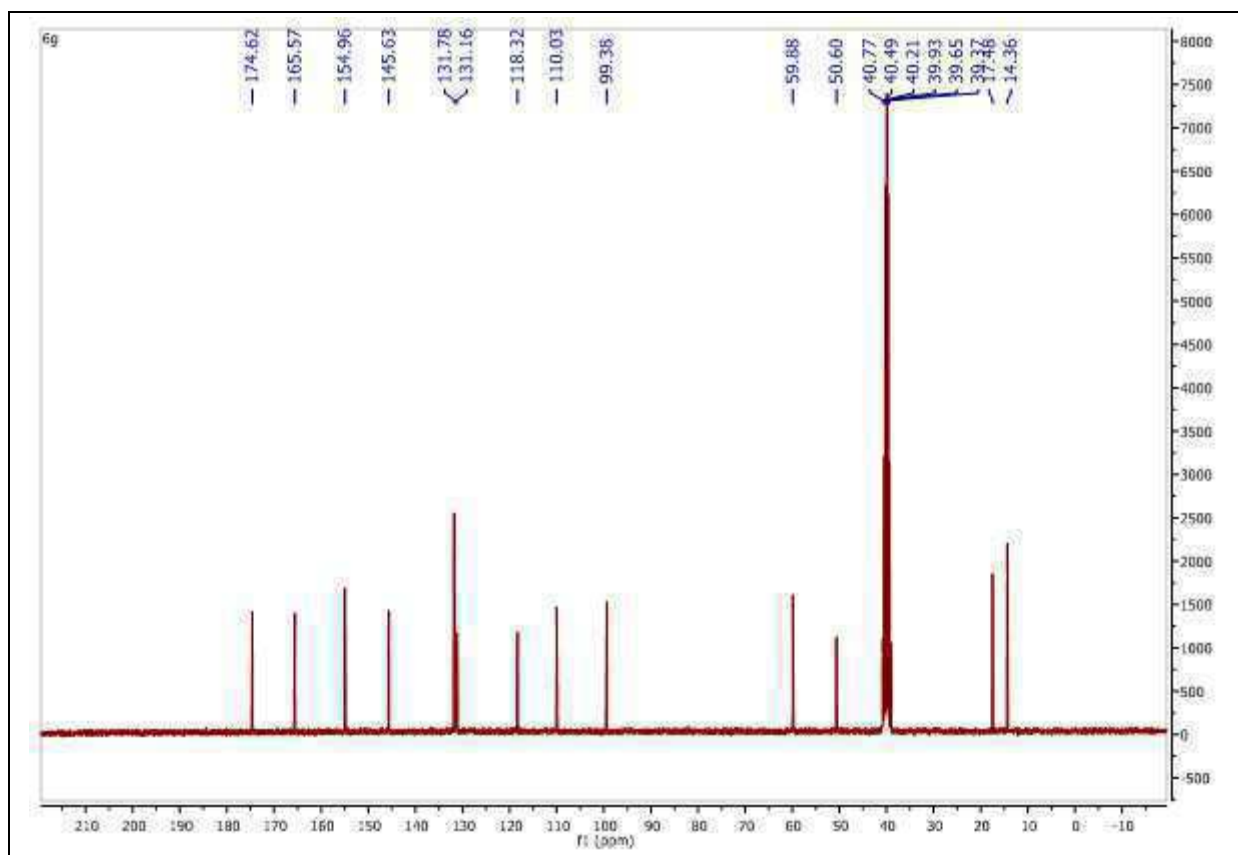
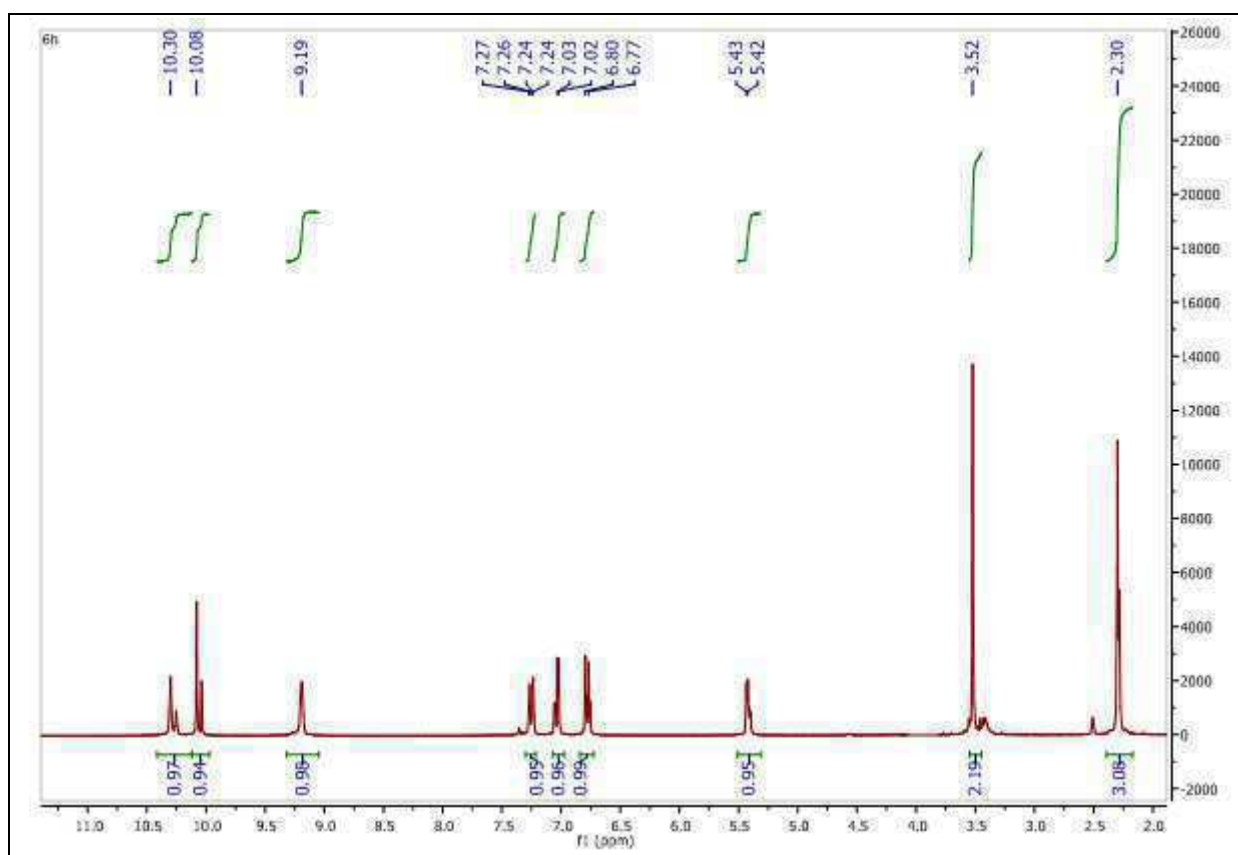
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 7cSpectre de masse MS-ESI⁺ de 7d

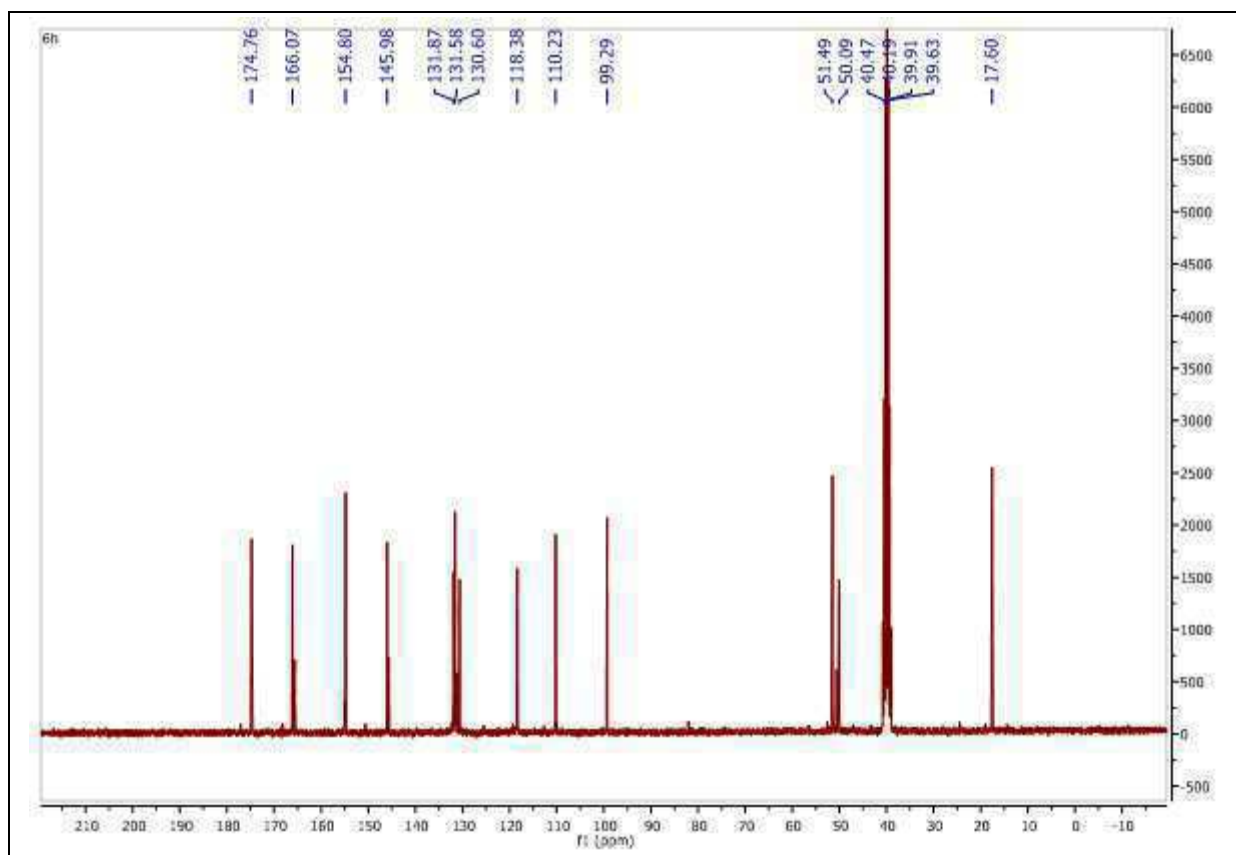
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 7dSpectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 7d

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6eSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6e

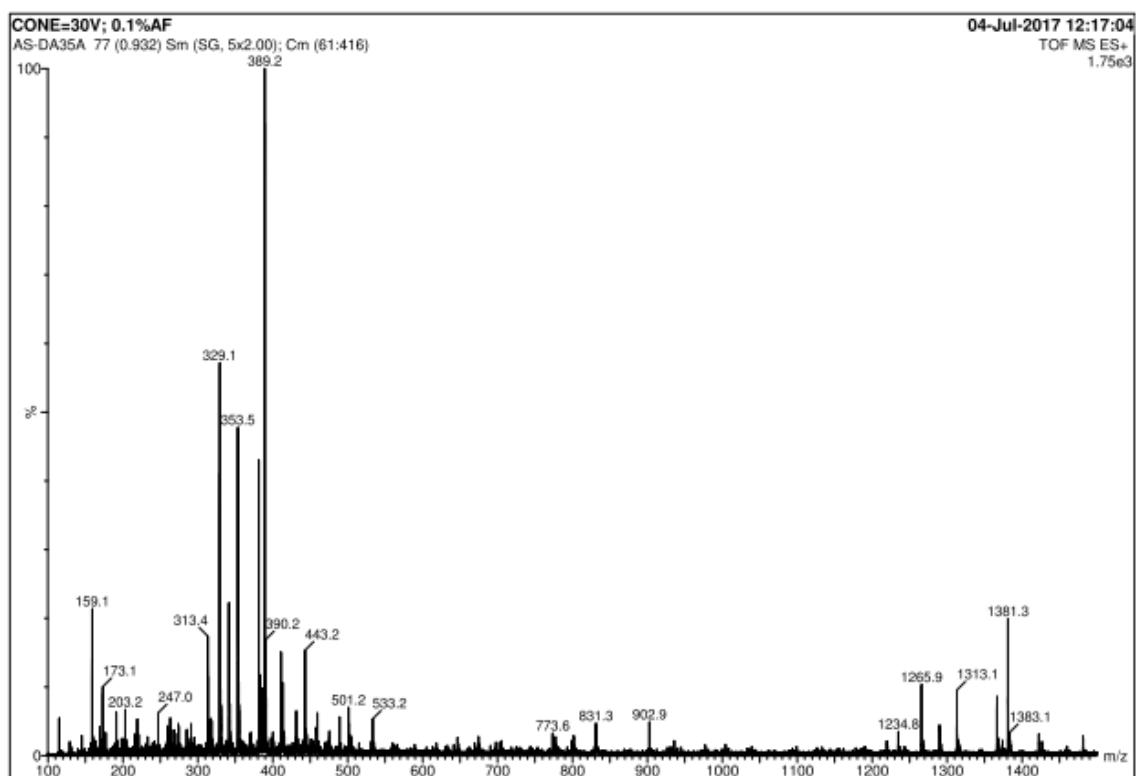
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 6fSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 6f

Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6fSpectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6g

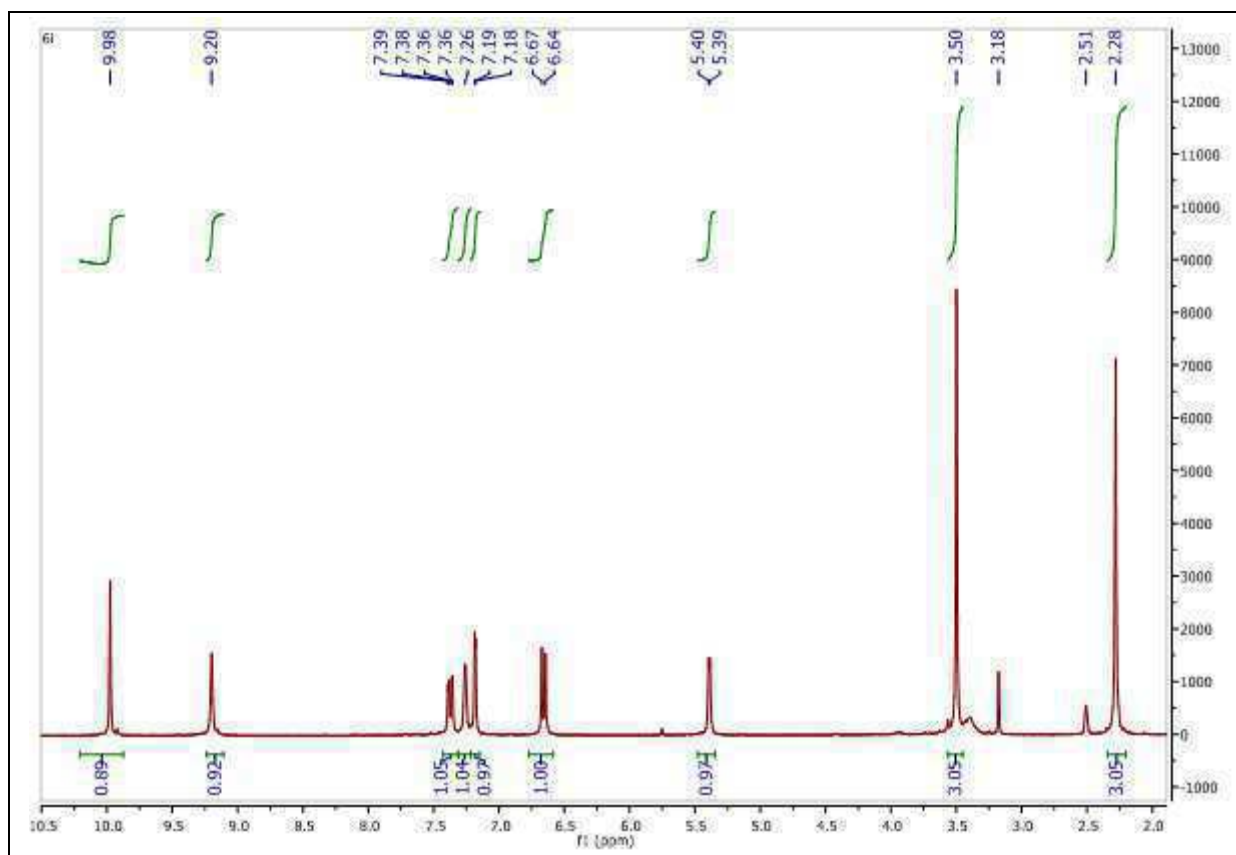
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6gSpectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6h



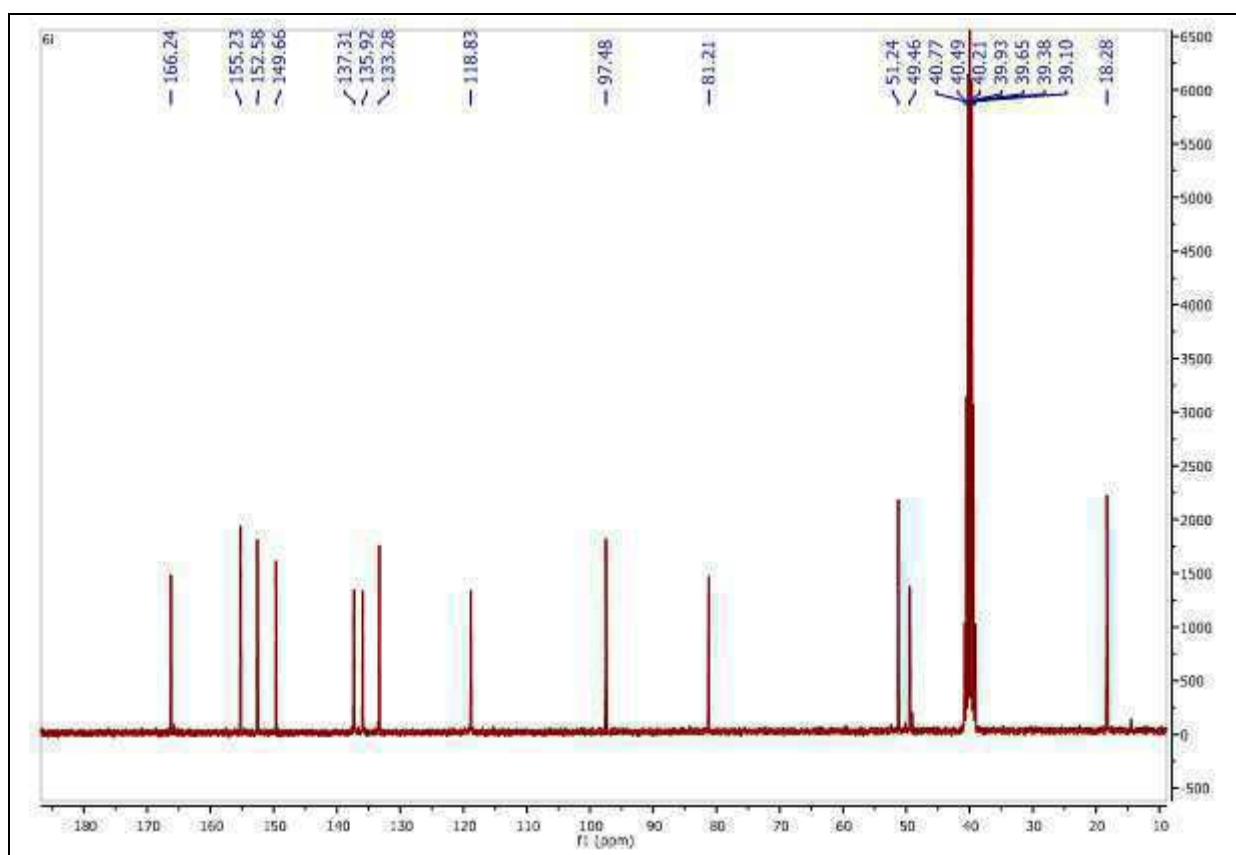
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6h



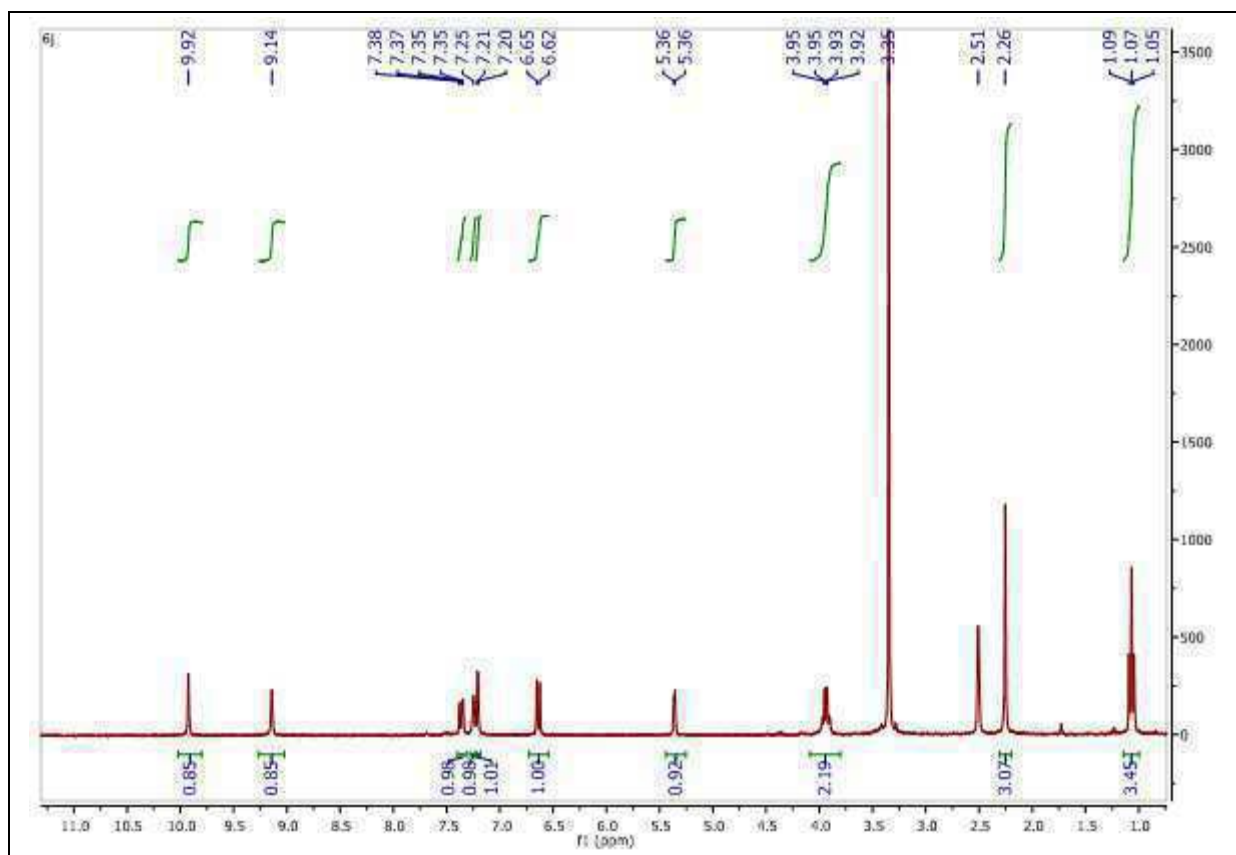
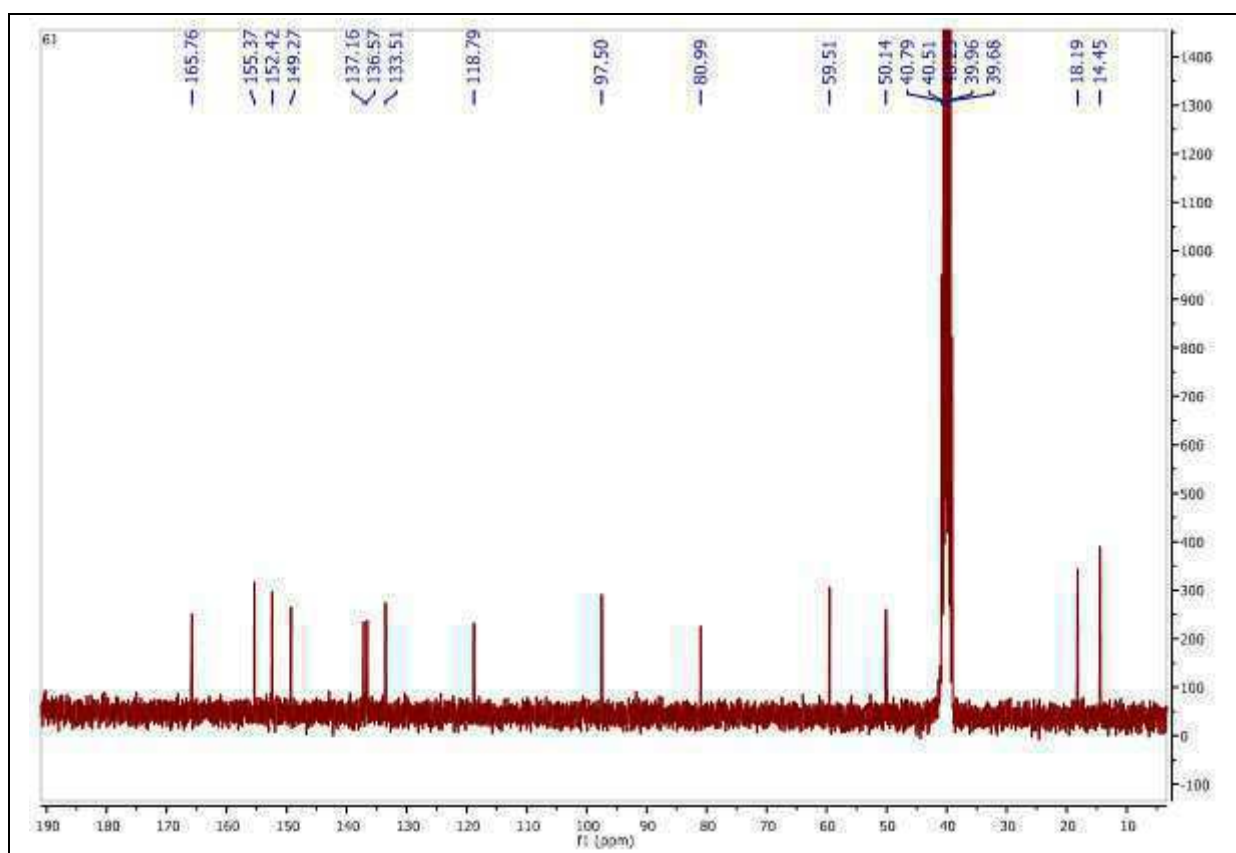
Spectre de masse MS-ESI $^+$ de 6i

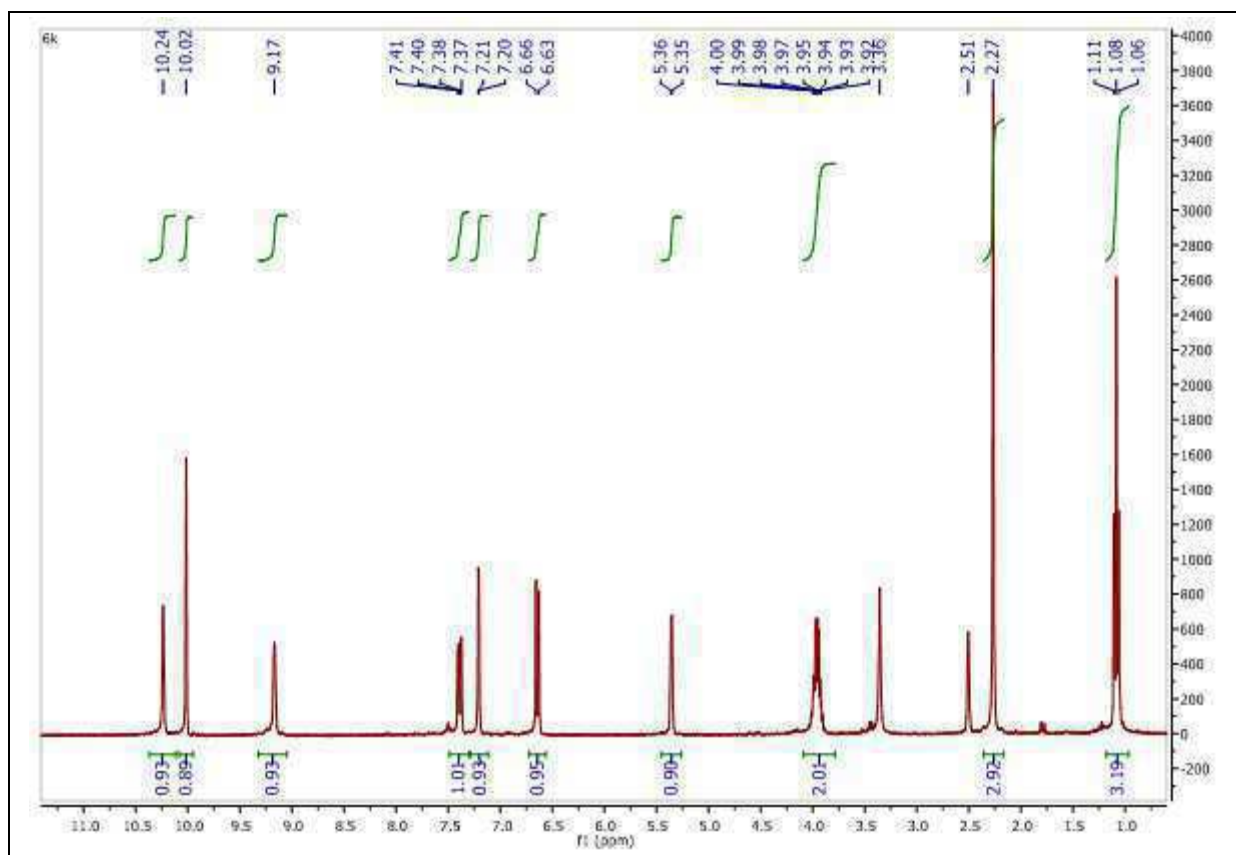


Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6i

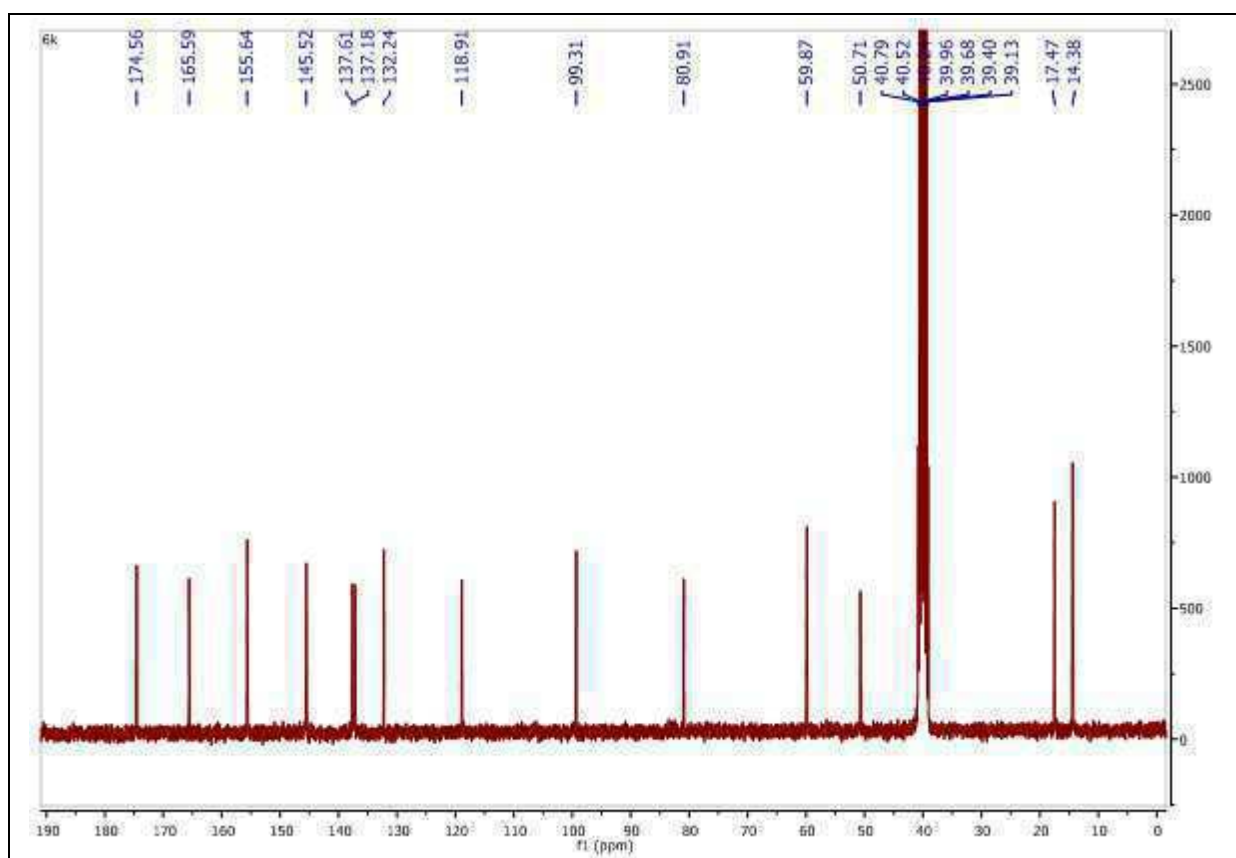


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6i

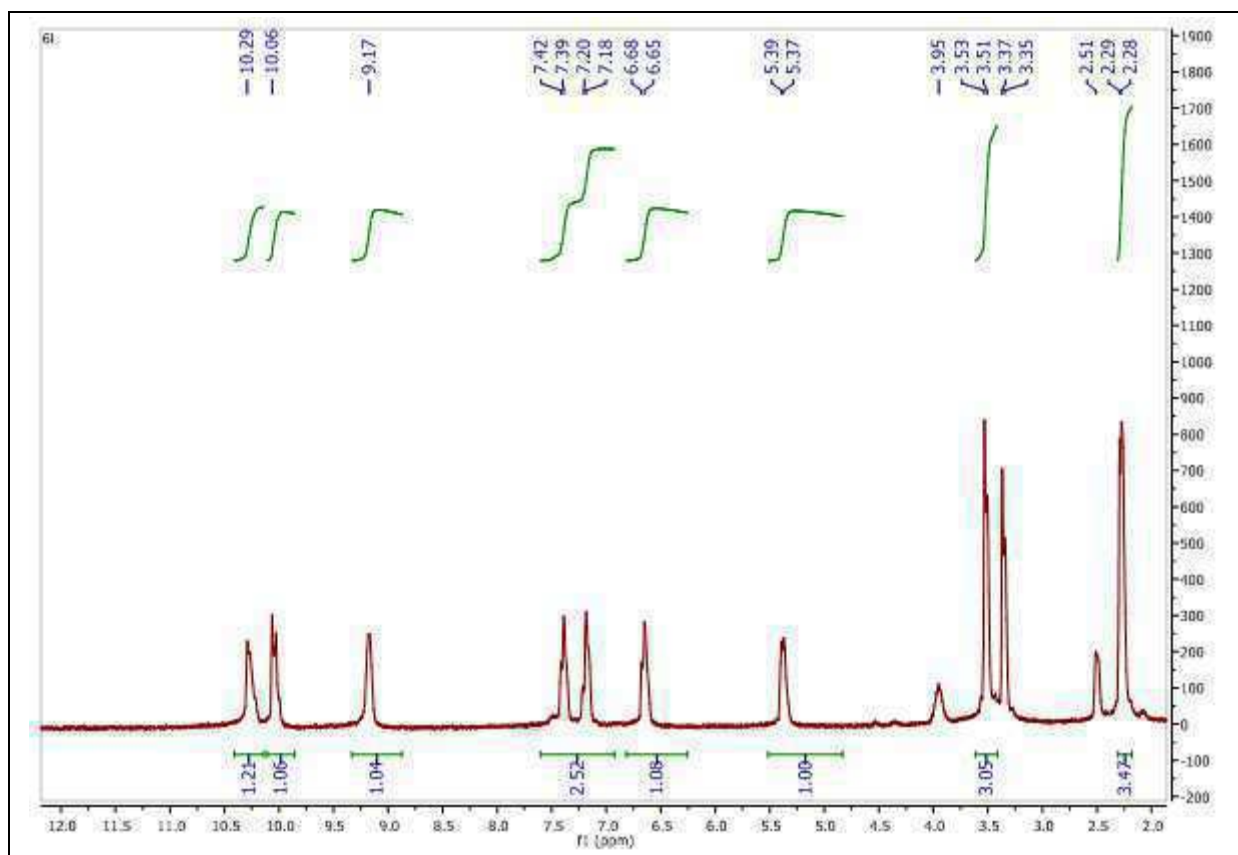
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6jSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6j



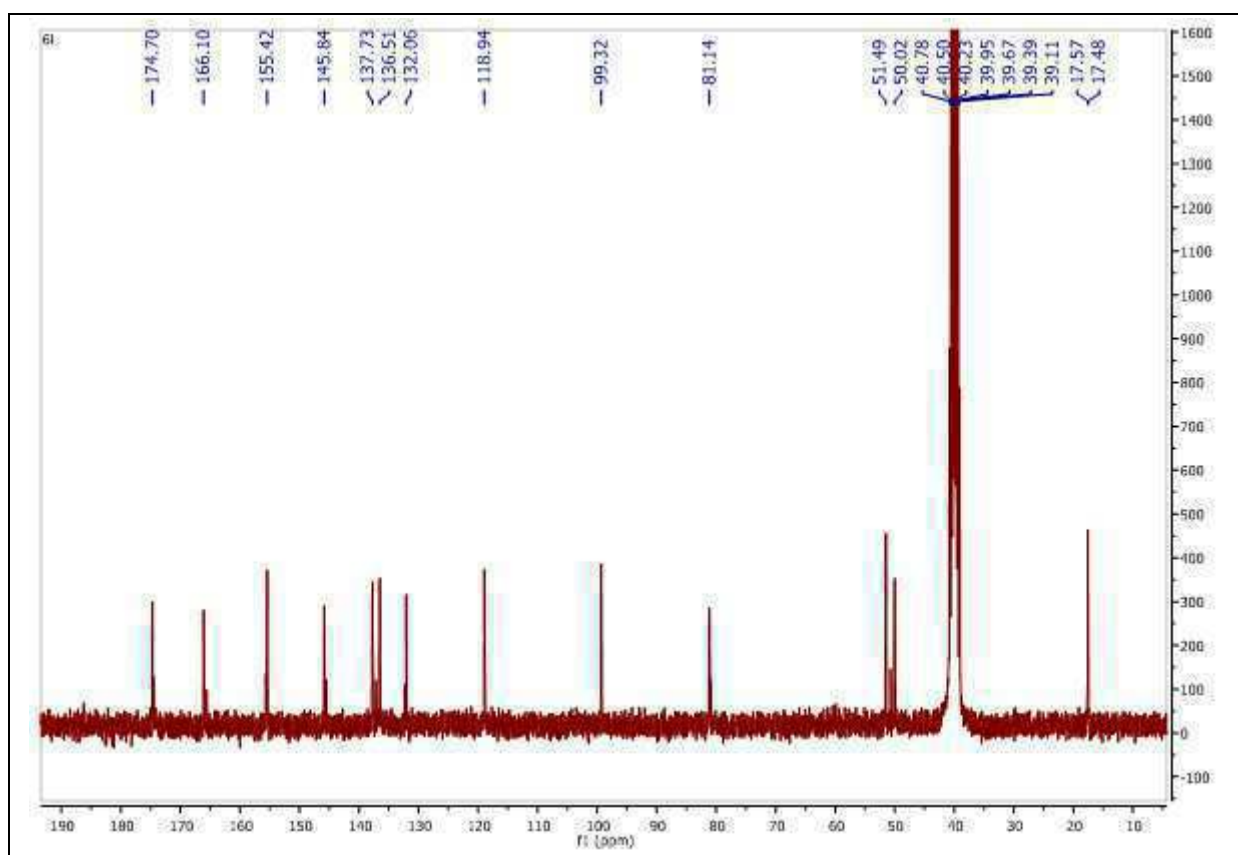
Speetre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6k



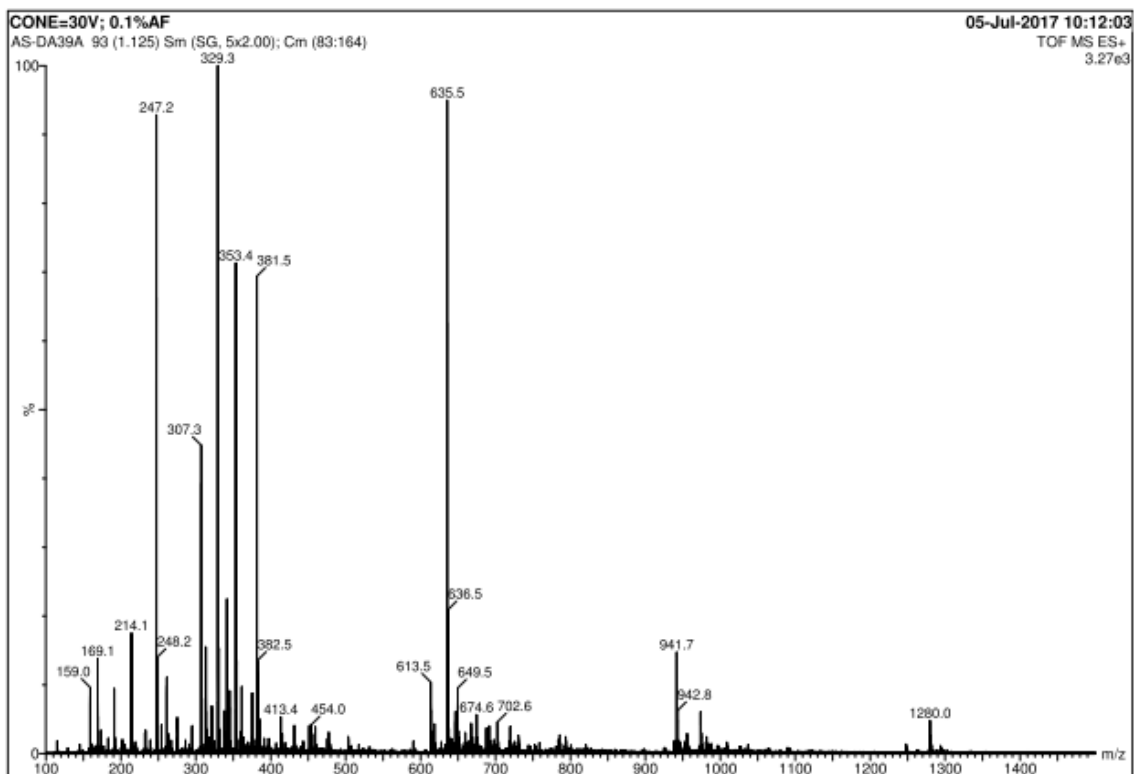
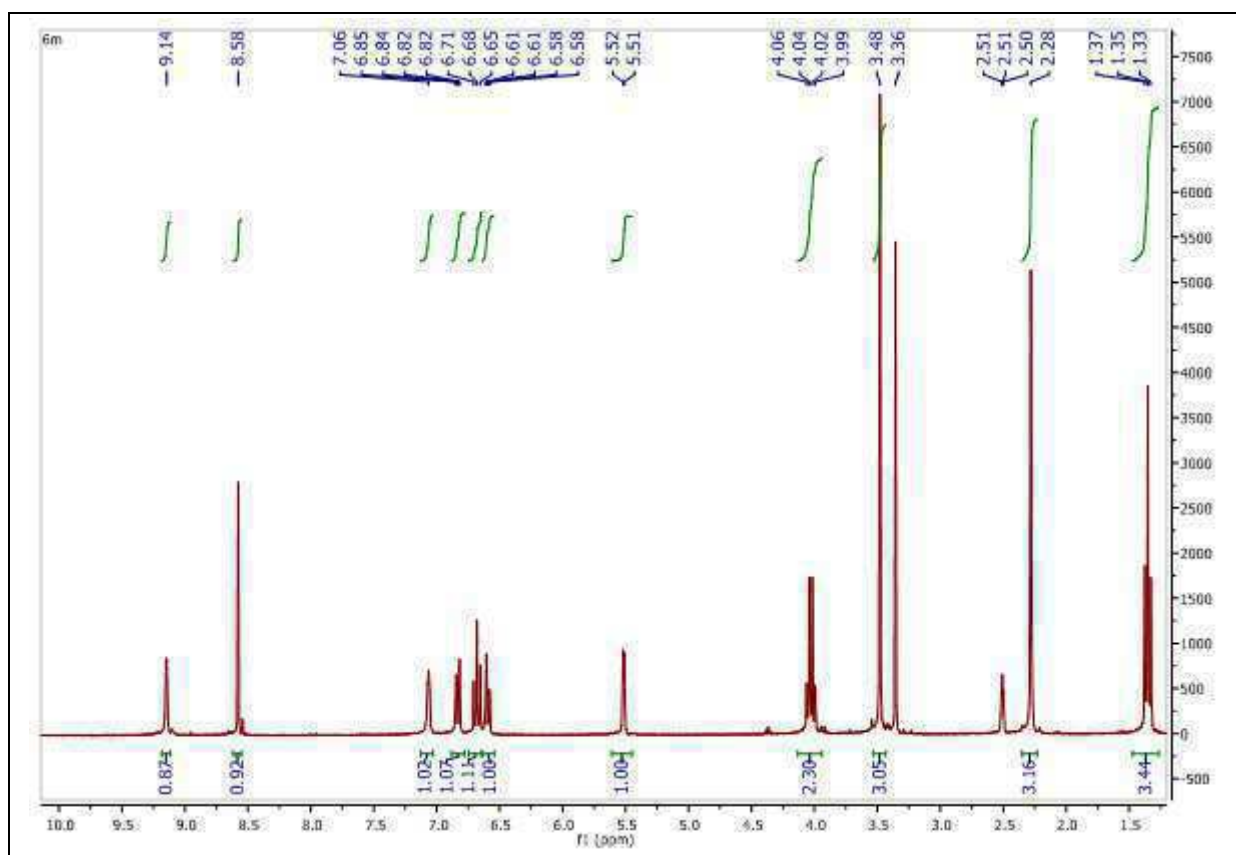
Speetre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6k

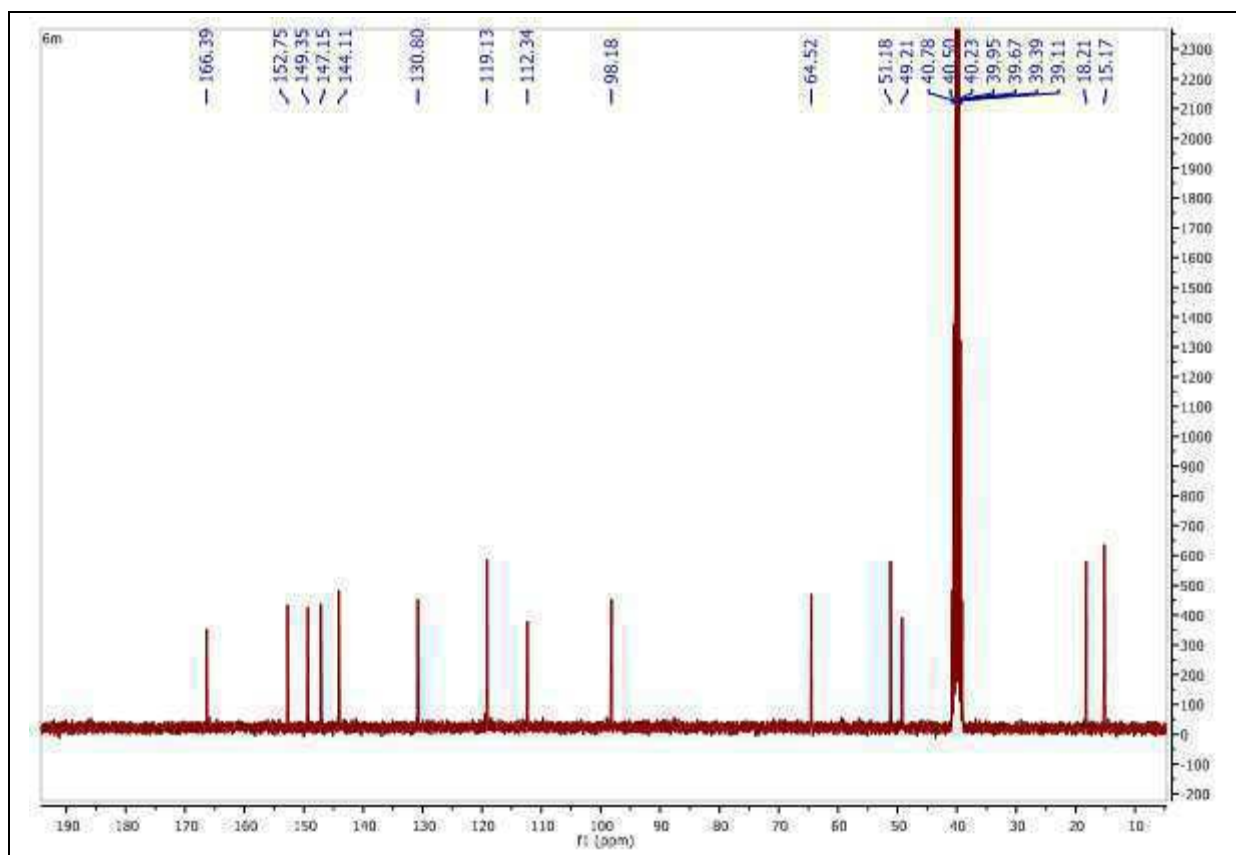


Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6i

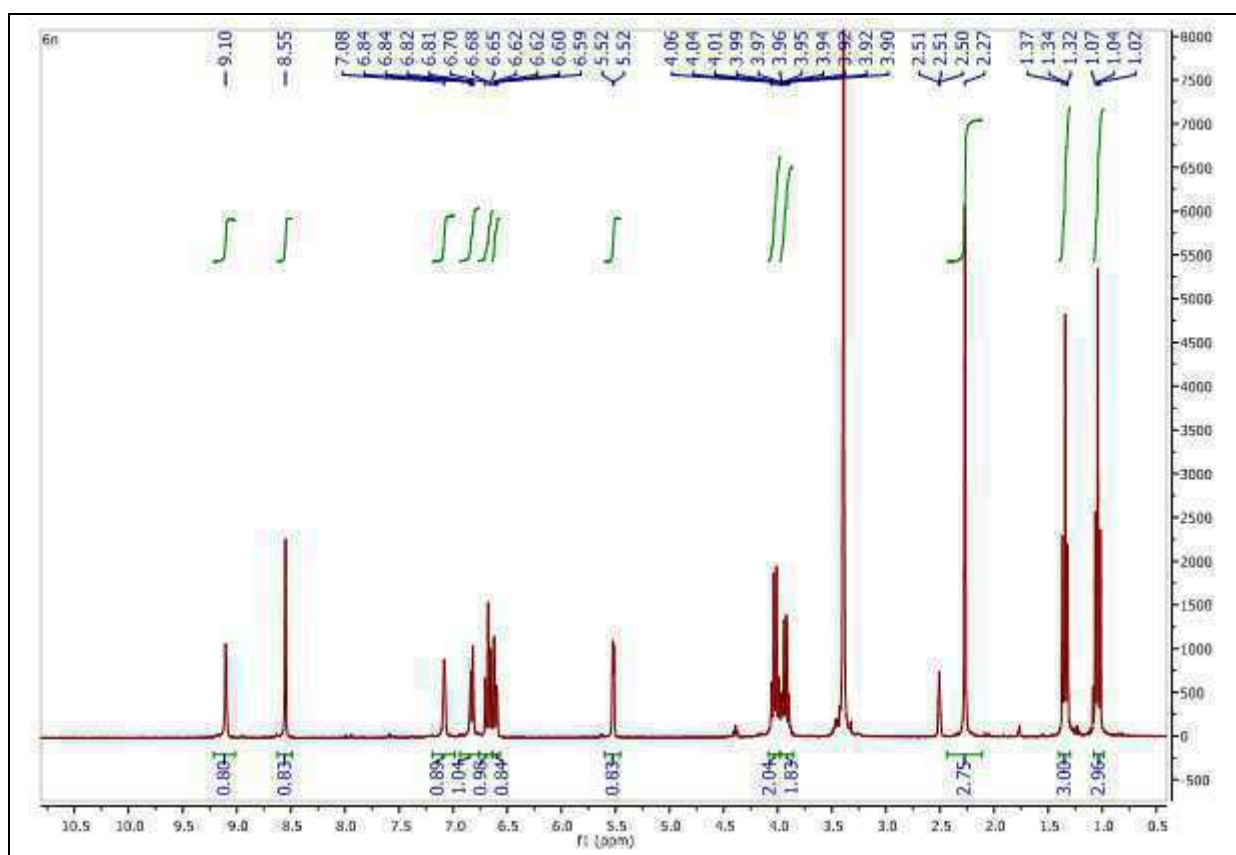


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6i

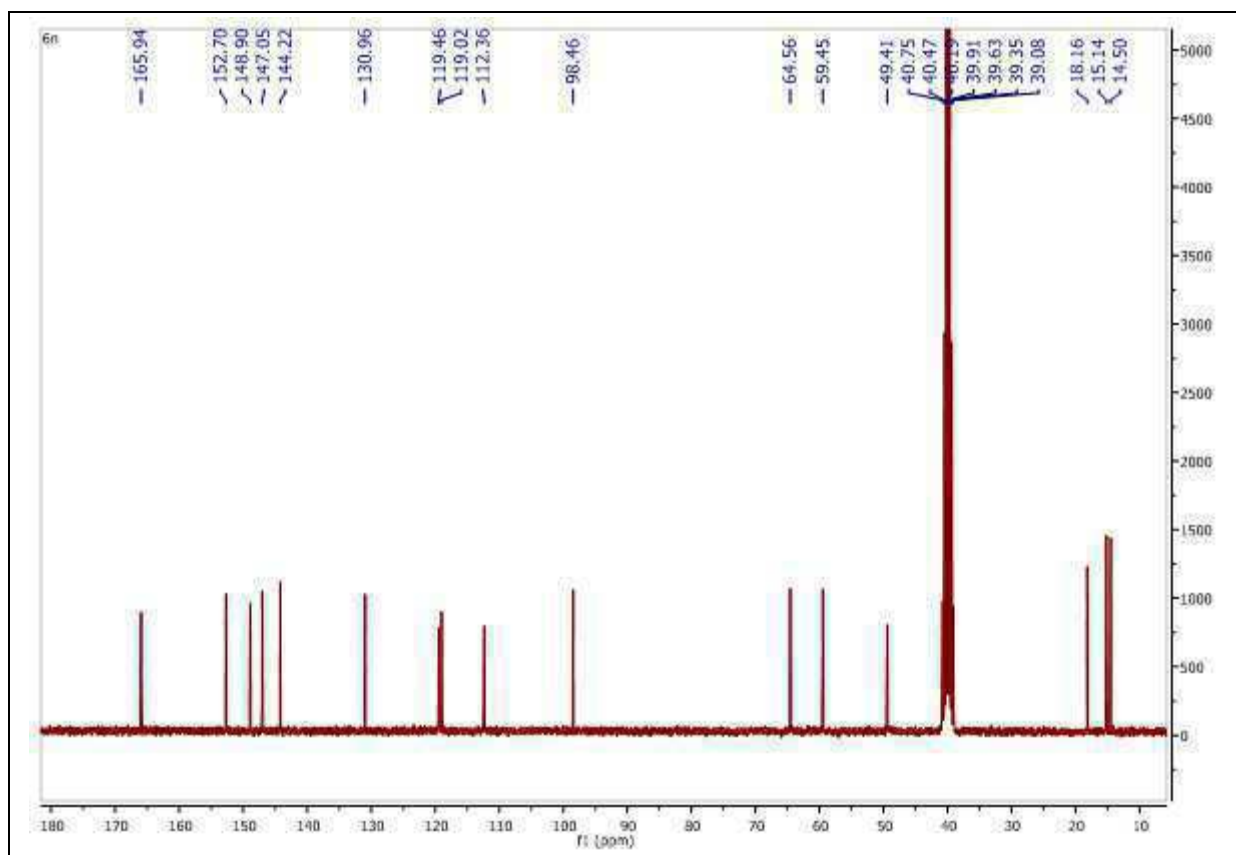
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 6mSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 6m



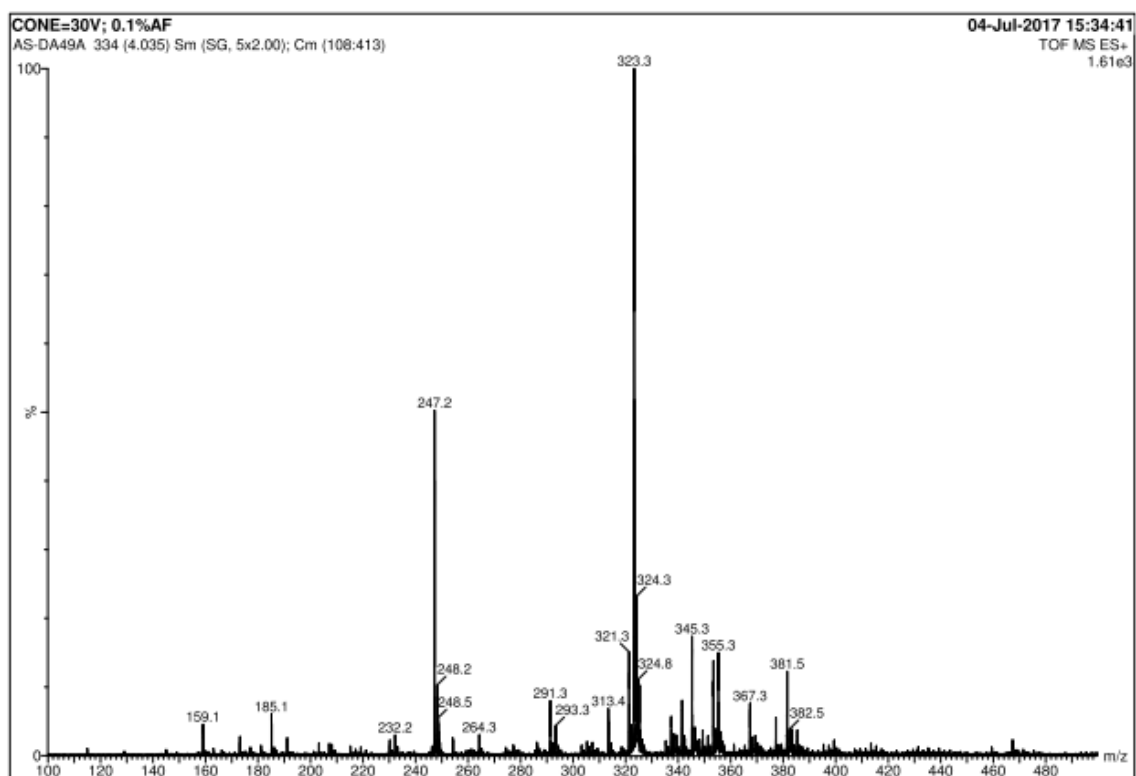
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6m



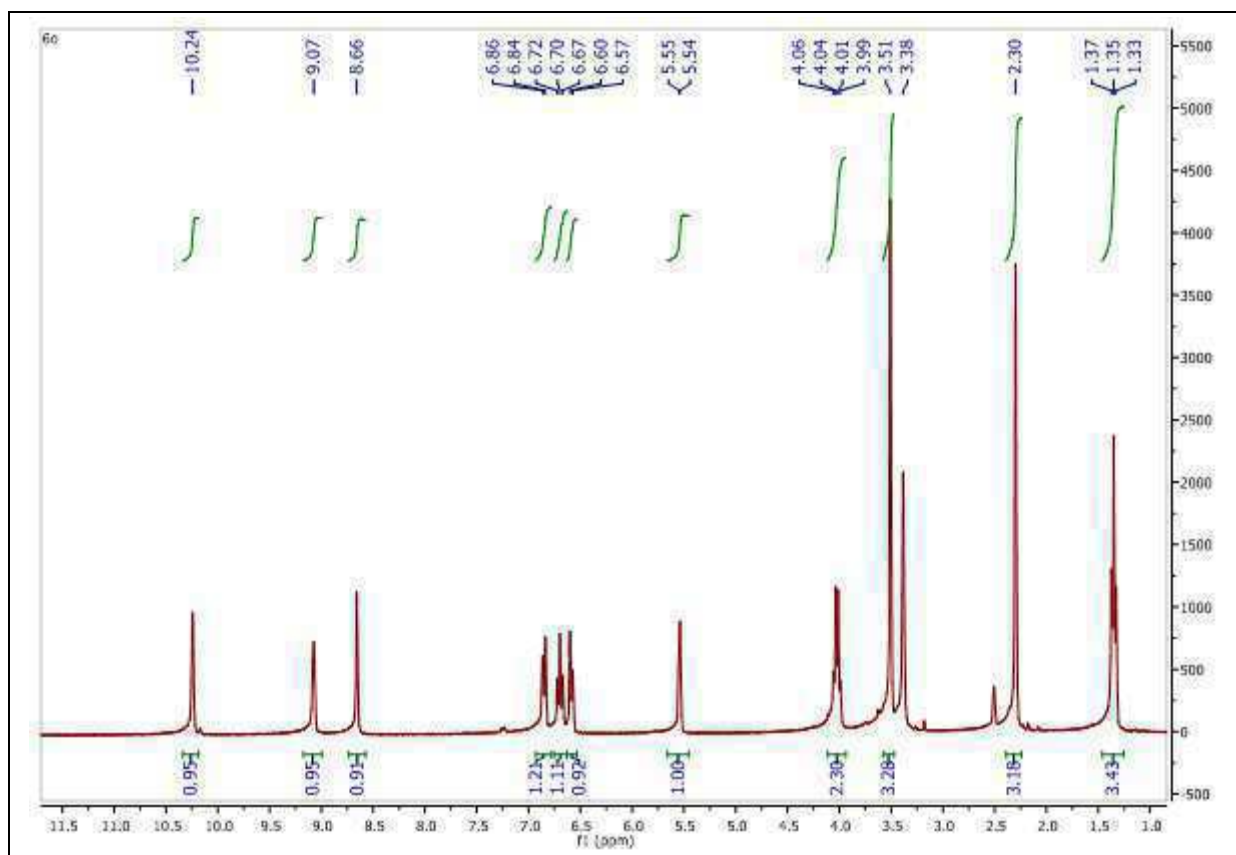
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6n



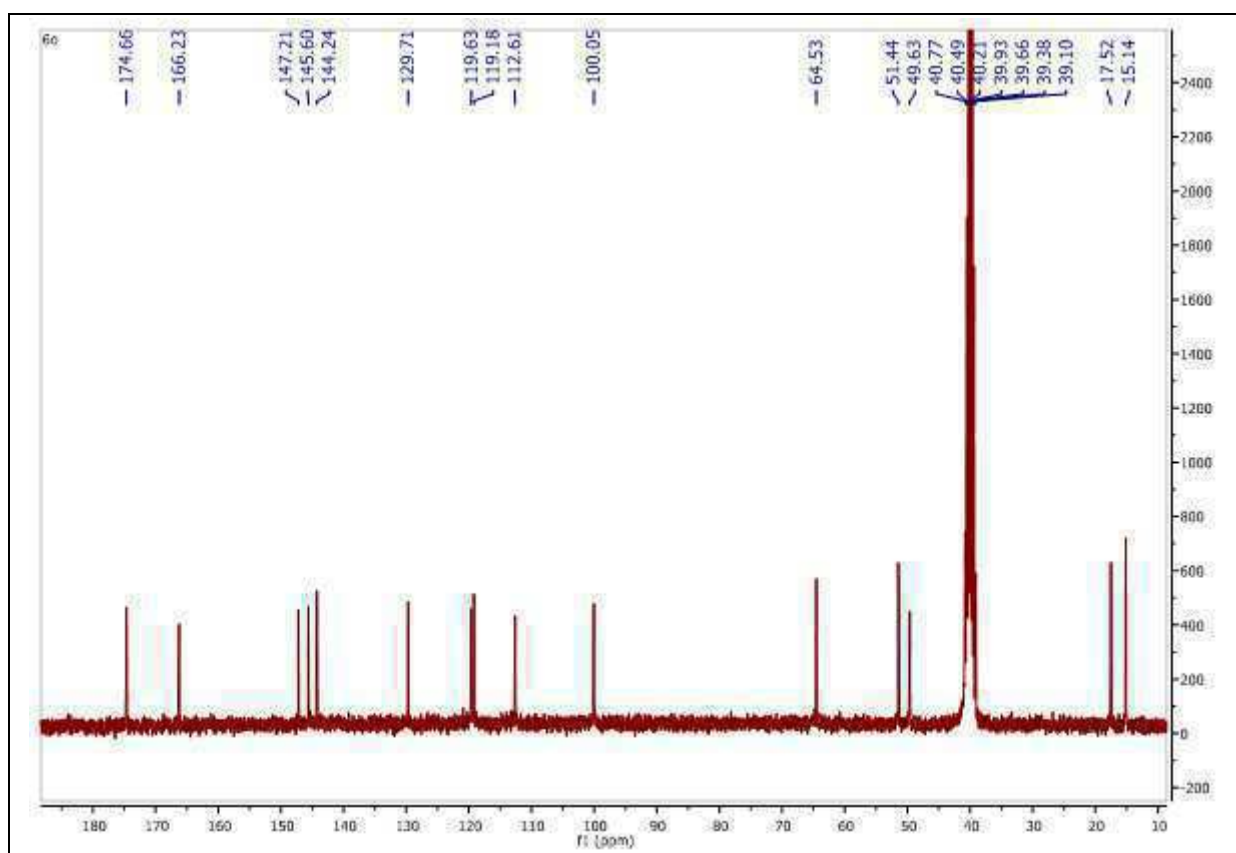
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6n



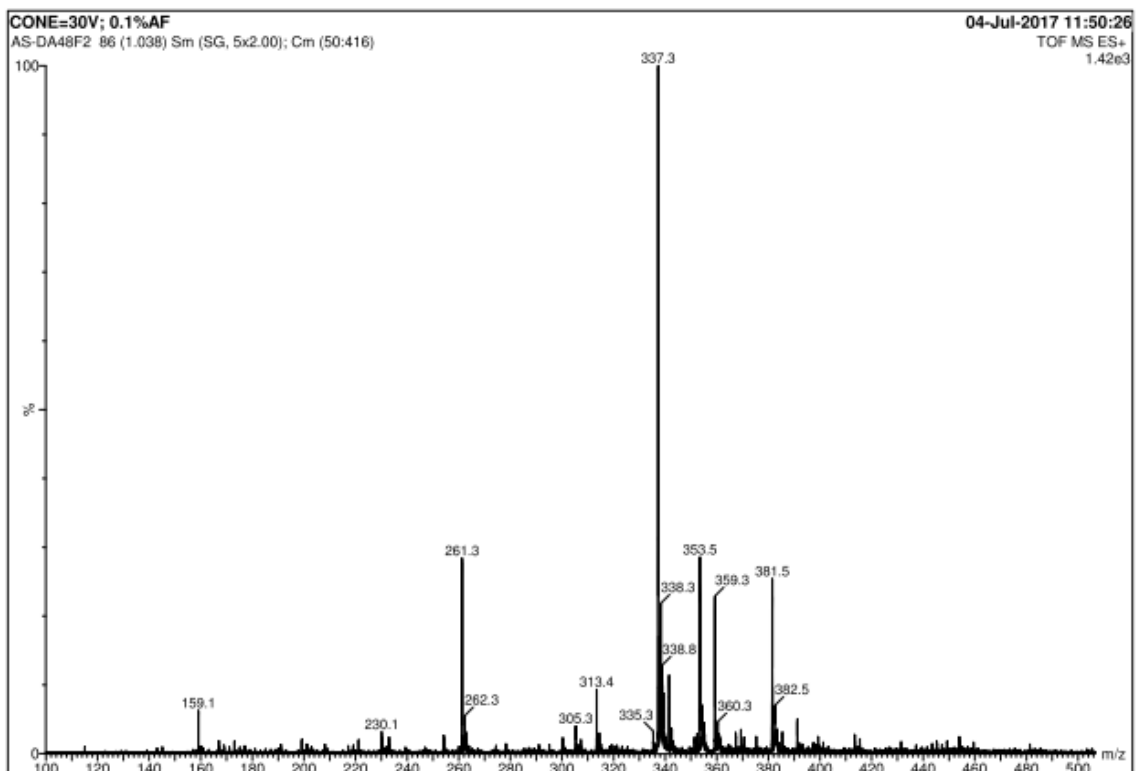
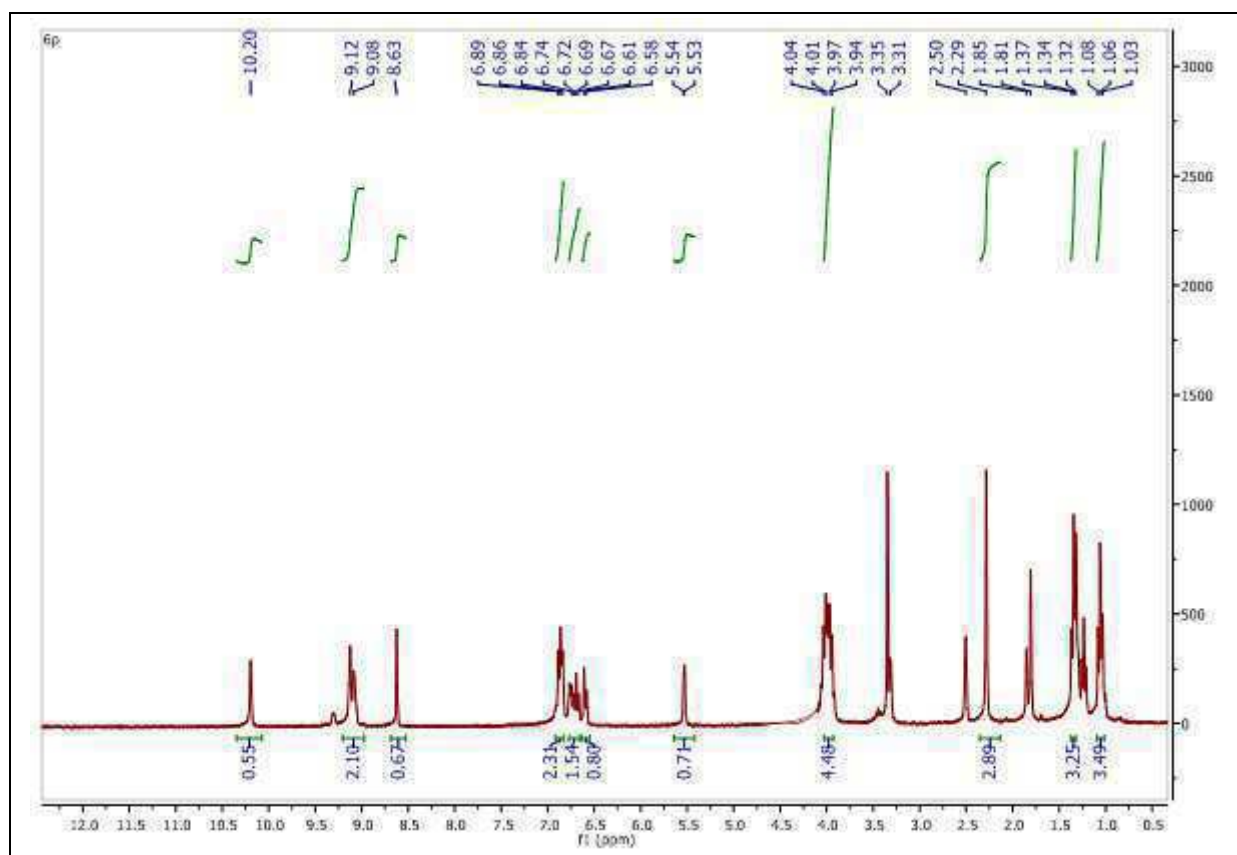
Spectre de masse MS-ESI $^+$ de 6o

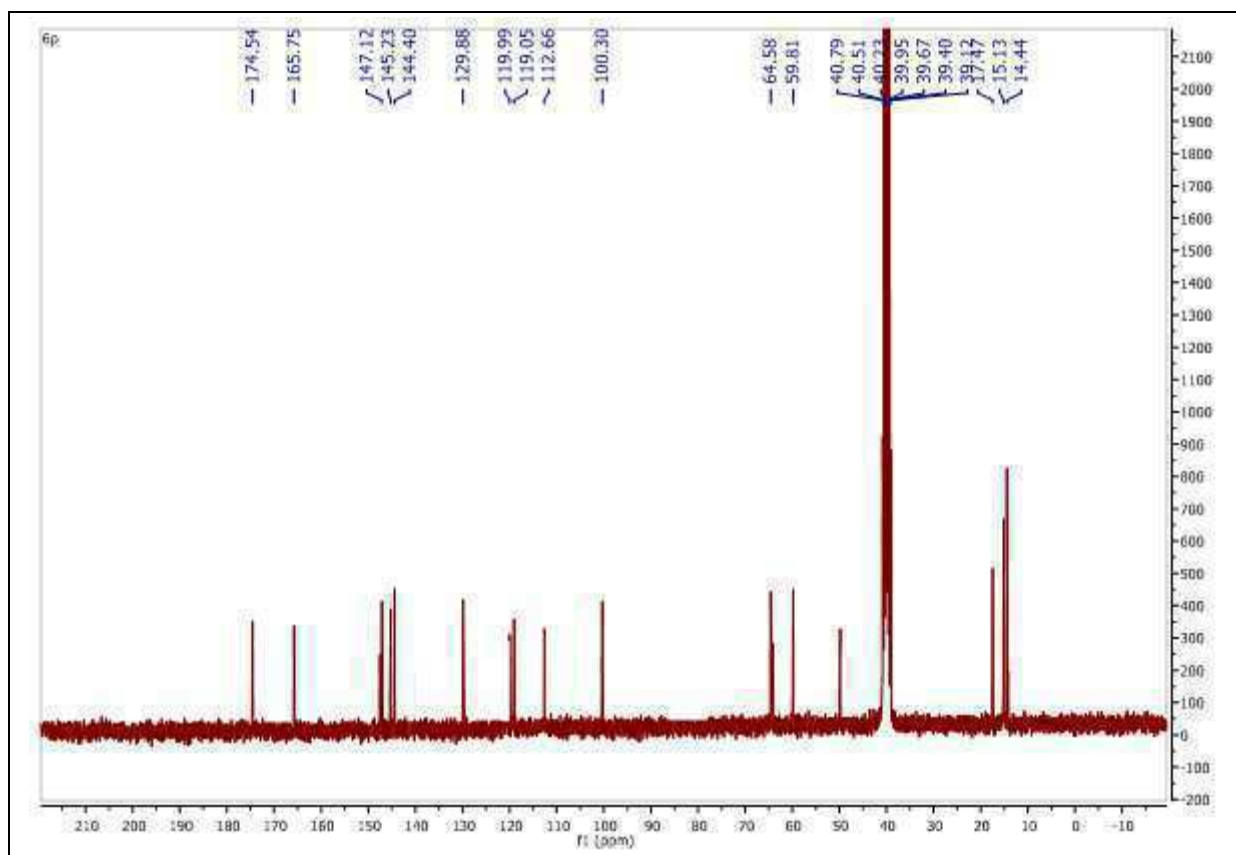
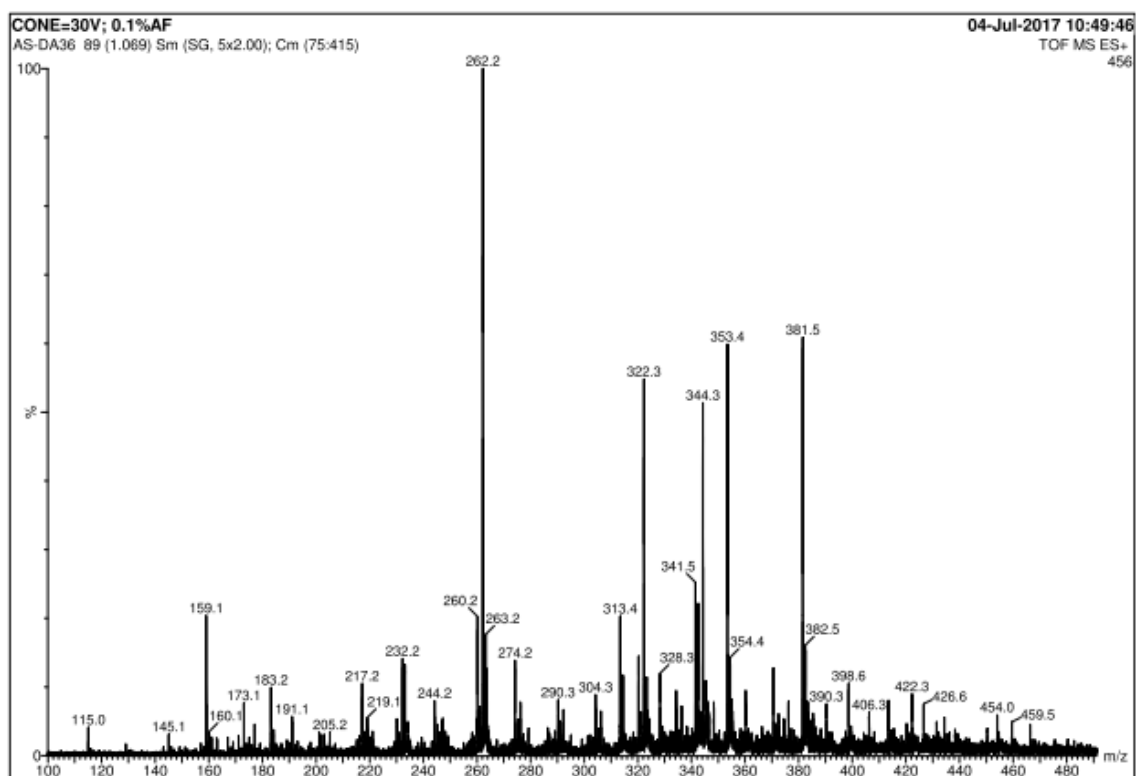


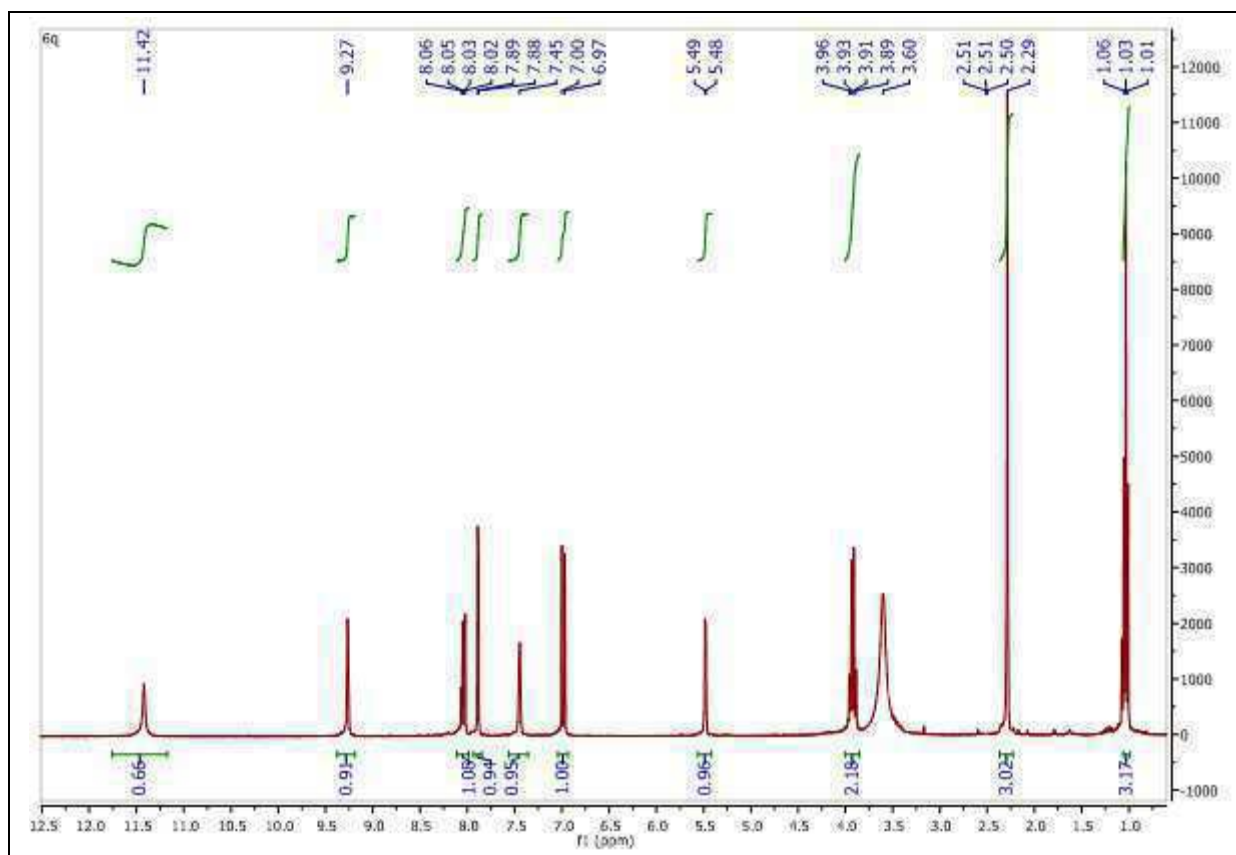
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 60



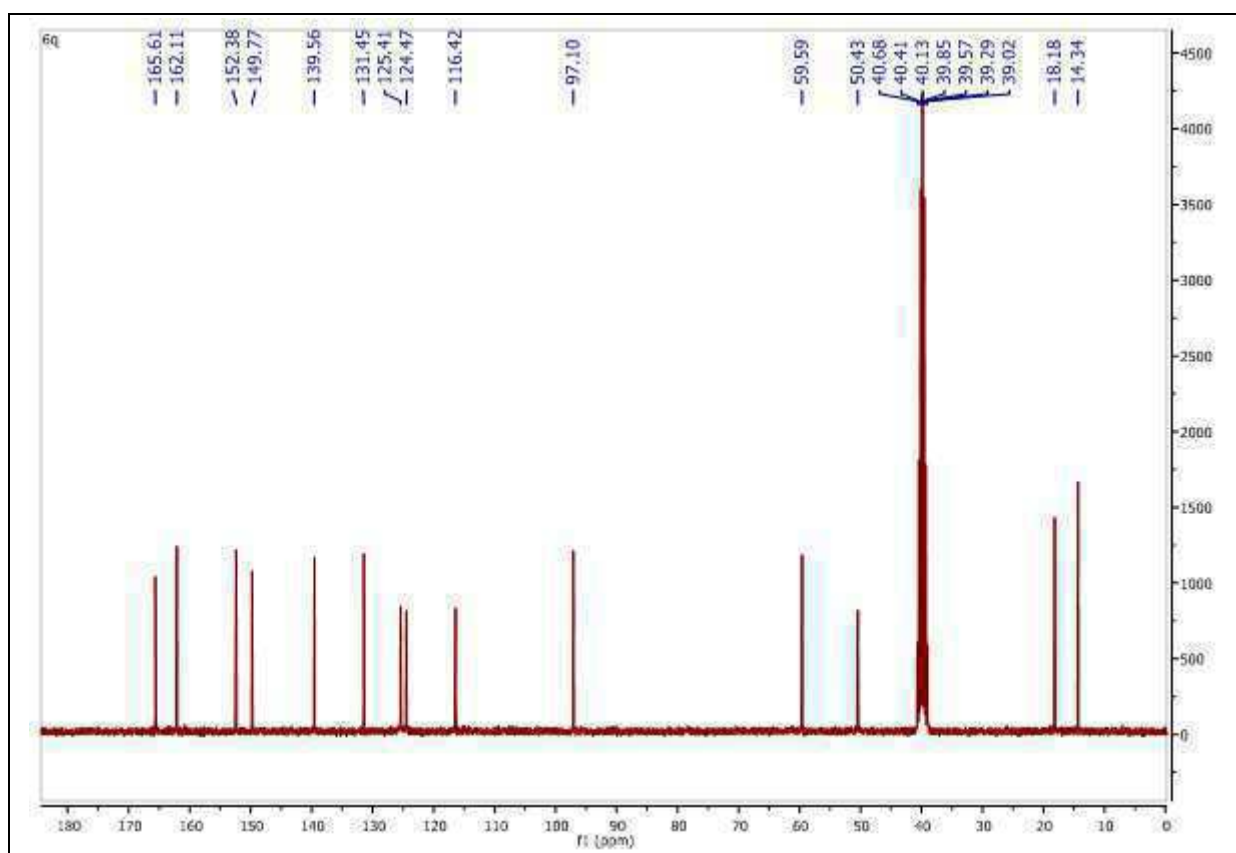
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 60

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 6pSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 6p

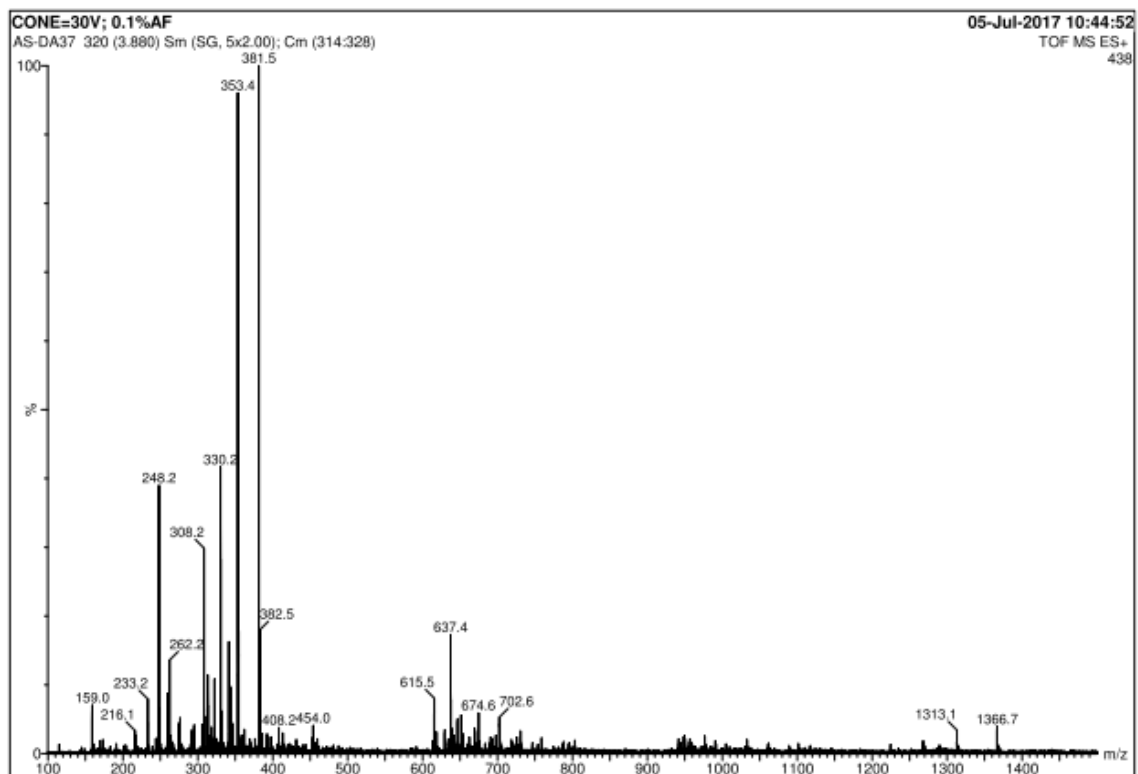
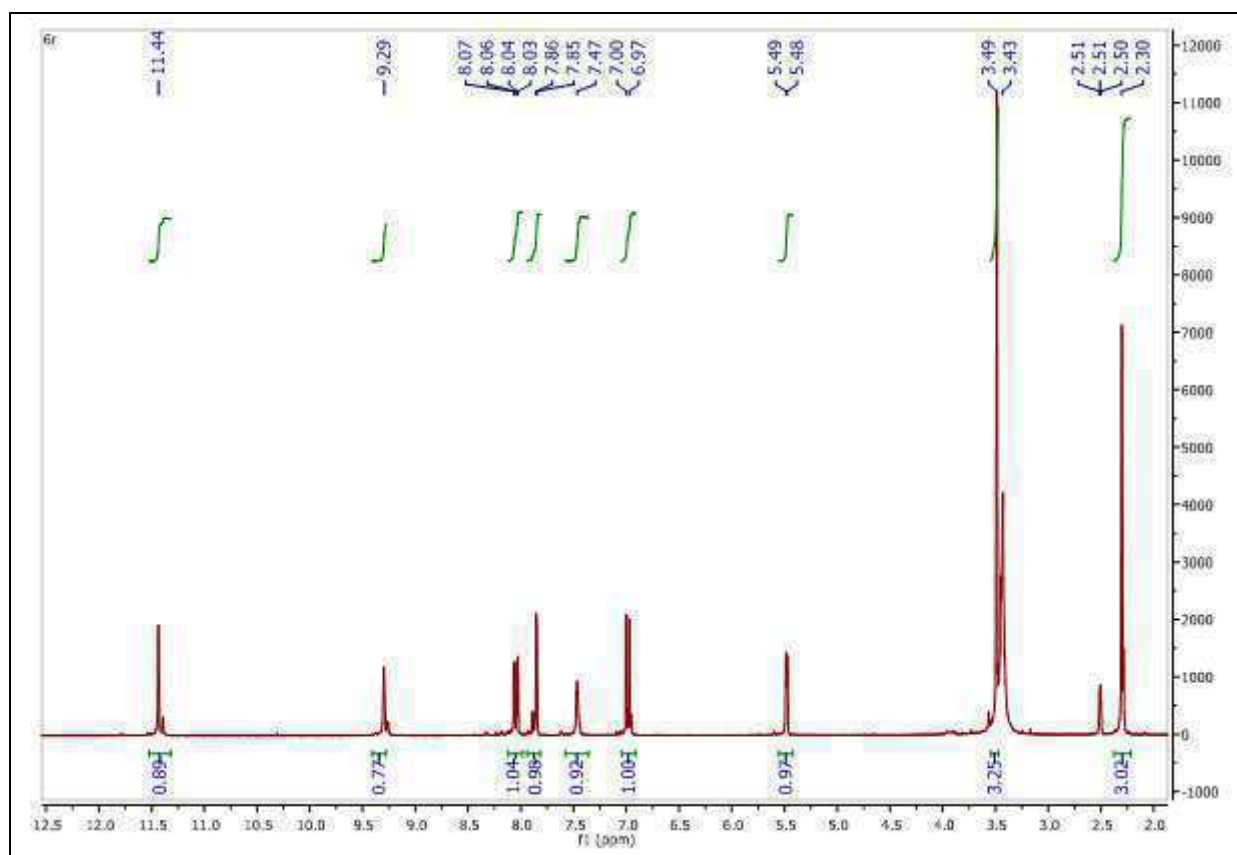
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6pSpectre de masse MS-ESI⁺ de 6q

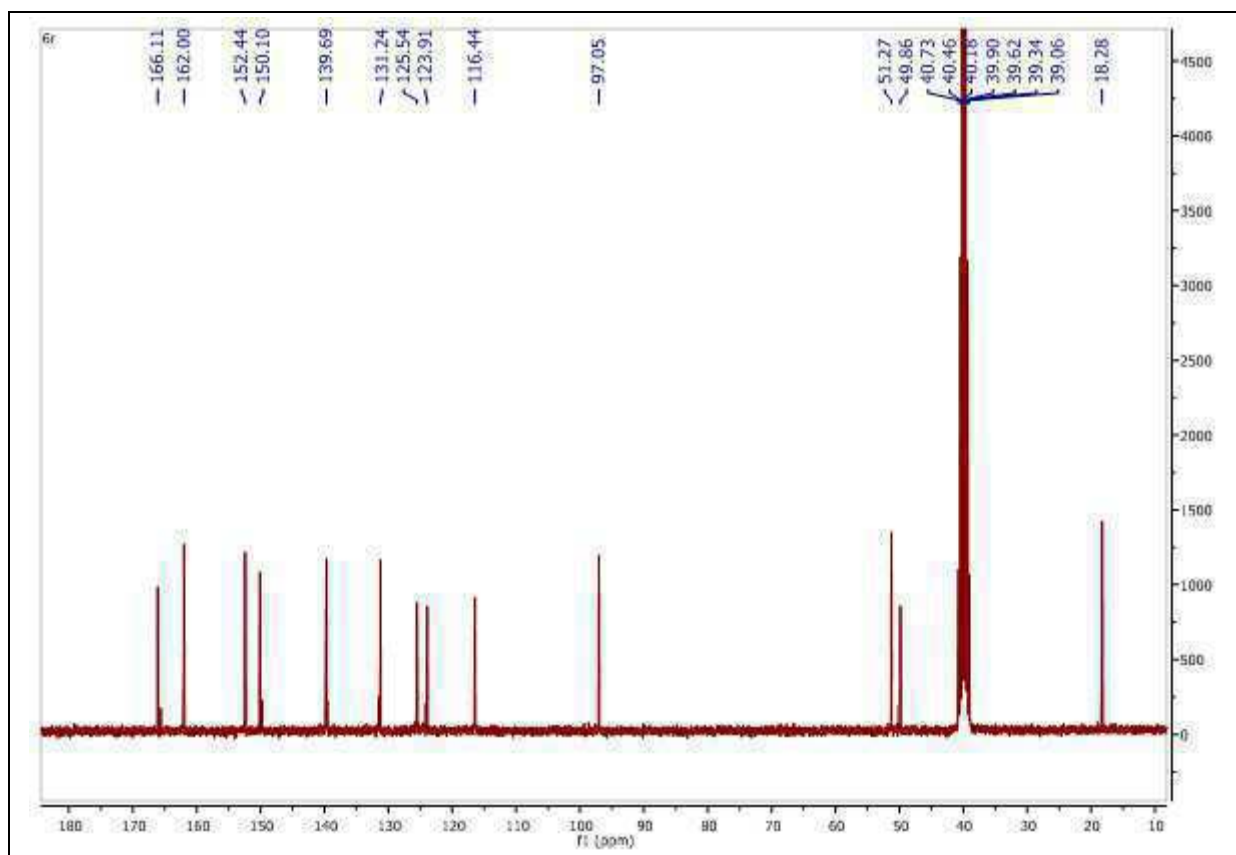


Speetre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6q

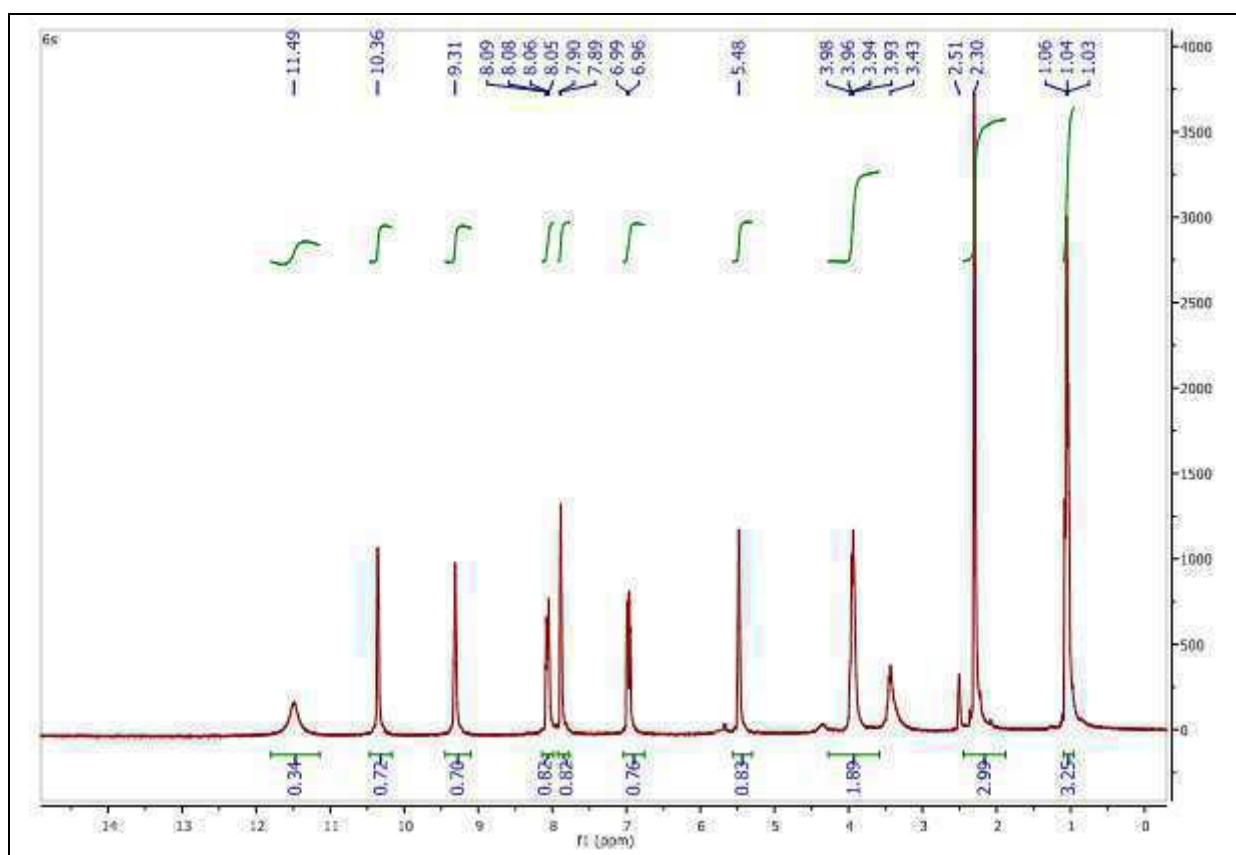


Speetre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6q

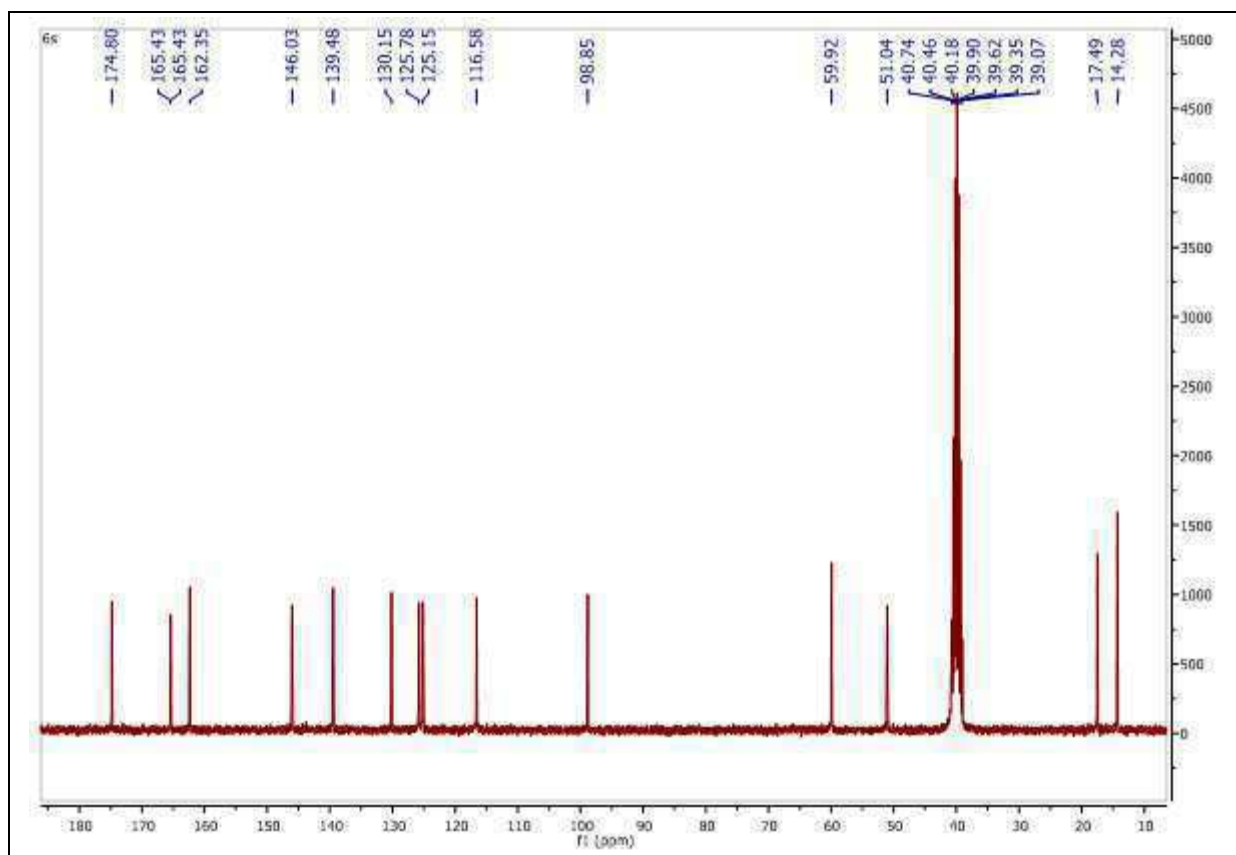
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 6rSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 6r



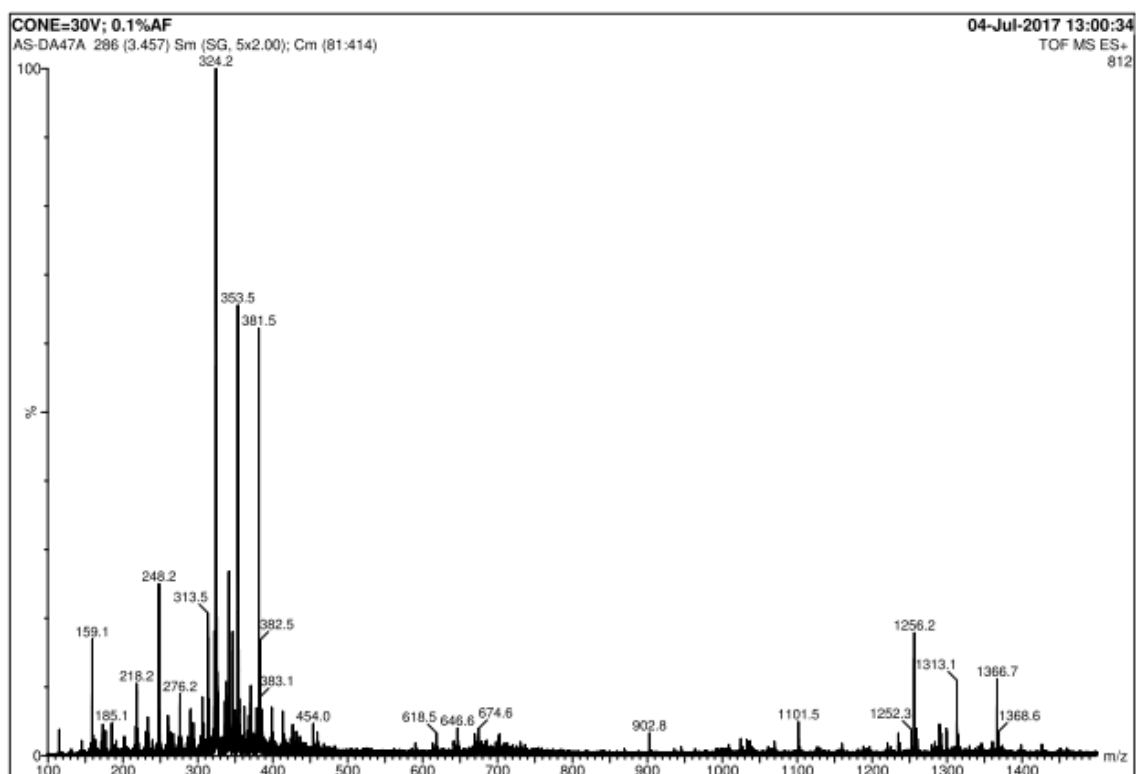
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6r



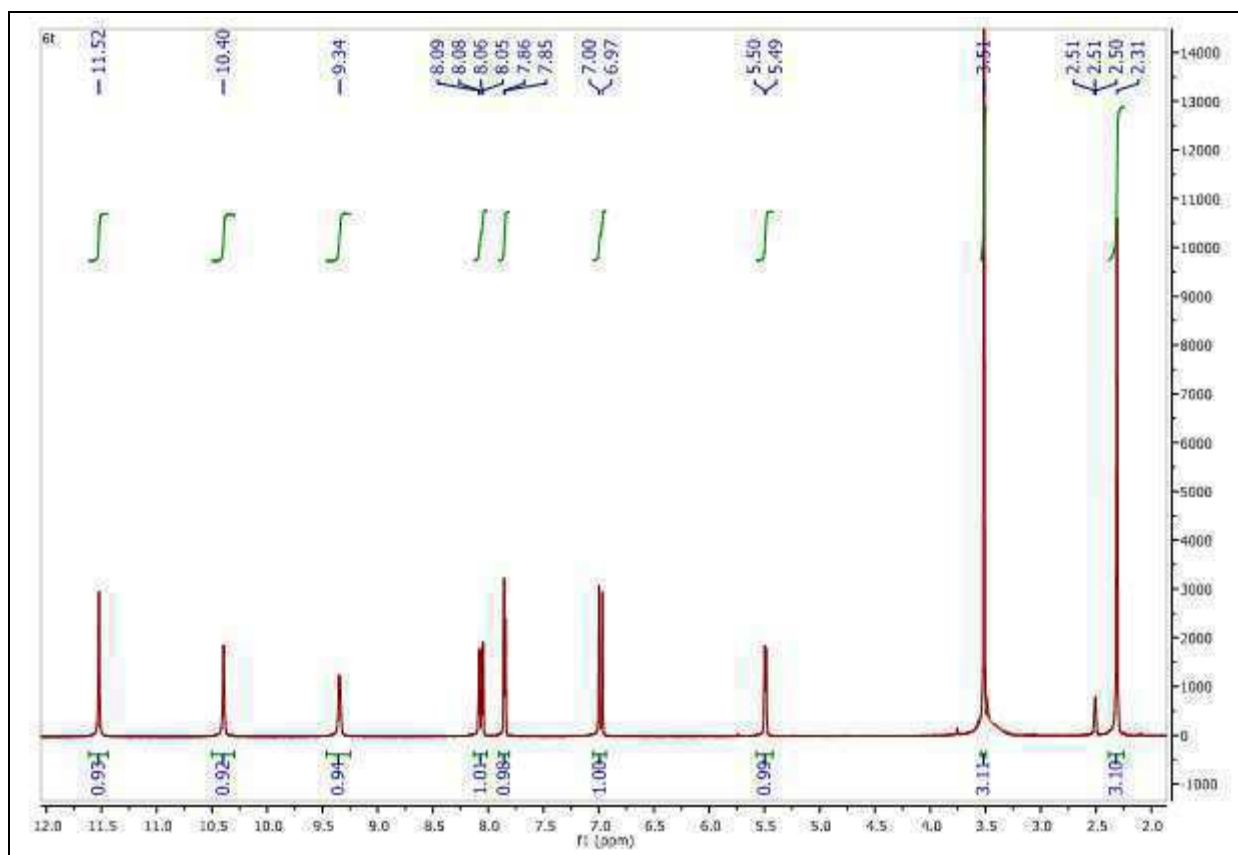
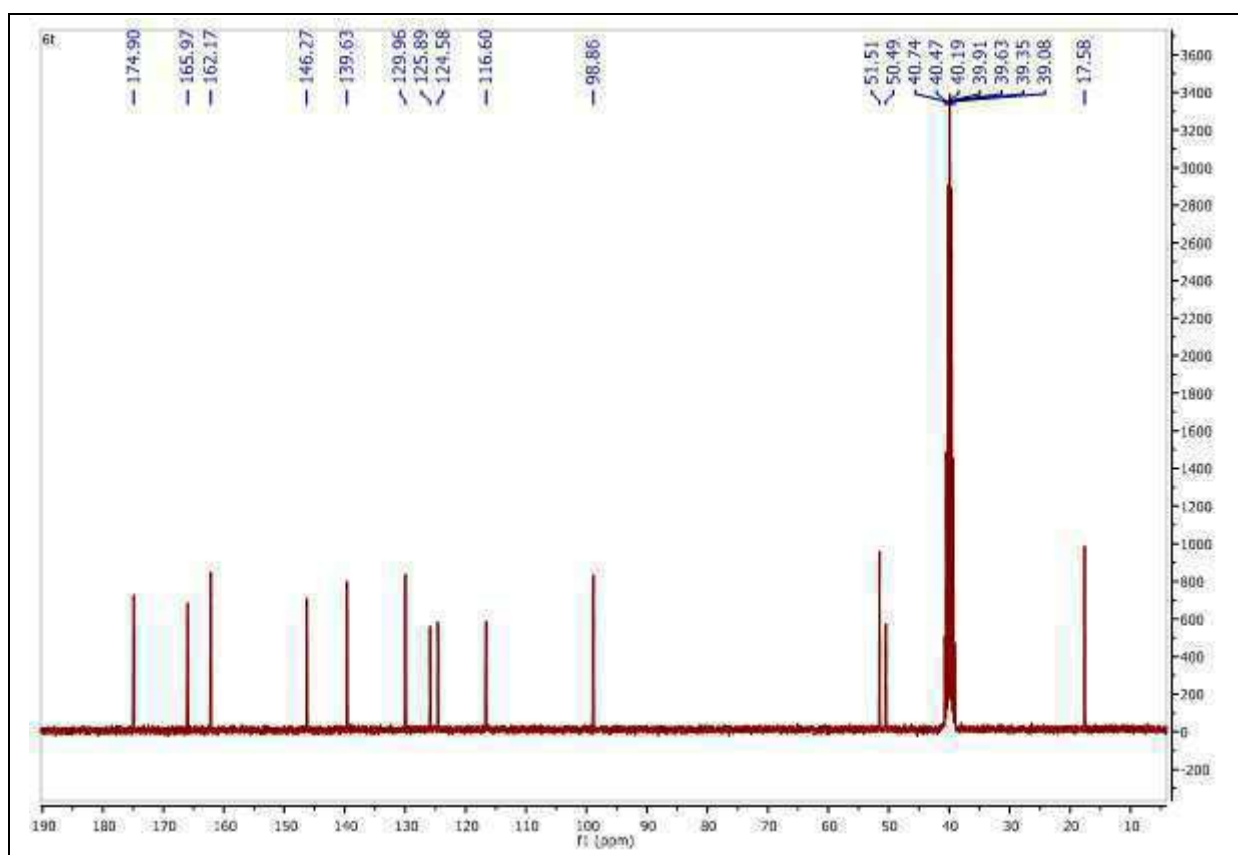
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6s

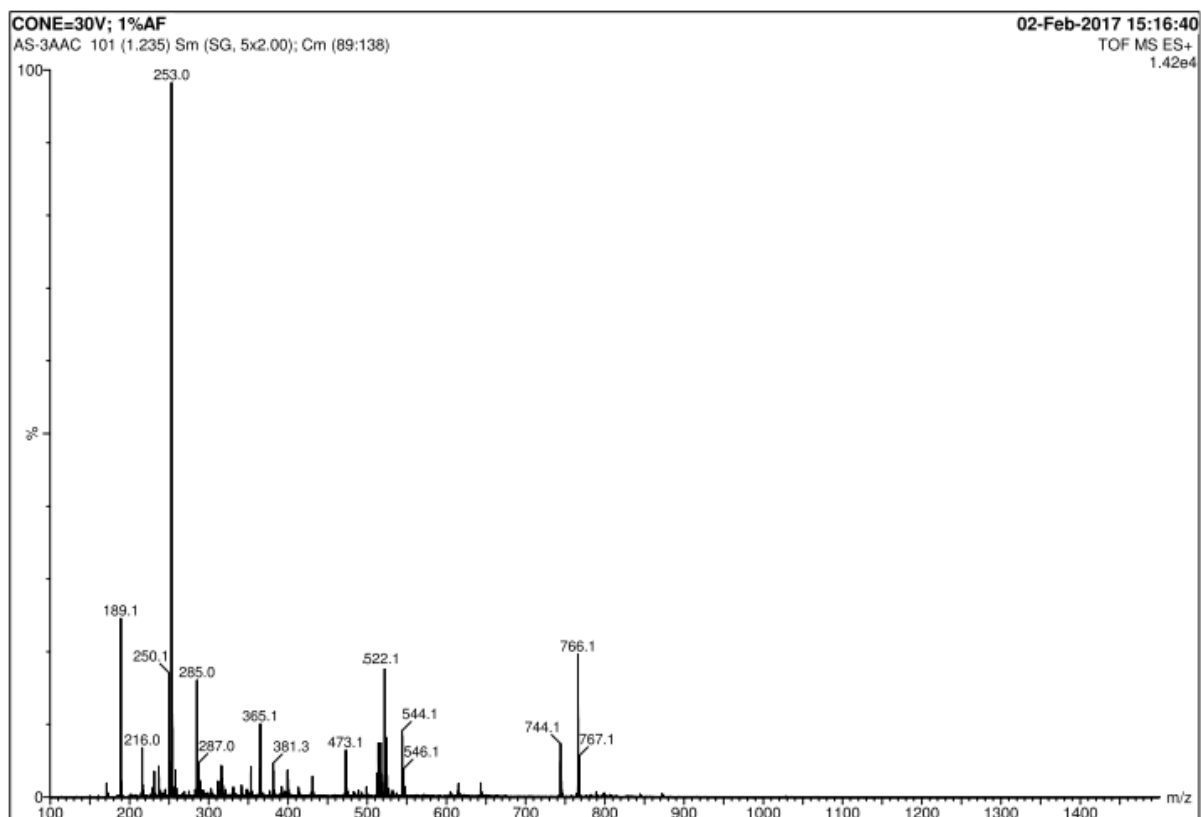
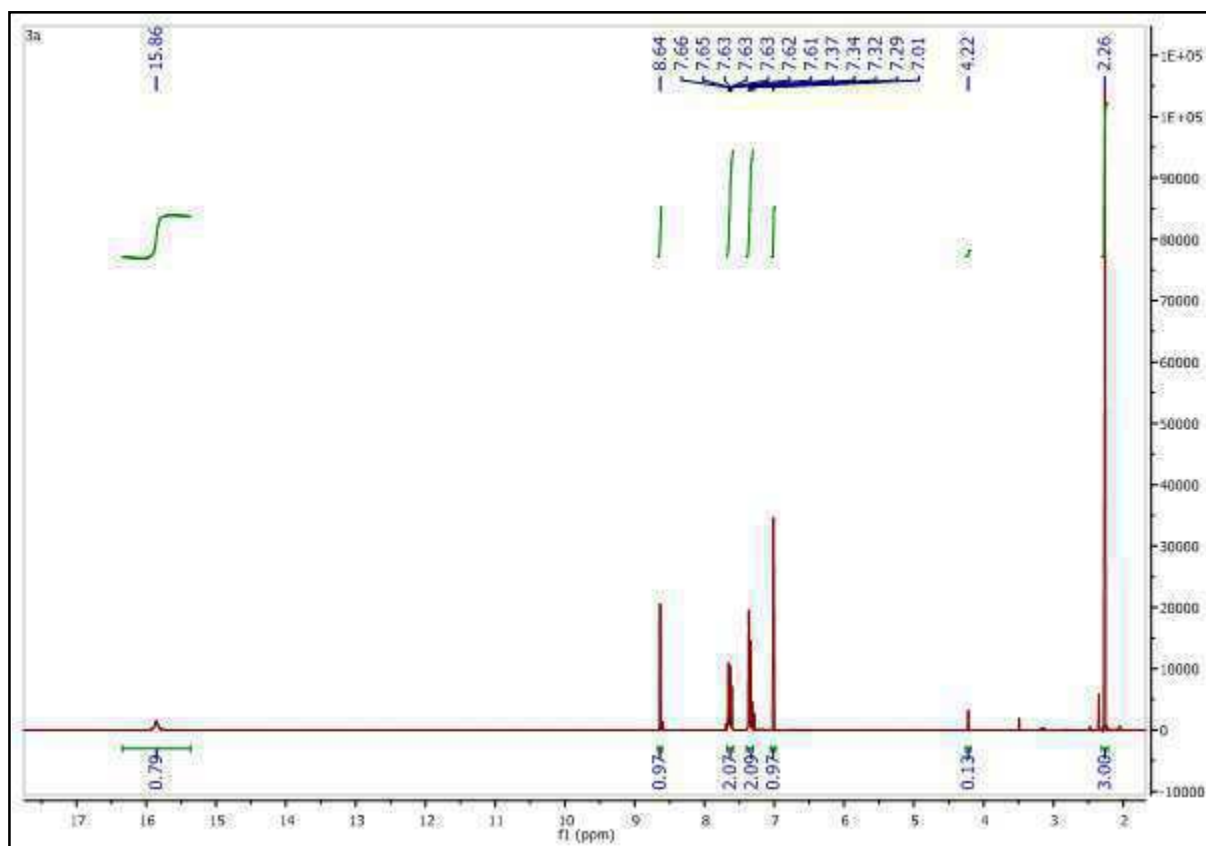


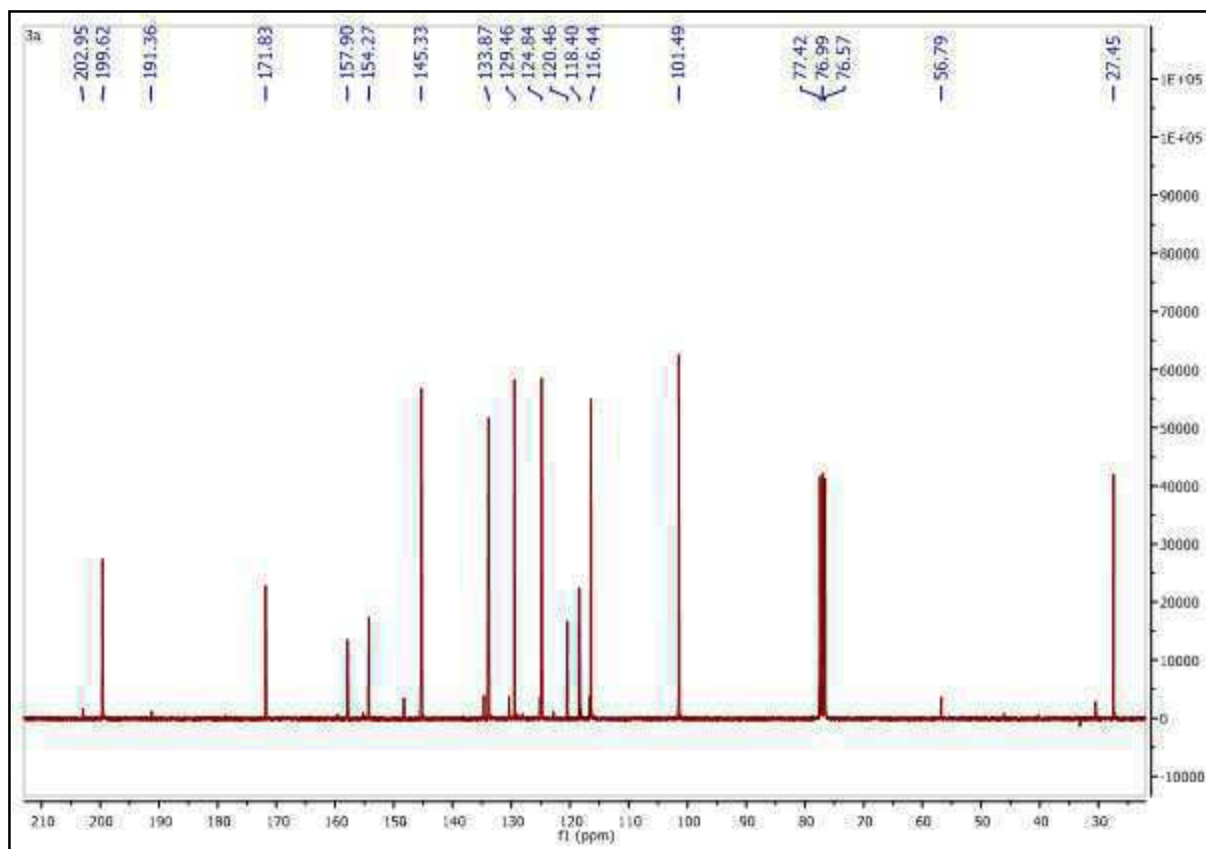
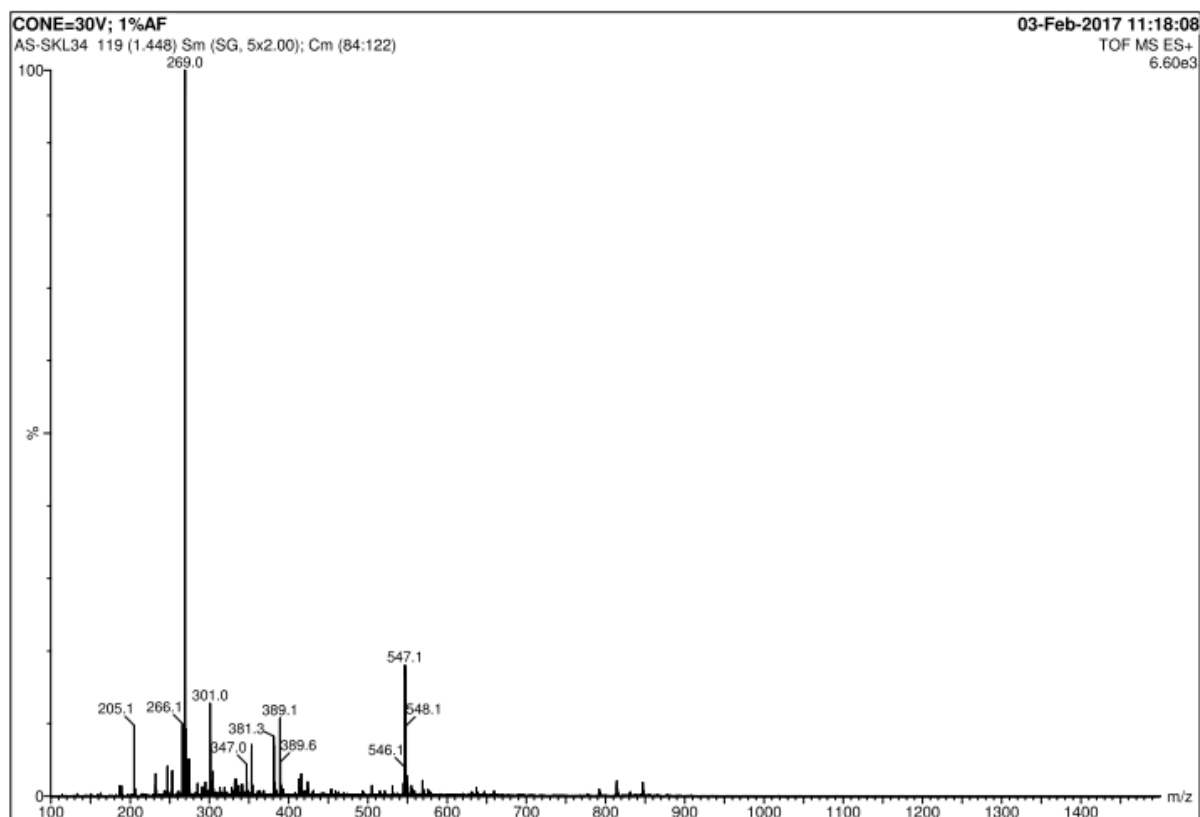
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6s

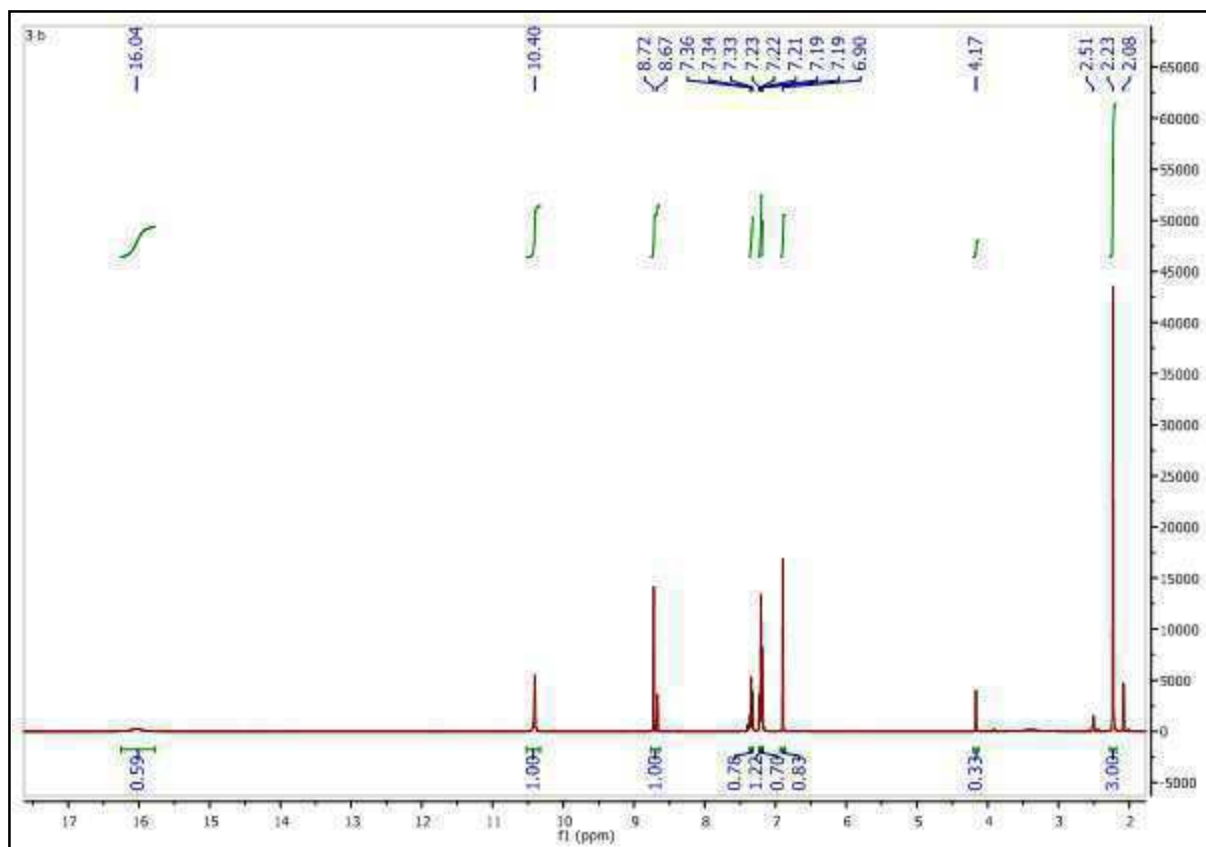


Spectre de masse MS-ESI $^+$ de 6t

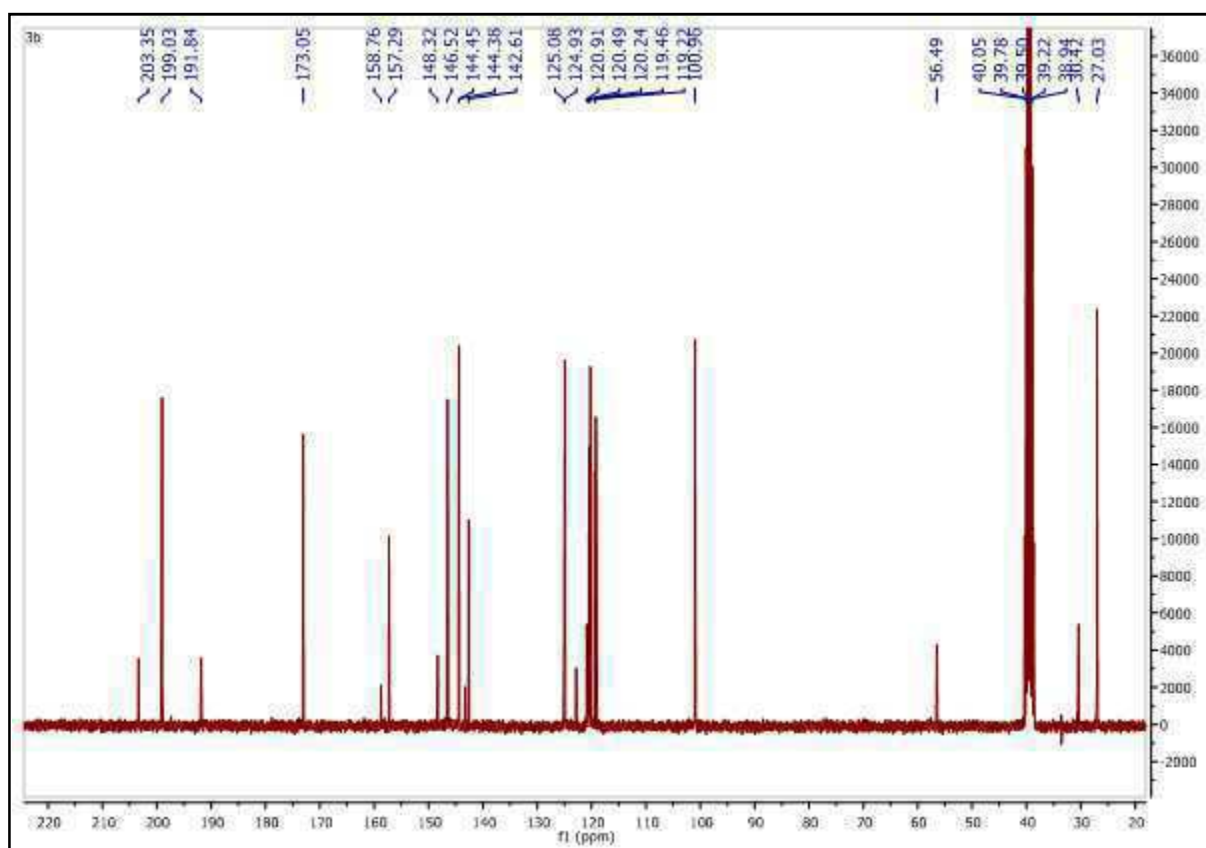
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 6tSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 6t

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11aSpectre RMN ¹H (CDCl₃, 300,13 MHz) de 11a

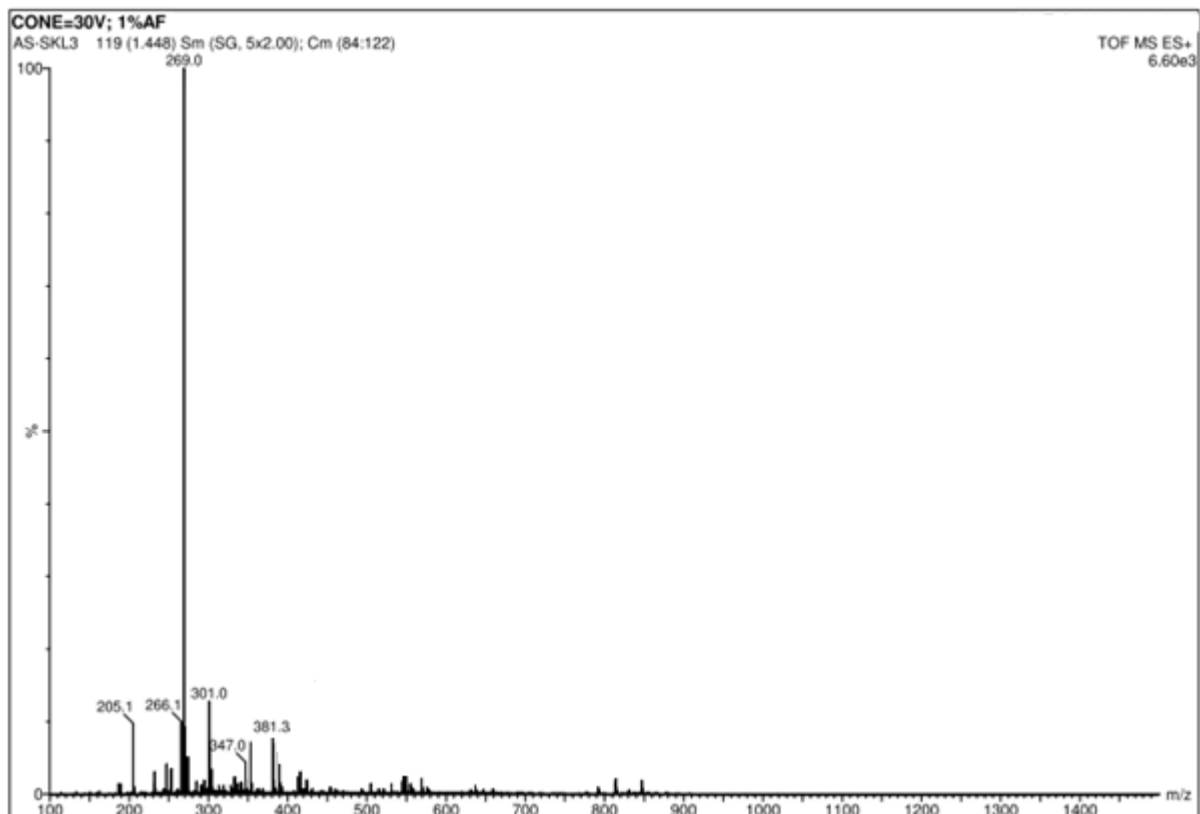
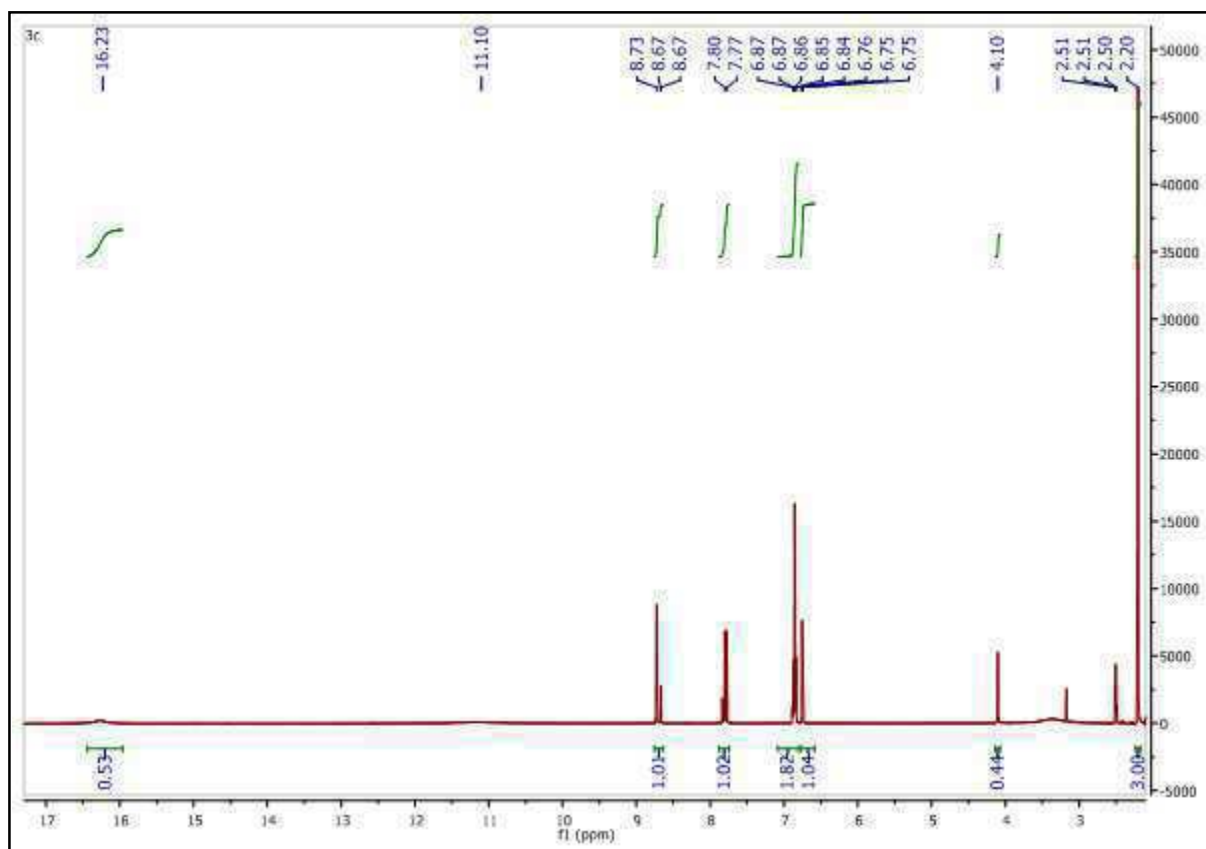
Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) de 11aSpectre de masse MS-ESI⁺ de 11b

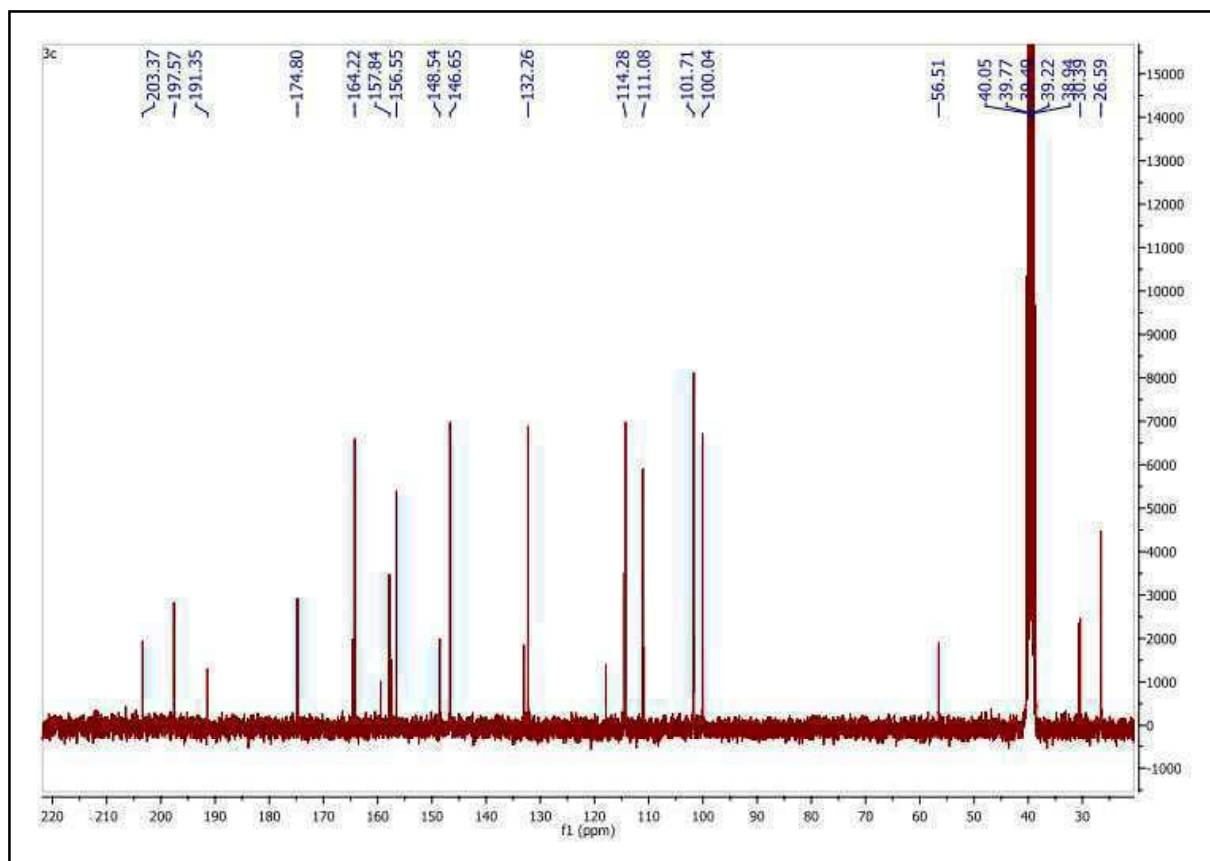


Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 11b

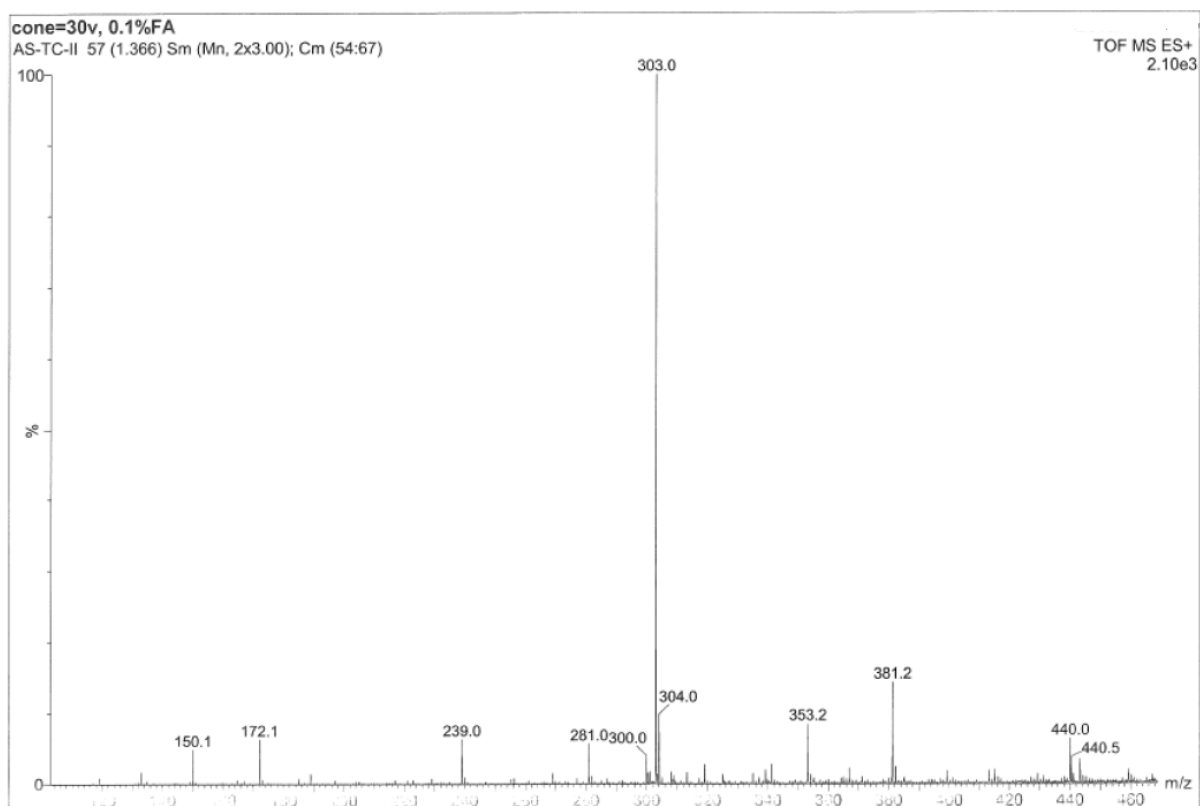


Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 11b

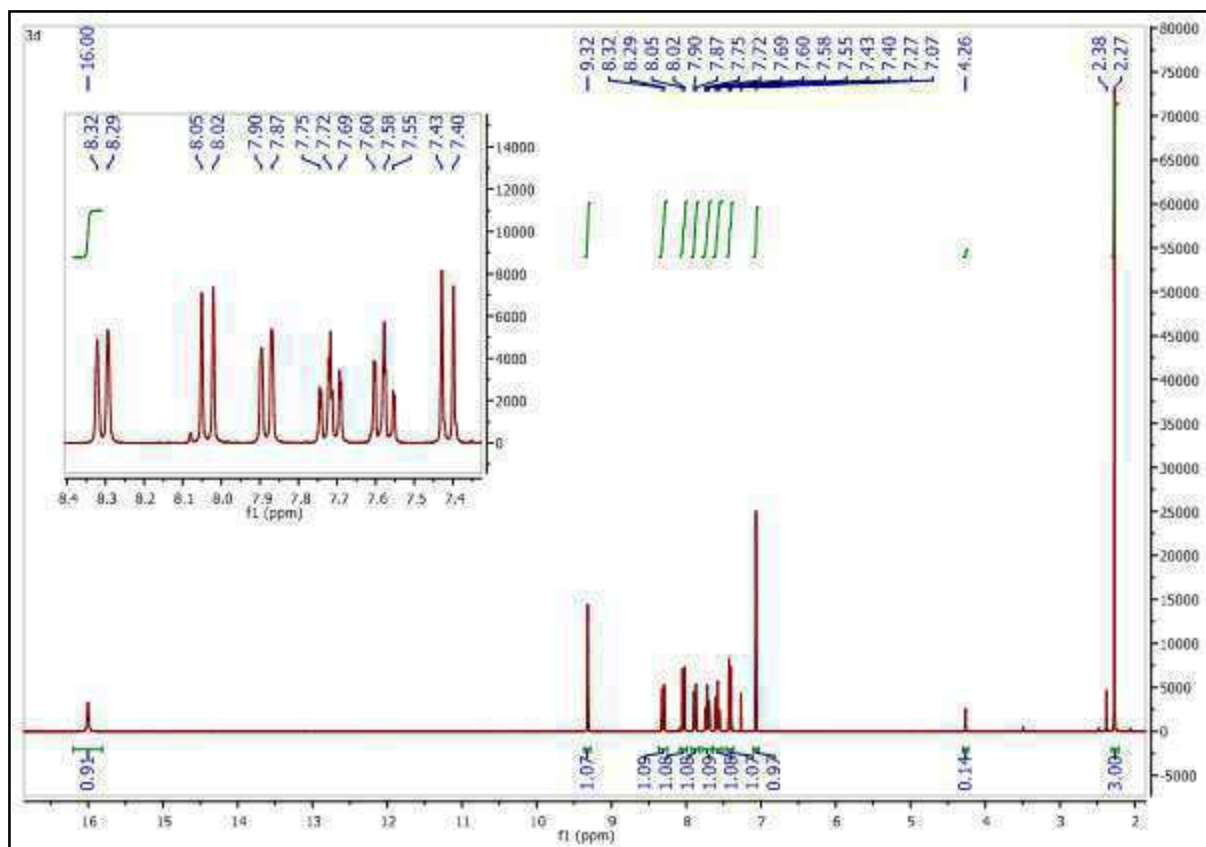
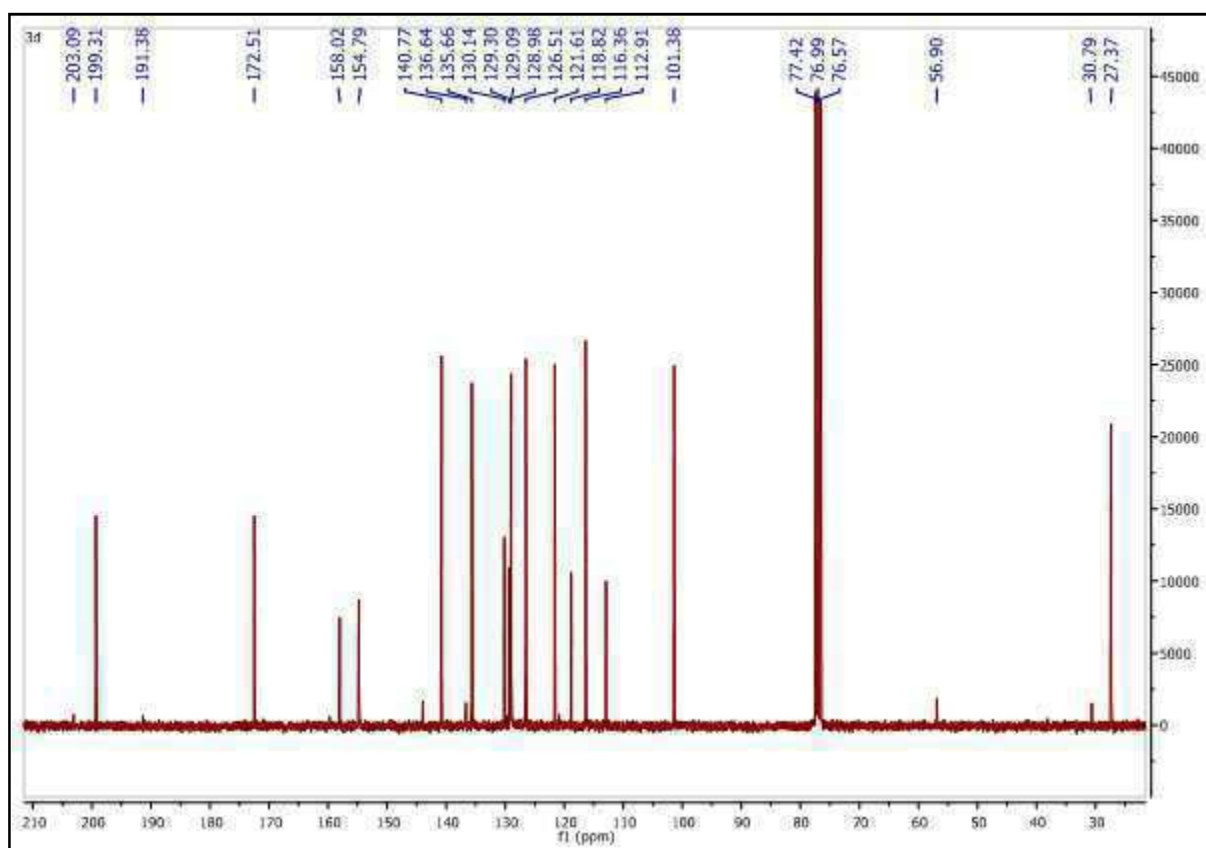
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11cSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 11c

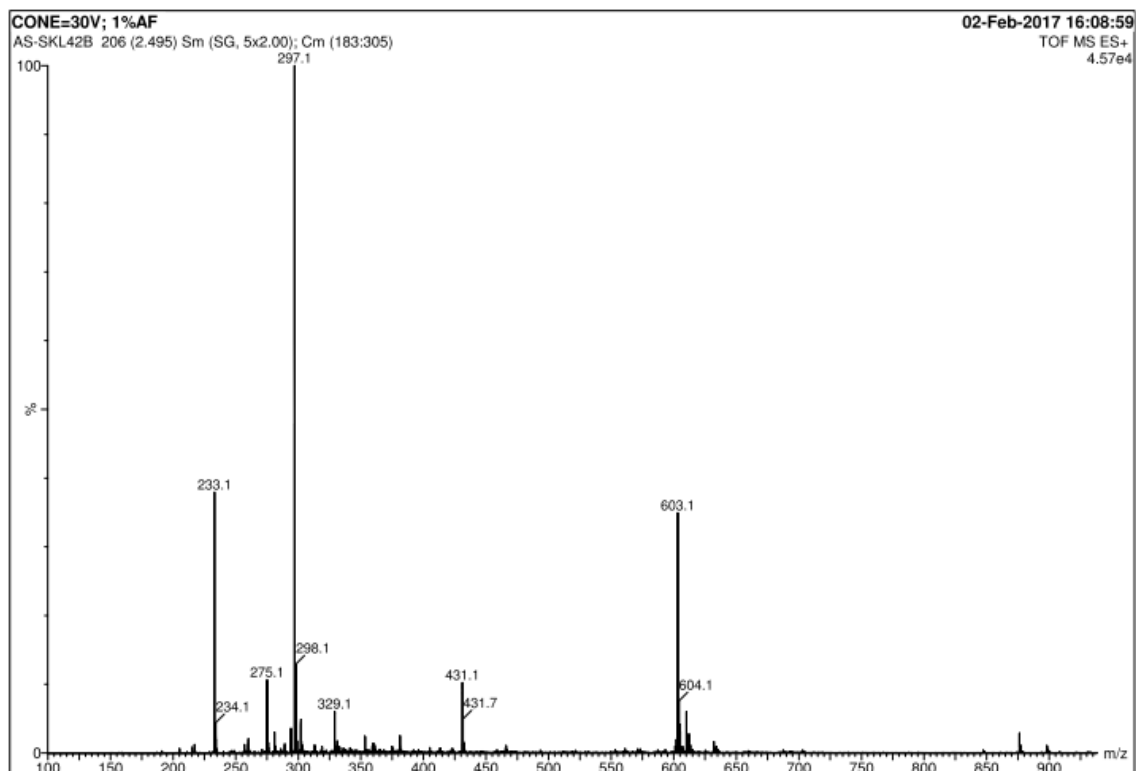
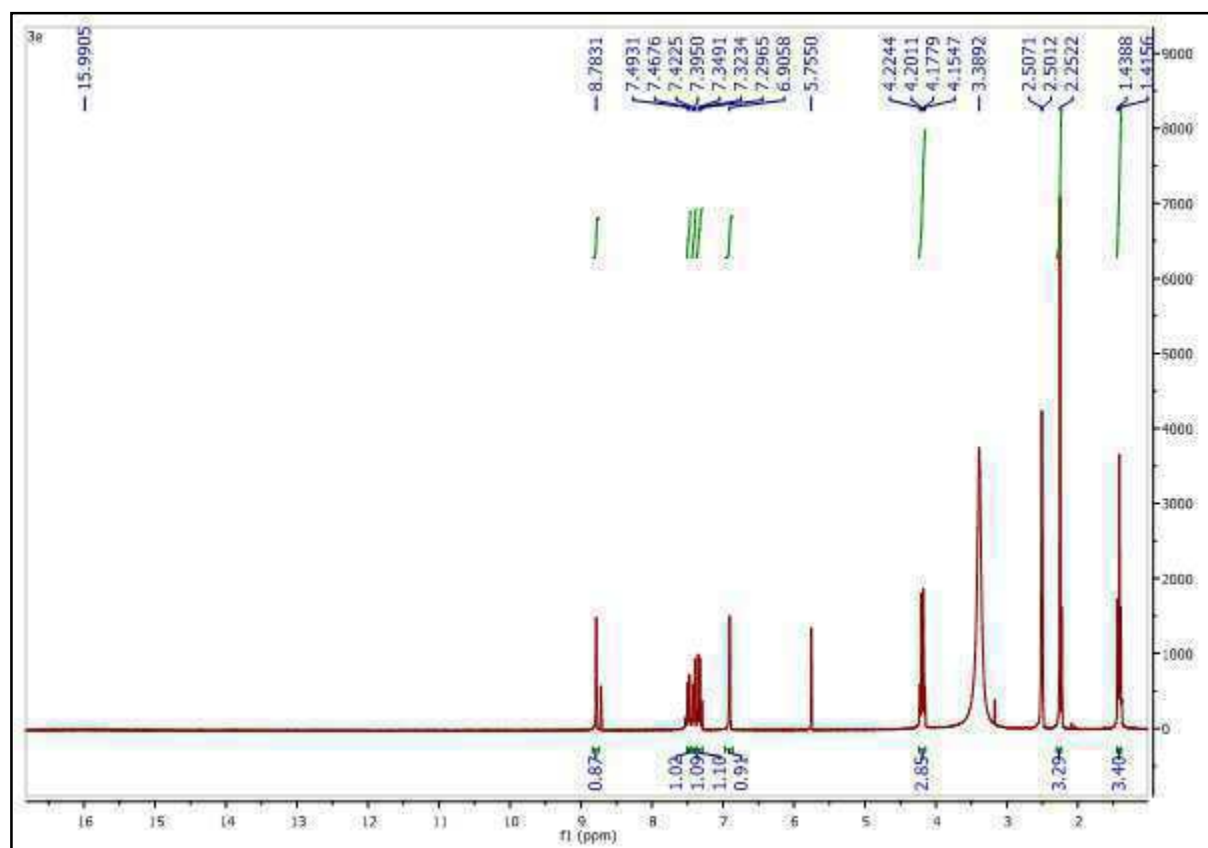


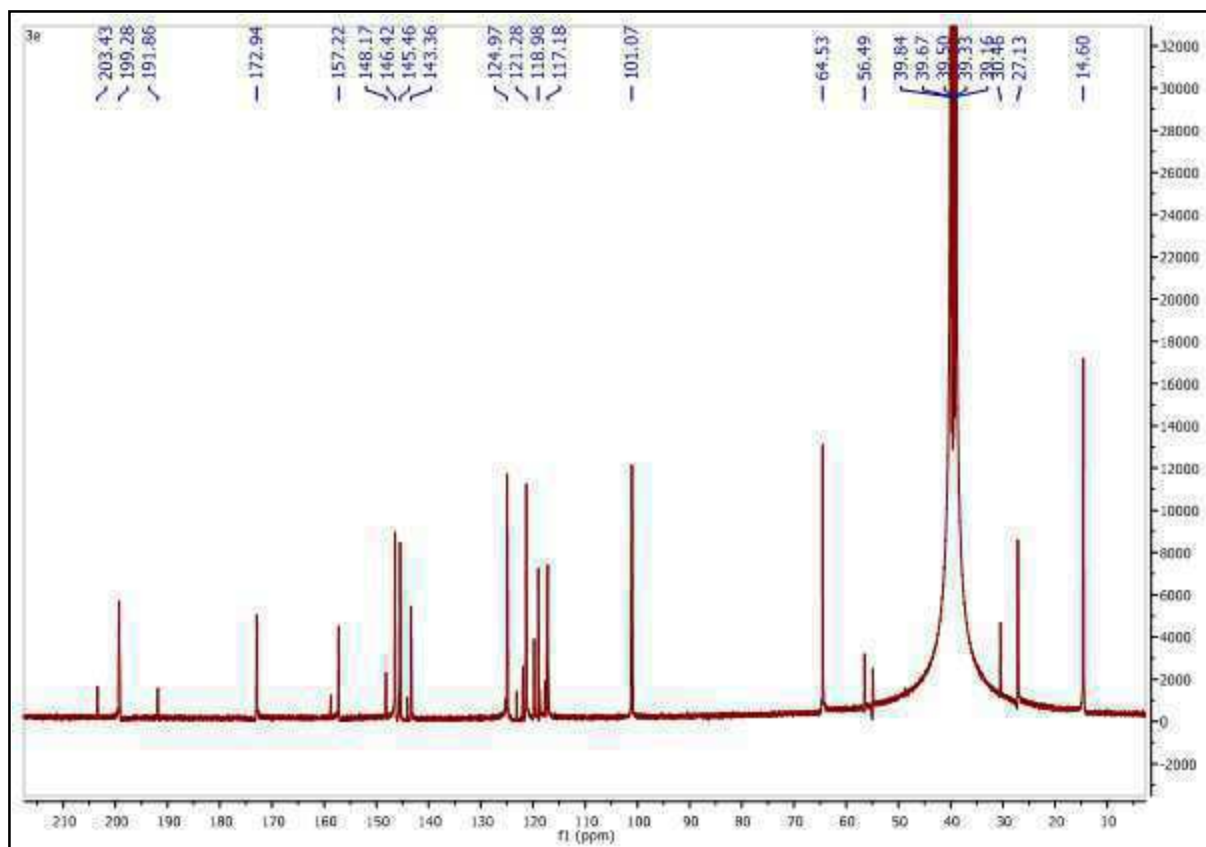
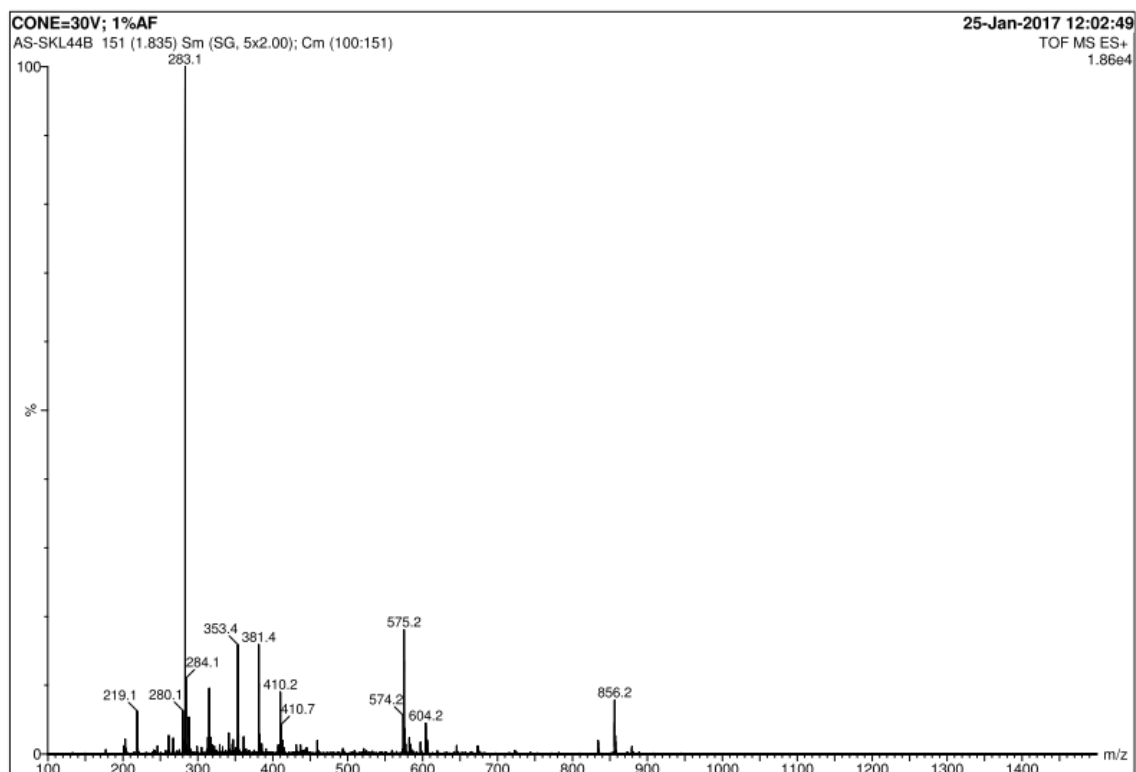
Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 11c

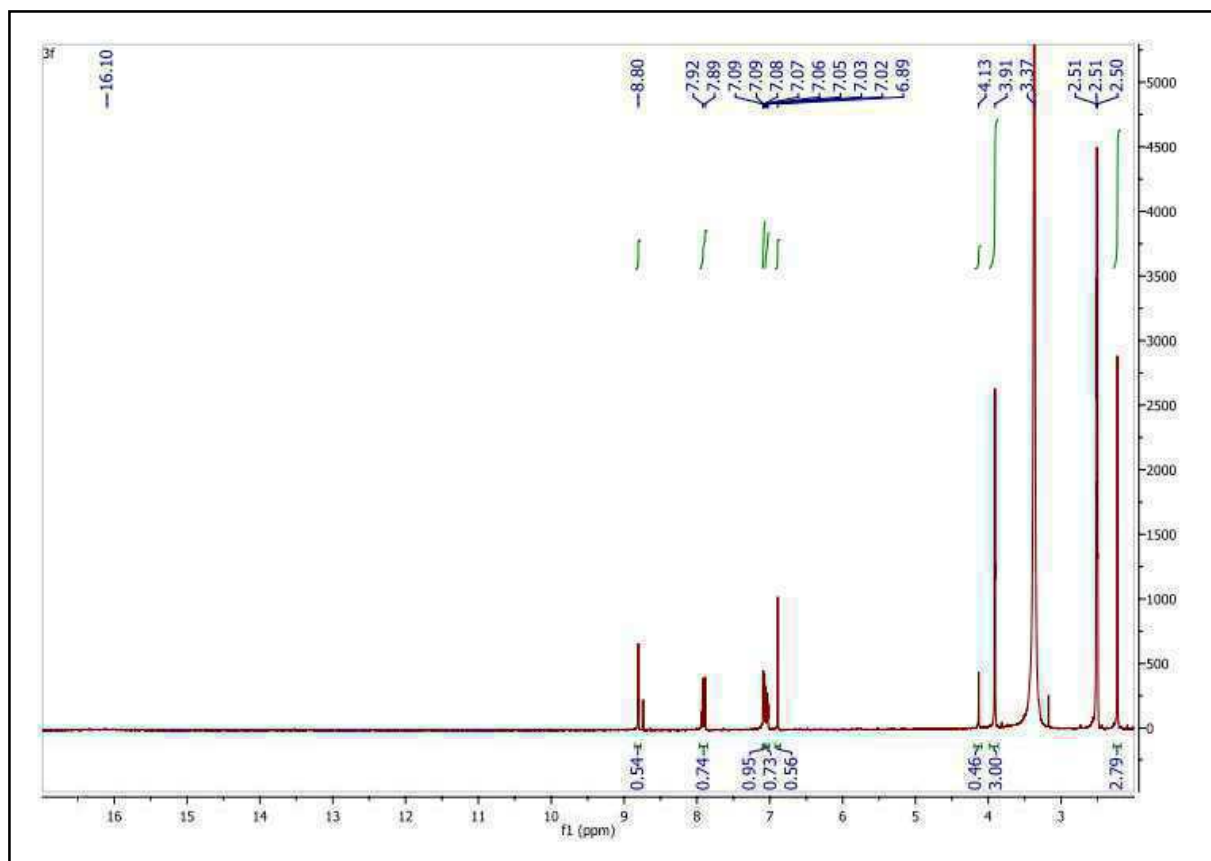


Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11d

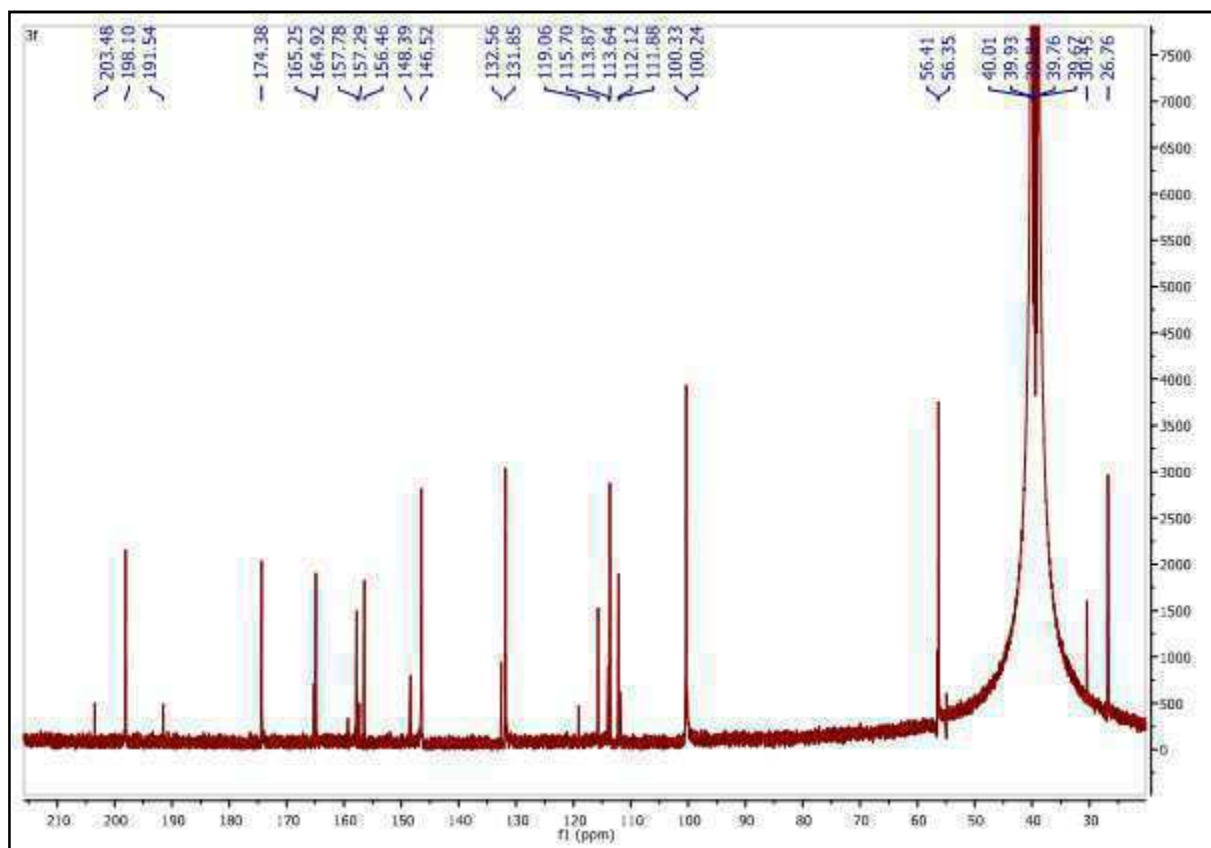
Spectre RMN ^1H (CDCl_3 , 300,13 MHz) de 11dSpectre RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75,47 MHz) de 11d

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11eSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 11e

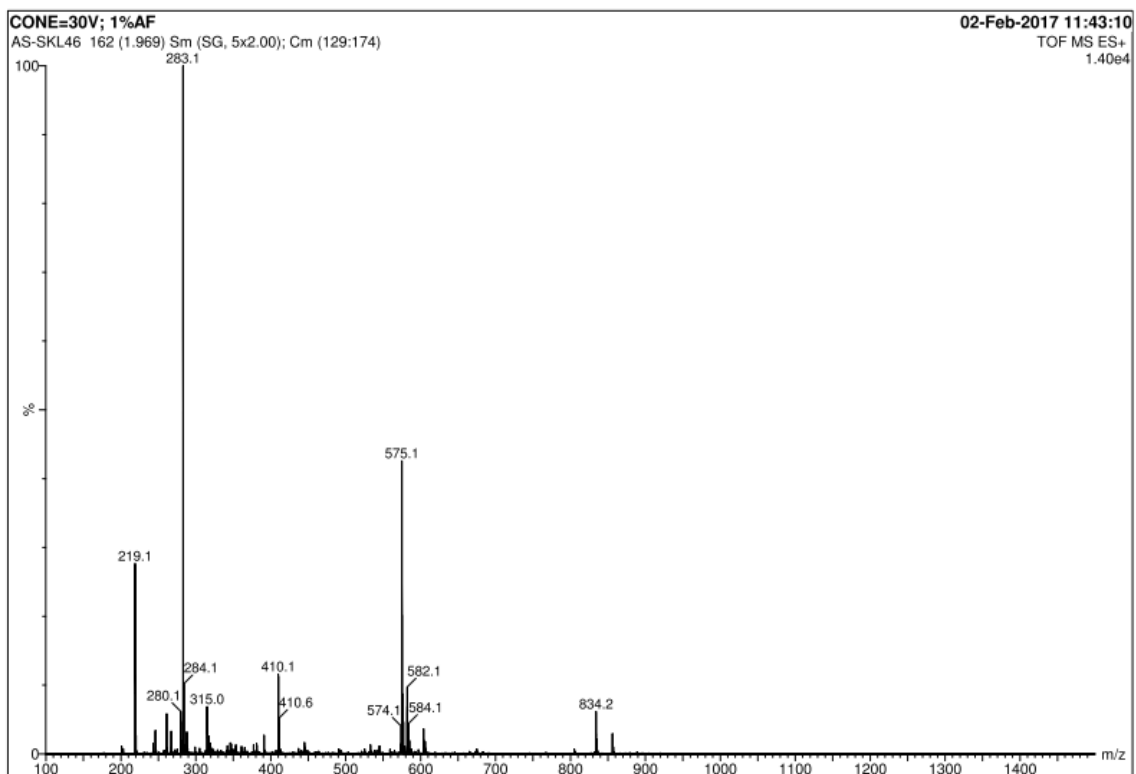
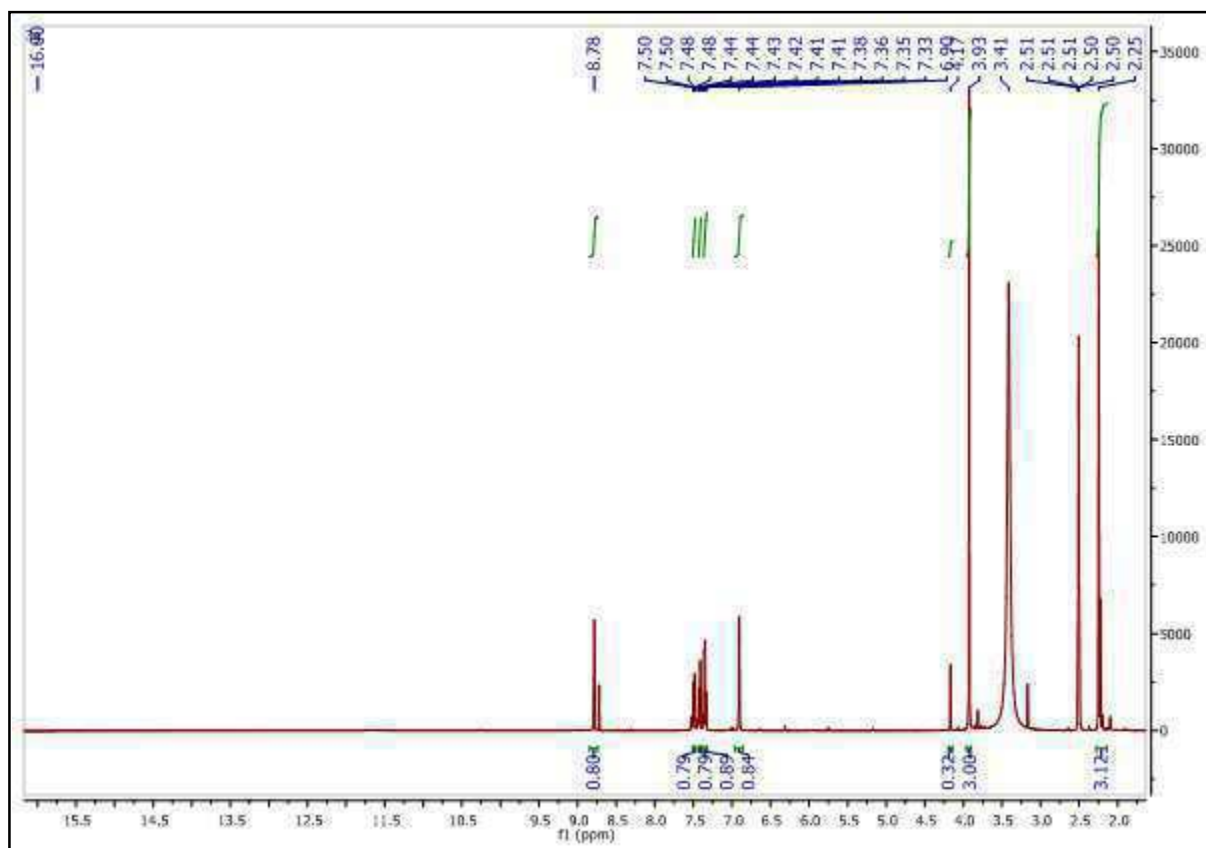
Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 126 MHz) de 11eSpectre de masse MS-ESI⁺ de 11f

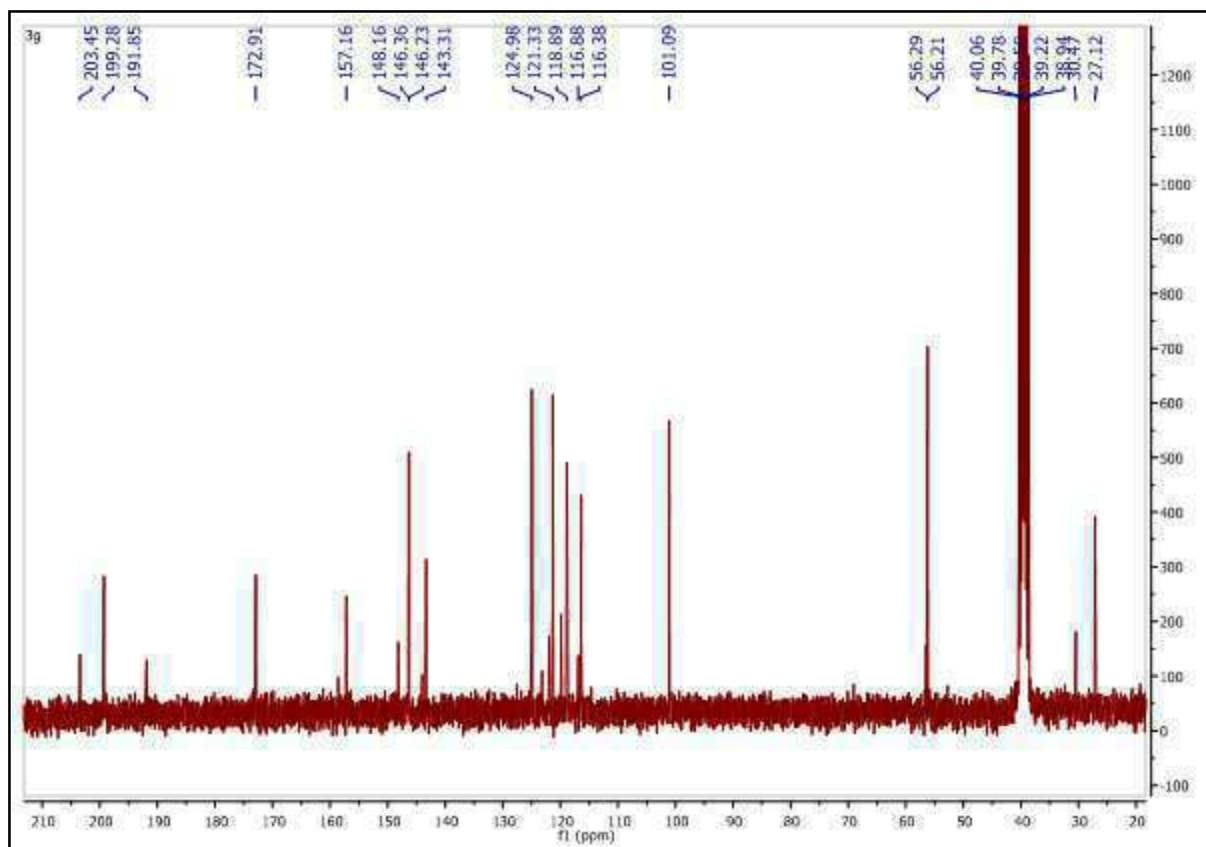
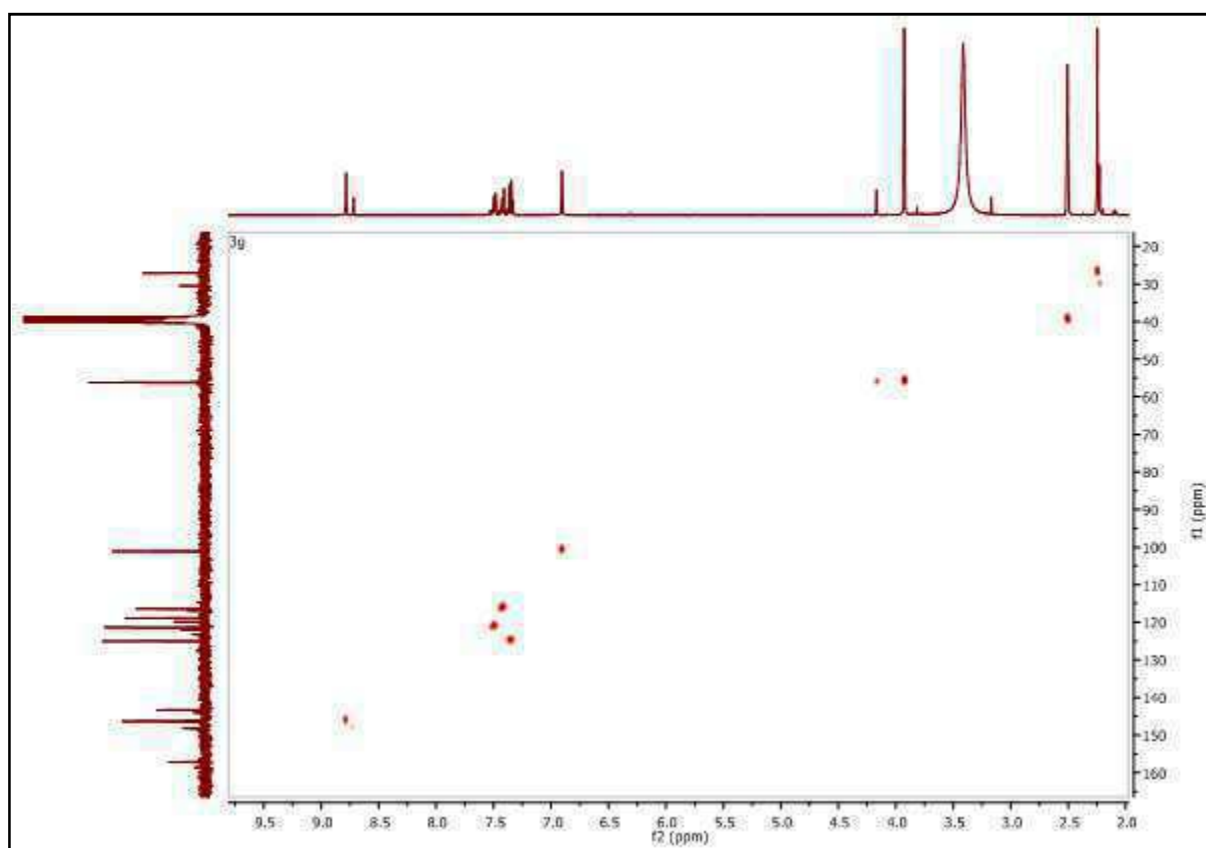


Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 11f

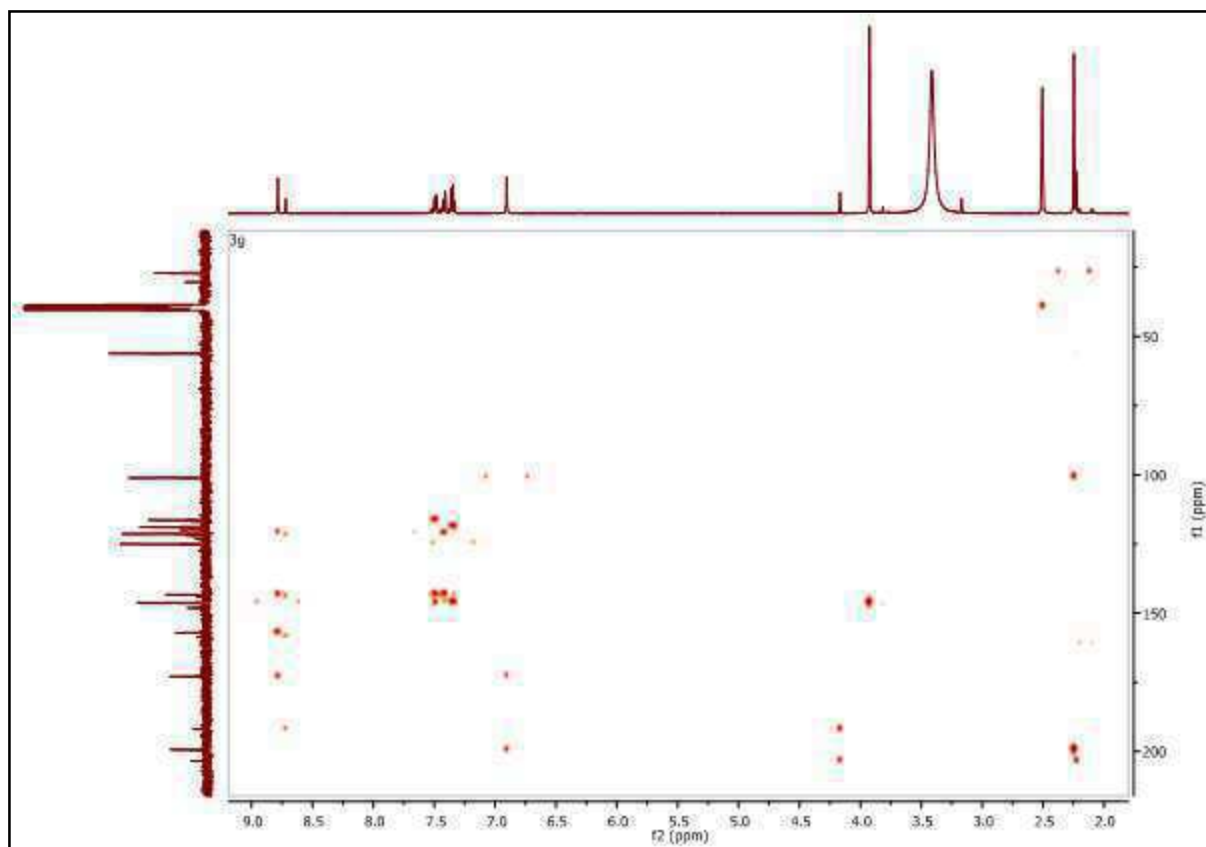


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 11f

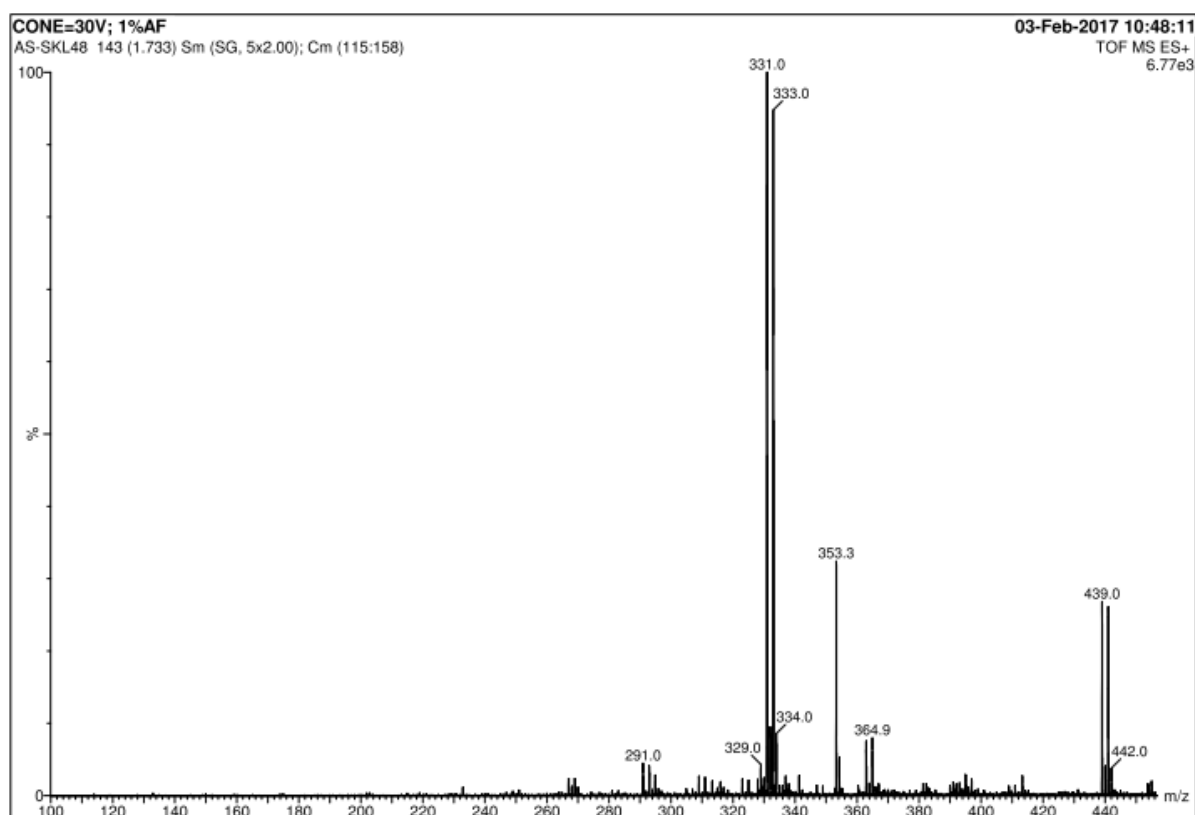
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11gSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) de 11g

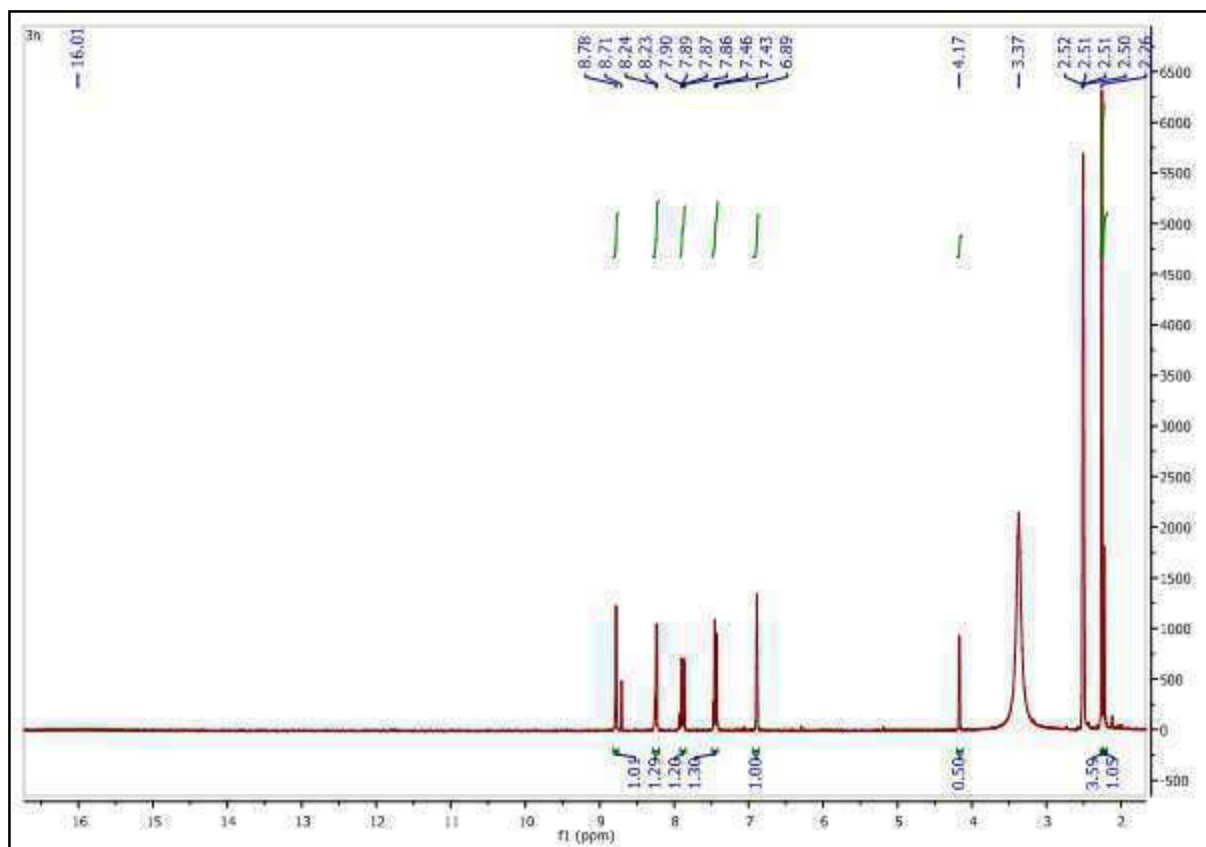
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 11g

Spectre HSQC de 11g

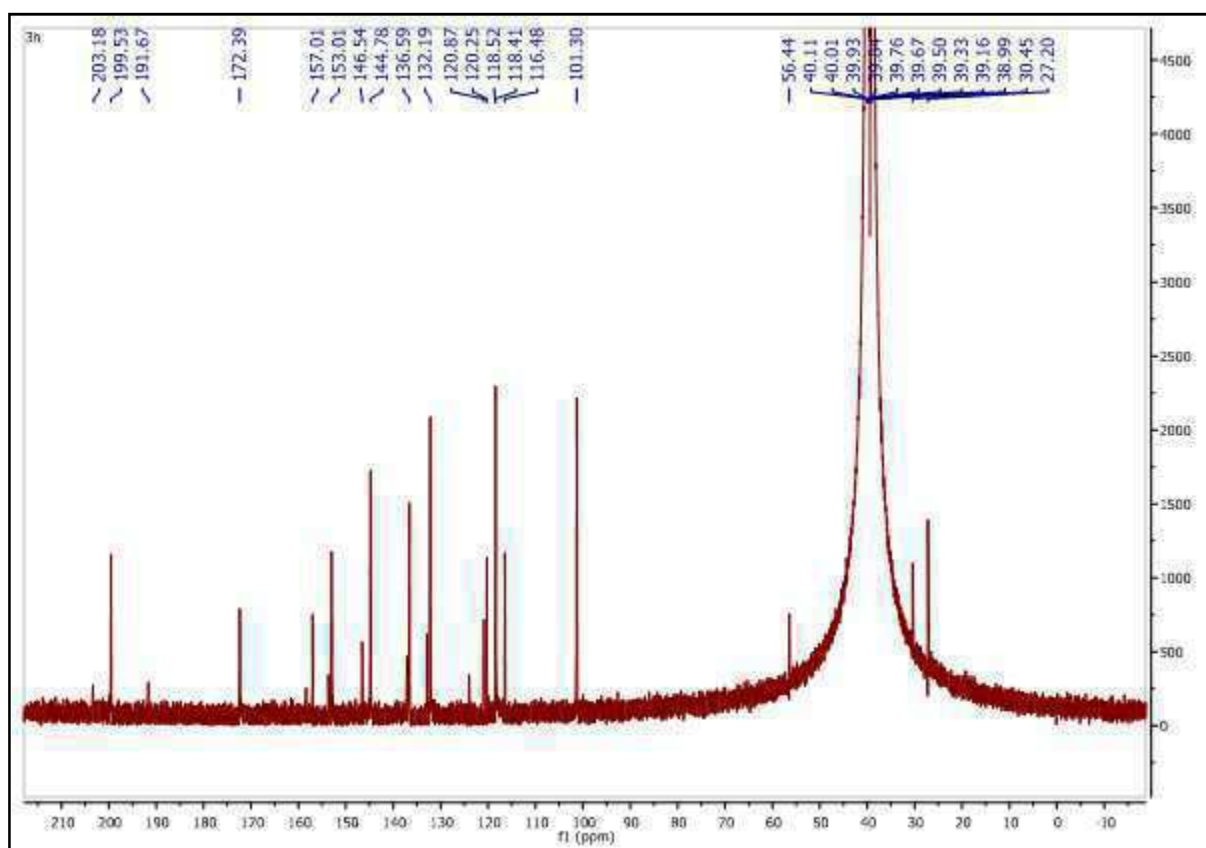


Spectre HMBC de 11g

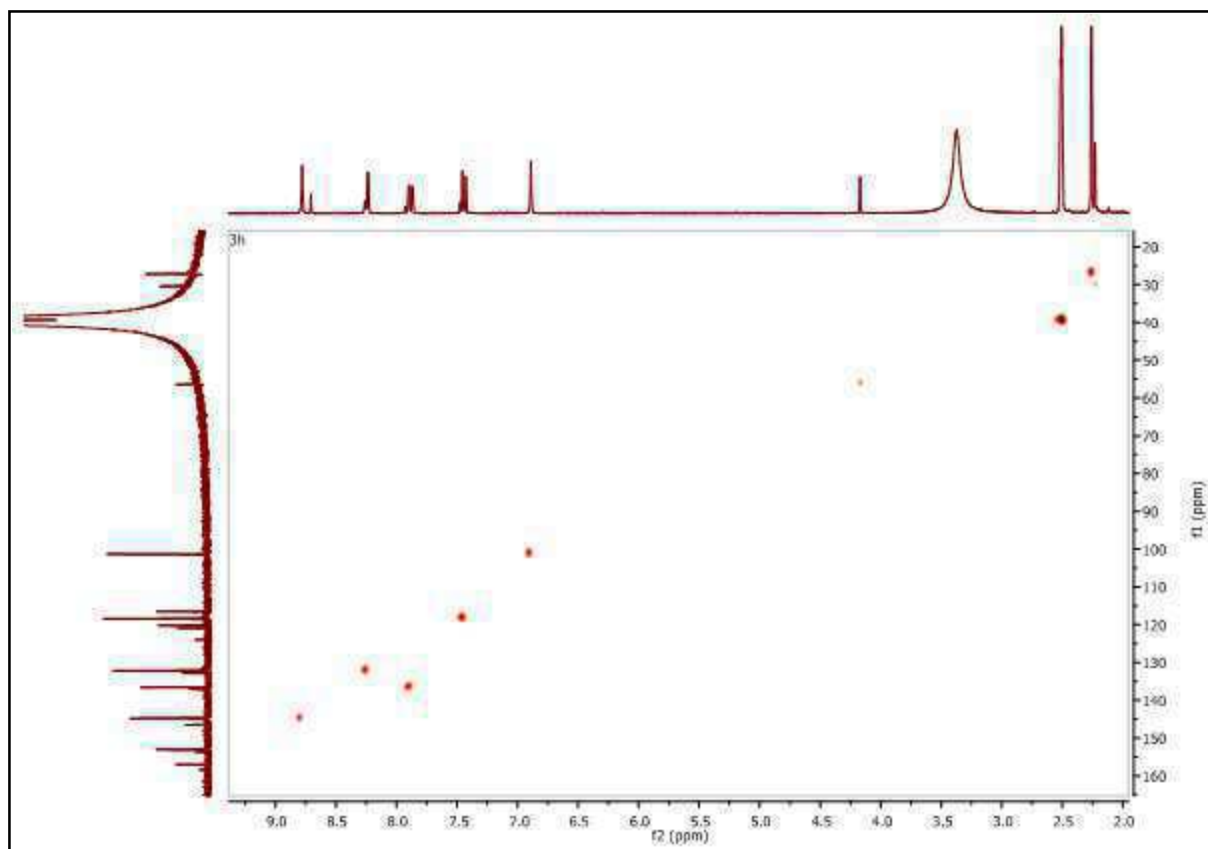
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11h



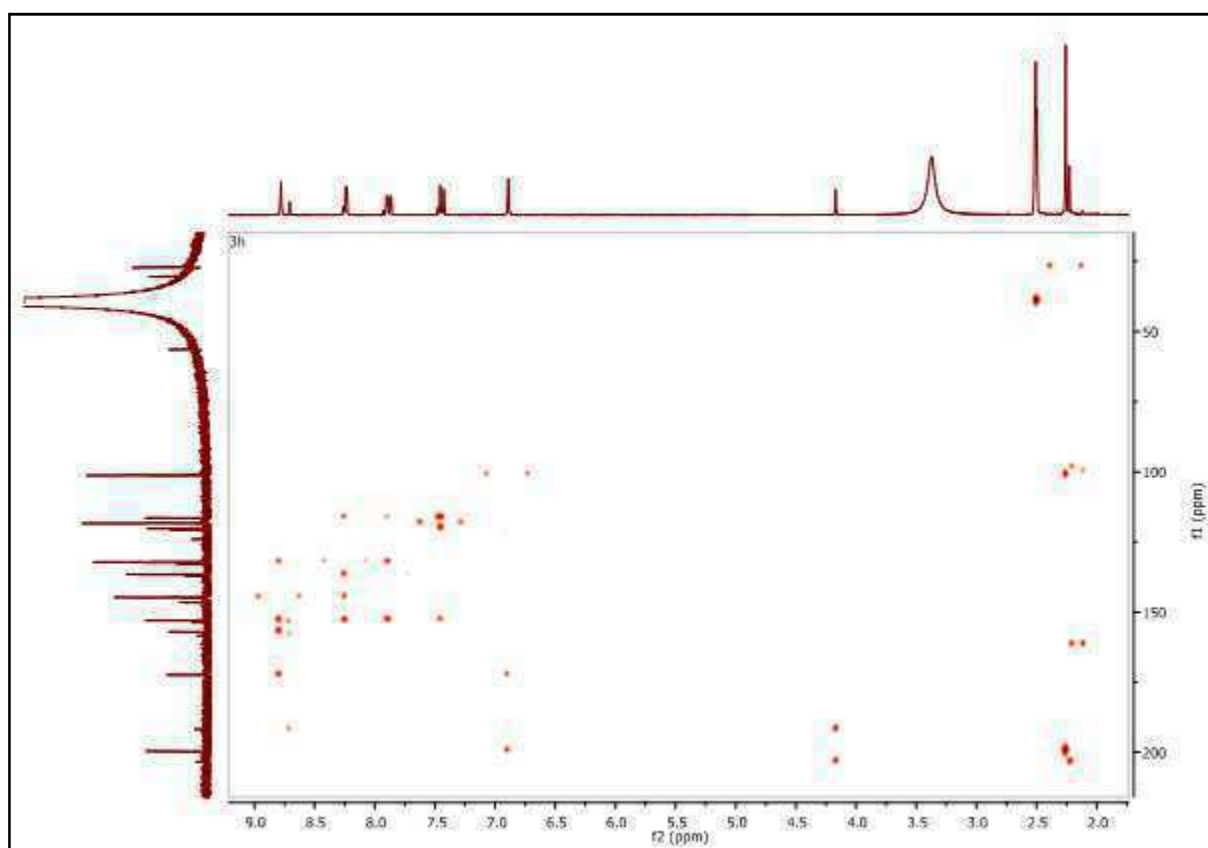
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500,13 MHz) de 11h



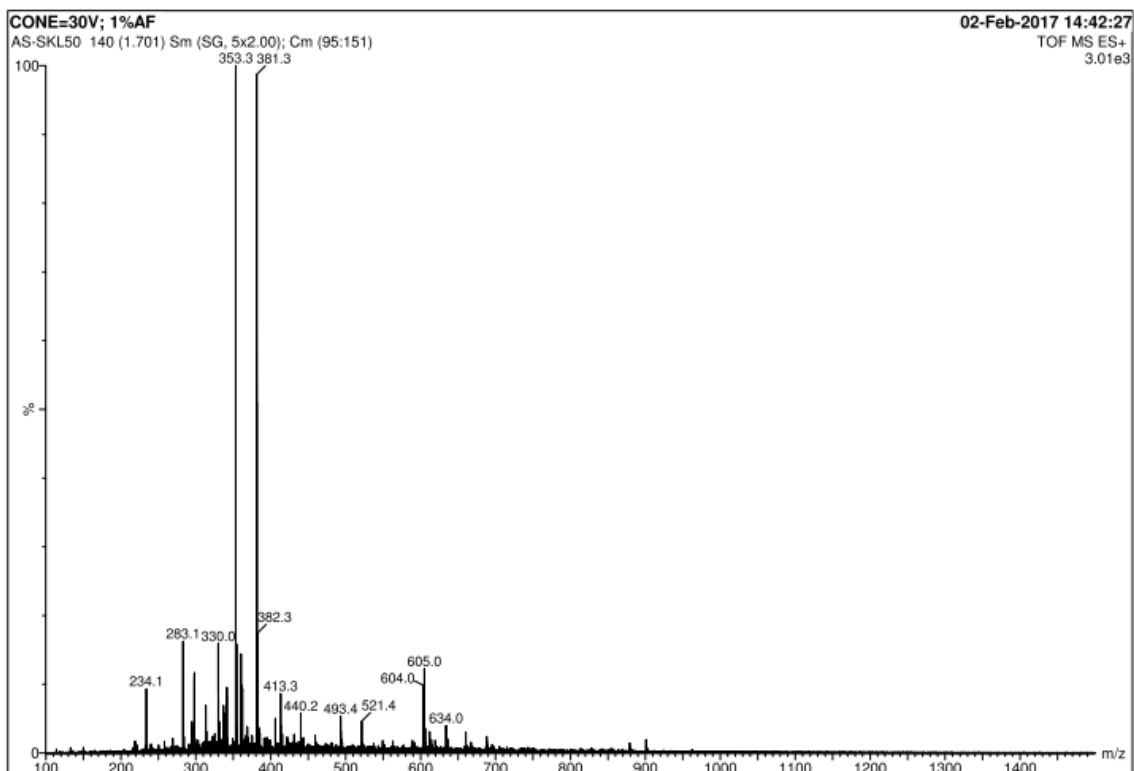
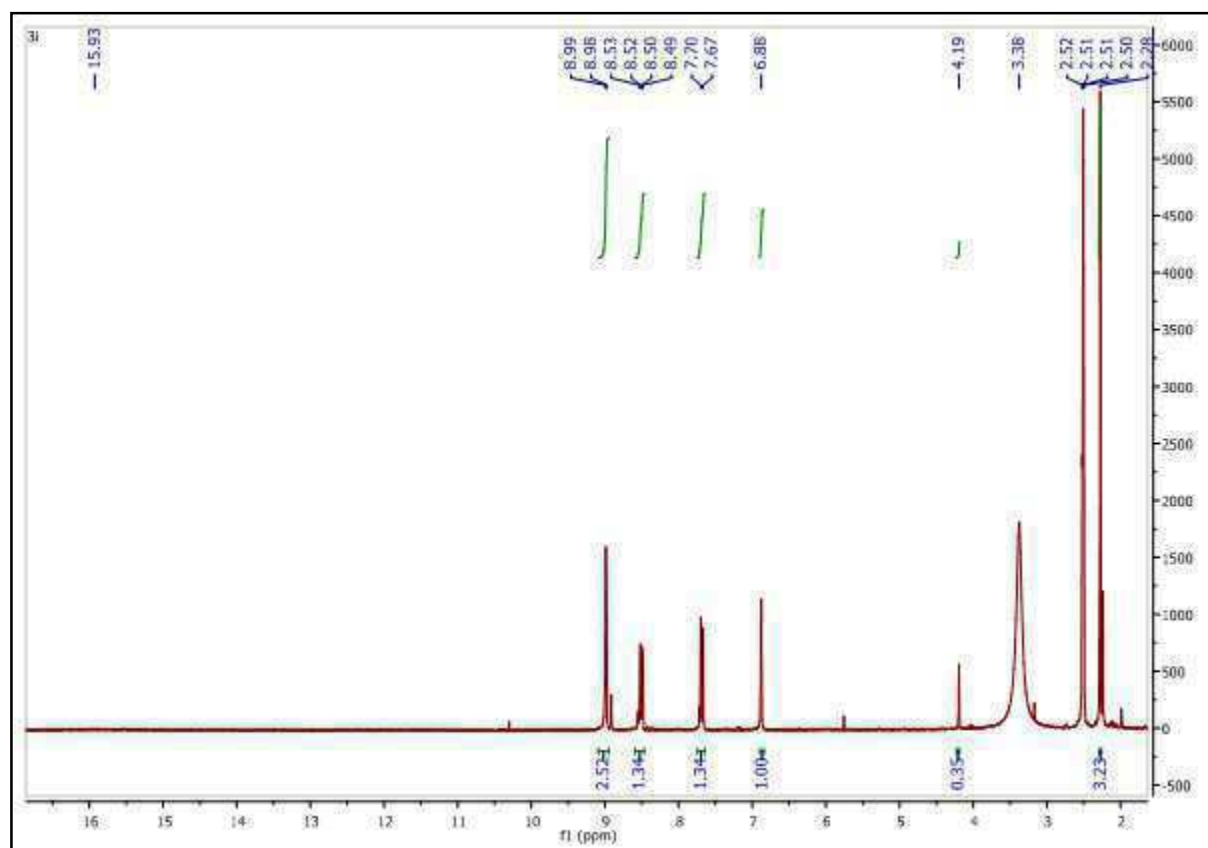
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 11h

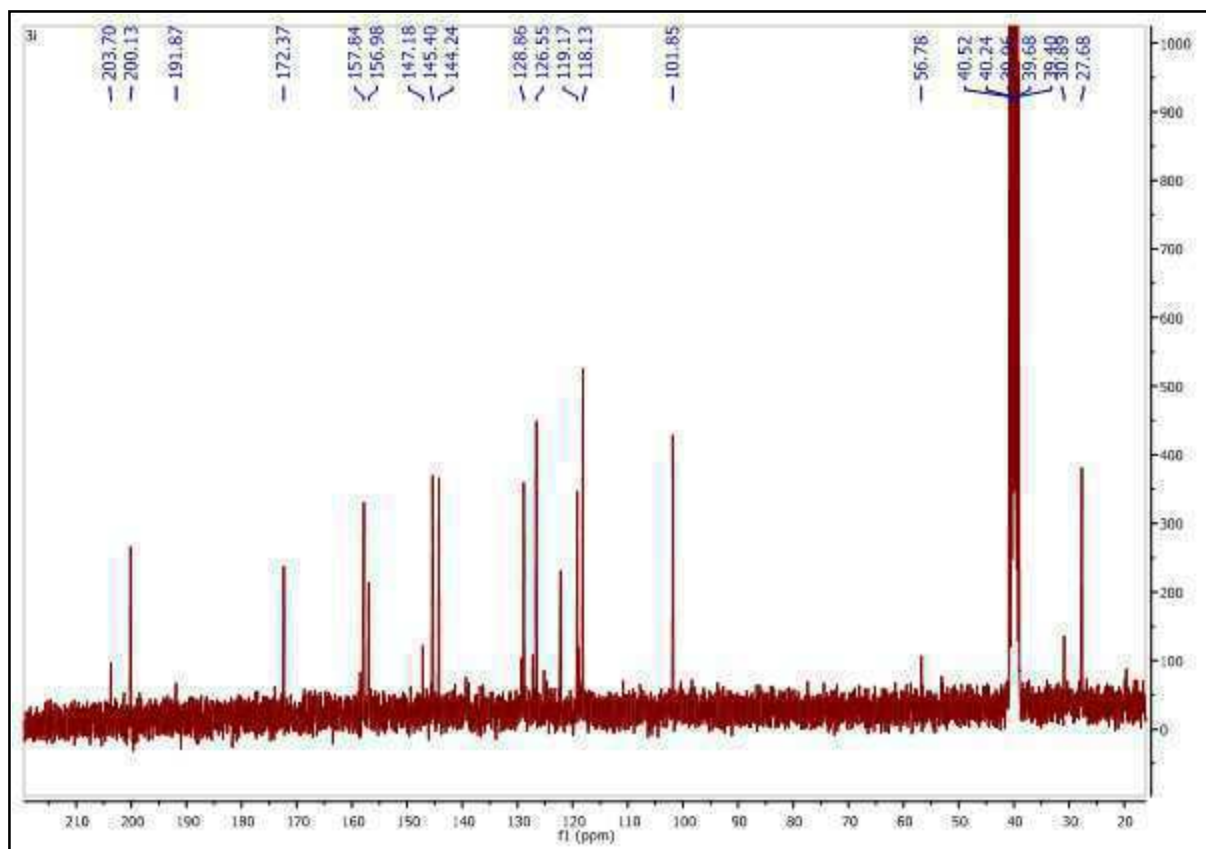
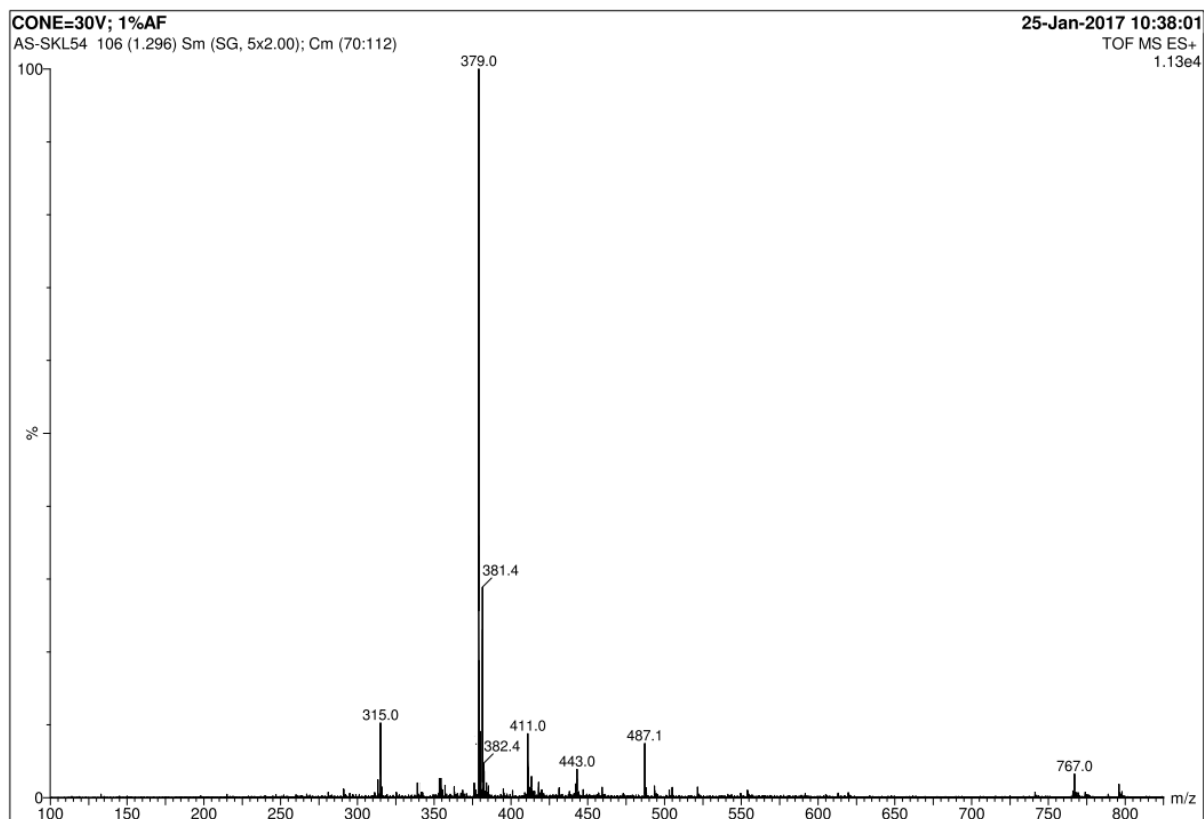


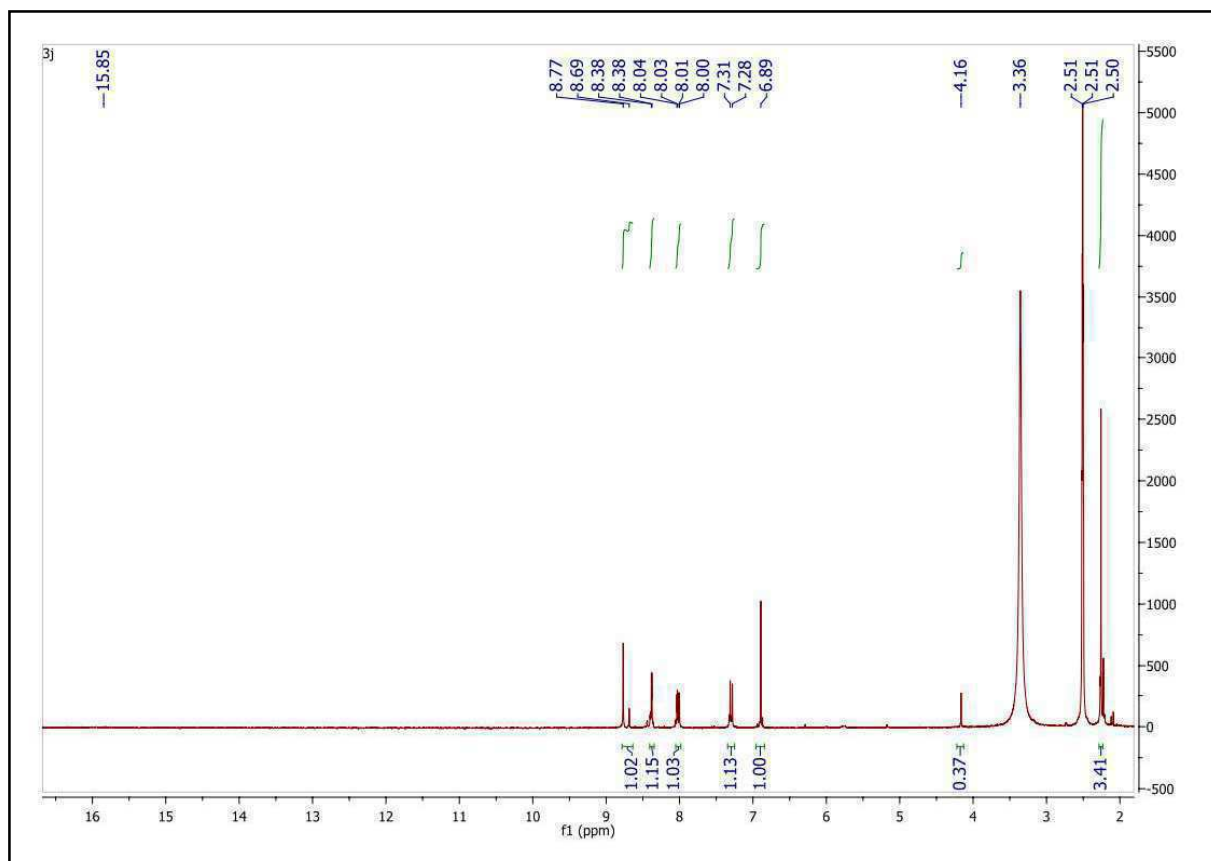
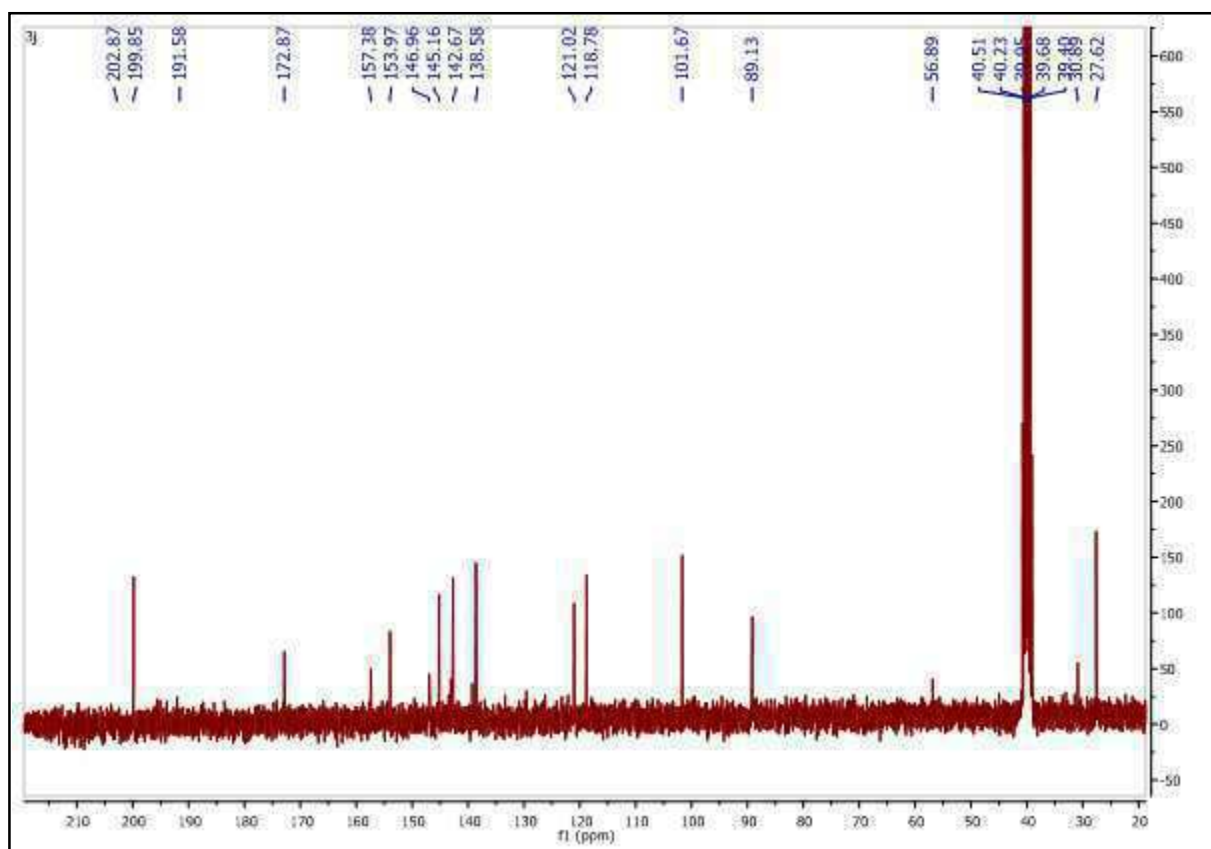
Spectre HSQC de 11h

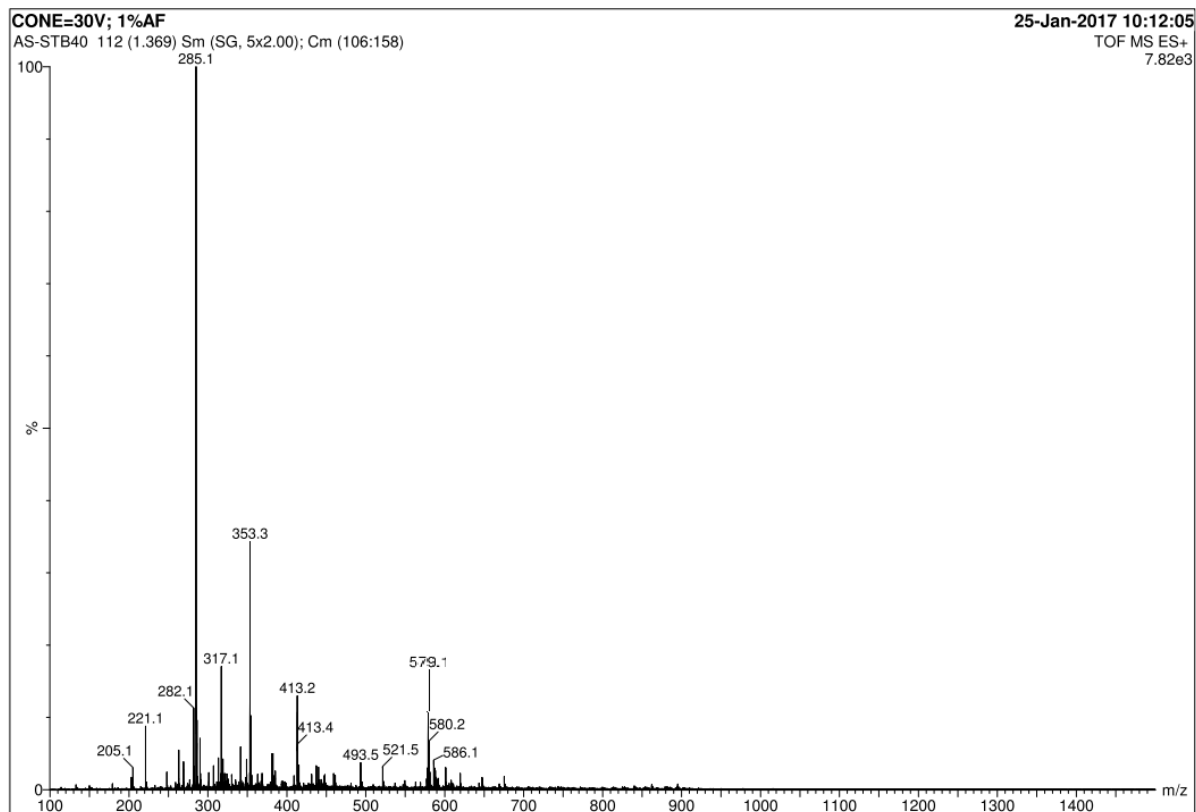
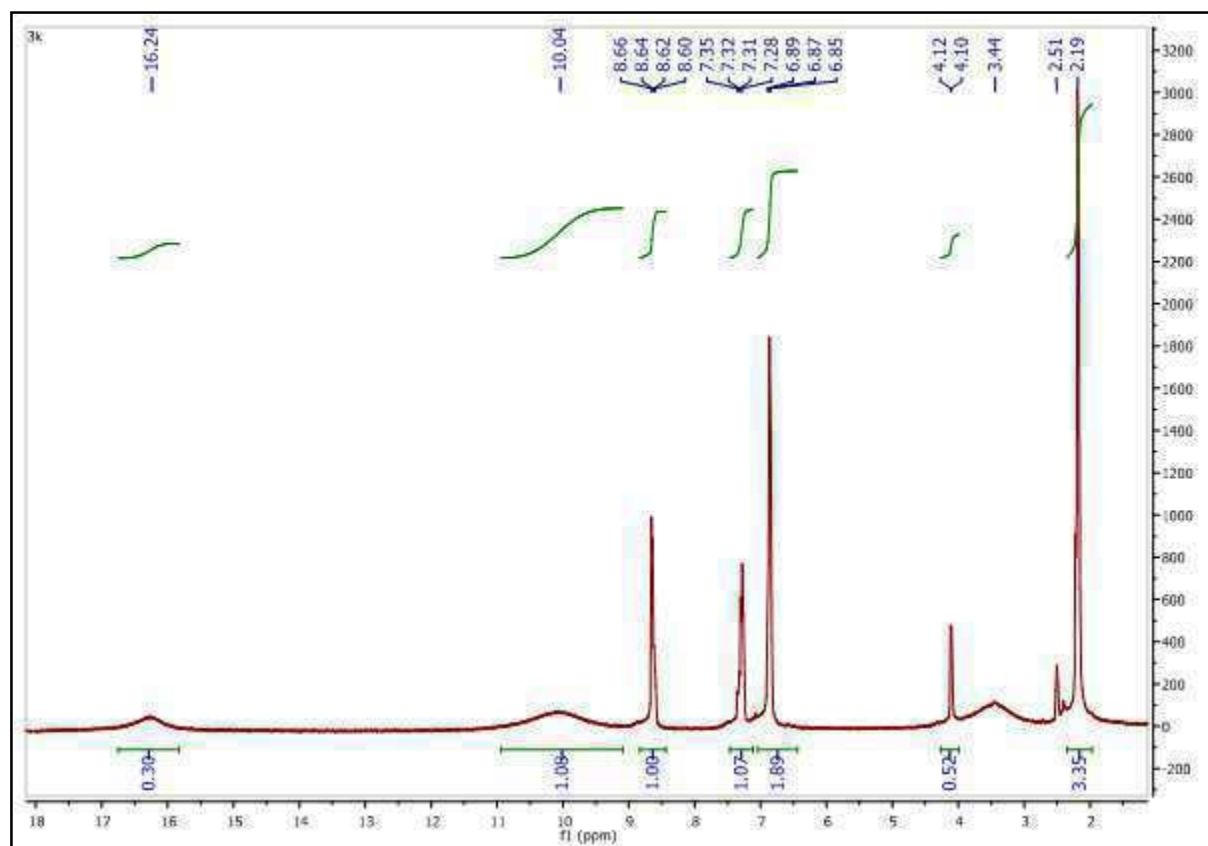


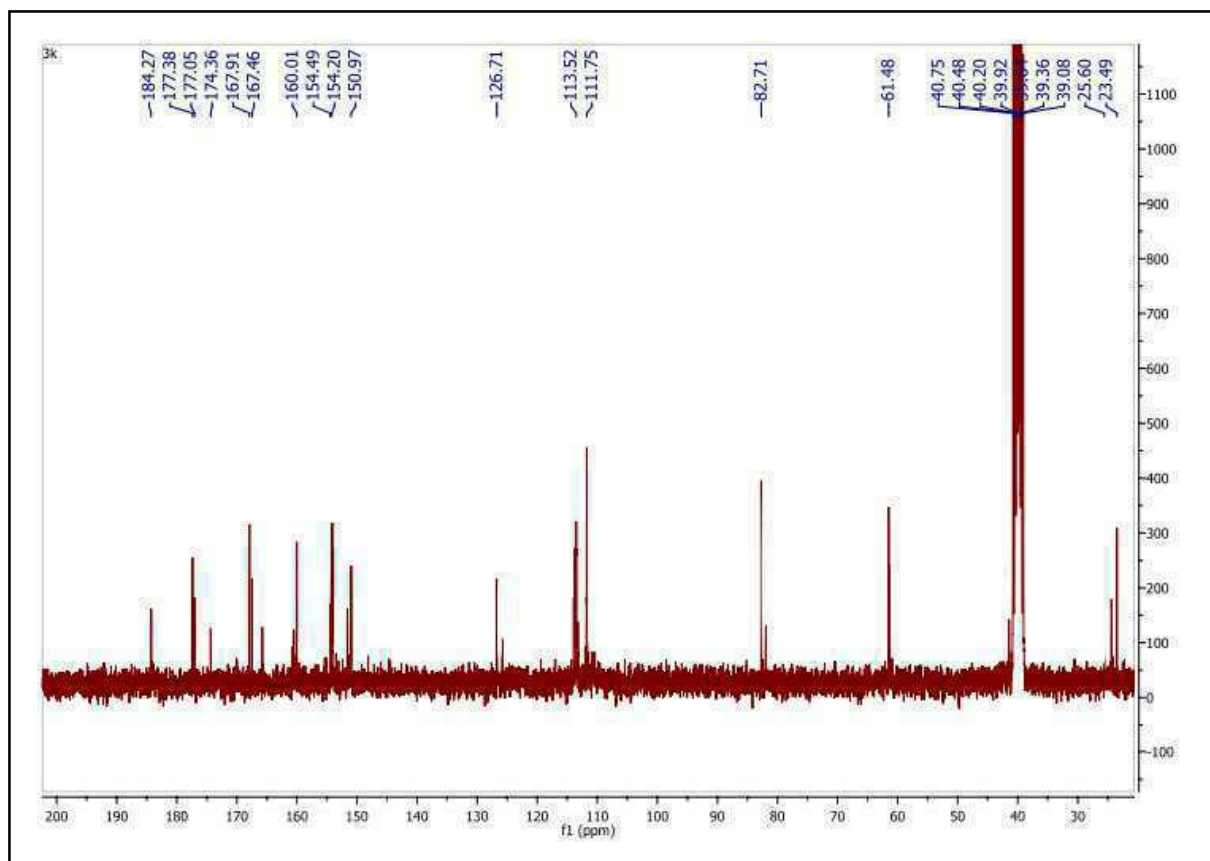
Spectre HMBC de 11h

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11iSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 11i

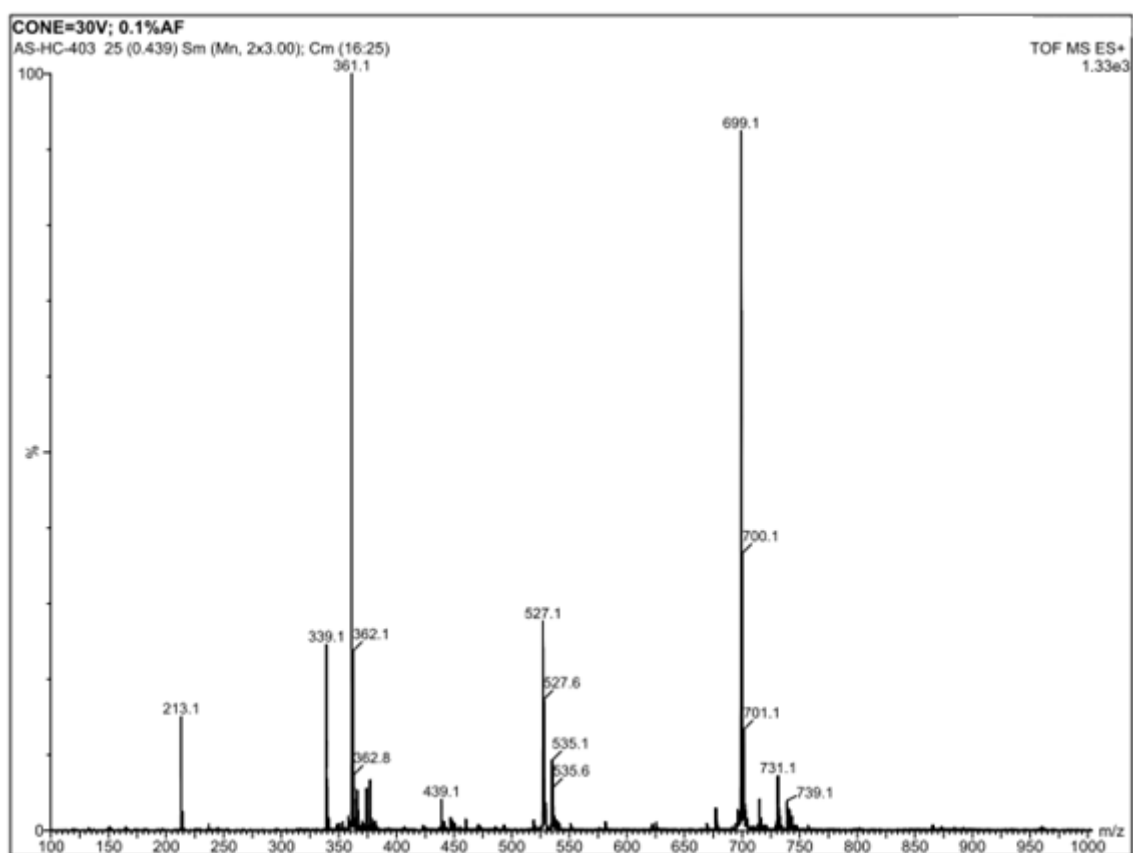
Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 11iSpectre de masse MS-ESI⁺ de 11j

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 11jSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 11j

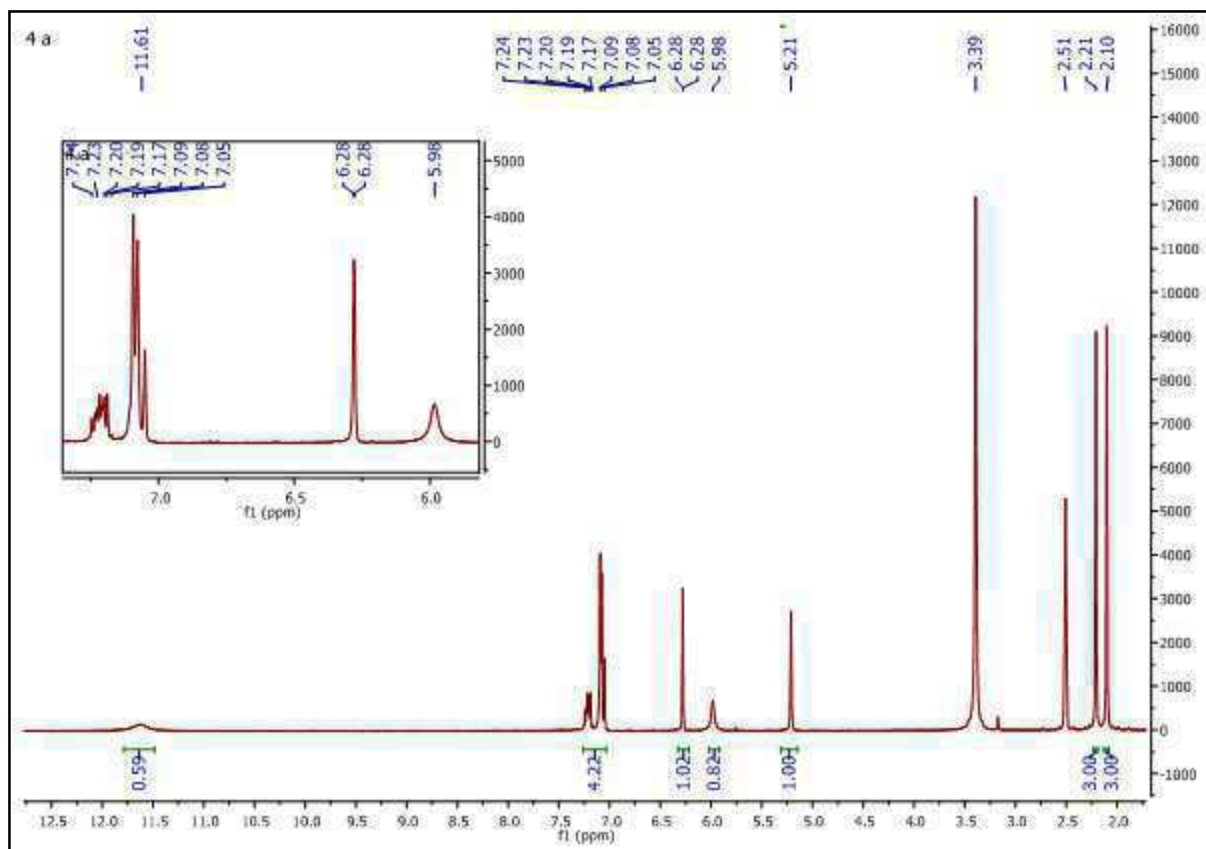
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 11kSpectre RMN ¹H (DMSO-D₆, 300,13 MHz) de 11k



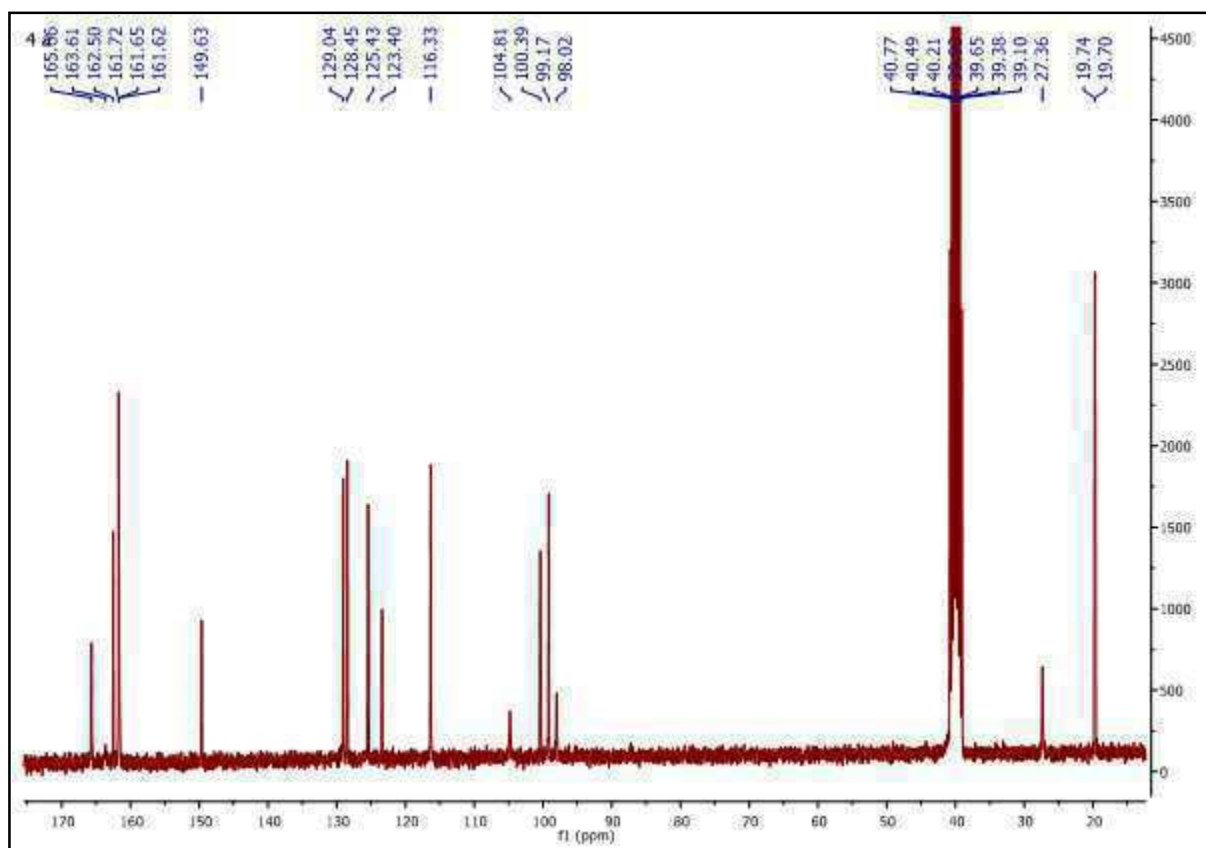
Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 11k



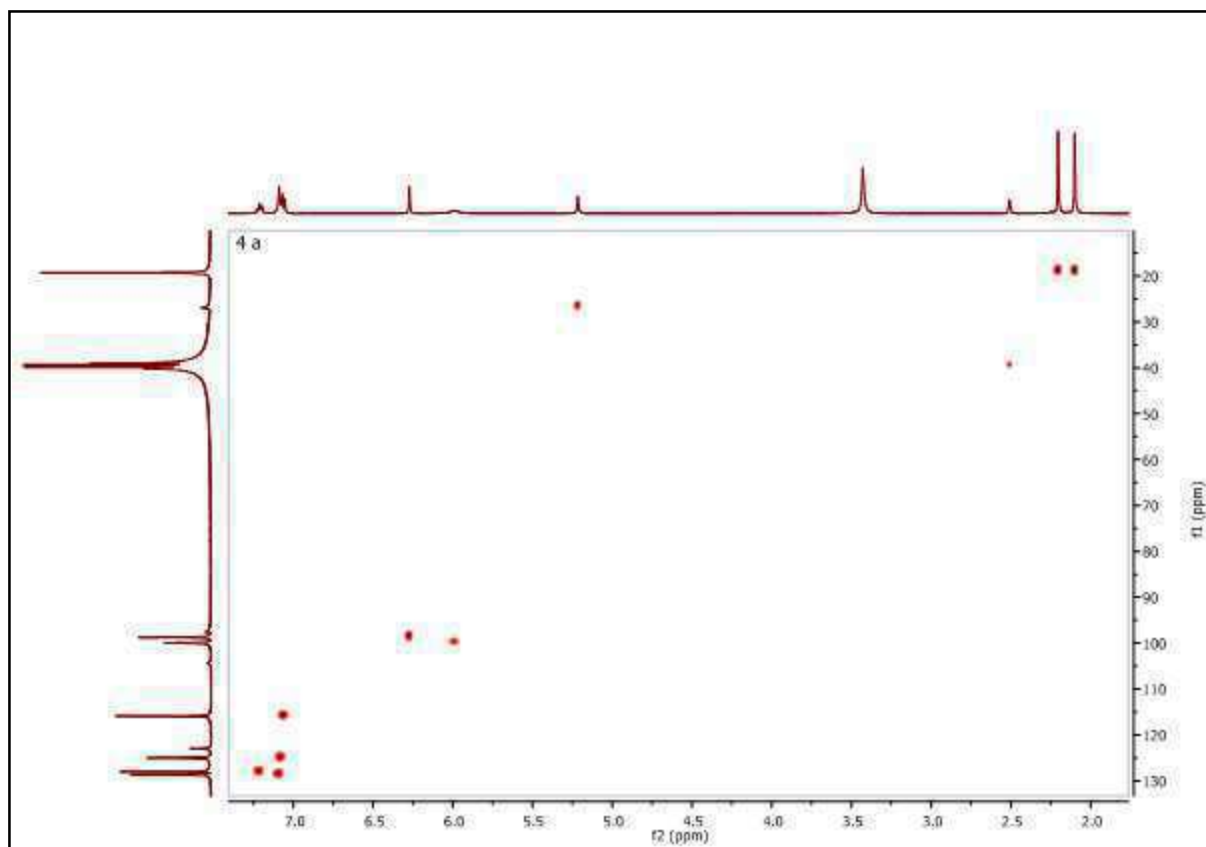
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12a



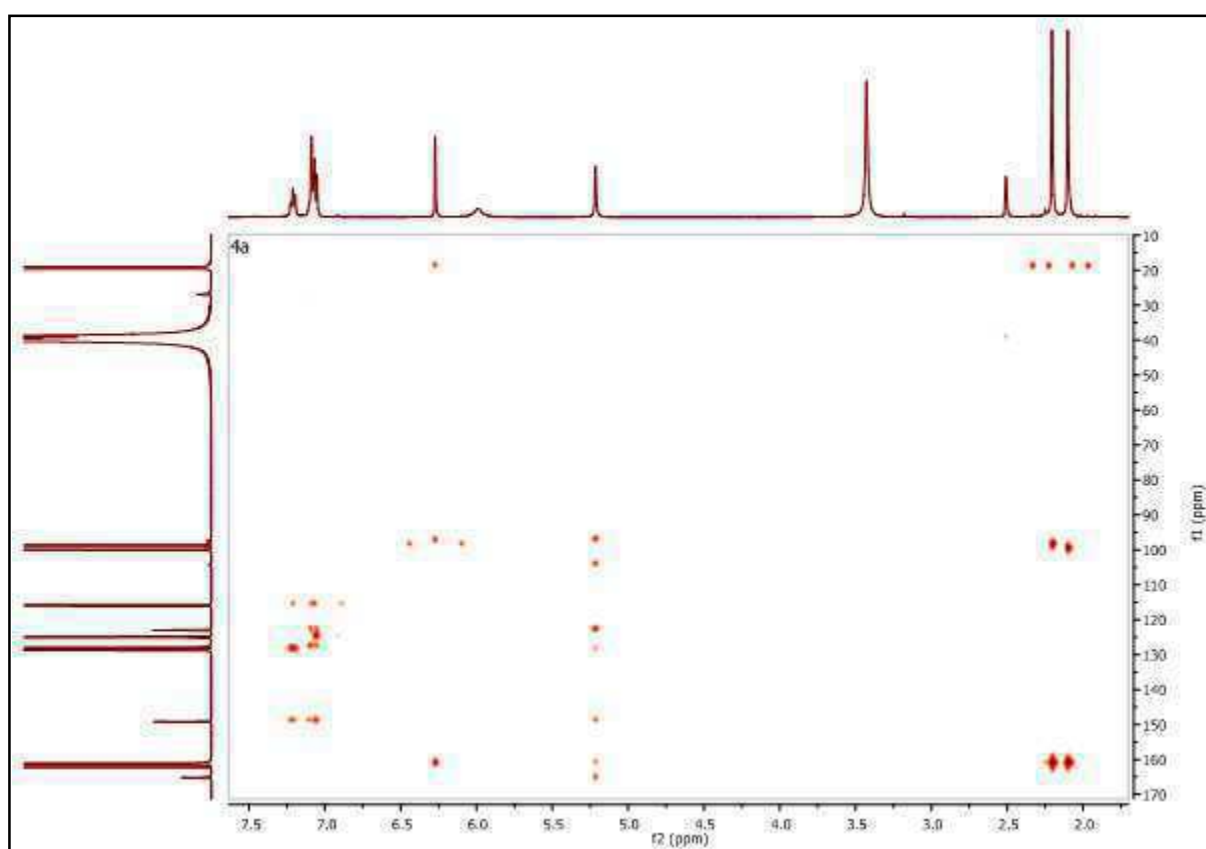
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500,13 MHz) de 12a



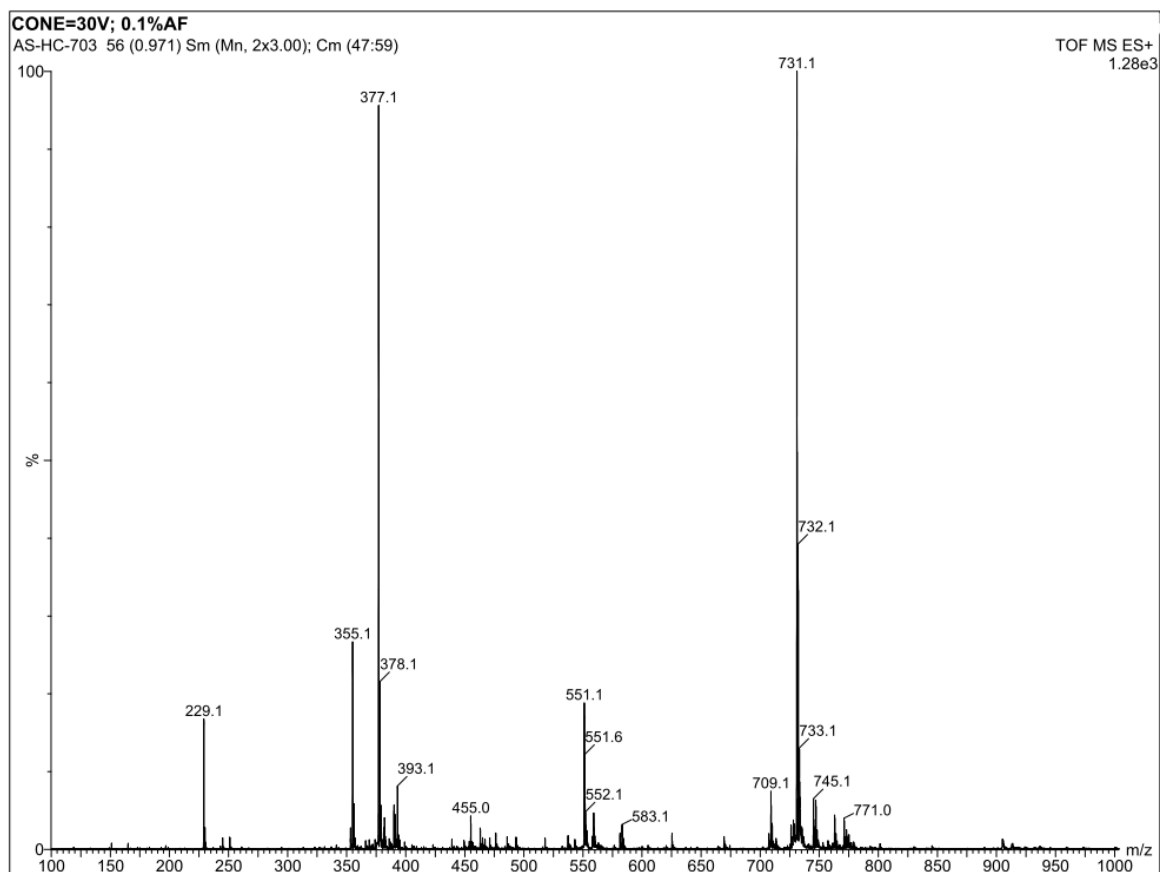
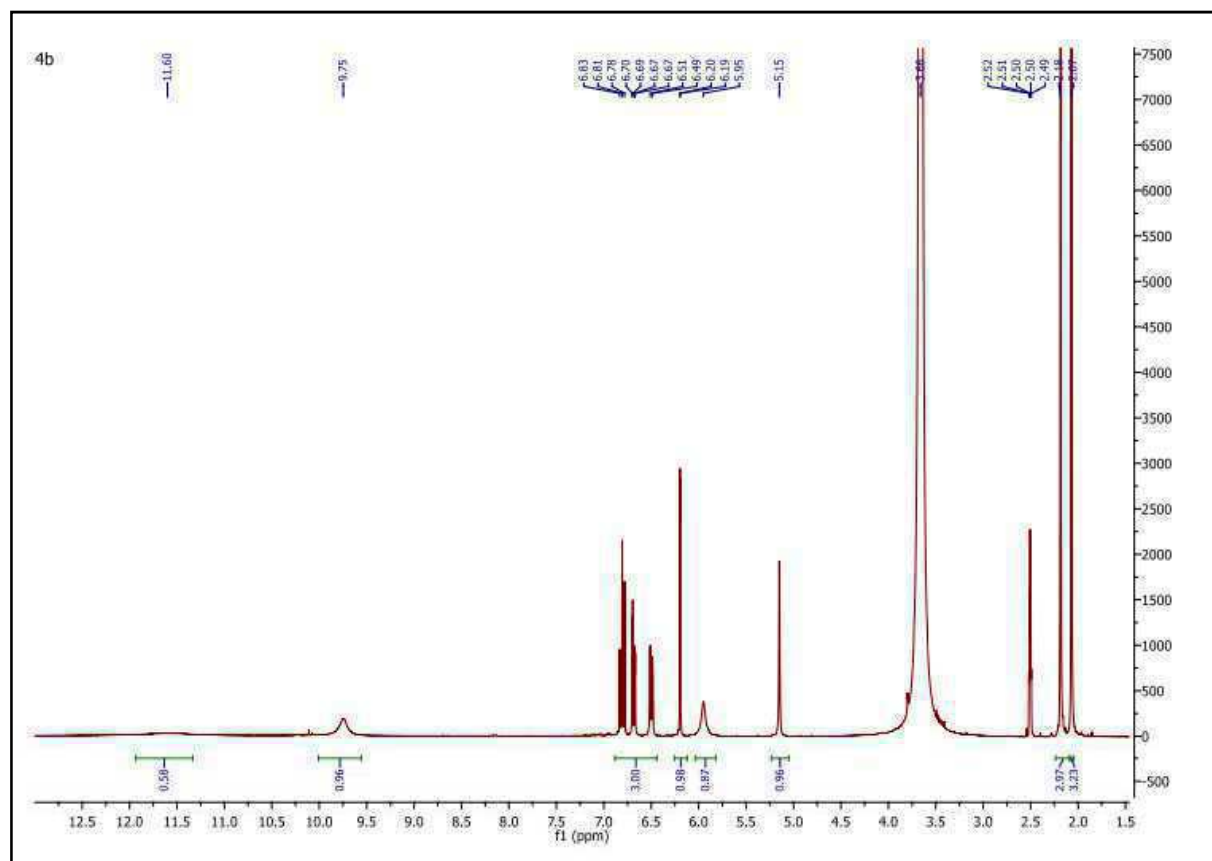
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 12a

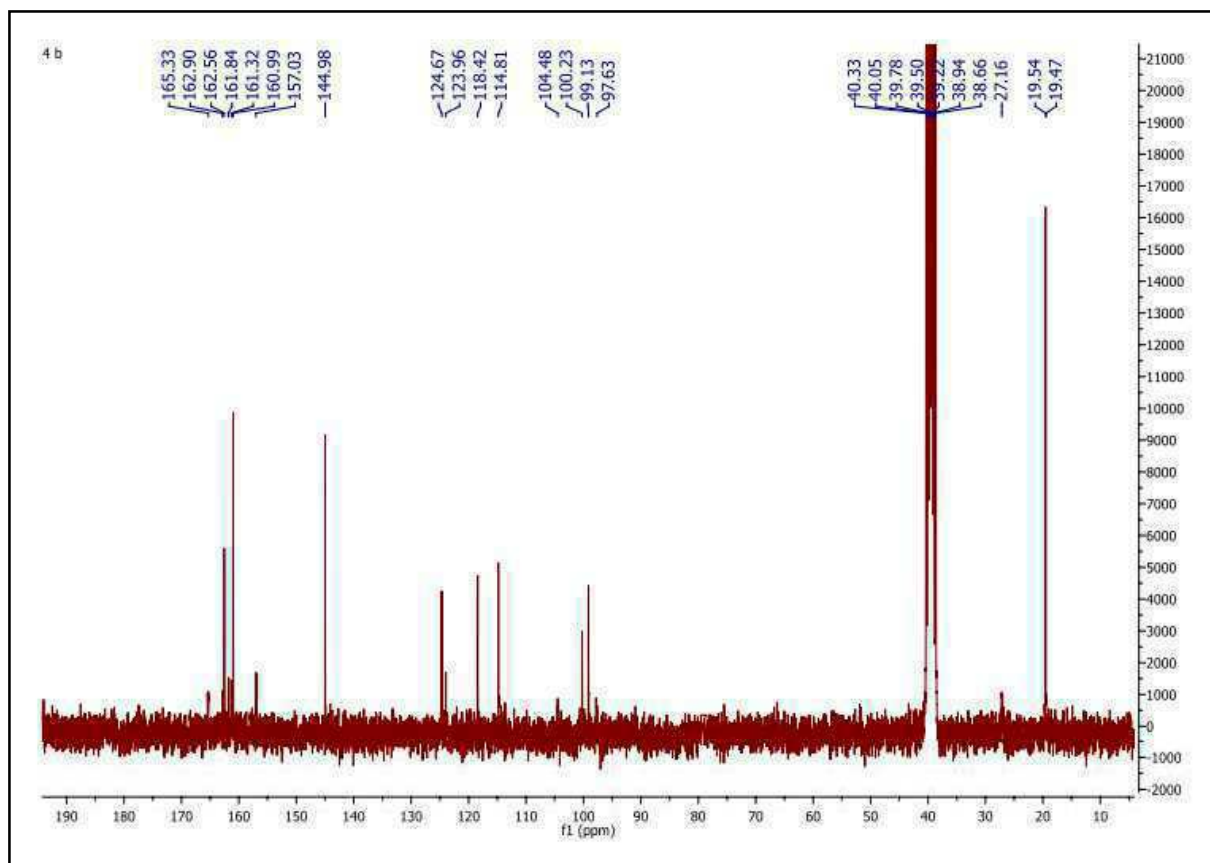


Spectre HSQC de 12a

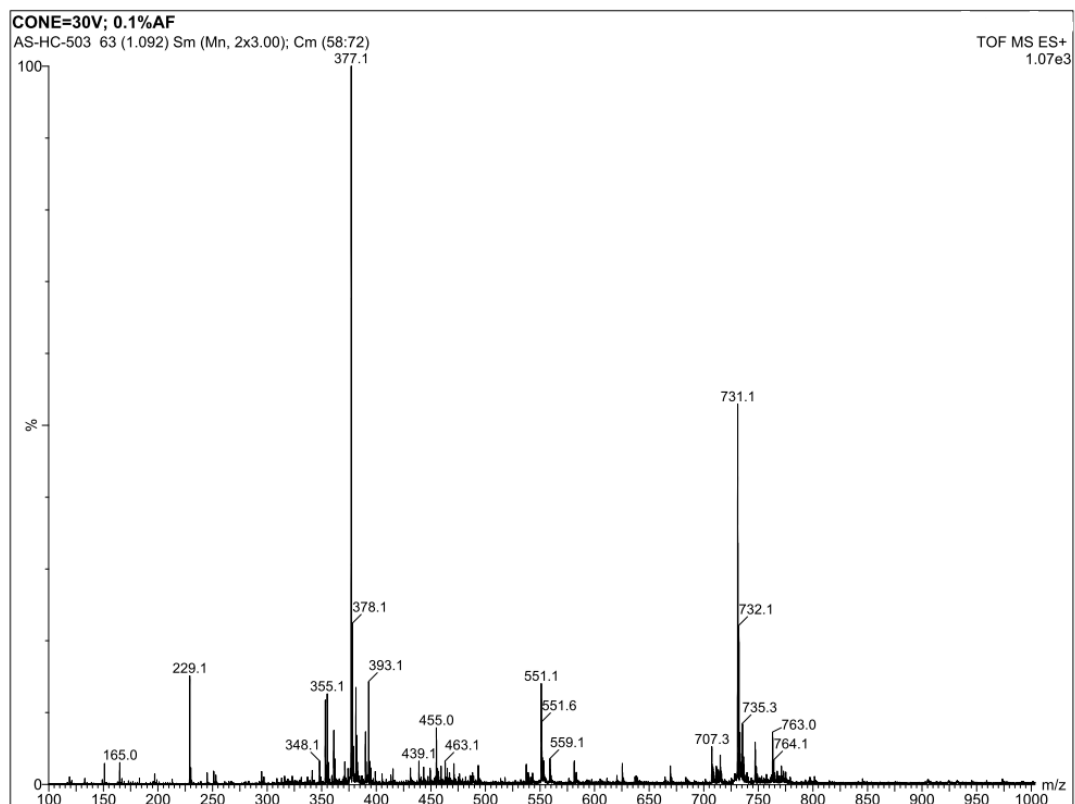


Spectre HMBC de 12a

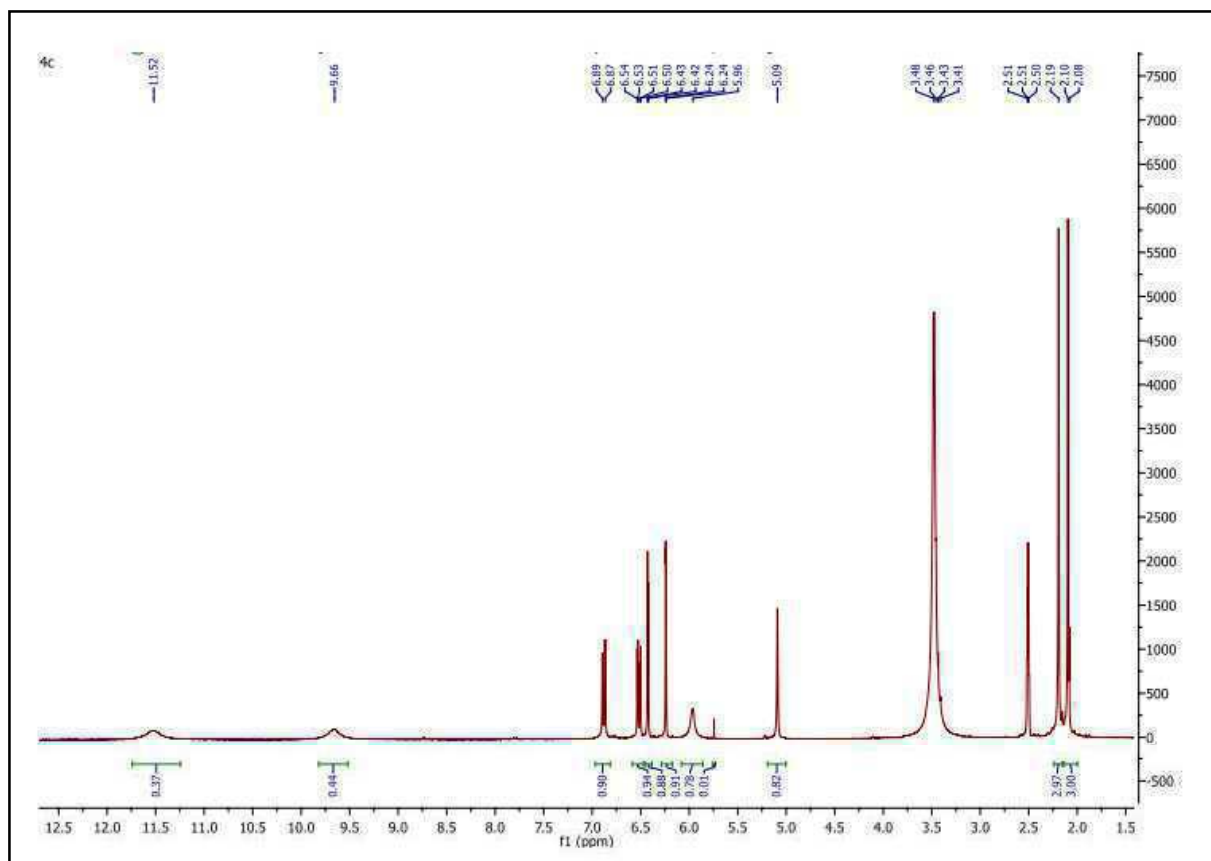
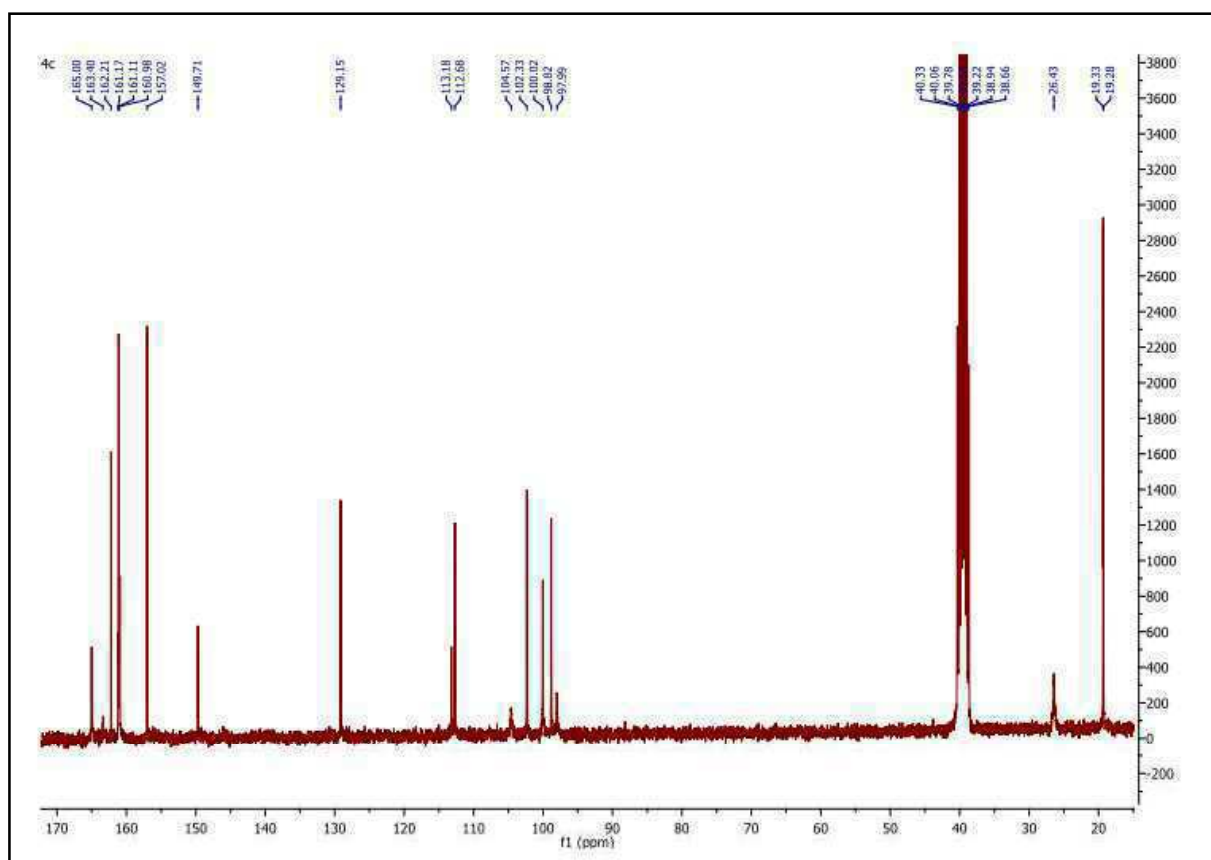
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12bSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 12b

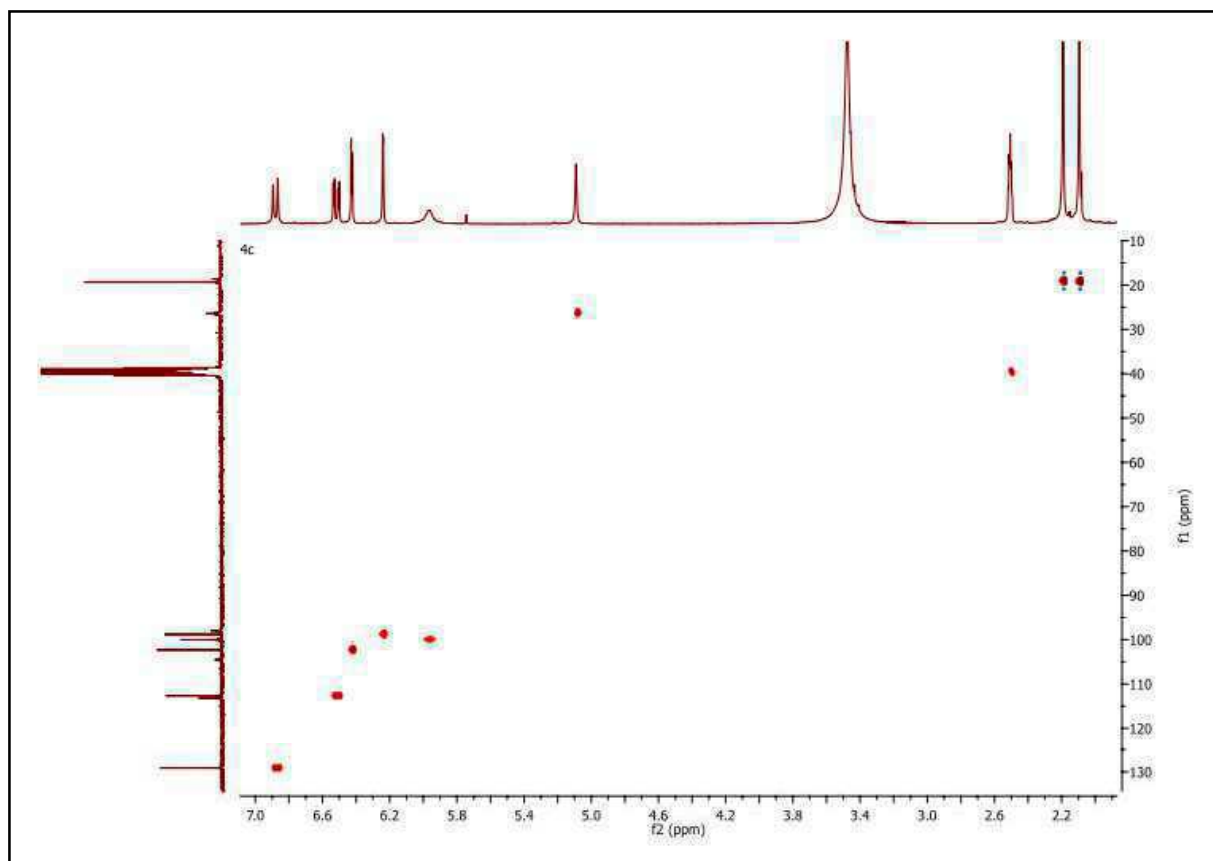


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 12b

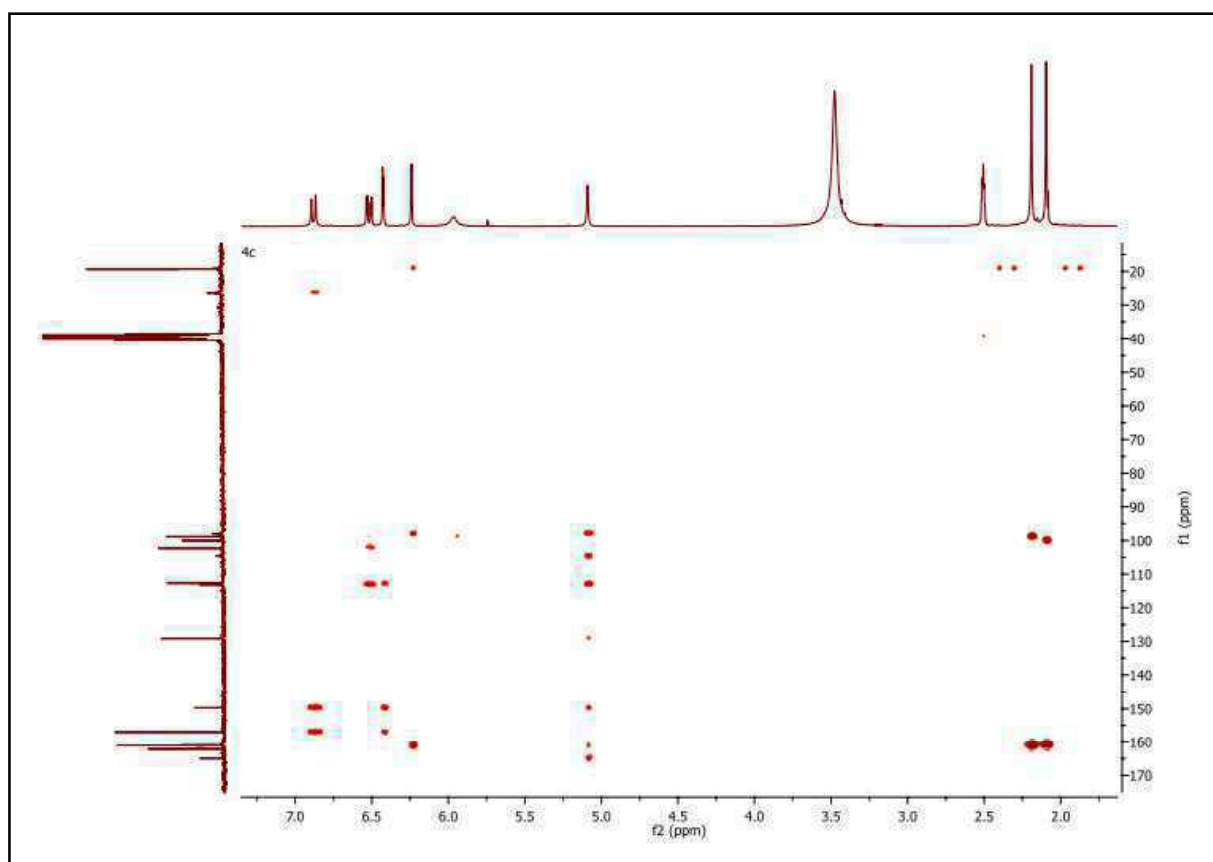


Spectre de masse MS-ESI $^+$ de 12c

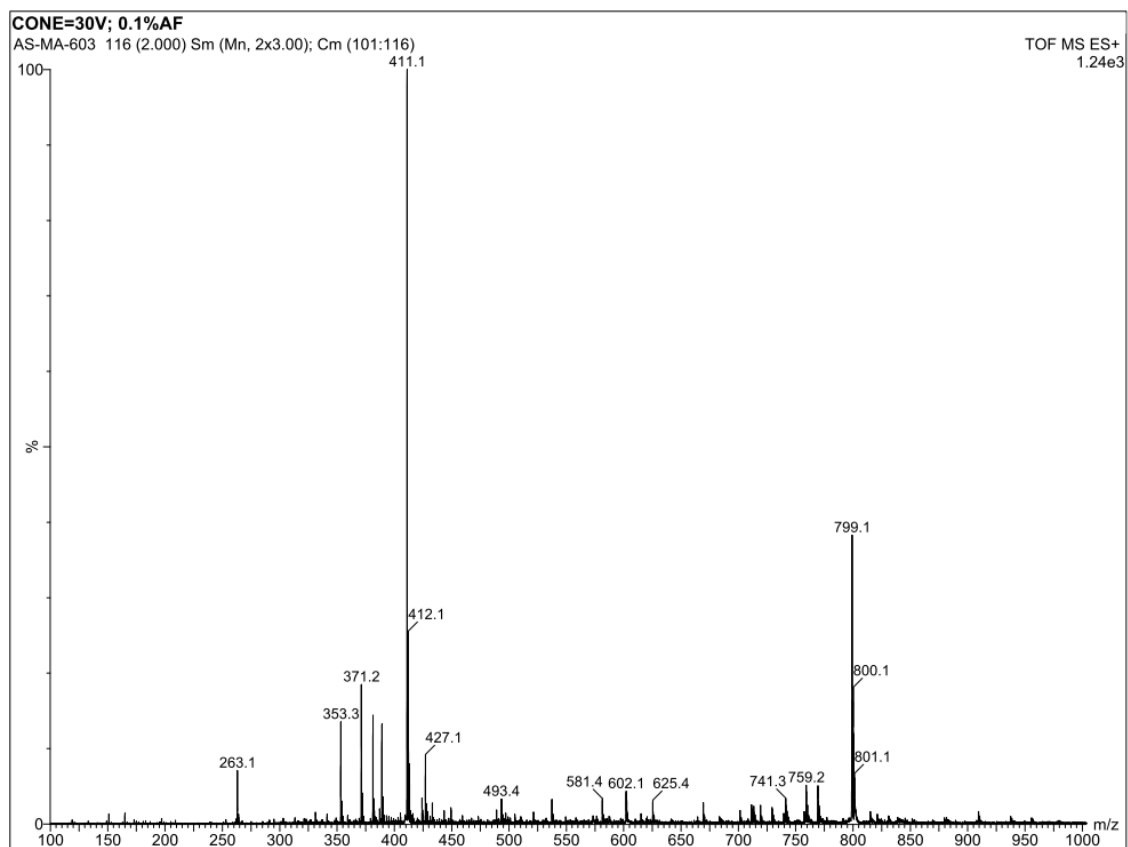
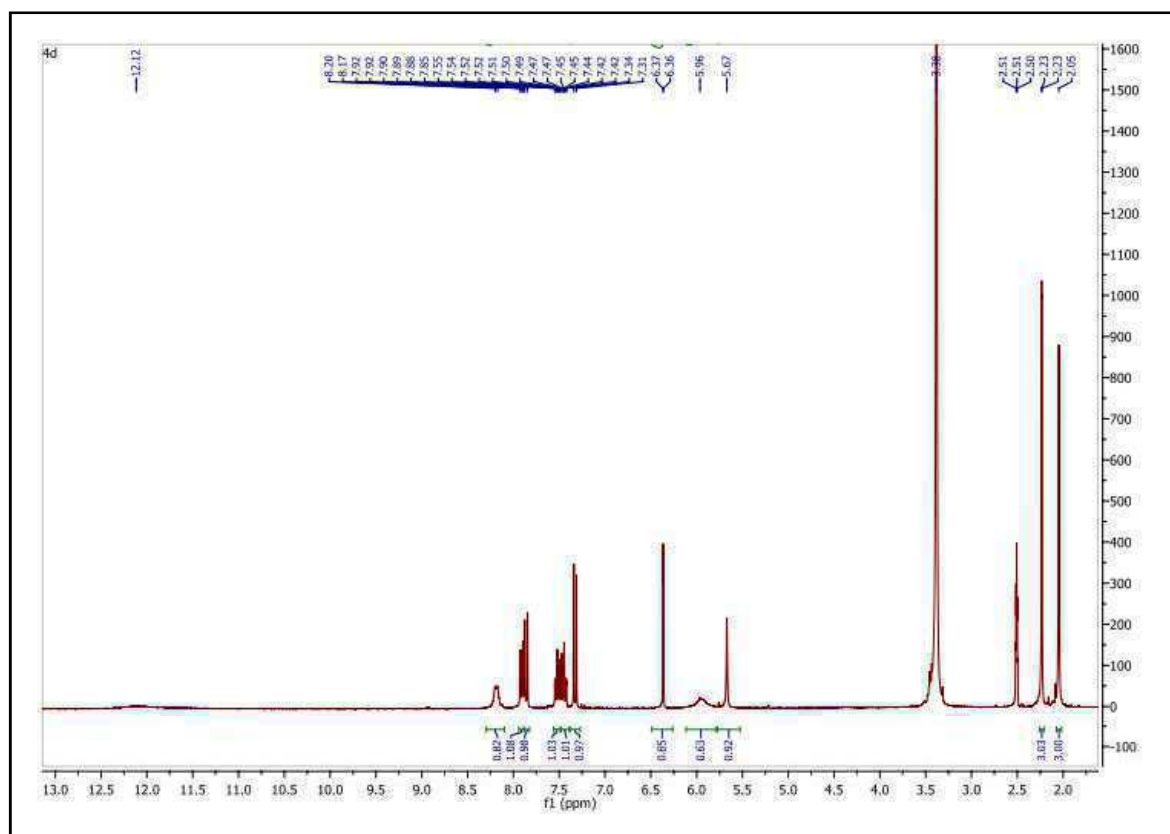
Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 12cSpectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 75,47 MHz) de 12c

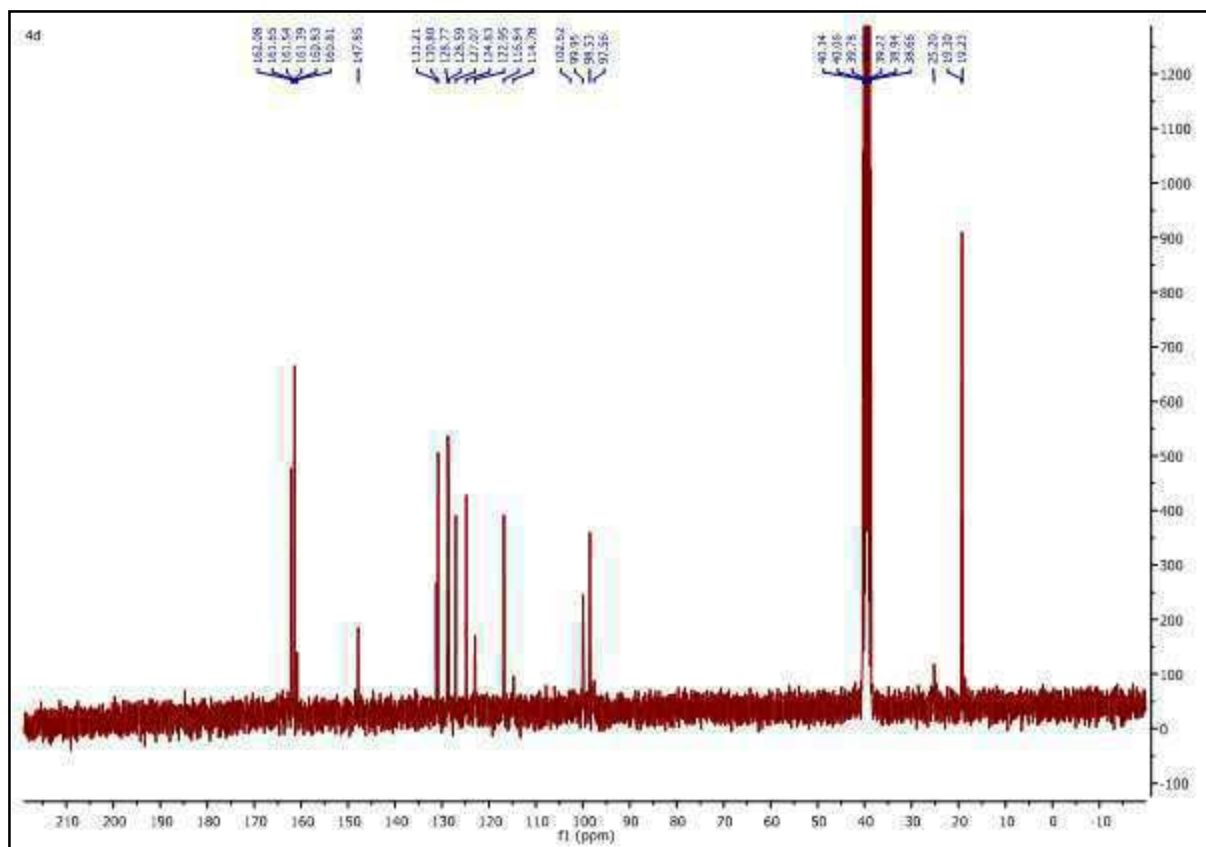


Spectre HSQC de 12c

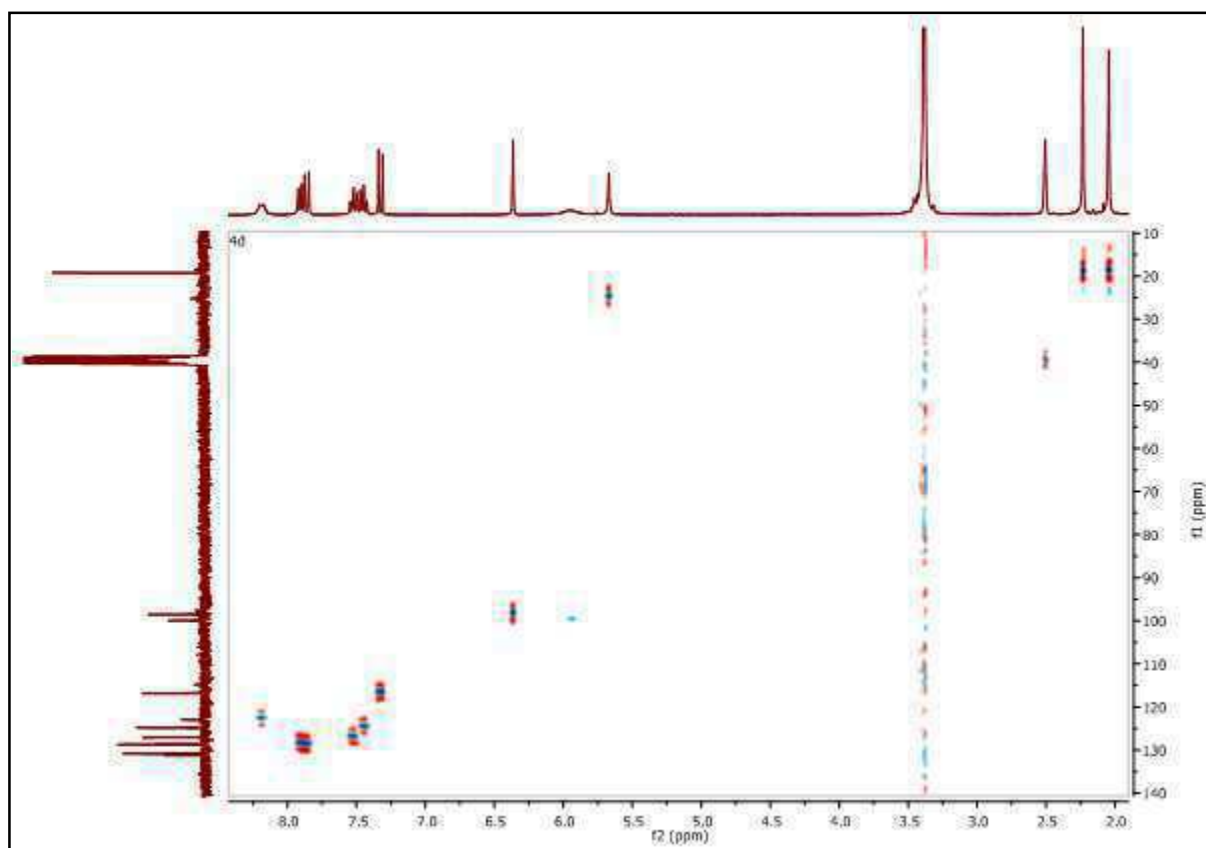


Spectre HMBC de 12c

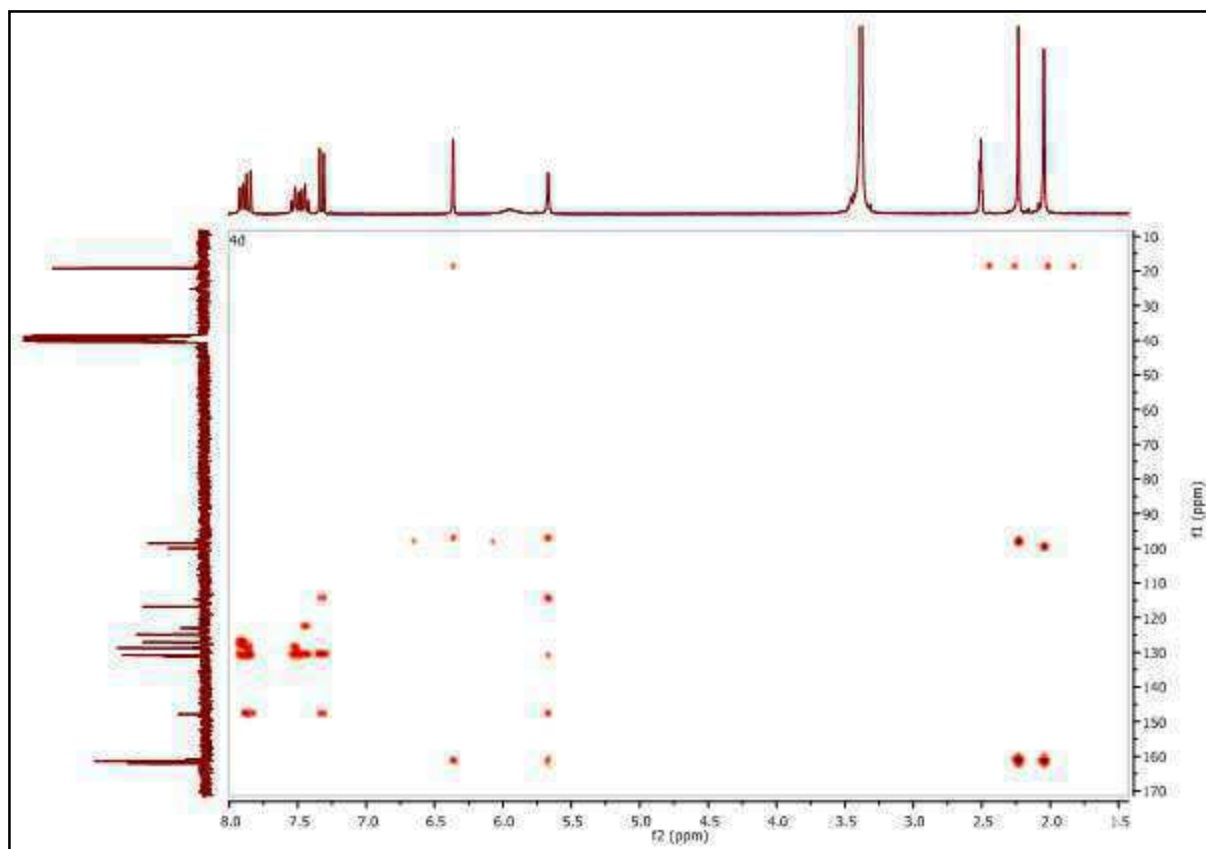
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12dSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 12d



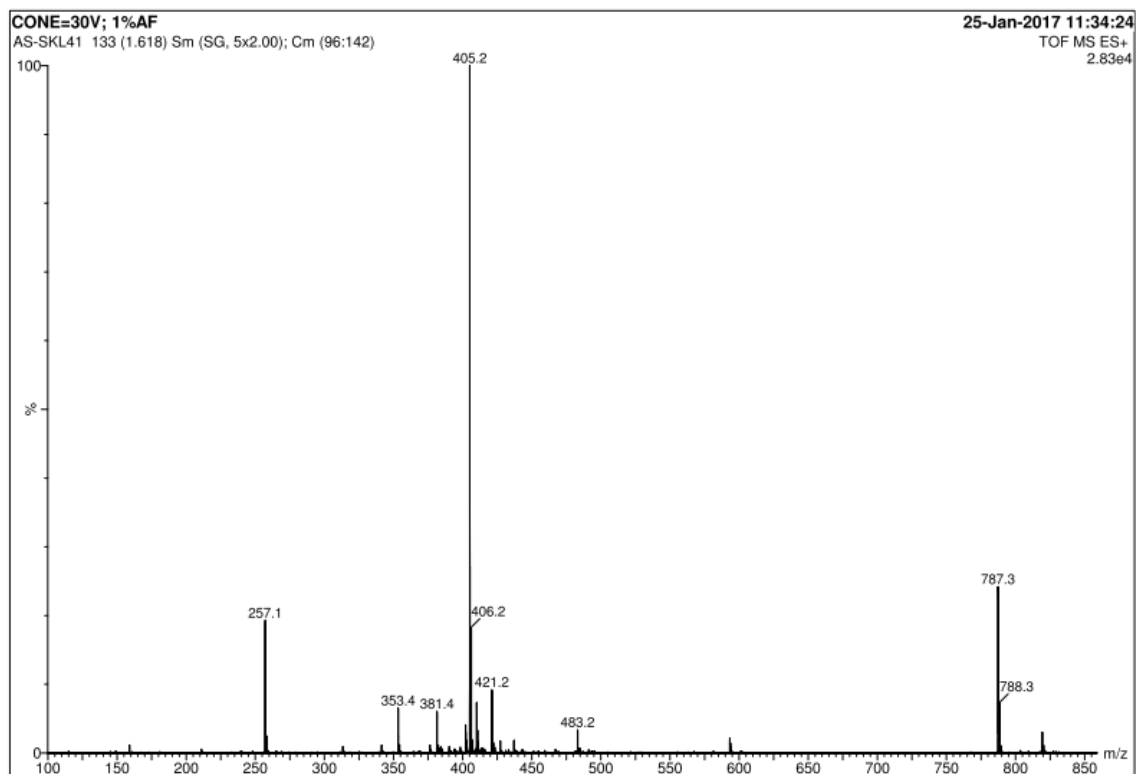
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 12d

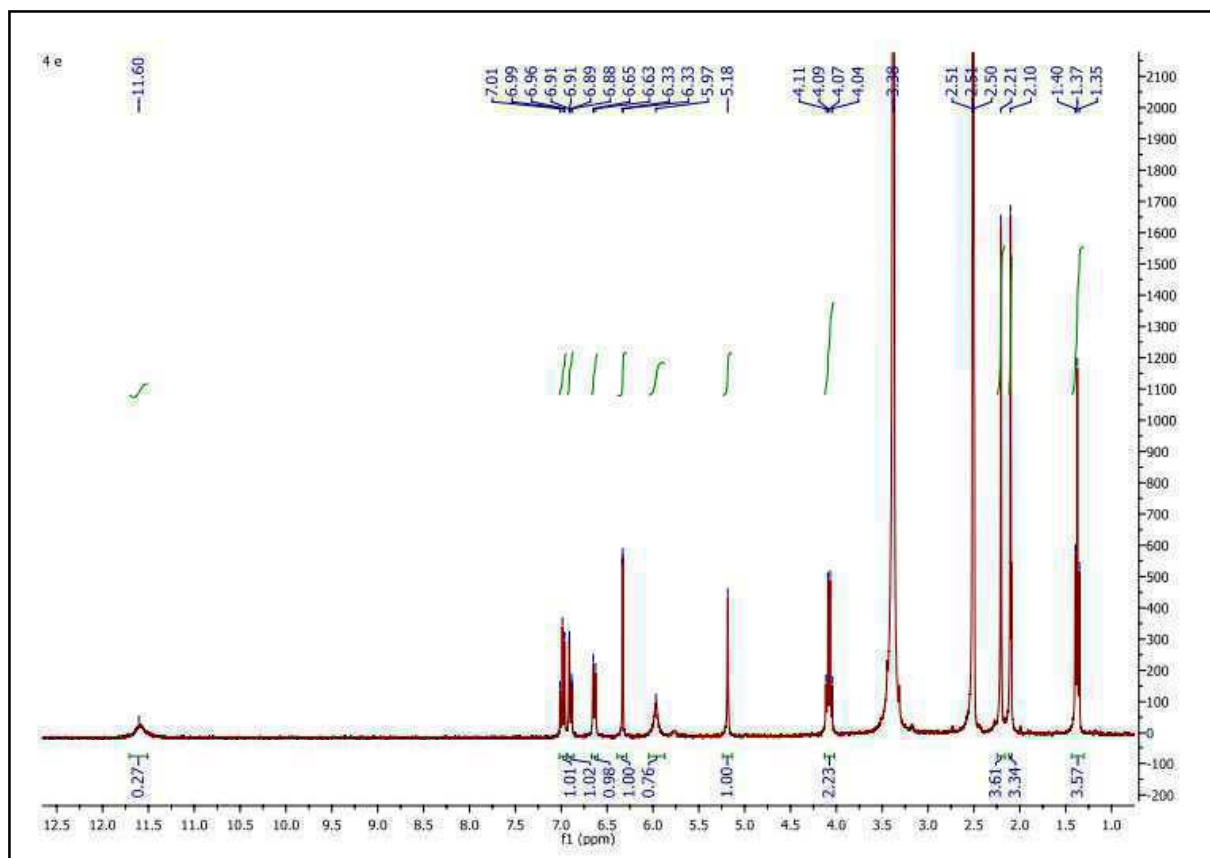
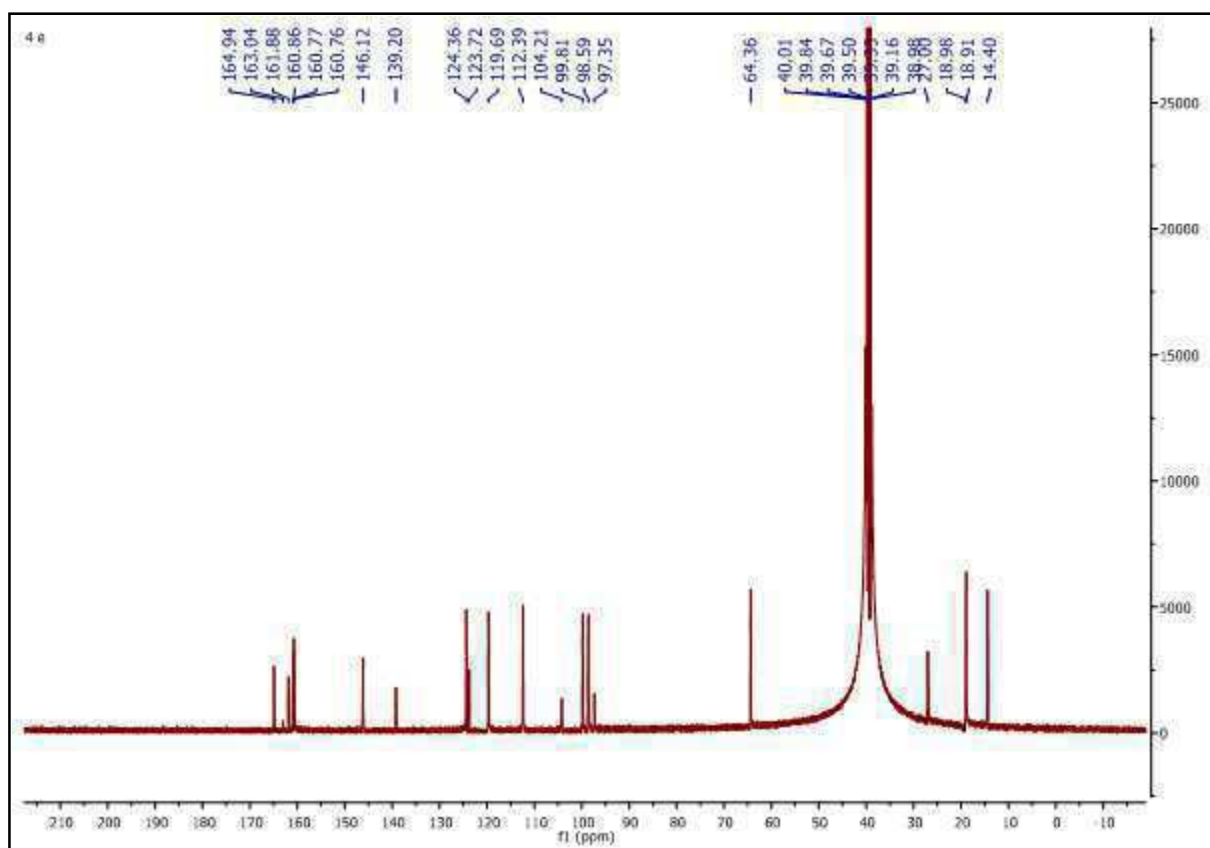


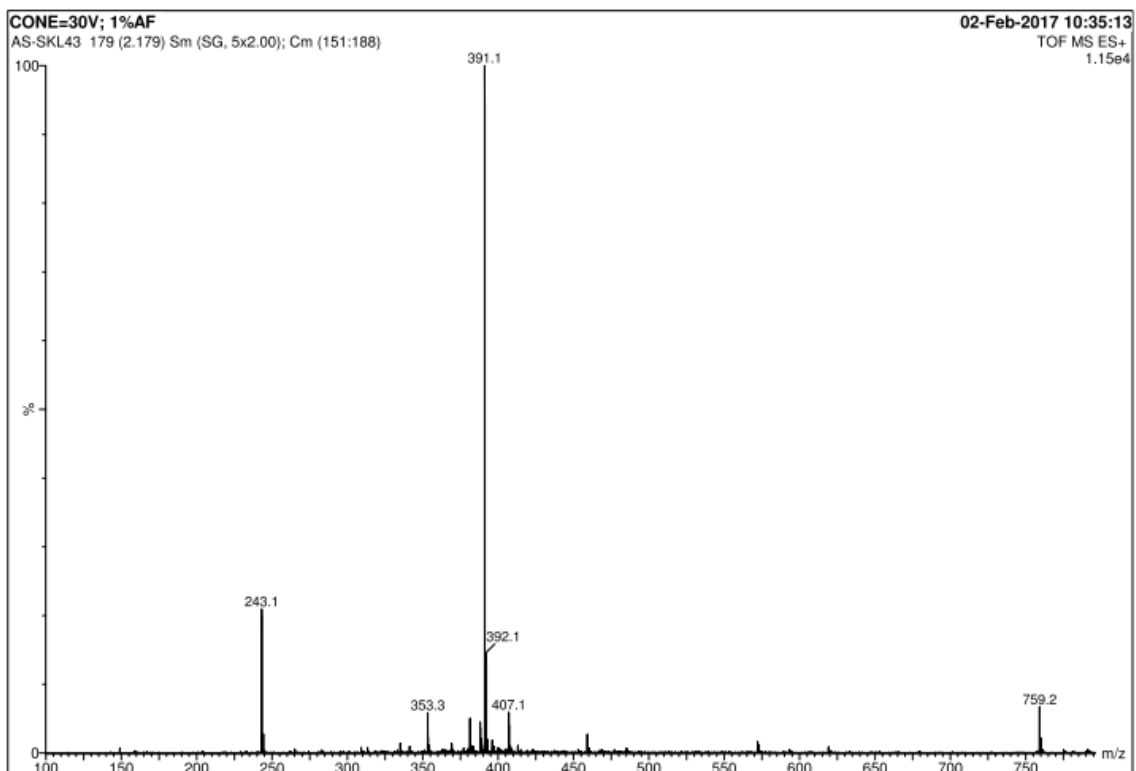
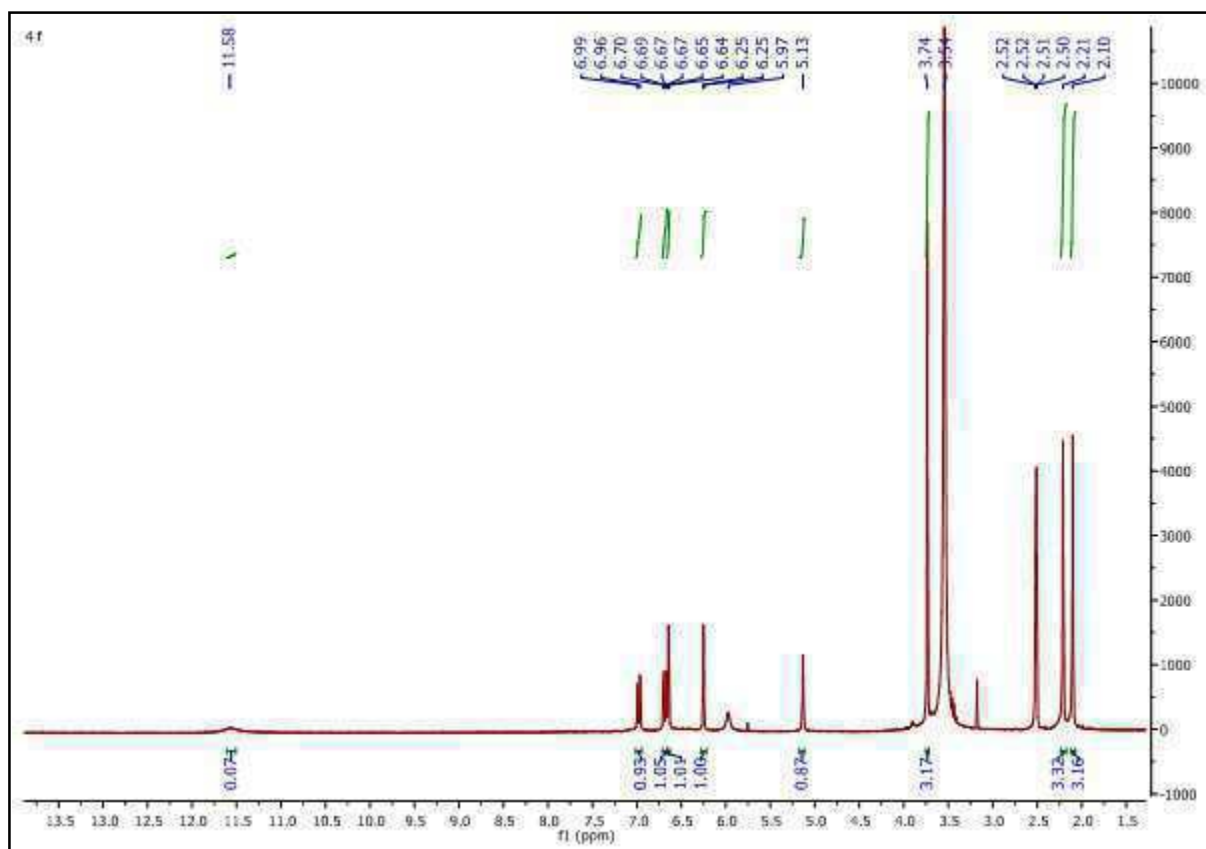
Spectre HSQC de 12d

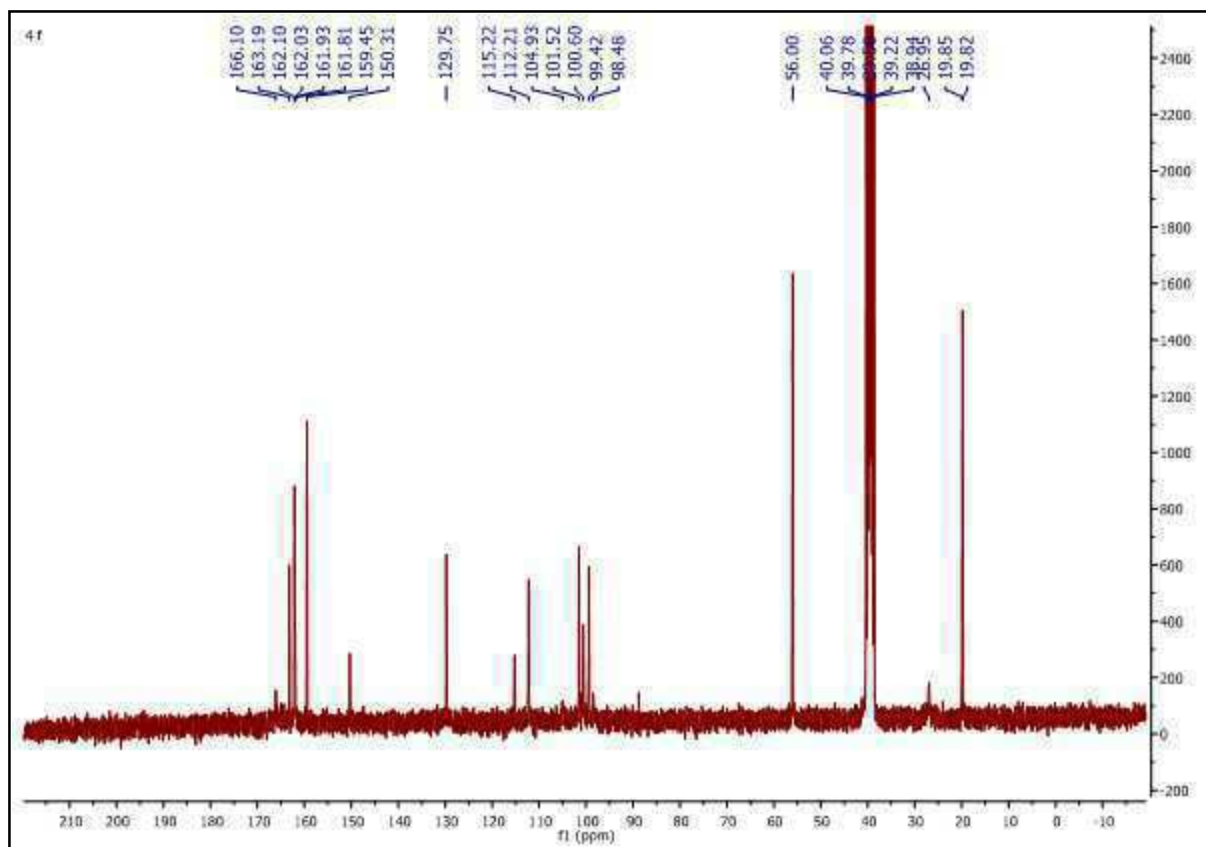
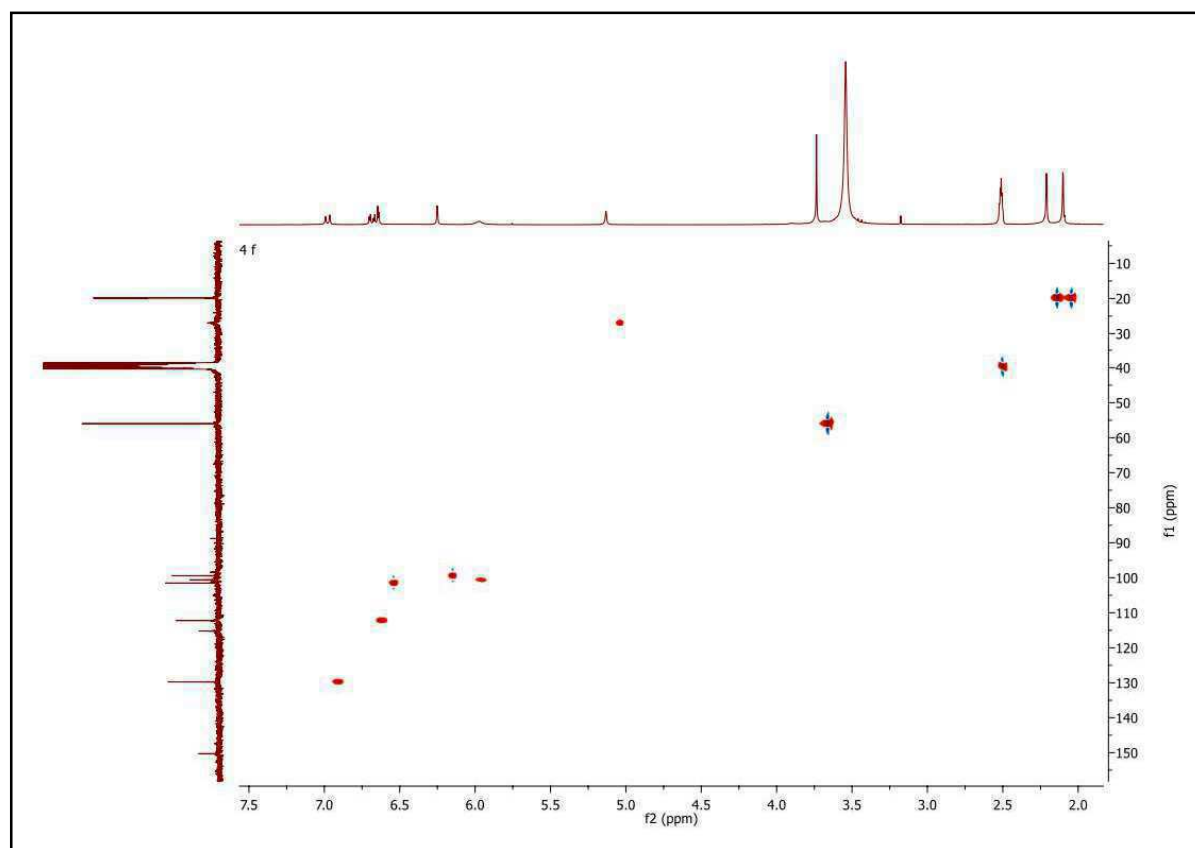


Spectre HMBC de 12d

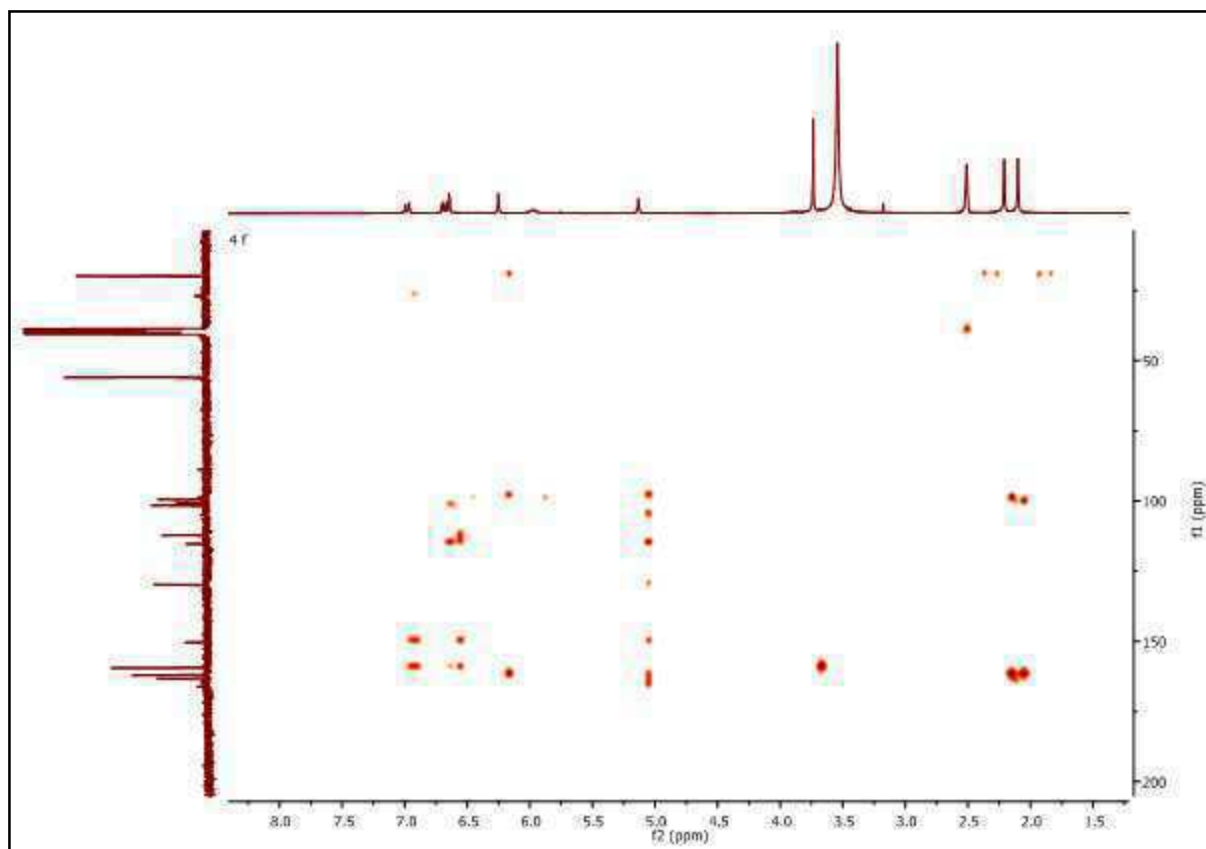
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12c

Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 12eSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 12e

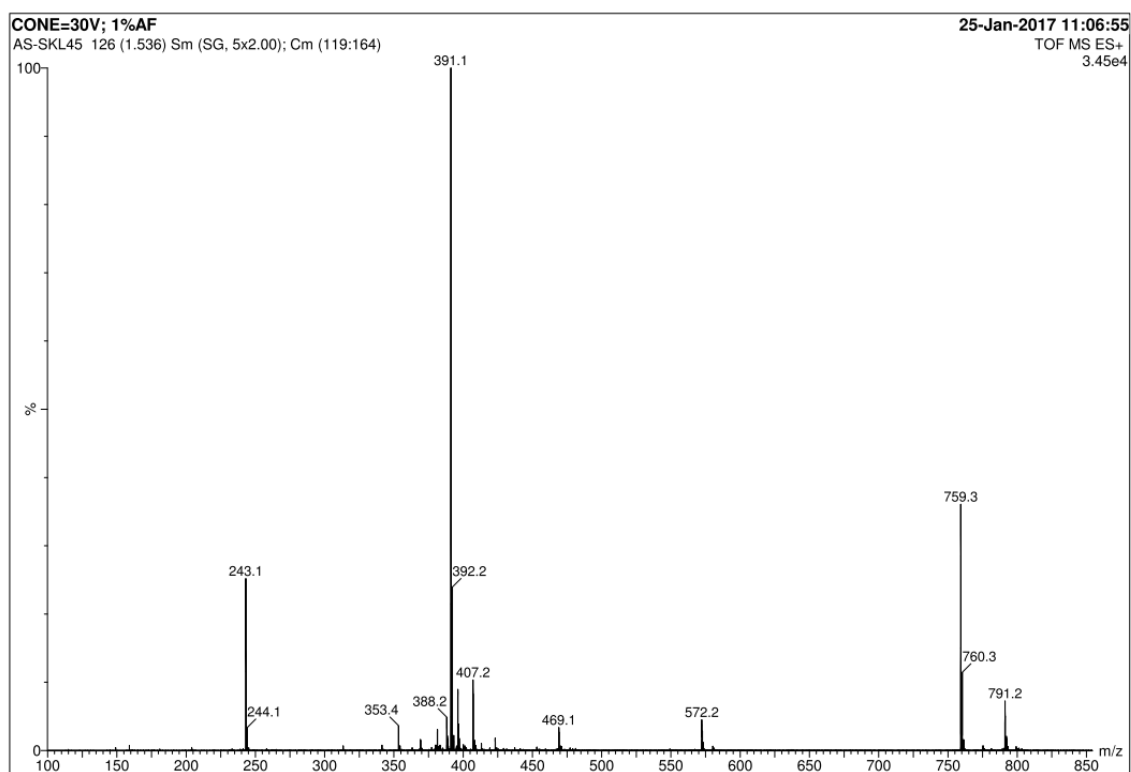
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12fSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 12f

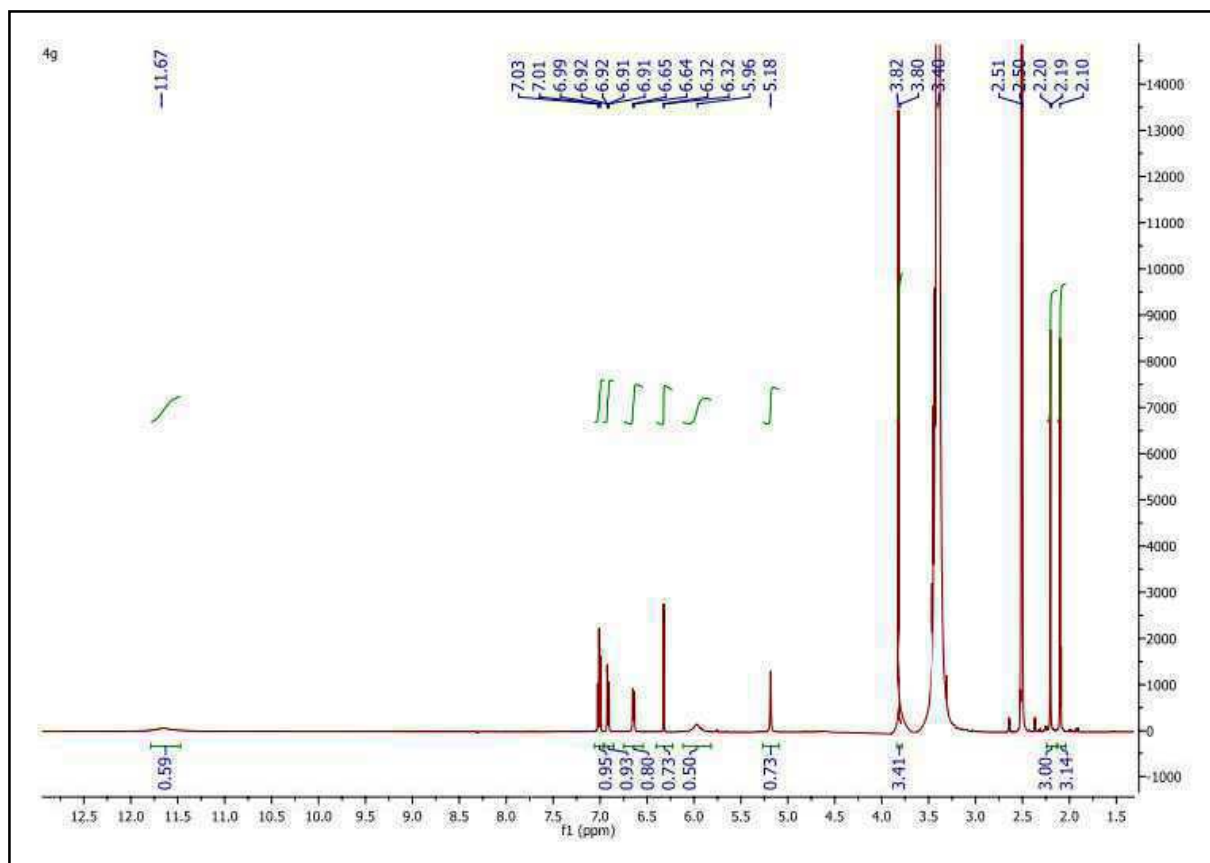
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 12f

Spectre HSQC de 12f

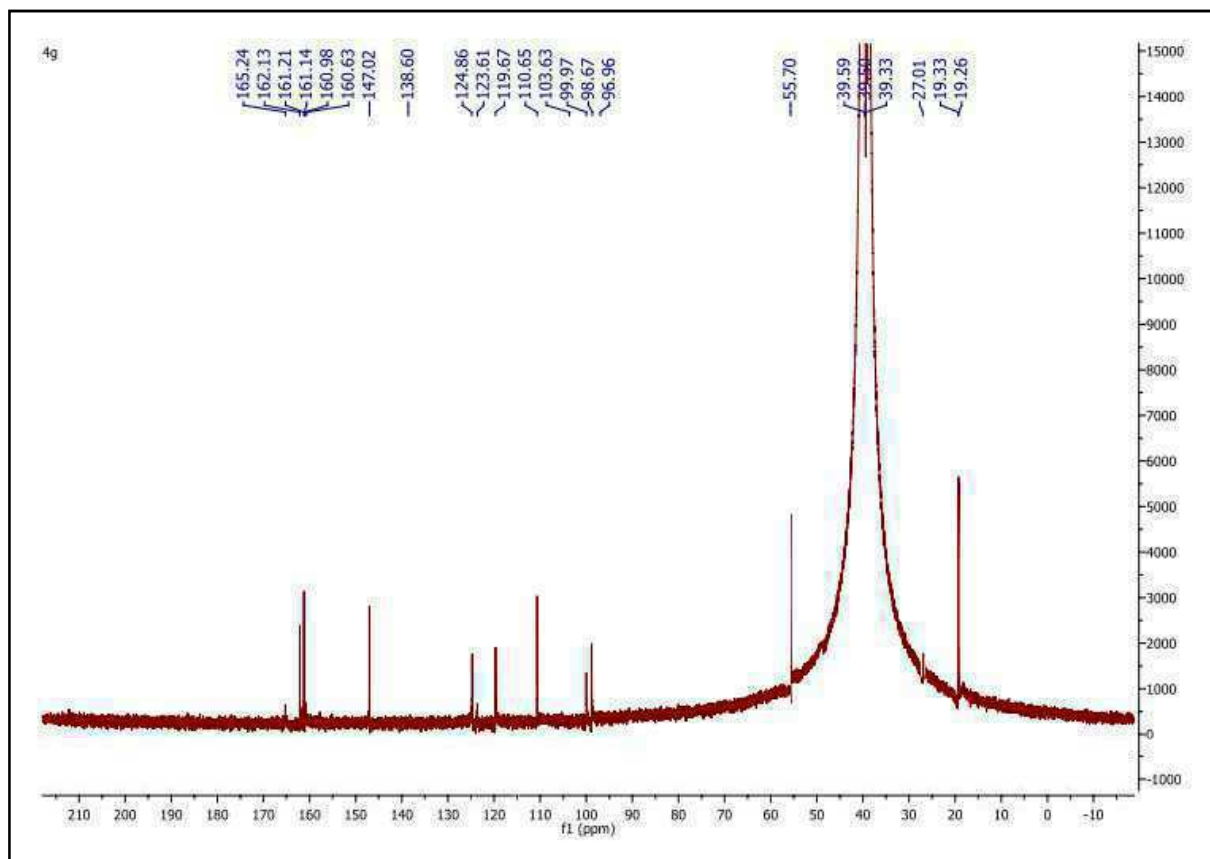


Spectre HMBC de 12f

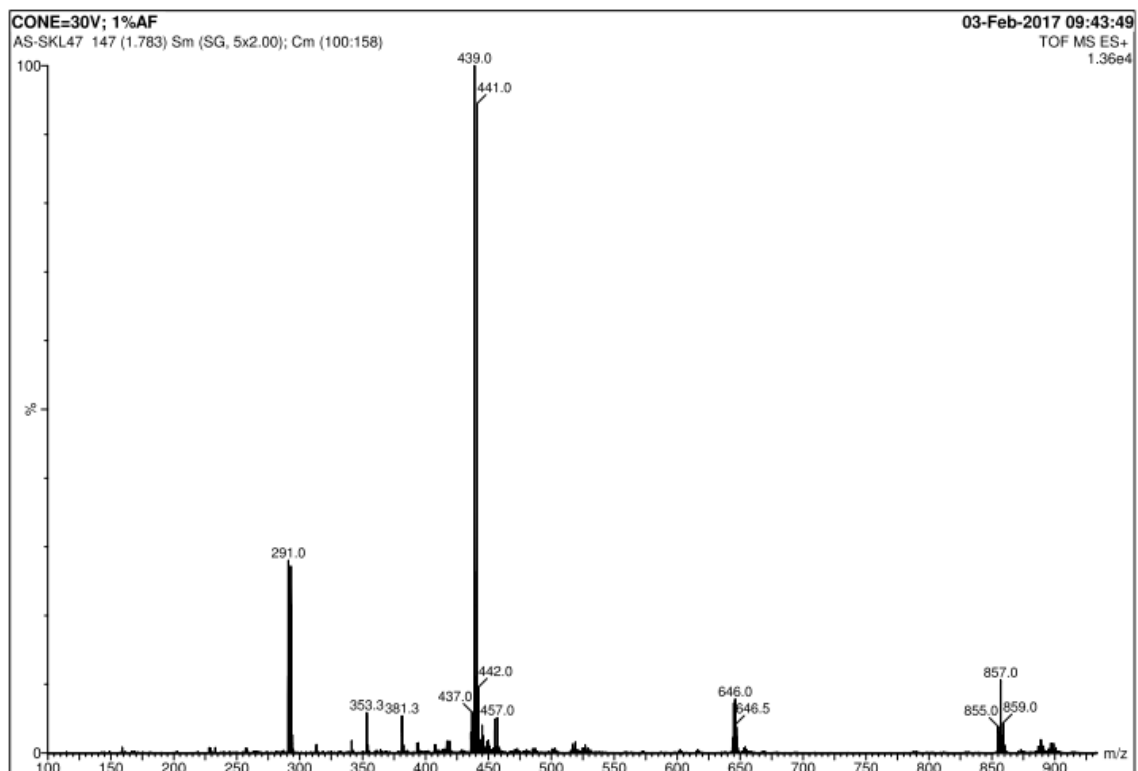
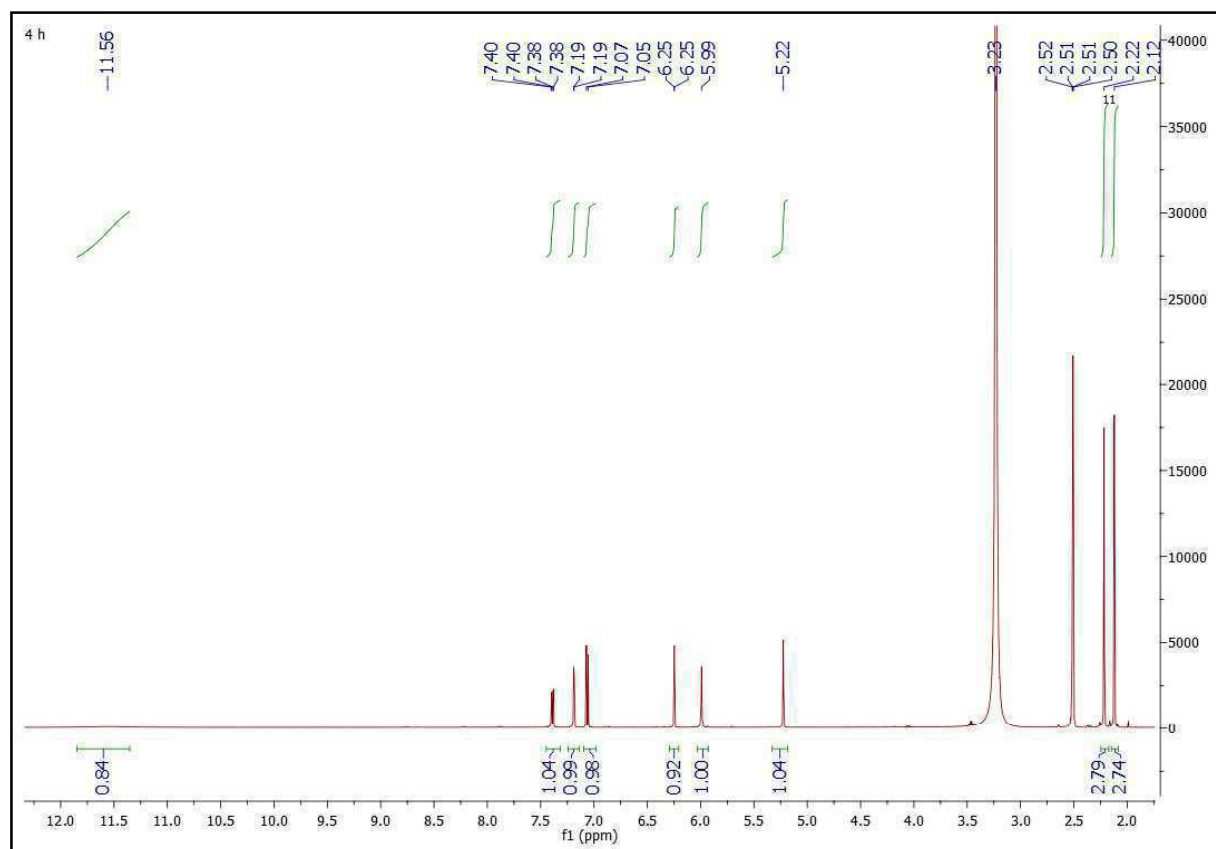
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12g

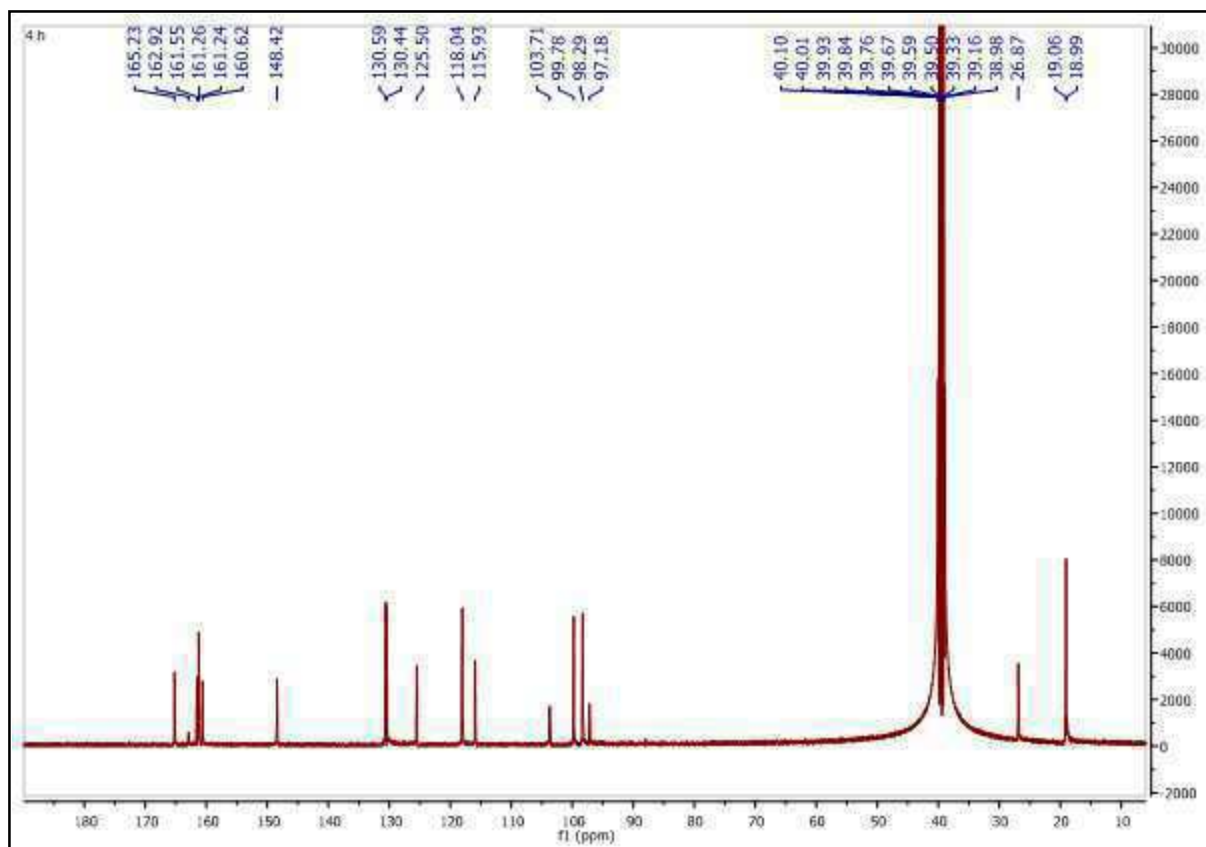


Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) de 12g

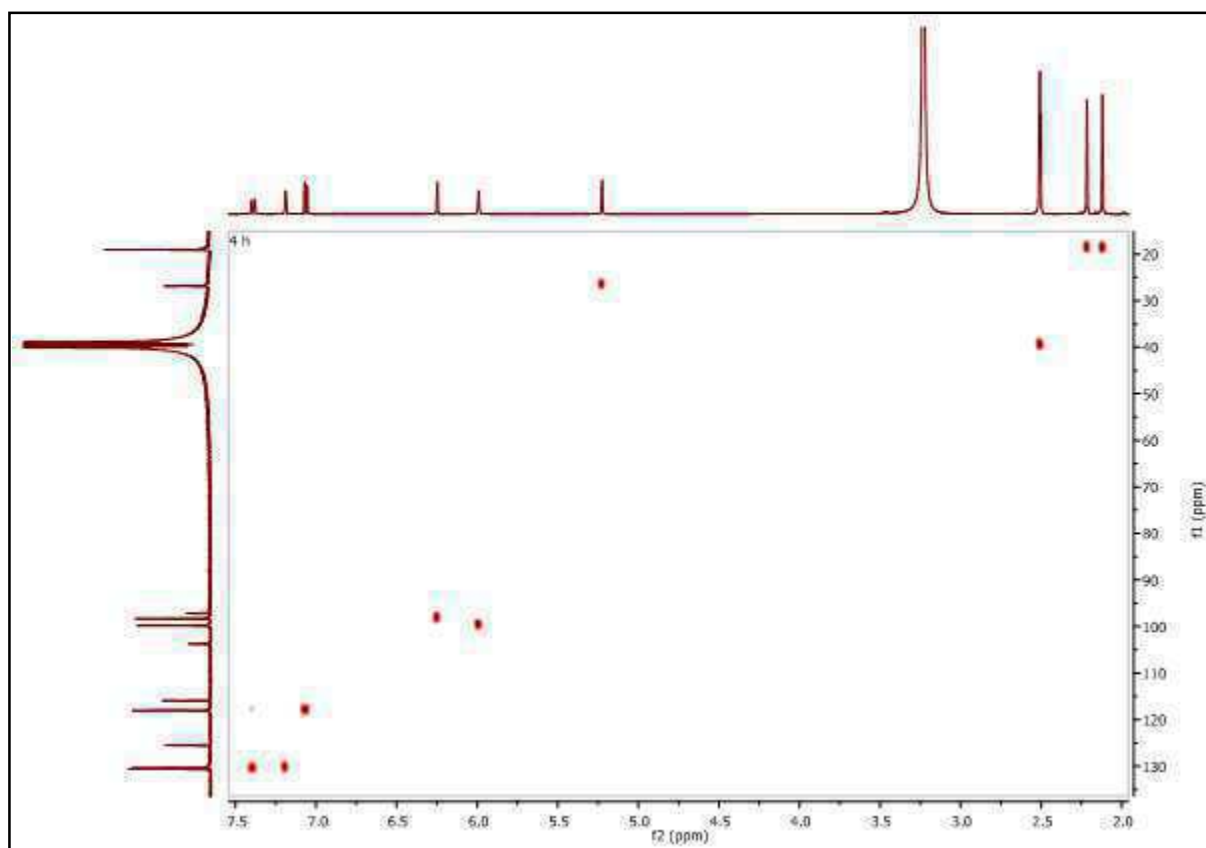


Spectre RMN ¹³C (DMSO-d₆, 126 MHz) de 12g

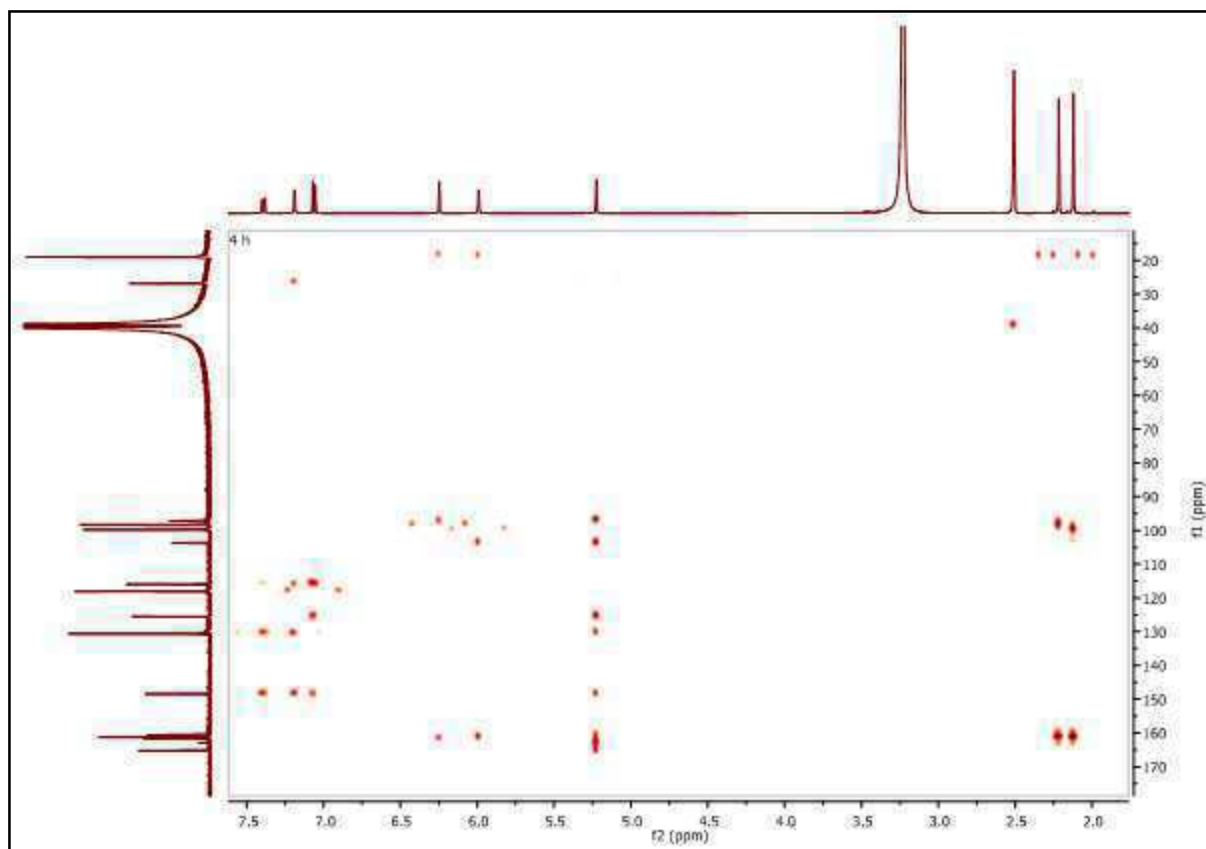
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12hSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 500,13 MHz) à 60°C de 12h



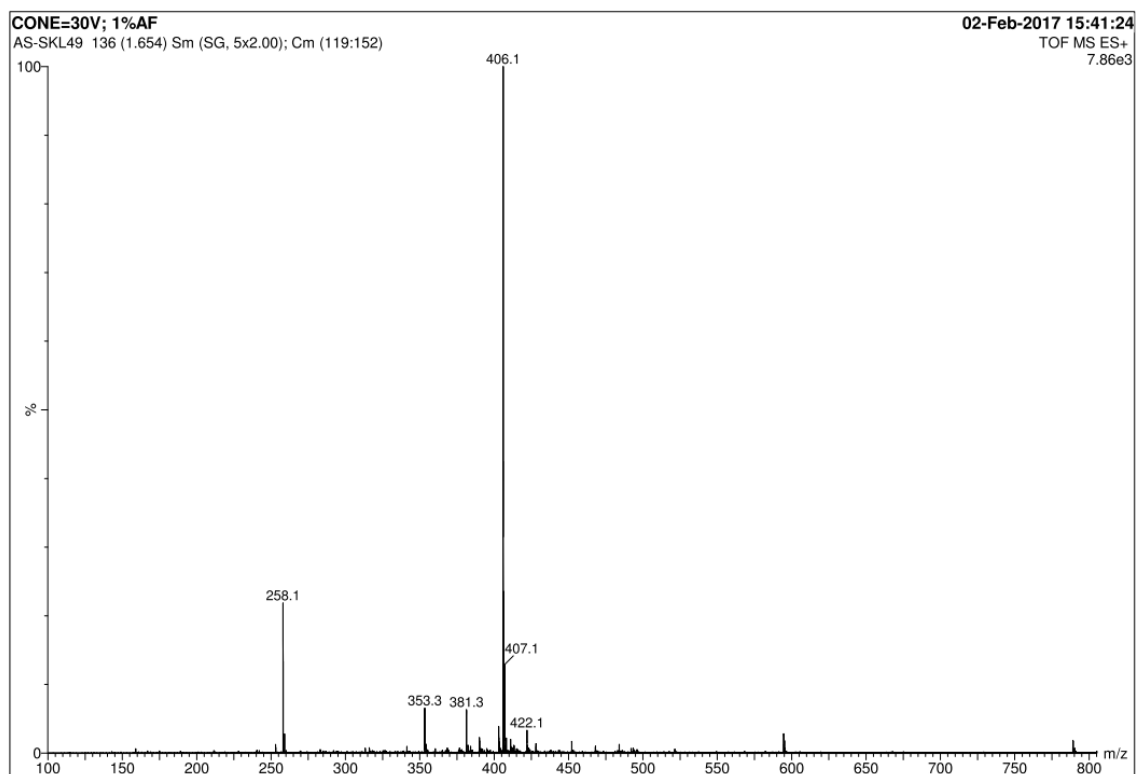
Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) à 60°C de 12h

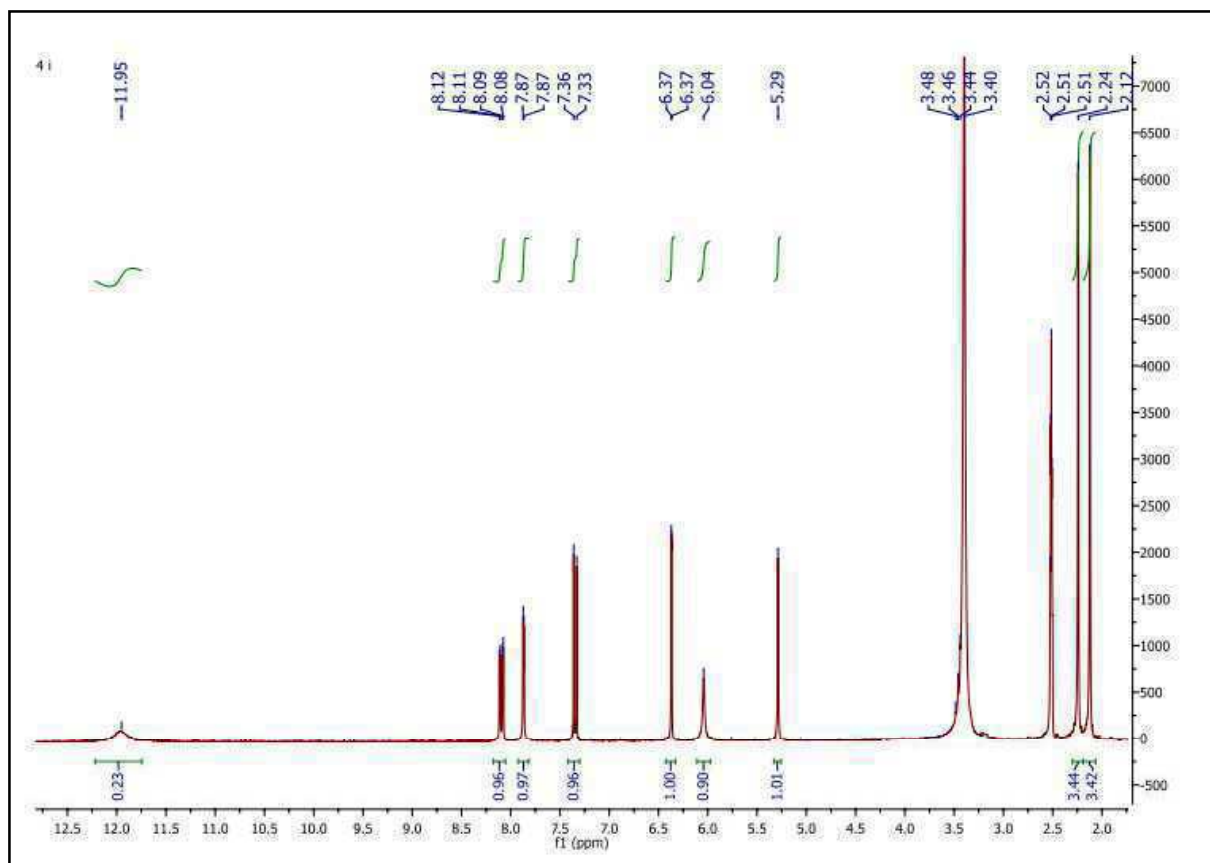


Spectre HSQC à 60°C de 12h

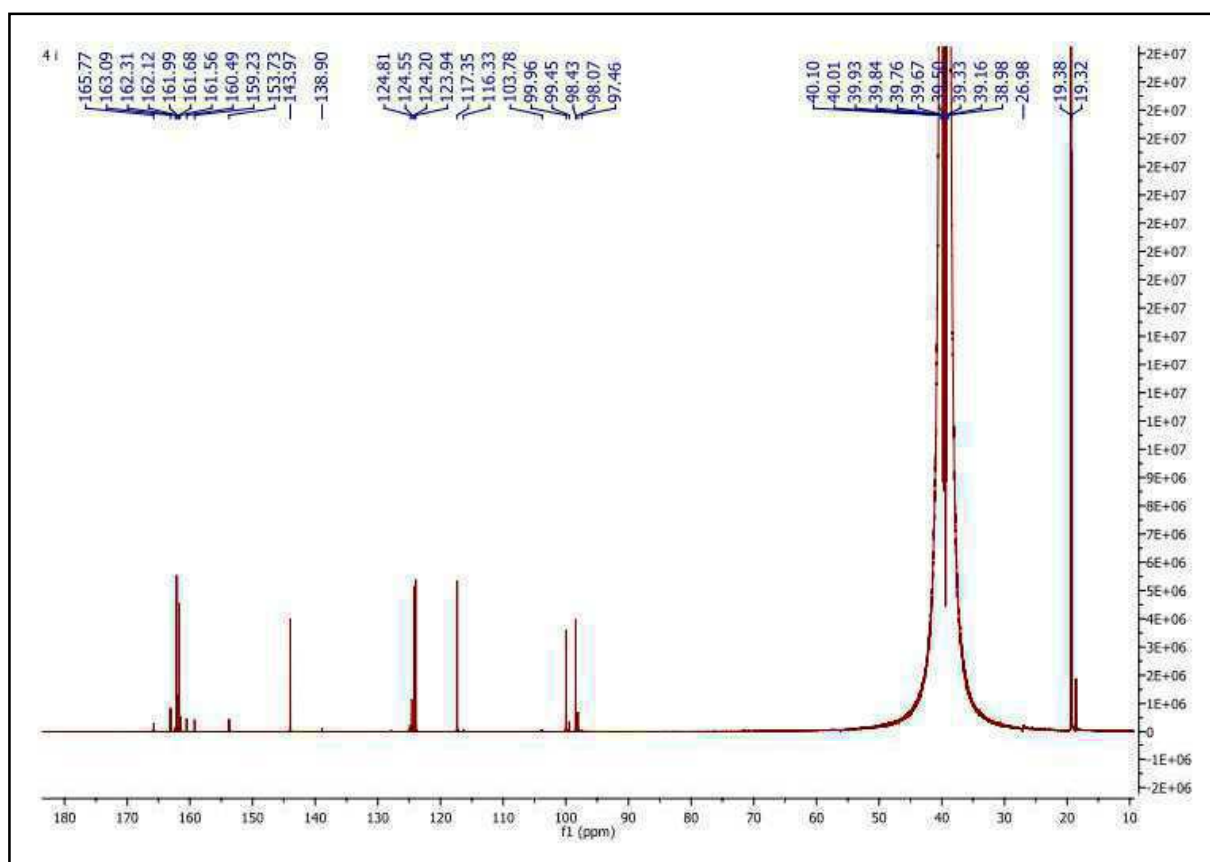


Spectre HMBC à 60°C de 12h

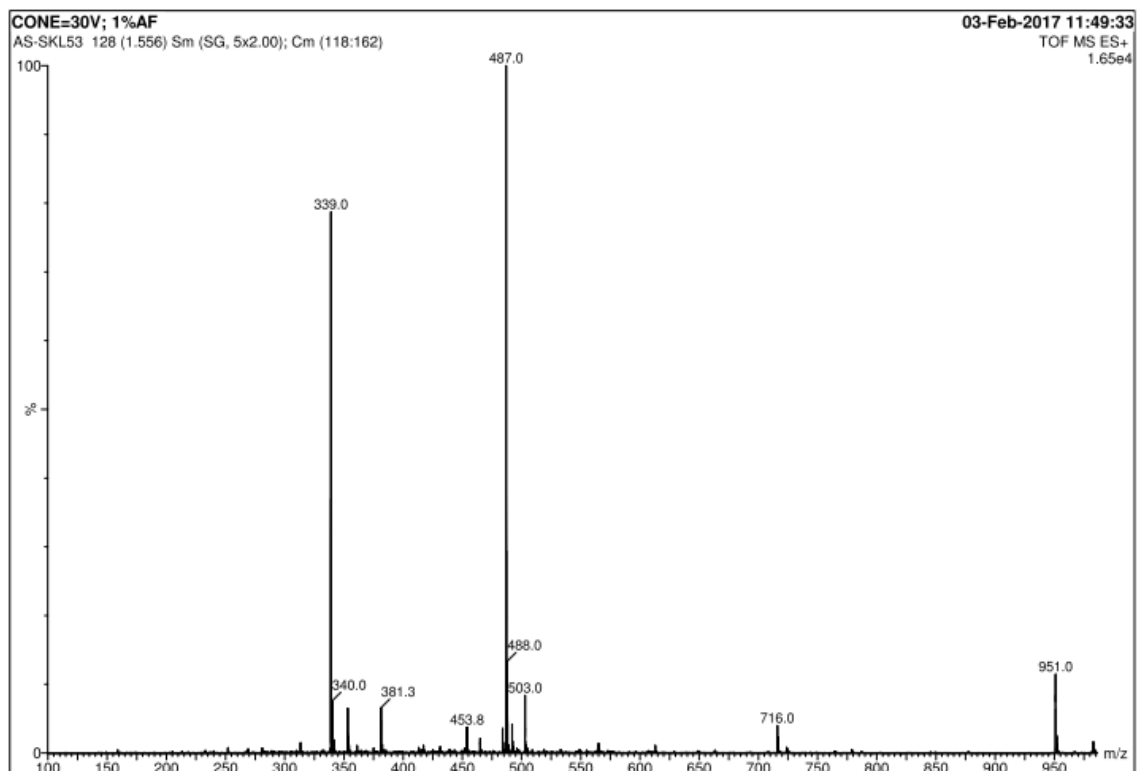
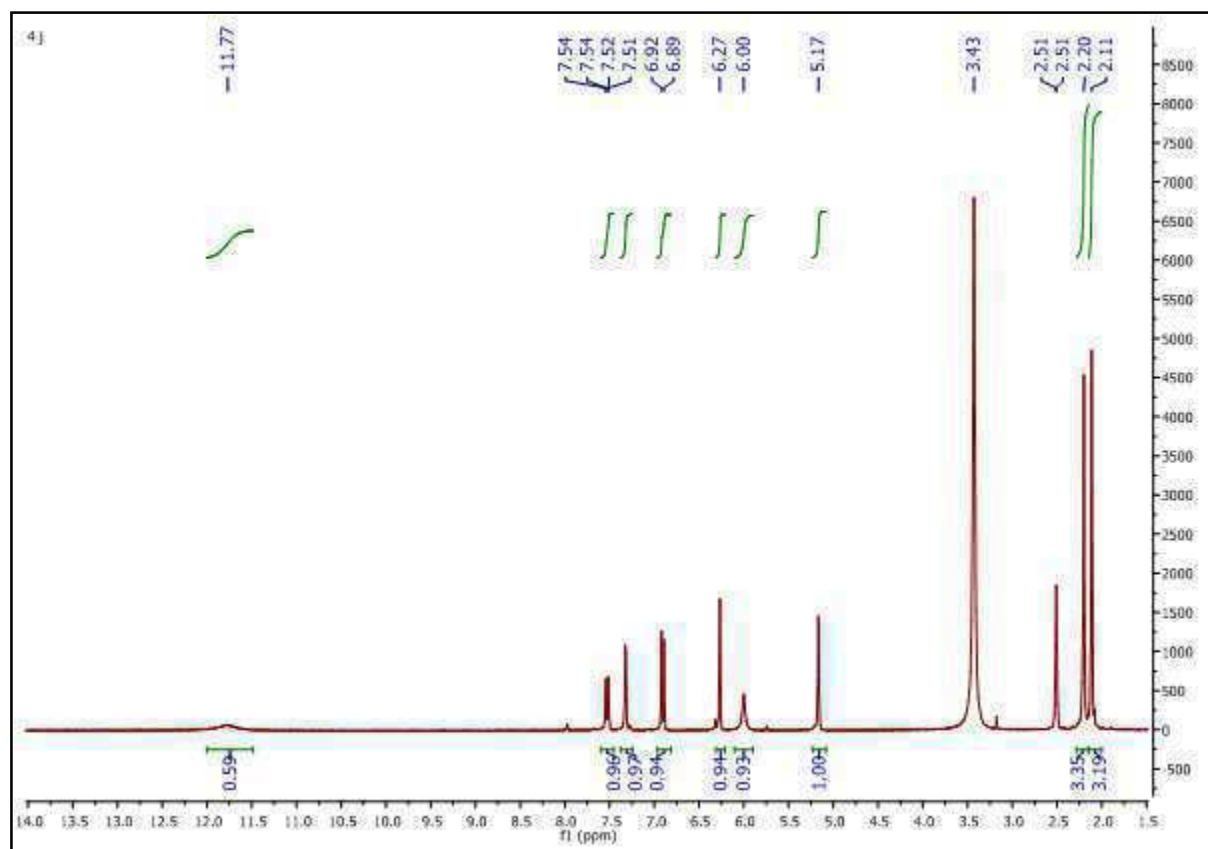
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12i

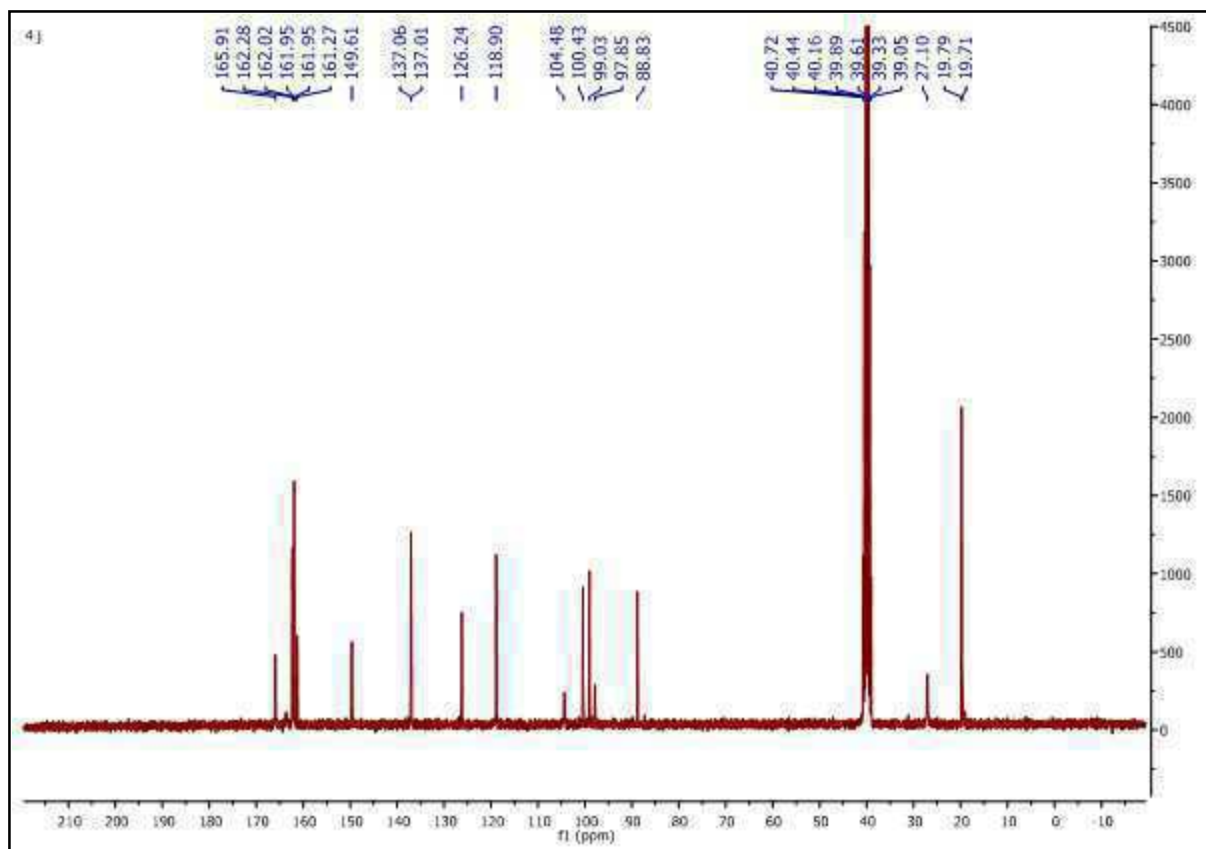
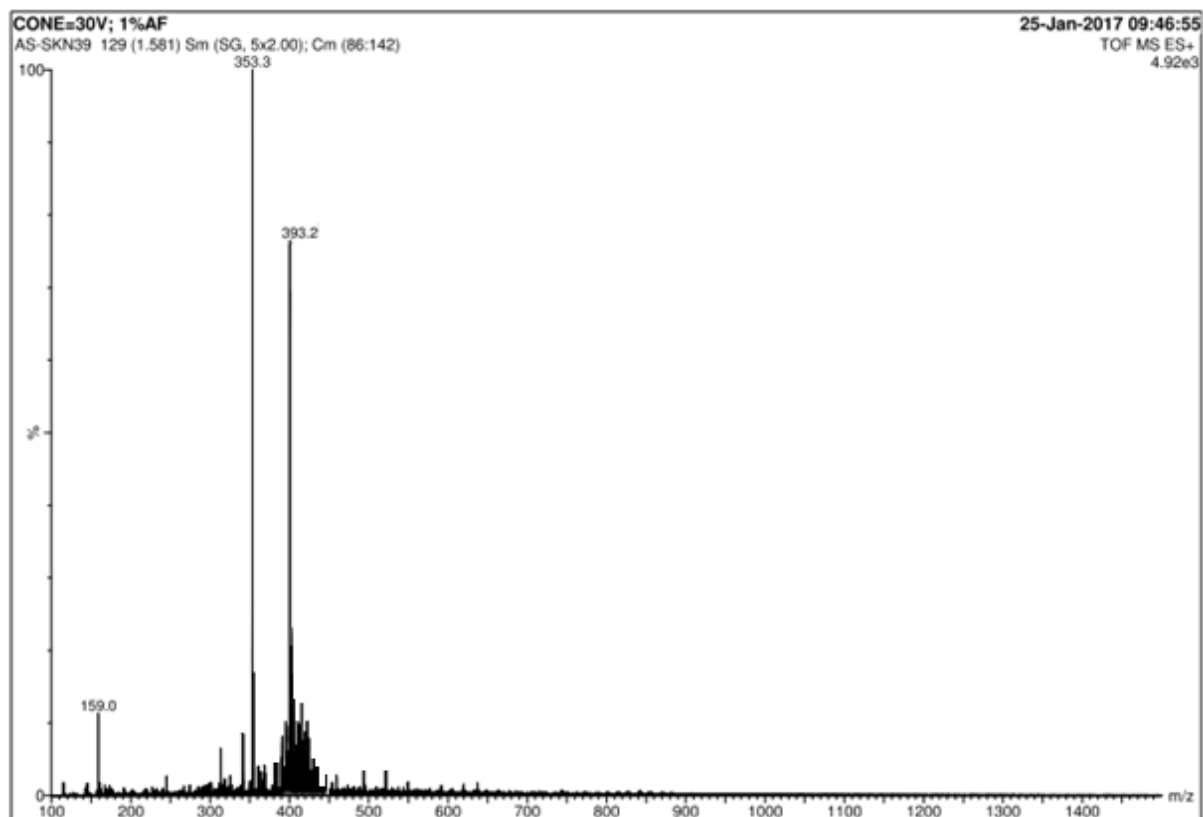


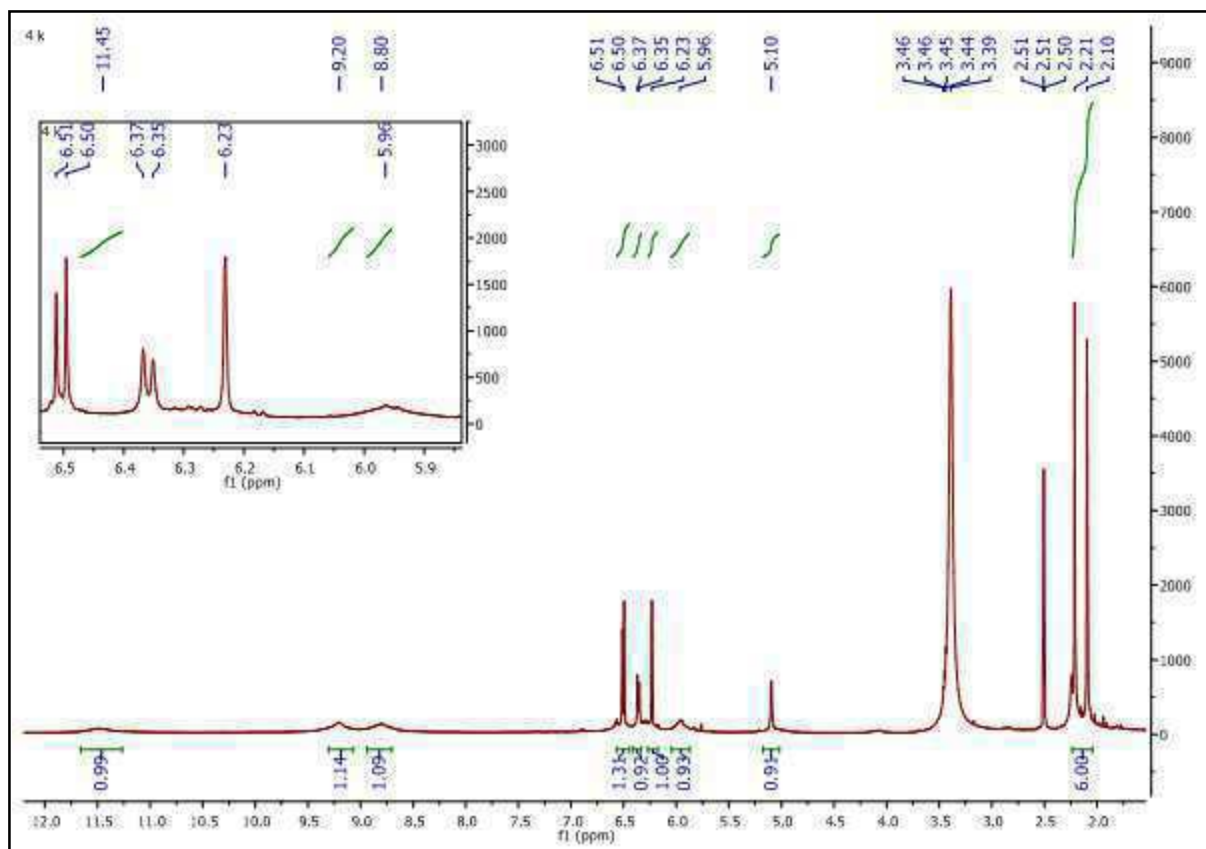
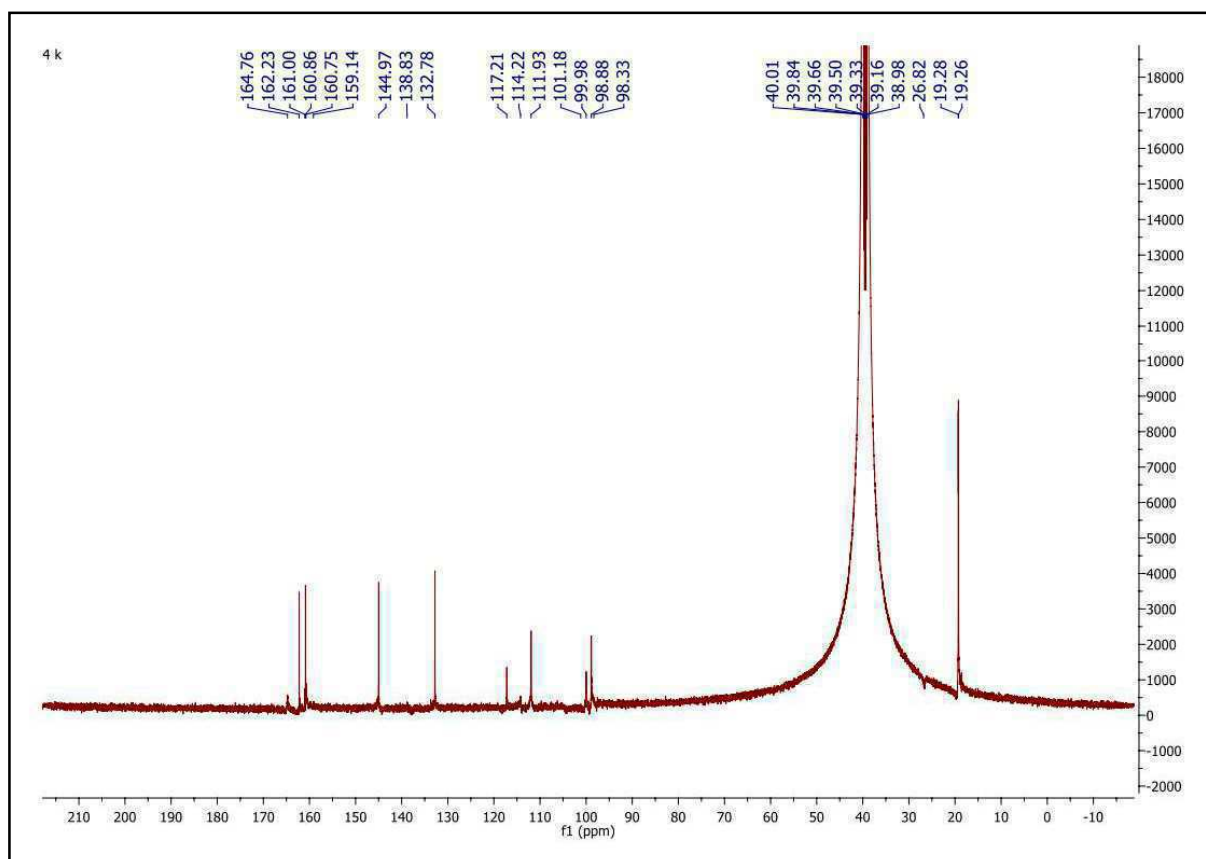
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 300,13 MHz) de 12i

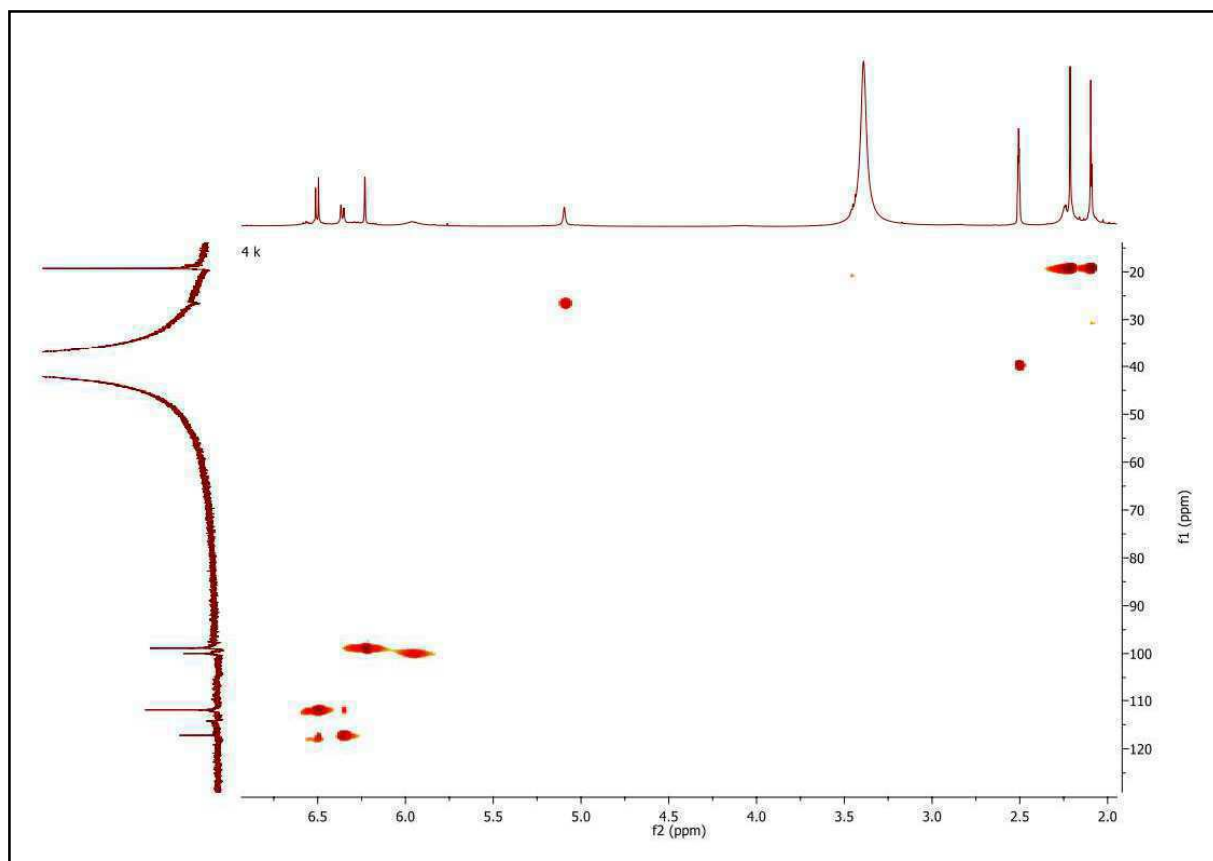


Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 12i

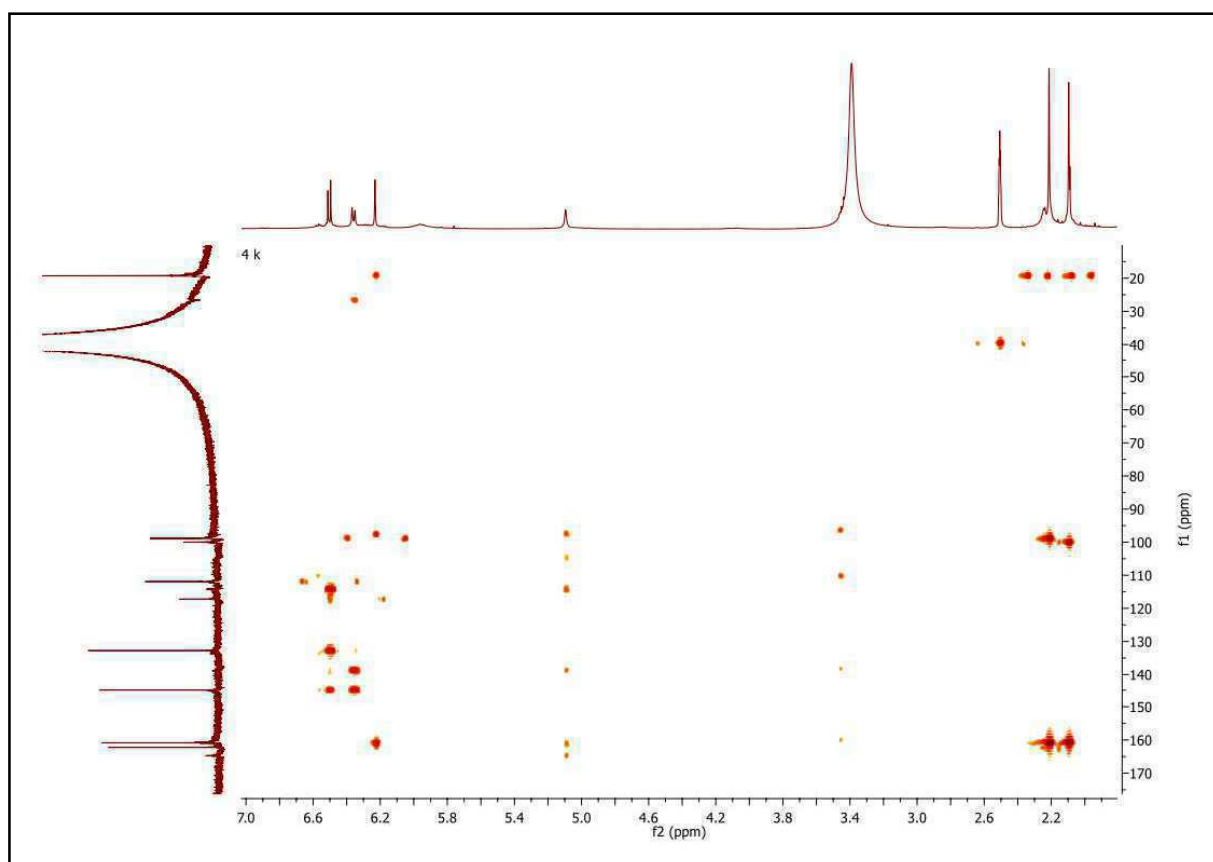
Spectre de masse MS-ESI⁺ de 12jSpectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 12j

Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 12jSpectre de masse MS-ESI $^+$ de 12k

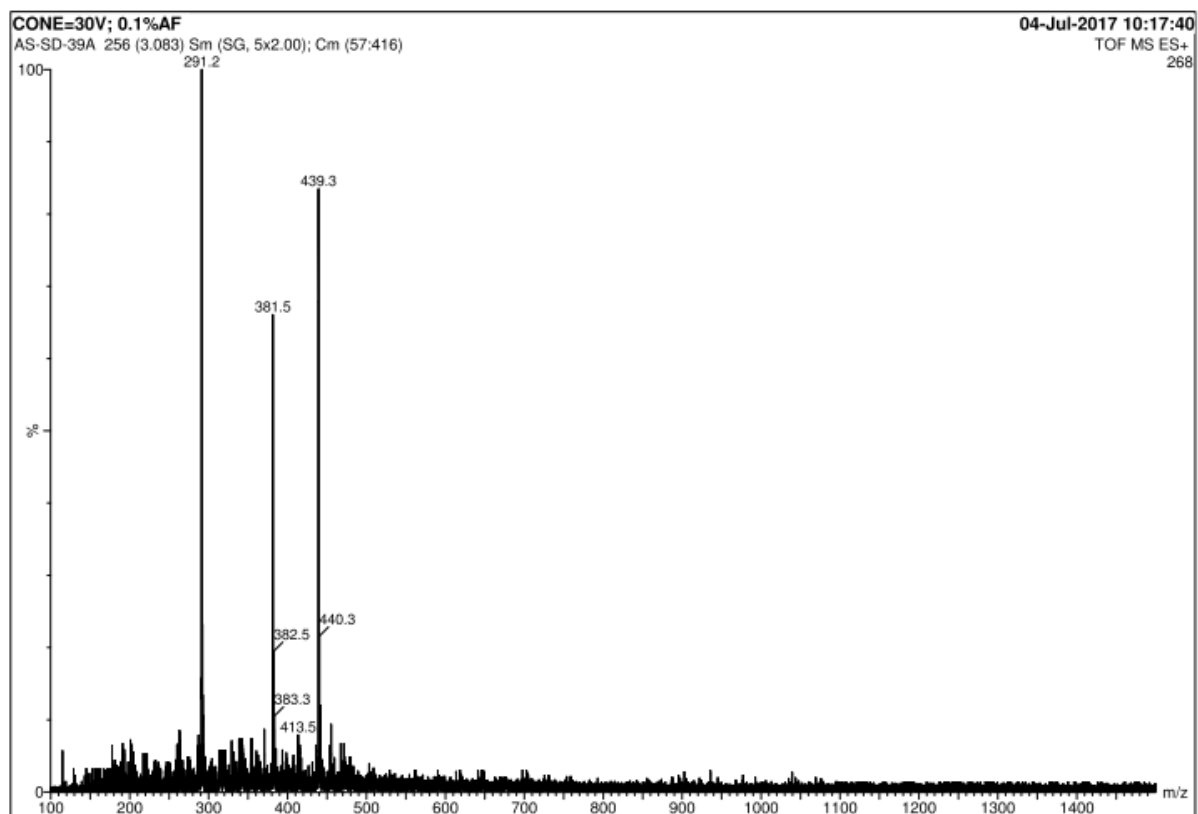
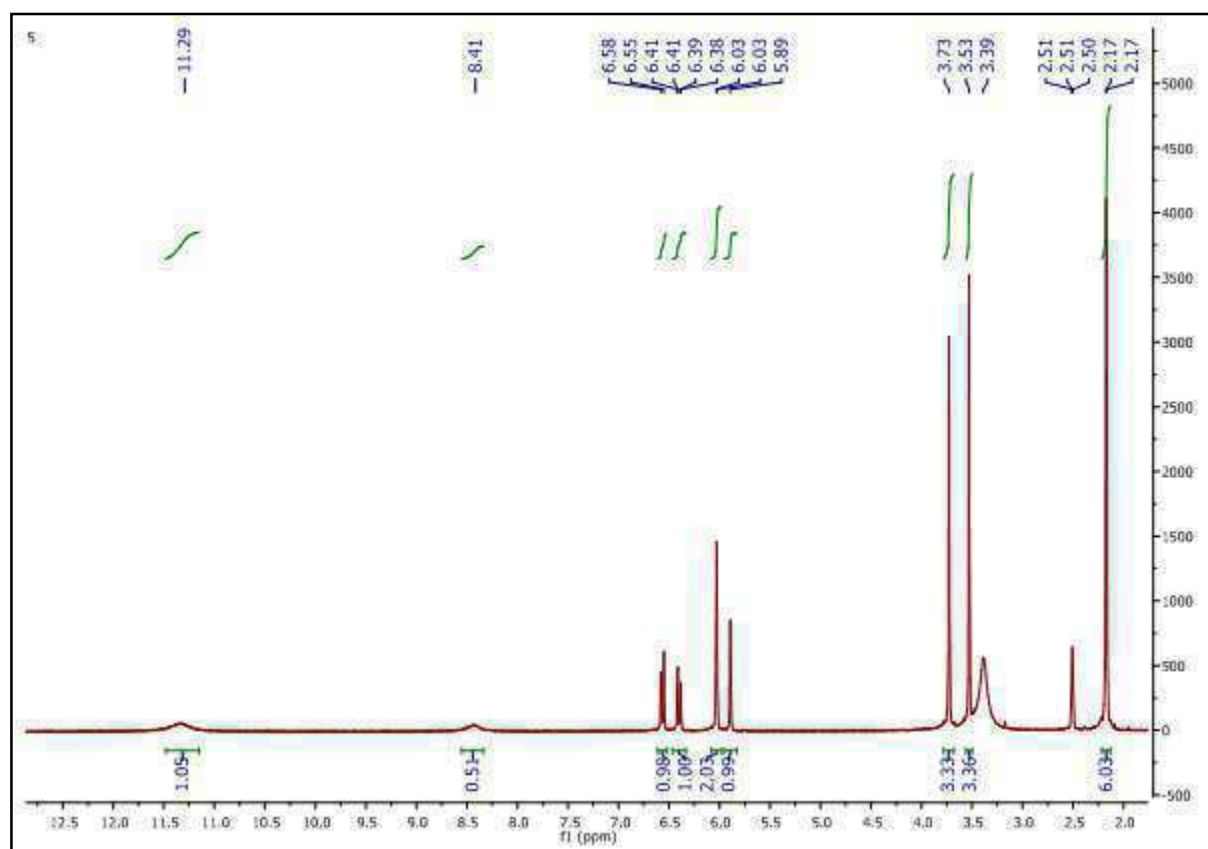
Spectre RMN ^1H (DMSO- d_6 , 500,13 MHz) de 12kSpectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 126 MHz) de 12k

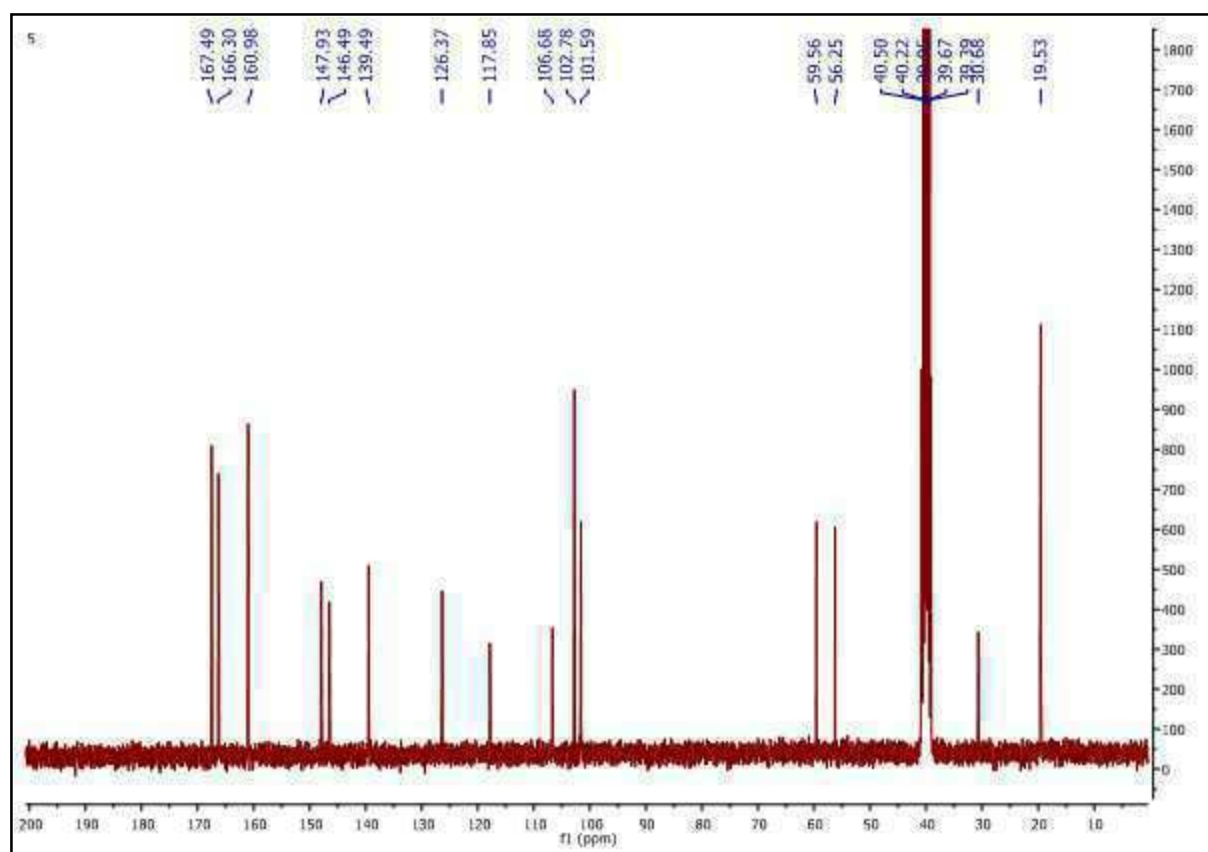


Spectre HSQC de 12k

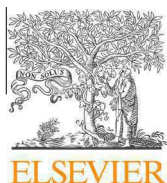


Spectre HMBC de 12k

Spectre de masse MS-ESI⁺ de 13Spectre RMN ¹H (DMSO-d₆, 300,13 MHz) de 13



Spectre RMN ^{13}C (DMSO- d_6 , 75,47 MHz) de 13



Keggin and Dawson-type polyoxometalates as efficient catalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones: experimental and theoretical studies



Liza Saher^{a,b}, Malika Makhloufi-Chebli^{a,b}, Leila Dermeche^{a,c}, Baya Boutemour-Khedis^b, Cherifa Rabia^c, Artur M. S. Silva^{d,*}, Maamar Hamdi^{b,*}

^aDépartement de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mouloud Mammeri, 15000 Tizi Ouzou, Algeria

^bLaboratoire de Chimie Organique Appliquée (Groupe Hétérocycles), Faculté de Chimie, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, BP32, El-Alia, 16111 Bab-Ezzouar, Alger, Algeria

^cLaboratoire de Chimie du Gaz Naturel, Faculté de Chimie, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, BP 32, El-Alia, 16111 Bab-Ezzouar, Alger, Algeria

^dQOPNA, Department of Chemistry, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 January 2016

Revised 16 February 2016

Accepted 19 February 2016

Available online 22 February 2016

Keywords:

Biginelli reaction

Dihydropyrimidinones

Polyoxometalates (POMs)

Multicomponent reactions (MCR)

Environmentally friendly processes

ABSTRACT

3,4-Dihydropyrimidinones were synthesized by a multicomponent condensation of an aldehyde, a β -keto ester, and urea, in acetonitrile and ethanol using Keggin and Dawson type polyoxometalates as catalysts. Keggin heteropolyacid, $H_4SiMO_{12}O_{40}$, is more efficient compared to Keggin and Dawson salts and to the Biginelli classical reaction conditions. It leads to good yields and short reaction times. Theoretical calculations let us to confirm the reaction mechanism.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduction

Multicomponent reactions (MCRs) are of great importance in both organic and medicinal chemistry for various reasons.¹ They offer significant advantages compared to conventional synthesis. Thus, MCR condensations involve three or more compounds that react in a one-pot reaction to form a new product. The Biginelli reaction is one of the most important multicomponent reactions for the synthesis of dihydropyrimidinones, consisting in the acid-catalyzed cyclocondensation reaction of an aldehyde, a β -keto ester, and a urea (or thiourea).²

Over the past decade, dihydropyrimidin-2(1*H*)-ones (DHPMs) and derivatives have attracted considerable attention in organic and medicinal chemistry because of their pharmacological and therapeutic properties.³ Certain derivatives have emerged due to their potential antiviral, antitumor, antibacterial, and anti-inflammatory activities.^{3–5} More recently, functionalized DHPMs are

considered potent calcium channel blockers,⁶ antihypertensive agents,⁷ α -1a adrenergic antagonists,⁸ and neuropeptide Y (NPY) antagonists.⁹

The original Biginelli protocol for the DHMPs preparation consisted of heating a mixture of the three components (1 equiv of an aldehyde **1**, 1 equiv of a β -keto ester **2**, and 1.5 equiv of urea **3**), in ethanol with a catalytic amount of HCl.^{2,4} This procedure leads in one-pot reaction to the desired DHMPs, but in low yields, particularly for substituted aromatic and aliphatic aldehydes.⁷ This drawback led to modifications of the classical Biginelli's protocol in the development of multistep synthetic strategies involving Lewis acids, for example, $BF_3 \cdot OEt_2$, polyphosphate esters, and reagents like $InCl_3$, $Mn(OAc)_3$, trimethylsilyltriflate, $LaCl_3 \cdot 7H_2O$, $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, $LiClO_4$, $Yb(OTf)_3$, $ZrCl_4$, or $ZrOCl_2$ clays, among others.^{8,10–24} However, many of these methods use longer reaction times, strong acidic conditions, and stoichiometric amounts of catalysts, and in addition are difficult to handle especially on a large scale.

The Keggin-type polyoxometalates are believed to have extensive prospects of application in synthetic chemistry. Their acidic and oxidizing properties are dependent of the composition and nature of components and can be modified according to the reaction needs. Moreover, they are easy to handle, non-volatile and

* Corresponding authors. Tel.: +351 234370714; fax: +351 234370084 (A.M.S.S.); tel./fax: +213 21 508 581 (M.H.).

E-mail addresses: artur.silva@ua.pt (A.M.S. Silva), prhamdi@gmail.com (M. Hamdi).

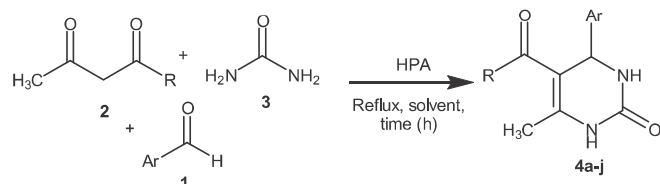
non-explosive. Heteropolyacids (HPA) have been extensively studied as acid catalysts for many reactions in our laboratory,^{25–27} and have also found industrial applications in several processes.²⁸ Herein we will report on the synthesis of DHPMs by the Biginelli reaction, in the presence of an acid catalyst of Keggin-type ($H_4SiMo_{12}O_{40}$) and of Dawson-type (α - $K_6P_2W_{18}O_{62}$, β - $(NH_4)_6P_2W_{18}O_{62}$, $K_6P_2W_{12}Mo_6O_{62}$) and in the presence of a series of Keggin-type phosphomolybdates ($H_3PMo_{12}O_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$, $K_3HPMo_{11}VO_{40}$, and $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$).

Results and discussion

Biginelli protocol was carried out using two solvents EtOH (polar protic) and MeCN (polar aprotic) and HPA catalysts under reflux conditions (Scheme 1). The condensation of methyl/ethyl acetoacetate, benzaldehyde, and urea in refluxing ethanol (or acetonitrile), for 1.5 h in the presence of $H_4SiMo_{12}O_{40}$ catalyst (5 mol %), yielded various 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a–j** in a moderate to good yield (52–82%) (Table 1). Higher yields were obtained in the case of using aldehydes with electron-withdrawing **4i, j** and electron-donating **4d, e** substituents (entries 4, 5, 9, and 10) and also using acetonitrile as the solvent. These results show that this method using $H_4SiMo_{12}O_{40}$ as the catalyst is effective and permit an improvement in the classical Biginelli's methodology.

In order to evaluate the effect of the catalyst the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a–j** was also performed with $H_3PMo_{12}O_{40}$. In this case the highest yields were obtained in MeCN and using electron-withdrawing **4i, j** and electron-donating **4d, e** substituents (Table 2, entries 4, 5, 9, and 10). However, these results were lower than those obtained with $H_4SiMo_{12}O_{40}$. The difference in the obtained yields are more pronounced (up to 10%) in the case of other substituents, showing that $H_4SiMo_{12}O_{40}$ is more active than $H_3PMo_{12}O_{40}$ (Table 2). This catalytic behavior could be explained by the number of protons existing in $SiMo_{12}O_{40}$ ($4H^+$) that is greater than that of $PMo_{12}O_{40}$ ($3H^+$) and not by the acidity strength. In the Keggin-type heteropolyacid, all protons are equivalent and have the same strength unlike conventional acids (H_2SO_4 , H_3PO_4).

All the aforementioned reactions delivered excellent product yields and accommodated a wide range of aromatic aldehydes bearing both, electron-donating and electron-withdrawing substituents. Substrates with electron-withdrawing groups gave relatively higher yields (Tables 1 and 2), and this fact was confirmed by theoretical calculations using the PM6 semi-empirical Hamiltonian method,²⁹ which proved to give useful evidence for the yields by estimating the Mulliken charges. The results show that the aldehyde carbon (CHO) is more positive in both solvents when the substituent is an electron-withdrawing group (Table 3). Hence the ranking of increasing reactivity of the aldehyde carbonyl group



4a Ar = C_6H_5 , R = OMe, **4b** Ar = 4-OHC $_6$ H $_4$, R = OMe, **4c** Ar = 4-ClC $_6$ H $_4$, R = OMe
4d Ar = 4-NO $_2$ C $_6$ H $_4$, R = OMe, **4e** Ar = 4-OCH $_3$ C $_6$ H $_4$, R = OMe, **4f** Ar = C_6H_5 , R = OEt
4g Ar = 4-OHC $_6$ H $_4$, R = OEt, **4h** Ar = 4-ClC $_6$ H $_4$, R = OEt, **4i** Ar = 4-NO $_2$ C $_6$ H $_4$, R = OEt
4j Ar = 4-OCH $_3$ C $_6$ H $_4$, R = OEt.

Scheme 1. Synthesis of various substituted 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones using heteropolyacid catalyst, using refluxing EtOH or CH_3CN .

Table 1

Synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a–j** (structural characterization at SI) using $H_4SiMo_{12}O_{40}$ (5 mol%) heteropolyacid as catalyst, under refluxing ethanol or MeCN

Entry	Compound (solvent)	Ar	R	Yield ^a (%)	Mp ^b (°C) (Mp) ^{lit}
1	4a (EtOH)	C_6H_5	OMe	52	207–209
				64	(209–211) ³²
2	4b (EtOH)	4-OHC $_6$ H $_4$	OMe	70	238–240
				76	—
3	4c (EtOH)	4-ClC $_6$ H $_5$	OMe	73	201–203
				77	(204–207) ³²
4	4d (EtOH)	4-NO $_2$ C $_6$ H $_4$	OMe	78	233–236
				80	(236–238) ³²
5	4e (EtOH)	4-	OMe	74	194–195
				76	(192–194) ³²
6	4f (EtOH)	C_6H_5	OEt	60	203–205
				65	(202–204) ³⁰
7	4g (EtOH)	4-OHC $_6$ H $_4$	OEt	63	225–228
				70	(228–230) ³¹
8	4h (EtOH)	4-ClC $_6$ H $_5$	OEt	65	210–212
				68	(209–211) ³¹
9	4i (EtOH)	4-NO $_2$ C $_6$ H $_4$	OEt	79	207–209
				82	(209–212) ³¹
10	4j (EtOH)	4-	OEt	69	200–202
				75	(199–202) ³¹

^a Isolated yields.

^b All the compounds are known and were characterized by NMR and IR spectroscopy and mass spectrometry.

Table 2

Synthesis of DHPMs **4a–j** using $H_3PMo_{12}O_{40}$ (5 mol %) as catalyst, under refluxing ethanol or MeCN

Entry	Product	Yield (%)	
		EtOH	MeCN
1	4a	51	61
2	4b	61	65
3	4c	62	66
4	4d	75	77
5	4e	70	72
6	4f	58	59
7	4g	62	68
8	4h	61	68
9	4i	77	78
10	4j	67	70

Table 3

Carbon Mulliken charge of the aldehyde group in the two different solvents

Aldehyde	Substituent R	Charge of CHO	
		MeCN	EtOH
4-NO $_2$ PhCHO	4-NO $_2$	0.192	0.192
PhCHO	H	−0.039	−0.039
4-ClPhCHO	4-Cl	−0.019	−0.019
4-OHPhCHO	4-OH	0.041	0.041
4-OCH $_3$ PhCHO	4-OCH $_3$	0.095	0.095

are as follows: Ph < 4-ClPh < 4-OHPh < 4-OCH $_3$ Ph < 4-NO $_2$ Ph. Therefore the obtained yields have varied in the same direction.

In order to evaluate the effect of other catalysts the synthesis of **4i** was also carried out in MeCN under the same conditions in the presence of $K_3HPMo_{11}VO_{40}$, $H_4PMo_{11}VO_{40}$, and $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$ (5 mol %) (Table 4). The results evidenced the efficiency (82%) of the $H_4SiMo_{12}O_{40}$ catalyst compared to the phosphomolybdate-based catalysts $H_3PMo_{12}O_{40}$ and $H_4PMo_{11}VO_{40}$ (78% and 56%, respectively). $K_3HPMo_{11}VO_{40}$ and $(NH_4)_3PMo_{12}O_{40}$ salts were found inactive toward **4i** formation. These results show that the synthesis of DHPM **4i** requires a strong medium acidity.

We have also evaluated the effect of the catalyst amount (2–8 mol %) on the synthesis of DHPMs **4a** (EtOH) and **4j** (MeCN)

Table 4
Synthesis of **4i** as function of POM composition

Catalyst (5 mol %)	Yield (%)
H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	78
H₄SiMo₁₂O₄₀	82
H ₄ PMo ₁₁ VO ₄₀	56
K ₃ HPMo ₁₁ VO ₄₀	<10
(NH ₄) ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	Traces

using H₄SiMo₁₂O₄₀ and H₃PMo₁₂O₄₀ (Table 5). In the presence of H₄SiMo₁₂O₄₀, the yields of **4a** and **4j** increase from 18% to 74% and from 25% to 78%, respectively, with the increase of catalyst from 2 to 8 mol %, unlike to H₃PMo₁₂O₄₀ where the highest yields toward **4a** (51%) and **4j** (70%) were obtained with an amount of 5 mol % and decrease with an amount of 8 mol %, which is probably due to the oxidizing power of H₃PMo₁₂O₄₀ that is higher than that of H₄SiMo₁₂O₄₀.

The influence of stoichiometric amounts of the reactants on the synthesis of **4j** was also examined; being the reaction carried in reflux MeCN and using H₃PMo₁₂O₄₀ as the catalyst (5 mol %) (Table 6). An excess of ethyl acetoacetate (EtAcOAc) does not affect the yield, while an aldehyde excess increases the yield of **4j** in 12%.

The catalytic effect of tungsten-based Dawson polyoxometalates (α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -(NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂, K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂), on the synthesis of **4j** in refluxing MeCN for 1.5 h [4-nitrobenzaldehyde (1.5 mmol), ethyl acetoacetate (1 mmol), and urea (1.5 mmol)] was also studied (Table 7). The experimental results show that α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -(NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂, and K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂ are much less efficient compared to Keggin POMs. We found that the yields are too low because the Dawson-type salts do not present the required Bronsted acidity [such as the case of (NH₄)₃PMo₁₂O₄₀], which plays a major role in this type of reaction as opposed to its presence in Keggin-type catalysts giving them a greater advantage.

The mechanism of this reaction was studied by several researchers,^{33–45} and each of them gave arguments for the formation of an intermediate from which DHPMs is formed. In order to explain the formation of the DHPMs, we have calculated the charges of the electrophilic and nucleophilic sites of the reagents via theoretical calculations using the PM6 semi-empirical Hamiltonian method to identify the entities that react first and deduced the most likely intermediate (Fig. 1 reports the charges of each atom that participate in the reaction).

In our previous work,⁴⁶ we have shown that β -diketones can exist in a tautomeric equilibrium, being the diketo form is more stable in polar solvents against the keto-enol form that is more stable in non-polar solvents. Here we have chosen two polar solvents, being one protic (EtOH) and the other aprotic (MeCN). The protic solvent can replace the hydrogen of the enol function by a hydrogen bond with the β -diketone which can give the keto enol form, unlike in acetonitrile diketone form is more abundant.

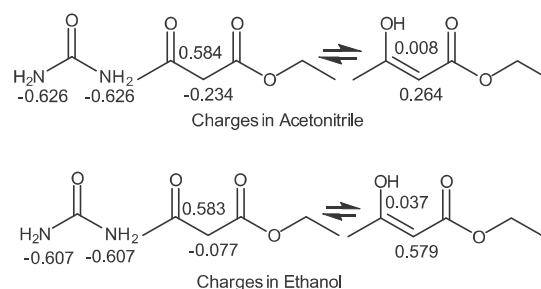
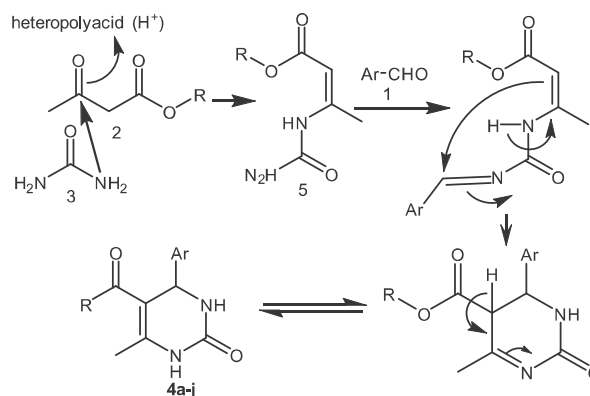
The calculations of the atom loads of each reagent in both solvents show firstly that the urea nitrogen atoms do not change much in both EtOH and MeCN solvents, being slightly more negative in MeCN than in EtOH, and that the carbon of ethyl acetoacetate of the diketo form is more positive than in the keto-enol

Table 6
Effect of the reagent amount on the yields of DHPM **4j**

Reagents amounts	Yield (%)
1 mmol 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ CHO + 1 mmol EtAcOAc + 1.5 mmol urea	70
1 mmol 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ CHO + 1.5 mmol EtAcOAc + 1.5 mmol urea	69
1.5 mmol 4-OCH ₃ C ₆ H ₄ CHO + 1 mmol EtAcOAc + 1.5 mmol urea	82

Table 7
Synthesis of **4i** (yield, %) using Dawson type POMs α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -(NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂, K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂ as catalysts

Catalyst	5 mol %	8 mol %
α -K ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	20	30
β -(NH ₄) ₆ P ₂ W ₁₈ O ₆₂	35	60
K ₆ P ₂ W ₁₂ Mo ₆ O ₆₂	17	27

**Figure 1.** Charges of urea and ethyl acetoacetate in ethanol and acetonitrile using the Gaussian calculations.**Scheme 2.** Proposed mechanism for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a–j** using heteropolyacids as catalysts.

form in both solvents which increases the reactivity and the yield in MeCN (Fig. 1).

On the other hand, the ketone carbon of ethyl acetoacetate in the diketo form is more positive (Fig. 1) than the carbon of the aldehyde function in both solvents (Table 2), suggesting that the

Table 5
Effect of the amount of catalysts on the synthesis of DHPMs **4a** (EtOH) and **4j** (MeCN)

	Yields (%) at 2 mol %		Yields (%) at 5 mol %		Yields (%) at 8 mol %	
	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀	H ₃ PMo ₁₂ O ₄₀	H ₄ SiMo ₁₂ O ₄₀
4a EtOH	12	18	51	52	24	74
4j MeCN	21	25	70	75	50	78

reactivity of urea **3** with methyl/ethyl acetoacetate **2** is the first step of the reaction, then intermediate **5** reacts with the aldehydes **1** to give 3,4-dihydropyrimidinones **4a–j** (Scheme 2), confirming the mechanism proposed by Capanec⁴¹ and Litvic,⁴⁵ thus opposing to that proposed by Folkers and Johnson³³ and Kappe.³⁸

Conclusion

Keggin-type polyoxometalates (phospho and silicomolybdic based HPAs) in an amount of 5 mol % have shown to be excellent acid catalysts for the one-pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones in good yields, using an excess of aldehyde. The theoretical calculations have confirmed the mechanism of the reaction including the formation of the so called 'ureido-crotonate'. Tungsten-based Dawson POMs α -K₆P₂W₁₈O₆₂, β -K₆P₂W₁₈O₆₂ and K₆P₂W₁₂Mo₆O₆₂, in an amount of 5–8 mol % are less acidic and give lower yields than the Keggin-type POMs.

Experimental

Materials and methods

Melting points were determined on a Stuart scientific SPM3 apparatus fitted with a microscope and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in DMSO-*d*₆ solutions on Bruker Avance 300 (300.13 MHz for ¹H and 75.47 MHz for ¹³C) spectrometer. Chemical shifts are reported in ppm (δ) using TMS as internal reference and coupling constants (*J*) are given in Hz. ¹³C assignments were made using NOESY, HSQC, and HMBC (delays for one bond and long-range *J*_{C/H} couplings were optimized for 145 and 7 Hz, respectively) experiments. Mass spectra are obtained with ESI⁺. Positive-ion ESI mass spectra were acquired using a Q-TOF 2 instrument [diluting 1 μ L of the sample chloroform solution ($\sim 10^{-5}$ M) in 200 μ L of 0.1% trifluoroacetic acid/methanol solution. Nitrogen was used as the nebulizer gas and argon as the collision gas. The needle voltage was set at 3000 V, with the ion source at 80 °C and desolvation temperature at 150 °C. Cone voltage was 35 V].

Synthesis of polyoxometalates

Pure Keggin-type heteropolyacids H₃PMo₁₂O₄₀, H₄PMo₁₁VO₄₀, and H₄SiMo₁₂O₄₀ were prepared according to the classic methods^{47–49}. (NH₄)₃PMo₁₂O₄₀ was precipitated at pH < 1 as described by Cavani et al.⁵⁰ K₆P₂W₁₈O₆₂ and (NH₄)₆P₂W₁₈O₆₂ Dawson-type heteropoly-salts were synthesized according to the literature.⁵¹ Mixed polyoxometalate K₆P₂Mo₆W₁₂O₆₂ was obtained from the hexavacant anion [H₂P₂W₁₂O₅₆]¹²⁻ according to the method described by Contant et al.⁵²

General procedure for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones

In the presence of POM, the reaction of methyl/ethyl acetoacetate **1** (1 mmol), aldehydes **2** (1 mmol), and urea **3** (1.5 mmol) was carried out in refluxing MeCN (or ethanol) (10 mL) for 1.5 h. After the reaction was completed, as indicated by TLC analysis, the solvent was evaporated, the residue was dried and washed with water, and the resulting solid was treated with hot ethanol and filtered again. The filtrate was concentrated to afford the recrystallized product. The products were characterized by IR, ¹H, and ¹³C NMR spectral data, mass spectrometry, and by comparing of the melting points of the reported compounds.

Acknowledgments

Thanks are due to University of Aveiro, FCT/MEC for the financial support to the QOPNA research Unit (FCT UID/QUI/00062/2013), through national funds and where applicable co-financed by the FEDER, within the PT2020 Partnership Agreement, and also to the Portuguese NMR Network. We thank Cristina Barros and Hilário Tavares (Department of Chemistry, University of Aveiro, 3810-193 Aveiro, Portugal) for performing the mass and NMR spectra.

Supplementary data

Supplementary data (experimental procedures and structural characterization of 3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones **4a–4j**) associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.02.077>.

References and notes

- Passerini three-component and Ugi four-component condensations are the most popular among many other reactions for their wide scope and synthetic utility. For reviews, see: (a) Bienayme, H.; Hulme, C.; Odon, G.; Schmitt, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3321–3329; (b) Domling, A.; Ugi, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168–3210; (c) Raman, D. J.; Yus, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1643.
- Biginelli, P. *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360–413.
- Aslam, M.; Verma, S. *Int. J. ChemTech Res.* **2012**, *4*, 109–111.
- Nevagi, R. J.; Narkhede, H. I. *Der Pharma Chem.* **2014**, *6*, 135–139.
- Kumar, P. S.; Idhayadhullal, A.; Abdul-Nasser, A. J.; Selvin, J. J. *Serb. Chem. Soc.* **2011**, *76*, 1–11.
- Lloyd, J.; Finlay, H. J.; Vacarro, W.; Hyunh, T.; Kover, A.; Bhandaru, R.; Yan, L.; Atwal, K.; Conder, M. L.; Jenkins-West, T.; Shi, H.; Huang, C.; Li, D.; Sun, H.; Levesque, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 1436–1439.
- (a) Atwal, K. S.; Swanson, B. N.; Unger, S. E.; Floyd, D. M.; Moreland, S.; Hedberg, A.; O'Reilly, B. C. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 806–811; (b) Grover, G. J.; Dzwonczyk, S.; McMullen, D. M.; Normadinam, C. S.; Slepsh, P. G.; Moreland, S. J. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **1995**, *26*, 289–294; (c) Zorkun, I. S.; Sarac, S.; Celebib, S.; Erolb, K. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 8582–8589; (d) Sehon, C. A.; Wang, G. Z.; Viet, A. Q.; Goodman, K. B.; Dowdell, S. E.; Elkins, P. A.; Semus, S. F.; Evans, C.; Jolivet, L. J.; Kirkpatrick, R. B.; Dul, E.; Khandekar, S. S.; Yi, T.; Wright, L. L.; Smith, G. K.; Behm, D. J.; Bentley, R. J. *Med. Chem.* **2008**, *51*, 6631–6634; (e) Chikhale, R. V.; Bhole, R. P.; Khedekar, P. B.; Bhushari, K. P. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3645–3653; (f) Alam, O.; Khan, S. A.; Siddiqui, N.; Ahsan, W.; Verma, S. P.; Gilani, S. J. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 5113–5119.
- (a) Silder, D. R.; Larsen, R. D.; Chartrain, M.; Ikemote, N.; Roerber, C. M.; Taylor, C. S.; Li, W.; Bills, G. F. *PCT Int. WO* **1999**, 07695.; (b) Kappe, C. O.; Fabian, W. M. F.; Semones, M. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2803–2816.
- Bruce, M. A.; Pointdexter, G. S.; Johnson, G. *PCT Int. Appl. WO* **1998**, 33791.
- (a) Bose, D. S.; Sudharshan, M.; Chavhan, S. W. *Arkivoc* **2005**, *iii*, 228–236; (b) Hajelsiddiq, T. T. H.; Saeed, A. E. M. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* **2015**, *6*, 2191–2196.
- Russowsky, D.; Lopes, F. A.; da Silva, V. S. S.; Canto, K. F. S.; Montes D'Oca, M. G.; Godoi, M. N. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004**, *15*, 165–169.
- Reddy, Y. T.; Rajitha, B.; Reddy, P. N.; Kumar, B. S.; Rao, V. P. *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 3821–3825.
- Paraskar, A. S.; Dewkar, G. K.; Sudalai, A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3305–3308.
- Lu, J.; Bai, Y. *Synthesis* **2002**, 466–470.
- Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Srinivas, R.; Venugopal, C.; Ramalingam, T. *Synthesis* **2001**, 1341–1345.
- Ma, Y.; Qian, C.; Wang, L.; Yang, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3864–3868, and references cited therein.
- Hu, E. H.; Sidler, D. R.; Dolling, U. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3454–3457.
- Ranu, B. C.; Hajra, A.; Jana, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6270–6272.
- Reddy, C. V.; Mahesh, M.; Raju, P. V. V. K.; Babu, T. R.; Reddy, V. V. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2657–2659.
- Fu, N. Y.; Yuan, Y. F.; Cao, Z.; Wang, S. W.; Wang, J. T.; Peppe, C. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4801–4807.
- Bose, D. S.; Fatima, L.; Mereyala, H. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 587–590.
- Carlos, R. D.; Bernardi, D.; Kirsch, G. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5777–5780.
- Kappe, C. O.; Kumar, D.; Varma, R. S. *Synthesis* **1999**, 1799–1803.
- Salehi, P.; Dabiri, M.; Zolfigol, M. A.; Bodaghi-Fard, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2889–2891.
- Ighilahriz, K.; Boutmeur, B.; Chami, F.; Rabia, C.; Hamdi, M.; Hamdi, S. M. *Molecules* **2008**, *13*, 779–789.
- Hedidi, M.; Hamdi, S. M.; Mazari, T.; Boutmeur, B.; Rabia, C.; Chemat, F.; Hamdi, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5652–5655.
- Bentarzi, Y.; Benadji, S.; Bennamane, N.; Rabia, C.; Nedjar-Kolli Res. *J. Pharm. Biol. Chem. Sci.* **2013**, *1*, 971–979.

28. (a) Okuhara, T.; Mizuno, N.; Misono, M. *Adv. Catal.* **1996**, *41*, 113–252; (b) Kozhevnikov, I. V. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 171–198; (c) Misono, M. *Chem. Commun.* **2001**, 1141–1152.
29. Dennington, R. D.; Keith, T. A.; Millam, J. M. *Gaussian 09W and GausView 5.0.8*; Semichem, 2000.
30. Debache, A.; Boulcina, R.; Tafer, R.; Belfaitah, A.; Rhouati, S.; Carboni, B. *Chin. J. Chem.* **2008**, *26*, 2112–2116.
31. Fazaeli, R.; Tangestaninejad, S.; Aliyan, H.; Moghadam, M. *Appl. Catal., A* **2006**, *309*, 44–51.
32. Karade, H. N.; Sathe, M.; Kaushik, M. P. *Molecules* **2007**, *12*, 1341–1351.
33. Folkers, K.; Johnson, T. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 3784–3791.
34. Sweet, F.; Fissekis, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8741–8749.
35. O'Reilly, B. C.; Atwal, K. S. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1185–1188.
36. Atwal, K. S.; O'Reilly, B. C.; Gougoutas, J. Z.; Malley, M. F. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1189–1192.
37. Atwal, K. S.; Rovnyak, G. C.; O'Reilly, B. C.; Schwartz, J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5898–5907.
38. Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7201–7204.
39. Saloutina, V. I.; Burgarta, Y. V.; Kuzuevaa, O. G.; Kappe, C. O.; Chupakhin, O. N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *103*, 17–23.
40. Saini, A.; Kumar, S.; Sandhu, J. S. *Indian J. Chem.* **2007**, *46B*, 1886–1889.
41. Cepanec, I.; Litvic, M.; Filipan-Litvic, M.; Grüngold, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 11822–12827.
42. Ma, J. G.; Zhang, J. M.; Jiang, H. H.; Ma, W. Y.; Zhou, J. H. *Chin. Chem. Lett.* **2008**, *19*, 375–378.
43. De Souza, R. O. M. A.; da Penha, E. T.; Milagre, H. M. S.; Garden, S. J.; Esteves, P. M.; Eberlin, M. N.; Antunes, O. A. C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 9799–9804.
44. Shen, Z.-L.; Xu, X.-P.; Ji, S.-J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1162–1167.
45. Litvic, M.; Vecenaj, I.; Ladisic, Z. M.; Lovric, M.; Vinkovic, V.; Litvic, M. F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3463–3471.
46. Makhloufi-Chebli, M.; Hamdi, S. M.; Hamdi, M.; Rabahi, A.; Silva, A. M. S. *J. Mol. Liq.* **2013**, *181*, 89–96.
47. Sanchez, C.; Livage, L. P.; Fournier, M.; Jeannin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3194–3202.
48. Deltchev, C. R.; Fournier, M.; Franck, R.; Thouvenot, R. *Inorg. Chem.* **1983**, *22*, 207–216.
49. Rabia, C.; Bettahar, M. M.; Launay, S.; Herve, G.; Fournier, M. *J. Chem. Phys.* **1995**, *92*, 1442–1456.
50. Cavani, F.; Mezzogori, R.; Pigamo, A.; Trifiro, F. *Surf. Chem. Catal.* **2000**, *3*, 523–531.
51. Randall, W. J.; Lyon, D. K.; Domaille, P. J.; Finke, R. G. *Inorg. Synth.* **1998**, *32*, 242–268.
52. Contant, R.; Abbessi, M.; Thouvenot, R.; Hervé, G. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 3597–3604.



10-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b] chromen-1-ones from a pseudo-multicomponent reaction and evaluation of their antioxidant activity

Liza Saher^{a, b}, Malika Makhloufi-Chebli^{a, b, **}, Leila Dermeche^{a, c}, Samia Dermeche^d,
Baya Boutemour-Khedis^b, Cherifa Rabia^c, Maamar Hamdi^{b, ***}, Artur M.S. Silva^{e, *, 1}

^a Lab. de Physique Chimie des Matériaux (LPCM), Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mouloud Mammeri, 15000, Tizi Ouzou, Algeria

^b Lab. de Chimie Organique Appliquée (Groupe Hétérocycles), Faculté de Chimie, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, BP 32, El-Alia, 16111, Bab-Ezzouar, Alger, Algeria

^c Lab. de Chimie du Gaz Naturel, Faculté de Chimie, Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène, BP 32, El-Alia, 16111, Bab-Ezzouar, Alger, Algeria

^d Lab. de Microbiologie, Département de Biologie, Faculté des Sciences, Université Mouloud Mammeri, 15000, Tizi Ouzou, Algeria

^e Department of Chemistry & QOPNA, University of Aveiro, 3810-193, Aveiro, Portugal

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 November 2017

Received in revised form

30 December 2017

Accepted 5 January 2018

Available online 10 January 2018

Keywords:

Pyranyl-pyranochromenes

Multicomponent reactions

Knoevenagel condensation

Michael addition

Antioxidant and pro-oxidant activity

ABSTRACT

A series of novel 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-ones were synthesized by a pseudo-three-component reaction of 4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-2-one (TAL) with 2-hydroxyarylaldehydes using different acids as catalysts and solvents. The approach relies on a regioselective cascade reaction involving two molar equiv of the TAL iteratively acting as active methylene in a Knoevenagel condensation and in a Michael addition. The antioxidant activity of the synthesized compounds were determined using the DPPH scavenging assay, being the results dependent on the nature and number of chromone substituents. The compound bearing an *ortho*-dihydroxy (catechol) moiety showed excellent activity at lower concentrations, while derivatives bearing alkoxy groups as substituents present pro-oxidant activity.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Compounds bearing coumarin and pyrone moieties are ubiquitous in a variety of important compounds and potent drugs and present a wide variety of biological properties, such as anti-inflammatory,¹ anticoagulant,² anti-angiogenesis,³ antimicrobial,⁴ antibacterial⁵ and antioxidant activity,⁶ and HIV protease inhibitors.⁷

Multicomponent reactions (MCRs) are efficient and effective

* Corresponding author.

** Corresponding author. Lab. de Physique Chimie des Matériaux (LPCM), Département de Chimie, Faculté des Sciences, Université Mouloud Mammeri, 15000, Tizi Ouzou, Algeria.

*** Corresponding author.

E-mail addresses: makhloufi_malika@yahoo.fr (M. Makhloufi-Chebli), prhamdi@gmail.com (M. Hamdi), artur.silva@ua.pt (A.M.S. Silva).

¹ <https://sites.google.com/site/artursilva/silva-ams>.

methods in the sustainable and diversity-oriented synthesis of compounds, and can be distinguished from the classical sequential two-component chemistry synthetic process since it combines in a one-pot three or more building blocks as the input for product formation. They can use up to seven starting components and often produce higher yields than classical two-component reactions.⁸ They also provide a powerful tool for the one-pot synthesis of diverse and complex compounds as well as small and drug like heterocycles.⁹ But when two of these components are identical, the processes are better described as pseudo-multicomponent reaction. In the product of a pseudo-MCR, the transformations resulting from the incorporation of two identical components have the advantage of being very efficient, allowing for the rapid, sometimes spectacular generation of molecular complexity.^{10,11}

The issue of selectivity in multicomponent reactions is of particular significance, due to the high probability of several potential parallel reactions occur leading to different classes of compounds.¹² However, one of the most important objectives in organic

chemistry is to achieve the desired products in a chemo- and regioselective way. Thus, many different process parameters such as temperature, pressure, solvent, catalyst, among others can be utilized to modulate the selectivity of synthetic transformations.¹³

As part of our ongoing studies on the synthesis of bioactive compounds,^{14–17} herein we report a pseudo-three-component reaction of aromatic aldehydes with 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one **1** by controlling their selectivity using different catalysts (triethylamine, KF-Al₂O₃, HCl, H₃PMO₁₂O₄₀, H₄SiMO₁₂O₄₀ and H₂SO₄-glycerin-carbon catalysts) and solvents (ethanol, acetonitrile and toluene) that yielded two different series of heterocyclic compounds.

Recent evidences suggest that free radicals, which are generated in any bioorganic redox processes, may induce oxidative damage in various components of the body (e.g. lipids, proteins and nucleic acids) and may also be involved in processes leading to the formation of DNA mutations. Furthermore, radical reactions play a significant role in the development of life limiting chronic diseases, such as cancer, hypertension, cardiac infarction, arteriosclerosis, rheumatism, cataracts, among others.¹⁸

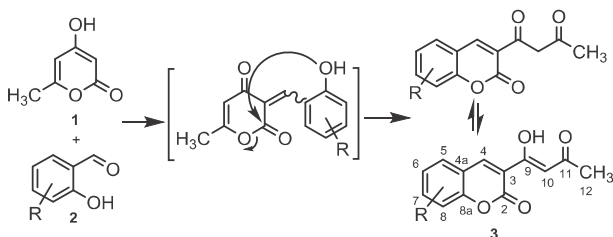
Antioxidants agents are molecules that can prevent cellular damage caused by oxidation of other molecules. These agents can be classified according to their mode of action as being free radical terminators, chelators of metal ions involved in catalysing lipid oxidation or oxygen scavengers that react with oxygen in closed systems. A number of methods are available to assess the free radical scavenging activity, but the assay using the stable 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl radical (DPPH•) has received the maximum attention owing to its ease of use and its convenience.^{19–21} DPPH• scavenging is considered a good *in vitro* model and is widely used to conveniently assess the antioxidant efficacy of small molecules.^{22,23} In its radical form, DPPH• has an absorbance at 517 nm which disappears when it is reduced by an antioxidant molecule or a radical species to become the stable diamagnetic molecule 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazine (DPPH₂). As a result, the color changes from purple to yellow. This color change is taken as an indication of the hydrogen or electron donating ability of the tested compounds. In the DPPH assay, the antioxidant activity of a compound is evaluated spectrophotometrically by monitoring the decrease in absorbance at 517 nm.^{24,25} Herein we also report the evaluation of the antiradical activity of the synthesized pyran-pyranochromene derivatives **4a-k**.

2. Results and discussion

2.1. Chemistry

In our previous study, we have shown that the condensation of equimolar amounts of 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one (TAL) **1** with salicylaldehyde derivatives **2**, in refluxing toluene and using triethylamine as an organocatalysts, afforded 3-acetoacetyl coumarins **3** (Scheme 1).¹⁵

To investigate the catalytic properties of the heteropolyacid



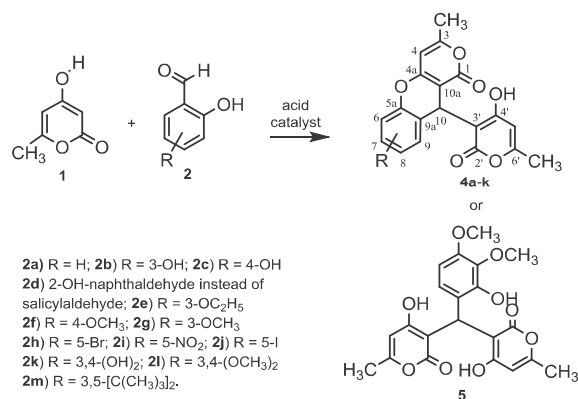
Scheme 1. Synthesis of 3-acetoacetyl coumarins **3**.¹⁵

(HPA) H₃PMO₁₂O₄₀ in the Knoevenagel condensation of TAL, we led react equimolar amounts of salicylaldehyde **2a** with TAL **1**, in refluxing ethanol and in the presence of 5 mol% of HPA. To our surprise there is the formation of a product resulting from the reaction of two molecules of TAL **1** and one of **2a**, with the loss of two water molecules (*m/z* 339 [M+H]⁺). These MS result combined with some ¹H NMR signals [11.61 (br s, 1H, OH-4'), 6.28 (q, *J* 0.7 Hz, 1H, H-5'), 5.98 (br s, 1H, H-4), 5.21 (s, 1H, H-10), 2.21 (d, *J* 0.7, 3H, CH₃-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃-3)] suggest the formation of the interesting novel product 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-*b*]chromen-1-one (**4a**), that was isolated in appreciate yield (Scheme 2, entry 1 of Table 1). One can explain the formation of this compound by a regioselective cascade reaction involving an acid catalyzed Knoevenagel condensation of **1** with **2a** leading to compound **7**, which undergoes a Michael addition in a specific position of another molecule of TAL **1** affording intermediate **8**. An acid catalyzed cyclodehydration of **8** yielded the isolated pyran-pyranochromene **4a** (Scheme 3).

The reaction of salicylaldehyde **2a** with TAL **1**, used as a model reaction, was studied in different solvents (acetonitrile, toluene and ethanol) and using different acid catalysts (H₃PMO₁₂O₄₀, H₄SiMO₁₂O₄₀, HCl, H₂SO₄-glycerin-carbon) (Table 1). Under all these acidic conditions this reaction afforded 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-*b*]chromen-1-one (**4a**) as the only product. An optimized yield of 47% was obtained in the presence of 5 mol% of H₃PMO₁₂O₄₀ in ethanol (Table 1, entry 1). The same reaction under base-catalyzed conditions (triethylamine and KF-Al₂O₃ 30%) afforded only the corresponding 3-acetoacetyl coumarin (**3a**).

The pyran-pyranochromene **4a** formation is sensitive to nature of the solvent used and to the acid strength of the catalyst. The best yields were obtained in the presence of a protic solvent (ethanol) followed by toluene and then acetonitrile. The yield of **4a** increases with the strength of the acid (heteropolyacid > oxoacid) (Table 1). The formation of acetoacetyl coumarin **3a** requires a basic medium and seems to be independent of the nature of solvent (protic or aprotic), being obtained in yields ranging from 43 to 82%. It is noteworthy that the formation of this compound **3a** requires large amount of base compared to the acid catalysts used for the formation of **4a** (Table 1).

When the reaction was performed using two equiv of TAL **1** and one equiv of salicylaldehyde **2a** in the presence of 5 mol% of H₃PMO₁₂O₄₀ in ethanol, pyran-pyranochromene **4a** was obtained in excellent yield (92%) (Table 2). Under these conditions the yield of derivatives **4b** and **4d** have doubled and tripled, respectively,



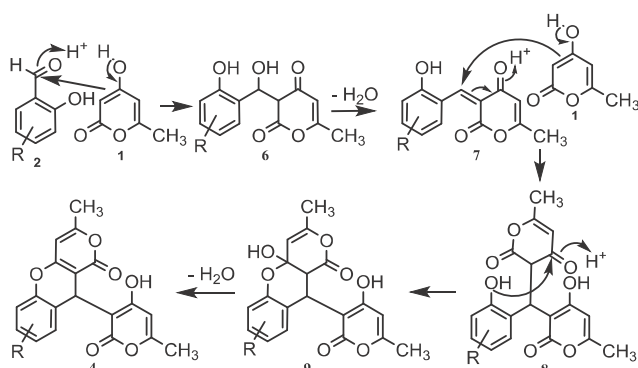
Scheme 2. Synthesis of 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-*b*]chromen-1-ones **4a-k** and 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) (**5**).

Table 1
Synthesis of acetoacetyl coumarin (**3a**) and 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-one (**4a**) under different reaction conditions.^a

Entry	Obtained compound	Solvents	Catalysts	Amount of catalyst	Yields (%) ^b
1	4a	ethanol	H ₃ PMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	47
2	4a	ethanol	H ₄ SiMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	38
3	4a	ethanol	HCl	1.2 equiv	31
4	4a	ethanol	H ₂ SO ₄ -glycerin carbon	10% weight	25
5	3a	Ethanol	TEA	1 equiv	65
6	3a	Ethanol	KF-Al ₂ O ₃	30% weight	55
7	4a	CH ₃ CN	H ₃ PMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	<10
8	4a	CH ₃ CN	H ₄ SiMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	<10
9	4a	CH ₃ CN	HCl	1.2 equiv	10
10	4a	CH ₃ CN	H ₂ SO ₄ -glycerin carbon	10% weight	<10
11	3a	CH ₃ CN	TEA	1 equiv	43
12	3a	CH ₃ CN	KF-Al ₂ O ₃	30% weight	82
13	4a	Toluene	H ₃ PMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	21
14	4a	Toluene	H ₄ SiMO ₁₂ O ₄₀	5 mol%	18
15	4a	Toluene	HCl	1.2 equiv	<10
16	4a	Toluene	H ₂ SO ₄ -glycerin carbon	10% weight	21
17	3a	Toluene	TEA	1 equiv	68
18	3a	Toluene	KF-Al ₂ O ₃	30% weight	62

^a Reaction conditions: TAL **1** (1 equiv), salicylaldehyde **2a** (1 equiv), catalyst, refluxing solvent.

^b Isolated yields.



Scheme 3. Mechanism proposal for the synthesis of 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-ones **4a-k**.

compared with the conditions were equimolar amounts of reagents were used. Subsequently, these optimized conditions were applied for the conversion of 2-hydroxy-naphthaldehyde **2d** and various

Table 2
Synthesis of 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-ones **4a-k** and 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) (**5**) in ethanol, catalyzed by H₃PMO₁₂O₄₀ (5 mol%).^a

Entry	Aldehyde	TAL (equiv)	Obtained compound	Yields % ^b
1	salicylaldehyde 2a	1	4a	47
2	3-hydroxysalicylaldehyde 2b	1	4b	28
3	4-hydroxysalicylaldehyde 2c	1	4c	17
4	2-hydroxynaphthaldehyde 2d	1	4d	31
5	salicylaldehyde 2a	2	4a	92
6	3-hydroxysalicylaldehyde 2b	2	4b	81
7	4-hydroxysalicylaldehyde 2c	2	4c	22.5
8	2-hydroxynaphthaldehyde 2d	2	4d	66
9	3-ethoxysalicylaldehyde 2e	2	4e	75
10	4-methoxysalicylaldehyde 2f	2	4f	79
11	3-methoxysalicylaldehyde 2g	2	4g	77
12	5-bromosalicylaldehyde 2h	2	4h	85
13	5-nitrosalicylaldehyde 2i	2	4i	90
14	5-iodosalicylaldehyde 2j	2	4j	84
15	3,4-dihydroxysalicylaldehyde 2k	2	4k	77
16	3,4-dimethoxysalicylaldehyde 2l	2	5	76

^a Reaction conditions: TAL **1**, salicylaldehyde derivatives **2a-m**, H₃PMO₁₂O₄₀, refluxing ethanol.

^b Isolated Yield.

substituted salicylaldehydes **2e-l** into the corresponding fused pyranochromenes **4e-k** and **5** (Table 2). Better yields have been obtained when using 5-nitrosalicylaldehyde **2i** and the unsubstituted salicylaldehyde **2a** (90% and 92%, respectively), followed by halo- **2h** and **2j**, alkoxy- **2e-2f** and **2k**, **2l** and hydroxy-salicylaldehydes **2b-2d**, being the worst yield (22.5%) obtained when using 4-hydroxysalicylaldehyde **2c**. These results seem indicate that electron-withdrawing substituents of salicylaldehydes facilitate the reaction and originate the product in better yields. The reaction failed when using 3,5-di-*t*-butylsalicylaldehyde probably due to steric hindrance caused by the two *t*-butyl substituents, and gives the open structure **5** when using 3,4-dimethoxysalicylaldehyde (**2l**). In the latter case the presence of four consecutive substituents in the aldehyde moiety probable prevent in final cyclodehydration and therefore we isolated the open form 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) (**5**).

In order to obtain the fused pyranochromenes **4a-k** by a green method, we performed the reaction of salicylaldehyde derivatives **2a-k** (1 equiv) with TAL **1** (2 equiv) using water as solvent, in the

presence of 5 mol% of $H_3PMO_{12}O_{40}$ at 100 °C. The advantage of using HPAs under homogenous conditions lies in their high solubility in polar solvent such as water and offer strong acidity. Unfortunately, the reaction afforded the expected products **4a-k**, in clearly lower yields (up to 50%), together with the Knoevenagel products **3a-k** (up to 66%) (Table 3). This can be explained by the fact that the presence of water within the catalyst $H_3PMO_{12}O_{40}$ influences their physicochemical properties such as acidity and the sorption capacity. Moreover, water also competes with other polar molecules in the interception of free protons.²⁶

The structural features of these two series of compounds **3a-k** and **4a-k** were finely established based on 1D and 2D NMR studies. The main features revealed in the 1H NMR spectra of **3a-k** are the presence of the ketoenol form in the acetoacetyl moiety, the enol at δ_H 7.01 ppm (H-10) and 16.10 ppm (OH-9) and the dione at 4.10–4.20 ppm (H-10). These assignments were confirmed by their HSQC correlations with two different carbons at δ_C 100.0–101.7 and 56.3–61.5 ppm, respectively. In addition there is only one methyl group at δ_H 2.19–2.27 ppm (δ_C 18.7–27.7 ppm), and a singlet at δ_H 8.25–9.32 ppm corresponding to the coumarinic H-4 (δ_C 133.9–151.0 ppm). The connectivities found in the HMBC spectra allowed us to assign the quaternary carbon resonances and to confirm the assignments of the protonated carbons (Fig. 1).

1H NMR spectra of compounds **4a-k** present two signals, a singlet and a doublet corresponding to 3 protons each, at δ_H 2.05–2.12 and 2.18–2.24 ppm which were assigned to the protons of CH_3 -3 and CH_3 -6', respectively. The latter appears as a doublet due to the coupling with H-5', which appears as a quartet at δ_H 6.19–6.37 ppm. In the HMBC connectivities at room temperature H-5' correlates with C-3', C-4', C-6' and C-7', contrary to H-4, that appears as a broad singlet at δ_H 5.95–6.04 ppm which correlates only at 60 °C with C-10a, C-4a, C-3 and C-11 (Fig. 1) but doesn't correlate with any carbons at room temperature. Further characteristic singlet appears at δ_H 5.09–5.30 ppm (δ_C 25.2–27.9 ppm) due to the resonance of H-10. Finally, the appearance of a hydroxy proton at δ_H 11.52–12.12 ppm (δ_C 161.0–162.8) suggests the presence of the unique -OH and explains the absence of the second pyrone hydroxy group. The connectivities found in the HMBC spectra allowed us to confirm the assignments of the protonated carbons and to assign the remaining quaternary carbons of compounds 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-ones **4a-k**.

In the 1H and ^{13}C NMR spectra **5** one can observe signals at δ_H 8.41 (δ_C 146.5 ppm) and 11.29 ppm (δ_C 166.3 ppm) suggesting the presence of phenolic and pyrone hydroxy groups, which reveals that there was no intramolecular heterocyclisation. The structure is symmetric, the two pyrones are equivalent (same chemical shifts

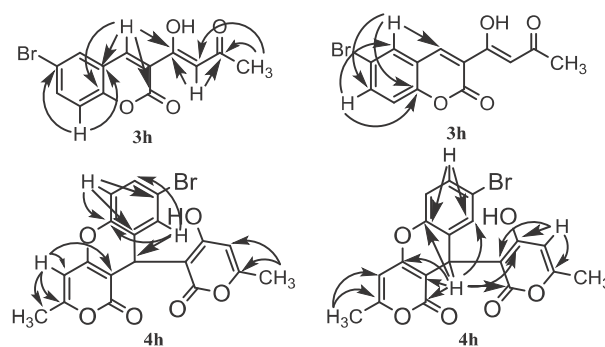


Fig. 1. HMBC connectivities of compounds **3h** and **4h** (60 °C).

and doubled integrations in the 1H NMR spectrum) and its molecular formula was confirmed by their mass spectrum $[M+Na]^+$ at m/z 439 and elemental analysis (see experimental part).

2.2. Antioxidant activity assessment

The antioxidant activity (free radical scavenging activity) of the synthesized 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-b]chromen-1-ones **4a-k** and 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) **5** was evaluated by the first time using the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical (DPPH•) scavenging assay.^{22,23} Fig. 2 shows the variation of absorbance versus concentration of the different compounds **4a-k**, **5** and of the standard BHT. Lower the absorbance of the reaction mixture indicates higher free radical scavenging activity. The capability to scavenge the DPPH• (or inhibition %) was calculated as follows:

$RSA (\%) = [(Ac - As)/Ac] \times 100$; where Ac is the absorbance of the control (absorbance of DPPH• ethanol solution without sample), and As is the absorbance of the tested compound after 60 min incubation.

The antiradical activity of the pyranyl-pyranochromenes **4a-k** and of 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) (**5**) is expressed comparing it with that of the standard BHT (Fig. 2). The analysis of Fig. 2 lead us to establish three groups of compounds: a) series I - products weakly inhibiting DPPH•, **4a-d**, **4h-j** and **5**; b) series II - products presenting pro-oxidant activity, **4e-g**; and c) series III - product presenting antiradical and pro-oxidant activities, **4k**.

From Fig. 3 it could be seen that compounds **4a-d**, **4h-j** and **5** showed weak to medium antiradical activity ranging from 11.1 to

Table 3
Reactivity of salicylaldehyde derivatives **2** with TAL1 using water as solvent and $H_3PMO_{12}O_{40}$ (5 mol%) as catalyst.^a

Salicylaldehydes	Products 3	Yield %	Products 4	Yield %
2a	3a	52	4a	37.5
2b	3b	12	4b	50
2c	3c	10	4c	15
2d	3d	10	4d	33
2e	3e	62	4e	28
2f	3f	44	4f	22
2g	3g	66	4g	10
2h	3h	60	4h	24
2i	3i	45	4i	50
2j	3j	50	4j	18
2k	3k	60	4k	20

^a Reaction conditions: TAL **1** (2 equiv), salicylaldehydes **2** (1 equiv), $H_3PMO_{12}O_{40}$ (5 mol%), water (10 mL), 100 °C.

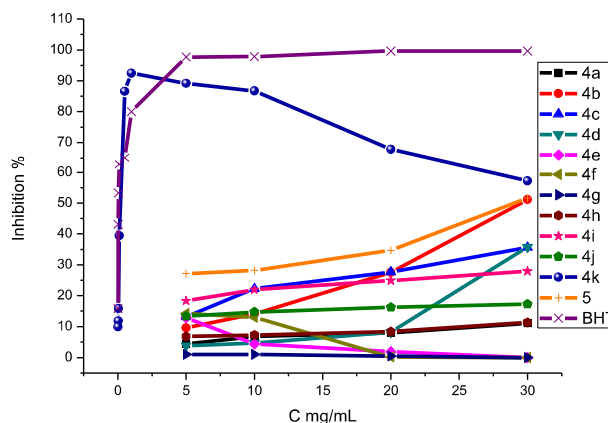


Fig. 2. RSA (%) at 517 nm vs concentration of **4a-k**, **5** and of the standard BHT.

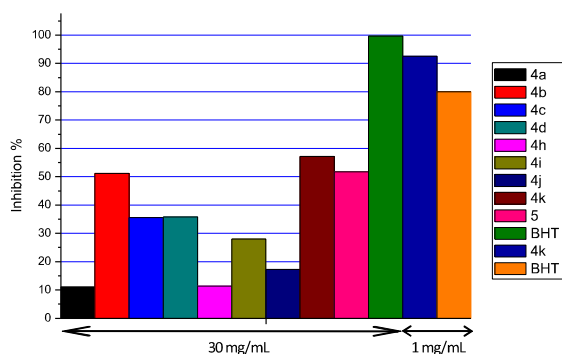


Fig. 3. RSA (%) values of compounds **4a-d**, **4h-j** and **5** at 30 mg mL⁻¹ and at 1 mg mL⁻¹ for both **4k** and BHT.

51.6% for the highest concentration 30 mg mL⁻¹, whereas the standard BHT showed 99.6% inhibition. For these compounds the highest scavenger activity was observed for compound **5** and for pyranyl-pyranochromenes bearing a free hydroxyl group **4b,c** and for that arising from the 2-hydroxynaphthaldehyde **4d**. The order of activity regarding substitution on chromene group for compounds **4** 6-OH > benzochromene > 8-OH > 8-NO₂ > 8-I > 8-Br > H.

The presence of a catechol moiety [6,7-(OH)₂] on the chromone skeleton has completely changed the activity, compound **4k** behaves as the best antioxidant from the tested compounds, at low concentration with maximum inhibition of 92.5% at the concentration of 1 mg mL⁻¹ against 80% of BHT with the same concentration. At higher concentration, this compound becomes a pro-oxidant agent. The same occur with compounds bearing alkoxy substituents **4e-g**, possessing very low inhibition (14%) at the concentration 5 mg mL⁻¹ and then presenting pro-oxidant activity.

The results of antioxidant screening were also depicted in Fig. 3 at very low concentration (1 mg mL⁻¹) for **4k** and BHT. This graph shows clearly that **4b** and **5** are the best antioxidants among compounds **4a-d**, **4h-j** and **5** although it present moderate activity. On the other hand, **4k** (92%) it is stronger antioxidant than the standard (80%) at 1 mg mL⁻¹.

Table 4 summarize the values of minimum inhibitory concentrations IC₅₀ of the tested compounds, being the most significant those of **4k**, **5**, **4b** and **4d** (9.8 × 10⁻⁴, 7.9 × 10⁻², 8.7 × 10⁻² and 9.0 × 10⁻² mol L⁻¹, respectively), confirming **4k** as the best antioxidant agent.

3. Conclusions

We have established a simple and efficient methodology to control the selectivity of the reaction of salicylaldehyde derivatives with 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one in different solvents and using different catalysts. The optimal conditions [ethanol as

Table 4
IC₅₀ values of the antioxidant compounds tested (%).

Compound	IC ₅₀ (mg mL ⁻¹)	IC ₅₀ (mol L ⁻¹)
4a	190.1	5.6 × 10 ⁻¹
4b	30.9	8.7 × 10 ⁻²
4c	46.8	1.3 × 10 ⁻¹
4d	36.6	9.0 × 10 ⁻²
4h	249.6	5.9 × 10 ⁻¹
4i	89.50	2.3 × 10 ⁻¹
4j	244.01	5.2 × 10 ⁻¹
4k	0.364	9.8 × 10 ⁻⁴
5	31.2	7.9 × 10 ⁻²
BHT	0.051	1.6 × 10 ⁻⁴

solvent and H₃PMO₁₂O₄₀ (5 mol%) as catalyst] allowed us to prepare novel 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10H)-ones. The features of this procedure are mild reaction condition, good to excellent yields, and operational simplicity.

From the antioxidant activity evaluation of the prepared pyranyl-pyranochromene derivatives **4a-k** and **5**, one can highlight that derivative **4k** bearing a catechol group present the higher activity at low concentration. At higher concentration it became a pro-oxidant agent.

4. Experimental section

4.1. General

Melting points were determined on a Stuart scientific SPM3 apparatus fitted with a microscope and are uncorrected. ¹H and ¹³C NMR spectra were recorded in DMSO-*d*₆ solutions on Bruker Avance 300 (300.13 MHz for ¹H and 75.47 MHz for ¹³C) and 500 (500.13 MHz for ¹H and 125.77 MHz for ¹³C) spectrometers. Chemical shifts are reported in parts per million (δ, ppm) using TMS as internal reference, and coupling constants (*J*) are given in Hertz (Hz). ¹³C assignments were made using HSQC, and HMBC (delays for one bond and long-range *J*_{C/H} couplings were optimized for 145 and 7 Hz, respectively) experiments. Positive-ion ESI mass spectra were acquired using a Q-TOF 2 instrument [diluting 1 μL of the sample chloroform solution (~10⁻⁵ M) in 200 μL of 0.1% trifluoroacetic acid/methanol solution. Nitrogen was used as nebulizer gas and argon as collision gas. The needle voltage was set at 3000 V, with the ion source at 80 °C and desolvation temperature at 150 °C. Cone voltage was 35 V.

4.2. General procedure for the synthesis of 10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10H)-ones **4a-k** and 3,3'-[(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)methylene]bis(4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one) (**5**)

A dry flask was charged with 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one **1** [(1 equiv, 5 mmol) or (2 equiv, 0.1 mmol)], the appropriate salicylaldehyde derivative **2a-k** (1 equiv, 5 mmol) and the catalyst (5 mol%, see Table 1), in solvent (10 mL). The mixture was stirred and refluxed until complete disappearance of the salicylaldehyde derivative **2a-k** (monitoring by TLC). The obtained solid was filtered off and washed with hot methanol and were identified as compounds **4a-k** and **5**.

4.2.1. 10-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methyl-1H,10H-pyrano[4,3-*b*]chromen-1-one (**4a**)

Off-white solid, yield 1.55 g (92%); mp 269–271 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.61 (br s, 1H, OH-4'), 7.05–7.24 (m, 4H, H-6,7,8,9), 6.28 (q, *J* 0.7 Hz, 1H, H-5'), 5.98 (br s, 1H, H-4), 5.21 (s, 1H, H-10), 2.21 (d, *J* 0.7 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 165.7 (C-1), 163.6 (C-2'), 162.5 (C-4'), 161.7 (C-6'), 161.7 (C-3), 161.6 (C-4a), 149.6 (C-5a), 129.0, 128.5, 125.4, 123.4 (C-9a), 116.3, 104.8 (C-10a), 100.4 (C-4), 99.2 (C-5'), 98.0 (C-3'), 27.4 (C-10), 19.7 (CH₃), 19.7 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 339 (25) [M+H]⁺, 361 (100), [M+Na]⁺, 699 (95) [2M+Na]⁺; C₁₉H₁₄O₆ (338.31): Calcd. C 67.45, H 4.17. Found C 67.55, H 4.19%.

4.2.2. 6-Hydroxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10H)-one (**4b**)

Light-green solid, yield 1.43 g (81%); mp 275–277 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.60 (br s, 1H, OH-4'), 9.74 (br s, 1H, OH-6), 6.81 (t, *J* 7.6 Hz, 1H, H-8), 6.68 (dd, *J* 7.6, 1.5 Hz, 1H, H-7), 6.50 (d, *J* 7.6 Hz, 1H, H-9), 6.19 (q, *J* 0.7 Hz, 1H, H-5'), 5.95 (br s, 1H, H-4), 5.15

(s, 1H, H-10), 2.18 (d, *J* 0.7 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.07 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 165.3 (C-1), 162.9 (C-2'), 162.6 (C-4'), 161.8 (C-6'), 161.3 (C-3), 161.0 (C-4a), 157.0 (C-6), 145.0 (C-5a), 124.7 (C-8), 124.0 (C-9), 118.4 (C-9a), 114.8 (C-7), 104.5 (C-10a), 100.2 (C-4), 99.1 (C-5'), 97.6 (C-3'), 27.2 (C-10), 19.5 (CH₃), 19.5 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 355 (12) [M+H]⁺, 377 (95) [M+Na]⁺, 709 (8) [2M+H]⁺, 731 (100) [2M+Na]⁺; C₁₉H₁₄O₇ (354.31): Calcd. C 64.41, H 3.98. Found C 64.05, H 4.28%.

4.2.3. 7-Hydroxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4c)

Off-white solid, yield 399 mg (22.5%); mp 282–283 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.52 (br s, 1H, OH-4'), 9.66 (br s, 1H, OH-7), 6.86 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-9), 6.50 (dd, *J* 8.4, 2.4 Hz, 1H, H-8), 6.43 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.24 (q, *J* 0.6 Hz, 1H, H-5') 5.96 (br s, 1H, H-4), 5.09 (s, 1H, H-10), 2.19 (d, *J* 0.6 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.08 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 165.0 (C-1), 163.4 (C-2'), 162.2 (C-4'), 161.2 (C-6'), 161.1 (C-3), 161.0 (C-4a), 157.0 (COH-7), 149.7 (C-5a), 129.2 (C-9), 113.2 (C-9a), 112.7 (C-8), 104.6 (C-10a), 102.3 (C-6), 100.0 (C-4), 98.8 (C-5'), 98.0 (C-3'), 26.4 (C-10), 19.3 (CH₃), 19.3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 355 (15) [M+H]⁺, 377 (100) [M+Na]⁺, 731 (55) [2M+Na]⁺; C₁₉H₁₄O₇ (354.31): Calcd. C 64.41, H 3.98. Found C 64.52, H 4.00%.

4.2.4. 12-(4-Hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)benzo[5,6-*ff*]-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4d)

Green solid, yield 1.28 g (66%); mp 308–310 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 12.12 (br s, 1H, OH-4'), 8.17 (d, *J* 8.0 Hz, 1H, H-11), 7.91 (dd, *J* 8.4, 1.1 Hz, 1H, H-8), 7.86 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-7), 7.52 (t, *J* 8.4, 1.4 Hz, 1H, H-9), 7.45 (t, *J* 8.0, 1.1 Hz, 1H, H-10), 7.31 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-6), 6.36 (q, *J* 0.7 Hz, 1H, H-5'), 5.96 (s, 1H, H-4), 5.67 (s, 1H, H-12), 2.23 (d, *J* 0.7 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.02 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 164.0 (C-1), 162.1 (C-2'), 161.5 (COH-4'), 161.4 (C-6'), 160.8 (C-3), 160.8 (C-4a), 147.9 (C-5a), 131.2 (C-11a), 130.8 (C-7a), 128.8 (C-8), 128.6 (C-7), 127.1 (C-10), 124.8 (C-9), 123.0 (C-11), 116.8 (C-6), 114.8 (C-11b), 102.6 (C-12a), 100.0 (C-4), 98.5 (C-5'), 97.6 (C-3'), 25.2 (C-12), 19.3 (CH₃), 19.2 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 379 (13) [M+H]⁺, 411 (100) [M+Na]⁺, 799 (40) [2M+Na]⁺; C₂₃H₁₆O₆ (388.37): Calcd. C 71.13, H 4.15. Found C 71.32, H 4.17%.

4.2.5. 6-Ethoxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4e)

Purple solid, yield 1.43 g (75%); mp 253–256 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.60 (br s, 1H, OH-4'), 6.63 (d, *J* 7.8 Hz, 1H, H-7), 6.88 (dd, *J* 7.8, 1.3 Hz, 1H, H-9), 6.96 (t, *J* 7.8, Hz, 1H, H-8), 6.33 (q, *J* 0.5 Hz, 1H, H-5'), 5.97 (br s, 1H, H-4), 5.18 (s, 1H, H-10), 4.04 (q, *J* 7.0 Hz, 2H, OCH₂-6), 2.21 (d, *J* 0.5 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃-3), 1.35 (t, *J* 7.0 Hz, 3H, OCH₂CH₃-6); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 164.9 (C-1), 163.0 (C-2'), 161.9 (C-4'), 160.9 (C-6'), 160.8 (C-3), 160.8 (C-4a), 146.1 (C-5a), 139.2 (C-6), 124.4 (C-9a), 123.7 (C-8), 119.7 (C-9), 112.4 (C-7), 104.2 (C-10a), 99.8 (C-4), 98.6 (C-5'), 97.4 (C-3'), 64.4 (OCH₂-6), 27.0 (C-10), 19.0 (CH₃), 18.9 (CH₃), 14.4 (CH₃-6); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 405.2 (100) [M+Na]⁺, 787.2 (25) [2M+Na]⁺; C₂₁H₁₈O₇ (382.36): Calcd. C 65.96, H 4.74. Found C 66.13, H 4.64%.

4.2.6. 7-Methoxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4f)

Black solid, yield 1.45 g (79%); mp 223–225 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.58 (br s, 1H, OH-4'), 6.99 (d, *J* 8.5 Hz, 1H, H-9), 6.68 (dd, *J* 8.5, 2.6 Hz, 1H, H-8), 6.64 (d, *J* 2.6 Hz, 1H, H-6), 6.25 (q, *J* 0.7 Hz, 1H, H-5'), 5.97 (br s, 1H, H-4), 5.13 (s, 1H, H-10), 3.74 (s, 3H, OCH₃-7), 2.21 (d, *J* 0.7 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 166.1 (C-1), 163.2 (C-2'), 162.1 (C-4'), 162.0 (C-6'), 161.9 (C-3), 161.8 (C-4a), 159.5 (C-7), 150.3 (C-5a), 129.8 (C-9), 115.2 (C-9a), 112.2 (C-8), 104.9 (C-10a), 101.5 (C-6), 100.6 (C-

4), 99.4 (C-5'), 98.5 (C-3'), 56.0 (OCH₃-7), 27.0 (C-10), 19.9 (CH₃), 19.8 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 391.1 (100) [M+Na]⁺; C₂₀H₁₆O₇ (368.34): Calcd. C 65.22, H 4.38. Found C 65.20, H 4.37%.

4.2.7. 6-Methoxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4g)

Light-purple solid, yield 1.41 g (77%); mp 273–274 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.63 (br s, 1H, OH-4'), 7.01 (t, *J* 7.5 Hz, 1H, H-8), 6.90 (dd, *J* 7.5, 1.2 Hz, 1H, H-7), 6.63 (d, *J* 7.5 Hz, 1H, H-9), 6.32 (q, *J* 0.8 Hz, 1H, H-5'), 5.97 (s, 1H, H-4), 5.18 (s, 1H, H-10), 3.82 (s, 3H, OCH₃-12), 2.20 (d, *J* 0.8 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.08 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 165.2 (C-1), 162.1 (C-2'), 161.2 (C-4'), 161.1 (C-6'), 161.0 (C-3), 160.8 (C-4a), 147.0 (C-5a), 138.7 (C-6), 124.7 (C-8), 123.6 (C-9a), 119.7 (C-9), 110.7 (C-7), 103.7 (C-10a), 99.8 (C-4), 98.8 (C-5'), 97.0 (C-3'), 55.7 (OCH₃-6), 27.0 (C-10), 19.3 (CH₃), 19.3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 391.1 (100) [M+Na]⁺, 759.3 (37) [2M+Na]⁺; C₂₀H₁₆O₇ (368.34): Calcd. C 65.22, H 4.38. Found C 65.24, H 4.37%.

4.2.8. 8-Bromo-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4h)

Off-White solid, yield 1.77 g (85%); mp 302–303 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.77 (br s, 1H, OH-4'), 7.37 (dd, *J* 8.7, 2.3 Hz, 1H, H-7), 7.19 (d, *J* 2.3 Hz, 1H, H-9), 7.06 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, H-6), 6.25 (q, *J* 0.6 Hz, 1H, H-5'), 5.99 (s, 1H, H-4), 5.22 (s, 1H, H-10), 2.21 (d, *J* 0.6 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.12 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 165.2 (C-1), 162.9 (C-2'), 161.6 (C-4'), 161.3 (C-6'), 161.2 (C-3), 160.6 (C-4a), 148.4 (C-5a), 130.6 (C-7), 130.4 (C-9), 125.5 (C-9a), 118.0 (C-6), 115.9 (C-8), 103.7 (C-10a), 99.8 (C-4), 98.3 (C-5'), 97.2 (C-3'), 26.9 (C-10), 19.1 (CH₃), 19.0 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 439.0 (100) [(M+Na)⁺, ⁷⁹Br], 441.0 (95) [(M+Na)⁺, ⁸¹Br]; C₁₉H₁₃BrO₆ (417.21): Calcd. C 54.70, H 3.14. Found C 54.45, H 3.14%.

4.2.9. 8-Nitro-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4i)

Off-White solid, yield 1.72 g (90%); mp 335–337 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.97 (br s, 1H, OH-4'), 8.10 (dd, *J* 9.0, 2.7 Hz, 1H, H-7), 7.87 (d, *J* 2.7 Hz, 1H, H-9), 7.35 (d, *J* 9.0 Hz, 1H, H-6), 6.37 (q, *J* 0.6 Hz, 1H, H-5'), 6.04 (br s, 1H, H-4), 5.30 (s, 1H, H-10), 2.24 (d, *J* 0.6 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.12 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 165.8 (C-1), 163.1 (C-2'), 162.1 (C-4'), 162.0 (C-6'), 161.7 (C-3), 159.2 (C-4a), 153.7 (C-5a), 144.0 (C-8), 124.6 (C-9a), 124.2 (C-9), 123.9 (C-7), 117.4 (C-6), 103.8 (C-10a), 100.0 (C-4), 98.4 (C-5'), 98.1 (C-3'), 27.0 (C-10), 19.4 (CH₃), 19.3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 406.1 (100) (M+Na)⁺, 407.1 (15); C₁₉H₁₃NO₈ (383.31): Calcd. C 59.54, H 3.42. Found C 59.18, H 3.32%.

4.2.10. 8-Iodo-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4j)

Off-white solid, yield 1.95 g (84%); mp 300–304 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.77 (br s, 1H, OH-4'), 7.53 (dd, *J* 8.6, 1.9 Hz, 1H, H-7), 7.32 (d, *J* 1.9 Hz, 1H, H-9), 6.91 (d, *J* 8.6 Hz, 1H, H-6), 6.27 (q, *J* 0.6 Hz, 1H, H-5'), 6.00 (br s, 1H, H-4), 5.17 (s, 1H, H-10), 2.20 (d, *J* 0.6 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.11 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 165.9 (C-1), 162.3 (C-2'), 162.0 (C-4'), 162.0 (C-6'), 161.9 (C-3), 161.3 (C-4a), 149.6 (C-5a), 137.1 (C-9), 137.0 (C-7), 126.2 (C-9a), 118.9 (C-6), 104.5 (C-10a), 100.4 (C-4), 99.0 (C-5'), 97.9 (C-3'), 88.8 (C-8), 27.1 (C-10), 19.8 (CH₃), 19.7 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%) 487.0 (100) (M+Na)⁺, 488.0 (15) (M+Na)⁺; C₁₉H₁₃IO₆ (463.98): Calcd. C 49.16, H 2.82. Found C 49.16, H 2.82%.

4.2.11. 6,7-Dihydroxy-10-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-3-methylpyrano[4,3-*b*]chromen-1(10*H*)-one (4k)

Black solid, yield 1.42 g (77%); mp 318–320 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 11.45 (br s, 1H, OH-4'), 9.20 (br s, 1H, OH), 8.80 (br s, 1H, OH), 6.50 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.36 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-

9), 6.23 (q, *J* 0.6 Hz, 1H, H-5'), 5.96 (s, 1H, H-4), 5.10 (s, 1H, H-10), 2.21 (d, *J* 0.6 Hz, 3H, CH₃-6'), 2.10 (s, 3H, CH₃-3); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 164.8 (C-1), 162.2 (C-2'), 161.0 (C-4'), 160.9 (C-6'), 160.8 (C-3), 159.2 (C-4a), 145.0 (C-5a), 138.8 (C-7), 132.8 (C-6), 117.2 (C-9), 114.2 (C-9a), 111.9 (C-8), 101.2 (C-10a), 100.0 (C-4), 98.9 (C-5'), 98.3 (C-3'), 26.8 (C-10), 19.3 (CH₃), 19.3 (CH₃); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 353.3 (100) [M-H₂O+H]⁺, 393.2 (76) [M+Na]⁺; C₁₉H₁₄O₈ (370.31): Calcd. C 61.62, H 3.81. Found C 61.64, H 3.81%.

4.2.12. 4-Hydroxy-3-((2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)methyl)-6-methyl-2H-pyran-2-one (5)

Grey solid, yield 1.51 g (76%); mp 256–257 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 11.29 (br s, 2H, OH-4,4'), 8.41 (br s, 1H, OH-2''), 6.56 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, H-6''), 6.40 (dd, *J* 8.6, 0.7 Hz, 1H, H-5''), 6.03 (q, *J* 0.8 Hz, 2H, H-5,5'), 5.89 (s, 1H, H-7), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 3.53 (s, 3H, OCH₃), 2.17 (s, 6H, CH₃-6,6'); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 167.5 (C-2,2'), 166.3 (C-4,4'), 161.0 (C-6,6'), 147.9 (C-4''), 146.5 (C-2''), 139.5 (C-3''), 126.4 (C-6''), 117.9 (C-1''), 106.7 (C-5''), 102.8 (C-5,5'), 101.6 (C-3,3'), 59.6 (OCH₃), 56.3 (OCH₃), 30.7 (C-7), 19.5 (CH₃-6,6'); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 439.3 (100) [M+Na]⁺, 353.4 (85) [M-2CH₃OH+H]⁺; C₂₁H₂₀O₉ (416.38): Calcd. C 60.58, H 4.84. Found C 60.64, H 4.83%.

4.3. General procedure for the synthesis of 3-acetoacetyl-coumarins 3a-k (Table 3)

A mixture of 4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one **1** (2 equiv, 0.1 mmol), the appropriate salicylaldehyde derivative **2a-k** (1 equiv, 5 mmol) and 5 mol% of H₃PMO₁₂O₄₀ in water (10 mL) was stirred and refluxed for the appropriate time (see Table 3). The reaction completion was controlled by thin layer chromatography (TLC); then the obtained solid was filtrated and washed with hot methanol for give compounds **4a-k** and the filtrate afforded us the products **3a-k** after extraction with dichloromethane.

Compounds **3a-d** showed identical spectroscopic and analytical data to those described in the literature.¹⁵

4.3.1. 3-Acetoacetyl-8-ethoxycoumarin (3e)

Black solid, yield 850 mg (62%); mp 260–261 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 15.99 (br s, 1H, OH-9), 8.78 (s, 1H, H-9), 7.47 (d, *J* 8.0 Hz, 1H, H-5), 7.39 (d, *J* 8.0 Hz, 1H, H-7), 7.32 (t, *J* 8.0 Hz, 1H, H-6), 6.91 (s, 1H, H-10 enol), 4.17 (q, *J* 6.9 Hz, 2H, H-13), 4.15 (s, 2H, H-10), 2.25 (s, 3H, H-12), 1.38 (t, *J* 6.9 Hz, 3H, H-14); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 203.4 (C-11 dione), 199.3 (C-11 enol), 191.9 (C-9 dione), 172.9 (C-9 enol), 157.2 (C-2), 148.2 (C-3), 146.4 (C-8), 145.5 (C-4), 143.4 (C-8a), 125.0 (C-6), 121.3 (C-5), 119.0 (C-4a), 117.2 (C-7), 101.1 (C-10 enol), 56.5 (C-10 dione), 64.5 (C-13), 27.1 (C-12), 14.6 (C-14); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 297.1 (100) [M+Na]⁺; C₁₅H₁₄O₅ (274.08): Calcd. C 65.59, H 5.15. Found C 65.20, H 5.02%.

4.3.2. 3-Acetoacetyl-7-methoxycoumarin (3f)

Black solid, yield 570 mg (44%); mp 194–195 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 16.10 (br s, 1H, OH-9), 8.80 (s, 1H, H-4), 7.92 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, H-5), 7.08 (d, *J* 2.4 Hz, 1H, H-8), 7.06 (dd, *J* 8.7, 2.4 Hz, 1H, H-6), 6.89 (s, 1H, H-10 enol), 4.13 (s, 2H, H-10), 3.91 (s, 3H, H-13), 2.23 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 203.5 (C-11 dione), 198.1 (C-11 enol), 191.5 (C-9 dione), 174.4 (C-9 enol), 164.9 (C-7), 157.8 (C-2), 156.5 (C-8a), 148.4 (C-3), 146.5 (C-4), 131.9 (C-5), 115.7 (C-4a), 113.6 (C-8), 112.1 (C-6), 100.3 (C-10 enol), 56.4 (C-10 dione), 56.4 (C-13), 26.8 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 283.1 (100) [M+Na]⁺; C₁₅H₁₄O₅ (260.07): Calcd. C 64.61, H 4.65. Found C 64.67, H 4.68%.

4.3.3. 3-Acetoacetyl-8-methoxycoumarin (3g)

Dark red solid, yield 850 mg (66%); mp 170–171 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 16.00 (br s, 1H, OH-9), 8.78 (s, 1H, H-4), 7.48 (d, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-5), 7.42 (d, *J* 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-7), 7.34 (t, *J* 8.0 Hz, 1H, H-6), 6.90 (s, 1H, H-10 enol), 4.16 (s, 2H, H-10), 3.92 (s, 3H, H-13), 2.22 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 203.5 (C-11 dione), 199.3 (C-11 enol), 191.9 (C-9 dione), 172.9 (C-9 enol), 157.2 (C-2), 148.2 (C-3), 146.4 (C-8), 146.2 (C-4), 143.3 (C-8a), 125.0 (C-6), 121.3 (C-5), 118.9 (C-4a), 116.4 (C-7), 101.1 (C-10 dione), 56.3 (C-10 enol), 56.2 (C-13), 27.1 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 283.1 (100) [M+Na]⁺; C₁₃H₁₀O₄ (283.24): Calcd. C 64.61, H 4.65. Found C 64.52, H 4.51%.

4.3.4. 3-Acetoacetyl-6-bromocoumarin (3h)

Yellow solid, yield 920 mg (60%); mp 211–212 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 500 MHz): δ 16.00 (br s, 1H, OH-9), 8.79 (s, 1H, H-4), 8.25 (d, *J* 2.0 Hz, 1H, H-5), 7.88 (dd, *J* 8.4, 2.0 Hz, 1H, H-7), 7.46 (d, *J* 8.4 Hz, 1H, H-8), 6.90 (s, 1H, H-10 enol), 4.17 (s, 2H, H-10), 2.26 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 126 MHz): δ 203.2 (C-11 dione), 199.5 (C-11 enol), 191.7 (C-9 dione), 172.4 (C-9 enol), 157.0 (C-2), 153.0 (C-8a), 146.5 (C-3), 144.8 (C-4), 136.6 (C-7), 132.2 (C-5), 120.3 (C-6), 118.4 (C-8), 116.5 (C-4a), 101.3 (C-10 enol), 56.4 (C-10 dione), 27.2 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 331.0 (100) [(M+Na)⁺, ⁷⁹Br], 333.0 (95) [(M+Na)⁺, ⁸¹Br]; C₁₃H₉BrO₄ (309.12): Calcd. C 50.51, H 2.93. Found C 50.12, H 2.95%.

4.3.5. 3-Acetoacetyl-6-nitrocoumarin (3i)

Yellow solid, yield 620 mg (45%); mp 210–211 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 15.93 (br s, 1H, OH-9), 8.99 (s, 1H, H-4), 8.98 (d, *J* 2.9 Hz, 1H, H-5), 8.50 (dd, *J* 9.2, 2.9 Hz, 1H, H-7), 7.68 (d, *J* 9.2 Hz, 1H, H-8), 6.88 (s, 1H, H-10 enol), 4.19 (s, 2H, H-10), 2.24 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 203.2 (C-11 dione), 200.1 (C-11 enol), 191.9 (C-9 dione), 172.4 (C-9 enol), 157.8 (C-2), 157.0 (C-8a), 147.2 (C-6), 145.4 (C-3), 144.2 (C-4), 128.9 (C-4a), 126.6 (C-8), 119.2 (C-5), 118.1 (C-7), 101.9 (C-10 enol), 56.8 (C-10 dione), 27.7 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 298.1 (75) (M+Na)⁺, 299.1 (10), 283.1 (100) (M+Na-CH₃)⁺, 284.1 (15); C₁₃H₉NO₆ (275.22): Calcd. C 56.73, H 3.30. Found C 56.72, H 3.31%.

4.3.6. 3-Acetoacetyl-6-iodocoumarin (3j)

Yellow solid, yield 890 mg (50%); mp 219–220 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 15.85 (br s, 1H, OH-9), 8.77 (s, 1H, H-4), 8.38 (d, *J* 2.1 Hz, 1H, H-5), 8.02 (dd, *J* 8.7, 2.1 Hz, 1H, H-7), 7.29 (d, *J* 8.7 Hz, 1H, H-8), 6.89 (s, 1H, H-10 enol), 4.16 (s, 2H, H-10), 2.21 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 202.9 (C-11 dione), 199.9 (C-11 enol), 191.6 (C-9 dione), 172.9 (C-9 enol), 157.4 (C-2), 154.0 (C-8a), 147.0 (C-3), 145.1 (C-4), 142.7 (C-7), 138.6 (C-5), 121.0 (C-8), 118.8 (C-4a), 101.7 (C-10 enol), 89.1 (C-6), 56.9 (C-10 dione), 27.6 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 379.0 (100) (M+Na)⁺, 381.4 (28); C₁₃H₉I₂O₄ (356.12): Calcd. C 43.85, H 2.55. Found C 43.72, H 2.55%.

4.3.7. 3-Acetoacetyl-7,8-dihydroxycoumarin (3k)

Yellow solid, yield 780 mg (60%); mp 260–262 °C; ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 300 MHz): δ 16.24 (br s, 1H, OH-9), 10.04 (br s, 2H, OH-7,8), 8.66 (s, 1H, H-4), 7.28 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, H-5), 6.88 (d, *J* 8.2 Hz, 1H, H-6), 6.85 (s, 1H, H-10 enol), 4.10 (s, 2H, H-10 dione), 2.19 (s, 3H, H-12); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 75 MHz): δ 184.3 (C-11 dione), 177.4 (C-11 enol), 177.05 (C-9 dione), 174.4 (C-9 enol), 167.9 (COH-7), 167.5 (COH-8), 160.0 (C-2), 154.5 (C-8a), 154.2 (C-3), 151.0 (C-4), 126.7 (C-5), 113.5 (C-4a), 111.8 (C-6), 82.7 (C-10 enol), 61.5 (C-10 dione), 23.5 (C-12); MS (ESI⁺) *m/z* (%): 285.1 (100) [M+Na]⁺; C₁₃H₁₀O₆ (262.05): Calcd. C 59.55, H 3.84. Found C 59.63, H 3.86%.

4.4. Evaluation of the antiradical evaluation of pyranyl-pyranochromene derivatives **4a-k**

The DPPH radical scavenging capacity of the obtained pyranyl-pyranochromene derivatives **4a-k** and **5** was measured from the bleaching of purple coloured ethanol solution of DPPH•. The method described by Brand-Williams et al.²³ DPPH• solution was prepared by dissolving DPPH• in ethanol to give a concentration of 4 mg 100 mL⁻¹. Compounds **4a-k** and **5** were dissolved in DMSO to obtain a solution of 30 mg mL⁻¹. The concentration of test compounds was diluted with DMSO to get final concentrations of 20, 10 and 5 mg mL⁻¹ for all the compounds, but both compound **4k** and the standard were further diluted to give concentration solutions of 1.5 × 10⁻¹, 1 × 10⁻¹, 5 × 10⁻², 2.5 × 10⁻³, 1 × 10⁻³ mg mL⁻¹. 40 μL of each tested concentration of each compound was added to each well separately in triplicate, and then 2 mL of DPPH solution was added. Negative control wells were loaded with 40 μL of DMSO and 2 mL of DPPH• solution each. After vortexing, the mixtures were incubated at room temperature for 1 h in darkness at 25 °C, and then the absorbance of these compounds at different concentrations was recorded at 517 nm. Butylated hydroxytoluene (BHT) was used as standard for the antioxidant activity screening. A blank containing only ethanol with DMSO was used as the control. Each measurement was performed in triplicate.

Acknowledgments

Thanks are due to University of Aveiro and FCT/MEC for the financial support of the QOPNA research unit (FCTUID/UI/00062/2013) through national funds and, where applicable, co-financed by the FEDER, within the PT2020 Partnership Agreement, and to the Portuguese NMR Network. We would like to thank the Ministry of Higher Education and Scientific Research of Algeria for awarding an exchange scholarship.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.01.009>.

References

- Kontogiorgis CA, Hadjipavlou-Litina DJ. *J Med Chem*. 2005;48:6400–6408.
- Garazd YL, Kornienko EM, Maloshtan LN, Garazd MM, Khilya VP. *Chem Nat Comp*. 2005;41:508–512.
- Lee S, Sivakumar K, Shin WS, Xie F, Wang Q. *Bioorg Med Chem Lett*. 2006;16:4596–4599.
- Creaven BS, Egan DA, Kavanagh K, et al. *Inorg Chim Acta*. 2006;359:3976–3984.
- (a) Figueroa M, Rivero-Cruz I, Rivero-Cruz B, Bye R, Navarrete A, Mata R. *J Ethnopharm*. 2007;113:125–131; (b) Nawrot-Modranka J, Nawrot E, Graczyk J. *Eur J Med Chem*. 2006;41:1301–1309.
- Al-Majedy Y, Al-Amieri A, Kadhum AA, Mohamad AB. *Sys Rev Pharm*. 2017;8:24–30.
- (a) Kostova I, Mojzic J. *Future HIV Ther*. 2007;1:315–329; (b) Chiang CC, Mouscadet JF, Tsai HJ, Liu CT, Hsu LY. *Chem Pharm Bull*. 2007;55:1740–1743; (c) Al-Soud YA, Al-Masoudi IA, Saeed B, Beifuss U, Al-Masoudi NA. *Chem Heterocycl Comp*. 2006;42:583–590; (d) Al-Masoudi NA, Al-Masoudi IA, Ali IAI, Al-Soud YA, Saeed B, La Colla P. *Acta Pharm*. 2006;56:175–188.
- (a) Vijjay NC, Rajesh AU, Vinod S, Bindu AR, Sreekanth JS, Lakshmi B. *Acc Chem Res*. 2003;36:899–907; (b) Tietze LF. *Chem Res*. 1996;96:115–136; (c) Wang XS, Li Q, Yao CS, Tu SJ. *Eur J Org Chem*. 2008:3513–3518; (d) Padwa A, Bur SK. *Tetrahedron*. 2007;63:5341–5378; (e) Nicolaou KC, Edmonds DJ, Bulger PG. *Angew Chem Int Ed*. 2006;45:7134–7186; (f) Weber L, Illgen K, Almstetter M. *Synlett*. 1999:366–374.
- (a) Domling A, Ugi I. *Angew Chem Int Ed*. 2000;39:3168–3210; (b) Simon C, Constantieux T, Rodriguez J. *Eur J Org Chem*. 2004:4957–4980.
- Castillo J-C, Quiroga J, Abonia R, Rodriguez J, Coquerel Y. *J Org Chem*. 2015;80:9767–9773.
- (a) Cai Q, Jia F-C, Li D-K, Xu C, Ding K-R, Wu A-X. *Tetrahedron*. 2015;71:6104–6111; (b) Jagadishbabu N, Shivashankar K. *J Heterocycl Chem*. 2017;54:1543–1549.
- (a) Heravi MM, Baghernejad B, Oskooie HA, Hekmatshoar R. *Tetrahedron Lett*. 2008;49:6101–6103; (b) Willy B, Müller TJJ. *Eur J Org Chem*. 2008:4157–4168; (c) Umkehrer M, Kolb J, Burdack C, Hiller W. *Synlett*. 2005:79–82.
- (a) Erkkila A, Majander I, Pihko PM. *Chem Rev*. 2007;107:5416–5470; (b) Laschat S, Becheanu A, Bell T, Baro A. *Synlett*. 2005:2547–2570; (c) Dirwald FZ. *Angew Chem Int Ed*. 2003;42:1332–1334; (d) Beak P, Anderson DR, Curtis MD, Laumer JM, Pippel DJ, Weisenburger GA. *Acc Chem Res*. 2000;33:715–727; (e) Beckwith ALJ. *Tetrahedron*. 1981;37:3073–3100.
- Benazzouz A, Makhloufi-Chebli M, Khatir-Hamdi N, Boutemeur-Khedis B, Silva AMS, Hamdi M. *Tetrahedron*. 2015;71:3890–3894.
- Makhloufi-Chebli M, Hamdi M, Silva AMS, Balegroune F. *J Soc Alger Chim*. 2008;18:91–101.
- Talhi O, Makhloufi-Chebli M, Pinto DCGA, Hamdi M, Silva AMS. *Synlett*. 2013;24:2559–2562.
- Al-Kawkabani A, Boutemeur-Kheddis B, Makhloufi-Chebli M, Hamdi M, Talhi O, Silva AMS. *Tetrahedron Lett*. 2013;54:5111–5114.
- Seema L, Alekar J, Kulkarni UJ, Surve VT, Deshmukh YA. *Asian J Med Sci*. 2010;2:181–184.
- Hasan SMR, Hossain MM, Akter R, Jamila M, Mazumder MEH, Rahman S. *J Med Plants Res*. 2009;3:875–879.
- Kaneria M, Baravalia Y, Vaghasiya Y, Chanda S. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71:406–412.
- Hossain MM, Aziz MF, Ahmed R, et al. *Int J Pharm Pharmac Sci*. 2010;2:60–63.
- Tensor LL, Menezes FS, Leitão GG, et al. *Phytother Res*. 2001;15:127–130.
- Lee JS, Kim HJ, Park H, Lee YS. *J Nat Prod*. 2002;65:1367–1370.
- Gulcin I, Bursal E, Sehitoglu MH, Bilsel M, Gören AC. *Food Chem Toxicol*. 2010;48:2227–2238.
- Brand-Williams W, Cuvelier ME, Berset C. *Lebensm Wiss Technol*. 1995;28:25–30.
- Micek-Ilnicka A. *J Mol Catal A Chem*. 2009;308:1–14.

Abstrat

The objective of our work is the synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones and coumarins in order to obtain biologically active structures, based on the principle of multicomponent reactions.

At first, a simple strategy for the synthesis of two series of compounds is described, 3,4-dihydropyrimidinones/thiones and dihydropyrimidinones/thiones with an oxygen bridge, by using Keggin or Dawson type polyoxometalates as ecological and economic catalysts. The best yields are obtained with the use of heteropolyacids presenting a strong Brønsted acidity. A theoretical study by the PM6 semi-empirical Hamiltonian method is realized to explain the reactionnel mechanism involved according to the solvent of the reaction.

In the second part, we were interested in the reactivity of salicylaldehyde derivatives with the triacetic lactone. First, we have restudied this reaction in a basic medium which leads to the formation of 3-acetoacetyloumarin. Then these basic catalysts are substituted by acid catalysts, to study the selectivity of reaction according to the nature of these last. The reaction gave the formation of an only and new product different from 3-acetoacetyloumarin, of pyranyl-pyranochromene structure. These compounds, pyranyl-pyranochromenes, subjected to the antioxidant activity test by the DPPH method, one of the products exhibits excellent anti-radical activity. Four compounds of this synthesized series are also subjected to UV-Visible and fluorescence study as part of the research of new fluorescent probes in the field of biology.

Résumé

L'objectif de nos travaux consiste en la synthèse des 3,4-dihydropyrimidinones et des coumarines dans le but d'obtenir des structures biologiquement actives, en se basant sur le principe des réactions multicomposants.

Dans un premier temps, une stratégie simple pour la synthèse de deux séries de composés est décrite, les 3,4-dihydropyrimidinones/thiones et les dihydropyrimidinones/thiones à pont d'oxygène, en utilisant des polyoxométallates de type Keggin ou Dawson comme catalyseurs écologiques et économiques. Les meilleurs rendements sont obtenus avec l'utilisation des hétéropolyacides présentant une forte acidité de Brønsted. Une étude théorique par la méthode Hamiltonienne semi-empirique PM6 est réalisée pour expliquer le mécanisme réactionnel mis en jeu en fonction du solvant de la réaction.

Dans la deuxième partie, nous nous sommes intéressés à la réactivité des dérivés du salicylaldehyde vis-à-vis de la triacétique lactone. D'abord nous avons réétudié cette réaction en milieu basique qui conduit à la formation de la 3-acétoacétylcoumarine. Ensuite ces catalyseurs basiques sont substitués par des catalyseurs acides, à fin d'étudier la sélectivité de la réaction en fonction de la nature de ces derniers. La réaction a donné la formation d'un seul et nouveau produit différent de la 3-acétoacétylcoumarine, de structure pyranyl-pyranochromène.

Ces composés, pyranyl-pyranochromènes, sont soumis au test d'activité antioxydante par la méthode du DPPH, un des produits exhibe une excellente activité anti-radicalaire. Quatre composés de cette série synthétisée sont également soumis à une étude par UV-Visible et fluorescence dans le cadre de la recherche de nouvelles sondes fluorescentes dans le domaine de la biologie.