

Tables des matières

Avant-propos

Table des matières

Liste des abréviations

INTRODUCTION GÉNÉRALE 1

Chapitre I : Rappels bibliographique sur l'utilisation des oxiranes en cycloaddition dipolaire-1,3

I- Introduction.....	4
II- Les différents dipôles introduits en cycloaddition dipolaire-1,3.....	6
II .1- Les dipôles-1,3 de type propargyl-allényle	6
II. 2- Les dipôles-1,3 de type allyle	6
III- Stéréochimie de l'ouverture des oxiranes.....	6
□ Ouverture thermique :	7
□ Ouverture photochimique :	7
IV- Les différentes voies d'addition des époxydes aux dipolarophiles.....	7
IV.1.1- Synthèse de tétrahydrofuranes	9
IV.1.2- Synthèse de dioxolanes et spirodioxolanes.....	12
IV.1.3- Synthèse des oxazolidines	15
IV.1.4- Synthèse de dihydrofuranes	17
IV.2- Synthèse d'hétérocycles par voie catalytique.....	17
IV.2.1- Synthèse en présence du rhodium(II).....	18
IV.2.1.1- Cycloaddition one-pot.....	18
IV.2.1.2- Réaction intramoléculaire	18
IV.2.1.3- Réaction intermoléculaire	19
IV.2.2- Synthèse par l'utilisation des acides de Lewis.....	19
IV.2.3- Synthèse en présence de l'acide de Brønsted	20
IV.2.4- Synthèse par l'utilisation d'argiles	22
IV.2.5- Synthèse par l'utilisation du cuivre.....	23
V- Conclusion	25

Chapitre II : Synthèse de dihydrofuranes par chauffage classique avec et sans catalyseur. Évaluation biologique de quelques hétérocycles synthétisés.

I-Introduction.....	27
II- Addition des <i>gem</i> -dicyanoépoxydes aux acétyléniques activés.....	28
II.1- Synthèse des dihydrofuranes par voie classique	28
II.1.1- Addition des alcynes vrais.....	28
II.1.2- Addition des alcynes disubstitués.....	31
II.2- Synthèse des dihydrofuranes par voie catalytique.....	33
II.2.1- Utilisation du chlorure d'indium pour la synthèse de dihydrofuranes.....	33
II.2.2- Utilisation du bromure de cuivre(I) pour la synthèse des dihydrofuranes.....	36
II.2.3- Utilisation du CuCl pour la synthèse des dihydrofuranes.....	38
II.2.4- Étude comparative des méthodes de synthèse ; chauffage classique avec et sans catalyseur	42
II.3- Addition des époxydes aux acétyléniques 10, 11 et 12	45
II.3.1- Synthèse par chauffage classique	45
II.3.2- Synthèse par voie catalytique	48
II.3.3- Étude comparative entre les deux méthodes de synthèses	49
III –Évaluation biologique des hétérocycles synthétisés	51
III.1- Activité anticancérigènes (antimitotique)	51
III.1.1- Partie expérimentale.....	49
III.1.2- Résultats des tests.....	50
III.2-Activité antimicrobienne	54
III.2.1- Partie expérimentale.....	51
III.2.2- Résultats des tests.....	51
IV- Conclusion.....	58
Partie Expérimentale	59
I- Appareillage	59
1- Spectroscopie RMN	59
2- Spectrométrie de masse.....	59
3- Caractéristiques physiques	59
4- Structures RX.....	59
5- Chromatographie.....	59

II- Synthèse des époxydes de départ	60
II.1- Mode opératoire	61
II.2- Caractéristiques des époxydes 1a-c.....	61
III- Addition des époxydes aux acétyléniques	62
III.1- Synthèse par chauffage classique (protocole (1)).....	62
III.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur	63
III.2.1- Protocole (2) : En présence de InCl_3	63
III.2.2- Protocole (3) : En présence de CuBr	64
III.2.3- Protocole (4) : En présence de CuCl	64
IV-Description des hétérocycles obtenus <i>via</i> les quatre protocoles (1), (2), (3) et (4).	64

Chapitre III : Addition des oxiranes aux éthyléniques activés. Évaluation biologique des cycloadduits obtenus

I-Introduction	86
II-Synthèse des tétrahydrofuranes.....	88
II .1- Addition des époxydes sur les chalcones aliphatiques.....	88
II.1.1- Synthèse par chauffage classique sans catalyseur	89
II.1.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur	92
II.1.3- Étude comparative entre les résultats du chauffage classique avec et sans catalyseur	93
II.2- Additions des époxydes sur les énones cycliques.....	95
II.2.1- Synthèse par chauffage classique sans catalyseur	95
III.2.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur.....	97
III.2.3- Étude comparative entre le chauffage classique avec et sans catalyseur.....	98
III. Études des activités antibactériennes et antiprolifératives des tétrahydrofuranes obtenus.	99
III.1- activité antibactérienne.....	99
III.1.1-Souche bactérienne et culture.....	99
III.1.2-Partie expérimentale	100
III.1.3-Résultats des tests.....	101
III.2- activité antiproliférative sur les cellules HeLa et L-132	102
III.2.1-Partie expérimentale	103
III.2.2- Tests antiprolifératifs.....	104
III.2.3-Résultats des tests.....	104

IV-Conclusion.....	106
PARTIE EXPERIMENTALE.....	107
I-Synthèse des tétrahydrofuranes	107
I.1- Addition des époxydes aux énonés aliphatiques.....	107
I.1.1- <i>Protocole (1)</i> : Synthèse par chauffage classique sans catalyseur.....	107
I.1.2- <i>Protocole (2)</i> : Synthèse par chauffage classique en présence de CuCl.....	107
I.1.3-Description des hétérocycles obtenus 21a-c, 22-23b-c	107
I.2- Addition des époxydes aux énonés cycliques	115
I.2.1- <i>Protocole (1)</i> : Synthèse par chauffage classique sans catalyseur.....	115
I.2.2- <i>Protocole (2)</i> : Synthèse par chauffage classique en présence de CuCl.....	115
I.2.3- Description des hétérocycles obtenus 24a-c	115

Chapitre IV : Étude théorique des mécanismes réactionnels

I-Introduction	121
II- Étude théorique de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure de carbonyle aux composés acétylénique et éthylénique en utilisant les calculs B3LYP/6-31*G et MPWB1K.....	121
II.1- Méthodes de calcul.....	121
II.2- Mécanisme de la réaction de cycloaddition des époxydes vis-à-vis des acétyléniques 123	
II.3- Géométrie des états de transition	127
II.4- Analyse basée sur les indices de réactivités	130
III- Étude théorique de la réaction de cycloaddition de l'ylure de carbonyle à la cyclopentènone en utilisant les calculs MPWB1K/6-311G (d).....	132
III.1- Mécanisme de la réaction de cycloaddition	132
III.2- Géométrie des états de transition.....	134
III.3- L'analyse de la population naturelle (APN).....	135
IV-Conclusion.....	139
CONCLUSION GÉNÉRALE	139
Annexe	140

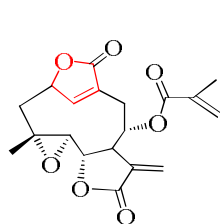
Liste des abréviations

ACDM	Acétylène Dicarboxylate de Méthyle
Bn	benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CF ₃ SO ₃ ⁻	Trifluorométhyl sulfonate
CSA	Acide camphorsulfonique
Cu(OTF) ₂	Trifluorométhane sulfonate de cuivre
d	Doublet (RMN)
DCE	Dichlorométhane
dd	Doublet de doublets
ΔE	Energie d'activation
DG	Energie libre
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dt	Doublet de triplets
EtOH	Ethanol
F°C	Point de fusion en degrés Celsius
Ipr	Isopropyl
Hz	Hertz
<i>J</i>	Constante de couplage
m	Multiplet ou massif (RMN)
Me	Méthyle
Mg(P ₂)	Magnésium phosphate
NEt ₃	Triéthylamine
OMe	Méthoxy
OSiTMe ₃	Triméthylsilyloxy
ppm	partie par million
q	Quadruplet (RMN)
Rdt	Rendement
Rh ₂ (OAc) ₄	Acétate de rhodium(II) dimère
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet (RMN)
t	Triplet (RMN)
t.a	Température ambiante
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBS	<i>tert</i> -butyl-diméthylsilyl
tBuOH	<i>Tert</i> -butanol
TCE	Tétracyanoéthylène
THF	Tétrahydrofurane

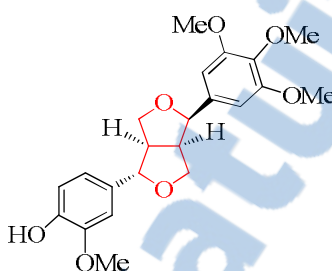
Introduction Général e

INTRODUCTION GÉNÉRALE

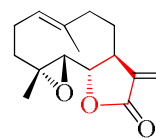
Les molécules hétérocycliques jouent un rôle très important dans les processus de la vie et présentent un intérêt majeur dans le domaine des colorants,¹ des produits pharmaceutiques,² des pesticides,³ des produits naturels,⁴ etc. Les scientifiques ont consacré énormément d'efforts pour trouver des chemins de synthèse plus efficaces et écologiques pour accéder à ce type d'hétérocycles (Figure 1)



Eléphantopine
Antitumoral



Pradérine
Anti-inflammatoire



Parthénolide
Antibactérien, antifongique,
anti-inflammatoire

Figure 1 : Exemples de quelques hétérocycles possédant des activités biologiques.

La synthèse de plusieurs classes d'hétérocycles, y compris celle de molécules biologiquement actives, a eu souvent recours à des réactions de cycloaddition. La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 est l'une des principales méthodes de synthèse organique utilisée pour construire les hétérocycles à 5 chaînons.⁵⁻⁶

¹ Carey, F. A. ; Sundberg, R. J. «*Advanced Organic Chemistry; PART A: Structure and Mechanisms*», Springer, University of Virginia Charlottesville, Virginia, **2007**.

² Bruckner, R. «*Advanced Organic Chemistry, Reaction Mechanisms*», Elsevier, **2002**.

³ Southon, I. W. ; Buckingham, J. (Eds.) «*Dictionary of Alkaloids*», Chapman & Hall, New York, **1989**.

⁴ Gothelf, K. V. ; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 863.

⁵ Padwa, A. «*1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1*», John Wiley, New York, **1984**.

⁶ a) Torsell, K. B. G. «*Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*» ; VCH, Weinheim, **1998**.

b) Bentabed, G. ; Rahmouni, M. ; Mongin, F. ; Derdour, A. ; Hamelin, J. ; Bazureau, J. P. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 2935. ^o Bentabed, G. ; Derdour, A. ; Hamelin, J. *J. Soc. Alger. Chim.* **2006**, 16, 219. ^d Derdour, A. ; Texier, F. *Can. J. Chem.* **2006**, 63, 1985.

Ces réactions sont également utilisées pour la synthèse de produits naturels comme les dérivés de sucres,⁷ les β -lactames,⁸ les aminoacides,⁹ les alcaloïdes.¹⁰

En 1958, Huisgen a consolidé le concept général des cycloadditions dipolaires-1,3 en définissant mieux certains aspects mécanistiques de la réaction.¹¹⁻¹²

Ainsi, il est parvenu à montrer que la réaction s'effectue par cyclisation plutôt que par simple addition. Depuis ce temps, le prolifique Huisgen est reconnu comme l'un des pionniers dans le domaine de la cycloaddition [3+2].¹³ Ces réactions mettent en jeu deux partenaires ; un dipôle et un dipolarophile. Au cours de la réaction, les deux partenaires se lient pour former un cycle.

Plusieurs méthodes conventionnelles et non conventionnelles ont été utilisées pour ce type de réaction (Figure 2).

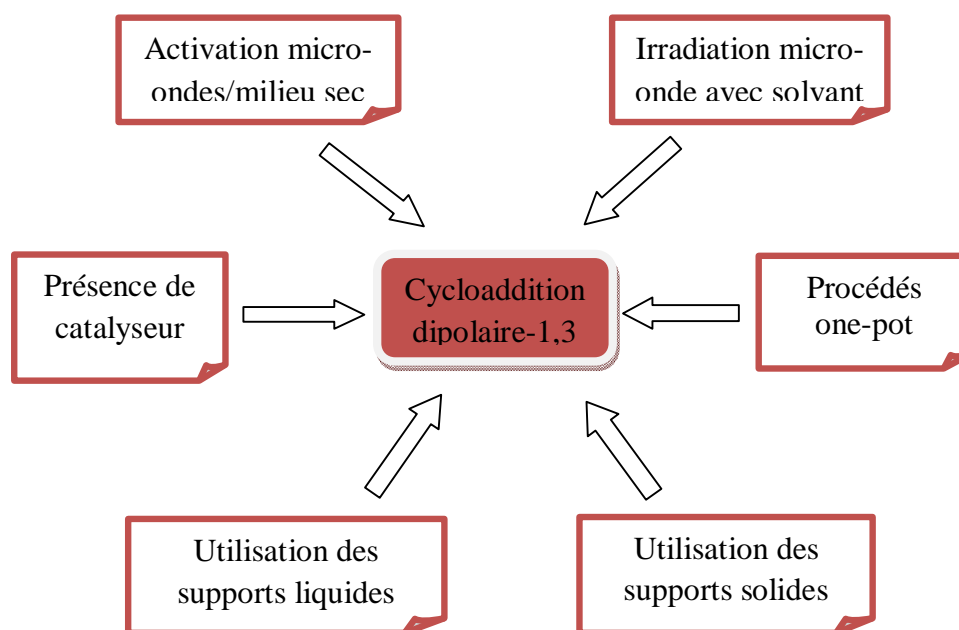


Figure 2 : Différentes méthodes de synthèses utilisées en cycloaddition dipolaire-1,3

⁷ De Shong, P. ; Leginus, J. M.; Lander, S. W. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 574.

⁸ Kametani, T. S.; Honda, D. ; Chu, T. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 1598.

⁹ Annuziata, R. ; Chinquini, M. ; Cozzi, F. ; Raimondi, L. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 4051.

¹⁰ ^{a)} Tufariello, J. *Acc. Chem. Res.* **1979**, *11*, 369. ^{b)} Ali, S. A.; Khan, J. H.; Wazeer, M. I. M. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5911. ^{c)} Hall, A.; Meldrum, K. P. ; Therond, P. R. ; Wightman, R. H. *Synlett* **1997**, 123. ^{d)} Goti, A. ; Fedi, V. ; Nanneli, L. ; De Sarlo, F. ; Brandi, A. *Synlett* **1997**, 577.

¹¹ Huisgen, R. *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357.

¹² ^{a)} Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 565. ^{b)} Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 604.

^{c)} Huisgen, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1963**, *2*, 633. ^{d)} Huisgen, R. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 2291.

^{e)} Bihlmaier, W. ; Geittner, R. ; Huisgen, R. ; Reissing, H.-V. *Heterocycles* **1978**, *10*, 147.

¹³ Rüchard, C. ; Sauer, J. ; Sustmann, R. *Helv. Chim. Acta.* **2005**, *88*, 1154.

Compte tenu des nombreux avantages liés à l'utilisation de ces nouvelles techniques non conventionnelles catalytiques, il nous a semblé intéressant d'effectuer des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre le dipôle 2,2-dicyanoépoxyde dont le phényle est *para*-substitué et différents dipolarophiles activés, à savoir des énones (éthyléniques activés par des carbonyles) et des acétyléniques. Une étude comparative entre la méthode de chauffage classique avec et sans catalyseur sera établie afin de mettre en évidence l'apport de chaque méthode.

Nous avons commencé dans le premier chapitre par un rappel bibliographique sur les différentes méthodes de cycloaddition utilisant des oxiranes. Dans le deuxième chapitre, nous avons additionné des oxiranes aux dipolarophiles acétyléniques activés par les deux modes d'activation ; le chauffage classique avec et sans catalyseur. En présence d'énones, ces époxydes réagissent *via* les deux modes d'activations pour conduire aux tétrahydrofuranes. Ces travaux ont fait l'objet du troisième chapitre. Les tests biologiques ont été réalisés par l'équipe du Docteur Ekhlass Nassar (Université Aïn Shams, Le Caire, Egypte) ainsi que l'équipe du Professeur Raphaël DUVAL (Université de Lorraine, Nancy, France) ; ils sont regroupés dans le deuxième et le troisième chapitre.

Une étude théorique en collaboration avec le Professeur Luis Domingo de l'Université de Valencia (Espagne) expliquant l'approche dipôle-dipolarophile de ces réactions en utilisant la méthode de calculs DFT (Density Functional Theory) est répertoriée dans le quatrième chapitre.

Chapitre i

Rappels bibliographiques sur

l'utilisation des oxiranes en

cycloaddition dipolaire-1,3

I – Introduction

La cycloaddition dipolaire-1,3 est une excellente méthode pour former des hétérocycles à 5 chaînons. Ces réactions représentent une catégorie très répandue sur lesquelles de nombreuses études ont été effectuées par Rolf Huisgen dans les années soixante. Ce chercheur a fait une étude exhaustive des réactions possibles entre dipôles et dipolarophiles, ce qui a permis de mieux comprendre ces réactions.¹⁴

Ces réactions ont été découvertes peu d'années après l'élucidation de la structure des esters d'acides diazoacétiques lors de leur réaction avec les esters acryliques.¹⁵ Ces études ont fait l'objet de plusieurs revues tant la recherche dans ce domaine est d'intérêt.¹⁶

Parmi les facteurs influençant sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 nous citons la nature des substituants,¹⁷ la polarité du solvant,¹⁸ la présence d'un catalyseur comme les acides de Lewis^{18a-19} ou les catalyseurs enzymatiques.²⁰

Les réactions de cycloaddition impliquent la combinaison de deux entités, à savoir un dipôle-1,3 et un dipolarophile pour former un nouveau cycle à cinq chaînons. La chimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 a beaucoup évolué alors qu'une grande variété de dipôles-1,3 a été découverte.²¹

¹⁴ Huisgen, R. *Angewandte Chemie International Edition in english*, **1963**, 2, 565. ¹⁵ Buchner, E. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2637.

¹⁶ Padwa, A. «*1,3 Dipolar Cycloadditions: Volume 1*», John Wiley, New York, **1984**.

¹⁷ ^{a)}Hu, Y. Huk, K.. N.. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8239. ^{b)}Domingo, L. R. *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2265-2272.

¹⁸ ^{a)} Wijnen, J. W. «*Cycloadditions in Aqueous Media*», Ph.D. thesis, University of Groningen, **1997**. ^{b)} Araki, Y. I. K.; Shiraishi, Bull. S. Chem. Soc. Jpn., **1991**, 64, 3079. ^{c)} Huisgen, R.; Fisera, L.; Giera, H. Sustmann, R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 9671. ^{d)} Huisgen, R. *Pure Appl. Chem.*, **1980**, 52, 2283. ^{e)} Kadaba, P.K. *Synthesis*, **1973**, 71.

¹⁹ ^{a)} Curran, D.P.; Kim, B.H.; Piyasena, H.P.; Loncharich, R. J.; Houk, K.N. *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 2137. ^{b)} Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3213. ^{c)} Desimoni, G. Faita, G. Mortoni, A. Righetti, T.P. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2001. ^{d)} Gothelf, K. V.; Hazell, R. G. and Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 5483. ^{e)} Domingo, L. R.; *Eur. J. Org. Chem.*, **2000**, 2265. ^{f)} Marcus, J.; Brussee, J. and A. van der Gen, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 2513. ^{g)} Kanemasa, S.; Ueno, N. and Shirahase, M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 657.

²⁰ ^{a)} Laschat, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1996**, 35, 289. ^{b)} Oikawa, H. Katayama, K. Suzuki, Y.. Ichihara, A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1995**, 1321. ^{c)} Rao, K. R.; Srinivasan, T. N.; Bhanumathi, N. *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 5959.

²¹ ^{a)} K. B. G. «*Torsell, Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*»; VCH, Weinheim, **1998**.

II- Les différents dipôles introduits en cycloaddition dipolaire-1,3

Le dipôle 1,3 est une entité chimique qui existe en équilibre entre plusieurs formes en résonance électronique de 4 e- π délocalisés sur 3 atomes. Ils sont répartis suivants deux grandes classes ; les dipôles propargyl-allényle et les dipôles allyle.

II .1- Les dipôles-1,3 de type propargyl-allényle

Ce sont des dipôles qui possèdent une forme linéaire puisque l'atome central est hybridé sp. Parmi ces dipôles nous citons :

Nom des dipôles	Les ylures de nitrile	Les oxydes de nitrile	Les imines nitrile	Les azotures
Structures				

II. 2- Les dipôles-1,3 de type allyle

Ce sont des dipôles possédant une structure coudée, due à l'hybridation sp² de l'atome central. Nous citons quelques exemples de ce type de dipôle dans le tableau ci-dessous.

Nom des dipôles	Les oxydes de carbonyle	Les ylures d'azométhine	Les nitrones	Les ylures de carbonyle
Structures				

III- Stéréochimie de l'ouverture des oxiranes

A travers les différents dipôles-1,3 utilisés en cycloaddition dipolaire-1,3 que nous avons cité précédemment, les ylures de carbonyles ont retenu notre attention car ils sont relativement peu utilisés. Ces dipôles proviennent de l'ouverture thermique ou photochimique des oxiranes (époxydes).

Woodward et Hoffman ont étudié l'ouverture de ces époxydes en ylures de carbonyles correspondants.²² Ces époxydes s'ouvrent thermiquement ou photochimiquement entre les deux carbones 2 et 3 pour donner les ylures de carbonyle correspondants.

➤ **Ouverture thermique :**

Par voie thermique, l'ouverture des époxydes est conrotatoire, une inversion de la stéréochimie s'effectue pendant l'ouverture.

➤ **Ouverture photochimique :**

Photochimiquement, les oxiranes conservent leurs stéréochimies lors de l'ouverture qui est disrotatoire.

IV- Les différentes voies d'addition des époxydes aux dipolarophiles

Ces dernières années, ces réactions de cycloaddition ont connu un grand regain, lié à l'utilisation de différentes méthodes de synthèses,²³⁻²⁵ plus ou moins rapides et performantes par rapport à la méthode conventionnelle (chauffage classique). Dans la figure 3, nous représentons les différentes méthodes d'activation utilisées en cycloaddition dipolaire-1,3.

²² Woodward, R. B.; Hoffmann, " *The conservation of orbital symmetry*", Academic Press, New York, **1970**.

²³ Padwa, A.; Pearson, W.H.; *Synthetic Application of 1,3 Dipolar Cycloaddition Chemistry Toward heterocycles and natural Products*. Eds. Wiley : Hoboken, **2003**.

²⁴ a) Harju, K.; Yli-Kauhaluoma, J. *Molecular Diversity* **2005**, 9, 1-3^{b)} Kantorowski, E.J. ; Kurth, M. J. *Molecular Diversity* **1997**, 2, 207-216.

²⁵ Tornøe, W.C.; Christensen, C. ; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3057-3064.

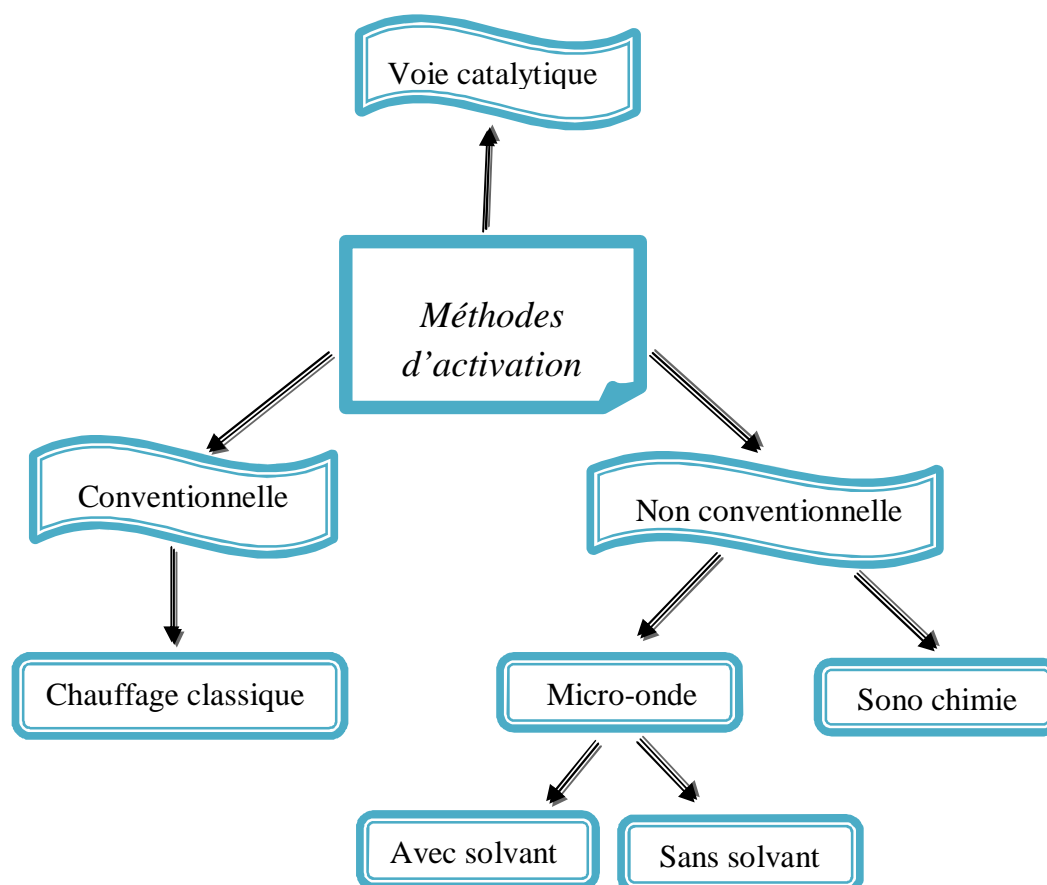


Figure 3 : Différentes méthodes d'activations utilisées en cycloaddition dipolaire-1,3 des oxiranes.

Nous constatons d'après notre étude bibliographique que plusieurs hétérocycles de type tétrahydrofurane,²⁶ oxazolidine,²⁷ dioxolanne,²⁸ spirodioxolanne²⁹ et dihydrofurane³⁰ sont synthétisés par cycloaddition dipolaire-1,3 en utilisant comme dipôle les *gem*-dicyanoépoxydes. Ces réactions sont réalisées par différents modes d'activation tel que :

- la méthode conventionnelle (chauffage classique),
- la méthode non conventionnelle à savoir le couplage micro-ondes en milieu sec,
- et la voie catalytique.

²⁶ a) Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Benhaoua, H. *Synthetic communication* **2003**, 33, 1861-1866. b) Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Hamelin, J.; *J. Soc. Alger Chim.*, **2006**, 16(2), 219-224.

²⁷ Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; A. J. Sáez, Pérez, P.; Chamorro, E.; Domingo, L. R.; Mongin, F.; *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2120-2133.

²⁸ Bentabed, A. G.; Rahmouni, M.; Mongin, F.; Derdour, A.; Hamelin, J. and Bazureau, J. P, *Synthetic Communications*, **2007**, 37, 2935-2948.

²⁹ Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Sáez, J. A., Domingo, L. R.; Mongin, F., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3144-3157.

³⁰ Bentabed, Ababsa, G.; Hamza-Reguig, S.; Derdour, A.; Domingo, L. R.; Sáez, J. A.; Roisnel, T. Dorcet, V.; Nassar, E. and Mongin, F., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8434-8444.

IV.1- Synthèses d'hétérocycles par chauffage classique (C.C.) et activation micro-onde (M.O).

Les *gem*-dicyanoépoxydes ont été additionnés à différents dipolarophiles – éthyléniques, aldéhydes (aromatiques et hétéroaromatiques), cétones (aliphatiques et cycliques), imines et acétyléniques – par la méthode conventionnelle (chauffage classique) et la méthode non conventionnelle (activation par micro-ondes).

Nous citons ci-après des exemples d'hétérocycles obtenus par réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des *gem*-dicyanoépoxydes en utilisant différents modes d'activation.

IV.1.1- Synthèse de tétrahydrofuranes

Les tétrahydrofuranes sont des hétérocycles souvent trouvés dans des molécules complexes,³¹ comme les produits naturels (par exemple dans les alcaloïdes³² et les nucléosides).³³

En 1971, Robert et coll. ont additionné pour la première fois des *gem*-dicyanoépoxydes *para*-substitués par un H, Cl ou OMe au dipolarophile éthylénique (maléate et fumarate de méthyle) en présence de toluène comme solvant en utilisant la méthode conventionnelle, chauffage classique au bain d'huile ; des hétérocycles de types tétrahydrofuranes ont été obtenus (Schéma 1).³⁴⁻³⁶

³¹ a) Friedrichsen, W. *Comprehensive Heterocycl Chemistry*, Ed.Brid, C. W.Pergamon Press Oxford, **1996**, 2, 351. b) Elliot, E.J.*Chem.Soc.Perkin Trans*, **2001**, 1, 2303-2340.

³² a)Hodgson, D.M.; Avery, TD.; Donohu, A.C. *Org.Lett.* **2002**, 4, 1809-1811. b)Romo de Vivar,A.;Paréz,A.L. ;Arciniegas,A. ;Vidales,P. ;Villasenor,J.L. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 12521-12528. c) Paréz-Castorina, A.L.;Arciniegas, A.;Castro,A. Villasenor, J.L.; Toscano, R.A.; Romo de Vivar, A. *J. Nat .Prod.***1997**, 60, 1322-1325.

³³ a)Yoshimura, Y.;Asami, K.;Matsui, H.; Tanaka, H.; Takahata,H. *Org.Lett.* **2006**, 26, 6015-6018. b) Brookser, B.C.; Raffaele, N,B. *J.Org.Chem.***2007**, 72, 173-179 .

³⁴ Robert, A.; Pommeret, J. J.; Foucaud, A. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1970**, 270C, 1739-1742.

³⁵ Pommeret, J. J.; Robert, A. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1971**, 272, 333-336.

³⁶ Robert, A.; Baudy-Floc'h, M.; Le Grel, P.; Foucaud, A. *Org. Chem.* **1995**, 5, 37-49.

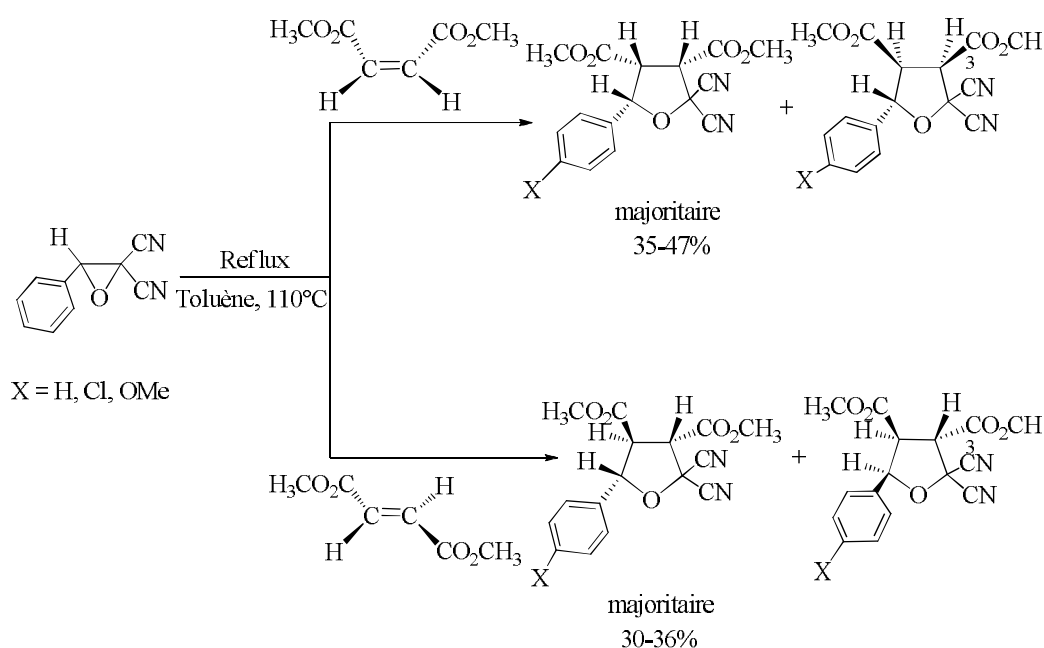


Schéma 1

En 2003, un autre dipolarophile (à savoir le *N*-phénylmaléimide) a été utilisé par notre équipe. Un mélange de tétrahydrofurane cyclique a été obtenu en utilisant les mêmes époxydes. En plus du chauffage classique au bain d'huile, l'activation aux micro-ondes a été testée pour la première fois. Une étude comparative a été établie ; la méthode non conventionnelle s'est avérée plus fructueuse (Schéma 2 ; Tableau 1).²⁶

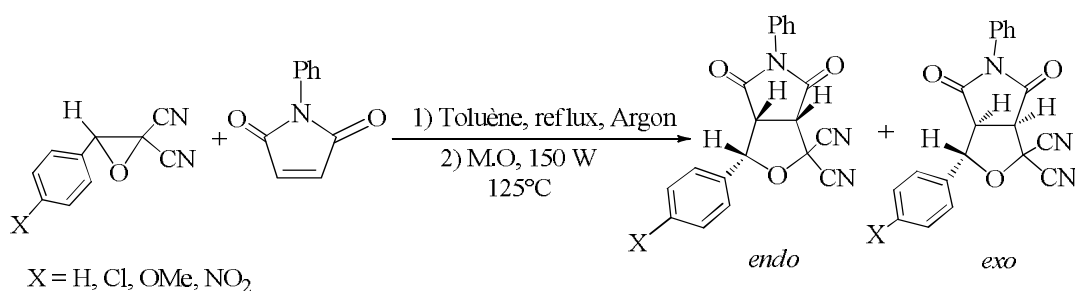


Schéma 2

²⁶ a) Bentabed-Ababsa.G.; Derdour, A.; Benhaoua, H. *Synthetic communication* **2003**, 33, 1861-1866. b) Bentabed, A. G, Derdour, A.; Hamelin, J.; *J. Soc. Alger Chim.*, **2006**, 16(2), 219-224.

Méthodes	Chauffage classique				Activation micro-onde				
	X	H	Cl	OMe	NO ₂	H	Cl	OMe	NO ₂
Temps		42 h	40 h	40 h	48 h	45 min	40 min	40 min	50 min
Rdts		56%	43%	45%	50%	88%	78%	90%	70%

Tableau 1

De la même manière, l'anhydride maléique a été additionné aux époxydes. La réaction a conduit à un seul cycloadduit par les deux méthodes. Les meilleurs rendements sont observés dans le cas des micro-ondes (Schéma 3).

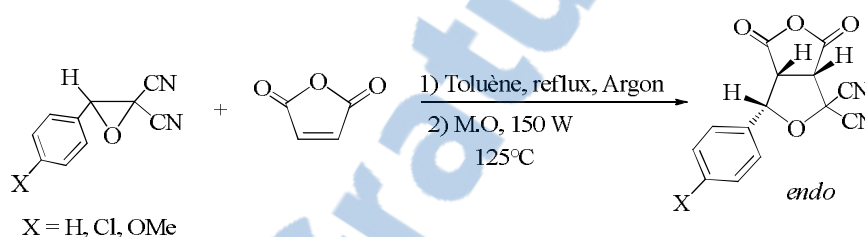


Schéma 3

Les résultats des deux méthodes sont récapitulés dans le tableau 2

Méthodes	Chauffage classique			Activation micro-onde			
	X	H	Cl	OMe	H	Cl	OMe
Temps		26h	24 h	4 h	40 min	40 min	30 min
Rdts		40%	54%	64%	48%	50%	72%

Tableau 2

En 2006, Chen et coll. ont pu synthétiser des hétérocycles tétrahydrofuraniques par addition d'un acide camphorsulfonique sur l'époxyde en présence de dichlorométhane comme solvant à une température comprise entre -40 °C et l'ambiante. La réaction a permis d'obtenir l'hétérocycle tétrahydrofurane après 6 h de réaction avec un bon rendement de 85% ; cet hétérocycle provient de l'ouverture de la liaison C-O de l'époxyde (Schéma 4).³⁷

³⁷ Chen, Y.; Jin, J.; Wu, J.; Dai, W.-M. *Synlett*. **2006**, 1177-1180.

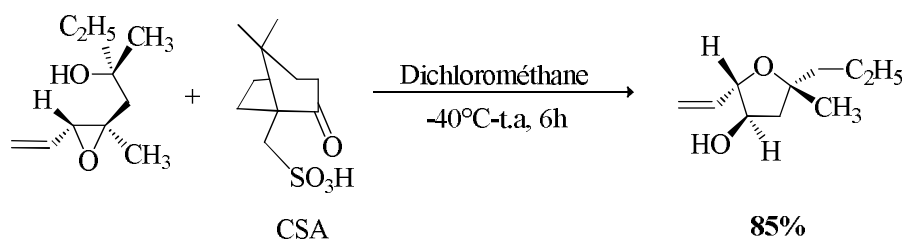


Schéma 4

IV.1.2- Synthèse de dioxolanes et spirodioxolanes

Les dioxolanes sont des hétérocycles possédant des activités biologiques³⁸ et physiologiques³⁹⁻⁴⁰ très importantes. Au reflux du toluène, Robert et coll.⁴¹ ont additionné ces époxydes aux benzaldéhydes *para*-substitués et l'aldéhyde cinnamique, et ont obtenu des mélanges de dioxolanes avec des rendements moyens pour des durées réactionnelles de 48 h. Concernant le substituant pour lequel X = NO₂, aucun résultat n'a été obtenu (Schéma 5).

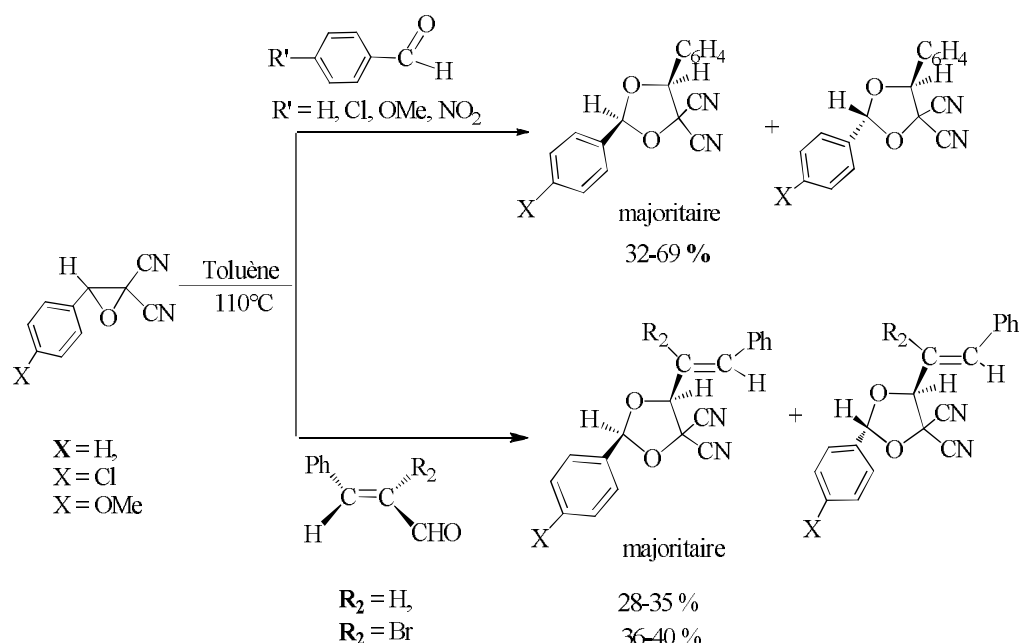


Schéma 5

³⁸ a) Wender, P.A.; Verma, V.A. *Org.Lett.* 2006, 8, 1893-1896. b) Liang, Y.; Narayanasamy, J.; Schinazi, R.F.; Chu, C.K. *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 2178-2189.

³⁹ a) Wogt, W. *Arch.Exp.Pathol.Pharmakol.*1949, 206,1. b) Wogt, W. *Arch. Exp. Pathol. Pharmakol.*1955, 227, 224-227. c) Wogt, W. *n Biochem. Pharmakol.* 1963, 12, 415.

⁴⁰ a) Gray, G.G.J.*Pharmakol.Exp.Ther.* 1964, 146, 215. b) Lee, J.B.Crowshaw, K.; Takman, B. H.; attrop, K.A.; Gougoutas, J. Z. *J. Biochem.*1967, 105, 1251. c) Willey, D.D.; Walaszek, E.J. *Lipids* 1970, 5, 803.

⁴¹ a) Robert, A.; Pommeret, J. J; Foucaud, A. *Tetrahedron lett.* 1971, 3, 231-234. b) Robert, A.; Pommeret, J. J.; Foucaud, A. *Tetrahedron.* 1972, 28, 2085-2097.

En 2007, notre équipe a testé ces mêmes oxiranes vis-à-vis d'aldéhydes aromatiques et hétéroaromatiques.²⁸ L'utilisation des micro-ondes sur milieu sec a permis d'obtenir des hétérocycles de type dioxolannes avec de rendements meilleurs et des temps réduits par rapport aux résultats obtenus par chauffage classique (Schéma 6 ; Tableau 3).

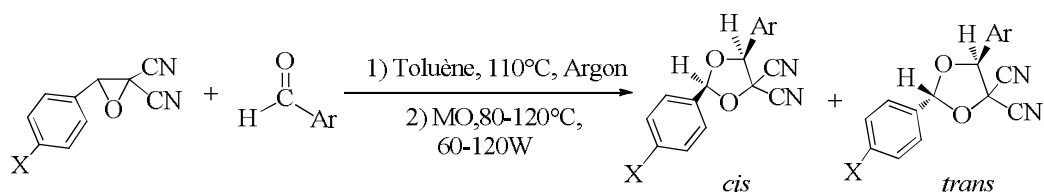


Schéma 6

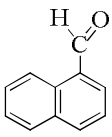
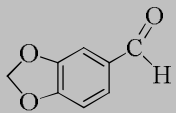
X	aldéhydes	Chauffage classique		Activation micro-ondes	
		Temps (h)	Rdts	Temps (min)	Rdts
H		80	27%	40	35%
Cl		72	32%	40	42%
OMe		57	48%	30	55%
H		55	31%	40	25%
Cl		72	28%	40	39%
OMe		48	54%	30	40%

Tableau 3

Un an plus tard,²⁹ notre équipe a étudié les réactions de cycloaddition dipolaires-1,3 entre les *gem*-dicyanoépoxydes et les cétones activées.

²⁸ Bentabed, G.; Rahmouni, M.; Mongin, F.; Derdour, A.; Hamelin, J.; Pierre Bazureau, J. *Synthetic Communications*, **2007**, 37, 2935–2948.

²⁹ Bentabed, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Jose A. Sáez; Domingo, L. R.; Mongin, F.; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3144–3157.

En présence de cétones activées par des esters, la cycloaddition des *gem*-dicyanoépoxydes a conduit à des hétérocycles de type -1,3-dioxolanes par deux méthodes de synthèse ; chauffage classique et activation aux micro-ondes en milieu sec. Les rendements obtenus par les deux méthodes sont presque identiques mais les temps sont nettement réduits avec les micro-ondes (Schéma 7 ; Tableau 4).

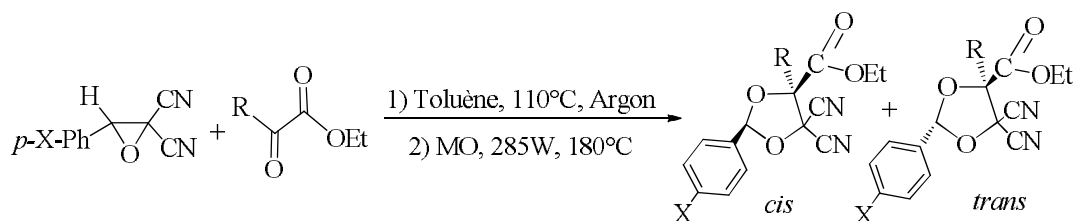


Schéma 7

R	Rdts (<i>cis</i>) par chauffage classique			Rdts (<i>cis</i>) par micro-ondes en milieu sec		
	H	Cl	OMe	H	Cl	OMe
Me	54%	56%	53%	52%	50%	38%
Ph	-	52%	48% (minoritaire)	NR	NR	NR

NR : non réalisées

Tableau 4

D'autre part, des cétones cycliques activées par des amides ont été aussi testées vis-à-vis de ce type de dipôle. La réaction a conduit à des hétérocycles de type spirodioxolanes.²⁹ Les rendements des produits obtenus par la méthode classique (entre 42 et 66%) sont du même ordre de grandeur que par le couplage micro-ondes en milieu sec (entre 49 et 53%) (Schéma 8).

²⁹ Bentabed, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Jose A. Sáez; Domingo, L. R; Mongin, F.; *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 3144-3157.

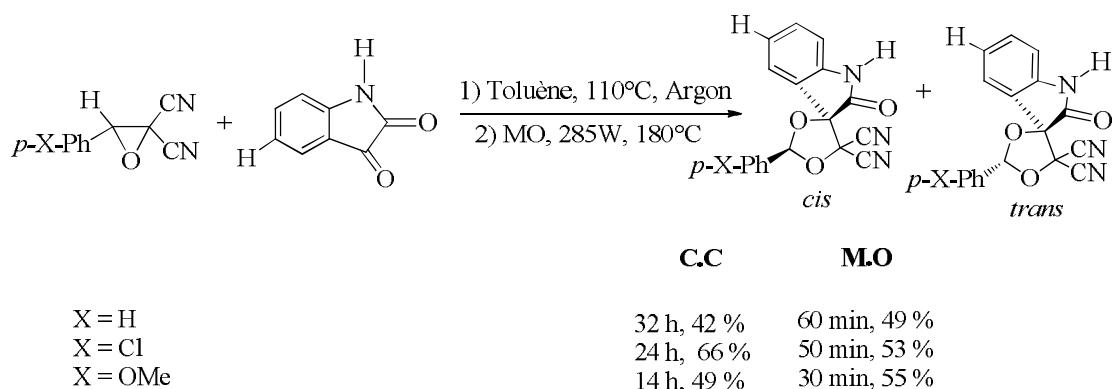


Schéma 8

IV.1.3- Synthèse des oxazolidines

Les oxazolidines sont des molécules cibles très importantes en synthèse organique⁴²⁻⁴⁴ elles sont connues pour leurs activités biologiques potentielles.⁴⁵

En 1973, Robert et coll.⁴⁶ ont utilisé les *N*-benzylidènes-anilines comme dipolarophiles, ils les ont additionnés au *gem*-dicyanoépoxydes par chauffage classique en présence de toluène sous azote. Des hétérocycles de type oxazolidines ont été obtenus avec des rendements compris entre 10 et 75% (Schéma 9).

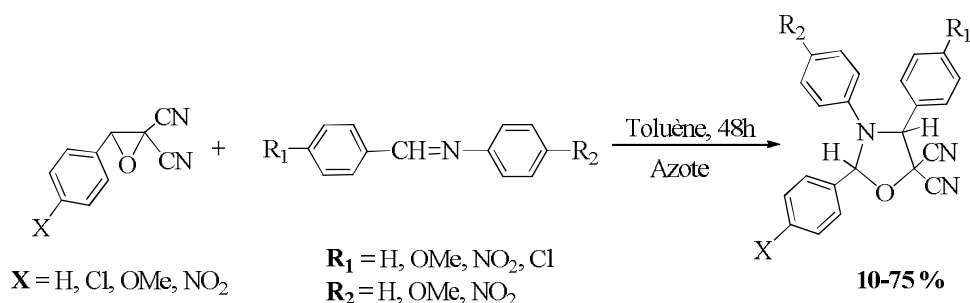


Schéma 9

⁴² Adam, W.; Schambony, S. B. *Org. Lett.* **2001**, 3, 79-82

⁴³ Agami, C.; Comess S.; Kadouri-Puchot, C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1496-1500.

⁴⁴ a) Tararov, V. I.; Kadyrov, R.; Monsees, A.; Riermeier, T. H.; Boerner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 239.

b) Huo, C.; Wei, R.; Zhang, W.; Yang, L.; Liu, Z. *Synlett.* **2005**, 161-163.

⁴⁵ a) Moloney, G. P.; Craik, D. J.; Iskander, M. N.; Nero, T. L.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1998**, 199. b) Chung, S.; Lee, H. S.; Kim, E.-J.; Oh, K. S.; Chol, H. S.; Kim, K. S.; Kim, Y.; Hahn, J. H.; Kim, D. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6462. c) Saad, A. thèse de doctorat, Université d'Oran Es-Senia, Septembre **2007**.

⁴⁶ Robert, A.; Pommert, J. J.; Marchand, E.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1973**, 29, 463-468.

En 2009, Bentabed et coll.²⁷ ont choisi toute une série d'imines afin de tester la réactivité de ces époxydes en utilisant la méthode du chauffage classique et l'activation au micro-onde en milieu sec. Après des temps réactionnels exprimés en minute par micro-onde et en heures par chauffage classique, un seul produit de configuration *cis* oxazolidine a été obtenu (Schéma 10, tableau 5).

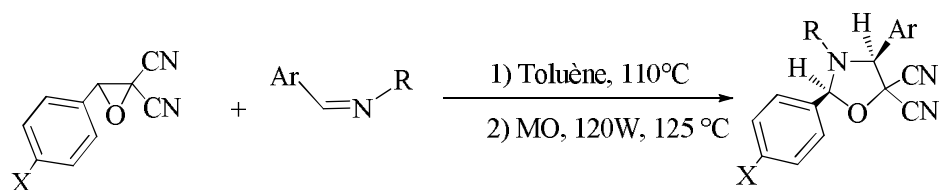


Schéma 10

X	Ar	R	Chauffage classique		Activation M.O	
			Temps (h)	Rendement (%)	Temps (min)	Rendement (%)
H	Pipéronyle	Propyle	27	48	55	32
Cl			25	59	45	40
OMe			9	60	30	80
NO ₂			45	35	65	30
H	Phényle	Me	24	52	55	35
Cl			20	60	50	48
OMe			5	78	25	85
NO ₂			35	40	60	33

Tableau 5

²⁷ Bentabed, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Saez, J. A.; Perez, P.; Chamorro, E.; Domingo, L. R. and Mongin, F., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (5), 2120-2133.

IV.1.4- Synthèse de dihydrofuranes

Par addition des *gem*-dicyanoépoxydes à l'acétylène dicarboxylate de méthyle (ACDM), dans le toluène à reflux, les dihydrofuranes correspondants sont obtenus avec des rendements variant entre 95 et 100% (Schéma 11).⁴⁷

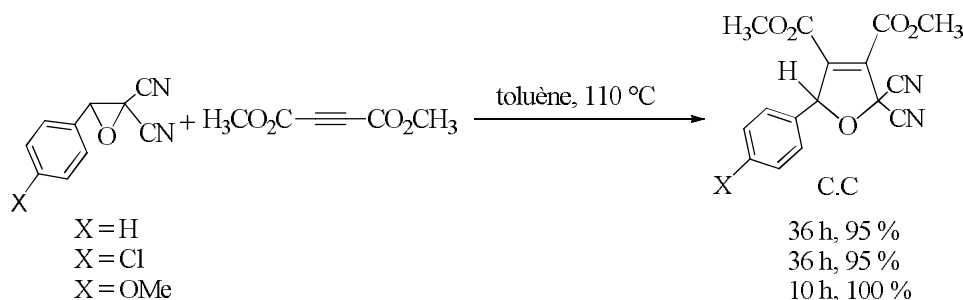


Schéma 11

Plusieurs hétérocycles déjà obtenus par la méthode conventionnelle et l'activation micro-onde en milieu sec tels que les tétrahydrofuranes, dioxolanes, spirodioxolanes, oxazolidines et dihydrofuranes ont été synthétisés en utilisant différents matériaux catalytiques. Nous citons ci-après quelques exemples tirés de la littérature

IV.2- Synthèse d'hétérocycles par voie catalytique

L'utilisation des réactions catalysées demeure dans plusieurs cas un excellent outil pour réduire l'impact environnemental d'une synthèse en abaissant les barrières énergétiques et minimiser les produits secondaires qui doivent être séparés des produits ciblés.

⁴⁷ a) Pommeret, J. J.; Robert, A. *Tetrahedron* **1971**, 27, 2977-2987. b) Derdour, A.; Texier, F. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 2245. c) Derdour, A. Thèse d'Etat, Université D'ORAN Es-sénia, Mai **1982**.

IV.2.1- Synthèse en présence du rhodium(II)

En utilisant comme catalyseur le rhodium(II), plusieurs hétérocycles de type tétrahydrofuranes, dihydrofuranes, dioxolanes et spirodioxolanes ont été obtenus par différents groupes.

IV.2.1.1- Cycloaddition one-pot

En 2003, Nair et coll. se sont intéressés à la synthèse des hétérocycles dioxolanes en utilisant comme catalyseur le rhodium(II). Après une durée de 14h, la réaction a conduit de manière très sélective aux spiro-dioxolanes correspondants avec des rendements oscillant entre 49 et 85% (Schéma 12).⁴⁸

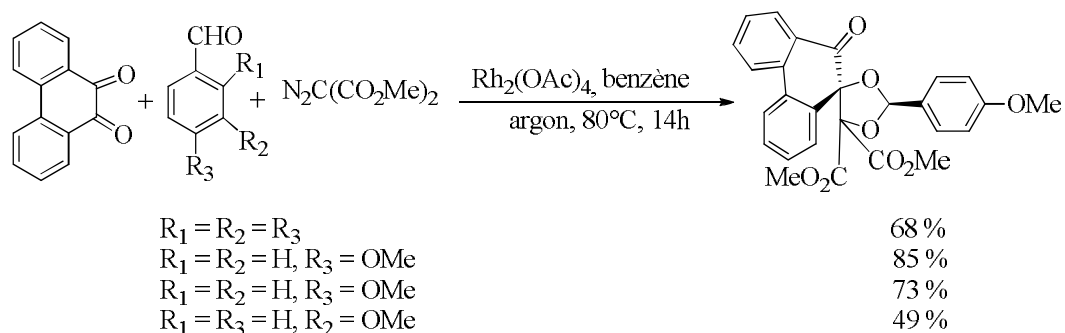


Schéma 12

IV.2.1.2- Réaction intramoléculaire

Toujours en présence de rhodium(II) comme catalyseur, d'autres chercheurs se sont intéressés à la synthèse de dioxolanes. Après un temps réactionnel de 16h, la réaction a conduit de manière très sélective aux spiro-dioxolanes majoritaires avec un rendement de 77% (Schéma 13).⁴⁹

⁴⁸ Nair, V. ; Mathai, S. ; Nair, S. M.; Nigam, P. *Tetrahedron letter*. **2003**,44, 8407-8409.

⁴⁹ Nair, V.; Mathai, S.; Mathew, S.C.; Nigam, P.; *tetrahedron*, **2005**, 61, 2849-2856.

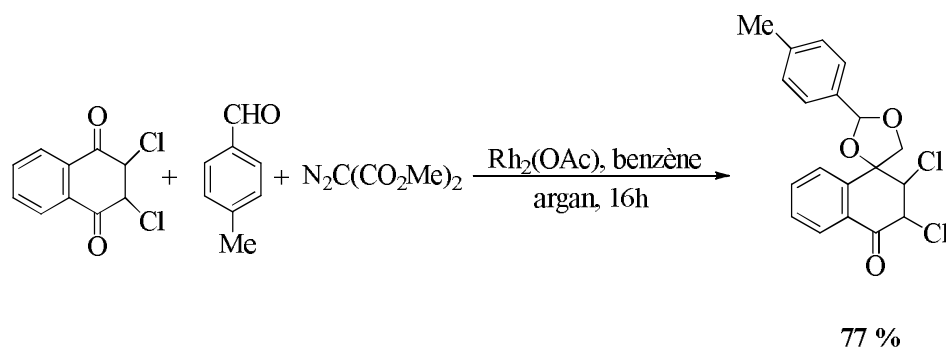


Schéma 13

IV.2.1.3- Réaction intermoléculaire

En 2011, une équipe indienne a synthétisé une nouvelle famille de spiro-dioxolannes à partir d'un mélange équimolaire d'un diazoamide, de *p*-anisaldéhyde et de *p*-nitrobenzaldéhyde en présence d'un catalyseur à base de Rh(II). Les réactions ont permis de conduire exclusivement à un seul spiro-dioxolanne avec de bons rendements (Schéma 14).⁵⁰

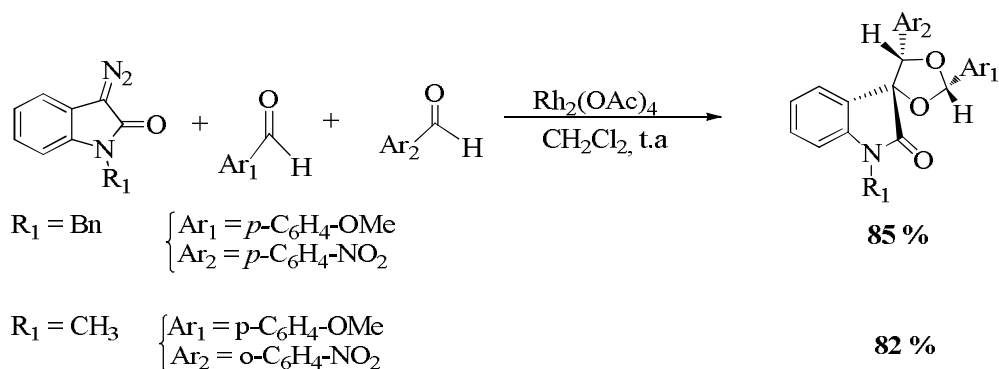


Schéma 14

IV.2.2- Synthèse par l'utilisation des acides de Lewis

La réaction du 1,2-époxypropane avec le 1,3-bis(triméthylsiloxy)-1,3-butadiényle éther en présence de l'acide de Lewis TiCl_4 est sélective. Cette réaction a été étudiée par Langer et coll. (Schéma 15 ; Tableau 6).⁵¹

⁵⁰ Muthusamy, S. ; Ramkumar, R. ; Kumar Mishra, A. *Tetrahedron Letter*, **2011**, 52, 148-150.

⁵¹ a) Langer, P.; Eckardt, T.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 4343-4346. b) Langer, P.; Armbrust, H.; Eckardt, T.; Magull, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, 8, 1443-1455

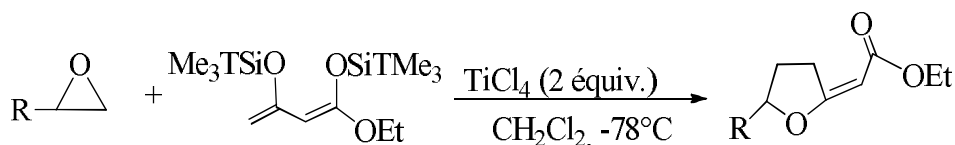


Schéma 15

R	CH ₃	CH ₂ Br
Z/E	98/2	98/2
Rdt (Z)	70%	48%

Tableau 6

Khamliche et coll. ont testé eux aussi l'ouverture de *gem*-dicyanoépoxydes en utilisant comme catalyseur le complexe tétrabromonickel de dilithium (Li_2NiBr_4) en solution dans le tétrahydrofurane. Après 2 minutes de réaction à température ambiante, l'époxyde a subi une ouverture de type C-O. Après chauffage au reflux du tétrahydrofurane (THF) en présence de pyridine pendant 2h, les α -hydroxyaldéhydes sont obtenus avec des rendements variant entre 50 et 70% (Schéma 16).⁵²⁻⁵³

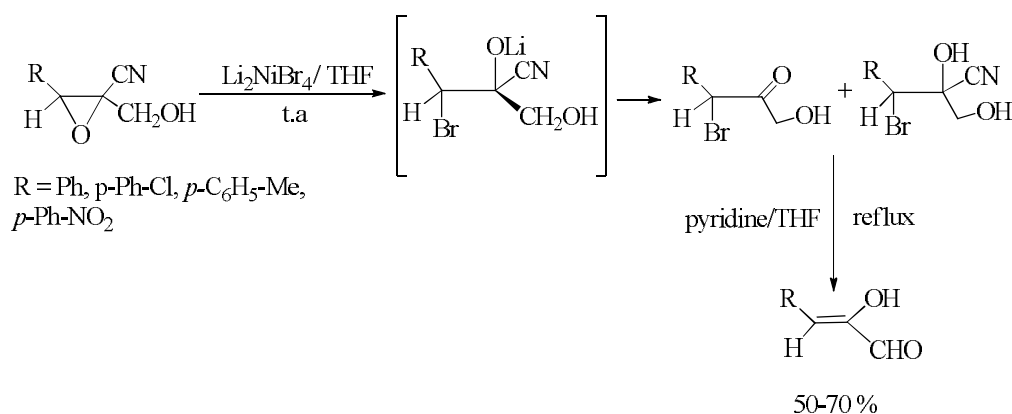


Schéma 16

⁵² Khamliche, L.; Robert, A. *Tetrahedron* **1988**, 44(9), 2503-2512.

⁵³ Layachi, K.; Ariès-Gautron, I.; Guerro, M.; Robert, A. *Tetrahedron* **1992**, 48, 1585-1594

IV.2.3- Synthèse en présence de l'acide de Brønsted

En 2014, la synthèse d'oxazolidines a également été étudiée par Rubush et coll. par cycloaddition dipolaire-1,3 en présence d'un acide de Brønsted. L'hétérocycle 1,3-oxazolidine a été obtenu avec des bons rendements oscillant entre 65 et 76% et avec une très bonne sélectivité (Schéma 17 ; Tableau 7).⁵⁴

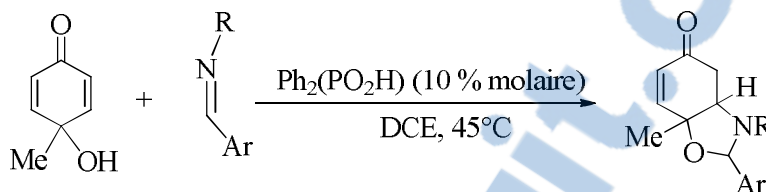


Schéma 17

R	Ar	Rdts
Me	Phényle	65%
Bn		73%
<i>p</i> -OMe-Ph	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	76%

Tableau 7

Toujours dans la même année, une autre équipe a rapporté la synthèse d'une oxazolidine en présence du catalyseur chiral magnésium phosphate Mg(P2). La réaction a conduit à la 1,3-oxazolidine avec un excellent rendement de 95% (Schéma 18).⁵⁵

⁵⁴ Rubush, D. M.; Rovis, T. *Synlett*, **2014**, 25(5), 713-717.

⁵⁵ Nimmagadda, S. K.; Zhang, U.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2014**, 16(16), 4098-4101.

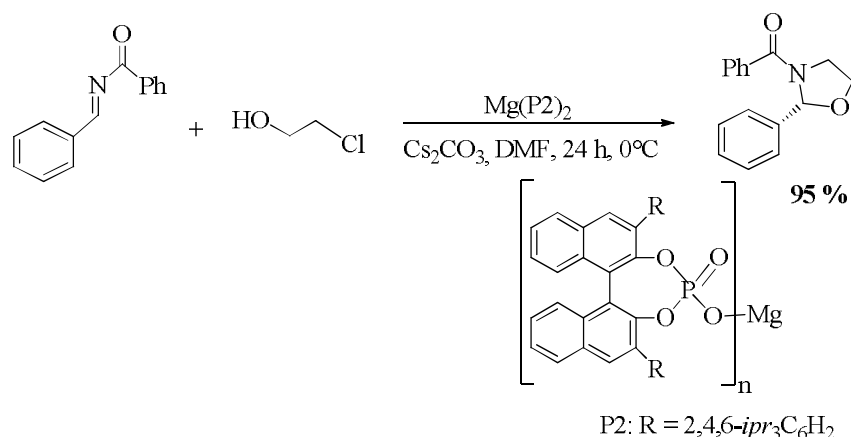


Schéma 18

IV.2.4- Synthèse par l'utilisation d'argiles

En 2010, une équipe tunisienne a utilisé l'éthylène glycol et différents aldéhydes en présence de gel de silice et d'alumine comme catalyseur sous pression et sans solvant. La réaction a abouti à des hétérocycles de type dioxolanes avec des rendements satisfaisants (Schéma 19 ; Tableau 8).⁵⁶

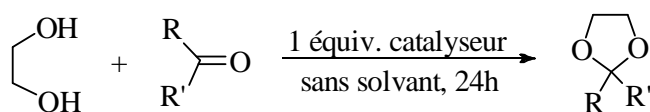


Schéma 19

R	R'	Rendement	
		catalyseur = SiO ₂	catalyseur = Al ₂ O ₃
H	<i>p</i> -Me-Ph	23%	23%
H	<i>p</i> -NO ₂ -Ph	86%	76%
CH ₃	PhCH ₂	24%	20%

Tableau 8

En 2012, la même équipe a utilisé des argiles activées par des acides sans solvant. C'est un mélange hétérogène à base d'acides de Lewis et de Brønsted composé d'un mélange de zirconium et d'aluminium. La réaction de l'éthylène glycol avec la propanone en présence de ce catalyseur a conduit à l'hétérocycle 2,2-diméthyl-1,3dioxolane (Schéma 20).⁵⁷

⁵⁶ Besbes, N.; Srasra, E.; Efrit, M. L. *J. Soc. Alger. Chim.*, **2010**, 20(1), 49-60

⁵⁷ Mnasri, S.; Besbes, N.; Frini-Srasra, N.; Srasra, *E.C.R. Chimie*. **2012**, 15, 437-443.

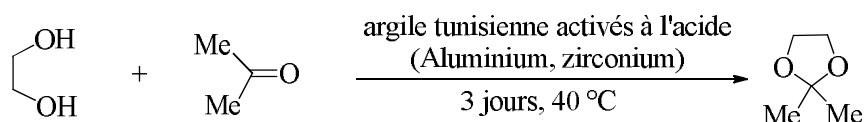


Schéma 20

IV.2.5- Synthèse par l'utilisation du cuivre

Des hétérocycles de type dihydrofuranes ont été synthétisés à partir de diazomalonate de méthyle, de benzaldéhyde et d'acétylène dicarboxylate de méthyle (ACDM) en présence de triflate de cuivre (triflate = trifluorométhyl sulfonate : CF_3SO_3^-). Les réactions ont permis de conduire exclusivement à un seul dihydrofurane avec de bons rendements (Schéma 21).⁵⁸

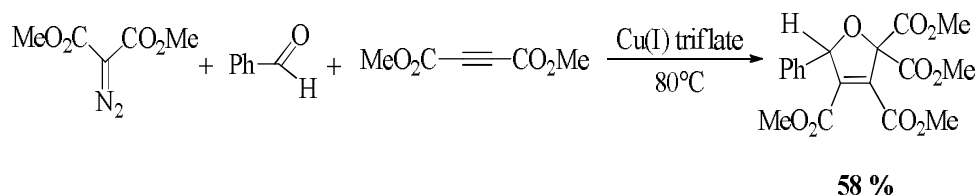
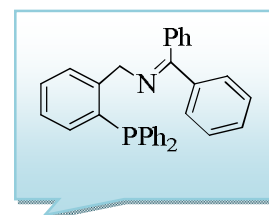
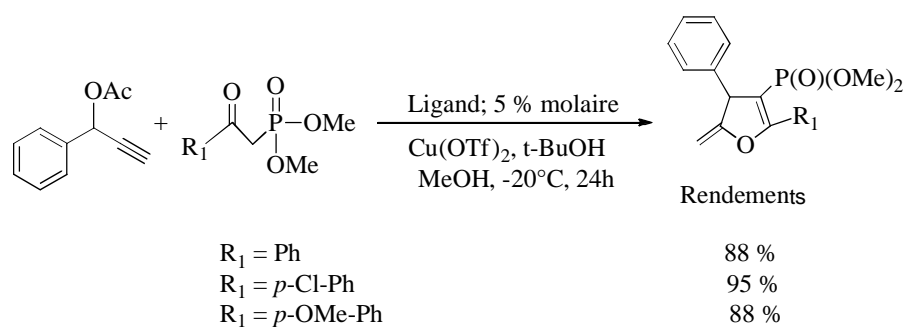


Schéma 21

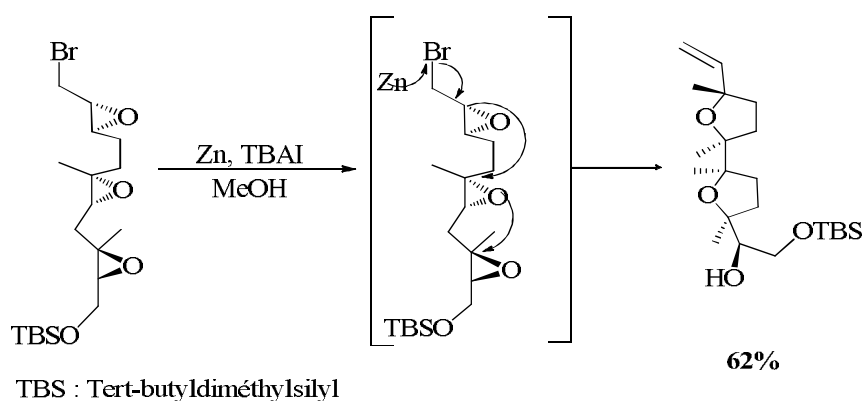
Récemment, toujours en présence de cuivre comme catalyseur, une équipe a réussi à obtenir des 2,3-dihydrofuranes phosphonylés optiquement actifs, par réaction de cycloaddition-1,3 dipolaire entre un ester propargylique et des β -céto phosphonates en utilisant le ligand volumineux *p,N,N* tridentate cétimine. L'hétérocycle dihydrofurane a été obtenu avec de très bons rendements (Schéma 22).⁵⁹

⁵⁸ a) de March, P.; Huisgen, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4952. b) Huisgen, R.; de March, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 4953.

⁵⁹ Chen, X. ; Hou, H. ; Li, Q.; Liu, Y. ; Yang, R. ; Hu, X. ; *Chinese Journal of Catalysis* **2016**, 37, 1389-1395.

**Ligand : *p,N,N* tridentate cétimine****Schéma 22****IV.2.6- Synthèse en présence de zinc et d'iodure de tétrabutylammonium**

Marshall et coll. ont rapporté la synthèse de bis-tétrahydrofuranes par cyclisation d'un tri-époxyde en présence de zinc et d'iodure de tétrabutylammonium ; là aussi, une ouverture de type C-O de l'époxyde a été observée (Schéma 23).⁶⁰⁻⁶¹

**Schéma 23**

⁶⁰ Marshall, J. A.; Mikowski, A. M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4375-4378.

⁶¹ Marshall, J. A.; Hann, R. K. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6753-6757.

V- Conclusion

Dans cette étude bibliographique, nous avons montré dans un premier temps l'addition des *gem*-dicyanoépoxyde diversement substitués à différents dipolarophiles par cycloaddition dipolaire-1,3 et leurs ouvertures au niveau de la liaison C-C en utilisant la méthode conventionnelle (le chauffage classique au bain d'huile) et aussi l'activation micro-ondes en milieu sec. Les deux méthodes ont permis l'obtention de différentes familles d'hétérocycle avec des rendements moyens à bons.

Dans un second temps, nous avons montré que l'emploi de la catalyse est actuellement en plein essor. Cette méthode de synthèse permet l'obtention d'hétérocycles à cinq chaînons oxygénés et/ou azotés par cycloaddition dipolaire-1,3 d'une part, et aussi par des cyclisations inter ou intramoléculaires. Dans le cas des *gem*-dicyanoépoxydes, l'utilisation de la catalyse a permis l'ouverture de ces cycles au niveau de la liaison C-O.

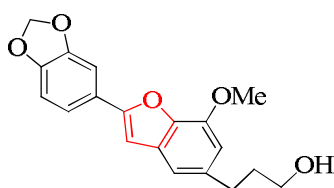
Pour notre cas, nous avons pensé à exploiter cette méthodologie et à essayer de parvenir à une rupture de type C-C des époxydes par l'utilisation de différents catalyseurs pour obtenir des cycles à cinq chaînons.

Chapitre ii

Synthèse de dihydrofuranes par chauffage classique avec et sans catalyseur. Évaluation biologique de quelques hétérocycles synthétisés.

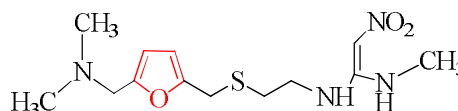
I-Introduction

Les dérivés furaniques représentent une classe de composés d'une grande importance dans la chimie hétérocyclique. Ils constituent les sous-unités structurales de nombreux composés naturels⁶² et présentent un large éventail de propriétés biologiques.⁶³⁻⁶⁴ Ainsi, ils attirent une attention particulière en tant que blocs de construction pour la synthèse d'architectures moléculaires plus complexes⁶⁵⁻⁶⁷ (Figure 4).



Egonol

Antifongique et antibactérien⁶⁸



Ranitidine

Antihistaminique⁶³

Figure 4 : Exemples de quelques hétérocycles possédant des activités biologiques.

Suite aux travaux réalisés par notre équipe sur l'addition de *gem*-dicyanoépoxydes à différents types de dipolarophiles, nous avons continué sur cet axe et nous avons choisi d'autres dipolarophiles de type acétyléniques activés afin de tester leurs comportements vis-à-vis de ces époxydes.

⁶² Lipshutz, B. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795–819.

⁶³ Mortensen, D.; Rodriguez, A.; Carlson, K. Sun. J.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3838–3848.

⁶⁴ Fukuda, T.; Tomoda, H., Omura, S. *J. Antibiot.* **2005**, 58, 315–321.

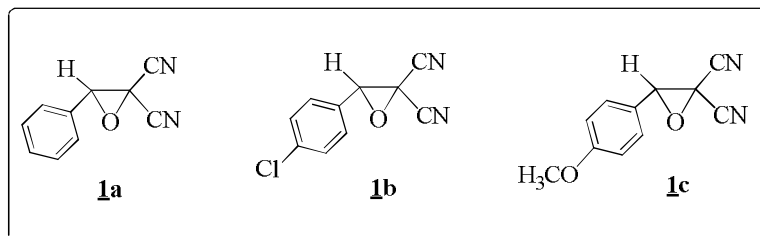
⁶⁵ Garzino F, Méou, A. ; Brun, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 8, 1410–1414.

⁶⁶ Arai, S.; Nakayama, K.; Suzuki, Y.; Hatano, K.; Shioiri, T. (1998). *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9739–9742.

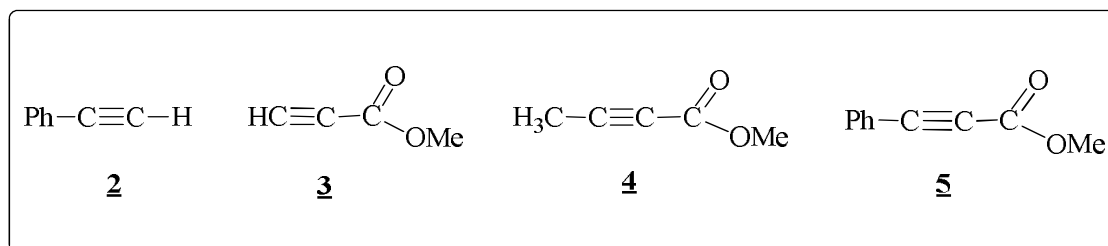
⁶⁷ Pohmakotr, M.; Issaree, A.; Sampaongoen, L.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7937–7940.

⁶⁸ a) Bronner, S. M.; Im, G.-Y. J.; Garg N. K. in *Heterocycles in Natural Product Synthesis* (Eds.: Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K.), Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2011**, pp. 221-265; b) Juwarker, H.; Suk, J.-m.; Jeong, K.-S. *Top. Heterocycl. Chem.* **2010**, 24, 177-204; c) Taber, D. F.; Tirunahari, P. K. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 7195-7210; d) Vicente, R. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 6469-6480.

Comme dipôle on a travaillé beaucoup plus avec le : 3-Phényloxirane-2,2-dicarbonitrile **1a**, le 3-(4-Chlorophényl)oxirane-2,2-dicarbonitrile **1b** et le 3-(4-Méthoxyphényl)oxirane-2,2-dicarbonitrile **1c** obtenu par oxydation des alcènes correspondant en présence de NaOCl.



Comme acétylénique, nous avons choisi une série de composés : le phénylacétylène **2**, le propiolate de méthyle **3**, le but-2-ynoate de méthyle **4** et le 3-phénylpropiolate de méthyle **5**.



Comme protocole, nous avons choisi la voie classique (le chauffage au bain d'huile) et aussi la voie catalytique. Une étude comparative entre les deux méthodes est établie.

II- Addition des *gem*-dicyanoépoxydes aux acétyléniques activés

II.1- Synthèse des dihydrofuranes par voie classique

II.1.1- Addition des alcynes vrais

Nous avons étudié les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les *gem*-dicyanoépoxydes et quelques acétyléniques activés afin de mettre aux points le protocole réactionnel.^{30, 69} Effectivement, dans le toluène les *gem*-dicyanoépoxydes s'additionnent aux acétyléniques conduisent aux dihydrofuranes avec des rendements moyens. Dans le cas des acétyléniques **2** et **3** un mélange de régioisomère est obtenu. (Schéma 24 ; Tableau 9)

⁶⁹ Hamza-Reguig, S. ; "Mémoire de magister". Université d'Oran 1, Avril 2011.

³⁰ Bentabed, Ababsa, G.; Hamza-Reguig, S.; Derdour, A.; Domingo, L. R.; Sáez, J. A.; Roisnel, T. Dorcet, V.; Nassar, E. and Mongin, F., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8434–8444.

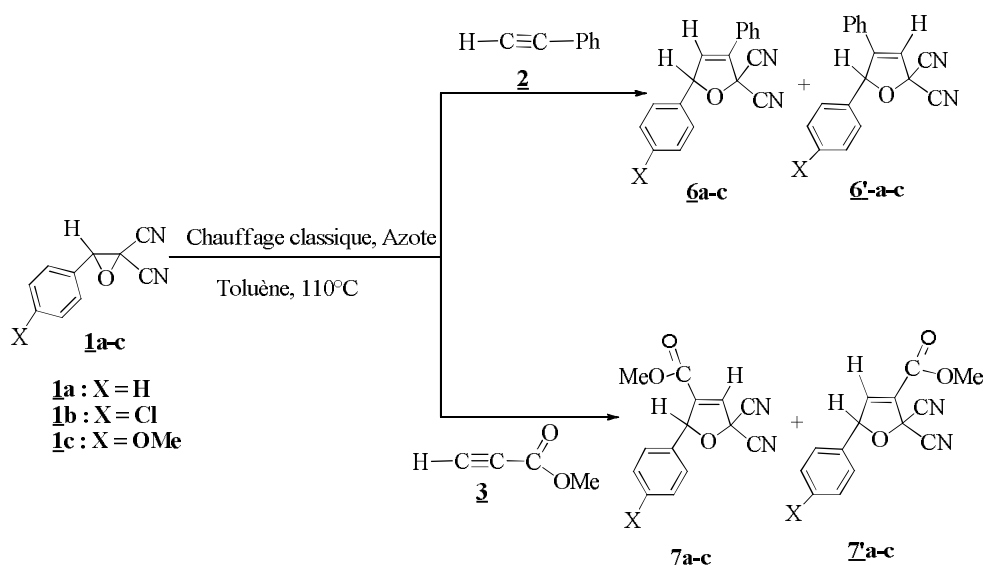


Schéma 24

Après traitement par colonne chromatographique sur couche mince éluee par un mélange de solvant selon le cas, les réactions ont conduit à un mélange de régioisomère dans différentes proportions tel qu'ils sont montrés dans le tableau 9.

Entrée	X	R—C≡C—R'		Dihydrofuranes	Temps (h)	Ratio *	Rdt ** (%)
		R	R'				
1	H	H	Ph		41 h	84/16	40
2	Cl				40 h	84/16	52/12
3	OMe				39 h	75/25	50/5
4	H	H	CO ₂ Me		48 h	76/24	40/12
5	Cl				48 h	74/26	54/10
6	OMe				24 h	71/29	65/11

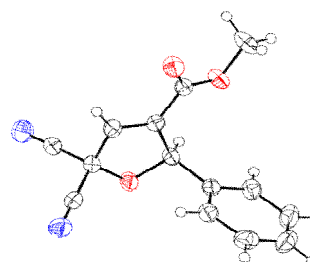
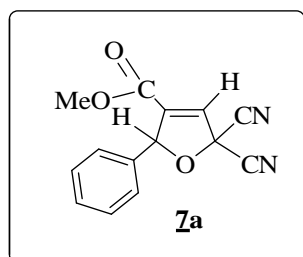
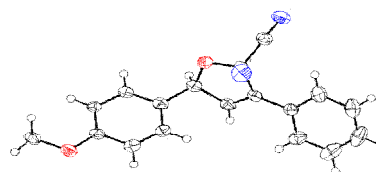
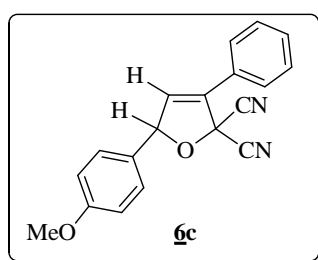
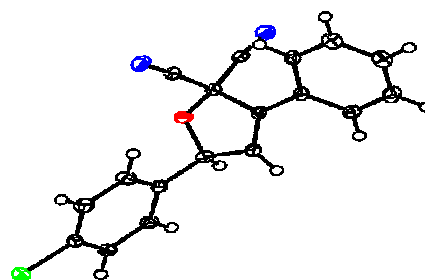
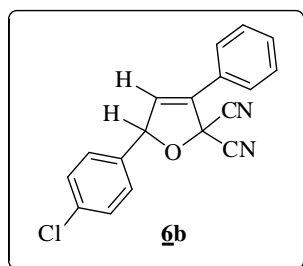
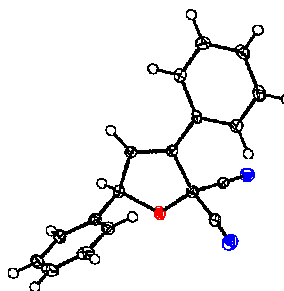
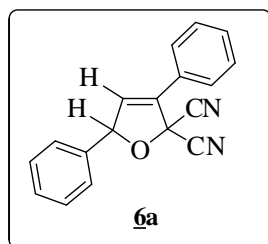
*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ¹H du brut réactionnel

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 9

L'étude RMN ^1H , ^{13}C nous a permis de déterminer les structures sans ambiguïtés.

Concernant les cycloadduits **6a-c**, **7a** et **7'b** ils ont cristallisé dans un minimum de dichlorométhane, et ont donné des structures cristallines en accord avec notre étude RMN. Les diagrammes ORTEP de ces composés est présenté dans la figure 5.



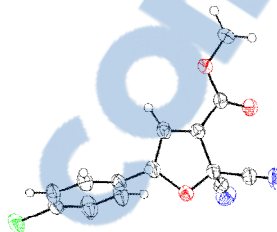
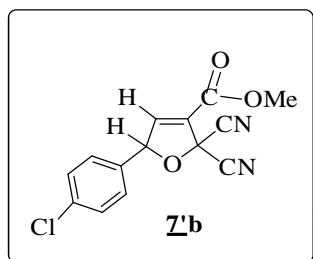


Figure 5 : Diagrammes ORTEP des composés **6a**, **6b**, **6c**, **7a** et **7'b**

II.1.2- Addition des alcynes disubstitués

De la même manière, nous avons additionné à ces époxydes le but-2-ynoate de méthyle **4** et le 3-phénylpropiolate de méthyle **5** dans du toluène sous azote. Après des temps *t*, un seul produit est obtenu avec des rendements variant entre 44 et 66 % (Schéma 25 ; Tableau 10).

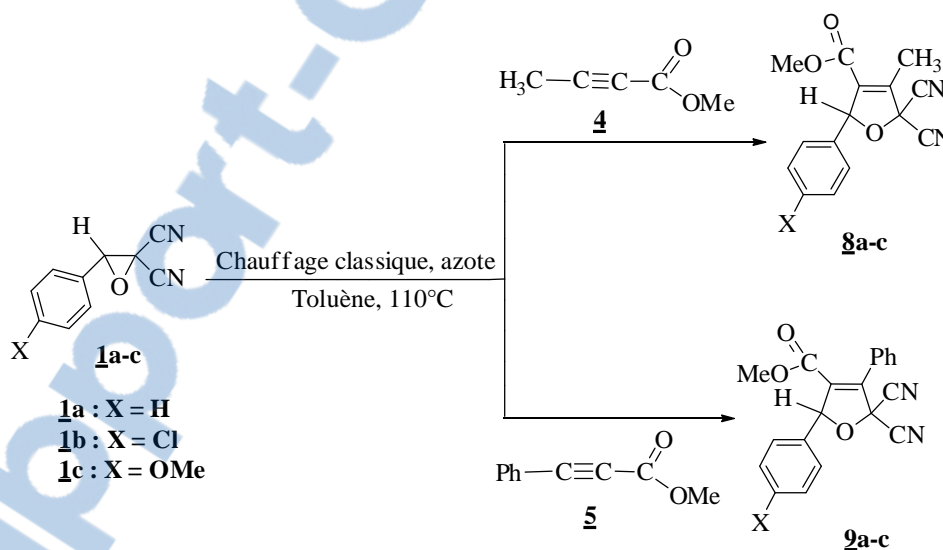
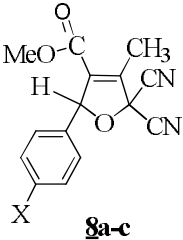
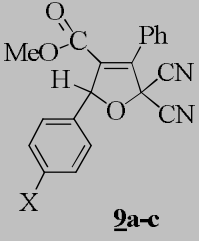


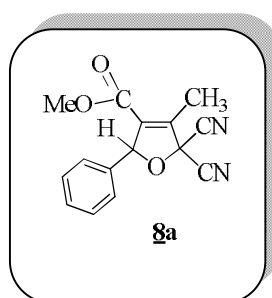
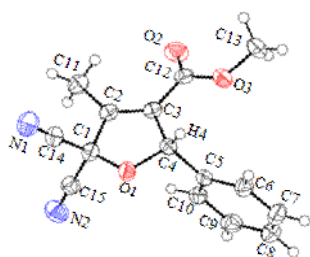
Schéma 25

Entrée	X	R—C≡C—R'		Dihydrofuranes	Temps	Rendements* (%)
		R	R'			
1	H	CH ₃	CO ₂ Me	 8a-c	48 h	66
2	Cl				48 h	62
3	OMe				24h	44
4	H	Ph	CO ₂ Me	 9a-c	96 h	60
5	Cl				96 h	47
6	OMe				55 h	66

*Rendements en produits purs isolés.

Tableau 10

Les cycloadduits **8a-b** ont été cristallisés lentement dans le dichlorométhane pour donner une structure cristalline qui nous a permis de confirmer la stéréochimie de nos cycloadduits. Les diagrammes ORTEP de ces composés sont présentés dans la figure 6.



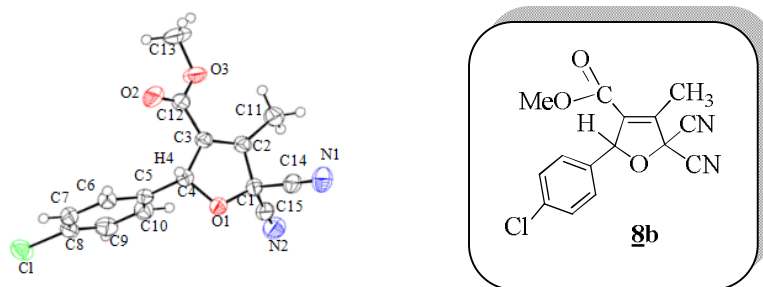


Figure 6 : Diagrammes ORTEP des composés **8a** et **8b**

II.2- Synthèse des dihydrofuranes par voie catalytique

En présence de catalyseur de type acide de Lewis, les *gem*-dicyanoépoxydes subissent des ouvertures au niveau de la liaison C-O.⁵² Dans notre cas, l'utilisation du chlorure d'indium a favorisé la rupture de la liaison C-C des époxydes, ce qui nous a permis d'établir une étude comparative avec la méthode classique.³⁰

II.2.1- Utilisation du chlorure d'indium pour la synthèse de dihydrofuranes

En portant le mélange d'époxyde **1a-c** et d'acétylénique **2-3** en présence de chlorure d'indium au reflux du toluène, des mélanges de régioisomères sont obtenus dans différentes proportions (Schéma 26 ; Tableau 11).

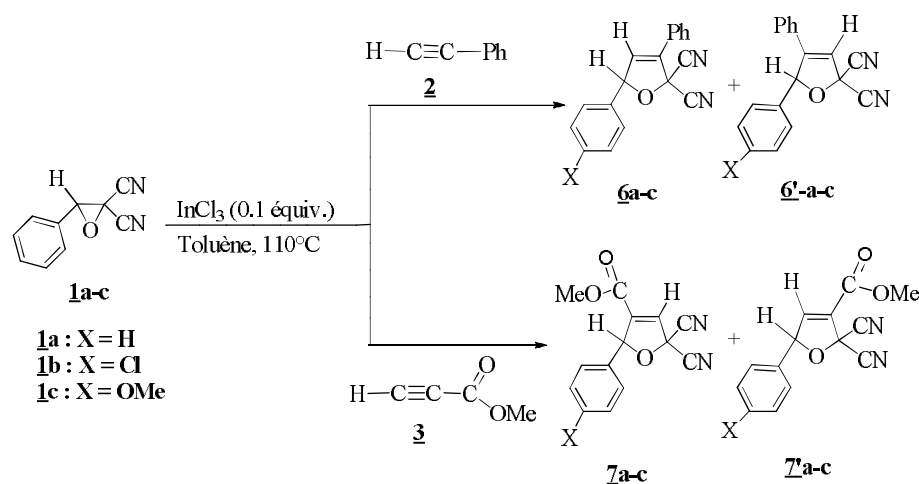
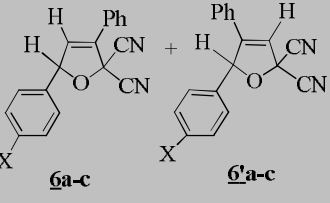
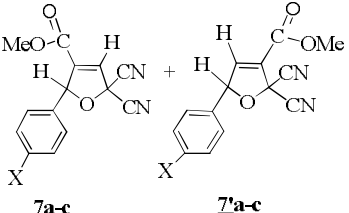


Schéma 26

⁵² Khamliche, L.; Robert, A. *Tetrahedron* **1988**, 44(9), 2503-2512.

³⁰ Bentabed-Ababsa, G.; Hamza-Reguig, S.; Derdour, A.; Domingo, L. R.; Sáez, J. A.; Roisnel, T. Dorcet, V.; Nassar, E. and Mongin, F., *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 8434-8444.

Entrée	Dihydrofuranes	Chauffage classique					
		Sans catalyseur			En présence de InCl ₃		
		Temps (h)	Ratio*	Rdt**	Temps (h)	Ratio*	Rdt**
1	 6a-c 6'a-c	41	84/16	40	29	90/10	60
2		40	84/16	52/12	27	89/11	64
3		39	75/25	50/5	20	83/17	60
4	 7a-c 7'a-c	48	76/24	40/12	36	67/33	58
5		48	74/26	44/26	36	69/31	57
6		24	71/29	65/11	20	82/18	67/08

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 11

Après comparaison des deux méthodes, nous constatons que par le chauffage classique les rendements sont moyens. En présence de InCl₃, ils sont légèrement supérieurs pour des temps moins longs. Une légère modification des ratios est observée mais aucun changement de régiosélectivité n'est obtenu.

Etant donné le coût du chlorure d'indium (InCl₃), nous avons pensé à utiliser d'autres catalyseurs moins coûteux et disponibles qui bien sûr permettent l'ouverture de la liaison C-C et favorisent la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3.

Une équipe chinoise a étudié le comportement d'halogénures de cuivre tels que CuCl, CuBr et CuI lors de l'addition d'azotures au phénylacétylène dans différents solvants. Un mélange de produits est obtenu dans différentes proportions (Schéma 27 ; Tableau 12).⁷⁰

⁷⁰ Lingjun, L.; Xincui, F.; Yang, Z.; Anlian, Z.; Guisheng, Z. *Tetrahedron*, **2013**, 69, 9939-9946

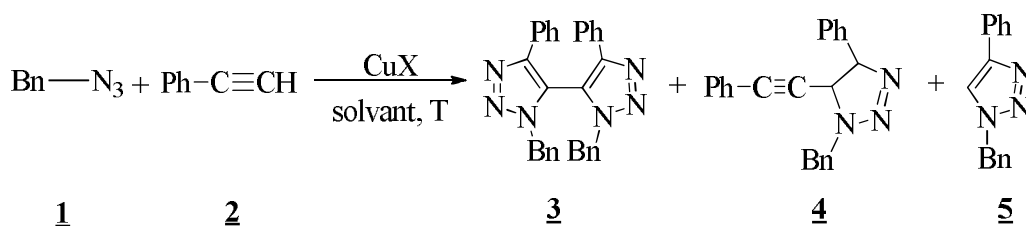


Schéma 27

Solvants	Températures	Catalyseurs	Rendements des produits isolés (%)		
			<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
THF	25°C	CuI	18	0	75
THF	25°C	CuCl	5	5	5
THF	25°C	CuBr	38	10	30
EtOH	0°C	CuBr	91	0	5

THF : tétrahydrofurane

EtOH : éthanol

Tableau 12

Le tableau montre qu'en présence du bromure de cuivre(I) dans l'éthanol à 0 °C, le dimère bis(1,2,3-triazole) est obtenu avec un très bon rendement de 91% devant une très grande minorité du produit 1,2,3-triazole, donc le catalyseur CuBr a été bien efficace dans ce type de réaction

En 2015, notre équipe a utilisé le bromure de cuivre(I) pour la synthèse de 1,2,3-triazoles par addition du *p*-phénylazide sur le phénylacétylène (Schéma 28).⁷¹

⁷¹ Kheloug, W, A. ; "Mémoire de magister". Université d'Oran 1, Juin 2015.

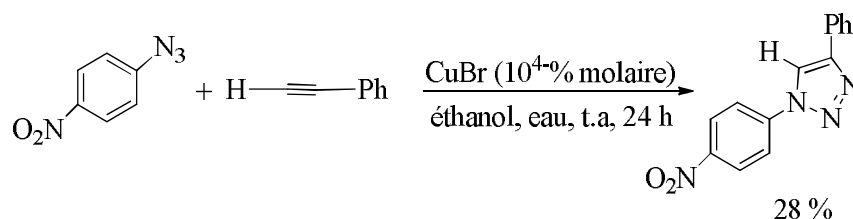


Schéma 28

D'après ces résultats, et parce que ça n'a jamais été fait auparavant, il nous a semblé intéressant de tester des catalyseurs à base de cuivre vis-à-vis des *gem*-dicyanoépoxydes.

II.2.2- Utilisation du bromure de cuivre(I) pour la synthèse des dihydrofuranes

En présence de 0,3 équivalent de CuBr, nous avons additionné les deux époxydes pour lequel X = Cl et X = OMe au phénylacétylène **2** et au propiolate de méthyle **3** sous azote en présence du toluène. Après quelques heures, les réactions ont été arrêtées ; les bruts réactionnels analysés par RMN ¹H ont montré l'existence d'un seul produit dans le cas de **6b** (Schéma 29 ; Tableau 13).

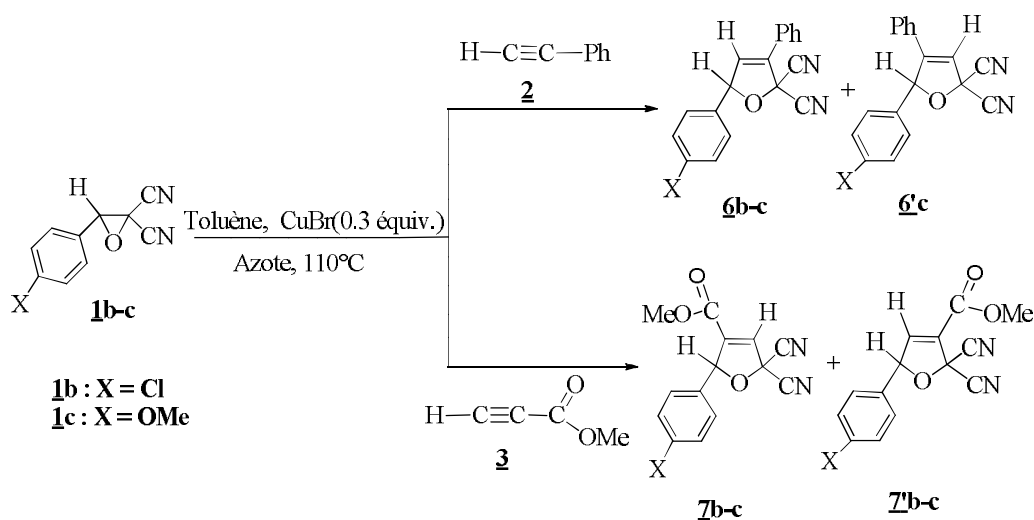


Schéma 29

Entrée	X	R-C≡C-R'		Dihydrofuranes	Chauffage classique en présence de CuBr		
		R	R'		Temps (h)	Ratio*	Rdt** (%)
1	Cl	H	Ph		5h	-	34
2	OMe				3h	75/25	40
3	Cl	H	CO ₂ Me		8h	67/33	36
4	OMe				5h	76/24	42

*Rendements en produits purs isolés.

**Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

Tableau 13

L'analyse des spectres confirme l'obtention des dihydrofuranes déjà obtenus en présence de InCl₃. Nous remarquons que la réactivité diminue dans l'ordre suivant X : OMe > Cl.

Une bonne régiosélectivité a été observée dans le cas du produit **6b** ; le régioisomère majoritaire est obtenu avec un faible rendement de 34%.

Vu que le catalyseur CuBr n'a apporté aucun intérêt, surtout du point de vu rendement, nous avons refait les réactions vues précédemment par chauffage classique avec les deux catalyseurs (InCl₃ et CuBr), mais en présence du chlorure de cuivre(I) qui n'a jamais été testé sur ce type de dipôle. Ce choix est dicté par sa disponibilité et son efficacité.⁷²

⁷² Meng, J.C. ; Fokin, V.V. ; Finn, M. C. *Tetrahedron let.* **2005**, 46, 4543.

II.2.3- Utilisation du CuCl pour la synthèse des dihydrofuranes

En 2014, notre équipe a effectué des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 d'une série d'azotures sur des dipolarophiles variés en utilisant différents types de catalyseurs, organique et inorganique, tels que CuCl, MCM-41 calciné et non calciné.

Les résultats ont été comparés à ceux obtenus par voie classique (Schéma 30 ; Tableau 14).⁷³

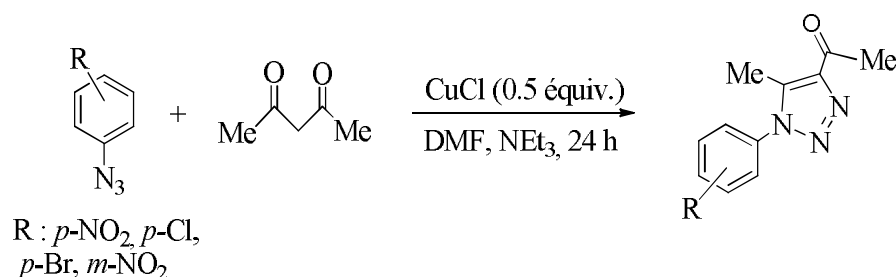


Schéma 30

R	<i>p</i> -NO ₂	<i>p</i> -Cl	<i>p</i> -Br	<i>m</i> -NO ₂
Rendements	97%	89%	65%	77%

Tableau 14

Dans notre cas, nous avons choisi ce catalyseur afin d'améliorer nos résultats. À un mélange de dipôle **1b-c** et de dipolarophiles (phénylacétylène **2**, propiolate de méthyle **3** et 3-phénylpropiolate de méthyle **5**), nous avons ajouté 0,3 équivalent de CuCl. Après un temps *t* au reflux du toluène sous azote, nous avons obtenu les produits attendus.

L'analyse des bruts réactionnels par RMN ¹H a montré dans le cas des alcynes **2** et **3** l'obtention d'un mélange de stéréoisomère, alors que dans le cas de 3-phénylpropiolate de méthyle **5** un seul produit est obtenu. Résultats observés pour les autres méthodes utilisées (Chauffage classique en présence de CuBr et InCl₃ (Schéma 31)).

⁷³ Zeghada. S. ; "Thèse de doctorat" Université d'Oran 1, Mars 2014.

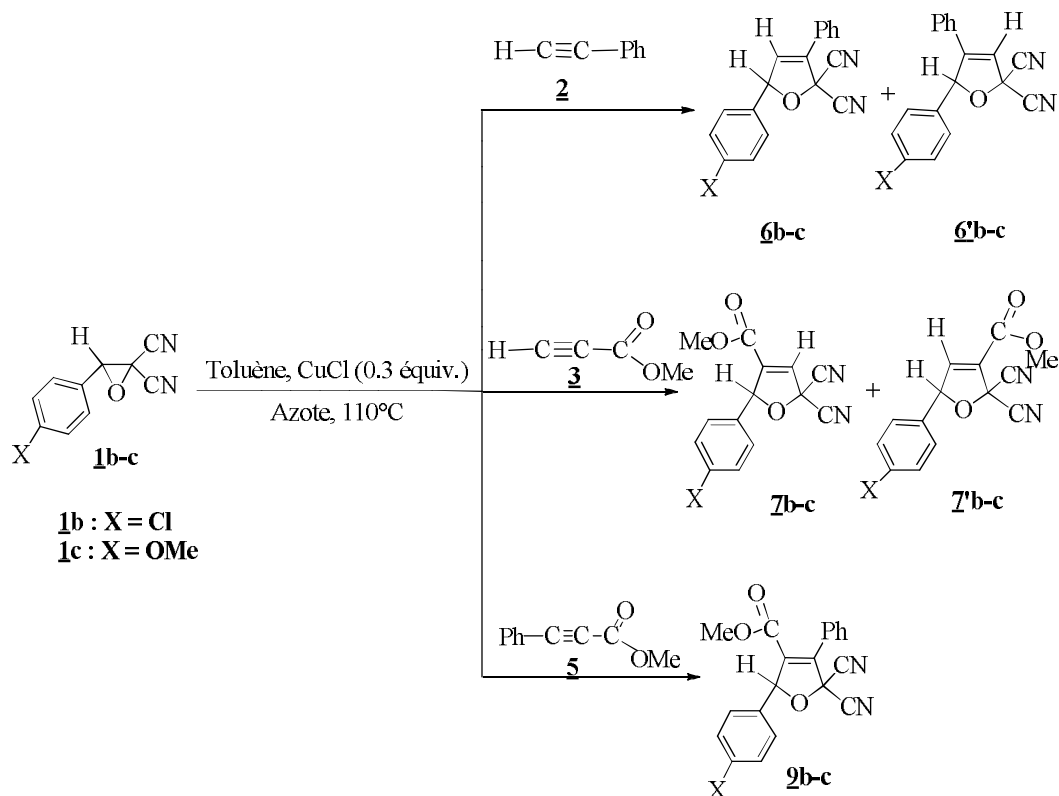
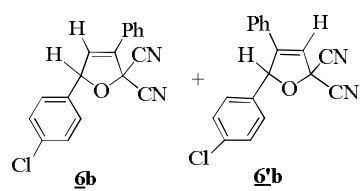
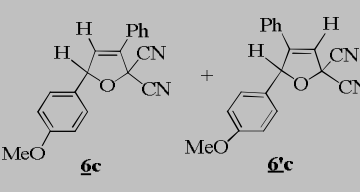
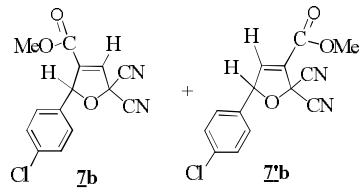
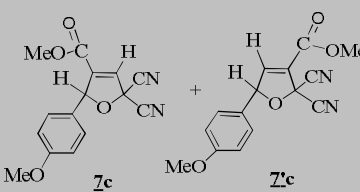
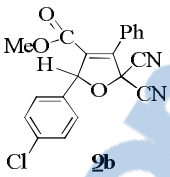
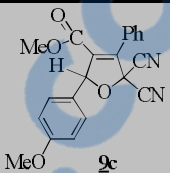


Schéma 31

Les résultats obtenus par chauffage classique en présence de CuCl sont résumés dans le tableau 15.

Entrée	X	R-C≡C-R'		Dihydrofuranes	Temps (h)	Ratio*	Rendements** (%)
		R	R'				
1	Cl	H	Ph		18	85/15	66/07
2	OMe				18	76/24	55
3	Cl	H	CO ₂ Me		24	67/33	55
4	OMe				18	76/24	52

5	Cl	Ph	CO ₂ Me	 <chem>COC(=O)C1=C(C#N)C(C#N)O1C2=CC=C(Cl)C=C2</chem> 9b	48	-	62
6	OMe			 <chem>COC(=O)C1=C(C#N)C(C#N)O1C2=CC=C(OC)C=C2</chem> 9c	24	-	53

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ¹H du brut réactionnel.

**Rendements en produits purs isolés.

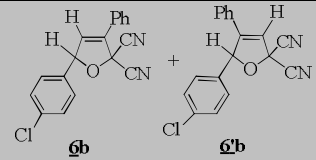
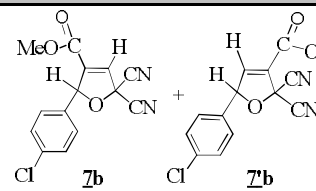
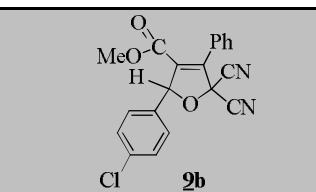
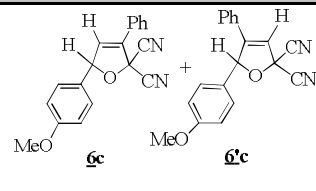
Tableau 15

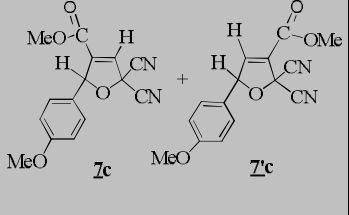
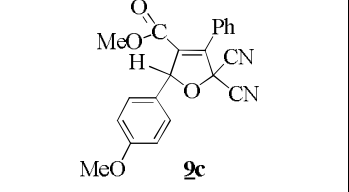
Une étude spectroscopique RMN ^1H et ^{13}C a montré des déplacements chimiques identiques, et donc des produits identiques à ceux obtenus par les trois autres méthodes.

Pour évaluer l'efficacité du catalyseur CuCl sur la synthèse de ces hétérocycles dihydrofuraniques, nous avons effectué une étude comparative entre les trois méthodes, à savoir le chauffage classique en présence et en absence des catalyseurs CuBr et CuCl.

II.2.4- Étude comparative des méthodes de synthèse ; chauffage classique avec et sans catalyseur

Une comparaison entre les résultats obtenus par les trois méthodes (chauffage classique en absence et en présence des deux catalyseurs CuBr et CuCl) a été réalisée, et les résultats sont répertoriés dans le tableau 16.

Entrée	Produits	Chauffage au bain d'huile								
		Sans catalyseur			En présence CuBr			En présence CuCl		
		Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)	Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)	Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)
1	 <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> + <chem>C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> 6b 6b	40	84/16	52/12	5	-	34	18	85/15	66/07
2	 <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> + <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> 7b 7b	48	74/26	54/10	8	67/33	36	24	67/33	55
3	 <chem>COC(=O)C1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> 9b	96	-	47	-	-	-	48	-	62
4	 <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> + <chem>COC1=CC=C(C=C1)C2=C(C#N)OC(C#N)C2</chem> 6c 6c	39	75/25	50/05	3	75/25	40	18	76/24	55

5		24	71/29	65/11	5	76/24	42	18	76/24	52
6		55	-	66	-	-	-	24	-	53

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ^1H du brut réactionnel.

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 16

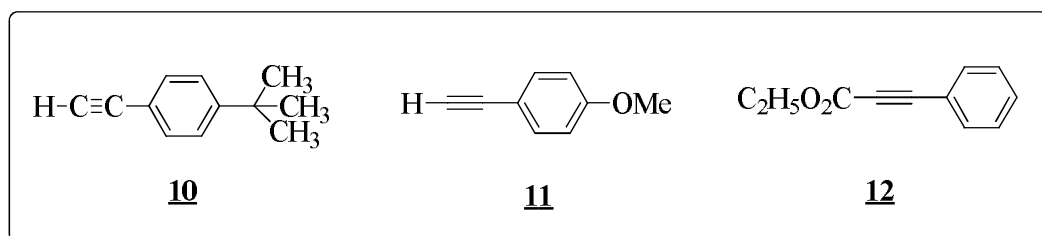
L'étude du tableau 16 montre que ces trois méthodes permettent la synthèse des hétérocycles de type dihydrofuranes issus de l'ouverture thermique de la liaison C-C des époxydes correspondants.

En comparant les temps réactionnels, nous constatons que :

- Par l'utilisation de CuBr, les réactions durent quelques heures seulement, alors que par chauffage classique ou en utilisant le catalyseur CuCl les temps sont plus long surtout en absence de catalyseur.

- Concernant la régiosélectivité, nous n'avons observé aucune modification sauf dans le cas du produit **6b** (entrée 1) en présence de CuBr, seul le produit majoritaire est obtenu avec un rendement de 34%. Sur le plan de la réactivité, dans tous les cas, nos époxydes suivent l'ordre MeO > Cl.

À travers cette étude nous avons choisi le chlorure de cuivre(I) comme catalyseur pour finaliser cette série d'hétérocycles en utilisant de nouveaux dipolarophiles tels que : 4-*tert*-butylphénylacétylène **10**, 4-méthoxyphénylacétylène **11** et 3-phénylpropiolate d'éthyle **12**. Les réactions ont été effectuées par la méthode du chauffage classique avec et sans catalyseur.



II.3- Addition des époxydes aux acétyléniques **10**, **11** et **12**

II.3.1- Synthèse par chauffage classique

Un mélange composé d'époxyde **1b-c** et d'acétylénique (4-*tert*-butylphénylacétylène **10**, 4-méthoxyphénylacétylène **11** ou 3-phénylpropiolate d'éthyle **12**) a été porté au reflux du toluène anhydre sous azote. Après un suivi des réactions par chromatographie sur couche mince (CCM), les réactions ont été arrêtées. Les bruts réactionnels ont été analysés par RMN ^1H (Schéma 32).

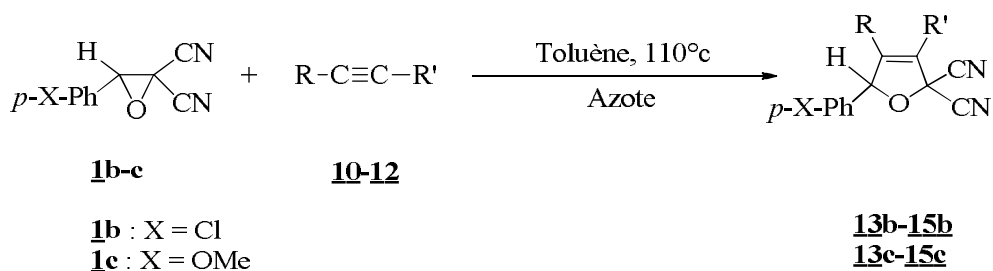
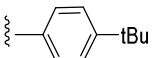
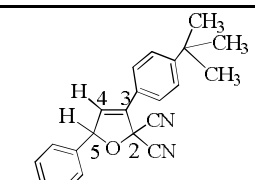
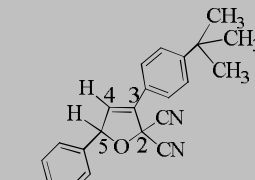
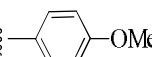
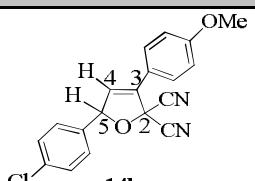
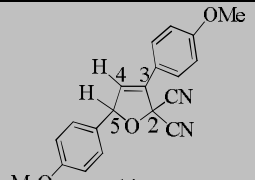
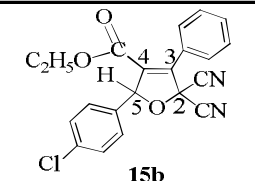
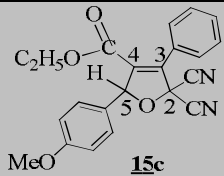


Schéma 32

L'étude des spectres a montré que les réactions ne sont pas totales et qu'il reste encore du produit de départ. Afin d'isoler les dihydrofuranes obtenus, les bruts réactionnels ont été purifiés sur gel de silice avec différents éluants selon le cas.

Le tableau 17 regroupe les conditions d'obtention des différents dihydrofuranes.

Entrée	X	R-C≡C-R'		Produits	Temps (h)	Rdts* (%)
		R	R'			
1	Cl	H		 13b	48	40
2	OMe			 13c	24	30
3	Cl			 14b	24	51
4	OMe			 14c	18	42
5	Cl		CO ₂ Et	-Ph	 15b	72

6	OMe			 $\mathbf{15c}$	21	40
---	-----	--	--	--	----	----

*Rendements en produits purs isolés.

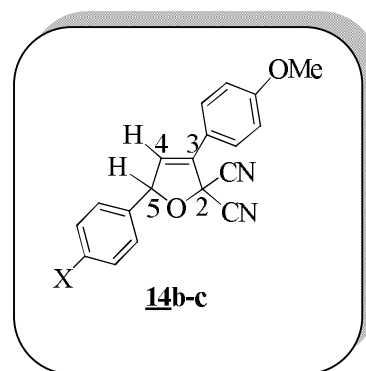
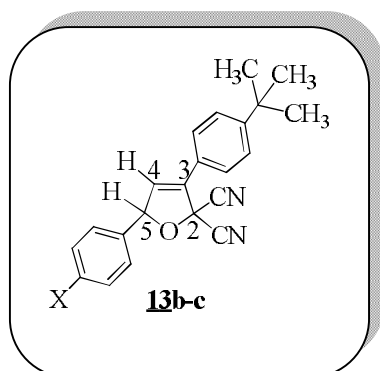
Tableau 17

Nous remarquons dans ce tableau que les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les époxydes et les dipolarophiles acétyléniques ont conduit à un seul régioisomère pour des temps variant entre 18 et 72 h et avec des rendements moyens variant entre 30 et 60%.

Dans le cas des produits **13b-c**, les purifications sont faites sur colonne chromatographique éluee par un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (40:60) dans le cas ou X = Cl, et par un mélange chloroforme/hexane (40:60) dans le cas ou X = OMe.

Concernant les cycloadduits **14b-c**, nous les avons séparés par un mélange éther/éther de pétrole (50:50) pour les deux substituants X = Cl et OMe.

Les structures des produits ont été déterminées par les méthodes spectroscopiques usuelles RMN (^1H et ^{13}C). Par la RMN ^1H , nous remarquons l'existence de deux doublets pour chaque produit d'intégration I = 1 provenant du couplage entre les deux protons H₄ et H₅, les constantes de couplage entre ces deux protons sont de l'ordre de 1,8 Hz pour les quatre produits **13b-c** et **14b-c**.



Dans le cas des dihydrofuranes **15b-c**, les purifications sont faites par un mélange dichlorométhane/éther de pétrole (40:60).

Concernant la détermination structurale, la RMN ^1H (300 MHz) a montré dans les deux cas l'existence d'un signal sous forme de singulet. Ce singulet correspondant au proton qui se trouve au pied du phényle est déblindé, à 6,37 et 6,35 ppm pour les deux produits **15b** et **15c** respectivement.

Le cycloadduit **15b** a donné une structure cristalline qui nous a permis de confirmer la stéréochimie de nos cycloadduits. Le diagramme ORTEP de ce composé est présenté dans la figure 7.

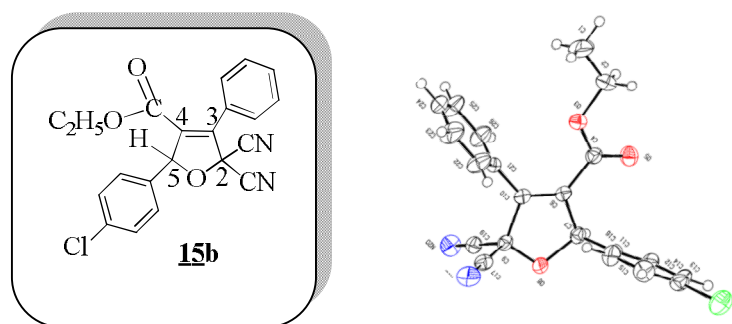


Figure 7 : diagramme ORTEP du composé **15b**

II.3.2- Synthèse par voie catalytique

Par voie catalytique, nous avons repris les mêmes réactions on ajoutant cette fois-ci 0,3 équivalent de CuCl dans le toluène sous azote. Après des temps t , les mêmes dihydrofuranes **13-15b-c** ont été obtenus. Les résultats expérimentaux de cette méthode et celle du chauffage classique sans catalyseur sont regroupés dans le tableau 18 (Schéma 33).

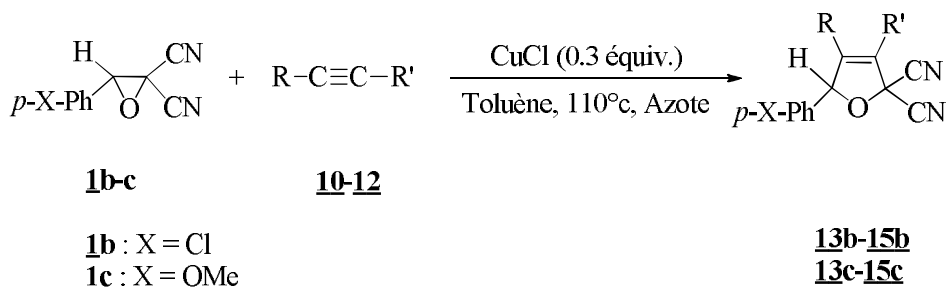
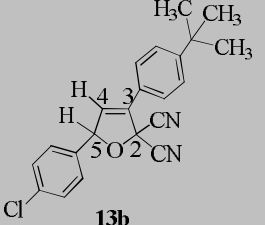
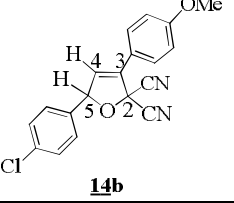
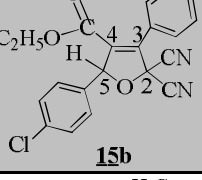
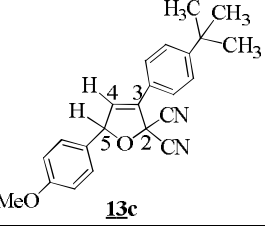
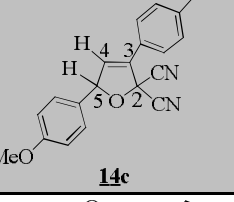
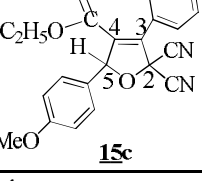


Schéma 33

Entrée	X	Produits	Temps (h)	Rendement* (%)
--------	---	----------	-----------	----------------

1	Cl		5	55
2			18	54
3			24	68
4	OMe		6	40
5			6	62
6			6	52

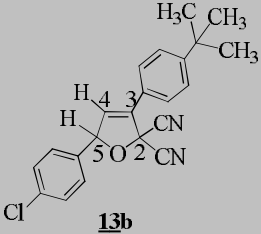
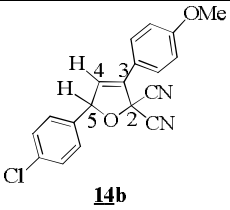
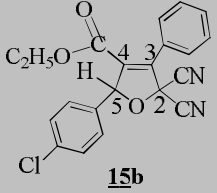
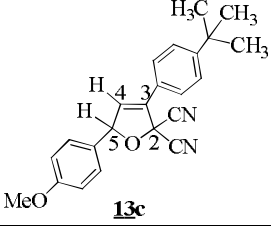
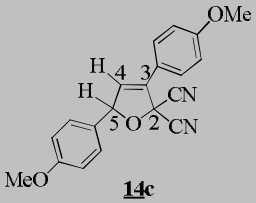
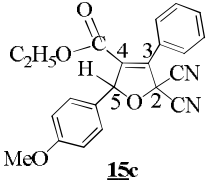
*Rendements en produits purs isolés.

Tableau 18

Les résultats du tableau 18 montrent que les cycloadduits dihydrofuranes **13-15b-c** synthétisés dans les conditions du chauffage classique en présence de CuCl qui favorise l'ouverture de la liaison C-C des époxydes sont obtenus après quelques heures seulement de réaction (entre 6 h et 24 h) et avec de bons rendements dans tous les cas, compris entre 40 et 68%.

II.3.3- Étude comparative entre les deux méthodes de synthèses

Dans le tableau 19, nous avons regroupé les résultats obtenus par les deux méthodes à savoir le chauffage classique avec et sans catalyseur.

Entrée	X	Produits	Chauffage classique			
			Sans catalyseur		En présence de CuCl	
			Temps (h)	Rendement* (%)	Temps (h)	Rendement* (%)
1	Cl	 13b	48	40	5	55
2		 14b	24	51	18	54
3		 15b	72	60	24	68
4	OMe	 13c	24	30	6	40
5		 14c	18	42	6	62
6		 15c	21	40	6	52

*Rendements en produits purs isolés.

Tableau 19

A la lumière de ces résultats, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

- 1) Dans les conditions du chauffage classique sans catalyseur les rendements sont moyens alors qu'en présence de catalyseur, ils sont améliorés.
- 2) Concernant les temps réactionnels, ils sont réduits en présence de catalyseur, en particulier dans le cas des produits **13b** et **15b** pour lesquels nous remarquons une nette réduction.

III –Évaluation biologique des hétérocycles synthétisés

Après avoir isolé quelques dihydrofuranes, des tests anticancérigènes et antimicrobiens *in vitro* ont été effectués sur la série des dihydrofuranes **6a-b**, **7c** et **9c** en collaboration avec l'équipe du Docteur **Ekhlass NASSAR** de l'Université de Ain Shams (Le Caire, Egypte).

III.1- Activité anticancérigène (antimitotique)

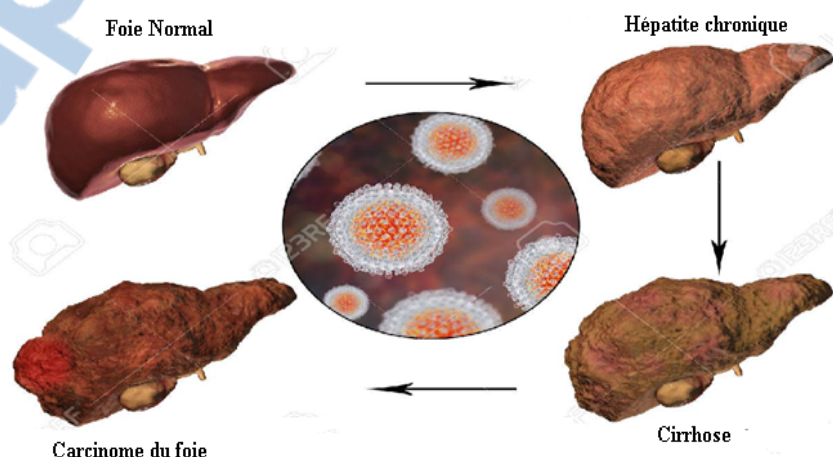
L'activité cytotoxique *in vitro* de quelques produits synthétisés dans ce chapitre a été démontrée en utilisant le test IC_{50} (concentration inhibitrice à 50%), qui est la concentration nécessaire des produits pour obtenir 50% d'inhibition de la multiplication des cellules cancéreuses.

Les tests concernent les trois lignées suivantes :

- * Lignée cellulaire du carcinome du foie (**HEPG2**)

HEPG2 est une lignée cellulaire immortelle dérivée du tissu hépatique d'un Américain de race blanche de 15 ans présentant un carcinome hépatocellulaire.

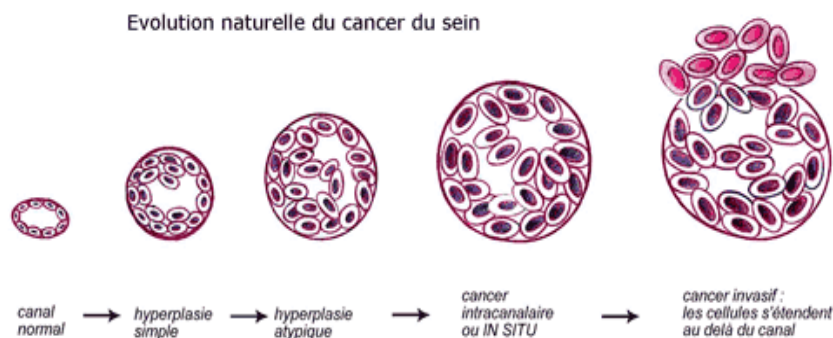
Ces cellules constituent un système modèle *in vitro* adapté à l'étude d'hépatocytes humains polarisés.



✱ Lignée cellulaire du carcinome du sein (**MCF7**)

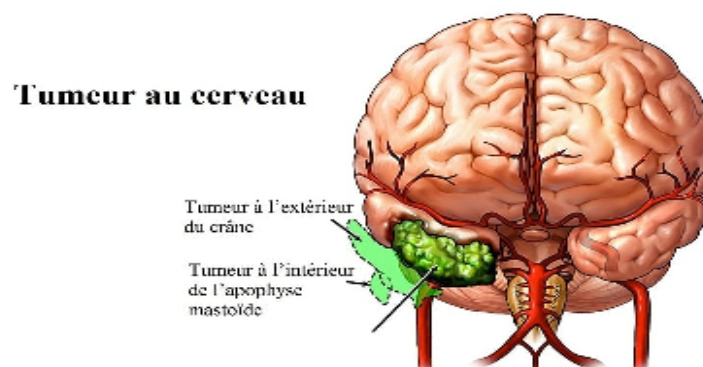
MCF7 est le nom de la lignée de cellule tumorale mammaire la plus utilisée dans les laboratoires de recherche sur le cancer du sein. MCF7 est l'acronyme de **Michigan Cancer Fondation 7**.

La lignée **MCF7** a été établie en culture *in vitro* à partir d'un épanchement pleural prélevé chez une patiente de 69 ans atteinte d'un cancer du sein métastatique. Elle s'appelait Frances Mallon, elle est décédée en 1970. Ses cellules ont été à l'origine d'une bonne partie des connaissances actuelles sur le cancer du sein.



✱ Lignée cellulaire du carcinome du cerveau (**HELA**).

Le carcinome du cerveau attaque l'intérieur et l'extérieur du crâne, ces tumeurs sont une masse de cellules qui se multiplie d'elle-même d'une manière incontrôlable, elles peuvent être ou bénignes ou malignes.



III.1.1- Partie expérimentale

Les cellules ont été plaquées dans un Plaque de 96 multi-puits (104 cellules par puits) pendant 24 heures avant traitement avec le composé d'essai afin de permettre la fixation de la cellule au mur de la plaque.

Différentes concentrations du composé sous test (0 ; 1,0 ; 2,5 ; 5,0 et 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$) ont été ajoutées à la monocouche cellulaire dans des puits en triple dose individuelle, les monocouches cellulaires ont été incubées avec les composés pendant 48 h à 37 °C dans une atmosphère de 5% de CO_2 . Après 48 h, les cellules ont été fixées, lavées et colorées avec le colorant SRB (Sulforhodamine B). L'excès de colorant a été lavé avec de l'acide acétique et la tache attachée a été récupérée avec Tampon Tris-EDTA. L'intensité de la couleur a été mesurée dans un test ELISA lecteur, et la relation entre la fraction survivante et la concentration de la drogue est tracée pour obtenir la courbe de survie de chaque tumeur de lignée cellulaire après le composé spécifié. La IC_{50} était calculée.

La Doxorubicine a été utilisée comme témoin. C'est un principe actif utilisé dans la chimiothérapie du cancer. Elle se fixe rapidement sur les structures nucléaires de la cellule, bloquant la synthèse de l'ADN et de l'ARN. Donc c'est un agent intercalant au niveau de l'ADN

III.1.2- Résultats des tests

Les résultats des tests sont mentionnés dans le tableau 20.

	HEPG 2 ($\mu\text{g/ml}$)	MCF7 ($\mu\text{g/ml}$)	HELA ($\mu\text{g/ml}$)
6a	2,88	NR	NR
6b	0,67	0,74	0,85
7c	2,98	NR	NR
9c	3,34	NR	NR
Doxorubicine	0,60	0,70	0,85

NR : Non réalisés

Tableau 20 : Résultats des tests biologiques sur les différentes lignées cellulaires HEPG 2, MCF7 et HELA

En comparant nos résultats avec la doxorubicine, nous remarquons que le dihydrofurane **6b** possède une activité cytotoxique très efficace vis-à-vis de plusieurs cellules cancéreuses, elle est comparable à celle de la Doxorubicine. En revanche, les produits **6a**, **7c** et **9c** n'ont montré aucun effet cytotoxique significatif. Des tests sur leurs activités antimicrobiennes ont été effectués.

III.2-Activité antimicrobienne

Les tests *in vitro* de l'effet inhibiteur des produits **6a**, **7c** et **9c** ont été effectués sur différents bactéries et champignons.

1- Les bactéries utilisées sont :

- *Staphylococcus aureus* ; est l'espèce la plus pathogène du genre *Staphylococcus*. Elle se présente comme une coque en amas (grappes de raisin). Cette bactérie est responsable des intoxications alimentaires et d'infections localisées suppurées.

- *Esherichia coli* ; est appelée aussi **colibacille**, c'est une bactérie intestinale (Gram négatif) des mammifères, très commune chez l'être humain. En effet, elle compose environ 80 % de notre flore intestinale aérobie. Certaines souches d'*E. coli* peuvent être pathogènes, entraînant alors des gastro-entérites, infections urinaires et méningites.

- *Pseudomonas aeroginosa* ; est une bactérie gram négatif du genre *Pseudomonas*. Les bacilles sont fins, droits et très mobiles grâce à un flagelle polaire. Ils apparaissent la plupart du temps isolés ou en diplo-bacilles.

2- les champignons sont de type :

- *Candida albicans* ; est un organisme vivant à l'état naturel dans les muqueuses de l'être humain. On le retrouve dans 80 % de la population, et il n'entraîne habituellement aucune maladie ou symptôme particulier.

- *Aspergillus niger* ; est un champignon filamenteux ascomycète de l'ordre des Eurotiales. C'est une des espèces les plus communes du genre *Aspergillus* qui apparait sous forme d'une moisissure de couleur noire sur les fruits et légumes.

- *Fusarium oxysporium* ; est une espèce de champignons ascomycètes de la famille des Nectriaceae. Comme c'est le cas de tous les *Fusarium*, il s'agit de la forme de reproduction asexuée d'un ascomycète attaquant les fruits et légumes.

III.2.1- Partie expérimentale

Dans cette méthode ; des disques standards de papier filtre stérilisés de 5 mm de diamètre imprégnés dans du DMF (0,3 mg pour 0,1 ml de DMF) ont été placés sur une gélose boîte ensemencée avec le produit d'essai. Les plaques ont été incubées pendant 24 h à 37 °C pour les bactéries et 28 °C pour les champignons.

La Ciprofloxacine a été utilisée comme témoin pour l'activité antibactérienne. La ciprofloxacine est un antibiotique qui s'utilise pour soigner les infections causées par certaines bactéries. Elle est le plus souvent utilisée contre les infections de la peau, des os, du poumon, de l'oreille, de l'abdomen, du rein, de la prostate et de la vessie.

Pour l'activité antifongique, la Nystatine a été choisie comme témoin. La Nystatine est utilisée pour traiter les infections fongiques de l'intestin appelée candidose. Cela survient lorsque le champignon appelé *Candida albicans* prolifère dans l'intestin suite à l'utilisation d'antibiotiques ou de corticostéroïdes qui favorisent la croissance plus active de ce champignon.

III.2.2- Résultats des tests

La zone de l'inhibition de la croissance bactérienne et fongique autour du disque a été observée. Si la zone d'inhibition est grande cela veut dire que les bactéries sont sensibles vis-à-vis des produits à tester. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 21.

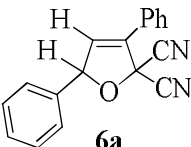
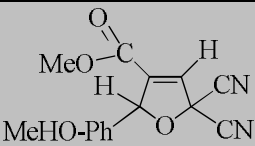
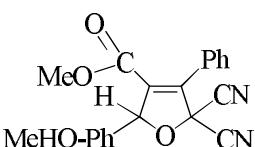
Hétérocycles	Les bactéries			Les champignons		
	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Candida albicans</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Fusarium oxysporium</i>
 6a	++	++	++	-	++	++
 7c	+++	++	++	++	+++	++++
 9c	++	++	++	-	++	++
Ciprofloxacine	++++	++++	++++			
Nystatine				++++	++++	++++

Tableau 21 : diamètre de la zone d'inhibition < 10 mm (-) → la cellule est résistante au produit. Si 10 mm < zone d'inhibition < 25 mm (++) → sensibilité intermédiaire, et si le diamètre de la zone d'inhibition > 25 mm (+++) à (++++) → la cellule est sensible.

En faisant une comparaison de nos produits avec les témoins, nous remarquons que la sensibilité des cellules bactériennes vis-à-vis des produits **6a** et **9c** est intermédiaire, tandis que ces bactéries ont une grande sensibilité vis-à-vis du produit **7c**. On dit que nos produits ont un large spectre par rapport au témoin ciprofloxacine qui ne réagit que sur les bactéries, et la nystatine qui ne réagit que sur les champignons. Ils ont un spectre réduit. La figure 8 montre l'évaluation de l'effet antimicrobien vis-à-vis des bactéries et des champignons.

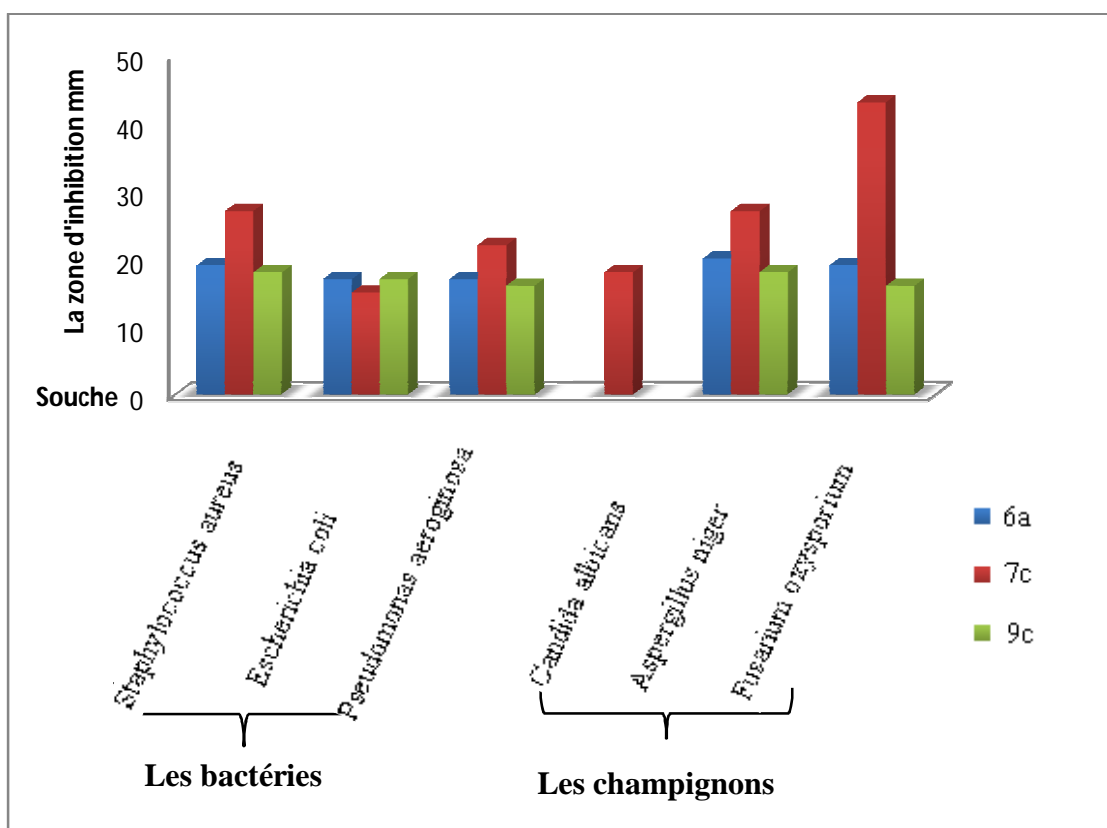


Figure 8: Évaluation de l'effet antimicrobien des produits **6a**, **7c** et **9c** vis-à-vis des bactéries et des champignons.

IV- Conclusion

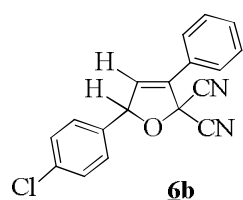
Dans ce chapitre, nous avons mis au point la synthèse d'une série d'hétérocycles de type dihydrofuranes selon deux méthodes de synthèse, chauffage classique avec et sans catalyseur. Nous avons utilisé plusieurs catalyseurs comme le chlorure d'indium (InCl_3), le bromure de cuivre (CuBr) et le chlorure de cuivre (CuCl).

En comparant les deux méthodes, nous avons remarqué que par chauffage classique au bain d'huile sans catalyseur, les temps des réactions sont très longs, alors que par chauffage en présence de catalyseur, ils sont moins longs quel que soit le catalyseur utilisé.

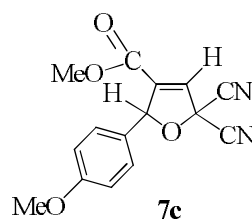
D'autre part, nous avons conclu qu'en utilisant le CuCl , les rendements sont meilleurs par rapport aux autres catalyseurs.

Des tests biologiques ont été effectués sur quelques hétérocycles synthétisés, les résultats sont prometteur par rapport aux témoins choisis.

Parmi les différents composés testés, nous présentons ceux qui possèdent des activités antimicrobiennes et anticancérigènes.



Activité anticancérigène



Activité antimicrobienne

Partie Expérimentale

I- Appareillage

Pour réaliser ce travail, nous avons fait appel à différentes techniques d'analyse.

1- Spectroscopie RMN

Les spectres de RMN ^1H sont enregistrés sur par un appareil à transformée de Fourier : BRUKER AC 300 P (300 MHz).

Les spectres de RMN ^{13}C sont enregistrés à 75 MHz sur un appareil à transformée de Fourier BRUKER AC 300 P.

Les solvants sont deutériés et les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm). Les signaux sont décrits comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet), dd (doublet de doublets), dt (doublet de triplet). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz).

2- Spectrométrie de masse

Les spectres de masse sont enregistrés au Centre Régional de mesures Physiques de l'Ouest (Université de Rennes 1) sur un spectromètre VARIAN MAT 311 à haute résolution (HRMS) à géométrie de Nier-Johnson inversée. Le pic principal (m/z) est donné pour chaque produit.

3- Caractéristiques physiques

Les points de fusion (F) sont mesurés à l'aide d'un banc chauffant KOFLER étalonné. Ils sont exprimés en degrés Celsius ($^{\circ}\text{C}$).

4- Structures RX

Les structures RX sont analysées sur un diffractomètre APEXII, Bruker-AXS au centre de diffractométrie X, Sciences Chimiques de RENNES, UMR 6226 CNRS, Université de RENNES 1.

5- Chromatographie

- Les chromatographies sur couche mince (CCM) sont effectuées avec des plaques de silice «Merck» 60 F₂₅₄.

- Les séparations sur colonne sont réalisées sur gel de silice (kieselgel) Si60 (40-63µm, Merck).

II- Synthèse des époxydes de départ

Avant d'accéder à la partie expérimentale de nos réactions réalisées, tout d'abord nous allons faire un bref rappel sur la synthèse de nos époxydes utilisés pour effectuer les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

Les époxydes sont des intermédiaires synthétiques bien utiles en synthèse organique.⁷⁴⁻⁸⁴

Dans le cadre de ce travail, nous avons synthétisé nos époxydes en utilisant la méthode d'écrite par Foucaud et coll.^{69,84,87-88} Elle consiste à oxyder les arylidènes-malononitriles par de l'hypochlorite de sodium dans l'acétonitrile en présence d'acide sulfurique comme catalyseur (Schéma 34).

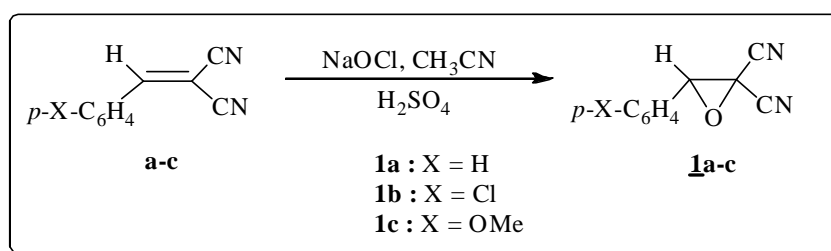


Schéma 34

⁶⁹ Hamza-reguig, S. ; "Mémoire de magister". Université d'Oran 1, Avril 2011.

⁷⁴ Lown, J. W. *Record of chemical Progress* **1971**, 32, 51-83. ; *chem.. abstr.* **1972**, 76, 3599.

⁷⁵ Kellog, R. *Tetrahedron* **1976**, 32, 2165-2184.

⁷⁶ Robert, A.; Pommeret, J. J.; Foucaud, A. *C. R. Acad. Sci.* **1970**, 270c, 1739-1742.

⁷⁷ Derdour, A. Thèse d'Etat, Université D'ORAN Es-sénia, Mai **1982**.

⁷⁸ Bastide, J.; Hamelin, J.; Texier, F.; Quang, Y. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1973**, 2555-2871.

⁷⁹ Robert, A.; Pommeret, J. J.; Marchand, E.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1973**, 29, 463-468.

⁸⁰ Robert, A., Pommeret, J. J.; Robert A.; Foucaud, A. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 231-234.

⁸¹ Robert, A.; Pommeret, J. J. *C. R. Acad. Sci.* **1971**, 272C, 333-336.

⁸² Robert, A.; Pommeret, J. J.; Foucaud, A. *Tetrahedron* **1972**, 28, 2085-2095.

⁸³ Ferry, M.; Robert, A.; *C. R. Acad. Sci.* **1973**, 277C, 1153-1155.

⁸⁴ Pommeret, J. J.; Robert, A. *Tetrahedron.* **1971**, 27, 2977-2987.

⁸⁵ a) Pommeret, J. J.; Robert, A. *Tetrahedron.* **1971**, 27, 2977-2987.

b) Derdour, A.; Texier, F. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 3605.

⁸⁶ Baudy, M.; Robert, A. Foucaud, A. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3732-3736.

⁸⁷ Robert, A.; Foucaud, A. *Bull. Chem. Fr.* **1969**, 7, 2537-2544.

⁸⁸ Bentabed-Ababsa, G. ; thèse de Doctorat. Université d'Oran 1, mai **2008**.

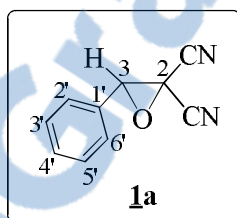
II.1- Mode opératoire

Les α -cyanocinamonitriles solides (70 mmole pour X = H et 50 mmole pour X = Cl, OMe) sont dissouts sous agitation vive dans l'acétonitrile (100 ml pour X = H, Cl, OMe). On ajuste le pH par ajout d'acide sulfurique 2N. 2 ml d'hypochlorite de sodium 2,3 N sont incorporés à la solution. Pour maintenir le pH entre 5 et 6, on additionne de l'acide sulfurique 2N. Pendant 10 min, on ajoute 200 ml de NaOCl pour X = H, 100 ml pour X = Cl, OMe.

Après dix minutes d'agitation, 600 ml d'eau glacée sont ajoutés au mélange. L'époxyde précipite. On filtre, on lave puis on sèche bien sous vide.

II.2- Caractéristiques des époxydes 1a-c

* 3-Phényloxirane-2,2-dicarbonitrile 1a



Rendement : 89%.

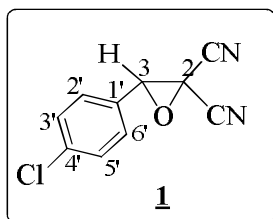
Aspect : poudre beige.

F (°C): 51

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃): δ = 4.70 (s, 1H, H₃), 7.42-7.56 (m, 5H, H_{2'}, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{6'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 41.8 (C₂), 65.8 (C₃), 110.2 (CN), 126.8 (C_{2'}, C_{6'}), 127.6 (C_{1'}), 129.2 (C_{3'}, C_{5'}), 131.5 (C_{4'}).

* 3-(4-Chlorophényl)oxirane-2,2 dicarbonitrile 1b



Rendement : 67%.

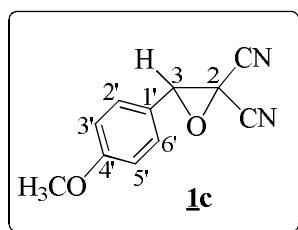
Aspect : solide blanc.

F (°C) : 128.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 4.69 (s, 1H, H3), 7.36 (d, 2H, J = 5.1 Hz, H3', H5'), 7.47 (d, 2H, J = 9.8 Hz, H2', H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 41.7 (C2), 65.2 (C3), 110.0 (CN), 114.4 (CN), 126.1 (C1'), 128.2 (C2', C6'), 129.6 (C3', C6'), 137.8 (C4').

✱ **3-(4-Méthoxyphényl)oxirane-2,2-dicarbonitrile 1c**



Rendement : 80%

Aspect: solide beige

F (°C): 76

RMN¹H (300MHz, CDCl₃): δ = 3.85 (s, 3H, CH₃), 4.67 (s, 1H, H3), 7.00 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H3', H5'), 7.36 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2', H6')

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 41.9 (C2); 55.5 (OCH₃), 66.1 (C3), 111.8 (CN), 112.3 (CN), 114.7 (C3', C5'), 119.1 (C1'), 128.4 (C2', C6'), 162.1 (C4').

III- Addition des époxydes aux acétyléniques

III.1- Synthèse par chauffage classique (*protocole (I)*)

Un mélange de *gem*-dicyanoépoxyde **1a-c** et d'acétylénique dans 30 ml de toluène anhydre est porté au reflux pendant des temps t sous azote. En fin de réaction, le solvant du mélange est éliminé par évaporation et les bruts réactionnels sont purifiés sur colonne chromatographique sur gel de silice éluée selon le cas.

✱ **Détail des quantités des réactifs utilisés:**

➤ **Dans le cas du phénylacétylène 2 et le propiolate de méthyle 3**

-(2mmole, 0.34 g pour X = H, 0.41g pour X = Cl et 0.40 g pour X = OMe) d'époxydes **1a-c** sont ajoutés à l'acétylénique **2** (10mmole, 1.02 g dans le cas de l'époxyde pour lequel X = H, et Cl, et 8mmole, 0.81 g pour X = OMe) et à l'acétylène **3** (8mmole, 0.67 g pour X = H, Cl et 2mmole, 0.16 g X = OMe).

➤ **Dans le cas du but-2-ynoate de méthyle 4**

- **1a-c** (1.5mmole, 0.25 g pour X = H et 0.30 g pour X = Cl et OMe) et d'acétylène **4** (16.5mmole, 1.61 g) pour X = H et Cl et (12mmole, 1.17 g) pour X = OMe.

➤ **Dans le cas de 3-phénylpropiolate de méthyle 5**

- **1a-c** (2.25mmole, 0.382 g pour X = H, 1.5mmole, 0.306 g pour X = Cl et 1mmole, 0.20 g pour X = OMe) est additionné au **5** (1.5mmole, 0.24 g pour X = H, 1.12mmole, 0.18 g pour X = Cl et 1mmole, 0.16 g pour X = OMe).

➤ **Dans le cas des acétylènes 10, 11, et 12.**

• **1b-c** (1 mmole, 0.204 g pour X = Cl et 0.200 g pour X = OMe) d'époxyde et d'acétylène **10** (2 mmole, 0.32 g pour X = Cl et 1 mmole, 0.16 g pour X = OMe). Dans le cas de **11** (1mmole, 0.13 g pour X = Cl et OMe) et de **12** (2mmole, 0.35 g pour X = Cl et 0.17 g pour X = OMe).

III.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur

A un mélange d'époxyde et d'acétylène, on ajoute n équivalent du catalyseur (InCl₃ ou CuBr ou CuCl).

Le mélange est porté au reflux dans du toluène anhydre, sous azote. Après évaporation du solvant, le brut réactionnel est purifié de la même manière que dans le chauffage classique sans catalyseur afin d'isoler les différents isomères.

III.2.1- Protocole (2) : En présence de InCl₃

-(0.1 équivalents, 0.1 mmole, 0.02 g) de InCl₃ sont ajoutées au mélange de **1a-c** (1mmole, 0.17g pour X = H, 0.20 g pour X = Cl et 0.20 g pour X = OMe) et d'acétylène **2** et **3**

(4mmole, 0.40 g dans le cas de l'époxyde X = H et X = Cl, et 3mmole, 0.30 g pour X = OMe).

III.2.2- Protocole (3) : En présence de CuBr

-(0.3 équivalents, 0.3 mmole, 0.04 g) de CuBr sont additionnées au mélange d'époxyde **1b-c** (1mmole, 0.20 g pour X = Cl et OMe) et de 4mmole, 0.40 g dans le cas de l'époxyde X = H et X = Cl, et 3mmole, 0.30 g pour X = OMe) des dipolarophiles **2** et **3**.

III.2.3- Protocole (4) : En présence de CuCl

-(0.3 équivalents, 0.3 mmole, 0.03 g) de CuCl sont additionnés aux :

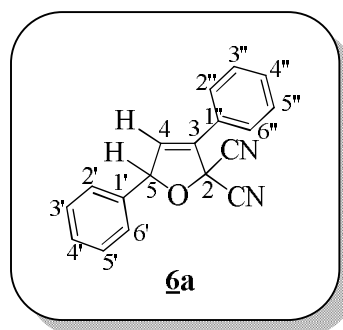
- dipôle **1b-c** et le dipolarophile **2** et **3** (leurs quantités sont décrites dans le protocole (3)).
- dipôle **1b-c** et le dipolarophile **5** (mêmes quantité utilisé dans le *protocole (1)*).
- mêmes quantités d'époxydes utilisés dans le *protocole (1)* et de dipolarophile **10** (1mmole, 0.16 g pour X = Cl et (0.75 mmole, 0.12 g pour X = OMe)).
- **1b-c** (quantités selon le *protocole (1)*) et de dipolarophile **12** (0.5mmole, 0.06 g pour X = Cl et 0.75mmole, 0.10 g pour X = OMe), le dipolarophile **13** (1mmole, 0.16 g pour X = Cl) dans le cas de X = OMe (0.5 mmole, 0.08 g).

IV-Description des hétérocycles obtenus *via* les quatre protocoles (1), (2), (3) et (4).

- *Protocole (1)* : chauffage classique
- *Protocole (2)* : chauffage classique en présence InCl₃
- *Protocole (3)* : chauffage classique en présence de CuBr
- *Protocole (4)* : chauffage classique en présence de CuCl

3,5-diphényl-(2H,5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile **6a**

* Le régioisomère majoritaire



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (75:25).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	40%	60%

Aspect : solide blanc.

F (°C) : 133.

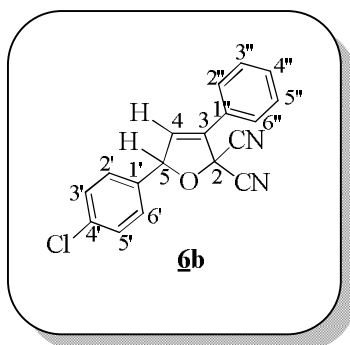
SM : *m/z* : trouvée = 272.0842 (calculée pour C₁₈H₁₂N₂O = 272.08418), M⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 6.25 (d, 1H, *J* = 1.80 Hz, H₅), 6.65 (d, 1H, *J* = 1.80 Hz, H₄), 7.36-7.39 (m, 2H, H_{2''} et H_{6''}), 7.43-7.48 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''} et H_{5''}), 7.48-7.50 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'} et H_{5'}), 7.65-7.68 (m, 2H, H_{2'} et H_{6'}).

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 73.85 (C₂), 91.59 (C₅), 113.06 (CN), 113.20 (CN), 126.82 et 127.02 (C_{3'}, C_{5'}, C_{3''}, C_{5''}), 127.50 (C_{1'}), 129.29 et 129.51 (C_{2'}, C_{6'} et C_{2''}, C_{6''}), 129.77 et 130.55 (C_{4'} et C_{4''}), 131.01 (C₄), 134.57 (C_{1''}), 136.55 (C₃).

5-(4-Chlorophényl)-3-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile 6b

* Le régioisomère majoritaire



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (75:25).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)	(3)	(4)
<i>Rendements</i>	52%	64%	34%	66%

Aspect : solide jaune.

F (°C) : 85

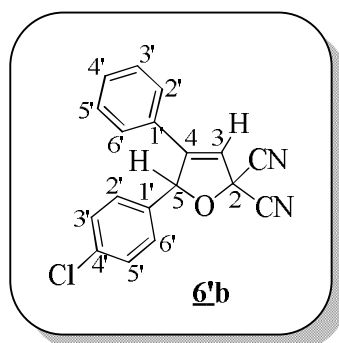
SM : m/z : trouvée = 306.0455 (calculée pour $C_{18}H_{11}N_2OCl = 306.0576$), M^{+} .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : δ = 6.22 (d, 1H, $J = 1.80$ Hz, H5), 6.62 (d, 1H, $J = 1.80$ Hz, H4), 7.30 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H2'' et H6''), 7.42 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H3' et H5'), 7.46-7.50 (m, 3H, H3'', H4'' et H5''), 7.63-7.67 (m, 2H, H2' et H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : δ = 73.74 (C2), 90.75 (C5), 112.84 (CN), 113.07 (CN), 126.78 (C3' et C5'), 127.22 (C1''), 128.38 (C3'' et C5''), 129.50 et 129.54 (C2', C6' et C2'', C6''), 130.35 et 130.69 (C4', C4''), 134.92 (C4), 135.01 (C1''), 135.73 (C3).

5-(4-Chlorophényl)-4-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile 6'b

* Le régioisomère minoritaire



Rendements : 12% (protocole (1)), 7% (protocole (4)).

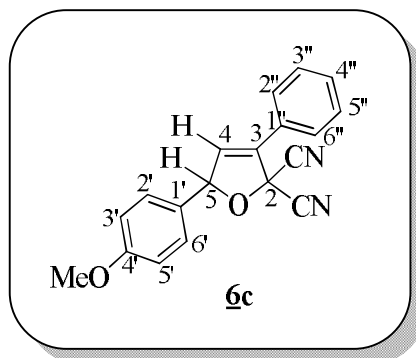
Aspect : Huile jaune.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 6.33 (d, 1H, J = 2.10 Hz, H5), 6.41 (d, 1H, J = 2.10 Hz, H3), 7.27 (d, 2H, J = 2.10 Hz, H2'' et H6''), 7.31 (m, 3H, H3'', H4'' et H5'), 7.34-7.37 (m, 4H, H2', H3', H5' et H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 72.62 (C2), 91.10 (C5), 112.70 (CN), 113.02 (CN), 127.30 (C1'), 127.50 (C3', C5') et 129.25 (C3'', C5''), 129.56 et 129.71 (C2', C6' et C2'', C6''), 129.71 (C1''), 130.85 et 134.58 (C4', C4''), 136.13 (C4), 145.44 (C1''), 149.26 (C3).

5-(4-Méthoxyphényl)-3-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile 6c

* Le régioisomère majoritaire



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (75:25).

Protocoles	(1)	(2)	(3)	(4)
Rendements	50%	60%	40%	55%

Aspect : solide jaune

F (°C) : 118

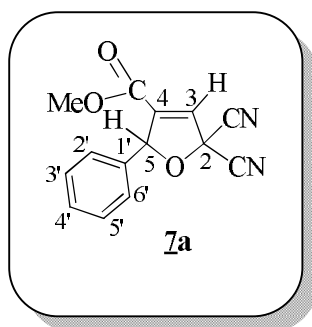
SM : m/z : trouvée = 302.0953 (calculée pour C₁₉H₁₄N₂O₂ = 302.0953), M⁺.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.20 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H5), 6.62 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H4), 6.95 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H2'' et H6''), 7.28 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H3' et H5'), 7.47-7.50 (m, 3H, H3'', H4'' et H5''), 7.64-7.67 (m, 2H, H2', H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 55.52 (CH₃), 73.53 (C2), 91.36 (C5), 113.13 (CN), 113,30 (CN), 114.63 et 126.79 (C3' , C5' et C3'', C5''), 127.60 (C1'), 128.48 (C1''), 128.79 et 129.49 (C2' , C6' et C2'', C6''), 130.48 (C4''), 131.04 (C4), 134.60 (C3), 160.81 (C4').

2,2-dicyano-5-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 7a

* Le régioisomère majoritaire



Purification

Chromatographique sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (90:10).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	40%	58%

Aspect : solide blanc

F (°C) : 102

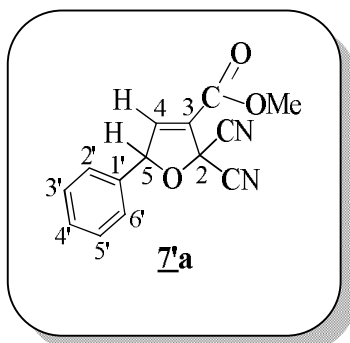
SM : m/z : trouvée = 254.0593 (calculée pour C₁₄H₁₀N₂O₃ = 254.05891), M⁺.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ =3.73 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.24 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz, H5), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz, H3), 7.32-7.35 (dd, 2H, *J* = 3.60 Hz, *J* = 2.10 Hz, H2'et H6'), 7.41-7.43 (dd, 3H, *J* = 2.70 Hz, *J* = 1.20 Hz, H3', H4'et H5').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃): δ = 53.00 (CO₂CH₃), 72.28 (C2), 91.10 (C5), 111.58 (CN), 111.77 (CN), 127.65 (C3', C5'), 128.70 (C1'), 129.14 (C2', C6'), 130.11 (C4), 135.13 (C3), 142.86 (C4'), 160.17 (C=O).

2,2-dicyano-5-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-3-carboxylate de méthyle 7'a

* Le régioisomère minoritaire



Rendement : 12% (*protocole (1)*)

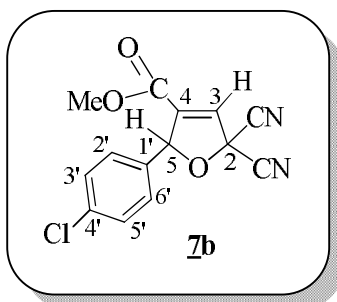
Aspect : Huile jaune.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.95 (s, 3H, CH₃), 6.27 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H4), 7.26 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H5), 7.29-7.32 (m, 2H, H3', H4', H5'), 7.42-7.45 (dd, 2H, J = 2.10 Hz, J = 1.80 Hz, H2', H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 53.43 (CO₂CH₃), 72.37 (C2), 91.68 (C5), 112.05 (CN), 112.29 (CN), 126.90 (C3', C5'), 128.14 (C1'), 130.17 (C2', C6'), 130.27 (C4), 134.57 (C3), 146.68 (C4'), 159.15 (C=O).

5-(4-chlorophényl)-2,2-dicyano-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 7b

* Le régioisomère majoritaire



Purification

Chromatographique sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (90:10).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)	(3)	(4)
<i>Rendements</i>	54%	57%	36%	55%

Aspect : solide blanc

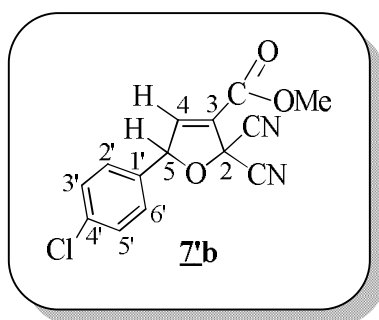
F (°C) : 105

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.75 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.21 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz, H5), 6.78 (d, 1H, *J* = 2.10 Hz, H3), 7.27 (d, 2H, *J* = 9.60 Hz, H3', H5'), 7.40 (d, 2H, *J* = 8.70 Hz, H2', H6').

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 53.14 (CH₃), 72.30 (C2), 90.31 (C5), 111.37 (CN), 111.66 (CN), 128.98 (C1'), 129.02 (C3', C5'), 129.46 (C2', C6'), 133.68 (C4), 136.21 (C3), 142.59 (C4'), 160.04 (C=O).

5-(4-chlorophényl)-2,2-dicyano-(2H,5H)-dihydrofurane-3-carboxylate de méthyle 7'b

* Le régioisomère minoritaire



Rendement : 10% (*protocole (1)*)

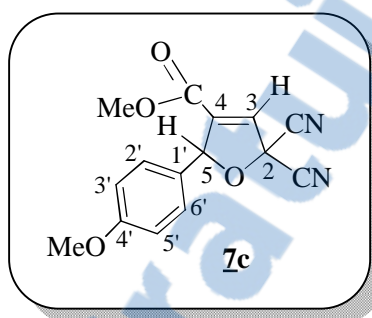
Aspect : Huile marron.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.96 (s, 3H, OCH₃), 6.24 (d, 1H, *J* = 1.80 Hz, H5), 7.23 (d, 1H, *J* = 1.80 Hz, H4), 7.25 (d, 2H, *J* = 2.10 Hz, H3', H5'), 7.40-7.43 (m, 2H, H2', H6').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): $\delta = 54.28$ (CO_2CH_3), 73.08 (C2), 91.58 (C5), 112.59 (CN), 112.91 (CN), 129.02 (C3', C5'), 129.38 (C1'), 130.49 (C2', C6'), 133.81 (C4), 137.06 (C3), 146.77 (C4'), 159.73 (C=O).

2,2-dicyno-5-(4-méthoxyphényl)-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 7c

* Le régioisomère majoritaire



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/acétate d'éthyle (80:20)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)	(3)	(4)
<i>Rendements</i>	65%	67%	42%	52%

Aspect : Huile jaune.

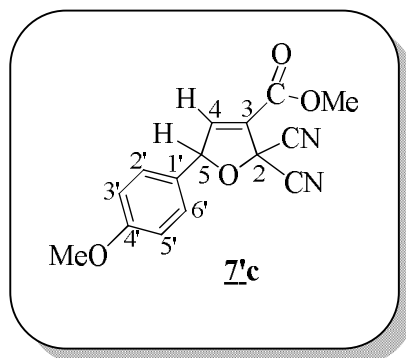
SM : m/z : trouvée = 284.0689 (calculée pour $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_4 = 284.06893$), M^+ .

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3): $\delta = 3.71$ (s, 3H, CO_2CH_3), 3.79 (s, 3H, Ph-OCH_3), 6.19 (d, 1H, $J = 2.10$ Hz, H5), 6.77 (d, 1H, $J = 2.10$ Hz, H3), 6.92 (d, 2H, $J = 8.70$ Hz, H3'et H5'), 7.24 (d, 2H, $J = 8.70$ Hz, H2'et H6').

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): $\delta = 52.92$ (CO_2CH_3), 55.37 (Ph-OCH_3), 71.91 (C2), 90.79 (C5), 111.64 (CN), 111.88 (CN), 114.47 (C3'et C5'), 127.13 (C1'), 128.54 (C4), 129.07 (C2'et C6'), 142.68 (C3), 160.24 (C=O), 160.85 (C4').

2,2-dicyano-5-(4-méthoxyphényl)-(2H,5H)-dihydrofurane-3-carboxylate de méthyle 7c

* *Le régioisomère minoritaire*



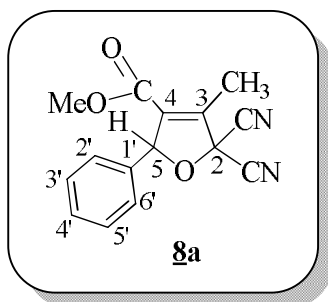
Rendement : 11% *protocole (1)*, 8% *protocole (2)*.

Aspect : Huile jaune.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.82 (s, 3H, Ph-OCH₃), 3.96 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.22 (d, 1H, J = 1.50 Hz, H5), 6.94 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H3'et H5'), 7.21 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H2'et H6'), 7.24 (d, 1H, J = 1.50 Hz, H4).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 53.44 (CO₂CH₃), 55.54 (Ph-OCH₃), 72.05 (C2), 91.48 (C5), 112.15 (CN), 112.42 (CN), 114.82 (C3'et C5'), 126.44 (C1'), 128.22 (C4), 128.76 (C2'et C6'), 146.72 (C3), 159.23 (C=O), 161.10 (C4').

2,2-dicyano-3-méthyl-5-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 8a



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95:05)

Rendement : 66% (*protocole (1)*).

Aspect : solide jaune

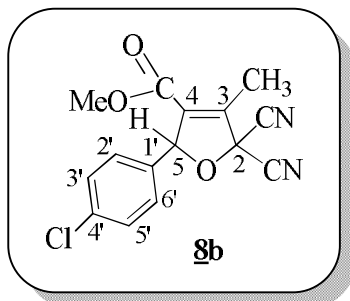
F (°C) : 83

SM : m/z : trouvée = 268.0765 (calculée pour $C_{15}H_{12}N_2O_3 = 268.07679$), M^+

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.44$ (d, 3H, $J = 2.10$ Hz, CH_3), 3.68 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.20 (q, 1H, $J = 2.10$ Hz, H5), 7.28-7.31 (m, 2H, H2', H6'), 7.39-7.41 (m, 3H, H3', H4' et H5').

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 11.22$ (CH_3), 52.55 (CO_2CH_3), 54.76 (C2), 92.19 (C5), 111.90 (CN), 112.01 (CN), 127.70 (C3', C5'), 129.05 (C2', C6'), 129.93 (C1'), 134.11 (C4'), 136.10 (C4), 140.40 (C3), 161.40 (C=O).

5-(4-Chlorophényl)-2,2-dicyano-3-méthyl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 8b

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95:05)

Rendement : 62% (*protocole (1)*).

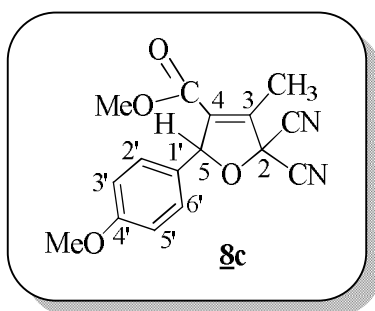
Aspect : solide blanc

F (°C) : 105

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.45$ (d, 3H, $J = 2.10$ Hz, CH_3), 3.70 (s, 3H, CO_2CH_3), 6.18 (q, 1H, $J = 2.10$ Hz, H5), 7.24 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H3', H5'), 7.38 (d, 2H, $J = 8.40$ Hz, H2', H6').

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3): $\delta = 11.25$ (CH_3), 28.79 (CO_2CH_3), 52.62 (C2), 91.32 (C5), 111.67 (CN), 111.88 (CN), 129.05 (C3', C5'), 129.28 (C2', C6'), 133.72 (C1'), 134.64 (C4), 135.89 (C4'), 140.77 (C3), 161.18 (C=O).

2,2-dicyano-5-(4-méthoxyphényl)-3-méthyl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 8c



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane /acétate d'éthyle (90:10)

Rendement : 62% (*protocole (1)*)

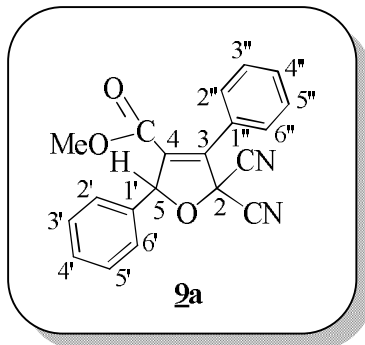
Aspect : Huile verdâtre

SM : m/z : trouvée = 298.0848 (calculée pour $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_2 = 298.08458$), M^+

RMN ^1H (300MHz, CDCl_3) : $\delta = 2.43$ (d, 3H, $J = 2.10$ Hz, CH_3), 3.67 (s, 3H, CO_2CH_3), 3.79 (s, 3H, Ph- OCH_3), 6.16 (q, 1H, $J = 2.10$ Hz, H5), 6.90 (dt, 2H, $J = 8.76$ Hz, $J = 2.12$ Hz, H3' et H5'), 7.22 (dt, 2H, $J = 8.76$ Hz, $J = 4.50$ Hz, H2' et H6').

RMN ^{13}C (75MHz, CDCl_3) : $\delta = 11.06$ (CH_3), 30.87 (CO_2CH_3), 52.39 (Ph- OCH_3), 55.31 (C2), 91.83 (C5), 111.91 (CN), 112.07 (CN), 114.31 (C3' et C5'), 128.09 (C1'), 129.03 (C2' et C6'), 133.99 (C4), 140.01 (C3), 160.67 (C4'), 161.40 (C=O).

2,2-dicyano-3,5-diphényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 9a



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95:05)

Rendement : 60% (*protocole (1)*)

Aspect : solide jaune

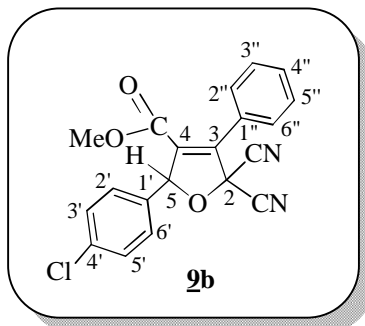
F (°C) : 85°C

S/M: m/z : trouvée = 330.0924 (calculée pour $C_{20}H_{14}N_2O_3 = 330.09207$), M^+ .

RMN 1H (300MHz, $CDCl_3$): $\delta = 3.53$ (s, 3H, CO_2CH_3), 6.40 (s, 1H, H5), 7.44-7.46 (m, 5H, H3', H4', H5', H2'' et H6''), 7.52-7.56 (m, 3H, H3'', H4'' et H5''), 7.60-7.63 (m, 2H, H2', H6').

RMN ^{13}C (75MHz, $CDCl_3$): $\delta = 52.60$ (CO_2CH_3), 76.92 (C2), 92.23 (C5), 112.02 (CN), 112.16 (CN), 126.96 (C1'), 127.72 (C3', C5'), 128.82 et 129.12 (C2'', C6'' et C3'', C5''), 129.19 (C2', C6'), 130.11 (C4''), 131.09 (C1''), 135.69 (C4'), 135.98 (C4), 140.21 (C3), 161.14 (C=O).

5-(4-Chlorophényl)-2,2-dicyano-4-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 9b

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95:05)

<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	47%	62%

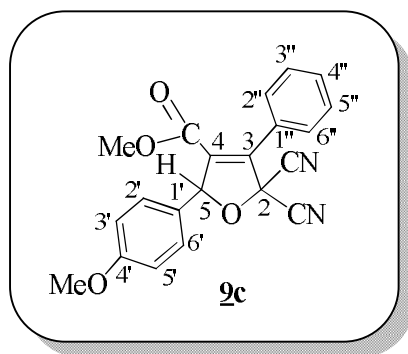
Aspect : solide blanc

F (°C) : 142.

RMN ¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.53 (s, 3H, CO₂CH₃), 6.36 (s, 1H, H₅), 7.36 (d, 2H, *J* = 8.40 Hz, H_{2''}, H_{6''}), 7.43 (d, 2H, *J* = 8.40 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7.50-7.60 (m, 5H, H_{2'}, H_{6'}, H_{3''}, H_{4''} et H_{5''}).

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 52.74 (CO₂CH₃), 76.73 (C₂), 91.42 (C₅), 111.84 (CN), 112.07 (CN), 126.80 (C_{1'}), 128.81 (C_{3'}, C_{5'}), 129.11 et 129.20 (C_{2''}, C_{3''}, C_{5''}, C_{6''}), 129.52 (C_{2'}, C_{6'}), 131.25 (C_{4''}), 134.28 (C_{1''}), 135.54 (C_{4'}), 136.24 (C₄), 140.72 (C₃), 161.04 (C=O).

2,2-dicyano-5-(4-Méthoxyphényl)-4-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de méthyle 2c

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : heptane/acétate d'éthyle (90:10)

<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	66%	53%

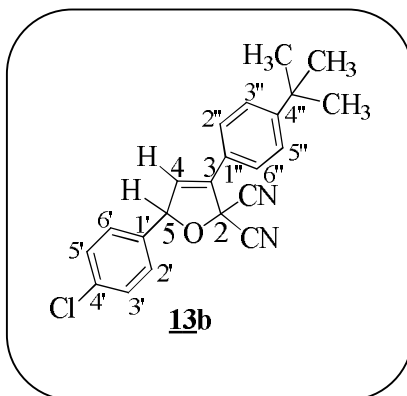
Aspect : Huile verdâtre

SM : m/z : trouvée = 360.1002 (calculée pour $C_{12}H_{16}N_2O_4$ = 360.10023), M^+ .

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.53 (s, 3H, CO₂CH₃), 3.83 (s, 3H, Ph-OCH₃), 6.35 (s, 1H, H5), 6.96 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H2'', H6''), 7.35 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H3', H5'), 7.51-7.55 (m, 3H, H3'', H4'', H5''), 7.60-7.63 (m, 2H, H2', H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 52.56 (CO₂CH₃), 55.40 (Ph-OCH₃), 76.51 (C2), 91.90 (C5), 112.06 (CN), 112.25 (CN), 114.51 (C3', C5'), 127.02 (C1'), 127.63 (C4''), 128.75 et 129.05 (C2'', C3'', C5'', C6''), 129.17 (C2'et C6'), 130.99 (C1''), 135.93 (C4), 139.88 (C3), 160.88 (C4'), 161.21 (C=O).

3-(4-(tertbutyl)phényl)-5-(4-chlorophényl)furan-2,2-(5H)dicarbonitrile 13b

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (60:40)

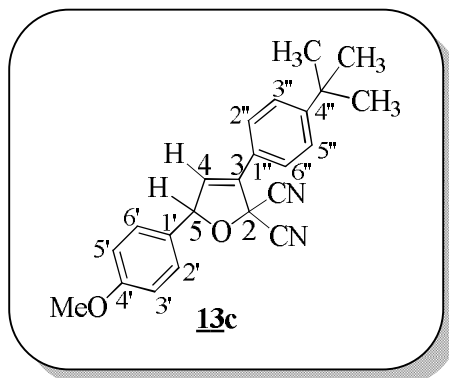
<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	40%	55%

Aspect : Huile jaune.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 1.35 (s, 9H, 3CH₃), 6.21 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H5), 6.56 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H4), 7.29 (d, 2H, J = 8.40 Hz, H3', H5'), 7.41 (d, 2H, J = 8.40 Hz, H2'', H6''), 7.56 (d, 2H, J = 9 Hz, H3'', H5''), 7.58 (d, 2H, J = 2.10 Hz, H2', H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 31.10 (3CH₃), 34.96 (C-tertbutyl), 73.64(C2), 90.71(C5), 112.86 (CN), 113.10 (CN), 124.22 (C1''), 126.43 (C3', C5' et C3'', C5''), 128.32 (C2', C6'), 129.13 (C4'), 129.40 (C2'', C6''), 134.75 (C4''), 135.13 (C4), 135.60 (C1''), 154.12 (C3).

3-(4-(tertbutyl)phényl)-5-(4-méthoxyphényl)furan-2,2-(5H)dicarbonitrile 13c



Purification :

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/chloroforme (60:40)

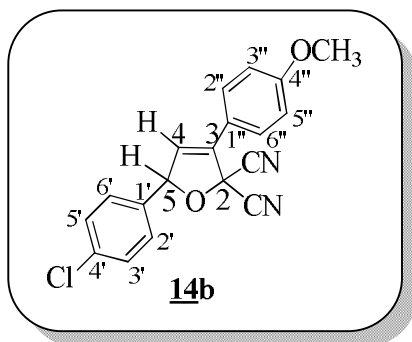
<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	30%	40%

Aspect : Huile jaune.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 1.36 (s, 9H, 3 CH₃), 3.83 (s, 3H, CH₃), 6.19 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H₅), 6.58 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H₄), 6.95 (d, 2H, J = 9 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7.28 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{3''}, H_{5''}), 7.51 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{2''}, H_{6''}), 7.60 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{2'}, H_{6'}).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 31.12 (3CH₃), 34.94 (C-*tert*butyl), 55.41 (CH₃), 73.42 (C₂), 90.29 (C₅), 113.15 (CN), 113.34 (CN), 114.51 (C_{3''}, C_{5''}), 124.58 (C_{1'}) 126.36 (C_{3'}, C_{5'}), 126.44 (C_{2'}, C_{6'}), 128.60 (C_{1''}), 128.70 (C_{2''}, C_{6''}), 129.85 (C_{4''}), 134.40 (C₄), 153.87 (C₃), 160.70 (C_{4'}).

5-(4-chlorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)furan-2,2(5H)dicarbonitrile 14b

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/éther (50:50)

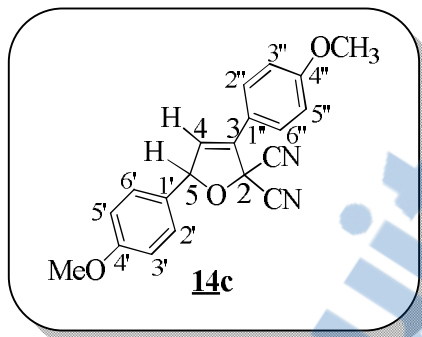
<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	51%	54%

Aspect : Huile rouge brique.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.87 (s, 3H, OCH₃), 6.19 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H5), 6.46 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H4), 6.99 (d, 2H, J = 9 Hz, H3', H5'), 7.30 (d, 2H, J = 8.40 Hz, H3'', H5''), 7.40 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H2'', H6''), 7.58 (d, 2H, J = 9 Hz, H2', H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 55.51 (OCH₃), 73.69 (C2), 90.73 (C5), 112.88 (CN), 113.12 (CN), 114.85 (C3',C5'), 119.56 (C1'), 127.80 (C4''), 128.20 et 128.30 (C2'',C3'', C5'', C6''), 129.39 (C2', C6'), 134.39 (C1''), 135.24 (C4), 135.56 (C3), 161.24 (C4').

5-(4-méthoxyphényl)-3-(4-méthoxyphényl) furan-2,2(5H) dicarbonitrile 14c

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/éther (50:50)

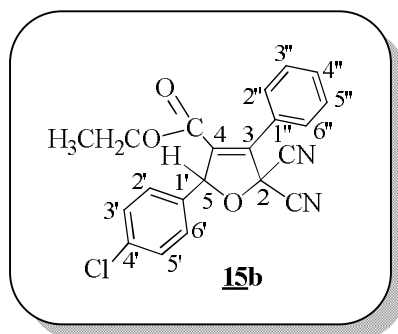
<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	42%	62%

Aspect : Huile rouge brique.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 3.82 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 6.17 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H5), 6.47 (d, 1H, J = 1.80 Hz, H4), 6.94 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H3', H5'), 6.99 (d, 2H, J = 9 Hz, H3'', H5''), 7.27 (d, 2H, J = 9.3 Hz, H2'', H6''), 7.58 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2', H6').

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 55.42 (OCH₃), 55.49 (OCH₃), 73.45 (C2), 91.33 (C5), 113.16 (CN), 113.35 (CN), 114.47 (C3', C5'), 114.80 (C3'', C5''), 115.15 (C1'), 128.15 (C2'', C6''), 128.53 (C4), 128.69 (C2', C6'), 133.50 (C1''), 133.99 (C3), 160.64 (C4''), 161.08 (C4').

**5-(4-chlorophényl)-2,2-dicyano-3-phényl-2,5-dihydrofuran-4-carboxylate
d'éthyle 15b**

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (60:40)

<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	60%	68%

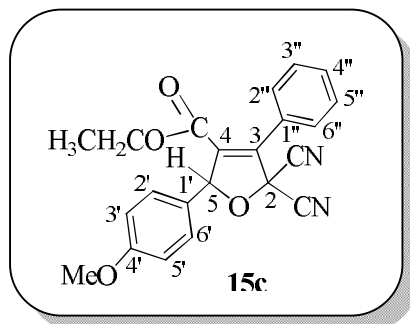
Aspect : solide blanc

F (°C) : 168

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0.94 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 3.99 (q, 2H, CH₂), 6.37 (s, 1H, H₅), 7.37 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{2''}, H_{6''}), 7.43 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7.51-7.60 (m, 5H, H_{2'}, H_{6'}, H_{3''}, H_{4''}, et H_{5''}).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 13.47 (CH₂-CH₃), 61.94 (C₂), 91.30 (C₅), 111.73 (CN), 111.96 (CN), 126.77 (C_{1'}), 128.74 (C_{3'}, C_{5'}), 128.98 et 129.04 (C_{2''}, C_{3''}, C_{5''}, C_{6''}), 129.32 (C_{2'}, C_{6'}), 131.02 (C_{4''}), 134.21 (C_{1''}), 135.86 (C_{4'}), 136.01 (C₄), 140.34 (C₃), 160.38 (C=O).

**5-(4-méthoxyphényl)-2,2-dicyano-3-phényl-2,5-dihydrofuran-4-carboxylate
d'éthyle 15c**

**Purification :**

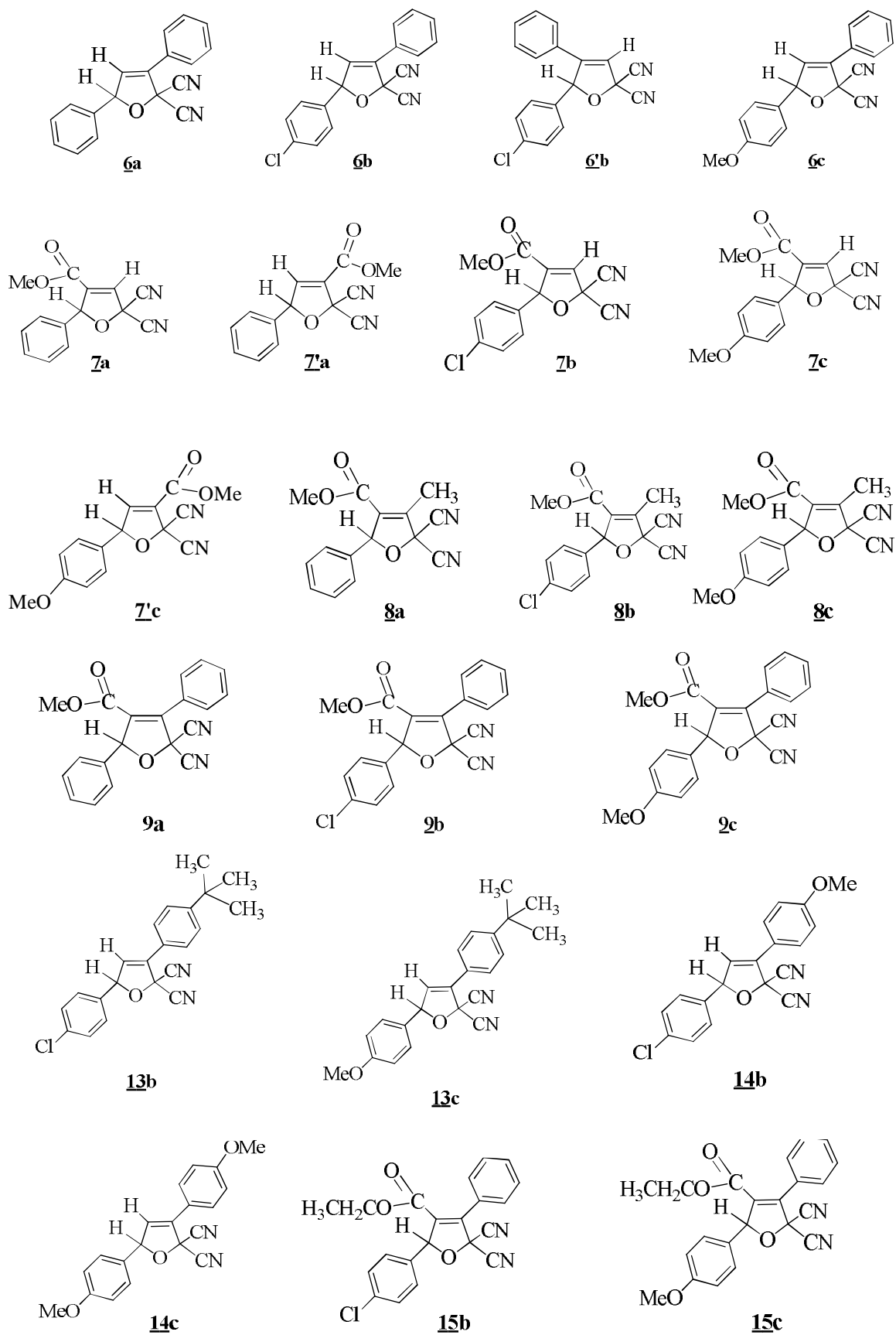
Chromatographie sur gel de silice ; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (60:40)

<i>Protocoles</i>	(1)	(4)
<i>Rendements</i>	40%	52%

Aspect : Huile jaune.

RMN¹H (300MHz, CDCl₃) : δ = 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz, CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 6.35 (s, 1H, H₅), 6.95 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{2''}, H_{6''}), 7.34 (d, 2H, J = 8.70 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7.50-7.53 (m, 3H, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}), 7.54-7.61 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}).

RMN¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = δ = 13.49 (CH₂-CH₃), 55.37 (OCH₃), 61.76 (C₂), 91.86 (C₅), 112.01 (CN), 112.19 (CN), 114.41 (C_{3'}, C_{5'}), 115.14 (C_{1'}), 127.67 (C_{4''}), 128.78 (C_{2''}, C_{6''}), 128.93 (C_{3''}, C_{5''}), 129.17 (C_{2',C6'}), 130.85 (C_{1''}), 133.47 (C_{4'}), 136.31 (C₄), 139.66 (C₃), 160.83 (C=O).

Les dihydrofuranes synthétisés

Chapitre iii

Addition des oxiranes Aux
éthyléniques activés.
Évaluation biologique des
cycloadduits obtenus

I- Introduction

Les tétrahydrofuranes fonctionnalisés sont généralement des sous-structures trouvées dans un large éventail de produits naturels et d'autres molécules biologiquement actives. Par exemple, les acétogénines sont une grande famille de produits naturels portant des groupements tétrahydrofuranes.⁸⁹ Ces derniers sont retrouvés également dans de nombreuses autres catégories de produits naturels, y compris les lignanes,⁹⁰ polyéthers ionophores⁹¹ et macrodiolides.⁹² Ces substances sont à l'origine d'un grand nombre d'activités biologiques antitumorales⁹³ et antioxydantes⁹⁴ (Figure 9).

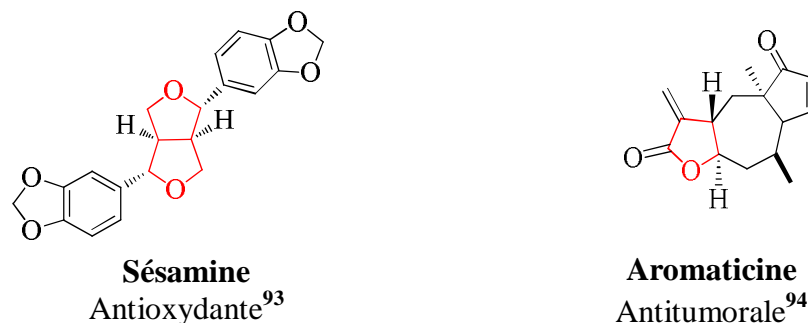


Figure 9 : Exemples de quelques hétérocycles possédant des activités biologiques.

Le large domaine d'application de ces hétérocycles nous a intéressés et nous avons pensé à synthétiser une nouvelle famille d'hétérocycles tétrahydrofuraniques.

D'après notre étude bibliographique (voir chapitre I), la synthèse des tétrahydrofuranes par cycloaddition dipolaire-1,3 des *gem*-dicyanoépoxydes et les éthyléniques n'a jamais été réalisée par voie catalytique, seulement le chauffage classique au bain d'huile et l'activation aux micro-ondes²⁶ ont été testées et ont permis une ouverture de la liaison C-C.

⁸⁹ Bermejo, A.; Figadere, B.; Zafra-Polo, M.C.; Barrachina, I.; Estornell, E.; Cortes, D. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 269–303.

⁹⁰ Saleem, M.; Kim, H.J.; Ali, M.S.; Lee, Y.S. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, 696–716.

⁹¹ Faul, M.M.; Huff, B.E. *Chem. Rev.* **2000**, 100, 2407–2474.

⁹² Kang, E.J.; Lee, E. *Chem. Rev.* **2005**, 105, 4348–4378.

⁹³ Romagnoli, R.; Baraldi, P. G.; Tabrizi, M. A.; Bermejo, J.; Estévez, F.; Borgatti, M.; Gambari, R. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7906–7910.

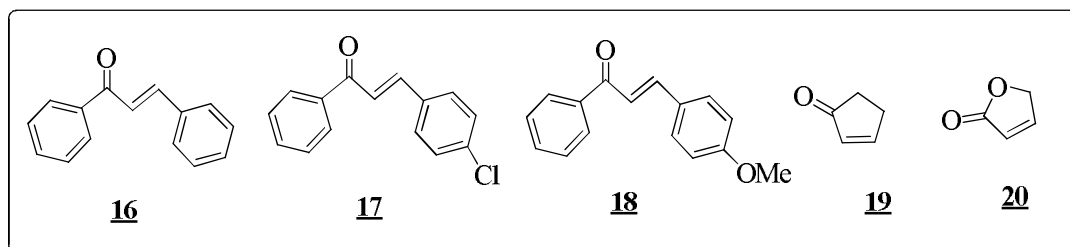
⁹⁴ ^{a)} Min, B.; Na, M. K.; Oh, S. R.; Ahn, K. S.; Jeong, G. S.; Li, G.; Lee, S. K.; Young, H. K.; *J. Nat. Prod.* **2004**, 67, 1980–1984. ^{b)} Yamauchi, S.; Ina, T.; Kirikihira, T.; Masuda, T. *Biosc. Biotech. Biochem.* **2004**, 68, 183–192.

²⁶ ^{a)} Bentabed-Ababsa, G.; Derdour, A.; Benhaoua, H. *Synthetic communication.* **2003**, 33, 1861–1866. ^{b)} Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Hamelin, J.; *J. Soc. Alger Chim.*, **2006**, 16(2), 219–224.

Après avoir étudié la réactivité des *gem*-dicyanoépoxydes vis-à-vis des acétyléniques activés par voie catalytique dans le chapitre II, il nous a semblé intéressant de poursuivre nos investigations et d'évaluer la réactivité de nos oxiranes vis-à-vis d'étones activées.

Plusieurs travaux ont été effectués sur ce type de dipolarophile, ce qui a retenu notre attention. En 1972, Robert et coll. ont additionné la *trans*-chalcone aux *gem*-dicyanoépoxydes (substituants X = H et X = Cl) par chauffage classique uniquement. La réaction a conduit à un mélange d'hétérocycles de type tétrahydrofuranes résultant de l'addition sur la double liaison éthylénique.⁹⁵

De notre part, notre choix de dipolarophiles s'est porté sur une série d'éthyléniques fonctionnalisés par des carbonyles dits étones : la *trans*-chalcone **16**, la 3-(4-chlorophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one **17**, la 3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one **18**, la cyclopentènone **19** et la furanone **20**.



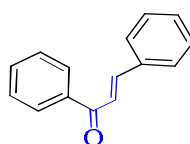
Les réactions sont réalisées par deux méthodes de synthèse, à savoir le chauffage classique avec et sans catalyseur CuCl. Notre choix s'est porté sur ce catalyseur, vu les résultats satisfaisants obtenus lors de l'addition des oxiranes sur les acétyléniques activés. Les résultats obtenus par les deux méthodes sont comparés.

⁹⁵ Robert, A.; Pommeret, J.J.; Foucaud, A. *Tetrahedron*, **1972**, 28, 2085-2097.

II- Synthèse des tétrahydrofuranes

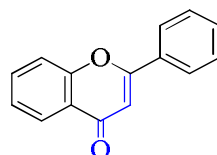
II.1- Addition des époxydes sur les chalcones aliphatiques

La chalcone est une énone α, β insaturée qui représente l'ossature d'une classe de composés chimiques au rôle important en biologie. La chalcone existe sous forme de deux stéréoisomères (Z et E) en fonction de la disposition des substituants autour de la double liaison centrale appropriée pour les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.⁹⁶



Chalcone

Les dérivés de la chalcone sont très répandus dans les plantes possédant un rôle biologique important. Ils sont des intermédiaires réactionnels dans la production synthétique des flavones.⁹⁷



Flavone

Ils représentent aussi des métabolites secondaires très importants pour les plantes puisqu'ils sont des précurseurs pour toutes les classes des flavonoïdes et isoflavonoïdes,⁹⁸ et ils contribuent à la coloration jaune de certaines plantes décoratives.

⁹⁶ Powers, D. G.; Casebier, D. S.; Fokas, D.; Ryan, W. J.; Troth, J. R.; Coffen, D. L. *Tetrahedron*. **1998**, 54, 4085-4096.

⁹⁷ Schlangen, K.; Miosic, S.; Topuz, F.; Muster, G.; Marosits, T.; Seitz, C.; Habwirth. *Plante Science*. **2009**, 177, 97-102.

⁹⁸ Kumur, S. K.; Hager, E.; Pettit, C.; Gurulingappa, H.; Davidson, N, E.; Khan, S. R. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 2813-2815.

II.1.1- Synthèse par chauffage classique sans catalyseur

Un mélange équimolaire d'époxydes **1a-c** et de *trans*-chalcone **16**, de 3-(4-chlorophényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one **17** ou de 3-(4-méthoxyphényl)-1-phénylprop-2-èn-1-one **18** est porté au reflux du toluène anhydre sous azote. Après un suivi de la réaction par chromatographie sur couche mince (CCM), les réactions sont arrêtées après des temps *t*. La RMN du brut réactionnel a montré dans tous les cas l'existence de deux nouveaux produits (Schéma 35).

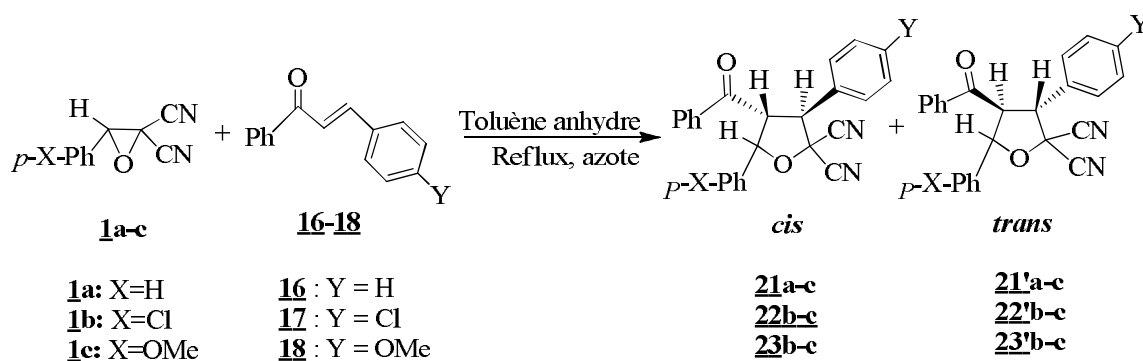
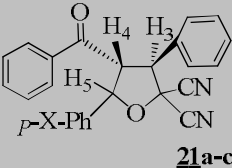
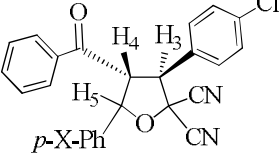
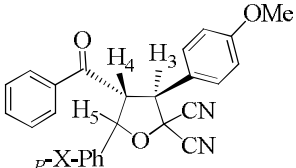


Schéma 35

Après élimination du solvant, nous avons purifié les bruts réactionnels par chromatographie sur gel de silice élué par un mélange de solvants selon le cas. Les conditions opératoires ainsi que les ratios et les rendements des produits isolés sont regroupés dans le tableau 22.

Entrée	X	Y	Produits majoritaires isolés	Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)
1	H	H	 21a-c	62	51/49	31
2	Cl			56	50/50	42
3	OMe			48	57/43	50
4	Cl	Cl	 22b-c	48	65/33	25
5	OMe			36	71/29	28/10
6	Cl	OMe	 23b-c	38	80/20	38
7	OMe			24	77/23	30

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ^1H du brut réactionnel

**Rendements des produits purs isolés.

Tableau 22

Nous remarquons dans le tableau 22 que les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre les époxydes et les chalcones ont conduit à deux stéréoisomères *cis* et *trans* dont l'isomère *cis* est toujours majoritaire ; il est obtenu d'une façon prépondérante dans le cas des entrées 4, 5, 6 et 7, par contre dans le cas des entrées 1-3, la différence est moins nette. Après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice, seul l'isomère majoritaire est en général isolé avec des rendements faibles, inférieurs ou égaux à 50%. Dans le cas de l'énone **17** avec l'époxyde X = OMe, les deux stéréoisomères sont isolés avec des rendements de 28 et 10 % pour les isomères *cis* et *trans* respectivement.

Le spectre RMN ^{13}C révèle la présence d'un pic vers 193 ppm correspondant au déplacement chimique du groupement carbonyle $\text{C}=\text{O}$, ceci confirme l'addition des époxydes sur la double liaison des énones. Ce résultat est en accord avec la littérature.⁹⁹

Le calcul des valeurs des constantes de couplage entre les deux protons H_5 et H_4 sont de l'ordre de 9,6 Hz dans le cas des composés **21a-c** et **23c** et de 9,5 Hz dans les composés **22b-c** et de 9,7 Hz dans **23b**. Ces valeurs nous permettent de dire que les deux protons H_5 et H_4 sont en position *cis* contrairement à la valeur moyenne calculée pour les deux protons H_4 et H_3 qui est de l'ordre de 11,6 Hz pour les produits **21a-c** et de 11,7 pour les composés **22b-c** et **23b-c** correspondant à des protons éthyléniques en position *trans*.

Dans le cas du produit minoritaire **22'c**, les valeurs de constante de couplage entre les deux protons H_3 et H_4 d'une part et H_4 et H_5 d'autre part, sont de l'ordre de 10,5 Hz et 10,6 Hz cela confirme que ces trois protons se trouvent en position *trans* entre eux.

Nous remarquons dans tous les cas que l'ordre de réactivité des époxydes suit le sens $\text{OMe} > \text{Cl} > \text{H}$.

La structure du produit **21'c** est confirmée par diffraction aux rayons X. Le diagramme ORTEP de ce composé est présenté dans la figure 10.

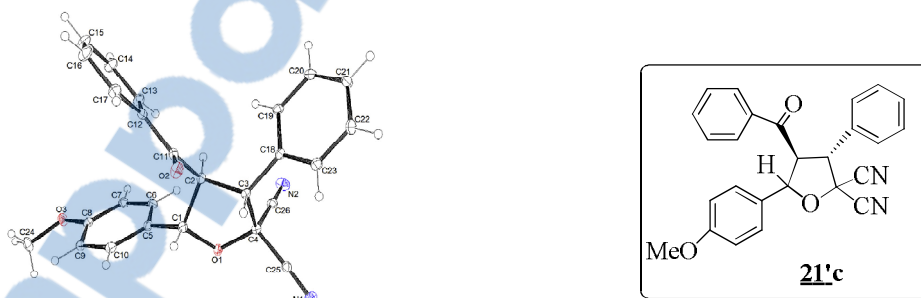


Figure 10: Diagramme ORTEP du composé **21'c**

⁹⁹ Meng, J.C. ; Fokin, V.V. ; Finn, M. C. *Tetrahedron lett.* **2005**, 46, 4543.

II.1.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur

Afin de tester la réactivité de nos époxydes vis-à-vis des énones en présence de catalyseur, nous avons repris les mêmes réactions dans les mêmes conditions en ajoutant 0,3 équivalent de catalyseur, le chlorure de cuivre (CuCl) ; ce choix comme nous l'avons déjà mentionné dans le chapitre II est dicté par sa disponibilité et son efficacité.

Les réactions ne sont reproduites que pour les substituants pour lequel X = Cl et X = OMe, vu qu'ils sont plus réactifs que l'époxyde X = H. Ces réactions ont conduit aux mêmes mélanges de tétrahydrofuranes **21-23 b-c** / **21'-23' b-c** dans des temps moins longs par rapport au chauffage classique (Schéma 36 ; Tableau 23).

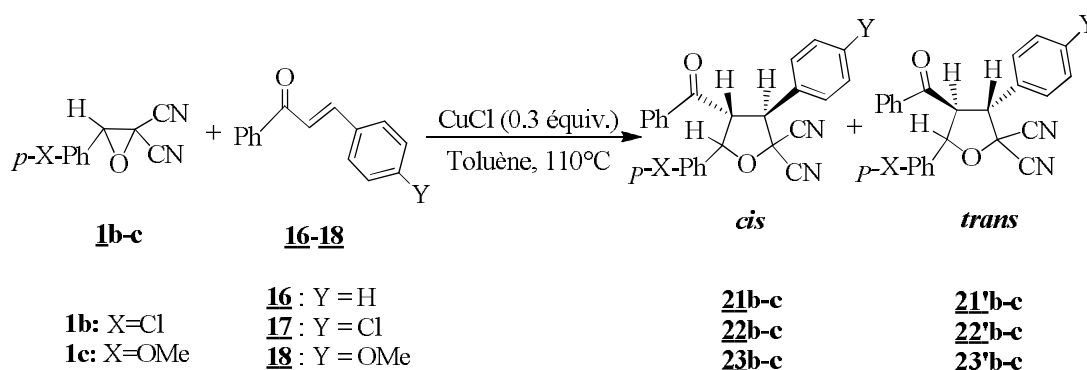
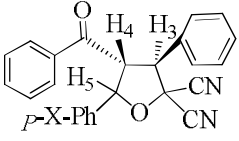
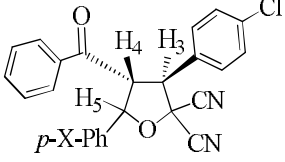
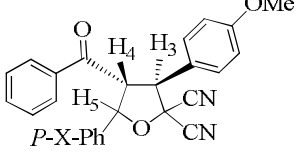


Schéma 36

Entrée	X	Y	Produits	Chauffage classique en présence de CuCl		
				Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)
1	Cl	H	 21b-c	22	65/35	50
2	OMe			18	56/44	53
3	Cl	Cl	 22b-c	24	69/31	40
4	OMe			20	75/25	31/12
5	Cl	OMe	 23b-c	20	79/21	45
6	OMe			18	72/28	48

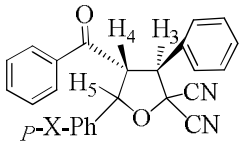
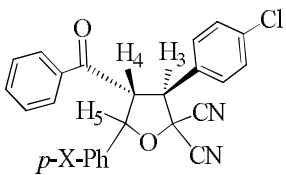
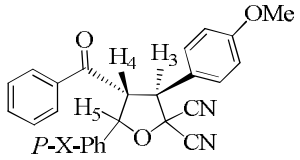
*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ^1H du brut réactionnel

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 23

II.1.3- Étude comparative entre les résultats du chauffage classique avec et sans catalyseur

Une étude comparative entre les deux méthodes de synthèse à savoir le chauffage classique avec et sans catalyseur (le chlorure de cuivre) a été faite. Les résultats finaux sont regroupés dans le tableau 24.

Entrée	X	Produits majoritaires isolés	Chauffage classique			Chauffage classique en présence de CuCl		
			Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)	Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)
1	Cl	 21b-c	56	50/50	42	22	65/35	50
2	OMe		48	57/43	50	18	56/44	53
3	Cl	 22b-c	48	65/35	25	24	69/31	40
4	OMe		36	71/29	37/10	20	75/25	31/12
5	Cl	 23b-c	38	80/20	38	20	79/21	45
6	OMe		24	77/23	30	18	72/28	48

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ¹H du brut réactionnel

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 24

L'examen du tableau 24 montre que par chauffage classique, les hétérocycles tétrahydrofuranes sont obtenus à l'issue de temps très longs, variant entre 24h et 56h. Par contre, en présence de catalyseur CuCl, ils sont réduits, et oscillent entre 18h et 24h. Concernant le ratio, une légère modification de celui-ci a été observée ; dans tous les cas, l'isomère *cis* est majoritaire. Les rendements par la méthode du chauffage classique en présence de catalyseur sont meilleurs, ils varient entre 31 et 53%, tandis que par la méthode classique, ils sont entre 25 et 50%.

II.2- Additions des époxydes sur les énones cycliques

II.2.1- Synthèse par chauffage classique sans catalyseur

Le chauffage classique au bain d'huile dans le toluène anhydre d'un mélange équimolaire d'époxydes **1a-c** et de cyclopentènone **19** ou de furanone **20** a conduit à un mélange de stéréoisomères bicycliques **24a-c** et **24'a-c** après des temps de réactions moins longs que ceux observés dans le cas des chalcones de 25h à 48h. Dans le cas de l'énone **20**, nous n'avons observé que des traces d'hétérocycles tétrahydrofuraniques (Schéma 37).

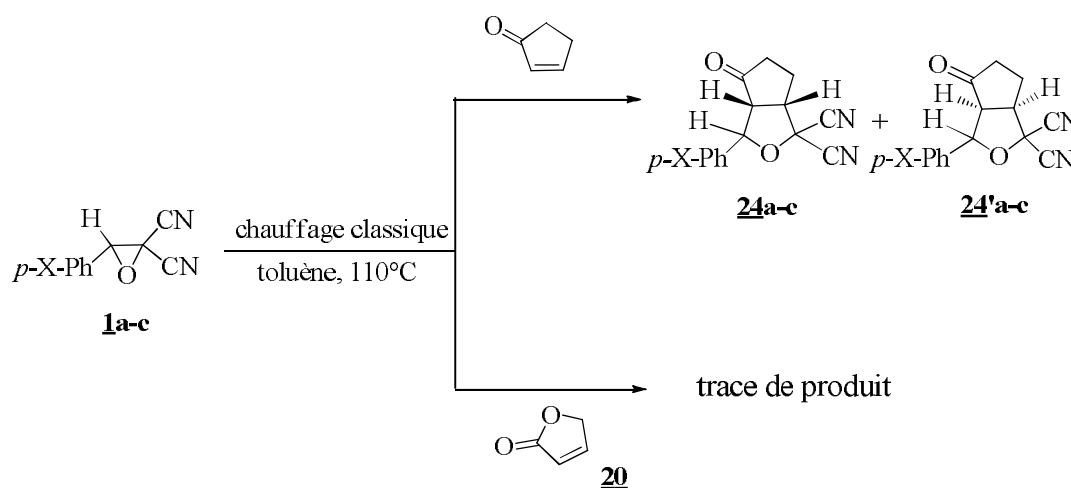
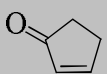
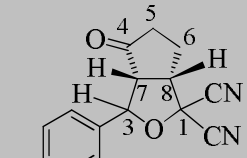
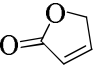
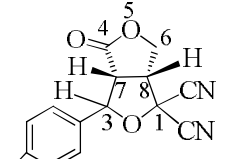


Schéma 37

Après évaporation du solvant de réaction, les bruts réactionnels sont élués avec un mélange de solvants selon le cas. Nous avons pu isoler les deux stéréoisomères dans le cas de X = Cl ; par contre, pour X = H, le produit majoritaire a été isolé. Concernant l'hétérocycle

Évaluation biologique des cycloadduits obtenus pour lequel X = OMe, nous n'avons pu isoler que le produit minoritaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 25.

Entrée	X	Énonnes	Produits	Temps (h)	Ratio*	Rdts** (%)
1	H	 19	 24a-c	46	60/40	51
2	Cl			48	59/41	45/23
3	OMe			25	57/43	22(minoritaire)
4	Cl	 20	 25b-c	46	54/46	Difficile à séparer
5	OMe			36	60/40	

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ^1H du brut réactionnel

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 25

Dans le cas de la cyclopentènone **19**, les constantes de couplage entre les protons H_3 - H_7 et H_7 - H_8 sont égales à 9,2 Hz et 8,7 Hz, respectivement ; ces valeurs confirment la stéréochimie *cis* de l'isomère *endo*. Alors que dans le cas du produit minoritaire, les valeurs sont faibles ; 6,7 Hz entre les deux protons H_3 et H_7 et 7,8 Hz entre H_7 et H_8 . Ces deux valeurs confirment la position *trans* du proton H_3 par rapport aux deux protons H_7 et H_8 qui se trouvent du même côté.

Nous avons réussi à cristalliser le produit **24a** ce qui nous a permis d'obtenir une structure analysable par diffraction des rayons X. Le diagramme ORTEP du composé **24a** est présenté dans la figure 11.

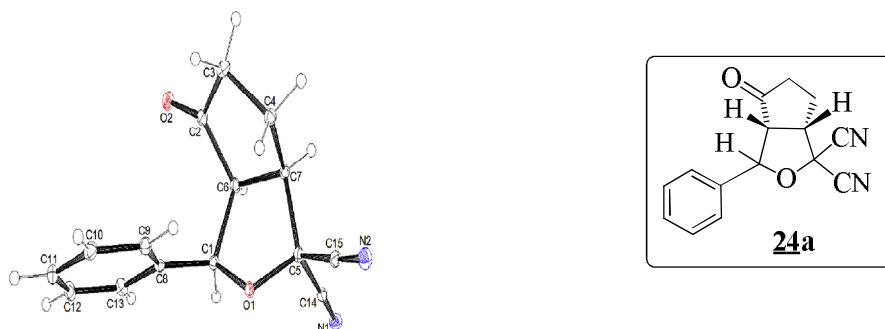


Figure 11 : Diagramme ORTEP du composé **24a**

III.2.2- Synthèse par chauffage classique en présence de catalyseur

Nous avons repris les mêmes quantités de dipôle **1b-c** et d'énone cyclique **19** ou **20**; nous avons ajouté au mélange 0,3 équivalent de CuCl. Après des temps t, les mêmes bicycles ont été obtenus (Schéma 38).

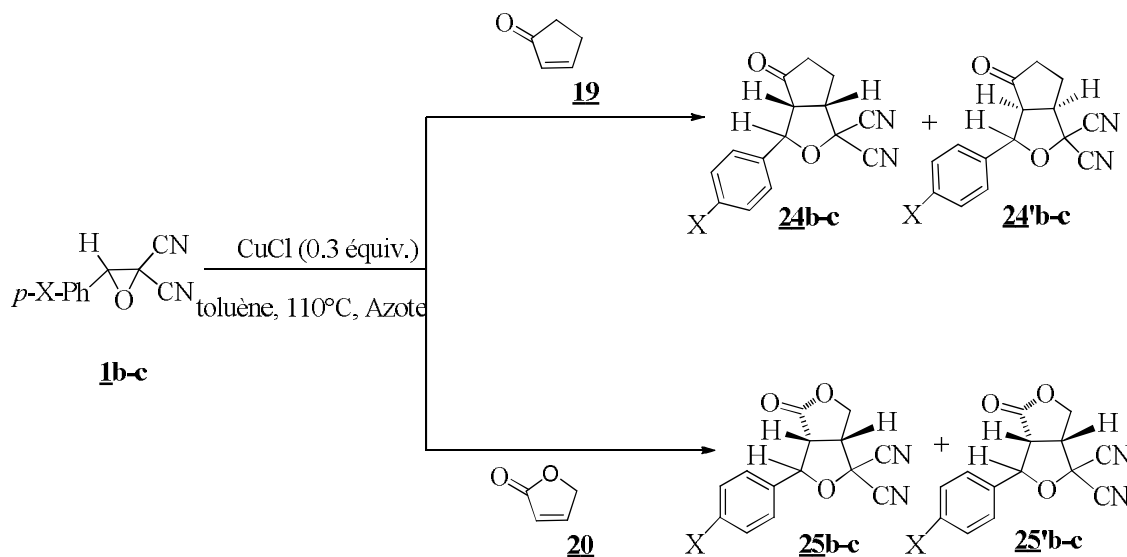
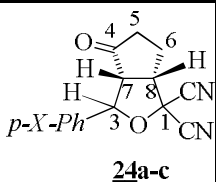
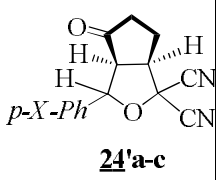


Schéma 38

En passant par colonne chromatographique sur gel de silice, et après des études spectroscopiques RMN ^1H , ^{13}C , les mêmes produits tétrahydrofuranes ont été obtenus dans des proportions différentes et avec de meilleurs rendements.

III.2.3- Étude comparative entre le chauffage classique avec et sans catalyseur

Les résultats obtenus par les deux méthodes sont répertoriés dans le tableau 26.

Entrée	X	énone	Produits	Chauffage classique			En présence de CuCl		
				temps (h)	Ratio*	Rdt** (%)	temps (h)	Ratio*	Rdt** (%)
1	Cl	<u>19</u>	 24a-c	48	59/41	45/23	24	57/42	50
2	OMe		 24'a-c	25	57/43	22	18	62/38	35

*Rapports déterminés à l'aide des intégrations du spectre RMN ^1H du brut réactionnel.

**Rendements en produits purs isolés.

Tableau 26

III. Études des activités antibactériennes et antiprolifératives des tétrahydrofuranes

Les tests antibactériens et antiprolifératifs des tétrahydrofuranes ont été réalisés en collaboration avec le Professeur **Raphaël DUVAL** de l'Université de Lorraine (Nancy, France).

III.1- activité antibactérienne

Les hétérocycles tétrahydrofuranes sont connus pour leurs puissantes activités biologiques.¹⁰⁰ Par conséquent, la synthèse des dérivés de ces hétérocycles a attiré notre attention en raison de leurs larges applications dans l'industrie médicale.¹⁰¹

Parmi les différents tétrahydrofuranes synthétisés dans ce chapitre, quelques-uns ont été testés pour leurs activités antibactériennes contre plusieurs bactéries les plus fréquemment présentes à l'hôpital et responsables des infections nosocomiales (**HAI** : healthcare-associated infections). On peut citer parmi ces bactéries : *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Enterococcus faecalis*.¹⁰²

III.1.1-Souche bactérienne et culture

Les souches *Escherichia coli* **ABC 5**, *Klebsiella pneumoniae* **ABC 12**, *Enterobacter cloacae* **ABC 291**, *Acinetobacter baumannii* **ABC 14**, *Pseudomonas aeruginosa* **ABC 4**, *Staphylococcus aureus* **ABC 1** et *Enterococcus faecalis* **ABC 3** ont été utilisées comme souches de référence selon les consignes du CLSI¹⁰³ (Clinical and Laboratory Standards Institute, 2009) et du CA-SFM¹⁰⁴ (Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie, 2017).

¹⁰⁰ A. Lorente, J. Lamariano-Merketegi, F. Albericio, M. Alvarez, *Chem. Rev.* **2013**, 113, 4567-4610.

¹⁰¹ J.D. Rainier, *Top. Heterocycl. Chem.* **2014**, 35, 1-41.

¹⁰² ^{a)} European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report 2013. Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data. Stockholm: ECDC; 2013. Available from: <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Annual-Epidemiological-Report-2013.pdf>; ^{b)} Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. Atlanta: CDC; 2013. Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.

¹⁰³ CLSI. 2009. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically; approved standard M07-A8, 8th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute.

¹⁰⁴ CA-SFM. Communiqué 2017 (Edition v2 mai 2017). <http://www.sfm-microbiologie.org>.

Comme témoin antibiotique, l'Amoxicilline, l'Amikacine, la Ticarcilline, la Pénicilline et la Vancomycine ont été utilisées. Parmi leurs propriétés :

- **L'Amoxicilline** est un antibiotique β -lactamine bactéricide de la famille des aminopénicillines indiqué dans le traitement des infections bactériennes à germes sensibles.
- **L'Amikacine** est un antibiotique antibactérien de la famille des aminozides ; il traite lui aussi les infections bactériennes aux germes sensibles.
- **La Ticarcilline** est un antibiotique antibactérien de la famille des β -lactamines du groupe des carboxypénicillines.
- **La Pénicilline** est une toxine synthétisée par certaines espèces de moisissures du genre *Penicillium* et qui est inoffensive pour l'humain. La pénicilline est utilisée dans le traitement des infections bactériennes, principalement contre des bactéries à Gram positif.
- **La Vancomycine** est un antibiotique de la famille des glycopeptides. La vancomycine est une substance bactéricide.

III.1.2-Partie expérimentale

L'activité antibactérienne (MICs : Détermination de la concentration inhibitrice minimale) est réalisée par la méthode de micro dilution de CLSI (CLSI, 2009).

Des inoculums de chaque souche bactérienne sont préparés en mettant en suspension une colonie isolée, à partir de plaques de MHA (Mueller Hinter Agar), dans 5 ml de MHB (Mueller Hinter Broth). Après 24 h de croissance à 35 °C, les suspensions sont préparées dans de l'eau distillée afin d'obtenir un inoculum final de 5×10^5 à 5×10^6 CFU (colonie formant unité) / mL pour chaque bactérie.

Des dilutions en série de deux de la molécule sont préparées dans des tubes MHB, dans des plaques à 96 puits (Greiner, 650161), en partant d'une solution mère de 256 μ g/ml préparée dans du diméthylsulfoxyde à 5% (Sigma Aldrich D8418-100ML). Un volume égal de souches bactériennes est ajouté à chaque puits sur la plaque de micro titrage contenant 50 μ l des dilutions du composé en série.

Après incubation pendant 24 h à 35 °C, les MIC (la concentration la plus faible de la molécule qui peut inhiber la croissance bactérienne) ont été déterminées avec un lecteur ELISA (lu à 540 nm, Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, France). L'inhibition de la croissance des bactéries sont observée à une concentration de 64 µg/ mL. Pour calculer le pourcentage d'inhibition PI, on utilise la loi suivante :

$$PI = [1-A/B]100$$

Avec :

A = [(moyenne de 8 valeurs correspondant aux 8 puits à 256 µg/mL: extrait à cette concentration + inoculum de bactérie) - (moyenne de 8 valeurs correspondant aux 8 puits de contrôle de l'extrait)]

B = [(moyenne de 8 valeurs correspondant aux 8 puits du contrôle positif -moyenne de 8 valeurs correspondant aux 8 puits du contrôle du liquide)].

III.1.3-Résultats des tests

Les composés **21b**, **23b**, **24a**, **24'a** ont été testés pour leurs activités antibactériennes. Les bactéries sont traitées avec différentes concentrations des composés (de 1 à 64 µg mL⁻¹). Pour la plupart des bactéries testées, à la fois Gram positif et Gram négatif, nous étions en mesure de déterminer l'activité antibactérienne (c'est-à-dire la détermination de la concentration minimale d'inhibition (figure 12 ; Tableau 27).

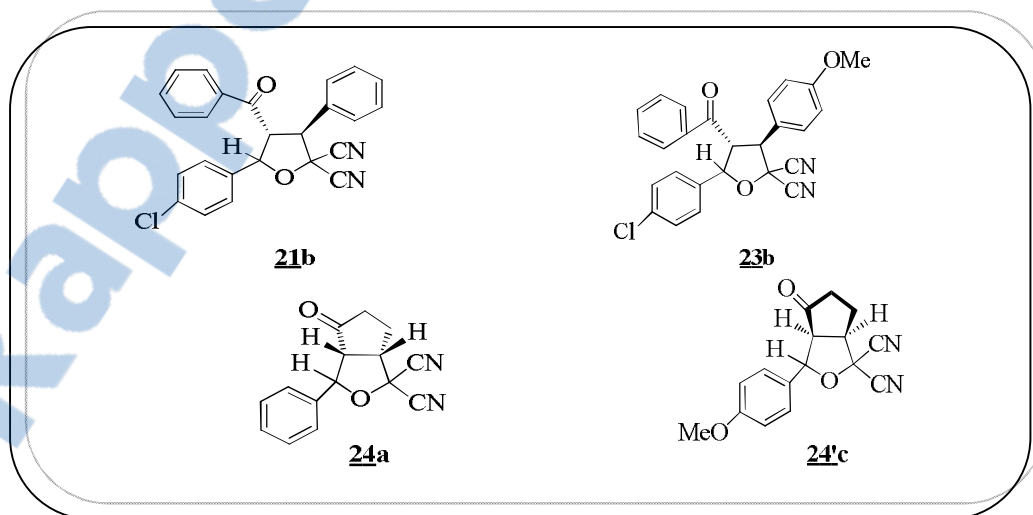


Figure 12

Bacteries	21b	23b	24a	24'c	ATB
<i>Escherichia coli</i> ABC 5	NI	NI	NI	NI	4 ^a
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ABC 12	>64 29%	>64 45%	>64	>64 42%	2 ^b
<i>Enterobacter cloacae</i> ABC 291	>64 50%	>64 56%	>64 50%	>64 63%	2 ^b
<i>Acinetobacter baumannii</i> ABC 14	>64 45%	>64 39%	>64 55%	>64 52%	8 ^c
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ABC 4	>64 58%	>64 59%	>64 62%	>64 55%	8 ^c
<i>Staphylococcus aureus</i> ABC 1	>64 28%	>64 31%	>64 38%	32	<1 ^d
<i>Enterococcus faecalis</i> ABC 3	>64 78%	>64 89%	>64 78%	16	2 ^e

Tableau 27 : Études des activités antibactériennes MIC ($\mu\text{g/mL}$) des produits **21b**, **23b**, **24a**, **24'c** par rapport à l'ATB (référence antibiotique) et

^a Amoxicilline, ^b Amicacine, ^c Ticarcilline, ^d Pénicilline G, ^e Vancomycine.

Nous avons observé globalement une faible activité antibactérienne pour ces composés, même si la plupart d'entre eux inhibent la croissance bactérienne (PI $\frac{1}{4}$ pourcentage d'inhibition), le cycloadduit **24'c** a montré des activités antibactériennes plus élevées avec des concentrations inhibitrice minimale MICs de 32 et 16 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ vis-à-vis *S. aureus* et *E. faecalis* respectivement.

III.2- activité antiproliférative sur les cellules HeLa et L-132

Les cellules **HeLa** sont une lignée cellulaire cancéreuse utilisée en biologie cellulaire et en recherche médicale. Ces cellules proviennent d'un prélèvement de métastase effectué sur une patiente Afro Américaine atteinte d'un cancer du col de l'utérus qui est décédée en 1951, nommée **Henrietta Lacks**. Ces cellules sont d'un usage extrêmement courant dans les laboratoires de recherche de biologie.



Les cellules **L-132** épithéliales sont les cellules qui forment l'épithélium. Il s'agit d'un tissu organique dit de "revêtement" car il recouvre la surface externe ou interne de divers organes (Figure 13).

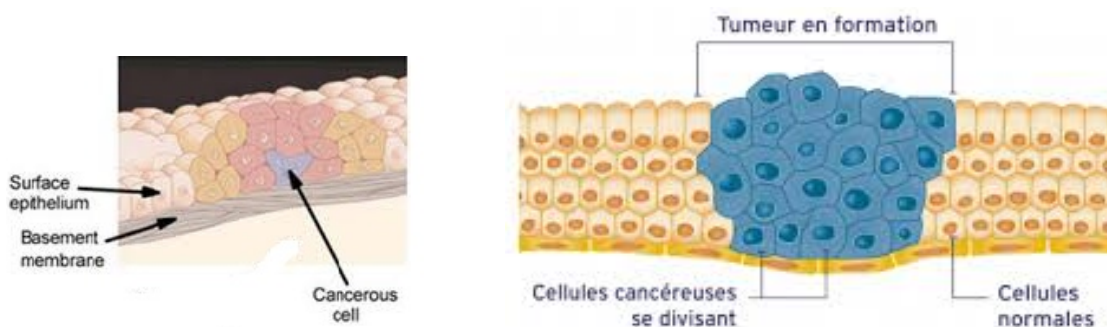


Figure 13

III.2.1-Partie expérimentale

L'activité antiproliférative des hétérocycles tétrahydrofuranes a été étudiée dans les lignées cellulaires **HeLa** (ATCC CCL-2).

Les cellules ATCC CCL-2 sont des cellules d'adénocarcinome du col de l'utérus, et L-132 (ATCC CCL-5) est une lignée cellulaire épithéliale originellement considérée comme dérivée du tissu pulmonaire embryonnaire. Ces deux types de cellules ont été utilisés comme modèles pour tester les effets antiprolifératifs. Les cellules ont été cultivées dans du milieu essentiel minimum (MEM, 10370-047, Life Technologies-GibcoR) additionné à 10% de sérum foetal de veau inactivé à la chaleur (CVFSV00-0U, Eurobio, Courtaboeuf, France) et à

2 mM de L-glutamine (G7513- 100ML, Sigma Aldrich) à 37 °C dans une atmosphère humidifiée à 5% de CO₂.

III.2.2- Tests antiprolifératifs

L'impact des composés sur la viabilité cellulaire est évalué par le test MTT (Mosmann, 1983)¹⁰⁵ basé sur la réduction du MTT par le succinate déshydrogénase mitochondrial en formazan violet dans les cellules vivantes.

Les cellules sont étalées à 10⁴ cellules par puits dans des plaques de culture tissulaire à 96 puits (83,1835, Sarstedt) et cultivées pendant 48 heures à 37 °C dans une atmosphère à 5% de CO₂. Puis le milieu est rejeté et remplacé par du milieu frais contenant la molécule testée (à 10, 50 et 100 µM) préalablement dissoute dans du DMSO. Les concentrations finales de DMSO n'ont jamais dépassé 0,2% v / v dans le milieu de culture.

Trois contrôles différents sont ajoutés : le milieu seul, les cellules dans le milieu et le médicament dans le milieu sans cellules. Chaque condition est répétée dans quatre puits. Après 48 h d'incubation, 10 microlitres de bromure de thiazolyl-bleu tétrazolium (5 mg/ml) préparés dans du PBS ont été ajoutés à chaque puits et les plaques ont été incubées pendant 2 heures à 37 °C. Les cristaux de formazan sont dissous par l'addition de 100 µl de SDS (10% p /v) et incubation pendant 3 heures à 37 °C.

Enfin, l'absorbance est mesurée à 540 nm par rapport à 690 nm en utilisant un lecteur de plaques à 96 puits (Multiskan EX, Thermo Electron Corporation, France). Les pourcentages de survie sont calculés en utilisant MS Office Excel. Les expériences sont répétées deux fois.

III.2.3- Résultats des tests

Les mêmes composés qui ont été testés pour leurs activités antibactériennes ont également été évalués pour leurs activités antiprolifératives sur les lignées cellulaires **HeLa** (Tableau 28) et **L132** (Tableau 29).

¹⁰⁵ T. Mosmann, *J. Immunol. Methods* **1983**, 65(1-2), 55-63.

Les résultats sont exprimés en pourcentage de survie déterminé par le dosage MTT après 48h de traitement à trois concentrations différentes, les résultats sont les moyennes \pm SEM de deux expériences indépendantes).

Produits	<u>21b</u>	<u>23b</u>	<u>24a</u>	<u>24'c</u>
100 μM	0.53	57.90	89.71	95.58
50 μM	0.73 \pm 0.17	82.84 \pm 21.10	92.71 \pm 5.78	103.12 \pm 9.25
10 μM	30.42 \pm 1.57	98.37 \pm 9.53	106.13 \pm 6.00	104.72 \pm 2.75

Tableau 28: Activité antiproliférative des composés **21b**, **23b**, **24a** et **24'c** sur la lignée cellulaire **HeLa**

Produits	<u>21b</u>	<u>23b</u>	<u>24a</u>	<u>24'c</u>
100 μM	0.27	19.53	85.36	87.66
50 μM	16.03 \pm 3.29	17.20 \pm 9.99	NR	NR
10 μM	64.27 \pm 5.50	19.94 \pm 15.02	NR	NR

NR : Non réalisé.

Tableau 29 : Activité antiproliférative des composés **21b**, **23b**, **24a** et **24'c** sur la lignée cellulaire **L-132**.

En effet, **HeLa** et **L-132** sont actuellement utilisés comme modèles pour l'activité antiproliférative. Les cellules ont été traitées avec trois concentrations (100, 50 et 10 μ M). La discrimination a été faite à 100 μ M. Après 48 heures de traitement, les produits **21b** et **23b** ont été trouvés intéressants. En fait, la croissance des cellules **HeLa** et **L-132** a été inhibée par les deux produits **21b** et **23b** respectivement. Une activité antiproliférative très intéressante de **23b** sur **L-132** est observée, même à 10 μ M.

IV- Conclusion

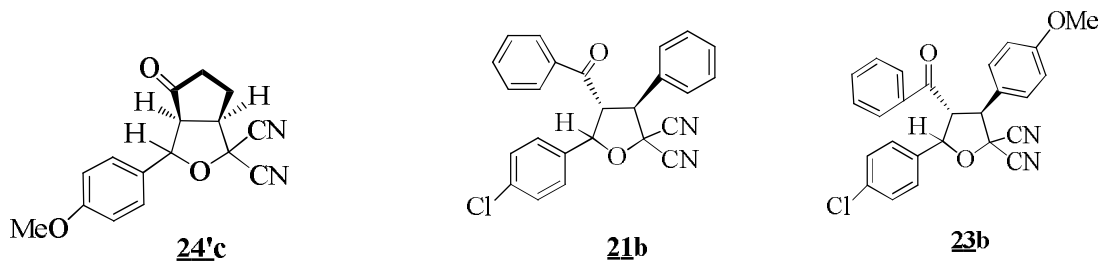
Dans ce chapitre, nous avons synthétisé des hétérocycles de type tétrahydrofurane fonctionnalisé par addition de *gem*-dicyanoépoxydes à des dipolarophiles éthyléniques aliphatiques et aromatiques activés par des groupements carbonyles.

Les réactions ont été effectuées selon deux méthodologies de synthèse ; chauffage classique avec et sans catalyseur. Notre choix du catalyseur s'est porté sur le chlorure de cuivre CuCl.

Des comparaisons faites sur les résultats obtenus par les deux méthodes nous ont permis de conclure et de dire que la méthode du chauffage classique en présence de catalyseur est meilleure qu'en absence de ce dernier, vu les temps réduits et les rendements qui sont en général plus importants.

Des analyses biologiques sur l'activité antibactérienne et antiproliférative ont été effectuées sur quelques cycloadduits obtenus.

Parmi les différents composés testés, nous présentons ceux qui possèdent des activités antibactériennes et antiprolifératives.



Activité antibactérienne

Activité antiproliférative

PARTIE EXPERIMENTALE**I-Synthèse des tétrahydrofuranes****I.1- Addition des époxydes aux énonés aliphatiques****I.1.1- Protocole (1) : Synthèse par chauffage classique sans catalyseur**

En solution dans le toluène anhydre (30 ml), un mélange d'époxyde **1a-c** (2mmole, 0.34g pour X = H, 0.41g pour X = Cl et 0.40g pour X = OMe) et de chalcone **16** (2mmole, 0.42 g), (2mmole, 0.48 g) **17**, (2mmole, 0.44 g) **18** est porté au reflux sous azote. Après des temps de réactions t, les bruts réactionnels sont purifiés par colonne chromatographique sur gel de silice éluée par un mélange de solvant selon le cas.

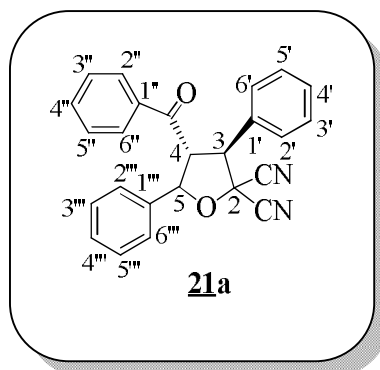
I.1.2- Protocole (2) : Synthèse par chauffage classique en présence de CuCl

Nous avons repris les dipôles **1b-c** et les dipolarophiles **16**, **17**, **18** et nous avons ajouté au mélange 0.3 équivalent de CuCl (0.3 mmol, 0.06 g), dans du toluène. Après des temps t, les réactions sont arrêtées et les bruts réactionnels sont purifiés de la même manière que dans le cas du chauffage classique sans catalyseur.

- Dans le cas de l'énone **16** ; les mêmes quantités de dipôle et de dipolarophile sont utilisées.
- **1b-c** (2mmole, 0.34g pour X = H, 0.41g pour X = Cl et 0.40g pour X = OMe) avec (1 mmole, 0.24g pour X = Cl et 0.48g pour X = OMe) **17** et (2 mmole, 0.44 g pour X = Cl et 1 mmole, 0.22 g pour X = OMe) **18**.

I.1.3-Description des hétérocycles obtenus 21a-c, 22-23b-c

4-Benzoyl-3,5-diphényl)-3-phényltétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrie 21a



Purification :

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (90:10)

Rendement : 31% (*protocole (1)*)

Aspect : poudre beige

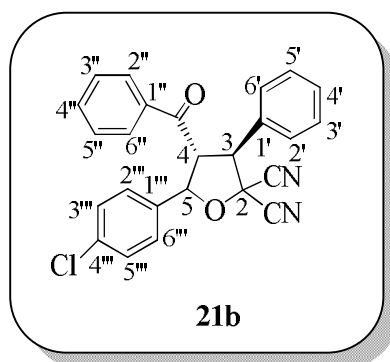
F^o(C) : 138-139

SM: *m/z*: trouvé = 378.1400 (calculé pour C₂₅H₁₈N₂O₂ = 378.1368) , M⁺

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.93(d,1H, *J* = 11.6 Hz, H3),5.13 (dd, 1H, *J* =11.6 et 9.6 Hz, H4), 5.99 (d, 1H, *J*= 9.5 Hz, H5), 6.98-7.02(m,2H),7.14-7.27 (m,4H), 7.41-7.44 (m,4H), 7.50-7.56 (m, 3H), 7.94(d, 2H, *J*= 8.6 Hz, H2'',H6'').

RMN ¹³C (75MHz, CDCl₃) : δ = 53.3 (C4), 56.5 (C3), 73.4(C2), 84.5 (C5), 112.4 (CN), 113.0 (CN), 127.1(2C), 128.4 (2C), 128.5(4C) (C2', C6', C2'', C6'', C2''', C6''', C3''', C5'''), 130.3 (2C), 129.6 (2C) (C3',C5',C3'',C5''), 129.4 (C4'''), 130.0 (C4'),130.1 (C1'),134.2(C4''), 134.8 (C1'''), 136.5 (C1''), 192.7 (C=O).

4-Benzoyl-5-(4-chlorophényl)-3-phényltétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrie
21b

**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (90:10)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	42%	50%

Aspect : poudre blanche

F (°C) : 182

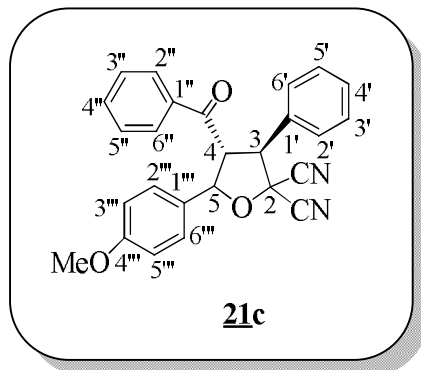
SM : m/z : trouvé = 272.0931 (calculé pour $C_{18}H_{12}N_2O = 272.0950$), $[M-C_6H_4CHO]^+$.

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 4.89$ (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H3), 5.13 (t, 1H, $J = 10.6$ Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H5), 6.94 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz, H2''', H6'''), 7.13 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H3''', H5'''), 7.41-7.59 (m, 8H, H2', H3', H4', H5', H6', H3'', H4'', H5'', H3''', H5'''), 7.70 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz, H6'', H2'').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 53.2$ (C4), 56.5 (C3), 73.4 (C2), 83.7 (C5), 112.3 (CN), 112.8 (CN), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.5 (2C) (C2', C6', C2'', C6'', C2''', C6'''), 128.7 (C3''', C5'''), 129.2 (2C), 129.7 (2C) (C3', C5', C3''', C5'''), 129.8 (C1'), 130.1 (C4'), 133.3 (C1'''), 134.5 (C4''), 135.4 (C4'''), 136.3 (C1''), 192.6 (C=O).

4-Benzoyl-5-(4-méthoxyphényl)-3-phényltétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile

21c



Purification :

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (90:10)

Protocoles	(1)	(2)
Rendements	50%	53%

Aspect : poudre blanche

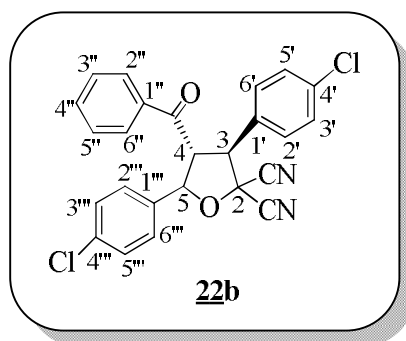
F (°C) : 204

SM : m/z : trouvé = 408.1491 (calculé pour $C_{26}H_{20}N_2O_3 = 408.1474$), M^+ .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3.80 (s, 3H, OMe), 4.77-4.90 (m, 2H, H3, H4), 5.44 (d, 1H, J = 8.9 Hz, H5), 6.88 (d, 2H, J = 8.6 Hz, H3'', H5''), 7.24-7.45 (m, 10H), 7.51 (d, 2H, J = 8.2 Hz, H2'', H6'').

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 55.5 (OMe), 56.9 (C4), 60.5 (C3), 73.3 (C2), 88.9 (C5), 112.9 (CN), 113.5 (CN), 114.7 (C3'', C5''), 127.9 (2C), 128.1 (C1''), 128.3 (2C) (C2', C6'), 128.7 (2C), 128.9 (2C) (C3', C5', C3'', C5''), 129.6 (C2'', C6''), 130.1 (C4'), 130.1 (C1'), 134.4 (C4''), 136.1 (C1''), 160.7 (C4''), 194.8 (C=O).

4-Benzoyl-3,5-bis (4-chlorophényl) tétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile 22b



Purification :

Chromatographie sur gel de silice; éluant : Hexane/éther (80:20)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	25%	40%

Aspect : solide blanc

F (°C) : 147°C

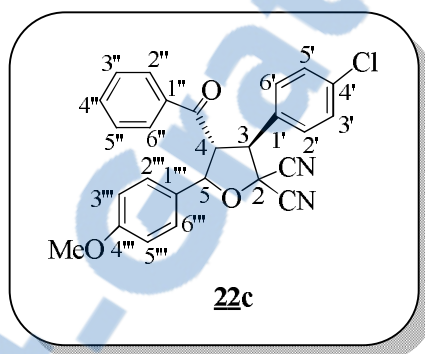
SM: m/z : trouvé = 306.0564 (calculé pour $\text{C}_{18}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_2\text{O}$ = 306.0560), $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}]^+$ requires:)

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 4.86 (d, 1H, J = 11.7 Hz, H3), 5.07 (dd, 1H, J = 11.7 Hz et 9.7 Hz, H4), 5.96 (d, 1H, J = 9.6 Hz, H5), 6.90-6.94 (m, 2H), 7.11-7.15 (m, 2H), 7.39-7.50 (m, 6H), 7.60 (tt, 1H, J = 7.4 Hz et 1.2 Hz), 7.68-7.71 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : $\delta = 53.3$ (C4), 55.9 (C3), 73.0 (C2), 83.7 (C5), 112.1 (CN), 112.6 (CN), 128.2 (C4''), 128.4 (4C) (C2', C6', C2''', C6'''), 128.7 (2C) (C2'', C6''), 129.2 (2C) (C3'', C5''), 129.8 (2C), 129.9 (2C) (C3', C5', C3''', C5'''), 133.1 (C1'), 134.6 (C1'''), 135.5 (C4'), 136.1 (C4'''), 136.3 (C1''), 192.3 (C=O).

4-Benzoyl-3-(4-chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)tétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile 22c et 22'c

* Le stéréoisomère majoritaire 22c



Purification :

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (95:05)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	37%	40%

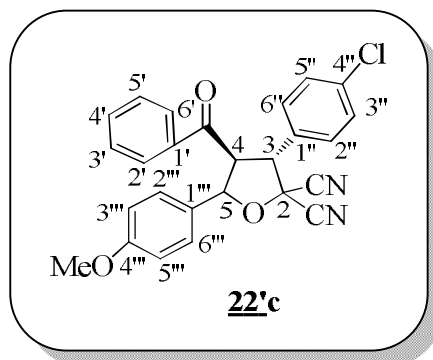
Aspect : huile jaune

SM: m/z : trouvé = 442.1055 (calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2 = 442.1084$), M^+ .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 3.71$ (s, 3H, OMe), 4.89 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H3), 5.05 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz et 9.5 Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H5), 6.64-6.68 (m, 2H, H3''', H5'''), 6.90-6.94 (m, 2H, H3', H5'), 7.39-7.44 (m, 4H, H2', H6', H2''', H6'''), 7.48-7.52 (m, 2H), 7.56 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz et $J = 1,3$ Hz), 7.65-7.70 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 53.5 (OMe), 55.3 (C4), 55.9 (C3), 72.9 (C2), 83.2 (C5), 112.3 (CN), 112.8 (CN), 113.9 (2C) (C3''', C5'''), 128.4 (2C), 128.6 (2C), (C2', C6'), 129.0 (C2'', C6''), 129.8 (2C), 129.8 (2C) (C3', C5'), 129.9 (2C) (C3'', C5''), 133.6 (C4'), 134.3 (C4''), 136.2 (C1''), 136.3 (C4'''), 160.3 (C1'''), 192.6 (C=O).

* *Le stéréoisomère minoritaire **22'c***



<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	10%	15%

Aspect : poudre beige

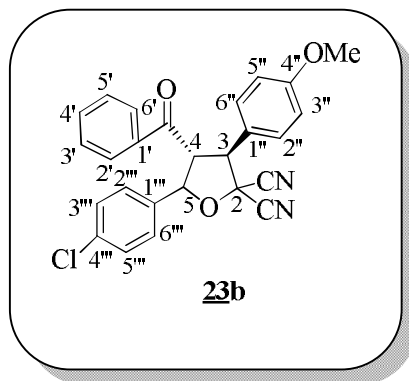
F ($^{\circ}\text{C}$) : 212 $^{\circ}\text{C}$

SM: *m/z*: trouvé = 442.1061 (calculé pour $\text{C}_{26}\text{H}_{19}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2 = 442.1084$), M^+ .

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) : δ = 3.80 (s, 3H, OMe), 4.13 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 4.97 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz, H3), 5.32 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H5), 6.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz, H3''', H5'''), 7.13-7.28 (m, 6H), 7.53 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz).

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) : δ = 44.2 (C4), 54.9 (C3), 55.3 (OMe), 62.6 (C2), 89.6 (C5), 112.6 (CN), 112.8 (CN), 114.3 (C3''', C5'''), 126.5 (C4'), 128.2 (2C), 128.9 (2C) (C2', C6', C2'', C6''), 129.2 (2C), 129.4 (2C), (C3', C5', C3'', C5''), 129.6 (2C) (C2''', C6'''), 132.0 (C4'''), 135.2 (C1''), 160.5 (C4'''), 191.3 (C=O).

4-Benzoyl-5-(4-chlorophényl)-3-(4-méthoxyphényl)tétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile 23b



Purification :

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/dichlorométhane (30:70)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	38%	45%

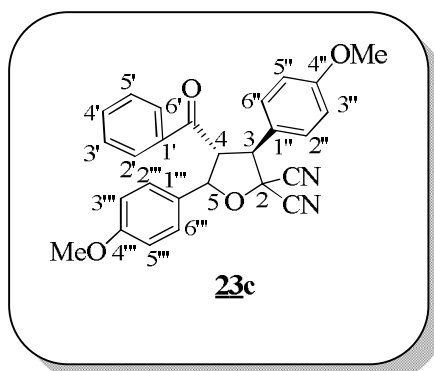
Aspect : poudre blanche

F (°C) : 152

SM: *m/z*: trouvé = 442.1071 (calculé pour C₂₆H₁₉³⁵ClN₂O₃= 442.1084), M⁺.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 3.79 (s, 3H, OMe), 4.84 (d, 1H, *J* = 11.7 Hz, H3), 5.08 (dd, 1H, *J* = 11.8 Hz et 9.7 Hz, H4), 5.94 (d, 1H, *J* = 9.7 Hz, H5), 6.92-6.95 (m, 4H, H2', H6', H3'', H5''), 7.11-7.15 (m, 2H, H3', H5'), 7.41-7.48 (m, 4H, H2'', H6'', H3'' H5''), 7.59 (tt, 1H, *J* = 7.4 Hz et 1.2 Hz, H4''), 7.68-7.71 (m, 2H, H2'', H6'').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) : δ = 53.3 (C4), 55.4 (OMe), 56.0 (C3), 73.5 (C2), 83.6 (C5), 112.4 (CN), 112.9 (CN), 115.0 (2C) (C3'', C5''), 121.3 (C1'), 128.4 (2C), 128.4 (2C) (C2', C6', C2'', C6''), 128.7 (2C), 129.2 (2C) (C3', C5', C3'', C5''), 129.6 (2C) (C2'', C6''), 133.4 (C4'), 134.4 (C1''), 135.3 (C4''), 136.3 (C4''), 160.8 (C1''), 192.6 (C=O).

4-benzoyl-3,5-bis(4-méthoxyphenyl)tétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile 23c**Purification :**

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle (80:20)

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	30%	48%

Aspect : Huile jaune

SM : m/z : trouvé = 438.1583 (calculé pour $C_{27}H_{22}N_2O_4 = 438.1580$), M^+ :

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 3.70$ (s, 3H, OMe), 3.78 (s, 3H, OMe), 4.89 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H3), 5.06 (dd, 1H, $J = 11.8$ Hz et 9.6 Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H5), 6.64-6.67 (m, 2H, H2'', H6''), 6.92-6.95 (m, 4H, H3', H5', H3''', H5'''), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.47-7.50 (m, 2H, H2', H6'). 7.54 (tt, 1H, $J = 7.4$ Hz et 1.2 Hz), 7.68-7.71 (m, 2H).

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 53.4$ (OMe), 55.3 (OMe), 55.4 (C4), 56.0 (C3), 73.3 (C2), 84.2 (C5), 112.6 (CN), 113.1 (CN), 113.7 (2C), 114.9 (2C) (C2', C6', C2''', C6'''), 121.8 (C1'''), 126.8 (C1'), 128.4 (2C), 128.6 (2C), (C3', C5', C3''', C5'''), 128.9 (2C), 129.6 (2C) (C2'', C3'', C5'', C6''), 134.1 (C4'), 136.4 (C4'''), 160.1 (C4''), 160.7 (C1''), 192.9 (C=O).

I.2- Addition des époxydes aux énonés cycliques**I.2.1- Protocole (1) : Synthèse par chauffage classique sans catalyseur**

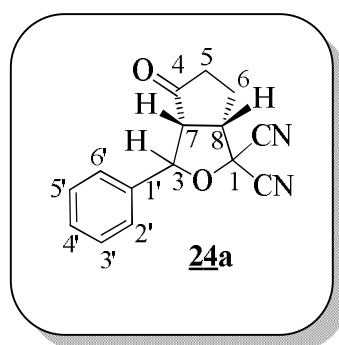
Un mélange constitué d'époxyde **1a-c** (2mmol, 0.34g pour X = H, 0.41g pour X = Cl et 0.40g pour X = OMe) et de la cyclopentènone **19** (2mmol, 0.16g) et de la furanone **20** (2 mmol, 0.08 g) est chauffé au reflux du toluène sous azote. Le brut réactionnel est purifié sur colonne chromatographique sur gel de silice éluée par un mélange heptane / éther (70:30) dans le cas de **19**. Concernant l'énone **20** nous n'avons pas pu séparer le mélange des stéréoisomères.

I.2.2- Protocole (2) : Synthèse par chauffage classique en présence de CuCl

Nous avons repris que les réactions des époxydes **1b-c** (X = Cl et X = OMe); les mêmes quantités de dipôle **1b-c** et de dipolarophile **19** utilisées dans le chauffage classique sont additionnées à 0.3 équivalent soit 0.06g de CuCl. Le mélange est porté au reflux du toluène anhydre pendant des temps t. Les réactions ont donné des mélanges des deux stéréoisomères *cis* et *trans*.

I.2.3- Description des hétérocycles obtenus **24a-c**

4-oxo-3-phénylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1,1-dicarbonitrile **24a**

**Purification**

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther /heptane (30:70).

Rendement : 51% (*protocole (1)*)

Aspect : poudre beige

F (°C) : 158.

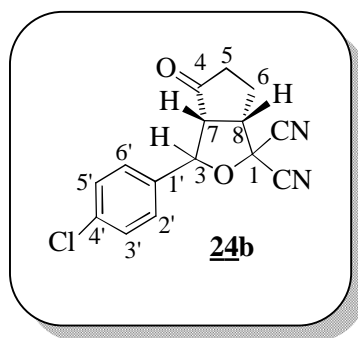
SM : m/z : trouvé = 252.0922 (calculé pour $C_{15}H_{12}N_2O_2 = 252.0899$), M^+ .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.18-2.48$ (m, 4H, H5, H6), 3.36 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz, H7), 3.72 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, H8), 5.55 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H3), 7.22-7.24 (m, 2H, H2', H6'), 7.42 (m, 3H, H3', H4', H5').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 24.8$ (C6), 38.5 (C5), 52.7 (C7), 71.7 (C1), 85.5 (C3), 114.4 (CN), 113.3 (CN); 125.9 (C2', C6'), 128.9 (C3', C5'), 129.3 (C4'), 133.1 (C1'), 210.8 (C=O).

**3-(4-chlorophényl)-4-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furane-1,1-dicarbonitrile 24b
et 24'b**

* Le stéréoisomère majoritaire 24b



Purification

Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther/heptane (30:70).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	45%	50%

Aspect : poudre beige

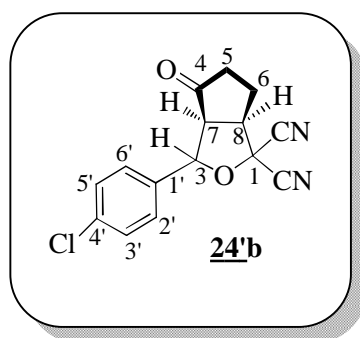
F (°C) : 109

SM : m/z : trouvé = 286.0514 (calculé pour $C_{15}H_{11}^{35}ClN_2O_2 = 286.0509$), M^+ .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.18-2.45$ (m, 4H, H5, H6), 3.36 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, H7), 3.68-3.81 (m, 1H, H8), 5.52 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H3), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, H2', H6'), 7.36 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz, H3', H5').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 24.9$ (C6), 38.5 (C5), 52.6 (C8), 54.5 (C7), 71.7(C1), 84.7(C3), 111.3 (CN), 113.3 (CN), 127.3 (C2', C6'), 129.1 (C3', C5'), 131.6 (C1'), 135.1 (C4'), 210.6 (C=O).

* Le stéréoisomère minoritaire **24'b**



Rendement : 23% (*protocole (1)*)

Aspect : poudre blanche

F (°C) : 144

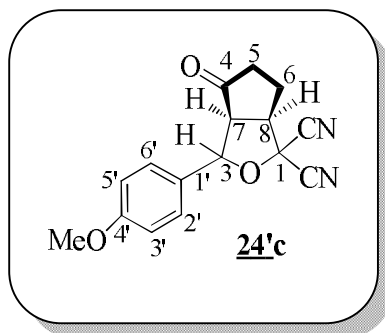
SM : m/z : trouvé = 286.0520 (calculé pour $C_{15}H_{11}^{35}ClN_2O_2 = 286.0509$), M^+ .

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 2.28-2.38$ (m, 1H), 2.53-2.63 (m, 2H), 2.77-2.86 (m, 1H), 3.24 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H7), 3.81 (q, 1H, $J = 7.9$ Hz, H8), 5.34 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H3), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz, H2', H6'), 7.39 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz, H3', H5').

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) : $\delta = 23.2$ (C6), 37.9 (C5), 54.2 (C8), 58.9 (C7), 71.8(C1), 84.5 (C3), 111.8 (CN), 113.5 (CN), 120.0 (C2', C6'), 129.3 (C3', C5'), 135.0 (C4'), 135.9 (C1'), 211.5 (C=O).

3-(4-Méthoxyphényl)-4-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furane-1,1-dicarbonitrile
24'c

* Le stéréoisomère minoritaire **24'c**



Purification :

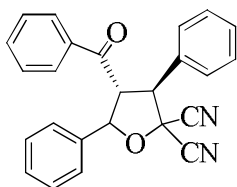
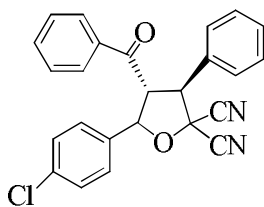
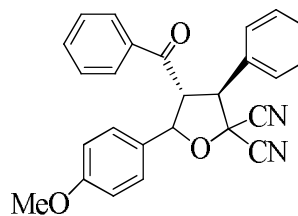
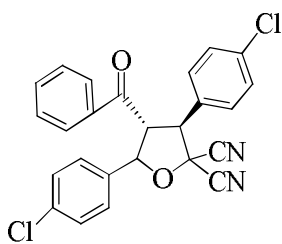
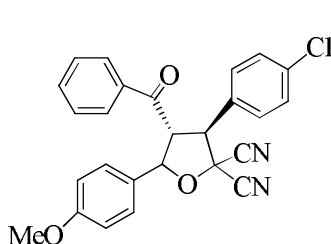
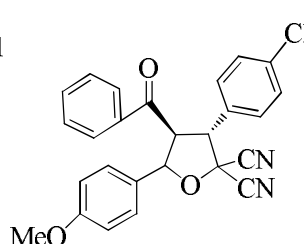
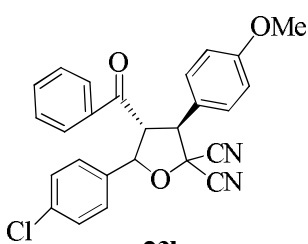
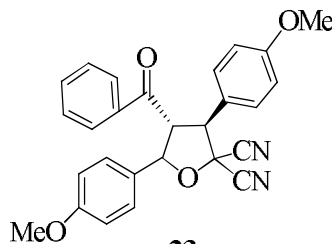
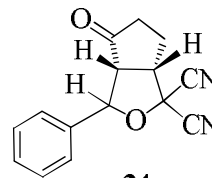
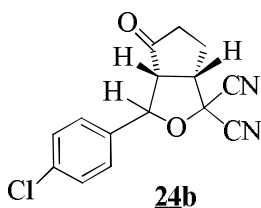
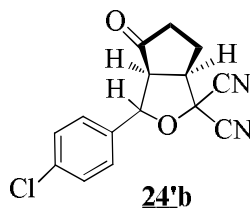
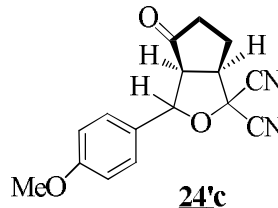
Chromatographie sur gel de silice; éluant : éther/heptane (30:70).

<i>Protocoles</i>	(1)	(2)
<i>Rendements</i>	22%	38%

Aspect : huile beige.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) : δ = 2.34-2.40 (m, 1H), 2.52-2.59 (m, 2H), 2.76-2.85 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, OMe), 5.32 (d, 1H, J = 6.6 Hz), 6.93 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H3', H5'), 7.30 (d, 2H, J = 8.7 Hz, H2', H6').

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ = 23.5 (C6), 37.8 (C5), 54.5 (C8), 55.5 (OMe), 58.9 (C7), 71.7 (C1), 85.5 (C3), 113.8 (CN), 114.6 (C3', C5'), 115.5 (CN), 127.4 (C2', C6'), 129.0 (C1'), 160.3 (C4'), 212.2 (C=O).

Les tétrahydrofuranes synthétisés**21a****21b****21c****22b****22c****22'c****23b****23c****24a****24b****24'b****24'c**

Chapitre IV

Étude théorique des mécanismes réactionnel s

I- Introduction

Des travaux antérieurs utilisant des calculs théoriques de type DFT ont permis de mieux comprendre l'approche dipôle-dipolarophile. Parmi ces études, nous pouvons citer celles consacrées au mécanisme des cycloadditions dipolaire-1,3 des *gem*-dicyanoépoxydes avec des cétones activées,²⁹ des aldéhydes et des imines,²⁷ mais aussi la cycloaddition des azotures sur des β -dicarbonylés.⁷³ Il s'est avéré que ces réactions se déroulent selon un processus domino, c'est-à-dire que le mécanisme se fait selon plusieurs étape réactionnelle. Ces résultats nous ont incité à essayer de mieux comprendre l'approche dipôle-dipolarophile entre nos époxydes et les acétyléniques, et cela en faisant appel à des calculs théoriques.

Concernant l'étude de notre mécanisme, elle a été réalisée sur l'ylure de carbonyles **1a**, le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4** d'une part et d'autre part sur l'oxirane **1a** et la cyclopentènone **19** par l'équipe du Professeur Luis Domingo de l'Université de Valencia (Espagne). Le mécanisme de ces réactions a été étudié par des calculs DFT (méthode théoriques fonctionnels de densité) au niveau B3LYP/6-31*G.

II- Étude théorique de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 de l'ylure de carbonyle aux composés acétylénique et éthylnique en utilisant les calculs B3LYP/6-31*G et MPWB1K

II.1- Méthodes de calcul

Tous les calculs ont été effectués avec les programmes Gaussian 09.¹⁰⁶ Les calculs DFT ont été effectués en utilisant les fonctionnelles échange-corrélation B3LYP¹⁰⁷ Dans le cas des acétyléniques et la base MPWB1K¹⁰⁸ dans le cas des énonés ainsi que la base standard 6-31G*.¹⁰⁹

²⁷ Bentabed, G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Saez, J. A.; Perez, P.; Chamorro, E.; Domingo, L. R. and Mongin, F., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (5), 2120-2133.

²⁹ Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Roisnel, T.; Sáez, J. A., Domingo, L. R.; Mongin, F., *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3144-3157.

⁷³ Zeghada, S.; Bentabed, A. G.; Derdour, A.; Safer, A., Domingo, L.R.; José A. Sáez, J. A.; Roisnel, T.; Nassare, E.; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 4295.

¹⁰⁶ Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, Jr., J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J. and Fox, D. J. Gaussian 09, Revision A.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

¹⁰⁷ ^{a)} Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, 98, 5648. ^{b)} Lee, C.; Yang, W. Parr, R. G. *Phys. Rev. B*, **1988**, 37, 785.

¹⁰⁸ Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 6908-6918

¹⁰⁹ Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, **1986**.

Les optimisations ont été réalisées en utilisant la méthode d'optimisation du gradient analytique Berny.¹¹⁰ Les points stationnaires ont été caractérisés par des calculs de fréquence en vue de vérifier que les états de transitions **ET** avaient une et une seule fréquence imaginaire. Le chemin de coordonnée de réaction intrinsèque (intrinsic reaction coordinate, **IRC**)¹¹¹ a été tracé en vue de vérifier les profils énergétiques reliant chaque état de transition au deux minimums associés du mécanisme proposé en utilisant la méthode d'intégration González-Schlegel de second ordre.¹¹²

Les effets de solvant ont été considérés au même niveau de la théorie de l'optimisation de la géométrie des structures en phase gazeuse en utilisant un champ de réaction auto-cohérent (Self-consistent Reaction Field, **SCRFF**)¹¹³ basé sur le modèle du groupe Tomasi (polarisable consistent model, **PCM**).¹¹⁴

Cette cycloaddition étant effectuée dans le toluène, nous avons choisi la constante diélectrique $\epsilon = 2,38$ à 298,0 K. Les valeurs de l'enthalpie, l'entropie et l'énergie libre dans le toluène ont été calculées avec la thermodynamique statistique standard à 110 °C et 1 atm.

Les structures électroniques des points stationnaires ont été analysées par la méthode **NBO** (Natural Bond Orbital).¹¹⁵

¹¹⁰ a) Schlegel, H. B. *J. Comput. Chem.*, **1982**, 3, 214. b) Schlegel, H. B. "Geometry Optimization on Potential Energy Surface," in *Modern Electronic Structure Theory*. Yarkony D.R ed.: World Scientific Publishing: Singapore, **1994**.

¹¹¹ Fukui, K. A. *J. Phys. Chem.*, **1970**, 74, 4161.

¹¹² a) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, 94, 5523. b) González, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.*, **1991**, 95, 5853.

¹¹³ a) Tomasi, J.; Persico, M. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2027. b) Simkin, B.Y.; Sheikhet, I. Quantum chemical and statistical theory of solutions – a computational approach, Ellis Horwood, London, **1995**.

¹¹⁴ a) Cancès, E. ; Mennucci, B. ; Tomasi, J. *J. Chem. Phys.* **1997**, 107, 3032. b) Cossi, M. ; Barone, V. ; Cammi, R. ; Tomasi, J. *Chem. Phys. Lett.* **1996**, 255, 327. c) Barone, V. ; Cossi, M. ; Tomasi, J. *J. Comput. Chem.* **1998**, 19, 404

¹¹⁵ a) Reed, A. E. ; Weinstock, R. B. ; Weinhold, F. *J. Chem. Phys.*, **1985**, 83, 735. b) Reed, A. E.; Curtiss, L. A.; Weinhold, F. *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 899.

L'indice d'électrophile global,¹¹⁶ ω , lequel mesure l'énergie de stabilisation quand le système acquiert une charge électronique supplémentaire ΔN de l'environnement a été calculé par la simple expression $\omega = \mu^2/2\eta$ (μ = potentiel chimique électrique, η = dureté chimique). Les deux quantités ont pu être estimées à partir des énergies des orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO ϵ_H et ϵ_L : $\mu \approx (\epsilon_H + \epsilon_L)/2$ et $\eta \approx (\epsilon_L - \epsilon_H)$, respectivement.¹¹⁷

Récemment, Domingo et coll. ont présenté un index nucléophile empirique, N , basé sur l'énergie HOMO, obtenu dans un réarrangement Kohn-Sham,¹¹⁸ défini comme $N = E_{\text{HOMO}}(\text{Nu}) - E_{\text{HOMO}}(\text{TCE})$.¹¹⁹

Cette échelle de nucléophilie prend le tétracyanoéthylène (TCE) comme référence car il présente la plus faible énergie de HOMO dans une grande série de molécules déjà étudiées dans le contexte de cycloadditions dipolaires. Ce choix nous permet facilement de gérer une échelle de nucléophilie de valeur positive.¹²⁰

II.2- Mécanisme de la réaction de cycloaddition des époxydes vis-à-vis des acétyléniques

La réaction de cycloaddition thermique entre l'époxyde **1a** le propiolate de méthyle **3** ou le but-2-ynoate de méthyle **4** est un procédé domino qui comprend deux réactions consécutives :

- L'ouverture thermique du cycle de l'époxyde **1a** par rupture de la liaison C-C pour conduire à l'ylure de carbonyle **YC1** (Schéma 39).

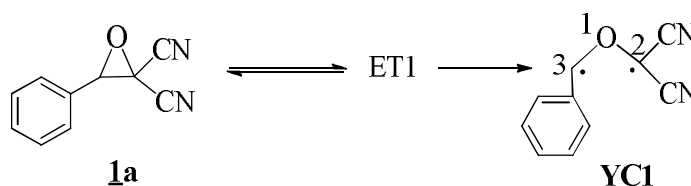


Schéma 39 : Ouverture thermique du cycle de l'époxyde **1a**

¹¹⁶ Parr, R. G. ; von Szentpaly, L. ; Liu, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 1922.

¹¹⁷ a) Parr, R. G. ; Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7512. b) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford University Press, New York, **1989**.

¹¹⁸ Kohn, W. ; Sham, L. *J. Phys. Rev.*, **1965**, 140, 1133.

¹¹⁹ a) Domingo, L. R.; Chamorro, E. Perez, P. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 4615. b) Domingo, L. R. Perez, P. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 7168.

¹²⁰ Fukui, K. *J. Phys. Chem.* **1970**, 74, 4161-4163.

➤ La réaction de cycloaddition entre **YC1** et les deux dipolarophiles acétyléniques, le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4**.

En raison de l'asymétrie des deux réactifs, deux chemins compétitifs **a** et **b** sont réalisables pour chaque réaction.

Des liaisons de type C₂-C₅ et C₃-C₄, C₂-C₄ et C₃-C₅ sont formées dans les deux chemins **a** et **b** respectivement. Les quatre régioisomères ont été étudiés. L'analyse des points stationnaires associés à ces réactions indique qu'ils ont un mécanisme à une seule étape. Par conséquent, deux états de transition (**ETs**), **ETxa** et **ETxb**, et deux cycloadduits (**CAs**), **CAxa** et **CAxb**, ont été localisés et caractérisés pour chaque réaction (Schéma 40).

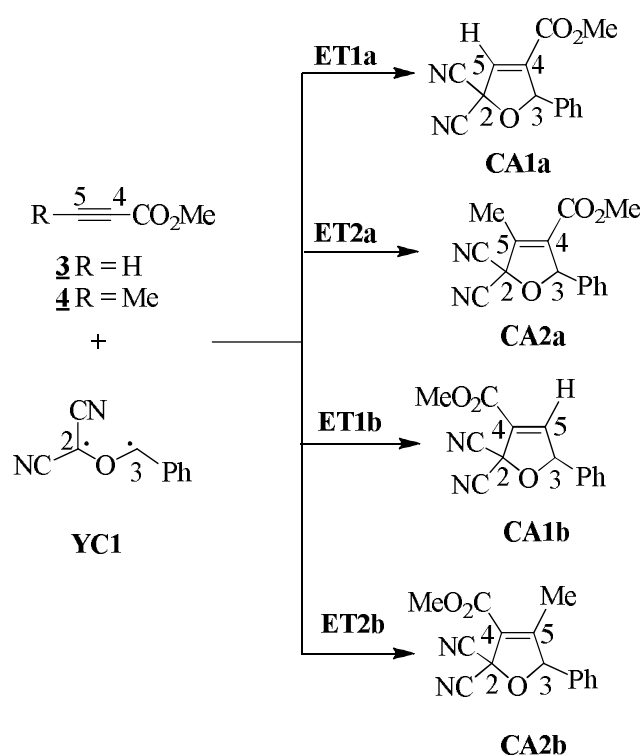


Schéma 40 : Réactions entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3** ou le but-2-ynoate de méthyle **4**

Les deux réactions présentent de très faibles énergies d'activation : 2,3 kcal/mol pour **ET1a** et 3,6 kcal/mol pour **ET2a**. D'autre part, les états de transition **ET1b** et **ET2b** ont des énergies d'activation de 4,3 kcal/mol et de 7,9 kcal/mol respectivement (Tableau 30). Ces valeurs d'énergie sont plus élevées que celles obtenues en suivant le chemin **a** qui est le plus favorable. Ces résultats concordent entièrement avec la régiosélectivité observée

expérimentalement. De ce fait, un mélange de **CA1a** et **CA1b** est obtenu pour la réaction **1** (**YC1**) + **3**. Expérimentalement, dans cette réaction on obtient un mélange de **CA1a** et **CA1b** dans un ratio 76/24. Toutes ces réactions sont fortement exothermiques : entre -68,3 et -72,6 kcal/mol.

	E(ua)	ΔE(Kcal/mol)	E_{toluène}(ua)	ΔE_{toluène}(Kcal/mol)
1	-569.289034		-569.298832	
3	-305.200940		-305.204925	
1+3	-874.489974		-874.503757	
ET1a	-874.486357	2.3	-874.496734	4.4
ET1b	-874.483054	4.3	-874.494074	6.1
CA1a	-874.604482	-71.9	-874.612753	-68.4
CA1b	-874.605729	-72.6	-874.614524	-69.5

1	-569.289034		-569.298832	
4	-344.530224		-344.533805	
1+4	-913.819258		-913.832638	
ET2a	-913.813585	3.6	-913.822652	6.3
ET2b	-913.806748	7.9	-913.817043	9.8
CA2a	-913.928126	-68.3	-913.935196	-64.4
CA2b	-913.930035	-69.5	-913.938039	-66.1

Tableau 30 : les valeurs des énergies E et l'énergie libre ΔE en phase gazeuse dans le toluène, des points stationnaires mis en jeu dans les réactions de **YC1** avec le propiolate de méthyle **3** et but-2-ynoate de méthyle **4**.

Des études récentes concernant les réactions de cycloaddition ont montré que les solvants dans l'optimisation de la géométrie ont peu d'effet en raison du faible caractère polaire des deux **ETs** et **CAs**, et du toluène et du solvant dichlorométhane.¹²¹

¹²¹ Benchouk, W. ; Mekelleche, S. M. Silvi, B. ; Aurell, M. J. ; Domingo, L. R. *J. Phys. Org. Chem.* **2011**, 24, 611.

Par conséquent, les effets de solvant du toluène sur les énergies sont considérés par des calculs d'énergie en un seul point sur les géométries optimisées en utilisant la méthode de **PCM** (polarisable consistent model). La barrière d'activation pour les cycloadditions augmente de 2,1 (**ET1a**) et 2,7 (**ET2a**) kcal/mol. Cependant, les effets de solvant ne modifient pas la régiosélectivité en phase gazeuse. Cela veut dire que les effets de solvant ont peu d'influence sur les réactions de cycloaddition dipolaire -1,3.

Concernant toujours le toluène, d'autres calculs thermodynamiques ont montré une différence d'enthalpie libre entre chaque paire similaire de régioisomère **ETs**. Les valeurs des enthalpies libres d'activation sont : 20,9 (**ET1a**), 21,9 (**ET1b**), 24,4 (**ET2a**) et 26,8 (**ET2b**) kcal/mol (Tableau 31 ; Figure 14 et 15).

	H (ua)	ΔH (Kcal/mol)	ΔS (ua)	S (ua)	G (ua)	ΔG (Kcal/mol)
1	-569.147496		120.1		-569.220966	
3	-305.124479		86.0		-305.177108	
ET1a	-874.264564	4.7	163.8	-42.3	-874.364774	20.9
ET1b	-874.262105	6.2	165.2	-41.0	-874.363148	21.9
CA1a	-874.377419	-66.2	159.1	-47.0	-874.474749	-48.1
CA1b	-874.379184	-67.3	157.8	-48.3	-874.47572	-48.7
4	-344.423889		100.1		-344.485118	
ET2a	-913.561256	6.4	173.1	-47.1	-913.667148	24.4
ET2b	-913.555725	9.8	176.1	-44.2	-913.663413	26.8
CA2a	-913.671318	-62.7	167.6	-52.6	-913.773854	-42.5
CA2b	-913.673939	-64.4	168.8	-51.4	-913.777191	-44.6

Tableau 31 : Les énergies totales et relatives des deux réactions **1+3** et **1+4**, enthalpies (H et ΔH), l'entropie (S et ΔS) et les enthalpies libres (G et ΔG) à 110 °C dans le toluène pour les points stationnaires impliqués dans les réactions de cycloaddition de **YC1** avec le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4**.

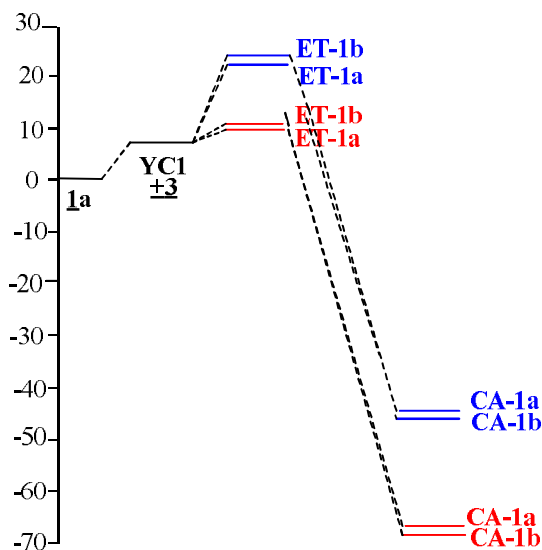


Figure 14 : Profils énergétiques associés à la réaction domino entre l'oxirane **1a** et le propiolate de méthyle **3**.

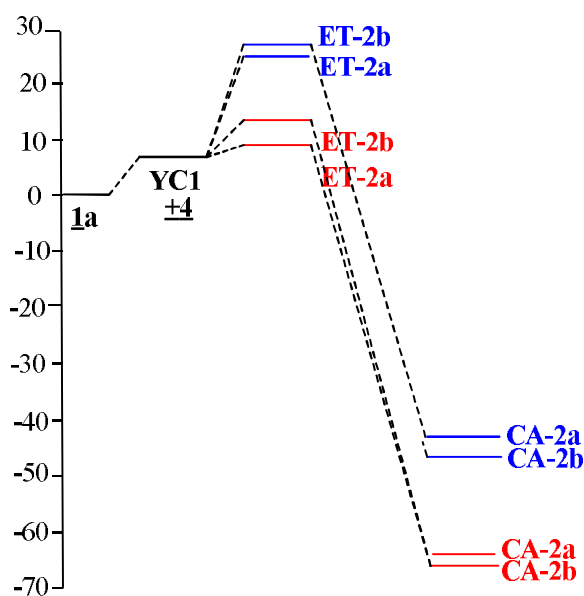


Figure 15 : Profils énergétiques associés à la réaction domino entre l'oxirane **1a** et le but-2-ynoate de méthyle **4**

Plusieurs conclusions peuvent être tirées à partir de ces valeurs d'énergies

1) Ces enthalpies d'activation ne sont pas très élevées. Cependant, le caractère endothermique pour la formation de YC1 augmente les enthalpies libres d'activation de ces réactions à 29,6 (**ET1a**) et 33,1 (**ET2a**) kcal/mol et il est responsable de la haute température

exigée dans ces réactions thermiques.²⁹ L'enthalpie libre de **YC1** est de 8,7 kcal/mol au-dessus de l'époxyde correspondant.²⁹

2) La présence d'un groupement méthyle libérant des électrons dans le but-2-ynoate de méthyle **4** augmente l'énergie libre d'activation de 3,5 kcal/mol par rapport à celle du propiolate de méthyle **3**.

3) La régiosélectivité mesurée comme la différence d'énergie d'activation libre entre les deux régioisomères **ET** reste presque inchangée après les calculs thermodynamiques : $\Delta G_{(ET1b-ET1a)} = 1.0$ kcal/mol et $\Delta G_{(ET2b-ET2a)} = 2.4$ kcal/mol.

4) Ces réactions de cycloaddition sont fortement exothermiques, dégageant une quantité d'énergie entre -42,5 à -48,7. Par conséquent, elles peuvent être considérées comme irréversibles.

II.3- Géométrie des états de transition

La géométrie des états de transition impliqués dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3** ou le but-2-ynoate de méthyle **4** est donnée dans la figure 16.

²⁹ Bentabed-Ababsa, G. ; Derdour, A. ; Roisnel, T. ; Sáez, J. A. ; Domingo L. R. ; Mongin, F. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3144.

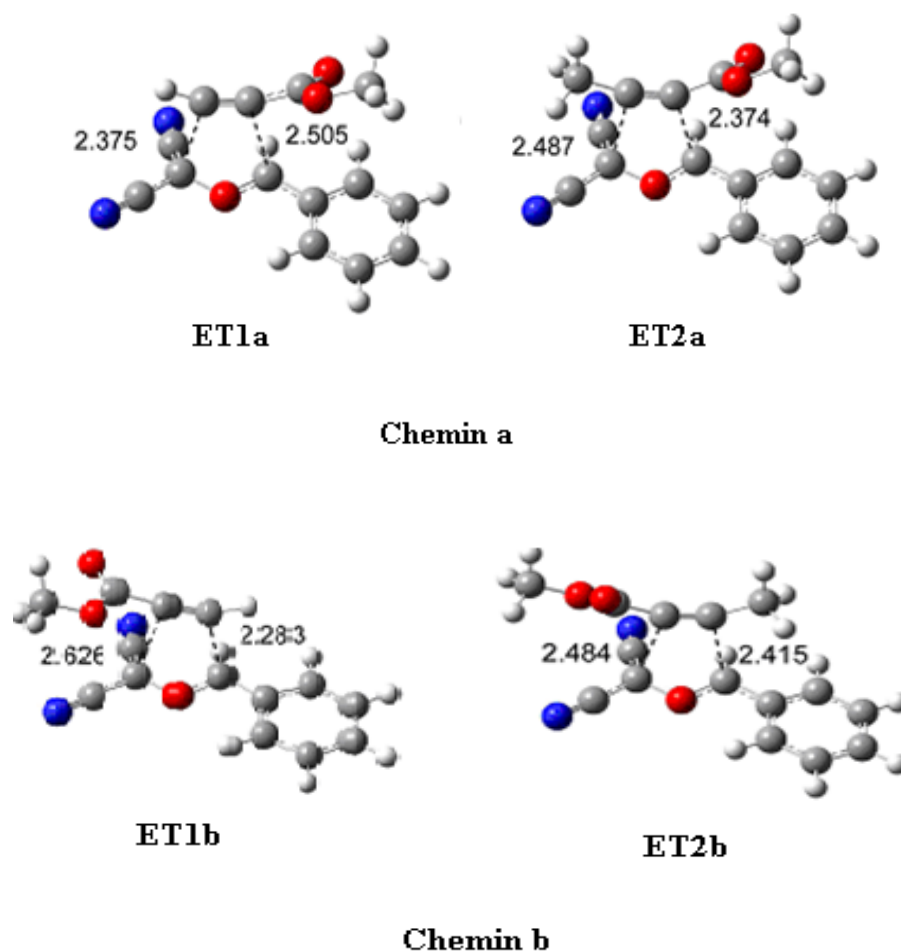


Figure 16: structures des états de transition impliqués dans les réactions entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4** (les longueurs de liaison sont exprimées en Å°).

Dans les états de transition **ET** associés à la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3**, les longueurs des liaisons C-C formées sont : 2,375 Å (C2-C5) et 2,505 Å (C3-C4) pour **ET1a**, et 2,283 Å (C3-C5) et 2,626 Å (C2-C4) pour **ET1b**. Concernant la réaction avec le but-2-ynoate de méthyle **4**, ces longueurs de liaisons sont de : 2,487 Å (C2-C5) et 2,347 Å (C3-C4) pour **ET2a**, et de 2,415 Å (C3-C5) et 2,484 Å (C2-C4) pour **ET2b**.

La structure électronique des états de transition **ET** impliqués dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4** a été analysée en utilisant l'ordre de liaison (BO) de Wiberg¹²² et le transfert de charge (TC) pour chaque état de transition.

¹²² Wiberg, K. B. *Tetrahedron*. **1968**, 24, 1083.

La mesure de la formation de liaison à **ETS** est fournie par les BOs. Dans les états de transition associés à la réaction de cycloaddition entre **YC1** et le propiolate de méthyle **3**, les valeurs de la BO des liaisons C-C formées sont : 0,22 (C2-C5) et 0,17 (C3-C4) pour **ET1a**, et 0,26 (C3-C5) et 0,15 (C2-C4) pour **ET1b**, tandis que ceux de la réaction de cycloaddition avec le but-2-ynoate de méthyle **4** sont : 0,22 (C1-C5) et 0,19 (C3-C4) pour **ET2a**, et 0,22 (C3-C5) et 0,18 (C1-C4) pour **ET2b**.

Plusieurs conclusions peuvent être tirées de ces valeurs :

1) les valeurs relatives basses de BO trouvées aux quatre **ET** indiquent qu'ils ont un caractère en accord avec les énergies d'activation très faible et le caractère exothermique élevé de ces processus.¹²³

2) les valeurs de BO similaires des deux liaisons conduisant aux **ET** indiquent qu'ils ne présentent pas un asynchronisme marqué dans la formation des liaisons comme on pouvait s'y attendre dans un processus impliquant des réactifs asymétriques polaires.

3) Dans les quatre **ET**, la formation de la liaison C-C à la position β dans **3** et **4** est légèrement plus avancée que dans la position α .

4) Le caractère polaire ou non-polaire de ces réactions de cycloaddition a été analysé par évaluation de TC des quatre **ET**. Les charges naturelles ont été partagées entre **YC1** et les alcynes. Dans **ET**, la charge sur le **YC1** est de 0,05 pour **ET1a**, 0,02 pour **ET1b**, 0,00 pour **ET2a** et -0,01 pour **ET2b**.

5) Ces transferts de charge négligeables indiquent que ces réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 ont un caractère non polaire.

II.4- Analyse basée sur les indices de réactivités

Des études récentes concernant les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 ont montré que l'analyse des indices de réactivité, définis dans le concept de la théorie de la densité fonctionnelle DFT¹²⁴⁻¹²⁵ sont des outils puissants pour étudier la réactivité.

¹²³ Hammond, G. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 334.

¹²⁴ Geerlings, P. ; De Proft F. Langenaeker, W. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1793.

¹²⁵ Ess, D. H.; Jones, G. O. ; Houk, K. N. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, 348, 2337.

Dans le tableau 32, les propriétés globales statiques (potentiel chimique électronique, μ ; dureté chimique, η ; électrophilie globale, ω ; et nucléophilie globale N) pour l'ylure de carbonyle **YC1** et le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4** sont présentées.

	μ (ua)	η (ua)	ω (eV)	N (eV)
1	-4.61	2.47	4.29	3.28
3	-4.42	6.43	1.52	1.48
4	-4.04	6.32	1.29	1.92

Tableau 32

Le potentiel chimique électronique μ du propiolate de méthyle **3**, $\mu = -4,42$ eV, et du but-2-ynoate de méthyle **4**, $\mu = -4,04$ eV, est légèrement supérieur à celui de **YC1** -4,61 eV. Les écarts de potentiels chimiques électroniques entre les réactifs, $\Delta\mu$, sont en dessous de 0,6 eV. Ces faibles valeurs ne permettent pas de prédire clairement le sens du transfert de charge tout au long de ces réactions de cycloaddition polaire.

Les ylures de carbonyle **YC1** présentent une très grande valeur d'électrophilie, $\omega = 4,29$ eV ($X = H$) ; ils peuvent donc être classés parmi les électrophiles forts dans une échelle d'électrophilie. D'autre part, l'**YC1** a aussi une valeur très grande de nucléophilie, $N = 3,28$ eV, ainsi il est classé comme un fort nucléophile dans l'échelle de nucléophilie. En conséquence, **YC1** peut agir comme un puissant électrophile vers des espèces nucléophiles et comme un puissant nucléophile vers des espèces électrophiles.

Le propiolate de méthyle **3** et le but-2-ynoate de méthyle **4** présentent une faible électrophilie, $\omega = 1,52$ et $1,29$ eV, respectivement. Ils sont classés comme des électrophiles marginaux. D'autre part, ils ont des valeurs un peu faibles de nucléophilie, $N = 1,48$ et $1,92$ eV, respectivement, ils sont également classés comme des nucléophiles pauvres. Comme on s'y attendait, la substitution par un groupement méthyle dans le but-2-ynoate de méthyle **4** diminue le caractère électrophile, et augmente le caractère nucléophile.

L'analyse des indices de réactivité indique que **YC1** peut participer à des réactions de cycloaddition dipolaire en raison de son haut caractère électrophile et nucléophile. Le faible pouvoir nucléophile et électrophile du propiolate de méthyle **3** et du but-2-ynoate de méthyle

4 empêche leur participation à la cycloaddition polaire. Le comportement des alcynes **3** et **4** pourrait être responsable du faible transfert de charge observée aux **ET** correspondants.

III- Étude théorique de la réaction de cycloaddition de l'ylure de carbonyle à la cyclopentènone en utilisant les calculs MPWB1K/6-311G (d)

Afin d'expliquer le mécanisme moléculaire de la réaction domino entre l'oxirane **1a** et la cyclopentènone **19** conduisant aux tétrahydrofuranes **24a** et **24'a**, une étude de la réaction a été réalisée à l'aide de la méthode DFT au niveau des calculs MPWB1K / 6-311G (d). L'étude a été réalisée par l'équipe du professeur Luis Domingo de l'Université de Valencia (Espagne).

III.1- Mécanisme de la réaction de cycloaddition

La réaction de cycloaddition thermique entre l'époxyde **1a** et la cyclopentènone **19** conduisant aux cycloadduits **24a** et **24'a** est un procédé domino qui comprend deux réactions consécutives :

- 1- l'ouverture thermique du cycle de l'époxyde **1a** par rupture de la liaison C-C pour conduire à l'ylure de carbonyle **YC1**.
- 2- la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre **YC1** et la cyclopentènone **19** pour donner les tétrahydrofuranes **24a** et **24'a**.

Pour expliquer la réactivité et la sélectivité de cette réaction en chaîne, l'aspect énergétique et géométrique de cette réaction a été théoriquement étudié en utilisant les méthodes DFT au niveau MPWB1K / 6-311G (d) et au niveau de la MEDT (théorie de la densité électronique moléculaire).

La première étape de cette réaction est l'ouverture thermique du cycle époxyde **1a** par rupture de la liaison C2-C3 de l'oxirane pour conduire à l'ylure de carbonyle **YC1** avec une enthalpie d'activation très élevée (33,0 Kcal/mol (**ET-o**)).

En raison de l'asymétrie de l'ylure de carbonyle **YC1** et de la cyclopentènone **19**, la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre ces deux réactifs conduit à quatre produits. Les deux stéréoisomères *endo* et *exo* sont liés aux deux modes d'approche stéréoisomériques de la cyclopentènone **19** et de l'atome d'oxygène de **YC1** hybridé sp^2 . Dans l'approche *endo*, la

cyclopentènone est situé au-dessus de l'oxygène O₁ de **YC1**, et les deux régioisomères *mé*ta et *para* sont liés aux deux modes d'approche régioisomérique des atomes de carbone C₅ et C₄ de la cyclopentènone **19** vers le carbone C₂ de **YC1**, de telle sorte que dans la position *mé*ta, qui est associée à la formation d'une liaison C₂-C₄, le groupement carbonyle de la cyclopentènone est situé à la troisième position par rapport à l'atome d'oxygène du tétrahydrofurane (Schéma 41).

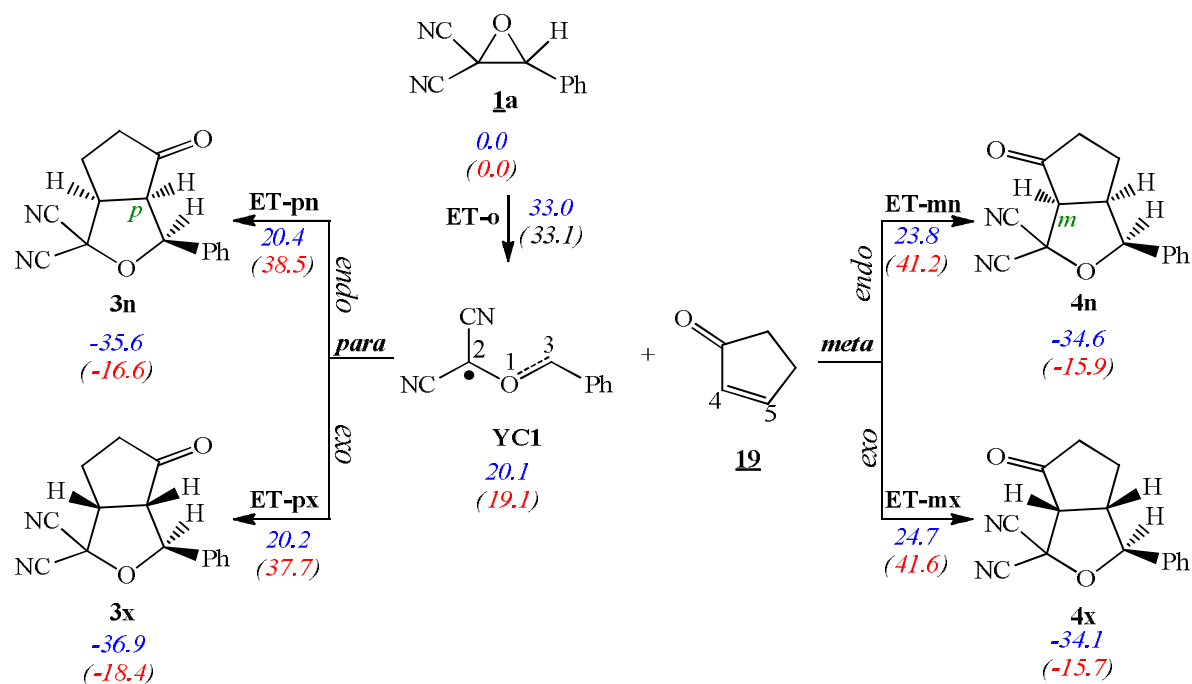


Schéma 41: Réaction domino entre l'oxirane **1a** et la cyclopentènone **19**

Les enthalpies d'activations associées aux quatre états de transitions de la réaction de cycloaddition entre **YC1** et la cyclopentènone **19** sont : 0,2 (**ET-pn**), 0,1 (**ET-px**), 3,6 (**ET-mn**) et 4,6 (**ET-mx**) kcal/mol. La formation des tétrahydrofuranes correspondants est fortement exothermique entre 54 et 57 kcal/ mol.

Quelques conclusions peuvent être tirées de ces résultats énergétiques :

1) La réaction de cycloaddition entre **YC1** et la cyclopentènone **19** a eu lieu avec une enthalpie d'activation très faible 0,1 (**ET-px**) kcal/mol.

2) Cette réaction de cycloaddition est complètement *para* régiosélective. Les états de transitions **ET-mn** et **ET-mx** ont des enthalpies d'activations égales à 3,6 kcal/mol et 4,6 Kcal/mol respectivement. Ces énergie sont supérieur à celle de l'état de transition le plus favorable **ET-px**, mais elles présentent une mauvaise stéréosélectivité *exo*, car l'énergie de **ET-pn** est égale à 0,1 kcal/mol supérieur à l'énergie de **ET-px**.

3) L'enthalpie libre est très faible et le fort caractère exothermique de cette réaction de cycloaddition montre que **YC1** a une réactivité pseudo di radicalaire.

III.2- Géométrie des états de transition

Les géométries des états de transitions mis en jeu dans ces cycloadditions sont données dans la figure 17. Les longueurs de liaisons formées dans les états de transition sont :

- 2.090 Å (C₂(**YC1**)-C₃(**YC**) pour **ET0** (l'ouverture thermique de l'époxyde),
- 2.363 Å (C₂(**YC1**)-C₅(**19**) et 2.391 Å (C₃(**YC1**)-C₄(**19**) pour **ET-pn**,
- 2.457 Å (C₂(**YC1**)-C₅(**19**) et 2.293 Å (C₃(**YC1**)-C₄(**19**) pour **ET-px**,
- 2.528 Å (C₂(**YC1**)-C₄(**19**) et 2.239 Å (C₃(**YC1**)-C₅(**19**) pour **ET-mn**,
- 2.503 Å (C₂(**YC1**)-C₄(**19**) et 2.245 Å (C₃(**YC1**)-C₅(**19**) pour **ET-mx**.

Quelques conclusions peuvent être tirées de ces valeurs :

- 1) Les états de transition des régioisomères *para* sont les plus favorable. Dans l'état de transition **ET-px**, la formation des liaisons C-C sont légèrement asynchrones que celles du régioisomère **ET-pn** qui sont synchrones.
- 2) Dans l'état de transition **ET-px** qui est le plus favorable, la formation d'une liaison C-C pseudo di radicalaire impliquant le carbone C₂ de l'ylure de carbonyle **YC1** apparaît plus importante que celle impliquant le carbone C₃.
- 3) Les états de transition *méta* qui sont les plus défavorable sont légèrement plus asynchrones que celles des états de transition *para*.
- 4) Les longues distances entre les atomes de carbone impliqués dans la formation de nouvelles liaisons simples représentent le caractère précoce de l'état de transition associé à des réactions de cycloaddition de type pseudo di radicalaire.

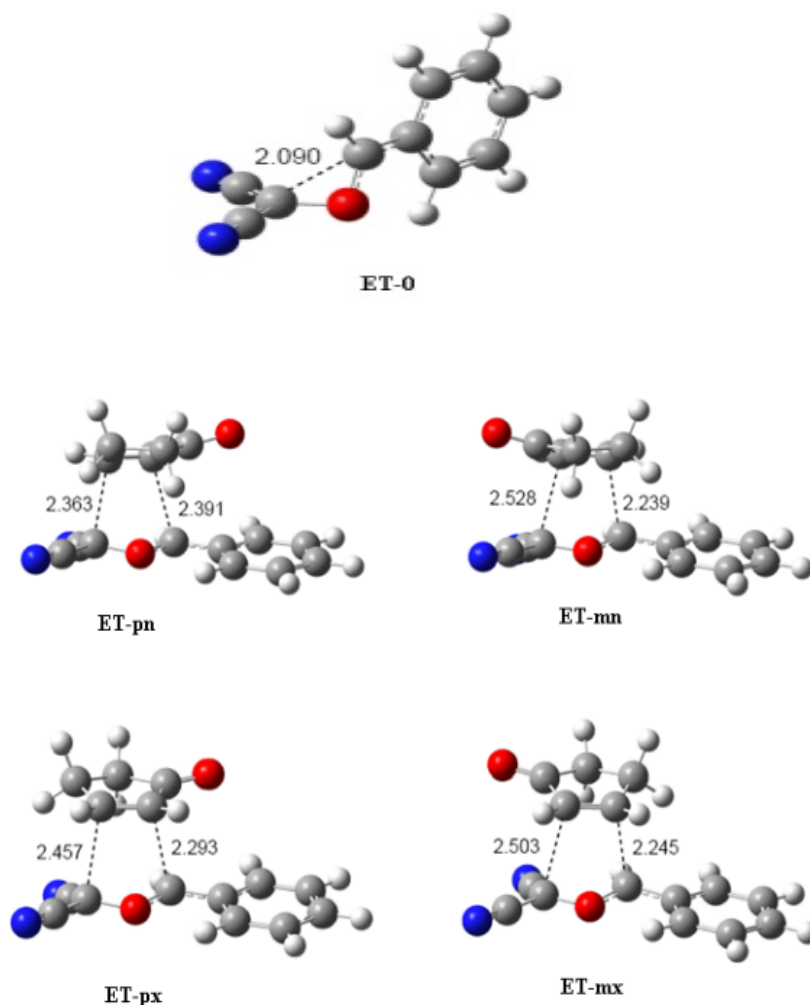


Figure 17 : géométrie des états de transition mis en jeu dans la réaction de cycloaddition entre l'ylure de carbonyle **YC1** et la cyclopentènone **19**. Les longueurs de liaisons sont exprimées en Å°

III.3- L'analyse de la population naturelle (APN)

La nature électronique de la réaction de cycloaddition entre **YC1** et la cyclopentènone **19** a été évaluée en calculant le transfert de densité globale d'électron (**GEDT**) des états de transition associée aux quatre voies obtenues dans le toluène. Dans les réactions polaire, il y a un transfert de densité d'électrons du nucléophile à l'électrophile, qui est mesuré par la valeur **GEDT** au **ET** des réactions ; plus la valeur **GEDT** est large plus la réaction est polaire.

Des études approfondies ont permis d'établir de bonnes corrélations entre le caractère polaire des réactions et leur faisabilité. Il est à noter que le concept **GEDT**¹²⁶ vient de l'observation que le transfert de densité d'électrons qui se déroule à partir d'un nucléophile à un électrophile le long d'une réaction polaire n'est pas un processus local, mais un processus global impliquant les deux molécules.

Le transfert de densité globale d'électron (**GEDT**) est calculé en divisant les charges atomiques naturelles obtenues à travers l'APN entre **YC1** et la cyclopentènone **19**. Les valeurs sont égales à : -0,02e (**ET-pn**), 0,01e (**ET-px**), 0,02e (**ET-mn**) et 0,01e (**ET-mx**). Malgré le fort caractère électrophile de **YC1**, $\omega = 4,29$ eV et le caractère nucléophile modéré de la cyclopentènone **19** $N = 2,66$ eV, le caractère de cette réaction de cycloaddition est apolaire.

Par conséquent, l'enthalpie d'activation très faible associée à cette réaction de cycloaddition et les valeurs **GEDT** inappréciables des états de transition **ET** suggèrent un mécanisme de type pseudo di radicalaire.

III.4- Analyse thermodynamique de la réaction domino entre **YC1** et **19**

Le tableau 33 montre les enthalpies (H et ΔH), les entropies (S et ΔS) et les enthalpies libres (G et ΔG) à 110°C dans le toluène pour les points stationnaire impliqués dans les réactions de cycloaddition domino de l'ylure de carbonyle **YC1** avec la cyclopentènone **19**.

¹²⁶ Domingo, L. R. *RSC Adv.* **2014**, 4, 32415-32428.

	H (ua)	ΔH (Kcal/mol)	S (ua)	ΔS (ua)	G (ua)	ΔG (Kcal/mol)
1a	-569.005194		113.942		-569.075283	
19	-269.163993		79.017		-269.212599	
ET-o	-568.952598	33.0	113.691	-0.3	-569.022532	33.1
YC1	-568.973099	20.1	116.747	2.8	-569.044914	19.1
ET-pn	-838.136715	20.4	145.884	-47.1	-838.226453	38.5
ET-px	-838.137001	20.2	147.606	-45.4	-838.227798	37.7
ET-mn	-838.131312	23.8	147.704	-45.3	-838.222169	41.2
ET-mx	-838.129835	24.7	149.255	-43.7	-838.221646	41.6
3n	-838.225857	-35.6	143.771	-49.2	-838.314295	-16.6
3x	-838.227998	-36.9	144.998	-48.0	-838.317191	-18.4
4n	-838.224257	-34.6	144.708	-48.3	-838.313271	-15.9
4x	-838.223479	-34.1	145.400	-47.6	-838.312919	-15.7

Tableau 33

Une représentation schématique des profils d'énergie libre et d'enthalpie est donnée dans la figure 18.

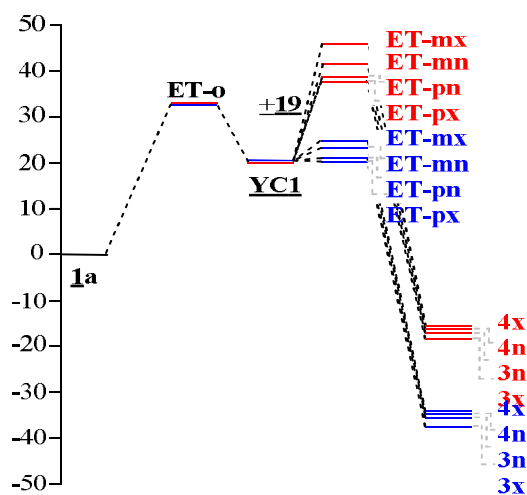


Figure 18 : Profil énergétique associé à la réaction domino entre l'oxirane **1a** et la cyclopentènone **19** (Enthalpie (bleu), l'enthalpie libre d'activation (rouge) en Kcal/mol

Quelques conclusions peuvent être tirées à partir du profil énergétique représenté dans la figure 18 :

1) Le caractère endothermique de la formation de **YC1** et les entropies d'activation défavorables associées à la réaction de cycloaddition avec la cyclopentènone **19** implique que cette étape est déterminante et qu'elle suit un processus domino.

2) L'enthalpie libre d'activation élevée associée à la vitesse de l'étape déterminante égale à 37,7 kcal/mol, représente les conditions thermiques difficiles exigées pour l'obtention des tétrahydrofuranes **3** et **4**.

3) La différence d'enthalpie libre entre **ET-px** et **ET-mn** est de l'ordre de 3,5 kcal/mol, cela veut dire que cette réaction est complètement régiosélective.

4) L'entropie et l'enthalpie augmente la différence d'enthalpie libre entre **ET-pn** et **ET-px** de 0,8 kcal/mol, cela est en accord avec le rapport expérimental endo/exo égal à 60/40.

5) L'enthalpie libre d'activation élevée associée à la rétro-cycloaddition est de 54 kcal/mol, rend cette réaction domino irréversible

6) Le mélange de réaction observée des tétrahydrofuranes **3n** et **3x** est obtenu par contrôle cinétique. En outre, le caractère exothermique élevé de ce processus rend cette réaction domino thermodynamiquement très favorable.

IV-Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons étudié par la méthode de calculs DFT (density functional theory), les différentes approches dipôle **1a** avec les deux type de dipolarophiles ; le propiolate de méthyle **3** ou le but-2-ynoate de méthyle **4** et la cyclopentènone **19** conduisant à des dihydrofuranes et des tétrahydrofuranes respectivement.

Ce sont des processus domino qui comportent deux réactions consécutives :

- 1- L'ouverture de l'époxyde **1a** pour conduire à l'ylure de carbonyle **YC1** correspondant.
- 2- La réaction de cycloaddition entre **YC1** et les deux dipolarophiles acétyléniques **3** et **4** ou bien éthylénique **19**.

La réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 présente une énergie d'activation très faible, et elle est complètement régiosélective.

CONCLUSION GÉNÉRALE

CONCLUSION GÉNÉRALE

Nous nous sommes intéressés dans ce travail à la synthèse de deux nouvelles familles d'hétérocycles de types tétrahydrofurane et dihydrofurane par réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 entre des ylures de carbonyle issus de l'ouverture thermique de la liaison C-C de *gem*-dicyanoépoxydes diversement substitués et différents types de dipolarophiles, à savoir éthyléniques activés par des carbonyles et acétyléniques.

Pour y accéder, nous avons choisi la méthode du chauffage classique en présence et en absence de catalyseur (InCl_3 , CuBr et CuCl). Des études comparatives ont été établies et l'utilisation de la catalyse nous a permis d'améliorer les rendements et de réduire les temps réactionnels en particulier dans le cas de CuCl .

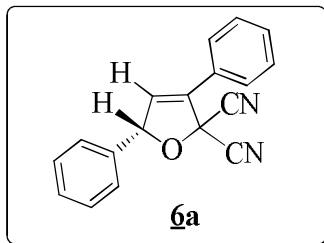
Pour chaque famille d'hétérocycles synthétisés, nous avons étudiés l'approche dipôle-dipolarophile en faisant appels à des calculs théorique DFT (density functional theory) afin de mieux comprendre le mécanisme réactionnel entre les deux substituants. Pour les deux familles (tétrahydrofurane et dihydrofurane), la réaction s'est avéré domino, passant par deux étapes réactionnelles.

Après identification structurale par diffraction au rayons X des hétérocycles tétrahydrofuranes et dihydrofuranes, quelques-uns ont été testés pour leurs activités anticancérogènes, antimicrobiennes et antifongiques. Les résultats sont comparables, prometteurs et d'une grande efficacité par rapport aux témoins choisis.

Annexe

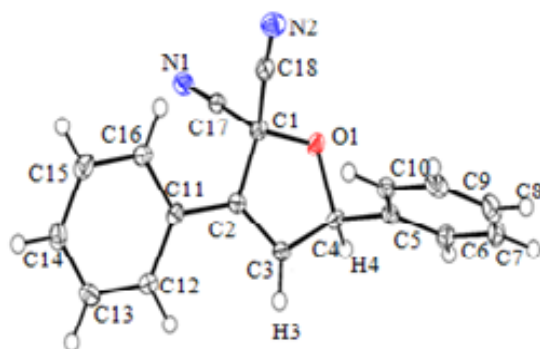
Études cristallographiques

* 3,5-diphényl-(2H,5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile **6a**



DONNEES STRUCTURALES

(C₁₈ H₁₂ N₂ O); M = 272.3. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), T = 100(2) K; monoclinic P 21 (I.T.#4), a = 7.7576(3), b = 6.0070(2), c = 14.7572(6) Å, β = 93.710(2) °, V = 686.24(4) Å³, Z = 2, d = 1.318 g.cm⁻³, μ = 0.083 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program¹²⁷, and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELXL-97)¹²⁸ with the aid of the WINGX¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 1721 unique intensities and 190 parameters converged at ωR (F²) = 0.067 (R (F) = 0.0275) for 1649 observed reflections with I > 2 σ (I).



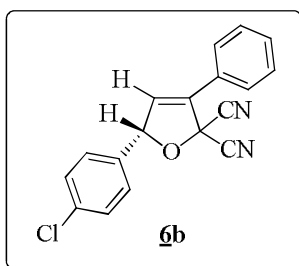
¹²⁷Altomare, A.; Burla, M. C.; Camalli, M.; Cascarano, G.; Giacovazzo, C.; Guagliardi, A.; Moliterni, A. G. G.; Polidori, G.; Spagna, R. *J. Appl. Cryst.*, **1999**, 32, 115-119.

¹²⁸Sheldrick, G. M.; *Acta Cryst. A64*, **2008**, 112-122.

¹²⁹Farrugia, L. J.; *J. Apply. Cryst.*, **2012**, 45, 849-854.

Table 1: Crystal data and structure refinement for **6a**

Empirical formula	C ₁₈ H ₁₂ N ₂ O
Formula weight	272.3
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21
Unit cell dimensions	a = 7.7576(3) Å, alpha = 90 ° b = 6.0070(2) Å, beta=93.710(2)° c = 14.7572(6) Å, gamma = 90 °
Volume	686.24(4) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.318 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.083 mm ⁻¹
F (000)	284
Crystal size	0.29 x 0.17 x 0.03 mm
Theta range for data collection	3.66 to 27.48 °
h_min, h_max	-7, 10
k_min, k_max	-7, 6
l_min, l_max	-18, 19
Reflections collected / unique	8178 / 1721[R (int) = 0.031]
Completeness to theta_max	0.997
Absorption correction type	Multi-scan
Max.and min. transmission	0.998, 0.864
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1721 / 1 / 190
Goodness-of-fit	1.089
Final R indices [I>2sigma (I)]	R1 = 0.0275, wR2 = 0.067
R indices (all data)	R1 = 0.0295, wR2 = 0.0687
Largest diff. peak and hole	0.227 and -0.166e.A ⁻³

* 5-(4-Chlorophényl)-3-phényl-(2H, 5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonirile **6b**

DONNEES STRUCTURALES

$C_{36} H_{22} Cl_2 N_4 O_2$; $M = 613.48$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 100(2) \text{ K}$; monoclinic P 2 $_1$ /a (I.T.#14), $a = 11.0917(5)$, $b = 17.5158(6)$, $c = 16.2080(6) \text{ \AA}$, $\beta = 109.615(2)^\circ$, $V = 2966.2(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.374 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.260 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program¹²⁷ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-97)¹²⁸ with the aid of the WINGX¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 6660 unique intensities and 398 parameters converged at $\omega R (F^2) = 0.131$ ($R (F) = 0.0449$) for 6009 observed reflections with $I > 2\sigma (I)$.

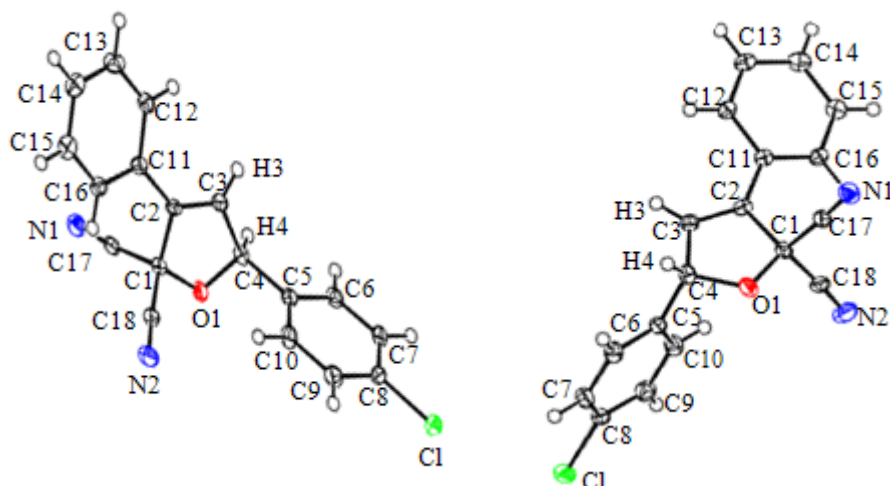
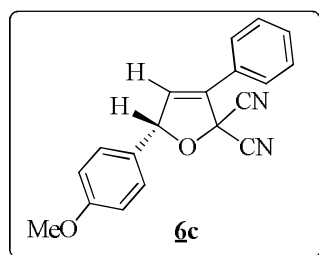
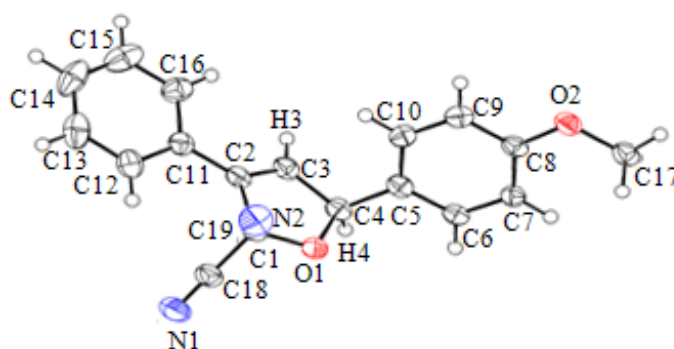


Table 2: Crystal data and structure refinement for **6b**

Empirical formula	C ₃₆ H ₂₂ Cl ₂ N ₄ O ₂
Formula weight	613.48
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 21/a
Unit cell dimensions	a = 11.0917(5) Å, alpha = 90 ° b = 17.5158(6) Å, beta = 109.615(2) ° c = 16.2080(6) Å, gamma = 90 °
Volume	2966.2(2) Å ³
Z, Calculated density	4, 1.374 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.260 mm ⁻¹
F(000)	1264
Crystal size	0.42 x 0.37 x 0.3 mm
Theta range for data collection	2.91 to 27.41 °
h_min, h_max	-14, 11
k_min, k_max	-16, 22
L_min, l_max	-20, 20
Reflections collected / unique	20379 / 6660 [R (int) = 0.0359]
Completeness to theta_max	0.988
Absorption correction type	multi-scan
Max. And min. transmission	0.925, 0.784
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	6660 / 0 / 398
Goodness-of-fit	1.068
Final R indices [I>2sigma (I)]	R1 = 0.0449, wR2 = 0.131
R indices (all data)	R1 = 0.0503, wR2 = 0.1369
Largest diff. peak and hole	0.336 and -0.337 e.Å ⁻³

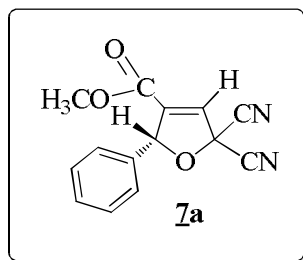
* *-(4-Méthoxyphényl)-3-phényl-(2H, 5H)-dihydrofurane-2,2-dicarbonitrile 6c***DONNEES STRUCTURALES**

(C₁₉ H₁₄ N₂ O₂); $M = 302.32$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; triclinic $P-1$ (I.T.#2), $a = 7.446(4)$, $b = 7.670(3)$, $c = 16.378(10) \text{ \AA}$, $\alpha = 96.97(4)$, $\beta = 102.06(2)$, $\gamma = 118.99(2)^\circ$, $V = 772.5(7) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $d = 1.3 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.086 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷, and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (SHELXL-97)¹²⁸ with the aid of the WINGX¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3395 unique intensities and 211 parameters converged at $\omega R (F^2) = 0.2758$ ($R (F) = 0.0897$) for 2690 observed reflections with $I > 2\sigma (I)$.

**Table 3:** Crystal data and structure refinement for **6c**

Empirical formula	C ₁₉ H ₁₄ N ₂ O ₂
Formula weight	302.32
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	Triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 7.446(4) Å, alpha = 96.97(4) ° b = 7.670(3) Å, beta = 102.06(2) ° c = 16.378(10) Å, gamma = 118.99(2) °
Volume	772.5(7) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.3 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.086 mm ⁻¹
F(000)	316
Crystal size	0.55 x 0.37 x 0.26 mm
Theta range for data collection	3.48 to 27.44 °
h_min, h_max	-9, 9
k_min, k_max	-9, 9
L_min, l_max	-21, 21
Reflections collected / unique	8622 / 3395 [R (int) = 0.0429]
Completeness to theta_max	0.963
Absorption correction type	Multi-scan
Max. And min. transmission	0.978, 0.722
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3395 / 0 / 211
Goodness-of-fit	1.173
Final R indices [I>2sigma (I)]	R1 = 0.0897, wR2 = 0.2758
R indices (all data)	R1 = 0.102, wR2 = 0.292
Largest diff. peak and hole	0.414 and -0.265 e.Å ⁻³

* *2,2-dicyano-5-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylatede méthyle* **7a**



DONNEES STRUCTURALES

(C₁₄ H₁₀ N₂ O₃); M = 254.24. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), T = 200(2) K; orthorhombic P 21 21 21 (I.T.#19), a = 6.355, b = 8.01, c = 24.798 \AA , V = 1262.4 \AA^3 , Z = 4, d = 1.338 g.cm⁻³, $\mu = 0.096 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program¹²⁷ and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELX-97)¹²⁸ with the aid of the WINGX¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 2876 unique intensities and 173 parameters converged at $\omega R (F^2) = 0.0921$ (R (F) = 0.0391) for 2380 observed reflections with I > 2 σ (I).

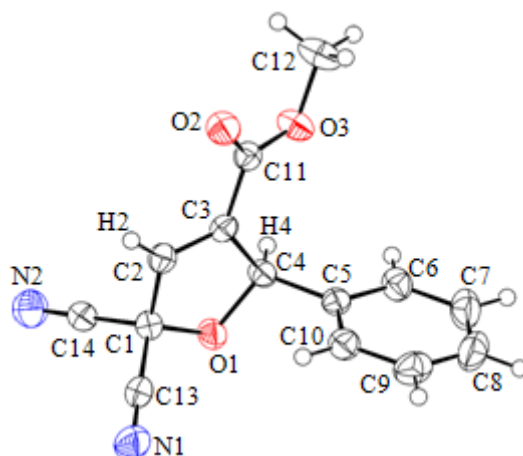
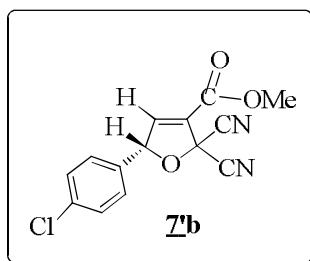


Table 4: Crystal data and structure refinement for **7a**

Empirical formula	C ₁₄ H ₁₀ N ₂ O ₃
Formula weight	254.24
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	orthorhombic, P 21 21 21
Unit cell dimensions	a = 6.355 \AA , $\alpha = 90^\circ$

	$b = 8.01 \text{ \AA}$, $\beta = 90^\circ$
	$c = 24.798 \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	1262.4 \AA^3
Z, Calculated density	4, $1.338 \text{ (g.cm}^{-3}\text{)}$
Absorption coefficient	0.096 mm^{-1}
F (000)	528
Crystal size	$0.3 \times 0.25 \times 0.2 \text{ mm}$
Theta range for data collection	$3.54 \text{ to } 27.49^\circ$
h_{min} , h_{max}	-8, 8
k_{min} , k_{max}	-10, 10
l_{min} , l_{max}	-32, 32
Reflections collected / unique	18424/2876[R (int)= 0.0394]
Completeness to θ_{max}	0.994
Absorption correction type	multi-scan
Max. And min. transmission	0.981, 0.962
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2876 / 0 / 173
Goodness-of-fit	0.946
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	$R1 = 0.0391$, $wR2 = 0.0921$
R indices (all data)	$R1 = 0.0546$, $wR2 = 0.103$
Largest diff. peak and hole	0.188 and $-0.202 \text{ e.\AA}^{-3}$

* *5-(4-Chlorophényl)-2,2-dicyano-(2H,5H)-dihydrofurane-3-carboxylate de Méthyle $\underline{7'b}$*



DONNEES STRUCTURALES

(C₁₄ H₉ Cl N₂ O₃); $M = 288.68$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 200(2) \text{ K}$; monoclinic $P2_1/c$ (I.T.#14), $a = 11.0681(3)$, $b = 9.2126(3)$, $c = 13.3847(3) \text{ \AA}$, $\beta = 90.0100(10)^\circ$, $V = 1364.78(7) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $d = 1.405 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.288 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹²⁸ with the aid of the *WINGX*¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 3101 unique intensities and 182 parameters converged at $\omega R (F^2) = 0.0906$ ($R (F) = 0.0372$) for 2394 observed reflections with $I > 2\sigma (I)$.

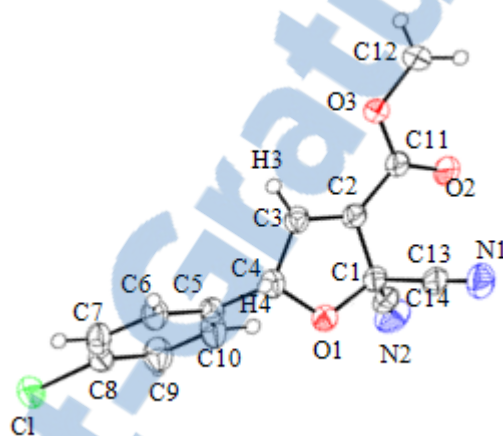
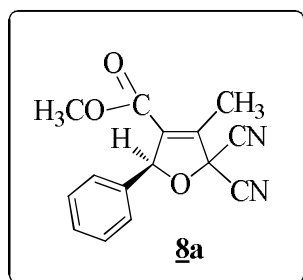


Table 5: Crystal data and structure refinement for **7b**

Empirical formula	C ₁₄ H ₉ Cl N ₂ O ₃
Formula weight	288.68
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 \AA
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 11.0681(3) \text{ \AA}$, $\alpha = 90^\circ$ $b = 9.2126(3) \text{ \AA}$, $\beta = 90.0100(10)^\circ$ $c = 13.3847(3) \text{ \AA}$, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1364.78(7) \text{ \AA}^3$
Z, Calculated density	4, $1.405 \text{ (g.cm}^{-3}\text{)}$
Absorption coefficient	0.288 mm^{-1}
F(000)	592
Crystal size	$0.47 \times 0.26 \times 0.11 \text{ mm}$

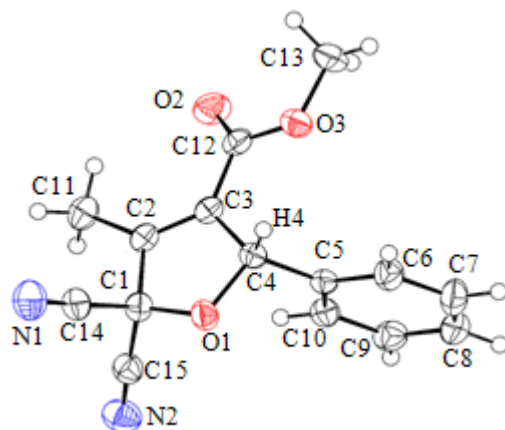
Theta range for data collection	3.04 to 27.45 °
h_min, h_max	-13, 14
k_min, k_max	-11, 8
L_min, l_max	-17, 17
Reflections collected / unique	10042 / 3101 [R (int) = 0.0312]
Completeness to theta_max	0.993
Absorption correction type	multi-scan
Max. And min. transmission	0.969, 0.867
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3101 / 0 / 182
Goodness-of-fit	1.058
Final R indices [I > 2sigma (I)]	R1 = 0.0372, wR2 = 0.0906
R indices (all data)	R1 = 0.0511, wR2 = 0.098
Largest diff. peak and hole	0.209 and -0.378 e.A ⁻³

* *2,2-dicyano-3-méthyl-5-phényl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de Méthyle* **8a**



DONNEES STRUCTURALES

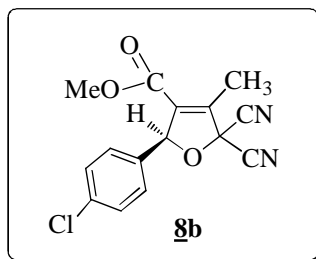
(C₁₅ H₁₂ N₂ O₃); *M* = 268.27. KappaCCD diffractometer, Mo-K α radiation (λ = 0.71073 Å), *T* = 200(2) K; monoclinic *P*2₁ (I.T.#4), *a* = 8.5077(4), *b* = 9.6154(5), *c* = 9.3240(4) Å, β = 116.932(7) °, *V* = 680.02(6) Å³, *Z* = 2, *d* = 1.31 g.cm⁻³, μ = 0.093 mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷ and then refined with full-matrix least-square methods based on *F*² (*SHELXL-97*)¹²⁸ with the aid of the *WINGX*¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on *F*² with 1659 unique intensities and 183 parameters converged at $\omega R (F^2) = 0.0784$ (*R* (*F*) = 0.0346) for 1509 observed reflections with *I* > 2 σ (*I*).

**Table 6:** Crystal data and structure refinement for **8a**

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₃
Formula weight	268.27
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, P 2 ₁
Unit cell dimensions	a = 8.5077(4) Å, alpha = 90 ° b = 9.6154(5) Å, beta = 116.932(7) ° c = 9.3240(4) Å, gamma = 90 °
Volume	680.02(6) Å ³
Z, Calculated density	2, 1.31 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.093 mm ⁻¹
F (000)	280
Crystal size	0.33 x 0.32 x 0.08 mm
Theta range for data collection	3.24 to 27.5 °
h_min, h_max	-11, 11
k_min, k_max	-12, 12
L_min, l_max	-11, 12
Reflections collected / unique	10464 / 1659 [R (int) = 0.0371]
Completeness to theta_max	0.998
Absorption correction type	multi-scan
Max. And min. transmission	0.993, 0.960
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	1659 / 1 / 183

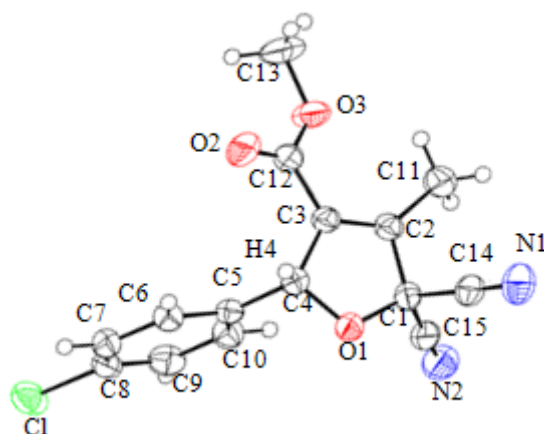
Goodness-of-fit	1.085
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0346, wR2 = 0.0784
R indices (all data)	R1 = 0.0411, wR2 = 0.0832
Largest diff. peak and hole	0.164 and -0.154 e.Å ⁻³

* *5-(4-Chlorophényl)-2,2-dicyano-3-méthyl-(2H,5H)-dihydrofurane-4-carboxylate de Méthyle 8b*



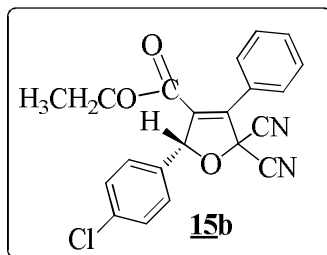
DONNEES STRUCTURALES

(C₁₅ H₁₁ Cl₁ N₂ O₃); M = 302.71. λ diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å), T = 200(2) K; triclinic P -1 (I.T.#2), a = 6.545, b = 10.072, c = 11.676 Å, $\alpha = 107.83$, $\beta = 101.23$, $\gamma = 92.8$ °, V = 713.8 Å³, Z = 2, d = 1.408 g.cm⁻³, $\mu = 0.279$ mm⁻¹. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program¹²⁷, and then refined with full-matrix least-square methods based on F² (SHELX-97)¹²⁸ with the aid of the WINGX¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. Except XXX linked hydrogen atoms that were introduced in the structural model through Fourier difference maps analysis, H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F² with 3257 unique intensities and 192 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1052$ (R (F) = 0.0474) for 2050 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

**Table 7:** Crystal data and structure refinement for **8b**

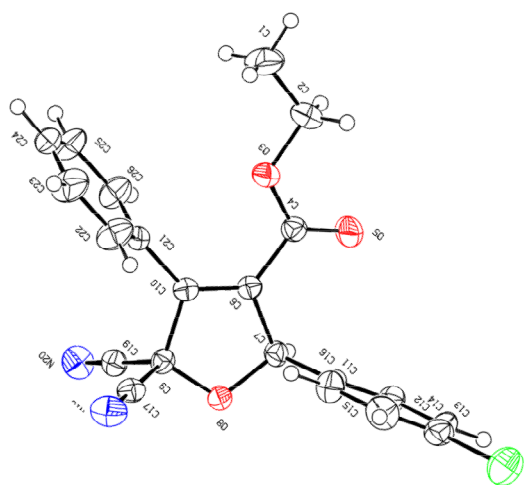
Empirical formula	C ₁₅ H ₁₁ Cl N ₂ O ₃
Formula weight	302.71
Temperature	200(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P -1
Unit cell dimensions	a = 6.545 Å, alpha = 107.83 ° b = 10.072 Å, beta = 101.23 ° c = 11.676 Å, gamma = 92.8 °
Volume	713.8 Å ³
Z, Calculated density	2, 1.408 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.279 mm ⁻¹
F (000)	312
Crystal size	0.3 x 0.25 x 0.2 mm
Theta range for data collection	3.27 to 27.49 °
h_min, h_max	-7, 8
k_min, k_max	-13, 13
L_min, l_max	-15, 15
Reflections collected / unique	11348 / 3257 [R (int) = 0.0526]
Completeness to theta_max	0.997
Absorption correction type	none
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	3257 / 0 / 192
Goodness-of-fit	1.025
Final R indices [I > 2sigma (I)]	R1 = 0.0474, wR2 = 0.1052
R indices (all data)	R1 = 0.0975, wR2 = 0.1333

Largest diff. peak and hole

0.225 and -0.355 e.Å⁻³* 5-(4-chlorophényl)-2,2-dicyano-3-phényl-2,5-dihydrofuran-4-carboxylate d'éthyle **15b**

DONNÉES STRUCTURALES

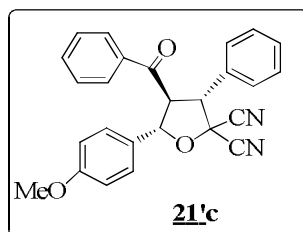
C₂₁ H₁₅ Cl N₂ O₃; $M = 378.8$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 150(2) \text{ K}$; monoclinic $P 2_1/c$ (I.T.#14), $a = 6.2559(2)$, $b = 11.4701(5)$, $c = 26.2540(13) \text{ \AA}$, $\beta = 90.365(2)^\circ$, $V = 1883.84(14) \text{ \AA}^3$. $Z = 4$, $d = 1.336 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.226 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷ and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹²⁸ with the aid of the *WINGX*¹²⁹ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic atomic displacement parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 4293 unique intensities and 245 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1171$ ($R(F) = 0.048$) for 2875 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

**Table 8:** Crystal data and structure refinement for **15b**

Empirical formula	$C_{21} H_{15} Cl N_2 O_3$
Formula weight	378.8
Temperature	150(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, $P 2_1/c$
Unit cell dimensions	$a = 6.2559(2)$ Å, $\alpha = 90^\circ$ $b = 11.4701(5)$ Å, $\beta = 90.365(2)^\circ$ $c = 26.2540(13)$ Å, $\gamma = 90^\circ$
Volume	$1883.84(14)$ Å ³
Z, Calculated density	4, 1.336 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.226 mm ⁻¹
$F(000)$	784
Crystal size	0.4 x 0.3 x 0.15 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.93 to 27.48 °
h_min, h_max	-8, 6
k_min, k_max	-14, 14

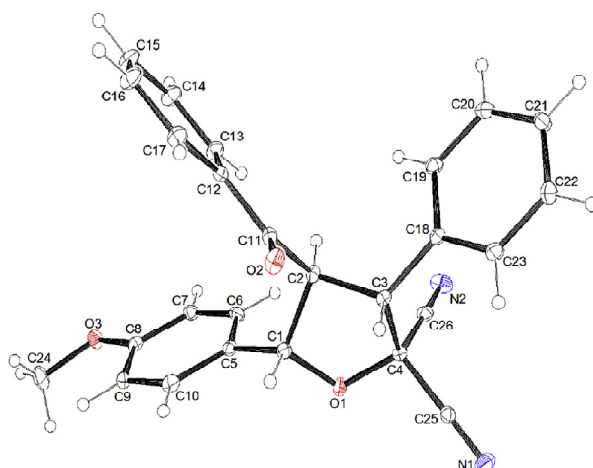
l_min, l_max	-34, 34
Reflections collected / unique	16676 / 4293 [$R(int)^a = 0.0549$]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2875
Completeness to θ_{max}	0.999
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.967, 0.893
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4293 / 0 / 245
^b Goodness-of-fit	1.065
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1^c = 0.048, wR2^d = 0.1171$
R indices (all data)	$R1^c = 0.0791, wR2^d = 0.1356$
Largest diff. peak and hole	0.19 and $-0.335 e^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

* **4-Benzoyl-5-(4-méthoxyphényl)-3-phényltétrahydrofurane-2,2-dicarbonitrile 21'c**



DONNÉES STRUCTURALES

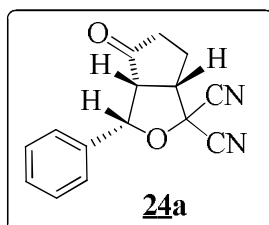
$C_{15}H_{12}N_2O_2$; $M = 525.27$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 100(2) \text{ K}$; orthorhombic P b c a, $a = 7.9165(4)$, $b = 13.9702(9)$, $c = 21.5846(13) \text{ \AA}$, $V = 2387.2(2) \text{ \AA}^3$. $Z = 8$, $d = 1.404 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.095 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷, and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹²⁹ with the aid of the *WINGX*¹²⁸ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2739 unique intensities and 172 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1034$ ($R(F) = 0.0477$) for 2703 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

**Table 9:** Crystal data and structure refinement for **21c**

Empirical formula	$C_{26}H_{20}N_2O_3$
Formula weight	408.44
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	triclinic, P-1
Unit cell dimensions	$a = 8.5336(12)$ Å, $\alpha = 101.087(6)^\circ$ $b = 10.6411(14)$ Å, $\beta = 107.846(6)^\circ$ $c = 13.399(2)$ Å, $\gamma = 111.557(6)^\circ$
Volume	$1049.0(3)$ Å ³
Z, Calculated density	2, 1.293 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.085 mm ⁻¹
$F(000)$	428
Crystal size	0.31 x 0.22 x 0.18 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	3.16 to 27.48 °
h_min, h_max	-11, 10
k_min, k_max	-13, 13
l_min, l_max	-17, 17
Reflections collected / unique	17940 / 4754 [R(int) = 0.0379]
Reflections [$I > 2\sigma$]	2875
Completeness to theta_max	0.991

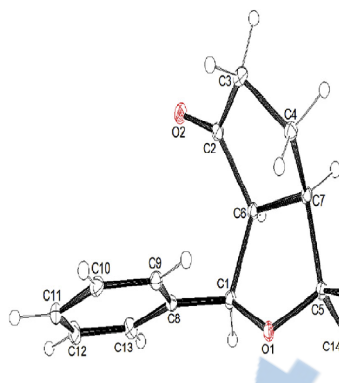
Absorption correction type	multi-scan
Max. and min. transmission	0.985 , 0.971
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4754 / 0 / 281
^b Goodness-of-fit	1.106
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1 = 0.055$, $wR2 = 0.1151$
R indices (all data)	$R1 = 0.0619$, $wR2 = 0.1185$
Largest diff. peak and hole	0.373 and $-0.211 \text{ e}^- \cdot \text{\AA}^{-3}$

* **4-oxo-3-phénylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furanne-1,1-dicarbonitrile 24a**



DONNÉES STRUCTURALES

$\text{C}_{15} \text{H}_{12} \text{N}_2 \text{O}_2$; $M = 525.27$. APEXII, Bruker-AXS diffractometer, Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073 \text{ \AA}$), $T = 100(2) \text{ K}$; orthorhombic P b c a, $a = 7.9165(4)$, $b = 13.9702(9)$, $c = 21.5846(13) \text{ \AA}$, $V = 2387.2(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 8$, $d = 1.404 \text{ g.cm}^{-3}$, $\mu = 0.095 \text{ mm}^{-1}$. The structure was solved by direct methods using the *SIR97* program¹²⁷, and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 (*SHELXL-97*)¹²⁹ with the aid of the *WINGX*¹²⁸ program. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. A final refinement on F^2 with 2739 unique intensities and 172 parameters converged at $\omega R(F^2) = 0.1034$ ($R(F) = 0.0477$) for 2703 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

**Table 9:** Crystal data and structure refinement for **24a**

Empirical formula	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O ₂
Formula weight	252.27
Temperature	100(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	orthorhombic, <i>Pbc</i>
Unit cell dimensions	<i>a</i> = 7.91165(4) Å, α = 90 ° <i>b</i> = 13.9702(9) Å, β = 90.365(2) ° <i>c</i> = 21.5846(13) Å, γ = 90 °
Volume	2387.2(2) Å ³
Z, Calculated density	8, 1.404 (g.cm ⁻³)
Absorption coefficient	0.095 mm ⁻¹
<i>F</i> (000)	1056
Crystal size	0.58 x 0.34 x 0.3 mm
Crystal color	colourless
Theta range for data collection	2.92 to 27.48 °
<i>h</i> _min, <i>h</i> _max	-10, 10
<i>k</i> _min, <i>k</i> _max	-18, 17
<i>l</i> _min, <i>l</i> _max	-27, 27
Reflections collected / unique	23274 / 2739 [R(int) = 0.0419]
Reflections [<i>I</i> >2 σ]	2875
Completeness to theta_max	0.999
Absorption correction type	multi-scan

Max. and min. transmission	0.972 , 0.941
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	4739 / 0 / 172
^b Goodness-of-fit	1.189
Final R indices [$I > 2\sigma$]	$R1 = 0.0477$, $wR2 = 0.1034$
R indices (all data)	$R1 = 0.0485$, $wR2 = 0.1039$
Largest diff. peak and hole	0.331 and -0.215 e ⁻ .Å ⁻³

ملخص

يتمثل الاهتمام الرئيسي لهذا العمل في تطوير منهجيات تركيبية جديدة تسمح بالحصول على جزيئات نشطة. في البداية، لقد ذكرنا العمل المختلف الذي تم إنجازه على ثنائي القطب جيم ديسانو إيبوكسيد باستخدام طرق تقليدية وغير تقليدية.

بعد اعتماد إجراء بسيط باستخدام التسخين التقليدي مع وبدون محفز CuCl أجرينا على جهة واحدة تفاعل سيكلو أديسيون ثنائي القطب- 3،1 بين الأيبوكسيد من جهة، والأسيتيلين والإيثيلين من جهة أخرى. تم تأسيس دراسة مقارنة بين الطريقتين. ثم، أجريت دراسة نظرية لفهم آلية التفاعل التي تحدث بين هذا الثنائي القطب والديولاروفيل. وأخيرا، تم تقييم بعض هذه الجزيئات (ديهيدروفوران وتيتراهيدروفوران) لأنشطتها أنتيبيروليفرتيف للخلايا السرطانية، مضاد للجراثيم ومضاد للفطريات. نتائج الاختبار جيدة.

كلمات مفتاحية : إيبوكسيد، سيكلو أديسيون ثنائي القطب- 3،1 ، ديهيدروفوران، تيتراهيدروفوران، الأسيتيلين، الإيثيلين، محفز ، أنتيبيروليفرتيف، مضاد للجراثيم، مضاد للفطريات.

Abstract

The main interest of this work was to develop new synthesis methodologies allowing to obtain potentially active molecules.

Firstly, we have recalled the different work done on *gem*-dicyanoepoxids dipols using different conventional and unconventional methods.

After adopting a simple procedure using conventional heating with and without CuCl catalyst, we carried out on the one hand 1,3-dipolar cycloaddition between epoxids on the one hand, and acetylenic and ethylenic on the other hand. A comparative study between the two methods has been established.

Then, a theoretical study was made to better understand the reaction mechanisms put into play between this kind of dipole and dipolarophile.

Finally, some of these molecules (dihydrofurans and tetrahydrofurans) have been evaluated for their antiproliferativ activities against cancer, antibacterial and antifungal cells. The test results are promising.

Key words: epoxids, 1,3-dipolar cycloaddition, dihydrofurans, tetrahydrofurans, acetylenic, ethylenic, catalyst, antiproliferative, antibacterial, antifungal.

Résumé

L'intérêt principal de ce travail est de développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'obtention de molécules potentiellement actives.

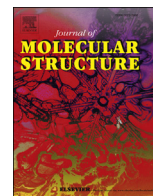
Dans un premier temps, nous avons rappelé les différents travaux réalisés sur les dipôles *gem*-dicyanoépoxydes utilisant différentes méthodes conventionnelles et non conventionnelles.

Après avoir adopté un mode opératoire simple utilisant le chauffage classique avec et sans catalyseur CuCl, nous avons réalisé d'une part la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les époxydes d'une part, et les acétyléniques et les éthyléniques d'autre part. Une étude comparative entre les deux méthodes a été établie.

Ensuite, une étude théorique a été faite pour mieux comprendre les mécanismes réactionnels mis en jeu entre ce genre de dipôle et de dipolarophile.

Finalement, certaines de ces molécules (dihydrofuranes et tétrahydrofuranes) ont été évaluées pour leurs activités antiprolifératives vis-à-vis de cellules cancéreuses, antibactériennes et antifongiques. Les résultats des tests sont prometteurs.

Mots-Clés : époxydes, cycloaddition dipolaire-1,3, dihydrofuranes, tétrahydrofuranes, acétyléniques, éthyléniques, catalyseur, antiprolifératives, antibactériennes, antifongiques.



A combined experimental and theoretical study of the thermal [3+2] cycloaddition of carbonyl ylides with activated alkenes

Samira Hamza-Reguig ^a, Ghenia Bentabed-Ababsa ^{a,****}, Luis R. Domingo ^{b,****},
Mar Ríos-Gutiérrez ^b, Stéphanie Philippot ^c, Stéphane Fontanay ^c, Raphaël E. Duval ^{c,***},
Sandrine Ruchaud ^d, Stéphane Bach ^{d,**}, Thierry Roisnel ^e, Florence Mongin ^{f,*}

^a Laboratoire de Synthèse Organique Appliquée, Faculté des Sciences Exactes et Appliquées, Université d'Oran 1 Ahmed Ben Bella, BP 1524 El M'Naouer, 31000 Oran, Algeria

^b Department of Organic Chemistry, University of Valencia, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, Valencia, Spain

^c UMR 7565, SRSMC, CNRS-Université de Lorraine, Faculté de Pharmacie, 5 rue Albert Lebrun, BP 80403, 54001 Nancy, France

^d Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS USR3151, "Protein Phosphorylation and Human Disease" Unit, Plateforme de criblage KISSf, Station Biologique de Roscoff, Place Georges Teissier, 29688 Roscoff, France

^e Centre de Diffractométrie X, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10B, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France

^f Chimie Organique et Interfaces, Institut des Sciences Chimiques de Rennes, UMR 6226, CNRS-Université de Rennes 1, Bâtiment 10A, Case 1003, Campus de Beaulieu, 35042 Rennes, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 September 2017

Received in revised form

3 December 2017

Accepted 14 December 2017

Available online 16 December 2017

Keywords:

[3+2] cycloaddition

Carbonyl ylides

Enones

Enamines

Tetrahydrofurans

Theoretical calculations

ABSTRACT

4-Benzoyl-3,5-diaryltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitriles were first synthesized from 2,2-dicyano-3-aryloxiranes and chalcones at toluene reflux; the 4,5-*cis* products proved to be predominantly formed and were isolated. Whereas shortened reaction times were observed by using microwave irradiation or catalytic cuprous chloride, no significant stereoselectivity change was in general noticed. Reacting 2,2-dicyano-3-aryloxiranes with 2-cyclopentenone next afforded 3-aryl-4-oxohexahydro-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1,1-dicarbonitriles, and the *endo* stereoisomers were isolated. That no stereoselectivity change was noticed in the presence of cuprous chloride rather suggests an impact of the salt on the epoxide ring opening. Finally, treatment of 2,2-dicyano-3-aryloxiranes by 2-morpholinoacrylonitrile yielded 3-cyano-3-morpholino-5-phenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitriles from which the preponderant *trans* isomers were isolated. Importantly, the molecular mechanism of the domino reaction between 2,2-dicyano-3-phenyloxirane and 2-cyclopentenone was studied. The rate-determining thermal ring opening of the oxirane is followed by a non-concerted *pseudoradical*-type reaction of the carbonyl ylide with 2-cyclopentenone. Using the bond evolution theory also allowed the regioselectivity of this non-polar reaction to be explained.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Tetrahydrofurans are found in various natural products, and many of these heterocycle-containing products show potent

* Corresponding author.

** Corresponding author.

*** Corresponding author.

**** Corresponding author.

E-mail addresses: badri_sofi@yahoo.fr (G. Bentabed-Ababsa), domingo@utopia.eu.es (L.R. Domingo), raphael.duval@univ-lorraine.fr (R.E. Duval), bach@sb-roscoff.fr (S. Bach), florence.mongin@univ-rennes1.fr (F. Mongin).

biological activities [1]. Consequently, the synthesis of tetrahydrofuran derivatives has attracted great attention due to their wide applications, notably in medicinal industry [2].

[3 + 2] Cycloaddition (32CA) reactions, whose general concept was introduced by Huisgen and co-workers in 1960s [3], have been established as one of the most powerful methods for the construction of oxygen-containing heterocycles [4] and led to combined experimental and theoretical studies in order to understand their underlying principles [5]. Carbonyl ylides (CYs), generated by thermal ring opening of epoxides, are known to react with multiple bonds of alkynes [6], alkenes [6a],[b],[7], imines [8], aldehydes [8c],[d],[9] ketones [10] and thioketones [11], affording highly

substituted dihydrofurans, tetrahydrofurans, oxazolidines, dioxolanes and oxathiolanes, respectively. In general, CYs are three-atom-components that react very quickly with either species containing a multiple bond, both in non-polar and polar *pseudodiradical*-type 32CA reactions with very low activation energies, below 1 kcal mol⁻¹ [12].

We previously performed studies on 32CA reactions between CYs generated by thermal ring opening of epoxides, on the one hand, and aldehydes [8d], imines [8d], ketones [10] and alkynes [6g], on the other hand. In particular, we investigated the mechanisms of these reactions through theoretical calculations using density functional theory (DFT) methods. In order to extend the knowledge on reactions involving such CYs, we studied the reactivity of these CYs toward enones (impact of microwave irradiation and presence of a Lewis acid) and enamines. More importantly, through suitable calculations, we could get important information on the pathway by which the cycloadducts are formed, and rationalize the regioselectivity observed.

2. Results and discussion

2.1. Synthetic aspects

We considered 32CA reactions between the different 2,2-dicyano-3-aryloxiranes **1a-c** and chalcones **2a-c** (Table 1). The reactions carried out in refluxing toluene and monitored by NMR (by taking samples from the reaction mixtures) afforded 4-benzoyl-3,5-diphenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitriles. Under classical heating in the absence of catalyst, the reactions were completed in times ranging from 24 h to 62 h; the presence of an electron-donating group (OMe) at the 4 position of the chalcone phenyl group favors the reaction (entries 5, 6, 12 and 13), as well as the presence of an electron-donating group (OMe) at the 4 position of the epoxide phenyl group (entries 8–13).

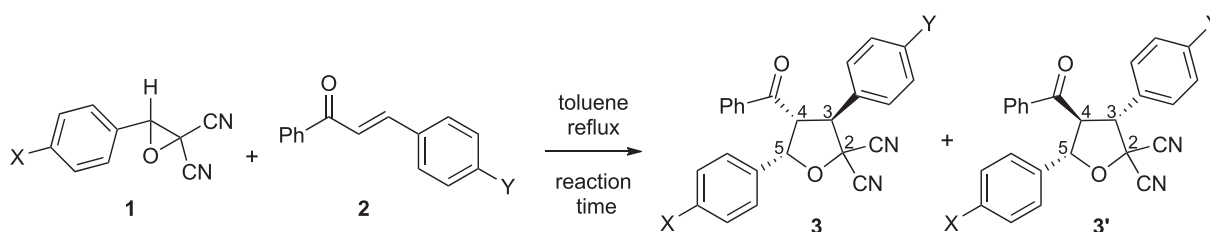
In order to reduce the reaction times required for these cycloaddition reactions, we performed experiments involving the epoxides **1a-c** and chalcone (**2a**) using microwave irradiation [13] at different powers and irradiation times [14]. The best results were obtained without solvent (power = 120 W), with shortened reaction times in comparison to the corresponding reactions in toluene at reflux (55 min instead of 56 h for **3'ba** (entry 1), 55 min instead of 62 h for **3'aa** (entry 7), and 44 min instead of 48 h for **3'ca** (entry 8).

If cuprous chloride has been recognized as a suitable catalyst for Huisgen's type reactions giving 1,2,3-triazoles from azides and alkynes [15], its use to catalyze other 1,3-dipolar cycloadditions is far from common. In the present case, shortened reaction times were noticed for all the tested substrates by using 0.3 equivalent of this salt (Table 1).

As evidenced by recording the ¹H NMR spectra of the crudes, the 4,5-*cis* products **3** were formed preponderantly in all the reactions whereas the 4,5-*trans* products **3'** could not be avoided. The former were all isolated by column chromatography over silica gel in yields ranging from 30 to 53% (Table 1) whereas the latter were only separated similarly in the case of **3'cb** (10–15% yield, entries 10 and 11). If microwave irradiation tends to favor the formation of the 4,5-*cis* products **3** in the case of **2a**, the impact of cuprous chloride on the stereoselectivity is less obvious.

HMBC and HMQC sequences were performed on a CDCl₃ solution of the product **3ba** in order to assign the ¹H and ¹³C NMR signals (see Supplementary data). The NOESY experiment showed a relationship between H4 (triplet at 5.13 ppm, coupling constant of 11 Hz) and H5 (doublet at 5.95 ppm, coupling constant of 9.6 Hz), but no relationship between H4 and H3 (doublet at 4.89 ppm, coupling constant of 11.5 Hz), in accordance with the structure proposed for **3ba** (concerning numbering, see Table 1). In addition, suitable crystals for X-ray diffraction of the minor diastereoisomer **3'ca** could be obtained, and allowed us to identify unequivocally its

Table 1
Cycloaddition reaction between CYs generated from the epoxides **1** and chalcones **2**.



Entry	X (1)	Y (2)	Catalyst (equiv)	Reaction time (h)	3:3' ratio ^a	Product(s), yield(s) ^b (%)
1	Cl (1b)	H (2a)	–	56 (0.9) ^{c,d}	52:48 (65:35) ^c	3ba , 42 (51) ^f
2			CuCl (0.3)	22	65:35	3ba , 50
3		Cl (2b)	–	48	62:38	3bb , 35
4			CuCl (0.3)	24	69:31	3bb , 43
5		OMe (2c)	–	38	80:20	3bc , 38
6			CuCl (0.3)	20	79:21	3bc , 45
7	H (1a)	H (2a)	–	62 (0.9) ^{c,d}	51:49 (68:32) ^c	3aa , 31 (45) ^f
8	MeO (1c)	H (2a)	–	48 (0.7) ^{c,e}	57:43 (83:17) ^c	3ca , 50 (53) ^f
9			CuCl (0.3)	18	56:44	3ca , 53
10		Cl (2b)	–	36	71:29	3cb , 37, 3'cb , 10
11			CuCl (0.3)	20	75:25	3cb , 45, 3'cb , 15
12		Cl (2b)	–	24	77:23	3cc , 30
13			CuCl (0.3)	18	72:28	3cc , 48

^a Determined from the ¹H NMR spectra of the crude.

^b After purification by column chromatography.

^c The values in brackets correspond to reactions performed without solvent with recourse to microwave irradiation (120 W).

^d 6 min to reach 80 °C, 9 min to reach 120 °C, and maintain at 120 °C for 40 min.

^e 3 min to reach 60 °C, 6 min to reach 80 °C, and maintain at 80 °C for 35 min.

structure (Fig. 1, left).

We next turned to the reaction of the 2,2-dicyano-3-aryloxiranes **1a–c** with 2-cyclopentenone (**4**) (Table 2). In refluxing toluene, two cycloadducts were formed regioselectively in reaction times ranging from 25 h (with the more reactive epoxide **1c**, entry 4) to 48 h (entry 1). The presence of cuprous chloride allowed the reaction times to be shortened, but did not modify significantly the stereoisomeric ratios (entries 2 and 5); this result is rather in agreement with an impact of the salt on the epoxide ring opening step of the reaction. Whereas Lewis acids such as BF_3 or AlCl_3 favor the ring aperture of epoxides by heterolytic rupture of their C–O bond to give zwitterionic species, the copper catalyst could favor the homolytic rupture of their C–C bond, yielding a carbonyl ylide (see Part 2.2).

In all the attempted reactions, the *endo* stereoisomers **5** were found to slightly predominate over the *exo* ones **5'**. Whereas the *endo* **5a** and **5b** were isolated by column chromatography over silica gel in about 50% yield (entries 1–3), the *exo* **5'b** and **5'c** were separated similarly in about 25% yield (entries 1, 4 and 5).

Two-dimension NMR sequences were performed as before on a CDCl_3 solution of the products **5b** and **5'b**. After assignment of the ^1H and ^{13}C NMR signals, the performed NOESY experiment evidenced a relationship between H4 (triplet at 3.36 ppm (8.6 Hz) and triplet at 3.24 ppm (7.8 Hz), respectively) and H3 (signals at 3.68–3.81 ppm) for both **5b** and **5'b**, as expected. Correlations between H4 and H5 (doublet at 5.52 ppm (9.1 Hz) and doublet at 5.34 ppm (6.7 Hz), respectively) were also identified for both **5b** and **5'b**, albeit to a smaller extent in the case of the minor stereoisomer. Importantly, correlation between H3 and H5 was only detected in the case of the predominant stereoisomer, in accordance with an *endo* arrangement (stereoisomer **5b**). Finally, suitable crystals for X-ray diffraction of the major stereoisomer **5a** could be obtained, allowing us to elucidate unambiguously its structure (Fig. 1, right).

The 2,2-dicyano-3-aryloxiranes **1a–c** were reacted with 2-morpholinoacrylonitrile (**9**) in refluxing toluene. 3-Cyano-3-morpholino-5-phenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitriles were obtained. As expected due to the presence of the electron-withdrawing group, the oxirane **1d** is less reactive, and is only converted similarly in refluxing xylene (Table 3).

Recording the ^1H NMR spectra of the crudes led to two sets of peaks. The preponderant *trans* products **10** were isolated from the mixture by recrystallization from ethanol in yields ranging from

37% to 62% (Table 3). From NMR data gathered from closely related 5-phenyltetrahydrofurans unsubstituted at their 4 position [16], one could estimate the *cis* and *trans* coupling constants values between H4 and H5 at ~6–7 Hz and ~10–11 Hz, respectively, and the assignment of H_a and H_b of **10** was made on this basis. Next, in the absence of structural proof, we assumed a more downfield signal for the proton closer to the nitrile function (H_a for **10**) [17], and attributed the main sets of peaks of the crudes to **10**.

2.2. Theoretical aspects

Recent molecular electron density theory [18] studies devoted to 32CA reactions have established a very good correlation between the electronic structure of three-atom-components and their reactivity toward ethylene [19]. Thus, depending on their electronic structure, the non-polar 32CA reactions were classified into *pseudodiradical-type* (*pdr-type*) [19], *pseudoradical-type* (*pmr-type*) [19b], *carbenoid-type* (*cb-type*) [20] and *zwitterionic-type* (*zw-type*) [19a] reactions. The reactivity trend decreases in the following order: *pseudodiradical* > *pseudoradical* > *carbenoid* > *zwitterionic*. The simplest azomethine ylide (AY) and CY have a *pseudodiradical* structure that enables them to react quickly in non-polar *pdr-type* reactions (see Scheme 1) [19a]. However, the substitution in these three-atom-components can modify their electronic structure, and consequently their reactivity [12].

In order to explain the molecular mechanism of these domino reactions, the reaction between the oxirane **1a** and smaller electron-deficient 2-cyclopentenone (**4**), yielding the tetrahydrofurans **5'a** and **6'a**, was theoretically studied using DFT methods. This theoretical study has been divided into two parts: (i) first, reaction paths associated with the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) were explored and characterized; and (ii) then, a bonding evolution theory [21] study along the most favorable reactive channel associated with the 32CA between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) was performed in order to characterize the molecular mechanism of these 32CA reactions.

2.2.1. Analysis of the reaction paths associated with the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**)

The reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) is a domino process that comprises two sequential reactions: (i) first, the thermal ring opening of the oxirane **1a** to yield CY **8** and (ii) second, the 32CA reaction of CY **8** with 2-cyclopentenone (**4**) to

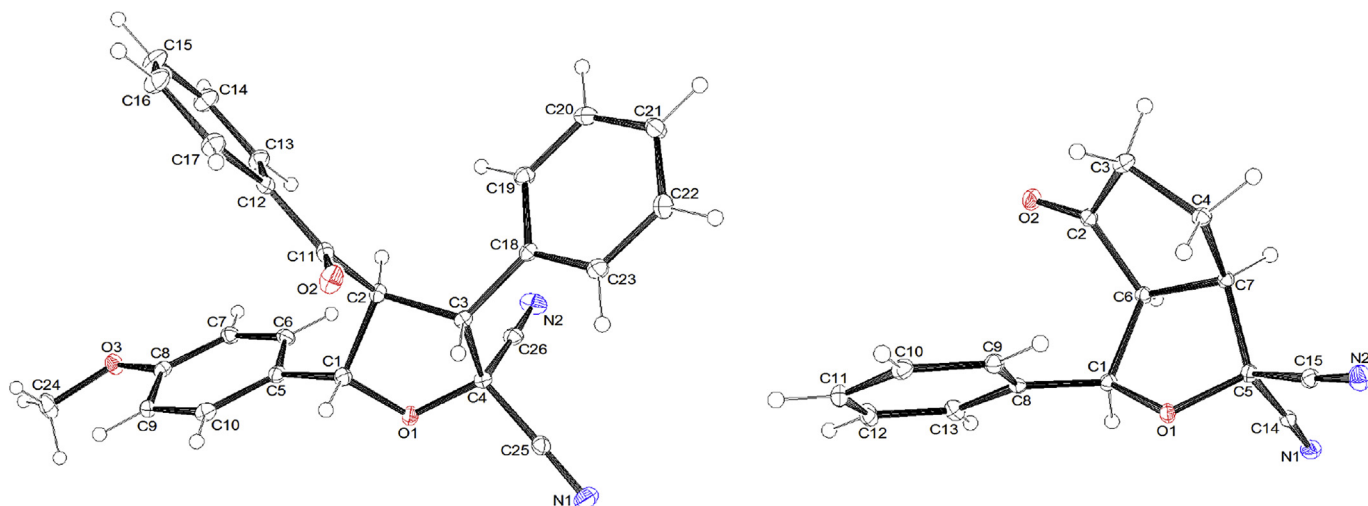
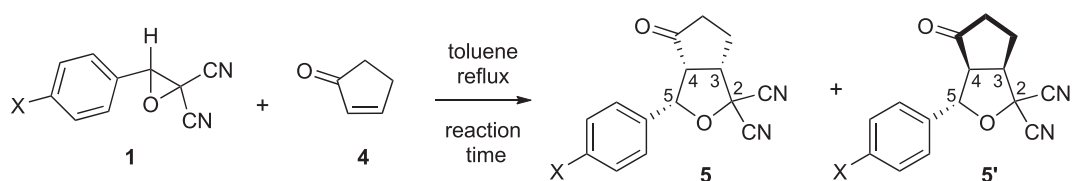


Fig. 1. ORTEP diagram (30% probability) of **3'ca** and **5a**.

Table 2
Cycloaddition reaction between CYs generated from the epoxides **1** and 2-cyclopentenone (**4**).³



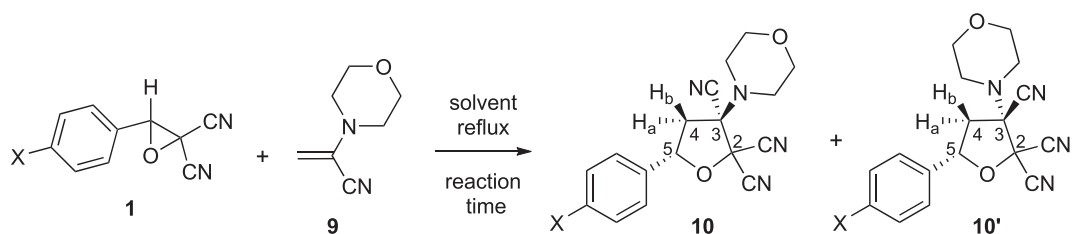
Entry	X (1)	Catalyst (equiv)	Reaction time (h)	5:5' ratio ^a	Product(s), yield(s) ^b (%)
1	Cl (1b)	–	48	60:40	5b , 45, 5'b , 23
2	H (1a)	CuCl (0.3)	24	57:43	5b , 50
3	H (1a)	–	46	59:41	5a , 51
4	MeO (1c)	–	25	57:43	5'c , 23 ^c
5	MeO (1c)	CuCl (0.3)	18	62:38	5'c , 29 ^c

^a Determined from the ¹H NMR spectra of the crude mixture.

^b After purification by column chromatography.

^c Attempts to isolate pure **5c** failed; estimated yields of **5'c** were given due to ~10% remaining **5c**.

Table 3
Cycloaddition reaction between CYs generated from the epoxides **1** and 2-morpholinoacrylonitrile (**9**).⁴



Entry	X (1)	Solvent	Reaction time (h)	10:10' ratio	Product(s), yield(s) ^a (%)
1	Cl (1b)	toluene	46	55:45	10b , 50
2	H (1a)	toluene	37	50:50	10a , 37
3	MeO (1c)	toluene	20	95:5	10c , 62
4	O ₂ N (1d)	xylene	38	62:38	10d , 45

^a After purification by recrystallization.



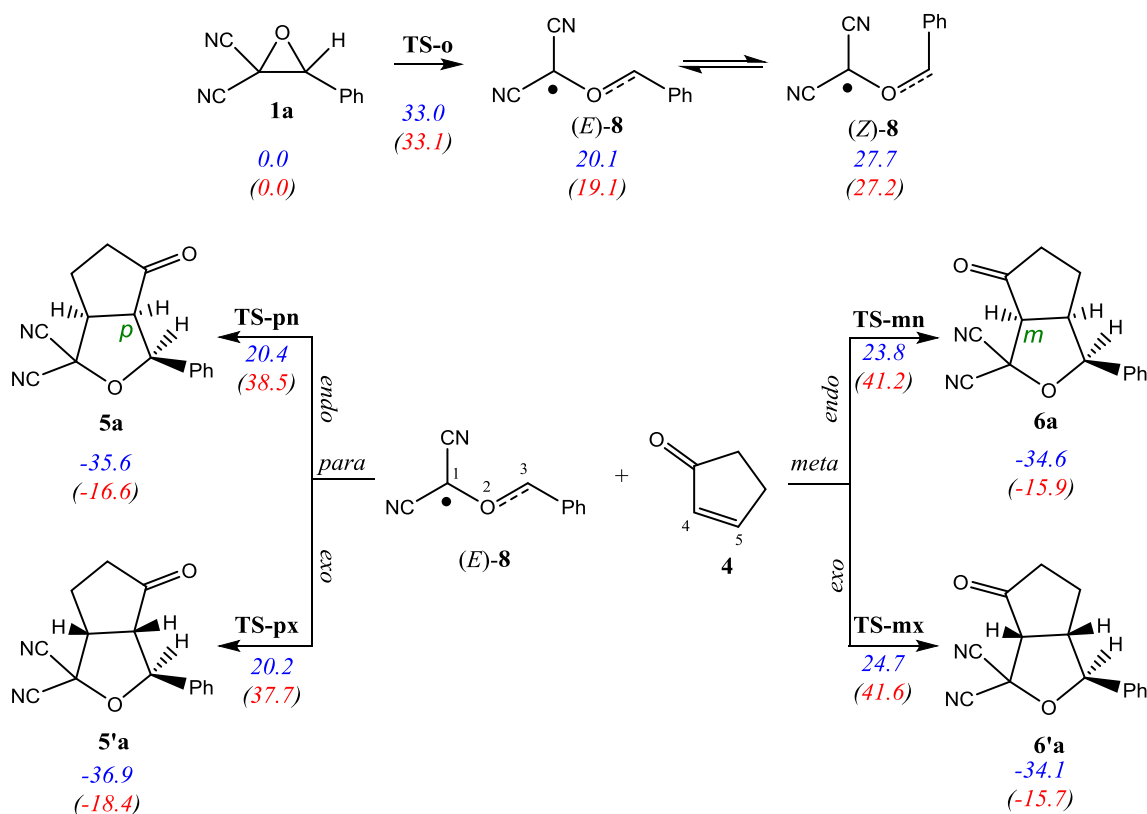
Scheme 1. Pseudoradical structures of the simplest azomethine ylide (AY) and CY.

give the tetrahydrofurans **5'****a** and **6'****a**. In order to explain the reactivity and the selectivities of this domino reaction, its energetic and geometrical aspects were theoretically studied within the molecular electron density theory [18], using DFT calculations at the MPWB1K/6-311G(d) computational level. Total and relative electronic energies, in gas phase and in toluene, of the stationary points involved in the two processes are given in Table S2 of the Supplementary data, relative enthalpies and Gibbs free energies are displayed in Scheme 2 and complete thermodynamic data are gathered in Table S3.

The thermal ring opening of the oxirane **1a** to yield CY **8** takes place through a one-step mechanism with a very high activation enthalpy, 33.0 kcal mol⁻¹ (**TS-o**), the reaction being strongly endothermic by 20.1 kcal mol⁻¹. Once CY **8** is formed, it can adopt

the *E* or *Z* configuration through the restricted rotation of the O2–C3 bond. In this way, while (*E*)-**8** presents a planar arrangement, (*Z*)-**8** is twisted as a consequence of the steric hindrance between the phenyl substituent and one cyano group. As this hindrance makes (*Z*)-**8** notably higher in energy than (*E*)-**8** (7.6 kcal mol⁻¹), only the *E* configuration of CY **8** is considered in the present study. The Electron Localization Function (ELF) topological analysis of the electron density of CY **8** indicates that this three-atom-component has a pseudoradical structure (see (*E*)-**8** in Scheme 2 and the ELF analysis in the Supplementary data). Note that the presence of the phenyl substituent at the C3 carbon of CY **8** causes the delocalization of one of the two pseudoradical centers present in the simplest CY (see Scheme 1). Consequently, it is expected that CY **8** participates in *pmr*-type 32CA reactions [19b].

Due to the non-symmetry of CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**), four reactive channels are feasible along the 32CA reaction between them (see Scheme 2). The two *endo* and *exo* stereoisomeric reactive channels are related to the two stereoisomeric approach modes of 2-cyclopentenone (**4**) toward the sp² hybridized O2 oxygen atom of CY **8**, so that along the *endo* approach, the cyclopentenone ring is situated above the O2 oxygen of the CY framework. The two possible *meta* and *para* regioisomeric channels are related to the two regioisomeric approach modes of the C4 or C5 carbon atoms of 2-cyclopentenone (**4**) toward the C1 carbon of CY **8** in such a manner that, along the *meta* reactive pathway associated with the



Scheme 2. Domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**). Relative enthalpies, in blue, and Gibbs free energies, in red, are given in kcal·mol⁻¹. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

C1–C4 bond formation, the carbonyl group of the cyclopentenone framework is situated at the third position relative to the tetrahydrofuran oxygen atom. One TS and its corresponding cycloadduct were located and characterized for each of the four competitive reaction channels, thus indicating that the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) takes place through a one-step mechanism (see Scheme 2).

The activation enthalpies associated with the four competitive reaction channels of the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) are 0.2 (TS-pn), 0.1 (TS-px), 3.6 (TS-mn) and 4.6 (TS-mx) kcal·mol⁻¹, formation of the corresponding tetrahydrofurans being strongly exothermic by between 54 and 57 kcal mol⁻¹. Two appealing conclusions can be drawn from these energy results: i) the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) takes place with a very low activation enthalpy, 0.1 (TS-px) kcal·mol⁻¹; ii) this 32CA reaction is completely *para* regioselective, as TS-mn is 3.5 kcal mol⁻¹ higher in energy than the most favorable TS-px, and presents poor *exo* stereoselectivity, as TS-pn is only 0.1 kcal mol⁻¹ higher in energy than TS-px. These results are in reasonable agreement with the experimental outcomes in which a mixture of *para* *endo/exo* adducts is obtained in a 59:41 ratio.

Fig. 2 shows the enthalpy and Gibbs free energy profiles associated with the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) in toluene. Along the ring opening of the oxirane **1a**, the relative Gibbs free energies are slightly higher than the enthalpy ones as a consequence of the unimolecular character of the reaction. Thus, while the activation Gibbs free energy increases only by 0.1 kcal mol⁻¹, the endergonic character of the reaction decreases by 1.1 kcal mol⁻¹ due to the slightly favorable relative entropy associated with the formation of CY **8** (see Table S3 of the

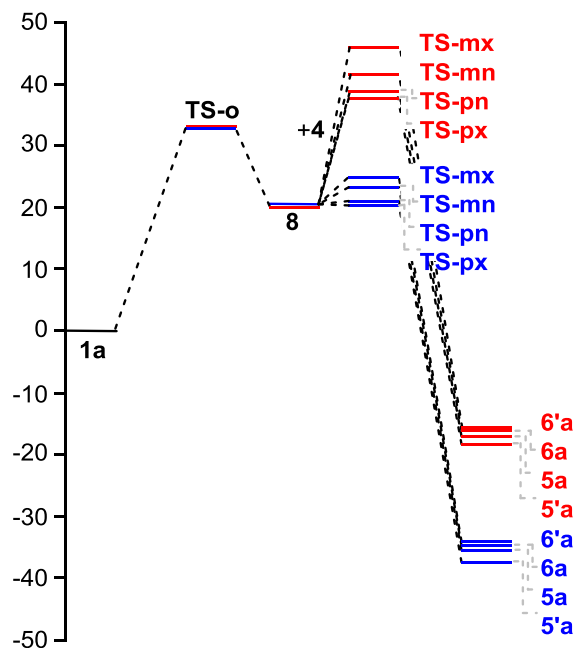


Fig. 2. Enthalpy, in blue, and Gibbs free energy, in red, profiles (in kcal·mol⁻¹) associated with the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) in toluene. Relative energies are given with respect to **1a** + **4**. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.)

Supplementary data). However, along the 32CA reaction, the relative Gibbs free energies considerably increase as a consequence of the unfavorable entropies associated with this bimolecular process. Thus, while the activation Gibbs free energies associated with the 32CA reaction increase by 17–18 kcal mol⁻¹, the exergonic character of the reaction decreases by ca. 19 kcal mol⁻¹.

Some appealing conclusions can be drawn from these thermodynamic profiles: i) despite the very low activation enthalpy associated with the 32CA reaction, the endergonic character of the formation of CY **8** together with the unfavorable activation entropies associated with the 32CA reaction with 2-cyclopentenone (**4**) causes this reaction to be the rate-determining step of this domino process. The high activation Gibbs free energy associated with the rate-determining step, 37.7 kcal mol⁻¹, accounts for the hard thermal conditions required for obtaining the tetrahydrofurans **5**(*)**a** and **6**(*)**a**; ii) as the Gibbs free energy difference between **TS-px** and **TS-mn** is 3.5 kcal mol⁻¹, this 32CA remains completely *para* regioselective, in complete agreement with the experimental outcomes; iii) inclusion of entropies to enthalpies increases the Gibbs free energy difference between **TS-pn** and **TS-px** to 0.8 kcal mol⁻¹, in reasonable agreement with the experimental *endo/exo* ratio of ~60/40; and iv) finally, the high activation Gibbs free energy associated with the retro-32CA reaction, ca. 54 kcal mol⁻¹, makes this domino reaction irreversible. Consequently, the observed reaction mixture of the tetrahydrofurans *endo* **5a** and *exo* **5'a** is obtained by kinetic control. In addition, the high exergonic character of this process makes this domino reaction thermodynamically very favorable.

The geometries of the TSs involved in the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) in toluene are given in Fig. 3. At **TS-o**, involved in the thermal ring opening of the oxirane **1a**, the distance between the two C1 and C3 carbons is 2.090 Å. At the *para* TSs, the distances between the C1 and C5, and the C3 and C4 carbons involved in the single bond formation are 2.363 and 2.391 Å at **TS-pn**, and 2.457 and 2.293 Å at **TS-px**, respectively. Likewise, at the *meta* TSs, the distances between the C1 and C4, and the C3 and C5 carbons involved in the single bond formation are 2.528 and 2.239 Å at **TS-mn**, and 2.503 and 2.245 Å at **TS-mx**, respectively. Three interesting conclusions can be drawn from these geometrical parameters: i) along the most favorable *para* regioisomeric reactive channels, while the C–C bond formation at the most favorable **TS-px** seems to be slightly asynchronous ($\Delta l = 0.16$), at **TS-pn** it appears to be practically synchronous ($\Delta l = 0.03$); ii) at the most favorable **TS-px**, the C–C bond formation involving the C1 *pseudoradical* carbon of CY **8** appears to be less advanced than that involving the C3 carbon; iii) in general, the most unfavorable *meta* TSs are slightly more asynchronous than the *para* ones (see Fig. 3).

Finally, the electronic nature of the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) was evaluated by computing the Global Electron Density Transfer [22] (GEDT) at the TSs associated with the four reactive pathways in toluene. Along a polar reaction, there is an electron density transfer from the nucleophile to the electrophile, which is measured by the GEDT value at the TSs of the reactions; the larger the GEDT at the TS, the more polar the reaction is. Cycloadditions with GEDT values near 0.0e correspond to non-polar processes, whereas values higher than 0.2e correspond to polar processes. Interestingly, thorough studies have permitted to establish good correlations between the polar character of the reactions and their feasibility; the more polar the reaction character, the faster the reaction is. It is noteworthy that the GEDT [22] concept comes from the observation that the electron density transfer that takes place from a nucleophile to an electrophile along a polar reaction is not a local process, but a global one involving the two molecules.

The negligible values of GEDT computed at the cyclopentenone framework of the TSs, -0.02e (**TS-pn**), 0.01e (**TS-px**), 0.02e (**TS-mn**) and 0.01e (**TS-mx**), emphasize the non-polar character of this 32CA reaction, despite the strong electrophilic character of CY **8**, $\omega = 4.29$ eV [23], and the moderate nucleophilic character of 2-cyclopentenone (**4**), $N = 2.66$ eV [24]. The relatively low activation energy associated with this 32CA reaction, together with the non-polar character of the reaction, and the topological analysis of the ELF of CY **8**, which shows a *pseudoradical* structure (see Supplementary data), is in agreement with a *pmr-type* of 32CA reaction [19b].

2.2.2. Bonding evolution theory study of the molecular mechanism of the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**)

When trying to achieve a better understanding of bonding changes in organic reactions, the so-called bonding evolution theory [21] has proven to be a very useful methodological tool. This quantum-chemical methodology makes it possible to understand the bonding changes along a reaction path and, thus, to establish the nature of the electronic rearrangement associated with a given molecular mechanism [25]. Consequently, in order to establish the molecular mechanism of the 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**), such a study of the bonding changes along the most favorable *para/exo* reactive channel was performed (the complete study is provided in the Supplementary data).

Some appealing conclusions can be drawn from this bonding evolution theory study: i) the nine phases in which the *para/exo* reactive channel is divided allows the non-concerted nature of the reaction to be established, and consequently the pericyclic mechanism proposed for these 32CA reactions to be ruled out [26]; ii) formation of the first C1–C5 single bond takes place at a C–C distance of 2.20 Å by the C-to-C coupling of the two C1 and C5 *pseudoradical* centers with an initial population of 1.17e, the former making a considerably larger contribution to the C1–C5 bond formation [22]; iii) formation of the second C3–C4 single bond takes place at a C–C distance of 1.97 Å by a C-to-C coupling of the two *pseudoradical* centers previously generated at the C3 and C4 carbons with an initial population of 1.25e [22]; iv) formation of the two C–C single bonds is slightly asynchronous; v) the topology of the ELF of **TS-px** reveals an inverse asynchronicity to that suggested by the geometrical analysis (see Fig. 3): formation of the C1–C5 bond involving the *pseudoradical* C1 carbon already present in CY **8** is more advanced than the C3–C4 one; vi) the low activation energy associated to **TS-px** can be mainly related with the depopulation of the O2–C3 single bond of CY **8** and the C4–C5 double bond of cyclopentenone (**4**). These behaviors, together with the fact that the activation energy relative to **MC-px** is 6.3 kcal mol⁻¹, permit to classify this 32CA reaction as a *pmr-type* one, in clear agreement with the *pseudoradical* electronic structure of CY **8** (see Table S1 in Supplementary data) [19b]. Consequently, the presence of the phenyl substituent at the C3 carbon of CY **8** changes the parent *pdr-type* reactivity to a *pmr-type* one; vii) in this non-polar 32CA reaction, the formation of the C4 *pseudoradical* center at the α position of the carbonyl group appears to be favored over that at the β one due to the electron-withdrawing character of the carbonyl group. This behavior accounts for the regioselectivity experimentally observed in this non-polar reaction.

2.3. Biological evaluation

Because tetrahydrofuran-containing scaffolds can exhibit bioactivities, some of the synthesized derivatives were evaluated. The compounds **3ba**, **3bc**, **5a** and **5'c** were assessed for their antibacterial activities against several bacterial species representative of those most frequently encountered at the Hospital and responsible

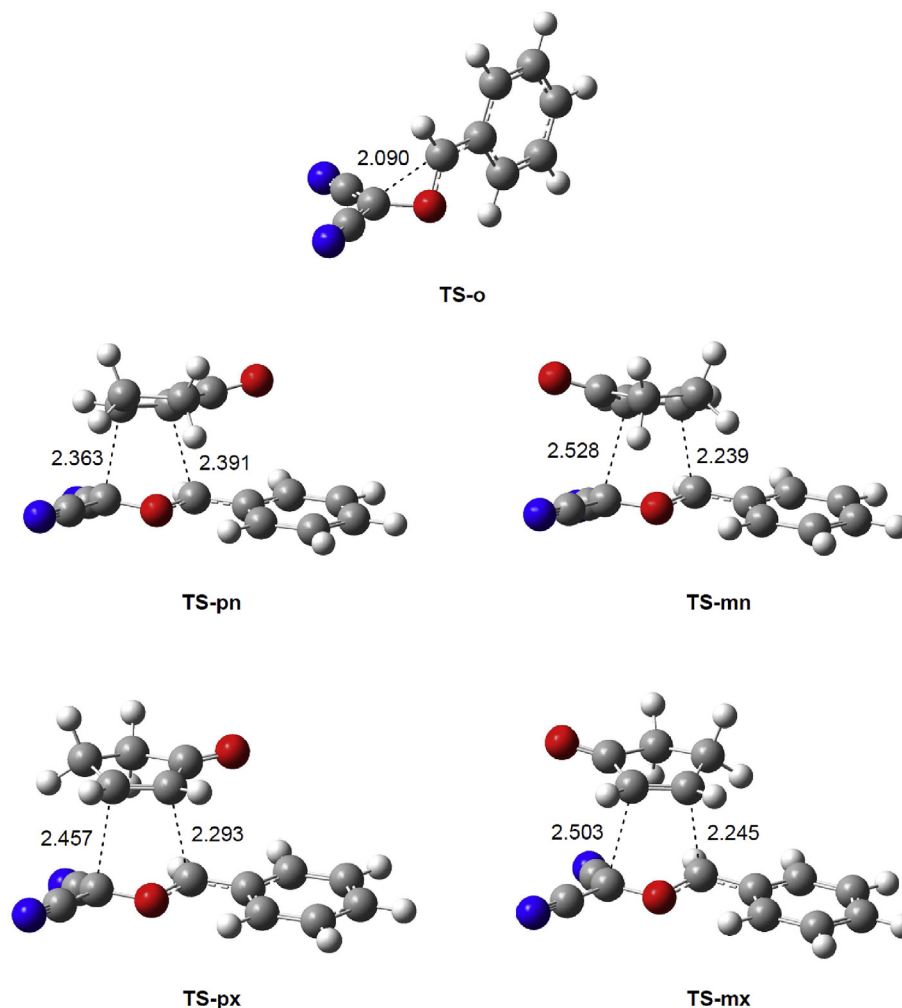


Fig. 3. MPWB1K/6-311G(d) geometries of the TSs involved in the domino reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**) in toluene; the distances between the carbons involved in the bond breaking and bond formation, as well as the asynchronicity Δt , are given in angstroms, Å.

of healthcare-associated infections (HAI): *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*. Bacteria were treated with different concentrations of compounds (range 1–64 $\mu\text{g mL}^{-1}$). For most of the bacteria tested, both Gram-positive and Gram-negative, we were able to determine antibacterial activities (i.e. determination of the Minimum Inhibitory Concentration, Table 4). Even if we observed globally a weak antibacterial activity for these compounds, most of them inhibit bacterial growth (PI = percentage of inhibition). Of particular interest, the cycloadduct **5c** showed higher antibacterial activities, with MICs of 32 and 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ against *S. aureus* and *E. faecalis*, respectively.

These compounds were also assessed for their antiproliferative activities on both HeLa (Table 5) and L132 (Table 6) cell lines. Indeed, HeLa (an adenocarcinoma cell line from cervix) and L132 (an epithelial cell line originally thought to be derived from embryonic lung tissue) are currently used as models for antiproliferative assays. Cells were treated with three concentrations of compounds (100, 50 and 10 μM). The discrimination was done at 100 μM . After 48 h treatment, **3ba** and **3bc** were found of interest. In fact, growth of HeLa and L-132 cells was inhibited by **3ba** and **3bc**, respectively (Tables 5 and 6), with a very interesting antiproliferative activity of **3bc** on L132, even at 10 μM .

Table 4

Antibacterial activity MICs ($\mu\text{g mL}^{-1}$) of the compounds **3ba**, **3bc**, **5a**, **5c** and ATB (reference antibiotic) obtained by broth microdilution method, according to CLSI guidelines ($n = 2$, see Supplementary data), and/or PI% (percentage of inhibition) at 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Bacteria	3ba	3bc	5a	5c	ATB
<i>Escherichia coli</i>	NI	NI	NI	NI	4 ^a
ABC 5					
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>64	>64	>64	>64	2 ^b
ABC 12	29%	45%		42%	
<i>Enterobacter cloacae</i>	>64	>64	>64	>64	2 ^b
ABC 291	50%	56%	50%	63%	
<i>Acinetobacter baumannii</i>	>64	>64	>64	>64	8 ^c
ABC 14	45%	39%	55%	52%	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>64	>64	>64	>64	8 ^c
ABC 4	58%	59%	62%	55%	
<i>Staphylococcus aureus</i>	>64	>64	>64	32	<1 ^d
ABC 1	28%	31%	38%		
<i>Enterococcus faecalis</i>	>64	>64	>64	16	2 ^e
ABC 3	78%	89%	78%		

NI: not interpretable.

^a Amoxicillin.

^b Amikacin.

^c Ticarcillin.

^d Penicillin G.

^e Vancomycin.

Table 5

Antiproliferative activity of the compounds **3ba**, **3bc**, **5a** and **5'c** on HeLa cell line (results are expressed as a percentage of survival determined by the MTT assay after 48 h of treatment at three different concentrations; results are mean \pm SEM of two independent experiments).

Compound	3ba	3bc	5a	5'c
100 μ M	0.53	57.90	89.71	95.58
50 μ M	0.73 \pm 0.17	82.84 \pm 21.10	92.71 \pm 5.78	103.12 \pm 9.25
10 μ M	30.42 \pm 1.57	98.37 \pm 9.53	106.13 \pm 6.00	104.72 \pm 2.75

Table 6

Antiproliferative activity of the compounds **3ba**, **3bc**, **5a** and **5'c** on L132 cell line (results are expressed as a percentage of survival determined by the MTT assay after 48 h of treatment at three different concentrations; results are mean \pm SEM of two independent experiments; ND: not determined).

Compound	3ba	3bc	5a	5'c
100 μ M	0.27	19.53	85.36	87.66
50 μ M	16.03 \pm 3.29	17.20 \pm 9.99	ND	ND
10 μ M	64.27 \pm 5.50	19.94 \pm 15.02	ND	ND

In order to study the mode of action of the compounds, we evaluated their bioactivity against a short panel of disease-related kinases: CDK2/Cyclin A; CDK5/p25; CDK9/Cyclin T; PIM1; GSK-3; RIPK3; Haspin; Aurora B. Among these selected targets, some are notably involved in cellular growth (including the control of the cell-division cycle for the human CDK2/Cyclin A). This class of enzymes should be putative targets of antiproliferative compounds described here (e.g. **5a**). The compounds were tested at 10 μ M final concentration (15 μ M ATP) and none of the derivatives was shown to inhibit significantly the enzymatic activities tested (data not shown).

3. Conclusions

Thus, different polysubstituted tetrahydrofurans were synthesized by reacting 2,2-dicyano-3-aryloxiranes with either enones, such as chalcones and 2-cyclopentenone, or enamines, here 2-morpholinoacrylonitrile. We showed, by using chalcones as enones, that microwaves can be efficiently used to shorten the reaction times and enhance the diastereoselectivities.

Importantly, the molecular mechanism of the reaction between the oxirane **1a** and 2-cyclopentenone (**4**), yielding the tetrahydrofurans **5(*)a** and **6(*)a**, was theoretically studied using DFT methods. The reaction is a domino process that comprises two sequential reactions: (i) the thermal ring opening of the oxirane **1a** to yield CY **8** and (ii) its 32CA reaction with 2-cyclopentenone (**4**) to give the tetrahydrofurans **5(*)a** and **6(*)a**. The endergonic character of the formation of CY **8** together with the unfavorable activation entropies associated with the 32CA reaction with 2-cyclopentenone (**4**) causes this reaction to be the rate-determining step of this domino process.

The 32CA reaction between CY **8** and 2-cyclopentenone (**4**) takes place with a very low activation enthalpy, 0.1 kcal mol⁻¹. This 32CA reaction is completely *para* regioselective, and presents poor *exo* stereoselectivity, in reasonable agreement with the experimental outcome. The negligible GEDT values computed at the TSs emphasize the non-polar character of this 32CA reaction.

The bonding evolution theory study of the most favorable *para/exo* reactive channel shows the non-concerted nature of the mechanism. ELF analysis of CY **8** indicates that this three-atom-component has a *pseudoradical* structure participating in a *pmr-type* 32CA reaction towards 2-cyclopentenone (**4**). In this asynchronous process, the formation of the C1–C5 single bond takes

place before the formation of the C3–C4 one, in disagreement with the asynchronicity showed by the lengths of the two C–C forming bonds at the corresponding TS.

The formation of the C1[3]–C5[4] single bonds takes place at C–C distances of 2.20[1.97] by a C-to-C coupling of the two C1[3] and C5[4] *pseudoradical* centers. The high electron density of the C1 *pseudoradical* center of CY **8** demands the asymmetric depopulation of the C4–C5 bonding region of 2-cyclopentenone (**4**), in which the formation of the C4 *pseudoradical* center at the α position appears to be favored over that at the β one due to the presence of the electron-withdrawing carbonyl group. This behavior accounts for the regioselectivity experimentally observed in this non-polar reaction.

4. Experimental

4.1. General

Column chromatography separations were achieved on silica gel (40–63 μ m). Melting points were measured on a Kofler apparatus. ¹H and ¹³C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) spectra were recorded with a Bruker ARX 200 P or a Bruker AC 300 P spectrometer (¹H at 200 or 300 MHz, respectively, and ¹³C at 50 or 75 MHz, respectively). ¹H chemical shifts (δ) are given in ppm relative to the solvent residual peak, ¹³C chemical shifts are relative to the central peak of the solvent signal [27]. Mass spectra (HRMS) measurements were performed at the CRMPO (Center Régional de Mesures Physiques de l'Ouest) of Rennes by using a Varian MAT 311 spectrometer in positive electrospray CI mode.

4.1.1. Starting materials

The oxiranes **1** [6b] and 2-morpholinoacrylonitrile (**9**) [28] were prepared according to a described procedure. Toluene was distilled before use. Reactions were performed under dry argon. Petrol refers to petroleum ether (bp 40–60 °C).

4.1.2. Crystallography

The samples were studied with graphite monochromatized Mo-K α radiation ($\lambda = 0.71073$ Å). X-ray diffraction data were collected at $T = 100(2)$ K using APEXII Bruker-AXS diffractometer. The structure was solved by direct methods using the SIR97 program [29], and then refined with full-matrix least-square methods based on F^2 [SHELX-97] [30] with the aid of the WINGX program [31]. All non-hydrogen atoms were refined with anisotropic thermal parameters. H atoms were finally included in their calculated positions. Molecular diagrams were generated by ORTEP-3 (version 2.02) [31].

4.2. General procedures

General procedure 1: A mixture of epoxide (2.0 mmol) and enone (2.0 mmol) in dry toluene (30 mL) was heated at reflux under N₂. The mixture was then evaporated to dryness and the residue was purified as specified in the product description.

General procedure 2: A mixture of epoxide (2.0 mmol) and enone (2.0 mmol) was heated in a microwave oven (power, temperature and time are given in the product description). The residue was purified as specified in the product description.

General procedure 3: A mixture of epoxide (2.0 mmol), enone (2.0 mmol) and CuCl (0.6 mmol) in dry toluene (30 mL) was heated at reflux under N₂. The mixture was then evaporated to dryness and the residue was purified as specified in the product description.

General procedure 4: A mixture of epoxide (2.0 mmol) and 2-morpholinoacrylonitrile (**9**, 2.0 mmol) in dry toluene (30 mL) was heated at reflux under N₂. The mixture was then evaporated to

dryness and the residue was purified as specified in the product description.

4.3. Diastereoisomers of 4-benzoyl-5-(4-chlorophenyl)-3-phenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 56 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 52/48 mixture from which the predominant diastereoisomer **3ba** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 42% yield as a white powder: mp 182 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.89 (d, 1H, $J = 11.5$ Hz, H3), 5.13 (t, 1H, $J = 10.6$ Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H5), 6.92–6.96 (m, 2H), 7.11–7.16 (m, 2H), 7.41–7.59 (m, 8H), 7.68–7.72 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 53.2 (CH), 56.5 (CH), 73.4 (C), 83.7 (CH), 112.3 (CN), 112.8 (CN), 128.4 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (2CH), 128.7 (2CH), 129.2 (2CH), 129.7 (2CH), 129.8 (C), 130.1 (CH), 133.3 (C), 134.5 (CH), 135.4 (C), 136.3 (C), 192.6 (C=O); HRMS, m/z : 272.0931 found (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}]^+$ requires: 272.0950). The general procedure 2 (120 W, 6 min to reach 80 °C, 9 min to reach 120 °C, and 40 min at 120 °C), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 65/35 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3ba** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 51% yield. The general procedure 3 (reflux of 22 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 65/35 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3ba** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 50% yield. The minor diastereoisomer **3'ba** was identified by selected NMR data: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.05 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 5.39 (d, 1H, $J = 10.3$ Hz).

4.4. Diastereoisomers of 4-benzoyl-3,5-diphenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile.

The general procedure 1 (reflux of 62 h), using 3-phenyloxirane-2,2-dicarbonitrile (**1a**, 0.34 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 51/49 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3aa** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 31% yield as a beige powder: mp 138–139 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.93 (d, 1H, $J = 11.6$ Hz, H3), 5.13 (dd, 1H, $J = 11.6$ and 9.6 Hz, H4), 5.99 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H5), 6.98–7.02 (m, 2H), 7.14–7.27 (m, 4H), 7.41–7.44 (m, 4H), 7.50–7.56 (m, 3H), 7.66–7.70 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 53.3 (CH), 56.5 (CH), 73.4 (C), 84.5 (CH), 112.4 (CN), 113.0 (CN), 127.1 (2CH), 128.4 (2CH), 128.5 (4CH), 130.0 (2CH), 129.6 (2CH), 129.4 (CH), 130.0 (CH), 130.1 (C), 134.2 (CH), 134.8 (C), 136.5 (C), 192.7 (C=O); HRMS, m/z : 378.1400 found (calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$, M^+ requires: 378.1368). The general procedure 2 (120 W, 6 min to reach 80 °C, 9 min to reach 120 °C, and 40 min at 120 °C), using 3-phenyloxirane-2,2-dicarbonitrile (**1a**, 0.34 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 68/32 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3aa** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 45% yield. The minor diastereoisomer **3'aa** was identified by selected NMR data: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.13 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 4.99 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 5.48 (d, 1H, $J = 10.4$ Hz), 7.92–7.96 (m, 2H).

4.5. Diastereoisomers of 4-benzoyl-5-(4-methoxyphenyl)-3-phenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 48 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 57/43 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3ca** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 50% yield as a white

powder: mp 204 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.80 (s, 3H, OMe), 4.77–4.90 (m, 2H, H3, H4), 5.44 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, H5), 6.86–6.90 (m, 2H), 7.24–7.45 (m, 10H), 7.49–7.53 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 55.5 (OMe), 56.9 (CH), 60.5 (CH), 73.3 (C), 88.9 (CH), 112.9 (CN), 113.5 (CN), 114.7 (2CH), 127.9 (2CH), 128.3 (2CH), 128.1 (C), 128.7 (2CH), 128.9 (2CH), 129.6 (2CH), 130.1 (CH), 130.1 (C), 134.4 (CH), 136.1 (C), 160.7 (C), 194.8 (C=O); HRMS, m/z : 408.1491 found (calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, M^+ requires: 408.1474). The general procedure 2 (120 W, 3 min to reach 60 °C, 6 min to reach 80 °C, and 35 min at 80 °C), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 83/17 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3ca** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 53% yield. The general procedure 3 (reflux of 18 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and chalcone (**2a**, 0.42 g), gave a 56/44 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3ca** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 53% yield. **Crystal data for 3'ca** (CCDC 688220). $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$, $M = 408.44$, triclinic, $P -1$, $a = 8.5336(12)$, $b = 10.6411(14)$, $c = 13.899(2)$ Å, $\alpha = 101.087(6)$, $\beta = 107.846(6)$, $\gamma = 111.557(6)$ °, $V = 1049.0(3)$ Å³, $Z = 2$, $d = 1.293$ g cm⁻³, $\mu = 0.085$ mm⁻¹. A final refinement on $F [2]$ with 4754 unique intensities and 281 parameters converged at $\omega(R[F [2]]) = 0.1151$ ($R(F) = 0.055$) for 4326 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$.

4.6. Diastereoisomers of 4-benzoyl-3,5-di(4-chlorophenyl)tetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 48 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 4-chlorochalcone (**2b**, 0.49 g), gave a 62/38 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3bb** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 80:20) in 35% yield as a white powder: mp 147 °C; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.86 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H3), 5.07 (dd, 1H, $J = 11.7$ and 9.7 Hz, H4), 5.96 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H5), 6.90–6.94 (m, 2H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.39–7.50 (m, 6H), 7.60 (tt, 1H, $J = 7.4$ and 1.2 Hz), 7.68–7.71 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 53.3 (CH), 55.9 (CH), 73.0 (C), 83.7 (CH), 112.1 (CN), 112.6 (CN), 128.2 (C), 128.4 (4CH), 128.7 (2CH), 129.2 (2CH), 129.8 (2CH), 129.9 (2CH), 133.1 (C), 134.6 (CH), 135.5 (C), 136.1 (C), 136.3 (C), 192.3 (C=O); HRMS, m/z : 306.0564 found (calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}$, $[\text{M}-\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CHO}]^+$ requires: 306.0560). The general procedure 3 (reflux of 24 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 4-chlorochalcone (**2b**, only 0.245 g), gave a 69/31 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3bb** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 80:20) in 43% yield. The minor diastereoisomer **3'bb** was identified by selected NMR data: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 4.07 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 4.99 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 5.35 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 7.89–8.01 (m, 2H).

4.7. Diastereoisomers of 4-benzoyl-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 36 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 4-chlorochalcone (**2b**, 0.49 g), gave a 71/29 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3cb** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 37% yield as a yellow oil; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 3.71 (s, 3H), 4.89 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H3), 5.02 (dd, 1H, $J = 11.8$ and 9.5 Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.5$ Hz, H5), 6.64–6.68 (m, 2H), 6.90–6.94 (m, 2H), 7.39–7.44 (m, 4H), 7.48–7.52 (m, 2H), 7.56 (tt, 1H, $J = 7.4$ and 1.3 Hz), 7.65–7.70 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3) δ 53.5 (CH), 55.3 (CH₃), 55.9 (CH), 72.9 (C), 83.2 (CH), 112.3 (CN), 112.8 (CN), 113.9 (2CH), 126.6 (C), 128.4 (2CH),

128.6 (2CH), 129.0 (2CH), 129.8 (2CH), 129.9 (2CH), 133.6 (C), 134.3 (CH), 136.2 (C), 136.3 (C), 160.3 (C), 192.6 (C=O); HRMS, m/z : 442.1055 found (calcd for $C_{26}H_{19}^{35}ClN_2O_2$, $M^{+\bullet}$ requires: 442.1084). The minor diastereoisomer **3'cb** was isolated similarly in 10% yield as a white powder: mp 212 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.80 (s, 3H), 4.13 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 4.97 (d, 1H, $J = 10.6$ Hz), 5.32 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz), 6.87 (d, 2H, $J = 8.5$ Hz), 7.13–7.28 (m, 6H), 7.53 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.68 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.96 (d, 2H, $J = 7.8$ Hz); HRMS, m/z : 442.1061 found (calcd for $C_{26}H_{19}^{35}ClN_2O_2$, $M^{+\bullet}$ requires: 442.1084). The general procedure 3 (reflux of 20 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 4-chlorochalcone (**2b**, 0.49 g), gave a 75/25 mixture from which the preponderant and minor diastereoisomer **3cb** and **3'cb** were respectively isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 90:10) in 45% and 15% yield.

4.8. Diastereoisomers of 4-benzoyl-5-(4-chlorophenyl)-3-(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 38 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 4-methoxychalcone (**2c**, 0.48 g), gave a 80/20 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3bc** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: CH_2Cl_2 /petrol 70:30) in 38% yield as a white powder: mp 152 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.79 (s, 3H), 4.84 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, H3), 5.08 (dd, 1H, $J = 11.8$ and 9.7 Hz, H4), 5.94 (d, 1H, $J = 9.7$ Hz, H5), 6.92–6.95 (m, 4H), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.41–7.48 (m, 4H), 7.59 (tt, 1H, $J = 7.4$ and 1.2 Hz), 7.68–7.71 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53.3 (CH), 55.4 (CH₃), 56.0 (CH), 73.5 (C), 83.6 (CH), 112.4 (CN), 112.9 (CN), 115.0 (2CH), 121.3 (C), 128.4 (2CH), 128.4 (2CH), 128.7 (2CH), 129.2 (2CH), 129.6 (2CH), 133.4 (C), 134.4 (CH), 135.3 (C), 136.3 (C), 160.8 (C), 192.6 (C=O); HRMS, m/z : 442.1071 found (calcd for $C_{26}H_{19}^{35}ClN_2O_3$, $M^{+\bullet}$ requires: 442.1084). The general procedure 3 (reflux of 20 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 4-methoxychalcone (**2c**, 0.48 g), gave a 79/21 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3bc** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: CH_2Cl_2 /petrol 70:30) in 45% yield. The minor diastereoisomer **3'bc** was identified by selected NMR data: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.99 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 5.35 (d, 1H, $J = 10.7$ Hz).

4.9. Diastereoisomers of 4-benzoyl-3,5-di(4-methoxyphenyl)tetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 24 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 4-methoxychalcone (**2c**, 0.48 g), gave a 77/23 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3cc** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 80:20) in 30% yield as a yellow oil; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 3.70 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 4.89 (d, 1H, $J = 11.8$ Hz, H3), 5.06 (dd, 1H, $J = 11.8$ and 9.6 Hz, H4), 5.95 (d, 1H, $J = 9.6$ Hz, H5), 6.64–6.67 (m, 2H), 6.92–6.95 (m, 4H), 7.38–7.43 (m, 2H), 7.47–7.50 (m, 2H), 7.54 (tt, 1H, $J = 7.4$ and 1.2 Hz), 7.68–7.71 (m, 2H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 53.4 (CH), 55.3 (CH₃), 55.4 (CH₃), 56.0 (CH), 73.3 (C), 84.2 (CH), 112.6 (CN), 113.1 (CN), 113.7 (2CH), 114.9 (2CH), 121.8 (C), 126.8 (C), 128.4 (2CH), 128.6 (2CH), 128.9 (2CH), 129.6 (2CH), 134.1 (CH), 136.4 (C), 160.1 (C), 160.7 (C), 192.9 (C=O); HRMS, m/z : 438.1583 found (calcd for $C_{27}H_{22}N_2O_4$, $M^{+\bullet}$ requires: 438.1580). The general procedure 3 (reflux of 18 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 4-methoxychalcone (**2c**, only 0.24 g), gave a 72/28 mixture from which the preponderant diastereoisomer **3cc** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: petrol/AcOEt 80:20) in 48% yield. The minor diastereoisomer **3'cc** was identified by selected NMR data: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 4.07 (t, 1H, $J = 10.5$ Hz, H4), 5.33 (d, 1H,

$J = 10.5$ Hz).

4.10. Diastereoisomers of 3-(4-chlorophenyl)-4-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1,1-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 48 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 2-cyclopentenone (**4**, 0.16 g), gave a 60/40 mixture from which the preponderant diastereoisomer **5b** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: heptane/Et₂O 70:30) in 45% yield as a beige powder: mp 109 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18–2.45 (m, 4H), 3.36 (t, 1H, $J = 8.6$ Hz, H4), 3.68–3.81 (m, 1H, H3), 5.52 (d, 1H, $J = 9.1$ Hz, H5), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), 7.36 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.9 (CH₂), 38.5 (CH₂), 52.6 (CH), 54.5 (CH), 71.7 (C), 84.7 (CH), 111.3 (CN), 113.1 (CN), 127.3 (2CH), 129.1 (2CH), 131.6 (C), 135.1 (C), 210.6 (C=O); HRMS, m/z : 286.0514 found (calcd for $C_{15}H_{11}^{35}ClN_2O_2$, $M^{+\bullet}$ requires: 286.0509). The minor diastereoisomer **5'b** was isolated similarly in 23% yield as a white powder: mp 144 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.28–2.38 (m, 1H), 2.53–2.63 (m, 2H), 2.77–2.86 (m, 1H), 3.24 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H4), 3.81 (q, 1H, $J = 7.9$ Hz, H3), 5.34 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H5), 7.33 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.39 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 23.2 (CH₂), 37.9 (CH₂), 54.2 (CH), 58.9 (CH), 71.8 (C), 84.5 (CH), 111.8 (CN), 113.5 (CN), 127.0 (2CH), 129.3 (2CH), 135.0 (C), 135.9 (C), 211.5 (C=O); HRMS, m/z : 286.0520 found (calcd for $C_{15}H_{11}^{35}ClN_2O_2$, $M^{+\bullet}$ requires: 286.0509). The general procedure 3 (reflux of 24 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g) and 2-cyclopentenone (**4**, 0.16 g), gave a 57/43 mixture from which the preponderant diastereoisomer **5b** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: heptane/Et₂O 70:30) in 50% yield.

4.11. Diastereoisomers of 4-oxo-3-phenylhexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1,1-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 46 h), using 3-phenyloxirane-2,2-dicarbonitrile (**1a**, 0.34 g) and 2-cyclopentenone (**4**, 0.16 g), gave a 59/41 mixture from which the preponderant diastereoisomer **5a** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: heptane/Et₂O 70:30) in 51% yield as a beige powder: mp 158 °C; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.18–2.48 (m, 4H), 3.36 (t, 1H, $J = 8.8$ Hz, H4), 3.72 (q, 1H, $J = 7.6$ Hz, H3), 5.55 (d, 1H, $J = 9.3$ Hz, H5), 7.22–7.24 (m, 2H), 7.35–7.42 (m, 3H); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 24.8 (CH₂), 38.5 (CH₂), 52.7 (CH), 54.7 (CH), 71.7 (C), 85.5 (CH), 111.4 (CN), 113.3 (CN), 125.9 (2CH), 128.9 (2CH), 129.3 (CH), 133.1 (C), 210.8 (C=O); HRMS, m/z : 252.0912 found (calcd for $C_{15}H_{12}N_2O_2$, $M^{+\bullet}$ requires: 252.0899). **Crystal data for 5a** (CCDC 688217). $C_{15}H_{12}N_2O_2$, $M = 252.27$, orthorhombic, $P b c a$, $a = 7.9165(4)$, $b = 13.9702(9)$, $c = 21.5846(13)$ Å, $V = 2387.2(2)$ Å³, $Z = 8$, $d = 1.404$ g cm⁻³, $\mu = 0.095$ mm⁻¹. A final refinement on $F [2]$ with 2739 unique intensities and 172 parameters converged at $\omega R(F [2]) = 0.1034$ ($R(F) = 0.0477$) for 2703 observed reflections with $I > 2\sigma(I)$. The minor diastereoisomer **5'a** was identified by selected NMR data: 1H NMR ($CDCl_3$) δ 5.38 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz, H5).

4.12. Diastereoisomers of 3-(4-methoxyphenyl)-4-oxohexahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1,1-dicarbonitrile

The general procedure 1 (reflux of 25 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 2-cyclopentenone (**4**, 0.16 g), gave a 57/43 mixture from which the minor diastereoisomer **5'c** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: heptane/Et₂O 70:30) in 23% yield as a beige oil; 1H NMR ($CDCl_3$) δ 2.34–2.40 (m, 1H), 2.52–2.59 (m, 2H), 2.76–2.85 (m, 1H), 3.28 (s, 3H, OMe), 5.32 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 6.93 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.30 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz); ^{13}C NMR ($CDCl_3$) δ 23.5 (CH₂),

37.8 (CH₂), 54.5 (CH), 55.5 (OMe), 58.9 (CH), 71.7 (C), 85.5 (CH), 113.8 (CN), 114.6 (2CH), 115.5 (CN), 127.4 (2CH), 129.0 (C), 160.3 (C), 212.2 (C=O); HRMS, *m/z*: 282.1020 found (calcd for C₁₆H₁₄N₂O₃, M⁺ requires: 282.1004). The general procedure 3 (reflux of 18 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g) and 2-cyclopentenone (**4**, 0.16 g), gave a 62/38 mixture from which the minor diastereoisomer **5c** was isolated by chromatography over silica gel (eluent: heptane/Et₂O 70:30) in 29% yield. The major diastereoisomer **5c** was identified by selected NMR data: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.51 (d, 1H, *J* = 9.3 Hz).

4.13. Diastereoisomers of 5-(4-chlorophenyl)-3-cyano-3-morpholinotetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 4 (reflux of 46 h), using 3-(4-chlorophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1b**, 0.41 g), gave a 55/45 mixture from which the preponderant diastereoisomer **10b** was isolated by recrystallization in EtOH in 50% yield as a white powder: mp 191 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70–2.87 (m, 5H), 3.00 (dd, 1H, *J* = 13.4 and 9.7 Hz, H4), 3.77–3.94 (m, 4H), 5.53 (dd, 1H, *J* = 9.6 and 4.8 Hz, H5), 7.33–7.45 (m, 4H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 43.4 (CH₂), 50.4 (2CH₂), 66.0 (2CH₂), 74.9 (C), 75.0 (C), 81.4 (CH), 109.6 (CN), 110.8 (CN), 113.2 (CN), 127.6 (2CH), 129.6 (2CH), 135.2 (C), 135.8 (C); HRMS, *m/z*: 340.0715 found (calcd for C₁₇H₁₃N₅O₂, M⁺ requires: 340.0727). The minor diastereoisomer **10b** was identified by selected NMR data: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.63 (dd, 1H, *J* = 11.5 and 4.9 Hz, H5).

4.14. Diastereoisomers of 3-cyano-3-morpholino-5-phenyltetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 4 (reflux of 37 h), using 3-phenyloxirane-2,2-dicarbonitrile (**1a**, 0.34 g), gave a 50/50 mixture from which the diastereoisomer **10a** was isolated by recrystallization in EtOH in 37% yield as a beige powder: mp 188 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.70–2.87 (m, 5H), 2.99 (dd, 1H, *J* = 13.4 and 9.6 Hz, H4), 3.77–3.92 (m, 4H), 5.54 (dd, 1H, *J* = 9.6 and 5.0 Hz, H5), 7.36–7.50 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 43.4 (CH₂), 50.4 (2CH₂), 66.1 (2CH₂), 74.8 (C), 75.0 (C), 82.2 (CH), 109.7 (CN), 111.0 (CN), 113.3 (CN), 124.7 (CH), 127.8 (2CH), 131.0 (2CH), 131.5 (C); HRMS, *m/z*: 306.1111 found (calcd for C₁₇H₁₄N₄O₂, M⁺ requires: 306.1117).

4.15. Diastereoisomers of 3-cyano-5-(4-methoxyphenyl)-3-morpholinotetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 4 (reflux of 20 h), using 3-(4-methoxyphenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1c**, 0.40 g), gave a 95/5 mixture from which the preponderant diastereoisomer **10c** was isolated by recrystallization in EtOH in 62% yield as a yellow powder: mp 151 °C; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2.75–2.84 (m, 5H), 2.94 (dd, 1H, *J* = 13.4 and 9.7 Hz, H4), 3.83–3.89 (m, 4H), 5.48 (dd, 1H, *J* = 9.5 and 5.1 Hz, H5), 6.95–6.96 (m, 2H), 7.35–7.37 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 43.4 (CH₂), 50.4 (2CH₂), 55.5 (CH₃), 66.1 (2CH₂), 74.7 (C), 75.3 (C), 82.2 (CH), 109.8 (CN), 111.0 (CN), 113.5 (CN), 114.7 (2CH), 128.2 (2CH), 128.4 (C), 160.8 (C); HRMS, *m/z*: 336.1205 found (calcd for C₁₈H₁₆N₄O₃, M⁺ requires: 336.1222). The minor diastereoisomer **10c** was identified by selected NMR data: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.67 (dd, 1H, *J* = 11.5 and 4.8 Hz, H5).

4.16. Diastereoisomers of 3-cyano-3-morpholino-5-(4-nitrophenyl) tetrahydrofuran-2,2-dicarbonitrile

The general procedure 4 (but using xylene, reflux of 38 h), using 3-(4-nitrophenyl)oxirane-2,2-dicarbonitrile (**1d**, 0.43 g), gave a 62/38 mixture from which the preponderant diastereoisomer **10d** was

isolated by recrystallization in EtOH in 45% yield as a beige powder: mp 228 °C; ¹H NMR ((CD₃)₂CO) δ 2.56–2.66 (m, 5H), 3.02 (dd, 1H, *J* = 14.1 and 4.1 Hz, H4), 3.15 (dd, 1H, *J* = 14.1 and 9.9 Hz, H4), 3.49–3.58 (m, 4H), 5.64 (dd, 1H, *J* = 9.8 and 4.0 Hz, H5), 7.23–7.25 (m, 2H), 7.75–7.76 (m, 2H); selected ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.70 (dd, 1H, *J* = 9.85 and 4.0 Hz, H5); ¹³C NMR ((CD₃)₂CO) δ 43.1 (CH₂), 51.2 (2CH₂), 66.6 (2CH₂), 75.8 (C), 76.1 (C), 82.2 (CH), 110.7 (CN), 112.3 (CN), 114.0 (CN), 124.7 (2CH), 127.9 (2CH), 145.8 (C), 149.2 (C); HRMS, *m/z*: 351.0972 found (calcd for C₁₇H₁₃N₅O₄, M⁺ requires: 351.0968). The minor diastereoisomer **10d** was identified by selected NMR data: ¹H NMR (CDCl₃) δ 5.78 (dd, 1H, *J* = 11.4 and 5.2 Hz, H5).

4.17. Computational methods

Density functional theory (DFT) calculations were carried out using the MPWB1K functional [32] together with the standard 6-311G(d) basis set [33]. Optimizations were carried out using the Bery analytical gradient optimization method [34]. The stationary points were characterized by frequency calculations to verify that the transition state structures (TSs) have one and only one imaginary frequency. The IRC paths [35] were traced in order to check the energy profiles connecting each TS to the two associated minima of the proposed mechanism using the second order González-Schlegel integration method [36]. Solvent effects of toluene were taken into account by full optimization of the gas phase geometries using the polarisable continuum model (PCM) developed by Tomasi's group [37] in the framework of the self-consistent reaction field (SCRF) [38]. Values of enthalpies, entropies and Gibbs free energies in toluene were calculated with the standard statistical thermodynamics at 386 K and 1 atm [33]. The Global Electron Density Transfer (GEDT) [22] is computed by the sum of the natural atomic charges (q), obtained by a natural population analysis (NPA) [39] of the atoms belonging to each framework (f) at the TSs; GEDT = Σq_f. The sign indicates the direction of the electron density flux in such a manner that positive values mean a flux from the considered framework to the other one. All the computations were carried out with the Gaussian 09 suite of programs [40].

The ELF [41] analyses were performed with the TopMod program [42], using the corresponding MPWB1K/6-311G(d) mono-determinantal wave functions over a grid spacing of 0.1 a.u. For the bonding evolution theory study, the corresponding reaction channel was followed by performing the topological analysis of the ELF for 519 nuclear configurations along the IRC path.

Acknowledgements

The experimental study has been supported by the Centre National de la Recherche Scientifique, the Université de Rennes 1, the Institut Universitaire de France, Rennes Métropole, the Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation, and Région Lorraine. The theoretical study has been supported by the Ministry of Economy and Competitiveness (MINECO) of the Spanish Government, project CTQ2016-78669-P (AEI/FEDER, UE). M.R.-G. thanks MINECO for a pre-doctoral contract co-financed by the European Social Fund (BES-2014-068258). We also thank the Cancéropôle Grand Ouest (axis: natural sea products in cancer treatment), IbiSA (French *Infrastructures en sciences du vivant: biologie, santé et agronomie*) and Biogenouest (Western France life science and environment core facility network) for supporting KISSf screening facility. FM thanks Dr. Keith Woerpel for helpful discussions.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.12.052>.

References

- [1] A. Lorente, J. Lamariano-Merketegi, F. Albericio, M. Álvarez, *Chem. Rev.* 113 (2013) 4567–4610.
- [2] J.D. Rainier, *Top. Heterocycl. Chem.* 35 (2014) 1–41.
- [3] (a) R. Huisgen, R. Grashey, J. Sauer, *The Chemistry of Alkenes*, Interscience, New York, 1964;
(b) R. Sustmann, *Heterocycles* 40 (1995) 1–18.
- [4] (a) U. Chiacchio, A. Padwa, G. Romeo, *Curr. Org. Chem.* 13 (2009) 422–447;
(b) W. Zhang, *Chem. Lett.* 42 (2013) 676–681.
- [5] (a) A. Padwa, *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*, vols. 1–2, Wiley-Interscience, New York, 1984;
(b) K.V. Gothelf, K.A. Jorgensen, *Chem. Rev.* 98 (1998) 863–909.
- [6] (a) A. Robert, J.J. Pommeret, A.C.R. Foucaud, *Acad. Sci. Paris, Ser. C* 270 (1970) 1739–1742;
(b) J.J. Pommeret, A. Robert, *Tetrahedron* 27 (1971) 2977–2987;
(c) A. Derdour, F. Texier, *Can. J. Chem.* 63 (1985) 2245–2252;
(d) P. Clawson, P.M. Lunn, D.A. Whiting, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* (1990) 159–162;
(e) S.G. Ruf, J. Dietz, M. Regitz, *Tetrahedron* 56 (2000) 6259–6267;
(f) R. Liu, M. Zhang, J. Zhang, *Chem. Commun.* 47 (2011) 12870–12872;
(g) G. Bentabed-Ababsa, S. Hamza-Reguig, A. Derdour, L.R. Domingo, J.A. Saez, T. Roisnel, V. Dorcet, E. Nassar, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* 10 (2012) 8434–8444;
(h) W. Chen, X. Fu, L. Lin, X. Yuan, W. Luo, J. Feng, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* 50 (2014) 11480–11483.
- [7] (a) G. Bentabed, A. Derdour, H. Benhaoua, *Synth. Commun.* 33 (2003) 1861–1866;
(b) C. Yoakim, N. Goudreau, G.A. McGibbon, J. O'Meara, P.W. White, W.W. Ogilvie, *Helv. Chim. Acta* 86 (2003) 3427–3444;
(c) S. Tagliapietra, G. Cravotto, E.C. Gaudino, S. Visentin, V. Mussi, *Synlett* 23 (2012) 1459–1462;
(d) X. Yuan, L. Lin, W. Chen, W. Wu, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* 81 (2016) 1237–1243.
- [8] J.J. Pommeret, A.C.R. Robert, *Acad. Sci. Paris, Ser. C* 272 (1971) 333–336;
(b) A. Robert, J.J. Pommeret, E. Marchand, A. Foucard, *Tetrahedron* 29 (1973) 463–468;
(c) G. Bentabed, M. Rahmouni, F. Mongin, A. Derdour, J. Hamelin, J.P. Bazureau, *Synth. Commun.* 37 (2007) 2935–2948;
(d) G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J.A. Saez, P. Pérez, E. Chamorro, L.R. Domingo, F. Mongin, *J. Org. Chem.* (2009) 2120–2133.
- [9] (a) A. Robert, J.J. Pommeret, A. Foucaud, *Tetrahedron Lett.* (1971) 231–234;
(b) A. Robert, J.J. Pommeret, A. Foucaud, *Tetrahedron* 28 (1972) 2085–2097;
(c) Z. Chen, L. Wei, J. Zhang, *Org. Lett.* 13 (2011) 1170–1173;
(d) W. Chen, L. Lin, Y. Cai, Y. Xia, W. Cao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* 50 (2014) 2161–2163.
- [10] G. Bentabed-Ababsa, A. Derdour, T. Roisnel, J.A. Saez, L.R. Domingo, F. Mongin, *Org. Biomol. Chem.* 6 (2008) 3144–3157.
- [11] K.R. Meier, A. Linden, G. Mloston, H. Heimgartner, *Helv. Chim. Acta* 80 (1997) 1190–1204.
- [12] L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Pérez, *Tetrahedron* 71 (2015) 1050–1057.
- [13] K. Bougrin, R. Benhida, *Microwaves in Organic Synthesis*, third ed., vol. 2, 2012, pp. 737–809.
- [14] Using a monomode reactor (Prolabo Synthwave 402) with accurate control of power and temperature (infrared detection).
- [15] M.M. Heravi, M. Tamimi, H. Yahyavi, T. Hosseinejad, *Curr. Org. Chem.* 20 (2016) 1591–1647.
- [16] (a) D.M. Smith, K.A. Woerpel, *Org. Lett.* 6 (2004) 2063–2066;
(b) S.R. Shenoy, D.M. Smith, K.A. Woerpel, *J. Am. Chem. Soc.* 128 (2006) 8671–8677;
(c) A.T. Parsons, J.S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* 131 (2009) 3122–3123.
- [17] A.D. Dilman, P.A. Belyakov, M.I. Struchkova, D.E. Arkhipov, A.A. Korlyukov, V.A. Tartakovskiy, *J. Org. Chem.* 75 (2010) 5367–5370.
- [18] L.R. Domingo, *Molecules* 21 (2016) 1319–1333.
- [19] (a) L.R. Domingo, S.R. Emamian, *Tetrahedron* 70 (2014) 1267–1273;
(b) L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, *Molecules* 22 (2017) 750–769.
- [20] L.R. Domingo, M. Ríos-Gutiérrez, P. Pérez, *Tetrahedron* 72 (2016) 1524–1532.
- [21] X. Krokidis, S. Noury, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A* 101 (1997) 7277–7282.
- [22] L.R. Domingo, *RSC Adv.* 4 (2014) 32415–32428.
- [23] R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1999) 1922–1924.
- [24] L.R. Domingo, E. Chamorro, P. Pérez, *J. Org. Chem.* 73 (2008) 4615–4624.
- [25] (a) S. Berski, J. Andrés, B. Silvi, L.R. Domingo, *J. Phys. Chem. A* 107 (2003) 6014–6024;
(b) V. Polo, J. Andrés, S. Berski, L.R. Domingo, B. Silvi, *J. Phys. Chem. A* 112 (2008) 7128–7136.
- [26] K.N. Houk, J. González, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* 28 (1995) 81–90.
- [27] H.E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* 62 (1997) 7512–7515.
- [28] J.L. Boucher, L. Stella, *Tetrahedron* 41 (1985) 875–887.
- [29] A. Altomare, M.C. Burla, M. Camalli, G.L. Casciarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, A.G.G. Moliterni, G. Polidori, R. Spagna, *J. Appl. Crystallogr.* 32 (1999) 115–119.
- [30] G.M. Sheldrick, *Acta Crystallogr., Sect. A* 64 (2008) 112–122.
- [31] L.J. Farrugia, *J. Appl. Crystallogr.* 45 (2012) 849–854.
- [32] Y. Zhao, D.G. Truhlar, *J. Phys. Chem. A* 108 (2004) 6908–6918.
- [33] W.J. Hehre, L. Radom, P. v. R. Schleyer, J.A. Pople, *Ab Initio Molecular Orbital Theory*, Wiley, New York, 1986.
- [34] (a) H.B. Schlegel, *J. Comput. Chem.* 3 (1982) 214–218;
(b) H.B. Schlegel, *Modern Electronic Structure Theory*, in: D.R. Yarkony (Ed.), World Scientific Publishing, Singapore, 1994.
- [35] K. Fukui, *J. Phys. Chem.* 74 (1970) 4161–4163.
- [36] (a) C. González, H.B. Schlegel, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 5523–5527;
(b) C. González, H.B. Schlegel, *J. Chem. Phys.* 95 (1991) 5853–5860.
- [37] (a) J. Tomasi, M. Persico, *Chem. Rev.* 94 (1994) 2027–2094;
(b) B.Y. Simkin, I. Sheikhet, *Quantum Chemical and Statistical Theory of Solutions - Computational Approach*, Ellis Horwood, London, 1995.
- [38] (a) E. Cancès, B. Mennucci, J. Tomasi, *J. Chem. Phys.* 107 (1997) 3032–3041;
(b) M. Cossi, V. Barone, R. Cammi, J. Tomasi, *Chem. Phys. Lett.* 255 (1996) 327–335;
(c) V. Barone, M. Cossi, J. Tomasi, *J. Comput. Chem.* 19 (1998) 404–417.
- [39] (a) A.E. Reed, R.B. Weinstock, F. Weinhold, *J. Chem. Phys.* 83 (1985) 735–746;
(b) A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, *Chem. Rev.* 88 (1988) 899–926.
- [40] Frisch, M. J., *Gaussian 09, Revision A.02*, Gaussian Inc., Wallingford CT.
- [41] A.D. Becke, K.E. Edgecombe, *J. Chem. Phys.* 92 (1990) 5397–5403.
- [42] S. Noury, X. Krokidis, F. Fuster, B. Silvi, *Comput. Chem.* 23 (1999) 597–604.

Résumé

L'intérêt principal de ce travail est de développer de nouvelles méthodologies de synthèse permettant l'obtention de molécules potentiellement actives. Dans un premier temps, nous avons rappelé les différents travaux réalisés sur les dipôles *gem*-dicyanoépoxydes utilisant différentes méthodes conventionnelles et non conventionnelles. Après avoir adopté un mode opératoire simple utilisant le chauffage classique avec et sans catalyseur CuCl, nous avons réalisé d'une part la cycloaddition dipolaire-1,3 entre les époxydes d'une part, et les acétyléniques et les éthyléniques d'autre part. Une étude comparative entre les deux méthodes a été établie. Ensuite, une étude théorique a été faite pour mieux comprendre les mécanismes réactionnels mis en jeu entre ce genre de dipôle et de dipolarophile. Finalement, certaines de ces molécules (dihydrofuranes et tétrahydrofuranes) ont été évaluées pour leurs activités antiprolifératives vis-à-vis de cellules cancéreuses, antibactériennes et antifongiques. Les résultats des tests sont prometteurs.

Mots-Clés :

Epoxydes; Cycloaddition dipolaire-1,3; Dihydrofuranes; Tétrahydrofuranes; Acétyléniques; Éthyléniques; Catalyseur; Antiprolifératives; Antibactériennes; Antifongiques.