

Année Universitaire : 2020-2021

Master Sciences et Techniques : CMBA  
Chimie des Molécules Bioactives



**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES**

Pour l'Obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

*Synthèse et caractérisation des 2-amino-4-aryl-4H-pyranes à  
partir des thio-aurones*

**Présenté par:**

**Mr. ELBEKHARI Rida**

**Encadré par:**

✓ **Pr. ELYAZIDI Mohamed**

**Soutenu Le 14 juillet 2021 devant le jury composé de:**

- |                            |                |           |
|----------------------------|----------------|-----------|
| - Pr. EL YAZIDI Mohamed    | PES à FSDM-Fès | Encadrant |
| - Pr. OUZZANI CHAHDI Fouad | PES à FST-Fès  | Examineur |
| - Pr. KANDRI RODI Youssef  | PES à FST-Fès  | Examineur |

**Stage effectué à:** Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques,  
Moléculaires Et de l'Environnement

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du Diplôme de Master Sciences et Techniques

**Nom et prénom:** El Bekhari Rida

**Année Universitaire:** 2020/2021

**Titre:** Synthèse et caractérisation des 2-amino-4-aryl-4H-pyranes à partir des thioaurones

### Résumé

Le présent travail traite la synthèse et la caractérisation de nouveaux composés hétérocycliques à partir des dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one (thioaurone). Dans un premier temps, nous avons élaboré une série de dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one, que nous avons utilisé comme matériaux de base par la suite. Les thioaurones sont soumises dans un deuxième temps à l'action du malononitrile en présence de l'hydroxyde de sodium dans le but d'étudier l'effet de la base dans cette réaction et de le comparer avec les résultats déjà obtenus par l'utilisation d'autres bases aminées telles la pipéridine, la triéthylamine... etc. Nous avons remarqué que l'utilisation de l'hydroxyde de sodium comme base n'influe pas sur la nature des produits de la réaction. Cette dernière aboutit au système tricyclique comportant le motif 2-amino-4-aryl-4H-benzothiényopyrane. Tous les composés hétérocycliques sont obtenus avec un rendement satisfaisant et sont caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ). Les données spectroscopiques obtenues sont en parfait accord avec les structures proposées.

### **Mots clés :**

2-arylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one, thioaurone, hydroxyde de sodium, malononitrile, 2-amino-4-aryl-4H-benzoth

# Remerciements

Ce travail a été réalisé au Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et de l'Environnement (LIMOME) de la faculté des sciences Dhar El Mehraz de Fès dirigé par le Professeur **Mohammed LACHKAR**, dans le cadre de préparation de stage de fin d'étude de Master Chimie des Molécules Bio Actives.

Ce travail, associe des personnes que je voudrais sincèrement remercier pour leurs contributions

Mes remerciements vont à : Monsieur **Mohamed EL YAZIDI** Professeur à la Faculté des Sciences Dhar El Mehraz de Fès, qui m'a confié le sujet de stage et m'a bénéficié de son encadrement au sein du laboratoire LIMOME. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour les précieux conseils prodigués et pour sa disponibilité durant la réalisation de ce travail.

Je remercie tout particulièrement Monsieur **Fouad OUZZANI CHAHDI**, Professeur à la faculté des sciences techniques, Fès et coordonnateur de Master Chimie des Molécules Bio-Actives, d'avoir accepté de juger ce travail et d'honorer de sa présence parmi les membres de jury de ce mémoire.

Mes sincères remerciements vont également à Monsieur **Youssef KANDRI RODI**, Professeur à la faculté des sciences techniques Fès, d'avoir accepté de faire partie au jury de ce mémoire.

Mes remerciements à Monsieur **Mohamed BAKHOUCHE** Professeur à la Faculté des Sciences d'El Jadida et au doctorant **Mohammed CHALKHA**, qui m'ont assisté dans ce travail depuis le début jusqu'à la fin, je ne saurais oublier leurs conseils et leur disponibilité. Qu'ils trouvent dans ces expressions ma profonde reconnaissance.

Mes remerciements vont également à tous les Enseignants du Département de Chimie pour leurs conseils scientifique et humain. Qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

Je ne saurais passer en silence la contribution de mes collègues pour l'atmosphère amicale, et les discussions scientifiques au sein du laboratoire.

En fin, j'adresse mes remerciements à toute ma famille ainsi qu'à mon entourage pour m'avoir soutenu pendant l'élaboration de ce travail.

\*\*

## *Dédicaces*

**Je dédie ce mémoire**

**A mes très chers parents pour leur dévouement, leur amour,**

**leurs sacrifices et leurs encouragements.**

**Que ce travail soit, pour eux, un témoignage de ma profonde**

**Affection et tendresse.**

**A mes frères**

**A mes sœurs**

**A toute ma famille et à tous mes chers amis**

**A mes professeurs**

**A tous ceux qui me sont chers.**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>t.a. :</b>	Température ambiante
<b>Δ :</b>	Reflux ou chauffage
<b>Ph :</b>	Phényle
<b>Ar :</b>	Aryle
<b>Me :</b>	Méthyle
<b>DMSO :</b>	Diméthylsulfoxyde
<b>Me<sub>2</sub>CO :</b>	Acétone
<b>AcOH :</b>	Acide acétique
<b>R.M.N :</b>	Résonance magnétique nucléaire
<b>HSQC</b>	Heteronucleaire singlet
<b>J :</b>	Constante de couplage en Hz
<b>Hz :</b>	Hertz
<b>ppm :</b>	Partie par million
<b>δ :</b>	Déplacement chimique
<b>s</b>	Singulet
<b>d</b>	Doublet
<b>t</b>	Triplet
<b>q</b>	Quadruplet
<b>dd</b>	Doublet de doublet
<b>dt</b>	Doublet de triplet
<b>m</b>	Multiplet
<b>CCM :</b>	Chromatographie sur couche mince
<b>BaO :</b>	Oxyde de baryum
<b>MW :</b>	Microwave
<b>LDA :</b>	Diisopropylamidure de lithium
<b>THF :</b>	Tétrahydrofurane
<b>Sec-BuLi :</b>	Le sec-butyllithium
<b>TMEDA :</b>	Tétraméthyléthylènediamine
<b>CDCl<sub>3</sub> :</b>	Chloroforme deutérie
<b>PF :</b>	Point de fusion
<b>MeOH :</b>	Methanol
<b>EtOH :</b>	Ethanol
<b>Rdt :</b>	Rendement

## AVERTISSEMENT

La numérotation des schémas et des figures porte sur l'ensemble du mémoire. Par contre, chaque chapitre a ses propres références bibliographiques.

Les parties expérimentales et bibliographiques de chaque partie sont données juste après la partie théorique.

Les points de fusion ont été déterminés avec incertitude de  $\pm 2^\circ \text{C}$  à l'aide d'un BANC KOFLER.

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton ont été enregistrés avec un appareil BRUCKER 300 MHz à température ambiante. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm et les constantes de couplage en Hz. Dans le centre universitaire régional d'interface de Fès (CURI).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire du carbone RMN- $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés avec un appareil BRUCKER 300 MHz. Les produits ont été enregistrés dans  $\text{CDCl}_3$  avec le TMS comme référence interne. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm. Dans le centre universitaire régional d'interface de Fès (CURI).

Les spectres 2D hétéronucléaire ont été enregistrés à température ambiante sur un appareil BRÜKER 300 MHz. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm. Dans le centre universitaire régional d'interface de Fès (CURI).

Les spectres IR ont été enregistrés à température ambiante à l'aide d'un spectromètre à transformée de Fourier Bruker VERTEX 70.

Les analyses par CCM ont été réalisées sur des plaques prêtes à l'emploi Merck 5567-gel de silice (épaisseur 0,2 mm)

# TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENT.....	3
DEDICACE.....	4
LISTE DES ABREVIATION.....	5
AVERTISSEMENT.....	6
INTRODUCTION GENERALE.....	8
Référence.....	9

## Chapitre I : Synthèse des thioaurones

Introduction.....	11
Propriétés biologiques des thioaurones.....	11
Rappel bibliographique sur la synthèse des thioaurones.....	12
La condensation de Knoevenagel.....	12
Reaction one pote.....	13
Synthèse à partir de l'acide thiosalicylique.....	15
Synthèse de dérivés de la thioaurones.....	16
Conclusion.....	25
Partie Expérimentales.....	26
Référence bibliographique.....	28

## Chapitre II : Synthèse de quelques dérivés de la 2 amino-4-arylpyranes

Introduction.....	31
Intérêt biologique.....	31
Rappel bibliographique.....	32
Réaction d'addition de Michael.....	32
Approche multicomposante.....	35
Etude de la réactivité du malononitrile avec les dérivés de la thioaurone.....	36
Conclusion.....	41
Partie Expérimentales.....	42
Référence bibliographique.....	44

## INTRODUCTION GENERAL

Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le développement industriel, en particulier le domaine des colorants, des produits pharmaceutiques, des pesticides, des produits naturels ...etc [1,2]. C'est pourquoi les chercheurs ont consacré énormément d'efforts pour trouver des méthodes de synthèse efficaces pour les composés hétérocycliques.

Les molécules hétérocycliques contenant dans leurs structures un motif hétérocyclique de type 2-amino-4-aryl-4H-pyran sont connues pour leurs activités biologiques potentielles [3,4]. Ils constituent une unité de base pour la construction de nombreuses molécules polyfonctionnalisées à visée thérapeutique [5]. Ceci a donné une impulsion au développement des procédures de synthèse des composés hétérocycliques contenant ce noyau benzopyranique.

Depuis la découverte des dérivés de la thioaurone [6], la chimie de ces composés hétérocycliques n'a cessé de se développer [7,8]. Ce développement se traduit par l'enquête de nouvelle méthode de synthèse ainsi que leur utilisation en tant que réactif de base dans la synthèse d'un grand nombre de nouveaux composés [9].

Compte tenu de l'importance que présentent ces hétérocycles et dans le but de contribuer au développement de la chimie des dérivés de la thioaurone, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux systèmes hétérocycliques dérivés des thioaures. Les résultats que nous avons obtenus lors de cette étude sont répartis en deux chapitres.

Le premier chapitre porte sur la synthèse et la caractérisation des dérivés de la thioaurone qui constituent les réactifs de base utilisés dans ce travail.

Dans le deuxième chapitre nous avons étudié la réactivité des thioaures vis-à-vis du malononitrile en présence de l'hydroxyde de sodium, dans le but de préparer des systèmes tricycliques. Les structures des produits obtenus sont déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles.

Chacun des deux chapitres explorés au cours de ce mémoire est enrichi par les données bibliographiques les plus intéressantes sur le plan chimique et biologique des différents types de composés recherchés.

Une conclusion générale rassemblera les différents résultats obtenus dans ce travail.

## Références

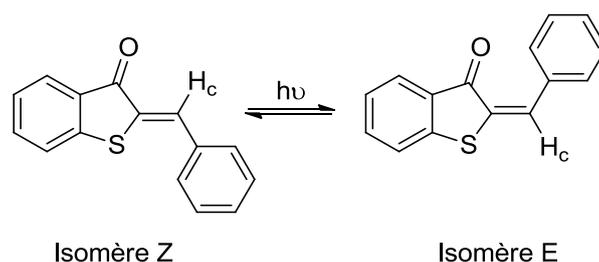
- [1] S. Bondock, , R. Rabie, H. A. Etman, A. A. Fadda, Synthesis and antimicrobial activity of some new heterocycles incorporating antipyrine moiety. *European journal of medicinal chemistry*, 43(2008), 2122-2129.
- [2] G.Chauvière, B.Bouteille, B.Enanga, C.de Albuquerque, S. L Croft, M.Dumas, J.Périé, .Synthesis and biological activity of nitro heterocycles analogous to megazol, a trypanocidal lead. *Journal of medicinal chemistry*, 46(2003), 427-440.
- [3] P.K. Paliwal, S. Rao Jetti, S. Jain, Chemistry Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano (c)chromene and pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives and their biological evaluation, *Medicinal Chemistry Research*. 22 (2013) 2984–2990.
- [4] S.Bhavanarushi, V. Kanakaiah, E.Yakaiah, et al. Synthesis, cytotoxic, and DNA binding studies of novel fluorinated condensed pyrano pyrazoles. *Medicinal Chemistry Research*, 22(2013), 2446-2454
- [5] Khafagy, M.Mostafa , Abd El-Wahab, Ashraf Hf, Eid, A.Fathy , et al. Synthesis of halogen derivatives of benzo [h] chromene and benzo [a] anthracene with promising antimicrobial activities. *Il Farmaco*,. 57(2002), 715-722.
- [6] R. S. S. Liam, and W. I. O'Sullivan. Configuration of 2-Arylmethylene-2,3-di hydro-5-methylbenzo[b]thiophen-3-ones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. 19 (1977), 1009-1012
- [7] A. Boughaleb, G. Al Houari, B. Bennani, M. Daoudi, B. Garrigues, A. Kerbal, M. El Yazidi, Cycloaddition des N-phényl-C-arylnitrilimines sur des dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophèn-3(2H)-one (thioaurones). *Journal de La Société Chimique de Tunisie*. 12 (2010) 109–115.
- [8] A. Boughaleb, M. Akhazzane, G. Al, M. Daoudi, cycloaddition des arylnitroxydes sur des dérivés de la 2-Benzylidènebenzo[b]thiophen-3(2H) - one (thioaurones). *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, 2011, 13, 117-122.
- [9] M. Bakhouch, B. Es-souni, A. Nakkabi M. El Yazidi, Thioaurones: Recent Advances in Synthesis, Reactivity and Biological Activity. *Mini-Reviews in Organic Chemistry* 18(2021), 313 – 327

Chapitre I :

## **Synthèse des thioaurones**

## I. Introduction

Les dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one sont connus par le nom thioaurones, qui a été introduit par O'Sullivan en 1977 [1]. Ces dérivés sont des analogues soufrés des aurones qui appartient à la famille des flavonoïdes, et possèdent dans leurs squelettes une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Ils peuvent exister sous forme de deux stéréoisomères inter-convertible (Z et E) [1]. Le stéréoisomère Z est considéré comme le plus stable et le plus abondant, l'isomère E peut être obtenu par irradiation de l'isomère Z avec la lumière du soleil ou par rayonnement UV-visible selon une photo-isomérisation entièrement réversible (figure 1) [1,2].

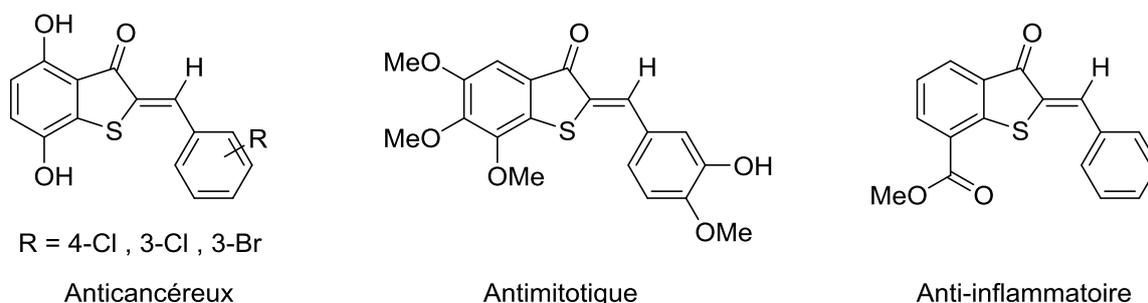


**Figure 1 :** Structure et photo-isomérisation de la thioaurone

Dans la suite de ce chapitre nous donnons un aperçu bibliographique sur les méthodes de synthèse des thioaurones après avoir donné quelques molécules présentant un intérêt biologique considérable.

## II. Propriétés biologiques des thioaurones

Une étude bibliographique montre que l'activité biologique des thioaurones est rarement rapportée dans la littérature. Par conséquent, ces composés constituent une source prometteuse de nouvelles molécules d'intérêt pharmacologique. Les dérivés de la thioaurones ne sont testés que pour leurs activités anticancéreuse [8], antimittotique [10] et anti-inflammatoire [11]. Dans la figure 2 nous donnons la structure de quelques thioaurones biologiquement actifs.



**Figure 1 :** Structure de quelques dérivés de la thioaurone biologiquement actifs.

### III. Méthodes de synthèse des dérivés de la thioaurone

Depuis la découverte de la thioaurone, la synthèse de ces composés a connu un développement remarquable. Plusieurs nouvelles méthodes de synthèse ont été décrites dans la littérature dédiées à la synthèse des dérivés de la thioaurone[12]. Nous donnons ci-après quelques méthodes de synthèse proposées.

#### 1. Synthèse via la condensation de Knoevenagel

Les dérivés de la thioaurones ont été obtenus par la condensation de la benzothiophèn-3-one sur les différents aldéhydes correspondants en présence d'une base comme la piperidine dans un benzène à reflux (schéma 1) [13,14].

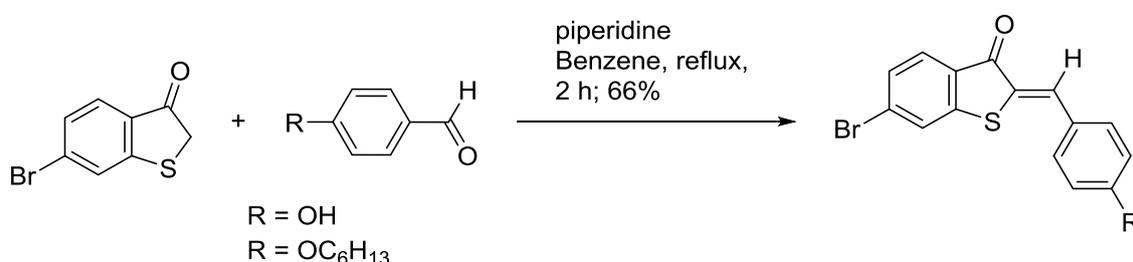


Schéma 2

Il est à noter que cette condensation a été réalisée en utilisant des catalyseurs basiques comme la pipéridine (schéma 2) [15,16].

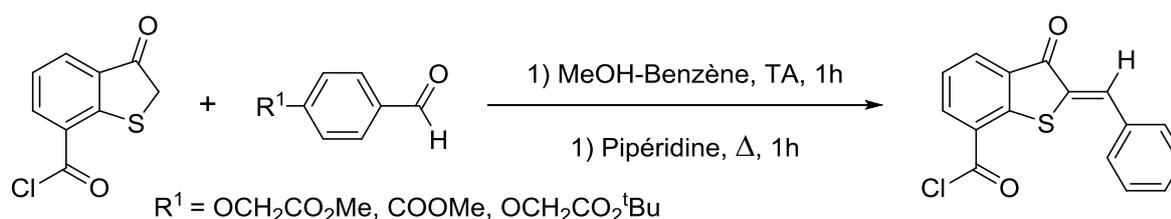


Schéma 3

Récemment, l'utilisation de la catalyse hétérogène dans la condensation de Knoevenagel du thioindoxyle sur les aldéhydes aromatiques a été rapportée[17]. L'irradiation micro-onde pendant 5 min d'un mélange du thioindoxyle et d'aldéhyde en présence BaO-KF comme catalyseur conduit aux dérivés de la thioaurone avec un bon rendement (schéma 3).

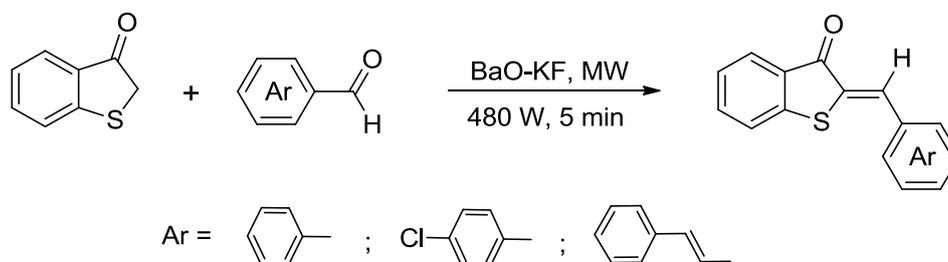


Schéma 4

## 2. Synthèse one pote

Cabiddu et al.[18] ont mis au point une nouvelle voie de synthèse simple pour la synthèse des thioaurones par condensation des dérivés du benzaldéhyde sur l'intermédiaire généré in situ par lithiation du 2-méthylsulfanylbenzoates de méthyle en présence d'une quantité équimolaire de LDA à 0°C (Schéma 4).

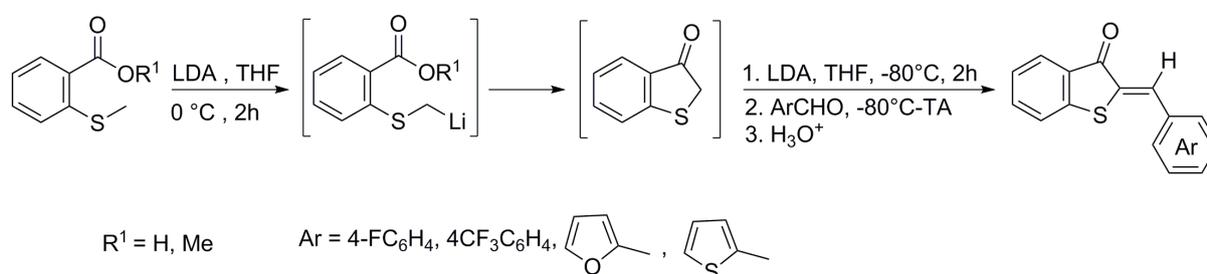


Schéma 5

Ultérieurement S. kamila et al.[19] ont modifié la méthode précitée par l'introduction des substituants sur le noyau benzothiophène via la substitution du 2-méthylsulfanylbenzoate de méthyle par le N,N-diéthylarylamide préparé à partir de l'acide benzoïque portant différents substituants. Après, l'introduction d'un groupement méthylsulfanyle en position ortho de la fonction amide par une ortho métallation à l'aide du sec-butyllithium, le N,N-diéthyl-2-méthylsulfanylarylamide formé est traité par le LDA à 0 °C sous atmosphère d'Argon en présence de l'aldéhyde convenable est permet d'obtenir les thioaurones avec un bon rendement (schéma 5).

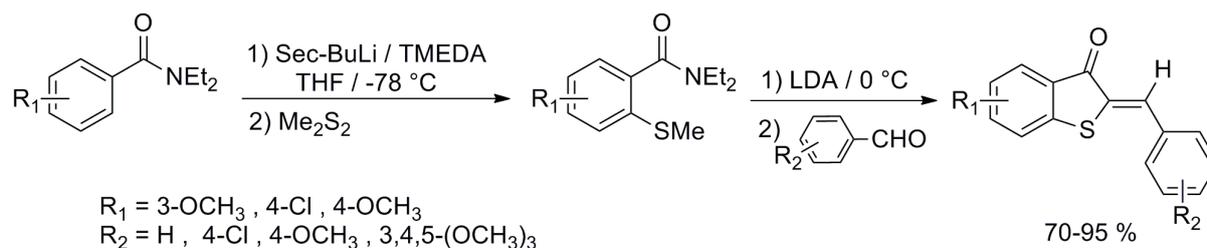
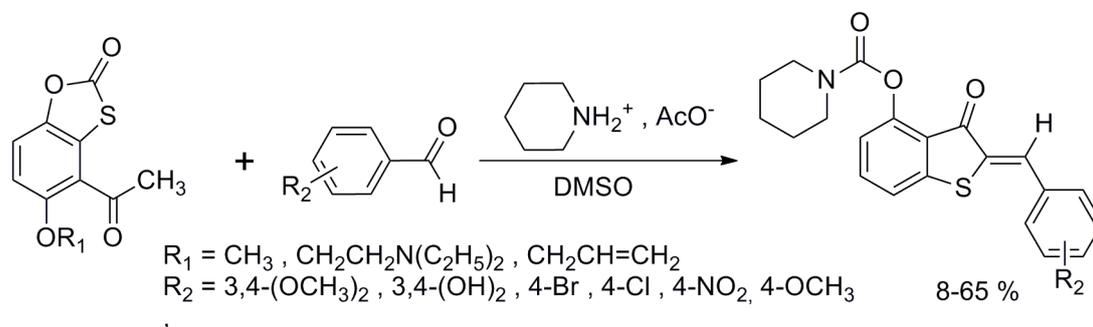


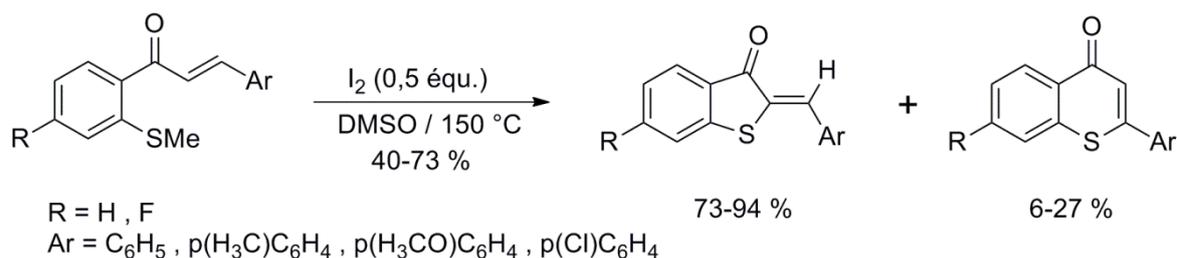
Schéma 6

En 2005, l'équipe de Marek T. Konieczny [20] a mis en évidence une méthode très efficace et simple pour la synthèse des thioaurones. La méthode consiste en la condensation one-pot des arylaldéhydes avec le 4-acétyl-2-oxobenzo[1,3]oxathiole dans le DMSO en présence de l'acétate de pipéridinium comme catalyseur (schéma 6).



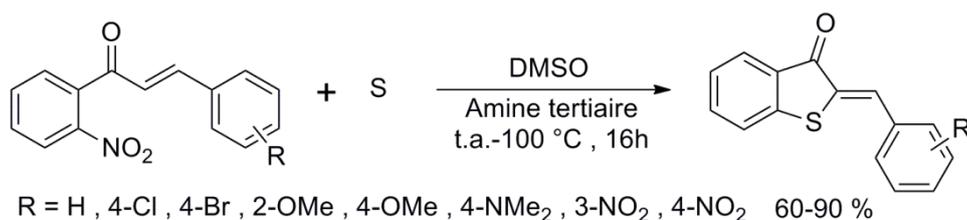
**Schéma 7**

En 2014, G. Zheng et al. [21] ont mis au point une méthode de la transformation des 2-méthylthiochalcones en dérivés de la thioaurone en présence l'iode  $\text{I}_2$  comme catalyseur. La réaction se déroule dans le DMSO à  $150^\circ\text{C}$  et conduit à la formation d'un mélange de deux isomères : la thioaurone et la thioflavone (schéma 7).



**Schéma 8**

Récemment, Nguyen et Retailleau [22] ont développé une nouvelle méthode de la synthèse des dérivés de la thioaurone à partir des 2'-nitrochalcones. Cette méthode est basée sur l'activation du soufre élémentaire en présence à la fois de DMSO et d'une amine tertiaire (triéthylamine ou N-méthylpipéridine) et en l'absence de catalyseur en métal de transition (schéma 8).



**Schéma 9**

### 3. Synthèse à partir de l'acide thiosalicylique

Les dérivés de la thioaurone sont préparés à partir de l'acide thiosalicylique selon la stratégie décrite dans la littérature[23,24] : Initialement, l'acide thiosalicylique est traité par  $\text{H}_2\text{SO}_4$  concentré à  $40\text{ }^\circ\text{C}$  en présence de l'acétoacétate d'éthyle. La réaction conduit à la formation de l'intermédiaire benzothiophén-3(2H)-one. Cette dernière est purifiée par entrainement à la vapeur d'eau. L'intermédiaire obtenu est condensé immédiatement avec les arylaldehydes. Le contact avec l'oxygène de la benzothiophén-3(2H)-one provoque sa dimérisation en thioindigo ce qui influe sur le rendement de la synthèse des thioaurones (schéma 9).

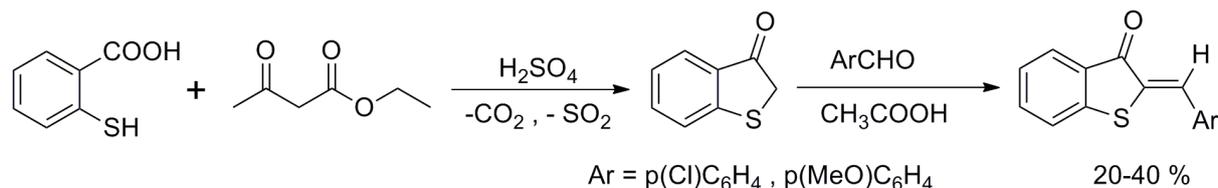


Schéma 10

Une autre étude menée par Awad et Abdul-Malik[25] consiste à cycliser l'acide 2-(phénacylthio)benzoïque obtenu par action de l'acide thiosalicylique sur le 2-halogéno-1-phényléthanone. Le produit obtenu subit une cyclisation intramoléculaire en présence de  $\text{P}_2\text{O}_5$  ou  $\text{H}_2\text{SO}_4$  pour donner la 2-benzoylbenzo[b]thiophén-3(2H)-one qui après la réduction et la crotonisation fournit la thioaurone (schéma 10).

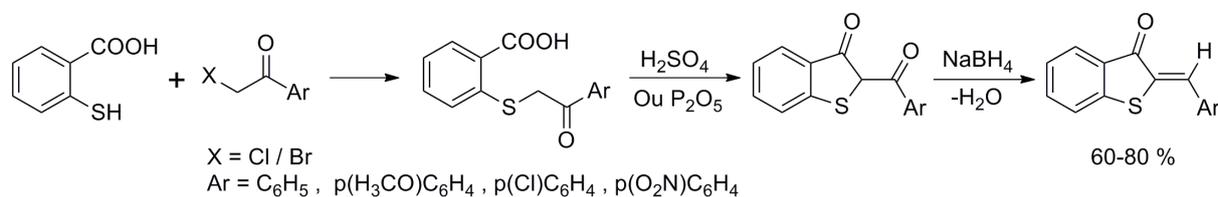


Schéma 11

En 2018, Jae In Lee[26] a mis au point une nouvelle méthode permettant la synthèse des dérivés de la thioaurone à partir de l'acide thiosalicylique selon une procédure multi-étape (schéma 11). L'intermédiaire 1-(2-benzylthio)phényl-3-phényl-2-propyn-1-one subit une exocyclisation intramoléculaire en présence de l'acide formique dans le THF à  $65\text{ }^\circ\text{C}$ .

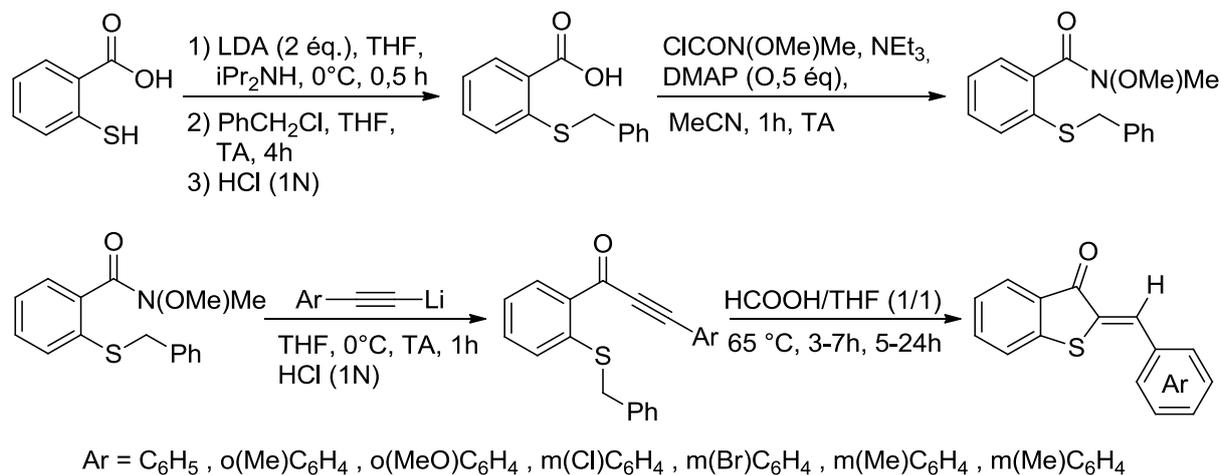


Schéma 12

#### 4. Synthèse des dérivés de la thioaurone

Pour notre part nous avons opté pour la synthèse des dérivés de la thioaurone à partir de l'acide thiosalicylique selon la stratégie décrite dans le schéma 12 [3,5], mettant en jeu une cyclisation décarboxylative de Rössing (schéma 11) [27].

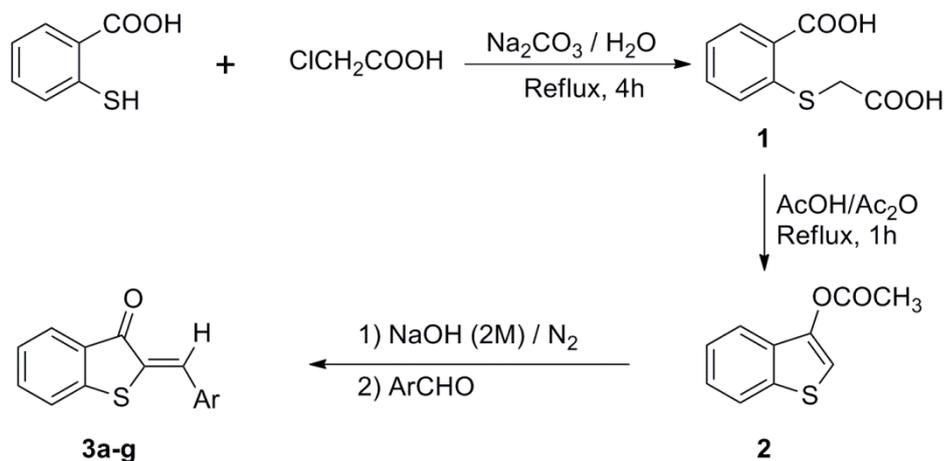
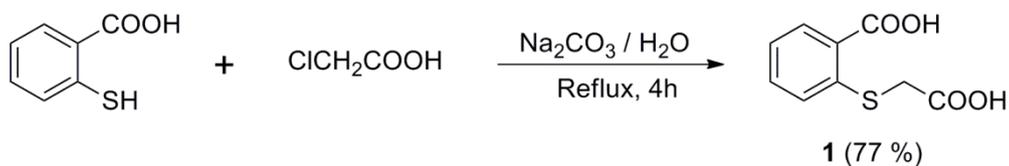


Schéma 13

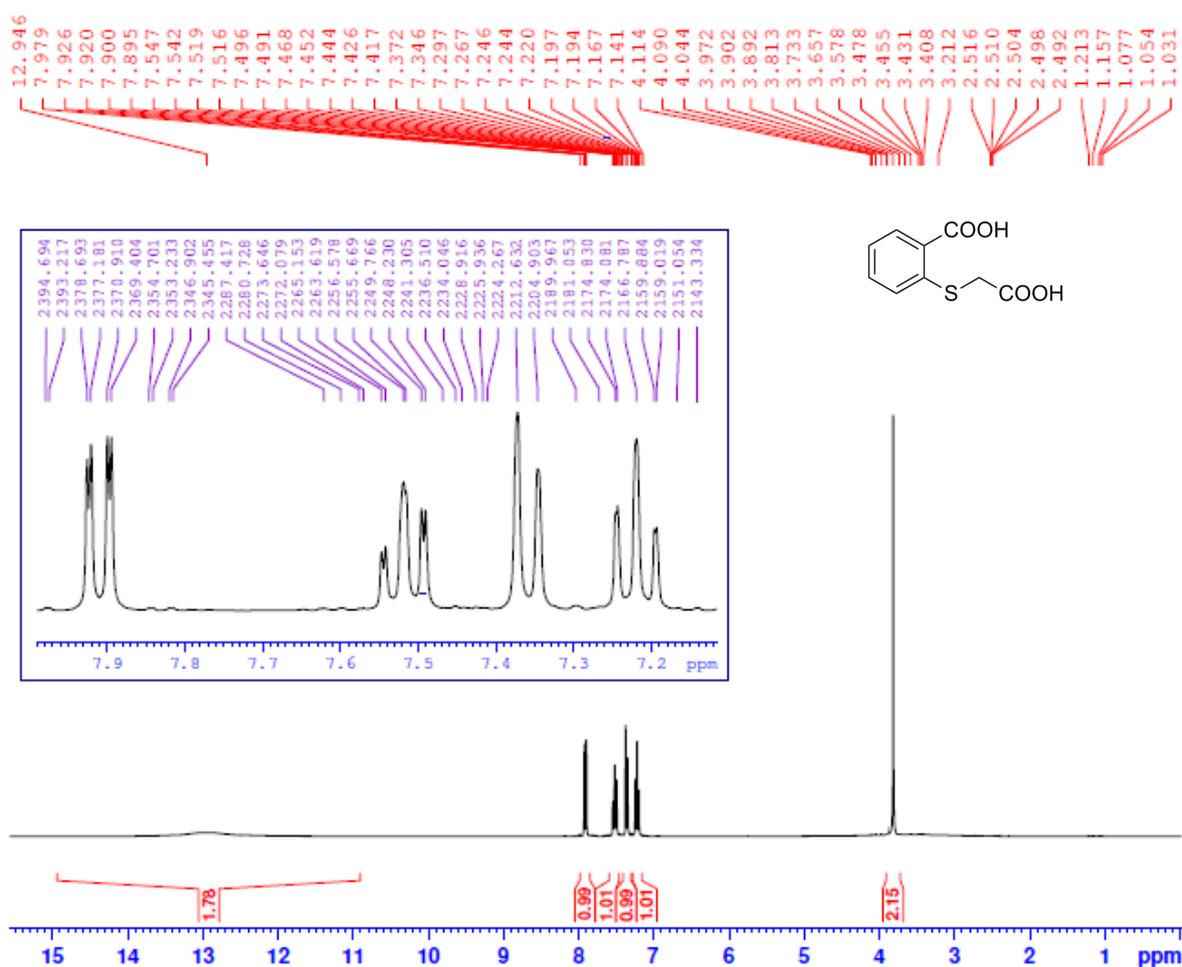
##### a) Synthèse de l'acide 2-[(carboxyméthyl)sulfanyl]benzoïque 1

L'acide thiosalicylique réagit avec l'acide monochloroacétique en présence de carbonate de sodium (Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dans un reflux de l'eau pendant 4 h. Le diacide **1** est obtenu avec un bon rendement (schéma 12).



### Schéma 14

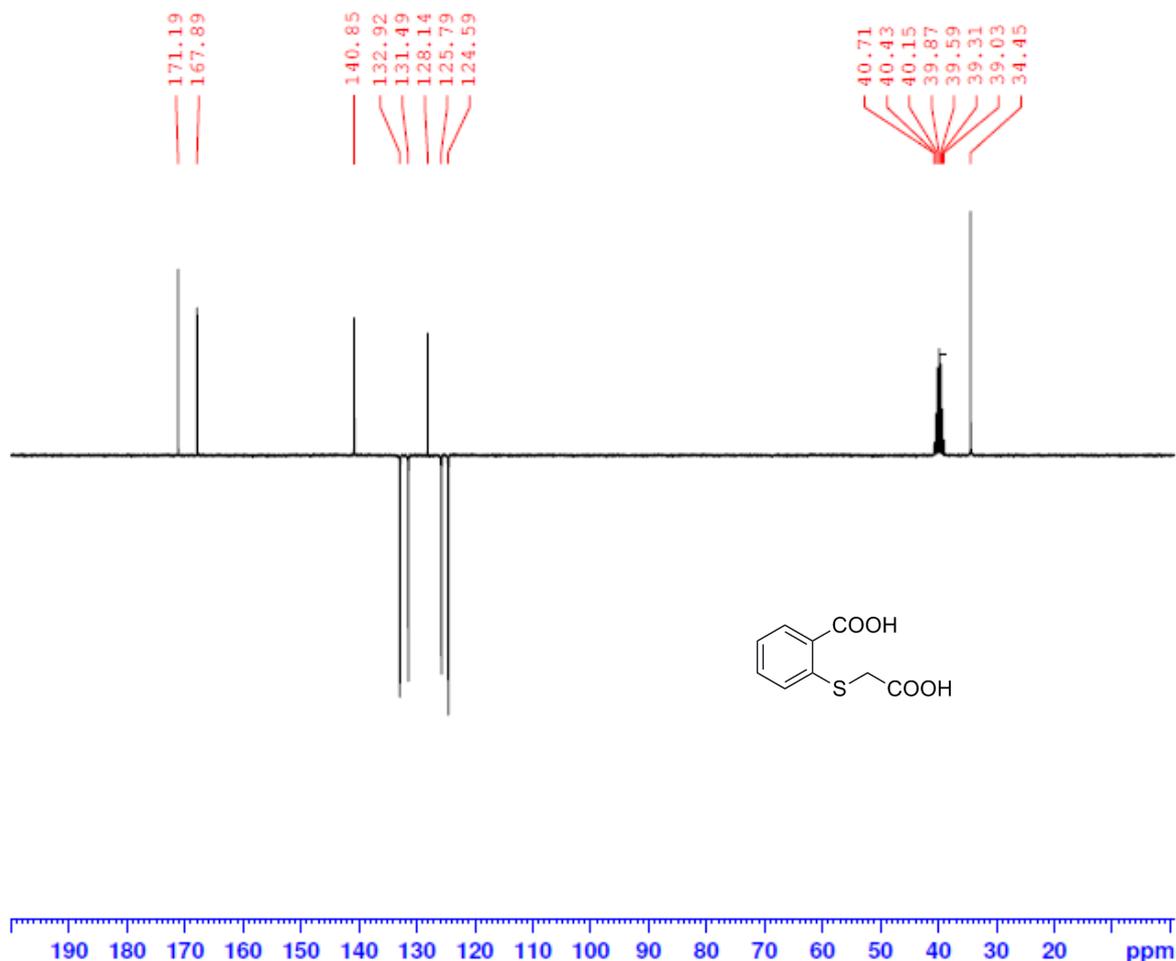
La structure du composé **1a** été établie par RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ). L'analyse du spectre RMN $^1\text{H}$  de l'acide 2-[(carboxyméthyl)sulfanyl]benzoïque **1** enregistré dans le DMSO- $d_6$  (figure 3) montre la présence d'un singulet à 3,89 ppm intégrant deux protons du groupe méthylène (S- $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$ ), ainsi qu'un signal large et d'intensité faible centré à 12,94 ppm intégrant deux protons correspondant aux protons des deux fonctions acides. Les protons aromatiques résonnent entre 7,14 ppm et 7,98 ppm.



**Figure 2** : Spectre RMN $^1\text{H}$  du composé **1** enregistré dans le DMSO- $d_6$ .

D'autre part, le spectre RMN- $^{13}\text{C}$  du composé **1** enregistré dans le DMSO- $d_6$  (figure 4) montre en plus des signaux attribuables aux carbones aromatiques, la présence d'un signal à 34,4 ppm attribuable au carbone du méthylène (S- $\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$ ), un signal à 128,1 ppm correspondant au carbone aromatique  $\text{C}_1$  ( $\text{C-COOH}$ ) et un autre signal à 140,8 ppm relatif au carbone

aromatique C<sub>2</sub> (C-S). Les carbones des deux fonctions acides (COOH et CH<sub>2</sub>COOH) résonnent respectivement à 167,8 ppm et 171,1 ppm.



**Figure 3** : Spectre RMN-<sup>13</sup>C du composé 1 enregistré dans le DMSO-d<sub>6</sub>.

### b) Synthèse du 3-acétoxybenzo[b]thiophène 2

Le diacide **1** est cyclisé selon les conditions utilisées par Rössing[27], dans un mélange d'acide acétique et d'anhydride acétique (schéma 13).

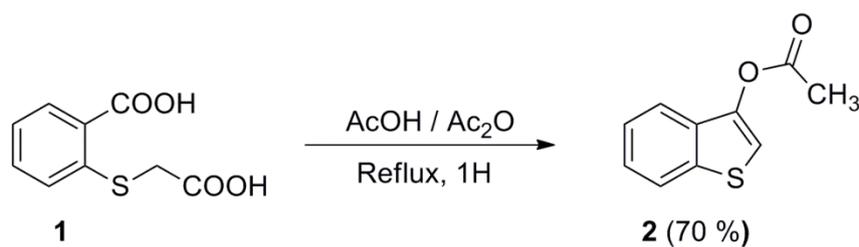
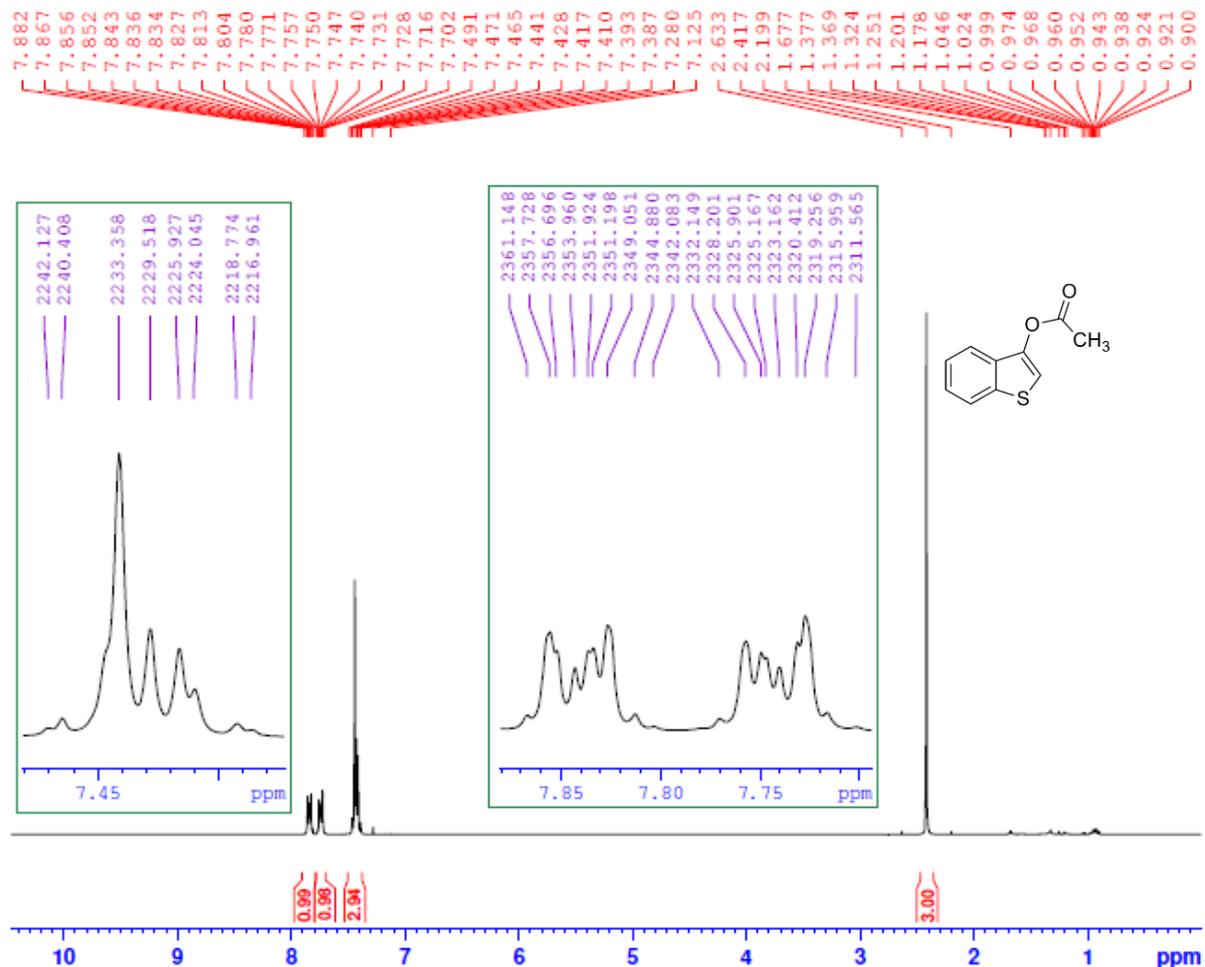


Schéma 15

L'analyse du spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **2** enregistré dans le CDCl<sub>3</sub> (figure 5) nous a permis de relever en particulier les signaux suivants :

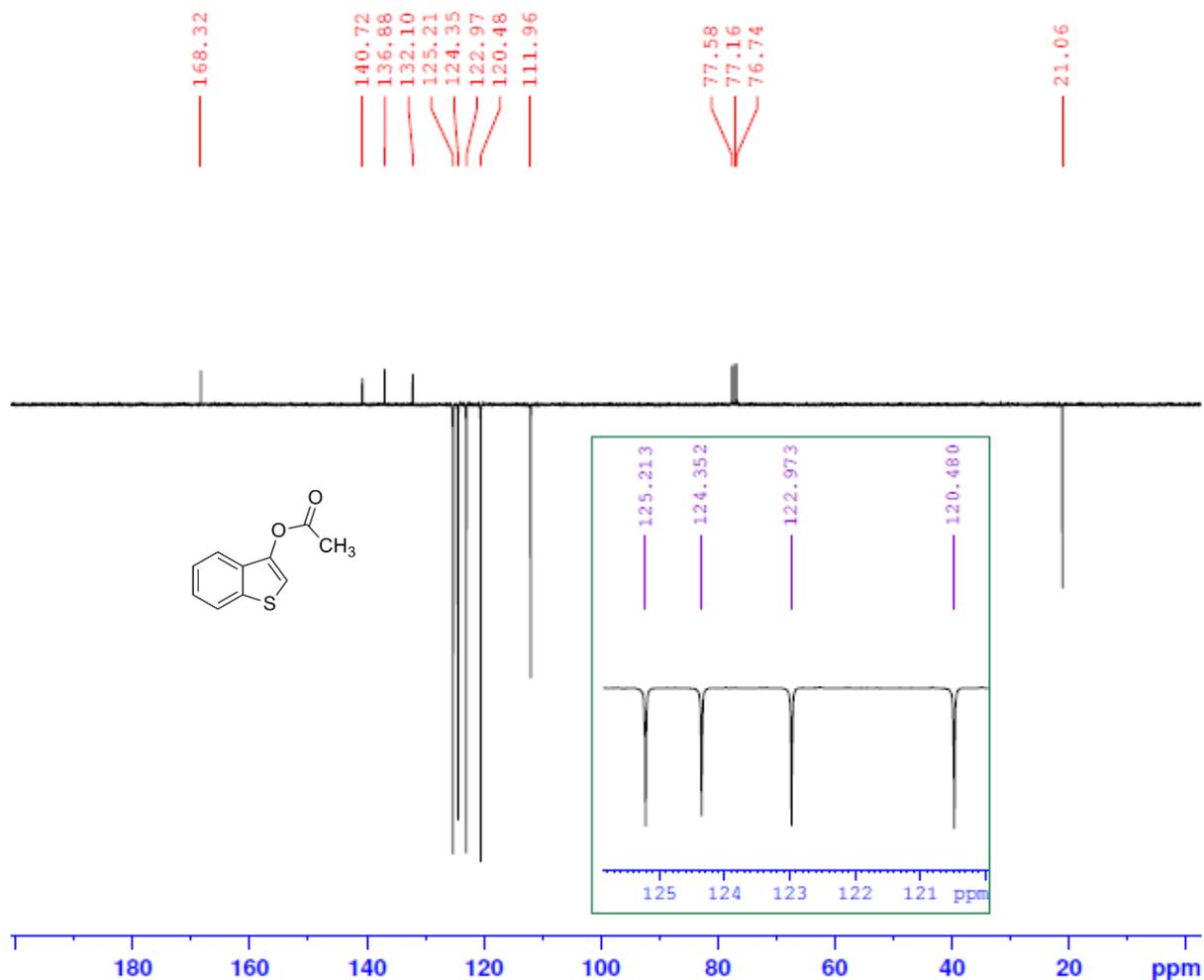
- Un signal singulet à 2,41 ppm attribuable aux protons méthyliques du groupement acétyle ( $\text{COCH}_3$ ).
- Un signal singulet à 7,44 ppm correspondant au proton éthylénique du noyau thiophène ( $=\text{CH}$ ).
- Les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle 7,12-7,88 ppm.



**Figure 4** : Spectre  $\text{RMN}^1\text{H}$  du composé 2 enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$ .

Le spectre  $\text{RMN}^{13}\text{C}$  du composé 2 enregistré dans le  $\text{CDCl}_3$  (figure 6), met en évidence les signaux caractéristiques suivants :

- Un signal à 21,06 ppm attribuable au carbone méthylique ( $\text{CH}_3$ ).
- Un signal à 111,96 ppm correspondant au carbone éthylénique ( $\text{C}=\text{CH}$ ).
- Un autre signal à 168,32 ppm qui correspond au carbone du groupement carbonyle ( $\text{C}=\text{O}$ ).



**Figure 5** : Spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **2** enregistré dans le CDCl<sub>3</sub>.

**c) SYNTHÈSE DES 2-ARYLIDÈNEBENZO[B]THIOPHÉN-3(2H)-ONES **3****

Le 3-acétoxybenzo[b]thiophène **2** est condensé par la suite sur les dérivés du benzaldéhyde en présence de l'hydroxyde de sodium. La réaction est réalisée toute en passant un courant d'azote pour chasser l'oxygène de l'aire afin d'éviter la dimérisation du benzothiophén-3-one formée in situ thioindigo. Toutes les thioaurones préparées sont obtenues avec un excellent rendement (schéma 14).

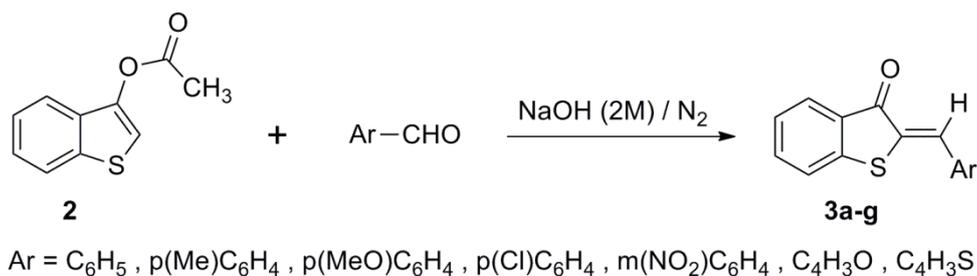


Schéma 16

La structure des thioaurones obtenues est établie sur la base des données spectroscopiques IR, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ). Les propriétés physiques des thioaurones préparées sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Propriétés physiques des thioaurones **3**.

Pdts	Ar	Formule	Pf (°C)	Rdt (%)	Solvant de réaction
<b>3a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{OS}$	134	80	Ethanol
<b>3b</b>	p(Me) $\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{OS}$	144	83	Ethanol
<b>3c</b>	p(MeO) $\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2\text{S}$	142	78	Ethanol
<b>3d</b>	p(Cl) $\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClOS}$	162	85	Ethanol

Le spectre IR de la thioaurone **3a** (figure 7) présente en particulier une bande d'absorption intense vers  $1681\text{ cm}^{-1}$  caractéristique de l'absorption de la liaison  $\text{C}=\text{O}$  d'une cétone conjuguée et une autre bande vers  $1591\text{ cm}^{-1}$  qui correspond à l'absorption de la double liaison  $\text{C}=\text{C}$  du système  $\alpha,\beta$ -éthylénique.

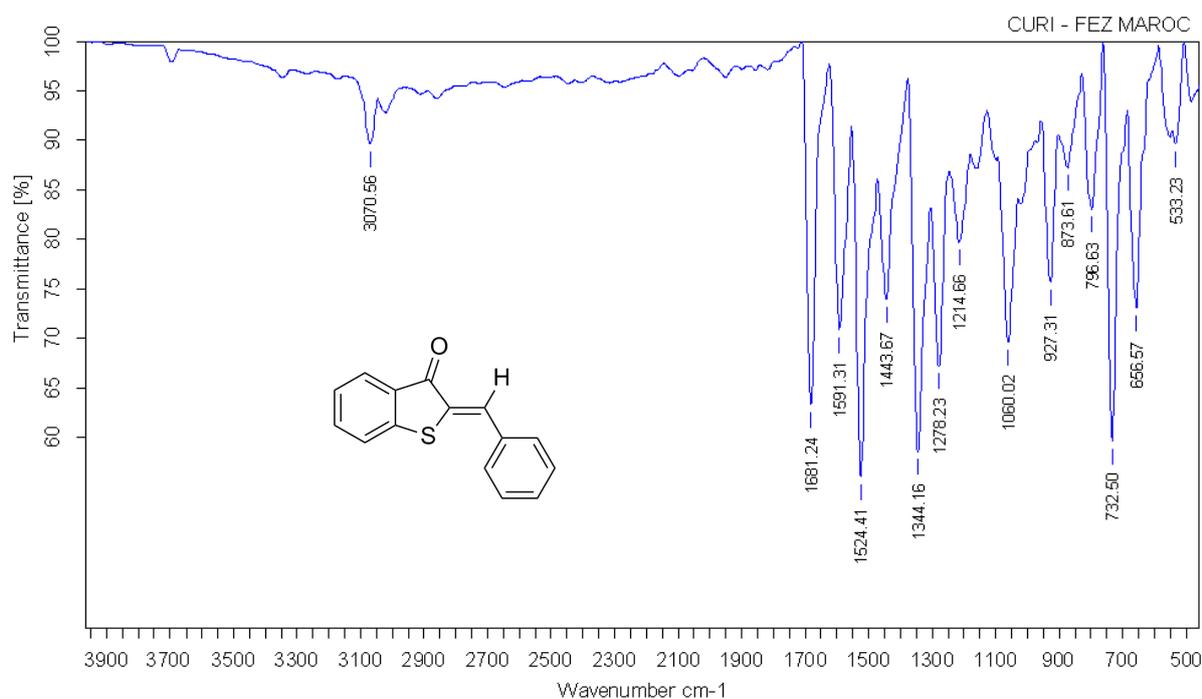
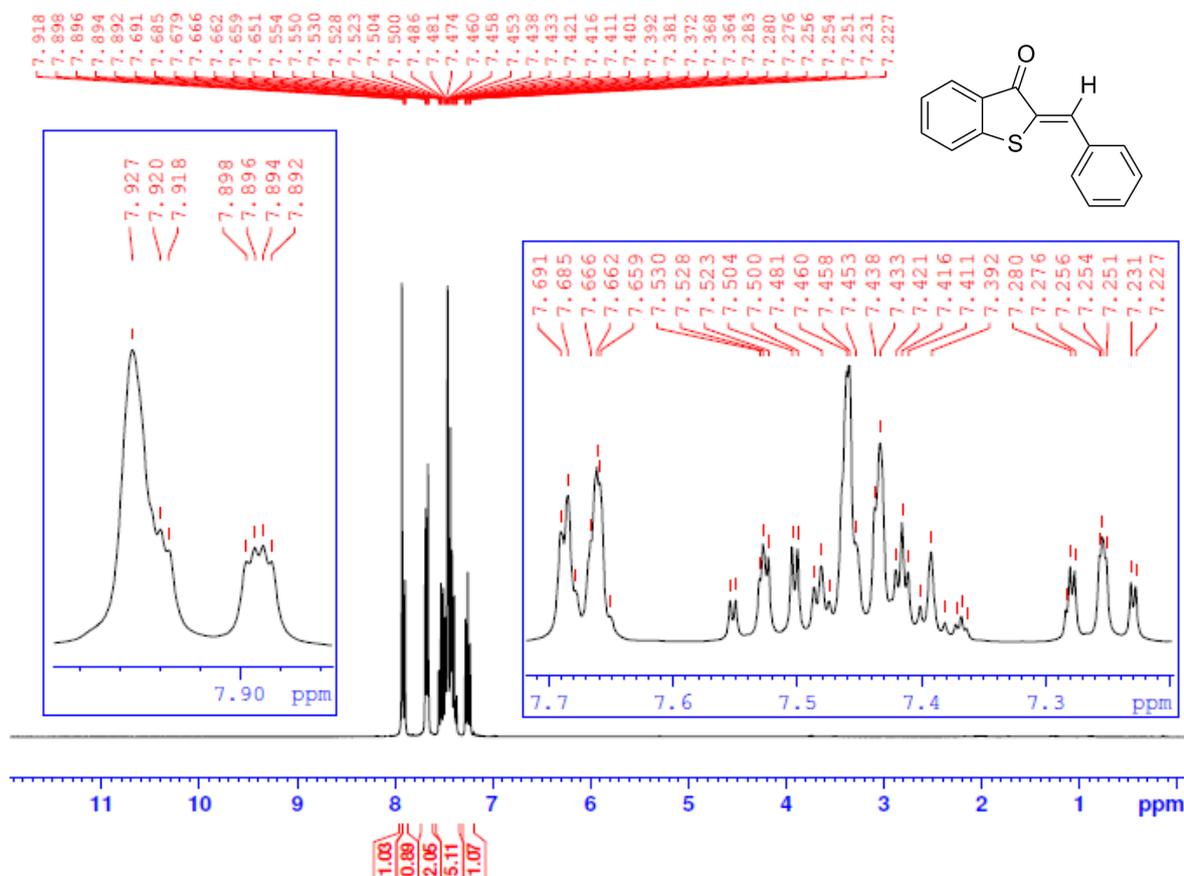
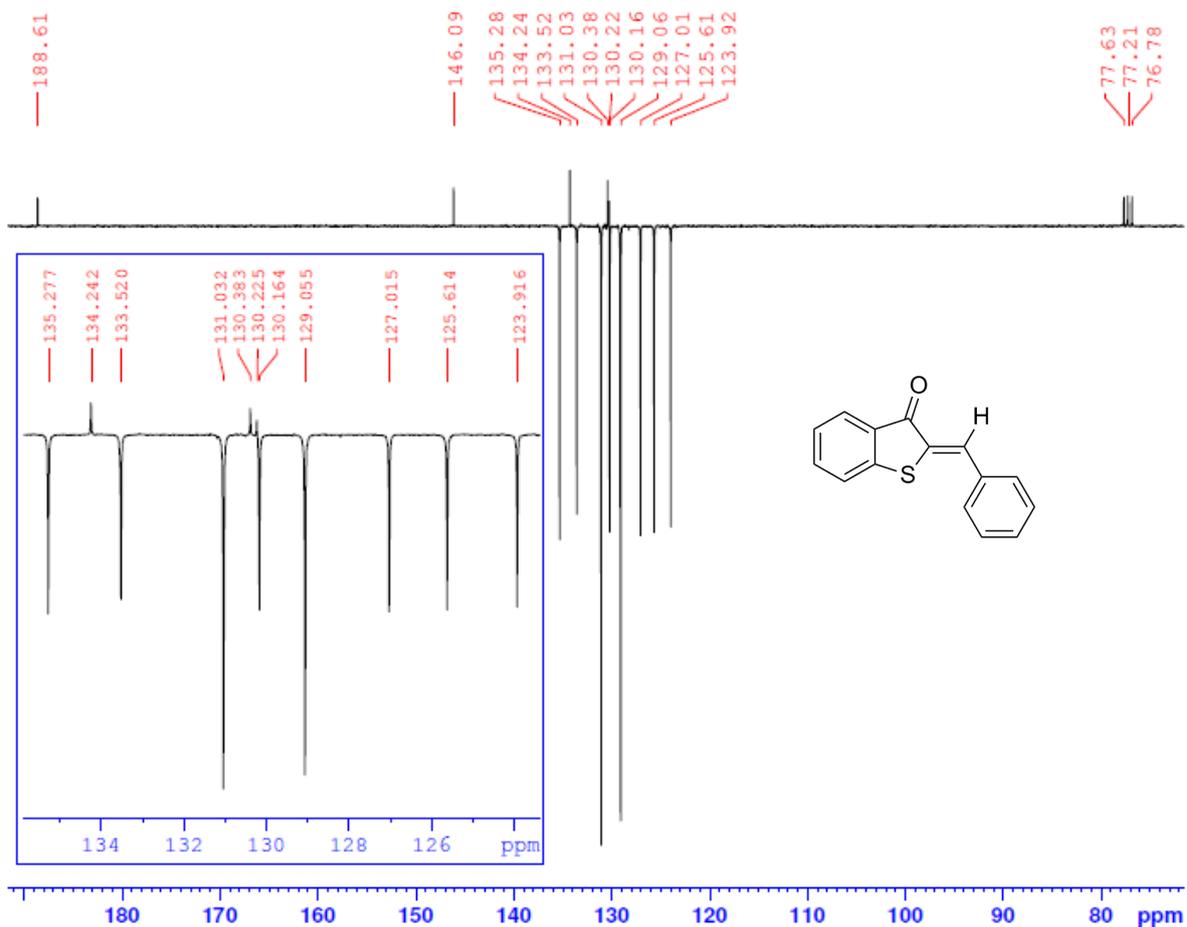


Figure 6 : Spectre IR du composé **3a**.

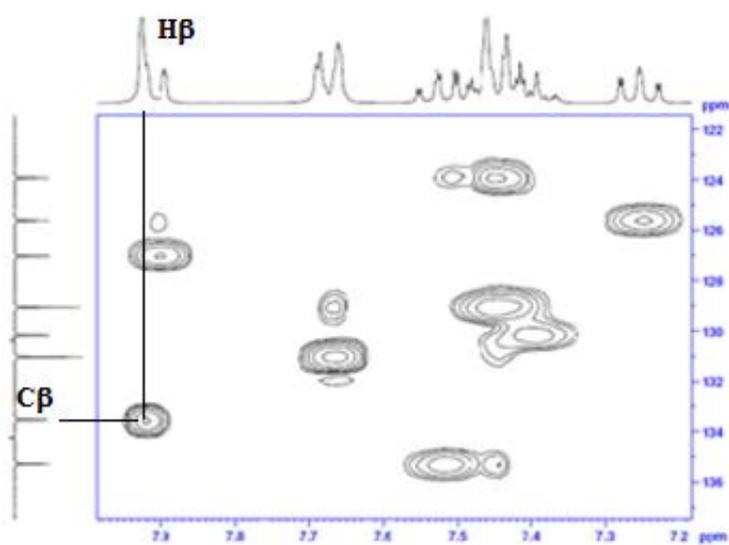
L'analyse des données spectrales RMN $^1\text{H}$  de toutes les thioaurones synthétisées montrent que le déplacement chimique du proton éthylénique ( $\text{H}_\beta$ ) est compris entre 7,92 ppm et 8,4 ppm ce qui confirme que tous les produits obtenus adoptent la géométrie Z. Alors que pour les isomères E il faudrait s'attendre à des valeurs des déplacements chimiques comprises entre 7,50 ppm et 7,65 ppm pour le proton  $\text{H}_\beta$ . Cette constatation est appuyée par les données de la littérature[1]. Comme exemple représentatif nous présentons ci-dessous le spectre RMN- $^1\text{H}$  du composé **3a** (figure 8).



Sur le spectre RMN<sup>13</sup>C du composé **3a** (figure 9) on note en particulier la présence des signaux caractéristiques suivants : Un signal vers 188 ppm caractéristique du carbone cétonique (C=O). Dans le cas de l'isomère E, un blindage de l'ordre de 5 ppm du signal du groupement carbonyle est observé[1]. Un signal vers 133 ppm attribuable au carbone éthylénique (C<sub>β</sub>). Ce dernier a été appuyé à l'aide des spectres RMN-2D hétéronucléaire (<sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C) des thioaurones obtenus, qui montrent que le signal du proton H<sub>β</sub> est corrélé avec le signal à 133 ppm assigné au carbone C<sub>β</sub> (figure 9). Les carbones aromatiques résonnent dans l'intervalle 123-146 ppm.



**Figure 8 :** Spectre RMN-<sup>13</sup>C du composé **3a** enregistré dans le CDCl<sub>3</sub>.



**Figure 9 :** Spectre RMN-2D hétéronucléaire du composé **3a** enregistré dans le CDCl<sub>3</sub>.

Les résultats spectroscopiques issus du dépouillement des spectres IR et RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) des thioaurones synthétisées sont regroupées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Données spectrales IR, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) des thioaurones 3.

Pdots	Ar	IR ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ )		RMN- $^1\text{H}$ ( $\delta$ en ppm)		RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ en ppm)	
		C=O	C=C	$\delta(\text{H}_\beta)$	$\delta(\text{H}_{\text{ar}})$	$\delta(\text{C}_\beta)$	$\delta(\underline{\text{C}}=\text{O})$
<b>3a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	1681	1578	7,92	7,24-7,99	133,5	188,7
<b>3b</b>	$p(\text{H}_3\text{C})\text{C}_6\text{H}_4$	1670	1587	7,95	7,26-7,94	133,7	188,6
<b>3c</b>	$p(\text{H}_3\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4$	1679	1580	7,92	7,11-7,88	133,5	188,2
<b>3d</b>	$p(\text{Cl})\text{C}_6\text{H}_4$	1678	1580	7,89	7,33-7,95	133,3	188,8

#### IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de quelques dérivés de la thioaurone selon une séquence réactionnelle en trois étapes. Une substitution nucléophile, suivie d'une cyclisation intramoléculaire dite de Rössing et une condensation de Knoevenagel avec les aldéhydes aromatiques. Tous les composés sont obtenus avec un rendement satisfaisant et sont caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ). Les données spectroscopiques obtenues sont en parfait accord avec les structures proposées et avec celles rapportées dans la littérature.

## Partie expérimentale

### Synthèse de l'acide 2-[(carboxyméthyl)sulfanyl]benzoïque **1**

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant, on place 300 ml d'eau contenant 0,32 mole du carbonate de sodium ( $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), 0,15 mole d'acide thiosalicylique et 0,15 mole d'acide monochloroacétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant quatre heures. La solution est purifiée sur du charbon actif, puis refroidie et acidifiée par l'acide chlorhydrique concentré, le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

Solide blanc ; Rdt = 77 % ; Pf = 210 °C.

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (δ en ppm) :** 3,81(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 7,72 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 7,7 Hz , J<sub>2</sub> = 0,8 Hz) ; 7,36 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,7 Hz , J<sub>2</sub> = 0,8 Hz) ; 7,53 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz , J<sub>2</sub> = 1,5 Hz) ; 7,91 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,4 Hz , J<sub>2</sub> = 1,5 Hz), 12,94 (s, 2H, -COOH).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) (δ en ppm) :** 34,4 (S-CH<sub>2</sub>) ; 124,5 ; 125,7 ; 128,1 (C<sub>1</sub>) ; 131,4 ; 132,9 ; 140,8 (C<sub>2</sub>) ; 167,8 (C<sub>1</sub>-COOH) ; 171,1 (CH<sub>2</sub>-COOH).

### Synthèse du 3-acétoxybenzothiophène **2**

Dans un ballon de 500 ml muni d'un réfrigérant, on mélange 0,05 mole de l'acide 2-[(carboxyméthyl)sulfanyl]benzoïque **1** avec 20 ml de l'acide acétique et 80 ml de l'anhydride acétique. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant une heure. L'excès de l'anhydride acétique est éliminé sous pression réduite, le résidu réactionnel est lavé deux à trois fois avec de l'eau. L'acétoxybenzothiophène est extrait à chaud avec l'éther éthylique. L'extrait est purifié sur colonne de silice avec comme éluant un mélange d'hexane et d'éther éthylique dans un rapport respectif de 4/1. Le produit est obtenu sous forme d'huile rouge.

Huile rouge ; Rdt = 70% ; IR :  $\nu(\text{C}=\text{O})$  : 1764  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ en ppm) :** 2,41 (3H, s, COCH<sub>3</sub>) ; 7,46 (s, 1H, CH=C) ; 7,41-7,86 (m, 4H, H<sub>ar</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ en ppm) :** 21,0 ; 111,9 (C<sub>2</sub>) ; 120,5 ; 122,9 ; 124,4 ; 125,2 ; 132,2 ; 136,9 ; 140,8 (C<sub>3</sub>) ; 168,3 (C=O).

### Synthèse de la 2-benzylidènebenzothiophén-3(2H)-one et dérivés **3**

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un barboteur d'azote, on place 50 ml d'une solution aqueuse de soude (2N). (Le courant d'azote est barboté dans la solution avec agitation pendant 2 à 3 mn). Puis 0,02 mol de 3-acétoxybenzothiophène **2** est additionnée au mélange. À l'aide de l'ampoule à brome on additionne goutte à goutte 0,015

mol de l'arylaldéhyde dissous dans 4 ml d'éthanol, le reflux est poursuivi avec agitation jusqu'à la formation d'un solide. Ce dernier est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau et recristallisé dans l'éthanol.

**(Z)-2-Benzylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one (3a)**

Solide jaune ; Rdt = 80 % ; Pf : 134 °C.

**IR (KBr) :**  $\nu(\text{C=O})$  : 1681  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{C=C})$  : 1578  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 7,92 (s, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ) ; 7,90 (d, 1H, J = 7,8 Hz) ; 7,67 (d, 2H, J = 7,2 Hz) ; 7,28-7,55 (m, 5H) ; 7,25 (t, 1H, J = 8,1 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 123,9 ; 125,6 ; 127,1 ; 129,1 ; 130,0 ; 130,3 ; 130,5 ; 131,0 ; 133,5 ; 134,3 ; 135,3 ; 146,1 ; 188,7 (C=O).

**(Z)-2-(4-Méthylbenzylidène)benzo[b]thiophén-3(2H)-one (3b)**

Solide jaune ; Rdt = 83 % ; Pf : 144 °C.

**IR (KBr) :**  $\nu(\text{C=O})$  : 1679  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{C=C})$  : 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 7,95 (s, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ) ; 7,93 (d, 1H, J = 6,8 Hz) ; 7,61 (d, 2H, J = 8,7 Hz) ; 7,55 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 1,3 Hz, J<sub>2</sub> = 6,9 Hz) ; 7,49 (d, 1H, J = 7,7 Hz) ; 7,32-7,26 (m, 3H) ; 2,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 21,6 ; 123,8 ; 125,5 ; 126,9 ; 129,2 ; 129,8 ; 130,3 ; 130,6 ; 131,0 ; 131,5 ; 133,1 ; 133,7 ; 135,1 ; 140,8 ; 146,1 ; 188,6 (C=O).

**(Z)-2-(4-Méthoxybenzylidène)benzo[b]thiophén-3(2H)-one (3c)**

Solide jaune ; Rdt = 78 % ; Pf : 142 °C.

**IR (KBr) :**  $\nu(\text{C=O})$  : 1679  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{C=C})$  : 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 7,92 (s, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ) ; 7,88 (dd, 1H, J<sub>1</sub> = 7,7 Hz, J<sub>2</sub> = 1,1 Hz) ; 7,78 (m, 2H) ; 7,72 (m, 2H) ; 7,40 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 7,2 Hz, J<sub>2</sub> = 1,1 Hz) ; 7,13 (d, 2H, J = 9,8 Hz) ; 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 55,2 ; 124,3 ; 126,1 ; 127,5 ; 129,2 ; 130,6 ; 131,1 ; 132,7 ; 133,0 ; 133,5 ; 136,5 ; 152,4 ; 159,9 ; 188,7 (C=O).

**(Z)-2-(4-Chlorobenzylidène)benzo[b]thiophén-3(2H)-one (3d)**

Solide jaune ; Rdt = 85 % ; Pf : 162 °C.

**IR (KBr) :**  $\nu(\text{C=O})$  : 1678  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{C=C})$  : 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$  en ppm) :** 7,95 (d, 1H, J = 9,3 Hz) ; 7,89 (s, 1H, H <sub>$\beta$</sub> ) ; 7,64-7,56 (m, 3H) ; 7,51-7,43 (m, 3H) ; 7,33 (d, 1H, J = 9,8 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (δ en ppm) :** 124,3 ; 126,1 ; 127,5 ; 129,2 ; 130,6 ; 131,1 ;  
132,4 ; 133,1 ; 133,3 ; 135,8 ; 136,5 ; 146,1 ; 188,8 (C=O).

## Références bibliographiques

- [1] R. S. S. Liam, and W. I. O'Sullivan. Configuration of 2-Arylmethylene-2,3-di hydro-5-methylbenzo[b]thiophen-3-ones. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions*. 19 (1977), 1009-1012
- [2] K. Eggers, T.M. Fyles, P.J. Montoya-Pelaez, Synthesis and characterization of photoswitchable lipids containing hemithioindigo chromophores, *Journal of Organic Chemistry*. 66 (2001) 2966–2977.
- [3] A. Boughaleb, G. Al Houari, B. Bennani, M. Daoudi, B. Garrigues, A. Kerbal, M. El Yazidi, Cycloaddition des N-phényl-C-arylnitrilimines sur des dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophène-3(2H)-one (thioaurones), *Journal de La Société Chimique de Tunisie*. 12 (2010) 109–115.
- [4] A. Boughaleb, M. Akhazzane, G. Al, M. Daoudi, cycloaddition des aryl nitriloxydes sur des dérivés de la 2-Benzylidènebenzo[b]thiophen-3(2H) - one (thioaurones), *Journal de la Société Chimique de Tunisie*, 13(2011), 117-122.
- [5] Cabiddu, M. Grazia, One-Step Synthesis of Thioaurones, *Synthesis*, 2002,875-878, 10.1055/s-2002-28523
- [6] W. Ding, Y. Zhang, A. Yu, L. Zhang, X. Meng, Substrate-Controlled Domino Reactions of Crotonate-Derived Sulfur Ylides: Synthesis of Benzothiophene Derivatives, (2018). *the journal of organic chemistry* doi:10.1021/acs.joc.8b02152.
- [7] Y. Zhang, A. Yu, J. Jia, S. Ma, K. Li, Y. Wei, X. Meng, NaH promoted [4+3] annulation of crotonate-derived sulfur ylides with thioaurones: Synthesis of 2,5-dihydrobenzo[4,5]thieno[3,2-: B] oxepines, *Chemical Communications*. 53 (2017) 10672–10675.
- [8] M.T. Konieczny, W. Konieczny, S. Okabe, H. Tsujimoto, Y. Suda, K. Wierzba, Synthesis and cytostatic activity of 4,7-dihydroxythioaurone derivatives. Effect of B ring substitution on the activity., *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*. 54 (2006) 350–3.
- [9] E. Michalsky, I.S. Jaeger, P. Henklein, H. Kuhn, R. Preissner, Design and Biological Evaluation of Photo-Switchable Inhibitors, *Genome Informatics* 17(1) (2006) 141–151.
- [10] A. Sailer, F. Ermer, Y. Kraus, F.H. Lutter, C. Donau, M. Bremerich, J. Ahlfeld, O. Thorn-Seshold, S for Cellular Photopharmacology: Desymmetrised Molecular Switch Scaffolds Enabling Design Control over the Isomer-Dependency of Potent Antimitotic Bioactivity, *ChemBioChem*. (2019).
- [11] S. Herre, T. Schadendorf, I. Ivanov, C. Herrberger, W. Steinle, K. Rück-Braun, R. Preissner, H. Kuhn, Photoactivation of an inhibitor of the 12/15-lipoxygenase pathway, *ChemBioChem*. 7 (2006) 1089–1095.
- [12] M.T. Konieczny, W. Konieczny, Synthesis and reactivity of thioaurones over the past one hundred years, *Heterocycles*. 65 (2005) 451–464.
- [13] K. Eggers, T. M. Fyles, P. J. Montoya-Pelaez, Synthesis and characterization of photoswitchable lipids containing hemithioindigo chromophores. *The Journal of organic chemistry*, 66(2001), 2966-2977.
- [14] T. Schadendorf, C. Hoppmann, K. Rück-Braun, Synthesis of rigid photoswitchable hemithioindigo  $\omega$ -amino acids. *Tetrahedron Letters*, 48(2007), 9044-9047.

- [15] W. Steinle, K. Ruck-Braun, Synthesis and characterization of novel bifunctional hemithioindigo chromophores, *Organic Letters*. 5 (2003) 141–144.
- [16] T. Lougheed, V. Borisenko, T. Hennig, K. Rück-Braun, G.A. Woolley, Photomodulation of ionic current through hemithioindigo-modified gramicidin channels. *Organic et biomolecular chemistry*, 2(2004), 2798-2801.
- [17] N. Benferraha, M. Hammadia, D. Villeminc, Heterogeneous Catalyst BaO-KF: Dry synthesis of thioaurones as cytotoxic agents under focused microwaves irradiation. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, (2016), 75-82.
- [18] T. G. Cabiddu, S. Cabiddu, E. Cadoni, S. De Montis, C. Fattuoni, S. Melis, S. Chimiche, C. Universitaria, S.S. Bivio, One-Step Synthesis of Thioaurones, *Synthesis*, 7(2002) 1–4.
- [19] K. Sukanta, M. Chandrani, P. T. Kanti, Synthetic studies in sulfur heterocycles. One-pot synthesis of thioaurones and their conversion into [1] benzothieno [3, 2-b] pyrans via tandem reactions, *Arkivoc*, 2 (2006): 45-60.
- [20] M.T. Konieczny, W. Konieczny, S. Wolniewicz, K. Wierzba, Y. Suda, P. Sowiński, New domino reaction. One pot synthesis of 4,7-dihydroxythioaurone derivatives from benzaldehydes and 4-acetyl-2-oxo-benz[1,3]oxathiole, *Tetrahedron*. 61 (2005) 8648–8655.
- [21] G. Zheng, X. Ma, B. Liu, Y. Dong, M. Wang, Iodine-catalyzed intramolecular oxidative thiolation of vinylic carbon-hydrogen bonds via tandem iodocyclization and dehydroiodination: Construction of 2-methylene-3-thiophenones, *Advanced Synthesis and Catalysis*. 356 (2014) 743–748.
- [22] T.B. Nguyen, P. Retailleau, Cooperative Activating Effect of Tertiary Amine/DMSO on Elemental Sulfur: Direct Access to Thioaurones from 2'-Nitrochalcones under Mild Conditions, *Organic Letters*. 20 (2018) 186–189.
- [23] P. Friedländer, Ueber schwefelhaltige Analoga der Indigogruppe. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 39.1 (1906): 1060-1066.
- [24] P. Friedländer, Ueber Thionaphtenderivate und Thioindigo. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, 351.1-3 (1907): 390-420.
- [25] S. B. Awad, N. F. Abdul-Malik, Studies on Benzo [b] thiophen derivatives. Synthesis and reactions of 2-p-substituted Benzoylbenzo [b] thiophen-3 (2H) ones. *Australian Journal of Chemistry*, 28.3 (1975): 601-605.
- [26] J.I. Lee, Novel Synthesis of Thioaurones by the Regioselective Cyclization of 1-(2-Benzylthio)phenyl-3-phenyl-2-propyn-1-ones Derived from Thiosalicylic Acid, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 40 (2019) 70–73.
- [27] A. Rössing, Beobachtungen iiber innere Con- densationen bei Abkommlingen des Salieylaldehyds, *Berichte Der Deutschen Chemischen Gesellschaft*. 17 (1884) 2988–3010.

Chapitre II :

**Synthèse de quelques dérivés de la 2-amino-4-aryl-4H-pyrane**

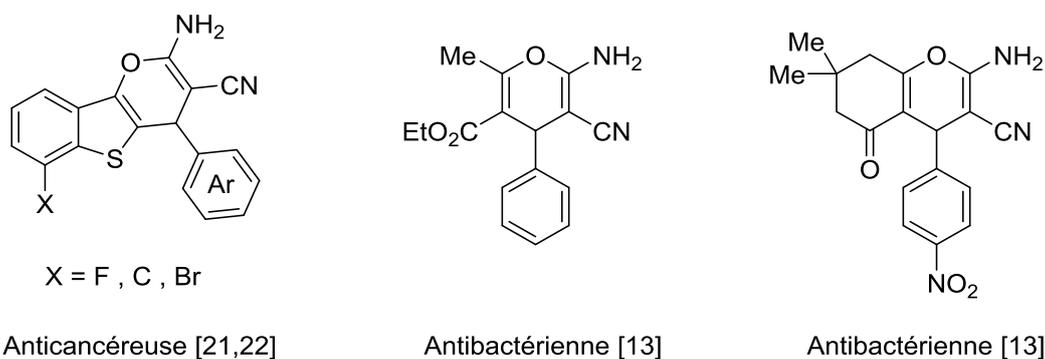
## I. Introduction

Les 2-amino-4-aryl-4H-pyranes constituent une classe de composés hétérocycliques ayant suscité un intérêt considérable, vu leur large spectre d'application dans divers domaines ; que ce soit en pharmacologie [1–3] ou en synthèse chimique [4–6]. En effet, le noyau 2-amino-4-aryl-4H-pyrane entre dans la conception de plusieurs molécules importantes possédant un large éventail d'activité biologique [7–12].

Ceci a donné une impulsion au développement des procédures de synthèse des composés hétérocycliques contenant ce noyau benzopyranique [13–15]. Plusieurs méthodes dédiées à la synthèse de ces dérivés ont été décrites dans la littérature [16–18]. Nous présentons dans cette mise au point la synthèse et les propriétés biologiques de systèmes hétérocycliques dérivés de la 2-amino-4-aryl-4H-pyrane.

## II. Intérêt biologique

L'analyse des données de la littérature montre qu'un certain nombre de molécules synthétiques portant le motif 2-amino-4-aryl-4H-pyrane sont douées d'activités biologiques potentielles, telle que : l'activité anticancéreuse [19–22], l'activité antibactérienne [6,13] et l'activité antirhumatismale [23]...etc. La figure 1 regroupe quelques molécules biologiquement actives incorporant le motif 2-amino-4-aryl-4H-pyrane.



**Figure 1** : Quelques dérivés de la 2-amino-4-aryl-4H-pyrane biologiquement actifs.

## III. Rappel bibliographique sur la synthèse des 2-amino-4-aryl-4H-pyranes

Les principales méthodes de synthèse proposées, peuvent être divisées en deux catégories. La première met en jeu une réaction d'addition de Michael des composés à méthylène actif sur des accepteurs de Michael. La deuxième met en jeu une réaction multicomposantes.

## 1) Réaction d'addition de Michael

L'addition de Michael est une réaction très importante qui permet la création de liaisons carbone-carbone, voire même de liaisons soufre-carbone, oxygène-carbone et azote-carbone. Elle s'agit de l'addition d'un nucléophile (donneur de Michael) sur des accepteurs de Michael généralement des oléfines ou des alcynes activés par des groupements attracteurs d'électrons [24,25].

La synthèse des 2-amino-4-aryl-5-acétyl-3-cyanopyrano[3,2-b]indoles constitue une application de la réaction d'addition-1,4 de Michael. Cette dernière est réalisée par action du malononitrile sur les 2-arylidène-1-acétylindolin-3-ones en présence de la triéthylamine comme catalyseur basique. Le produit de Michael intermédiaire subit une réaction de cyclisation intramoléculaire dans le reflux d'éthanol (schéma 1) [26].

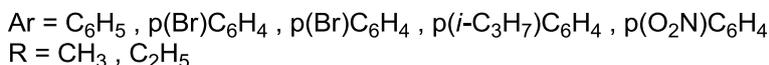
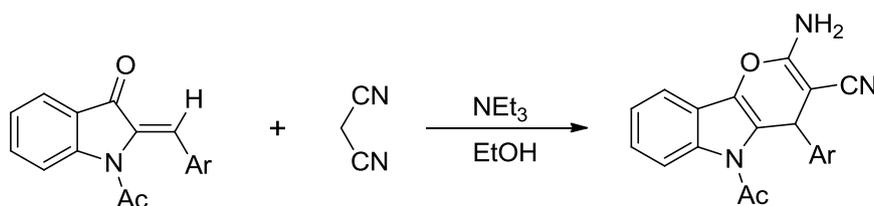
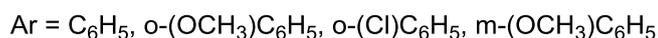
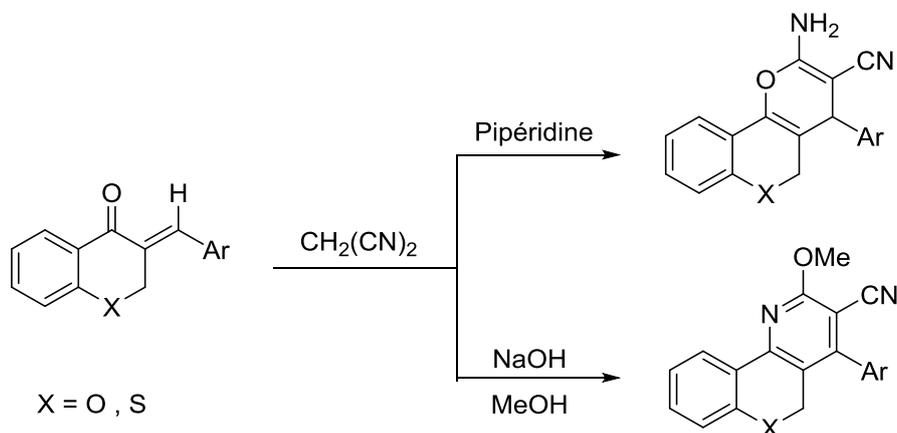


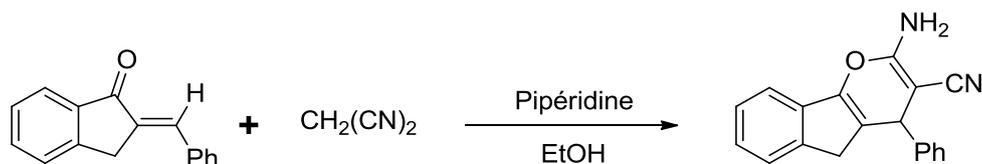
Schéma 17

De même, les 3-arylidènechromanones et leurs analogues soufrés réagissent avec le malononitrile en présence de la pipéridine pour donner les 2-amino-3-cyano-4-aryl-4H-pyranes. Les auteurs ont aussi montré que la substitution de la pipéridine par l'hydroxyde de sodium (NaOH) entraîne la formation d'autres composés dérivés des 4-aryl-3-cyano-2-méthoxypyridines (schéma 2) [27,28].



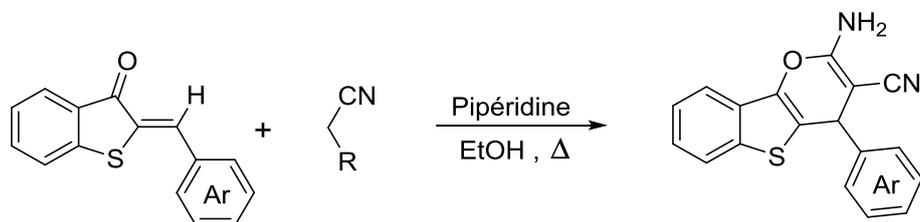
### Schéma 18

L'utilisation du benzylidénindanone comme accepteur de Michael dans la réaction avec le malononitrile fourni un composé tricyclique le 2-amino-3-cyano-4-phényl-4,5-dihydroindeno[1,2-b]pyrane (schéma 3) [28].



### Schéma 19

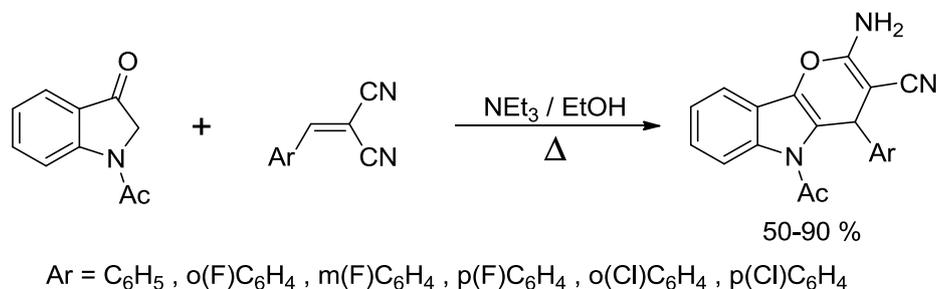
En 2015, El Yazidi et al. [29–32] ont étudié la réactivité des dérivés de la thioaurone vis-à-vis le malononitrile et le cyanoacétate d'éthyle. Les auteurs ont montré que la réaction aboutit respectivement à la formation des dérivés des 2-amino-3-cyano-4-phényl-4H-[1]benzothiéno[3,2-b]pyrane et 2-amino-3-éthoxycarbonyl-4-phényl-4H-[1]benzothiéno[3,2-b]pyrane (schéma 4).



### Schéma 20

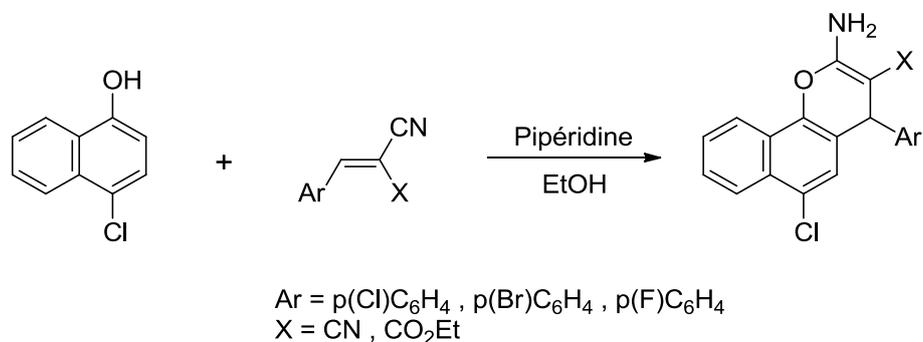
Par rapport aux réactions décrites précédemment sur les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, les additions conjuguées des composés à protons acides sur les arylidènemalononitriles et ces dérivés procèdent de la même façon et aboutissent à des produits similaires.

Par exemple, l'addition de l'acétylindol-3(2H)-one les arylidènemalononitriles dans le reflux d'éthanol en présence de la triéthylamine conduit à des 5-acétyl-2-amino-4-aryl-3-cyano-4H-pyrano[3,2-b]indoles en bons rendements (schéma 4) [33].<sup>[55]</sup>



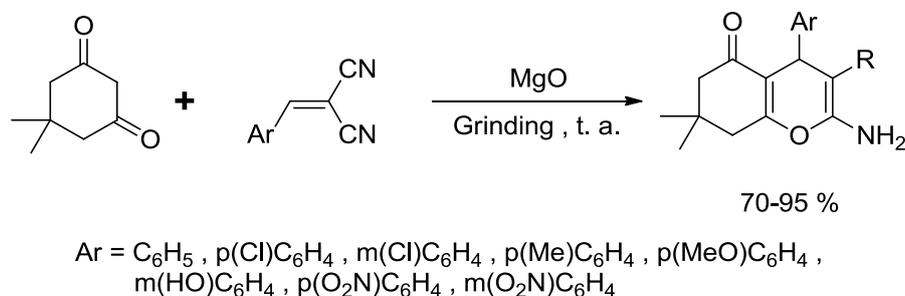
**Schéma 21**

L'emploi du 4-chloro-1-naphtol comme produit à proton actif dans la réaction d'addition sur les 4-halogénobenzylidènemalononitriles a aussi été envisagé. Cette addition aboutit en présence de la pipéridine aux 2-amino-4-aryl-6-chloro-1H-benzo[h]chromène-2-carbonitriles et 2-amino-4-aryl-6-chloro-1H-benzo[h]chromène-2-carboxylates d'éthyle. La plus part des composés synthétisés ont montré une forte activité antimicrobienne (schéma 5)[5].



**Schéma 22**

D. Kumar et ses collaborateurs ont montré que la réaction d'addition entre le 5,5-diméthylcyclohexane-1,3-dione et les arylidènemalononitriles en présence du MgO dans des conditions douces (température ambiante, sans solvant) produisait des 2-amino-3-cyano-4-aryl-5-oxo-5,6,7,8-tétrahydro-4H-chromènes (schéma 6). L'activité antibactérienne des produits obtenus a été effectuée in vitro contre des souches bactériennes standard (gram<sup>-</sup> et gram<sup>+</sup>)[13].

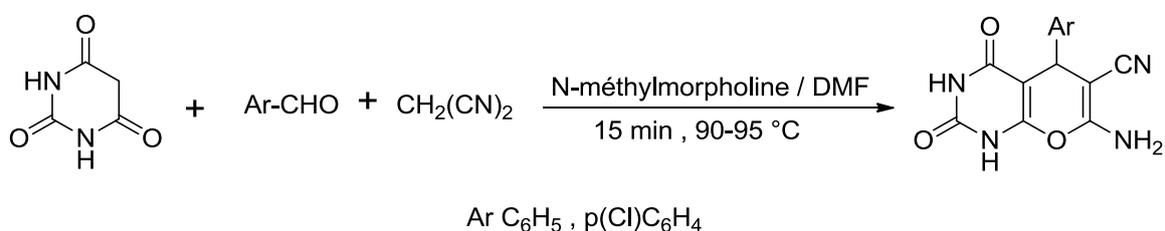


**Schéma 23**

## 2) Approche multicomposante

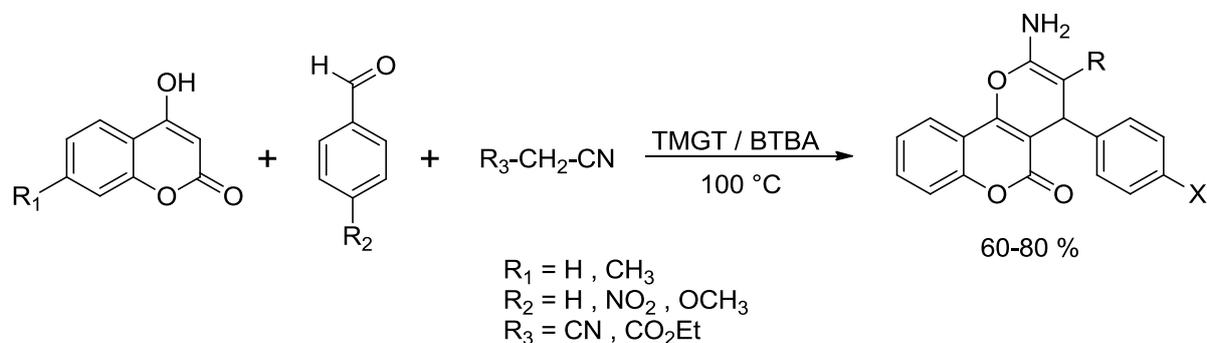
Parmi les approches décrites dans la littérature, les réactions multicomposantes (MCRs) représentent une véritable alternative pour la construction des chimiothèques. Ces réactions mettent en jeu au moins trois réactifs, pour former en une seule étape, un seul produit contenant la majorité des atomes des précurseurs.

A titre d'exemple, la synthèse des 2-amino-4-aryl-3-cyano-4H-pyranes via l'approche multicomposante dans un minimum d'étapes. Cette étude a été effectuée par Shestopalov et al.[34], à partir de l'acide barbiturique, arylaldéhydes et le malononitrile en présence de la N-méthylmorpholine comme catalyseur basique dans le reflux du DMF. Les auteurs ont montré que la réaction aboutit dans environ 15 minutes à la formation de 7-amino-5-aryl-6-cyano-2,4-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1H-pyrano [2,3-d]pyrimidines en bon rendement (schéma 7).



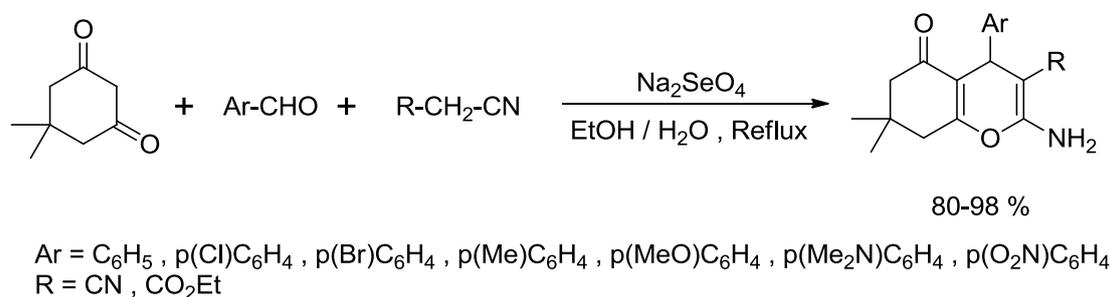
**Schéma 24**

De façon similaire, les 4-hydroxycoumarines réagissent avec les arylaldéhydes et les méthylènes activés par des groupements attracteurs d'électrons en présence du liquide ionique basique. Le mélange des 3 réactifs a été chauffé à 100 °C pendant 1h pour aboutir à des 2-amino-4-aryl-4H-pyranes avec un bon rendement (schéma 8)[18].



**Schéma 25**

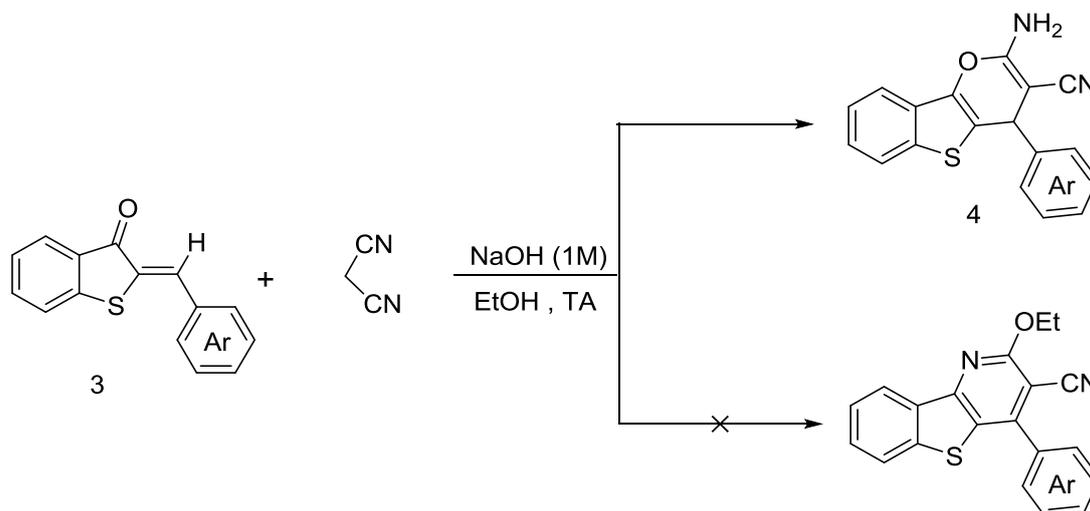
R. Hekmatshoar et al.[35], ont met au point pour la première fois l'utilisation du sélénate de sodium ( $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ ) comme catalyseur dans la préparation des composés de type 2-amino-4-aryl-4H-pyranes (schéma 9).



**Schéma 26**

### 3) Etude de la réactivité du malononitrile avec les dérivés de la thioaurone

Dans l'objectif d'étudier l'influence des conditions opératoires sur la réaction d'addition des composés à méthylène activé sur les dérivés de la thioaurone tout en se basons sur les travaux publiés précédemment[29–32]. Nous avons envisagé d'étudier la réactivité des dérivés de la thioaurone vis-à-vis le malononitrile dans l'éthanol à température ambiante en présence de l'hydroxyde de sodium. Nous avons constaté que la réaction aboutit aux mêmes produits obtenus lors de l'utilisation de la pipéridine dans l'éthanol à chaud (schéma 11).

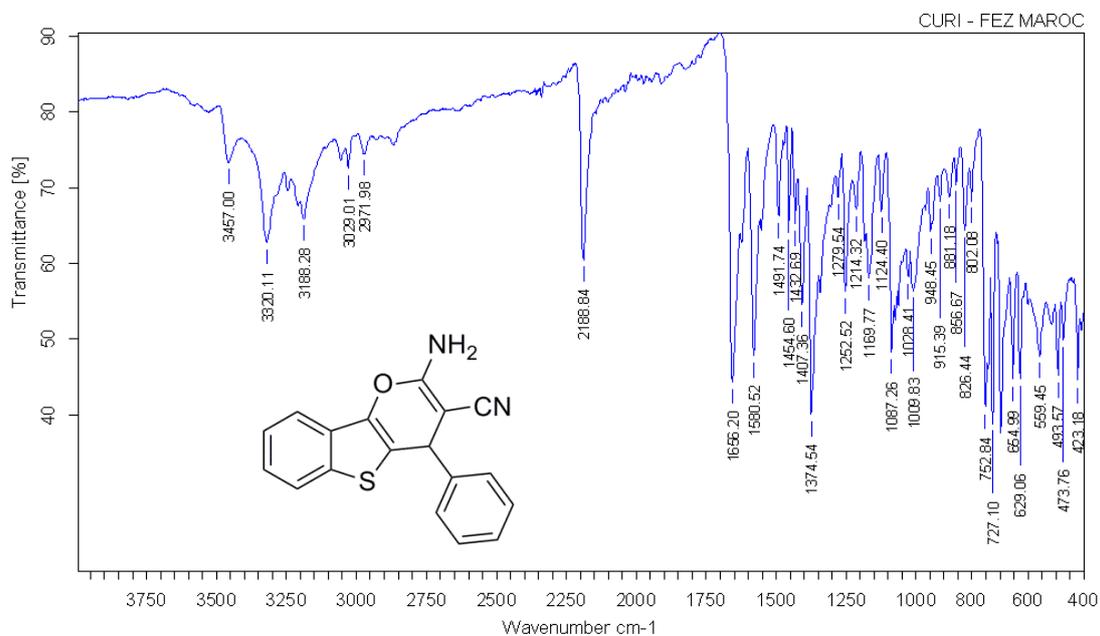


**Schéma 27**

Le traitement des buts réactionnels dans chaque reprise a permis d'isoler d'une manière reproductible, un seul produit avec un rendement modéré à excellent. Les structures développées des produits obtenus ont été établies sur la base des données spectroscopiques IR et RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

L'analyse du spectre IR du produit **4** (figure 2) obtenu par action du malononitrile sur la thioaurone révèle en particulier la présence des bandes caractéristiques suivantes :

- 3 bandes vers  $3457$ ,  $3320$  et  $3188\text{ cm}^{-1}$  relatives à l'absorption de la liaison N-H de la fonction amine primaire. L'apparition de 3 bandes est attribuable à l'équilibre tautomère de la fonction nitrile conjuguée ( $\text{H}_2\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{CN} = \text{HN}=\text{C}-\text{C}-\text{CN}$ ).
- Une autre bande vers  $2188\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la vibration de la fonction nitrile  $\nu_{\text{CN}}$ .
- Une bande vers  $1656\text{ cm}^{-1}$  attribuable à la déformation dans le plan de la liaison N-H ( $\delta_{\text{N-H}}$ ).



**Figure 1** : Spectre IR du composé **4**.

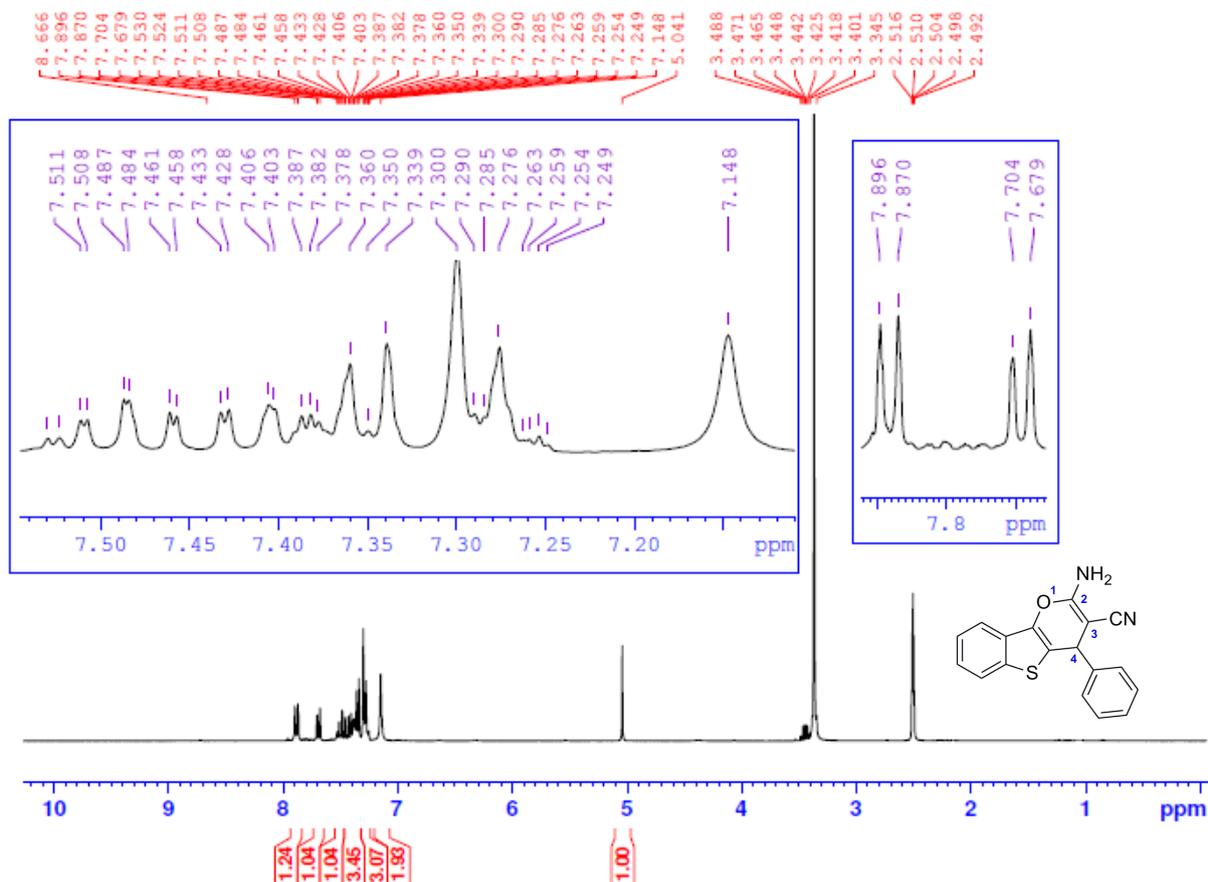
Les résultats relatifs à l'étude spectroscopique IR des autres 2-amino-4-aryl-3-cyano-4H-benzothienopyranes **3** synthétisées sont regroupés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Données spectrales IR des composés **4**.

Pds	Ar	IR ( $\nu$ en $\text{cm}^{-1}$ )			
		$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{CN})$	$\nu_{\text{dét}}(\text{N-H})$	$\nu(\text{C=C})$
<b>4a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	3457, 3320, 3188	2188	1656	1580
<b>4b</b>	$p(\text{H}_3\text{C})\text{C}_6\text{H}_4$	3457, 3316, 3195	2193	1651	1576
<b>4c</b>	$p(\text{H}_3\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4$	3456, 3318, 3194	2191	1650	1670
<b>4d</b>	$p(\text{Cl})\text{C}_6\text{H}_4$	3464, 3316, 3195	2190	1652	1654

L'analyse du spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **4a** (figure 3) obtenu par action du malononitrile sur la thioaurone montre la présence en particulier des signaux suivants :

- Un signal singulet à 5,04 ppm caractéristique du proton benzylique ( $\text{Ph-CH}$ ).
- Un autre signal singulet à 7,14 ppm attribuable aux protons du groupement amine ( $\text{NH}_2$ ).
- Les protons aromatiques résonnent dans l'intervalle 7,29-7,90 ppm.



**Figure 2 :** Spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **4a** enregistré dans le DMSO-d<sub>6</sub>.

L'examen du spectre RMN-<sup>13</sup>C du composé **4a** enregistré dans le DMSO-d<sub>6</sub> (figure 3) révèle en plus des signaux attribuables aux carbones aromatiques, l'existence des signaux suivants :

- Un signal à 39,1 ppm correspondant au carbone C<sub>4</sub> (Ph-CH).
- Un signal du carbone C<sub>3</sub> qui apparait à 56,2 ppm.
- Un signal à 160,9 ppm qui correspond au carbone C<sub>2</sub>.
- Un signal à 120,4 ppm attribuable au carbone du groupement nitrile (CN).

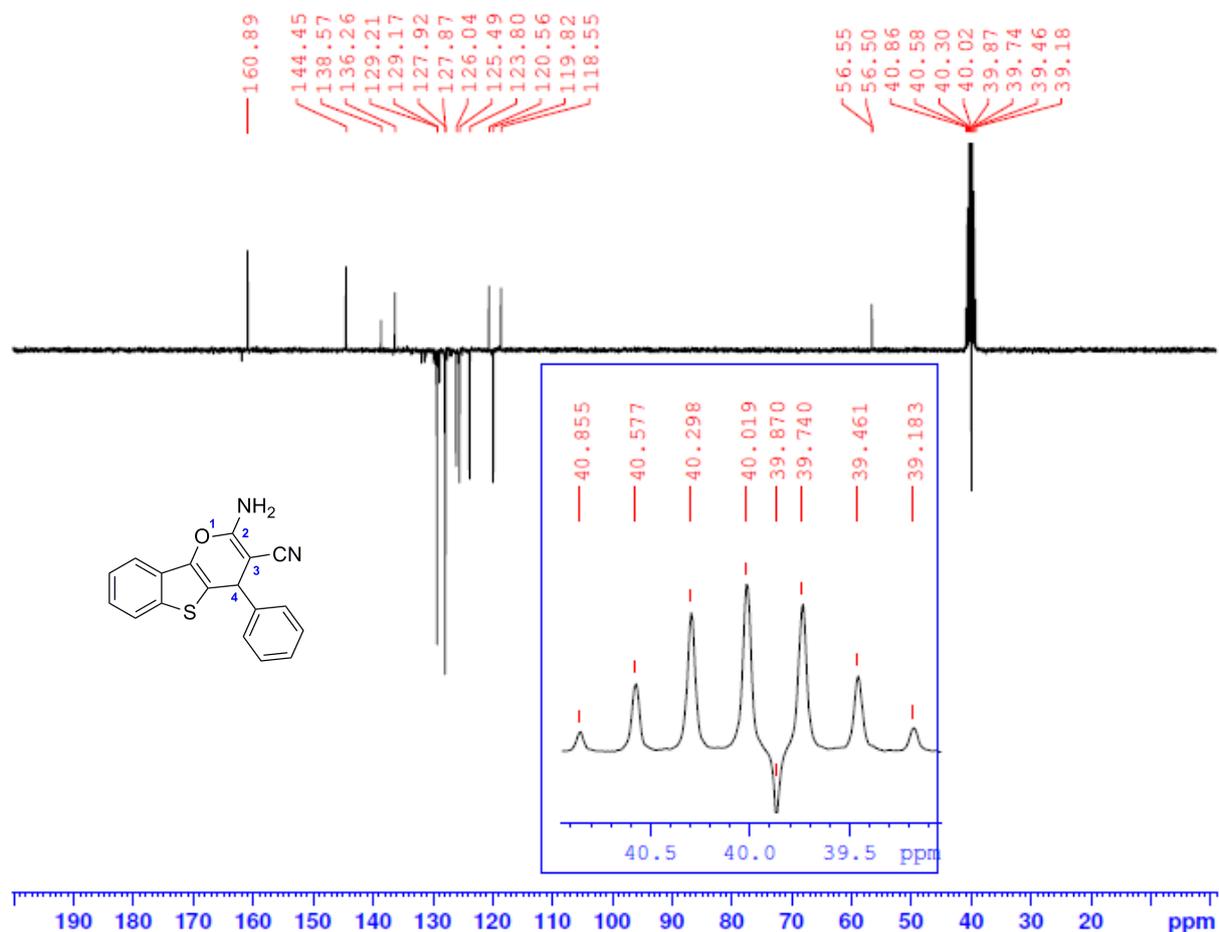


Figure 3 : Spectre RMN $^{13}\text{C}$  du composé **3a** enregistré dans le  $\text{DMSO-d}_6$ .

Les résultats relatifs aux études spectroscopiques RMN du proton et du carbone 13 des autres 2-amino-4-aryl-3-cyano-4H-benzothiénypranes **4** synthétisées sont regroupés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractéristiques spectroscopiques RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ) des composés **3**.

Pdts	Ar	RMN- $^1\text{H}$ ( $\delta$ en ppm)			RMN- $^{13}\text{C}$ ( $\delta$ en ppm)			
		$\delta(\text{H}_4)$	$\delta(\text{NH}_2)$	$\delta(\text{H}_{\text{ar}})$	$\delta(\text{C}_2)$	$\delta(\text{C}_3)$	$\delta(\text{C}_4)$	$\delta(\text{CN})$
<b>4a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	5,04	7,14	7,24-7,70	160,9	56,5	39,7	120,5
<b>4b</b>	$\text{p}(\text{H}_3\text{C})\text{C}_6\text{H}_4$	4,99	7,13	7,16-7,87	160,8	56,7	39,5	120,5
<b>4c</b>	$\text{p}(\text{H}_3\text{CO})\text{C}_6\text{H}_4$	4,98	7,07	6,89-7,88	160,7	56,9	39,1	120,5
<b>4d</b>	$\text{p}(\text{Cl})\text{C}_6\text{H}_4$	5,09	7,20	7,29-7,90	160,9	56,2	39,2	120,4

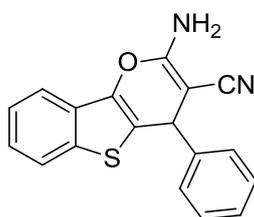
## Conclusion

En guise de conclusion, les dérivés de la thioaurone ont montré une très bonne réactivité vis-à-vis du malononitrile. Cette réactivité, généralement observée dans les alcènes activés est due à la présence du système de carbonyle  $\alpha,\beta$ -insaturé hautement réactif. Nous avons remarqué que l'utilisation de l'hydroxyde de sodium n'influe pas sur la nature des produits de la réaction. La réaction aboutit toujours au système tricyclique comportant le motif 2-amino-4-aryl-4H-benzothiényopyrane avec de bons rendements. Les structures proposées sont en bon accord avec les données spectrales IR et RMN ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ ).

## Partie expérimentale

### Mode opératoire générale

Dans un ballon bicol de 100 ml équipé d'une ampoule à brome et surmonté d'un réfrigérant, on introduit 4 mmol de la thioaurone dans 30 ml d'éthanol. Le mélange est porté à reflux jusqu'à la dissolution totale de la thioaurone. A l'aide de l'ampoule à brome, 1 ml de l'hydroxyde de sodium (20%) puis une solution de malononitrile dans 2 ml d'éthanol sont rajoutés goutte à goutte. L'évolution de la réaction est suivie par chromatographie sur couche mince. Une fois la réaction terminée, le solvant est éliminé à l'aide de l'évaporateur rotatif. Le résidu obtenu est finalement cristallisé dans l'éthanol. Les résultats obtenus sont donnés ci-après.



### 2-Amino-3-cyano-4-phényl-4H-1-benzothiényl[3,2-b]pyrane (3a)

Cristaux rouge ; Rdt = 77 % ; Pf : 220 °C.

**IR** :  $\nu(\text{NH}_2)$  : 3457, 3320, 3318  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\delta(\text{NH}_2)$  : 1656  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{CN})$  : 2188  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 5,04 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,14 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7,28 (d, 3H, J = 7,2 Hz) ; 7,33-7,43 (m, 3H) ; 7,48 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 8,1 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz) ; 7,69 (d, 1H, J = 7,5 Hz) ; 7,88 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**NMR-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 39,8 (C<sub>4</sub>) ; 56,5 (C<sub>3</sub>) ; 118,5 ; 119,8 ; 120,5 (CN) ; 123,8 ; 125,4 ; 126,0 ; 127,8 ; 127,9 ; 129,1 ; 129,2 ; 136,2 ; 138,5 ; 144,4 ; 160,8 (C<sub>2</sub>).

### 2-Amino-3-cyano-4-(4-méthylphényl)-4H-1-benzothiényl[3,2-b]pyrane (3b)

Solide blanchâtre ; Rdt = 77 % ; Pf : 240 °C.

**IR** :  $\nu(\text{NH}_2)$  : 3457, 3316, 3195  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\delta(\text{NH}_2)$  : 1651  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{CN})$  : 2193  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 2,28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 4,98 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,13 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7,14 (d, 4H, J = 8,4 Hz) ; 7,40 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 8,2 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz) ; 7,48 (t, 1H, J = 8,1 Hz, J = 1,1 Hz) ; 7,67 (d, 1H, J = 7,5 Hz) ; 7,87 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 21,1 (CH<sub>3</sub>) ; 39,5 (C<sub>4</sub>) ; 56,7 (C<sub>3</sub>) ; 118,8 ; 119,7 ; 120,5 (CN) ; 123,7 ; 125,4 ; 125,9 ; 127,8 ; 129,2 ; 129,7 ; 136,2 ; 137,1 ; 138,4 ; 141,5 ; 160,8 (C<sub>2</sub>).

### 2-Amino-3-cyano-4-(4-méthoxyphényl)-4H-1-benzothiényl[3,2-b]pyrane (3c)

Cristaux blanc ; Rdt = 77 % ; Pf : 244 °C.

**IR** :  $\nu(\text{NH}_2)$  : 3456, 3418, 3194  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\delta(\text{NH}_2)$  : 1653  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{CN})$  : 2191  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 3,74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>) ; 4,98 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 6,91 (d, 2H, J = 8,6 Hz) ; 7,07 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7,20 (d, 2H, J = 8,6 Hz) ; 7,40 (td, 1H, J<sub>1</sub>= 8,1 Hz, J<sub>2</sub>= 1,1 Hz) ; 7,48 (td, 1H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub>= 0,9 Hz) ; 7,68 (d, 1H, J = 7,7 Hz) ; 7,87 (d, 1H, J = 7,9 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 39,1 (C<sub>4</sub>) ; 55,5 (OCH<sub>3</sub>) ; 56,9 (C<sub>3</sub>) ; 114,5 ; 119,0 ; 119,7 ; 120,5 (CN) ; 123,7 ; 125,4 ; 125,9 ; 128,9 ; 129,2 ; 136,2 ; 136,5 ; 138,4 ; 159,0 (C-OCH<sub>3</sub>) ; 160,7 (C<sub>2</sub>).

### **2-Amino-3-cyano-4-(4-chlorphényl)-4H-1-benzothiéno[3,2-b]pyrane (3d)**

Solide verdâtre ; Rdt = 73 % ; Pf : 252 °C.

**IR** :  $\nu(\text{NH}_2)$  : 3464, 3316, 3195  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\delta(\text{NH}_2)$  : 1652  $\text{cm}^{-1}$  ;  $\nu(\text{CN})$  : 2190  $\text{cm}^{-1}$ .

**RMN-<sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 5,09 (s, 1H, H<sub>4</sub>) ; 7,20 (s, 2H, NH<sub>2</sub>) ; 7,32 (d, 2H, H<sub>ar</sub>, J = 8,5 Hz) ; 7,38-7,41 (m, 3H) ; 7,49 (td, 1H, J<sub>1</sub>= 8,0 Hz, J<sub>2</sub>= 0,8 Hz) ; 7,69 (d, 1H, J = 7,5 Hz) ; 7,89 (d, 1H, J = 7,8 Hz).

**RMN-<sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) ( $\delta$  en ppm)** : 39,1 (C<sub>4</sub>) ; 56,2 (C<sub>3</sub>) ; 117,9 ; 119,8 ; 120,4 (CN) ; 124,5 ; 125,9 ; 126,5 ; 129,1 ; 129,2 ; 129,8 ; 132,5 ; 136,3 ; 138,7 ; 143,4 ; 160,9 (C<sub>2</sub>).

## Références bibliographiques

- [1] P.K. Paliwal, S. Rao Jetti, S. Jain, Chemistry Green approach towards the facile synthesis of dihydropyrano (c)chromene and pyrano[2,3-d]pyrimidine derivatives and their biological evaluation, *Medicinal Chemistry Research*. 22 (2013) 2984–2990.
- [2] S. Bhavanarushi, V. Kanakaiiah, E. Yakaiah, , Synthesis, cytotoxic, and DNA binding studies of novel fluorinated condensed pyrano pyrazoles. *Medicinal Chemistry Research* 22.5 (2013): 2446-2454.
- [3] M. N.Erichsen, T. H. Huynh, B. Abrahamsen, J. F. Bastlund, C. Bundgaard, O. Monrad, ... L. Bunch, Structure– activity relationship study of first selective inhibitor of excitatory amino acid transporter subtype 1: 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-7-(naphthalen-1-yl)-5-oxo-5, 6, 7, 8-tetrahydro-4 H-chromene-3-carbonitrile. *Journal of medicinal chemistry*, 53.19 (2010): 7180-7191.
- [4] A. H. Bedair, El-Hady, A. Nagwa, M. S. Abd El-Latif, 4-Hydroxycoumarin in heterocyclic synthesis, Part III. Synthesis of some new pyrano [2, 3-d] pyrimidine, 2-substituted [1, 2, 4] triazolo [1, 5-c] pyrimidine and pyrimido [1, 6-b][1, 2, 4] triazine derivatives. *Il Farmaco* 55.11-12 (2000): 708-714.
- [5] Khafagy, M. Mostafa , Abd El-Wahab, Ashraf Hf, Eid, A. Fathy , et al. Synthesis of halogen derivatives of benzo [h] chromene and benzo [a] anthracene with promising antimicrobial activities. *Il Farmaco*,. 57(2002), 715-722.
- [6] I. A Al-Masoudi, Y. A. Al-Soud, N. J. Al-Salihi, N. A. Al-Masoudi, 1, 2, 4-Triazoles: Synthetic approaches and pharmacological importance. *Chemistry of Heterocyclic Compounds* 42.11 (2006): 1377-1403
- [7] M. Mahmoodi, A. Aliabadi, S. Emami, M. Safavi, S. Rajabalian, Full Paper Synthesis and in-vitro Cytotoxicity of Poly-functionalized, *Archiv Der Pharmazie*, 343(7), (2010) 411–416.
- [8] J. Skommer, D. M. Wlodkowic, M . Eray, J .Pelkonen, a small molecule Bcl-2 antagonist, induces apoptosis and modulates action of selected anticancer drugs in follicular lymphoma B cells. *Leukemia research* 30.3 (2006): 322-331.
- [9] S. Kasibhatla, H. Gourdeau, K. Meerovitch, J. Drewe, S. Reddy, L. Qiu, H. Zhang, F. Bergeron, D. Bouffard, Q. Yang, J. Herich, S. Lamothe, S.X. Cai, B. Tseng, Discovery and mechanism of action of a novel series of apoptosis inducers with potential vascular targeting activity, 3, *Molecular cancer therapeutics*, (2004) 1365–1374.
- [10] W. Kemnitzer, S. Kasibhatla, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, S. Jia, L. Xu, C. Crogan-grundy, N. Barriault, L. Vaillancourt, S. Charron, J. Dodd, G. Attardo, D. Labrecque, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, S. Xiong, Discovery of 4-aryl-4H-chromenes as a new series of apoptosis inducers using a cell-and caspase-based high-throughput screening assay. 2. Structure–activity relationships of the 7-and 5-, 6-, 8-positions. *Bioorganic & medicinal chemistry letters* 15.21 (2005): 4745-4751.
- [11] W. Kemnitzer, J. Drewe, S. Jiang, H. Zhang, J. Zhao, C. Crogan-grundy, L. Xu, B. Tseng, S. Kasibhatla, S.X. Cai, Discovery of 4-Aryl-4 H -chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay . 3 . Structure - Activity Relationships of Fused Rings at the 7 , 8-Positions, (2007) 2858–2864.
- [12] W. Kemnitzer, J. Drewe, S. Jiang, H. Zhang, C. Crogan-grundy, D. Labrecque, M. Bubenick, G. Attardo, R. Denis, S. Lamothe, H. Gourdeau, B. Tseng, S. Kasibhatla, Discovery of 4-Aryl-4 H -chromenes as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High Throughput Screening Assay . 4 . Structure – Activity Relationships of N -Alkyl Substituted Pyrrole Fused at the 7 , 8-Positions, *Journal of medicinal chemistry*, 51(2008) 417–423.

- [13] D. Kumar, V.B. Reddy, S. Sharad, U. Dube, S. Kapur, *European Journal of Medicinal Chemistry Short communication A facile one-pot green synthesis and antibacterial activity tetrahydro-4 H -chromenes*, *European Journal of Medicinal Chemistry*. 44 (2009) 3805–3809.
- [14] R. Gengan, A. Murugesan, R.M. Gengan, A. Krishnan, *Green approach : Nanocrystalline titania-based sulfonic acid catalyst for the synthesis of Green approach : Nanocrystalline titania-based sulfonic acid catalyst for the synthesis of piperazinyl-quinolinyl pyran derivatives*, (2017).
- [15] R.W. Daisley, Z.A. Elagbar, J. Walker, *Reaction of indol-3(2H)-one derivatives with some active methylene compounds*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*. 19 (1982) 1013–1016.
- [16] G. Sabitha, M. Bhikshapathi, S. Nayak, R. Srinivas, J.S. Yadav, *Triton B Catalyzed Three-Component , One-Pot Synthesis of 2-Amino-2-chromenes at Ambient Temperature Multicomponent reactions are gaining importance*, (2011).
- [17] A. Shaabani, R. Ghadari, S. Ghasemi, M. Pedarpour, A.H. Rezayan, A. Sarvary, S.W. Ng, *Novel One-Pot Three- and Pseudo-Five-Component Reactions : Synthesis of Functionalized Benzo [ g ] - and Dihydropyrano [ 2 , 3- g ] chromene Derivatives*, *Journal of Combinatorial Chemistry*, 11(2009), 956–959.
- [18] A. Shaabani, S. Samadi, Z. Badri, A. Rahmati, *Ionic liquid promoted efficient and rapid one-pot synthesis of pyran annulated heterocyclic systems*, *Catalysis letters*, 104(2005), 39–43.
- [19] D.A.N.L. Wood, D. Panda, T.R. Wiernicki, L. Wilson, M.A.N.N. Jordan, J.A.I.P.A.L. Singh, D.L.W. Indiana, *Inhibition of Mitosis and Microtubule Function through Direct Tubulin Binding by a Novel Antiproliferative Naphthopyran*, *Molecular pharmacology*, 444(1997), 437–444.
- [20] J. Wang, D. Liu, Z. Zhang, S. Shan, X. Han, S.M. Srinivasula, C.M. Croce, E.S. Alnemri, Z. Huang, *Structure-based discovery of an organic compound that binds Bcl-2 protein and induces apoptosis of tumor cells*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97 (2000), 2–7.
- [21] A. Mouineer, A. Zaher, A. El-Malah, E.A.-F. Sobh, *Design, Synthesis, Antitumor activity, cell cycle analysis and ELISA assay for Cyclin Dependant Kinase-2 of a new (4-aryl-6-flouro-4H-benzo[4, 5] thieno[3, 2-b] pyran) derivatives.*, *Mediterranean Journal of Chemistry*. 6 (2017) 165.
- [22] A.F. Zaher, S.M. Abuel-maaty, H.B. El-nassan, S.A.S. Amer, T.M. Abdelghany, A.F. Zaher, S.M. Abuel-maaty, H.B. El-nassan, S.A.S. Amer, *Synthesis , antitumor screening and cell cycle analysis of novel benzothieno [ 3 , 2-b ] pyran derivatives*, *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 6366 (2016) , 145-153..
- [23] C.W. Smith, J.M. Bailey, M.E.J. Billingham, S. Chandrasekhar, C.P. Dell, A.K. Harvey, C.A. Hicks, A.E. Kingston, G.N. Wishart, E. Lilly, S. Gu, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5 (1995) 2783–2788.
- [24] B.D. Mather, K. Viswanathan, K.M. Miller, T.E. Long, *Michael addition reactions in macromolecular design for emerging technologies*, *Progress in Polymer Science*, 31 (2006), 487–531.
- [25] C.F. Nising, S. Bräse, *Recent Developments in the Field of Oxa-Michael Reactions* *Chemical Society Reviews*, 41 (2017) 988–999.
- [26] V.S. Velzheva, K. V. Nevskii, N.N. Suvorov, *Synthesis of pyrrolo[1,2-a]indoles from 2-arylidene-3-indolinones*, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 21 (1985) 235–235.
- [27] T. A. Nakib, V. Bezjak, S. Rashid, B. Fullam, M. J Meegan, *The synthesis and antifungal activity of 2-amino-4-aryl-4H, 5H-[1] benzothiopyrano [4, 3-b] pyran-3-carbonitriles and 2-alkoxy-4-aryl-5H-[1] benzothiopyrano [4, 3-b] pyridine-3-carbonitriles*. *European journal of medicinal chemistry*, 26(1991), 221-230.
- [28] D. V. Tyndall, T. Al Nakib, M. J. Meegan, *A novel synthetic route to phenyl-*

- substituted pyridines synthesis of [1] benzopyrano [4, 3-b] pyridines,[1] benzothiopyrano [4, 3-b] bpyridines and pyrido [3, 2-b][1, 4] benzothiazines (1 azaphenothiazines). *Tetrahedron letters*, 29(1988), 2703-2706.
- [29] M. Bakhouch, G. Al Houari, M. Daoudi, A. Kerbal, M. El yazidi, Michael addition of active methylene compounds to (Z)-2-arylidenebenzo[b]thiophen-3(2H)-ones, *Mediterranean Journal of Chemistry*. 4 (2015) 9–17.
- [30] M. Bakhouch, A. Mahfoud, M. El Yazidi, M. Saadi, L. El Ammari, Crystal structure of ethyl 2-amino-4-(4-chlorophenyl)-4H-1- benzothieno[3,2-b]pyran-3-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E*. E71 (2015) o619–o620.
- [31] M. Bakhouch, A. Kerbal, M. El Yazidi, M. Saadi, L. El Ammari, Crystal structure of ethyl 2-amino-4-(4-methoxyphenyl)-4H- 1-benzothieno[3,2-b]pyran-3-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E*. E71 (2015) o366–o367.
- [32] M. Bakhouch, G. Al Houari, E. Yazidi, M. Saadi, L. El Ammari, Ethyl 2-amino-4-(3-nitrophenyl)-4H-1- benzothieno[3,2-b]pyran-3-carboxylate, *Acta Crystallographica Section E*. E70 (2014) o587-7.
- [33] A.M. Shestopalov, O.A. Naumov, V.N. Nesterov, One-step synthesis of 5-acetyl-2-amino-4-aryl-3-cyano- 4H-pyrano[3,2-b]indoles. Molecular and crystal structure of 5-acetyl-2-amino-4-(4'-chloro-3'-nitrophenyl)-3-cyano-4H-pyrano[3,2-b]indole, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 52 (2003) 179–186.
- [34] A.A. Shestopalov, L.A. Rodinovskaya, A.M. Shestopalov, V.P. Litvinov, Single step synthesis of substituted 7-aminopyrano[2,3-d ]pyrimidines, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*. 53 (2004) 2342–2344.
- [35] R. Hekmatshoar, S. Majedi, K. Bakhtiari, Sodium selenate catalyzed simple and efficient synthesis of tetrahydro benzo [ b ] pyran derivatives, 9 (2008) *Catalysis Communications*, 9(2), 307–310.

## Conclusion générale

Le travail présenté dans ce mémoire fait partie des travaux de recherche développés au Laboratoire d'Ingénierie des Matériaux Organométalliques, Moléculaires et De l'Environnement de la faculté des Sciences Dhar El Mahraz dirigé par le Professeur **LACHKAR Mohammed**. L'objectif principal de ce travail était la synthèse des composés organiques hétérocycliques susceptibles de manifester des activités biologiques.

Dans le premier chapitre, et après une recherche bibliographique sur les thioaurones, qui nous a permis d'avoir une idée sur l'intérêt de ces composés, ainsi que sur les dernières méthodes de leur synthèse publiées récemment, nous avons effectué la synthèse de quelques dérivés de la 2-benzylidènebenzo[b]thiophén-3(2H)-one (thioaurone). Une étude structurale de ces composés a été faite sur la base des méthodes spectroscopiques usuelles (IR, RMN-1H, RMN-13C, RMN-2D).

Le deuxième chapitre de ce mémoire est consacré à la réactivité des thioaurones synthétisées vis-à-vis du malononitrile. L'étude bibliographique réalisée montre que les thioaurones sont impliquées dans plusieurs synthèses en vue de l'obtention des composés hétérocycliques biologiquement actifs. Dans le but de préparer les dérivés des 4-aryl-3-cyano-2-méthoxypyridines, nous avons étudié la réactivité des dérivés de la thioaurone vis-à-vis du malononitrile en présence de l'hydroxyde de sodium. Cependant, nous avons remarqué que la réaction aboutit toujours au système tricyclique comportant le motif 2-amino-4-aryl-4H-benzothiényopyrane

Tous les composés sont obtenus avec un rendement satisfaisant et sont caractérisés par les méthodes spectroscopiques usuelles IR, RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C). Les données spectroscopiques obtenues sont en parfait accord avec les structures proposées et avec celles rapportées dans la littérature.