

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE « HOUARI BOUMEDIENE »

U.S.T.H.B

INSTITUT DE CHIMIE

THESE

Présentée à l'U.S.T.H.B en vue de l'obtention du grade de :

MAGISTER

Spécialité: CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE
Option: CHIMIE DES HETEROCYCLES

Par :

M^{lle} AMMARKHODJA CHAFIKA

THEME

**REMPLACEMENT D'UNE FONCTION PAR UNE
AUTRE EN SERIES HETEROCYCLIQUES
APPLICATION : LA TRIACETIQUE LACTONE (TAL)**

Soutenue publiquement le 18 / 12 / 2000 devant le jury composé de :

Président :	MOUZALI Mohamed	Professeur	USTHB
Examineur :	CHIHANI-CHERDOUD Amina	M. Conférences	USTHB
Examineur :	BENDAAS Abderahmane	M. Conférences	U. Sétif
Invitée :	BOUTEMEUR-KHEDIS Baya	C. Cours	USTHB
Directeur :	HAMDI Maamar	Professeur	USTHB

DÉDICACES

Je dédie ce travail qui a été réalisé à l'aide du bon Dieu que je remercie de m'avoir choisie le bon chemin.

A :

Tout ceux que j'ai de plus chers au monde : Ma mère , Mon père.

Mes frères : Amine , Chafie et Hamza .

Mes sœurs : Soumeya et Imene.

Mes chers grands-parents.

La mémoire de mon grand-père .

Mes oncles et tantes.

Tous mes cousins et cousines .

Tous mes ami (es).

Tous mes enseignants.

A tous ceux qui me sont chers

A. CHAFIKA

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué au laboratoire de Chimie des Composés Organiques Hétérocycliques de l'Institut de Chimie à l'Université des Sciences et Technologie, Houari Boumediene (USTHB) sous la direction scientifique de Monsieur le Professeur Maamar Hamdi, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance et témoignage de ma sympathie pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire et d'avoir dirigé mes recherches avec intérêt et enthousiasme. Je le remercie également pour ces précieux conseils et surtout de m'initier à la chimie des hétérocycles.

Monsieur M. Mouzali, Professeur à l' U.S.T.H.B, me fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de cette thèse, qu'il me permette de lui exprimer ma profonde et respectueuse gratitude.

J'exprime mes vifs remerciements les plus respectueuse à Madame A.Chihani – Cherdoud, Maître de conférences à l'U.S.T.H.B, à Madame B. Boutemour-Khedis, Chargé de cours à l'U.S.T.H.B, qui ont eu l'amabilité d'accepter d'examiner ce travail et de l'honneur qu'elles me font en participant à ce jury, leurs remarques et conseils me seront certainement très bénéfiques.

Monsieur A. Bendaas, Maître de conférence à l'Université de Sétif, en acceptant de participer à ce jury me fait l'honneur d'apporter le jugement critique, ses conseils me seront certainement très bénéfique .

Que tous mes collègues du laboratoire trouvent ici mes sincères remerciements pour leurs disponibilités, aide et l'ambiance chaleureuse et sympathique qu'ils ont su faire régner dans mon entourage en particulier : M^r Y. Rachedi, M^{me} , A. Saidoun, M^{me} M. Chebli, M^{lle} Z. Terrak, M^{lle} N. Ait baziz, M^{lle} D. Oukacha et M^r F. Lafta.

Je ne peux citer ici tous ceux ou toutes celles qui, d'une manière ou d'une autre, m'ont permis de bien réaliser et présenter ce travail.

SOMMAIRE

Introduction

PARTIE (A)

Chapitre I :

***Aperçu général sur l'acide déhydroacétique (DHA)
4-hydroxy ,6-méthyl , pyrone-2 (TAL)
4-hydroxy ,6-méthyl ,pyridone-2 3***

I-1 L'acide déhydroacétique (DHA)

I-2 La 4-hydroxy ,6-méthyl ,pyrone-2 (TAL)

I-2-1 Etude spectroscopique de la TAL

I-2-1-1 En spectrométrie de masse

I-2-1-2 En RMN ^1H

I-2-1-3 En RMN ^{13}C

I-2-1-4 En Infra-rouge

I-3 La 4-hydroxy ,6-méthyl ,pyridone-2 3

I-3-1 Etude spectroscopique de 3

I-3-1-1 En spectrométrie de masse

I-3-1-2 En RMN ^1H

I-3-1-3 En Infra-rouge

Chapitre II :

***Action de sel de diazonium sur la TAL
Synthèse et étude spectroscopique de l'acide 1,4-dihydro , 1-phényl 6-méthyl ,
4-oxo ,3-pyridazine carboxylique 5a***

II-1 Introduction

II-2 Action de sel de diazonium sur la TAL .

II-2-1 Mise au point bibliographique

II-2-1-1 Préparation des diazoïques

II-2-1-2 Réactivité des diazoïques aromatiques

- II-2-2 Copulation de chlorure de benzène de diazonium avec la **TAL** .
- II-2-3 Etude structurale
 - II-2-3-1 En spectrométrie de masse
 - II-2-3-2 En RMN ^1H
 - II-2-3-3 En RMN ^{13}C
- II-2-4 Mécanisme réactionnel
- II-2-5 Conclusion
- II-3 Synthèse et étude spectroscopique de l'acide 1,4-dihydro , 1-phényl 6-méthyl , 4-oxo ,3-pyridazine carboxylique **5a**
 - II-3-1 Mise au point bibliographique
 - II-3-2 Synthèse de l'acide 1,4-dihydro ,1-phényl, 6-méthyl ,4-oxo ,3-pyridazine carboxylique **5a**
 - II-3-2-1 Milieu acide
 - II-3-2-2 Milieu basique
 - II-3-2-3 Influence de la température
 - II-3-3 Etude structurale
 - II-3-3-1 En spectroscopie de masse
 - II-3-3-2 En RMN du ^1H
 - II-3-3-3 En RMN du ^{13}C
 - II-3-3-4 En Infra Rouge
 - II-3-4 Mécanisme réactionnel
 - II-3-4-1 Milieu acide
 - II-3-4-2 Milieu basique

Chapitre III :

Synthèse et étude spectroscopique de 1,4-dihydro ,1-phényl ,6-méthyl ,4-oxo ,3-pyridazine carboxylate de méthyl 8

- III-1 Introduction
- III-2 Synthèse des halogénures d'acide de **5a**
- III-3 Synthèse de l'anhydride mixte de **5a**
- III-4 Estérification de l'acide **5a**
 - III-4-1 Synthèse de 1,4-dihydro ,1-phényl, 6-méthyl ,4-oxo ,3-pyridazine carboxylate de méthyl **8**
 - III-4-2 Etude structurale de **8**
 - III-4-2-1 En spectrométrie de masse
 - III-4-2-2 En RMN du ^1H
 - III-4-2-3 En RMN du ^{13}C
 - III-4-3 Mécanisme réactionnel
 - III-4-4 Conclusion

Partie expérimentale de la première partie

PARTIE (B)

Introduction

Généralités sur les réactions de condensation

Chapitre I :

Synthèse des alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone) méthane

I-1 Phénomène de prototropie et réactivité de la **TAL**

I-2 Mise au point bibliographique

I-3 Action du Formaldéhyde sur la **TAL**

I-3-1 Synthèse de bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone) méthane **14**

I-3-2 Etude structurale

I-3-2-1 En spectrométrie de masse

I-3-2-2 En RMN du ^1H

I-3-2-3 En RMN du ^{13}C

I-4 Action du Valéraldéhyde sur la **TAL**

I-4-1 Synthèse du butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone) méthane **15**

I-4-2 Etude structurale

I-4-2-1 En spectrométrie de masse

I-4-2-2 En RMN du ^1H

I-4-2-3 En RMN du ^{13}C

I-5 Action du Palergonaldéhyde sur la **TAL**

I-5-1 Synthèse de Octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone) méthane **16**

I-5-2 Etude structurale

I-5-2-1 En spectrométrie de masse

I-5-2-2 En RMN du ^1H

I-5-2-3 En RMN du ^{13}C

I-6 Mécanisme réactionnel

I-6-1 Cas du Formaldéhyde

I-6-2 cas du valéraldéhyde et Palergonaldéhyde

I-7 Conclusion

Chapitre II :

Synthèse des alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2- pyridone) méthane

II-1 Phénomène de prototropie et réactivité de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3**

II-2 Mise au point bibliographique

II-3 Action du Valéraldéhyde sur **3**

I-3-1 Synthèse du butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone) méthane **19**

I-3-2 Etude en spectrométrie de masse

II-4 Action du Palergonaldéhyde sur la **TAL**

II-4-1 Synthèse de Octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone) méthane **20**

II-4-2 Etude en spectrométrie de masse

II-5 Mécanisme réactionnel
II-6 Conclusion

Chapitre III :

III-1 Introduction
III-2 Synthèse de
III-3 Etude structurale
 III-3-1 En spectrométrie de masse
 III-3-2 En RMN du ^1H
 III-3-3 En RMN du ^{13}C

Partie expérimentale de la partie B
Conclusion générale
Bibliographie

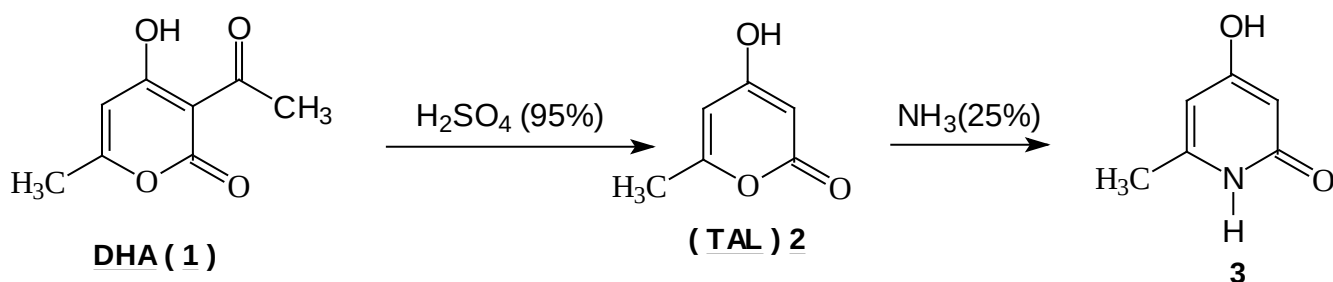
INTRODUCTION

Notre laboratoire porte un très grand intérêt aux composés hétérocycliques hexa-atomiques, oxygénés et azotés diversement substitué, le précurseur idéal de ces structures est le noyau pyronique.

Cet intérêt, sans cesse croissant, accordé particulièrement aux 2-pyrones se justifie par le rôle important dans :

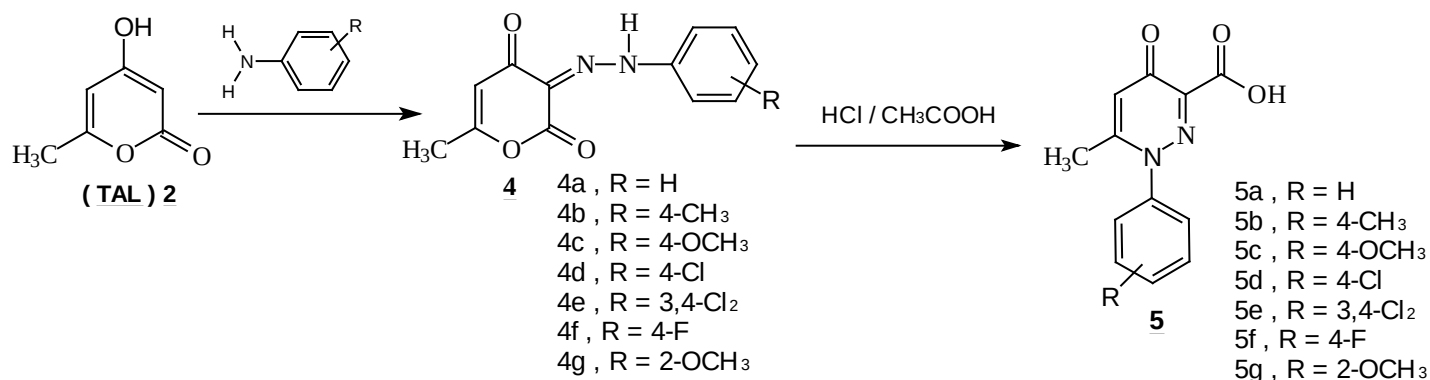
- Le règne végétal sous différentes formes (maltol, flavones, sucres...).
- Le domaine biologique, où elles constituent le squelette de base de nombreux composés d'intérêt thérapeutiques (antalgiques, bactéricides, fongicides...).
- La synthèse, où elles peuvent servir de produits de départ dans la préparation de nouveaux dérivés.

L'acide déhydroacétique **1** présente un potentiel synthétique important et ses nombreux dérivés entre autres la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** (**2**) et la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3** possèdent des propriétés biologiques intéressantes .



Notre travail s'inscrit dans le cadre des préoccupations du laboratoire et nous avons eu à utiliser comme matière première la **TAL** qui est préparée par une méthode améliorée.

S. RADL, V. HOUSKOVA et V. ZIKAN^[10]; ont décrit la séparation des produits **4** par une réaction de copulation des chlorures de diazonium de quelques dérivés d'aniline avec la **TAL** dont la structure reste encore controversée. Ainsi que la synthèse des dérivés **5**, qui sont obtenus par l'action d'un mélange équimolaire d'acide acétique et d'acide chlorhydrique sur les dérivés **4** à reflux. Dans cette étude, les dérivés, **4** et **5** ont été caractérisés uniquement par analyse élémentaire et en spectroscopie UV.



Le choix des réactifs, nous a été dicté par le souci constant d'obtenir des dérivés doués d'activités pharmacologiques. En raison, des activités biologiques que les structures **4a** et **5a** présentent, il nous a semblé intéressant de reprendre leur synthèse en nous fixant certains objectifs :

- Compléter les caractéristiques spectrales de ces deux dérivés **4a** et **5a** qui étaient limitées à l'étude en analyse élémentaire et en spectroscopie UV.
- Rechercher une autre méthode permettant de préparer le composé **5a** et dans ce but nous avons soumis le composé **4a** à un milieu basique.
- Proposer un mécanisme de formation de ces composés .

Nous avons ensuite utilisé le produit **5a** comme produit de départ pour tenter d'accéder au produit **8** par une réaction d'estérification.

L'action des aldéhydes aromatiques sur les 2-pyrones a fait l'objet de plusieurs travaux dans la littérature selon les conditions de **KNOVENAGEL**^[35], l'action des aldéhydes aromatiques sur le composé **3** a été décrite dans la littérature^[41]. Il nous a paru intéressant dans le cadre de l'étude que nous avons entreprise sur ce type de molécules, d'examiner l'action des aldéhydes aliphatiques sur la **TAL** et la 2-pyridone **3** de façon à montrer la généralisation de cette réaction, d'étudier l'influence de la longueur de la chaîne carbonée, de proposer un mécanisme réactionnel et d'obtenir de nouveaux composés.

Ces dérivés offrent un grand nombre de fonctionnalisation. En effet, la grande réactivité de ces produits découle du nombre important des sites d'attaque. Nous avons

étudié la mobilité des protons des groupements hydroxyles qui sera décrite dans ce mémoire, ainsi que la réactivité du site 7.

Ces dernières synthèses permettent d'ouvrir la voie à un travail original qui dépasse le cadre de ce mémoire et dont seulement quelques résultats préliminaires seront donnés.

Les résultats de notre travail sont exposés en deux parties A et B .

□ La partie (A) englobera trois chapitres :

- Un bref aperçu sur le DHA, la TAL et le composé 3 et leurs domaines d'applications sont données dans le chapitre I .

- Nous décrirons ensuite dans le chapitre II, la synthèse et l'étude spectroscopique complète des dérivés 4a et 5a déjà synthétisés d'une part et d'autre part nous montrerons qu'il est possible d'obtenir le composé 5a par une autre voie.

- Enfin, dans le chapitre III, nous nous intéresserons à la réaction d'estérification de 5a qui n'est pas étudiée dans la littérature.

- Nous donnons ensuite la partie expérimentale de la partie (A).

- Dans la première annexe, nous regroupons les spectres de MS, RMN¹H, RMN¹³C et IR.

□ La partie (B) englobera aussi trois chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à la synthèse des alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane et à leurs étude structurale détaillée.

- Dans le second chapitre , nous examinerons la réactivité de la 2-pyridone vis à vis des aldéhydes aliphatiques.

- Enfin, dans le troisième chapitre, nous nous intéresserons à l'étude de la fonction hydroxyle du composé 14 et nous avons eu recours à une méthode récente.

- Ensuite, nous donnons la partie expérimentale de la partie (B).

- Dans la deuxième annexe, nous regroupons les spectres de MS, RMN¹H et RMN¹³C.

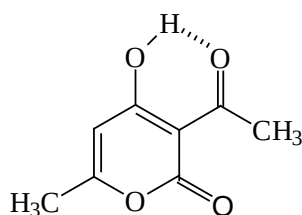
Une conclusion générale est donnée à la fin de cette thèse .

I.1- L'acide déhydroacétique :

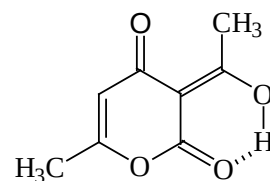
La base de notre travail a été l'acide déhydroacétique **DHA**, synthétisé depuis longtemps de multiples manières^[1,2] et dont la réactivité en milieu acide est bien connue.

L'acide déhydroacétique **DHA** est un composé monocyclique à six chaînons renfermant un atome d'oxygène de formule brute $C_8H_8O_4$. Les chimistes adoptent pour le **DHA** divers formules **1**, **1a**, **1b** et **1c**. La structure **1a** ou 3-acétyl 6-méthyl-2,4- dione Δ^5 dihydropyranne a été suggérée par FEIST^[3].

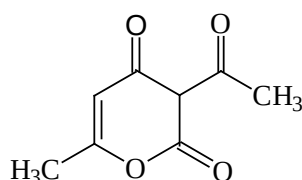
La forme **1a** montre bien la position privilégiée de l'hydrogène en 3, dont l'énolisation avec les trois groupements carbonyles voisins conduit théoriquement aux trois autres formes. L'existence de ces structures, se convertissant l'une dans l'autre et qui ne diffèrent que par la position d'un hydrogène et la répartition électronique, illustre bien le phénomène connu sous le nom de "**prototropie**".



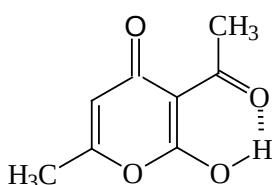
1



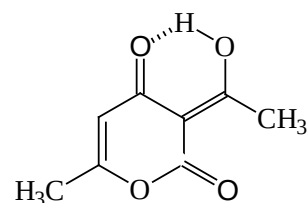
1c



1a



1b



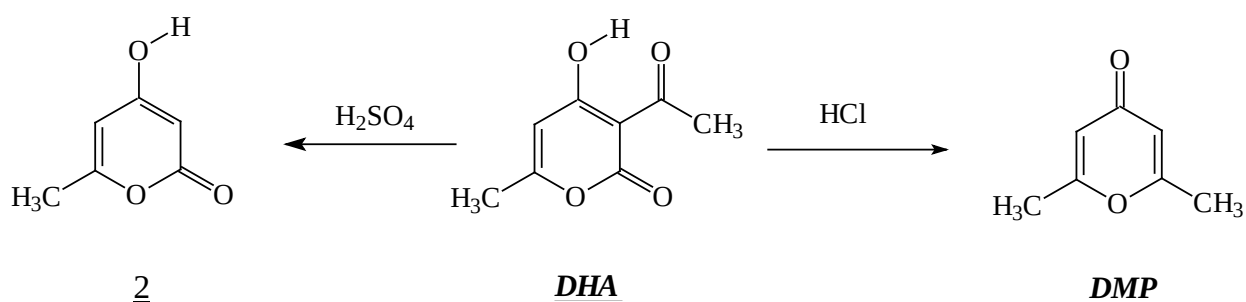
1d

Schéma I-1

Les hydrogènes des hydroxyles peuvent alors s'ioniser et donner à ce composé un caractère acide, d'où son nom courant (acide déhydroacétique).

L'ensemble des résultats spectroscopiques réalisé en RMN, IR et UV ^[4], a permis de conclure que le **DHA** possède une structure d'une 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **1**.

Parmi les réactions de l'acide déhydroacétique, la plus intéressante est sa transformation en milieu acide qui peut conduire soit à la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **2** soit à la 2,6-diméthyl-4-pyrone **DMP**.



Dans le cadre de l'étude générale sur les pyrones et les pyridones, nous avons tenté de préciser un certains nombres de réactions. Notre choix s'est porté plus particulièrement sur les 2-pyrones et 2-pyridones car leurs hétérocycles de base se rencontrent dans de nombreuses molécules d'intérêt thérapeutique et ont donné lieu à des applications intéressantes dans des domaines variés.

Les hétérocycles les plus étudiés dans notre laboratoire sont particulièrement ceux qui ont pour précurseur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone connue sous le nom de Triacétique Lactone **TAL**.

I.2- La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone : 2 (TAL)

Nous avons utilisé le **DHA** comme matière première pour la synthèse de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** (2) en milieu sulfurique concentré 90-95% par chauffage progressif jusqu'à 140 °C avec formation d'acide acétique. Cette réaction est celle réalisée par FEIST^[3] et la structure de 2 a été définitivement établie^[4].

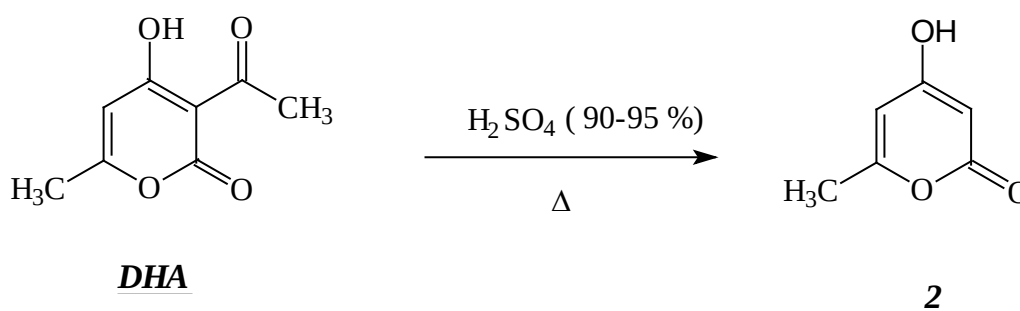


Schéma I-3

Nous avons donc repris la synthèse de la **TAL** avec de nouvelles conditions de purification, qui donne de bon résultat du point de vue, rendement, pureté du produit. En effet, la purification de la **TAL** par recristallisation dans du charbon actif à chaud est à l'origine de la perte du produit et du faible rendement.

La nouvelle méthode consiste à dissoudre le produit brut dans une solution aqueuse de NaOH (0.25 N) avec plusieurs extractions au chloroforme. Après addition du charbon actif et filtration cette solution aqueuse est traitée avec HCl (1N). Le précipité formé est la **TAL** pure et le rendement est voisin de 80%.

La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **2** connue sous le nom Triacétique Lactone **TAL**, présente théoriquement une double isomérisation qui relève du phénomène de prototropie^[4].

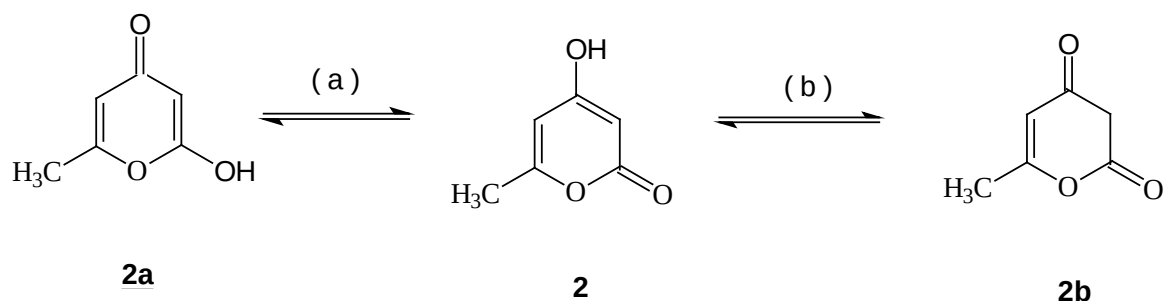


Schéma I-4

Toutefois les données spectroscopiques^[4] ont permis d'exclure la structure **2b** et de confirmer la nette prédominance de la forme **2** aussi bien à l'état solide qu'en solution.

I.2.1- Etude spectroscopique de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) :

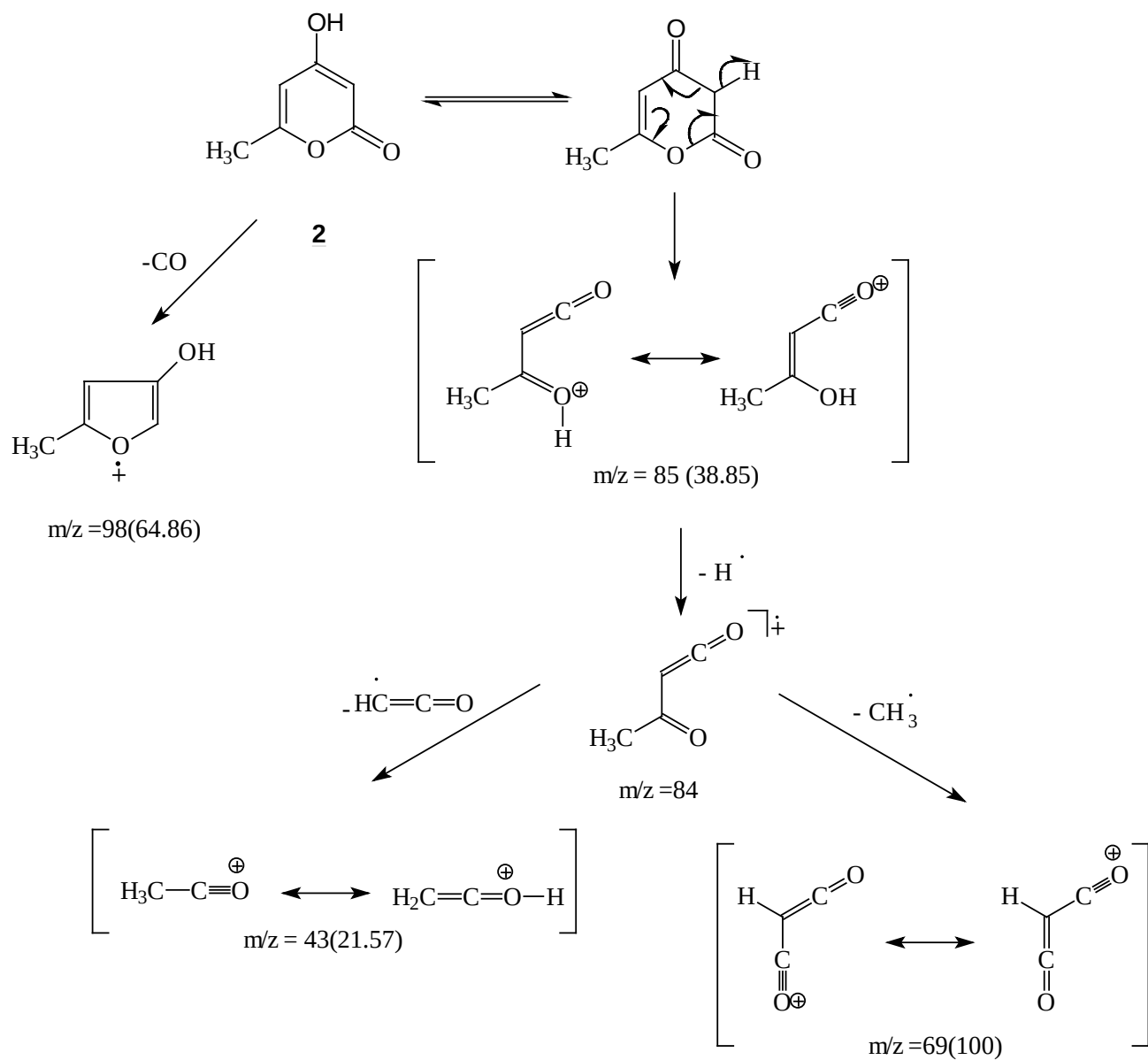
L'étude spectroscopique de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** a été déjà réalisée au laboratoire^[4, 5].

Pour une étude comparative avec les composés objet de notre travail, nous avons repris les résultats spectroscopiques de la **TAL**.

I.2.1.1- Etude en spectrométrie de masse :

L'étude en spectrométrie de masse de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** a été réalisée par Y. RACHEDI^[5]. Nous résumons dans ce qui suit les principales fragmentations envisagées pour ce composé, en donnant les masses et les intensités relatives: 98 (64), 85 (38), 69 (100), 44 (70) et 43 (21).

Le spectre de masse montre un pic très important à la masse 69 qui est attribuable au fragment M-57, il représente le pic de base (100%).



I.2.1.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H enregistré à 60 MHz dans le DMSO_{d6} (tableau I-1) donne les résultats suivants.

Tableau I-1 : Spectre RMN du ^1H de la TAL (2)

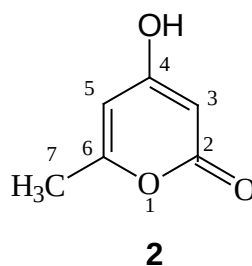
δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2.22	3	s	CH_3 en 6
5.27	1	d	H en 3
6.00	1	m	H en 5
11.00	1	large	OH

I.2.1.3- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Le spectre RMN ^{13}C a été enregistré à 80 MHz dans le DMSO_{d6} comme solvant et le TMS comme référence interne.

Tableau I-2 : Spectre RMN ^{13}C de la TAL (2)

δ en ppm	Attribution
19.30	C (7)
88.63	C (3)
100	C (5)
163.16	C (6)
163.69	C (2)
170.43	C (4)



I.2.1.4- Etude en Infra Rouge :

Les principales bandes obtenues pour la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** dans KBr et le Nujol se répartissent comme suit :

Tableau I-3 : Vibrations principales de la TAL

KBr (γ en cm^{-1})	Nujol (γ en cm^{-1})	Attribution
3200-2500		OH
1720-1660	1720-1660	C=O
1630-1590	1630-1590	C=C

I.3- La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone : **3**

L'action de l'ammoniaque sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** a été réalisée depuis longtemps ^[6], elle conduit à la formation d'un hétérocycle azoté.

Cependant, la mobilité des protons des groupes N—H et O—H accentue la prototropie, phénomène déjà rencontré pour les 2-pyrones (**DHA** et **TAL**), et conduit donc à préciser, parmi les structures possibles **3**, **3a** et **3b**, quelle est la forme dominante ^[7].

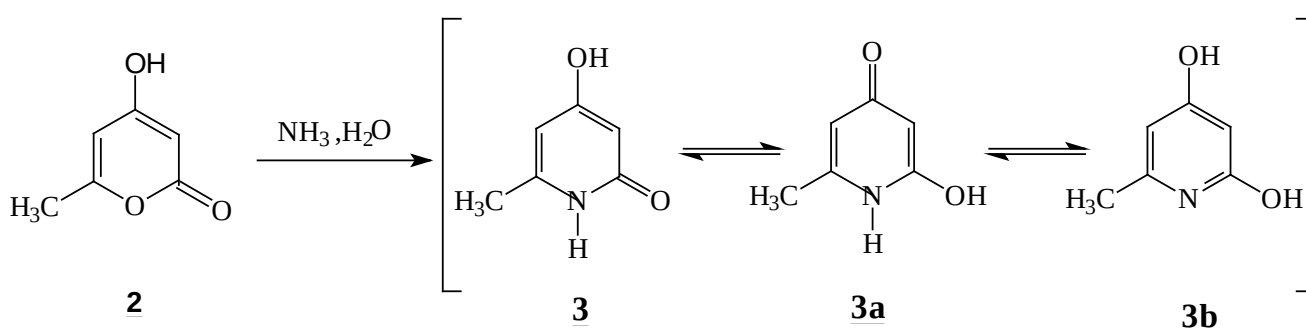


Schéma I-5

L'étude spectrale approfondie ^[4] a confirmé et précisé la prédominance de la structure 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3**.

Les tests pharmacologiques réalisés pour le composé **3** (toxicité, action analgésique, anti inflammatoire) permettent d'apprécier sa réactivité thérapeutique ^[4].

I.3.1- Etude spectroscopique du 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone : **3**

Une étude spectroscopique complète a été réalisée au laboratoire ^[4]

I.3.1.1- Etude en spectrométrie de masse :

C'est N. S. Vul'fson ^[8] qui a étudié la fragmentation des 2-pyridones en particulier la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3**. Le schéma I-6 représenté ci-dessous donne le processus de fragmentation du composé **3**.

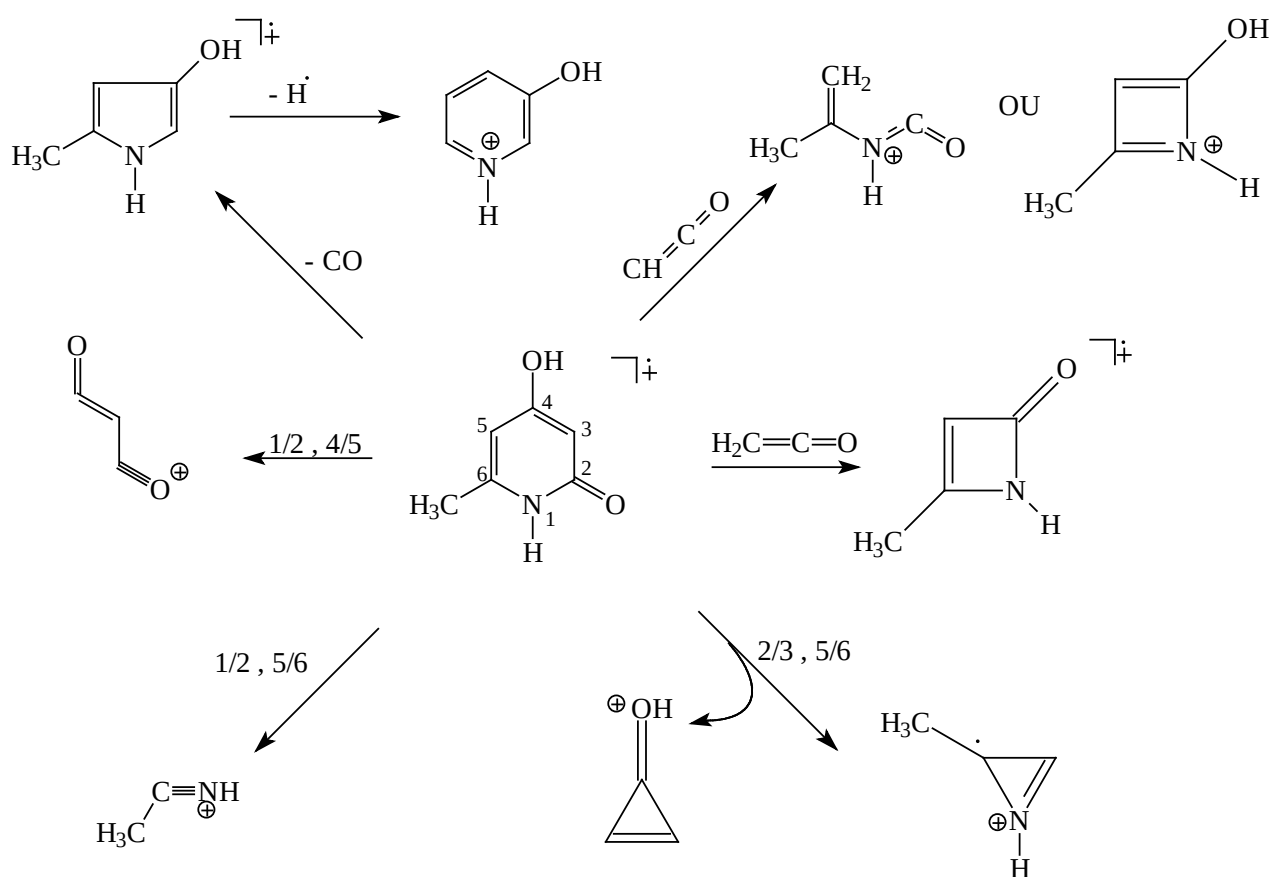


Schéma I-6

I.3.1.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

L'enregistrement à 80 MHz du spectre du composé dans le DMSO_{d6} donne cinq signaux qui se répartissent comme suit :

Tableau I-4 : Spectre RMN ¹H de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone 3

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2.10	3	s	CH ₃ en 6
5.40	1	d	H en 3
5.66	1	m	H en 5
10.80	2	large	NH et OH

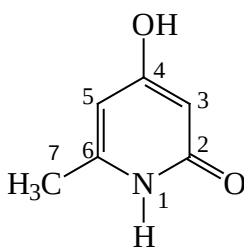
I.3.1.3- Etude en Infra Rouge :

En suspension dans le KBr, le spectre IR donne le bandes principales suivantes :

Tableau I-5 : Vibrations principales du composé 3

γ en cm ⁻¹	Attribution
2500-3500	OH et NH associés
1670-1620	C=O

Ces données spectroscopiques enregistrées pour le composé **3** serviront de base pour l'étude des dérivés synthétisés au cours de notre travail.



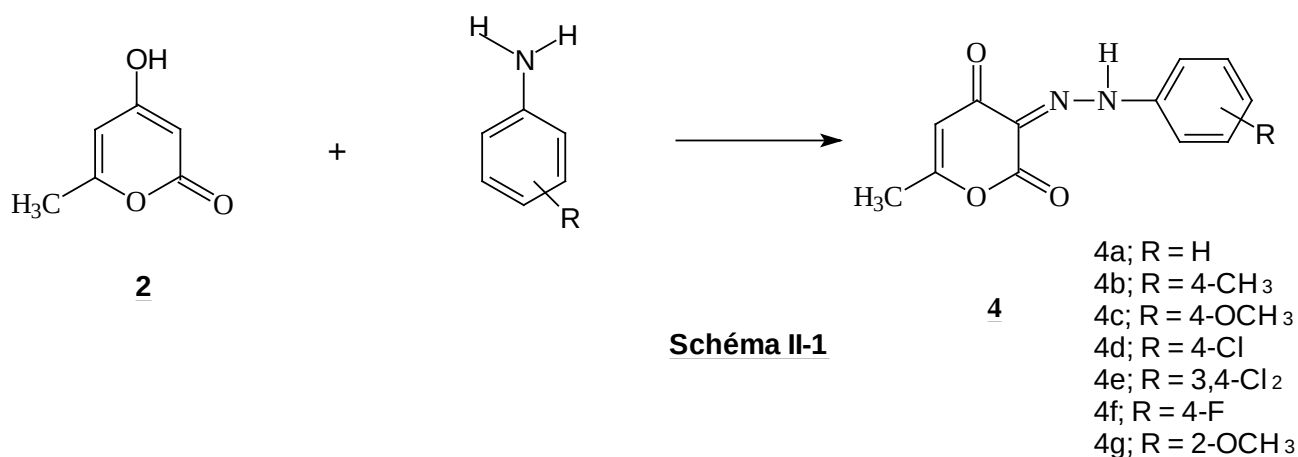
3

II.1- Introduction :

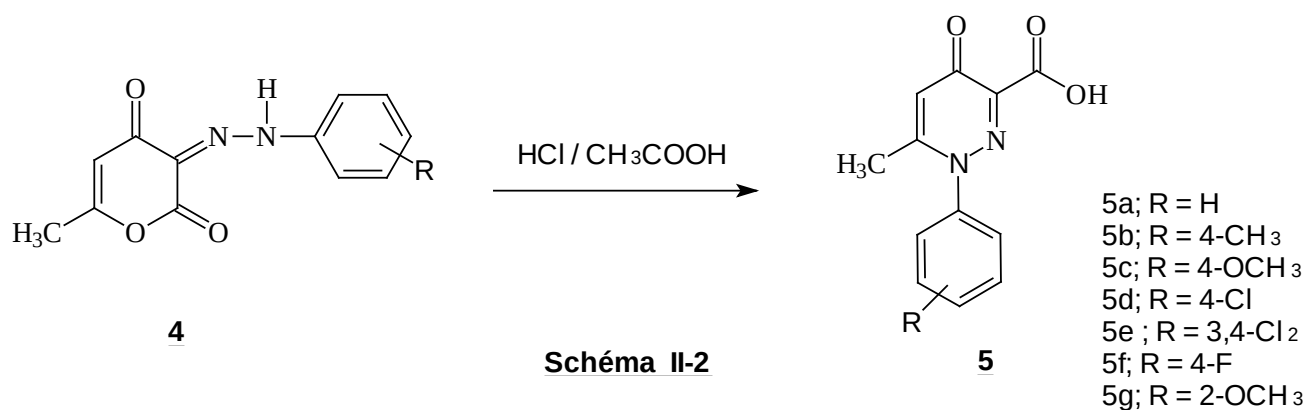
L'intérêt porté à la 2-pyrone est lié au fait que des méthodes sélectives d'alcoylation et d'acylation en position 3 ont été mises au point, elles permettent l'accès à des composés analogues et à des substances naturelles puisque le noyau pyronique substitué dans cette position est fréquemment rencontré dans le milieu biologique^[9].

les réactions de diazotation sont généralement facile à mettre en œuvre. En effet, dans un travail publié en 1988 par S. RADL, V. HOUSKOVA et V. ZIKAN^[10], l'action de quelques dérivés d'aniline sur la **TAL** a été développée, par une réaction de copulation des chlorures de diazonium de ces dérivés avec la **TAL**. (Schéma II-1)

Ils ont décrit la séparation des produits de structure **4**, mais sans confirmation spectroscopique complète.



S. RADL, V. HOUSKOVA et V. ZIKAN^[10] ont décrit aussi la synthèse des dérivés **5**, qui sont obtenus par l'action d'un mélange équimolaire d'acide chlorhydrique et d'acide acétique sur les dérivés **4** à reflux. Comme le montre le schéma II-2.



Dans cette étude, les dérivés **4** et **5** ont été caractérisés uniquement par analyse élémentaire et en spectroscopie UV.

Les tests de réactivité antimicrobienne et antimycosique des dérivés **4** et **5**, s'avèrent négligeable à l'exception des composés 6-méthyl-4-oxo-3-phénylazo 2-pyrone **4a**, et acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylique **5a** qui présentent des propriétés antimicrobienne et antimycosique significatives.

Nous avons alors repris la synthèse des composés **4a** et **5a** dans le double but :

- Compléter l'étude spectroscopique pour confirmer et vérifier les structures proposées par les auteurs.
- Proposer un mécanisme de formation de ces composés.

ACTION DE SEL DE DIAZONIUM SUR LA TAL

II.2.1- Mise au point bibliographique :

II.2.1.1- Préparation des diazoïques

L'allemand **GRIESS** (1829-1888) est le premier chimiste ^[11] qui a découvert les diazoïques en 1858 grâce auxquels il ouvrira en 1862 le vaste domaine des colorants azoïques principaux dérivés des sels diazonium.

Les sels de diazonium se préparent le plus souvent en solution aqueuse et toujours au moment de l'emploi, on les obtient à partir d'une amine primaire qui réagit à froid (0 - 5 °C) sur une solution d'acide nitreux HNO₂. Celui-ci étant instable à température ordinaire, on le prépare " in situ " dans le milieu contenant l'amine, par action sur le nitrite de sodium et d'un excès d'acide minérale fort (HCl ou H₂SO₄) dilué, en solution aqueuse^[12].

Les diazoïques aromatiques sont les plus importants, ils sont obtenus par action de l'acide nitreux à froid sur une amine aromatique primaire. Ils sont stables à froid. Cette diazotation est d'un grand intérêt synthétique, car ces sels de diazonium sont des intermédiaires très importants dans la chimie des composés aromatiques^[12].

Il convient de remarquer la stabilisation du sel de diazonium par résonance avec délocalisation de la charge positive dans le cycle benzénique et le groupe diazo^[12], tel que :

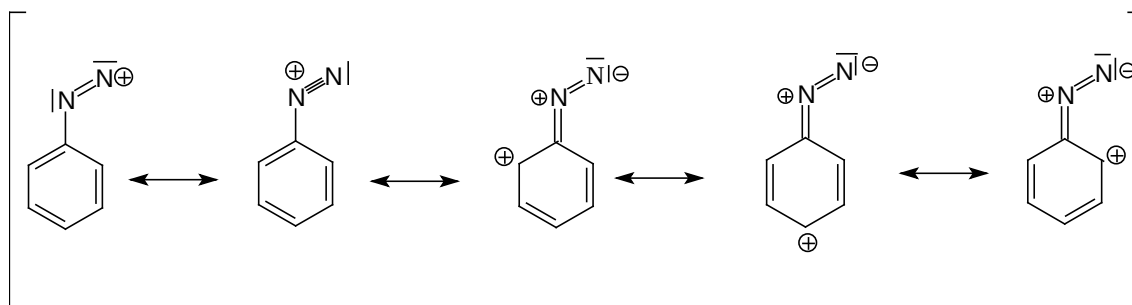
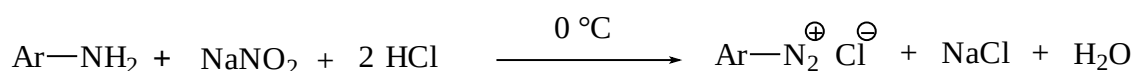


Schéma II-3

La réaction de la diazotation correspond au bilan suivant^[11] :



II.2.1.2- Réactivité des diazoïques aromatiques :

Ces diazoïques aromatiques sont des composés très réactifs, précurseurs d'un très grand nombre de dérivés aromatiques. Les réactions de ces sels sont de deux types, celles qui se produisent avec dégagement d'azote, et celles qui conservent la liaison azote -azote.

A) Avec dégagement d'azote :

De nombreuses réactions, toutes très utiles sont connues où le cation diazonium $\text{Ar}-\text{N}_2^+$ est transformé en produit $\text{Ar}-\text{G}$ avec perte d'azote grâce à sa grande stabilité qui est de ce fait un excellent partant. Le mécanisme de ces réactions est un processus $\text{S}_{\text{N}}1$ qui procède par le cation aryle Ar^+ qui est susceptible de réagir avec des nucléophiles. Cette réaction permet de préparer des dérivés substitués du benzène auxquels on ne pourrait pas accéder par substitution directe^[12].

a) Substitution d'un H par OH :

Le chauffage d'une solution aqueuse acide d'un diazonium entraîne un dégagement d'azote avec formation d'un phénol^[12].

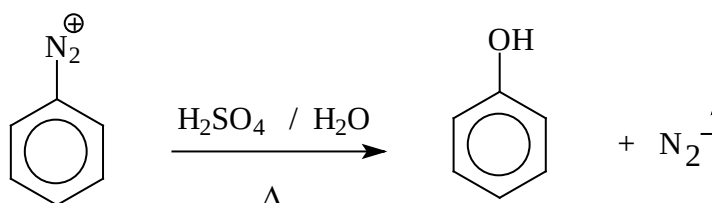


Schéma II-4

b) Substitution d'un H par F (réaction de SCHIEMAN) :

HBF_4 en milieu aqueux précipite les cations diazonium sous forme de sels de fluoroborate très peu solubles, en les chauffant doucement on les décompose en fluorures d'aryle^[12].

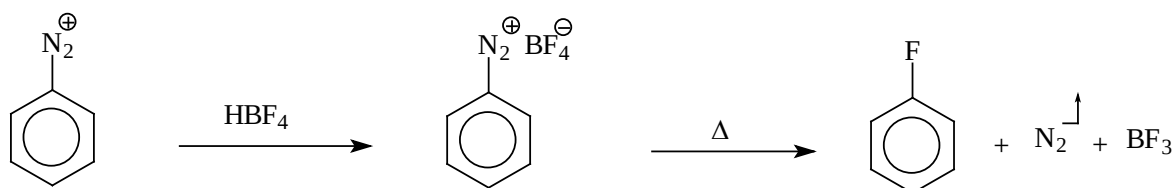


Schéma II-5

c) Substitution d'un H par Cl, Br ou CN (réaction de SANDMEYER):

Le groupe diazonium peut être substitué par un groupe chlorure, bromure ou cyanure^[12]. Cette réaction n'a lieu qu'en présence du sel cuivreux correspondant qui sert de catalyseurs.

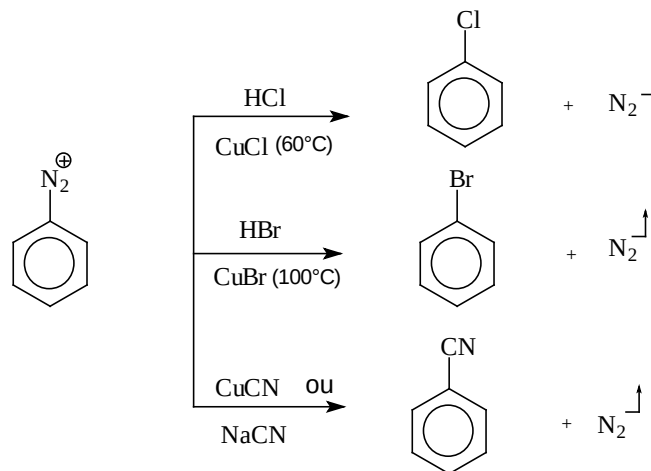


Schéma II-6

B) Avec conservation d'azote :

Les plus importantes réactions de ce type ce sont des réactions directes du cation diazonium avec des cycles riche en électron^[12], telles que :

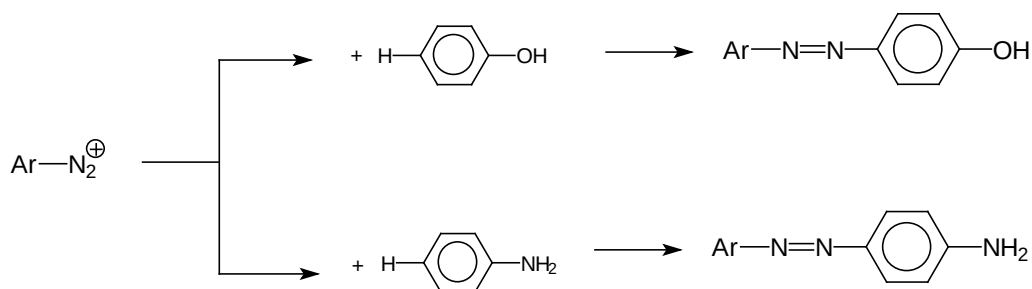
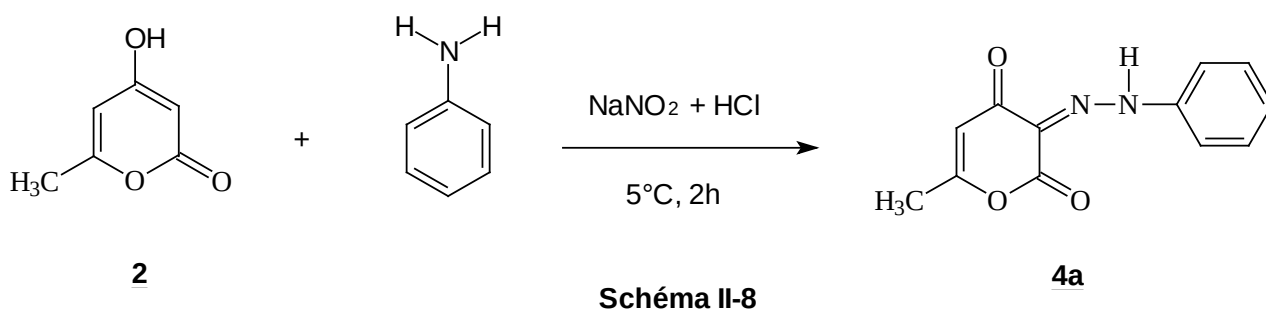


Schéma II - 7

Appelées souvent " **Copulation** ", ces réactions constituent des voies d'accès à la famille des colorants azoïques, elles font partie de l'ensemble des réactions qui ont été à la base du développement de la grande industrie des colorants, et dans lesquelles l'aniline a joué le rôle d'une matière première fondamentale^[11].

II.2.2- Copulation de chlorure de benzène de diazonium avec TAL :

Le chlorure de benzène de diazonium préparé " in situ ", réagit sur la TAL 2 à froid en proportions équivalentes. Le mélange laissé sous agitation magnétique pendant deux heures permet de récupérer après filtration un solide correspondant à 4a^[10].



L'analyse chromatographie sur couche mince en utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol (4V/1V) révèle la pureté du produit.

Le point de fusion du composé 4a est comparable à celui trouvé dans la littérature^[10].

Tableau II-1 : R_f, P_f et Rdt du composé 4a

Composé	R _f	P _f (° C)	Rdt %
<u>4a</u>	0.77	189 – 190	80
<u>4a</u> ^[10]		188.7 – 191.6	83

Le composé 4a recristallisé dans l'acide acétique est caractérisé par les analyses spectroscopiques *MS*, *RMN* ¹*H*, *RMN* ¹³*C* et *IR* .

L'analyse élémentaire et spectrométrie UV ^[10] de 4a sont données ci-dessous.

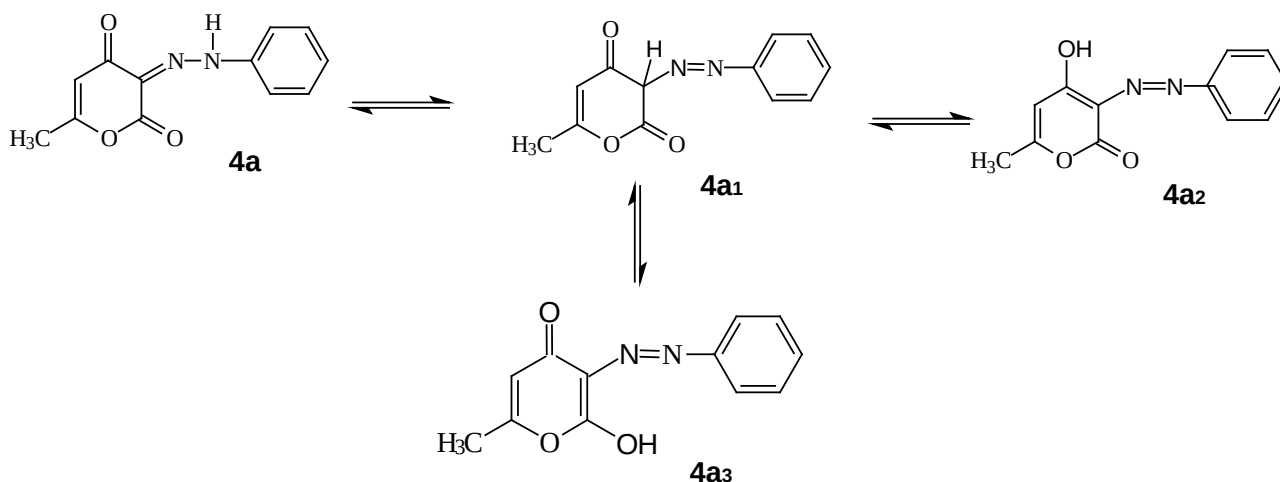
Tableau II-2 : Analyse élémentaire du composé 4a^[10]

Elément	Valeurs calculées %	Valeurs expérimentales %
Carbone	62.35	62.10
Hydrogène	4.38	4.38
Azote	12.34	12.17
Oxygène	20.93	21.35

Dans l'éthanol, le spectre UV^[10] du composé **4a** montre une seule bande à $\lambda_{\text{max}} = 247\text{nm}$, $\log \varepsilon = 3,92$.

II.2.3- Etude structurale :

Ce composé présente plusieurs formes tautomères, non mentionnés dans la littérature^[10]. Ainsi, quatre structures peuvent être envisagées **4a**, **4a₁**, **4a₂** et **4a₃** :



La détermination de la structure prédominante de notre composé sera effectuée grâce aux observations spectroscopiques suivantes :

En spectrométrie de masse, on recherche quelle est la structure compatible avec l'apparition des pics les plus importants.

Le pic moléculaire M^+ apparaît à $m/z = 230$, il correspond à la formule brute des quatre formes $C_{12}H_{10}N_2O_3$. Ce résultat est confirmé par l'ionisation chimique DCI/ NH_3 par la présence du pic $(M+H)^+=231$.

Ce pic représente aussi le pic de base, ce qui lui confère une grande stabilité qui serait due d'après nous à la formation de la liaison hydrogène intramoléculaire. Donc on peut exclure la forme **4a₁** car elle ne contient ni groupement N—H ni groupement O—H.

Le spectre de masse montre aussi la présence du pic à $m/z = 91$ de formule $(C_6H_4N)^+$ avec une intensité considérable de 40%. Donc ce fragment doit être stable et issu d'une fragmentation facile. On aboutit à ce fragment par une rupture homolytique de la liaison N—N suivie d'une perte d'un radical H à partir de la forme **4a**, comme il peut être aussi issu des formes **4a₁**, **4a₂** et **4a₃** par une migration de la liaison π du groupement N=N suivie d'une coupure.

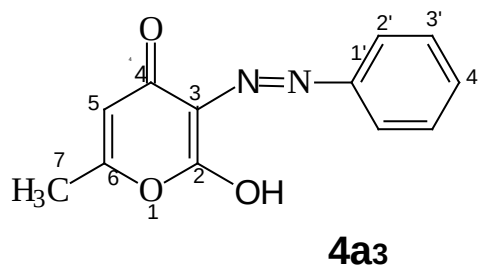
Le spectre de masse montre une faible intensité des pics de masse 105 et 125 qui sont facilement obtenus à partir des formes **4a₁**, **4a₂** et **4a₃**.

A partir des résultats précédemment développés, on ne peut pas donner, sans risque d'erreur la forme prédominante. Les résultats de RMN 1H et IR qui seront développés plus loin, montrent la présence d'un groupement OH, ce qui nous laisse éliminer la structure **4a** proposé par les auteurs ^[10]. Il faut noter, cependant, que si les résultats de la RMN 1H sont compatibles, à première vue, avec les deux formes **4a₂** et **4a₃**, ils confirment la présence d'une seule forme, mais il n'est pas aisé de trancher entre les structures **4a₂** (2-pyrone) et **4a₃** (4-pyrone).

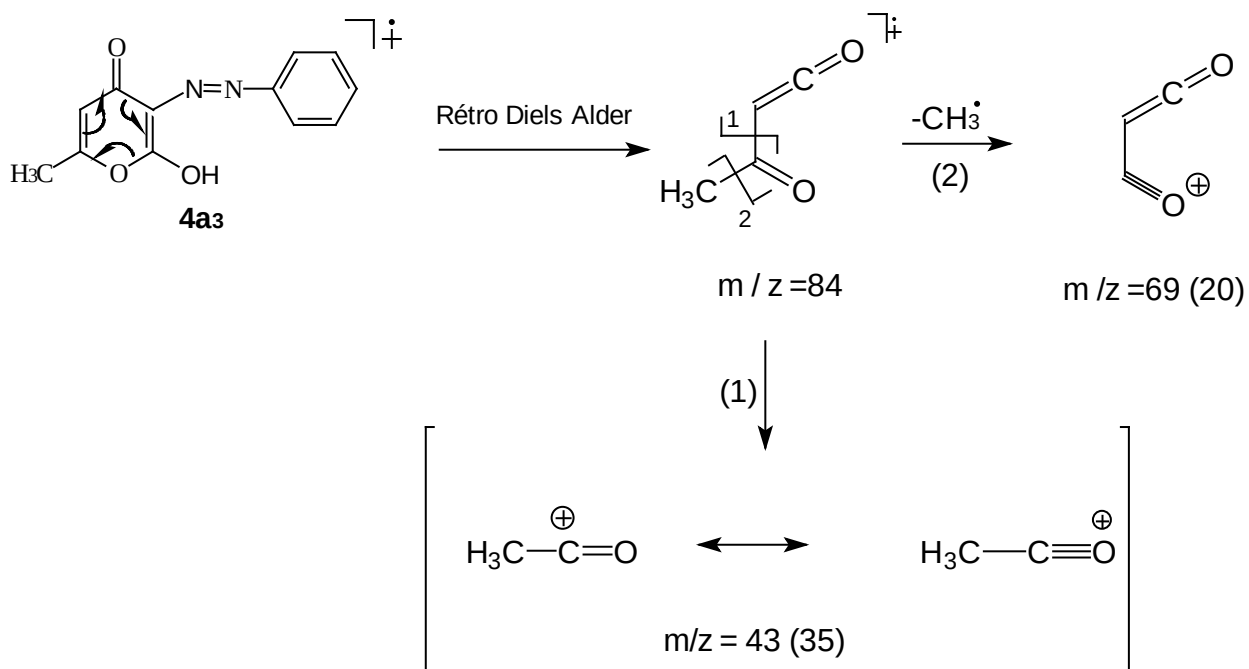
Pour un grand nombre de 2-pyrones substitués certains auteurs ^[4] attribuent au cycle pyronique la bande λ_{max} comprise entre 289 et 316 nm. Par contre pour la **DMP** (4-pyrone) une seule bande intense à $\lambda_{max} = 247$ nm ^[13], or notre composé montre bien l'absorption à $\lambda_{max} = 247$ nm, la structure **4a₂** serait exclue et celle de **4a₃** serait confirmée.

II.2.3.2- Etude en spectrométrie de masse :

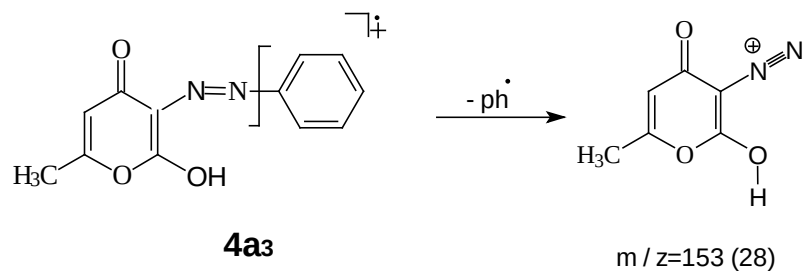
Nous décrivons dans ce qui suit l'interprétation des différents pics du spectre de masse à partir de la forme **4a₃** avec la numérotation suivante :



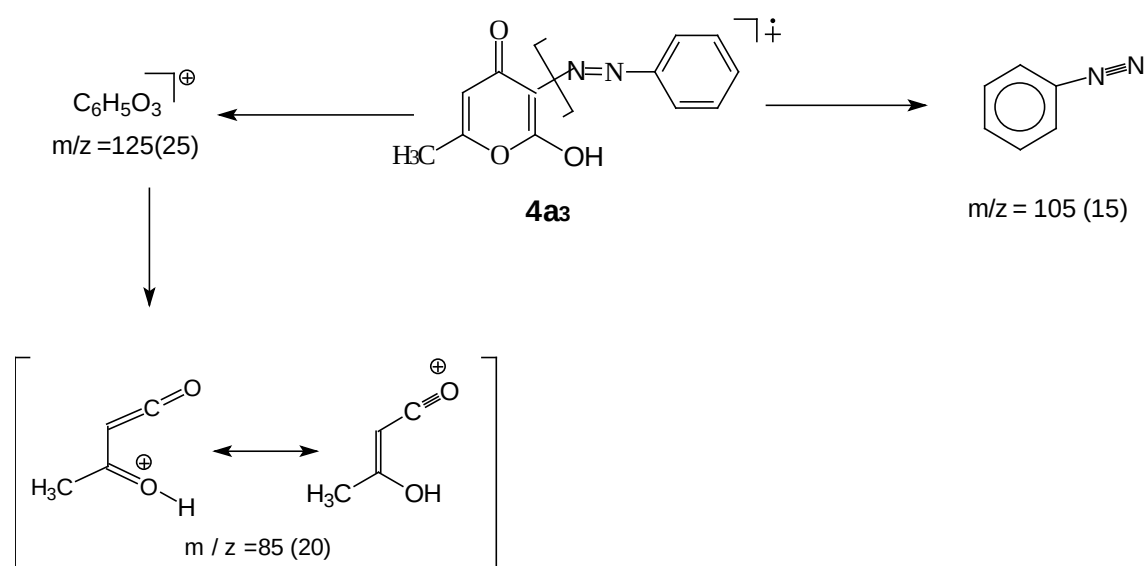
La conservation du cycle pyronique est amplement confirmée par la présence des pics de masse 69 et 43. Le mécanisme conduisant à ces fragments est résumé comme suit :



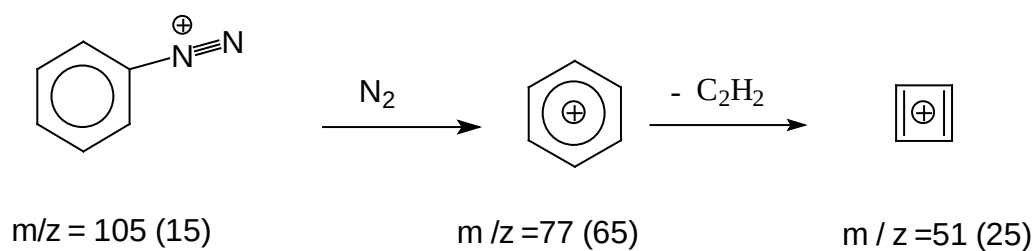
On peut envisager la formation du fragment ionique (M-Ph)⁺ de masse m/z =153 (28) par perte du radical phényle^[14] à partir du pic moléculaire .



On peut envisager aussi la formation des fragments de masse m/z = 105(15) et m/z =125(25) par une rupture au niveau de la liaison C₃ — N.



Dans le spectre de masse, on remarque la présence du pic de masse 77 qui est issu de fragment à m/z =105 (15) attribuable au fragment ionique (C₆H₅)⁺ avec une grande intensité (65), qui est expliqué par sa stabilité par résonance^[13-15]. A partir de ce fragment le départ d'une molécule neutre C₂H₂ est possible et peut conduire au fragment (C₄H₃)⁺ de masse m/z = 51 (25). Le mécanisme est résumé comme suit :



I.3.4- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre de RMN ^1H enregistré à 400 MHz dans le DMSO_{d_6} est indiqué dans le tableau II-3.

Tableau II-3: Spectre RMN du ^1H du composé $4a_3$

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2.24	3	s	H(7)
5.84	1	s	H(5)
7.32	1	t	H(4')
7.45	2	t	H(3')
7.62	2	d	H(2')
16.32	1	s	OH

Le spectre RMN ^1H du composé $4a_3$ montre :

- ❖ La présence d'une seule forme, les signaux observés sont au nombre de six et leur intégration est compatible avec le nombre total des protons de la molécule.
- ❖ La présence des signaux caractéristiques de la TAL **2**, à $\delta=2.24$ ppm qui correspond aux 3 protons de CH_3 (7) et à $\delta=5.54$ ppm correspondant au proton vinylique de C_5 . Ce qui confirme la conservation du cycle pyronique.
- ❖ La présence du produit sous la forme énolique est confirmée par la présence d'un singulet dans les champs faibles à $\delta=16.32$ ppm qui met en évidence la présence d'un groupement hydroxyle (OH) dont le proton est engagé dans une liaison hydrogène exclue la structure **4a** proposé par les auteurs^[10].
- ❖ L'absence du proton en position 3 et l'apparition de 3 pics respectivement à $\delta=7.32$ ppm, $\delta=7.45$ ppm et $\delta=7.62$ ppm qui sont attribués aux protons du groupement phényle, prouvent qu'il y a eu une addition sur le carbone 3.

I.3.5- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C découplé, en HETCOR et HMBC :

Le signal ^{13}C d'un atome de carbone particulier peut être attribué par le découplage sélectif du ou des protons qui lui sont rattachés. Cette sorte de corrélation carbone-proton unidimensionnel ne donne pas des résultats clairs et nets, en cas où les signaux de protons sont superposés. Une corrélation de carbone-proton bidimensionnel avec les déplacements chimiques du ^{13}C et ^1H comme axes de fréquence pourrait être une méthode de choix. La superposition des signaux du proton δ_{H} pourrait être séparée par les déplacements δ_{C} du carbone 13 les plus largement dispersés dans la deuxième dimension^[16].

A) Hétéronucléaire corrélation "HETCOR":

Le spectre HETCOR couple les pics d'un spectre RMN ^1H avec les pics du spectre RMN ^{13}C directement liés. Il révèle ainsi les protons spécifiques attachés à chaque carbone ^{13}C .

Le spectre RMN ^1H est représenté en axe verticale et le spectre RMN ^{13}C découplé en axe horizontale. La corrélation $^{13}\text{C}_i - ^1\text{H}_i$ est établie par un croisement d'une ligne horizontale du pic d'un proton et la ligne verticale qui représente un pic du ^{13}C sous forme de croix.

B) Hétéronucléaire Multiple Bande Corrélation " HMBC" :

Le spectre HMBC couple les pics d'un spectre RMN ^1H avec les pics du spectre RMN ^{13}C à longue distance dont l'axe horizontale représente les déplacements chimiques du spectre du proton, et l'axe verticale représente les déplacements chimiques du ^{13}C . Pour obtenir une bonne corrélation entre ^1H et ^{13}C on procède à une série de spectres HMBC, dont le spectre de proton est divisé à des intervalles de déplacements chimiques variables par un pas de 0.5 à 2.5 obtenant ainsi pour chaque proton une gamme de croix qui correspondent aux couplages $^n\text{J}_{\text{C}_j - \text{H}_i}$ avec $1 < n < 4$ ^[17].

Dans le tableau II-4, nous reportons les résultats de la RMN¹³C découplé et HMBC enregistrés à 400 MHz pour le composé **4a₃**

Tableau II-4 : Spectres RMN du¹³C découplé et HMBC du composé 4a₃

δ en ppm	Attribution	Nature du couplage CH (HMBC) à longue distance
20.44	C (7)	H—C(5) , H—C(6)
107.60	C (5)	H—C(7) , H—C(4) , H—C(6)
117.92	C (2' , 6')	H—C(4') , H—C(2')
121.92	C (4)	—
128.24	C (4')	—
129.78	C (3' , 5')	H—C(4')
140.54	C (1')	H—C(2') , H—C(5')
159.61	C (3 ou 2)	—
166.65	C (6)	—
181.60	C (3 ou 2)	—

Le spectre RMN¹³C découplé du composé **4a₃** montre 10 pics compatibles avec le nombre totale de carbone de la molécule. Une meilleure attribution de ces pics est faite à l'aide des spectre HETCOR et HMBC.

En effet, le spectre HETCOR qui met en évidence les protons H_i directement couplé à chaque C_i montre cinq couplages H_i — C_i à distance ¹J et ainsi on a pu assigner à chaque carbone son déplacement chimique δ, et qui se répartissent comme suit :

δ =20.44(C₇), δ =107.60(C₅), δ =117.92(C_{2'} et C_{6'}), δ =128.24(C_{4'}) δ =129.78(C_{3'} et C_{5'}) et δ =140.54 (C_{1'}).

Par contre, le spectre HMBC qui permet l'identification pour chaque proton H_i les carbones voisins C_j montre la présence de 10 couplages à longue distance. On trouve donc :

$H-C_7$: est couplé avec $H-C_5$ (3J) et $H-C_6$ (3J)

$H-C_5$: est couplé avec $H-C_7$ (3J), $H-C_4$ (2J) et $H-C_6$ (2J)

$H-C_{4'}$: est couplé avec $H-C_4$ (2J)

$H-C_{3'}$: est couplé avec $H-C_2$ (2J) et $H-C_{5'}$ (2J)

$H-C_2$: est couplé avec $H-C_{3'}$ (2J) et $H-C_1$ (2J)

Ces données spectroscopiques (UV et RMN particulièrement) serait en faveur d'une structure du type **4a₃** :

2-hydroxy-6-méthyl-3-phenylazo-4-pyrone

II.2.4- Mécanisme Réactionnel :

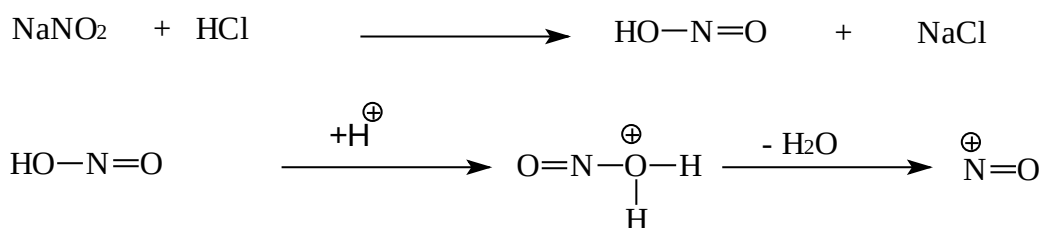
Le mécanisme réactionnel de la formation du composé **4a₃** se résume en deux étapes principales :

- Formation du chlorure benzène diazonium par une réaction de diazotation.
- Copulation de cet diazonium avec la TAL.

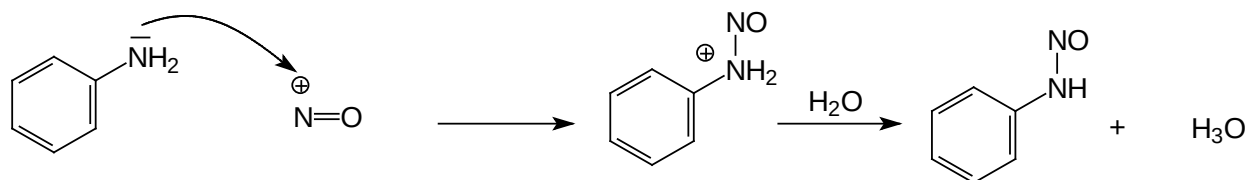
A) Formation du chlorure de benzène diazonium

Le mécanisme de formation de diazoïque est le suivant^[12] :

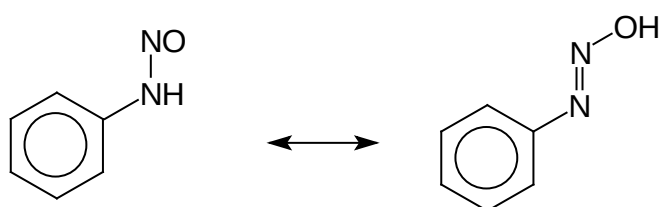
- 1) Formation de l'ion nitrosonium NO^+ par dissociation de l'acide nitreux HNO_2 qui est libéré in situ par action d'un acide fort sur un nitrate alcalin.



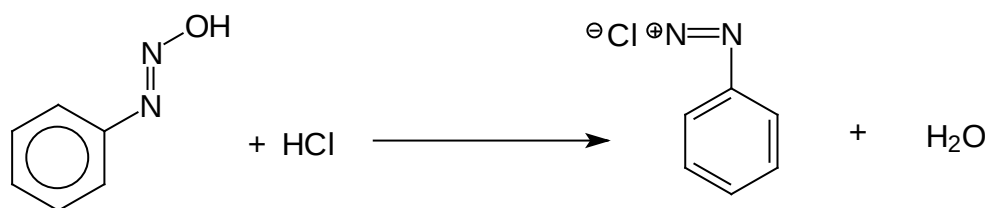
2) Nitrosation de l'amine (formation de la nitrozoaniline) par attaque nucléophile de l'amine sur l'azote de NO^+ .



3) Transposition de la nitrozoaniline en composé hydroxyazoïque, par réarrangement analogue à l'équilibre céto-énolique (tautomérisation):



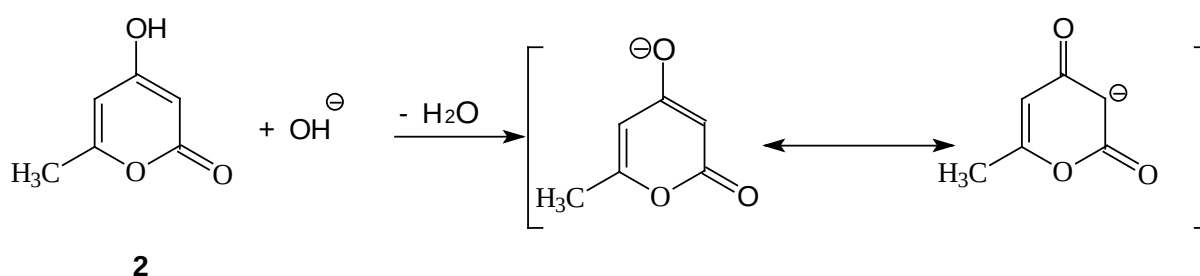
4) Réaction de hydroxyazoïque avec un proton pour donner l'ion diazonium .



B) Copulation du diazonium avec la TAL :

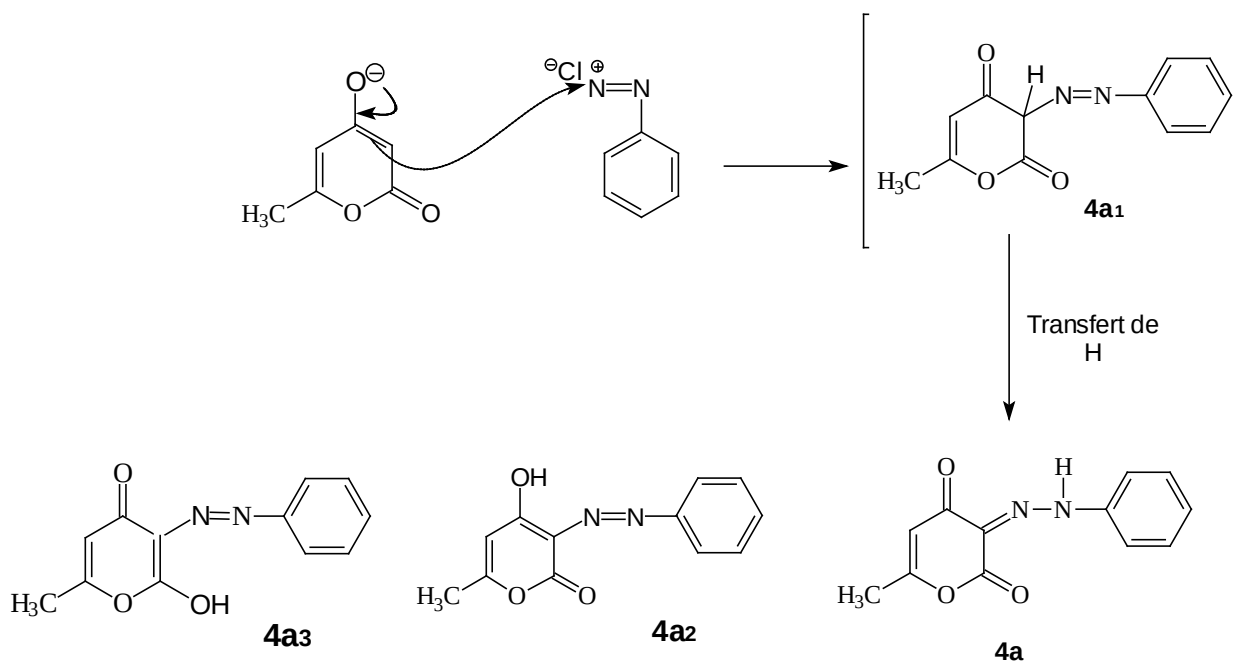
En milieu alcalin pH = 8-9 et à froid (5°C), le sel de diazonium réagit avec la TAL, ce dernier réagit sous forme d'énolate par une réaction de substitution avec l'hydrogène en position 3 de la TAL, pour conduire irréversiblement au composé **4a**, **4a₁**, **4a₂** et **4a₃**.

1) Formation du l'énolate de la TAL en milieu basique .



2) Attaque électrophile :

L'attaque du l'électrophile faible $\text{Ph}-\text{N}_2^+ \text{Cl}^-$ sur l'entité aromatique riche en électron, l'énolate de la TAL en position ortho .



II.2.5- Conclusion :

A partir de l'ensemble des données spectroscopiques peuvent être dégagées les conclusions suivantes :

- ❖ La forme **4a** admise par les auteurs^[10] n'est pas mise en évidence.
- ❖ Le spectre RMN¹H indique la présence d'une seule forme énolique, mais il n'est pas aisé d'attribuer les pics à l'un ou à l'autre des deux structures **4a₂** et **4a₃** qui possèdent chacune les mêmes type de protons (vinylique, énolique).
- ❖ Le spectre UV indique la présence du composé sous la forme 4-pyrone(**4a₃**).

L'ensemble des résultats spectroscopiques (MS, RMN¹H et RMN¹³C) est compatible avec la structure et nous confirme que le site prioritaire pour une attaque nucléophile dans la **TAL** est le site 3. Le mécanisme de formation de ce dérivé correspond à l'attaque prévisible du sel de diazonium sur la **TAL**.

D'autres analyses (RX) s'imposent pour une confirmation sans équivoque de la structure proposée pour ce produit.

SYNTHÈSE DE L'ACIDE 1,4-DIHYDRO-6-MÉTHYL-4-OXO- 1-PHÉNYL-3-PYRIDAZINE CARBOXYLIQUE 5a

II.3.1- Mise au point bibliographique :

L'action de l'acide chlorhydrique concentré (36%) à reflux sur l'acide déhydroacétique **DHA**, permet d'obtenir la 2,6-diméthyl-4-pyrone **DMP** par ouverture du cycle pyronique et décarboxylation ^[18, 22].

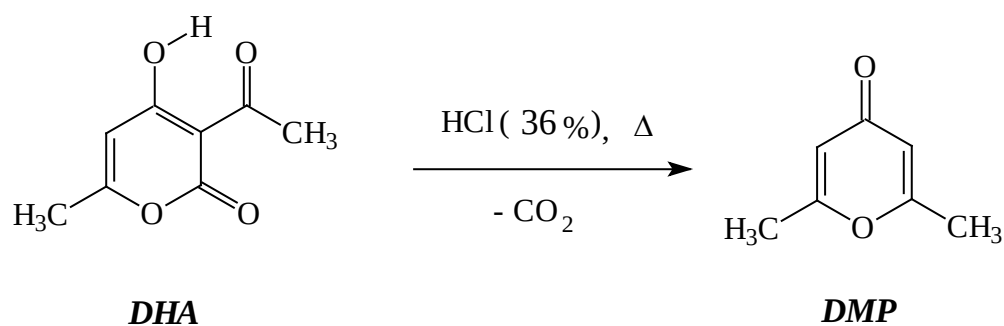


Schéma II-9

C'est une réaction connue depuis longtemps, elle a fait l'objet de plusieurs travaux ^[18,4,23].

Collie et Coll ^[24], F. Feist ^[25] ont pu isoler l'acide 2,6-diméthyl-4-pyrone carboxylique **A**, en faisant agir PCl₅ ou H₂SO₄ à 85% sur l'acide **DHA** dans des conditions plus douces que celles employées pour obtenir directement la **DMP**.



Schéma II-10

Il a été établi ^[26] que les amines secondaires réagissent avec les 2-pyrones et conduisent à des produits d'ouverture de l'hétérocycle par attaque nucléophile des sites 2 ou 6. Les produits de la première étape ne sont pas toujours isolés, mais les sites faisant l'objet de cette attaque sont déterminés sans ambiguïté par les produits finaux.

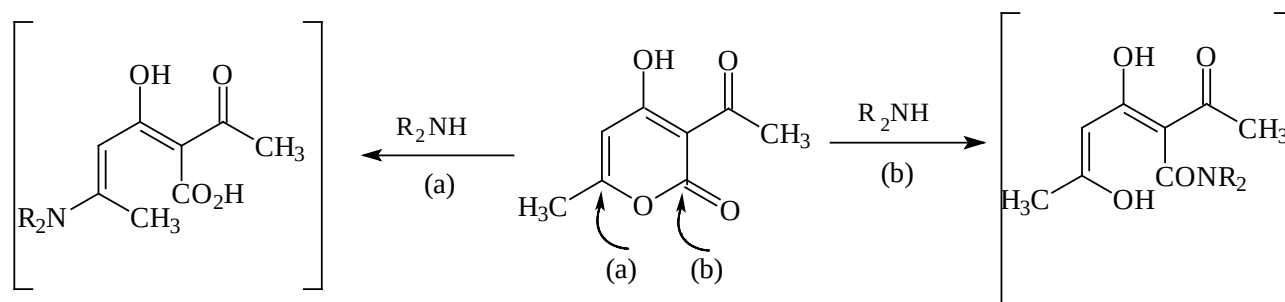


Schéma II- 11

Pour l'ouverture du cycle 2-pyrone **B**, Z. TERRAK ^[27] a utilisé un excès d'ammoniaque et un excès de N-N-diméthylamine à température ambiante; ainsi le produit **C** est séparé.

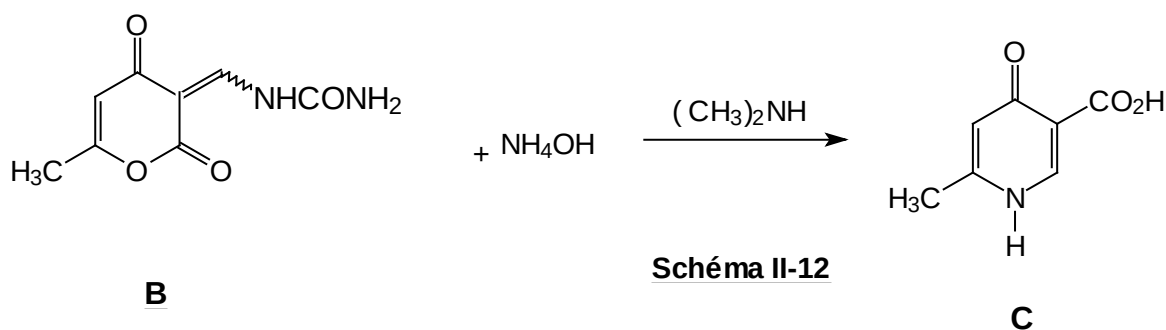


Schéma II-12

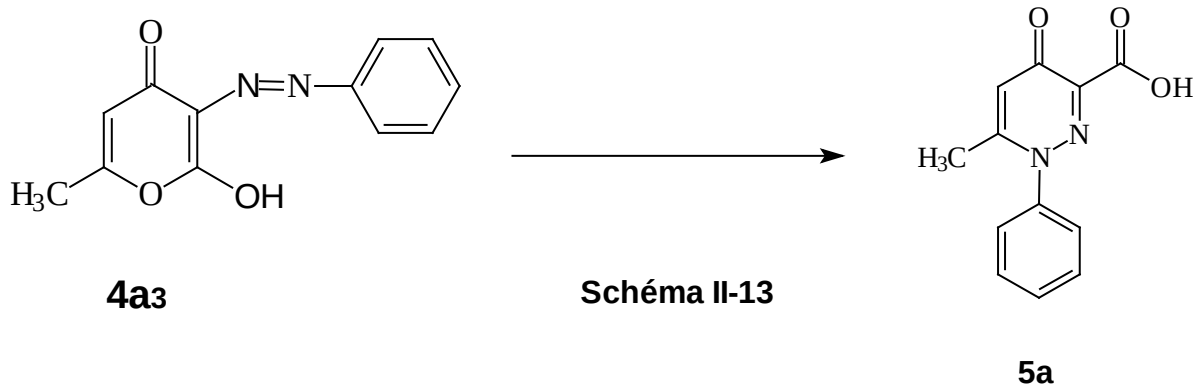
Il nous a semblé intéressant de provoquer l'ouverture du cycle pyronique de **4a₃** dans le but d'obtenir une 3-pyridazine **5a**; en diversifiant le milieu réactionnel à savoir :

Milieu acide :

En utilisant un mélange d'acide chlorhydrique concentré et d'acide acétique à reflux^[10].

Milieu basique :

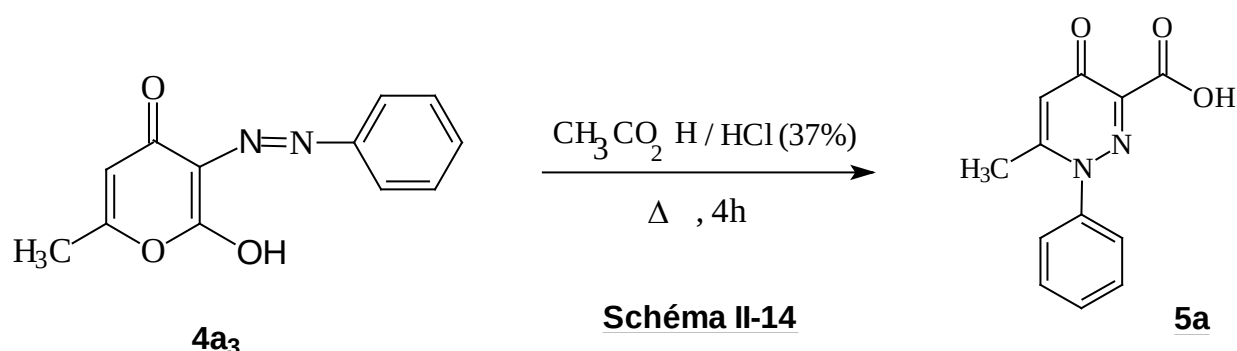
En employant un excès de N.N-diméthylamine en solution ammoniacale à température ambiante.



II.3.2- Synthèse de l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine : 5a

II.3.2.1- Milieu acide :

En 1988 , S. RADL, V. HOUSKOUVA,V. ZIKAN ^[10] ont réalisé la synthèse de l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylique 5a obtenue par chauffage à reflux du 2-hydroxy-6-méthyl-3-phényazo-4-pyrone 4a₃ et un mélange équimolaire d'acide acétique et d'acide chlorhydrique concentré.



Les auteurs ont suggéré la structure 5a, en s'appuyant sur des données spectroscopiques limitées (UV et analyse élémentaire), nous les reproduisons intégralement ci-contre.

Dans l'éthanol, le spectre UV ^[10] du composé 5a montre une seule bande à $\lambda=276$ nm, $\log \varepsilon = 4.20$.

L'analyse élémentaire ^[10] confirme la formule brute du composé 5a, tableau II-5 .

Tableau II-5 : Analyse élémentaire du composé 5a

Elément	Valeurs calculées %	Valeurs expérimentales %
Carbone	62.40	62.60
Hydrogène	4.44	4.38
Azote	12.37	12.17
Oxygène	20.79	20.85

Nous avons alors repris cette synthèse afin d'apporter un complément à l'étude spectrales du composé 5a et de proposer un mécanisme réactionnel.

II.3.2.2- Milieu basique :

Nous avons essayé l'action de quatre équivalents de N.N-diméthylamine en solution ammoniacale sur le composé **4a₃**, le produit séparé a été soumis à l'analyse.

La pureté des produits obtenus est confirmée par analyse CCM, en utilisant comme solvant de développement le mélange chloroforme – méthanol (4V / 1V) et par le point de fusion. Le tableau II-6 regroupe les R_f et les points de fusion des deux composés 5a obtenus par les deux voies et le composé de départ **4a₃**.

Tableau II-6 : R_f, P_f des dérivés **4a₃ et 5a**

Composé	R _f	P _f (°C)
4a₃	0.83	183.3
<u>5a</u> (milieu acide)	0.38	165-166
<u>5a</u> ^[10]		167 –168
<u>5a</u> (milieu basique)	0.30	168

La comparaison des R_f et des P_f laisse supposer qu'il s'agit d'un même produit . Cependant, l'étude spectroscopique développée plus loin du composé obtenu par la deuxième méthode est à tout point comparable à celle obtenue par la 1^{ère} méthode, ce qui confirme qu'il s'agit effectivement du même produit.

Nous donnons dans le tableau II-7, ci-dessous les rendements en **5a** des deux méthodes.

Tableau II-7 : Rendements en **5a des deux voies de synthèse.**

Composé	Milieu	Rdt (%)
5a	Acide	68 55 ^[10]
	Basique	34

A la suite de ces résultats nous pouvons dire que si le milieu acide permet d'obtenir **5a** avec chauffage au reflux prolongé, la solution ammoniacale en présence de N.N-diméthylamine donne aussi ce produit dans des conditions douces mais avec un plus faible rendement .

Les deux voies de synthèses, résumées ci-dessous, permettent l'obtention de **5a**

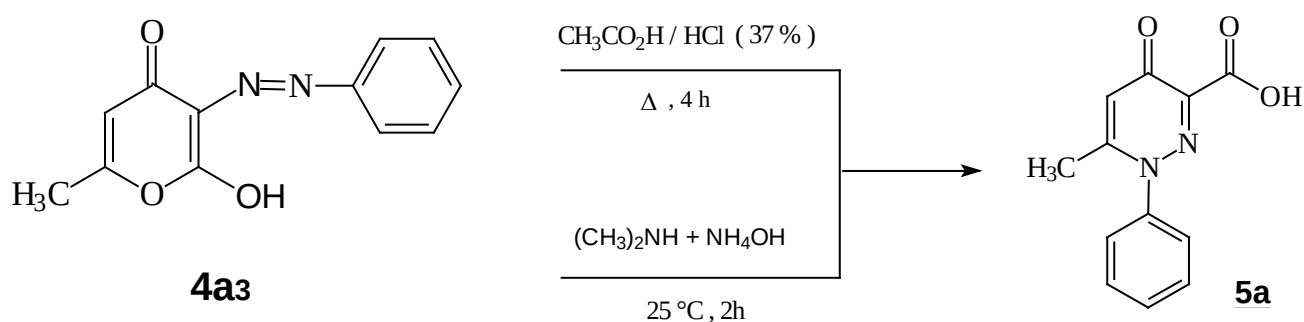


Schéma II-15

II.3.2.3- Influence de la température :

Il nous a paru intéressant de procéder à une série de réactions, à des températures différentes en présence d'une solution ammoniacale à 28%, pendant deux heures, dans le double but :

- ❖ Etudier l'influence de la température du bain sur l'évolution de la réaction.
- ❖ Augmenter le rendement.

Pour réaliser cette étude, nous avons utilisé dans chaque essai 2.3g (M/100) du produit **4a₃** dans 0.04 mole de diméthylamine et 0.02 mole de NH₄OH. Le mélange est ensuite traité selon les conditions du tableau II-8. Les rendements sont reportés sur le même tableau.

Tableau II-8 : Récapitulatif des rendements obtenus dans chaque essai

Essai	(CH ₃) ₂ NH / NH ₄ OH	Temps	Température (°C)	Rendement (%)
1	4eq /2eq	2h	25	34
2			40	44
3			80	66
4			100	66

Les résultats obtenus à partir de l'ensemble des réactions réalisées permettent de relever les observations suivantes :

- ❖ Le produit obtenu correspond à la structure **5a** .
- ❖ Le rendement est amélioré.
- ❖ Pour des températures supérieures à 80°C, nous avons enregistré un rendement comparable à celui de la première méthode qui ne dépasse pas 70%.

II.3.3- Etude structurale :

II.3.3.1- Etude en spectrométrie de masse :

Le pic moléculaire M^{+} apparaît à $m/z = 230$ (4), il est compatible avec la formule brute $C_{12}H_{10}N_2O_3$. Il est confirmé par la présence des pics à $(M+H)^{+}$ à $m/z = 231$ (100) et $(M+NH_4)^{+}$ à $m/z = 248$ (15) en ionisation chimique DCI/ NH_3 .

En comparant le spectre de masse de ce composé à celui du produit de départ **4a**₃, on remarque l'absence des pics 43, 69 et 85 qui caractérisent le cycle pyronique, et l'absence du pic de masse 91 qui caractérise le fragment $(C_6H_4N)^{+}$.

La faible intensité du pic moléculaire est due d'après nous à sa décomposition en perdant un CO_2 . Ceci se trouve en accord avec la présence du pic à $m/z = 186$ (60) correspondant $(M-CO_2)^{+}$. Ce résultat confirme la présence d'un groupement carboxylique, ce genre de décomposition est souvent décrit en spectrométrie de masse^[18].

Nous retrouvons un pic à $m/z = 231$ (5), qui correspond au pic $(M+1)^{+}$, pour l'identifier, nous pensons en premier lieu à la contribution du ^{13}C dans la molécule mère M^{+} . Pour vérifier ceci, nous déterminons l'intensité théorique X_{th} due à la contribution du ^{13}C , on utilisant la formule suivante :

$$X_{th} = n \cdot I_M \cdot 1,1 \cdot 10^{-2}$$

Où n : représente le nombre de carbones de la molécule.

I_M : l'intensité du pic moléculaire.

1,1 : l'abondance du ^{13}C .

Si nous appliquons cette formule pour le composé **5a**, nous trouvons

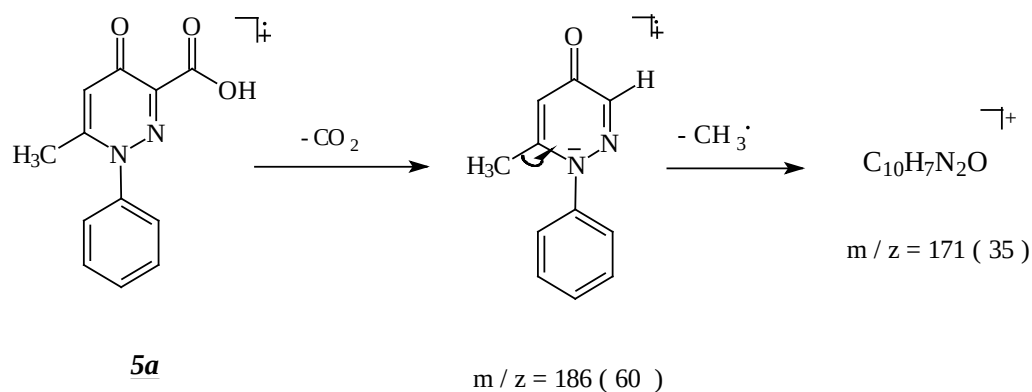
$$X_{th} = 0.412\%$$

Alors que le spectre donne une valeur de 5% pour le pic $M+1$. Nous remarquons que la différence entre la valeur théorique et la valeur observée est assez

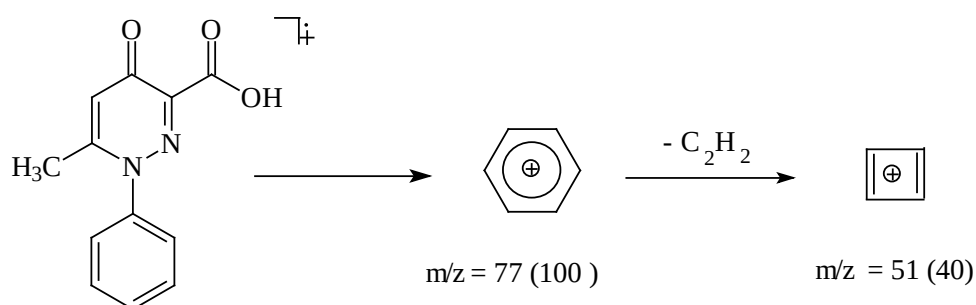
élevée. Donc pour expliquer l'apparition du pic $(M+1)^+$, nous rappelons que les molécules hétérocycliques (N, O, S) peuvent se protoner facilement.

Nous décrivons, dans ce qui suit les mécanismes de fragmentations conduisant aux différents pics obtenus, qui présentent des intensités importantes. Ces mécanismes sont conformes aux règles de la spectrométrie de masse ^[28]

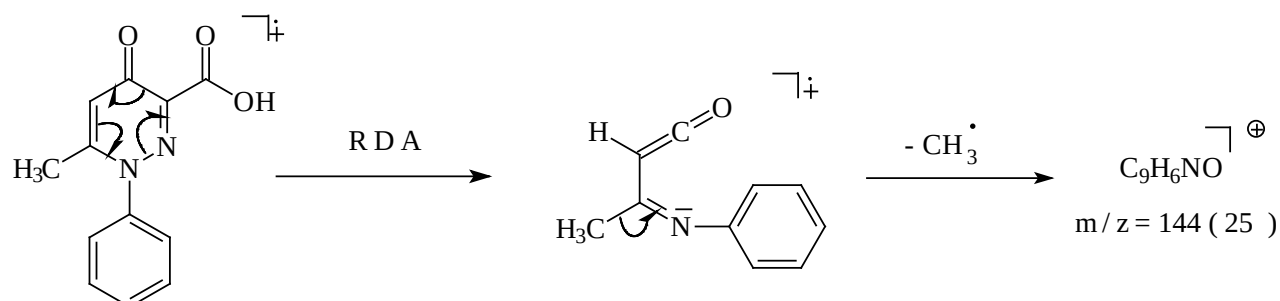
La présence du pic correspondant au fragment $(M-CO_2)^+$ $m/z = 186$ (60) confirme la présence du groupement CO_2H . La faible intensité du pic moléculaire trouve son explication dans la perte facile de CO_2 et la formation du fragment ionique de masse $m/z = 171$ (35) résulte d'une élimination du radical $CH_3\cdot$ à partir du dernier fragment. Ce genre d'expulsion de molécule neutre et de rupture homolytique est souvent rencontré en spectrométrie de masse ^[13 ,29]. Le mécanisme suivant résume les fragmentations observées.



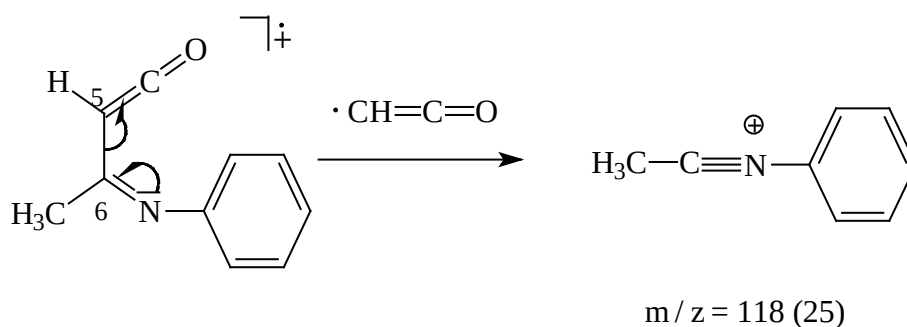
Le pic de masse $m/z = 77$ est rencontré pour tous les composés contenant un phényle, il représente le pic de base de ce composé car il est stable par résonance ^[5-13]. Ce fragment peut subir une expulsion d'une molécule neutre C_2H_2 pour donner le fragment de masse $m/z = 51$ (40).



Le pic de masse $m/z = 144$ (25) résulte d'une perte d'un radical $\text{CH}_3 \cdot$ [5,,28] lors de la réaction de "**Rétro Diels Alder**" (RDA). Le mécanisme donnant ce fragment est le suivant :



Le pic de masse $m/z = 118$ (25) résulterait d'une rupture homolytique de liaison $\text{C}_6 - \text{C}_5$ du fragment issu de la "**Rétro Diels Alder**" [28] (pic à $m/z = 159$).



Conclusion :

L'étude détaillée en spectrométrie de masse du dérivé **5a**, nous a permis de constater que la transformation d'une 4-pyrone à une 1,2-diazine est réalisable et que la décarboxylation n'a pas eu lieu.

II.3.3.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre de RMN¹H enregistré à 250 MHz dans le DMSO_{d6} comme solvant, donne les résultats reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau II-10 : Spectre RMN du ¹H du composé 5a

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2.24	3	s	CH ₃ en (7)
3.50	1	q	H en (5)
7.23	1	s	H en (para de phényle)
7.63	4	s	4 protons du phényle
15.44	1	large	proton du groupement hydroxyle de l'acide

Ce spectre indique :

- ❖ La présence d'un composé unique car l'intégration des signaux est compatible avec le nombre total des protons du composé.
- ❖ La présence d'un quadruplet pour le proton vinylique en C₅ qui est couplé avec les trois protons du CH₃ et présence des différents protons du phényle.
- ❖ La présence d'un proton fortement acide dans le domaine δ = 15.44 ppm qui met en évidence la présence d'un acide .

II.3.3.3- Etude en résonance magnétique nucléaire ^{13}C , DEPT et JMOD :

DEPT « *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer* »

La différence de population entre les deux états d'énergie du ^{13}C est faible. Ainsi les noyaux ^{13}C sont beaucoup moins polarisés par un champs magnétique en les comparant à ceux du proton, ce qui engendre que les signaux du ^{13}C seraient faibles. Le transfert d'une forte polarisation du proton aux noyaux faiblement polarisés tel que le ^{13}C est le concept de méthodes d'accentuation du signal ^{13}C connues par « Transfert de polarisation ou de population ».

Le DEPT « *Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer* » met en œuvre cette procédure d'augmentation de sensibilité du carbone à partir des protons attachés à ce dernier. Cette méthode, permet aussi la plus nette séparation de pic connue jusqu'à présent avec une augmentation d'intensité du signal ^{13}C et une diminution de sensibilité envers les constantes de couplage J_{CH} .

L'intensité du transfert de polarisation est déterminée par l'angle de polarisation θ , ainsi :

- ❖ Pour $\theta = 45^\circ$: Les pics CH, CH₂ et CH₃ sont tous vers le haut, on les désignes par un signe (+).
- ❖ Pour $\theta = 90^\circ$: Présence de pics CH seulement.
- ❖ Pour $\theta = 180^\circ$: Les pics CH et CH₃ seraient vers le haut (+) et les pics CH₂ seraient vers le bas ils sont désignés par un signe (-).

Cependant, ces directions peuvent être inversées (mode inversé). Les atomes de carbones quaternaire ne donnent aucun signal dans le spectre DEPT, mais ils sont bien évident dans le spectre RMN ^{13}C découplé une fois que les pics CH, CH₂ et CH₃ seront identifié.

En conclusion, la séquence DEPT permet la sélection de la nature de chaque type de carbone CH_n ^[16].

J-MODULE :

Le spectre J-MODULE permet de distinguer entre les signaux des carbones quaternaires et ceux du groupements CH, CH₂ et CH₃ observés dans le spectre RMN ¹³C. Ainsi, sous certaines conditions, le carbone quaternaire et celui du groupement CH₂ seraient vers le haut (+) alors que les carbones des groupements CH et CH₃ seraient vers le bas (-) ou inversement^[14].

Nous reportons les résultats de RMN du ¹³C, DEPT 135, DEPT 45 et JMOD du composé **5a** réalisés à 250 MHz dans le DMSO_{d6} dans le tableau suivant :

Tableau II-11 : Spectres RMN du ¹³C découplé, DEPT 135, DEPT45 et J-MODULE du composé **5a**

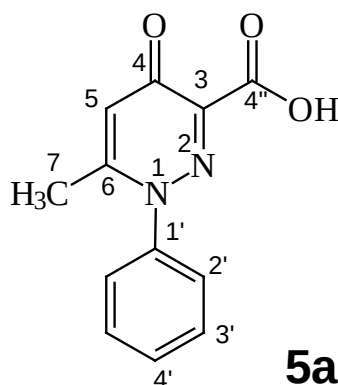
δ en ppm	Nature du signal en DEPT 135	Nature du signal en DEPT 45	Nature du signal en J-MODULE	Attribution
20.93	+	+	+	C (7)
120.73	+	+	+	C (5)
126.72	+	+	+	C (2', 6')
130.13	+	+	+	C (3', 5')
130.71	+	+	+	C (4')
142.30	/	/	—	C (1')
156.13	/	/	—	C (3)
163.16	/	/	—	C=O (4'')
171.35	/	/	—	C=O (4)

Le spectre RMN ^{13}C découplé réalisé à 250 MHz dans le DMSO-d_6 présente 9 signaux qui sont en faveur de la structure **5a**.

Le mode J-MODULE fait apparaître les 9 signaux, dont 5 signaux positifs et 4 signaux négatifs. Nous avons pu identifier à l'aide du mode DEPT 135, les 5 signaux positifs :

- Un signal du carbone primaire sp^3 à 20.93 ppm .
- 4 signaux des carbones primaires dont un pic à 120.73 ppm du CH (éthylénique) et trois signaux des carbones sp^2 du reste aromatique à 126.72 ppm, 130.13 ppm et 130.71 ppm.

Par conséquent, l'attribution du reste des signaux négatifs aux carbones quaternaires est devenue plus aisée. En effet, on observe la présence de deux pics dans les champs forts à 163.16 ppm et 171.35 ppm respectivement dû au C=O de 4-pyrone et le C=O d'un acide.



II.3.3.4- En Infra Rouge :

Nous avons essayé en utilisant le spectre IR de confirmer la structure proposée, mais la complexité du spectre dans le domaine des fréquences de vibrations C=C, C=O et C=N ne permet pas de procéder à une attribution des différents pics sans risque d'erreur. L'enregistrement du spectre du composé **5a** en suspension dans le KBr, donne les bandes principales regroupées dans le tableau II-12.

Tableau II-12 : Vibrations principales du composé 5a

Fréquence en cm^{-1}	Attribution
3600-3400	Vibration de valence du groupement OH
3000-3100	Vibration d'élongation des liaisons =C—H aromatique
1735.71	Groupement carbonyle (C=O) de la fonction acide
1638.71	Groupement carbonyle (C=O) en position 4
1622.68	Groupement C=N
1590.88	Vibration de déformation de la liaison C=C conjuguée
1456.87	Vibration de déformation de la liaison C—H du groupement méthyle (CH_3)
1222.29	Vibration d'élongation de la liaison C—O
696.69	Noyau aromatique para substitué

Malgré cette complexité, on peut tirer quelques résultats :

- ❖ L'absence de la bande caractérisant l'enchaînement C—O—C , nous laisse déduire l'ouverture du cycle pyronique. Ainsi que, l'absence des bandes caractérisants le C=O des 2-pyrones ($1750 - 1670$) cm^{-1} . On note aussi l'absence de la bande caractéristique du groupement N—H à 3240 cm^{-1} ce qui nous permet de confirmer la recyclisation.
- ❖ La présence d'une bande d'absorption à 1735.71 cm^{-1} caractéristique des acides carboxyliques et une bande de vibration de groupe O—H s'étendant $3400-3600 \text{ cm}^{-1}$ en raison de la liaison hydrogène. La liaison hydrogène suggérée en RMN ^1H se trouve donc confirmée en IR.
- ❖ La présence du groupement carbonyle est mise en évidence par l'apparition d'une bande forte à 1638.71 cm^{-1} et on retrouve les différents bandes caractéristiques du noyau aromatique.

II.3.4- Mécanisme réactionnel :

Compte tenu des données bibliographiques^[4,5,13] et de nos résultats spectroscopiques précédents, la formation du dérivé **5a** implique une transformation d'une 4-pyrone en une 1,2-diazine non suivie de décarboxylation.

II.3.4.1- Milieu acide :

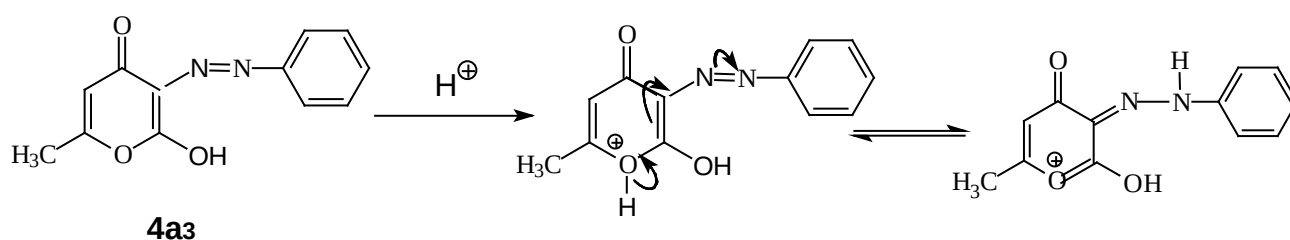
Les auteurs^[10] ont isolé le composé **5a** en faisant agir HCl et AcOH sur **4a₃**, mais ils ne proposent aucun mécanisme. Le mécanisme que nous proposons pour cette réaction se déroulerait comme suit :

A) Ouverture du cycle pyronique

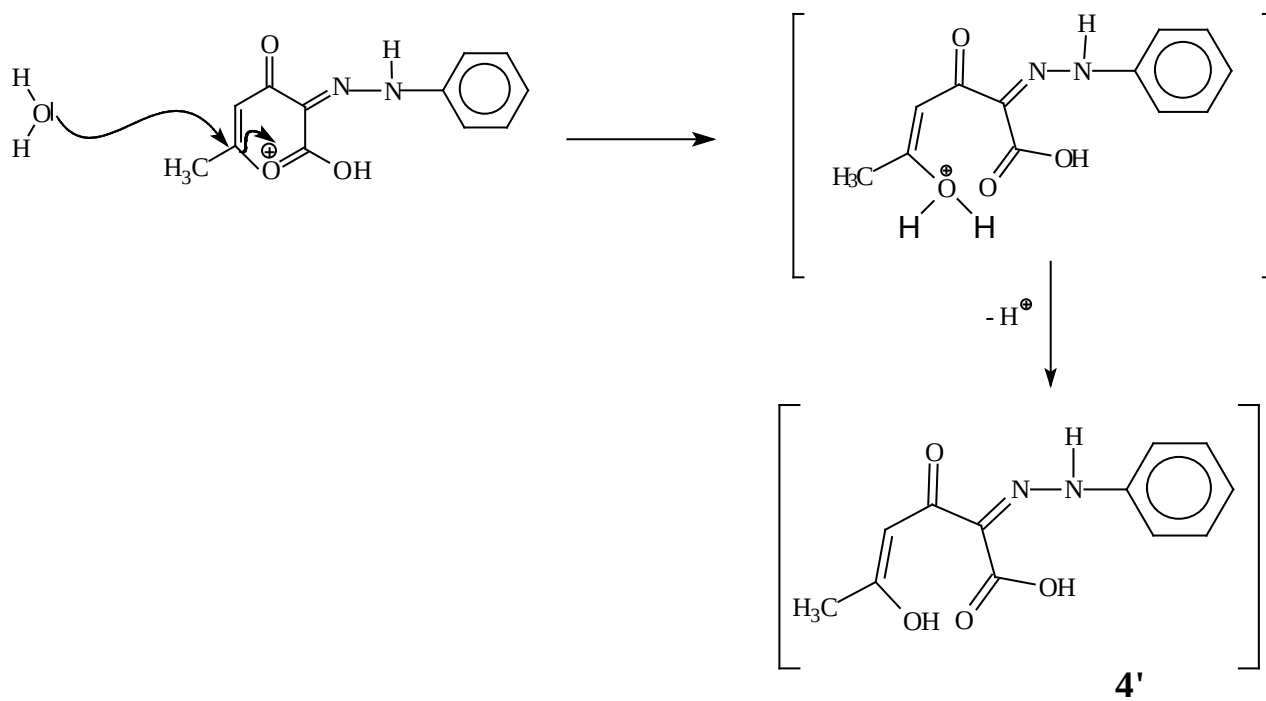
C'est l'étape principale de la réaction .

En milieu acide, le produit **4a₃** s'hydrolyse facilement et se comporte comme une δ -lactone. Cette hydrolyse provoque l'ouverture du cycle pyronique. Elle consiste en une protonation de l'oxygène pyronique suivie d'une attaque nucléophile de l'eau sur le site 6, conduisant à l'intermédiaire **4'**.

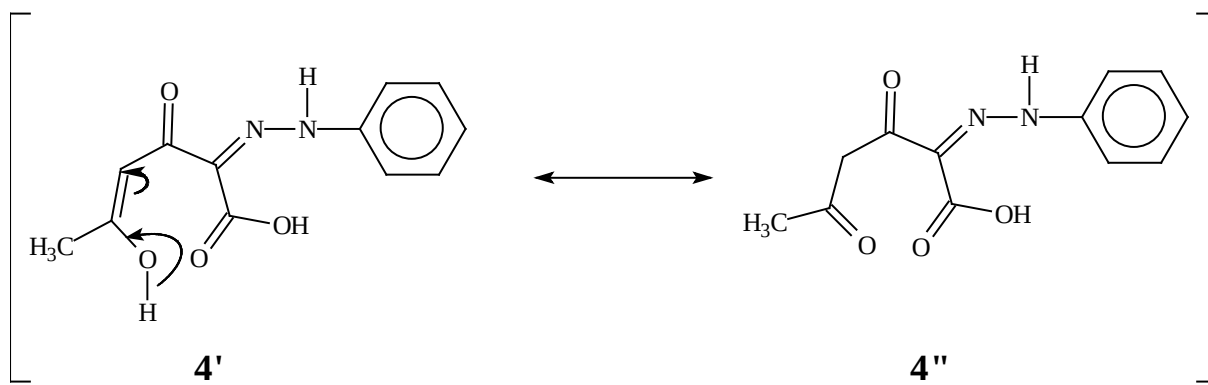
A-1 Protonation de l'oxygène :



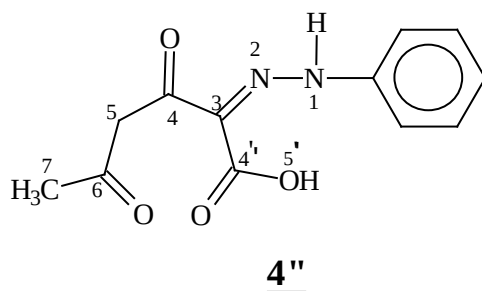
A-2 Attaque nucléophile :



B) Equilibre céto-énolique :



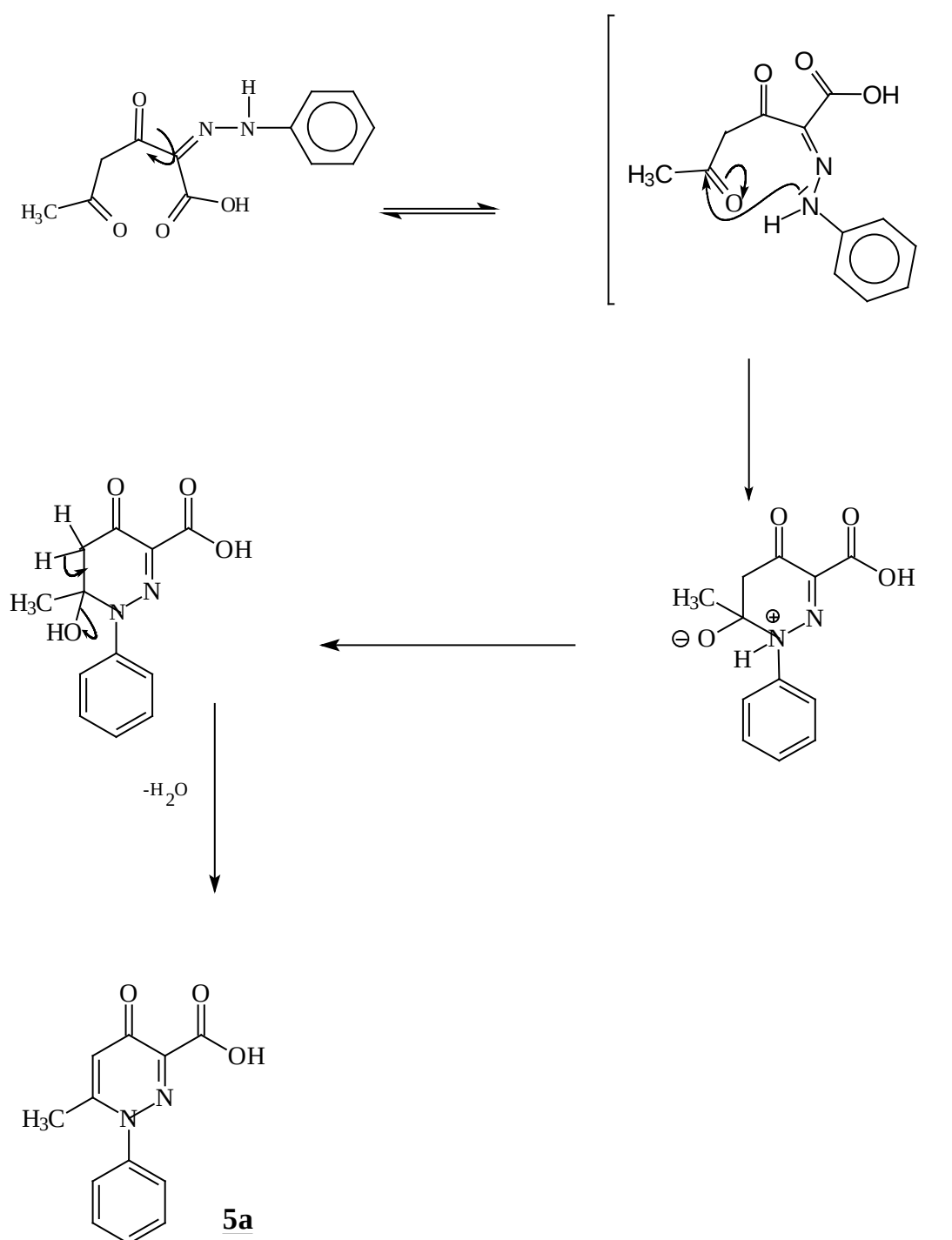
En gardant la numérotation du composé 4, l'intermédiaire 4'' s'écrit :



C) Recyclisation de l'intermédiaire 4'' :

La recyclisation de l'intermédiaire 4'' peut se dérouler comme suit :

Rotation autour de la liaison $C_4 - C_3$ suivie d'une perte d'une molécule d'eau en conservant le groupement acide CO_2H .



II.3.5- Conclusion :

En conclusion de ce deuxième chapitre, nous pensons avoir atteint l'objectif prévus :

- ❖ L'initiation à la synthèse organique. En effet, en reprenant la synthèse de **4a₃** et **5a**, nous avons bien amélioré les rendements des réactions .
- ❖ Le contrôle systématiques par RMN¹³C unidimensionnel (DEPT, JMOD) et bidimensionnel (HMBC et HETCOR), RMN¹H, MS et IR a été réalisé pour la première fois, clairement précisé et nous a permis de compléter notre formation dans le domaine d'analyse.
- ❖ Ainsi, contrairement aux indications bibliographiques, nous avons montré que la structure du dérivé de diazotation est de structure **4a₃** non décrit dans la littérature ^[10].
- ❖ Nous avons mis au point une nouvelle méthode permettant la synthèse de **5a** connue par ses activités biologiques dans des conditions douces en milieu basique avec un rendement de 34% . En opérant dans ces mêmes conditions jusqu'à une température de 80°C, nous avons obtenu le dérivé **5a** avec une augmentation considérable du rendement. Au delà de cette température, nous avons enregistrés un rendement comparable à celui de la première méthode (milieu acide).
- ❖ Le mécanisme réactionnel des différentes transformations a été chaque fois étudié et précisé.
- ❖ Du coté pratique, le composé **5a** comporte des centres très réactifs permettant des synthèses très variées .

SYNTHÈSE DE 1,4-DIHYDRO-6-MÉTHYL-4-OXO-1-PHÉNYL-3-PYRIDAZINE CARBOXYLATE DE METHYLE 8

III.1- Introduction :

Presque toutes les pénicillines sont actuellement obtenues à partir de l'acide 6-amino pénicillanique (**6-APA**). La pénicilline désirée est alors produite par condensation avec les dérivés des acides.

Dés le départ nous avons cherché à tirer profit de l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylique **5a** dans la réaction de condensation des dérivés de cet acide avec les amines et en priorité avec l'acide (+) 6-amino pénicillanique (**6-APA**) qui donne la structure de base des antibiotiques de la famille des pénicillines.

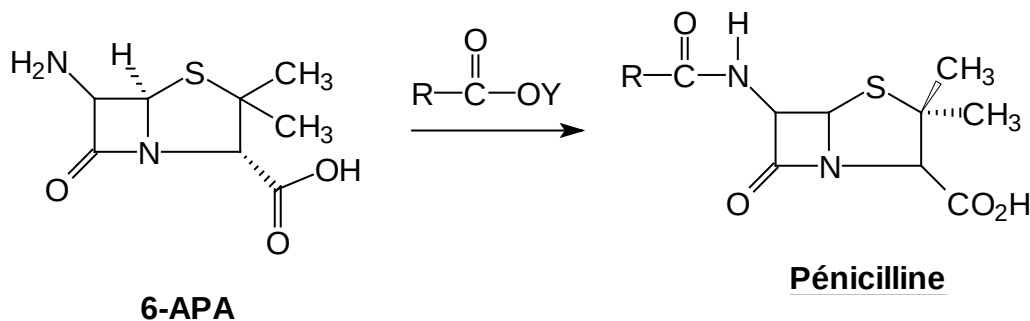


Schéma III-1

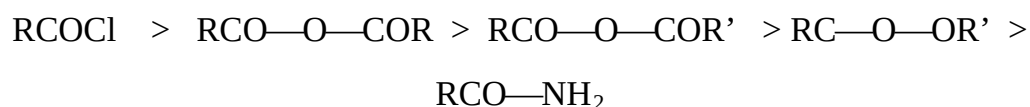
Dans la littérature ^[33], il a été démontré que lorsque R est un groupe encombrant, la molécule résiste à la pénicillinase sécrétée par certaines souches microbiennes (Ouverture du cycle et perte de l'activité antibiotique).

Dans un premier temps, nous avons essayé de valoriser l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylique **5a**, par son activation à ses dérivés plus réactifs qui ont pour formule générale $R-CO-Y$, par conversion du groupement OH de l'acide en un meilleur groupe partant ^[12].

Dans cette classe on distingue plusieurs catégories :

1. Les halogénures d'acides ($RCOX$).
2. Les anhydrides d'acides ($RCO-O-COR'$).
3. Les esters ($RC-O-OR'$).
4. Les amides ($RCO-NH_2$).

Le comportement de ces dérivés est analogue à celui des acides. En général, les réactions nucléophiles sont facilitées par rapport à celles réalisées avec les acides, cette réactivité est décroissante dans l'ordre ^[12].



Les dérivés d'acides permettent la synthèse d'une grande variété de composés. En effet, nous envisagerons la synthèse de ces dérivés qui serviront de matière première à la synthèse de pénicilline à partir de **6-APA**.

III.2- Synthèse des halogénures d'acides de 5a :

Les halogénures d'acide ou halogénures d'acyle sont les dérivés les plus réactifs des acides carboxyliques. Les chlorures d'acides, qui sont les dérivés les plus courants, sont en général préparés par réaction de l'acide avec le chlorure de thionyle. Ainsi, la synthèse du chlorure d'acide de **5a** donnerait **6**.

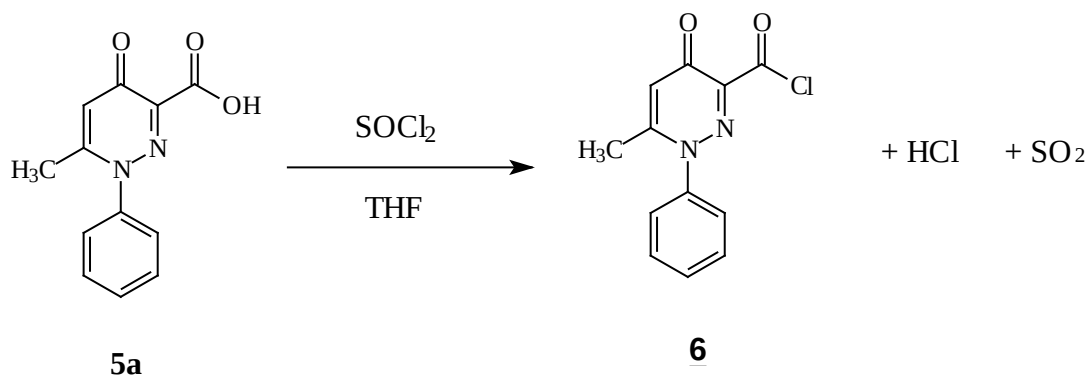


Schéma III-2

Nous avons alors placé **5a** en quantité stœchiométrique avec le chlorure de thionyle dans le THF à reflux sous agitation pendant trois heures (3h). Dans ces conditions la formation du chlorure d'acide n'a pas eu lieu. Nous avons essayé ensuite de prolonger la durée du reflux(6h puis 12h) , mais tous nos essais sont restés infructueux. Nous avons alors procédé à une réaction de formation d'anhydride mixte du composé **5a** .

III.3- Synthèse de l'anhydride mixte de 5a :

Nous avons alors tenté l'action de méthylchloroformate en quantité équimolaire sur le composé **5a** à froid pendant 6h puis à reflux pendant 6h, mais le composé **7** n'a pas été obtenu .

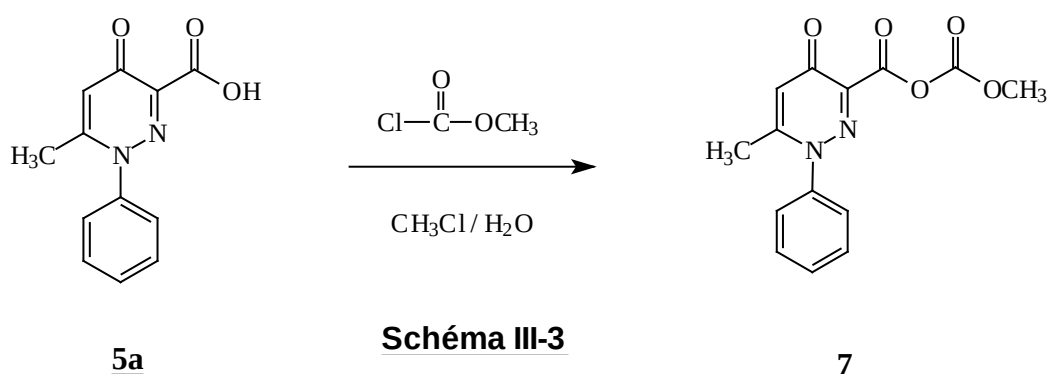


Schéma III-3

III.4- Estérification de l'acide **5a** :

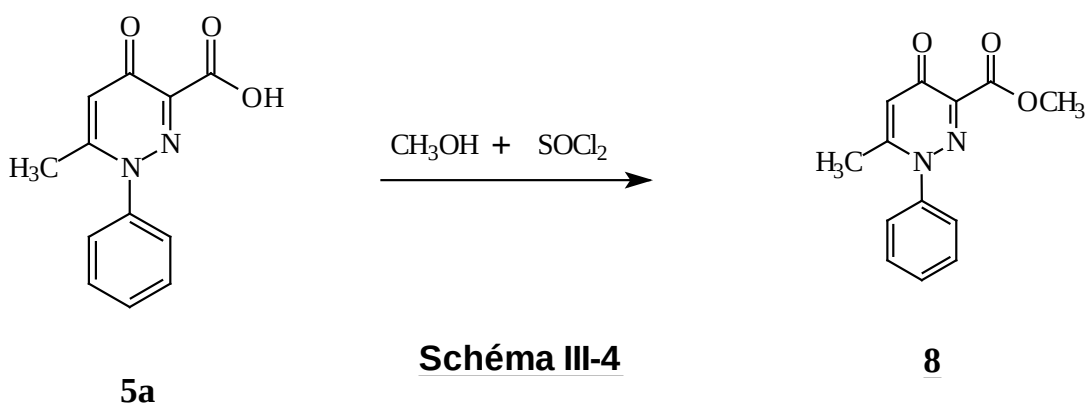
III.4.1- Synthèse 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylate de méthyle : **8**

Les esters sont généralement préparés par réaction d'un alcool sur un acide carboxylique en présence d'un acide minérale comme catalyseur pendant un temps long (des jours).

Nous avons adopté pour l'estérification de **5a**, une méthode plus simple et plus rentable avec un temps plus court ^[34], ainsi, **8** est obtenu avec un rendement de 70%.

L'action du chlorure de thionyle en milieu méthanolique sur l'acide **5a** suivant nos conditions décrites dans la partie expérimentale a permis d'isoler un solide correspondant à la structure de l'ester **8**.

La réaction globale d'estérification peut être résumée par le schéma suivant :



La pureté du composé **8** a été confirmée par CCM (Chloroforme 5V/ Méthanol 1V) qui donne une seule tache différente de celle du produit de départ et par point de fusion (199°C). La structure de **8** a été caractérisée à partir de données spectrales en spectrométrie de masse, RMN^1H et RMN^{13}C .

III.4.2- Etude structurale

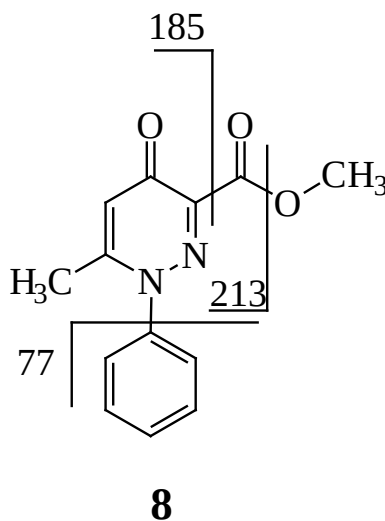
L'étude spectroscopique de **8** n'a pas été décrite, donc il nous a paru intéressant d'aborder son étude spectroscopique.

III.4.2.1- En spectrométrie de masse :

Le pic moléculaire apparaît à $m/z = 244$ (30), il confirme la formule brute $C_{13}H_{12}N_2O_2$ du composé **8** et correspond à la condensation d'une molécule de méthanol avec l'acide **5a**. La formule brute du composé est aussi justifiée par l'ionisation chimique DCI/ NH_3 par l'apparition du pic $(M+H)^+$ à $m/z = 245$ (100).

Dans le spectre de masse, on remarque la présence du pic de base à $m/z = 77$ (100) qui est attribuable au fragment ionique $(C_6H_5)^+$ stabilisé par résonance.

Les pics $(M-31)$ à $m/z = 213$ (10), $(M-44)$ à $m/z = 200$ (10) et $(M-59)$ à $m/z = 185$ (35) résultent successivement de la perte de OCH_3 , la perte de CO_2 et la perte de $CH_3O-C=O$ et qui sont des décompositions généralement observées pour les esters ^[17].



On retrouve aussi dans le spectre de masse les pics caractéristiques du composé de départ **5a**, correspondants aux masses : $m/z = 39(20)$, $51(40)$, $118(30)$, $130(50)$ et $171(5)$.

III.4.2.2-Etude en résonance magnétique nucléaire du proton:

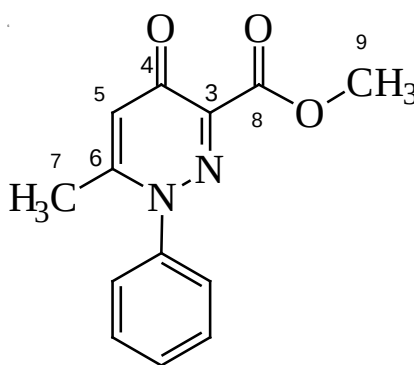
Le spectre RMN¹H enregistré à 250 MHz dans le DMSO_{d6} comme solvant et TMS comme référence interne, donne les résultats reportés sur le tableau ci-dessous.

Tableau III-1 : spectre de RMN ¹H du composé 8

δ en ppm	Nombre de protons	Attribution
2.23	3	H en (7)
3.77	3	H en (9)
6.68	1	H en (5)
7.14-7.99	5	H du phényle

Le spectre indique :

- ❖ La présence d'un composé unique car l'intégration des signaux est compatible avec le nombre total de protons du composé, et la présence de tous les protons caractéristiques du composé **5a**.
- ❖ L'apparition de 3 protons à $\delta = 3.77$ ppm correspondants aux 3H de CH₃ de l'ester confirmant l'estérification de l'acide **5a**.



8

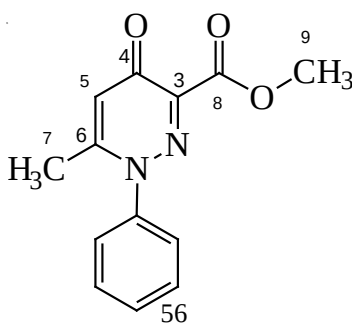
III.4.2.3 Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Nous reportons les résultats de RMN ^{13}C découplé, enregistrés dans le DMSO $_{\text{d6}}$ à 250 MHz dans le tableau suivant :

Tableau III-2 : Spectre de RMN du ^{13}C du composé 8

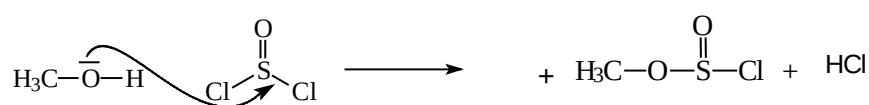
δ en ppm	Attribution
20.79	C (7)
52.97	C(9)
119.86	C(5)
126.71	C (2')
126.94	C(6')
129.99	C(3')
130.25	C(5')
130.67	C(4')
142.08	C(1')
147.92	C(6)
153.16	C(3)
163.56	C(4)
167.24	C(8)

Le spectre RMN ^{13}C du produit **8** contient en plus des signaux de l'acide **5a** un singulet à $\delta = 52.97$ ppm attribuable au carbone du groupement CH_3 de l'ester.

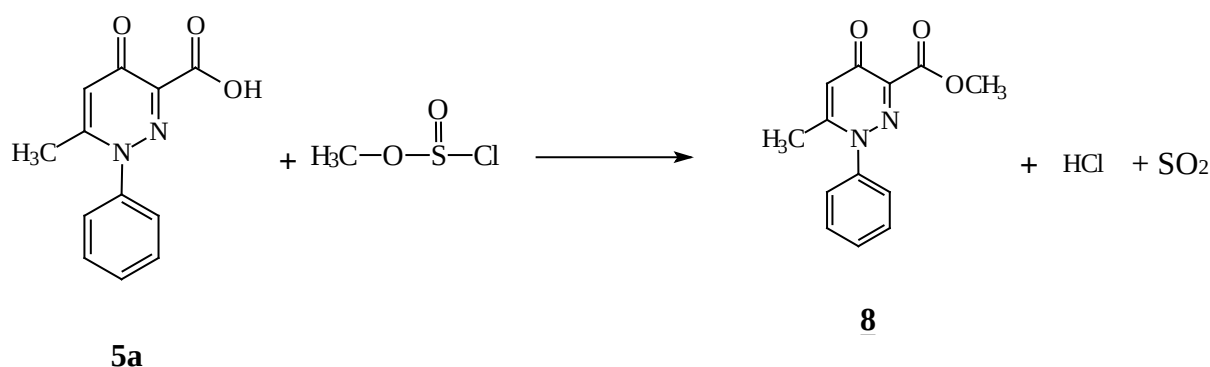


III.4.3- Mécanisme réactionnel :

La réaction débute par formation du chlorosulfonique (ester inorganique) .



Ensuite, substitution nucléophile de l'hydrogène de l'acide par le cation CH₃⁺ .



III.4.4- Conclusion :

L'estérification de **5a** est réalisable par action du chlorure de thionyle en milieu méthanolique, conduit au produit **8** qui est synthétisé pour la première fois, il n'est nulle part mentionné, ce produit a fait l'objet d'une étude structurale détaillée.

Ce dérivé nouveau, obtenu avec un bon rendement est facile à préparer, pourra être utilisé comme squelette de base à toute une série de pénicillines pour la suite de nos travaux et nous espérons disposer des conditions nécessaires pour les entreprendre dans un proche avenir.

PARTIE EXPERIMENTALE

De la PARTIE (A)

Nous avons utilisé pour l'analyse CCM, des plaques de gel de silice Merck Kieselgel et un mélange de Chloroforme-Méthanol comme éluant. Les points de fusion ont été déterminés sur appareil Electrothermal.

CHAPITRE I

I.1- Synthèse de la 4-Hydroxy-6-méthyl-2-pyrone : TAL

Dans un bêcher contenant 200 ml d'acide sulfurique 95% (H_2SO_4), on introduit par petites parties 200 g de l'acide déhydroacétique **DHA**. La solution obtenue est soumise à une agitation magnétique et à un chauffage progressive jusqu'à 140°C.

La solution est maintenue à cette température pendant 20 minutes, on vérifie la fin de la réaction par un fort dégagement d'une odeur d'acide acétique et essai de précipitation en présence d'eau glacée.

Ce mélange est ensuite versé sur 2 kg de glace d'eau distillée pilée, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau distillée froide pour éliminer les traces d'acide sulfurique, recristallisé dans l'eau distillée et séché.

L'analyse en CCM dans le mélange (Chloroforme – Méthanol) donne une seule tache.

$R_f = 0.20$
80%

$P_f = 189^\circ\text{C}$

Rdt =

I.2- Synthèse de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone : 3

Dans un ballon contenant 270 ml de NH_4OH (15 mmole), on introduit 6.30 g de **TAL** (5 mmole). Cette solution est soumise à un chauffage à reflux pendant 6 heures.

La solution obtenue est acidifiée avec du HCl concentré, le précipité formé est filtré, lavé plusieurs fois à l'eau distillée froide pour éliminer les traces d'acide.

L'analyse en CCM dans le mélange (Méthanol – Chloroforme) donne une seule tache.

$R_f = 0.26$
%

$P_f = 342^\circ\text{C}$

Rdt = 75

CHAPITR II

II.1- Synthèse de la 2-hydroxy-6-méthyl-3-phénylazo-4-pyrone : 4a₃

On prépare trois solutions **A**, **B** et **C** qui sont gardées à basse température.

La solution A :

On dissout 2.52 g de **TAL** (0.02 mole) et 20 à 15g d'acétate de sodium dans 20 ml d'eau distillée glacée.

La solution B :

2 ml d'aniline (0.02 mole) dans 40 ml d'acide chlorhydrique (HCl) à 10%.

La solution C :

On dissout 1.4g (0.02 mole) de sodium nitrite NaNO_2 dans 20 ml d'eau distillée glacée.

La solution **B** est mise dans un bain de glace et sous agitation, la solution **C** est ajoutée goutte à goutte sur cette dernière afin de former le diazonium aromatique. On additionne la solution **A** goutte à goutte à la solution précédemment préparée (**C** + **B**). La solution finale est mise sous agitation pendant deux heures tout en maintenant la température à 5 °C, laissée au réfrigérateur pendant une nuit un précipité se forme. Après filtration, le précipité est recristallisé dans l'éthanol, filtré et séché à l'étuve. L'étude en CCM montre la présence de deux taches différentes du produit de départ. Pour séparer les deux produits, on procède comme suit :

On lave le produit à l'acide acétique à chaud plusieurs fois, puis on filtre. On ajoute à la partie soluble à chaud des morceaux de glaçons d'eau distillée, un précipité jaune est ainsi formé, filtré et séché. L'analyse CCM dans un mélange ($\text{CHCl}_3 + \text{MeOH}$) donne une seule tache.

$$R_f = 0.77$$

$$P_f = 188.9$$

$$\text{Rdt} = 80\%$$

II.2-Synthèse de l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-pnényl-3-pyridazine carboxylique : 5a

II.2.1- Milieu acide :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant à reflux, on introduit le mélange réactionnel suivant :

- 2.30g (0.01) de composé **4a₃**.
- 30 ml d'acide acétique .

- 30 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%).

Après quatre heures de reflux au bain d'huile avec une forte agitation; la réaction est arrêtée. Nous obtenons une solution homogène .

L'évaporation à sec sous vide donne un produit visqueux. Laissé au réfrigérateur pendant une heure, il se forme un solide jaune, filtré après recristallisation dans l'eau distillée. On récupère un produit blanc.

$$R_f = 0.38$$

$$P_f = 165-66\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} : 68\%$$

II.2.2- Milieu basique :

a) A température ambiante :

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, on introduit :

- 2.3 g (0.01 mole) du produit **4a₃**.
- 5.04 ml (0.04 mole) de diméthylamine à 40% d'eau.
- 0.64 ml (0.02 mole) du NH₄OH à 25%.

Le mélange soumis à une forte agitation à température ambiante pendant deux heures, la solution homogène jaune obtenue est laissée dans un réfrigérateur pendant deux heures, neutralisée avec l'acide chlorhydrique concentré goutte à goutte jusqu'à formation d'un précipité jaune puis filtrée.

Le précipité obtenu, est lavé plusieurs fois avec l'eau distillée glacée jusqu'à fin d'acidité, ensuite recristallisé dans l'eau distillée, ainsi on récupère un précipité blanc.

$$R_f = 0.3$$

$$P_f = 168\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} : 34\%$$

b) Influence de la température :

La méthode de synthèse est analogue à la précédente, il suffit d'opérer à des températures variées, comme mentionnée dans le Tableau II-8 .

CHAPITRE III

III- Synthèse de 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylate de méthyle : 8

Dans 30 ml de méthanol refroidis à -10°C , on ajoute goutte à goutte 8 ml de chlorure de thionyle (SOCl_2) puis 2.3 g (0.01mole) l'acide 1,4-dihydro-6-méthyl-4-oxo-1-phényl-3-pyridazine carboxylique **5a**. On laisse le mélange pendant deux heures à température ambiante puis on le porte à reflux pendant 30 minute. Après refroidissement on précipite le produit **8** dans l'éther éthylique.

$$R_f = 0.54$$

$$P_f = 199^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} = 70\%$$

ACTION DES ALDEHYDES ALIPHATIQUES SUR LA 2-PYRONE (TAL) ET LA 2-PYRIDONE (3)

Introduction :

Notre laboratoire porte un très grand intérêt aux composés 2-pyrones et 2-pyridones diversement substitués ^[32] particulièrement en position 3 et en position 7 de l'hétéroatome. Il est donc légitime de chercher à greffer un groupement fonctionnel à nos squelettes dans l'espoir d'aboutir à une activité biologique intéressante.

Dans cette optique, et dans le cadre d'étude générale sur les 2-pyrones et les 2-pyridones, notre choix s'est porté plus particulièrement sur l'étude du comportement et de la comparaison de la réactivité de la TAL et de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone 3 vis à vis des aldéhydes aliphatiques. Leurs squelettes de base ont donné lieu à des composés qui ont des applications intéressantes dans le domaine biologique. Nous apportons aussi un complément à l'étude structurale de ces composés en particulier en spectrométrie de masse MS, RMN¹H et RMN¹³C .

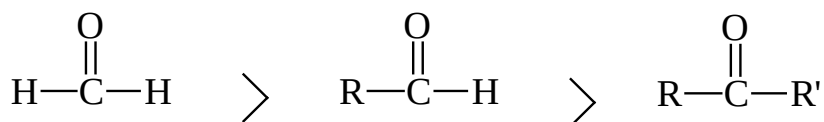
Notre deuxième objectif, a été consacré à l'étude de la réactivité des alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane vis à vis des aldéhydes aromatiques afin d'étudier la réactivité du site 7 vis à vis des aldéhydes.

Généralités sur les réactions de condensation :

Les composés comportant un hydrogène actif se condensent avec les aldéhydes et cétones en présence de bases faibles, pour donner des dérivés de l'éthylène, formation d'une double liaison C=C^[32]. Ces réactions de condensation sont souvent appelées : réactions d'*alkylidénation* .

Les substrats alkylidenables sont nombreux ,nous citons particulièrement : Les carbanions formés en α de l'hétéroatome, les énoles d'aldéhydes et des cétones ,les énolates et surtout les méthylènes activés, les acides, les esters et les dicétones.

Les réactifs d'alkylidénation sont des dérivés carbonylés (aldéhydes ou cétones), leur réactivité dépend beaucoup de l'effet stérique et il est établi que les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones. En effet, la réactivité du carbonyle est influencée par le pouvoir donneur ou attracteur d'électrons des substituants qu'il porte; on peut ainsi classer les carbonyles fonctionnels, par ordre de réactivité décroissante^[12].



Les solvants et les bases utilisés varient beaucoup d'une méthode à une autre, parmi ces méthodes nous citons quelques unes: Claisen^[33], Erlenmeyer^[34] et Knoevenagel^[35]. Cette dernière, la moins dangereuse et la plus économique a retenu notre attention.

La réaction de condensation selon "**KNOEVENAGEL**" utilise des conditions douces. En effet, les bases utilisées sont des bases faibles (éthylamine, diéthylamine, pipéridine, pyridine ...etc.) et les solvants employés sont variés: éthanol, THF, dioxane ...etc.

Le cas particulier de cette réaction est connu sous le nom de condensation de " **DOEBNER** ", il conduit au même résultat en utilisant la pyridine et la pipéridine en présence de traces d'acides, cette méthode modifiée est surtout utilisée pour obtenir des acides α - β insaturés.

Les produits susceptibles de se former dépendent des proportions substrat-réactif.

SYNTHESE DES ALKYL BIS (4-HYDROXY-6-METHYL-2-PYRONE-3-YL) METHANE

I.1- Phénomène de prototropie et réactivité de la TAL :

La **TAL** existe sous deux formes tautomères .

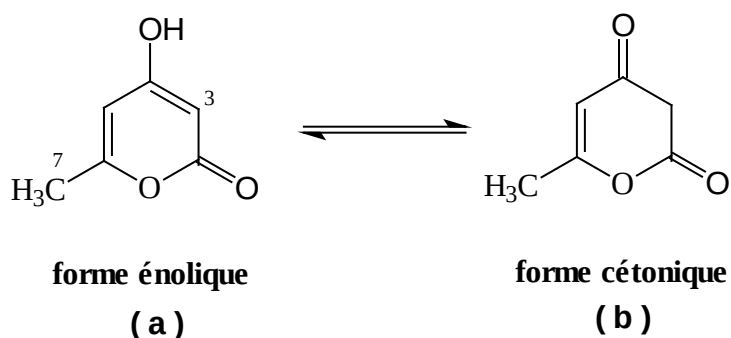


Schéma I-1

Sous ces deux formes, la molécule présente deux sites alkylidénables :

Site 3 :

L'existence de l'équilibre entre les deux structures **(a)** et **(b)** montre la très grande réactivité du site **3** (méthylène activé), qui est due à sa position entre deux groupements carbonyles. Ainsi, il est possible de substituer un de ses atomes d'hydrogènes par un radical alkyl, en passant par un carbanion obtenu par l'attaque nucléophile d'une base.

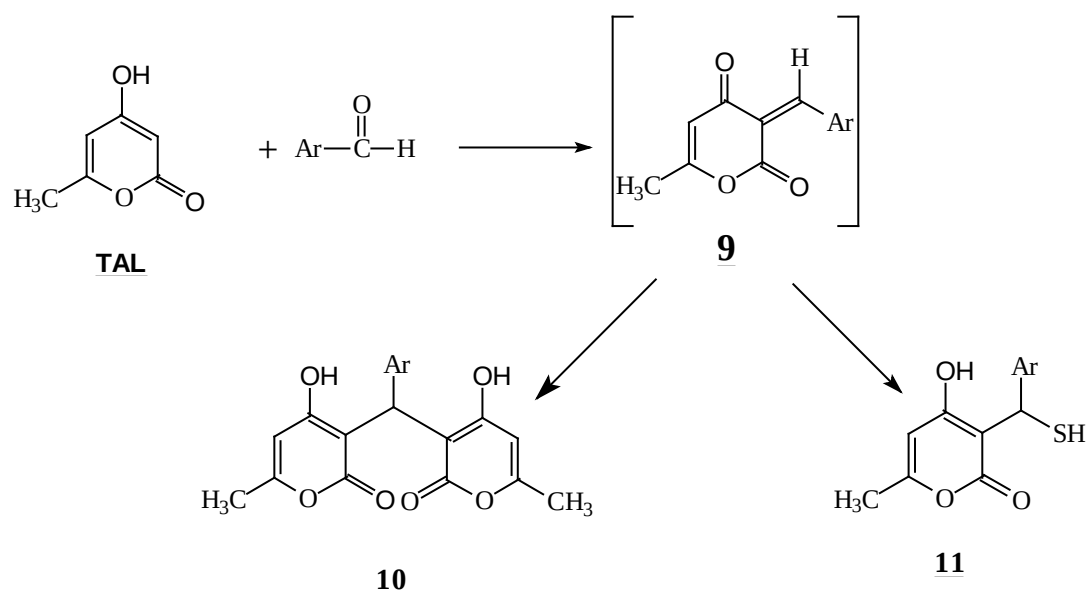
Site 7 :

Les hydrogènes constituant le méthyle en **7** en α de l'hétéroatome "**O**" sont rendus mobiles par l'existence d'un système hyperconjugué (comparable à un CH_3 en α d'un noyau aromatique) et ils peuvent donc, donner lieu à des réactions d'alkylidénation.

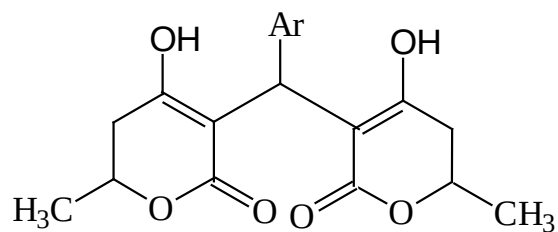
I.2- Mise au point bibliographique :

La réaction de condensation des aldéhydes aromatiques sur les 2-pyrones a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature :

Les auteurs ^[36 - 41] ont montré que la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **TAL** réagit avec les aldéhydes aromatiques selon les conditions de "KNOEVANAGEL" pour donner des aryl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthane **10** obtenus par addition de type **MICHAEL** d'une seconde molécule de **TAL** sur l'intermédiaire électrophile du type **9**. Ces intermédiaires n'ont jamais été isolés .Par contre, ils peuvent être piégés par du thiophénol pour donner: aryl (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) phényl thiométhane **11** ^[36 - 38].

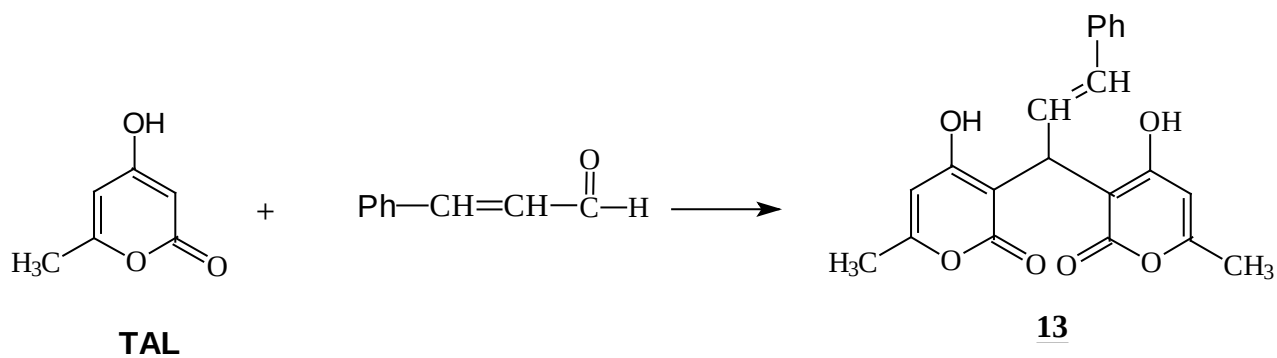


Nous avons relevé aussi, dans la littérature, une étude traitant l'action d'aldéhydes aromatiques vis à vis du 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **DHTAL**^[14] sous les conditions décrites par **KNOEVENAGEL** [en présence de base faible (pipéridine) et dans l'éthanol comme solvant] produisant le composé **12**. Ces structures sont confirmées par RMN¹H, MS et analyse élémentaire.



12

L'action du cinnamaldéhyde sur la **TAL** a été décrite par P. March et ses collaborateurs^[37] en présence d'acide acétique et pipéridine en milieu éthanolique, les auteurs ont isolé un seul produit 1-phényl-3,3-bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-1-propène **13**.



I.3- Action du Formaldéhyde sur le TAL :

I.3.1- Synthèse du bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl)méthane : 14

La **TAL** est dissoute dans le méthanol, le **formaldéhyde** est ajouté goutte à goutte, la solution obtenue est laissée à l'air libre pendant 24 heures. C'est ainsi que le produit **14** est isolé avec un bon rendement (80%).

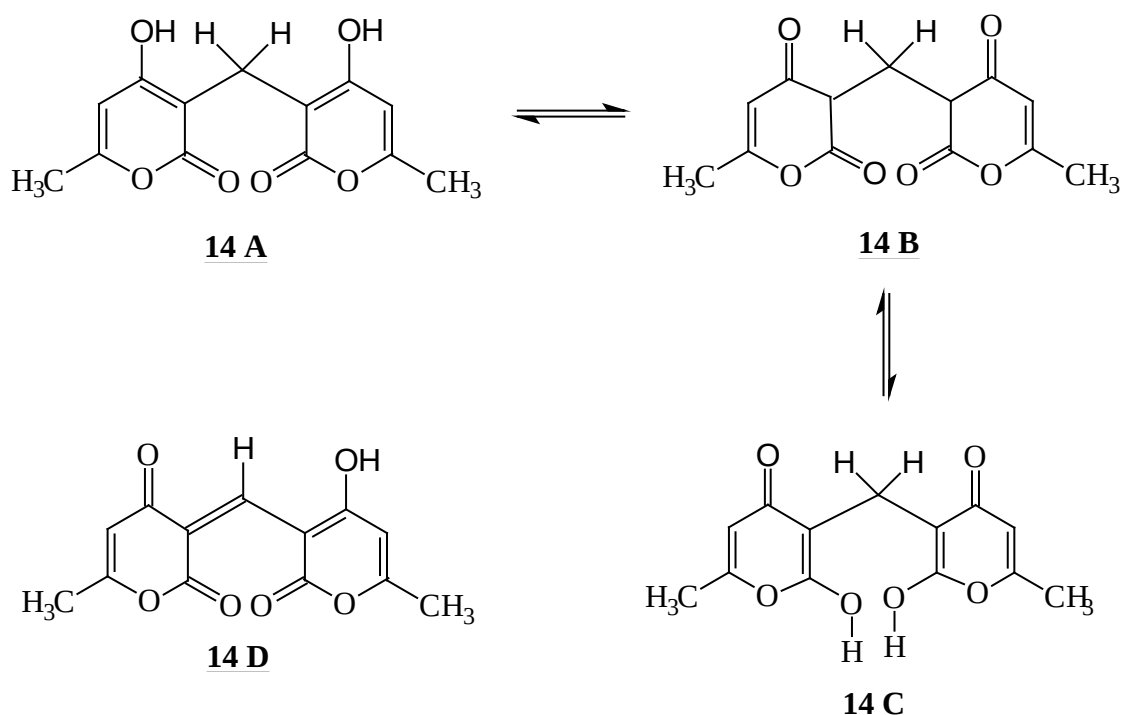
Dans cette réaction, les conditions énergétiques (reflux) et catalytiques (pipéridine et trace d'acide acétique) ne sont pas nécessaires. Ceci est dû à la grande réactivité du formaldéhyde H_2CO .

La pureté du composé est contrôlée par CCM, en utilisant comme éluant le mélange (Chloroforme 5V / Méthanol 1V), et par le point de fusion.

La structure de **14** a été déterminée par spectrométrie de masse, RMN^1H et RMN^{13}C .

I.3.2- Etude structurale :

Les formes possibles pour ce composé sont :



Le spectre de masse du composé, montre un pic d'intensité assez forte à la masse $m/z = 264$ (80) qui correspond à l'ion moléculaire, confirmant ainsi la formule brute du composé $C_{13}H_{12}O_6$. Ceci est en parfaite accord avec l'apparition du pic $(M+H)^+$ à $m/z = 265$ (100) et celui du $(M+NH_4)^+$ à $m/z = 282$ (60) dans le spectre d'ionisation chimique DCI/ NH_3 .

En comparant le spectre RMN^1H du composé **14** à celui de la **TAL** on peut tirer les observations suivantes :

- ❖ La présence de deux protons hydroxyles permet de confirmer la condensation et d'exclure les formes **B** et **D**.
- ❖ La présence du groupement CH_2 confirme aussi l'exclusion de la forme **D**.

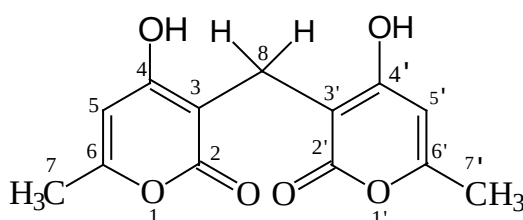
Il faut noter, cependant que si ces résultats restent compatibles, à premier vue, avec les deux structures **A** et **C**, le spectre RMN^1H confirme la présence d'une seule de ces deux formes, mais il ne suffit à lui seul pour choisir l'une d'entre elles.

En spectrométrie de masse, on remarque l'absence du pic $(M-H_2O)^+$, qui indique que la perte d'une molécule de H_2O est faiblement envisagée.

Ainsi, sous la forme **C**, il y'a une très forte probabilité de perte de H_2O , à cause de l'existence des deux groupements OH très proches l'un de l'autre.

Par contre, sous la forme **A** la perte de H_2O est moins probable que dans **C**, car les deux groupements OH sont plus éloignés que dans **C**. Sous la forme **A** les deux groupements OH sont associés par des liaisons hydrogènes intermoléculaires, ce qui donne une très grande stabilité à l'ion moléculaire et explique, l'intensité très importante (80%) du pic correspondant.

A la lumière de ces résultats, on peut conclure que le composé **14** est sous la forme **A**. Nous adapterons la numérotation suivante pour le composé **14**.

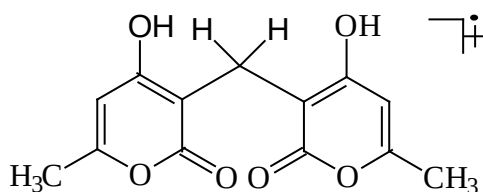


14

I.3.2.1- Etude en spectrométrie de masse :

Nous abordons la spectrométrie de masse afin de définir un mode de fragmentation, et de proposer l'interprétation des pics présentant des intensités importantes.

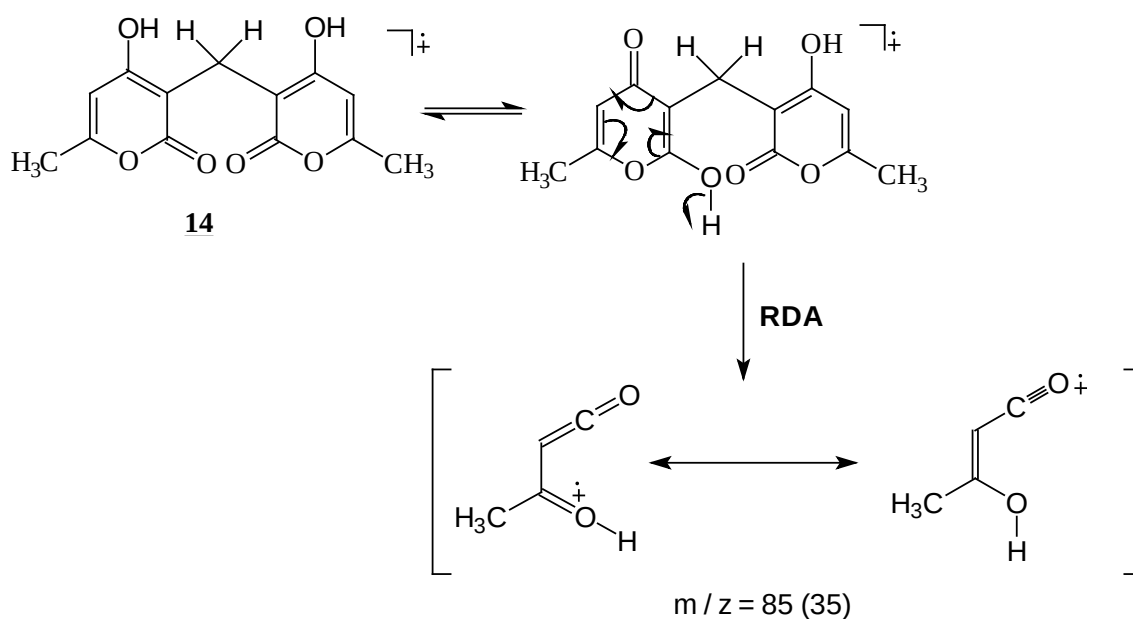
Le spectre de masse montre la présence du pic moléculaire à la masse $m/z = 264$ (80). Nous le représentons comme suit :



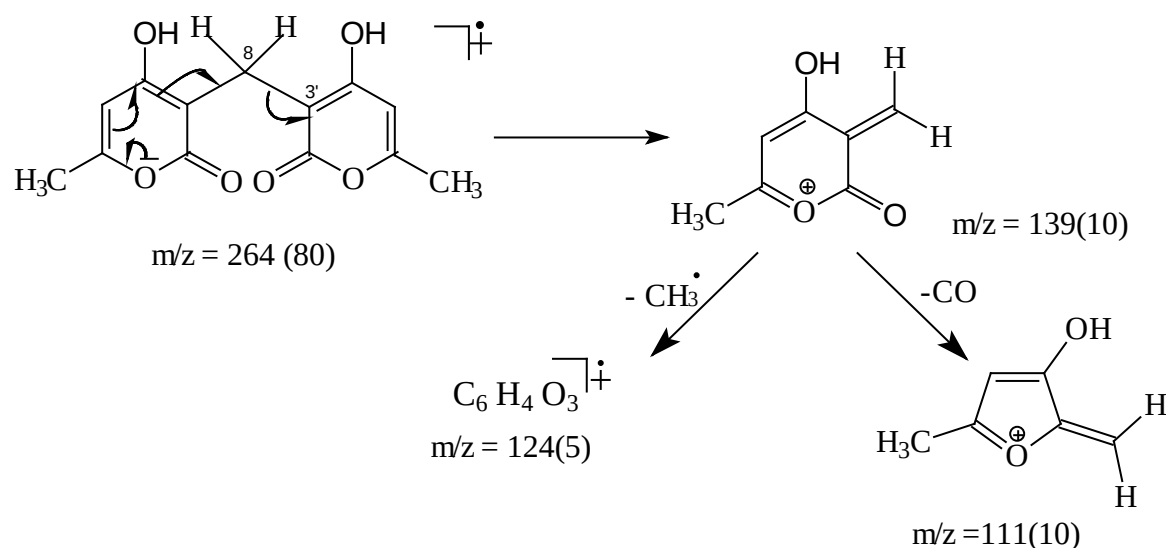
$m/z = 264$ (80)

Cependant, il apparaît un pic à $m/z = 265$ (20) correspondant à $(M+H)^+$. Ce phénomène est établi pour les dérivés hétérocycliques (amino, phénol ...etc.).

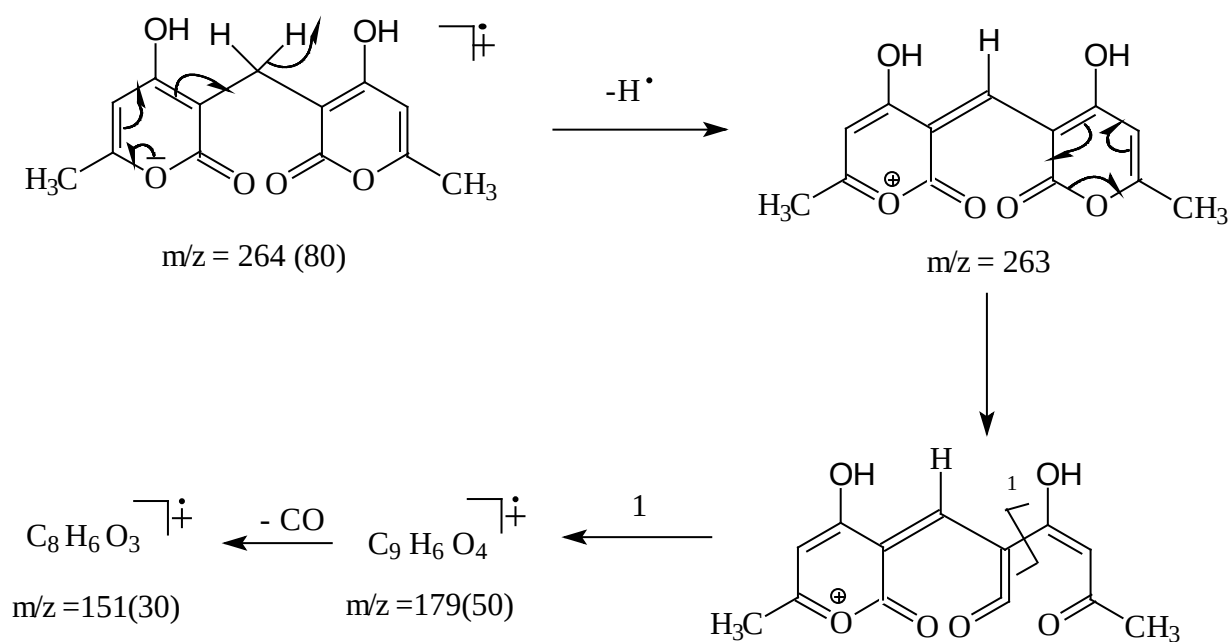
Nous avons relevé, la présence du pic de base à la masse $m/z = 43$ et la présence des pics de masse: $m/z = 85, 69$ et 55 . En effet, à partir de l'ion moléculaire on peut envisager la formation du fragment à $m/z = 85$ (35) et qui donne les fragments à $m/z = 69$ (15), 55 (15) et 43 (100) par les mêmes mécanismes que dans **TAL** (voir I.2.1.1 page 4):



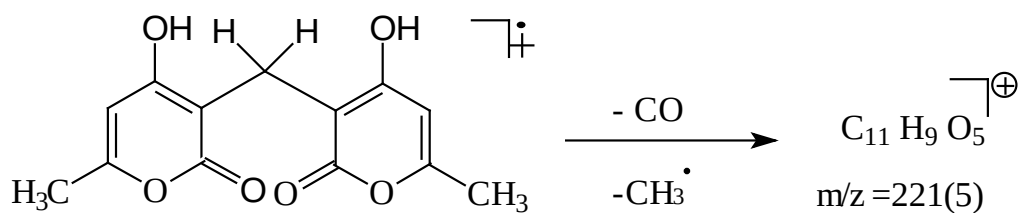
Le pic moléculaire conduit au fragment de masse $m/z = 139$ (10) par une rupture homolytique au niveau de la liaison $C_8 - C_{3'}$ et à partir de ce dernier fragment le départ d'une molécule neutre de monoxyde de carbone $C=O$ est possible, conduisant au fragment ionique de masse $m/z = 111$ (10). On peut envisager aussi à partir du fragment de masse $m/z = 139$ (10) le départ d'un radical $CH_3\cdot$ pour donner un ion à $m/z = 124$ (5) qui est effectivement observé. Comme l'indique le schéma suivant :



La formation du fragment ionique à $m/z = 263$, s'expliquerait par l'expulsion d'un proton, le pic correspondant n'apparaît pas; ceci s'explique par la décomposition successive de cet ion pour donner d'autres fragments à des intensités considérables. En effet, la formation du pic de masse $m/z = 179$ (50) implique l'ouverture du cycle pyronique lors du réarrangement, éventuellement de « **Rétro Diels Alder** » suivie d'une rupture homolytique au niveau de la liaison $C_{4'} - C_{3'}$ à partir du ce fragment .Cependant, le fragment de masse $m/z = 179$ est à l'origine de l'ion à masse $m/z = 151$ (30) par une expulsion d'un groupement $C=O$. Ces mécanismes sont résumés dans le schéma suivant :



Le pic à $m/z = 221$ (5) peut s'expliquer par la perte d'une molécule de monoxyde de carbone $C=O$ et $CH_3^\bullet$ à partir du l'ion radical moléculaire.



L'ensemble de ces résultats de spectrométrie de masse confirme la structure bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **14**.

I.3.2.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^1H :

Le spectre RMN ^1H du composé est réalisé dans le DMSO $_d6$ comme solvant à 250 MHz . Les déplacements chimiques relatifs à chaque proton sont donnés dans le tableau I-1 .

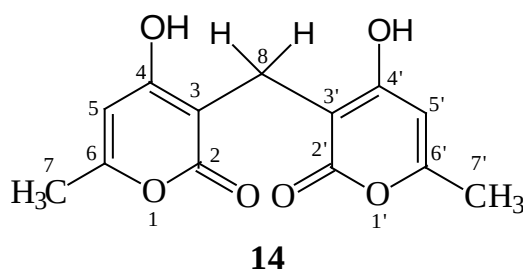
Tableau I-1 : Spectre RMN ^1H du composé 14

δ en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.33	6	s	CH $_3$ en 7 et 7'
3.5	2	s	H en 8
6	2	d	H en 5 et 5'
10-12	2	large	OH en 4 et 4'

L'analyse en RMN ^1H du composé met en évidence 4 signaux au lieu de 7, ceci laisse supposer la symétrie de la molécule [observation faite pour CH $_3$ en 7 et 7', pour les protons vinyliques 5 et 5', pour les deux protons en 8, et enfin pour les protons hydroxyles 4 et 4'].

La présence du signal large entre $\delta = 10$ et 12 ppm correspondant aux deux groupements OH dont le proton est engagé dans des liaisons hydrogènes confirme la structure énonolique du composé 14.

En comparant le spectre du composé 14 à celui de la TAL, nous remarquons que le spectre du premier montre l'apparition d'un signal à $\delta = 3.5$ ppm attribuable aux CH $_2$ en 8 et la disparition du signal à $\delta = 5.27$ ppm correspondant au CH en 3. Ce qui confirme que la condensation du formaldéhyde a bien eu lieu en C $_3$.



I.3.2.3- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Les déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone sont résumés dans le tableau I-2 ci-dessous et l'attribution des signaux de carbones est faite à l'aide des modes DEPT 90 et DEPT 135 dans le DMSO_{d6} comme solvant à 250 MHz.

Tableau I-2 : Spectres RMN ^{13}C découplé, DEPT 90 et DEPT 135 de 14

δ en ppm	Nature du signal en DEPT90	Nature du signal en DEPT 135	Attribution
17.70	/	–	C (8)
19.54	/	+	C (7, 7')
99.77	/	/	C (3, 3')
100.82	+	+	C (5, 5')
160.28	/	/	C (6, 6')
165.61	/	/	C (2, 2')
166.32	/	/	C (4, 4')

Le spectre RMN ^{13}C montre la présence de 7 signaux au lieu de 11 ce qui met en évidence la symétrie de la molécule.

Le spectre RMN ^{13}C du TAL et le composé 14 sont comparables entre eux. Effectivement, on note la présence de tous les signaux caractérisants les carbones de la TAL, en plus d'un signal $\delta = 17.70$ ppm qui donne dans la séquence DEPT 135 un signal négatif et qui ne peut être attribuer qu'au groupement CH_2 en position 8 dans le domaine sp^3 , confirmant ainsi la conservation du cycle pyronique et la condensation de l'aldéhyde et de la TAL.

On remarque une légère variation dans les déplacements chimiques, toujours par rapport à la TAL, puisque les carbones résonnent à des champs plus fort. A l'exception du C(4,4').

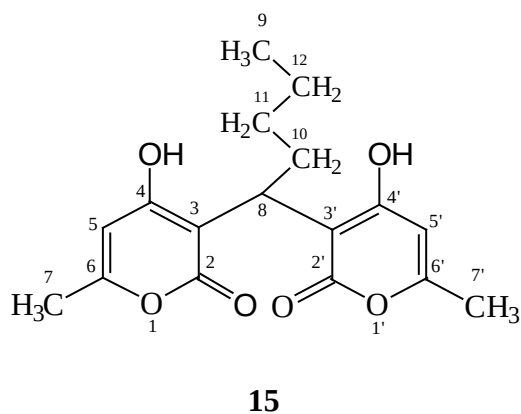
L'attribution du reste des signaux aux carbones quaternaires sur le spectre RMN ^{13}C découplé ne pose pas de problème et ces résultats sont compatibles avec la structure bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane 14.

I.4- Action du Valéraldéhyde sur la TAL :

I.4.1- Synthèse du butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane : 15

L'action du **Valéraldéhyde** $C_5H_{10}O$ sur la **TAL**, dans le méthanol en présence d'un système catalytique constitué de pipéridine comme base et de traces d'acide acétique à reflux pendant 17 heures, nous a permis d'isoler le produit **15** qui est obtenu seulement dans les proportions 2/1 de la **TAL** et d'aldéhyde.

La pureté du composé a été contrôlée par CCM et par point de fusion. Par analogie avec les résultats spectroscopiques obtenus pour **14**, ce composé serait:



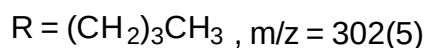
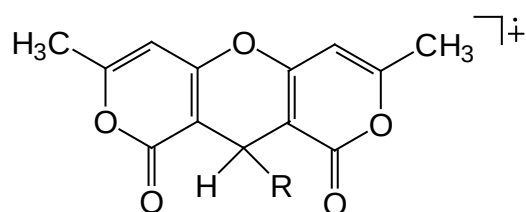
I.4.2- Etude structurale :

I.4.2.1- Etude en spectrométrie de masse :

Le spectre de masse donne un pic à $m/z = 320$ (34), il représente le pic moléculaire du $C_{17}H_{20}O_6$, avec une intensité moins importante que celle du pic moléculaire du composé **14**; ce qui est expliqué par la diminution de la force de liaisons hydrogènes intermoléculaires qui est due à l'encombrement stérique produit par le groupement carboné $CH_3(CH_2)_3$. Alors qu'il apparaît un pic à $m/z = 321$ (10) correspondant à $(M+H)^+$ déjà observé pour **14**.

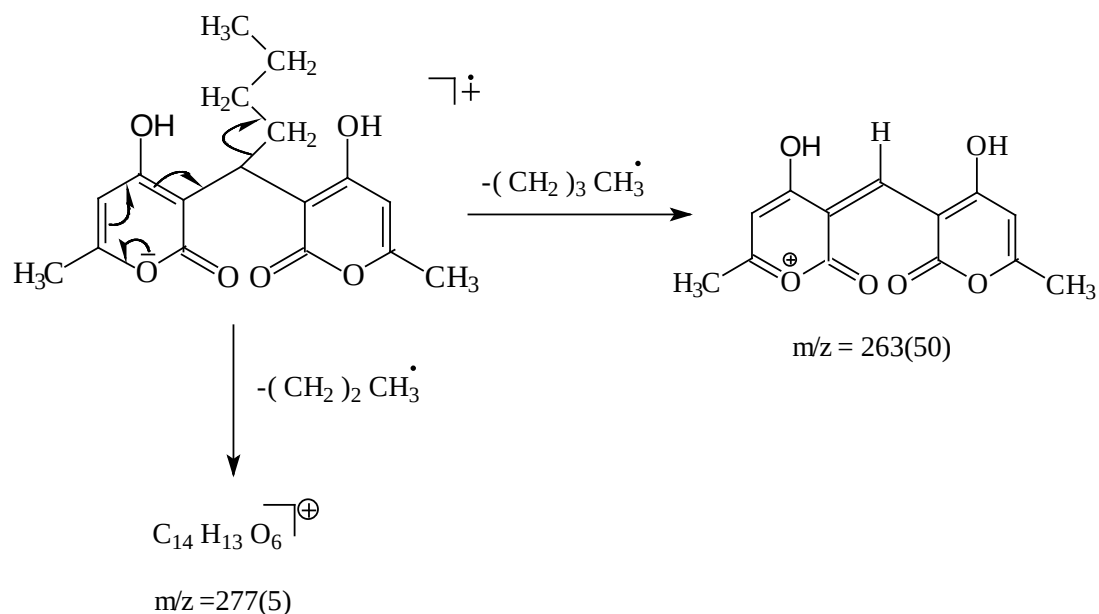
La masse moléculaire est aussi justifiée par le spectre d'ionisation chimique DCI/NH₃. En effet, l'ion (M+H)⁺ est observé à m/z = 321 (100) et celui de (M+NH₄)⁺ à m/z = 338 (10).

Le pic moléculaire est suivi d'un pic faible à m/z = 302 (5), qui est attribuable au fragment ionique issu de la perte de la molécule d'eau à partir du pic moléculaire ce qui n'est pas observé pour **14**. L'ion radical obtenu peut avoir la structure suivante :

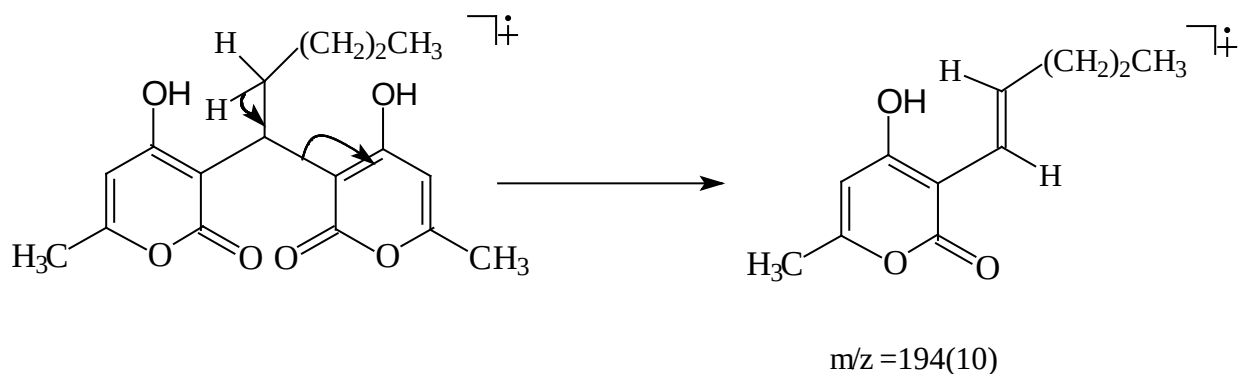


Dans le spectre du produit **15**, le pic à m/z = 43 est aussi le pic de base et on retrouve aussi la présence des pics à m/z = 43 (100), 55 (15), 69 (20) et 85 (60) que nous avons mentionné lors de l'étude de **14**. Ceci permet de confirmer la conservation du cycle 2-pyrone.

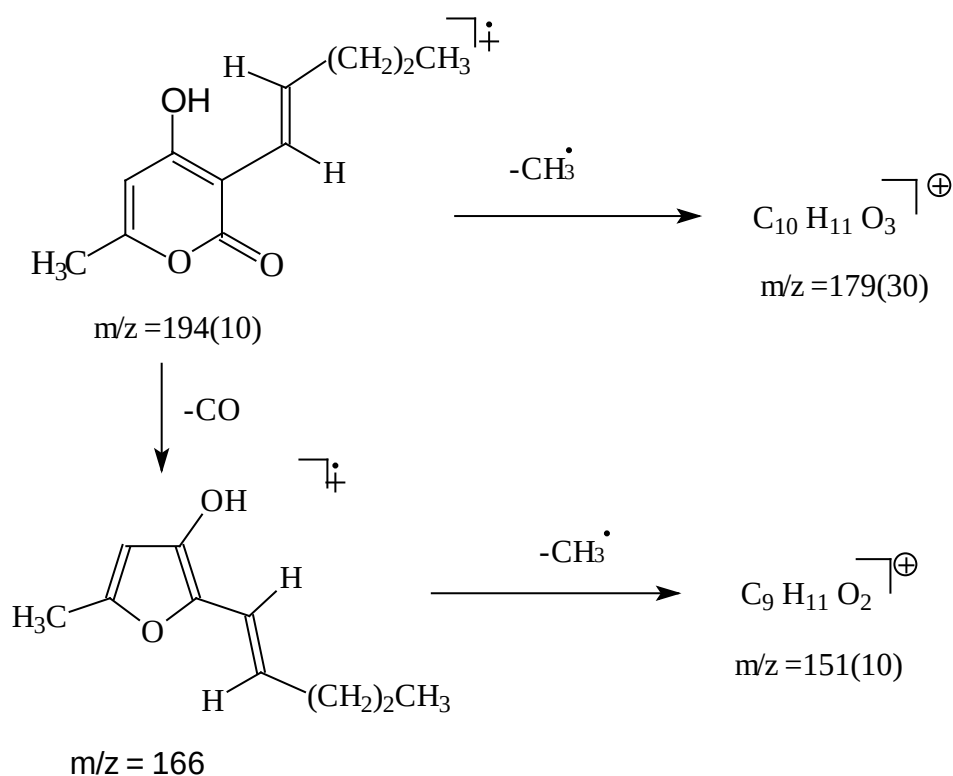
La perte des radicaux CH₃(CH₂)₂· et CH₃(CH₂)₃· à partir du l'ion moléculaire explique l'apparition des pics successivement à m/z = 277 (5) et m/z = 263 (50) confirmant la présence de la chaîne carbonée.



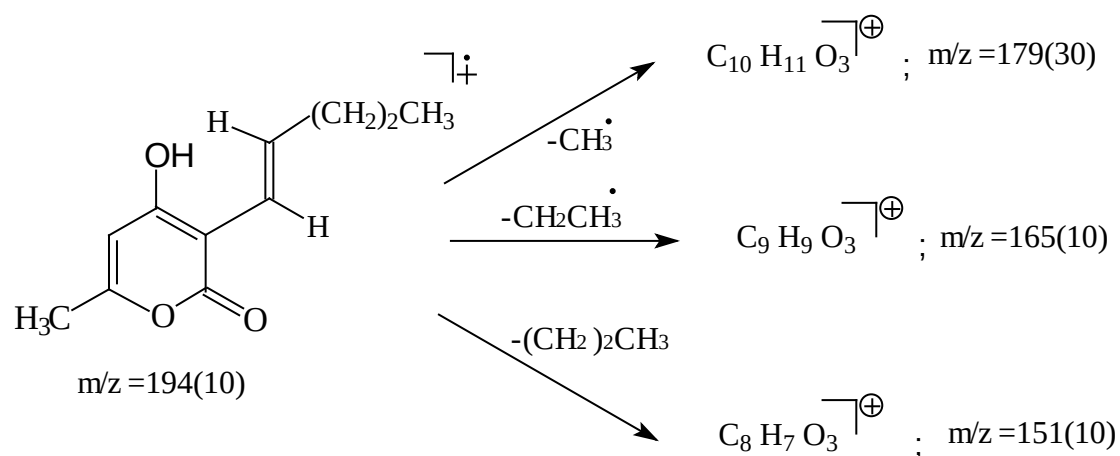
La formation du pic de masse $m/z = 194$ (10) serait produite comme suit :



Ce fragment est à l'origine de plusieurs fragments, l'un est à $m/z = 179$ (30) par une perte d'un radical $\text{CH}_3^\cdot$ et l'autre à $m/z = 166$ par expulsion d'une molécule de $\text{C}=\text{O}$. Celui-ci subit une autre expulsion d'un radical $\text{CH}_3^\cdot$, obtenant ainsi le pic à $m/z = 151$ (10).



Les fragments à $m/z = 179$ (30), 151 (10) et 165 (10) peuvent être envisagés par la rupture de la chaîne carbonée à partir du fragment à $m/z = 194$ (10).



Ces résultats sont en faveur de la structure butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **15**.

I.4.2.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Les caractéristiques spectrales RMN¹H dans CDCl₃ à 250 MHz du composé **15** sont reportées dans le tableau I-3 .

Tableau I-3 : Spectre RMN ¹H du composé 15

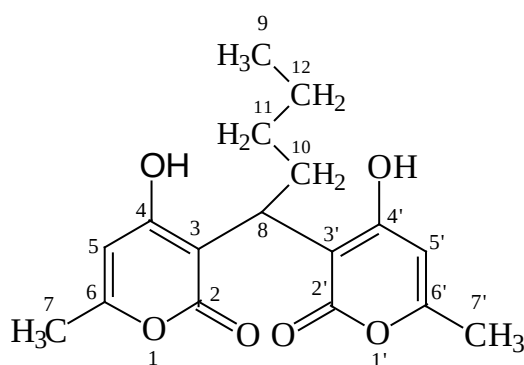
δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
0.80	3	t	CH ₃ (9) de la chaîne
1.20	4	m	2 CH ₂ (11,12) de la chaîne
2.26	8	s	2 CH ₃ (7 ,7') + CH ₂ (10)de la chaîne
4.13	1	t	
5.93	2	s	H (8)
10.66	1	s	H (5, 5')
11.66	1	s	OH (4 ou 4')

			OH (4 ou 4')
--	--	--	----------------

Les attributions des différents signaux confirment la structure du composé **15**. La symétrie de la molécule se justifiait par l'équivalence des méthyles (7, 7') qui donnent un seul signal, et des protons en (5, 5') qui donnent un seul signal à $\delta = 5.93$ ppm d'intensité 2H.

Le spectre du composé **15** se distingue de celui de **14** par la présence de signaux supplémentaires des protons des groupements CH_2 et CH_3 de la chaîne carbonée respectivement à $\delta = 1.2$ ppm et $\delta = 0.8$ ppm, ces valeurs sont proches de celles admises théoriquement pour les protons de la chaîne carbonée, ainsi qu'un signal à $\delta = 4.13$ ppm qui donne un triplet d'intensité 1H qu'on attribue au H (8). Les groupements CH_2 donnent deux signaux, l'un à $\delta = 2.26$ ppm dû aux 2 protons directement liés au C(8), l'autre à $\delta = 1.2$ ppm d'intensité 4H.

Nous relevons aussi, la disparition du signal attribué au H(3), et on remarque particulièrement la séparation des deux signaux des deux protons hydroxyles qui apparaissent à $\delta = 10.66$ ppm et $\delta = 11.66$ ppm, ce qui confirme encore une fois la structure énolique du composé **15**.



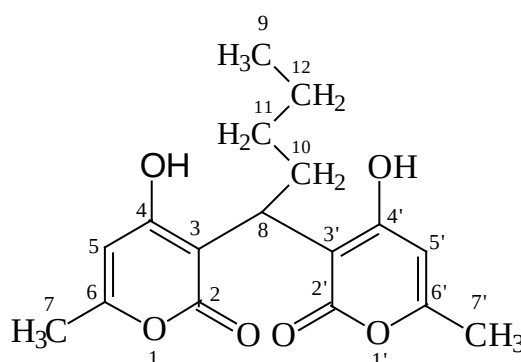
15

I.4.2.3- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Les spectres RMN ^{13}C découplé et JMOD ont été enregistrés dans CDCl_3 à 250 MHz, nous reportons dans le tableau I-4, les valeurs des déplacements chimiques de chacun des atomes de carbone de **15**.

Tableau I-4 : Spectres RMN ^{13}C découplé et JMOD du composé 15

δ en ppm	Nature du signal en JMOD	Attribution
13.87	+	C(9)
19.45	+	C(7)
22.27	—	CH_2 (chaîne carbonée)
27.62	—	CH_2 (chaîne carbonée)
30.59	—	CH_2 (chaîne carbonée)
31.05	+	C(8)
102.61	+	C(5 ou 5')
103.32	+	C(5 ou 5')
104.28	—	C(3 et 3')
160.78	—	C(6)
161.21	—	C(6')
168.80	—	C(2 et 2')
170.14	—	C(4 et 4')



Le spectre RMN¹³C montre la présence de 13 signaux au lieu de 17, ce qui met en évidence la symétrie de la molécule.

La séquence JMOD est en bon accord avec les attributions données ci-dessus. En effet, sur le spectre obtenu selon le mode JMOD, on observe particulièrement les signaux positifs des deux carbones primaires CH₃ respectivement à $\delta = 13.87$ ppm et $\delta = 19.45$ ppm, ainsi que les carbones tertiaires à $\delta = 31.05$ ppm, $\delta = 102.61$ ppm et $\delta = 103.32$ ppm attribués respectivement à C(8), C(5) et C(5') et il apparaît 3 signaux négatifs dans le domaine des groupements CH₂ attribués éventuellement aux groupements CH₂ de la chaîne carbonée.

Le spectre RMN¹³C du **TAL** et celui du composé **15** sont comparables entre eux. Effectivement, on note la présence de tous les signaux caractérisants les carbones de la **TAL**.

Le spectre RMN¹³C du composé **15** se distingue du celui de **14** par la présence de signaux supplémentaires attribuables aux groupements CH₃ (9) et les deux groupements CH₂ de la chaîne carbonée. Confirmant ainsi, la conservation du cycle pyronique et la condensation de la **TAL** avec l'aldéhyde.

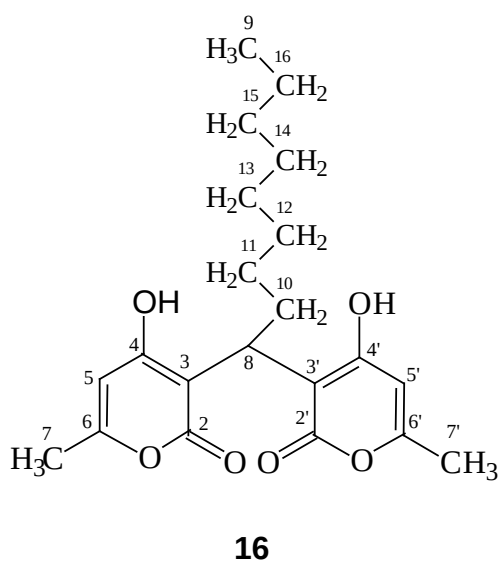
A partir des spectres RMN¹³C des composés **14** et **15**, une autre remarque peut être faite, c'est l'influence de la chaîne carbonée sur les déplacements chimiques des carbones, les carbones dans **15** résonnent à des champs plus forts que ceux de **14**.

Ces analyses nous ont permis de conclure que le composé est le butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **15**.

I.5- Action du Pelargonaldéhyde sur la TAL :

I.5.1- Synthèse de Octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane : 16

Dans le cas du **Pelargonaldéhyde** $C_9H_{18}O$, nous avons travaillé dans les même conditions que pour l'obtention de **15**. la structure **16** a été confirmée par l'ensemble des analyses spectroscopiques effectuées.

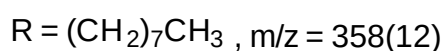
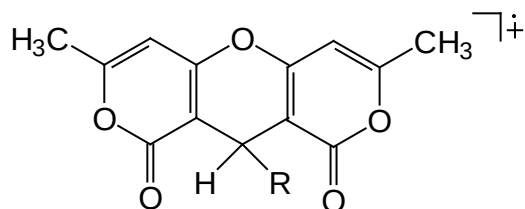


I.5.2- Etude structurale :

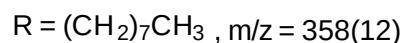
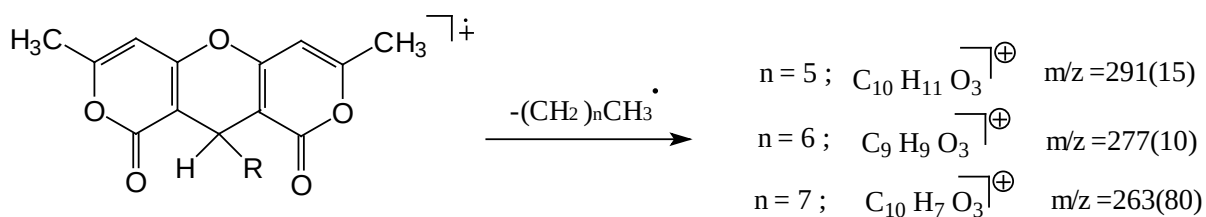
I.5.2.1- Etude en spectrométrie de masse :

L'ion moléculaire est obtenu à $m/z = 376$ (35), stabilisé par formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires avec une intensité moins importante que celle de **14**, et comparable à celle de **15**. On observe dans le spectre aussi ,la présence du pic $(M+H)^+$ à $m/z = 377$ (10). Notons que par ionisation chimique DCI/ NH_3 , nous obtenons un seul pic $(M+H)^+$ à $m/z = 377$ (100).

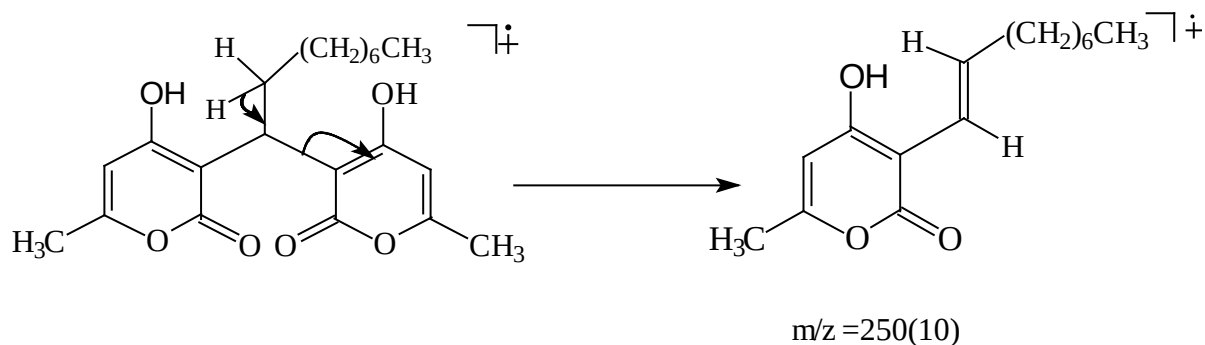
Le pic de base apparaît aussi à $m/z = 43$, confirmant la conservation du cycle 2-pyrone qui se trouve aussi justifiée par la présence des trois pics à $m/z = 55$ (20), 69 (25) et 85 (40). Nous remarquons aussi la présence du fragment dû à la perte d'une molécule d'eau.

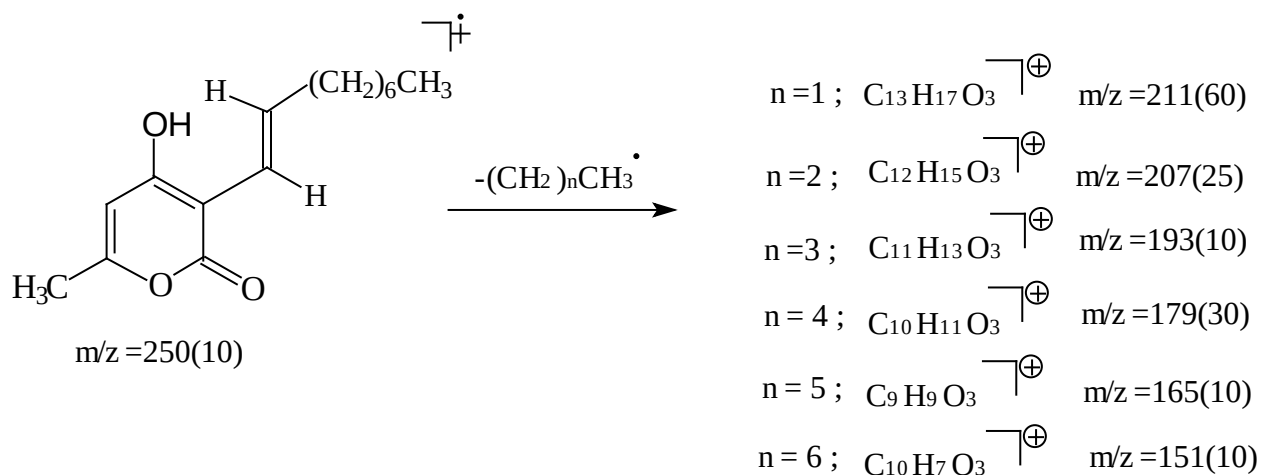


Le fragment $(M - H_2O)^+$ à $m/z = 358$ (12) est suivi de trois pics, le premier $[M - CH_3(CH_2)_5]^+$ à $m/z = 291$ (15), le deuxième $[M - CH_3(CH_2)_6]^+$ à $m/z = 277$ (10) et le troisième $[M - CH_3(CH_2)_7]^+$ à $m/z = 263$ (80).



Les modes de fragmentations rencontrés pour le composé **16** sont comparables à ceux du composé **15**. En effet, on note la présence du pic à $m/z = 250$ (10) qui est à l'origine de plusieurs fragments à $m/z = 211$, 207, 193, 179, 165 et 151.



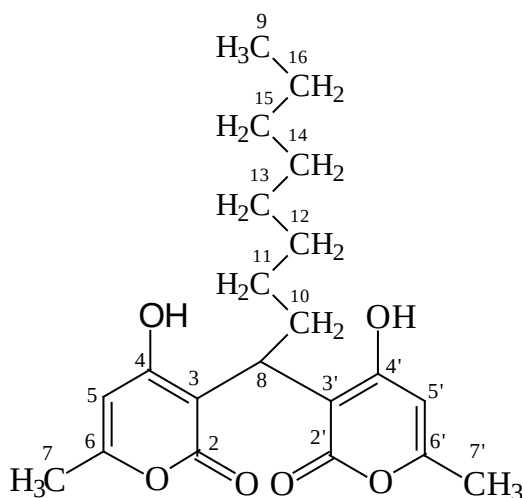


I.5.2.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Les caractéristiques spectrales du RMN¹H dans le CDCl₃ à 250 MHz du composé **16** sont reportées dans le tableau I-5 .

Tableau I-5 : Spectre RMN ¹H du composé 16

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
0.83	3	t	CH ₃ (9) de la chaîne
1.18	12	s	12H(11,12,13,14,15,16) du CH ₂ de la chaîne carbonée
2.20	8	s	2 CH ₃ (7, 7') + CH ₂ (10) de la chaîne
4.01	1	t	H(8)
5.99	2	d	H(5 et 5')
10.51	1	s	OH (4 ou 4')
11.41	1	massif	OH (4 ou 4')



Nous remarquons que les spectres des composés **15** et **16** sont comparables du point de vue position et intensité. Ainsi, les protons relatifs aux groupements CH_3 en position (7, 7') et CH_3 de la chaîne carbonée résonnent successivement à $\delta = 2.20$ ppm et $\delta = 0.83$ ppm. Cependant que, les protons des groupements CH_2 de la chaîne carbonée donnent deux singulets l'un à $\delta = 1.18$ ppm d'intensité 12H et l'autre à $\delta = 2.20$ ppm .

Les protons vinyliques en position 5 et 5' donnent un signal unique (2H équivalents) qui apparaissent normalement sous forme d'un quadruplé, mais dans le spectre est sous forme d'un doublet à cause de la faible résolution de l'enregistrement .

Le proton du groupe CH en position 8 donne un signal qui apparaît au voisinage de $\delta = 4.01$ ppm sous forme d'un triplet, dû sans doute à la présence des 2 protons CH_2 et on relève aussi la présence des deux signaux des groupements hydroxyles nettement séparés à $\delta = 10.51$ ppm et $\delta = 11.41$ ppm.

I.5.2.3- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Les caractéristiques spectrales du RMN ^{13}C , DEPT 90 et JMOD enregistrées dans CDCl_3 à 250 MHz du composé **16** sont reportées dans le tableau I-6.

Tableau I-6 : Spectres RMN ^{13}C découplé, DEPT 90 et JMOD du composé 16

δ en ppm	Nature du signal en JMOD	Nature du signal en DEPT 90	Attribution
14.05	+	/	CH_3 (9)
19.51	+	/	CH_3 (7 et 7')
22.58	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
27.88	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
28.49	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
29.13	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
29.19	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
29.31	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
31.28	+	+	C(8)
31.73	—	/	CH_2 (chaîne carbonée)
102.61	+	+	C(5)
103.51	+	+	C(5')
104.42	—	/	C(3 et 3')
160.50	—	/	C(6)
161.34	—	/	C(6')
168.61	—	/	C(2 et 2')
169.06	—	/	C(4 et 4')

Le spectre RMN¹³C montre 15 pics, des découplages par les modes DEPT 90 et JMOD ont été effectués. Le spectre DEPT 90 révèle l'existence de 3 signaux positifs relatifs aux carbones tertiaires à 31.28 ppm, 102.61 ppm et 103.51 ppm, et ainsi nous avons pu identifier à l'aide du mode JMOD, les carbones primaires positifs à $\delta = 14.05$ ppm et $\delta = 19.51$ ppm et les signaux négatifs relatifs aux carbones secondaires des groupements CH₂ à $\delta = 22.58$ ppm, 27.88 ppm, 28.49 ppm, 29.13 ppm, 29.19 ppm, 29.31 ppm et 31.73 ppm. Ainsi, les carbones quaternaires sont facilement indexés .

En comparant le spectre de **16** et celui de **15**, nous remarquons qu'ils sont comparables du point de vue position des carbones. Effectivement, nous relevons, la présence de tous les carbones de la **TAL**, ainsi que des carbones supplémentaires des groupements CH₂ de la chaîne carbonée.

Les éléments de structure relevés en RMN¹³C et DEPT 90 sont en faveur de la structure octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **16** .

I.6- Etude comparative en RMN des composés 14, 15, 16, et TAL :

I.6.1- En RMN ^{13}C :

Ce sont les spectres DEPT des 3 produits alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane, qui nous ont permis d'identifier chaque groupement :

- Dans le domaine des carbones sp^3 apparaissent des pics qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyles.
- Dans le domaine des carbones secondaires apparaissent des pics qui sont attribuables aux carbones des groupements CH_2 .
- Entre 100-170 ppm apparaissent des pics qui sont attribuables aux carbones quaternaires.

D'autre part, le spectre RMN^{13}C de la **TAL** déjà signalé dans la partie A, nous a facilité l'interprétation des spectres de nos dérivés de la double condensation.

En procédant par comparaison entre **TAL**, **14**, **15** et **16** , et on se basant sur les valeurs de déplacements chimiques (δ), on constate une légère variation dans les déplacements chimiques pour certains groupements. Pour mieux voir cette modification, nous avons déterminé $\Delta\delta_n(i)$.

TABLEAU I-7 : Valeurs des $\Delta\delta_{\text{TAL}, 14}$, $\Delta\delta_{\text{TAL}, 15}$ et $\Delta\delta_{\text{TAL}, 16}$

	C(3,3')	C(2,2')	C(6,6')	C(5,5')	C(7,7')	C(4,4')
<u>TAL</u>	88.663	163.69	163.16	100	19.30	170.43
<u>14</u>	99.70	165.61	160.28	100.82	19.54	166.31
<u>15</u>	104.28	168.81	160.78 161.21	102.61 103.32	19.45	170.14
<u>16</u>	104.42	168.61	160.50 161.34	102.61 103.51	19.51	169.06
$\Delta\delta_{\text{TAL}, 14}$	11.07	1.92	2.88	0.82	0.24	-4.12
$\Delta\delta_{\text{TAL}, 15}$	15.65	5.12	-2.38 -1.95	2.61 3.32	0.15	-0.29
$\Delta\delta_{\text{TAL}, 16}$	15.79	4.92	-2.66 -1.82	2.61 3.51	0.21	-1.37

Nous pouvons dire que la chaîne carbonée joue un rôle non négligeable dans la délocalisation électronique, cette influence est constante au delà de $R = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$.

Les signaux correspondants aux carbones C(3,3') dans **TAL**, **14**, **15** et **16** sont successivement à $\delta = 88.66$ ppm, 99.70 ppm, 104.28 ppm et 104.42 ppm , $\Delta\delta$ dans ce cas est de l'ordre de 11-16 ppm environ, ce qui confirme encore une fois que la condensation a bien eu lieu sur le carbone 3.

Alors que les déplacements chimiques de C (7, 7') dans la **TAL** , **14**, **15** et **16** sont approximativement les mêmes, puisque $\Delta\delta$ ne dépasse pas 0.24 .

I.6.2- En RMN ^1H :

Les signaux observés et les intégrations sont compatibles avec le nombre total de protons des composés **14**, **15** et **16** .

Les spectres des 3 composés sont compatibles du point de vue position et intensité des pics. En effet, ces structures se composent essentiellement de signaux relatifs à 4 catégories de protons :

- Le proton en 5 et 5' du cycle pyronique.
- Le signal relatif aux 6 protons du groupement CH_3 en 7 et 7' .
- Le proton en 8.
- Le signal relatif aux 2 protons des groupements hydroxyles en 4 et 4' qui sont dans **15** et **16** parfaitement séparés.

Des signaux supplémentaires apparaîtront dans le cas de **15** et **16** relatifs aux :

- Protons des groupements CH_2 de la chaîne carbonée.
- 3 protons relatifs au groupement CH_3 en 9 qui apparaît pour les deux produits au voisinage de 2.20 – 2.30 ppm.

La comparaison des spectres RMN du proton de ces composés avec celui de la **TAL** montre l'influence négligeable de la chaîne carbonée sur les déplacements chimiques.

Si nous représentons par $\Delta\delta$ la différence entre les δ des produits **14**, **15**, **16** et celui de la **TAL**, nous obtenons les résultats suivants :

TABLEAU I-7 : Valeurs des $\delta(\text{H}_i)$ des composés **TAL, **14**, **15** et **16****

	H(7,7')	H(8)	H(3)	H(5,5')	OH(4,4')
<u>TAL</u>	2.22	/	5.27	6.00	11
<u>14</u>	2.33	3.5	/	6.00	10-12
<u>15</u>	2.26	4.13	/	5.93	10.66 11.66

<u>16</u>	2.20	4.01	/	5.99	10.51 11.41
------------------	------	------	---	------	----------------

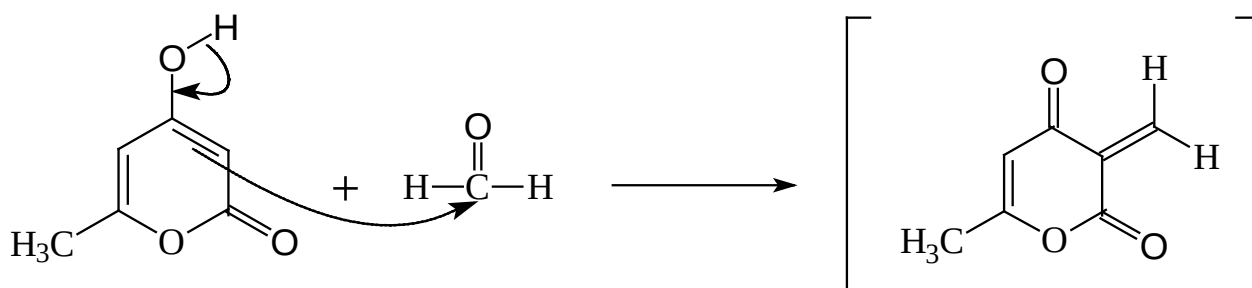
I.7- Mécanisme réactionnel :

I.7.1- Cas du Formaldéhyde :

La formation du composé **14** passe par deux étapes :

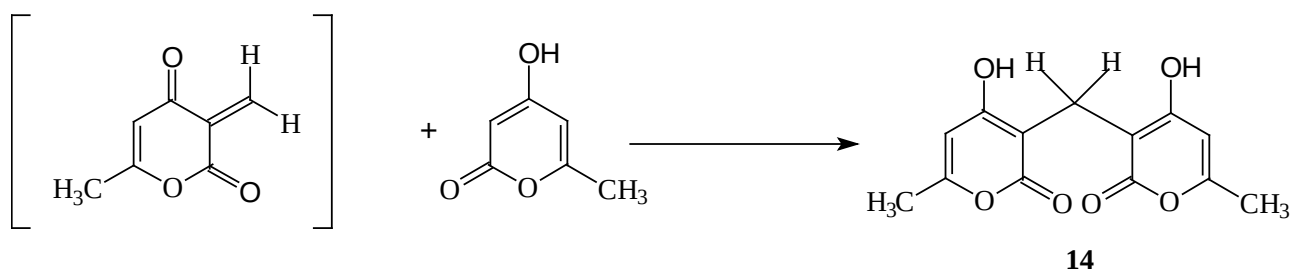
1^{ère} étape :

Formation d'un intermédiaire, non isolé, obtenu par action directe du **formaldéhyde** sur la **TAL** en position 3, qui est dû à la grande réactivité du formaldéhyde.

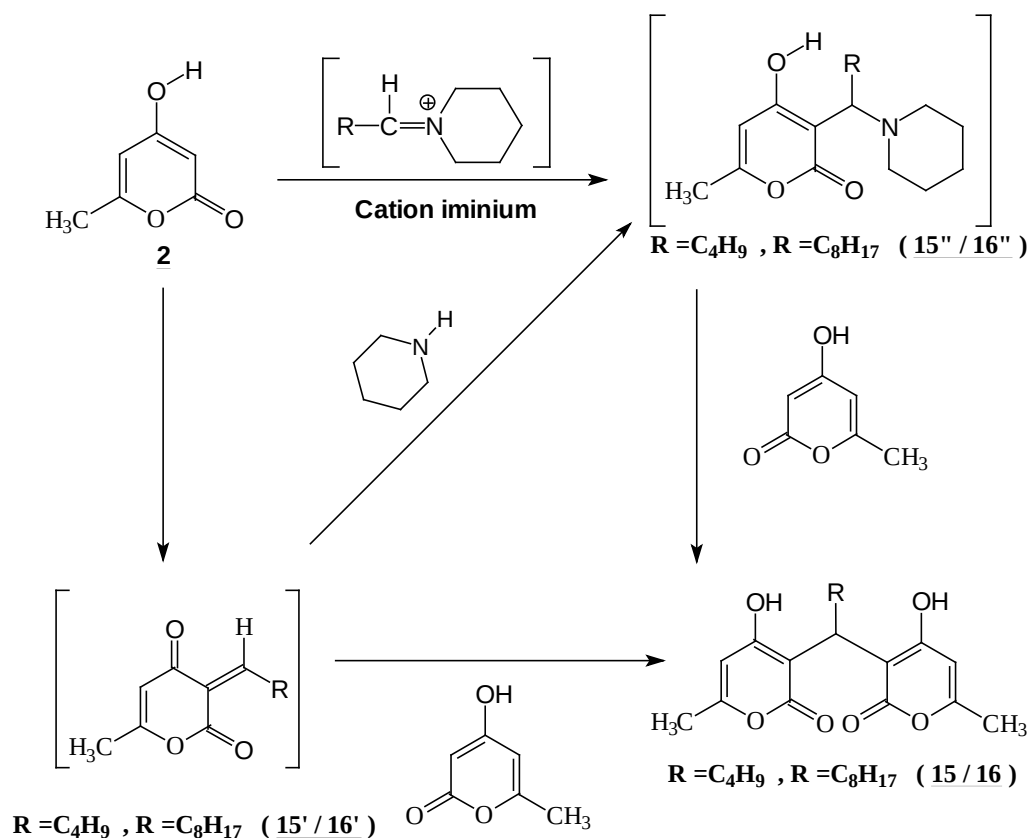


2^{ème} étape :

Cet intermédiaire, va subir une condensation d'une molécule de **TAL** selon une addition 1,4 de **MICHAEL** et formation de **14**.



I.7.2- Cas du Valeraldéhyde et Pelargonaldéhyde:



Ainsi que nous l'avons schématisé, les composés **15** et **16** issus d'une double condensation (2 molécules **TAL** et une molécule d'aldéhyde) peuvent être obtenus par deux voies différentes :

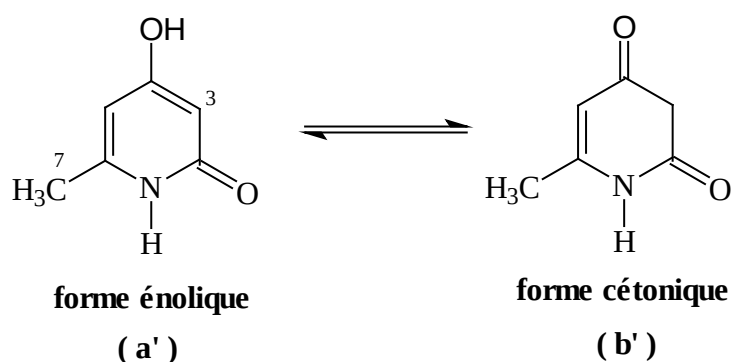
- ❖ L'une passe par la formation d'un intermédiaire (**15'** et **16'**) non isolé, obtenu par l'action de la **TAL** sur l'aldéhyde qui va subir, soit la condensation d'une autre molécule de la **TAL** selon une addition-1,4 de **MICHEL**, et donner ainsi les composés (**15** et **16**). Soit subir l'action d'une molécule de pipéridine et conduire à l'intermédiaire de structure (**15''** et **16''**)
- ❖ L'autre voie utilise l'intermédiaire de structure (**15''** et **16''**) obtenu par action de la **TAL** sur le cation iminium formé, l'action d'une deuxième molécule de **TAL** conduit aux composés **15** et **16**. Ce même intermédiaire

peut constituer l'étape finale de l'action d'une molécule de pipéridine sur l'intermédiaire (**15'** et **16'**).

SYNTHESE DES ALKYL BIS (4-HYDROXY-6-METHYL-2-PYRIDONE-3-YL) METHANE

II.2- Phénomène de prototropie et réactivité de 3 :

La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3** existe sous deux formes tautomères :



Sous ces deux formes, la molécule présente deux sites alkylidénables :

Site 3 :

Méthylène activé à cause de sa position entre deux groupements carbonyles.

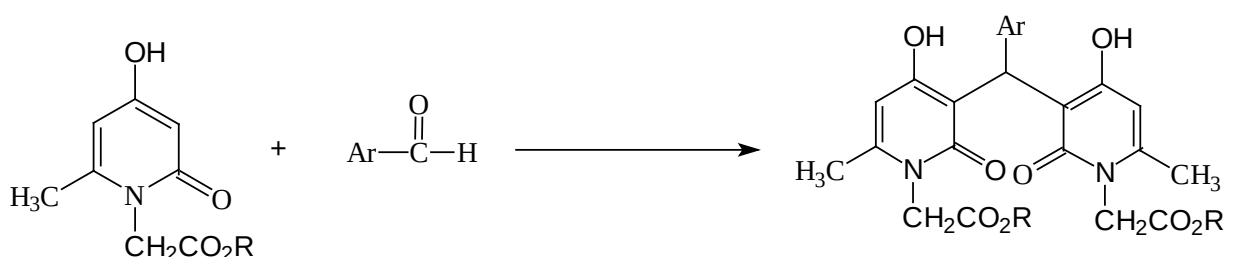
Site 7 :

Les hydrogènes du méthyle en 7 en α de l'hétéroatome " N " sont rendus mobiles par l'existence d'un système hyperconjugué.

II.2- Mise au point bibliographique :

La réaction de condensation des aldéhydes aromatiques sur la 2-pyridone a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature .

En effet, H. Kherfi ^[32] décrit la formation de l'aryl bis (carboxycarbonyl 1-méthylène-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane selon les conditions de "KNOEVENAGEL" (pipéridine et traces d'acides acétique) et dans le cas où la pyridone et l'aldéhyde sont utilisés dans les proportions 2/1.



17

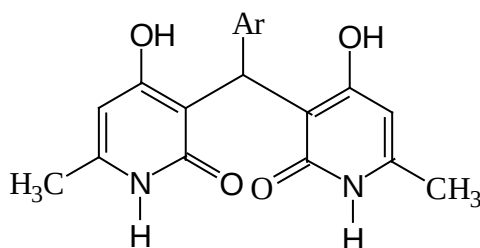
R = CH₃ ; Ar = C₆H₅

R = CH₂CH₃ ; Ar = C₆H₅

; Ar = 4OCIC₆H₄

; Ar = 4OCH₃

J. A. Findlay^[41] a étudié l'action d'une série d'aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3**. Il décrit la formation de composés de structures analogues à celles de **14**, **15** et **16** résultant de l'action de l'aldéhyde sur le carbone en position 3 du noyau pyridonique, ceci en présence d'un mélange de solvants (méthanol et éthanol) en présence d'un système catalytique constitué de pipéridine – pyridine comme base.



18

II.3- Action du Valéraldéhyde sur 3 :

II.3.1- Synthèse du butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane : 19

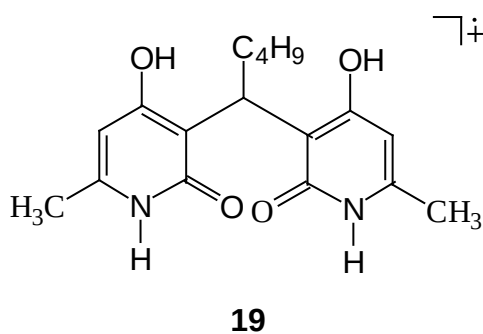
L'action du **Valéraldéhyde** $C_5H_{10}O$ sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone **3**, dans un mélange de solvant (méthanol 2V / éthanol 3V) en présence d'un système catalytique constitué de pipéridine – pyridone (2/3) comme base pendant 14 heures, nous a permis d'isoler le produit **19** qui est obtenu seulement dans les proportions 2/1 de la 2-pyridone et d'aldéhyde.

La pureté du composé a été contrôlée par CCM en utilisant comme éluant le mélange (Chloroforme 5V / Méthanol 1V) et par point de fusion.

II.3.2- Etude en spectrométrie de masse

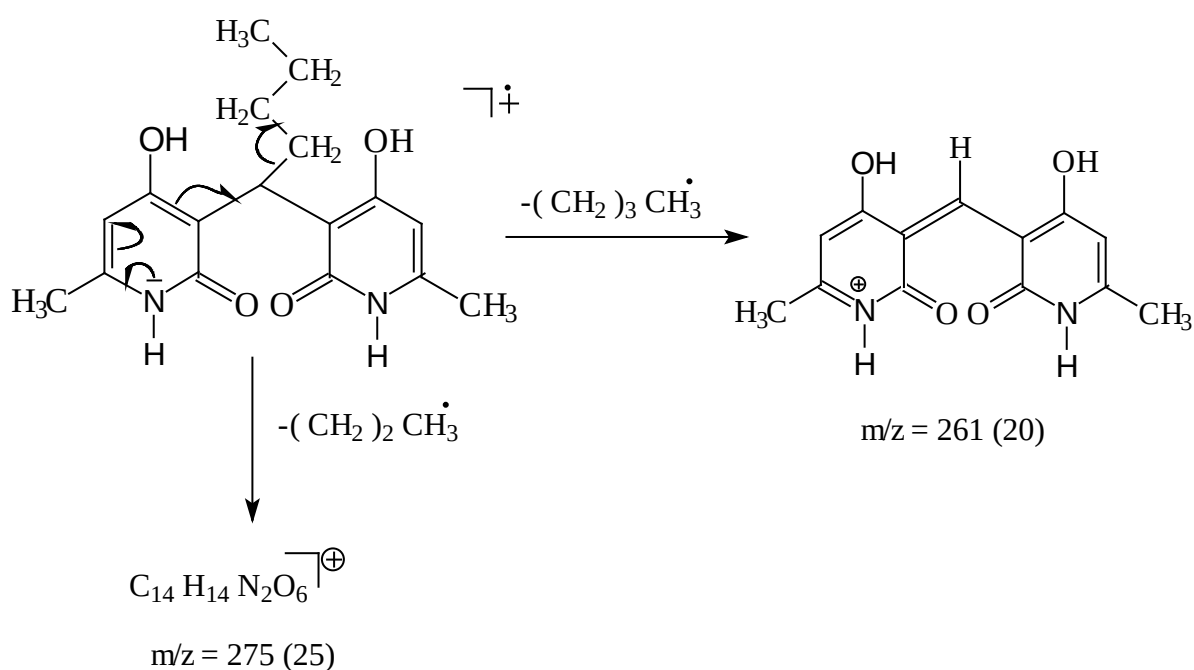
Seul le spectre de masse a été réalisé pour confirmer la structure **19**, et nous proposons l'interprétation des pics présentant des intensités importantes.

Le spectre de masse du ce composé, montre un pic d'intensité moyenne à la masse $m/z = 318$ (20) qui correspond à l'ion moléculaire confirmant ainsi la formule brute $C_{17}H_{22}O_4N_2$ du composé **19**, la masse moléculaire est aussi justifiée par le spectre d'ionisation chimique DCI/ NH_3 par la présence du pic à $m/z = 319$ (100) correspondant à $(M+H)^+$. Nous représentons le pic moléculaire comme suit :

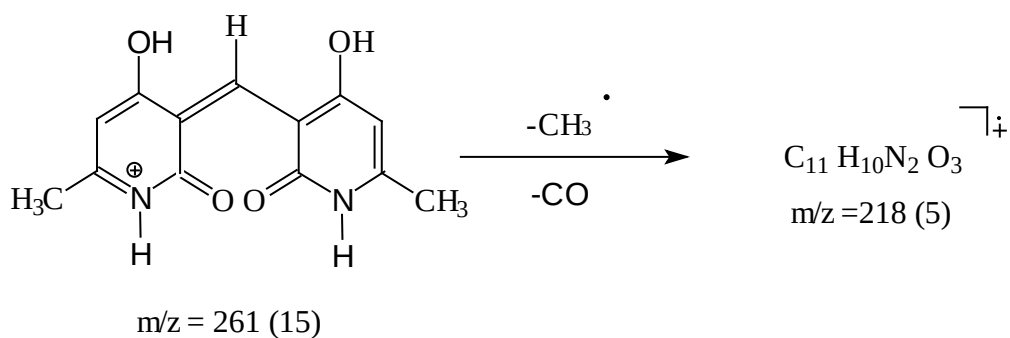


Cependant, il apparaît un pic à $m/z = 319$ (5) correspondant à $(M+H)^+$, phénomène déjà rencontré pour les 2-pyrones. La présence des pics de masse $m/z = 41(35)$, $55(25)$, $69(20)$, $83(100)$ et $84(70)$ avec des intensités assez importantes permet de confirmer la conservation du cycle pyridonique. Le pic à $m/z = 83$ représente le pic de base du composé.

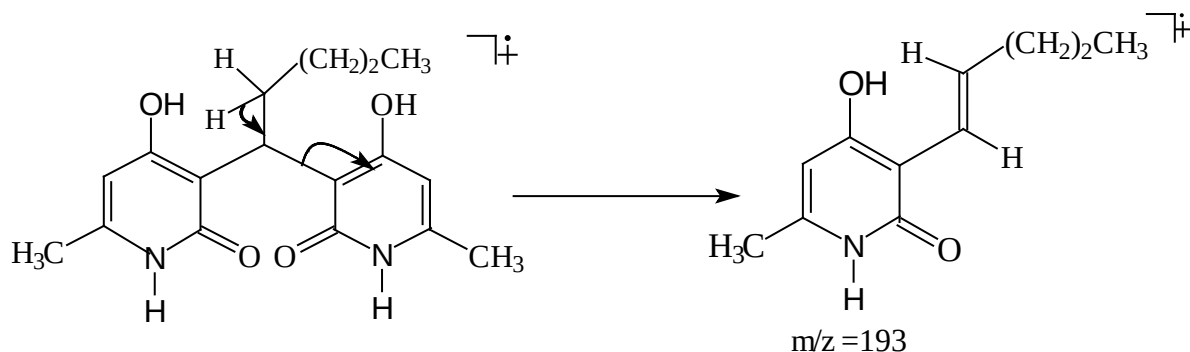
La perte des radicaux $CH_3 (CH_2)_2 \cdot$ et $CH_3 (CH_2)_3 \cdot$ à partir du pic moléculaire explique l'apparition des pics à $m/z = 275(25)$ et $m/z = 261(20)$ confirmant ainsi la présence de la chaîne carbonée.



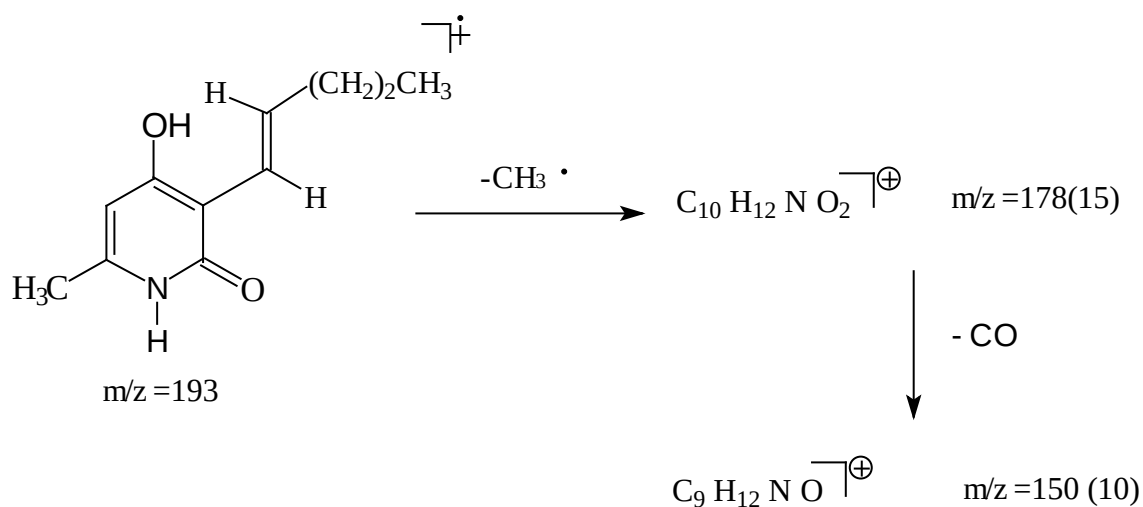
Le dernier fragment peut subir une expulsion d'une molécule de $C=O$ et d'un radical $CH_3 \cdot$ produisant le fragment ionique de masse $m/z = 218$ (5).



La formation du fragment de masse $m/z = 193$ est envisagée, le pic correspondant n'apparaît pas, ceci s'explique par les décompositions successives de cet ion pour donner d'autres fragments à des intensités considérables.



En effet, la formation du pic de masse $m/z = 178$ (15) implique la perte d'un radical $CH_3\cdot$. Cependant, ce dernier donne le fragment de masse $m/z = 150$ (10) par l'expulsion d'un radical $CH_3\cdot$. Ces mécanismes sont résumés comme suit :



Ces résultats sont en faveur de la structure butyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane **19**.

II.4- Action de Pelargonaldéhyde sur 3 :

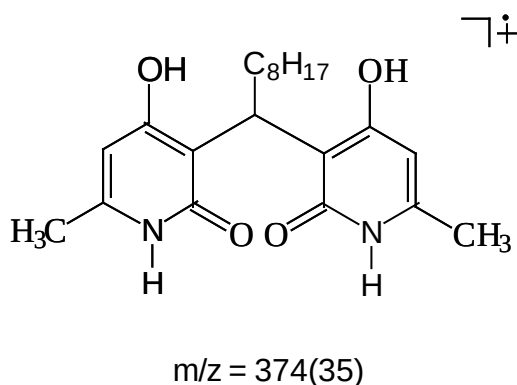
II.4.1- Synthèse du Octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane : 20

Dans le cas du **Pelargonaldéhyde** $C_9H_{18}O$, nous avons travaillé dans les mêmes conditions que pour l'obtention de **19**. La structure **20** a été confirmée par l'étude structurale suivante :

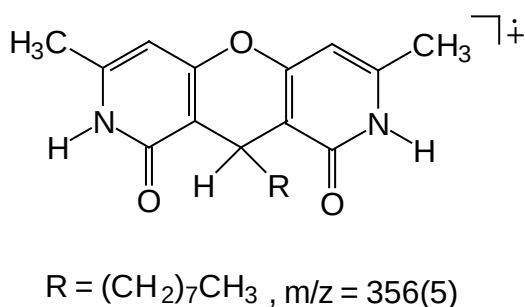
II.4.2-Etude structurale :

II.4.2.1- Etude en spectrométrie de masse :

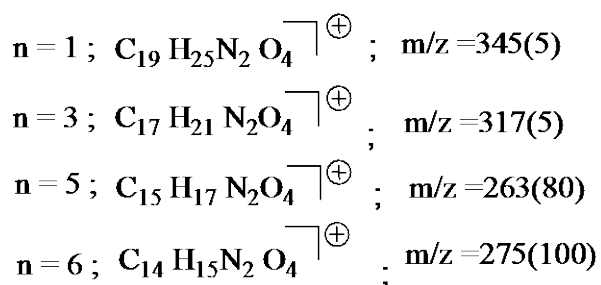
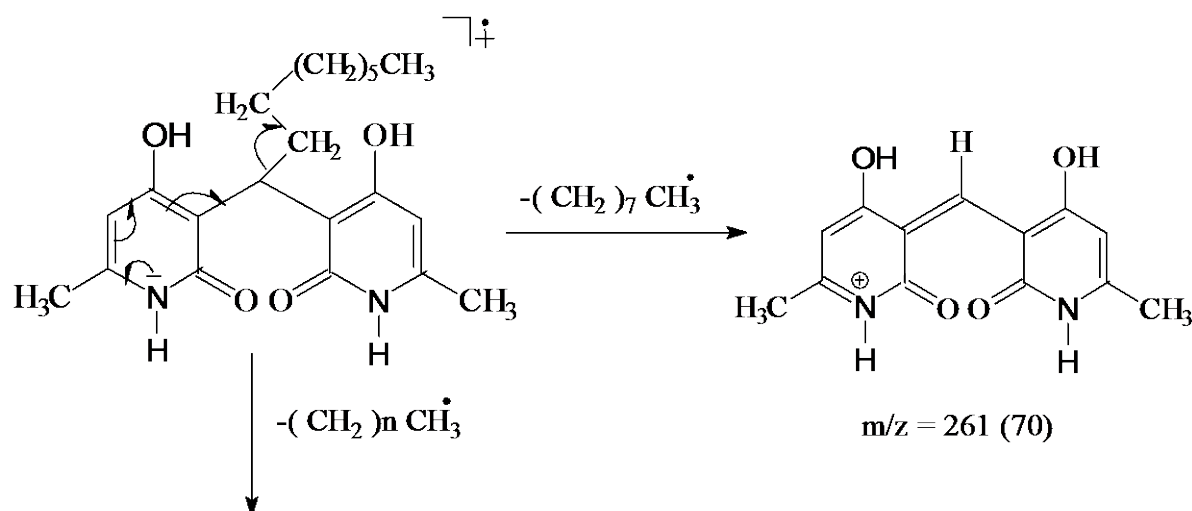
Le pic moléculaire est obtenu à $m/z = 374$ (35). Notons que par ionisation chimique DCI/ NH_3 , nous obtenons le fragment $(M+H)^+$ à $m/z = 375$ (100) confirmant la formule brute du composé $C_{21}H_{30}N_2O_4$. Alors qu'il apparaît le fragment $(M+H)^+$ à $m/z = 375$ (10) qui est déjà observé pour **19**.



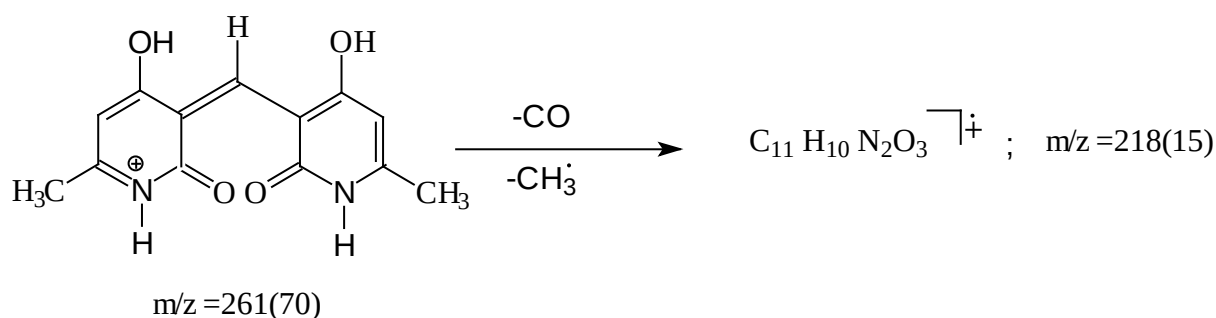
Le pic moléculaire est suivi d'un pic faible à $m/z = 356$ (5), qui est attribuable au fragment ionique issu d'une perte d'une molécule d'eau à partir du pic moléculaire, ce qui n'est pas observé pour **19**, l'ion radical obtenu peut avoir la structure suivante :



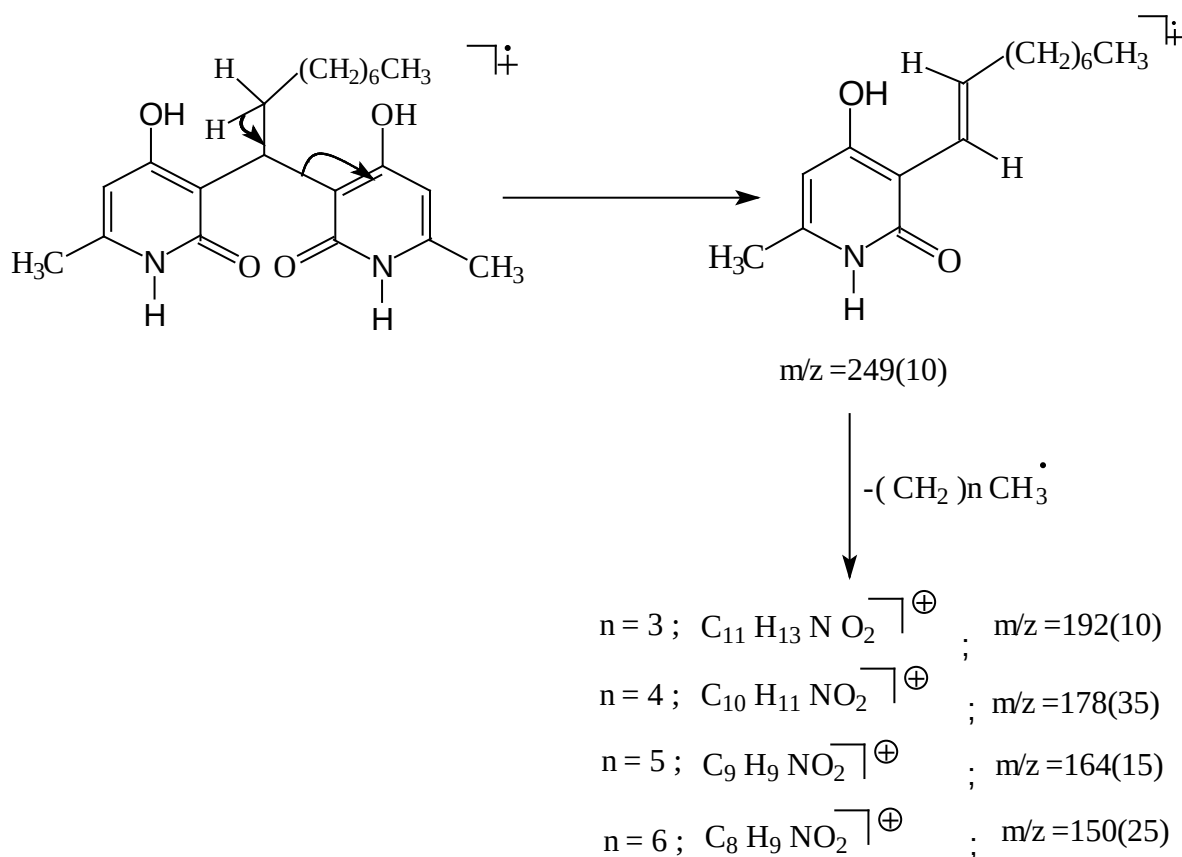
La perte des radicaux $\text{CH}_3\text{CH}_2\cdot$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\cdot$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\cdot$, $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_6\cdot$ et $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\cdot$ à partir du l'ion moléculaire explique l'apparition des pics à $m/z = 345$ (5), $m/z = 317$ (5), $m/z = 289$ (5), $m/z = 275$ (100) et $m/z = 261$ (70) confirmant ainsi la présence de la chaîne carbonée.



On rencontre aussi pour ce composé le pic à $m/z = 218$ (15), déjà mentionné pour **19**.



Les modes de fragmentations rencontrés pour le composé **20** sont comparables à ceux du composé **19**. En effet, on note la présence du pic à $m/z = 249$ (10) qui donne d'autres fragments, comme suit :



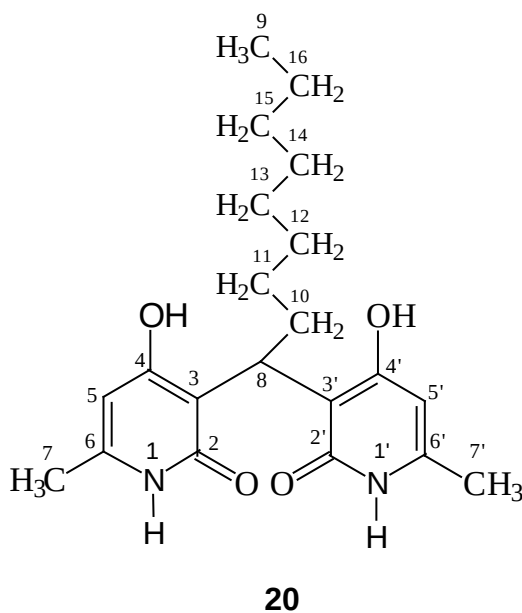
Ces résultats sont en faveur de la structure octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane **20**.

II.4.2.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Les caractéristiques spectrales du RMN¹H dans le CDCl₃ à 400 MHz du composé 20 sont reportées dans le tableau II-1 .

Tableau II-1 : Spectre RMN ¹H du composé 20

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
0.84	3	t	CH ₃ (9) de la chaîne carbonée
1.22 1.25	12	s	12H(11,12,13,14,15,16) du CH ₂ de la chaîne carbonée
2.23	8	s	2 CH ₃ (7, 7') + CH ₂ (10) de la chaîne
4.46	1	s	H(8)
5.90 5.95	2	s	H(5 et 5')
11.54 12.48	1	s	OH (4 et 4')
12.90	1	s	NH (1 ou 1')



Nous remarquons que les spectres des composés **20** et **16** sont comparables du point de vue position et intensité. Ainsi, les protons relatifs aux groupements CH₃ en position (7, 7') et CH₃ de la chaîne carbonée résonnent successivement à $\delta = 2.23$ ppm et $\delta = 0.84$ ppm. Cependant , les protons des groupements CH₂ de la chaîne carbonée donnent des singulets à $\delta = 1.22$ ppm, $\delta = 1.25$ ppm et $\delta = 2.23$ ppm.

Les protons vinyliques en position 5 et 5' donnent deux singulets à $\delta = 5.90$ ppm et $\delta = 5.95$ ppm. Le proton du groupe CH en position 8 donne un signal qui apparaît au voisinage de $\delta = 4.46$ ppm sous forme d'un singulet et on relève aussi la présence des deux signaux des groupements hydroxyle nettement séparés à $\delta = 11.51$ ppm et $\delta = 12.48$ ppm, ainsi que les deux protons des groupements NH de la pyridone à $\delta = 12.90$ ppm.

Les éléments de structure relevés en RMN¹H sont en faveur de la structure octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane **20** .

II.4.2.3- Etude en résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

Il s'agit des spectres RMN ^{13}C découplé, HETCOR et HMBC dans le CDCl_3 enregistrés 400 MHz, nous reportons les résultats obtenus dans le tableau II-2.

Tableau II-2 : Spectres RMN ^{13}C découplé, HETCOR et HMBC du produit

20

δ en ppm	Attribution	Nature du couplage C—H HMBC à longue distance
14.09	CH_3 (9)	H—C (16, 15, 14, 13, 12, 11)
18.58	CH_3 (7 et 7')	H—C ₆ (J^2) et H—C ₅ (J^3)
22.85	CH_2 (16)	H—C (10)
28.18	CH_2 (15)	H—C (10)
28.90	CH_2 (14)	H—C (10)
29.26	CH_2 (13)	H—C (10)
29.45	CH_2 (12)	H—C (10)
29.50	CH_2 (11)	H—C (10)
31.17	C(8)	H—C ₃ (J^2) et H—C ₄ (J^3)
31.85	CH_2 (10)	/
103.12	C(5)	/
103.87	C(5')	H—C ₆ (J^2), H—C ₃ (J^2), H—C ₄ (J^2) et H—C ₇ (J^3)
111.58	C(3 et 3')	/
143.33	C(6)	/
143.88	C(6')	/
166.59	C(2)	/
167.31	C(2')	/
167.54	C(4)	/
167.79	C(4')	/

Le spectre RMN ^{13}C découplé du composé montre 19 pics, une meilleure attribution de ces pics est faite à l'aide des spectres HETCOR et HMBC .

En effet, le spectre HETCOR montre 11 couplages H_i-C_i à distance 1J et ainsi on a pu attribuer à chaque carbone portant un proton son déplacement chimique comme suit : $\delta = 14.09$ ppm C(9), $\delta = 18.58$ ppm C(7,7'), $\delta = 22.85, 28.18, 28.90, 29.26, 29.45$ et 29.50 ppm (carbones de la chaîne carbonée), $\delta = 31.37$ ppm C(8), $\delta = 31.85$ ppm C(10), $\delta = 103.12, 103.87$ ppm C(5,5') .

Par contre le spectre HMBC qui permet d'identifier pour chaque proton H_i les carbones voisins C_j montre la présence de 13 couplages à longue distance. On trouve donc :

$H-C_9$ est couplé avec : $H-C$ de la chaîne carbonée.

$H-C$ de la chaîne carbonée est couplé avec : $H-C$ (10).

$H-C_7$ est couplé avec : $H-C_6$ (J^2) et $H-C_5$ (J^3).

$H-C_8$ est couplé avec : $H-C_3$ (J^2) et $H-C_4$ (J^3).

$H-C_5$ est couplé avec : $H-C_6$ (J^2), $H-C_3$ (J^3), $H-C_4$ (J^2) et $H-C_7$ (J^4).

Les données spectroscopiques confirment amplement la structure de l'octyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane **20**.

II.5- Etude comparative en spectrométrie de masse des composés 14, 15, 16, 19 et 20 :

L'étude détaillée en spectrométrie de masse des dérivés alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane et les alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone-3-yl) méthane, nous a permis de confirmer que la double condensation de la **TAL** et **3** avec les aldéhydes aliphatiques est réalisable.

Les spectres de masse de ces composés présentent, un grand nombre de pics dont l'intensité et le nombre varient d'un composé à un autre selon la longueur de la chaîne carbonée R. Nous avons retenu que les pics dont l'intensité est supérieur à 5%.

L'étude en spectrométrie de masse de ces dérivés a montré aussi une grande homogénéité dans les modes de fragmentation et de réarrangement, nous retrouvons en effet pour tous les composés des deux séries des mécanismes communs impliquant des ruptures de liaisons et des migrations identiques. Les mécanismes décrits au cours de cette étude sont conformes aux règles de la spectrométrie de masse^[28].

La formule brute de chaque composé des deux séries a été confirmée par l'apparition d'un pic assez intense qui correspond à l'ion moléculaire. Cet ion est stabilisé par la formation de liaisons hydrogènes intermoléculaires, qui sont plus importantes dans **14** (R = H).

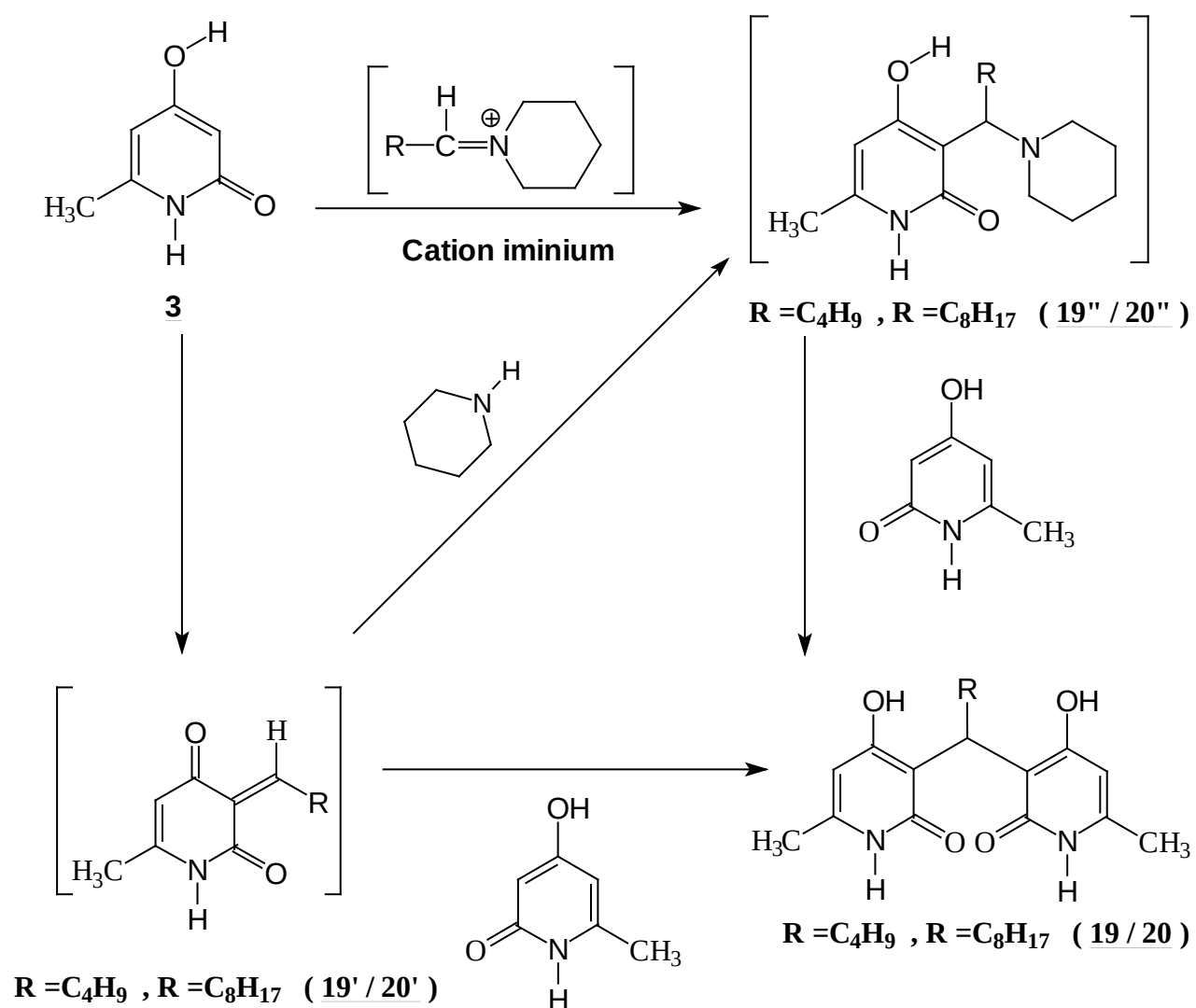
Il apparaît pour tous les composés, un pic correspondant à $(M+H)^+$ phénomène rencontré pour les dérivés hétérocycliques (amino, phénol...etc.). Le départ d'un radical R $\cdot$ à partir de l'ion moléculaire est possible pour les composés **15**, **19** et **20**.

L'apparition des pics intenses correspondants à $m/z = 43, 55, 69$ et 85 dans les spectres de masse de **14**, **15** et **16** montre bien qu'il s'agit d'une 2-pyrone et par conséquent le cycle pyronique est conservé au cours de cette réaction, dans tous ces dérivés, le fragment de masse $m/z = 43$ représente le pic de base. Pour le cas des composés **19** et **20**, on a l'apparition des pics $m/z = 41, 55, 69, 83$ et 84 avec des intensités considérables, ce qui confirme la conservation du cycle pyridonique et les pics à $m/z = 83$ et $m/z = 275$ représentent les pics de base respectivement des composés **19** et **20**.

Les spectres des composés **15**, **16** et **20** montrent des pics correspondants aux fragments ioniques $(M-C_6H_6O_2X)^+$ où $(X = O, NH)$, le départ des radicaux $(CH_2)_nCH_3\cdot$ à partir de ces derniers fragments est possible. Nous remarquons aussi pour ces mêmes composés la présence des fragments due à la perte d'une molécule d'eau.

II.6- Mécanisme réactionnel :

Par analogie avec le cas de **15** et **16**, le mécanisme d'obtention de dérivés **19** et **20** est décrit sur le schéma ci-dessous.

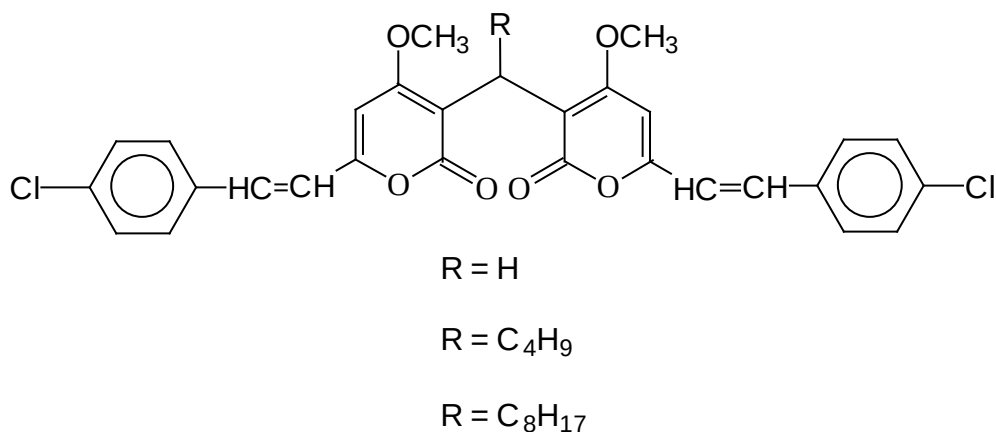


SYNTHESE DU BIS (4-METOXY-6-METHYL-2-PYRONE-3-YL) METHANE 21

III.1- Introduction :

Le groupement CH_3 en 6 et 6' (en α de l'oxygène) des composés **14**, **15** et **16** peut être le siège de la condensation des aldéhydes aromatiques après blocage des groupements hydroxyles par une réaction de O-méthylation. Cette réaction connue pour le groupement CH_3 en 6 de la **TAL** a été souvent reprise au laboratoire ^[4, 43]. Les homologues 5,6-dihydro-6-phényl-2-pyrone (**lactones de kawa**) existent à l'état naturel dans les résines de **kawa** et ils sont connues par leurs action sédatrice sur le système nerveux central ^[4].

Ainsi, la synthèse des composés de structure suivante est envisageable .



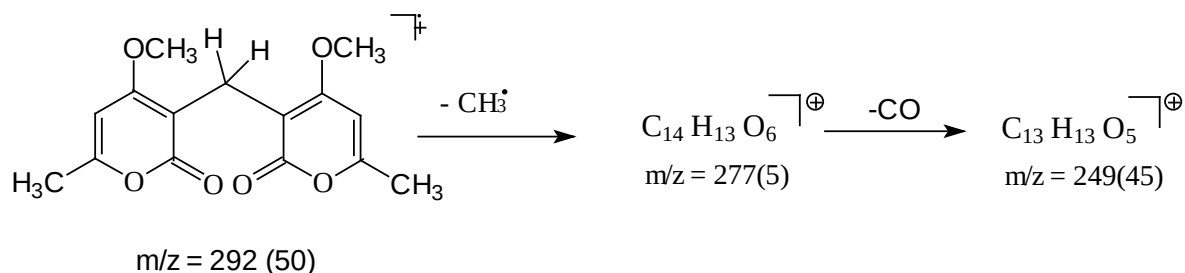
III.2- Synthèse du bis (4-métoxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane : 21

En premier lieu, nous avons tenté la réaction d'une double O-méthylation sur les groupements hydroxyles OH du composé **14**. En effet, en présence de diméthylsulfate comme agent méthylant, nous avons isolé et caractérisé le produit **21** qui a été déterminé par la spectrométrie de masse, RMN^1H et RMN^{13}C .

III.3- Etude structurale :

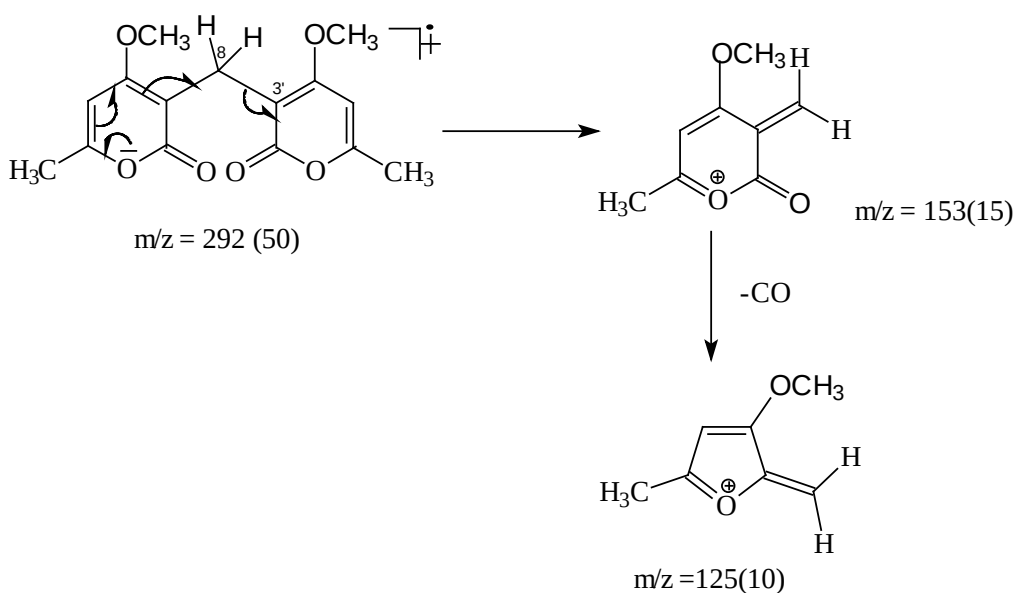
III.3.1- Etude en spectrométrie de masse :

Le pic moléculaire est à $m/z = 292$ (50) confirmé par ionisation chimique DCI/ NH_3 avec la présence du pic $(M+H)^+$ à $m/z = 293$ (100). Le pic moléculaire est suivi d'un pic à $m/z = 277$ (55), il correspond à la perte d'un $\text{CH}_3^\cdot$ qui lui même est à l'origine de la formation du pic à $m/z = 249$ (45) par expulsion d'un groupement $\text{C}=\text{O}$.



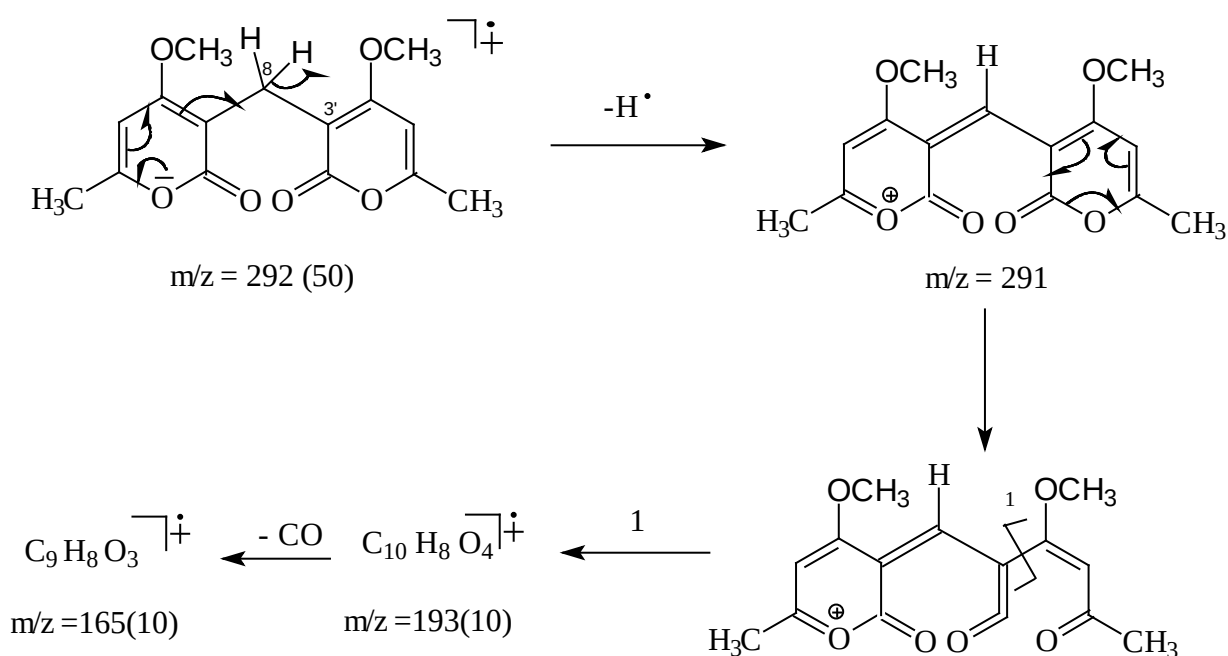
Nous avons relevé la présence du pic de base à $m/z = 43$ (100) et la présence des pics de masses $m/z = 69$ (10) et 85 (10) caractéristiques du cycle pyronique. Nous remarquons que ce genre de fragmentations est tout à fait comparable à celles de **14**.

Le pic moléculaire conduit au fragment de masse $m/z = 153$ (15) par rupture homolytique au niveau de la liaison $\text{C}_8-\text{C}_{3'}$, et à partir de ce dernier le départ de monoxyde de carbone $\text{C}=\text{O}$ est possible produisant le fragment ionique de masse $m/z = 125$ (10). Comme l'indique le schéma suivant :



La formation du fragment ionique à $m/z = 291$ s'expliquerait par l'expulsion d'un proton, le pic correspondant n'apparaît pas, ceci s'explique par sa décomposition rapide.

Effectivement, la formation du pic de masse $m/z = 193$ (10) implique l'ouverture du cycle pyronique lors du réarrangement de "**Rétro Diels Alder**" suivie d'une rupture C_4-C_3 , à partir de ce fragment. Cependant, le fragment de masse $m/z = 165$ (10) est obtenu par la perte du groupement $C=O$. Ces mécanismes sont résumés comme suit :



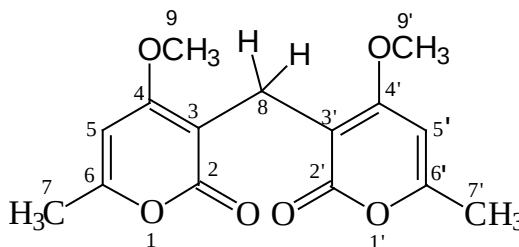
Ces résultats sont en faveur de la structure de bis (4-métoxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **21**.

III.3.2- Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Dans le tableau III-1, nous avons reporté les résultats enregistrés à 400 MHz avec CDCl_3 comme solvant.

Tableau III-1 : Spectre RMN¹H du composé 21

δ en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.22	6	s	CH_3 en 7 et 7'
3.54	2	s	H en 8
3.85	6	s	CH_3 en 9 et 9'
6.11	2	s	H en 5 et 5'



21

L'analyse RMN¹H met en évidence 4 signaux au lieu de 7, confirmant la symétrie de la molécule.

En comparant ce spectre à celui de **14**, on remarque en premier, l'existence des protons caractérisant le cycle pyronique à l'exception de l'absence de proton à $\delta = 11$ ppm relatif au groupement OH et l'apparition des protons à $\delta = 3.85$ ppm attribuables aux CH_3 en 9 et 9' ce qui confirme que la double O-méthylation a bien eu lieu.

III.3.2- Etude en résonance magnétique nucléaire de ^{13}C en HETCOR et HMBC :

Il s'agit des spectres RMN ^{13}C découplé, HETCOR et HMBC dans le CDCl_3 enregistrés 400 MHz, nous reportons les résultats obtenus dans le tableau III-2.

Tableau III-2 : Spectres RMN ^{13}C découplé, en HETCOR et HMBC du produit 21

δ en ppm	Attribution	Nature du couplage C—H HMBC à longue distance
17.63	C (8)	H—C ₃ (J^2) , H—C ₂ (J^3) et H—C ₄ (J^3)
20.17	C (7,7')	H—C ₆ (J^2) et H—C ₅ (J^3)
56.28	C (9,9')	H—C ₄ (J^3)
95.12	C (5,5')	H—C ₆ (J^2) , H—C ₃ (J^3) et H—C ₇ (J^4)
102.49	C (3,3')	/
161.00	C (6,6')	/
164.69	C (2,2')	/
166.46	C (4,4')	/

Le spectre RMN ^{13}C découplé du composé montre 8 pics au lieu de 14 , confirmant ainsi la symétrie de la molécule, une meilleure attribution de ces pics est faite à l'aide des spectres HETCOR et HMBC .

En effet, le spectre HETCOR montre 4 couplages $\text{H}_i\text{—C}_i$ à distance ^1J et ainsi on a pu attribuer à chaque carbone portant un proton son déplacement chimique comme suit : $\delta = 17.63$ ppm C(8), $\delta = 20.17$ ppm C(7,7'), $\delta = 56.28$ ppm C(9,9') et $\delta = 95.12$ ppm C(5,5').

Par contre le spectre HMBC qui permet d'identifier pour chaque proton H_i les carbones voisins C_j montre la présence de 9 couplages à longue distance. On trouve donc :

$H-C_8$ est couplé avec : $H-C_3$ (J^2), $H-C_2$ (J^3) et $H-C_4$ (J^3).

$H-C_7$ est couplé avec : $H-C_6$ (J^2) et $H-C_5$ (J^3).

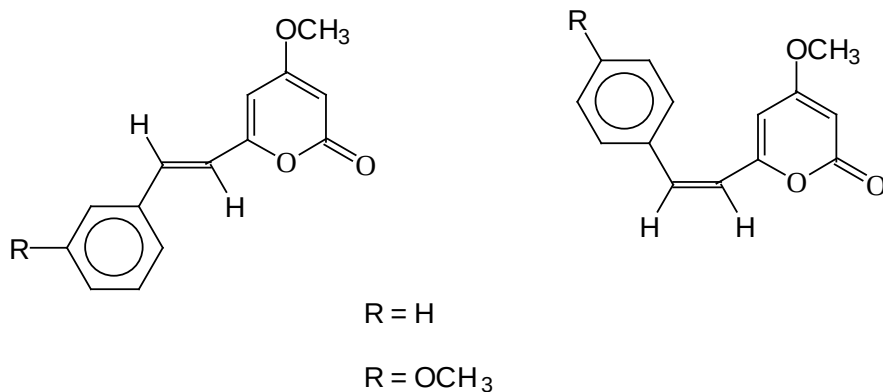
$H-C_9$ est couplé avec : $H-C_4$ (J^3) .

$H-C_5$ est couplé avec : $H-C_6$ (J^2), $H-C_3$ (J^3) et $H-C_7$ (J^4).

Les données spectroscopiques confirment amplement la structure de la bis (4-métoxy-6-méthyl-2-pyrone-3-yl) méthane **21**.

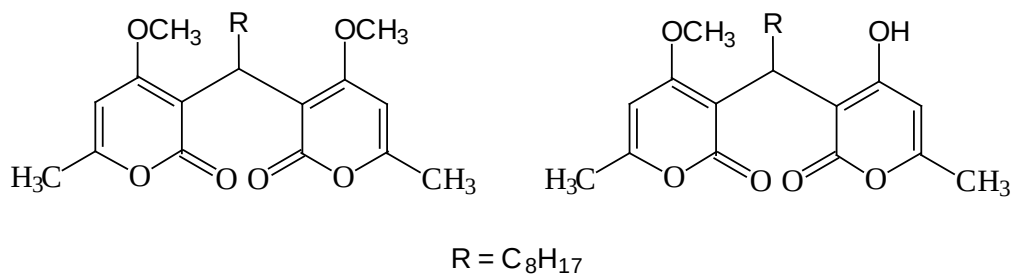
ACTION DES ALDEHYDES AROMATIQUES SUR LES ALKYL BIS (4-METOXY-6-METHYL-2-PYRONE-3-YL) METHANE

L'action des aldéhydes aromatiques en milieu alcoolique sur la 4-métoxy-6-méthyl-2-pyrone a permis d'isoler deux produits de configuration cis et trans ^[43].



Les premiers essais de condensation des aldéhydes aromatiques avec **21** ont montré que la réaction est complexe et plusieurs produits ont été détectés en CCM. Leur séparation n'est pas aisée et nous espérons reprendre cette réaction ultérieurement.

Toujours à la recherche des conditions de la condensation des aldéhydes aromatiques en position 6. Nous avons essayé aussi la double O-méthylation sur les groupements hydroxyle (OH) du composé **16**, mais nous avons eu des problèmes de purification, car en CCM nous détectons deux produits. En effet, parmi les structures possibles, nous pouvons citer les suivantes :



L'action des aldéhydes aromatiques sur ces produits une fois séparés et purifiés

fera l'objet d'un travail ultérieur.

III.5- Conclusion :

Dans cette deuxième partie de notre travail, nous avons pu isoler des produits qui ont un caractère de tensioactifs. Ceci est mis en évidence par la présence de deux groupements hydrophiles polaires sur le même groupement hydrophobe apolaire (chaîne carbonée).

Les domaines d'applications et les propriétés des tensioactifs sont très vastes^[1] :

- Détergents : entrent dans la composition des poudres à laver.
- Cosmétologie : shampoings, formulation de crèmes.
- Pharmacologie : composition de certains médicaments.
- Textile : agents adoucissants .
- Agriculture.

PARTIE EXPERIMENTALE

de la PARTIE (B)

CHAPITRE I

I- Cas de la TAL :

I.1- Action du Formaldéhyde :

La solution contenant, 0.02 mole **TAL**, 0.01 mole formaldéhyde dans 60 ml de méthanol, est laissé à l'air libre pendant 24 heures, un précipité blanc est formé, filtré puis séché dans le méthanol.

$$R_f = 0.44$$

$$P_f = 250^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} = 80\%$$

I.2- Action du Valéraldéhyde :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit le mélange réactionnel suivant :

- ❖ 0.02 mole de **TAL**.
- ❖ 0.01mole du valéraldéhyde.
- ❖ quelques gouttes d'acide acétique .
- ❖ quelques gouttes de pipéridine .
- ❖ 40 ml de méthanol.

Le mélange est porté à reflux pendant 18 heures, après refroidissement le précipité blanc est filtré et séché. Le filtrat est évaporé, le résidu visqueux est repris dans le chloroforme et lavé avec une solution de 20% HCl. Après évaporation de la phase chloroformique, le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

$$R_f = 0.48$$

$$P_f = 136-38\text{ }^{\circ}\text{C}$$

$$R_{dt} =$$

68%

I.3- Action du Pelargonaldéhyde :

Le composé **16** est séparé dans les mêmes conditions que celles de **15** en employant le pelargonaldéhyde comme aldéhyde.

$$R_f = 0.52$$

$$P_f = 120^{\circ}\text{C}$$

$$R_{dt} = 54\%$$

CHAPITRE II

II- Cas de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyridone : 3

II.1- Action du Valéraldéhyde :

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit le mélange réactionnel suivant :

- ❖ 0.02 mole de **3** .
- ❖ 0.30 ml de pipéridine .
- ❖ 0.90 ml de pyridine .
- ❖ 0.01mole de **valéraldéhyde** .
- ❖ 30 ml de méthanol .
- ❖ 60 ml d'éthanol .

Le mélange est porté à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, le précipité est filtré et séché. Le filtrat est évaporé et le résidu visqueux est repris dans le chloroforme et lavé avec une solution de 20% HCl. Après évaporation de la phase chloroformique, le produit obtenu est recristallisé dans l'éther de pétrole.

$$R_f = 0.49$$

$$P_f = 290^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} = 35\%$$

II.2- Action du Pelargonaldéhyde :

Le composé **20** est séparé dans les mêmes conditions que celles de **19** en employant le pelargonaldéhyde comme aldéhyde.

$$R_f = 0.58$$

$$P_f = 264-62^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} =$$

$$47\%$$

CHAPITRE III

III- Synthèse de bis (4-métoxy-6-méthyl-2-pyone) méthane : 21

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant, on introduit le mélange réactionnel suivant :

- ❖ 0.01 mole de **14**.
- ❖ 4 g de carbonate de potassium K_2CO_3 .
- ❖ 0.02 mole de diméthylsulfate .
- ❖ 80 ml de toluène séché sur K_2CO_3 .

Le mélange soumis à une forte agitation à reflux pendant 14 heures. Après refroidissement, le précipité est filtré, repris dans l'éther de pétrole.

$$R_f = 0.35$$

$$P_f = 199^{\circ}\text{C}$$

$$\text{Rdt} =$$

$$39\%$$

CONCLUSION

Au terme de ce travail et à partir de l'ensemble des réactions étudiées, nous pensons avoir réalisé quelques objectifs prévus :

- L'accès à des composés possédant le cycle pyronique ou pyridonique diversement substitués, en raison de leurs propriétés intéressantes dans le domaine biologique. Les méthodes de synthèse dans ce domaine ont été maîtrisées, ainsi que la synthèse de la **TAL** qui sert encore de matière première à une grande partie de l'activités de recherche dans notre laboratoire, avec un rendement et une pureté acceptable par un procédé nouveau.

- Les produits séparés ont fait l'objet d'une étude spectroscopique aussi complète que possible MS, RMN¹H, IR, RMN¹³C (DEPT, JMOD, HETCOR , HMBC) pour vérifier et établir, la structure moléculaire des composés synthétisés. Cette étude nous a permis de compléter notre formation dans ce domaine d'analyse.

- La reproduction des techniques de synthèses des produits **4a** et **5a** décrites brièvement dans la littérature^[10] et qui manifestent des activités biologiques significatives. La synthèse de **5a** en milieu basique est réalisable à température ambiante, l'élévation de température augmente le rendement de cette nouvelle voie. La synthèse de **8** est réalisée par une réaction d'estérification du produit **5a**. Tous ces dérivés ont fait l'objet pour la première fois, d'une étude structurale détaillée et les mécanismes de formation de ces dérivés sont proposés.

- Cependant, nous avons enregistré des résultats digne d'intérêt lors de l'étude de la réaction de condensation des aldéhydes aliphatiques successivement, avec la **TAL** et **3**. Ces synthèses ont été menées avec application des méthodes d'analyses spectroscopiques plus ou moins complètes, compte tenu des difficultés que rencontre notre laboratoire dans ce domaine. Ces dérivés ont des caractères tensioactifs et leurs applications sont très variées (Détergents, Cosmétologie, Pharmacologie et Agriculture...etc.).

- Les nouveaux dérivés synthétisés pourront nous servir de matière première dans le domaine de l'étude des hétérocycles. En effet, les perspectives offertes par ce travail sont nombreuses :

- Greffage du dérivé **8** au noyau de l'acide 6-amino pénicillinique (**6-APA**) qui nous espérons constitue un bon point de départ de notre prochain travail sur les pénicillines .

- Poursuivre l'étude des réactions de condensation des aldéhydes aromatiques sur les alkyl bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone) méthane, ouvrant ainsi la voie à des nouveaux composés dont les propriétés pharmacologiques feront l'objet d'une recherche ultérieure en collaboration avec des spécialistes en pharmacologie.

- Confirmation de la structure de **4a** par analyse aux RX .

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J.H.BILLEMAN, C.M.SMITH, J.Am .Soc, 74, 3174 (1952).
- [2] F.ARNDT, Org .Synt, 20 (1940).
- [3] FEIST, Ber, 25, 315 (1892).
- [4] M.HAMDI, Thèse de doctorat, U.S.T.H.B , Alger (1975).
- [5] Y.RACHEDI, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (1983).
- [6] J.N.COLLIE ,Chem .Soc.,
 - a) 609, (1891) .
 - b) 59, 617, (1891)
 - c) 77, 973, (1891)
- [7] CHUN SHAN WANG , J.Hetercyclic, Chem, 7, 189 (1970).
- [8]N.S.VUL'FSON, V.G.TAIKIN et Z.S.ZIAVIDINOVE, Organic Mass Spectrometry, 5,743-750 (1971).
- [9] F.ABOUB, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (1999).
- [10] S.RADL, V.HOUSKOVA,V.ZIKAN, CESKOSLOVENSKA FARMACIE, 37, 2 (1988).
- [11] P.ARNAUD, Cours de Chimie Organique, Bordas, Paris (1985).
- [12] N.L.ALLINGER, Chimie Organique, Volume II, Onzième tirage, Paris (1990).
- [13] A.SAIDOUN, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (1996).
- [14] Y.RACHEDI, Thèse de doctorat, U.S.T.H.B, Alger (1991).
- [15] S.P.SINGH, R.K.VAID, P.DIWAKER, L.SINGH, Organic Mass Spestroscopy , 23, 140-144 (1988).
- [16]E.BREITMAIER, W.VOLTER , Carbon-13 NMR Spectroscopy, Third, Completely revised edition.
- [17] T.C.ZERARKA, Méthdes Spectroscopiques D'analyses Chimiques, OPU, Alger (1994)
- [18] M.HAMDI, Thèse de troisième cycle, U.S.T.H.B , Alger (1971).
- [19] F.RASSWEILLER, R.ADAMS, J.am.Chem. Soc, 26, 2768 (1924).
- [20] F.ARNDT, COLL, Ber, 2773 (1936).
- [21] J.CHAUVELLIER, Ann. Chem ,XII-3, 303 (1948)
- [22] A.B.SIECLE et COLL, Ann. Chim, 16, 460 (1949).
- [23] D.BAHBAH, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (1980).
- [24] COLLIE, COLL, J.Chem .Soc, 63,124 (1893).
- [25] F.FEIST, Ann, 257, 253 (1890).

- [26] HOHM F.STEPHEN, E.MARCUS, J.Org .Chem, 34, 2527 (1969).
- [27] Z.TERRAK, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (2000).
- [28] Q.N.PORTER, J.BALDAS, Mass Spectroscopy of Hétérocyclic Coumpouds
- [29] P.LONGEVAILLE, Principe de la Spectrométrie de Masse des Substances Organiques, Masson (1981).
- [30] Traité de chimie thérapeutique, édition 92, Vol 2, Médicaments antibiotiques (association française des enseignants de chimie thérapeutique), TEC et DOCLAVOISIER, p. 37-92.
- [31] R.BOUKHALFA, Thèse de magister I.N.E.S en électronique de Tizi-Ouzou (1990)
- [32] H.Kherfi, Thèse de magister, U.S.T.H.B , Alger (1989).
- [33] L.CLAISEN, Ber, 14, 2460 (1881).
- [34] H.ERLENMEYER, J.PLOCHL, Ber, 37, 4461(1883), Ann 2751(1893).
- [35] E.KNOVENEGEL. Ber, 37, 4461 (1904).
- [36] A.BENDAAS, M.HAMDI, R.SAKELLARIOU and V.SPEZIALE, J. Soc. Chem Alger, 6, 29(1996).
- [37] P.DE MARCH, M.MONERO-MANAS, R.PI and A.TRUIS J.Hétérocyclic. Chem, 19, 335(1982).
- [38] P.DE MARCH, M.MONERO-MANAS, J.CAZADO, R.PIEIXATS, J.L.ROCA and A.TRIUS J. Hétérocyclic .Chem , 21 , 85 (1984).
- [39] M.MONERO-MANAS, E.PAPELL, R.PIEIXATS, J.RIBAS and A.VIRGILI, J. Hétérocyclic .Chem ,23 ,413(1986).
- [40] P.DE MARCH, M.MONERO-MANAS, R .PLEIXATS and J.LROCA J. Hétérocyclic .Chem ,21 ,1369(1984).
- [41] J.A.FINDLAY, J.KREPINSKY, F.Y.SHUM, and W.H.J.TAM, Can, J. Hétérocyclic .Chem ,54, 270 (1976).
- [42] Y.RACHEDI, M.HAMDI, V.SPEZIALE , Synth .Commun., 20, 2827(1990).
- [43] B.N.KOLLI, Thèse de doctorat, U.S.T.H.B, Alger (1982).

01-28-1999

10:46:32

File: DCIIA030

Date Run: 28/01/99

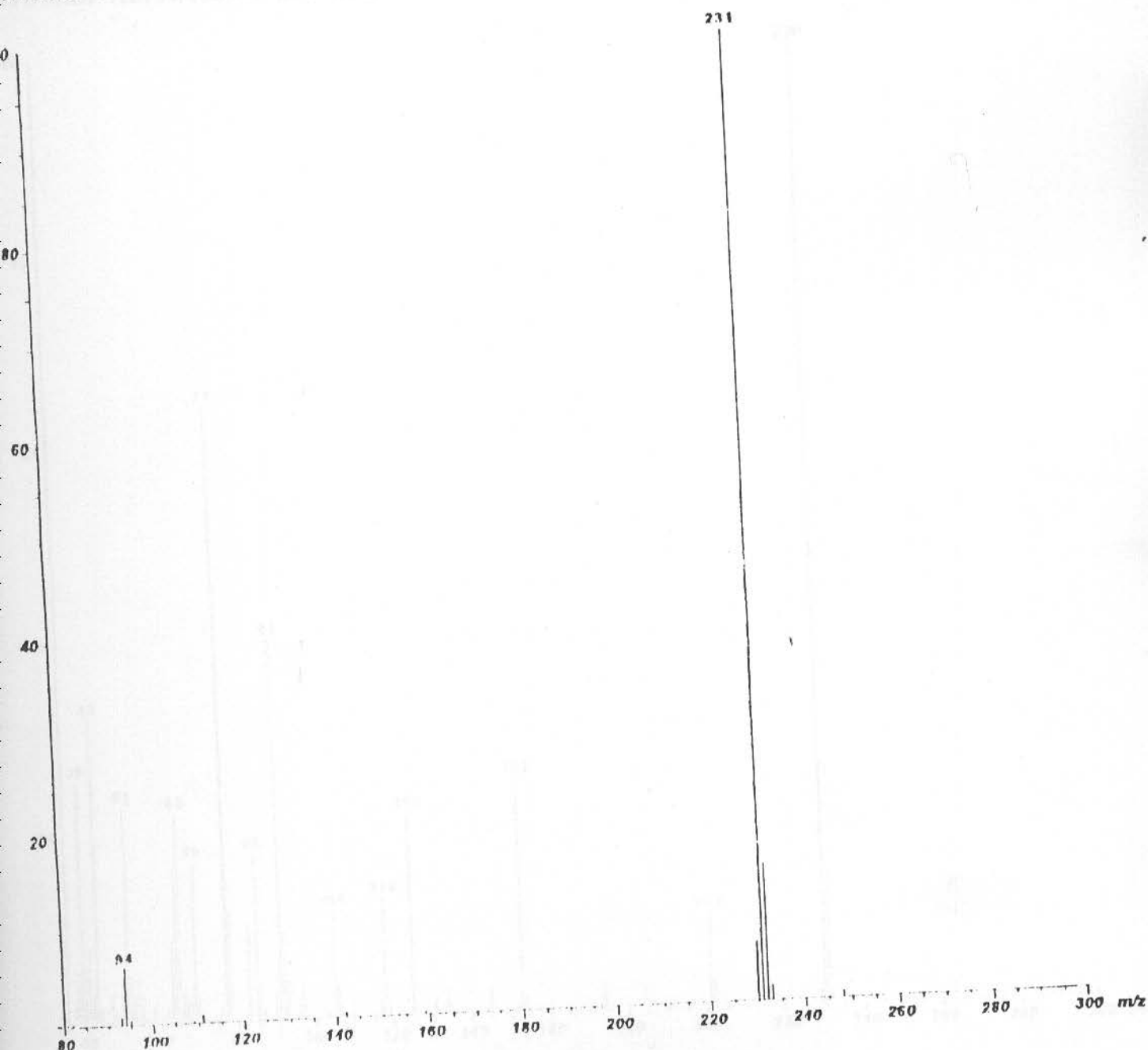
Time Run: 10:40:46

m: 119 (-1 - 106)

R.T.: 0:47

se: m/z 231; 6.5%FS TIC: 6374

HAMDI R&f HA030A DCI/NH3



Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 4a₃

File: EIIIA030A

Date Run: 20/01/99

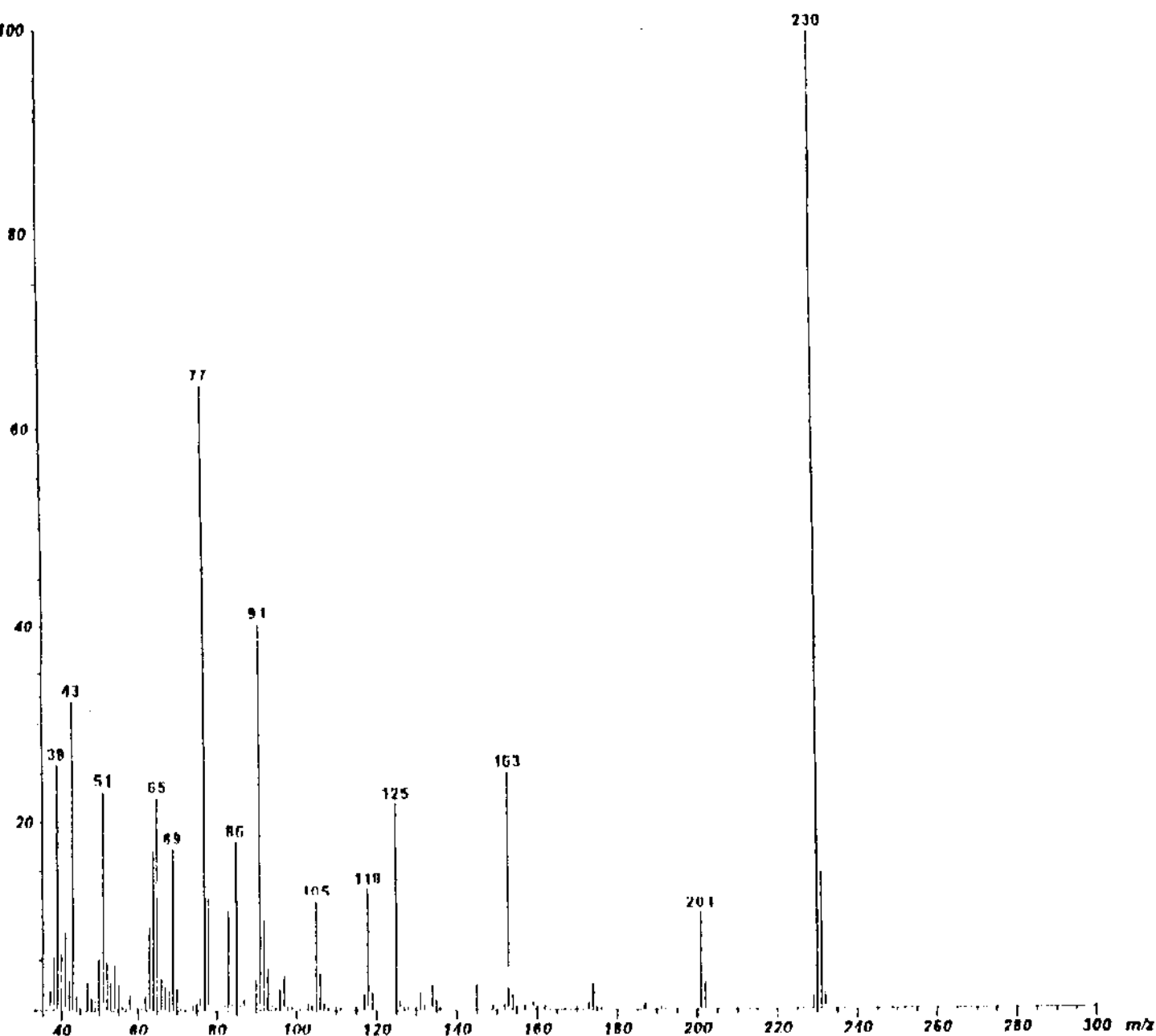
Time Run: 11:28:55

Scan: 72 (-1-57)

R.T.: 0:33

Base: m/z 230; .9%FS TIC: 4127

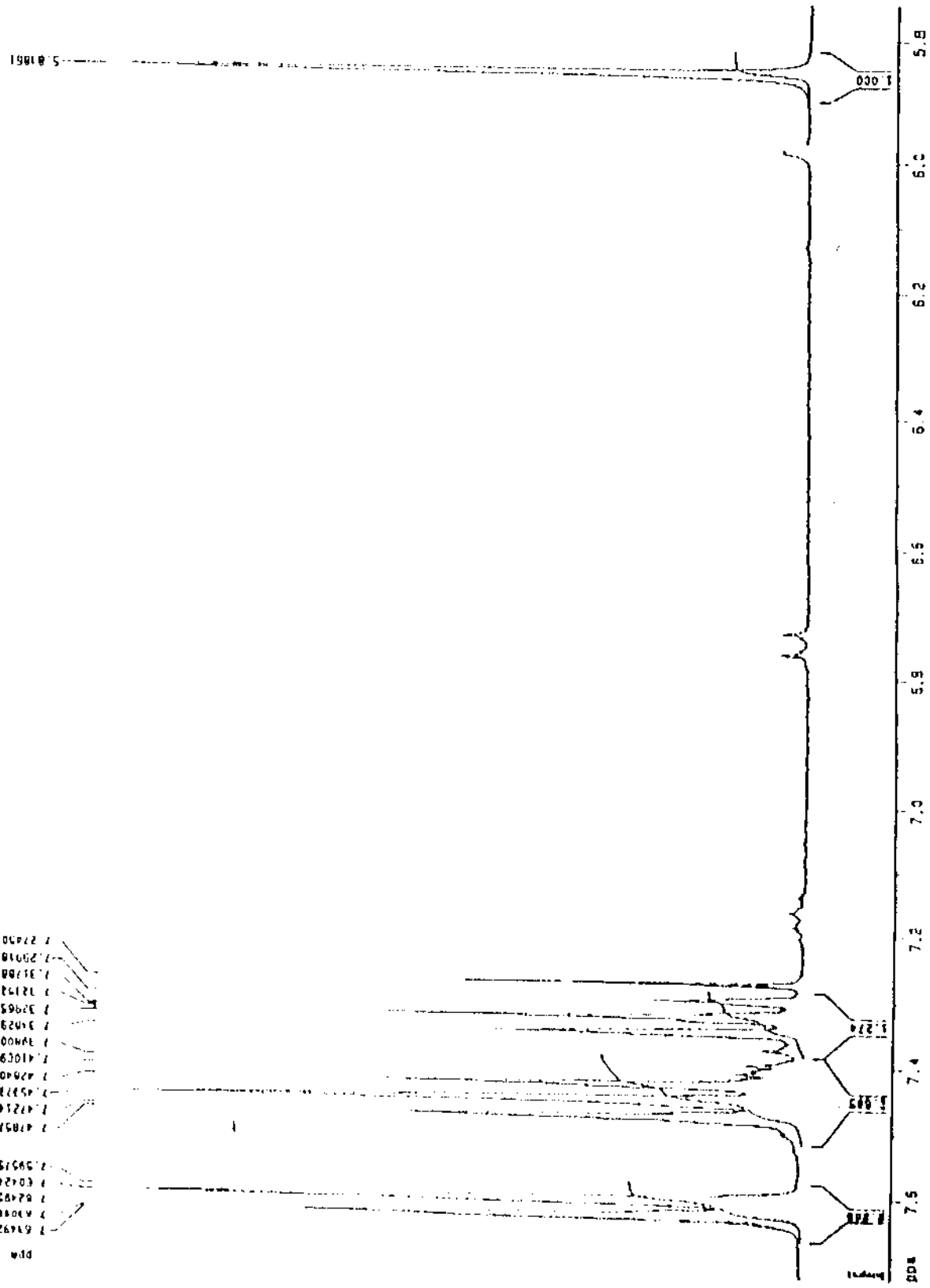
r. HAMDI Réf IIA030A EI-FILAMENT 70eV



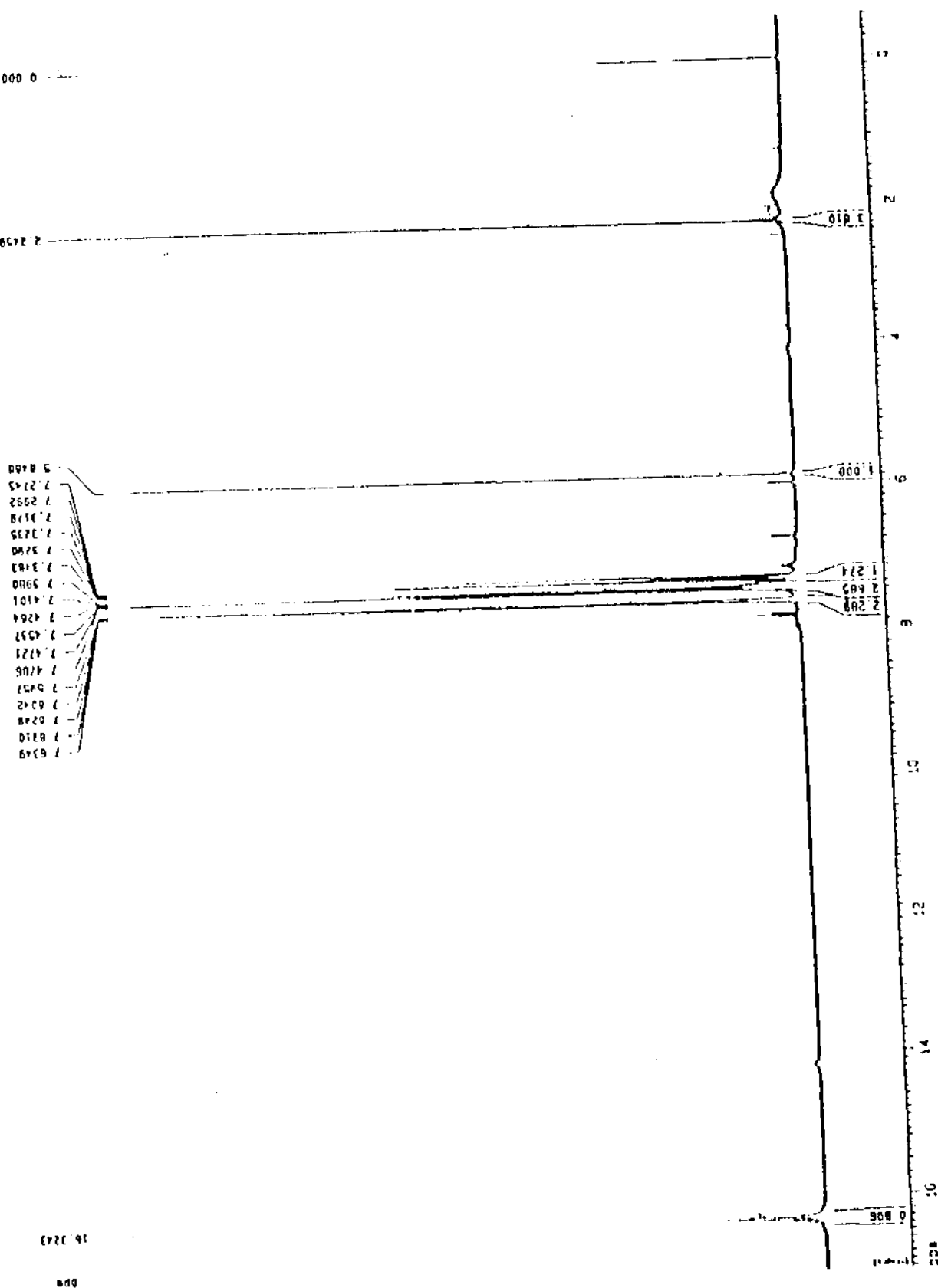
Spectre de masse du composé 4a₃

1024

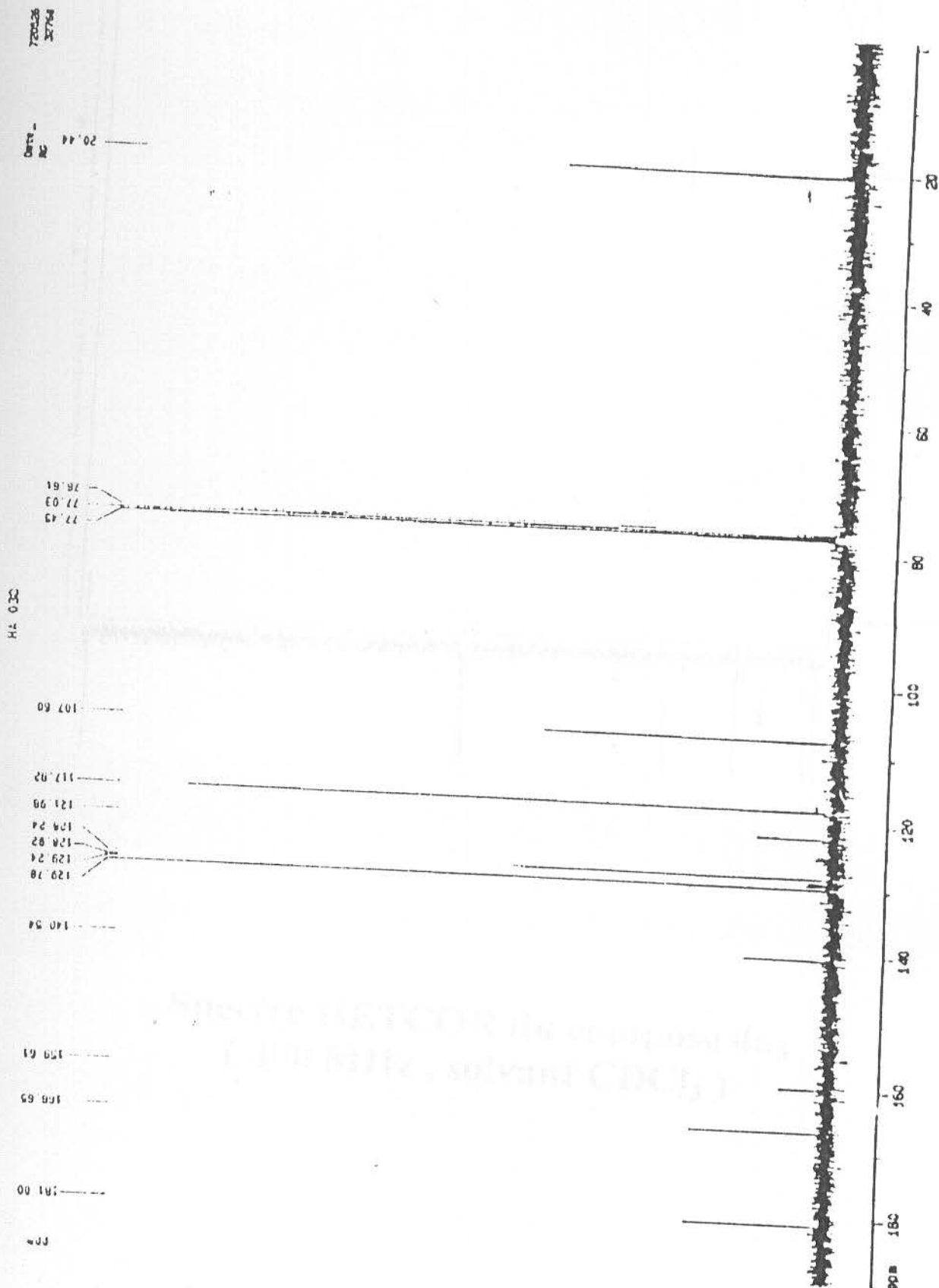
7.6192
7.6198
7.6245
7.6324
7.59515
7.4787
7.47214
7.45373
7.42640
7.41039
7.39400
7.37929
7.36965
7.35121
7.31708
7.29110
7.27430



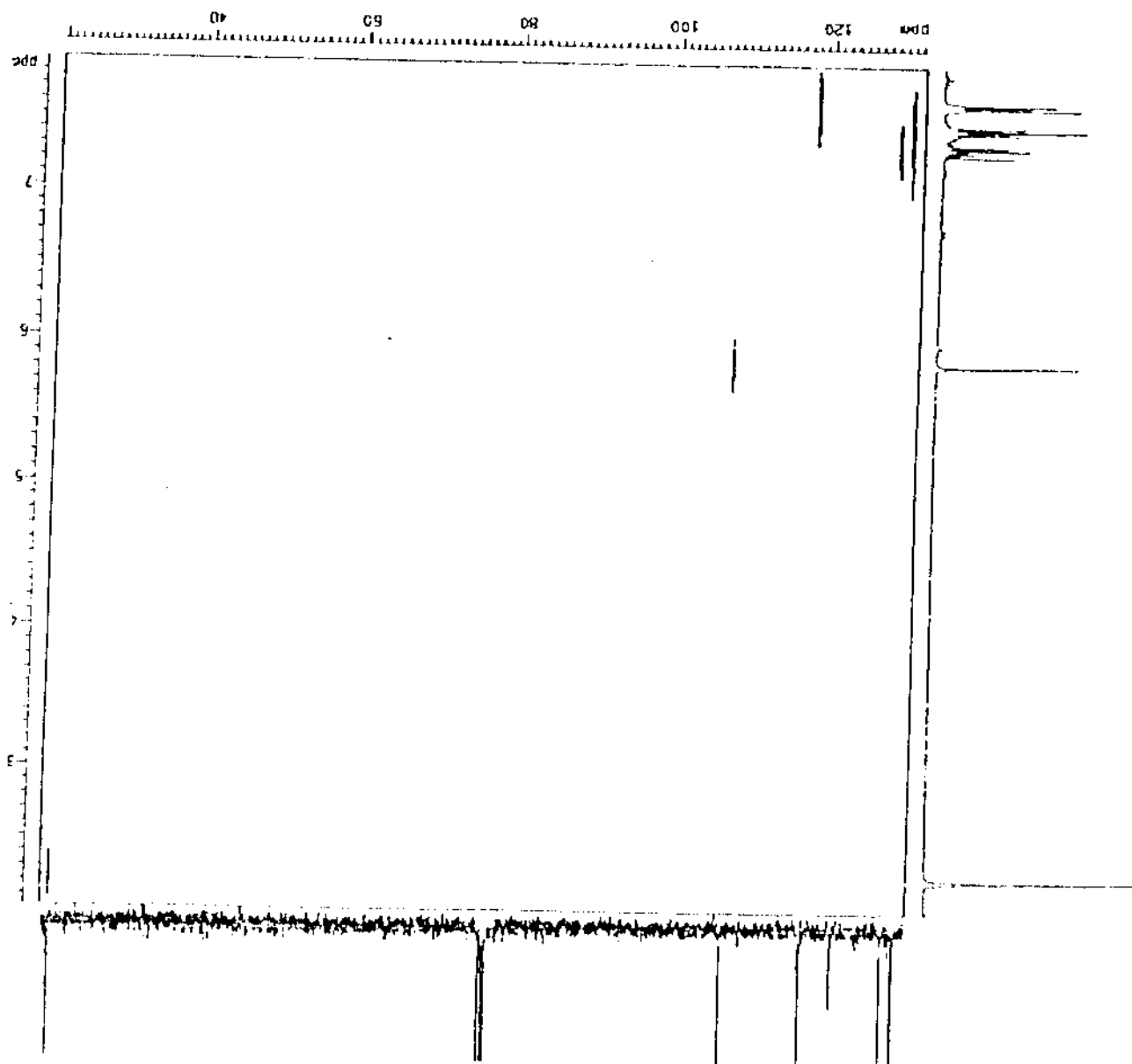
Spectre RMN ^1H du composé $4a_3$
(400 MHz, solvant CDCl_3)



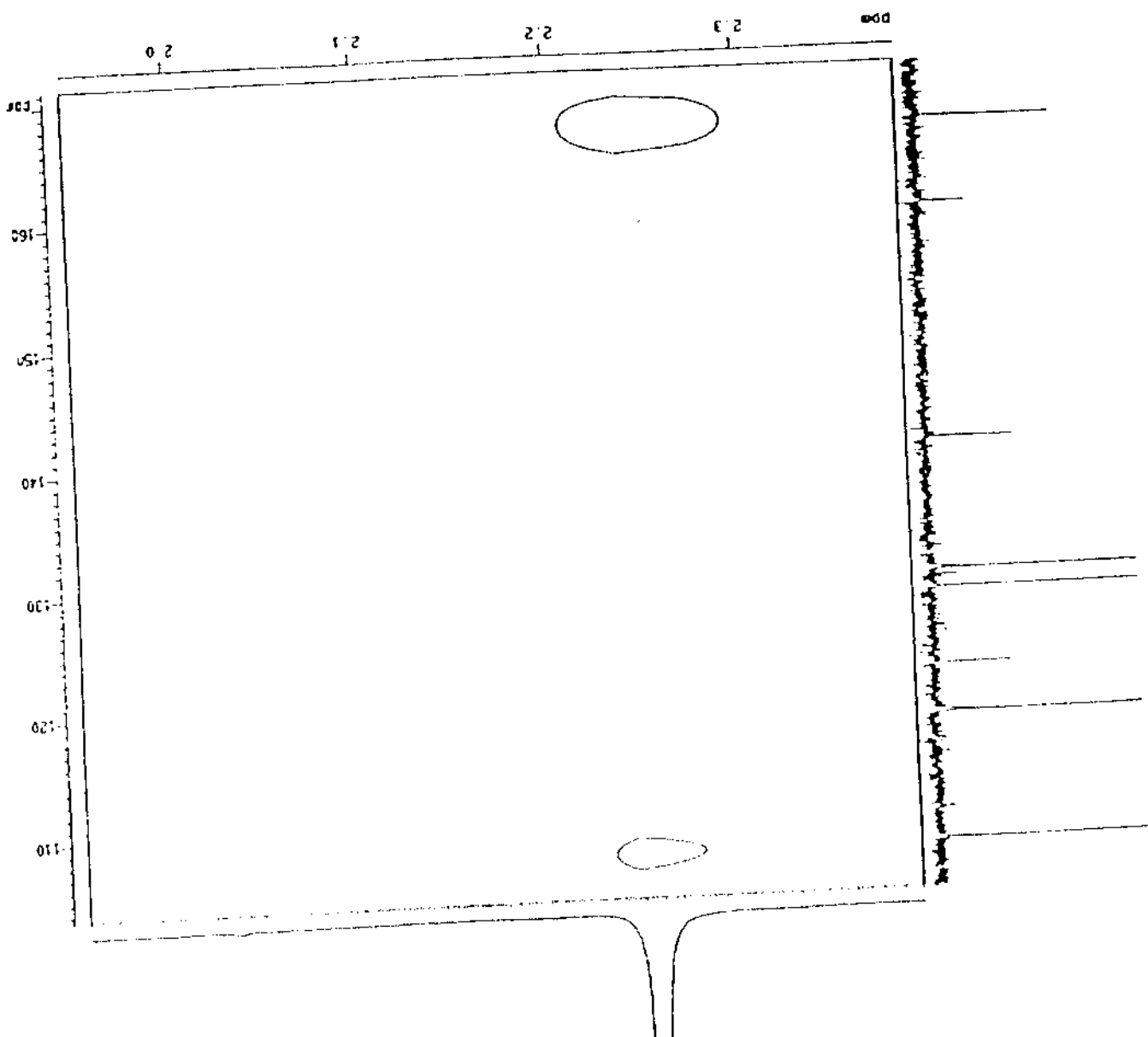
Spectre RMN ^1H du composé $4a_3$
(400 MHz, solvant CDCl_3)



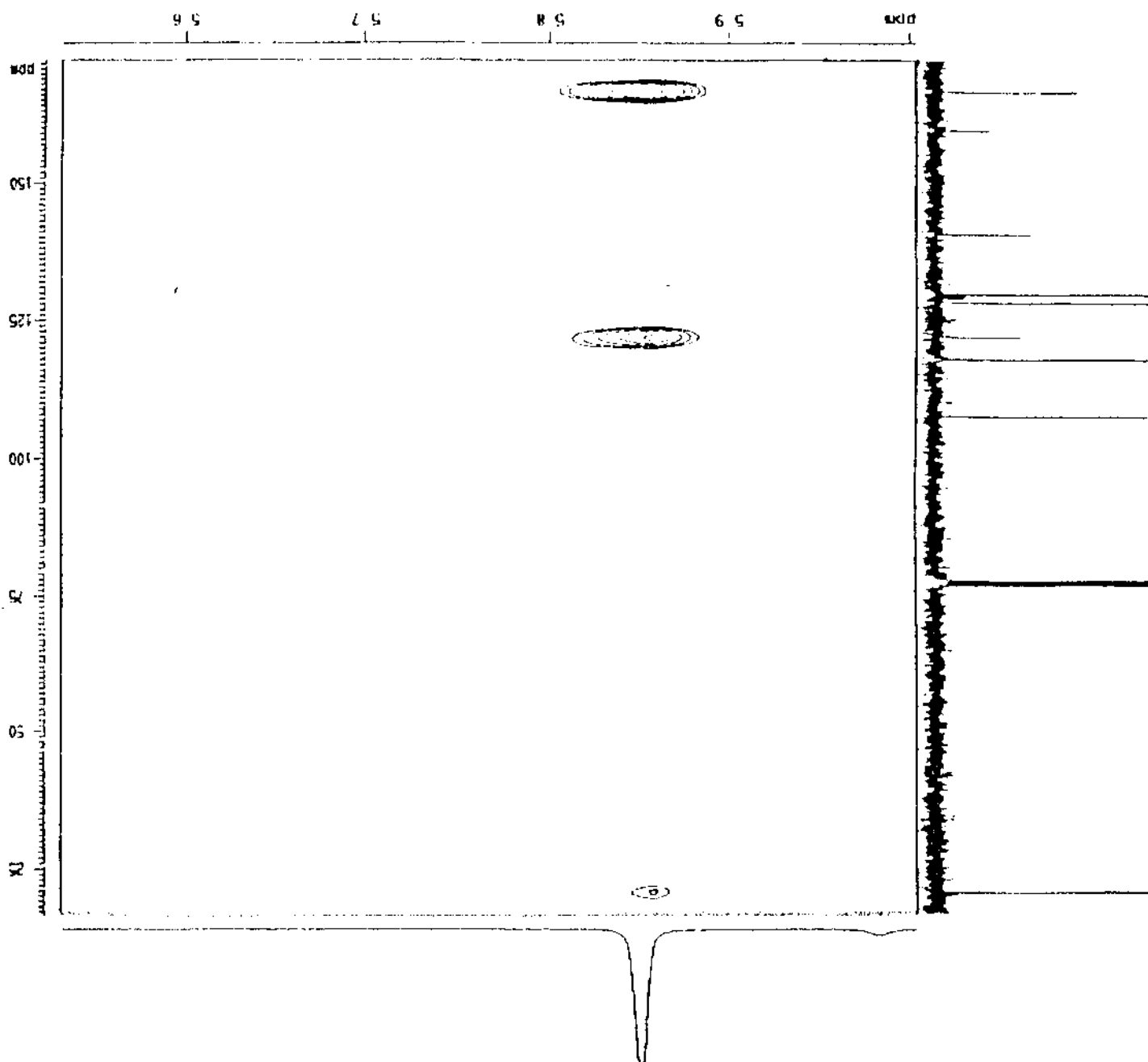
Spectre RMN ^{13}C du composé $4a_3$
(400 MHz, solvant CDCl_3)



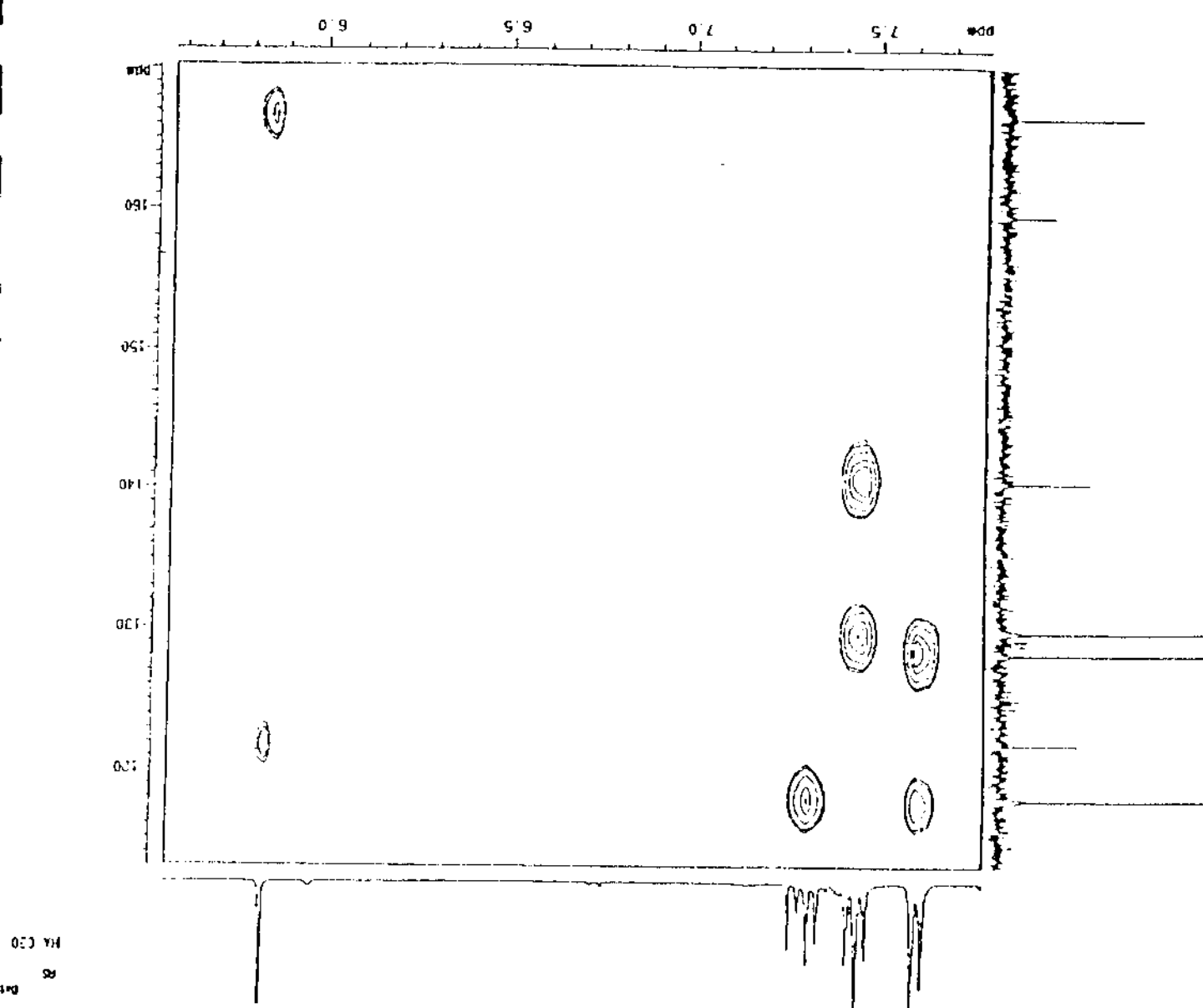
Spectre HETCOR du composé 4a₃
(400 MHz , solvant CDCl₃)



Spectre HMBC du composé 4a₃
(400 MHz , solvant CDCl₃)



Suite du spectre HMBC du composé $4a_3$
(400 MHz , solvant CDCl_3)



Suite du spectre HMBC du composé 4a₃
(400 MHz , solvant CDCl₃)

10-04-1999

16:30:07

2015

File: DCIIA033

Date Run: 04/10/99

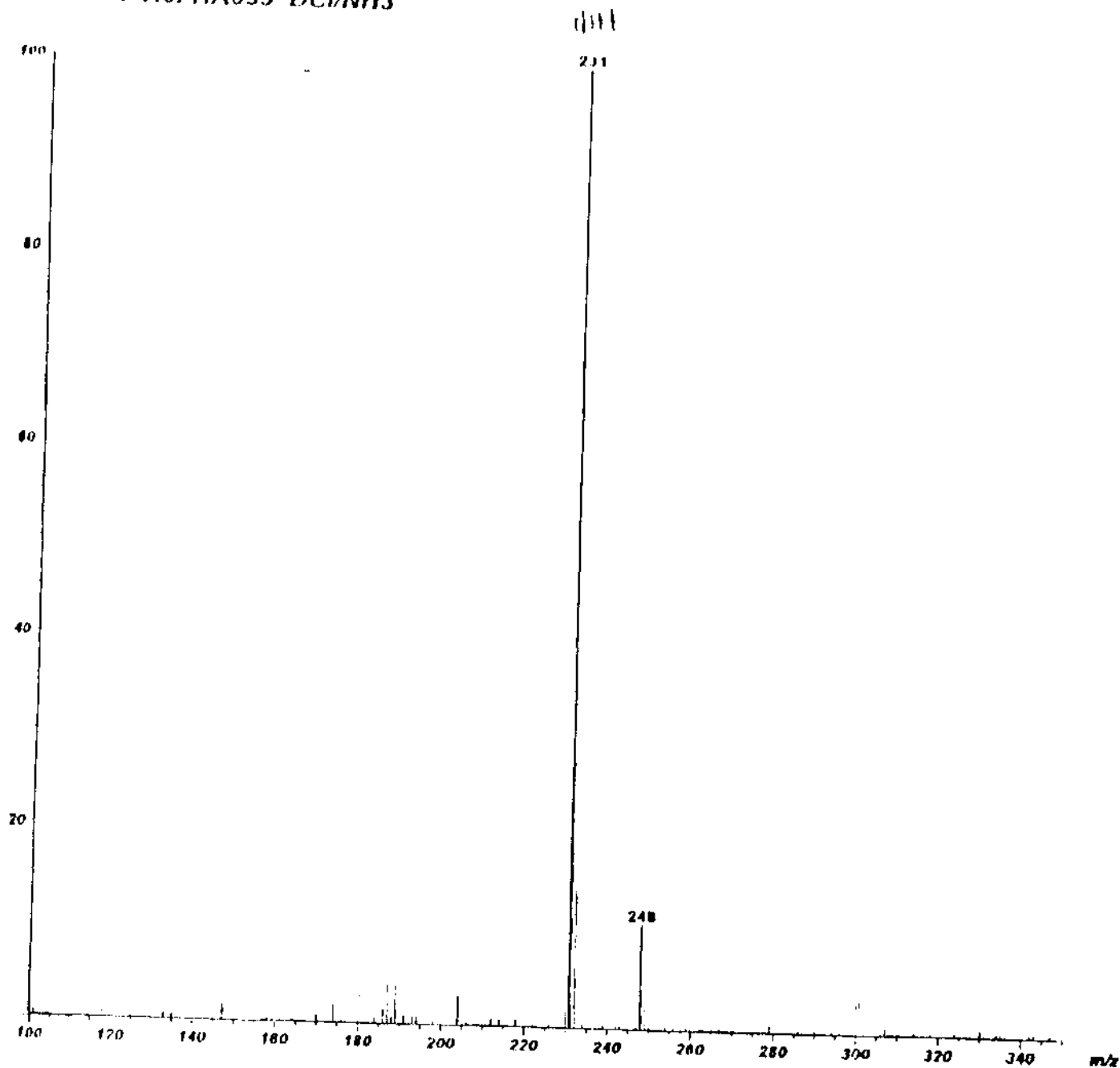
Time Run: 16:25:51

Scan: 81 (-1-73)

R.T.: 0.32

Base: m/z 231; .4%FS TIC: 883

Pr. HAMDI Ref HA033 DCI/NH3



Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 5a

11-19-1998

16:41:27

0005

File: EIHA0033

Date Run: 02/11/98

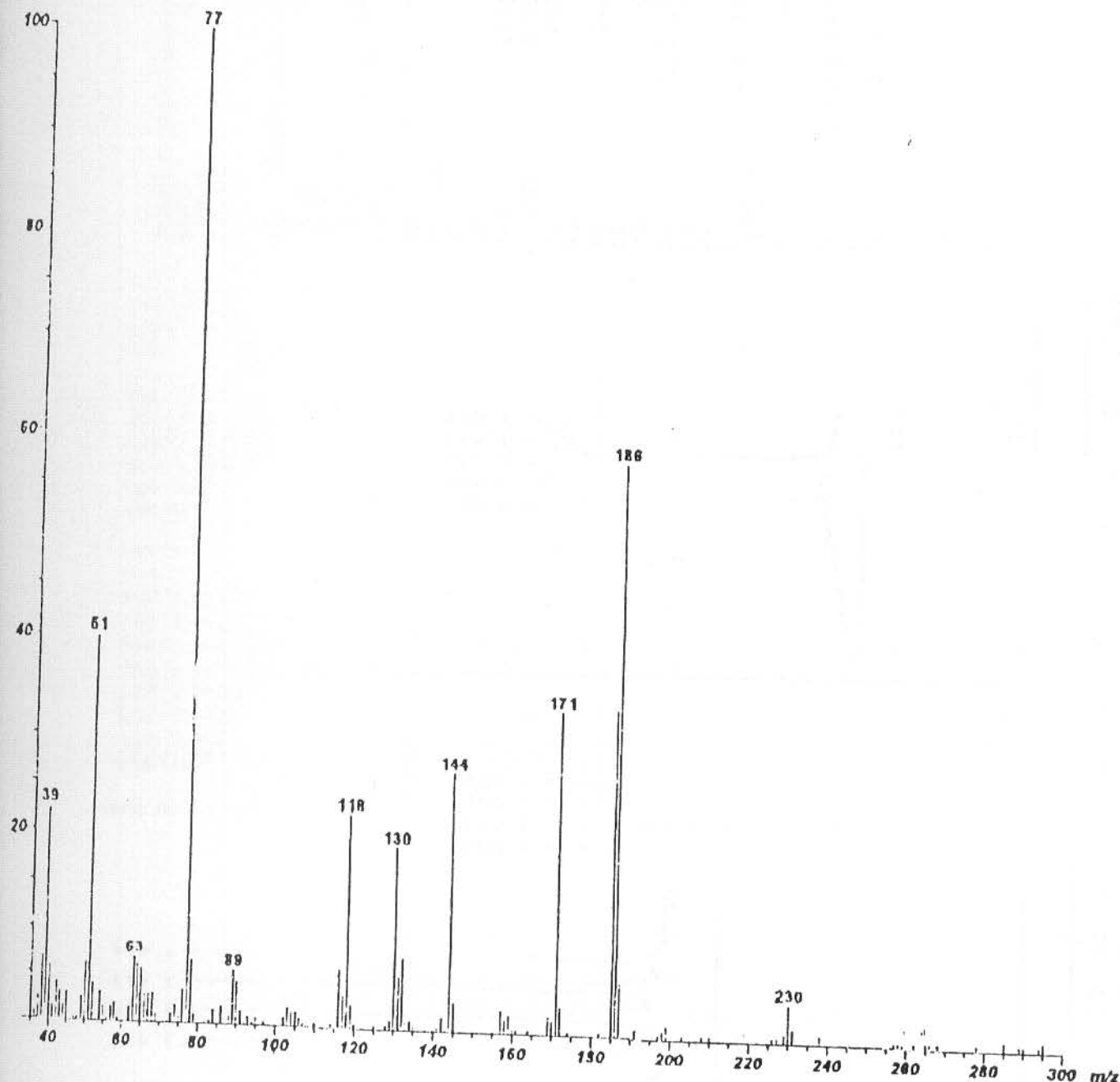
Time Run: 15:41:32

Scan: 80 (-1-77)

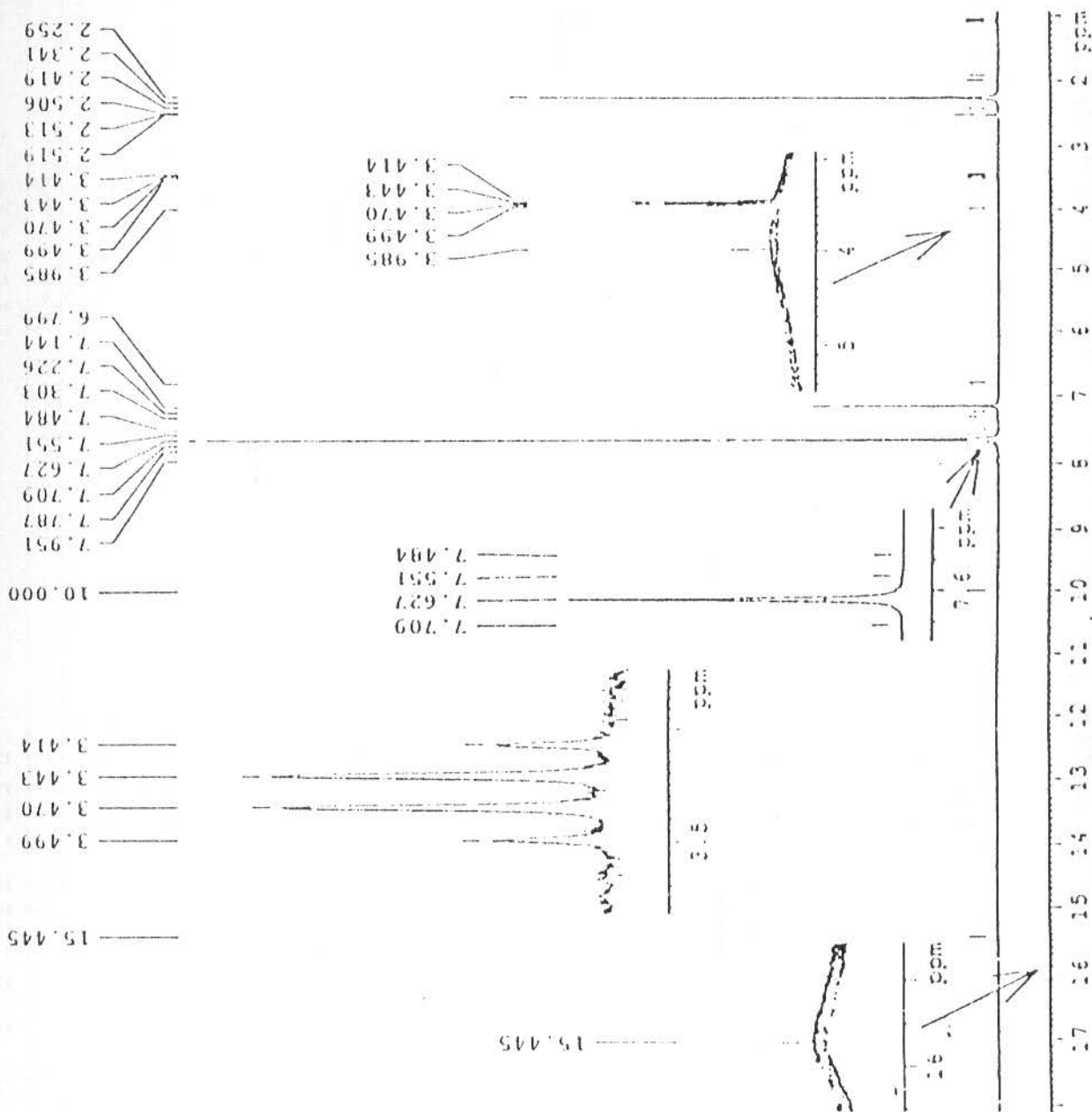
R.T.: 0:39

Base: m/z 77; .3%FS TIC: 1538

Pr. HAMD I Réf HA0033 EI-FILAMENT 70eV



Spectre de masse du composé 5a



Current Data Parameters
NAME: R00032
EXPNO: 4
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 50008
Time_: 16.25
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm QNP 1H
PULPROG: zg30
TD: 32768
SOLVENT: DMSO
NS: 8
DS: 2
SWH: 4990.020
FIDRES: 0.152283
AQ: 3.2834036
RG: 54
DE: 100.1200
TE: 4.50
F2: 500.130
D1: 1.00000000
d11: 11.20
DE: 4.50
SFO1: 250.1325013
XQ1: 13
P11: -6.00

F2 - Processing Parameters
SI: 32768
SF: 250.130000
WDW: no
SSB: 0
LB: 0.00
GB: 0
PC: 1.00

PROTON
R00032

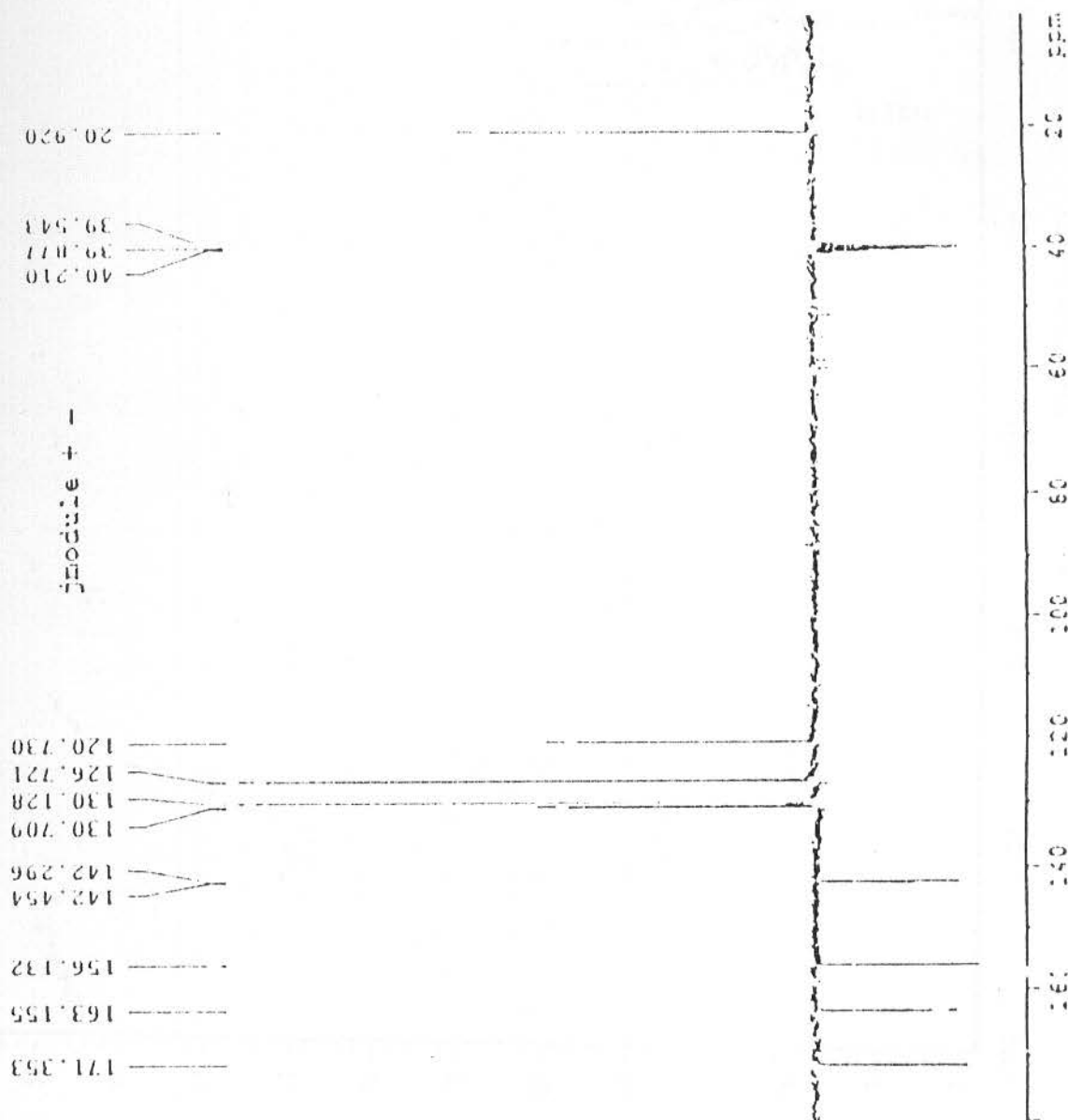
Spectre RMN ^1H du composé **5a**
(250 MHz, solvant DMSO)

Current Data Parameters
 NAME: 200032
 PROG: 3
 PRGNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date: 980608
 Time: 16.27
 INSTR: 5
 PULPROG: 22
 PC: 6556
 SOLVENT: DMSO
 NS: 32
 DS: 8
 SWE: 1639.809 Hz
 FIDRES: 0.249227 Hz
 AQ: 2.0054517 sec
 RG: 2048
 CK: 30.600 Hz
 C2: 4.82 Hz
 F1: 500.0 MHz
 P1: 6.25 sec
 DELTA: 0.000000 sec
 Z20: 0.0072000 sec
 Z12: 17.00 sec
 D1: 1.0000000 sec
 CDEPRG2: 44.4116
 PCPD2: 1.0000 sec
 SFO2: 250.1315000 MHz
 N20: 1 Hz
 N12: -6.00 dB
 Z13: 0.0000000 sec
 Z2: 2.55 sec
 SFO1: 62.9026014 MHz
 N201: 1 Hz
 F11: -6.00 dB
 F1: 4.82 sec

F2 - Processing Parameters
 SF: 1250
 ST: 2.992412 MHz
 F1-K: 1 Hz
 SSB: 0
 GB: 2.00 Hz
 GC: 1.00

ECH H00032



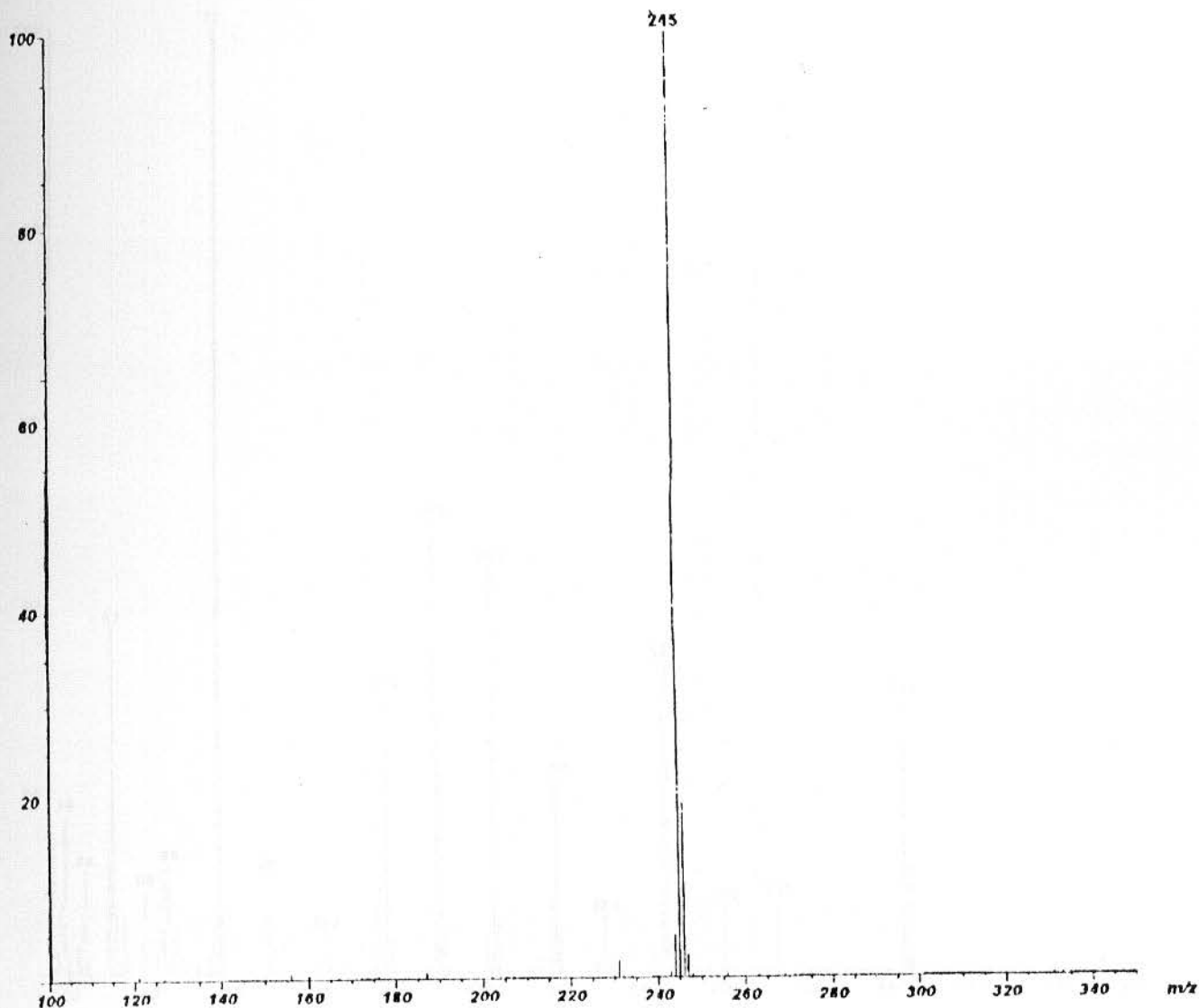
Spectre J-MODULE du composé 5a
 (250 MHz, solvant DMSO)

Scan: 117 (-1-91)

R.T.: 0:47

Base: m/z 245; 1.5%FS TIC: 1911

Pr. HAMDI Réf HA034 DCI/NH3



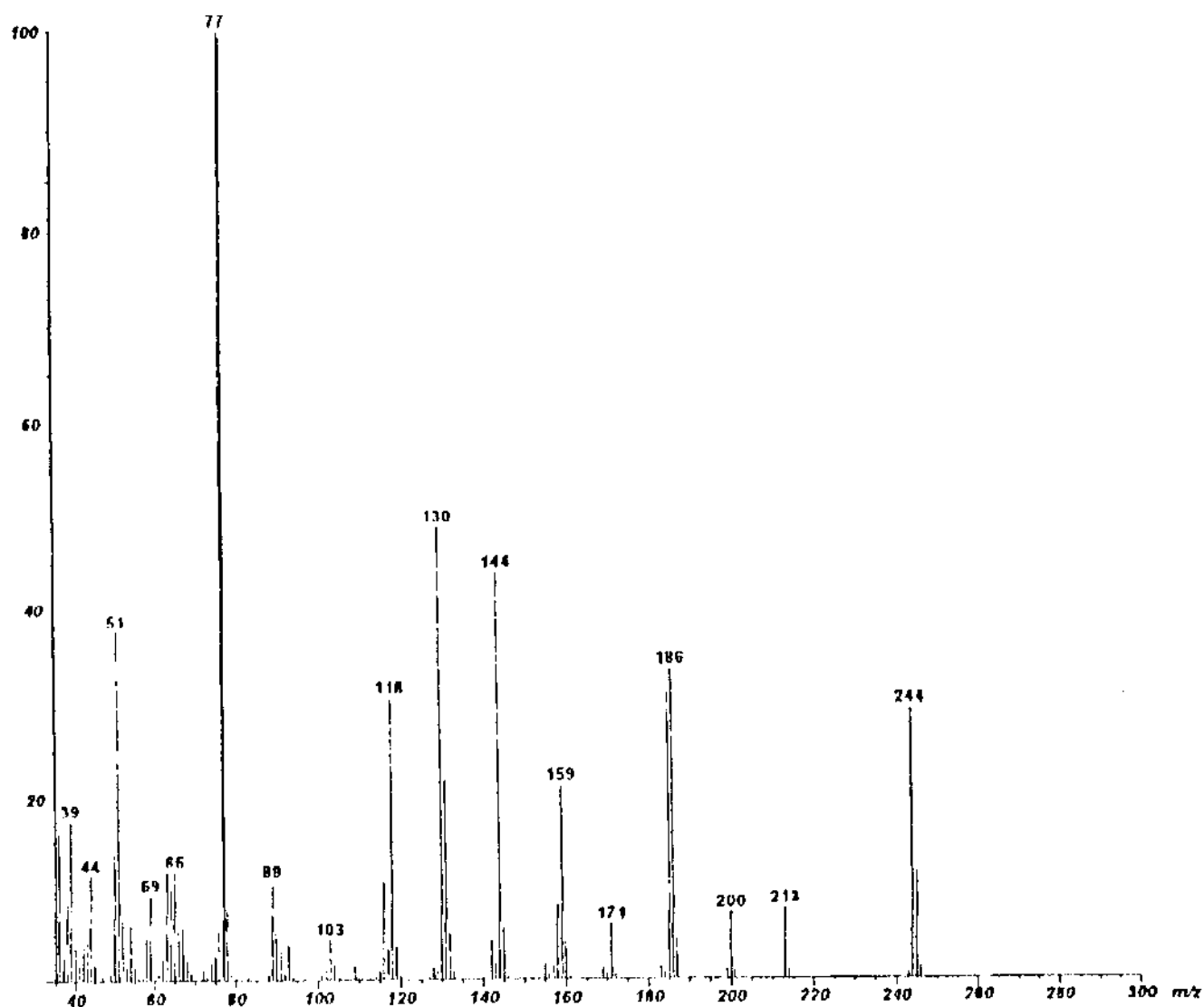
Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 8

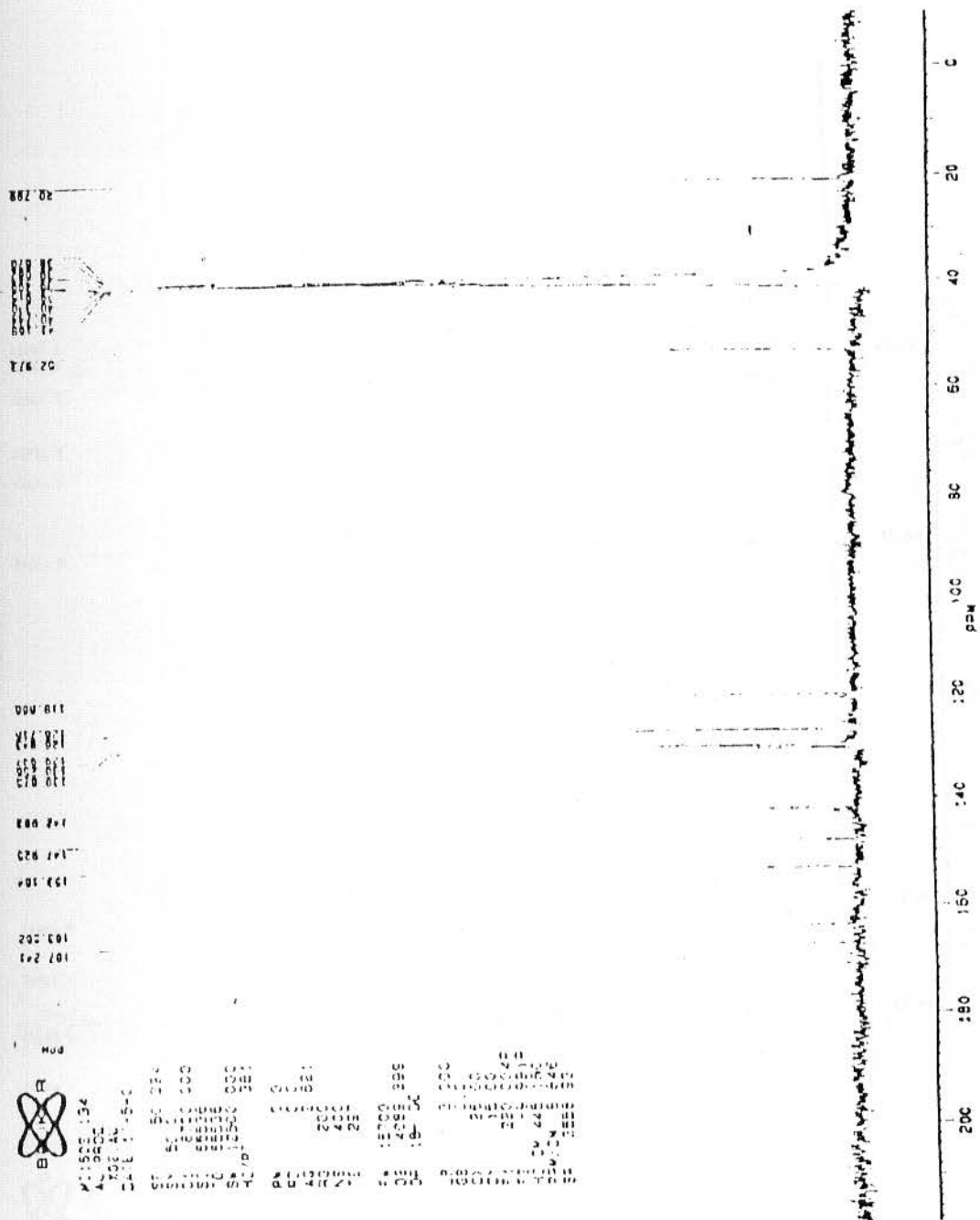
Scan: 48 (-1-31)

R.T.: 0:21

Base: m/z 77; 8.3%FS TIC: 41543

Pr. HAMDI Réf HA034 EI-FILAMENT 70eV

Spectre de masse du composé 8



Spectre RMN ^{13}C du composé 8
(250 MHz, solvant DMSO)

11-16-1998

15:19:47

File: DCIHA012

Date Run: 16/11/98

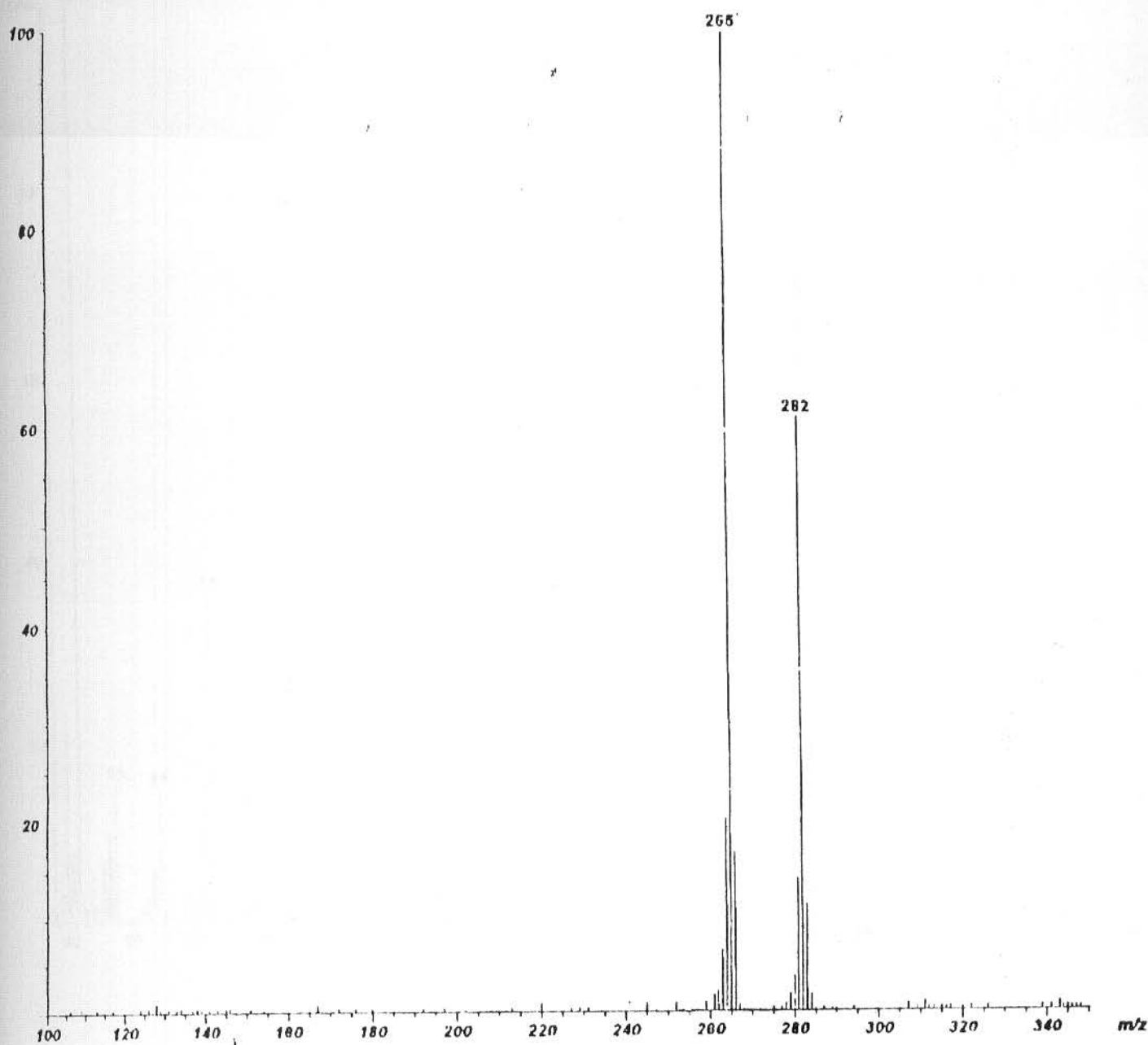
Time Run: 15:16:41

Scan: 87 (-1 - 68)

R.T.: 0:39

Base: m/z 265; .3%FS TIC: 1087

Pr. HAMD1 Réf HA012 DCI/NH3



Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 14

File: EIHA012

Date Run: 16/11/98

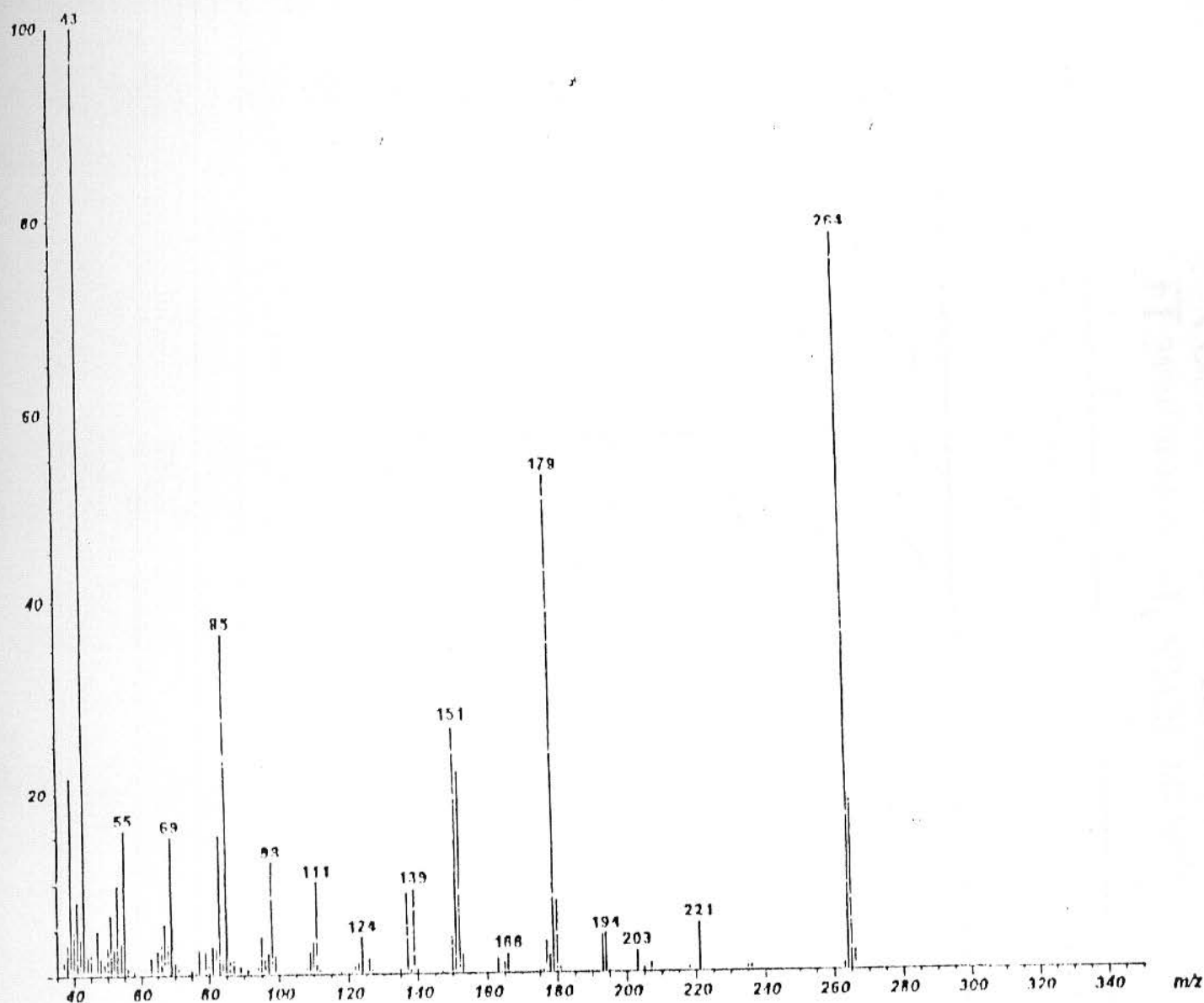
Time Run: 10:23:27

Scan: 89 (-1-74)

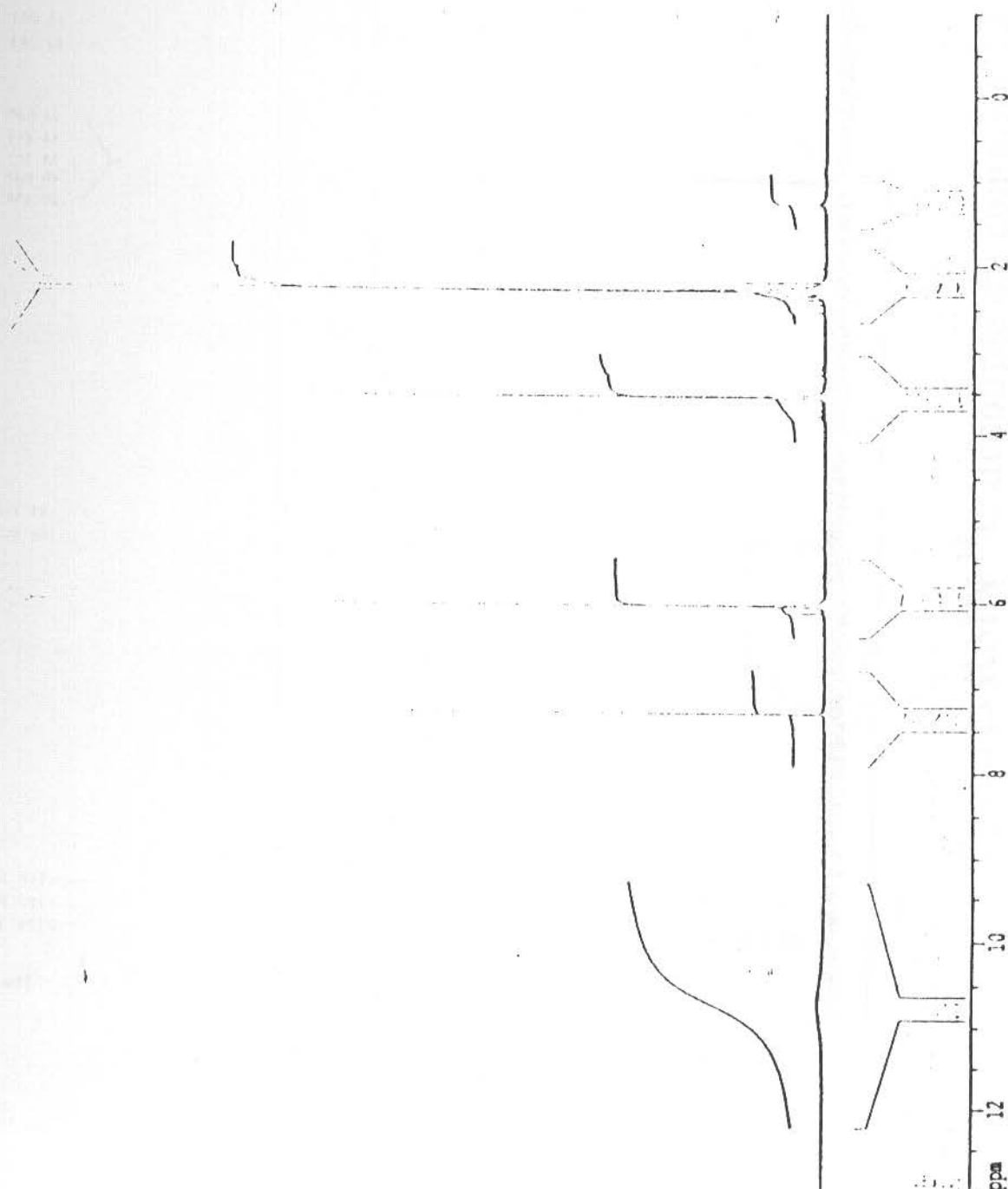
R.T.: 0:40

Base: m/z 43; 2.1%FS TIC: 9644

Pr. HAMDI Réf HA012 EI-FILAMENT 70eV



Spectre de masse du composé 14

[illegible]

Spectre RMN ^1H du composé 14
(250 MHz, solvant DMSO)

Spectre Carbone 13 H2O12

Table with 2 columns: Chemical Shift (ppm) and Intensity. The table lists various peaks across the spectrum, including aromatic, carbonyl, and aliphatic regions.

19.076
19.041
19.003

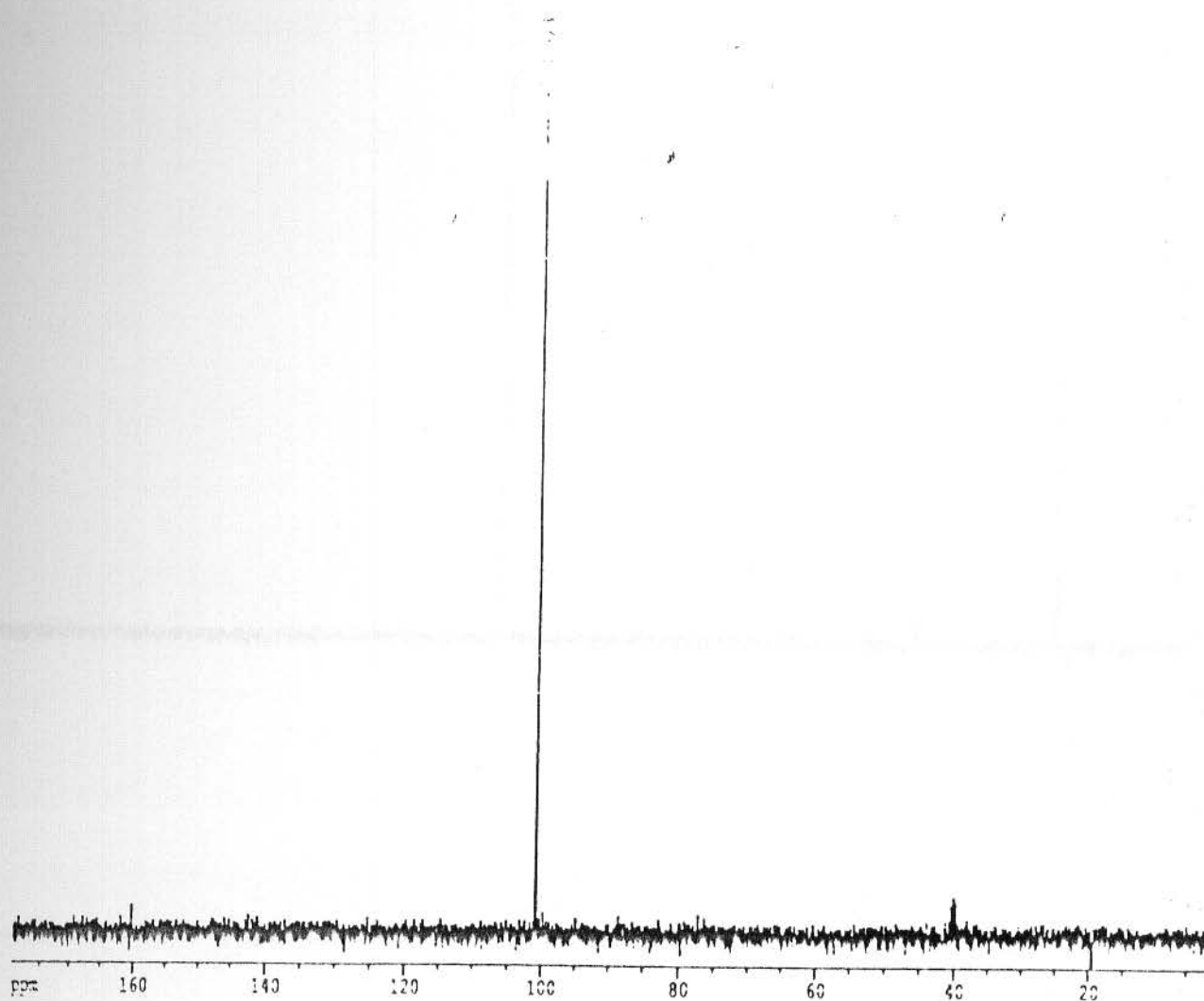
40.470
40.095
39.611
39.127
38.643

100.075
99.670
99.276

118.316
105.009
101.267

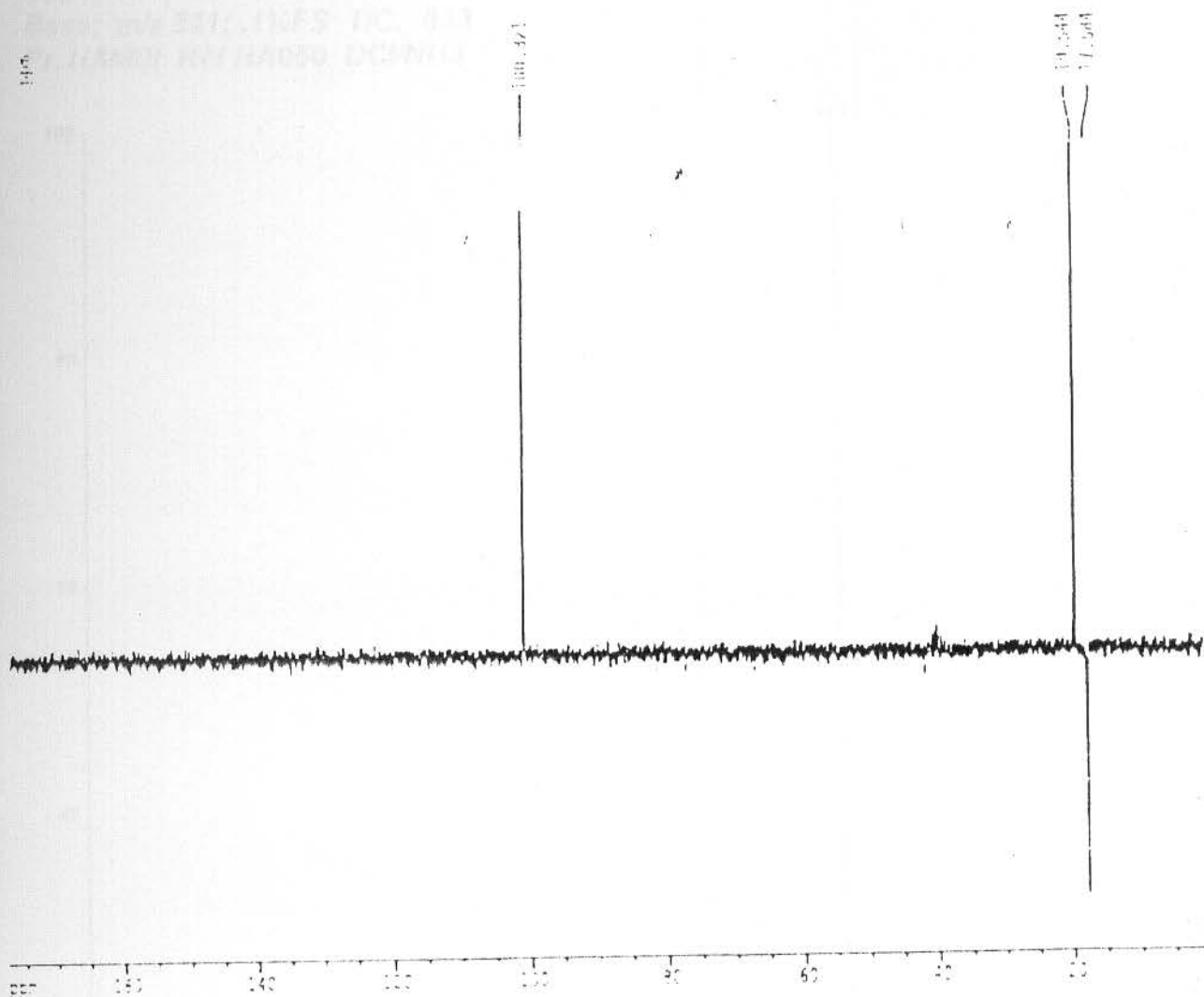


Spectres RMN ^{13}C découplé du composé 14
(250 MHz , solvant DMSO)



Spectres DEPT 90 du composé 14
(250 MHz , solvant DMSO)

Spectre Carbone 13
DEPT135
HA012



Spectres DEPT 135 du composé 14
(250 MHz , solvant DMSO)

File: DCIHA050

Date Run: 28/01/99

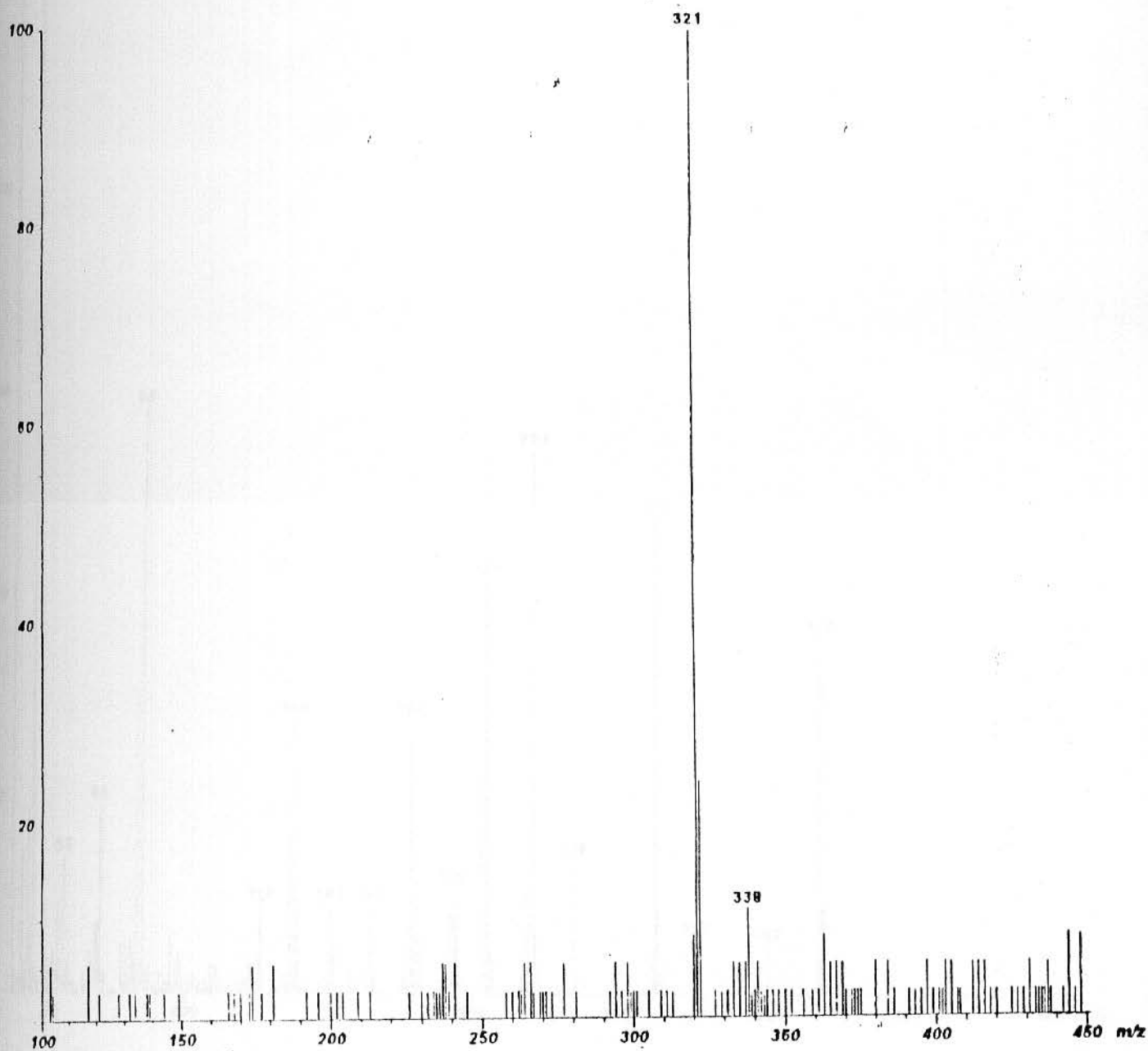
Time Run: 14:08:25

Scan: 83 (-1-77)

R.T.: 0:43

Base: m/z 321; .1%FS TIC: 833

Pr. HAMDI Réf HA050 DCI/NI13



Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 15

File: EIHA051

Date Run: 26/01/99

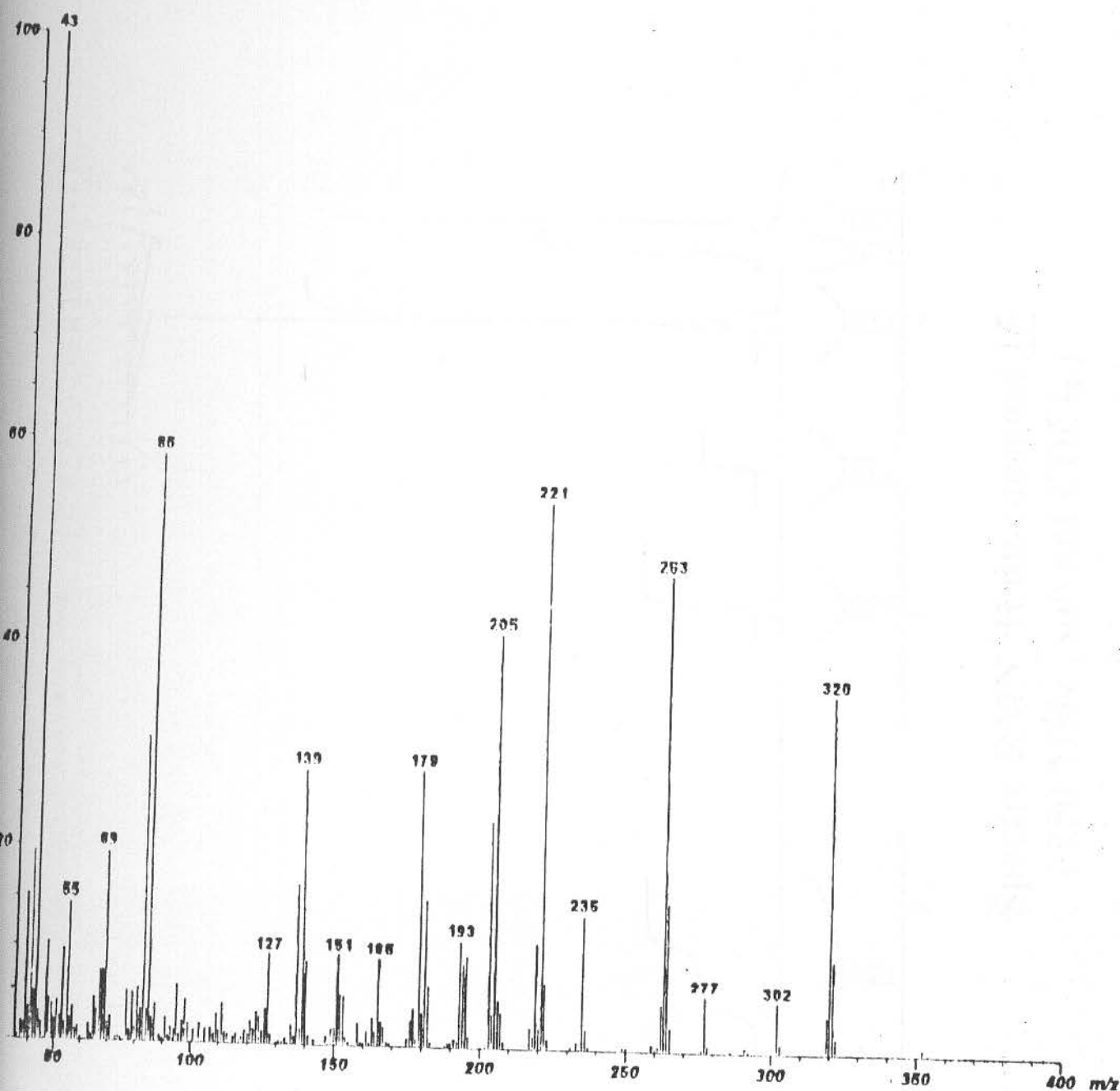
Time Run: 17:27:02

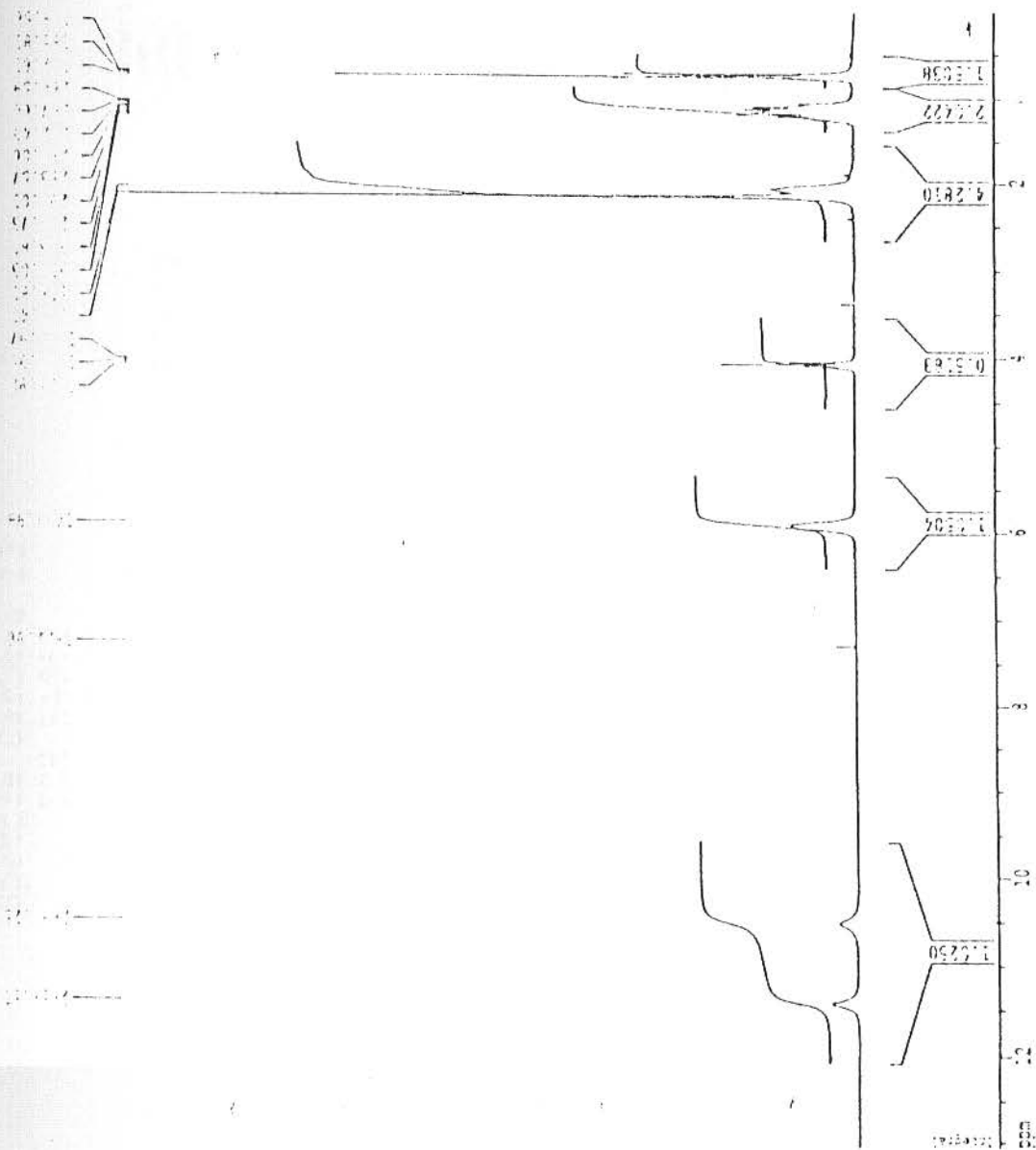
Scan: 89 (-1-83)

R.T.: 0:39

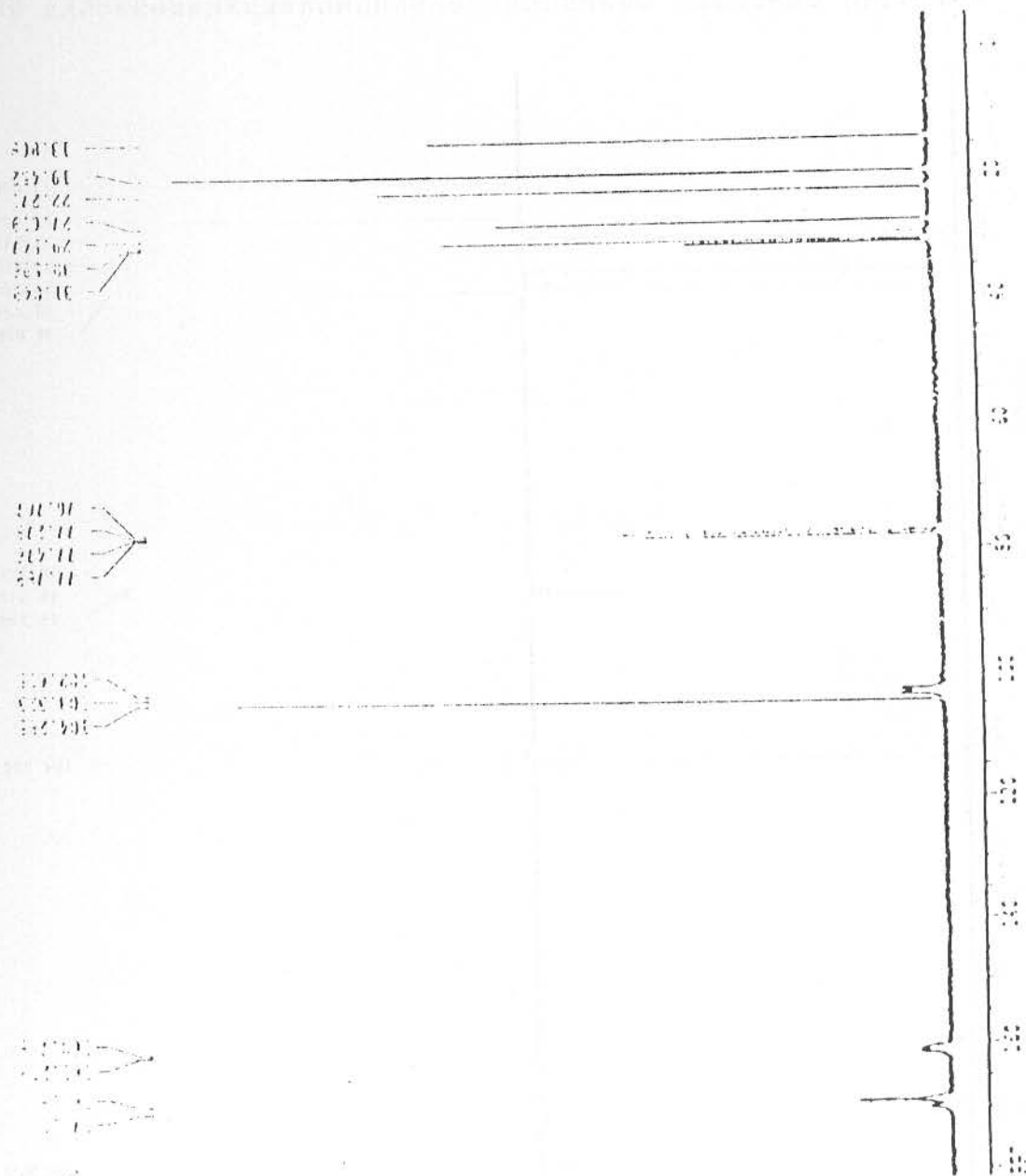
Base: m/z 43; 1.4%FS TIC: 10017

Pr. HAMDI R61 HA051 EI-FILAMENT 70eV

Spectre de masse du composé 15

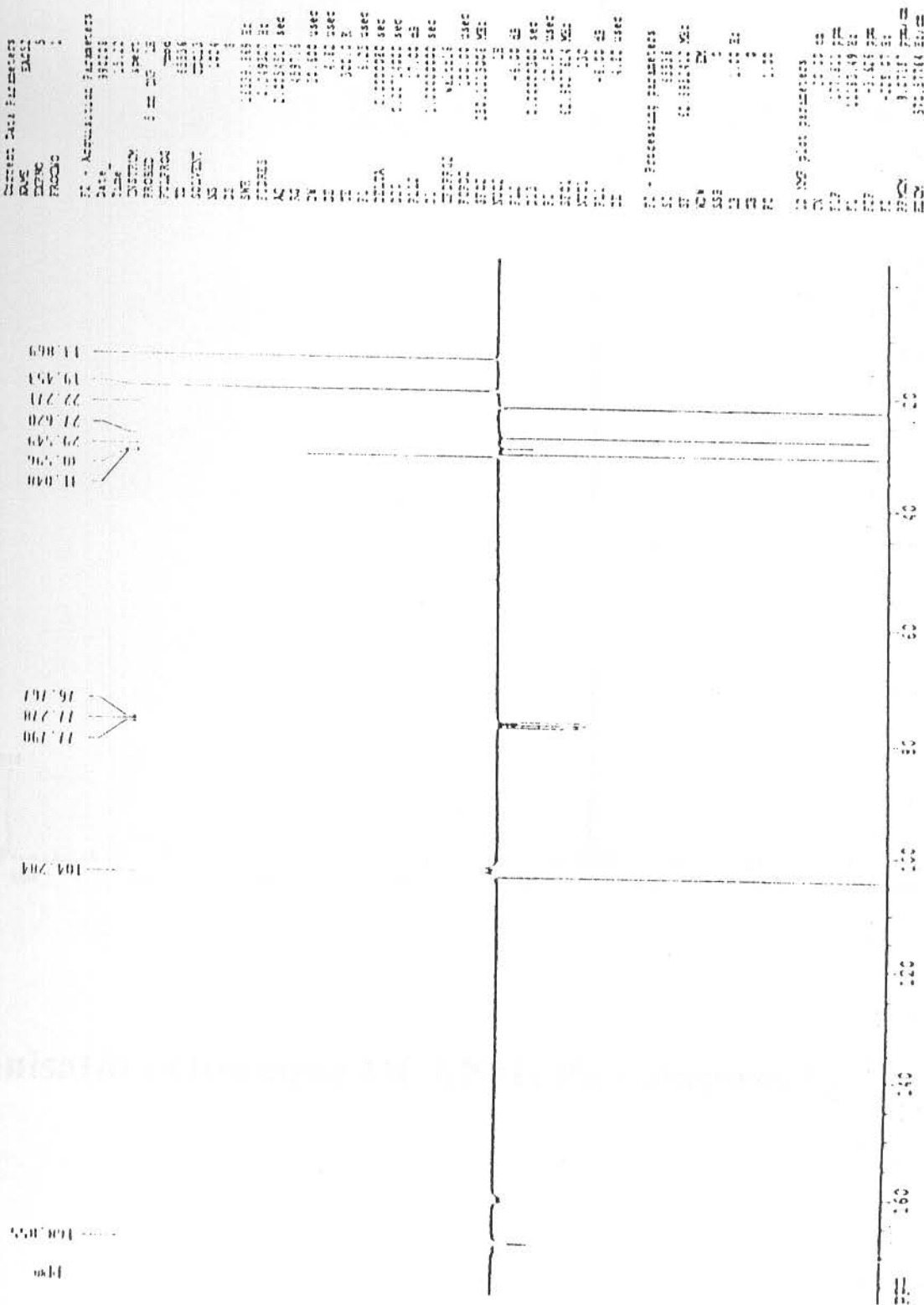


Spectre RMN ^1H du composé **15**
(250 MHz, solvant CDCl_3)

[illegible]

Spectre RMN ^{13}C du composé 15
(250 MHz, solvant CDCl_3)

SPECTRE JMOD
ECH HA052



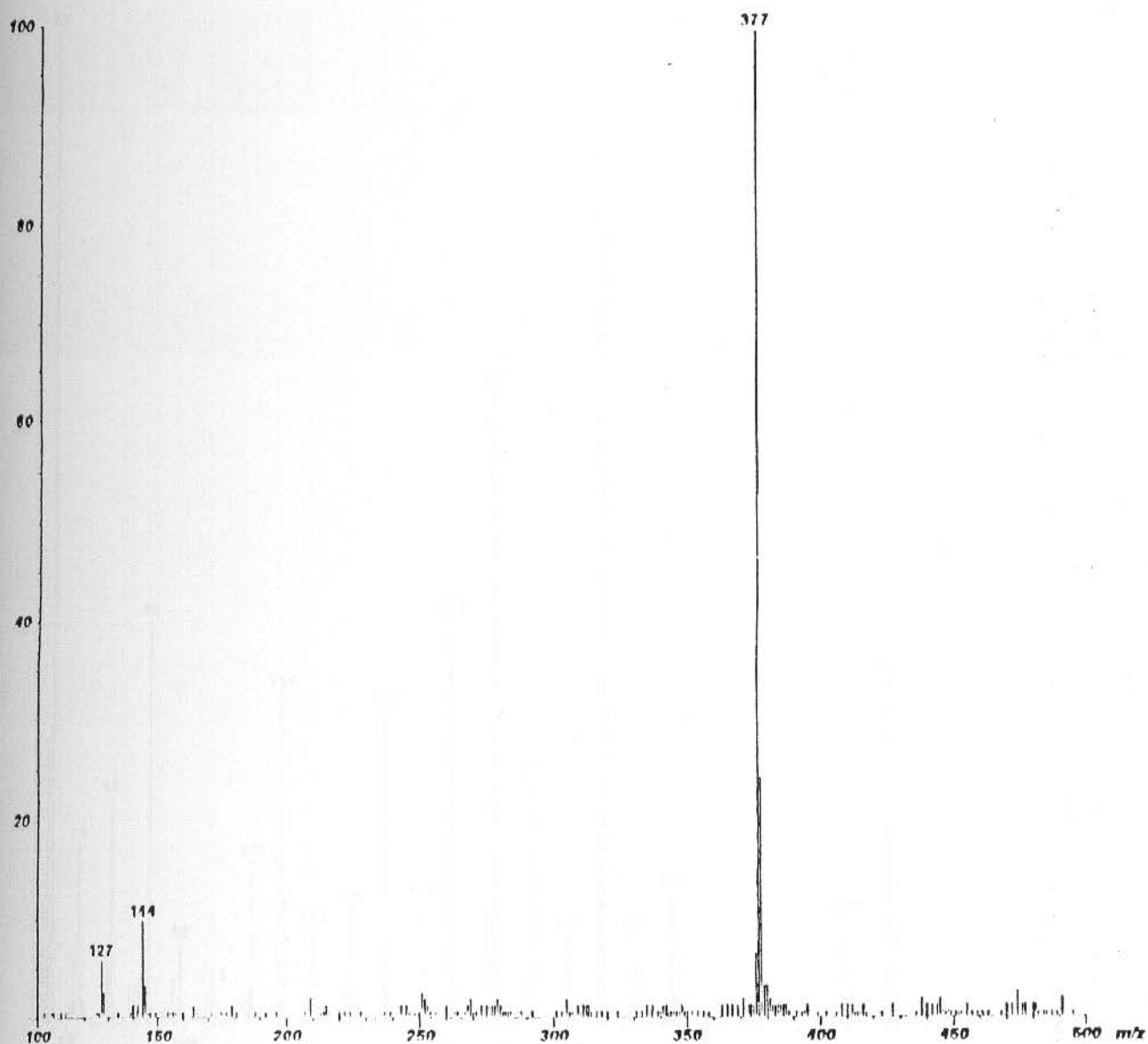
Spectre J-MODULE du composé

Scan: 65 (-1 - 57)

R.T.: 0:40

Base: m/z 377; .2%FS TIC: 1298

Pr. HAMDI Réf HA060A DCI/NH3



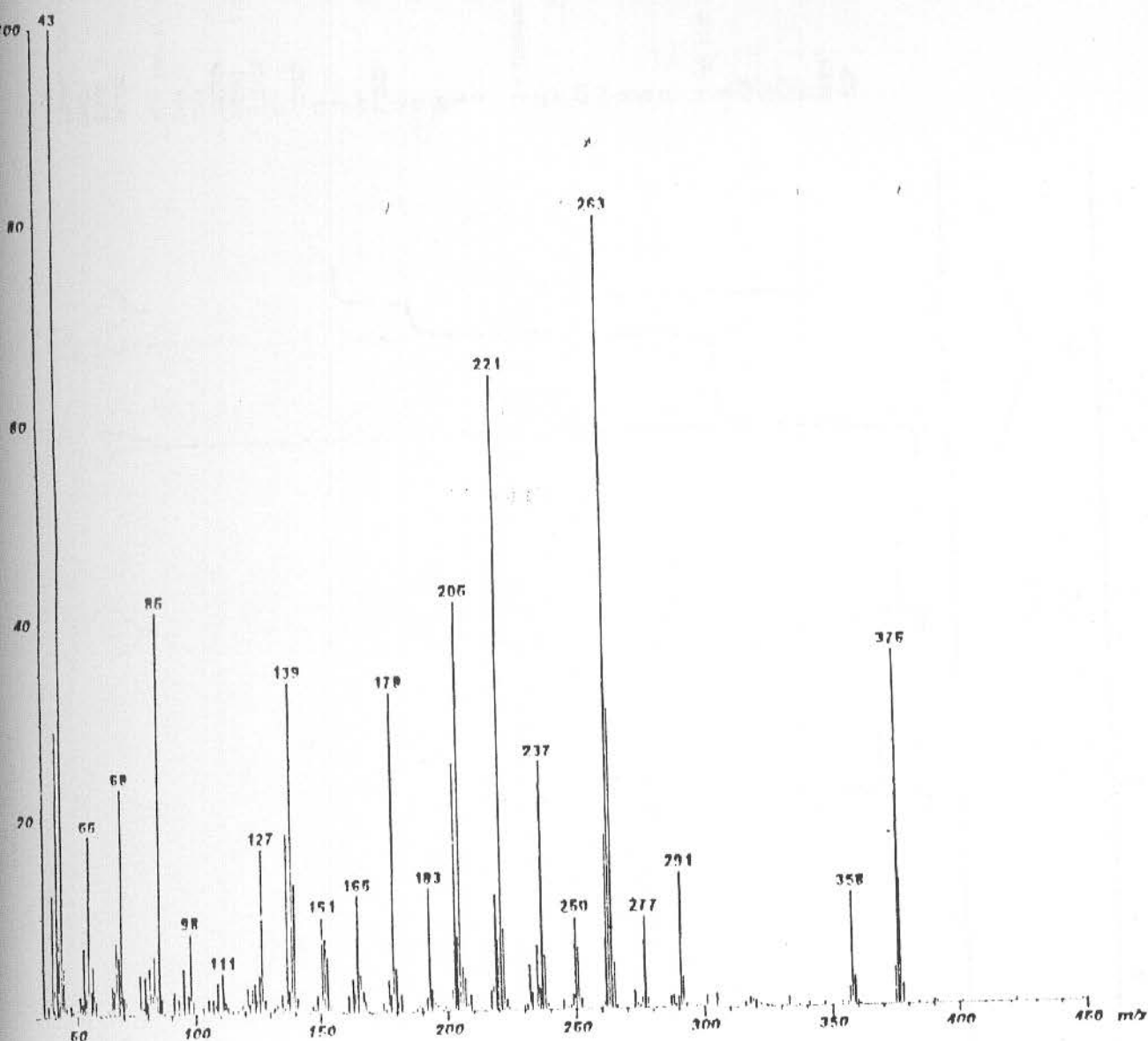
Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 16

Scan: 57 (-1-46)

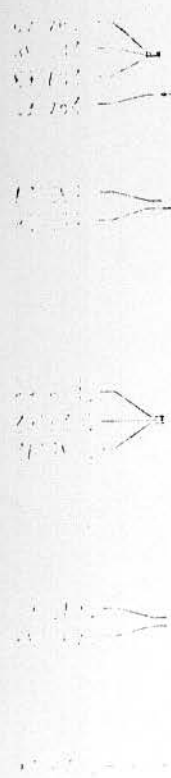
R.T.: 0:36

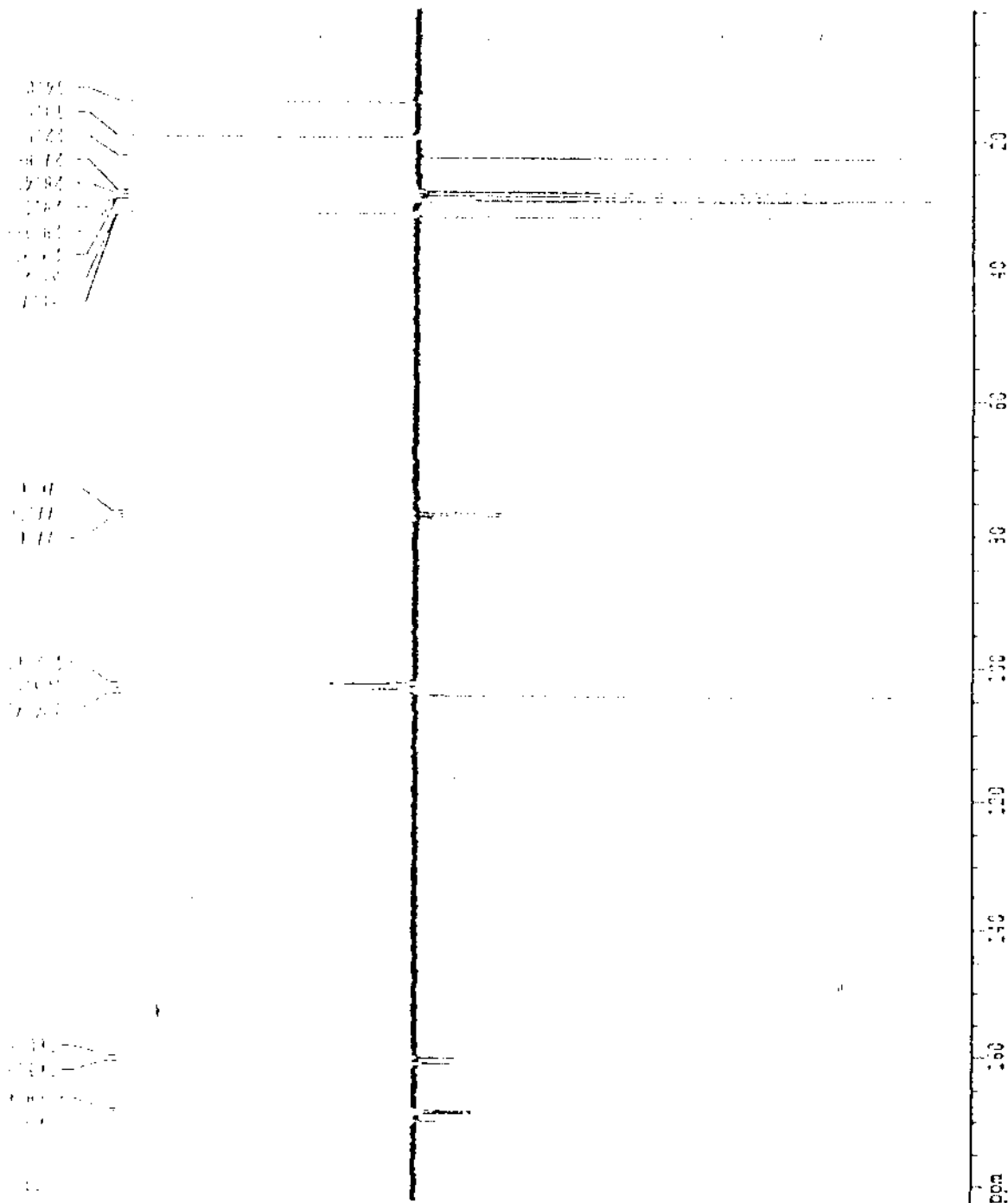
Base: m/z 43; 1.1%FS TIC: 9386

HAMDI Réf HA060a EI-FILAMENT 70eV



Spectre de masse du composé 16





Spectre J-MODULE du composé 16
(250 MHz, solvant CDCl_3)

File: DCIHA110

Date Run: 04/10/99

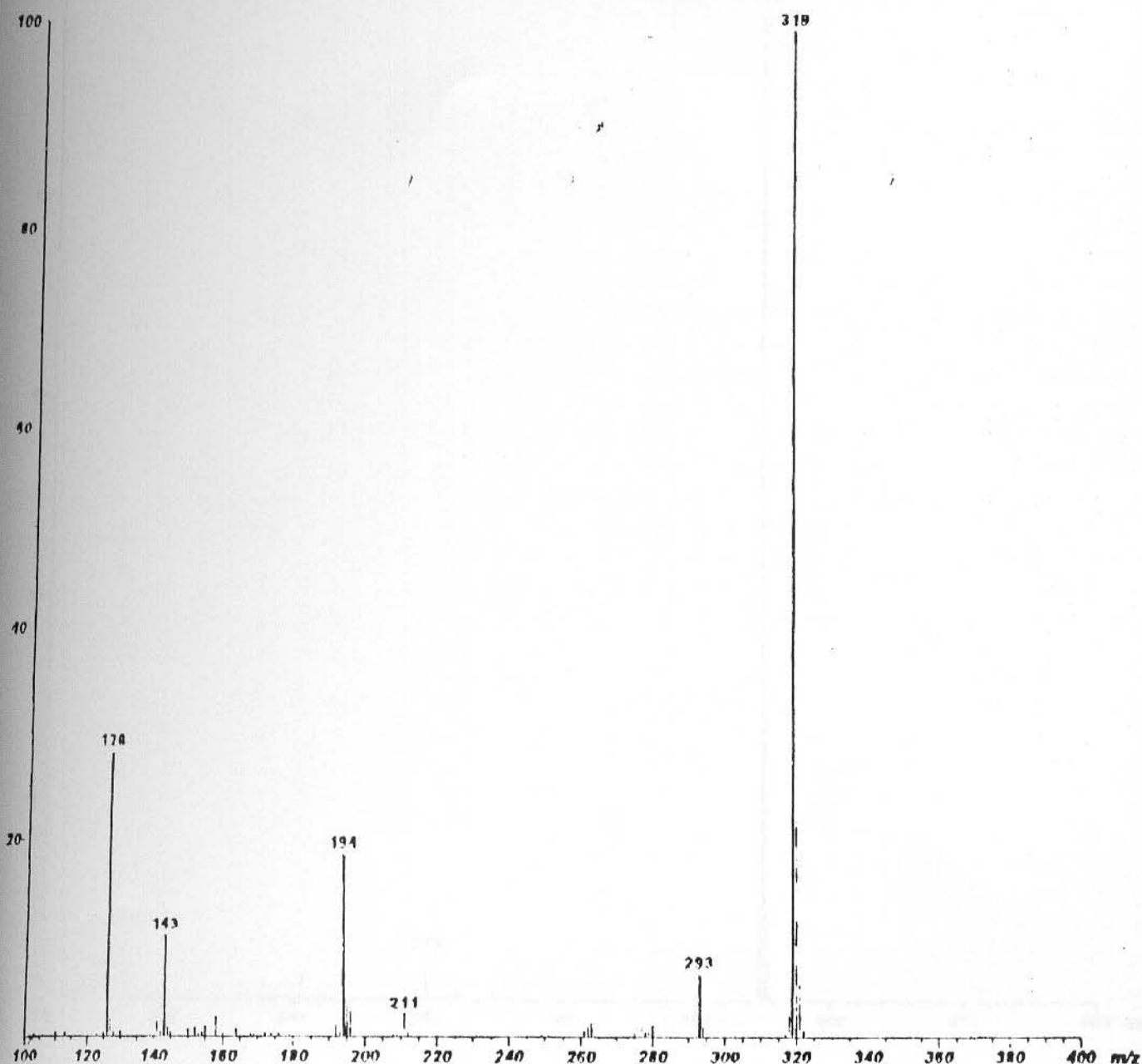
Time Run: 17:13:25

Scan: 49 (-1-37)

R.T.: 0:25

Base: m/z 319; 1.6%FS TIC: 3512

Pr. HAMDI Réf HA110 DCI/NH3



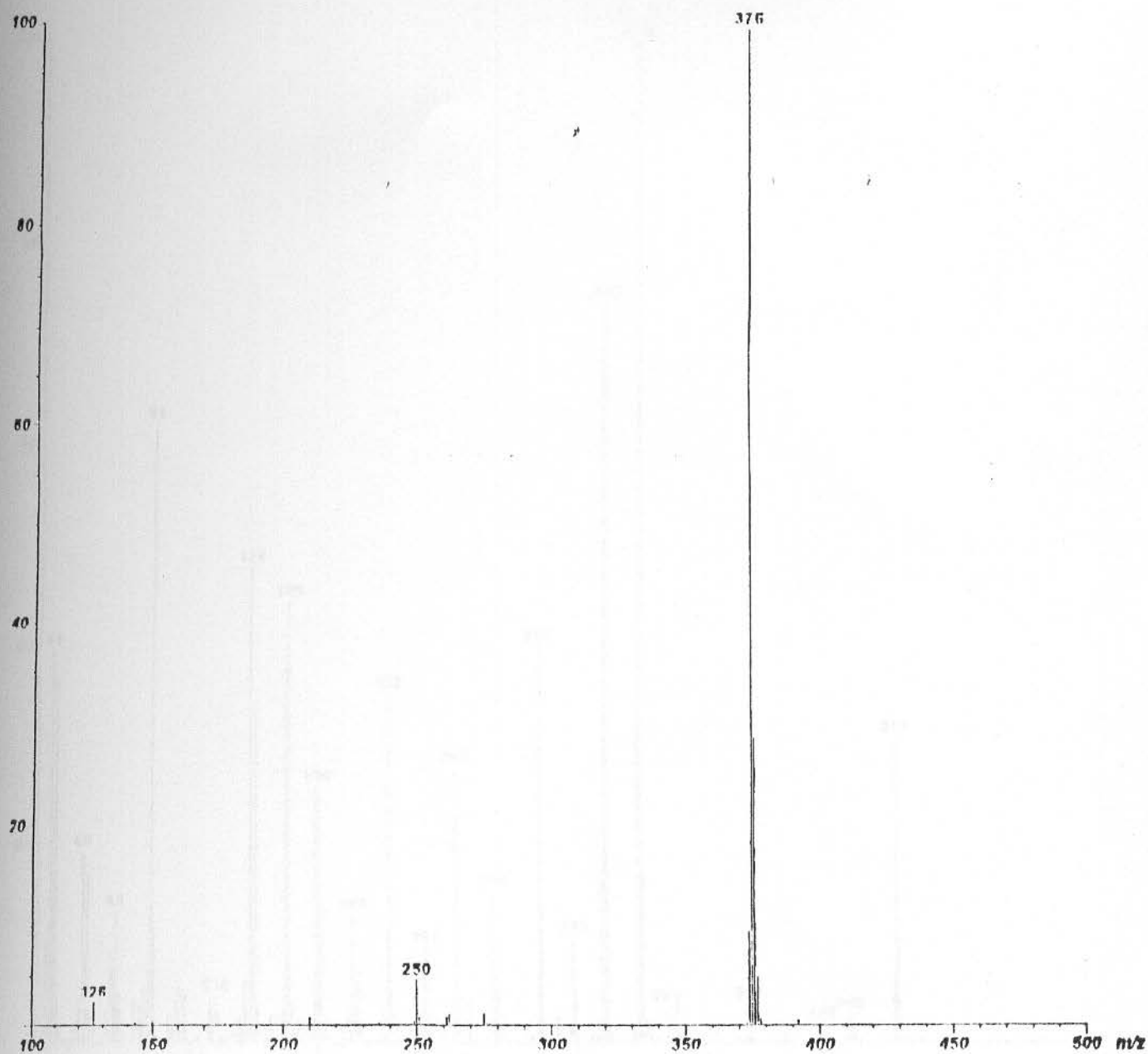
Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 19

Scan: 64 (-1-58)

R.T.: 0:39

Base: m/z 375; 10.8%FS TIC: 12804

PR. HAMDI Réf HA0100 DCI/NH3



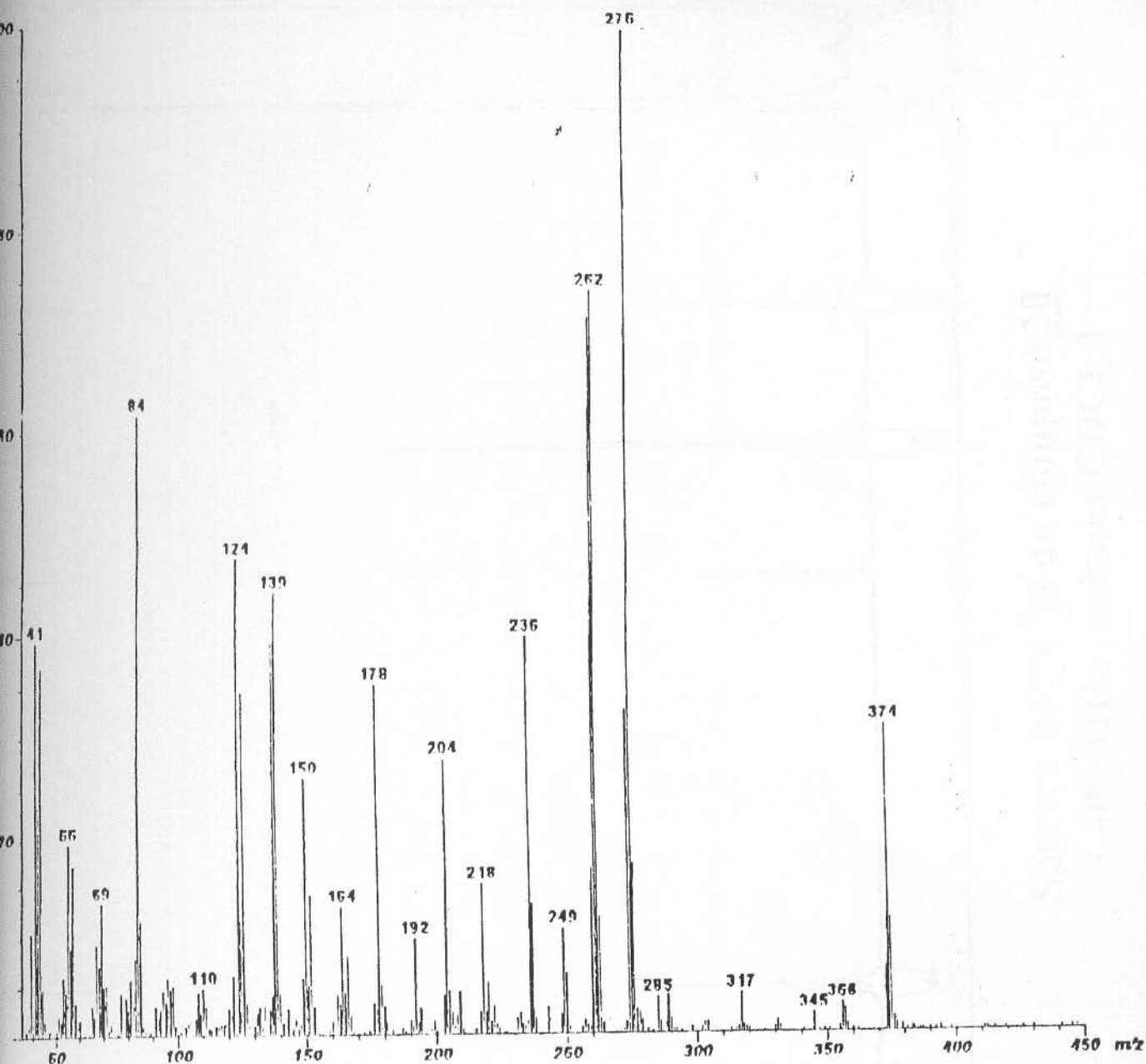
Ionisation chimique DCI/NH₃ du composé 20

an: 58 (-1-47)

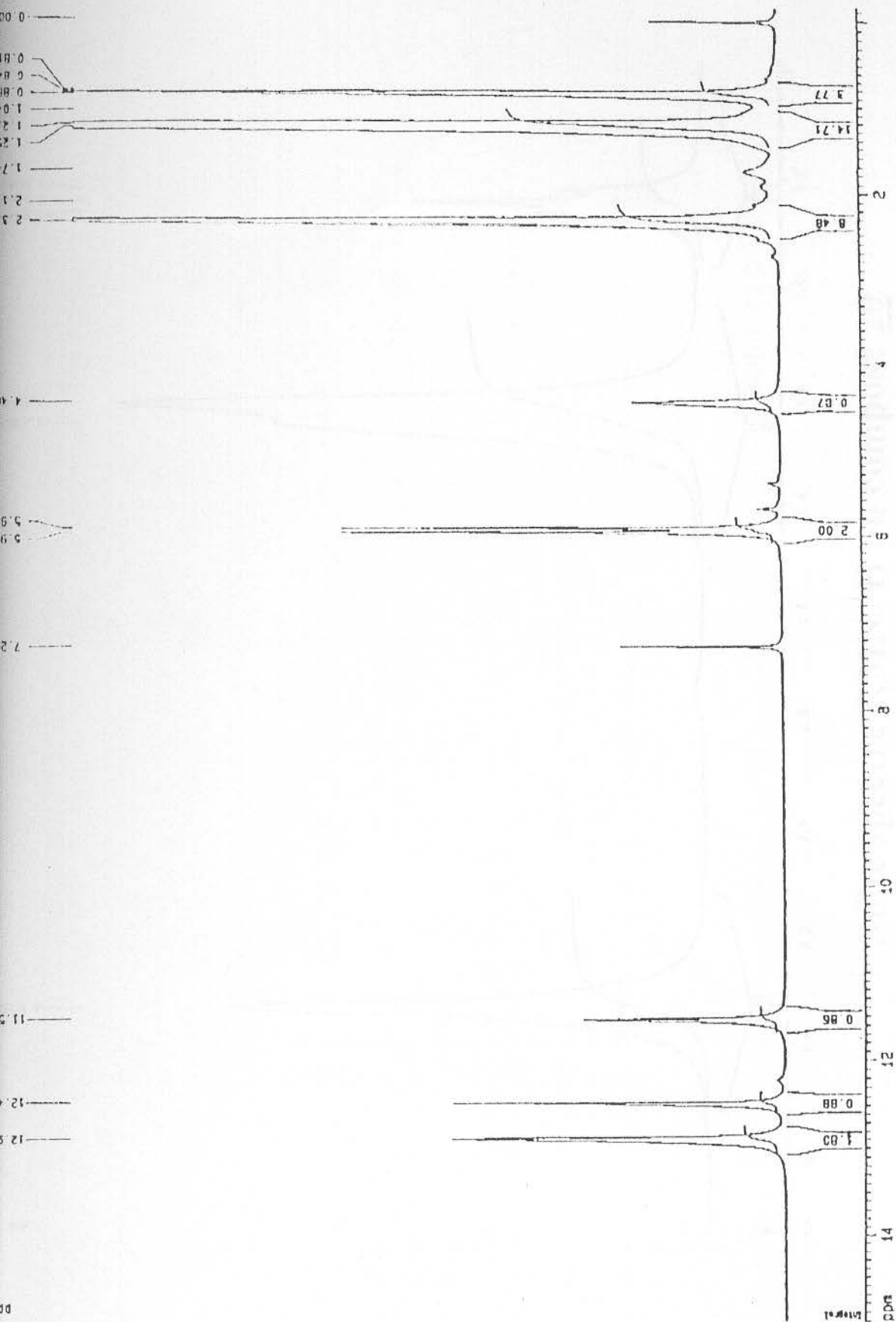
R.T.: 0:36

se: m/z 275; 1%FS TIC: 10134

HAMDI R&I HA0100 FI-FILAMENT 70eV

Spectre de masse du composé 20

Spectre RMN ^1H du composé 20
(400 MHz, solvant CDCl_3)



725477
1024

0.00
0.00

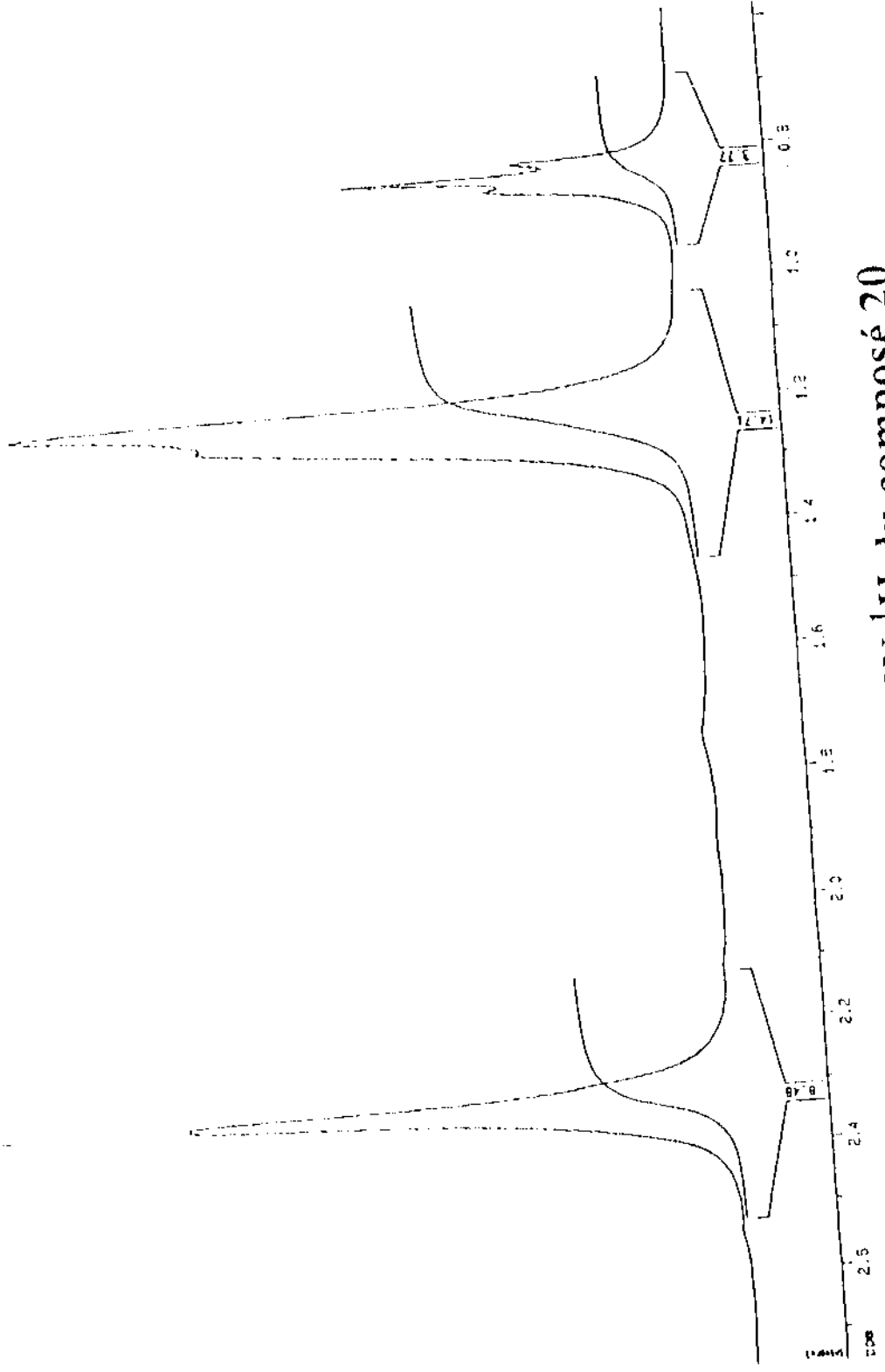
0.81760
0.84045
0.86033

1.21670
1.25299

HA 100

2.33268

ppm



Suite spectre RMN ^1H du composé 20
(400 MHz , solvant CDCl_3)

729527
32758

CH₃ -
C₆H₅

14.09
10.50
27.65
28.18
28.90
29.27
29.46
29.50
31.17
31.68

HA 100

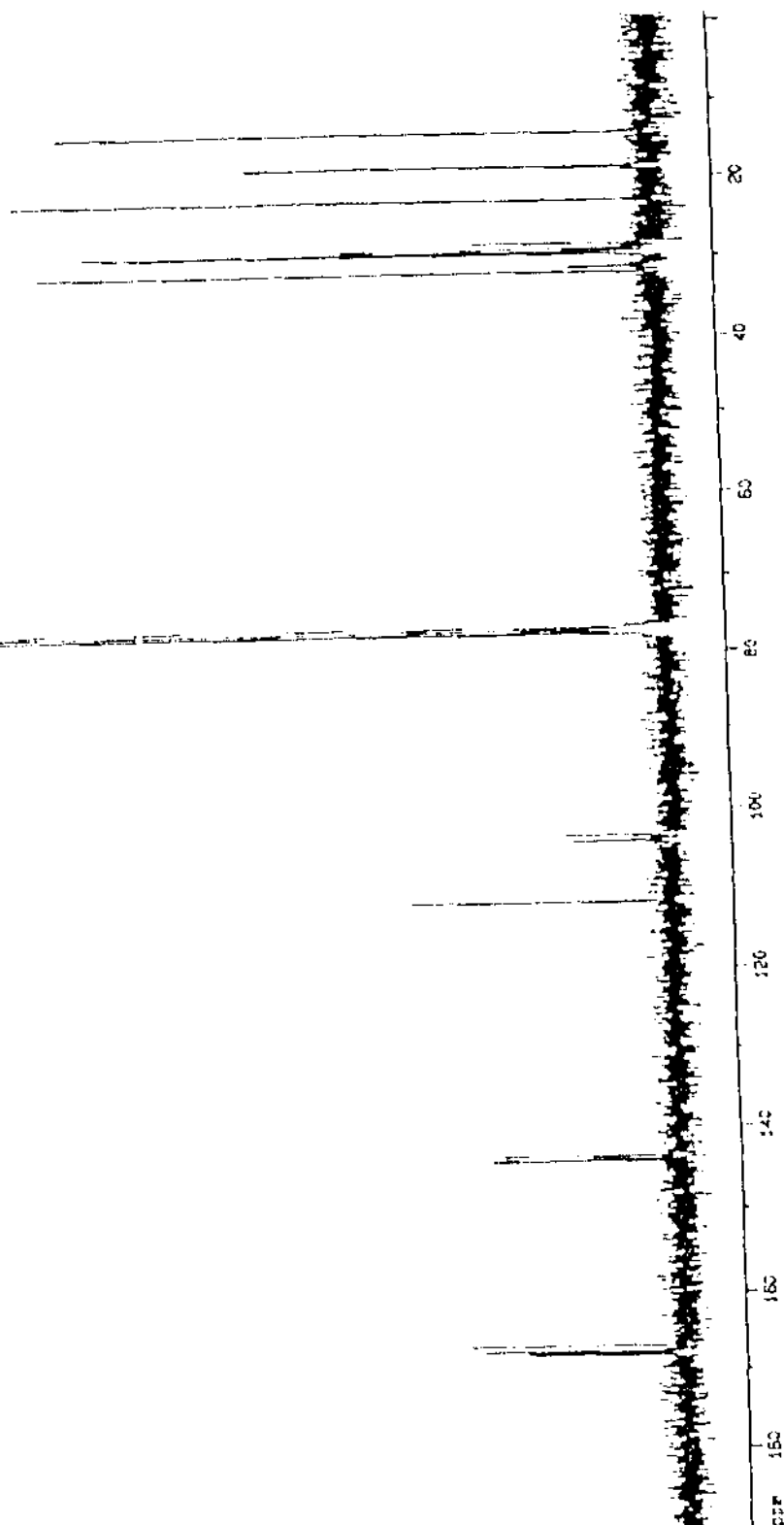
76.61
77.03
77.23
77.45

103.67
103.82
111.58

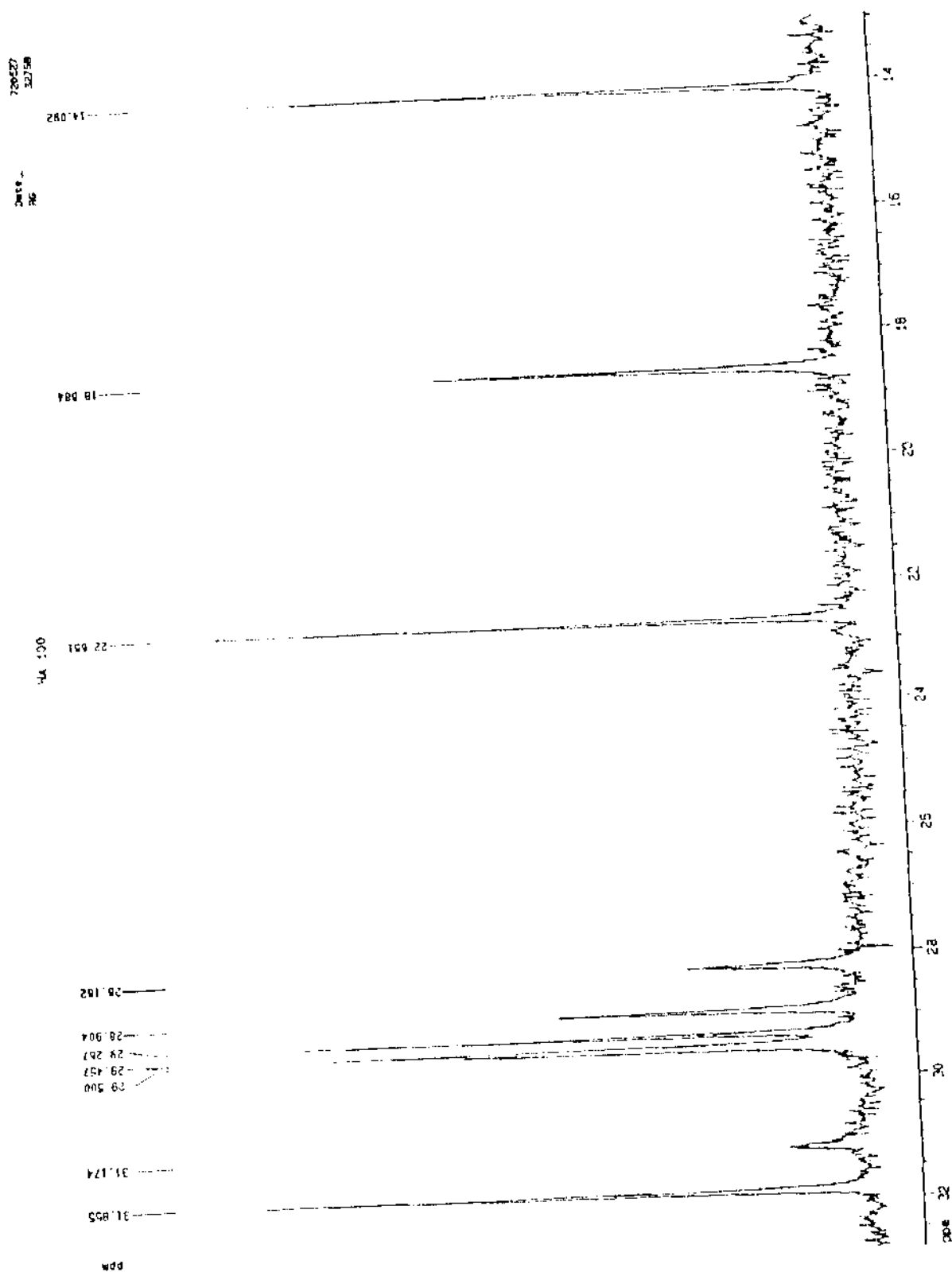
143.88
143.93
143.98

167.79
167.94
167.98
168.59

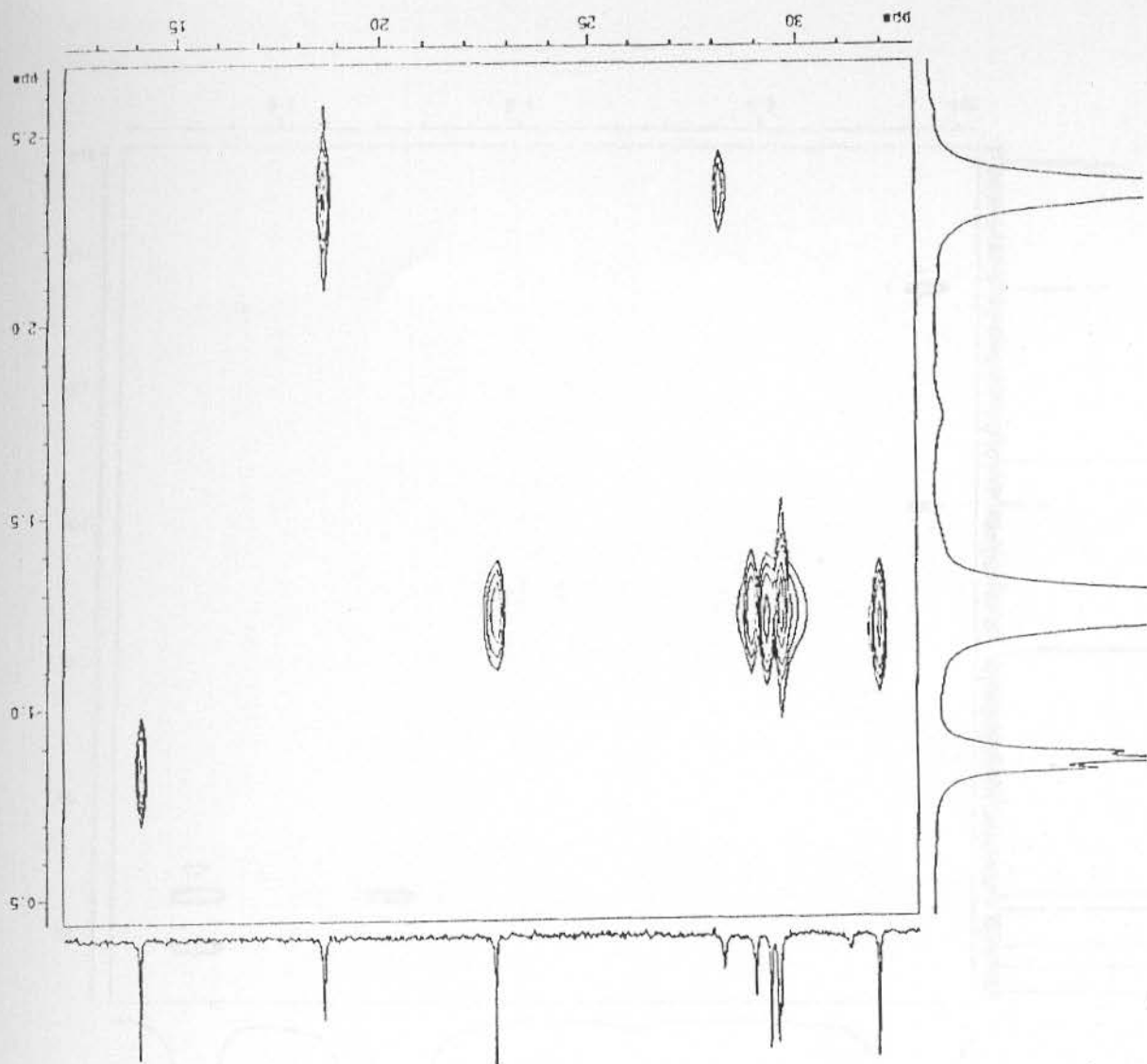
W30



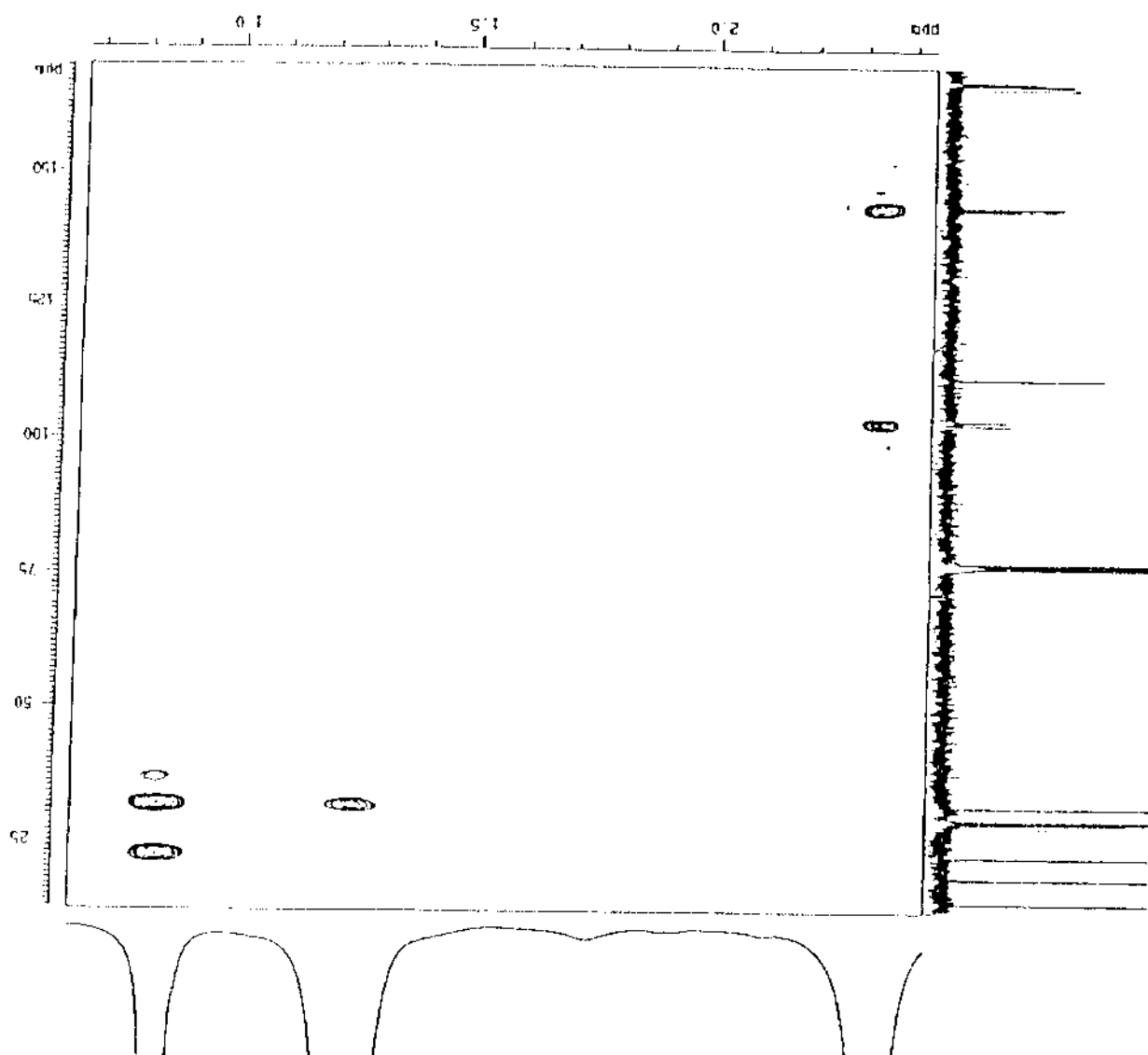
Spectre RMN ^{13}C du composé 20
(400 MHz, solvant CDCl_3)



Suite spectre RMN ^{13}C du composé 20
(400 MHz , solvant CDCl_3)

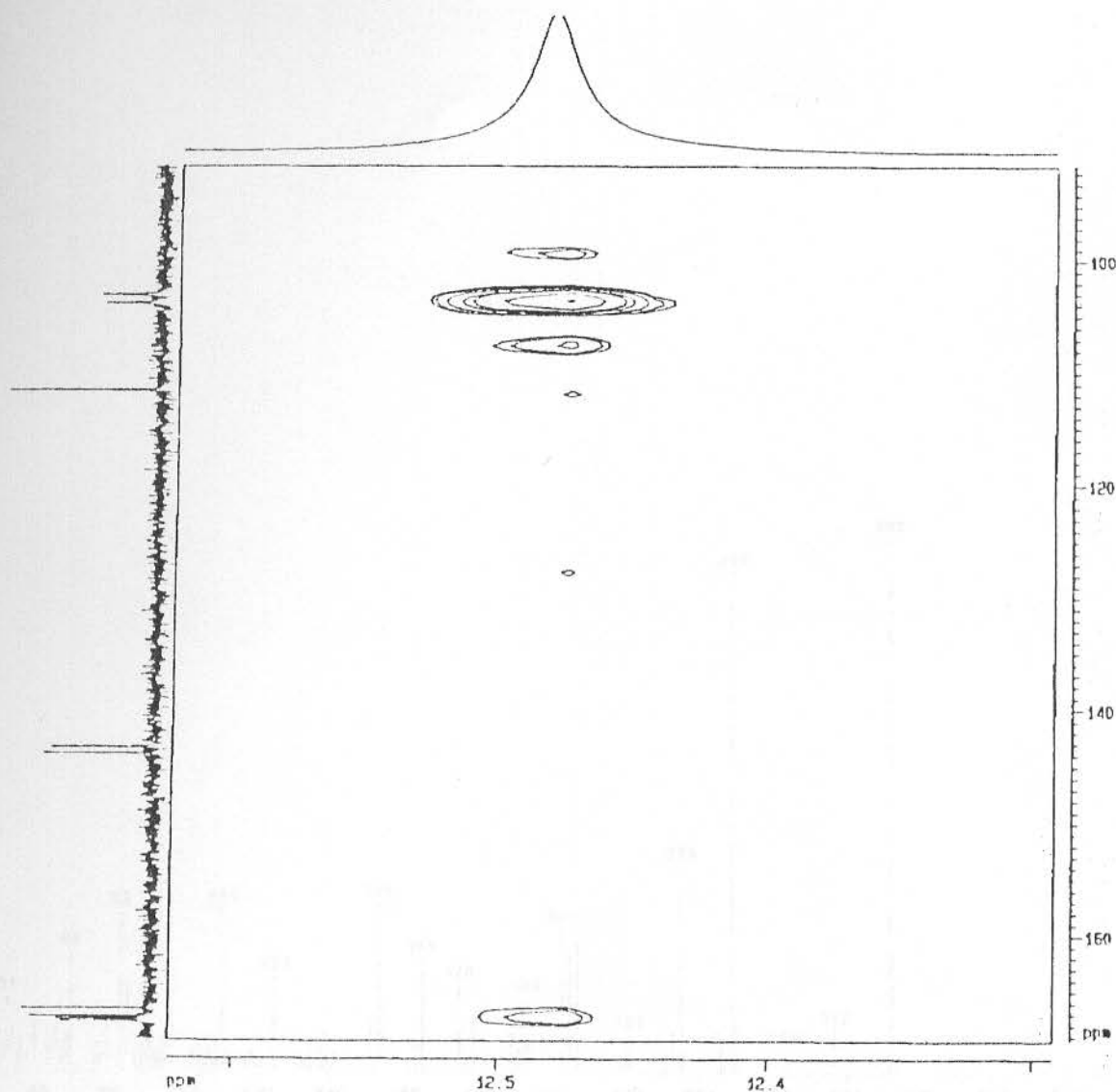


Suite spectre HETCOR du composé 20
(400 MHz , solvant CDCl_3)



Spectre HMBC du composé 20
(400 MHz , solvant CDCl_3)

Date _
AG
HA 100



Spectre de masse du composé 21

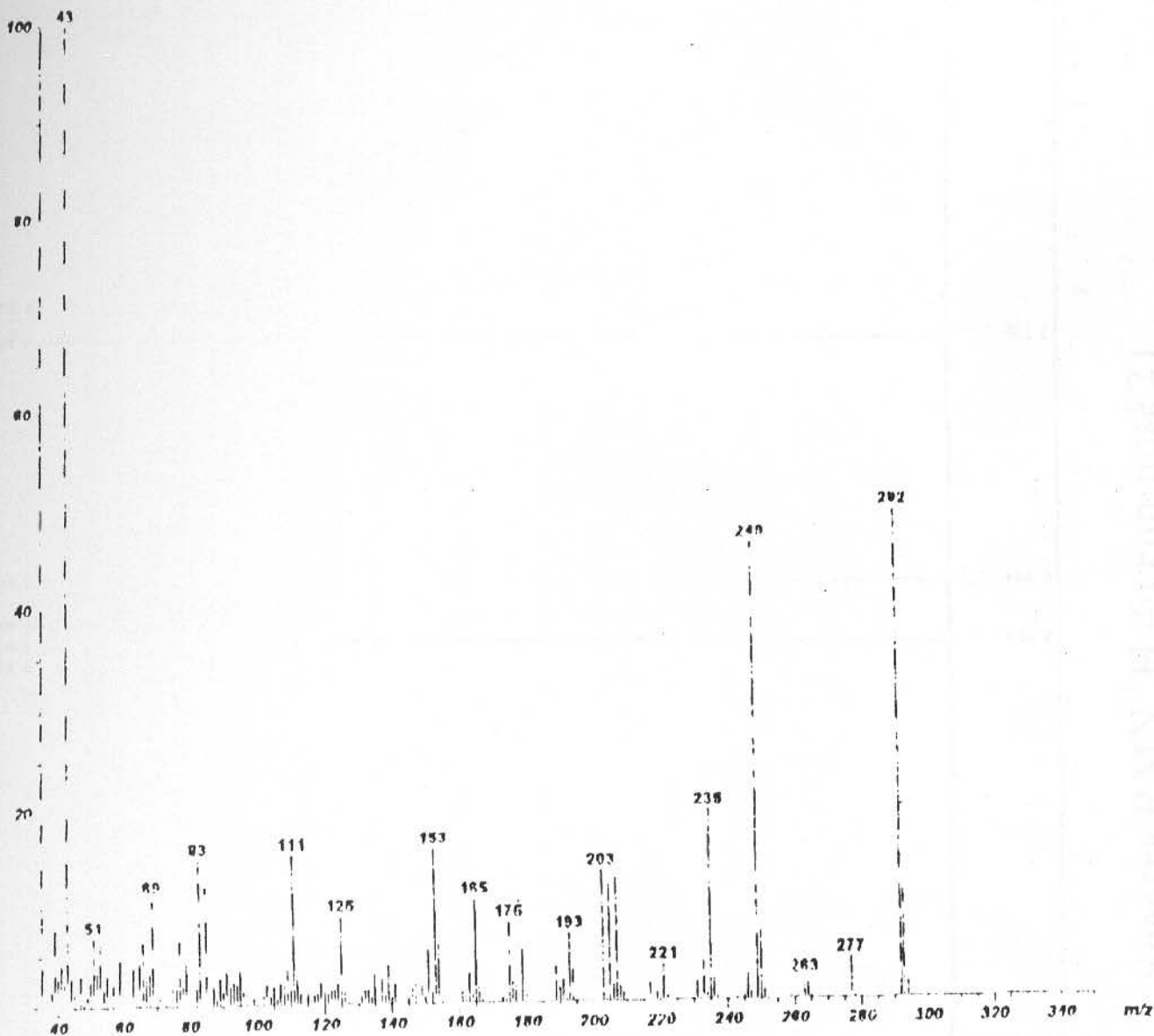
Suite spectre HMBC du composé 20
(400 MHz , solvant CDCl_3)

Scan: 03 (-1 - 70)

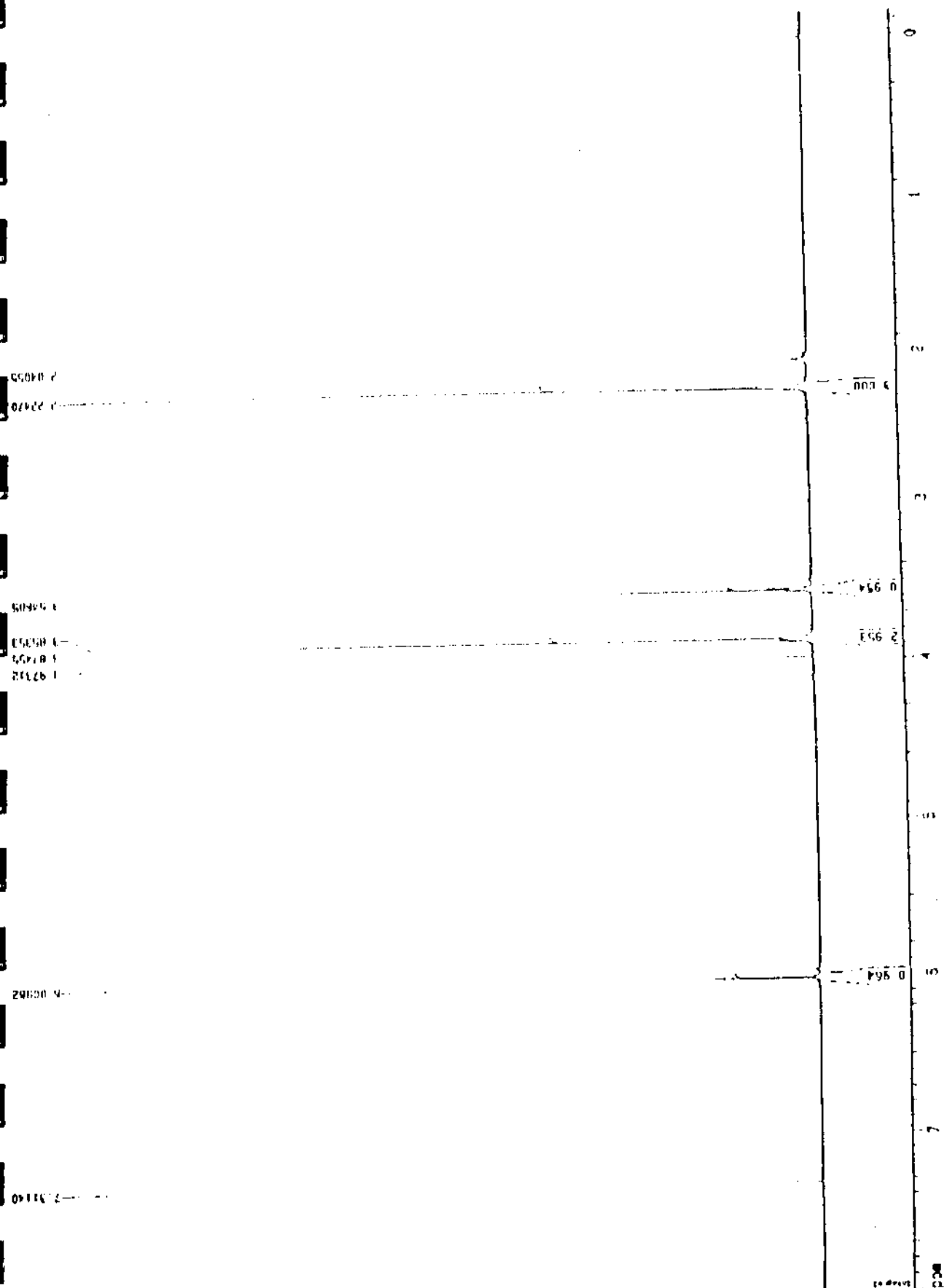
R.T.: 0.42

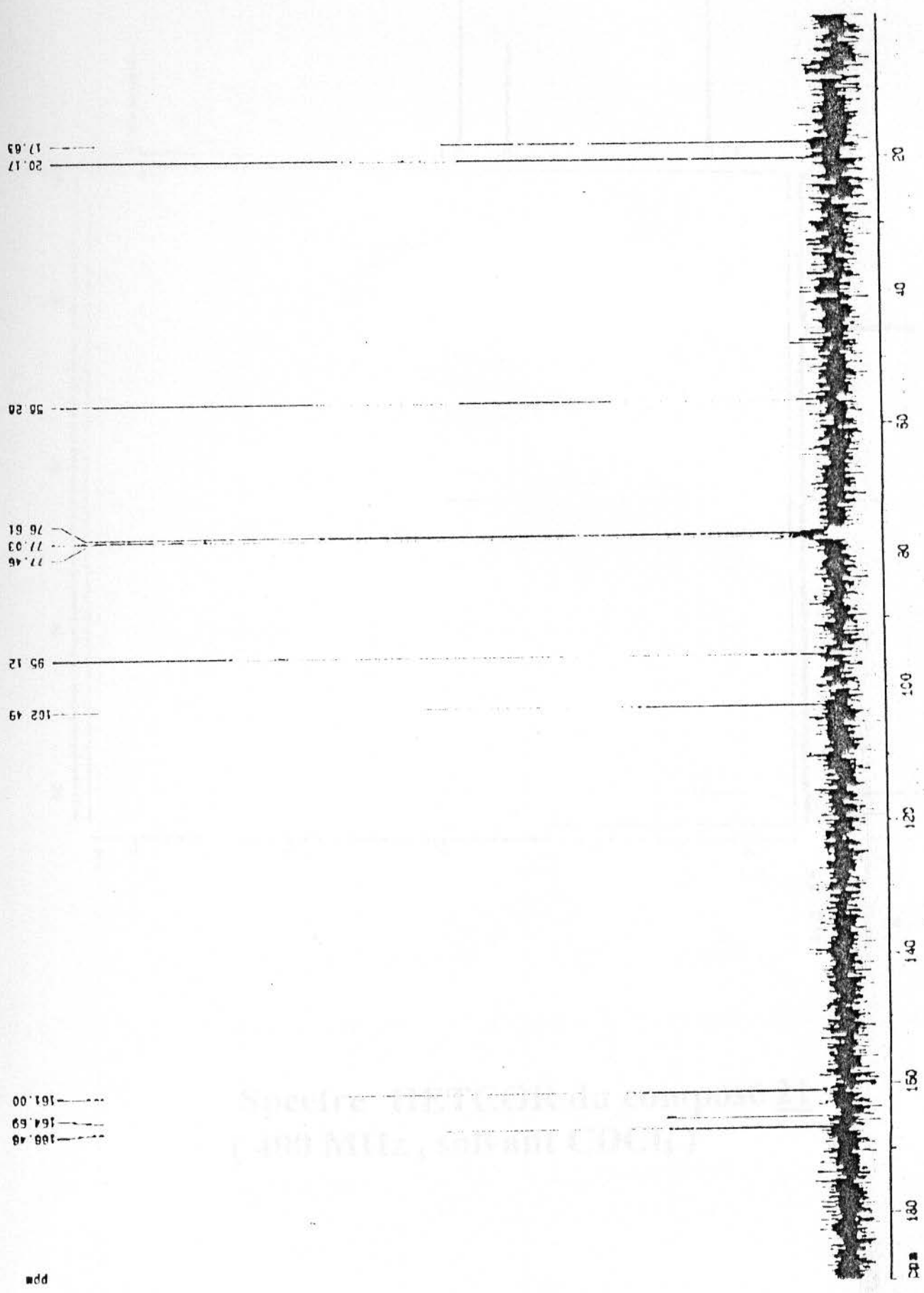
Base: m/z 43; 17.7%FS TIC: 80269

Pr. HAMDI R&I HA016 EI-FILAMENT 70eV

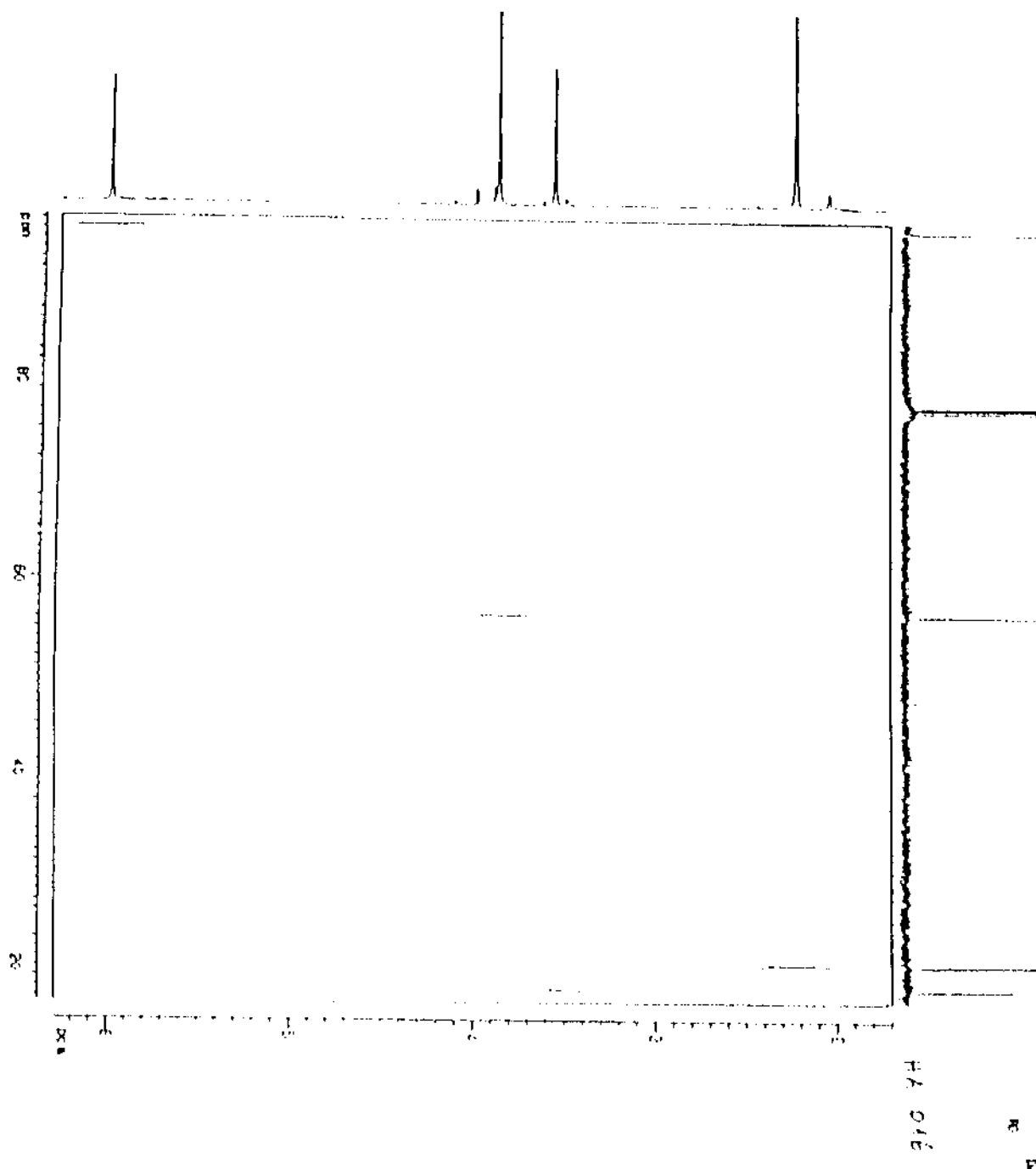
Spectre de masse du composé 21

Spectre RMN ^1H du composé 21
(250 MHz, solvant CDCl_3)





Spectre RMN ^{13}C du composé 21
(400 MHz , solvant CDCl_3)



Spectre HETCOR du composé 21
(400 MHz , solvant CDCl_3)