

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

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA

FACULTE DES SCIENCES
DEPARTEMENT DE CHIMIE



DOMAINE : Science de matière

FILIERE : Chimie

OPTION : Chimie organique

**Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique**

Par : kharchi oumayma

Hamla Ilham

Intitulé

**Synthèse et activité biologique d'une série de structure
hétérocyclique de type pyrano-pyranone**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Djerioui Ammar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Khenich Abd Elhakim	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Rapporteur
Dr.Laib Nouri	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Dédicace :

Je remercie Dieu tout puissant de m'avoir guéri tout en me donnant le courage de poursuivre mes études et je remercie également toutes

Les personnes qui me connaissent et qui m'ont soutenu jusqu'à arriver à achever ce travail que je dédie à

À la mémoire de mon cher grand père: Il a été une source d'inspiration inépuisable, un pilier de soutien et un exemple de bonté. Ce mémoire lui est dédié en reconnaissance de son impact profond sur ma vie et mes études. Il restera à jamais présent dans mes pensées et mon parcours

Mes parents : merci pour l'indéniable soutien, l'amour et les encouragements permanents, sans eux je n'aurais pas pu devenir ce que je suis, qu'ils trouvent ici le témoignage de mon estime et de ma plus grande gratitude.

*Toute ma famille : ma sœur sirine et Mon frères aimane
Mes amis : oumayma, madjda, racha mes camarades de promotion, avec eux j'ai pu finir mes études*

Tous mes professeurs qui m'ont enseigné grâce à eux j'ai acquis beaucoup de connaissances.

Ilham

*A mes très chers parents : Mouhammed et Fayza, aucune
dédicace ne saurait exprimer mon grand amour, mon estime,
ma reconnaissance et ma profonde affection. Je ne saurais
vous remercier pour tout ce que vous avez fait pour moi et ce
que vous faites jusqu'à présent. Puisse Allah, le Très Haut,
vous accorder santé, bonheur et longue Vie ;*

*A mes chers frères et sœurs : Khalil, Madjda, Abd Arahmmen,
Ahmed, Nour el houda.*

*A toute ma famille, proche ou éloignée ; Spécialement à mes
fidèles amies : Ilham, Anfel, Rania, Rekia, Oum kelthoum,
Nouha.*

Oumayma

Remerciement :

Le travail de recherche présenté dans ce mémoire a été réalisé au Laboratoire de chimie organique appliquée de la faculté de chimie de l'université des sciences et des technologies Houari Boumediene

Avant tout nous remercions Dieu tout puissant, de nous avoir donné la santé, la patience et le courage d'accomplir ce modeste travail.

*On tient à exprimer toute notre reconnaissance et notre gratitude à notre promoteur Mr **Khenich**. A Professeur de chimie à université Mohamed Boudiaf- M'sila d'avoir accepté de diriger ce travail, sans ses orientations et ses précieux conseils, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour*

*Nous remercions notre Co- promoteur Mr **L. HAMMAL**, professeur à la faculté de chimie à l'USTHB de nous avoir bien accueilli au laboratoire, d'avoir mis à notre disposition tout le matériel nécessaire pour le bon déroulement des expériences.*

*Nos vifs remerciements vont à Mme **S. BAKHTA**, maître de conférences A à la faculté de chimie à l'USTHB pour son soutien, son aide ses efforts et conseils*

*Nous adressons nos sincères remerciements à Mlle **haboub lynna** Merci pour ses précieux conseils, sa disponibilité et son aide durant toute la période du travail.*

Nous remercions également tous nos enseignants pour tout ce qu'ils nous ont apporté tout au long de notre cursus universitaire.

Enfin, nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Sommaire :

Résumé :	i
Liste des tableaux :	iii
Liste des abréviations :	iv
Introduction :	1
I. Les lactones (DHA et TAL).....	3
I.1. Structure de L'acide dèhydroacétique(DHA).....	3
I.2. Structure chimique de lactone d'acide triacétique(TAL)	4
I.3. Synthèse de l'acide dèhydroacétique	4
I.4. Synthèse de TAL.....	5
I.5. Activité biologique des lactones	5
I.5.1. Activité biologique de TAL.....	5
I.5.2. Activité biologique de DHA.....	5
II. Structures de pyrano-pyranone	6
II.1. Méthodes de synthèse pyrano-pyranone.....	6
II.2. Activité biologique de pyrano-pyranone	7
III. Ultrason	9
III.1. Définition	9
III.2. La sonochimie	10
III.3. La réactivité sonochimique dans un système	11
III.3.1. Liquide-liquide	11
III.3.2. Solide-liquide	11
III.3.3. Gaz-liquide	12
III.4. Applications des ultrasons.....	12
III.5. Les ultrasons en chimie organique	13
III.6. Les avantages de l'ultrason en synthèse organique	13
III.7. Réaction Multi-composants (RMCs)	14

III.7.1.	Les réactions multi-composantes.....	14
III.7.2.	Principe de réactions multi-composant.....	14
III.7.3.	Avantages des réactions multi composantes	14
IV.	Synthèse des structures pyrano-pyranone :	16
99	18
IV.1.	Synthèse de première série	18
IV.1.1.	Synthèse de méthyl 2-amino-7-méthyl-5-oxo-4-phenyl-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3 <i>b</i>] pyran-3-carboxylate	18
IV.1.2.	Synthèse de méthyl 2-amino-4-(4chlorophenyl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxylate.....	19
IV.1.3.	Synthèse de méthyl 2-amino-7-méthyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxylate	19
IV.1.4.	Synthèse de methyl 2-amino-4-(3, 4-dimethoxyphenyl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4, 3- <i>b</i>] pyran-3-carboxylate.....	20
IV.2.	Caractérisation de première série par méthode classique et méthode ultrason	21
IV.2.1.	Caractérisation par Infra-rouge.....	21
IV.2.2.	Etude spectroscopique infrarouge du compose a	23
IV.2.3.	E Etude spectroscopique infrarouge du composé b.....	24
IV.2.4.	Etude spectroscopique infrarouge du compose c	25
IV.2.5.	Etude spectroscopique infrarouge du compose d	26
IV.3.	Analyse spectroscopique	27
IV.3.1.	Etude en résonance magnétique nucléaire du proton RMN 1 <i>H</i>	27
IV.4.	Synthèse de deuxième série.....	28
IV.5.	Caractérisation de deuxième série par méthode conventionnelle et méthode ultrason	29
IV.5.1.	Caractérisation par Infra-rouge.....	30
IV.5.2.	Etude spectroscopique infrarouge du compose e	30
IV.5.3.	Etude spectroscopique infrarouge du compose f.....	31

IV.5.4.	Etude spectroscopique infrarouge du compose g	33
IV.5.5.	Etude spectroscopique infrarouge du compose h	34
IV.5.6.	Etude spectroscopique infrarouge du compose i.....	36
IV.6.	Mécanisme général de réaction	37
V.	Activité biologique	38
V.1.	Activité antioxydant	38
V.1.1.	Définition du stress oxydant	38
V.1.2.	Les radicaux libres	39
V.2.	Les Antioxydants.....	39
V.2.1.	Les antioxydants endogènes	39
V.2.2.	Les antioxydants naturels	40
V.3.	Etude de l'activité antioxydant par la méthode de réduction de DPPH	40
V.3.1.	Principe	40
V.3.2.	Protocole expérimental.....	41
V.4.	Conclusion	45
	Conclusion général	46
	Références bibliographiques	47

ملخص

تعد كيمياء المركبات الحلقية غير المتجانسة واحدة من أكبر وأهم جوانب الكيمياء العضوية حيث وُجد أن مركبات الأوكسجين الحلقية غير المتجانسة تلعب دورًا مهمًا في الكيمياء الطبية ، ومن بينها نواة البيران.

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تجميع وتوصيف سلسلة جديدة من بيرانو بيرانون من TAL ومركبات الكربونيل العطرية عن طريق التوليف متعدد المكونات من أجل تقييم خصائصها البيولوجية ، ولا سيما إزالة الجذور الحرة. باستخدام طريقتان مختلفتان: الطريقة تقليدية والطريقة التي تعتمد على التنشيط بالموجات فوق الصوتية. بعد ذلك، سنقوم بتمييز هذه المركبات من خلال فحص خصائصها الطيفية، والاستقرار الحراري، والجوانب الأخرى ذات الصلة. وفي الأخير ، سنقوم بتقييم النشاط البيولوجي لهذه الجزيئات من أجل تحديد إمكاناتها في المجالات العلاجية المختلفة.

الكلمات المفتاحية: دورات غير متجانسة، بيران، أنشطة بيولوجية، الموجات فوق الصوتية
تفاعل متعدد المكونات

Abstract:

The chemistry of heterocyclic compounds is one of the largest and most important aspects of organic chemistry. Heterocyclic oxygen compounds have been found to play an important role in medicinal chemistry. Among them, the pyran nucleus

The main object of this work is to synthesize and characterize new series of pyrano-pyranones from triacetic acid lactones and aromatic carbonyl compounds by means of multicomponent synthesis in order to evaluate their biological properties, in particular the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical scavenging. Using two different methods: a conventional method and a method based on ultrasonic activation. Then, we will characterize these compounds by examining their spectroscopic properties, thermal stability, and other relevant aspects. Finally, we will evaluate the biological activity of these molecules in order to determine their potential in different therapeutic areas

Keyword: Heterocyclic, Ultrasonic, Biological activity, Pyran, Multicomponent reaction.

Résumé :

La chimie des composés hétérocycliques est l'un des aspects les plus vastes et les plus importants de la chimie organique. Il s'est avéré que les composés hétérocycliques de l'oxygène jouaient un rôle important en chimie médicinale. Parmi eux, le noyau de pyrane.

L'objet principal de ce travail est synthétisé et caractérisé des nouvelles séries de pyrano-pyranones à partir de la lactone triacétique est des composés carbonyle aromatique au moyen de synthèse multi-composant afin d'évaluer leurs propriétés biologiques, notamment le piégeage de radical libre 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl. En utilisant deux méthodes différentes : une méthode conventionnelle et une méthode basée sur l'activation à ultrasons. Ensuite, nous caractériserons ces composés en examinant leurs propriétés spectroscopiques, leur stabilité thermique, et d'autres aspects pertinents. Enfin, nous évaluerons l'activité biologique de ces molécules afin de déterminer leur potentiel dans différents domaines thérapeutiques.

Mots clé : Hétérocycles, Ultrason, Activités biologique, pyrane, Réaction multi-composante.

Liste des figures :

Figure 1: Formule proposée par Oppenheim-Precht (à gauche) et Haitinger et Perkin (à droite) (2).	3
Figure 2: Formule proposée par Feist.....	3
Figure 3: Structures de l'acide déshydroacétique(3).	4
Figure 4: Synthèse de pyrano-pyranone à partir de TAL.	6
Figure 5: mécanisme plausible pour la formation de la pyrano-pyranone (193)	6
Figure 6: Composés biologiquement actifs contenant des 2 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-5-one fusionnés.	8
Figure 7: Ultrason.....	9
Figure 8: l'utilisation chimique du son.	10
Figure 9: Représentation des effets chimiques et mécaniques induits par la cavitation acoustique.	11
Figure 11: Structure de composé a.	18
Figure 12: Structure de composé b.....	19
Figure 13: Structure de composé c	20
Figure 14: Structure de composé d.....	20
Figure 15: Spectre infrarouge du composé a.	23
Figure 16: Spectre infrarouge du composé b.	24
Figure 17: Spectre infrarouge du composé c.	25
Figure 18: Spectre infrarouge du composé d.	26
Figure 19: Spectre RMN protons du composé b.....	27
Figure 21: Spectre infrarouge du composé e.	30
Figure 22: Spectre infrarouge du composé f.....	31
Figure 23: Spectre infrarouge du composé g.	33
Figure 24: Spectre infrarouge du composé h.	34
Figure 25: Spectre infrarouge du composé i.	36

Figure 26: mécanisme de réaction.....	37
Figure 27: Stress oxydatif : Définition, causes et traitement Hello100.....	38
Figure 28: Mécanisme de réaction du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) (26).....	41
Figure 29: Structure de composé b.....	42
Figure 30: Graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.	43
Figure 31: Graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration du composé b.	44
Figure 32: la répartition empirique IC50 d'acide ascorbique et Compose b.	45

Liste des tableaux :

Tableau 1: Liste des réactifs utilisés.	17
Tableau 2: Liste des solvants utilisés.	18
Tableau 3: Les propriétés physico-chimiques de dérivées synthétisées série 1.	21
Tableau 4: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption composé a.....	23
Tableau 5: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé b.	24
Tableau 6: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé c.	25
Tableau 7: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé d.	26
Tableau 8: Représenté les composés obtenus à partir de la deuxième série.....	28
Tableau 9: Les propriétés physico-chimiques de dérivées synthétisées de série 2.....	29
Tableau 10: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé e	31
Tableau 11: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé f.....	32
Tableau 12: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé g.	33
Tableau 13: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé h.	35
Tableau 14: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé i.	37
Tableau 15: Absorbance et pourcentage d'inhibition de solutions mère (2mmol) de dérivé b. ...	43
Tableau 16: les Valeurs de IC50 de composé b et acide ascorbique	44

Liste des abréviations :

%	Pourcentage
C°	Degré Celsius
CCM	chromatographie sur couche mince
DHA	Acide dèhydroacétique
DMSO	Diméthylsulfoxyde
DPPH	2.2-diphényl 1-pycrilhydrazyle
EtOH	Ethanol
I %	Pourcentage d'inhibition
IC50 %	Concentration inhibitrice de 50 %
IR	Infrarouge
Pf	Point de fusion
Ppm	partie par million
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T%	transmittance
TAL	L'acide triacétique lactone
UV-Vis	Ultraviolet-Visible

Introduction

Introduction :

La chimie des hétérocycles a suscité un intérêt considérable dans le domaine de la chimie organique en raison de la diversité des structures et des propriétés qu'elle offre. Les hétérocycles sont des composés contenant au moins un atome autre que le carbone dans leur cycle, tels que l'azote, l'oxygène ou le soufre. Cette discipline a été stimulée par la découverte des nombreuses activités pharmacologiques et biologiques que présentent la plupart de ces composés, tels que les herbicides, les médicaments, les colorants et les plastiques. Leur présence dans de nombreuses molécules biologiquement actives et médicalement importantes a attiré l'attention des chercheurs (30).

Parmi les hétérocycles, les pyrano-pyranones se distinguent par leur structure chimique unique, combinant un noyau pyrane et un noyau pyranone. Cette fusion crée une architecture moléculaire intéressante avec des propriétés physicochimiques spécifiques, telles que la stabilité, la solubilité et la réactivité chimique. Leur structure chimique unique et leurs propriétés physicochimiques particulière en font des molécules prometteuses pour diverses applications, notamment dans le domaine médical(29).

En raison de leur structure particulière, les pyrano-pyranones ont démontré des activités pharmacologiques importantes. Des études antérieures ont révélé leur potentiel dans divers domaines thérapeutiques, tels que les antioxydants, les anti-inflammatoires, les anticancéreux et les agents antimicrobiens. Cela fait des pyrano-pyranones des candidats intéressants pour la conception de nouveaux médicaments(29).

Dans cette étude, notre objectif principal est de synthétiser de nouvelles séries de pyrano-pyranones en utilisant deux méthodes différentes : une méthode conventionnelle et une méthode basée sur l'activation à ultrason pour accéder à des structures hétérocycliques d'une manière efficace, et écologique. Nous chercherons ensuite à caractériser ces composés en examinant leurs propriétés spectroscopiques, leur stabilité thermique, leur solubilité, et autres aspects. Enfin, nous évaluerons leur activité biologique afin de déterminer leur potentiel dans différents domaines thérapeutiques.

Ce mémoire est structuré en trois chapitres. Le premier chapitre présente une revue de littérature approfondie sur les lactones et les pyrano-pyranones, en mettant l'accent sur leur structure, leurs méthodes de synthèse et leurs activités pharmacologiques.

Le deuxième chapitre rapportera la synthèse et la caractérisation par analyse spectrale, d'une série de composés de structure pyrano-pyranone différemment substitué, en deux étapes. Ces structures sont préparées à partir de l'acide triacétique lactone par deux méthodes, Classique et Ultrason. La structure de ces dérivés sera déterminée par une étude spectroscopique Résonance Magnétique Nucléaire RMN, et la spectroscopie Infra-Rouge IR.

Enfin le troisième chapitre présentera l'étude du pouvoir antioxydant de quelques composés. Cette étude a été réalisée par la méthode de réduction du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle DPPH.

Chapitre I

Etude bibliographiques

I. Les lactones (DHA et TAL)

I.1. Structure de L'acide dèhydroacétique(DHA)

L'acide dèhydroacétique (DHA), également connu sous le nom de 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran, dérivé du pyrone (1).

Il a obtenu cette substance cristalline à partir des produits de décomposition de l'ester acétoacétique sa formule empirique, $C_8H_8O_4$ et sa formule semi-développée est $CH_3-CO-C_6H_3(CO_2H)(OH)$. La construction d'une formule structurale satisfaisante pour l'acide dèhydroacétique a occupé l'attention des chimistes depuis sa découverte, en raison de la grande variété de composés bien connus et importants qui peuvent être facilement préparés à partir de cet acide les chercheurs ont montré que l'acide dèhydroacétique est un véritable acide contenant un groupe carboxyle, ce qui suggère que la variante de Schibbye n'a pas été incluse. Oppenheim et Precht ont proposé une formule pour exprimer cette acidité, mais Haitinger et Perkin ont fourni la version la plus agréable de ce type (2).



Figure 1:Formule proposée par Oppenheim-Precht (à gauche) et Haitinger et Perkin (à droite) (2).

A partir de cette hypothèse (le DHA n'est pas un véritable acide), Feist a critiqué toutes les formules existantes, et a présenté l'idée que l'acide dèhydroacétique est un δ -lactone acétylé.

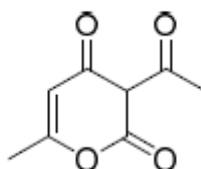


Figure 2:Formule proposée par Feist.

L'étude de Berson sur la structure de l'acide dèhydroacétique (DHA) a relevé l'étonnante similitude entre le spectre d'absorption UV du DHA et celui de son éther éthylique. Berson est

arrivé à la conclusion que la conversion de l'acide en son éther éthylique se produit avec le moins de changement structural possible, c'est-à-dire une substitution directe du groupe éthyle à l'hydrogène énolique(3).

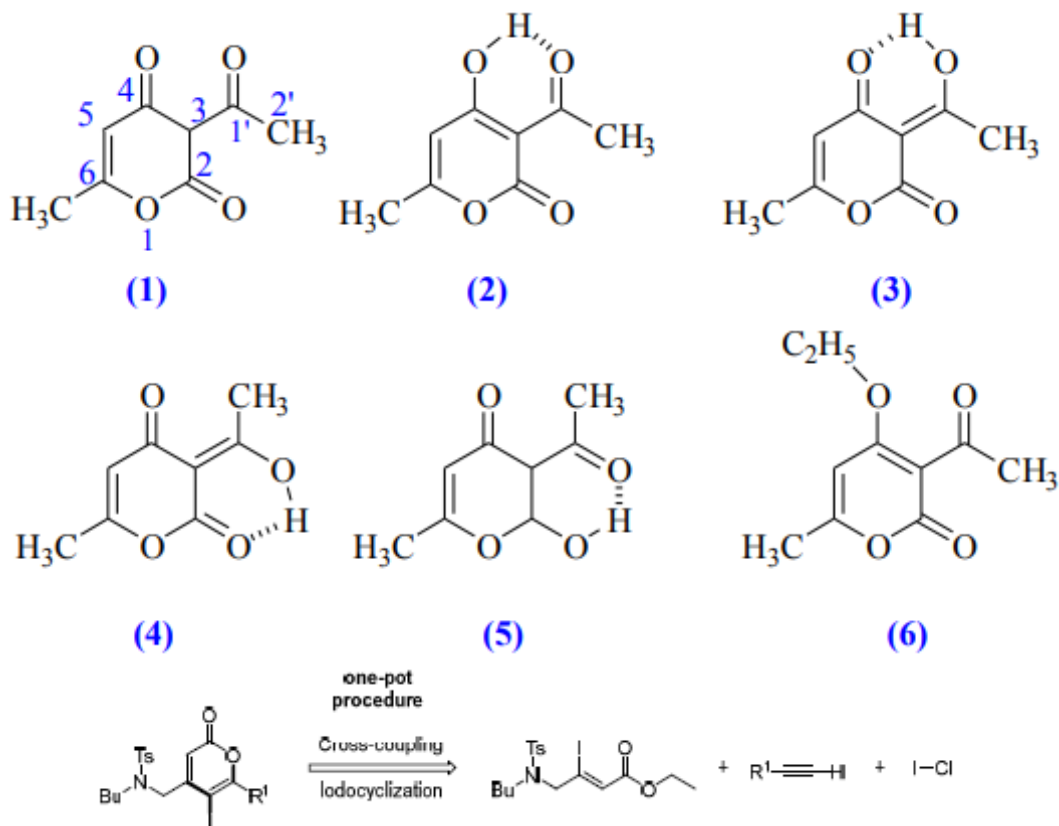


Figure 3: Structures de l'acide dèhydroacétique(3).

I.2. Structure chimique de lactone d'acide triacétique(TAL)

Le 4-Hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (lactone d'acide triacétique), est un matériau disponible industriellement ayant la structure de base d'un 4-hydroxy-2-pyrone substitué en 6, que l'on peut trouver dans de nombreux poliketides(4).

I.3. Synthèse de l'acide dèhydroacétique

L'acide dèhydroacétique est préparé selon les méthodes suivantes :

- Condensation de l'anhydride acétique avec l'acide acétone dicarbonique.
- Chauffage de l'acétylacétate d'éthyle en présence d'une petite quantité de bicarbonate de sodium.

- Polymérisation du dicétène en présence d'une faible quantité de bases tertiaires (Pyridine, triéthylamine etc.). (Mémoire de magister Ouargla)

I.4. Synthèse de TAL

L'acide triacétique lactone peut être obtenu par des méthodes chimiques et biologiques :

Les approches les plus courantes sont les transformations chimiques.

- La désacétylation de l'acide dèhydroacétique catalysée par un acide qui est donc formé par auto condensation de l'acétoacétate d'éthyle en présence de Na_2CO_3 .
- Carboxylation de l'acétylacétone par le dioxyde de carbone et son acylation avec le chlorure d'acide malonique

En ce qui concerne la production biotechnologique, la lactone peut être obtenue à partir de deux précurseurs communs :

Acétyl-CoA et malonyl-CoA en présence de polykétide synthèse.

I.5. Activité biologique des lactones

I.5.1. Activité biologique de TAL

La lactone triacétique (4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyrane-2-one) a été initialement préparée par des réactions précédemment rapportées de la lactone triacétique avec des réactifs électrophiles, comprenant la bromation, la nitration et l'acylation, tous effectués au niveau de la position 3. La lactone triacétique (1) et ses dérivés présentent non seulement une grande diversité structurale, mais également des propriétés biologiques et pharmacologiques significatives. Les composés hétérocycliques contenant de l'oxygène, en particulier les pyrones et leurs dérivés, ont été largement étudiés pour la préparation de complexes de métaux de transition avec un système hétérocyclique en raison de leurs activités biologiques. Des études montrent que certains dérivés de la lactone triacétique et leurs complexes de Cd(II) et d'Hg (II) ont un potentiel élevé d'activité antimicrobienne(27).

I.5.2. Activité biologique de DHA

L'acide dèhydroacétique a une activité biologique intéressante. Il a un fort effet antibactérien contre les bactéries, les levures et surtout les moisissures et est fréquemment utilisé comme fongicide, herbicide et conservateur. En raison de ses propriétés antibactériennes et antifongiques, le DHA et son sel le dèhydroacétate de sodium sont fréquemment utilisés comme conservateurs pour arrêter le changement et la détérioration d'une large gamme d'articles. La norme internationale du Codex Alimentarius inclut l'acide dèhydroacétique comme conservateur

En l'absence de directives générales, il semble qu'il soit utilisé pour traiter la laitue déchiquetée contre la pourriture et la décoloration et pour empêcher l'apparition de maladies microbiennes et fongiques sur les fruits et légumes, y compris les mangues, les fraises et les framboises(28).

II. Structures de pyrano-pyranone

II.1. Méthodes de synthèse pyrano-pyranone

Pour synthétiser des pyrano-pyranone, diverses méthodes sont employées afin de former des composés contenant à la fois un noyau pyrane et un noyau pyranone. Les dérivés de pyrano [3,2-c]pyranone (196) sont préparés à partir de la réaction de Diels-Alder hétérocyclique entre des alcènes (195) et des composés (194) obtenus par condensation de la lactone d'acide triacétique (12) avec des aldéhydes (5).

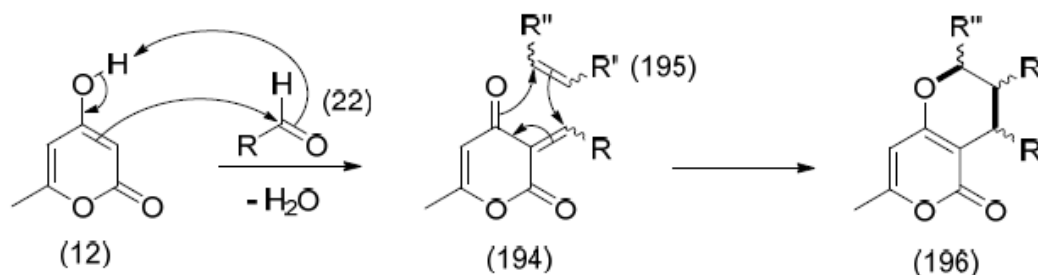


Figure 4: Synthèse de pyrano-pyranone à partir de TAL.

Pour synthétiser des pyrano-pyranone par la condensation de l'acide dèhydroacétique (DHA) avec l'acétoacétate d'éthyle La réaction de nucléophilie addition de l'ion carbanion, déprotoné à partir du composé dicarboxylé (191), sur le groupe carbonyle de la chaîne latérale acétyle de l'acide dèhydroacétique (1) conduit, après la perte d'une molécule d'eau, à la formation du composé (192). Ensuite, le groupe 4-hydroxyle du dérivé pyronique (192) attaque le groupe carbonyle du groupe ester, suivi de l'élimination d'une molécule d'éthanol, ce qui aboutit à la formation du pyrano-pyranone (193) (30).

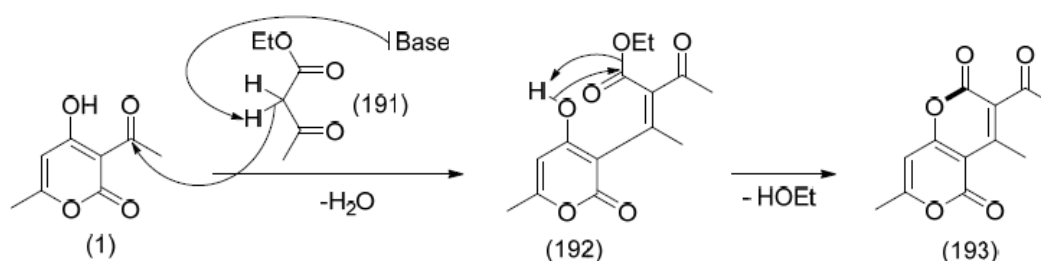


Figure 5: mécanisme plausible pour la formation de la pyrano-pyranone (193)

II.2. Activité biologique de pyrano-pyranone

La pyrano [3,2-c]pyranone est couramment identifiée dans plusieurs produits naturels, et sa présence est associée à une large gamme d'activités biologiques. Des recherches ont indiqué que certaines pyrano-pyranones pourraient présenter un potentiel bénéfique dans le traitement du cancer en raison de leur capacité potentielle à inhiber la croissance des cellules cancéreuses.

Deux séries de pyrano [3,2-c]pyranones dérivées de glucides ont été synthétisées avec succès à partir de réactions rapides (10 minutes) assistées par micro-ondes. Leurs activités anticancéreuses ont été évaluées sur les lignées de cellules MCF-7, MDA-MB-231 et HepG2 (29).

Parmi le groupe de pyrano-pyranones, la 7-acétylgoniopyrone s'est révélée être la lactone styrylique la plus puissante contre les lignées cellulaires du cancer de l'ovaire, du côlon et de l'épidermoïde buccal, tandis que La goniopyrone a montré une activité marginale similaire contre la leucémie de souris (31).

Les 2*H*, 5*H*-pyrano [4,3-b] pyran-5-ones fusionnées sont des motifs structurels importants dans les produits synthétiques bioactifs Par exemple les composé B-E inhibent fortement l'activité de l'acétylcholinestérase, la synthèse de l'ADN et la croissance des cellules leucémiques. Le pyrano [4,3-b] pyranone F est cytotoxique pour les cellules de neuroblastome et de mélanome.

Les 2*H*-pyrans tricycliques G peuvent servir de composés de référence pour la découverte de nouveaux médicaments pour la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives (comme la maladie d'Alzheimer) 10.1039/D0RA06450E (1)

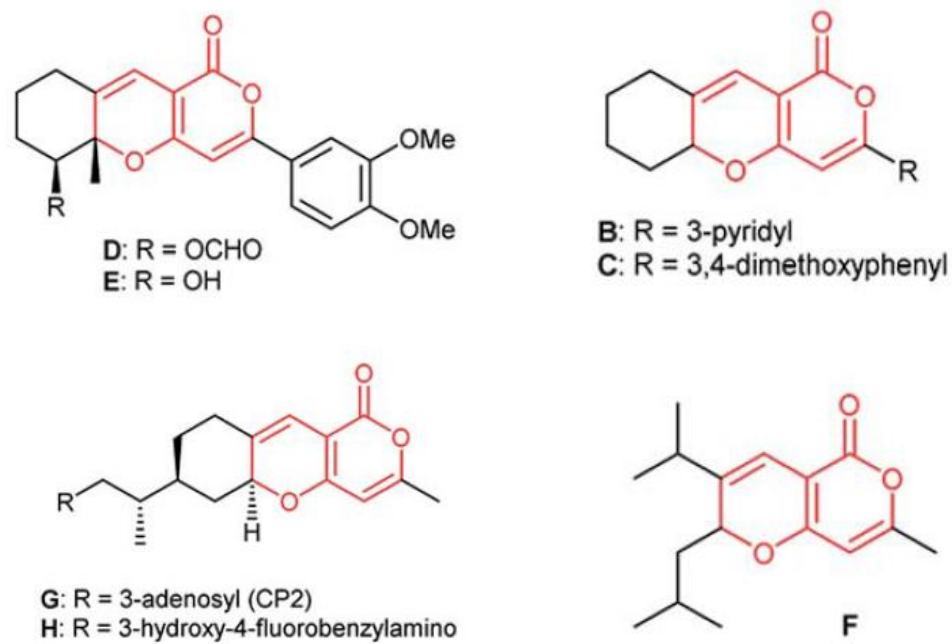


Figure 6: Composés biologiquement actifs contenant des 2*H*, 5*H*-pyrano [4,3-*b*] pyran-5-one fusionnés.

III. Ultrason

III.1. Définition

Les ultrasons sont l'utilisation de fréquences supérieures à l'audition humaine. Ils créent des mini-implosions de bulles de liquide qui se forment dans une solution afin de créer un environnement unique pour une réaction chimique(7). Conformément aux exigences de la chimie verte l'irradiation par ultrasons s'est révélée être une technique efficace pour l'activation des réactifs dans les réactions organiques. Celle-ci été considérée comme une méthode méthodologie propre et utile dans la synthèse organique au cours des dernières années(8) Les ultrasons sont caractérisés comme toute onde sonore dont les fréquences sont supérieures à la plage d'audition normale de l'oreille humaine (c'est-à-dire supérieures à 16 kHz) et le champ d'application des ondes ultrasonores est étonnamment vaste, par exemple dans les industries pharmaceutiques , alimentaires, les processus d'extraction, le traitement des déchets, la chimie des matériaux, la chimie analytique et la synthèse de nanoparticules. Tous ces exemples, qui traitent de l'application des ultrasons à des fins différentes, servent à consolider les piliers de l'importance de cet outil pour le progrès de la science et de la technologie (9).



Figure 7:Ultrason.

III.2. La sonochimie

La sonochimie est un terme relativement nouveau qui est apparu à la fin des années 1970 (10) et qui était alors défini comme l'utilisation des ultrasons pour améliorer ou modifier les réactions chimiques. La sonochimie au sens propre du terme se produit lorsque les ultrasons induisent de "véritables" effets chimiques sur le système réactionnel, comme la formation de radicaux libres qui accélèrent la réaction sur le système réactionnel. Cependant, les ultrasons peuvent avoir d'autres effets mécaniques sur la réaction, tels que l'augmentation de la surface entre les réactifs, l'accélération de la dissolution, l'augmentation de l'efficacité de la réaction. Entre les réactifs, accélérer la dissolution et/ou renouveler la surface d'un réactif solide ou d'un catalyseur (11).

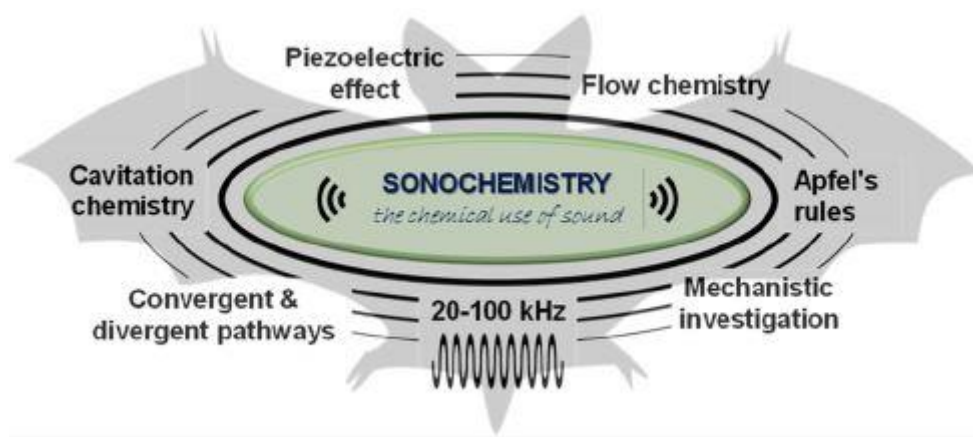


Figure 8: l'utilisation chimique du son.

La plupart des réactions sonochimiques se déroulent à des fréquences ultrasoniques entre 20 et 100 kHz avec des intensités suffisamment élevées pour provoquer une cavitation dans le milieu liquide. Ce phénomène unique fournit l'énergie cinétique qui alimente une transformation jusqu'à et implique une juxtaposition de réactions purement chimique (c'est-à-dire des réactions de rupture et de formation de liaisons) et mécaniques (nettoyage, dispersion, friction, instabilité des interfaces, dégazage, démoussage et autres). Dans ce contexte, la chimie induite par les ultrasons peut être définie de manière appropriée comme la chimie cavitationnelle.

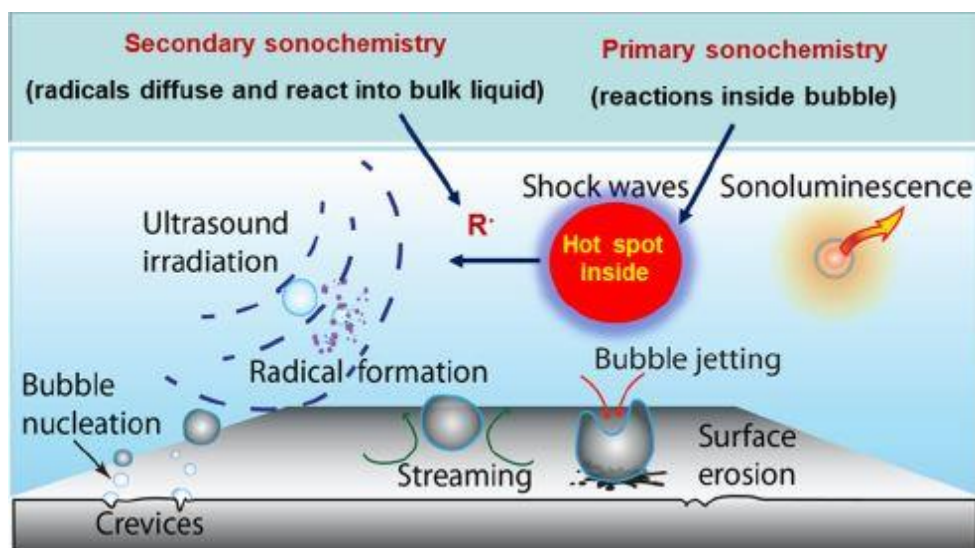


Figure 9: Représentation des effets chimiques et mécaniques induits par la cavitation acoustique.

III.3. La réactivité sonochimique dans un système

III.3.1. Liquide-liquide

L'irradiation ultrasonique des liquides produit effectivement une pléthore de réactions chimiques à haute énergie. En effet, les ultrasons provoquent d'autres phénomènes physiques dans les liquides, qui créent les conditions nécessaires pour déclencher des réactions chimiques. Le plus important de ces phénomènes est la cavitation : la formation, la croissance et l'effondrement implosif de bulles dans un liquide. La dynamique de la croissance et de l'effondrement des cavités dépend de façon frappante de l'environnement local. L'effondrement des cavités dans un liquide homogène est très différent de la cavitation à proximité d'une interface liquide-solide. Lorsque des ultrasons traversent un liquide, les cycles d'expansion exercent une pression négative sur le liquide, éloignant les molécules les unes des autres. Si les ultrasons sont suffisamment intenses, le cycle d'expansion peut créer des cavités dans le liquide.

III.3.2. Solide-liquide

Lorsque la cavitation se produit dans un liquide à proximité d'une surface solide, la dynamique de l'effondrement de la cavité change radicalement. Dans les liquides purs, la cavité reste sphérique pendant l'effondrement car son environnement est uniforme. À proximité d'une limite solide, cependant, l'effondrement de la cavité est très asymétrique et génère des jets de liquide à

grande vitesse. L'énergie potentielle de la bulle dilatée est convertie en énergie cinétique d'un jet de liquide qui se déplace à l'intérieur de la bulle et pénètre la paroi opposée de la bulle.

III.3.3. Gaz-liquide

Les ultrasons augmentent principalement l'aire interfaciale dans ce cas, comme dans les systèmes liquide-liquide. Cependant, ce n'est pas un domaine courant d'utilisation des ultrasons. Alors que, la cavitation est facilitée par la présence de gaz dissous ou l'injection de gaz au sein même du liquide. On peut supposer que la cavitation et les ultrasons réduisent la taille des bulles, améliorant ainsi le transfert gaz-liquide. Kumar et Al. [2004] ont examiné le transfert d'une matière gaz-liquide à l'aide d'un ultrason. Un fritté est placé face à une sonde plongeante pour distribuer du gaz dans une solution dont la concentration en oxygène est enregistrée. Ils ont découvert que la puissance ultrasonore, la distance entre la sonde émettrice et le distributeur de gaz et le débit de gaz étaient les paramètres les plus importants. D'autre part, ils ont souligné que les basses fréquences (20 kHz) étaient plus favorables que les hautes fréquences (500 kHz)(12).

III.4. Applications des ultrasons

Voici quelques exemples supplémentaires d'applications des ultrasons en chimie :

- Dans l'ensemble, les ultrasons ont un large éventail d'applications en chimie, notamment dans la chimie des matériaux synthétiques, la synthèse chimique industrielle et la cristallisation, la chimie analytique, la chimie organique et la catalyse.
- Amélioration de la réactivité chimique dans la chimie des matériaux synthétiques.
- La chimie analytique, notamment dans la préparation, l'extraction et la détection des échantillons.
- Chimie organique, y compris la promotion d'un mélange efficace dans les mélanges solide-liquide et liquide-liquide et les réactions catalysées par transfert de phase.
- Les ultrasons peuvent être utilisés pour améliorer les taux de réaction, réduire les temps de réaction et augmenter les rendements dans divers processus chimiques.
- Amélioration de l'efficacité des réactions organométalliques dans des conditions plus douces.
- L'extraction de composés bioactifs à partir de sources naturelles.
- Faciliter la synthèse de nanoparticules de taille et de morphologie contrôlées.
- Améliorer la vitesse et le rendement des réactions de polymérisation et l'efficacité des réactions enzymatiques ainsi que la vitesse de dissolution des médicaments peu solubles(13).

III.5. Les ultrasons en chimie organique

Les ultrasons sont une technique qui utilisée en chimie organique pour faciliter les réactions.

Voici quelques applications des ultrasons en chimie organique :

- Accélération des taux de réaction : Les ultrasons peuvent accélérer les vitesses des réactions électrochimiques, chimiques et enzymatiques catalysées.
- Phytochimie des plantes : Les ultrasons peuvent être utilisés en phytochimie pour détecter et modifier les composés bioactifs. Elle peut également être utilisée pour maximiser l'efficacité de ces composés et pour comprendre les changements dans leur composition chimique.
- Sonochimie : La sonochimie implique l'utilisation d'ondes sonores, généralement dans la gamme des ultrasons, pour stimuler ou modifier les propriétés chimiques et la réactivité. Il s'agit d'une technique ancienne et durable qui peut être utilisée dans une variété d'applications en chimie organique, y compris les réactions biphasiques hétérogènes et aqueuses.
- Extraction de composants bioactifs : Les ultrasons peuvent être utilisés pour extraire les composants bioactifs des matières végétales, telles que les fruits et les légumes, en vue de leur utilisation dans des applications alimentaires.

Dans l'ensemble, l'ultrasonication est une technique polyvalente qui peut être utilisée dans une variété d'applications en chimie organique, de l'accélération des vitesses de réaction à l'extraction de composants bioactifs. Son utilisation peut permettre d'améliorer l'efficacité des réactions, de réduire l'impact sur l'environnement et d'augmenter la valeur des sous-produits(14).

III.6. Les avantages de l'ultrason en synthèse organique

- Les ultrasons sont une technique essentielle utilisée pour améliorer la synthèse organique du point de vue de la chimie verte, car ils peuvent favoriser de meilleurs rendements et sélectivité, ainsi que des temps de réaction plus courts par rapport aux méthodes conventionnelles(9). Conformément aux exigences de la chimie verte, l'irradiation par ultrasons s'est imposée comme une technique efficace pour l'activation des réactifs dans les réactions organiques et a été considérée comme une méthode méthodologie propre et utile dans la synthèse organique au cours des dernières années. Dans ce contexte, de nombreuses réactions organiques peuvent être réalisées sous irradiation ultrasonore et comparées aux procédures synthétiques classiques(8).
- Les ultrasons sont une méthode bien établie pour réduire la taille des particules dans les dispersions et les émulsions. Les processeurs ultrasons sont utilisés pour la production de

boues, de dispersions et d'émulsions de taille nanométrique en raison de la désagglomération et de la réduction des particules primaires.

- Les ultrasons peuvent également être utilisés pour influencer les réactions chimiques par l'énergie de cavitation. C'est ce que l'on appelle la sonochimie. Le marché des matériaux de taille nanométrique, la demande de procédés ultrasoniques au niveau de la production augmente. À ce stade, l'efficacité énergétique devient importante.
- Les ultrasons sont utilisés pour le traitement des liquides tels que le mélange, l'émulsification, la dispersion et la désagglomération, ou le broyage. Lors de la sonification de liquides à des intensités élevées, les ondes sonores qui se propagent dans le milieu liquide se traduisent par une alternance de pressions élevées et de pressions faibles(15).

III.7. Réaction Multi-composants (RMCs)

III.7.1. Les réactions multi-composantes

Les réactions multi composantes (RCM) sont des réactions chimiques dans lesquelles au moins trois molécules réagissent pour former un seul produit qui conserve tous ou la plupart des atomes des matériaux de départ. Elles ont fait l'objet d'une grande attention en tant que méthode potentielle pour la synthèse d'une large gamme de molécules organiques complexes. Ce domaine connaît un développement rapide en raison de son importance dans les domaines chimique, pharmaceutique, biologique et industriel(16).

III.7.2. Principe de réactions multi-composant

Les réactions multi composants (RCM) sont des processus en une seule étape dans lesquels au moins trois réactifs sont combinés pour assembler un nouveau produit complexe avec une remarquable économie d'atomes avec des rendements bons à excellents, tout en économisant des ressources telles que le temps et l'énergie. Les RCM constituent un moyen plus rapide et plus efficace de préparer des chimio thèques que les méthodes utilisées dans la synthèse organique traditionnelle, offrant de grandes possibilités de diversité et de complexité moléculaires en moins d'étapes et en moins de temps(17).

III.7.3. Avantages des réactions multi composantes

- Les RCM présentent de nombreux avantages apparents par rapport aux procédés en plusieurs étapes, tels qu'une l'efficacité, l'économie d'atomes, la réduction de la production de déchets et l'économie de temps et d'énergie. Ces caractéristiques, qui sont conformes à la majorité des principes de la chimie verte d'Anastas et de Warner font de l'utilisation des RCM une stratégie synthétique idéale, en particulier dans la perspective

d'une synthèse axée sur la diversité. Dans la perspective d'une synthèse orientée vers la diversité. En effet, les RCM ont été largement utilisées en chimie combinatoire pour produire de grandes bibliothèques de petites molécules utiles pour la découverte de composés principaux dans les domaines de la santé et de l'environnement. La découverte de composés principaux dans les domaines des produits pharmaceutiques et agrochimiques(18).

Chapitre II

**Synthèse des structures
pyrano-pyranone**

IV. Synthèse des structures pyrano-pyranone :

Après les recherches bibliographiques nous nous sommes intéressées à la synthèse de nouveaux dérivés de pyrano-pyranone à partir de TAL et quelques composés carbonyles aromatiques, divisés en deux séries la première avec méthyl cyanoacétate et la deuxième avec cyanoacétamide

La réaction de nos synthèses se déroule en deux étapes la première étape avec la condensation de Knoevenagel pour former des liaisons C=C, le produit obtenu à la fin de réaction est un composé α , β -insaturé. Dans la deuxième étape nous avons tenté une hétéro cyclisation par réarrangement thermique des structures obtenues dans la première partie.

Nous décrivons dans cette partie les produits chimiques (solvants et réactifs), les techniques spectroscopiques utilisées pour la synthèse et la caractérisation de nos produits.

Nous présentons aussi les résultats expérimentaux concernant la synthèse dérivée de pyrano-pyranone par deux méthodes (Ultrason, Classique).

Nous avons regroupés les données relatives des produits obtenus et la caractérisation des éléments constitutifs dans ce mémoire comme suite :

- Série une sur la synthèse et la caractérisation des nouveaux dérivés de pyrano-pyranone en faisant réagir TAL et méthyl cyanoacétate avec des composés carbonyles suivants : 3-hydroxybenzaldéhyde, Véatraldéhyde (3,4-diméthoxybenzaldéhyde), 4-nitrobenzaldéhyde, 4-chlorobenzaldéhyde.
- Série deux sur La synthèse et la caractérisation des nouveaux dérivés pyrano-pyranone en faisant réagir TAL et cyanoacétamide avec les mêmes composés carbonyles utilisés.
- Les réactions réalisées sont suivies par chromatographie sur couche mince (CCM) effectuée sur gel de silice déposé sur feuilles d'aluminium. Les plaques CCM sont révélées à l'aide d'une lampe UV VL-4.LC à 254 nm.

La préparation des dérivés se fait par une dissolution des réactifs dans un solvant organique convenable, généralement l'éthanol absolu à 98%.

Tableau 1:Liste des réactifs utilisés.

Réactif	Pureté %	Masse molaire (g/mole)
3-hydroxybenzaldéhyde	98	122.12
Vératraldéhyde (3,4-diméthoxybenzaldéhyde)	98	166.18
Ammonium Alum Dodecahydrate	99	453.33
4-nitrobenzaldéhyde	98	151.12
4-chlorobenzaldéhyde	98	140.57
Cyanoacétamide	99	84.08
Méthyl cyanoacétate	98	105.34
Acide Déhydroacétique (DHA)	98	168.15
L'acide triacétique lactone (TAL)	98	126.11

Tableau 2:Liste des solvants utilisés.

Solvant	Pureté%
Acétate d'éthyle	99.8
Ethanol	96
L'eau distillée	/
Méthanol	99
N-hexane	99
Diméthylsulfoxyde	99

IV.1. Synthèse de première série

IV.1.1. Synthèse de méthyl 2-amino-7-méthyl-5-oxo-4-phenyl-4*H*, 5*H*-pyrano [4,3*b*] pyran-3-carboxylate

Composé a

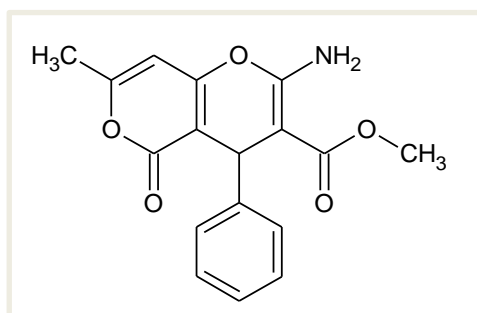


Figure 10:Structure de composé a.

Mode opératoire

Dans un ballon 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie on l'introduit en quantité équimolaire 1mmol un mélange de méthyle cyano acétate, benzaldéhyde et Tal avec 0.2g de Ammonium Alum Dodecahydrate dissout dans 10ml d'éthanol après 6h d'agitation, on obtient une poudre qui ensuite lavée par éthanol.

$P_f=129^\circ\text{C}$. $R_t=48\%$

IV.1.2. Synthèse de méthyl 2-amino-4-(4chlorophenyl)-7-méthyl-5-oxo-4H, 5H [4,3-b] pyran-3-carboxylate

Composé b

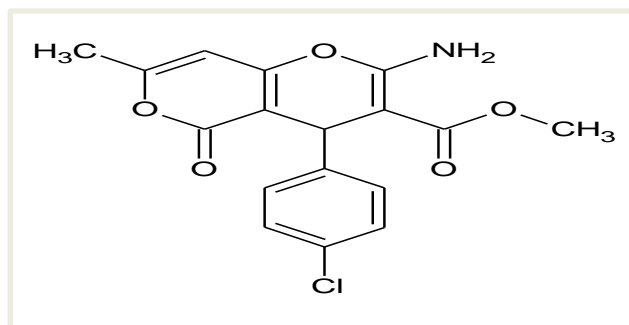


Figure 11: Structure de composé b.

Mode opératoire

Dans un ballon 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie on l'introduit en quantité équimolaire 1mmol un mélange de méthyle cyano acétate, 4-chlorobenzaldéhyde et Tal avec 0.2g de Ammonium Alum Dodecahydrate dissout dans 10ml d'éthanol après 9h d'agitation, on obtient une poudre qui ensuite lavée par éthanol.

 $P_f=135^\circ\text{C}$. $R_t=41\%$

IV.1.3. Synthèse de méthyl 2-amino-7-méthyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-4H, 5H-pyrano [4,3-b] pyran-3-carboxylate

Composé c

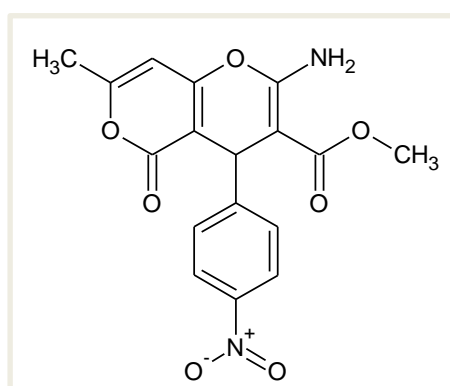
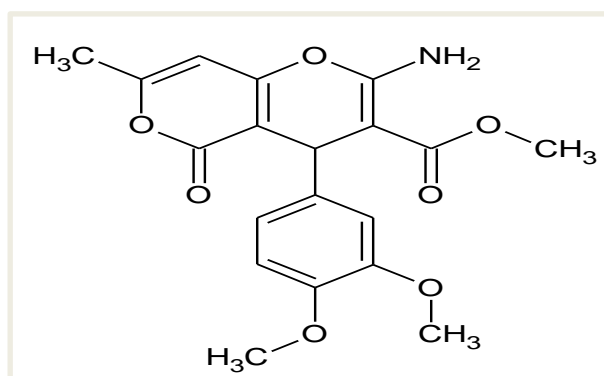


Figure 12: Structure de composé c**Mode opératoire**

Dans un ballon 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie on l'introduit en quantité équimolaire 1mmol un mélange de méthyle cyano acétate, 4-nitrobenzaldéhyde et Tal avec 0.2g de Ammonium Alum Dodecahydrate dissout dans 10ml d'éthanol après 9h d'agitation, on obtient une poudre qui ensuite lavée par éthanol.

 $P_f = 120^\circ \text{c.}$ $R_t = 59\%$ **IV.1.4. Synthèse de methyl 2-amino-4-(3, 4-dimethoxyphenyl)-7-methyl-5-oxo-4H, 5H-pyrano [4, 3-b] pyran-3-carboxylate****Composé d****Figure 13:** Structure de composé d.**Mode opératoire**

Dans un ballon 250 ml, équipé d'un agitateur, d'un réfrigérant et bain marie on l'introduit en quantité équimolaire 1mmol un mélange de méthyle cyano acétate, 3,4-diméthoxybenzaldéhyde et Tal avec 0.2g de Ammonium Alum Dodecahydrate dissout dans 10ml d'éthanol après 9h d'agitation, on obtient une poudre qui ensuite lavée par éthanol.

$P_f=168^\circ\text{C}$. $R_t=58\%$

IV.2. Caractérisation de première série par méthode classique et méthode ultrason

Tableau 3: Les propriétés physico-chimiques de dérivées synthétisées série 1.

Composé	Couleur	Méthode conventionnelle		Méthode ultrason		Point de fusion ($^\circ\text{C}$)
		Temps(h)	Rendement (%)	Temps(h)	Rendement (%)	
a	Poudre blanche	6	48	4	80	136
a₁						
B	Poudre blanche	9	41	3	59	153
b₁						
C	Cristaux jaunes	1	59	2	62	120
c₁						
D	Cristaux blancs	1	58	1	58	168
d₁						

Dans les quel a₁, b₁, c₁ et d₁ représentent les composés obtenu par méthode ultrason.

IV.2.1. Caractérisation par Infra-rouge

Les spectres IR des dérivées synthétisés ont été réalisés par l'utilisation de spectrophotomètre **FTIR Cary 30**, à partir d'échantillons de chacun d'eux sous forme de poudre, dans le domaine allant de $[4000 \text{ à } 400] \text{ cm}^{-1}$ au sein de laboratoire de mécanique de faculté de technologie université de M'sila.

Le spectre infrarouge représenté sur la (**Fig 13**) correspondant au composé (**a**), une bande d'absorption à 3326cm^{-1} de fonction amine (NH_2), alors que celle à 2929cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons (C-H_{arom}) et La bande observée à 1650cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle (C=O). En même temps une absorption entre $1700\text{-}2000\text{cm}^{-1}$ correspond à une harmoniques des vibrations de cycle aromatique, et une absorption à 1071 attribué à fonction éther ($\text{R-O-R}'$)

Nous observons sur le spectre IR du composé (**b**) sur la (**Fig 14**) la présence d'une bande caractéristique de fonction amine (NH_2) à 3222cm^{-1} . En même temps une absorption à 1653cm^{-1} correspond à groupement carbonyle (C=O), L'IR confirme la persistance de la bande d'absorption des liaisons (C-H_{arom}) à 2921cm^{-1} , une absorption à 1061 attribué à fonction éther ($\text{R-O-R}'$), une absorption à 1634cm^{-1} attribué au groupement (C=C_{arom}), une absorption à 1653cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle (C=O) et une absorption à 707cm^{-1} attribué à la liaison (C-Cl).

Les principales bandes de vibration du composé (**c**) sont présentées dans la (**Fig 15**) une bande d'absorption observée à 1298cm^{-1} correspond à groupement nitrile ($\text{NO}_2_{\text{arom}}$), alors que celle à 2929cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons (C-H_{arom}), une absorption à 1706cm^{-1} attribué au groupement carbonyle (C=O), une absorption à 3280cm^{-1} correspond à groupement amine (NH_2), alors que celle absorption entre $1657\text{-}2302\text{cm}^{-1}$ correspond à une harmoniques des vibrations de cycle aromatique.

L'étude du spectre IR du composé (**d**) qui se représente dans la (**Fig 16**), montre la présence de bande caractéristique de groupement amine secondaire (NH_2) à 3335cm^{-1} , en même temps, une absorption à 1613cm^{-1} correspond à élancement (C=C), une absorption à 2240cm^{-1} attribué à l'élancement (O=C=O), une absorption entre $1722\text{-}2302\text{cm}^{-1}$ correspond à une harmoniques des vibrations de cycle aromatique alors que celle à 2879cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons alcane (C-H) une bande d'absorption à 2850 attribué à la fonction méthoxy à 1858cm^{-1} La bande observée à 3196cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle alcène (C=H).

IV.2.2. Étude spectroscopique infrarouge du composé a

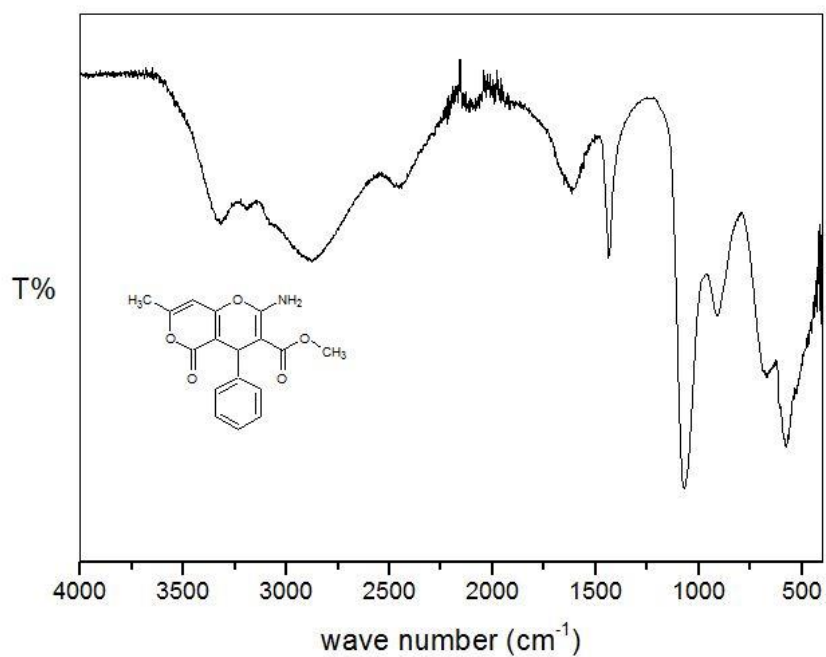


Figure 14: Spectre infrarouge du composé a.

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 4: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption composé a.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité de l'absorption
νNH_2	3326	Faible
$\nu\text{C-H}_{\text{arom}}$	2929	Moyenne
$\nu\text{C=O}$	1650	Intense
$\nu\text{Cycle aromatique}$	1700-2000	Faible
$\nu\text{R-O-R}'$	1071	Forte

IV.2.3. E Etude spectroscopique infrarouge du composé b

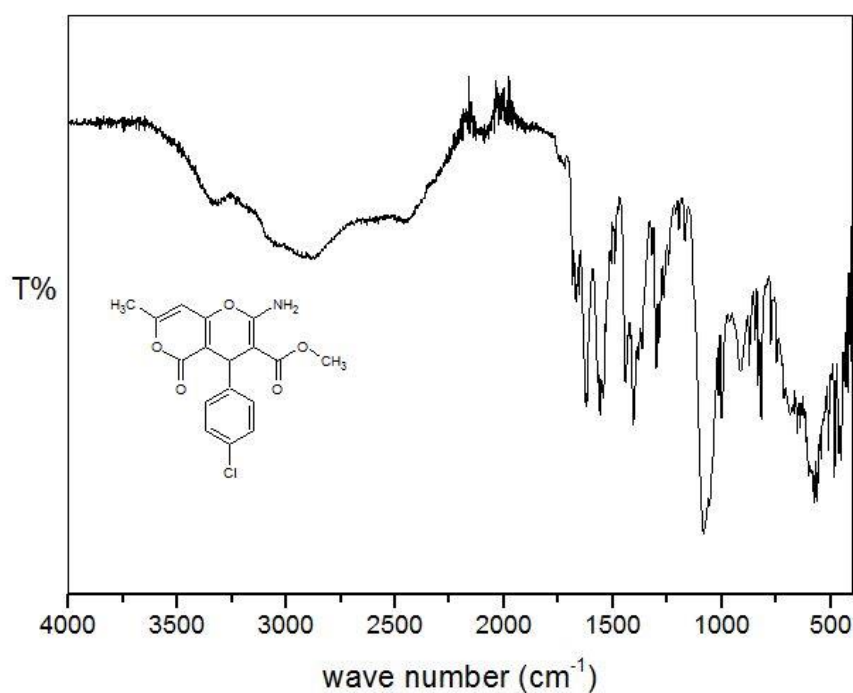


Figure 15: Spectre infrarouge du composé b.

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 5: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé b.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité de l'absorption
vNH₂	3322	Moyenne
vC-H_{arom}	2921	Moyenne
vC=O	1653	Moyenne
vC-Cl	707	Forte
vR-O-R'	1061	Forte

IV.2.4. Etude spectroscopique infrarouge du composé c

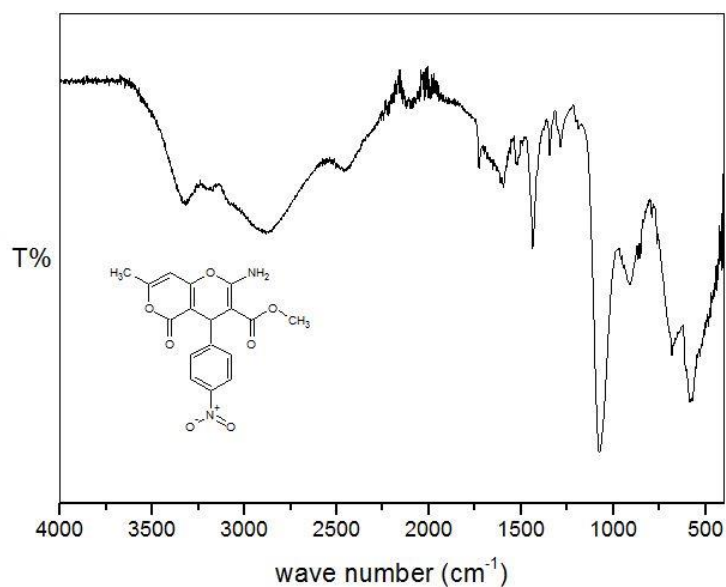


Figure 16: Spectre infrarouge du composé c.

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 6: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé c.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité de l'absorption
νNH_2	3280	Moyenne
$\nu\text{C-H}_{\text{arom}}$	2929	Moyenne
$\nu\text{C=O}$	1706	Moyenne
νNO_2	1298	Moyenne
$\nu\text{Cycle aromatique}$	1657-2302	Faible

IV.2.5. Etude spectroscopique infrarouge du composé d

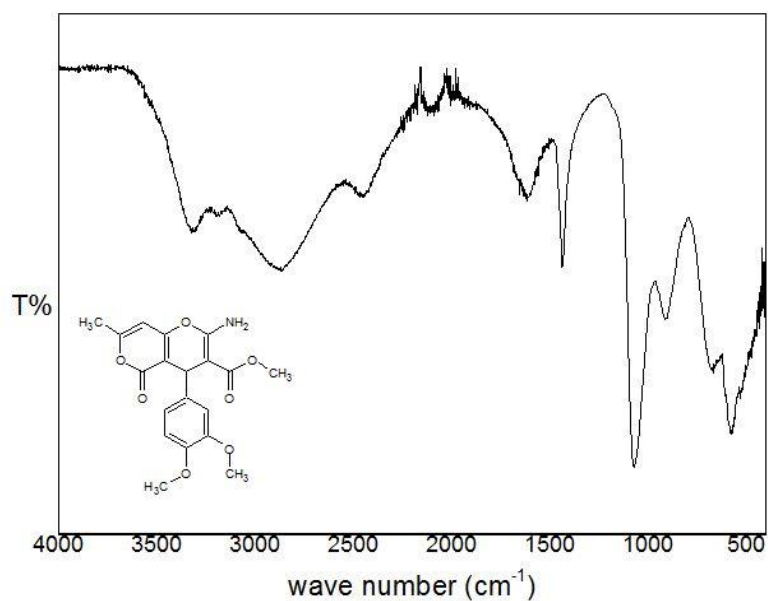


Figure 17: Spectre infrarouge du composé d.

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 7: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé d.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm ⁻¹)	Intensité de l'absorption
νNH_2	3335	Moyenne
$\nu\text{C-H}$	2879	Moyenne
$\nu\text{O=C=O}$	2240	Moyenne
$\nu\text{C=H}$	3196	Moyenne
$\nu\text{Cycle aromatique}$	1722-2302	Faible
$\nu\text{O-CH}_3$	2858	Moyenne

IV.3. Analyse spectroscopique

IV.3.1. Etude en résonance magnétique nucléaire du proton RMN 1H

Pour discuter du spectre RMN proton du composé (b), il est important de noter que le spectre RMN proton fournit des informations sur les différents environnements chimiques des protons dans la molécule. Cela permet d'identifier les groupes fonctionnels présents et d'obtenir des détails sur la structure moléculaire.

En analysant le spectre RMN protons du composé, plusieurs pics caractéristiques peuvent être observés avec des déplacements chimiques spécifiques.

Le pic à δ (s, 2.71 ppm) correspond à un singlet (s), Cela indique la présence d'un proton (1H) connecté à un groupe méthyle (-CH₃). Le déplacement chimique à δ 2,97 est également un doublé de doublets (dd). Cela indique un proton (1H) également connecté à un groupe méthoxy (O-CH₃). Un pic est apparu à δ 5,48 ppm est un singlet (s) et correspond aux protons (2H) du cycle pyrane. Cela. La plage de déplacement chimique entre 7,09 et 7,50 présente un motif de multiplet (m) correspondant à 10 protons (10H) liés aux groupes aromatiques (H Ar). La multiplicité suggère la présence d'interactions complexes entre les protons voisins dans le système aromatique. Les protons de la fonction amine exhibent un déplacement chimique à (7.8 ppm, 2H, s) dans la région de faible fréquence. Ces résultats confirment la structure des composés pyrano-pyranone chloré.

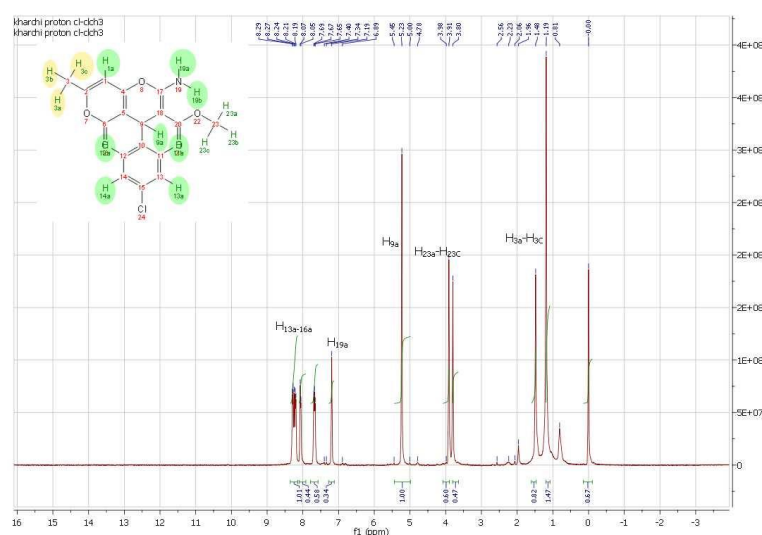


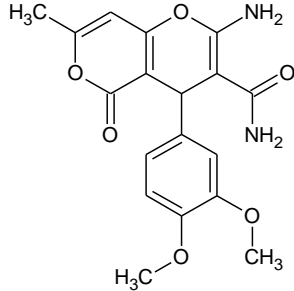
Figure 18: Spectre RMN protons du composé b.

IV.4. Synthèse de deuxième série

La préparation du composés de série 2 a été effectuée dans les mêmes conditions opératoires que dans le cas du composés de série 1, en remplaçant le méthyle cyano acétate par cyano acétamide, tel que représenté dans le tableau ci-dessus

Tableau 8: Représenté les composés obtenus à partir de la deuxième série.

Composé	Le nom selon IUPAC	Schémas
e	2-amino-7-méthyl-5-oxo-4-phenyl-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxamide	
F	2-amino-4-(4-chlorophenyl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxamide	
G	2-amino-4-(3-hydroxyphenyl)-7-méthyl-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxamide	
h	2-amino-7-méthyl-4-(4-nitrophenyl)-5-oxo-4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> -pyrano [4,3- <i>b</i>] pyran-3-carboxamide	

i	2-amino-4-(3,4-dimethoxyphenyl)-7-methyl-5-oxo-4H,5H-pyrano[4,3-b]pyran-3-carboxamide	
---	---	---

IV.5. Caractérisation de deuxième série par méthode conventionnelle et méthode ultrason

Tableau 9: Les propriétés physico-chimiques de dérivées synthétisées de série 2.

Composé	Couleur	Méthode conventionnelle		Méthode ultrason		Point de fusion (°C)
		Temps(h)	Rendement (%)	Temps(h)	Rendement (%)	
e	Poudre blanche	22	84	5	96	140
e ₁						
f	Poudre blanche	3	60	3	63	159
f ₁						
g	Poudre blanche	4	59	4	59	130
g ₁						
h	Poudre blanche	4	52	4	52	142
h ₁						
i	Poudre blanche	5	52	2h30min	57	154
i ₁						

Dans les quel e₁, f₁, i₁, h₁et g₁ représentent les composés obtenu par méthode ultrason.

IV.5.1. Caractérisation par Infra-rouge

IV.5.2. Etude spectroscopique infrarouge du composé e

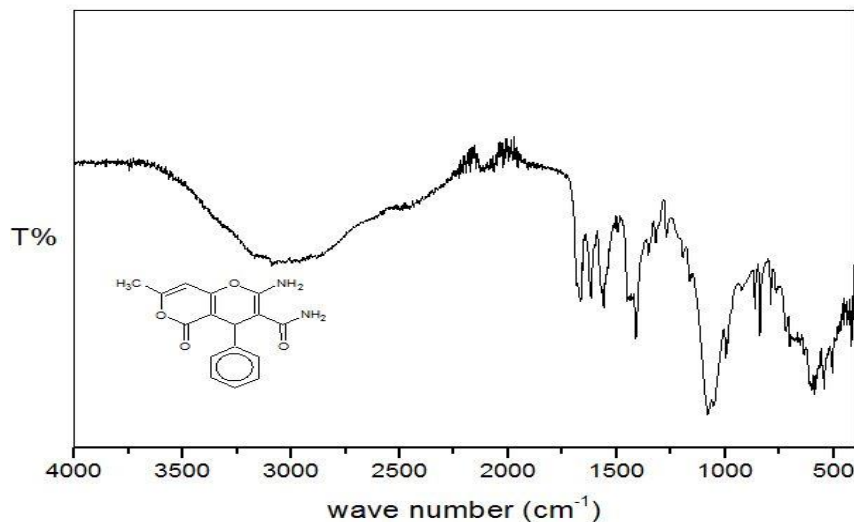


Figure 19: Spectre infrarouge du composé e.

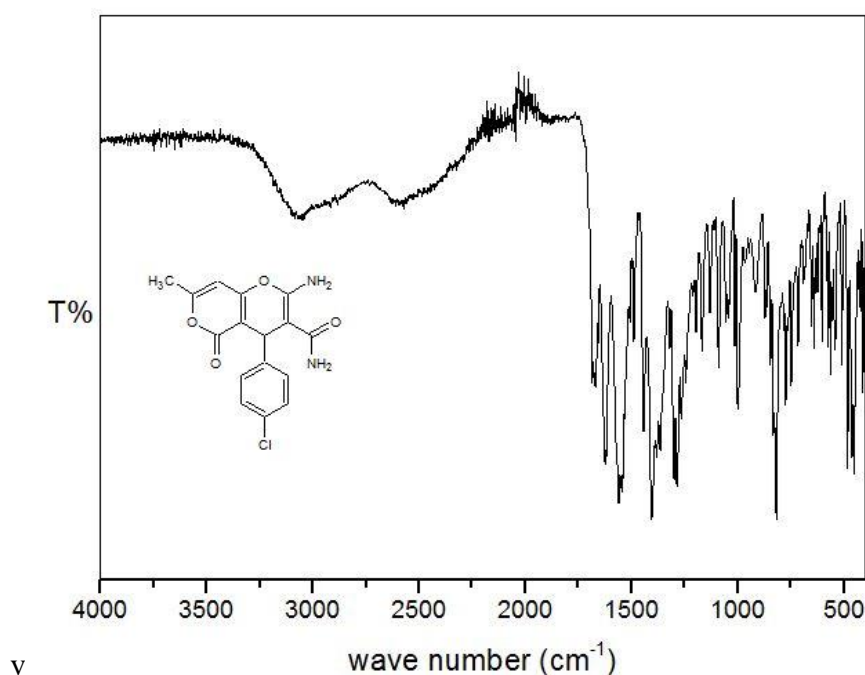
Le spectre infrarouge représenté sur la (**Fig 17**) correspondant au composé (**e**), une bande 3507cm^{-1} de fonction amine(**NH₂**), alors que celle à 2982cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons (**C-H_{arom}**) et La bande observée à 1674cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle (**C=O**). En même temps une absorption une bande 3105cm^{-1} correspondant à la fonction amide(**NH₂**), une bande à 1557cm^{-1} correspond à alcène cyclique(**C=C**).

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 10: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé e

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité de l'absorption
νNH_2	3507	Faible
$\nu\text{C-H}$	2982	Moyenne
$\nu\text{C=O}$	1674	Moyenne
νNH_2 (amide)	3105	Moyenne
$\nu\text{C=C}$ (alcène cyclique)	1577	Faible

IV.5.3. Etude spectroscopique infrarouge du composé f

**Figure 20:** Spectre infrarouge du composé f.

Le spectre infrarouge représenté sur la (Fig 18) correspondant au composé (f), une bande d'absorption à 3326cm^{-1} de fonction amine(NH_2), alors que celle à 3022cm^{-1} elle est

caractéristique des liaisons ($\text{C}=\text{H}_{\text{arom}}$) et La bande observée à 1650cm^{-1} attribué à la vibration de valence du groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$). En même temps une absorption à 3173cm^{-1} correspondant à la fonction amide (NH_2), une absorption à 754cm^{-1} attribué à la liaison ($\text{C}-\text{Cl}$), une absorption à 2963.23cm^{-1} correspond à ($\text{C}-\text{H}$).

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 11: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé f.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité de l'absorption
νNH_2	3326	Moyenne
$\nu\text{C}-\text{H}$	2963	Moyenne
$\nu\text{C}=\text{O}$	1650	Moyenne
$\nu\text{C}=\text{H}_{\text{arom}}$	3022	Moyenne
νNH_2 (amide)	3173	Faible
$\nu\text{C}-\text{Cl}$	754	Forte

IV.5.4. Etude spectroscopique infrarouge du composé g

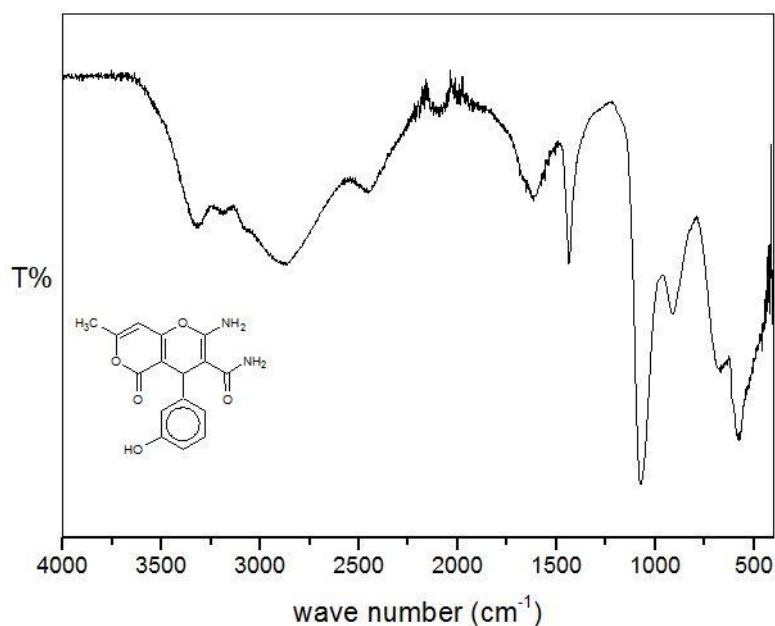


Figure 21: Spectre infrarouge du composé g.

Le spectre infrarouge représenté sur la (**Fig 19**) correspondant au composé (**g**), une bande 3157.98cm^{-1} de fonction amide (NH_2), alors que celle à 2886cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons (**C-H**) et La bande observée à 1681cm^{-1} correspond à la vibration de valence du groupement carbonyle (**C=O**). En même temps une absorption entre $3239\text{-}3407\text{cm}^{-1}$ correspondant à alcool (**O-H**), une absorption à 1503cm^{-1} correspond à (**C=C_{arom}**) et l'autre à 1613cm^{-1} correspond à cétone α, β -insaturée.

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 12: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé g.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm^{-1})	Intensité de l'absorption
νNH_2 (amide)	3157	Moyenne
$\nu\text{C-H}$	2886	Moyenne
$\nu\text{C=O}$	1681	Moyenne
$\nu\text{C=C}_{\text{arom}}$	3118	Moyenne

$\nu\text{C}=\text{C}$ (cétone α , β -insaturée)	3173	Moyenne
$\nu\text{O}-\text{H}$	3239-3407	Faible

IV.5.5. Etude spectroscopique infrarouge du composé **h**

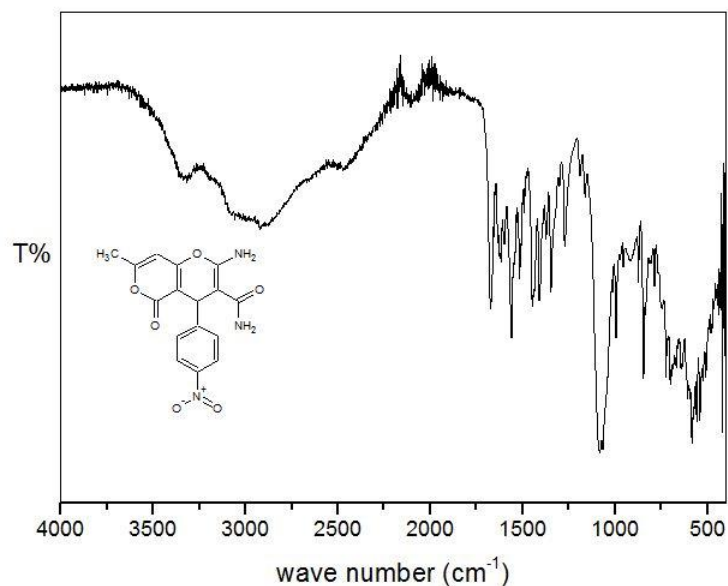


Figure 22: Spectre infrarouge du composé **h**.

Les principales bandes de vibration du composé (**h**) sont présentées dans la (**Fig 20**), une bande d'absorption observée à 1556cm^{-1} correspond au groupement nitrile (NO_2 arom), alors que celle à 3091cm^{-1} elle est caractéristique des liaisons ($\text{C}=\text{H}$), une absorption à 1653cm^{-1} attribué au groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$), une absorption à 3502cm^{-1} correspond au groupement amide (NH_2), alors que cette absorption entre $1811\text{-}2283\text{cm}^{-1}$ correspond aux harmoniques des vibrations de cycle aromatique, une absorption à 1451cm^{-1} correspond à ($\text{C}=\text{C}_{\text{arom}}$).

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

Tableau 13: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé h.

Groupe fonctionnel	Nombre d'onde (cm⁻¹)	Intensité de l'absorption
νNH₂ (amide)	3502	Moyenne
νC=H	3091	Moyenne
νC=O	1653	Moyenne
νC=C_{arom}	1451	Moyenne
νNO₂	1556	Moyenne
ν Cycle aromatique	1811-2283	Faible

IV.5.6. Etude spectroscopique infrarouge du composé i

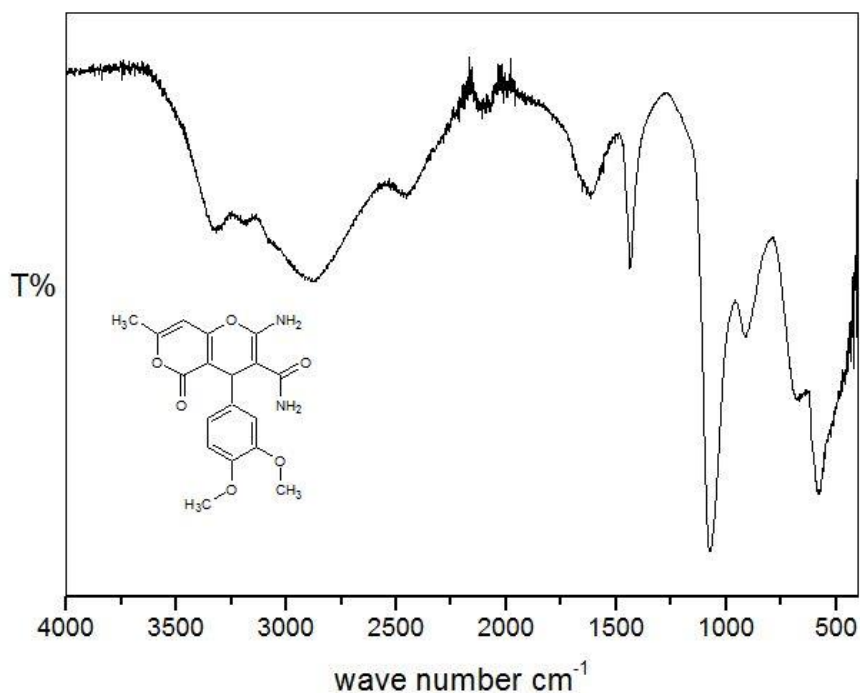


Figure 23: Spectre infrarouge du composé i.

Les principales bandes de vibration du composé (i) sont présentées dans la (Fig 21), une bande d'absorption observée à 3314cm^{-1} correspond au groupement amine (NH₂), alors que celle à 3009cm^{-1} est caractéristique des liaisons (C-H), une absorption à 1716cm^{-1} attribuée au groupement carbonyle (C=O), une absorption à 3219cm^{-1} correspond au groupement amide (NH₂), alors que celle absorbée entre $1842\text{-}2323\text{cm}^{-1}$ correspond aux harmoniques des vibrations de cycle aromatique, une absorption à 1619cm^{-1} correspond à cétone α, β-insaturée, une absorption à 2998.39cm^{-1} correspond aux liaisons (C-H).

Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de ce composé sont résumées dans le tableau suivant

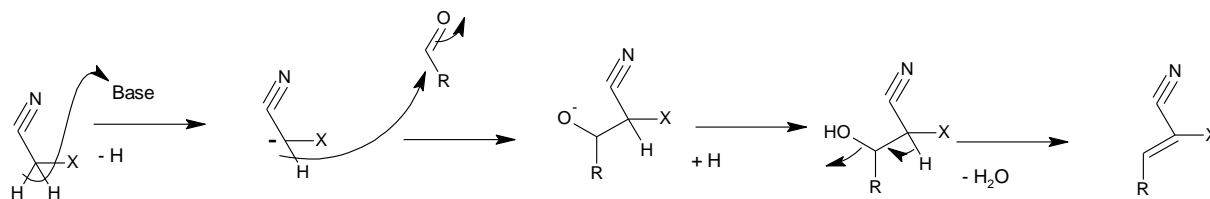
Tableau 14: Les valeurs des fréquences des principales bandes d'absorption de composé i.

Groupement fonctionnel	Nombre d'onde (cm ¹)	Intensité de l'absorption
νNH_2 (amide)	3314	Moyenne
$\nu\text{C}=\text{H}$	3009	Moyenne
$\nu\text{C}=\text{O}$	1716	Moyenne
$\nu\text{C}-\text{H}$	2998	Moyenne
ν Cétone α, β -insaturée	1619	Moyenne
ν Cycle aromatique	1811-2283	Faible
νNH_2 (amine)	3314	Moyenne

IV.6. Mécanisme général de réaction

La réaction se déroule en deux étapes :

La première étape : Condensation de Knoevenagel



La deuxième étape :

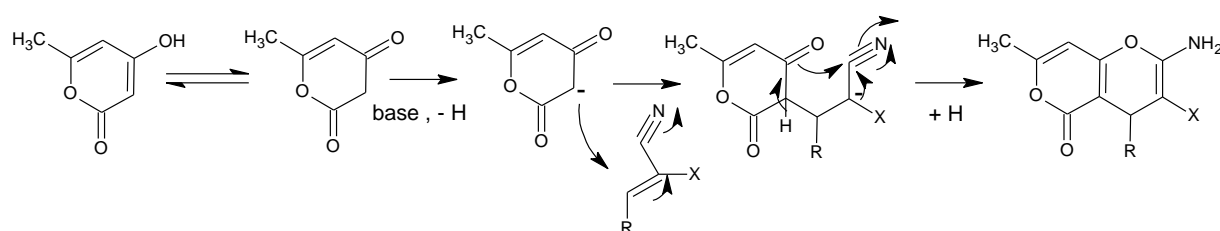


Figure 24: mécanisme de réaction.

Chapitre III

Activité biologique

V. Activité biologique

Il existe de nombreuses sortes d'activités biologiques, qui peuvent être étudiées *in vivo* et *in vitro*. Elle dépend toujours de la dose administrée à l'organisme vivant, il est donc logique de montrer des effets bénéfiques ou néfastes allant de faibles à élevés. L'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion sont les principales actions utilisées pour mesurer l'activité biologique.

V.1. Activité antioxydant

V.1.1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydatif est un phénomène causé par un déséquilibre entre la production et l'accumulation d'espèces réactives à l'oxygène (ROS) dans les cellules et les tissus et la capacité d'un système biologique à détoxifier ces produits réactifs. Elle survient lorsqu'il y a trop de radicaux libres qui submergent le système de défense antioxydant de l'organisme (19).

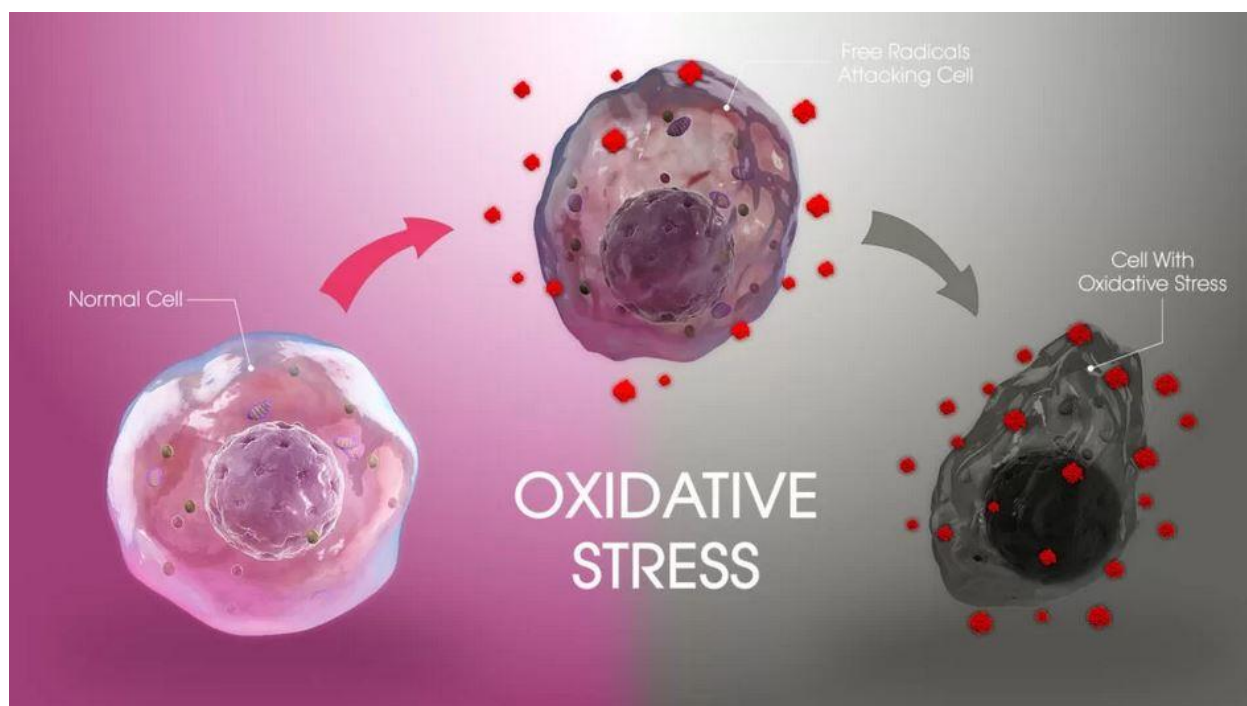


Figure 25: Stress oxydatif : Définition, causes et traitement | Hello100.

V.1.2. Les radicaux libres

V.1.2.1. Définition

Les radicaux libres sont les produits du métabolisme cellulaire normal. Un radical libre peut être défini comme un atome ou une molécule contenant un ou plusieurs électrons non appariés dans l'enveloppe de valence ou l'orbite externe et capable d'une existence indépendante. Le nombre impair d'électrons d'un radical libre le rend instable, de courte durée et très réactif. En raison de leur forte réactivité, ils peuvent extraire des électrons d'autres composés pour atteindre la stabilité. Ainsi, la molécule attaquée perd son électron et devient elle-même un radical libre, ce qui déclenche une cascade de réactions en chaîne qui finissent par endommager la cellule vivante(20).

V.1.2.2. La nature des radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules hautement réactives qui contiennent un ou plusieurs électrons non appariés. Ils se forment en tant que sous-produits naturels du métabolisme de l'organisme et sont également générés par l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les radiations, la pollution et la fumée de cigarette. Les radicaux libres peuvent endommager les cellules, les protéines et l'ADN, ce qui entraîne une série de maladies telles que le cancer, les maladies cardiaques et la maladie d'Alzheimer.

V.1.2.3. Espèces réactives dérivées de l'oxygène (ERO)

Les ERO peuvent être produits à partir de sources endogènes ou exogènes. Les sources endogènes de ERO comprennent différents organes cellulaires tels que les mitochondries, les peroxysomes et le réticulum endoplasmique, où la consommation d'oxygène est élevée(20).

V.2. Les Antioxydants

Les antioxydants suscitent un intérêt croissant en particulier ceux qui visent à prévenir les effets délétères présumés des radicaux libres dans le corps humain et à prévenir la détérioration des graisses et d'autres composants des denrées alimentaires. Les antioxydants sont classés en deux catégories : les antioxydants naturels et les antioxydants synthétiques(21).

V.2.1. Les antioxydants endogènes

Les antioxydants endogènes non-enzymatiques sont des molécules produites par l'organisme pour lutter contre le stress oxydatif causé par les radicaux libres. Ces molécules sont plus puissantes que les antioxydants exogènes, qui sont obtenus à partir de sources alimentaires. Les antioxydants endogènes comprennent le glutathion, l'acide alpha-lipoïque, la coenzyme Q, la ferritine, l'acide urique, la bilirubine, la métallothionéine et la L-carnitine. Ils travaillent

ensemble en tant que système pour maintenir l'équilibre redox dans l'organisme. Lorsque les niveaux de ROS augmentent et menacent les processus homéostatiques du corps humain, les antioxydants endogènes sont activés. La majorité d'entre eux sont régulés mais pas éradiqués(22).

V.2.2. Les antioxydants naturels

V.2.2.1. III. 2.2.1 La Vitamine C

Est un antioxydant monosaccharide que l'on trouve dans les animaux et les plantes. Comme il ne peut être synthétisé chez l'homme, il doit être obtenu par l'alimentation. Dans les cellules, il est maintenu sous sa forme réduite par réaction avec le glutathion, qui peut être catalysée par la protéine disulfure isomérase et les glutarédoxines. Outre ses effets antioxydants directs, l'acide ascorbique est également un substrat de l'enzyme antioxydant acrobate peroxydase, une fonction particulièrement importante dans la résistance au stress chez les plantes(23).

V.2.2.2. La vitamine E

La vitamine E est le nom collectif d'un ensemble de huit substances apparentées, les tocophérols et tocotriénols apparentés. Il est important pour la vision, la reproduction et la santé du sang, du cerveau et de la peau. Elle possède également des propriétés antioxydants qui peuvent protéger vos cellules contre les effets des radicaux libres (24).

V.2.2.3. Les caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des pigments naturellement présents dans les plantes, les algues et les bactéries photosynthétiques. Ils sont à l'origine des couleurs jaune vif, rouge et orange des plantes, des légumes et des fruits. Les caroténoïdes sont classés en deux groupes principaux : les xanthophylles et les carotènes, qui ont tous deux des propriétés antioxydants. Certains caroténoïdes peuvent être convertis en vitamine A, qui est essentielle à la santé et à la croissance humaine (19).

V.3. Etude de l'activité antioxydant par la méthode de réduction de DPPH

V.3.1. Principe

Le DPPH (1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl) est considéré comme un radical stable en raison du paramagnétisme conféré par son électron impair (délocalisation de l'électron de réserve sur l'ensemble de la molécule). La solution (dans l'éthanol absolu) est d'un violet profond et présente une forte bande d'absorption à 520 nm. Le radical DPPH peut accepter un électron ou un radical

Les pourcentages d'inhibition sont calculés pour chaque concentration en appliquant l'équation suivante :

$$\text{Inh}\% = \frac{\text{abs contrôle} - \text{abs échantillon}}{\text{abs contrôle}} * 100$$

Avec :

- **Abs contrôle** : absorbance de test contrôle.
- **Abs échantillon** : absorbance de l'échantillon +DPPH.

On trace la courbe de pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration : $\text{Inh}\% = f(C)$ et on détermine graphiquement le IC_{50} (concentration de l'échantillon correspondant à un taux d'inhibition de 50%).

V.3.2.2. Test de l'effet antioxydant de nos produits de synthèse

Le même protocole est suivi pour déterminer l'effet antioxydant de nos produits de synthèse, sauf qu'on doit d'abord déterminer le taux d'inhibition de la solution mère (2mmole) pour pouvoir choisir judicieusement les dilutions à effectuer. Si le taux d'inhibition de la solution mère dépasse de loin 50%, on choisit des grands facteurs de dilution, et s'il s'approche de 50%, on choisit des petits facteurs de dilution.

V.3.2.3. Choix des produit de synthèses à tester

Initialement, on a choisi neuf produits (a, 1a, b, 1b, c, d, 1d, e, 1e).Après des tests préliminaires dans DMSO à 99% sur des échantillons concentrés. Huit produits ont été écartés ou bien pour une faible activité anti-oxydante ou pour leurs faibles solubilités. Au final un produit a été retenus b, qu'il à donner un bon résultat.

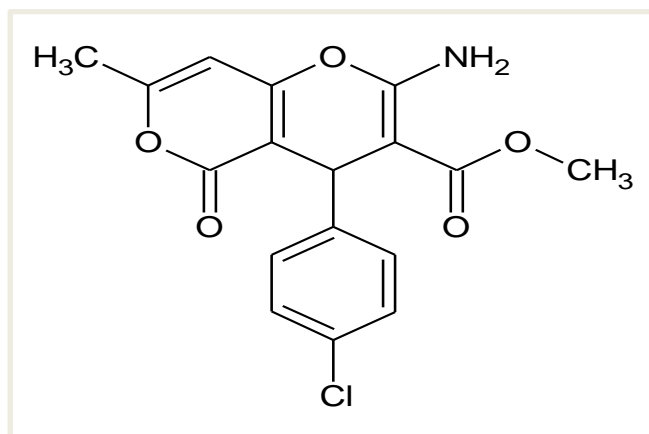


Figure 27:Structure de composé b.

V.3.2.4. Résultats et discussions

Le tableau regroupe les résultats obtenus du test antioxydant pour la solution mère (2 mmol) du dérivé testé.

Tableau 15: Absorbance et pourcentage d'inhibition de solutions mère (2mmol) de dérivé b.

Composé	B
Abs	0.31
Inh%	56.19

Nous constatons que le pourcentage d'inhibition de b est raisonnable, il est donc intéressant de tracer pour la courbe d'inhibition dans le but de déterminer graphiquement la IC50.

Les graphes dans les figures 25, 26 représentent le pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide ascorbique, et du dérivé b.

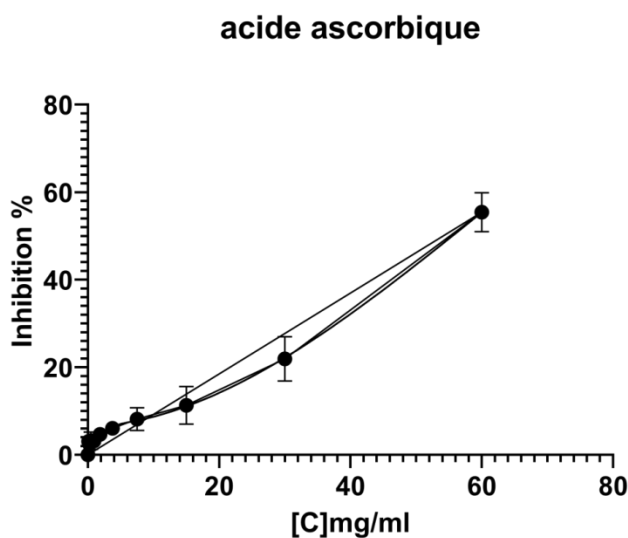


Figure 28: Graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration de l'acide ascorbique.

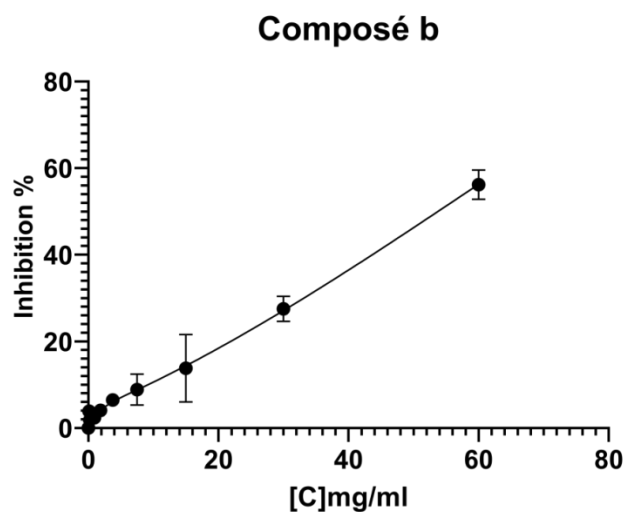


Figure 29:Graphique du pourcentage d'inhibition en fonction de la concentration du composé b.

Le tableau représente les IC₅₀ de ces 2 composés :

Tableau 16:les Valeurs de IC₅₀ de composé b et acide ascorbique

Composé	IC ₅₀ (mg/ml)
Acide ascorbique	55.53
Composé b	53.70

Par rapport au l'acide ascorbique (IC₅₀= 55.53mg/ml) pris comme antioxydant de référence, le composés b et a montré une activité antioxydant intéressante.

Le histogramme dans la figure27 représenter la répartition empirique IC₅₀ d'acide ascorbique et Compose b.

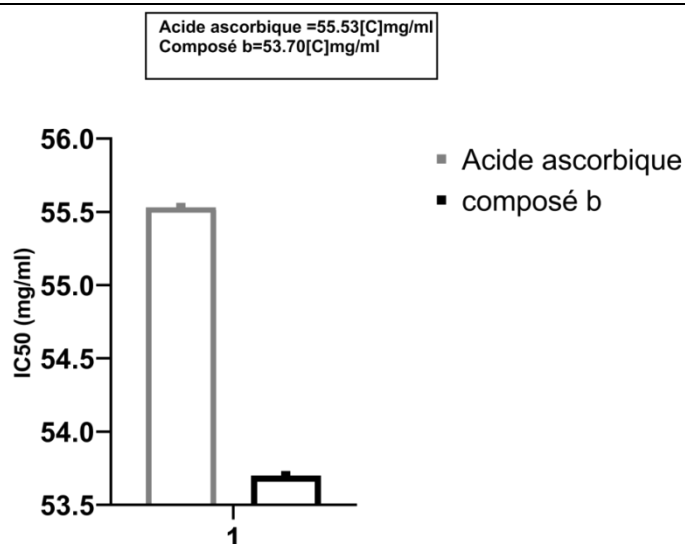


Figure 30: la répartition empirique IC₅₀ d'acide ascorbique et Composé b.

V.4. Conclusion

Ce chapitre a mis en valeur nos produits de synthèse par l'évaluation de l'activité anti-oxydante, l'étude de l'activité anti-oxydante de composé b, selon la méthode de piégeage des radicaux libres DPPH, a montré que le composé possédant une activité anti-oxydante importante.

Conclusion

Conclusion général

En conclusion, ce mémoire de master a été consacré à la synthèse et à la caractérisation de séries de pyrano-pyranones en utilisant à la fois la méthode d'activation ultrasonique et la méthode classique. Ces composés ont été obtenus en utilisant comme réactifs le LDA associé au méthyl cyanoacétate, au 4-chlorobenzaldéhyde et au Tal.

La synthèse des pyrano-pyranones a été réalisée en deux étapes. Tout d'abord, une condensation de Knoevenagel a été effectuée pour former des liaisons C=C et obtenir des composés α , β -insaturés. Ensuite, une hétéro cyclisation par réarrangement thermique a été réalisée pour obtenir la structure finale des pyrano-pyranones.

La caractérisation des produits obtenus a été effectuée en utilisant des techniques spectroscopiques telles que la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FT-IR). Ces techniques ont permis de confirmer la structure chimique des composés synthétisés, ainsi que leur pureté.

De plus, une comparaison entre les produits obtenus par la méthode d'activation ultrasonique et la méthode classique a été réalisée. Les résultats obtenus ont démontré que les deux méthodes permettent d'obtenir des pyrano-pyranones, mais l'utilisation de l'activation ultrasonique a présenté des avantages tels qu'un meilleur rendement et un temps de réaction réduit. Cela souligne l'efficacité de l'activation ultrasonique comme méthode de synthèse alternative et plus performante pour la préparation des pyrano-pyranones étudiées.

De plus, l'évaluation de l'activité antioxydant de ces composés a été réalisée en utilisant la méthode du piégeage des radicaux libres DPPH. Les résultats obtenus ont démontré que les pyrano-pyranones synthétisées présentaient une activité antioxydant supérieure à celle de l'acide ascorbique. Cette constatation est particulièrement intéressante, car elle met en évidence le potentiel de ces composés en tant qu'antioxydants puissants et efficaces, qui pourraient être utilisés dans diverses applications biomédicales et pharmaceutiques.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

([1.]) <article 1.pdf>.

([2.]) <8199-19540-1-PB (1).pdf>.

([3.]) <These Samra Rahmouni.pdf>.

([4.]) <10.1002@jhet.3606.pdf>.

([5.]) <S0040403919308500.pdf>.

([6.]) <defatima2006.pdf>.

([7.]) Hielscher, T. (2005) Ultrasonic Production of Nano-Size Dispersions and Emulsions, In *ENS 2005*, pp 138-143, TIMA Editions, Paris, France.

([8.]) Blanco, M. M., Reamírez, M. A., Caterina, M. C., Perillo, I. A., Oppedo, G. A., Shmidt, M. S., Gutkind, G. O., Di Conza, J., and Salerno, A. (2020) Ultrasound Promoted Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Novel Seven and Eight-Membered 1,3-Disubstituted Cyclic Amidinium Salts, *Open Journal of Medicinal Chemistry* 10, 139-152.

([9.]) Machado, I. V., Dos Santos, J. R. N., Januario, M. A. P., and Correa, A. G. (2021) Greener organic synthetic methods: Sonochemistry and heterogeneous catalysis promoted multicomponent reactions, *Ultrason Sonochem* 78, 105704.

([10.]) <ashokkumar2007.pdf>.

([11.]) <thompson1999.pdf>.

([12.]) <78383639.pdf>.

([13.]) <1-s2.0-S2452223619300525-am.pdf>.

([14.]) <mason2002.pdf>.

([15.]) <1048.pdf>.

([16.]) Fan, W., Verrier, C., Wang, L., Ahmar, M., Tan, J.-N., Popowycz, F., and Queneau, Y. (2020) 5-(Hydroxymethyl)furfural and 5-(glucosyloxymethyl)furfural in multicomponent reactions, In *Recent Trends in Carbohydrate Chemistry*, pp 73-100.

([17.]) Zhi, S., Ma, X., and Zhang, W. (2019) Consecutive multicomponent reactions for the synthesis of complex molecules, *Org Biomol Chem* 17, 7632-7650.

- ([18.] Levi, L., and Muller, T. J. (2016) Multicomponent syntheses of functional chromophores, *Chem Soc Rev* 45, 2825-2846.
- ([19.] Pizzino, G., Irrera, N., Cucinotta, M., Pallio, G., Mannino, F., Arcoraci, V., Squadrito, F., Altavilla, D., and Bitto, A. (2017) Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health, *Oxid Med Cell Longev* 2017, 8416763.
- ([20.] Phaniendra, A., Jestadi, D. B., and Periyasamy, L. (2015) Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases, *Indian J Clin Biochem* 30, 11-26.
- ([21.] <Molineux_07_DPPH.pdf>.
- ([22.] Béani, J.-C. (2001) L'amélioration de la défense antioxydante endogène : une piste pour la prévention des cancers cutanés, *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 185, 1507-1527.
- ([23.] Al-Laith, A. A. A. (2010) Antioxidant components and antioxidant/antiradical activities of desert truffle (*Tirmania nivea*) from various Middle Eastern origins, *Journal of Food Composition and Analysis* 23, 15-22.
- ([24.] Lobo, V., Patil, A., Phatak, A., and Chandra, N. (2010) Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health, *Pharmacogn Rev* 4, 118-126.
- ([25.] <292033_ch3.pdf>.
- ([26.] Bibi Sadeer, N., Montesano, D., Albrizio, S., Zengin, G., and Mahomoodally, M. F. (2020) The Versatility of Antioxidant Assays in Food Science and Safety-Chemistry, Applications, Strengths, and Limitations, *Antioxidants (Basel)* 9.
- ([27] Shahid, S., Mughal, T., & Shah, H. U. (2013). Antimicrobial Activity of Some Derivatives of Triacetic Lactone and Their Cd (II) and Hg (II) Complexes. *Asian Journal of Chemistry*, 25(2), 633.
- ([28] Al Alousi, A. S., Shehata, M. R., Shoukry, M. M., & Mohamed, N. M. (2009). Interaction of dimethyltin (IV) and trimethyltin (IV) with dehydroacetic acid. *Chemical Speciation & Bioavailability*, 21(1), 1-6.
- ([29] Kumari, P., Gupta, S., Narayana, C., Ahmad, S., Vishnoi, N., Singh, S., & Sagar, R. (2018). Stereoselective synthesis of carbohydrate fused pyrano [3, 2-c] pyranones as anticancer agents. *New Journal of Chemistry*, 42(16), 13985-13997.
- ([30] Siziani, D. (2022). *Synthèse, caractérisation de composés hétérocycliques dérivés de l'acide dehydroacétique* (Doctoral dissertation).

([30] De Fátima, A., Modolo, L. V., Conegero, L. S., Pilli, R. A., Ferreira, C. V., Kohn, L. K., & De Carvalho, J. E. (2006). Styryl lactones and their derivatives: biological activities, mechanisms of action and potential leads for drug design. *Current medicinal chemistry*, *13*(28), 3371-3384.

([31] Osyanin, V. A., Osipov, D. V., Semenova, I. A., Korzhenko, K. S., Lukashenko, A. V., Demidov, O. P., & Klimochkin, Y. N. (2020). Eco-friendly synthesis of fused pyrano [2, 3-b] pyrans via ammonium acetate-mediated formal oxa-[3+ 3] cycloaddition of 4 H-chromene-3-carbaldehydes and cyclic 1, 3-dicarbonyl compounds. *RSC advances*, *10*(57), 34344-34354.

تعد كيمياء المركبات الحلقية غير المتجانسة واحدة من أكبر وأهم جوانب الكيمياء العضوية حيث وُجد أن مركبات الأكسجين الحلقية غير المتجانسة تلعب دورًا مهمًا في الكيمياء الطبية ، ومن بينها نواة البيران. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تجميع وتوصيف سلسلة جديدة من بيرانو بيرانون من TAL ومركبات الكربونيل العطرية عن طريق التوليف متعدد المكونات من أجل تقييم خصائصها البيولوجية ، ولا سيما إزالة الجذور الحرة. باستخدام طريقتان مختلفتان: الطريقة تقليدية والطريقة التي تعتمد على التنشيط بالموجات فوق الصوتية. بعد ذلك، سنقوم بتمييز هذه المركبات من خلال فحص خصائصها الطيفية، والاستقرار الحراري، والجوانب الأخرى ذات الصلة. وفي الأخير ، سنقوم بتقييم النشاط البيولوجي لهذه الجزيئات من أجل تحديد إمكاناتها في المجالات العلاجية المختلفة.

لكلمات المفتاحية: دورات غير متجانسة، بيران، أنشطة بيولوجية، الموجات فوق الصوتية تفاعل متعدد المكونات

Abstract

The chemistry of heterocyclic compounds is one of the largest and most important aspects of organic chemistry. Heterocyclic oxygen compounds have been found to play an important role in medicinal chemistry. Among them, the pyran nucleus

The main object of this work is to synthesize and characterize new series of pyrano-pyranones from triacetic acid lactones and aromatic carbonyl compounds by means of multicomponent synthesis in order to evaluate their biological properties, in particular the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl free radical scavenging. Using two different methods: a conventional method and a method based on ultrasonic activation. Then, we will characterize these compounds by examining their spectroscopic properties, thermal stability, and other relevant aspects. Finally, we will evaluate the biological activity of these molecules in order to determine their potential in different therapeutic areas

Keyword: Heterocyclic, Ultrasonic, Biological activity, Pyran, Multicomponent reaction.

Résumé

La chimie des composés hétérocycliques est l'un des aspects les plus vastes et les plus importants de la chimie organique. Il s'est avéré que les composés hétérocycliques de l'oxygène jouaient un rôle important en chimie médicinale Parmi eux, le noyau de pyrane.

L'objet principal de ce travail est synthétisé et caractérisé des nouvelles séries de pyrano-pyranones à partir La lactone triacétique est des composés carbonyle aromatique au moyen de synthèse multi composant afin d'évaluer leurs propriétés biologiques, notamment le piégeage de radical libre 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl. En utilisant deux méthodes différentes : une méthode conventionnelle et une méthode basée sur l'activation à ultrasons. Ensuite, nous caractériserons ces composés en examinant leurs propriétés spectroscopiques, leur stabilité thermique, et d'autres aspects pertinents. Enfin, nous évaluerons l'activité biologique de ces molécules afin de déterminer leur potentiel dans différents domaines thérapeutiques.

Mots clé : Hétérocycles, Ultrason, Activités biologique, pyrane, Réaction multi composante.