

N° d'ordre: 02 / 2009-D / CH

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

FACULTE DE CHIMIE



THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de: DOCTORAT

En : CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE

Par : Madame MAKHLOUFI-CHEBLI MALIKA

THEME

Synthèses conventionnelles et sous irradiations micro-ondes de nouvelles séries chimiques d'intérêt biologiques. Dérivés de l'acide triacétique lactone TAL et de la 4-hydroxy-coumarine.

Soutenue publiquement le 19/04/2009, devant le jury composé de :

Mr M. MOUZALI	Professeur USTHB	Président
Mr M. HAMDİ	Professeur USTHB	Directeur de thèse
Mr M. S ARTUR S. SILVA	Professeur U. Aveiro, Portugal	Examineur
Mme S. DJEBBAR	Professeur USTHB	Examinatrice
Mme F. BALEGROUNE	Professeur USTHB	Examinatrice
Mr A. BENDAAS	Professeur C.U Bordj Bou Arreridj	Examineur

Remerciements

Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie organique appliquée (groupes hétérocycles associés au CRAPC) de l'Université U.S.T.H.B d'Alger, dirigé par Monsieur le Professeur **Maamar Hamdi**, que je remercie chaleureusement d'avoir encadré ce travail de thèse, avec beaucoup de compétence, d'enthousiasme et de disponibilité. Merci Monsieur le Professeur pour vos conseils, votre optimisme et la confiance que vous m'avez accordé au cours de ces années. Vous avez su me donner, quand il le fallait, les clés pour conduire ce travail à son terme.

Mes remerciements vont également:

A Monsieur **M. Mouzali** Professeur à l'U.S.T.H.B, qui nous fait le grand honneur de présider notre jury.

Tout particulièrement à Monsieur le Professeur **M. S. Artur Silva**, Professeur à l'Université d'Aveiro au Portugal pour son accueil chaleureux pendant mon séjour au Portugal et d'avoir mis à ma disposition tout le matériel nécessaire pour effectuer mon travail

A **Mme S. Djebbar** Professeur à l'U.S.T.H.B et **Mme F. Balegronne** Professeur à l'U.S.T.H.B qui ont accepté de juger ce travail.

Je veux adresser tous mes remerciements à Monsieur **A. Bendaas** Professeur au Centre universitaire de Bordj Bou Arreridj, pour sa participation à cette commission d'examen.

Je remercie Monsieur Professeur **Olivier Duval** directeur de l'Université UFR des Sciences Pharmaceutiques et Ingénierie de la Santé, Laboratoire SONAS d'Angers en France pour l'aide précieuse et la patience dont il a fait preuve, lors des caractérisations des produits.

Je remercie Madame **B. Boutemeur-Khedis** pour ses conseils avisés.

Merci aussi à tous mes collègues de longues dates du laboratoire qui se reconnaîtront ici. Je leur exprime ma profonde sympathie et leur souhaite beaucoup de bien.

Je tiens à exprimer mes remerciements ainsi que mon affection à tous mes proches, qu'ils soient amis (es) ou de la famille, pour leur patience et leur soutien.

Enfin, pour leur soutien sans faille et permanent, je tiens à remercier de tout cœur mon mari pour son soutien inconditionnel et pour sa patience et mes enfants.

Dédicaces

Je dédie ce travail :

A mon mari

A mes enfants : Koussaila, Céline et Syphax

A toute ma Famille en particulier mon père, ma mère, ma tante, mes frères, mes sœurs et mes belles sœurs ;

Et à ma belle Famille en particulier ma belle mère, mon beau frère et mes belles sœurs.

Résumé

Les dérivés de la pyrone-2 et de la coumarine constituent deux classes importantes de composés hétérocycliques naturels ou synthétiques. Leurs activités biologiques est amplement décrite dans la littérature elles figurent aussi bien dans les classes thérapeutiques que dans les classes de diagnostiques.

Dans notre travail nous avons utilisé la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (triacetic acide lactone : TAL) et la 4-hydroxy-coumarine pour l'étude de leur réactivité de translactonisation par la voie conventionnelle et par la voie de synthèse assistée par micro-ondes.

Ces deux mêmes composés ont été soumis à l'action des isothiocyanates et contrairement aux résultats décrits dans la littérature qui mentionnent la formation d'une seule série de composés carbothiamides (brevetés comme : insecticides, bactéricides, antiseptiques et fongicides) nous avons mis en évidence la formation d'une nouvelle série carboximidamides aussi bien pour la pyrone-2 que pour la coumarine.

Les pyrazolones dérivés des carbothiamides de la pyrone-2 ont permis d'isoler une nouvelle série 4-acetoacetyl-3-arylamino-4,5-dihydro-5*H*-pyrazol-5-ones dont l'intérêt synthétique et ou biologiques est évident.

Les trois composés β -dicétones coumariniques ont été soumis à une étude UV/Vis et en fluorescence dans le cadre de notre projet de recherche de nouvelles sondes fluorescentes.

SOMMAIRE

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

PARTIE I

Chapitre I: Action des arylisothiocyanates sur la TAL et la 4-hydroxy coumarine

I. Action des arylisothiocyanates sur la TAL.....	3
I.1 Action du phénylisothiocyanate.....	7
I.1.1 Etude en spectrométrie de masse du composé 3a.....	7
I.1.2 Etude en RMN du ^1H du composé 3a.....	9
I.1.3 Etude en RMN du ^{13}C du composé 3a.....	10
I.1.4 Etude en spectroscopie IR.....	12
I.1.5 Etude en spectrométrie de masse du composé 3b.....	13
I.1.6 Etude en RMN du ^1H du composé 3b.....	14
I.1.7 Etude en RMN du ^{13}C du composé 3b.....	16
I.2 Mécanisme de la réaction.....	17
I.3 Action du 4-bromo phénylisothiocyanate.....	19
I.3.1 Etude en spectrométrie de masse du composé 4a.....	20
I.3.2 Etude en RMN du ^1H du composé 4a.....	24
I.3.3 Etude en RMN du ^{13}C du composé 4a.....	26
I.3.4 Etude en spectrométrie de masse du composé 4b.....	28
I.3.5 Etude en RMN du ^1H du composé 4b.....	29
I.3.6 Etude en RMN du ^{13}C du composé 4b.....	30
I.4 Action du 2,5-diméthoxy phénylisothiocyanate.....	31
I.4.1 Etude en spectrométrie de masse du composé 5a.....	32
I.4.2 Etude en RMN du ^1H du composé 5a.....	34
I.4.3 Etude en RMN du ^{13}C du composé 5a.....	36
I.4.4 Etude en spectrométrie de masse du composé 5b.....	37
I.4.5 Etude en RMN du ^1H du composé 5b.....	39
I.4.6 Etude en RMN du ^{13}C du composé 5b.....	40
II. Action des arylisothiocyanates sur la 4-hydroxy-coumarine.....	42
II.1 Action du phénylisothiocyanate.....	43

II.1.1 Etude en spectrométrie de masse du composé 6a	44
II.1.2 Etude en RMN du ^1H du composé 6a	45
II.1.3 Etude en RMN du ^{13}C du composé 6a	46
II.1.4 Etude en spectroscopie IR.....	48
II.1.5 Etude en spectrométrie de masse du composé 6b	48
II.1.6 Etude en RMN du ^1H du composé 6b	49
II.1.7 Etude en RMN du ^{13}C du composé 6b	49
II.2 Action du 4-bromo phénylisothiocyanate.....	49
II.2.1 Etude en spectrométrie de masse du composé 7a	52
II.2.2 Etude en RMN du ^1H du composé 7a	54
II.2.3 Etude en RMN du ^{13}C du composé 7a	55
II.2.4 Etude en spectrométrie de masse du composé 7b	57
II.2.5 Etude en RMN du ^1H du composé 7b	57
II.2.6 Etude en RMN du ^{13}C du composé 7b	58
Conclusion.....	59
Partie expérimentale.....	60

Chapitre II: Action de l'hydrazine hydrate sur les N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides dérivés de la TAL.

I. Action de l'hydrazine hydrate sur le N-phenyl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide 3b	67
I.1 Etude en spectrométrie de masse	71
I.2 Etude en RMN du ^1H	72
I.3 Etude en RMN du ^{13}C	74
II. Action de l'hydrazine hydrate sur le N-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide 4b	76
II.1 Etude en spectrométrie de masse	77
II.2 Etude en RMN du ^1H	78
II.3 Etude en RMN du ^{13}C	79
III. Action de l'hydrazine hydrate sur le N-(2,5-diméthoxyphenyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide 5b	80
III.1 Etude en spectrométrie de masse	81

III.2 Etude en RMN du ^1H	81
III.3 Etude en RMN du ^{13}C	83
Partie expérimentale.....	84

PARTIE II

Chapitre I : Introduction à la chimie assisté par micro-ondes.....	86
I. La chimie propre.....	87
II. Four à micro-ondes.....	88
II.1. Histoire du four à micro-onde.....	89
II.2. Fonctionnement du four à micro-onde.....	89
II.3. Action des micro-ondes sur les molécules d'eau.....	89
II.4. Pénétration des ondes à l'intérieur de l'aliment.....	90
II.5. Le rayonnement et l'homme.....	91
III. Les micro-ondes sont des énergies.....	91
IV. Les micro-ondes peuvent réagir avec la matière.....	91
V. Le chauffage sous micro-onde est différent du chauffage conventionnel....	92
VI. Effet des micro-ondes.....	93
VII. Synthèse organique sous micro-ondes sans solvants comme procédure efficace pour la chimie verte.....	95

Chapitre II : Translactonisation sous irradiation dans un four à micro-ondes

Introduction.....	98
A. Action des aldéhydes aromatiques sur la TAL.....	100
A.I Action du 2-hydroxybenzaldéhyde sur la TAL.....	101
A.I.1. Etude en spectrométrie de masse.....	101
A.I.2 Etude en RMN du ^1H	102
A.I.3 Etude en RMN du ^{13}C	104
A.II. Action du 2,4-dihydroxy benzaldéhyde sur la TAL.....	107
A.II.1. Etude en spectrométrie de masse.....	107
A.II.2 Etude en RMN du ^1H	108
A.II.3 Etude en RMN du ^{13}C	109

A.III.	Action du 2-dihydroxy-1-naphtaldéhyde sur la TAL.....	111
A.III.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	112
A.III.2	Etude en RMN du ^1H	112
A.III.3	Etude en RMN du ^{13}C	114
A.III.	Etude cristallographique.....	117
A.IV.	Action du 1-dihydroxy-2-naphtaldéhyde sur la TAL.....	121
A.IV.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	121
A.IV.2	Etude en RMN du ^1H	122
A.IV.3	Etude en RMN du ^{13}C	123
A.V.	Mécanisme de la réaction.....	126
B.	Action des aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxycoumarine.....	128
B.I	Action du 2-hydroxybenzaldéhyde	128
B.I.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	129
B.I.2	Etude en RMN du ^1H	130
B.I.3	Etude en RMN du ^{13}C	132
B.II.	Action du 2,4-dihydroxy benzaldéhyde	134
B.II.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	135
B.II.2	Etude en RMN du ^1H	136
B.II.3	Etude en RMN du ^{13}C	137
B.III.	Action du 2-dihydroxy-1-naphtaldéhyde.....	139
B.III.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	140
B.III.2	Etude en RMN du ^1H	141
B.III.3	Etude en RMN du ^{13}C	142
B.IV.	Action du 1-dihydroxy-2-naphtaldéhyde.....	144
B.IV.1.	Etude en spectrométrie de masse.....	145
B.IV.2	Etude en RMN du ^1H	145
B.IV.3	Etude en RMN du ^{13}C	146
C.	Translactonisation sous irradiation dans un four à micro-ondes.....	148
D.	Mécanisme de la réaction.....	149
	Conclusion.....	150
	Partie expérimentale.....	152

PARTIE III

Recherche de valorisation des 3-acétoacétyl-benzo[h] et benzo[f] coumarine

1. Introduction.....	162
2. Expérimentale.....	165
2.1 Appareillage.....	165
2.2 Matériels.....	166
3. Spectres RMN.....	166
4. Etude radiocristallographique.....	168
5. Spectres d'absorption en en UV-vis.....	168
6. Spectres de fluorescences	173
6a. Spectres d'excitations.....	173
6b. Etat-stable du spectre d'émission.....	174
7. Rendements quantiques de la fluorescence.....	179
8. Calculs semi-empiriques MNDO-PM3.....	180
9. Conclusion.....	182
Conclusion générale.....	183
Bibliographie	184

Introduction générale

La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (triacétic acid lactone TAL) 1 et la 4-hydroxycoumarine 2 ont fait l'objet de nombreux travaux dans notre laboratoire [1-6]. Ce sont des composés qui appartiennent à des classes importantes en chimie thérapeutique et constituent un squelette de nombreux composés naturels. Leur application dans de nombreux domaines de la médecine humaine, animale et phytochimie a permis le développement d'une recherche intense utilisant comme structure de base la 2-pyrone et la 4-hydroxycoumarine. Parmi tous ces travaux c'est la réactivité de 1 et de 2 vis-à-vis des arylisothiocyanates et des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés.

Nous nous sommes proposés dans une première partie d'étudier la réactivité de 1 et de 2 vis-à-vis des arylisothiocyanates qui a retenue notre attention pour plusieurs raisons :

- a- nous avons montré dans nos anciens travaux que la TAL 1, son dérivé partiellement hydrogéné (5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one A) et la coumarine 2 réagissent de la même manière avec les aldéhydes et l'orthoformiate d'éthyle [3, 4, 6].
- b- La réactivité de la TAL 1 et la 4-hydroxycoumarine 2 vis-à-vis des isothiocyanates a été décrite dans la littérature [7] et la majorité des composés obtenus sont breveté comme insecticides, bactéricides, désinfectants, antiseptiques et fongicides. Dans tous ces travaux un seul produit correspondant à la substitution du groupe N-arylthiocarbamoyl en position C₃ de 1 ou de 2 a été obtenu avec un rendement appréciable.
- c- Dans un essai préliminaire nous avons appliqué la méthode de N-arylthiocarbamoyl de 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (DHTAL) A

décrite par les auteurs [8, 9] nous avons bien séparé le produit attendu mais avec un rendement nettement inférieur à celui rapporté par ces auteurs.

Compte tenu de ce qui précède nous avons repris la réaction de N-arylthiocarbamoylation de la TAL **1** et de la 4-hydroxycoumarine **2** afin de mettre en évidence la formation éventuelle d'autres produits d'une part et expliquer d'autre part ces faibles rendements et de préciser les mécanismes de leur formation. Nous avons par la suite utilisé le produit de l'arylthiocarbamoylation de la TAL **1** pour étudier son comportement vis-à-vis de l'hydrazine, réaction décrite souvent pour la synthèse des pyrazolones à partir des 2-pyrones [3, 4].

Dans la deuxième partie nous avons réalisé quelques réactions de condensation des aldéhydes aromatiques 2-hydroxylés avec la TAL **1** et la 4-hydroxycoumarine **2** par trois voies différentes : au reflux conventionnel, sous irradiation dans un four à micro ondes avec minimum du solvant et puis à sec (sans solvant).

Actuellement le phénomène de la fluorescence retient de plus en plus l'attention des chimistes. La synthèse de nouveaux composés organiques fluorescents occupe une place de choix dans les laboratoires de synthèse à cause de leur importante activité potentielle dans l'environnement et dans les champs bio-analytiques. Parmi les matières fluorescentes, un grand nombre appartient à la classe des composés hétérocycliques.

Les β -dicétones existent en solution sous deux formes cétone et énol. L'une des propriétés la plus intéressante est la conversion entre les deux formes qui se limite à deux formes tautomère céto-énoliques. La forme énol est plus stable que la forme cétone en solution et l'équilibre tautomérique peut être affecté par plusieurs facteurs : la polarité du solvant, les substituants, le pH, et l'irradiation sous la lumière UV.

La troisième partie de notre travail est consacrée à l'étude en absorption UV/vis et en spectroscopie de fluorescence de la 3-acetoacetyl coumarine, de la Benzo[h] coumarine et de la benzo[f] coumarine, synthétisées dans la deuxième partie.

Chapitre I

Action des aryl isothiocyanates sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) et la 4-hydroxy-coumarine

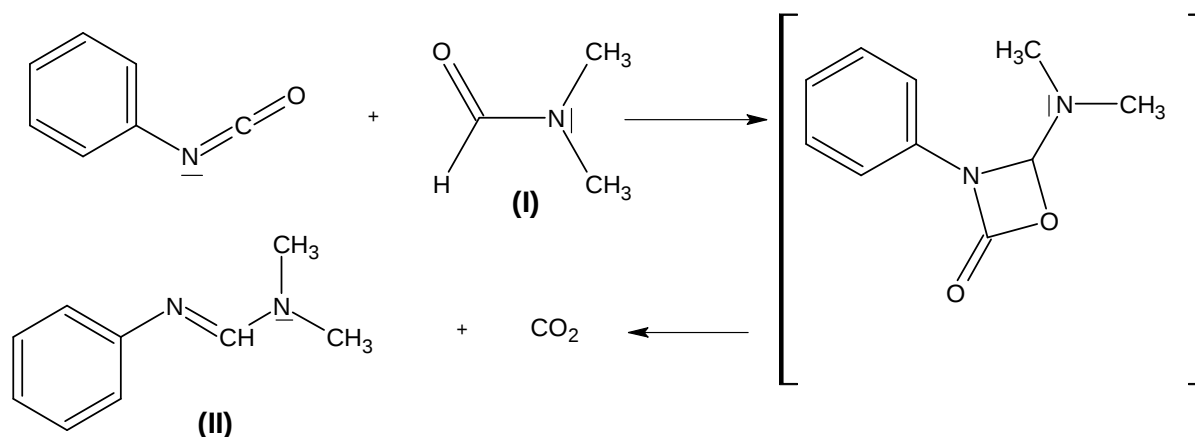
Chapitre I

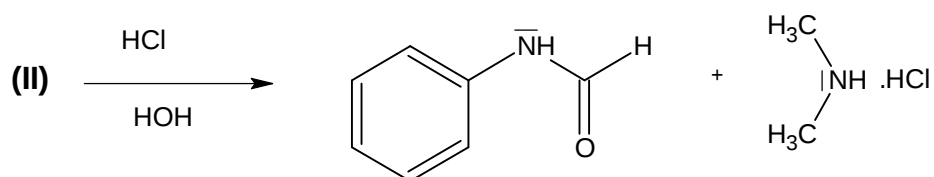
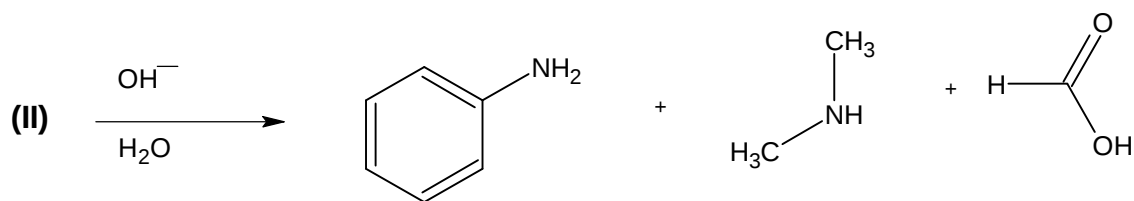
Action des arylisothiocyanates sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) et la 4-hydroxy-coumarine

Les réactions du phénylisocyanate avec le p-diméthylaminobenzaldéhyde qui conduit à la formation du p-diméthylbenzaniline et avec le nitrobenzène qui conduit à la formation du azobenzène ont été reportées [10]. Dans ces réactions les auteurs ont montrés que ces dernières passent par la formation d'un intermédiaire instable qui libère le dioxyde de carbone CO_2 pour former le produit final.

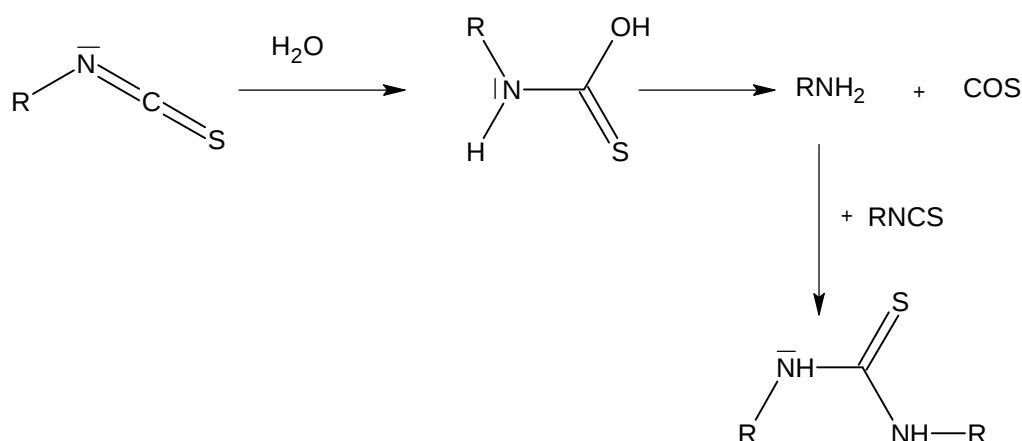
En 1960, MILTON L. WEINER [11] a étudié la réaction du phénylisocyanate avec le N,N-diméthylformamide (I) en excès comme réactif et comme solvant en chauffant à 150°C . Le procédé de la réaction est analogue à celui décrit précédemment [10] qui évolue vers le dégagement d'une mole de CO_2 par mole du phényl isocyanate et formation de N, N-diméthyl-N'-phénylformamidine (II) avec un rendement de 80%.

Une hydrolyse alcaline du composé (II) conduit à l'isolation de l'aniline, diméthyl amine et l'acide formique. Une hydrolyse faiblement acide de (II) permet l'isolation de l'intermédiaire hydrolysé et le formanilide.





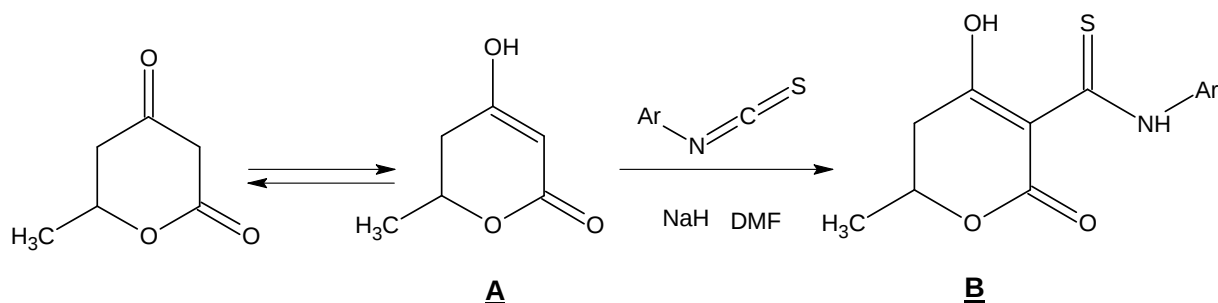
En 1961, M. DERZAJ-BIZJAK [12] en étudiant l'hydrolyse basique des arylisothiocyanates a montré que la réaction passe par la formation de l'acide thiocarbamique qui est un intermédiaire instable et qui donne une amine (aniline substituée) avec dégagement d'une molécule COS. L'amine formée donne avec l'action d'une autre molécule d'arylisothiocyanate le produit 1,3-diarylthiourée.



L'action des aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) **1**, son homologue hydrogéné 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (DHTAL) et la 4-hydroxy coumarine **2** a fait l'objet de nombreux travaux [6, 13-18]. Les divers

composés de condensation obtenus montrent que ces composés ont une réactivité comparable.

Les recherches bibliographiques [8, 9] ont montrés que les aryles isothiocyanates sont utilisés pour l'application de cette réaction de condensation vis-à-vis de la 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (DHTAL) **A** qui permet la formation des N-aryl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides **B**.



$\text{Ar} = \text{C}_6\text{H}_5$

$4\text{-Br-C}_6\text{H}_4$

$3,4\text{-(Cl)}_2\text{-C}_6\text{H}_3$

$2,4\text{-(OCH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$

$2,5\text{-(OCH}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$

Nous avons aussi relevé que la condensation des aryles isothiocyanates sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) **1** et la 4-hydroxycoumarine **2** conduit à la formation des thiocarbamides [19], ces composés sont reconnus comme fongicides [20].

Nous nous sommes alors proposés de reprendre cette réaction avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) **1** et la 4-hydroxy coumarine **2** pour les produits connus et pour ceux qui ne sont pas décrits dans la littérature. Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans : Journal of heterocyclic chemistry [73].

I- Action des arylisothiocyanates sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) 1

I-1- Action du phénylisothiocyanate

En suivant la même méthode décrite dans la littérature [8, 9], après une extraction dans un mélange (v/v) de l'éther éthylique et d'éther de pétrole, nous avons isolé deux produits dont l'un est récupéré de la phase organique **3a** et l'autre de la phase aqueuse **3b** après acidification avec du HCl 1N.

La pureté des produits a été confirmée par la CCM en utilisant comme éluant un mélange de méthanol -chloroforme (3/20 v/v).

Une étude spectroscopique détaillée des deux produits isolés a permis de conclure que le produit de condensation est bien celui séparé dans la phase aqueuse **3b** qui est le N-phényl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides et que le produit **3a** ne contient pas d'atome de soufre.

La formation d'un deuxième composé **3a** lors de l'étude de cette réaction [8, 9, 19] n'a pas été signalée. Nous avons alors cherché à déterminer la structure de ce composé.

I-1-1/ Etude en spectrométrie de masse du composé 3a

Le spectre de masse de **3a** montre un pic à $m/z = 320$ (18) qui est le pic moléculaire M^{+} qui correspond à la formule brute $C_{19}H_{16}N_2O_3$.

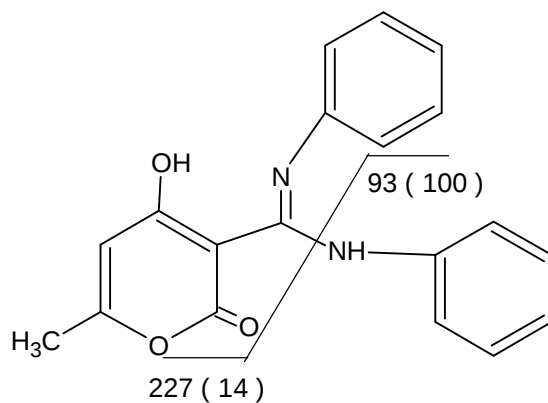
- les pics isotopiques du soufre sont absents au voisinage de $m/z = 320$ ce qui implique l'absence du soufre dans la molécule.

- Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 93$ (100), ce dernier correspond au fragment $Ph-NH_2^{1+}$ et le pic de $M-Ph-NH_2^{1+}$ apparaît à $m/z = 227$ (14).

-Il apparaît aussi un pic à $m/z = 194$ (38) correspondant au fragment $M-C_{13}H_{11}N_2^{1+}$

-Les pics caractéristiques de la 2-pyrones qui apparaissent à $m/z = 85$ (4) et à $m/z=69$ (17) sont conservés.

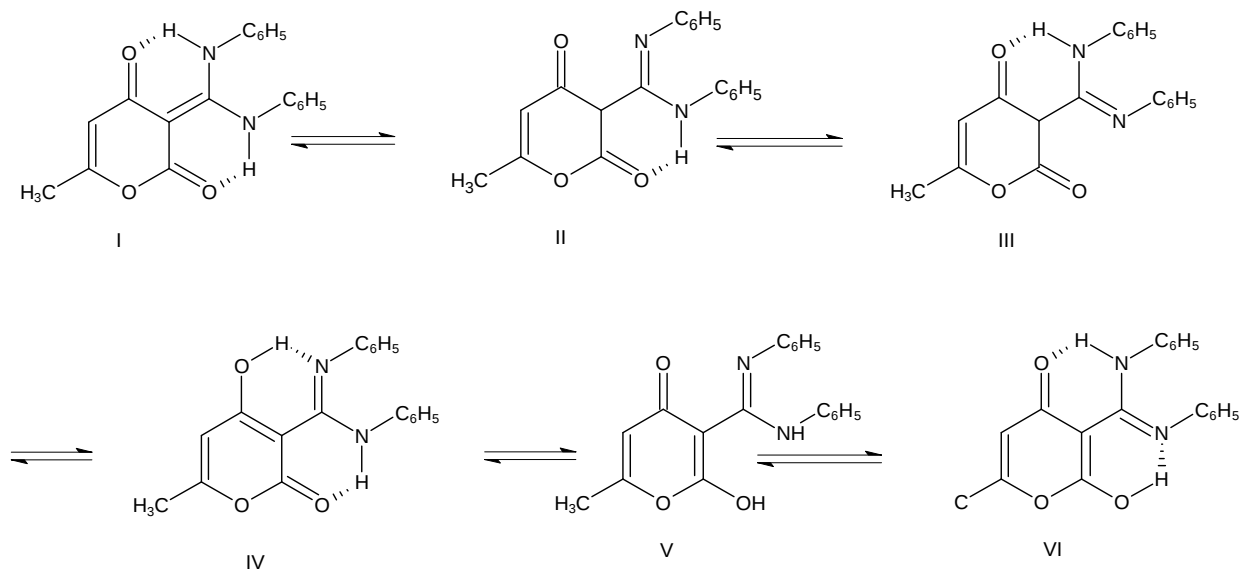
L'apparition de ces pics confirme la structure suivante :



$m/z = 320$ (18)

Il s'agit alors du 4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-N,N'-diphényl-2H-pyran-3-carboximidamide.

Ce composé **3a** peut exister sous plusieurs formes tautomères qui possèdent des liaisons hydrogène intramoléculaires et les formes I, IV et VI possèdent, chacune, deux liaisons hydrogène. Ces dernières structures peuvent raisonnablement être envisagées.



La spectrométrie de masse ne peut pas différencier ces formes, elles répondent toutes à un même poids moléculaire et une même formule brute. Pour cela nous avons effectué des analyses en RMN (proton et ^{13}C avec dept 135) pour confirmer la structure du composé formé.

I-1-2/ Etude en spectroscopie RMN du ^1H du composé 3a

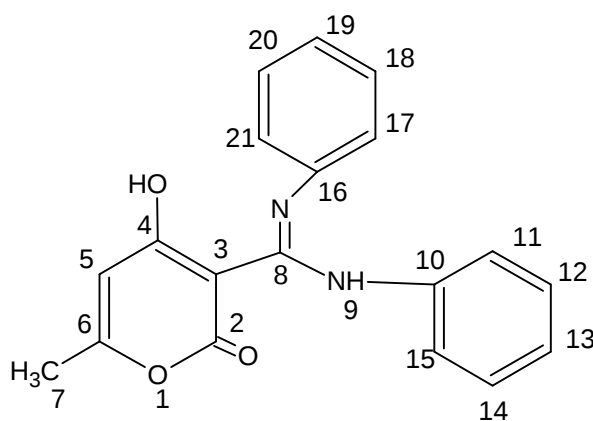
Dans cette partie nous avons réalisé les spectres dans les conditions suivants:
Le spectre RMN du ^1H est réalisé dans un appareil Nujeol GSX 270 WB à 270.00 MHz pour ^1H , en utilisant le CDCl_3 comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS). Sauf indications contraires nous utilisons cet appareil pour l'ensemble de nos analyses.

En effet dans le domaine des champs forts, apparaît un pic à $\delta = 2,23$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (7) pour les deux formes tautomères céto-énolique en (4). Un autres pics à $\delta=5,73$ ppm (S, 1H), correspondant au proton éthylénique H (5).

Dans le domaine des champs faibles, on observe un pic à $\delta = 14,18$ ppm (Large, 1H) correspondant à OH (4) et un autre à $\delta = 12,00$ ppm (Large, 1H) correspondant à NH (9).

L'apparition du pic caractéristique de OH (4) confirme l'existence de la forme IV.
Nous observons aussi les pics caractéristiques des protons des noyaux aromatiques.

Dans le tableau I-a, nous reportons les résultats enregistrés:

**3a**

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,23	S(1H)	CH ₃ (7)
5,73	S(1H)	H (5)
6,70-6,86	m	H (11, 12, 13, 14, 15)
7,14-7,98	m	H (17, 18, 19, 20, 21)
12,00	Large	NH (9)
14,18	Large	OH (4)

Tableau I-a : Résultats de RMN ¹H du composé 3a**I-1-3/ Etude en spectroscopie RMN du ¹³C du composé 3a**

Le spectre RMN du ¹³C est réalisé dans un appareil Nujeol GSX 270 WB à 67,5 MHz pour le (¹³C), en utilisant le CDCl₃ comme solvant. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS)

Dans les champs forts, à $\delta = 19,1$ et $19,5$ ppm apparaissent deux pics très intenses qui ne peuvent être attribués qu'à un groupement méthyle d'une pyrone-2, sous la forme I ou IV, ainsi nous observons aussi des pics caractéristiques des deux noyaux aromatiques.

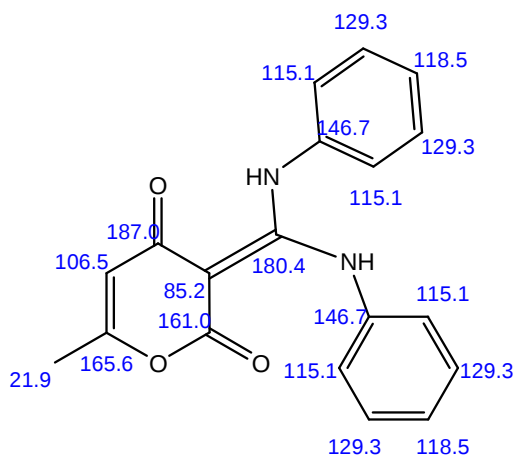
Sur le spectre RMN du Carbone-13 apparaît un pic caractéristique d'un carbonyle (C=O) en position C₄ d'une pyrone-4 à $\delta = 186,2$ ppm et à $\delta = 85,2$ ppm apparaît un pic caractéristique d'un groupement méthylène en C₃ ainsi nous observons un pic à $\delta = 182,5$ ppm correspondant à C₈ (C-(NH-C₆H₅)₂) de la forme (I), ce qui confirme l'existence de cette dernière.

En plus des pics de (I), ils apparaissent aussi des pics caractéristiques de la forme (IV) par apparition d'un pic à $\delta = 178,8$ ppm attribuable à C-OH (4), un autre à $\delta = 104,4$ ppm attribuable à C₃ et à $\delta = 168,9$ ppm attribuable à C₈.

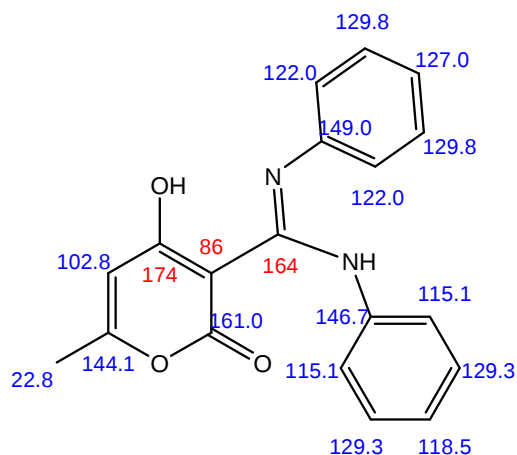
L'ensemble de ces résultats montre qu'en solution le composé **3a** existe en équilibre sous les deux formes tautomères I et IV.

Dans le tableau I-b, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **3a** :

Les résultats des spectres expérimentaux sont compatibles avec ceux réalisés par l'estimation théorique en RMN du carbone-13 [76].



Forme I



Forme IV

Estimation théorique en RMN du carbone-13 des formes tautomères I et IV

C_n	δ (ppm) du ^{13}C	C_n	δ (ppm) du ^{13}C
C_2	161,0	C_{10}	142,1
C_3 (Forme I)	85,2	C_{11}, C_{15}	117,4
C_3 (Forme IV)	104,4	C_{12}, C_{14}	128,2
$C_4(C=O)$ (Forme I)	186,2	C_{17}, C_{21} (Forme I)	119,8
$C_4(C-OH)$ (Forme IV)	178,8	C_{17}, C_{21} (Forme IV)	125,5
C_5 (Forme IV)	105,8	C_{18}, C_{20} (Forme IV)	129,3
C_5 (Forme I)	108,4	C_{18}, C_{20} (Forme I)	128,2
C_6 (Forme IV)	163,4	C_{13}	123,4
C_6 (Forme I)	140,3	C_{19} (Forme IV)	126,8
C_7 (Forme IV)	19,5	C_{19} (Forme I)	123,4
C_7 (Forme I)	19,1	C_{16} (Forme IV)	144,8
C_8 (Forme I)	182,5	C_{16} (Forme I)	142,1
C_8 (Forme IV)	168,9		

Tableau I-b : Résultats de RMN du ^{13}C du composé 3a

I-1-4/ Etude en spectroscopie infrarouge

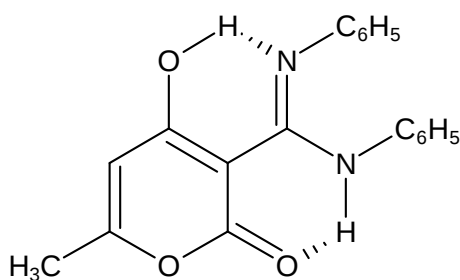
Les principales bandes obtenues dans KBr en pastilles se répartissent comme suit :

ν (cm^{-1}): 3478 - 3209 - 3031 – 1636 – 1550 – 1448– 1342 – 927 – 759 – 696.

Les deux bandes fines distinctes 1448 et 1636 cm^{-1} suggèrent la présence de la liaison $C=C$ en C_5-C_6 et de la liaison $C=O$ (2) de la pyrone-2

Quant aux bandes larges 3478 et 3208 cm^{-1} , elles correspondent respectivement aux liaisons $C-OH$ (4) associée par une liaison hydrogène et à la liaison $C-NH-$.

L'absence de la bande à 1725-1650 cm^{-1} caractéristique de la liaison $C=O$ (4) laisse supposer qu'à l'état solide le composé 3a est sous la forme tautomère IV.

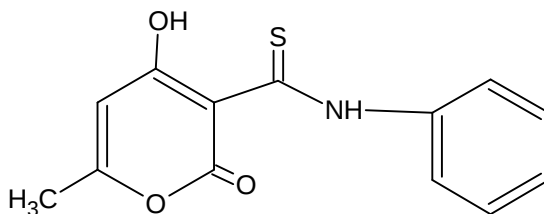


IV

I-1-5/ Etude en spectrométrie de masse du composé 3b

Le spectre de masse de **3b** montre un pic à $m/z = 261$ (100) qui est le pic de l'ion moléculaire M^+ confirmant ainsi la formule brute $C_{13}H_{11}O_3NS$.

Le pic moléculaire représente aussi le pic de base de la molécule ce qui confirme la stabilité de cette structure.



$m/z = 261$ (100)

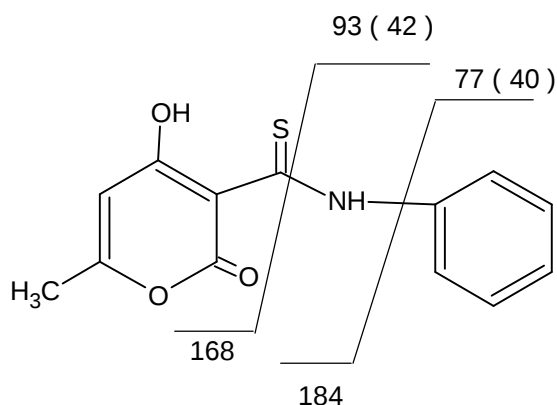
3b

- Au voisinage du pic moléculaire, nous observons trois pics intenses l'un de $M-1^{1+}$ à $m/z = 260$ (77) correspondant à $M-H^{1+}$ et les deux autres de $(M+1$, capture d'un proton) apparaît à $m/z = 262$ (28) et le troisième de $(M+2$, ^{34}S) apparaît à $m/z = 263$ (8) ce dernier est le pic de l'ama isotopique correspondant au soufre-34.

- Il apparaît un pic très intense à $m/z = 228$ (87) qui ne peut être attribué qu'au fragment $[(M-H_2O) - CH_3]^{1+}$.

Les modes de fragmentations sont basés sur les résultats de la littérature [23] enregistrés pour les composés hétérocycliques, en particulier pour les 2- pyrones.

- Le pic à $m/z = 245$ (2) correspond à l'ion $[(M-CH_3)-H]^+$ de formule brute $C_{12}H_{11}O_3NS]^+$.
- On trouve aussi un pic à $m/z = 93$ (42) issu de $M-C_6H_5NH_2]^+$ et un autre à $m/z = 77$ (40) correspondant au noyau aromatique.



3b

L'apparition des pics issus de la fragmentation de la 2-pyrone à $m/z = 85$ (32) et à $m/z = 69$ (12) confirment la conservation du cycle 2-pyrone.

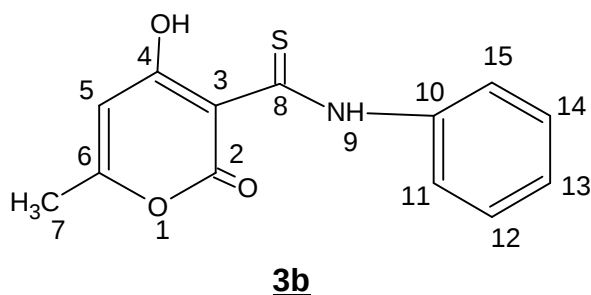
I-1-6/ Etude en spectroscopie RMN du 1H du composé 3b

Pour ce composé le spectre RMN du 1H est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Proton: 300.13 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

- Dans le domaine des champs forts, nous observons des pics caractéristiques de la TAL **1**, à $\delta = 2,30$ ppm (S, 3H), correspondants aux trois protons équivalents de CH_3 (7), à $\delta=6,37$ ppm (S, 1H), correspondant au proton éthylénique H (5).

- Entre 7,31 ppm et 7,53 ppm apparaissent les pics caractéristiques du noyaux aromatique, à $\delta = 7,31$ ppm (t, 1H) correspondant à H (13), à $\delta = 7,43$ ppm (t, 2H) correspondant à (H₁₂ et H₁₄) et à $\delta = 7,53$ ppm (d, 2H) correspondant à (H₁₁ et H₁₅).
- Nous observons au champs faibles deux pics, l'un à $\delta = 12,92$ ppm caractéristique de N-H (9) et un autre à $\delta = 15,89$ ppm caractéristique de OH (4).

Dans le tableau I-c, nous reportons les résultats de RMN du proton enregistrés pour le composé **3b** :



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,30	S (3H)	CH ₃ (7)
6,37	S (1H)	H(5)
7,31	t (1H, J=7.2 Hz)	H(13)
7,43	t (2H, J=7.5Hz)	H ₁₂ , H ₁₄
7,53	d (2H, J= 7.86Hz)	H ₁₁ , H ₁₅
12,92	S (1H)	NH(9)
15,89	large (1H)	OH(4)

Tableau I-c : Résultats de RMN ¹H du composé **3b**

En conclusion, nous pouvons dire que ces résultats confirment la structure **3b** proposée.

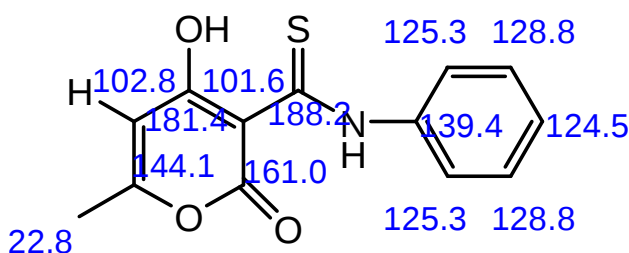
I-1-6/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C du composé 3b avec dept 135

Le spectre RMN du ^{13}C est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Carbone: 75.47 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

En effet le spectre dept 135 montre 5 pics à $\delta = 19,1$ ppm CH_3 (7), à $\delta = 102,6$ ppm CH (5) et à $\delta = 124,8$ ppm CH (13), $\delta = 127,0$ ppm CH (12) et CH (14) et $\delta = 128,62$ ppm CH (11) et CH (15).

Le nombre de pics qui apparaissent sur le spectre RMN du ^{13}C correspond aux nombres de carbones que contient le composé **3b**.

Dans le tableau I-d, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 avec la nature du signal en dept 135 enregistrés pour le composé **3b** :



Estimation théorique en RMN du carbone-13 [76]

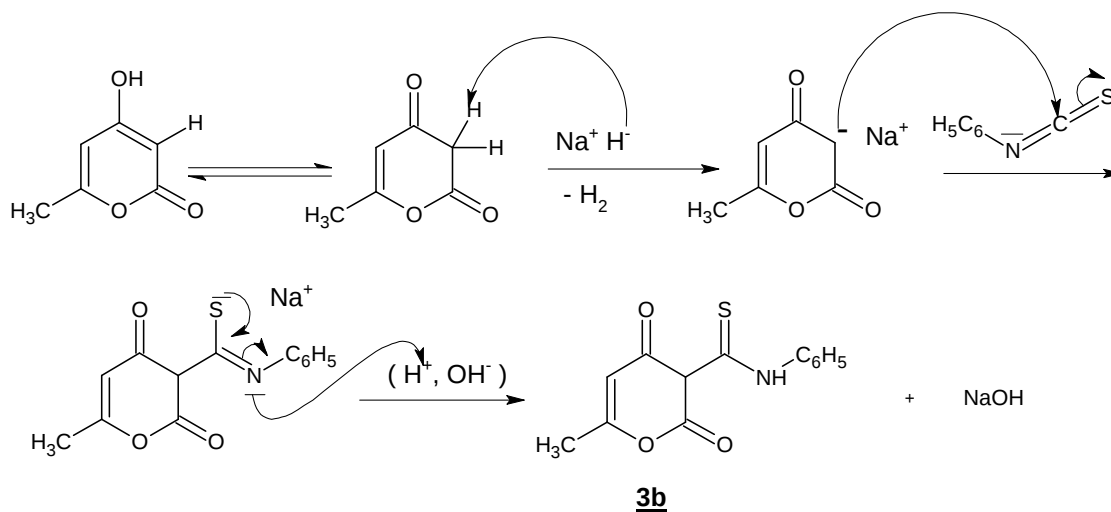
C_n	$\delta(\text{ppm})$ du ^{13}C	Nature du signal en dept 135
C_2	165,3	N'apparaît pas
C_3	97,6	N'apparaît pas
C_4	175,7	N'apparaît pas
C_5	102,6	+
C_6	162,8	N'apparaît pas
C_7	19,1	+
C_8	187,5	N'apparaît pas
C_{10}	137,1	N'apparaît pas
C_{11}, C_{15}	127,0	+
C_{12}, C_{14}	128,6	+
C_{13}	124,8	+

Tableau I-d : Résultats de RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 3b

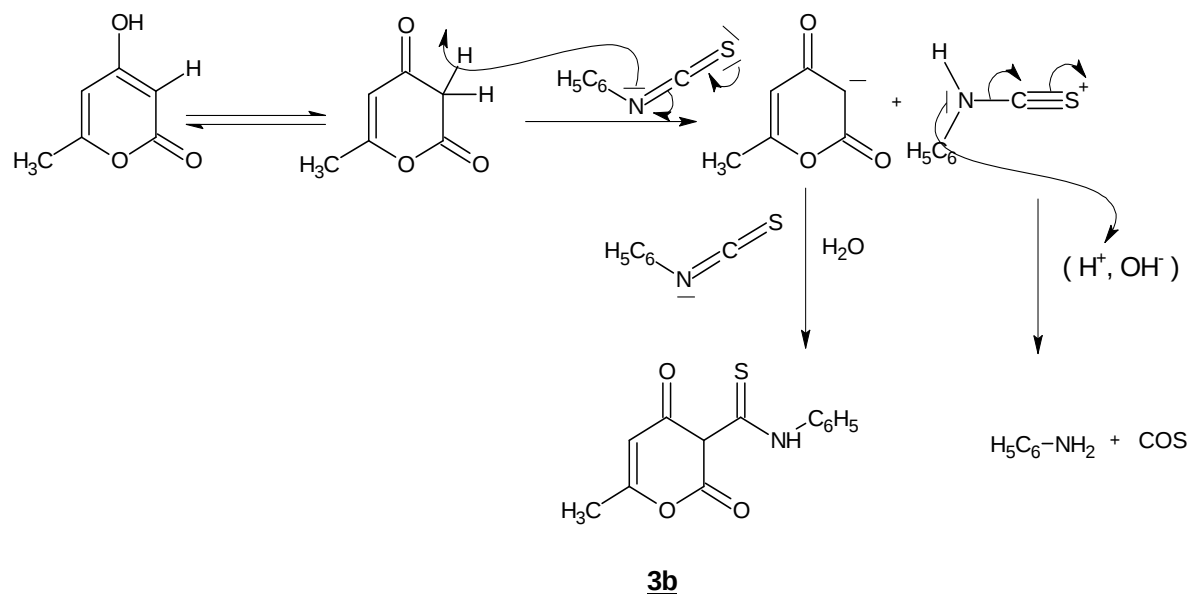
I-2 Mécanisme de la réaction

Dans la réaction nous avons utilisé l'hydruide de sodium à 20 % comme catalyseur basique, le mécanisme que nous proposons est le suivant :

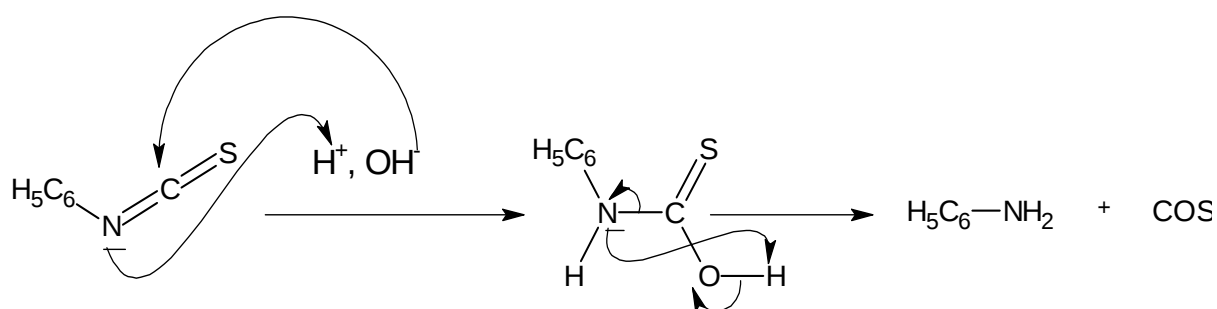
1)- Formation d'un carbanion en C_3 (entité nucléophile) par action de H^- sur la TAL 1:



2)- le carbanion peut se former aussi par l'action du doublet de l'azote de l'arylisothiocyanate qui va provoquer la formation du carbanion sur le carbone en position 3 de la TAL 1:



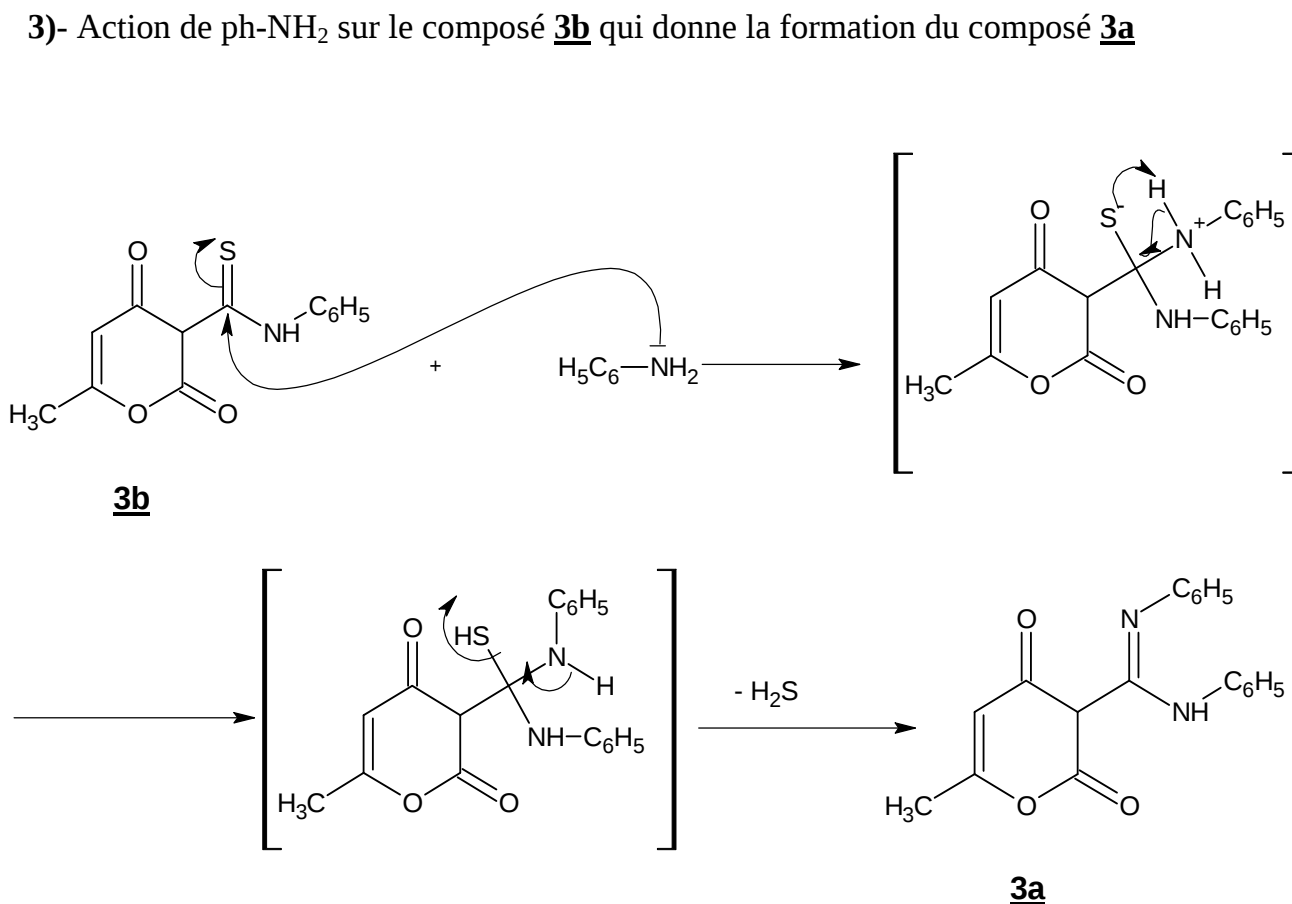
Selon la littérature [11] l'hydrolyse du phénylisothiocyanate conduit à une désamination qui donne l'aniline avec dégagement du COS.



Lors de l'étude du mécanisme d'hydrolyse basique des alkyl N-alkylthiocarbamate ester [22], les auteurs ont montrés après une étude cinétique d'une hydrolyse basique ($\text{pH} > 6,5$) que le mécanisme E1 implique l'élimination de l'ion éthylate à partir de l'anion thione carbamate avec formation d'un intermédiaire isothiocyanate qui se

décompose rapidement pour former de l'éthylamine, de l'éthanol et du COS. Ces derniers ont montrés aussi que l'eau agit comme catalyseur basique. Donc lorsqu'on ajoute de l'eau au mélange réactionnel, une partie des thiocarbamates formés s'hydrolyse et libère de l'aniline.

L'ensemble de ces données bibliographiques nous permet de proposer un mécanisme raisonnablement acceptable pour la formation de **3a**:



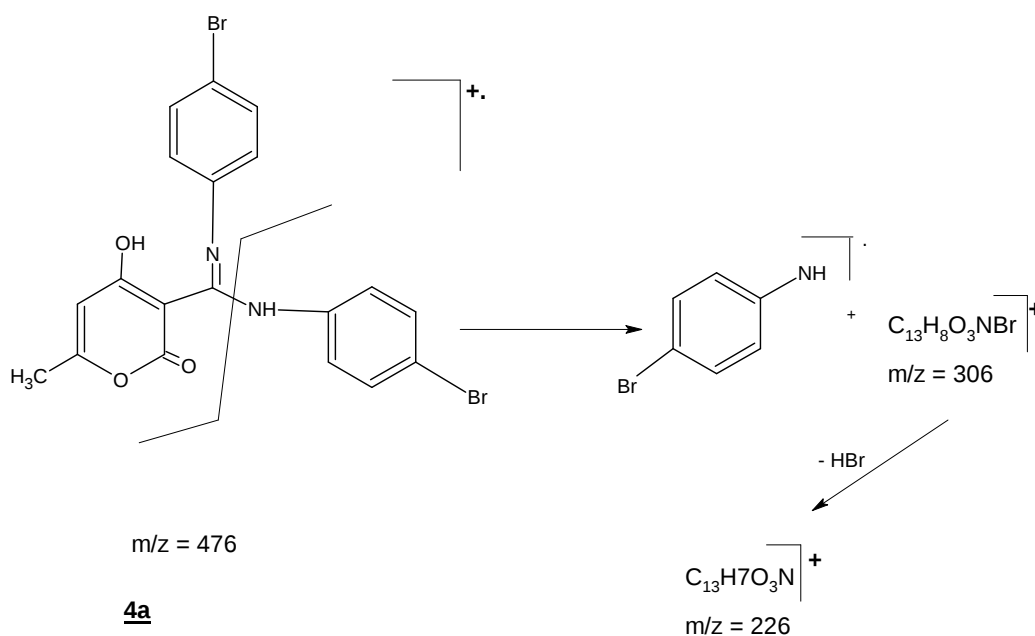
I-3- Action de 4-bromo phénylisothiocyanate

Par la même méthode de synthèse que celle citée précédemment, l'action du 4-bromo phénylisothiocyanate sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) **1** conduit aussi à la formation de deux produits, dont l'un est isolé dans la phase organique **4a** et l'autre dans la phase aqueuse **4b**.

Après une étude spectroscopique détaillée, nous avons conclu que le produit de condensation est **4b**. Il se sépare dans la phase aqueuse et le composé **4a** est obtenu par l'attaque du 4-bromo aniline qui se forme lors de l'hydrolyse du 4-bromo phénylthiocyanate sur le composé **4a**. Le mécanisme de la réaction est le même que celui donné précédemment.

I-3-1/ Etude en spectrométrie de masse du composé 4a

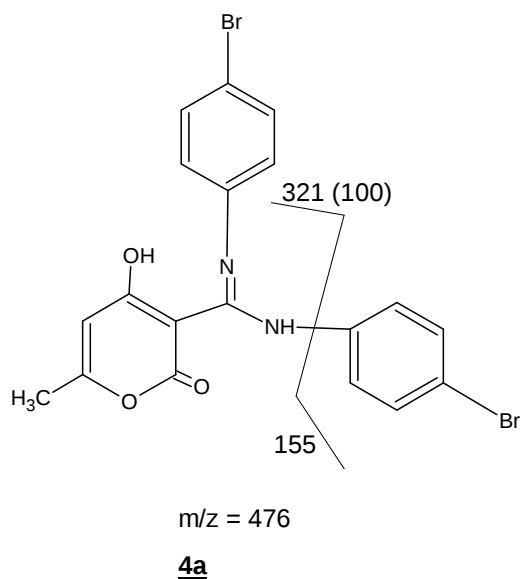
Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 477$ (52, $M+H$, $2 \times {}^{79}\text{Br}$), un autre à $m/z = 479$ (100, $M+H$, ${}^{81}\text{Br}$, ${}^{79}\text{Br}$) et à $m/z = 481$ (50, $M+H$, $2 \times {}^{81}\text{Br}$) pics isotopiques du Brome correspondants à $(M+H)^+$ et à $m/z = 499$ (4, $M+Na$, $2 \times {}^{79}\text{Br}$), à $m/z = 501$ (9, $M+Na$, ${}^{81}\text{Br}$, ${}^{79}\text{Br}$), $m/z = 503$ (5, $M+Na$, $2 \times {}^{81}\text{Br}$) correspondants à $(M+Na)^+$, ce qui confirme la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ du composé **4a**. L'analyse en LC-MS-MS montre deux pics intenses à $m/z = 306$ et à $m/z = 226$ qui correspondent aux fragments $[(M - (4\text{-Br C}_6\text{H}_5\text{NH})]^+$ et $[(M - (4\text{-Br C}_6\text{H}_5\text{NH})]^+ - (\text{HBr})$.



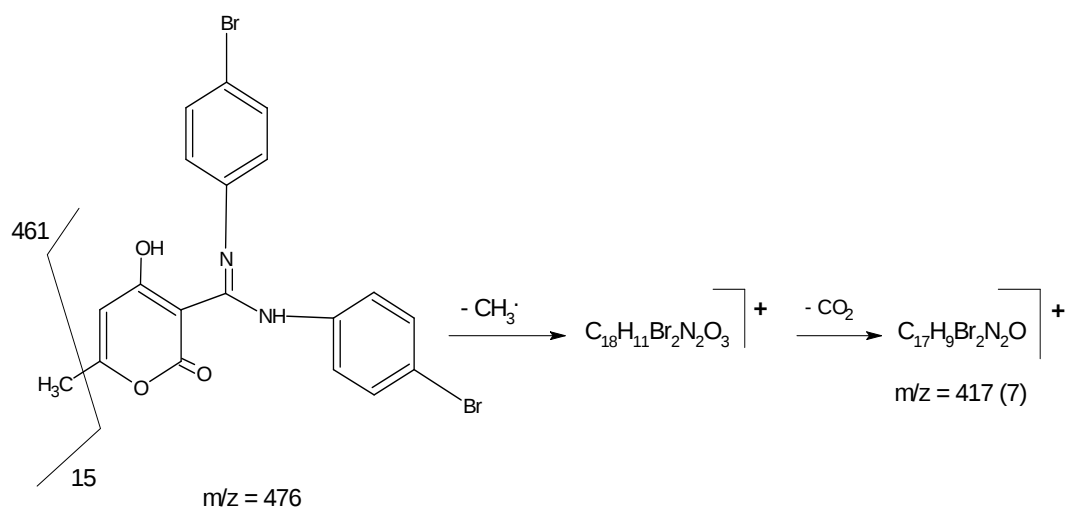
Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre un pic à $m/z = 477$ (9) qui correspond à l'ion moléculaire $(M+1)^+$ confirmant la formule brute $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$.

Ainsi, nous observons les différents fragments que peut donner la molécule :

- Un pic très intense à $m/z = 321$ (100) qui est le pic de base correspondant au fragment $M-C_6H_4Br^{1+}$.

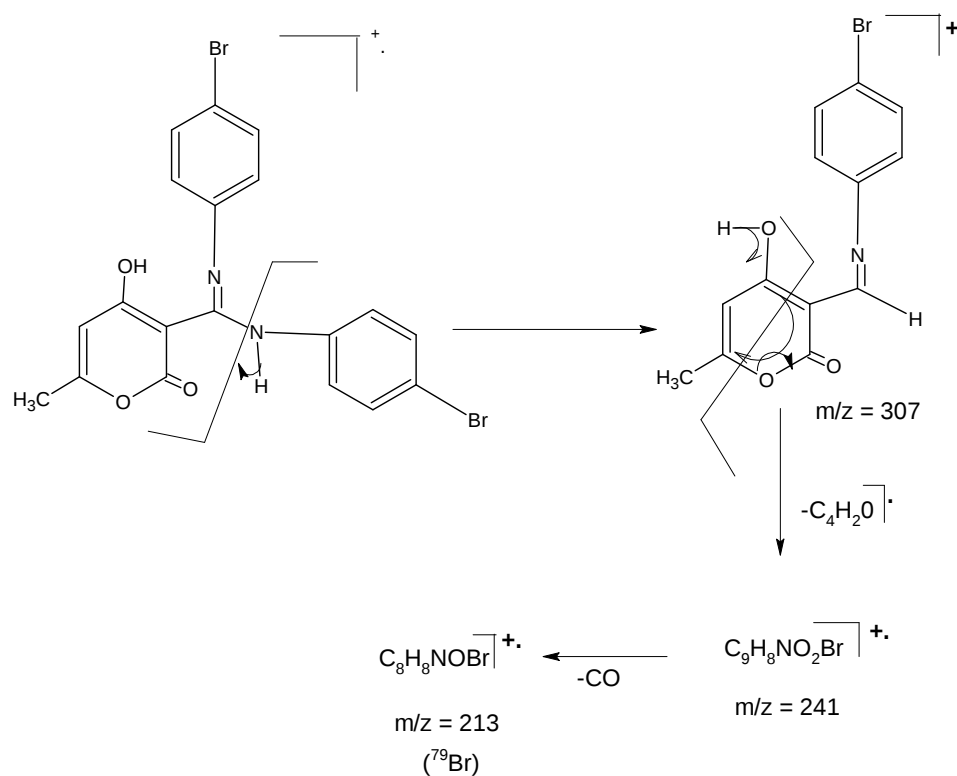


- Le pic à $m/z = 417$ (7) issu des fragmentations ci-dessous :

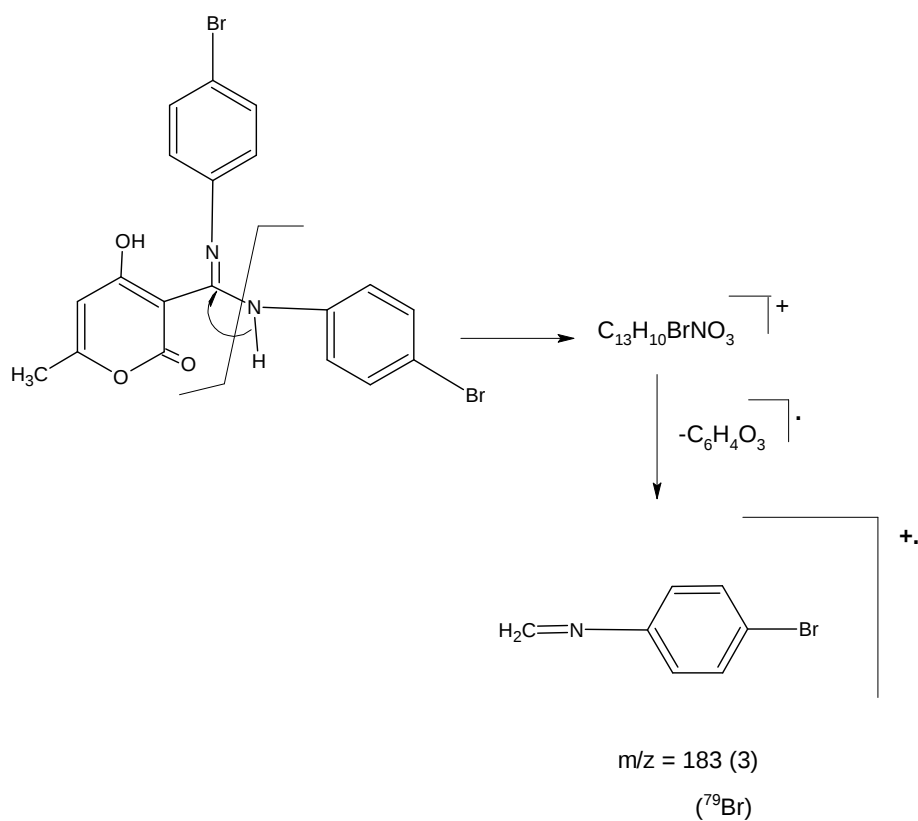


- Nous observons aussi un pic à $m/z = 213$ suivi du pic isotopique d'isotope ^{81}Br à $m/z = 215$ ce qui confirme l'existence du brome.

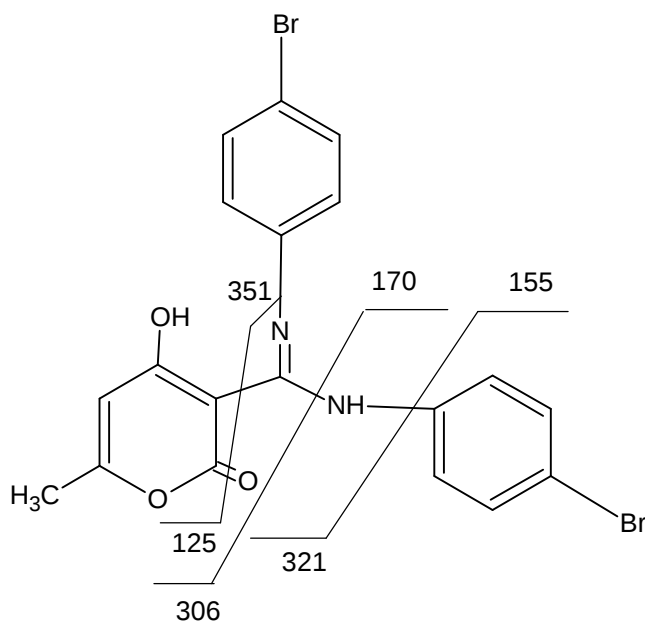
Le fragment qui donne le pic à $m/z = 213$ est issu de la fragmentation suivante :



Nous observons aussi un pic à $m/z = 183$ (3) issu de la fragmentation suivante :



D'autres pics observés sur le spectre sont représentés dans le schéma ci-dessous :



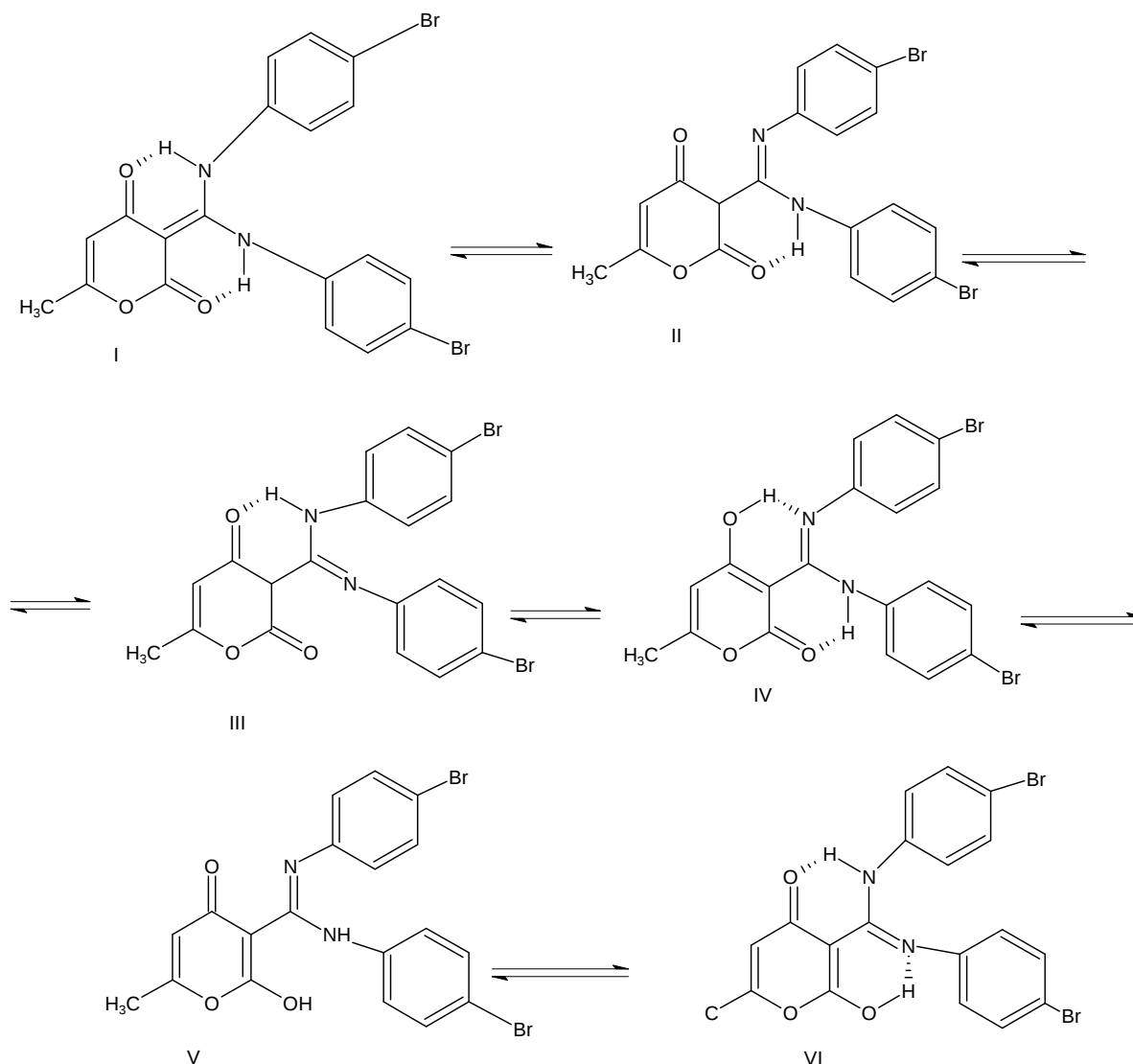
$$m/z = 476$$

L'absence des pics isotopiques du soufre à (M+6), indique que la molécule ne contient pas de soufre.

L'apparition des pics caractéristiques de la TAL à $m/z = 125$ (18) et à $m/z = 107$ (9) correspondant à $(\text{TAL}-\text{H}_2\text{O})^+$ confirment la conservation de cette dernière.

L'apparition du pic à $m/z = 75$ (24) confirme aussi la présence du noyau aromatique.

Le composé **4a** peut exister aussi sous plusieurs formes tautomères qui possèdent des liaisons à hydrogène intramoléculaire et les formes I, IV et VI possèdent chacune deux liaisons à hydrogène donc ces dernières peuvent raisonnablement être les plus envisagées.



La spectrométrie de masse ne peut pas à lui seul confirmer l'une de ces structures, qui répondent toutes à la même formule brute.

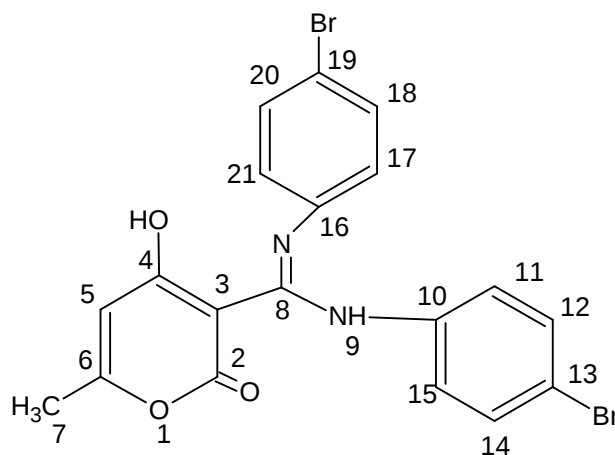
Pour cela nous avons effectué des analyses en RMN (proton et ^{13}C avec dept 135) pour confirmer la structure du composé formé.

I-3-2/ Etude en spectroscopie RMN du ^1H du composé 4a

Dans le domaine des champs forts, apparaît un pic à $\delta = 2,27$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (7), un autre à $\delta = 5,93$ ppm (S, 1H), correspondant au proton éthylénique H (5) et dans le domaine des champs faibles, on observe un pic à $\delta = 13,20$ ppm (S, 1H, NH) et un autre à $\delta = 14,30$ ppm (large, OH).

Nous observons aussi les pics caractéristiques des protons aromatiques par la présence de quatre doublets entre 7,43 ppm et 7,62 ppm.

Dans le tableau I-e, nous reportons les résultats enregistrés:



4a

δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,27	S (3H)	CH ₃ (7)
5,93	S (1H)	H(5)
7,43	d (2H, J = 8,1Hz)	H ₁₁ , H ₁₅
7,49	d (2H, J= 8,1 Hz)	H ₁₂ , H ₁₄
7,55	d (2H, J= 8,1 Hz)	H ₁₇ , H ₂₁
7,62	d (2H, J= 7,8 Hz)	H ₁₈ , H ₂₀
13,20	S (1H)	NH(9)
14,30	large	OH (4)

Tableau I-e : Résultats de RMN ¹H du composé 4a

I-3-3/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C du composé 4a

Sur le spectre RMN du Carbone-13 apparaît un pic caractéristique d'un carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) en position C_4 d'une pyrone-4 à $\delta = 188,8$ ppm et à $\delta = 88,9$ ppm apparaît un pic caractéristique d'un groupement méthylène en C_3 ainsi nous observons un pic à $\delta = 182,9$ ppm correspondant à C_8 ($\text{C}=\text{C}-(\text{NH})_2$) de la forme (I), ce qui confirme l'existence de cette dernière.

En plus des pics de (I), apparaissent aussi des pics caractéristiques de la forme (IV) par la présence d'un pic à $\delta = 174,9$ ppm attribuable à $\text{C}-\text{OH}$ (4), un autre à $\delta = 103,3$ ppm attribuable à C_3 et à $\delta = 166,3$ ppm attribuable à C_8 . L'ensemble de ces résultats montre qu'en solution le composé **4a** existe sous les deux formes tautomères I et IV.

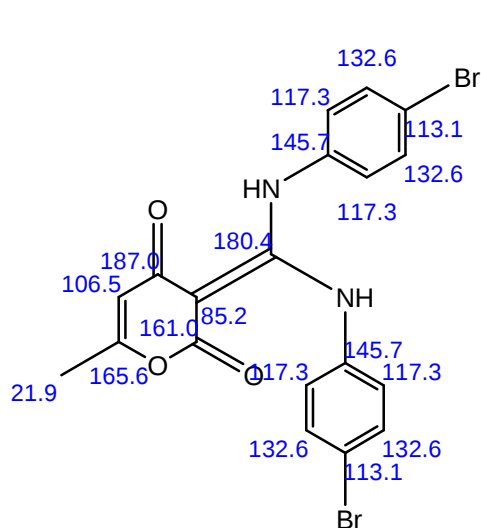
Dans les champs forts, à $\delta = 19,97$ et $19,55$ ppm apparaissent deux pics très intenses qui ne peuvent être attribuables qu'à un groupement méthyle d'une pyrone-2 sous les deux formes cétone et énone en $\text{C}(4)$, ainsi nous observons aussi des pics caractéristiques des deux noyaux aromatiques.

La conservation des pics caractéristiques de la 2-pyrone à $\delta = 188,8$ ppm ($\text{C}=\text{O}$ (4), forme I), à $\delta = 174,87$ ppm ($\text{C}-\text{OH}$ (4), forme IV) et à $\delta = 163,21$ ppm ($\text{C}=\text{O}$ (2)) confirme la conservation de la 2-pyrone.

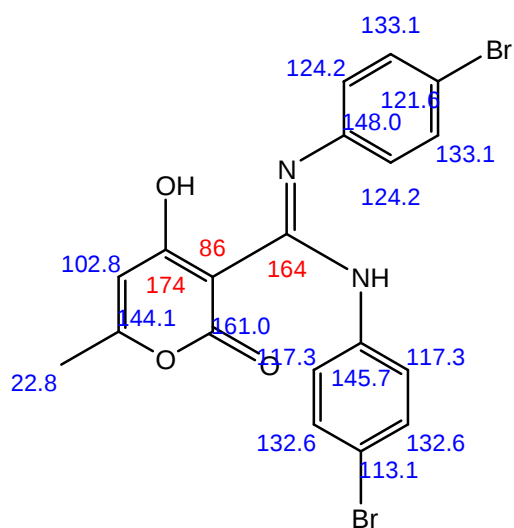
Dans le tableau I-f, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **4a** :

C _n	δ (ppm) du ¹³ C	C _n	δ (ppm) du ¹³ C
C ₂	162,3	C ₁₇ , C ₂₁ (forme IV)	126,1
C ₃	88,9	C ₁₇ , C ₂₁ (forme I)	117,1
C ₄ (C=O, forme IV)	188,8	C ₁₈ , C ₂₀ (forme IV)	135,6
C ₄ (C-OH, forme I)	174,9	C ₁₈ , C ₂₀ (forme I)	132,3
C ₅ (forme IV)	103,3	C ₁₃	131,8
C ₅ (forme I)	108,0	C ₁₉	119,9
C ₆ (forme I)	165,7	C ₁₆ (forme IV)	158,7
C ₆ (forme IV)	139,2	C ₁₆ (forme I)	137,6
C ₇ (forme IV)	20,0		
C ₇ (forme I)	19,6		
C ₈ (forme I)	182,9		
C ₈ (forme IV)	166,3		
C ₁₀	137,6		
C ₁₁ , C ₁₅	117,1		
C ₁₂ , C ₁₄	132,3		

Tableau I-f : Résultats de RMN du ^{13}C du composé 4a



Forme I



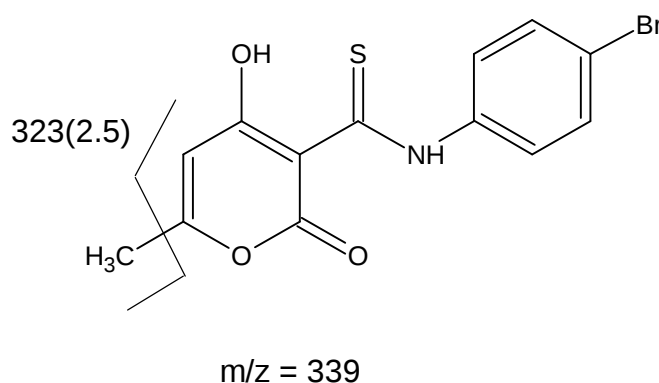
Forme IV

Estimation théorique en RMN du carbone-13 des formes tautomères I et IV
du composé 4a [76]

I-3-4/ Etude en spectrométrie de masse du composé 4b

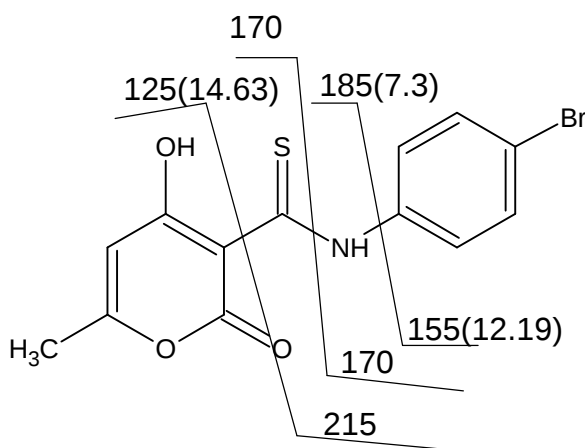
Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI⁺, montre des pics à $m/z = 340$ (100, M+H, ⁷⁹Br), à $m/z = 342$ (80, M+H, ⁸¹Br), à $m/z = 363$ (9, M+Na, ⁷⁹Br) et à $m/z = 365$ (7, M+Na, ⁸¹Br), dû à la présence des deux Bromes ce qui confirme l'existence de M⁺ du composé **4b**.

-Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre un pic à $m/z = 323$ (3) pour l'isotope ⁷⁹Br et à $m/z = 325$ (3) pour l'isotope ⁸¹Br qui correspondent à l'ion moléculaire (M - ·CH₃)⁺ suivit d'une perte d'un H[·], confirmant la formule brute du composé **4b** C₁₃H₁₀BrNO₃S, M=339.

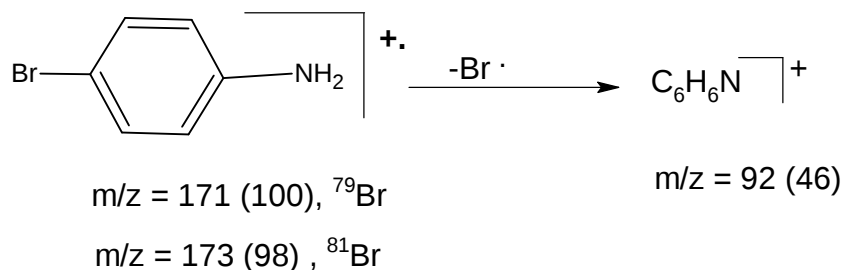


4b

D'autres fragmentations observées aussi sur le spectre, sont représentées ci-dessous :



Le pic à $m/z = 170$ n'apparaît pas sur le spectre par contre on observe deux pics très intenses à $m/z = 171$ (100) et à $m/z = 173$ (98) ces derniers correspondent au fragment :



- L'apparition du pic à $m/z = 137$ (12) est obtenu à partir du fragment ($\text{M} - \text{C}_6\text{H}_5\text{BrN}^{\cdot}$) qui est suivi du départ d'une molécule d'eau et d'un radical $\cdot\text{CH}_3$.

- Les pics caractéristiques de la TAL sont présent à $m/z = 125$ (15), $m/z = 85$ (22) et à $m/z = 65$ (54) ce qui confirme la conservation du noyau pyronique.

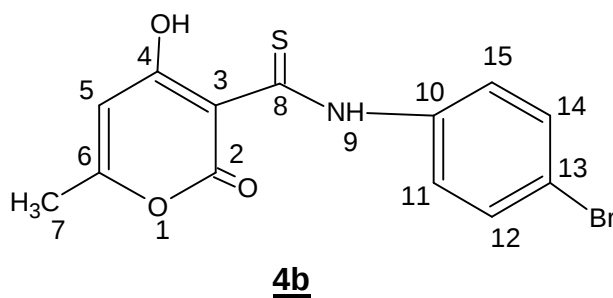
L'ensemble de ces observations confirme la structure du composé **4b** proposé.

I-3-5/ Etude en spectroscopie RMN du ^1H du composé 4b

Dans le domaine des champs forts, apparaît un pic à $\delta = 2,29$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (7), un autre à $\delta = 6,38$ ppm (S, 1H), correspondant au proton éthylénique H (5) et dans le domaine des champs faibles apparaît deux pics dont l'un à $\delta = 12,70$ ppm (S, 1H) correspondant à NH (9) et un autre à $\delta = 15,30$ ppm (large, 1H) correspondant à OH (4).

Vers 7,58 ppm et 7,63 ppm apparaissent les pics du noyau aromatiques

Dans le tableau I-g, nous reportons les résultats enregistrés:



δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,29	S (3H)	CH ₃ (7)
6,38	S (1H)	H(5)
7,58	d (2H)	H ₁₁ , H ₁₅
7,63	d (2H)	H ₁₂ , H ₁₄
12,70	S (1H)	NH(9)
15,30	large	OH (4)

Tableau I-g : Résultats de RMN ¹H du composé 4b

I-3-6/ Etude en spectroscopie RMN du ¹³C du composé 4b

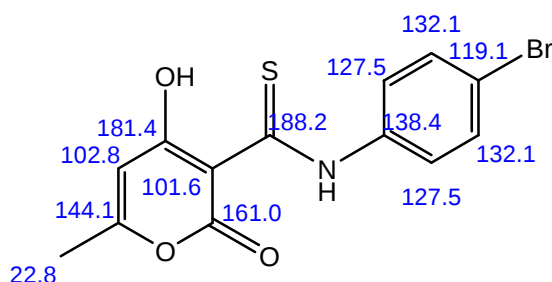
Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre est en accord avec le nombre de carbone de la molécule.

Les pics caractéristiques de la TAL **1** apparaissent à $\delta = 174,8$ ppm (C₄), à $\delta = 166,0$ ppm (C₂), à $\delta = 102,9$ ppm (C₅), à $\delta = 99,7$ ppm (C₃) et à $\delta = 20,0$ ppm (C₇).

Le déplacement chimique du groupement C=S (8) apparaît à $\delta = 188,7$ ppm.

Nous observons aussi l'apparition des pics caractéristiques du noyau aromatique à $\delta = 137,4$ ppm (C₁₀), à $\delta = 120,0$ ppm (C₁₃), à $\delta = 132,7$ ppm (C₁₂, C₁₄) et à $\delta = 128,0$ ppm (C₁₁, C₁₅).

Dans le tableau I-h, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **4b** :



Estimation théorique en RMN du carbone -13 du composé **4b** [76]

C _n	δ (ppm) du ¹³ C	C _n	δ (ppm) du ¹³ C
C ₂	166,0	C ₈	188,7
C ₃	99,7	C ₁₀	137,4
C ₄	174,8	C ₁₁ , C ₁₅	128,0
C ₅	102,9	C ₁₂ , C ₁₄	132,7
C ₆	163,2	C ₁₃	120,0
C ₇	20,0		

Tableau I- : Résultats de RMN du ¹³C du composé **4b**

I-4- Action du 2,5-diméthoxy phénylisothiocyanate

En présence d'hydrure de sodium et du DMF, l'action du 2,5-diméthoxy phénylisothiocyanate sur la TAL **1** conduit à la formation de deux produits **5a** et **5b**. Le composé **5a** est récupéré dans la phase organique et le composé **5b** est isolé de la phase aqueuse après acidification avec du HCL 1N.

L'étude spectroscopique montre toujours que le produit de condensation est celui de la phase aqueuse **5b** et que le deuxième composé qui se forme est obtenu lors de l'hydrolyse du 2,5-dimethoxy phénylisothiocyanate suivi d'une formation de 2,5-diméthoxy aniline qui réagit après sur le composé **5b** en donnant le composé **5a**.

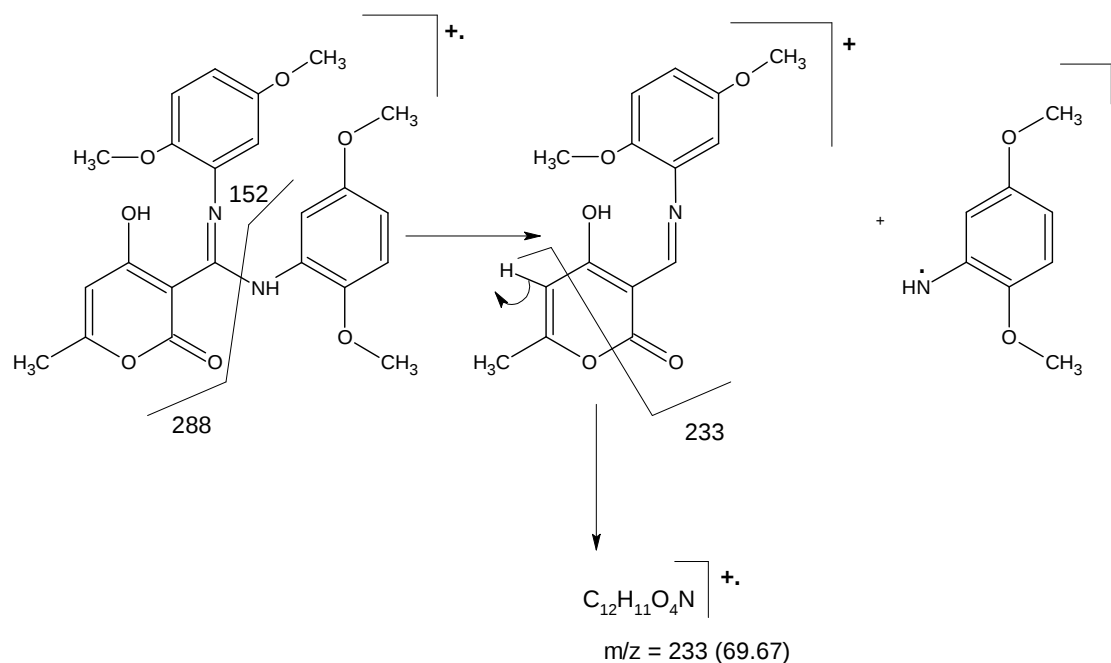
I-4-1/ Etude en spectrométrie de masse du composé 5a

Le spectre de masse en mode ESI⁺, montre deux pics à $m/z = 441$ (100, M+H) et à $m/z = 463$ (20, M+Na, ce qui confirme l'existence de M⁺ du composé **5a**.

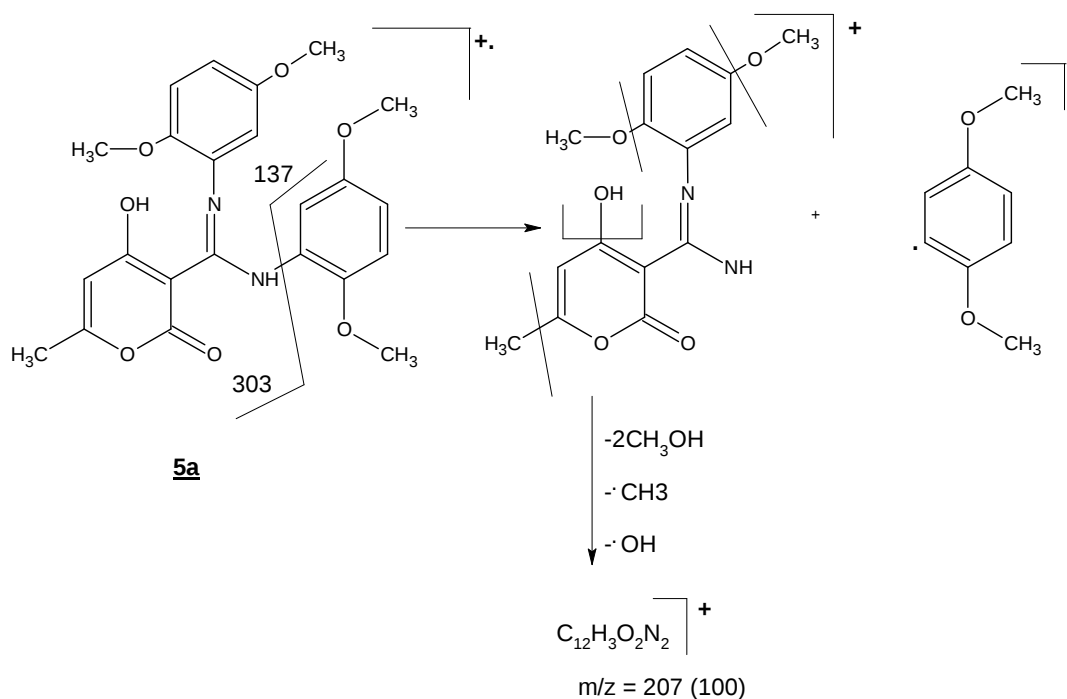
Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre un pic à $m/z = 368$ (14) qui correspond à l'ion moléculaire (M-CO₂)⁺ confirmant la formule brute C₂₃H₂₄O₇N₂ M=440.

Il apparaît un pic à $m/z = 358$ (29), ce dernier correspond à [M- 2 x (CH₃OH)] suivit d'une perte d'une molécule d'eau en donnant un fragment de formule brute C₂₁H₁₆O₅N₂¹⁺.

Le pic à $m/z = 233$ (70) correspond aux fragmentations suivantes :



Un autre pic à $m/z = 207(100)$ obtenu par la fragmentation ci-contre représente le pic de base de la molécule ce qui confirme sa stabilité :



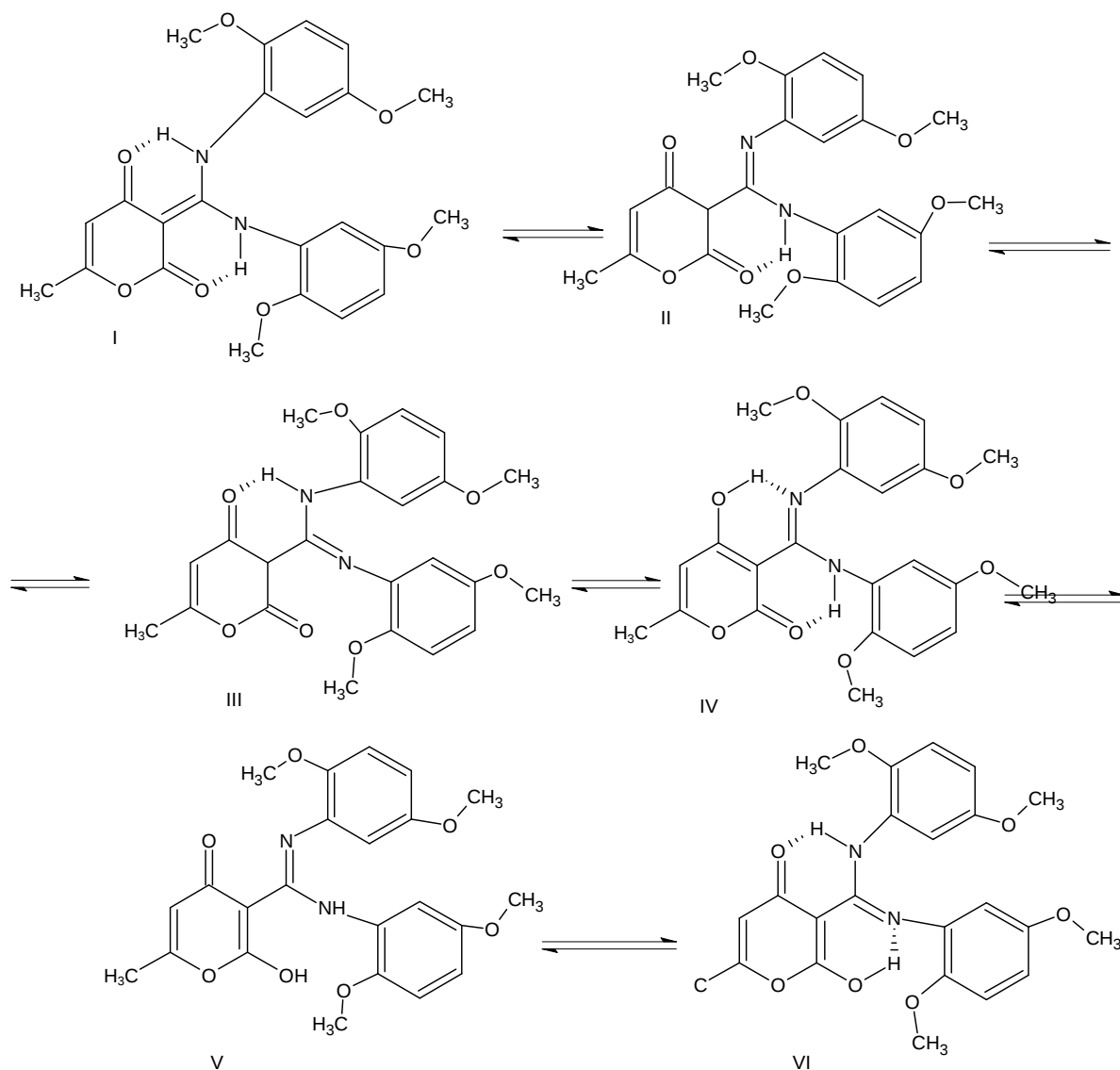
Un pic à $m/z = 253$ (9) correspond à $[(\text{M}^+ - \text{TAL}) - 2 \times (\text{OCH}_3)]$.

L'apparition des pics caractéristiques de la TAL implique la conservation de cette dernière.

L'ensemble des fragments qui apparaissent confirme la structure du composé **5a**.

Le composé **5a** peut exister sous plusieurs formes tautomères qui possèdent des liaisons hydrogène intramoléculaire et plus le nombre de liaisons hydrogène est élevé plus la stabilité d'une structure est élevée donc les formes I, IV et VI peuvent raisonnablement être les plus envisagées.

Pour cela nous avons effectué des analyses en spectrométrie de masse et en RMN (proton et ^{13}C avec DEPT 135) pour confirmer la structure du composé formé.



La spectrométrie de masse ne peut pas différencier entre ces formes, elles répondent toutes à une même formule brute.

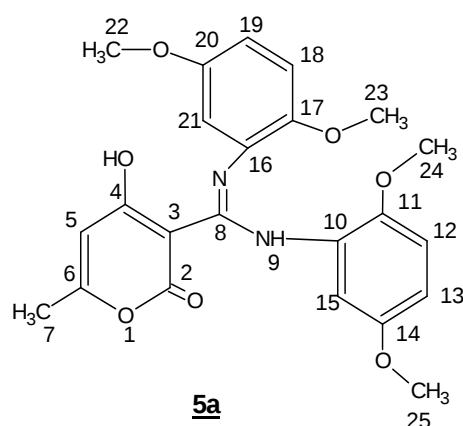
I-4-2/ Etude en spectroscopie RMN du ^1H du composé 5a

Le spectre RMN du proton montre trois pics dans le domaine des champs forts, à $\delta = 2,24$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (7), un autre à $\delta = 3,80$ ppm (S, 3H), correspondant aux trois protons identiques de CH_3 (17) et un autre à $\delta = 3,90$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (16).

Dans le domaine des champs faibles, on observe un pic à $\delta = 13,20$ ppm (S, 1H) correspondant à NH (9) et un autre large à $\delta = 14,20$ ppm correspondant à OH (4).

Nous observons aussi les pics caractéristiques des protons aromatiques.

Dans le tableau I-i, nous reportons les résultats enregistrés:



δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,24	S (3H)	CH ₃ (7)
3,80	S (3H)	CH ₃ (22), CH ₃ (25)
3,90	S (3H)	CH ₃ (23), CH ₃ (24)
6,25	S (1H)	H(5)
7,40	d (1H, J = 7)	H(13)
7,58	d (1H, J = 7)	H(12)
7,60	S (1H)	(H15)
7,67	d (1H, J= 8.2)	H(19)
7,70	d (1H, J= 8.1)	H(18)
8,12	S(1H)	H(21)
13,20	S(1H)	NH(9)
14,20	Large	OH (4)

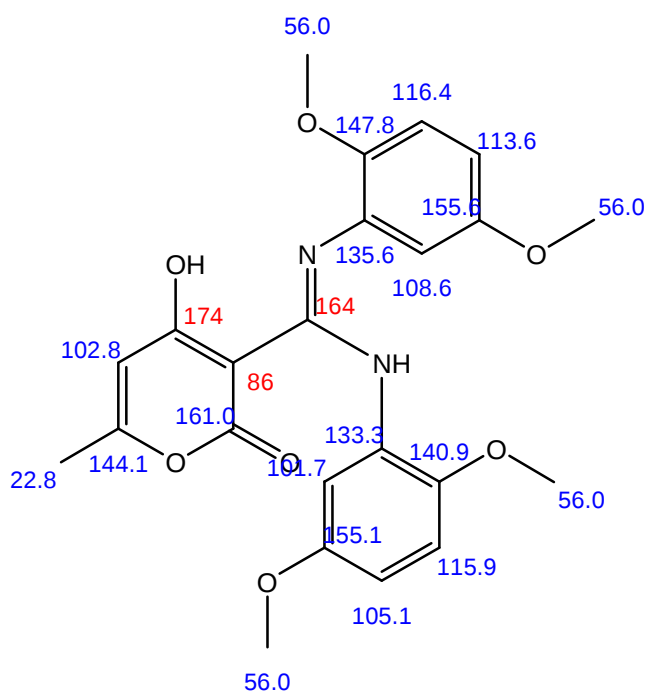
Tableau I-i Résultats de RMN ¹H du composé 5a

I-4-3/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C du composé **5a**

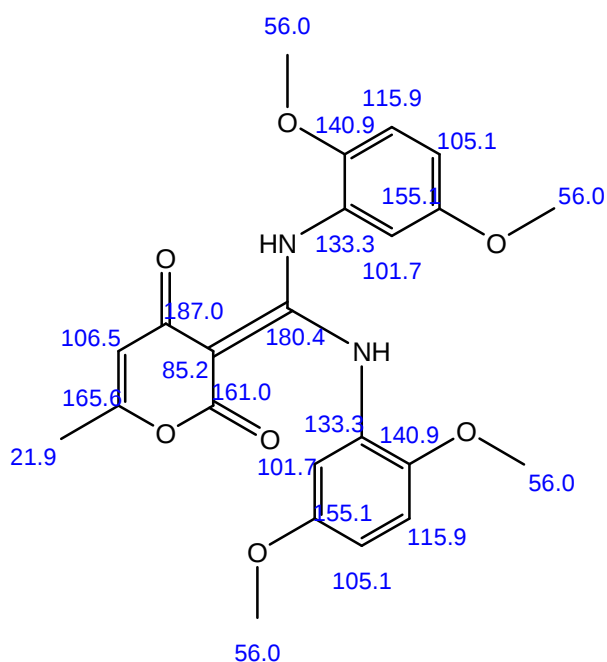
Dans les champs forts, à $\delta = 19,6$ -19,9 ppm apparaît un pic très intense dédoublé qui ne peut être attribuable qu'à un groupement méthyle d'une pyrone-2 pour les deux formes tautomère I et IV, ainsi nous observons aussi des pics caractéristiques des deux noyaux aromatiques.

La conservation des pics caractéristiques de la 2-pyrone à $\delta = 189,9$ ppm ($\text{C}=\text{O}$ (4), forme I), à $\delta = 162,9$ ppm ($\text{C}=\text{O}$ (2)) et à $\delta = 174,9$ ppm ($\text{C}-\text{OH}$ (4), forme IV) confirme la conservation de la 2-pyrone.

Dans le tableau I-j, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **5a** :



Forme I



Forme IV

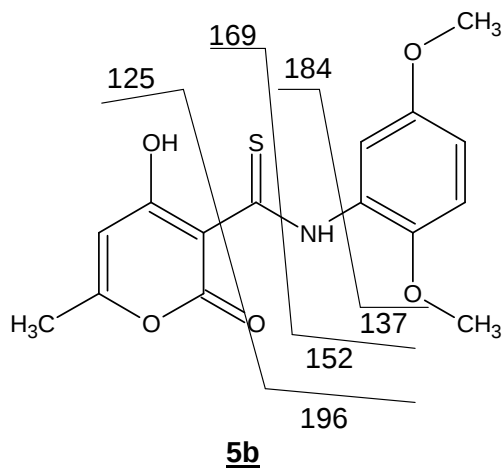
Estimation théorique en RMN du carbone-13 du composé **5a [76]**

C_n	δ (ppm) du ^{13}C	C_n	δ (ppm) du ^{13}C
C_2	162,9	C_{12} ,	126,9
C_3	88,9	C_{18} (forme I)	131,1
C_4 (C-OH, forme I)	174,9	C_{18} (forme IV)	126,9
C_4 (C=O, forme IV)	189,9	C_{13} ,	125,5
C_5 (forme I)	100,8	C_{19} (forme IV)	125,5
C_5 (forme IV)	103,3	C_{19} (forme I)	130,8
C_6 (forme IV)	165,0	C_{14} , C_{20}	149,0
C_6 (forme I)	139,8	C_{21} (forme I)	125,6
C_7 (forme IV)	19,6	C_{21} (forme IV)	124,3
C_7 (forme I)	19,9	C_{16} (forme I)	138,9
C_8 (forme I)	164,0	C_{16} (forme IV)	131,3
C_8 (forme IV)	180,0	C_{22} , C_{24}	56,0
C_{10}	131,3	C_{23} , C_{25}	56,0
C_{11}	140,9		
C_{17} (forme IV)	140,9		
C_{17} (forme I)	147,0		

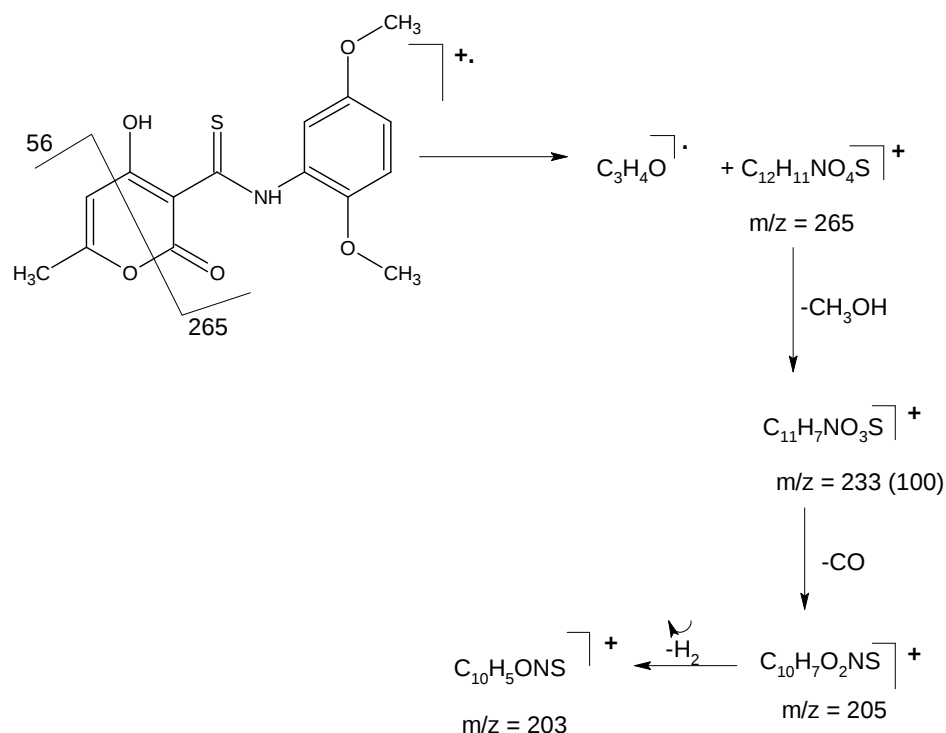
Tableau I-j : Résultats de RMN du ^{13}C du composé 5a

I-4-4/ Etude en spectrométrie de masse du composé 5b

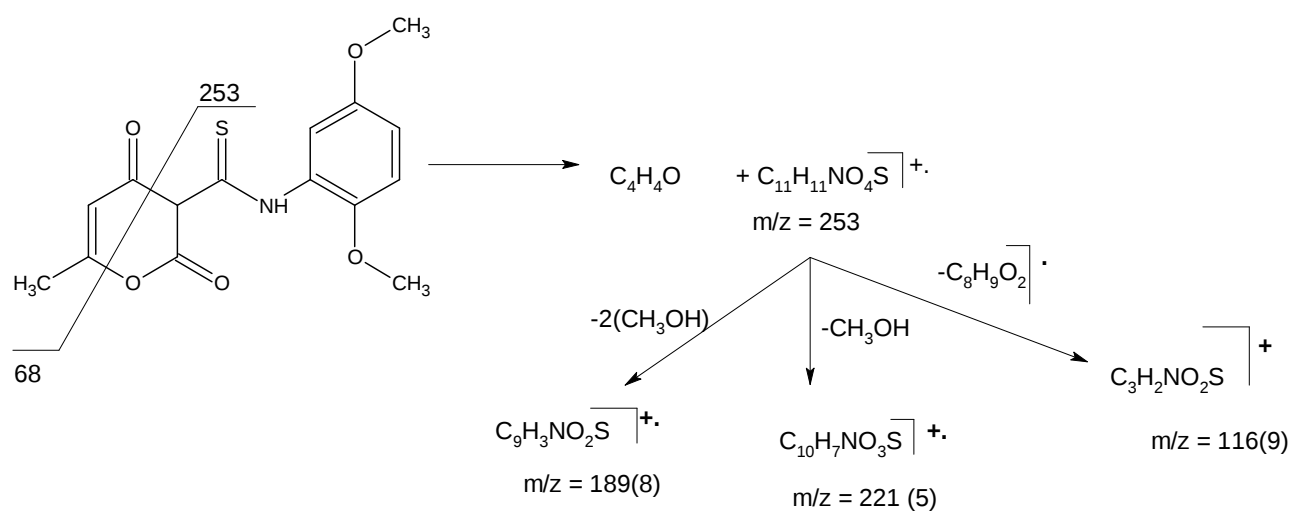
Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre différents pics correspondants aux différentes fragmentations dont l'ensemble confirme la structure du composé 5b.



Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 233$ (100), ainsi d'autres fragmentations de ce dernier pour donner les pics à $m/z = 205$ et 203:

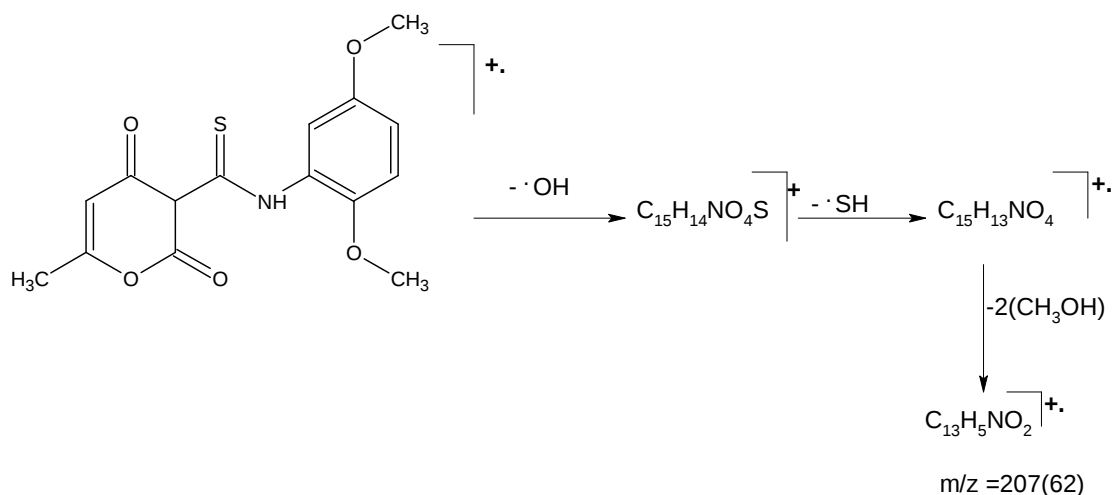


Les pics à $m/z = 221$ (5), 189 (8) et 116 (10) sont obtenue par la fragmentation du noyau pyronique :



Ce type de fragmentations est très fréquent pour les 2-pyrones [21].

-Un pic intense à $m/z = 207$ (62) issu de la fragmentation suivante confirme aussi la structure :



I-4-5/ Etude en spectroscopie RMN du ^1H du composé 5b

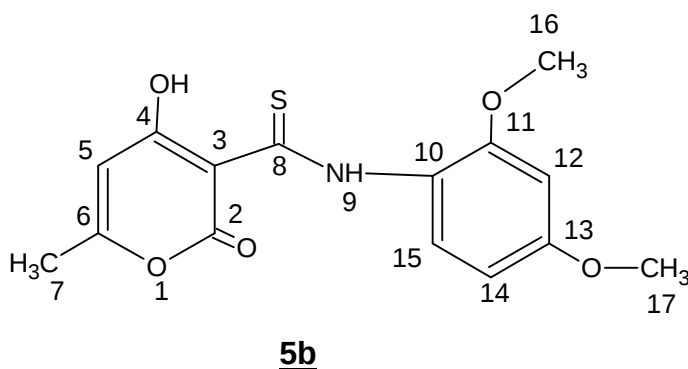
Dans le domaine des champs forts, apparaissent trois pic à $\delta = 2,28$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (7), un autre à $\delta = 3,80$ ppm (S, 3H), correspondant aux trois protons identiques de CH_3 (17) et un autre à $\delta = 3,90$ ppm (S, 3H) attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (16).

Dans le domaine des champs faibles, on observe deux pics l'un à $\delta = 12,70$ ppm (S, 1H) correspondant à NH (9) et l'autre à $\delta = 14,90$ ppm (large, 1H) correspondant à OH (4) sous la forme énone avec absence du pic de CH (3).

Nous observons aussi les pics caractéristiques des protons aromatiques par la présence de deux doublets à $\delta = 7,60$ ppm (H_{13}), à $\delta = 7,70$ ppm (H_{12}) et un singulet à $\delta = 8,10$ ppm (H_{15}).

La diminution des déplacements chimiques est due à la présence des groupements méthoxy (OCH_3) qui présentent un effet électroattracteur.

Dans le tableau I-k, nous reportons les résultats enregistrés:



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,28	S (3H)	CH ₃ (7)
3,80	S (3H)	CH ₃ (17)
3,90	S (3H)	CH ₃ (16)
6,36	S (1H)	H(5)
7,60	d (1H)	H(13)
7,70	d (1H)	H(12)
8,10	S(1H)	H(15)
12,70	S(1H)	NH(9)
14,90	Large	OH (4)

Tableau I-k Résultats de RMN ¹H du composé 5b

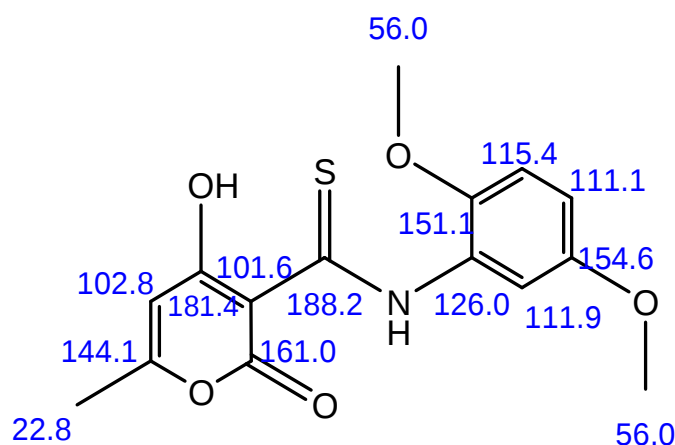
I-4-6/ Etude en spectroscopie RMN du ¹³C du composé 5b

Dans les champs forts, à $\delta = 20,3$ ppm apparaît un pic très intense qui ne peut être attribuable qu'à un groupement méthyle d'une pyrone-2, ainsi nous observons aussi des pics caractéristiques du noyau aromatique.

La présence du pic à $\delta = 189,6$ ppm caractéristique du groupement C=S (8) confirme la condensation du 2,5-diméthoxy phényl isothiocyanate.

La conservation des pics caractéristiques de la 2-pyrone à $\delta = 162,9$ ppm (C=O (2)), à $\delta = 174,0$ ppm (C-OH (4)) et à $\delta = 165,9$ ppm (C (6)) confirme la conservation de la 2-pyrone.

Dans le tableau I-l, nous reportons les résultats de RMN du carbone-13 enregistrés pour le composé **5b** :



Estimation théorique en RMN du carbone-13 du composé **5b** [76]

C _n	δ (ppm) du ¹³ C	C _n	δ (ppm) du ¹³ C
C ₂	162,9	C ₁₁	131,2
C ₃	100,9	C ₁₂	127,0
C ₄	174,0	C ₁₃	125,8
C ₅	102,7	C ₁₄	131,5
C ₆	165,9	C ₁₅	129,6
C ₇	20,3	C ₁₆	60,0
C ₈	189,6	C ₁₇	58,0
C ₁₀	131,8		

Tableau I-l : Résultats de RMN du ¹³C du composé **5b**

II- Action des aryles isothiocyanates sur la 4-hydroxycoumarine 2 :

L'action des isocyanates et des isothiocyanates sur la 4-hydroxy coumarine a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature depuis longtemps [20, 22].

Les 3-(N-substituant carbamoyl)-4-hydroxycoumarine obtenus par action des isocyanates sur la 4-hydroxy coumarine, ont été brevetées [23] comme insecticide ; il a été démontré que leurs analogues ; 3-(N-substituant thiocarbamoyl)-4-Hydroxycoumarine obtenus par action des isothiocyanates sur la 4-hydroxy coumarine sont utilisés comme agents pesticides.

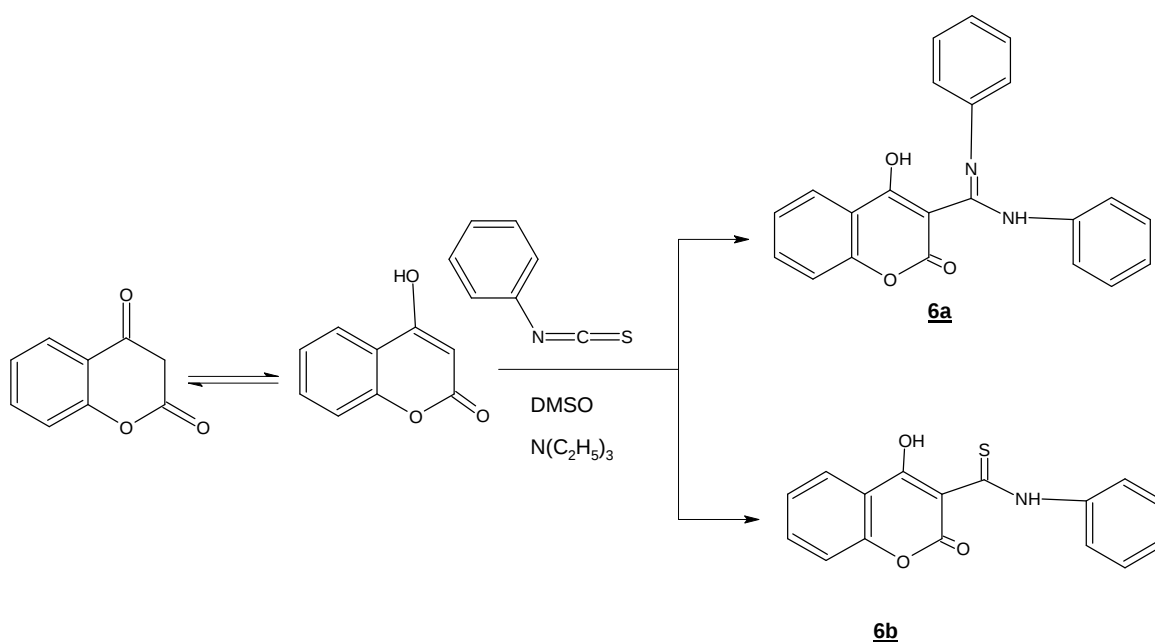
Les 3-(N-arylthiocarbamoyl)-4-hydroxycoumarine ont été préparés au reflux d'un mélange de 4-hydroxycoumarine avec les aryles isothiocyanates dans le DMF contenant quelques gouttes de pyridine [24].

Nous nous sommes alors proposés de reprendre la réaction de condensation des arylisothiocyanates avec la 4-hydroxy coumarine **2** pour les produits connus et pour ceux qui ne sont pas décrits dans la littérature, en utilisant la même méthode appliquée avec la TAL et son homologue hydrogéné DHTAL (dans le DMF et NaH comme base avec agitation à température ambiante pendant 15 heures), mais cette méthode n'a pas permis de séparer les produits attendus.

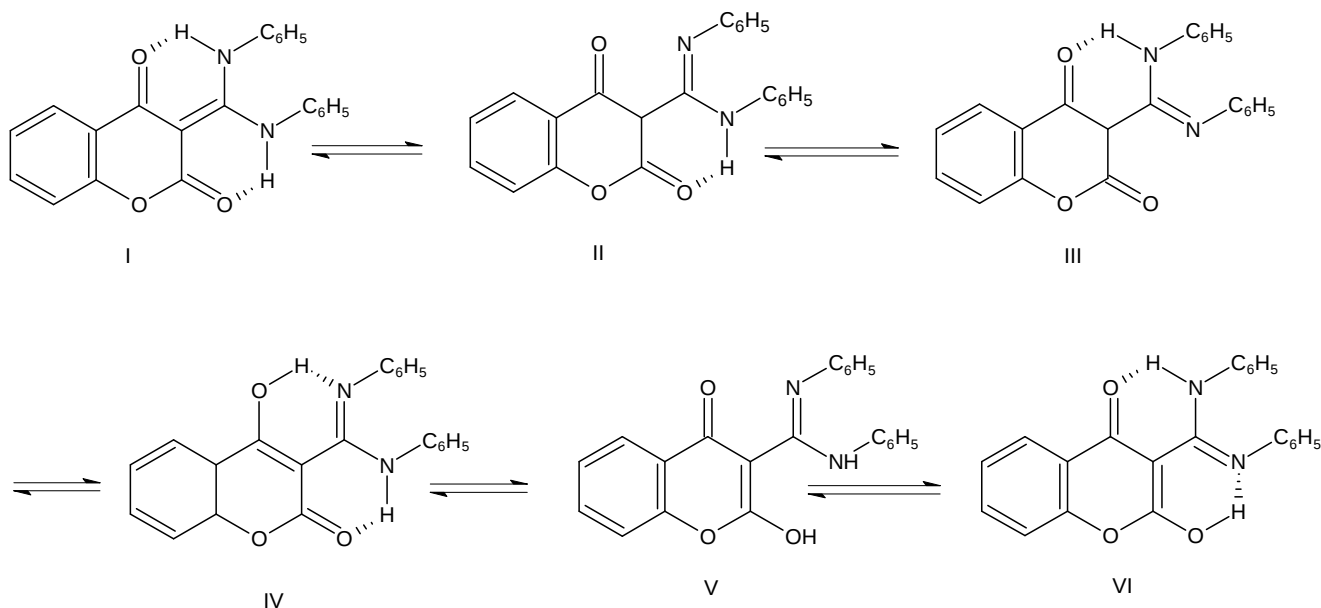
Dans les travaux de la littérature [22], nous avons relevé que la condensation des isocyanates sur la 4-hydroxycoumarine est réalisée dans le DMSO et en présence de la triéthylamine. Nous avons donc appliqué la même méthode avec les arylisothiocyanates qui a abouti dans chaque cas à la formation de deux composés pour lesquels nous avons effectué plusieurs analyses physicochimiques dans le but de déterminer leur structures.

II-1- Action du phénylisothiocyanate sur la 4-hydroxy coumarine

L'action du phénylisothiocyanate sur la 4-hydroxycoumarine **2** dans le DMSO et en présence de la triéthylamine avec agitation à froid pendant 15 heures, donne après addition d'eau glacée suivie d'une extraction avec un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole la formation du composé 4-hydroxy-2-oxo-N,N'-diphényl-2H-chromène-3-carboximidamide **6a** et du composé 4-hydroxy-2-Oxo-N-phényl-2H-chromène-3-carbothiamide **6b**.



Le composé **6a** peut exister sous plusieurs formes tautomères qui possèdent des liaisons à hydrogène intramoléculaire et plus le nombre de liaisons hydrogène est élevé plus la stabilité d'une structure est élevée, donc les formes I, IV et IV peuvent raisonnablement être envisagées.

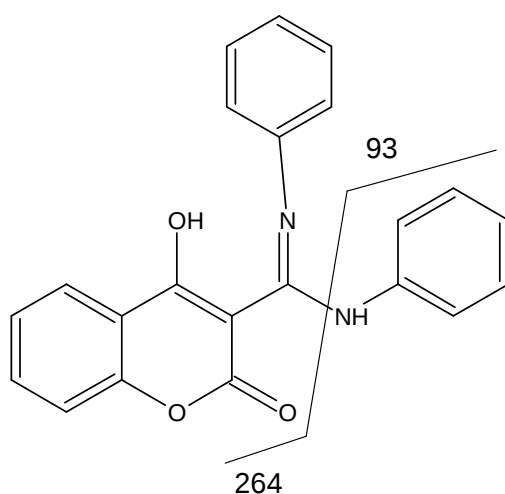


Nous avons alors effectué des analyses en spectrométrie de masse et en RMN (proton et ^{13}C avec dept 135) pour confirmer la structure de chaque composé formé.

II-1-1/ Etude en spectrométrie de masse du composé 6a

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 357$ (100) correspondants à $(M+H)^+$ et à $m/z = 379$ (80) correspondants à $(M+Na)^+$, ce qui confirme la formule brute $C_{22}H_{16}N_2O_3$ du composé **6a**.

Ainsi l'analyse en LC-MS-MS montre un pic intense à $m/z = 264$ qui correspond au fragment $[M - C_6H_5NH_2]^+$.



6a

La spectrométrie de masse ne peut pas trancher entre les trois formes tautomères I, IV

et VI puisqu'elle répondent toutes à cette formule brute.

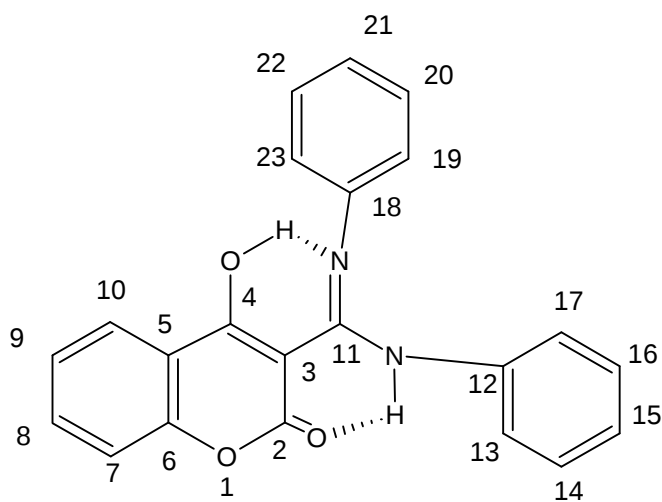
II-1-2/ Etude en spectroscopie RMN du proton du composé 6a

Le spectre RMN du proton montre des signaux caractéristiques des noyaux aromatiques entre 6,82 et 8,10 ppm.

Nous observons aussi dans le domaine des champs faibles un pic un $\delta = 13,30$ ppm qui correspond à NH et à $\delta = 17,54$ ppm correspondant à OH de la forme tautomère IV.

L'apparition de tous ces pics confirme la formation du composé **6a**.

Dans le tableau II-a nous reportons les déplacements chimiques du spectre RMN réalisé :



6a

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
6,82-8,10	3 m	14 H aromatiques
13,30	S (Large)	NH
17,54	S	OH(4)

Tableau II-a Résultats de RMN ^1H du composé **6a**

II-1-3/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 6a

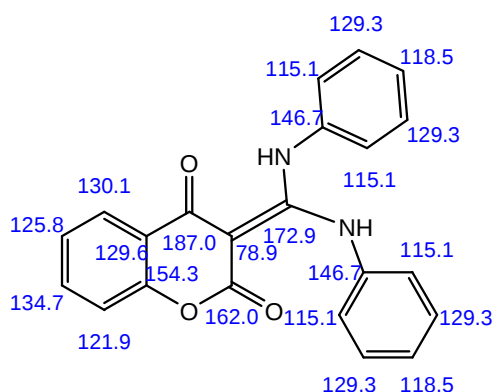
Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre RMN du Carbone-13 est compatible avec le nombre de carbone que contient la molécule, cela est confirmé par le spectre dept 135.

Sur le spectre RMN du Carbone-13 apparaît un pic caractéristique d'un carbonyle (C=O) en position C₄ d'une pyrone-4 à $\delta = 188,6$ ppm et à $\delta = 89,3$ ppm apparaît un pic caractéristique d'un groupement méthylène en C₃ ainsi nous observons un pic à $\delta = 174,6$ ppm correspondant à C₁₁ de la forme (I), ce qui confirme l'existence de cette dernière.

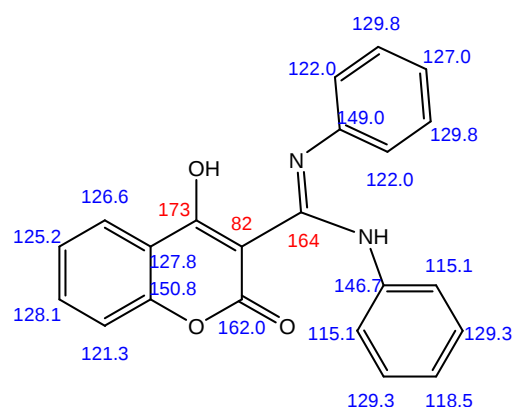
En plus des pics de (I), apparaissent aussi des pics caractéristiques de la forme (IV) par apparition d'un pic à $\delta = 179,6$ ppm attribuable à C-OH (4), un autre à $\delta = 97,7$ ppm attribuable à C₃ et à $\delta = 165,9$ ppm attribuable à C₁₁.

L'ensemble de ces résultats montre qu'en solution le composé **19a** existe sous les deux formes tautomères I et IV.

Les résultats des spectres expérimentaux sont compatibles avec ceux réalisés par l'estimation théorique en RMN du carbone-13 [76].



(I)



(IV)

Estimation théorique en RMN du carbone-13 des formes tautomères I et IV du composé 6a

Dans le tableau II-b suivant nous reportons les résultats obtenus :

C_n	δ (ppm) du ^{13}C	Nature du signal en dpt 135
C_2	163,0	n'apparaît pas
C_3 (forme I)	89,3	n'apparaît pas
C_3 (forme IV)	97,7	n'apparaît pas
C_4 (C=O) (forme I)	188,6	n'apparaît pas
C_4 (C-OH) (forme IV)	179,6	n'apparaît pas
C_5 (forme I)	129,0	n'apparaît pas
C_5 (forme IV)	125,8	n'apparaît pas
C_6 (forme I)	158,7	n'apparaît pas
C_6 (forme IV)	152,6	n'apparaît pas
C_7	120,7	+
C_8 (forme I)	136,0	+
C_8 (forme IV)	127,6	+
C_9	124,0	+
C_{10} (forme I)	135,2	+
C_{10} (forme IV)	124,9	+
C_{11} (forme IV)	165,9	n'apparaît pas
C_{11} (forme I)	174,6	n'apparaît pas
C_{12}	137,2	n'apparaît pas
C_{13}, C_{17}	116,2	+
C_{14}, C_{16}	128,4	+
C_{15}	116,5	+
C_{18} (forme IV)	152,0	n'apparaît pas
C_{18} (forme I)	137,2	n'apparaît pas
C_{19}, C_{23} (forme I)	116,2	+
C_{19}, C_{23} (forme IV)	124,0	+
C_{20}, C_{22} (forme IV)	123,6	+
C_{20}, C_{22} (forme I)	128,4	+
C_{21} (forme I)	116,5	+
C_{21} (forme IV)	125,7	+

Tableau II-b : Résultats de RMN du ^{13}C du composé 6a

I-1-4/ Etude en spectroscopie infrarouge

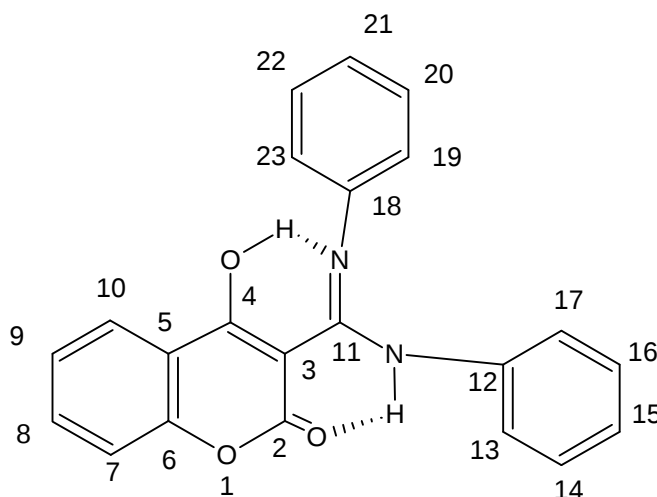
Les principales bandes obtenues dans KBr en pastilles se répartissent comme suit :

ν (Cm^{-1}): 3479 – 3406.7 – 3235.1 – 1617.3 – 1381 – 1048 – 753.83

La bande fine distincte 1617 Cm^{-1} suggère la présence de la liaison C=O (2) de la coumarine.

Quand aux bandes larges 3479 et 3406 Cm^{-1} , elles correspondent respectivement aux liaisons C-OH (4) associée par une liaison à hydrogène et à la liaison C-NH- .

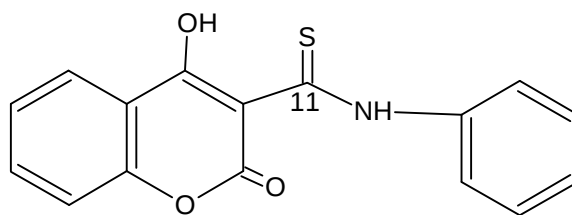
L'absence de la bande à $1725\text{-}1650 \text{ Cm}^{-1}$ caractéristique de la liaison C=O (4) laisse supposer qu'à l'état solide le composé **6a** aura la forme tautomère IV.



6a

II-1-5/ Etude en spectrométrie de masse du composé 6b

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 298$ (45) correspondant à $(M + H)^+$ et à $m/z = 320$ (100) correspondants à $(M + Na)^+$, ce qui confirme la formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_3\text{S}$ du composé **6b**.

**6b**

II-1-6/ Etude en spectroscopie RMN du proton du composé 6b

Le spectre RMN du proton montre des signaux caractéristiques des noyaux aromatiques entre 6,88 et 8,17 ppm.

Nous observons aussi dans le domaine des champs faibles un pic un $\delta = 13,35$ ppm qui correspond à NH et à $\delta = 17,60$ ppm correspondant à OH.

Dans le tableau II-c nous reportons les déplacements chimiques du spectre RMN réalisé :

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
6,88-8,17	2 m	9 H aromatiques
13,35	S (Large)	NH
17,60	S	OH (4)

Tableau II-c : Résultats de RMN ^1H du composé 6b

II-1-7/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 6b

Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre RMN du Carbone-13 est compatible avec le nombre de carbone de la molécule, ce qui est confirmé par le spectre dept 135.

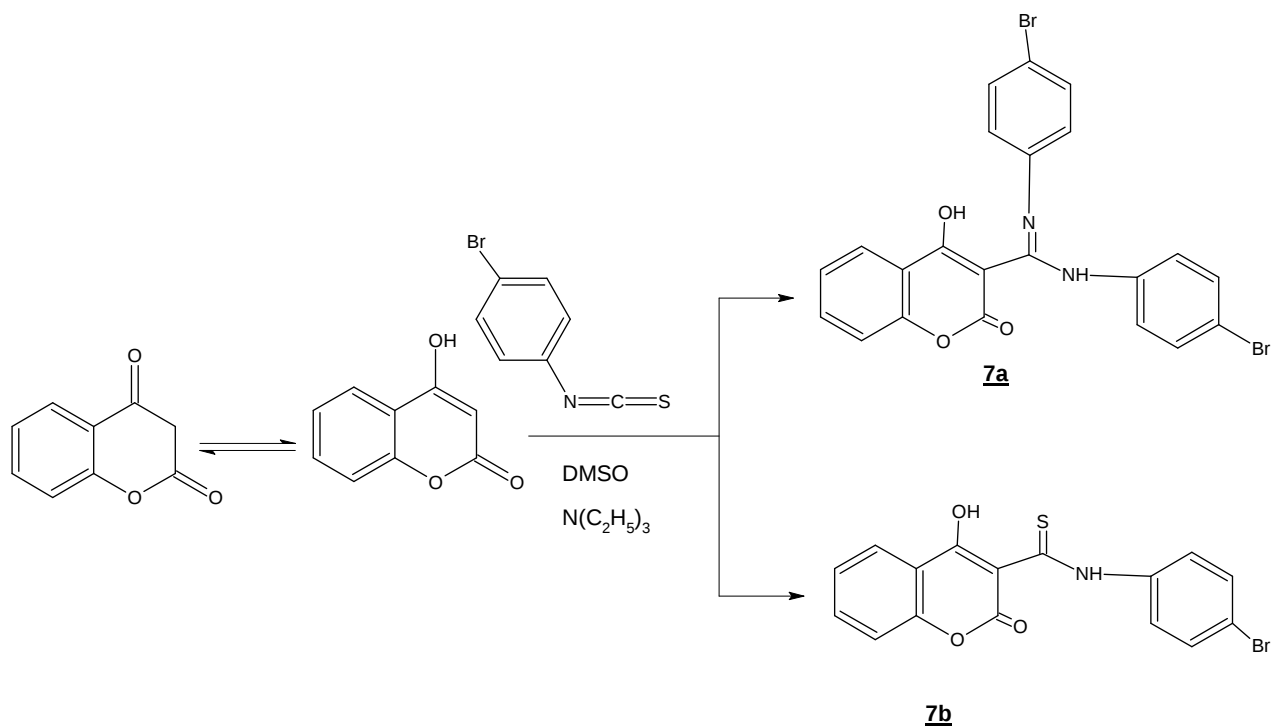
Dans le tableau II-d suivant nous reportons les résultats obtenus :

C _n	Δ (ppm) du ¹³ C	Nature du signal en dept 135
C ₂	163,6	n'apparaît pas
C ₃	98,2	n'apparaît pas
C ₄ (C-OH)	175,1	n'apparaît pas
C ₅	117,0	n'apparaît pas
C ₆	152,5	n'apparaît pas
C ₇	124,1	n'apparaît pas
C ₈	129,5	+
C ₉	126,2	+
C ₁₀	128,9	+
C ₁₁	189,1	n'apparaît pas
C ₁₂	137,7	n'apparaît pas
C ₁₃ , C ₁₇	128,1	+
C ₁₄ , C ₁₆	135,7	+
C ₁₅	125,4	+

Tableau II-d : Résultats de RMN du ¹³C du composé 6b

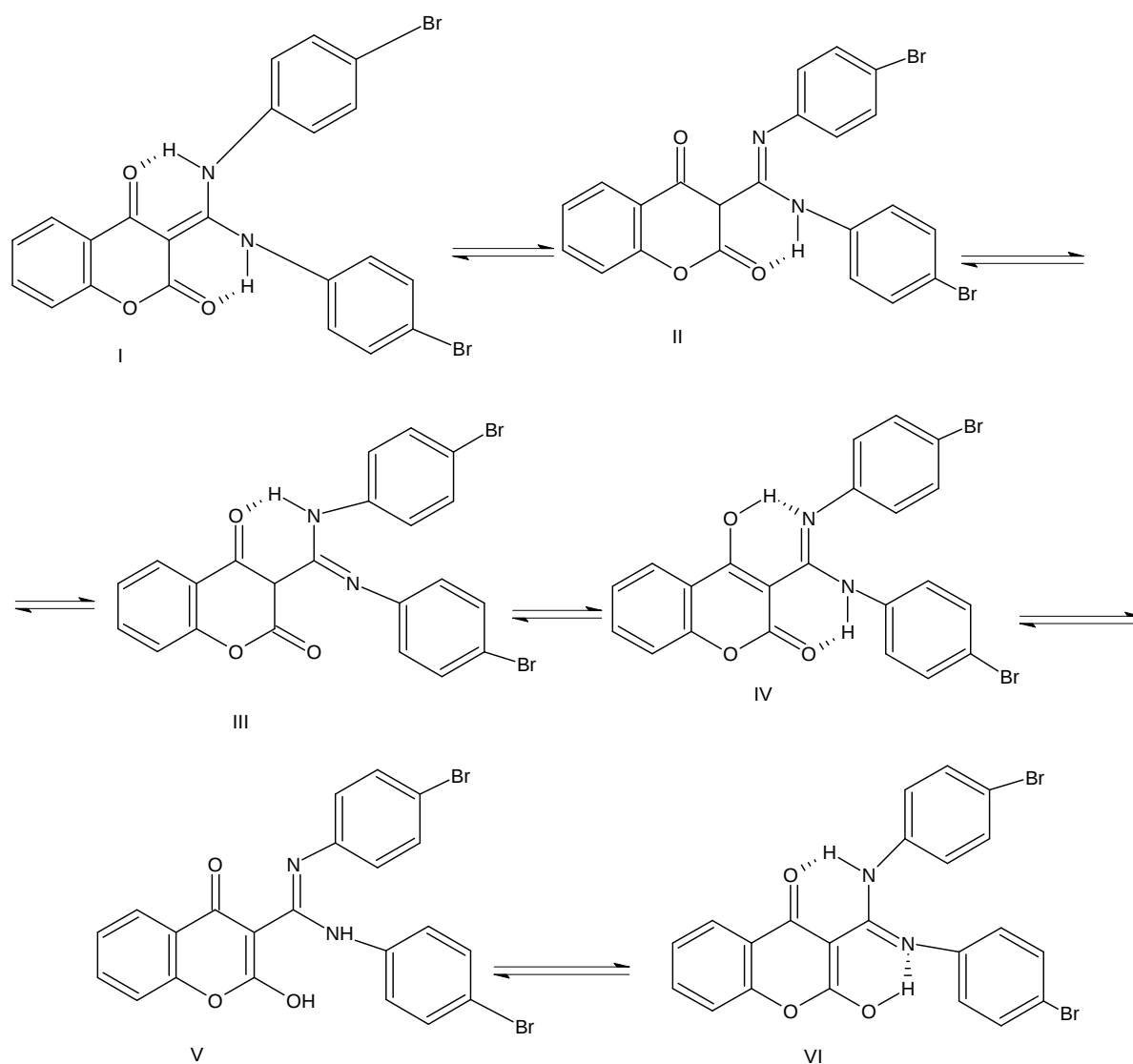
II-2- Action du 4-Bromo phénylisothiocyanate sur la 4-hydroxy coumarine

L'action du 4-Bromophénylisothiocyanate sur la 4-hydroxycoumarine 2 dans le DMSO et en présence de la triéthylamine avec agitation à froid pendant 15 heures, donne la formation du composé N,N'-bis(4-bromophenyl)-2,4-dioxochromane-3-carboximidamide 7a et N-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbothiamide 7b.



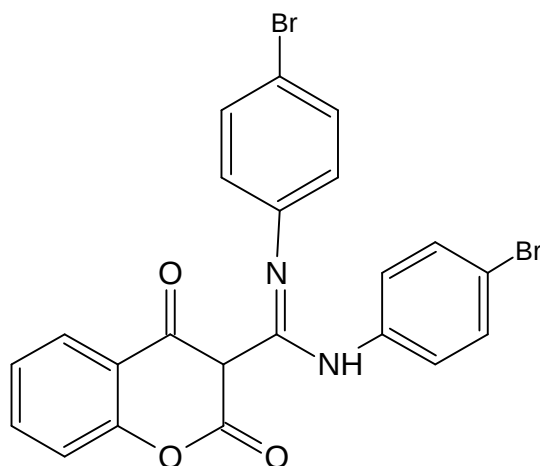
Tout comme pour le composé **6a**, le composé **7a** peut exister aussi sous plusieurs formes tautomères qui possèdent des liaisons hydrogène intramoléculaire et les formes I, IV et IV peuvent raisonnablement être les plus envisagées.

Nous avons effectué des analyses en spectrométrie de masse et en RMN (proton et ^{13}C avec dept 135) qui confirment la structure du composé formé.



II-2-1/ Etude en spectrométrie de masse du composé 7a

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 517$ $[44, (M+H)^+, 2 \times ^{81}\text{Br}]$; 515 $[100, (M+H)^+, ^{81}\text{Br} ^{79}\text{Br}]$, 513 $[45, (M+H)^+, 2 \times ^{79}\text{Br}]$, 539 $[16, (M+Na)^+, 2 \times ^{81}\text{Br}]$, 537 $[57.17, (M+Na)^+, ^{81}\text{Br} ^{79}\text{Br}]$, 535 $[17.14, (M+Na)^+, 2 \times ^{79}\text{Br}]$, ce qui confirme la formule brute $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{Br}_2\text{N}_2\text{O}_3$ du composé **7a**.

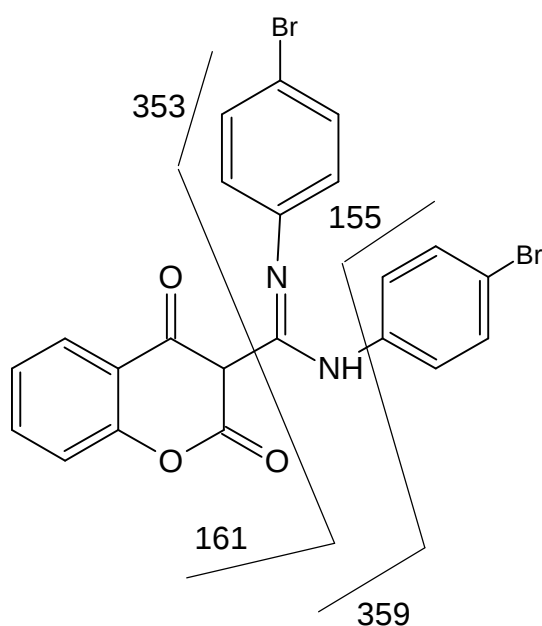


N,N'-bis(4-bromophenyl)-2,4-dioxochromane-3-carboximidamide

7a

Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre un pic à $m/z = 512$ (40) qui correspond à l'ion moléculaire $(M)^+$ confirmant la formule brute $C_{19}H_{14}Br_2N_2O_3$.

Ainsi, nous observons les différents fragments que peut donner la molécule :



La spectrométrie de masse ne peut pas trancher entre les trois formes tautomères I, IV et VI puisqu'elle répondent toutes à la même formule brute.

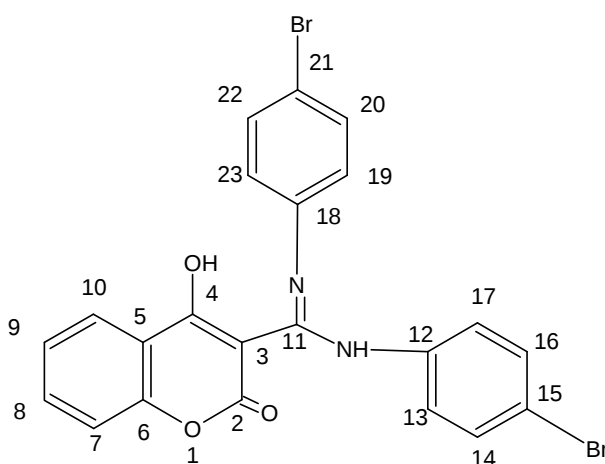
II-2-2 Etude en spectroscopie RMN du proton du composé **7a**:

Le spectre RMN du proton montre des signaux caractéristiques des noyaux aromatiques entre 6,74 et 8,12 ppm.

Nous observons aussi dans le domaine des champs faibles un pic à $\delta = 13,35$ ppm qui correspond à NH et à $\delta = 17,46$ ppm correspondant à OH (4) de la forme tautomère IV.

L'apparition de tous ces pics confirme la formation du composé **7a**.

Dans le tableau II-e nous reportons les déplacements chimiques du spectre RMN réalisé :



7a

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
6,74	D	H(13), H(17)
7,17	d	H(14), H(16)
7,28	d	H(7)
7,31	d	H(19), H(23)
7,37	t	H(9)
7,55	d	H(20), H(22)
7,69	t	H(8)
8,12	d	H(10)
13,35	S (Large)	NH
17,46	S	OH(4)

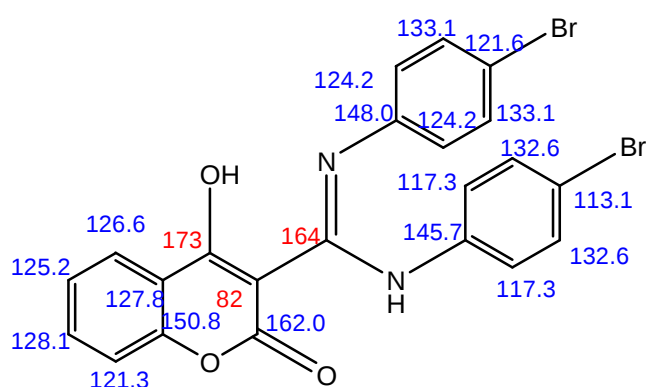
Tableau II-e : Résultats de RMN ^1H du composé **7a**

II-2-3 Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 7a:

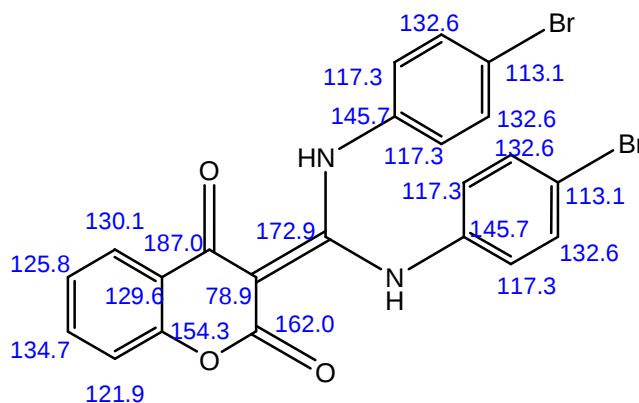
Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre RMN du Carbone-13 est compatible avec le nombre de carbone de la molécule, cela est confirmé par le spectre dept 135.

Sur le spectre du composé **7a**, on observe uniquement une seule forme tautomère qui est la forme (IV) ce qui implique que la présence du brome en position para du noyau aromatique augmente la stabilité de la molécule par effet inductif donneur de ce dernier et les doublets π du noyau aromatique seront en conjugaison avec la double liaison de la fonction énole en position 4.

Dans le tableau II-f suivant nous reportons les résultats obtenus :



Forme IV



Forme I

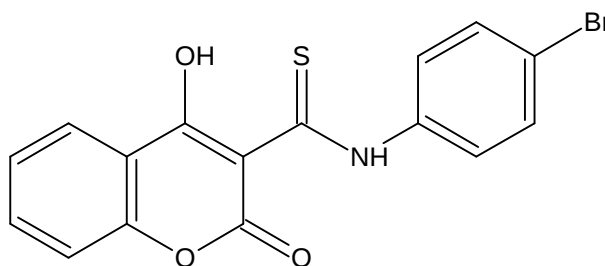
Estimation théorique en RMN du carbone-13 de la forme tautomère IV [76]

C_n	Δ (ppm) du ¹³C	Nature du signal en dpt 135
C ₂	166,0	n'apparaît pas
C ₃ (IV)	97,4	n'apparaît pas
C ₃ (I)	89,4	n'apparaît pas
C ₄ (C-OH, IV)	174,3	n'apparaît pas
C ₄ (C=O, I)	189,5	n'apparaît pas
C ₅	131,3	n'apparaît pas
C ₆	158,7	n'apparaît pas
C ₇	123,8	+
C ₈	131,7	+
C ₉	125,3	+
C ₁₀	126,9	+
C ₁₁ (IV)	162,7	n'apparaît pas
C ₁₁ (I)	180,2	n'apparaît pas
C ₁₂	149,2	n'apparaît pas
C ₁₃ , C ₁₇	122,2	+
C ₁₄ , C ₁₆	135,7	+
C ₁₅	116,1	n'apparaît pas
C ₁₈ (IV)	151,6	n'apparaît pas
C ₁₈ (I)	149,2	n'apparaît pas
C ₁₉ , C ₂₃ (IV)	124,70	+
C ₁₉ , C ₂₃ (I)	122,2	+
C ₂₀ , C ₂₂ (IV)	134,93	+
C ₂₀ , C ₂₂ (I)	135,7	+
C ₂₁ (IV)	124,53	n'apparaît pas
C ₂₁ (I)	116,1	n'apparaît pas

Tableau II-f : Résultats de RMN du ¹³C du composé 7a

II-2-4/ Etude en spectrométrie de masse du composé 7b

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 376$ $[100, (M+H)^+, ^{79}\text{Br}]$, 378 $[96, (M+H)^+, ^{81}\text{Br}]$, 398 $[29, (M+Na)^+, ^{79}\text{Br}]$, 400 $[26, (M+Na)^+, ^{81}\text{Br}]$, ce qui confirme la formule brute $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_3\text{S}$ du composé **7b**.



7b

N-(4-bromophenyl)-4-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbothioamide

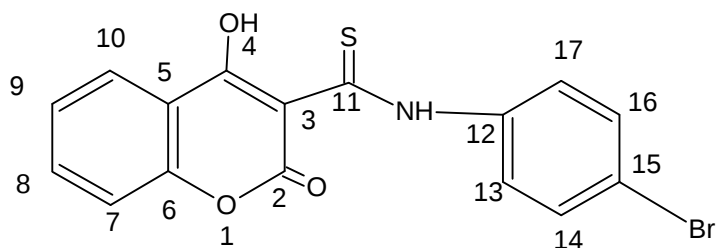
II-2-5/ Etude en spectroscopie RMN du proton du composé 7b:

Le spectre RMN du proton montre des signaux caractéristiques des noyaux aromatiques entre 6,75 et 8,12 ppm.

Nous observons aussi dans le domaine des champs faibles un pic à $\delta = 13,34$ ppm qui correspond à NH et à $\delta = 17,45$ ppm correspondant à OH (4).

L'apparition de tous ces pics confirme la formation du composé **7b**.

Dans le tableau II-g nous reportons les déplacements chimiques du spectre RMN réalisé :

**7b**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
6,75	d	H(13), H(17)
7,17	d	H(14), H(16)
7,37	d	H(7)
7,31	t	H(9)
7,69	t	H(8)
8,12	d	H(10)
13,34	S	NH
17,45	S (Large)	OH(4)

Tableau II-g : Résultats de RMN ^1H du composé 7b**II-2-6/ Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 7b:**

Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre RMN du Carbone-13 est compatible avec le nombre de carbone de la molécule, cela est confirmé par le spectre dept 135.

Dans le tableau II-h suivant nous reportons les résultats obtenus :

C_n	Δ (ppm) du ^{13}C	Nature du signal en dpt 135
C_2	162,7	n'apparaît pas
C_3	97,3	n'apparaît pas
C_4 (C-OH)	179,4	n'apparaît pas
C_5	131,7	n'apparaît pas
C_6	151,5	n'apparaît pas
C_7	123,7	+
C_8	134,7	+
C_9	126,8	+
C_{10}	125,3	+
C_{11}	188,4	n'apparaît pas
C_{12}	135,7	n'apparaît pas
C_{13}, C_{17}	131,2	+
C_{14}, C_{16}	136,0	+
C_{15}	116,0	n'apparaît pas

Tableau II-h : Résultats de RMN du ^{13}C du composé 7b

Conclusion

Dans cette partie le but que nous nous étions fixé est de faire la condensation des aryles isothiocyanates sur la TAL 1 et la 4-hydroxy coumarine 2 a été atteint.

En plus du produit attendu, nous avons pu isoler un second produit qui n'est pas signalé dans la littérature. Nous avons dû revenir sur des travaux plus anciens à fin de pouvoir déterminer sa structure en étudiant le cas d'hydrolyse acide ou alcaline des aryles isothiocyanates et la réaction possible entre le DMF/ DMSO et les arylisothiocyanates suivie d'une hydrolyse basique ou acide.

Partie expérimentale

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont réalisés dans un appareil spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton: 300.13 MHz, et dans un appareil NUJEOL GSX 270 WB à 270 MHz pour ^1H et à 67,5 MHz pour le (^{13}C), en utilisant le DMSO- D_6 et le CDCl_3 comme solvant et le TMS comme référence interne. Les attributions des ^{13}C sont réalisées en utilisant le dept 135. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS. Une haute résolution en spectrométrie de masse a été réalisée pour tous les composés. Les spectres de masse sont obtenus par la l'analyse en MS-ESI (+) et (-), les échantillons sont introduits par électrospray et infusion directe (Ils sont solubilisés dans un mélange dichloromethane /méthanol / eau en présence d'acide formique) et par GC-MS.

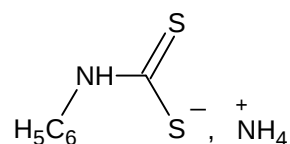
I- Synthèse des arylisothiocyanates :

Les aryles isothiocyanates utilisés sont commerciaux mais pour la raison économique, nous avons amenés à les synthétiser par les méthodes classiques décrites dans la littérature [25].

I-1- Synthèse du phénylisothiocyanate

Dans un ballon de 250 ml à tricolors équipé d'un agitateur magnétique et d'une ampoule à brome en laissant le troisième col ouvert, on introduit (quand le ballon est bien refroidit dans un bain de glace) 45 ml d'une solution d'ammoniaque ($d=0,88$) et 25 g (21,5 ml ; 0,35 mole) de disulfure de carbone. Le mélange est soumis à une agitation, puis on verse goutte à goutte 27.5 ml (28 g ; 0,30 mole) d'aniline pendant 20 minutes. On laisse sous agitation pendant 30 minutes puis au repos pendant 30 minutes.

Un précipité important d'ammonium phényl dithiocarbamate se sépare :



Le sel est transféré dans un ballon à fond rond de 2 litres. On fait quatre extractions avec 100 ml d'eau distillée dans chaque cas ensuite on additionne à la solution résultante avec agitation constante, une solution de 100 g (0,30 mole) de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ dans 200 ml d'eau. PbS précipite.

Par entraînement à la vapeur (steam distil), le phénylthiocyanate est récupéré dans ballon contenant 5 ml d'acide sulfurique 0.5 m. ce dernier est séparé sous forme d'une huile jaune ($V = 27,45$ ml) dont les caractéristiques suivantes :

$$\text{Rdt} = 67,56 \%$$

$$N_D^{25^\circ\text{C}} \text{ exp} = 1,6472$$

$$d \text{ exp} = 1,0988$$

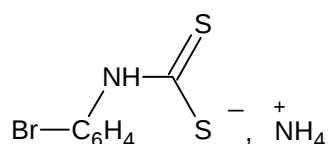
$$N_D^{25^\circ\text{C}} \text{ lit [25]} = 1,6515$$

$$d \text{ lit[25]} = 1,130$$

I-2- Synthèse du 4-bromophénylthiocyanate

Dans un ballon de 250 ml contenant 25,80 g de 4-bromoaniline (0,15 mole), 12,37 ml (0,2 mole) de disulfure de carbone et 20 ml d'éthanol, on ajoute 22,5 ml (0,56 mole) de NH_4OH ($d = 0,88$) goutte à goutte avec agitation. Le ballon est mis dans un bain porté à une température entre 10-15 °C. la réaction est exothermique, il faut procéder au refroidissement par immersion du ballon dans un bain de glace pour maintenir la température inférieure à 30 °C.

La suspension laiteuse devient claire et l'intermédiaire dithiocarbamate cristallise:



On laisse le sel au repos pendant une nuit, puis on filtre et on lave avec un peu d'éther.

Dans un ballon à fond rond de 2 litres, on fait dissoudre les cristaux dans 800 ml d'eau puis on ajoute une solution de 43.5 g (0,131 mole) de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ dans 87,5 ml d'eau tout en agitant, le PbS se sépare. Le 4-bromophénylisoithiocyanate est isolé par entraînement à la vapeur dans un ballon contenant 2,5 ml d'acide sulfurique 0,5 M, il se forme un solide qui 4-bromophénylisoithiocyanate, ce dernier est lavé avec de l'eau froide pour éliminer les traces d'acide sulfurique.

Rdt exp = 39 % (m = 12,42 g)

Rdt lit [25] = 50%

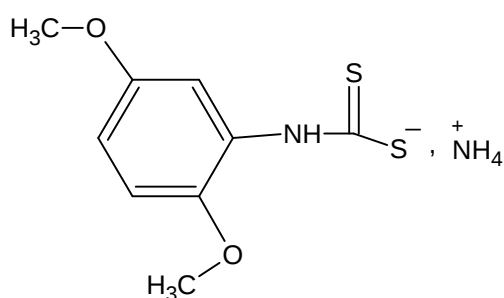
Pf exp = 61 °C

Pf lit [25] = 61 °C

I-3- Synthèse de 2.5-diméthoxyphénylisoithiocyanate

On additionne 22,5 ml d'une solution d'ammoniac (0,56 mole ; d = 0,88) peu à peu dans un ballon contenant une solution de 22,98 g de 2,5-diméthoxyaniline (0,15 mole), 12,37 ml (0,2 mole ; 15,54 g) de CS_2 et 20 ml de chloroforme, préalablement refroidit dans un bain de glace.

Après 15 mn d'agitation et à la fin d'addition de NH_4OH , il se forme un précipité important, on continue l'agitation pendant 30 mn. Après un repos de 30 mn on filtre et on lave avec un peu d'éther, le sel dithiocarbamate se sépare :



Ce dernier est lavé dans un ballon de 1 litre et on fait une extraction quatre fois avec 200 ml d'eau dans chaque cas.

Dans un ballon de quatre litres, on verse la solution obtenue à laquelle on ajoute 43,5 g (0,31 mole) de $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ dans 87,5 ml de H_2O .

Le 2,5-dimethoxy phénylisothiocyanate est récupéré par entraînement à la vapeur d'eau dans un ballon contenant 2,5 ml d'acide sulfurique 0,5 M. Le produit est sous forme d'une huile de couleur rouge.

Rdt = 10 % (V= 1,5 ml)

II- Synthèse des N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides (3b, 4b, 5b) et 4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-N,N'-diaryl-2H-pyran-3-carboximidamide (3a, 4a, 5a)

Dans un ballon contenant 10 ml de diméthylformamide DMF, on introduit 20 mmole de 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (TAL) et 24 mmole de NaH 20%. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation pendant 15mn à 20 mn jusqu'à ce qu'il n'y aura plus de dégagement d'hydrogène puis on ajoute 21 mmole d'aryles isothiocyanate en maintenant l'agitation à température ambiante pendant 15 heures. On ajoute de l'eau distillée et il se forme un précipité.

On fait une extraction deux fois avec un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole (20ml / 20ml), une partie passe sur la phase organique sous forme d'un surnageant et une autre partie reste soluble dans la phase aqueuse. On sépare les deux phases et on récupère le premier produit de la phase organique noté produit **a** et la phase aqueuse est acidifiée avec du HCl 1N jusqu'à pH=4 -5, il se forme un précipité important noté produit **b**.

Dans le tableau suivant nous reportons les caractéristiques de chaque produit :

Ar	N° du composé	Pf °C	Rdt %
C ₆ H ₅	3a	147	30
	3b	189	60
4-Br-C ₆ H ₄	4a	160	20
	4b	190	75
2,5-(OCH ₃) C ₆ H ₅	4a	186	35
	4b	170	40

Points de fusion et rendements des produits « 3a, 3b », « 4a, 4b » et « 5a, 5b »

III- Synthèse N-aryl-4-hydroxy-2-oxo-2H- chromene-3-carbothiamides (6b et 7b) et des 4-hydroxy-2-oxo-N,N'-diaryl-2H-chromene-3-carboximidamide (6a et 7a)

Dans un ballon contenant 10 ml de diméthylsulfoxyde DMSO, on introduit 5.10^{-3} moles de 4-hydroxy-coumarine **2** et 5.10^{-3} moles de triéthylamine. Le mélange réactionnel est soumis à une agitation, on ajoute 5.10^{-3} moles d'aryles isothiocyanates en maintenant l'agitation à température ambiante pendant 15 heures. On ajoute de l'eau distillée glacée et il se forme une solution trouble.

On fait une extraction deux fois avec un mélange d'éther éthylique et d'éther de pétrole (20ml / 20ml), une partie passe sur la phase organique sous forme d'un surnageant et une autre partie reste soluble dans la phase aqueuse. On sépare les deux phases et on récupère le premier produit de la phase organique noté produit **a** et la

phase aqueuse est acidifiée avec du HCl 1N jusqu'à pH=4 -5, il se forme un précipité important noté produit **b**.

Dans le tableau suivant, nous reportons les caractéristiques de chaque produit :

Ar	N° du composé	Pf °C	Rdt %
C_6H_5	6a	180	55
	6b	145	30
4-Br- C_6H_4	7a	235	45
	7b	270	35

Points de fusion et rendements des produits « 6a, 6b » et « 7a, 7b »

Chapitre II

Action de l'hydrazine hydrate
sur les N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides
dérivés de la TAL

Chapitre II

Action de l'hydrazine hydrate sur les N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides dérivés de la TAL

L'action des amines binucléophiles sur les 2-pyrones a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature [14, 26]. Cette réaction conduit dans tous les cas à la formation de pyrazoles ou de bi pyrazoles par ouverture du cycle pyronique.

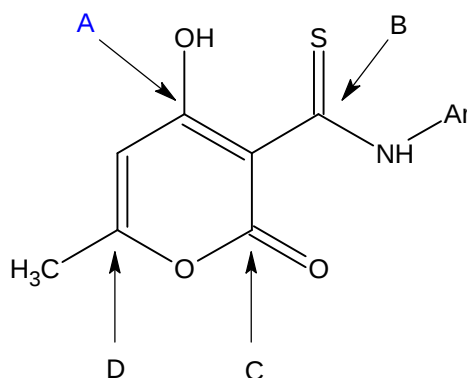
L'action de l'hydrazine hydrate sur les N-aryl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides dérivés de la TAL hydrogéné en C₅-C₆ est décrite dans la littérature [8, 9], nous avons alors appliqué la même méthode sur les N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides dérivés de la TAL avec une étude spectroscopique détaillée. Ce travail a fait l'objet d'une publication internationale dans le Journal of heterocyclic chemistry [73].

I- Action de l'hydrazine hydrate sur le N-phényl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides 3b

Dans un mélange d'éthanol et d'acide acétique (1v/2v), l'action de l'hydrazine hydrate en excès sur le N-phényl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides **3b** conduit à la formation d'un seul produit **8** après un chauffage à reflux pendant cinq heures dont la pureté a été vérifiée par la CCM.

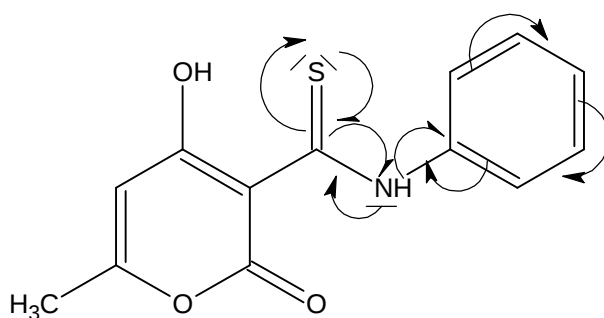
Compte tenu des résultats bibliographiques, nous pouvons dans notre cas envisager différentes structures possibles :

Quatre sites d'attaques nucléophiles A, B, C et D peuvent être envisagés et chaque cas conduit à une structure différente.

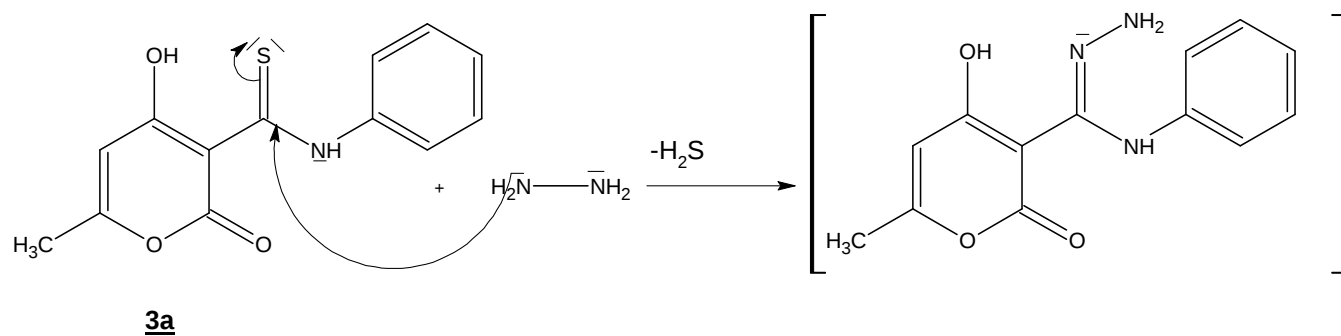


3a-b

Comme l'oxygène est plus électronégatif que le soufre, le groupement C = O serait plus électrophile que le groupement C=S. En effet, la présence du noyau aromatique est en faveur d'une extension de la délocalisation qui implique les doublets du soufre S. L'augmentation de la densité électronique autour du groupement C=S par rapport au C=O, laisse supposer l'attaque sur le groupement C=S.

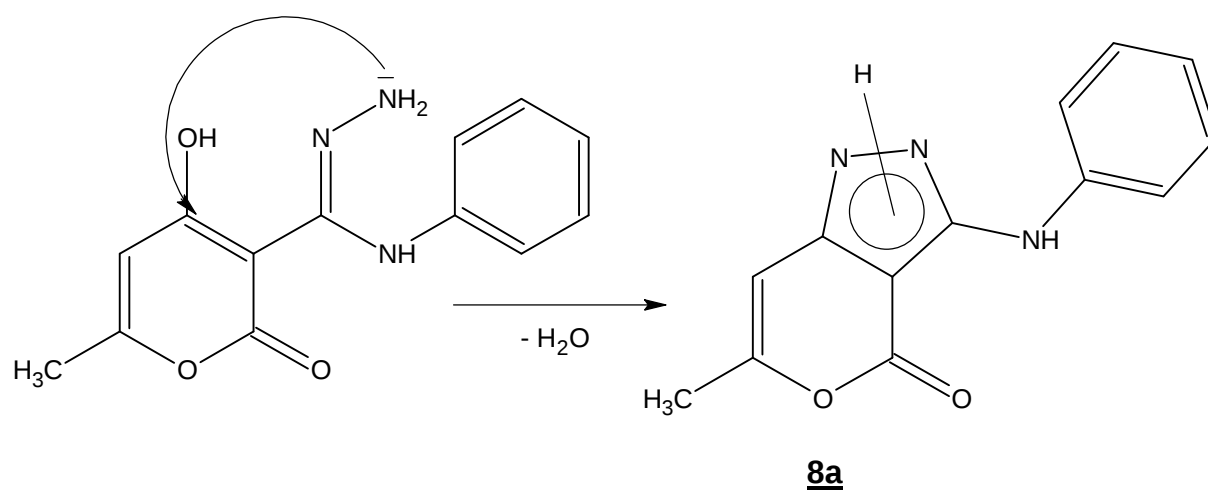


3a

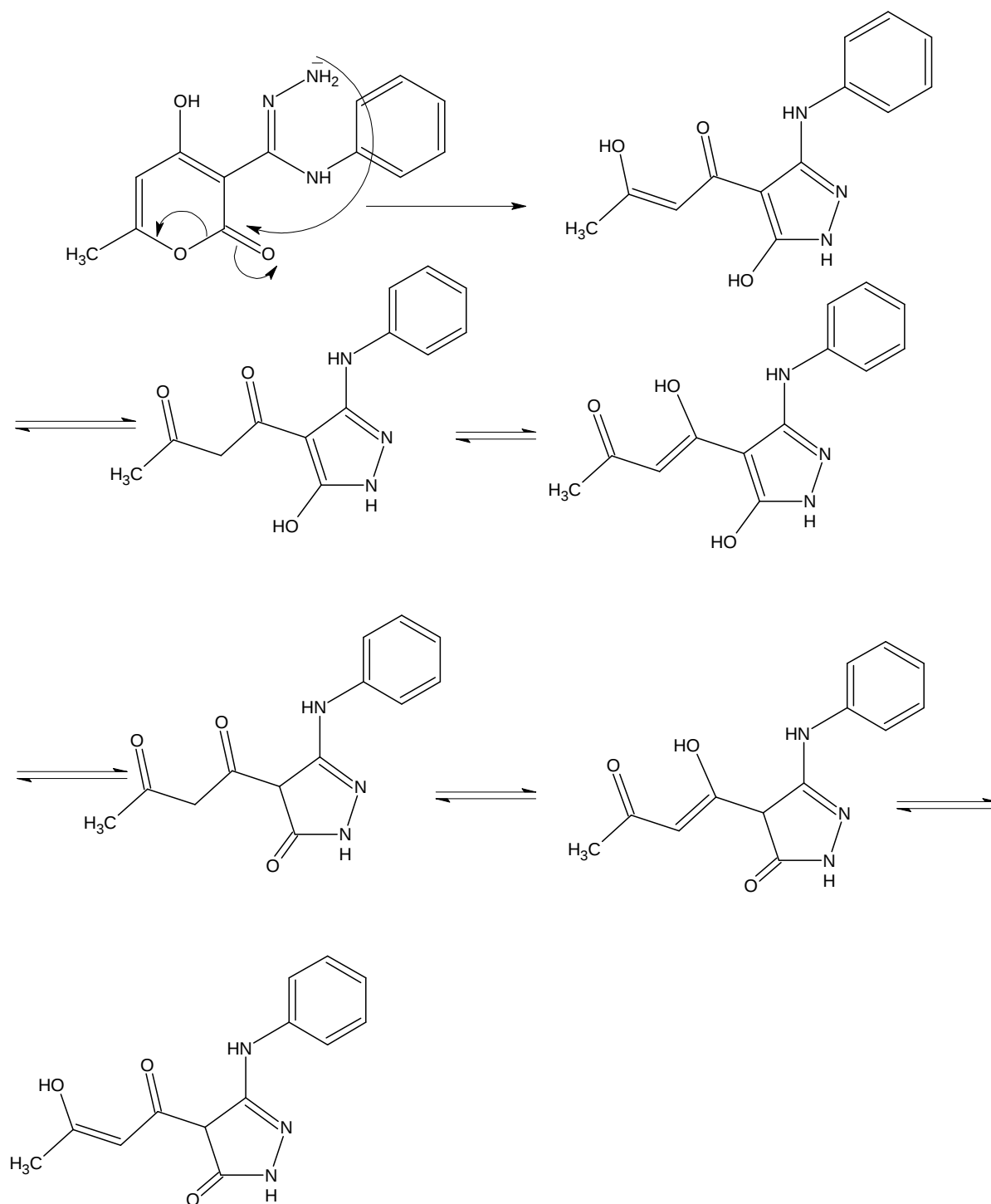


- Deux centres d'attaque nucléophile peuvent être envisagés pour l'attaque du doublet du deuxième Azote: C=O (2) et C=O (4)

a/- L'attaque sur le C=O (4):

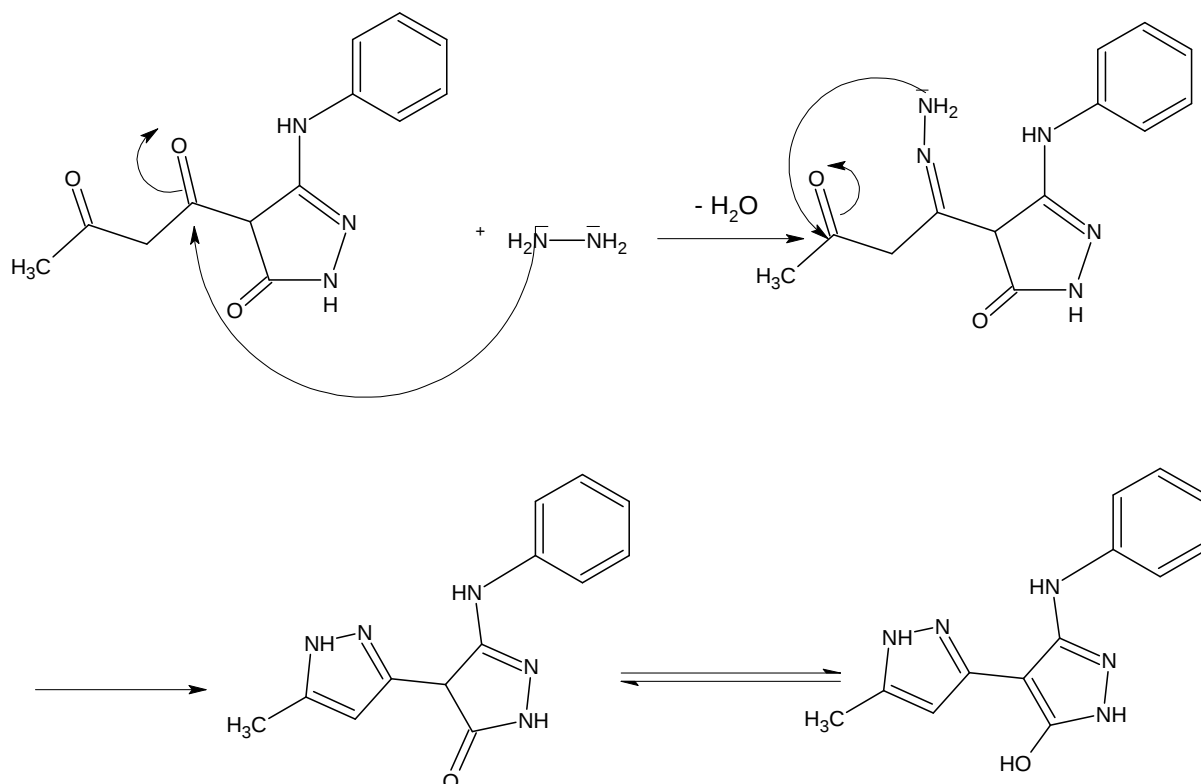


b/- L'attaque sur le C=O (2):



Les formes tautomères du composé **8b**

Comme nous avons travaillé dans un excès d'hydrazine une deuxième condensation sur le groupement acétoacétyle peut être envisagée elle conduirait au composé **8c** qui peut se présenter sous deux formes tautomères.



Les formes tautomères du composé **8c**

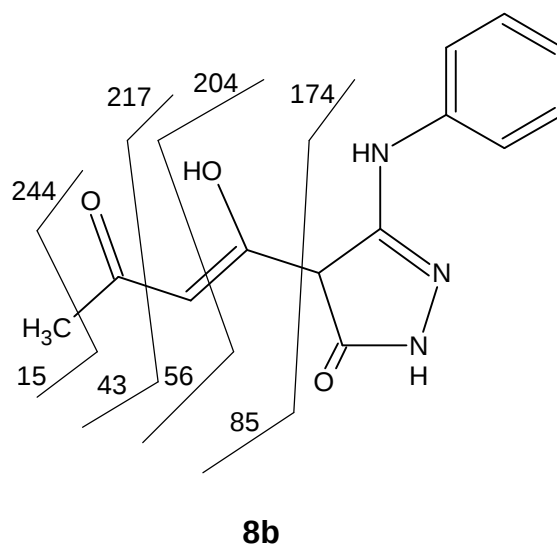
Nous avons alors effectué une analyse spectroscopique détaillée en spectrométrie de masse, RMN du proton et carbone-13 avec dept 135 pour pouvoir trancher entre les trois structures.

I-1 Etude en spectrométrie de masse

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS montre un pic à $m/z = 260$ en mode ESI (+) correspondant à $(\text{M}+\text{H})^+$ ce qui confirme l'existence du composé **8b**, ainsi l'analyse en LC-MS-MS montre des pics correspondants aux fragments

caractéristiques du groupement acéto acétyle du composé **8b** à $m/z = 216$ et à $m/z = 201$.

Le spectre de masse réalisé par la GC-MS montre un pic à $m/z = 260$ (100) qui correspond à l'ion moléculaire ($M^{+} + 1$) confirmant la formule brute $C_{13}H_{13}N_3O_3$. Ainsi, nous observons les différents fragments que peut donner la molécule :



Il apparaît un pic à $m/z = 245$ (1) correspondant au fragment ($M - \cdot CH_3$) suivit de la rupture de OH pour donner un pic à $m/z = 228$ (80).

L'apparition des pics à $m/z = 217$ (9) à $m/z = 203$ (7) et à $m/z = 174$ (20) correspondant respectivement aux fragmentations bien établies du groupement acéto acétyle confirment la présence de ce dernier.

Nous observons aussi des pics qui correspondent aux fragments $C_6H_5]^+$ et $C_6H_5NH_2]^+$ à $m/z = 77$ (47) et $m/z = 93$ (67).

I-2 Etude en spectroscopie RMN du 1H

Le spectre RMN du 1H est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Proton: 300.13 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme

référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

- Dans la littérature [8, 9], nous avons relevé que le signal du groupement N-H d'une pyrazole apparaît à $\delta = 12,00-13,00$ ppm, ce qui est en accord avec les trois structures **8a**, **8b** et **8c**.

- L'apparition d'un pic à $\delta = 16,70$ ppm indique l'existence d'un groupement OH ce qui exclue la structure **8a** et les composés **8b** et **8c** peuvent donner ce signal (**8b** sous la forme céto-énolique).

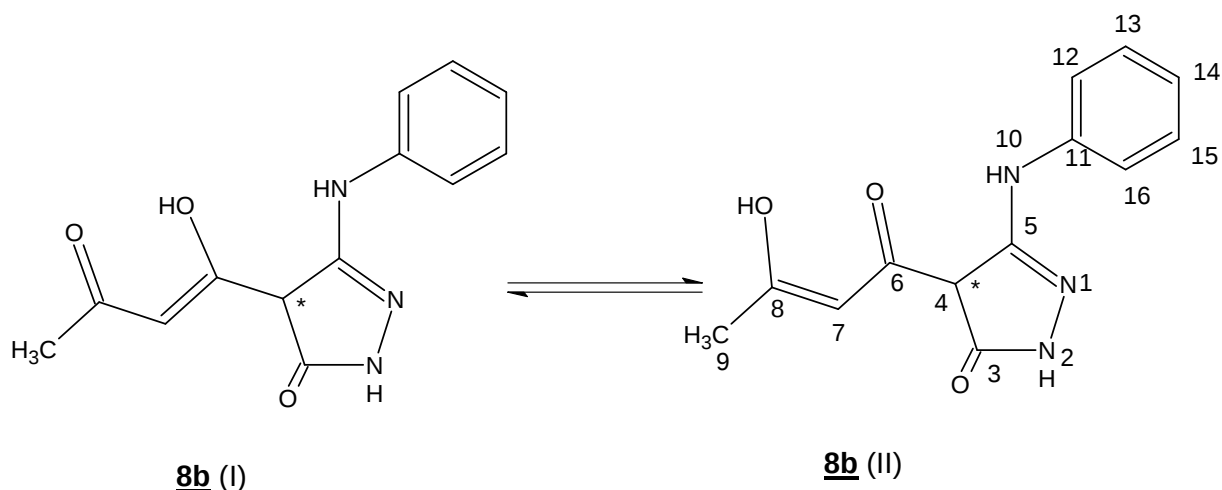
- Le groupement méthyle d'une forme céto-énolique apparaît à $\delta = 2,13$ ppm et à $\delta = 2,35$ ppm et celui d'un méthyle d'une pyrazole apparaît à $\delta = 2,30$ ppm.

Dans le cas de notre produit deux signaux apparaissent dans les champs forts un à $\delta=2,06$ ppm (CH_3 -énole) et un autre à $\delta=2,32$ ppm (CH_3 -cétone) (S, 3H) correspondant à CH_3 (9) du composé **8b**.

Ainsi nous observons aussi l'apparition d'un pic à 3,90 ppm correspondant à CH (4).

D'après les résultats du spectre RMN du proton, on aurait la structure **8b** sous les deux formes cétoénolique en équilibre.

Dans le tableau I-a, nous reportons les résultats enregistrés :



δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,06	S (3H)	(CH ₃ -énole)
2,32	S (3H)	CH ₃ (9) CH ₃ -cétone
3,90	S (1H)	CH (4)
4,40	(S, 2H)	CH (7, dione)
6,11	S (1H)	CH (7, énone)
7,31-7,53	m+S (6H)	C ₆ H ₅
8,60	S (1H)	NH(10)
13,15	S (1H)	NH (2)
16,70	S (1H)	OH

Tableau I-a : Résultats de RMN ¹H du composé 8b

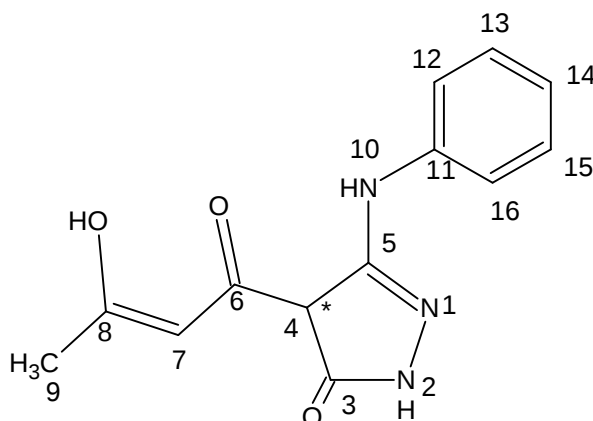
I-3 Etude en spectroscopie RMN du ¹³C du composé avec dept 135

Le spectre RMN du ¹³C est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Carbone: 75.47 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Le spectre dept 135 montre 6 pics positifs, un pic caractéristique du CH₃ et 5 autres caractéristiques des CH ce qui est en accord avec les structures **8b** et **8c** et qui exclu encore une fois la structure **8a**.

Le groupement acétoacétyl de **8b** se caractérise par l'apparition d'un déplacement chimique caractéristique des C=O de l'acétoacétyl à $\delta = 204,4$ ppm et à $\delta = 164,5$ ppm pour la forme dicétonique et à $\delta = 170,0$ ppm et 164,0 ppm pour la forme énolique, ce qui indique la présence de la forme énone.

Le déplacement chimique du groupement CH₃ en α d'un carbonyle d'un acétoacétyl apparaît à 30,7 ppm et le celui de CH₃ en α d'une énone d'un acétoacétyl apparaît à 24,0 ppm ce qui est en accord avec la forme tautomère de **8b** suivante :



Dans le tableau I-b suivant, nous reportons les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec la nature du signal en dept 135 enregistrés :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
20,7	CH ₃ (9)	+
64,0	CH (4)	+
97,2	CH ₂ (7)	-
104,0	CH(7)	+
126,0	C (16), C (12)	+
127,6	C (14)	+
129,6	C (15), C(13)	+
137,3	C (11)	N'apparaît pas
164,2	C (5)	N'apparaît pas
164,5	=C-OH (8)	N'apparaît pas
177,9	C=O (3)	N'apparaît pas
188,3	C=O (6)	N'apparaît pas

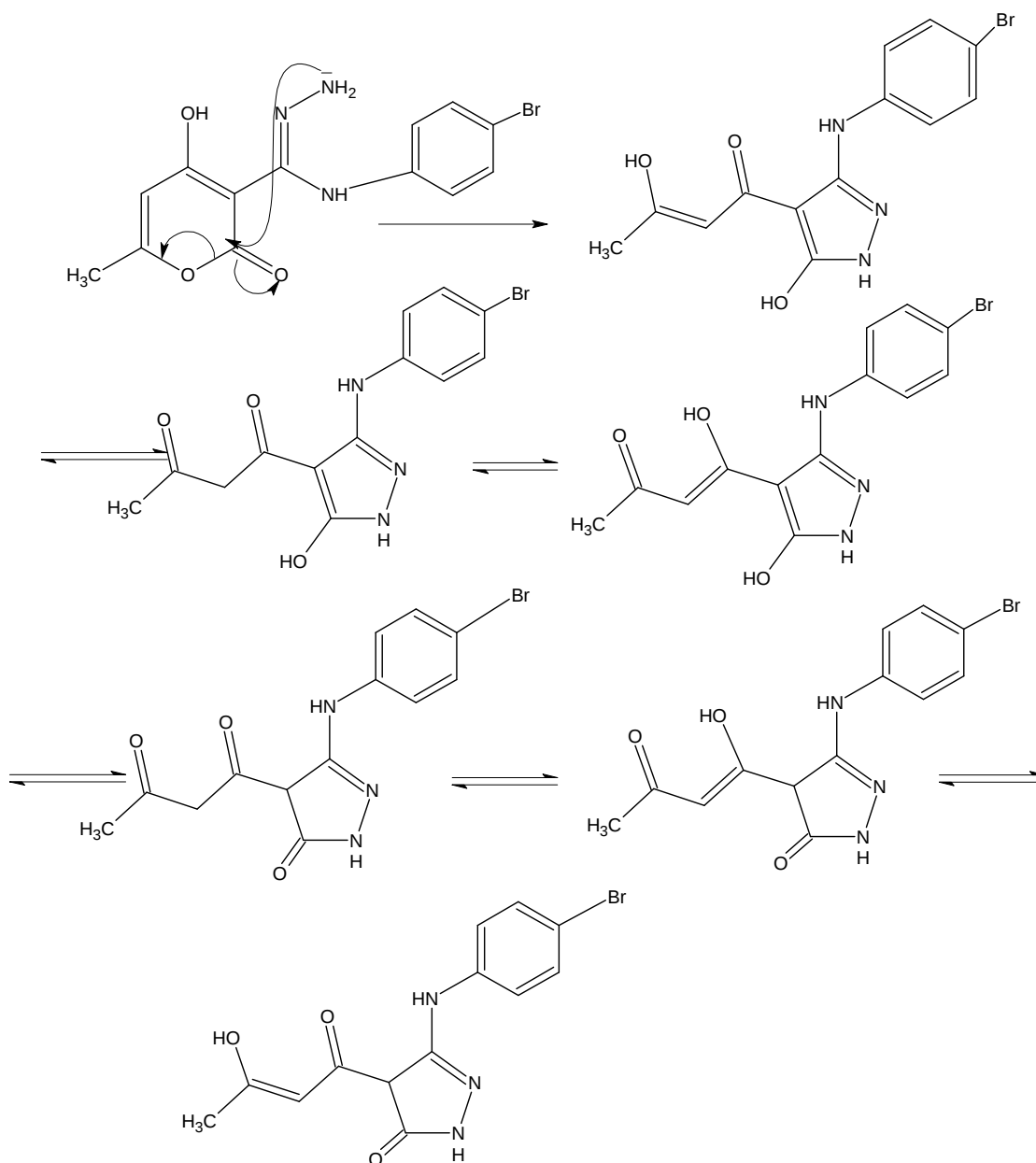
Tableau I-b : Résultats RMN du ¹³C avec dept 135 du composé 8b

Les résultats du spectre RMN du ¹³C sont en faveur de la structure 8b.

II- Action de l'hydrazine hydrate sur le N-(4-bromophényl)-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides 9b

Dans les mêmes conditions opératoires que celle citées précédemment pour la synthèse de 8b, nous avons isolé un seul produit par action de l'hydrazine hydrate sur le N-(4-bromophényl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide 4b.

Les analyses en spectrométrie de masse, RMN du proton et du carbone-13 avec dept135 confirment la formation du produit 9b.



Les formes tautomères du composé **9b**

II-1 Etude en spectrométrie de masse

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 361$ [96, $(M+Na)^+$, ^{81}Br], à $m/z = 359$ [100, $(M+Na)^+$, ^{79}Br], à $m/z = 340$ [45, $(M+H)^+$, ^{81}Br] et à $m/z = 338$ [50, $(M+H)^+$, ^{79}Br], ce qui est en accord avec la formule brute $C_{13}H_{12}BrN_3O_3$ du composé **9b**.

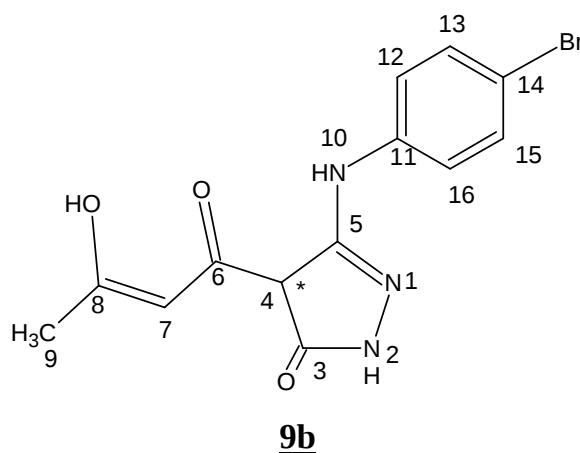
II-2 Etude en spectroscopie RMN du ^1H

L'apparition d'un pic à $\delta = 16,5$ ppm indique l'existence d'un groupement OH ce qui exclue la structure **9a** et que le composé obtenu est **9b** (sous la forme céto-énolique).

Deux signaux apparaissent dans les champs forts un à $\delta = 2,072$ ppm (S, 3H) attribuable à (CH_3 -énole) et un autre à $\delta = 2,32$ ppm (S, 3H) correspondant à (CH_3 – cétone) du composé **9b**.

D'après les résultats du spectre RMN du proton, on aurait la structure **9b**.

Dans le tableau II-a, nous reportons les résultats enregistrés :



δ (ppm)	Multiplicité	Attribution
2,10	S (3H)	(CH_3 -énole)
2,32	S (3H)	CH_3 (9) CH_3 -cétone
3,91	S (1H)	CH (4)
4,4 0	S(2H)	CH (7, dione)
6,11	S (1H)	CH (7, énole)
7,40	d (2H)	H (13), H (15)
7,56	d (2H)	H (12), H (16)
8,62	S (1H)	NH (10)
13,15	S (1H)	NH (2)
16,50	S (1H)	OH

Tableau II-a : Résultats de RMN ^1H du composé **9b**

II-3 Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C du composé avec dept 135

Le spectre dept 135 montre 5 pics positifs, un pic caractéristique du CH_3 et 4 autres caractéristiques des CH ce qui est en accord avec les structures **9b**.

Dans le tableau II-b suivant, nous reportons les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec la nature du signal en DEPT 135 enregistrés :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
20,1	CH_3 (9)	+
65,0	CH (4)	+
97,3	CH_2 (7)	-
104,0	CH (7)	+
121,0	C (14)	N'apparaît pas
127,3	C (13), C(15)	+
132,2	C (12), C (16)	+
136,3	C (11)	N'apparaît pas
164,1	C (5)	N'apparaît pas
164,7	$=\text{C}-\text{OH}$ (8)	N'apparaît pas
178,0	C (3)	N'apparaît pas
188,6	$\text{C}=\text{O}$ (6)	N'apparaît pas

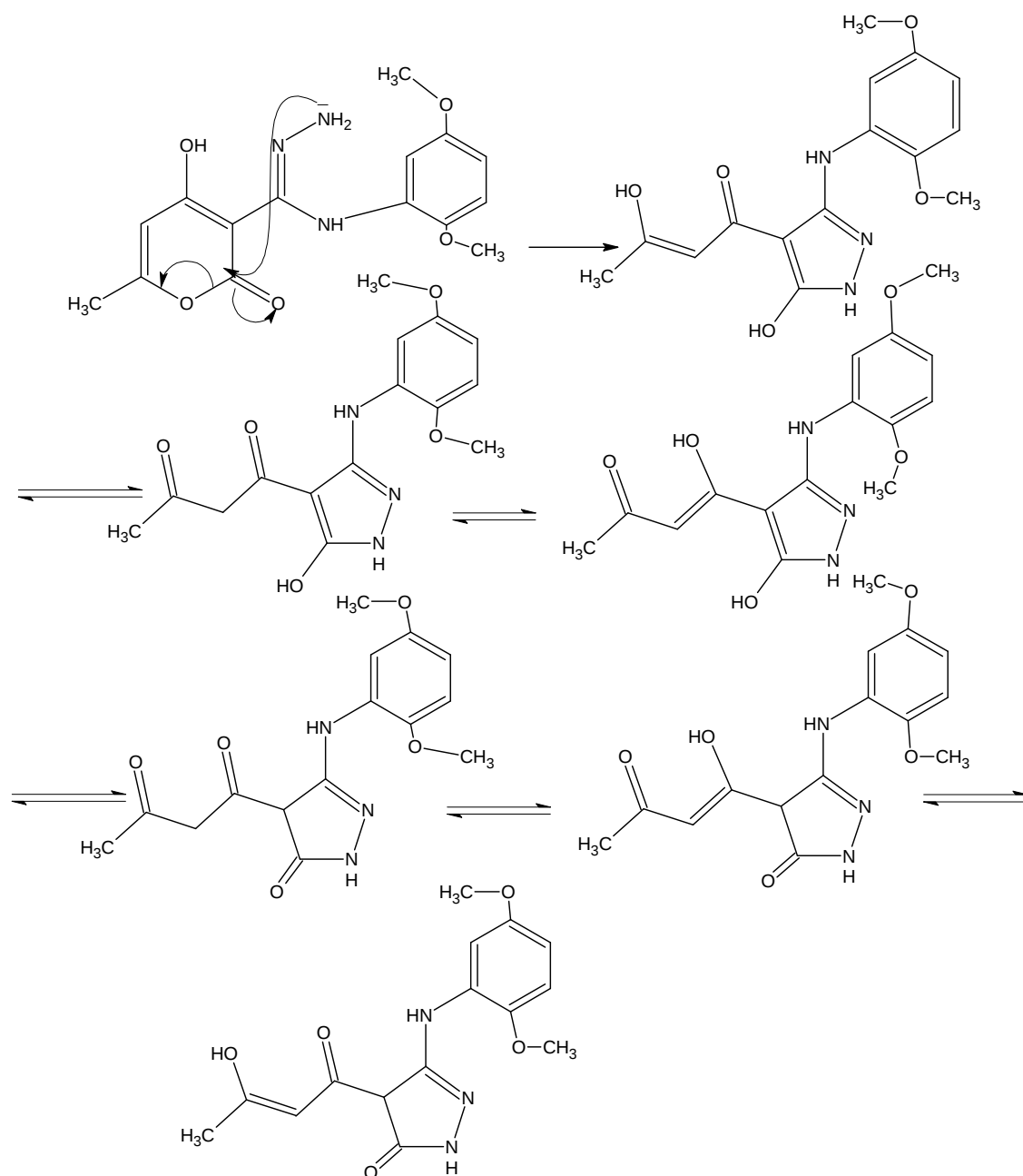
Tableau II-b: Résultats RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé **9b**

Les résultats du spectre RMN du ^{13}C sont en faveur de la structure **9b**

III- Action de l'hydrazine hydrate sur le N-(2,5-diméthoxyphényl)-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides 5b

Dans les mêmes conditions opératoires que celle citées précédemment pour la synthèse de **8b** et **9b** nous avons isolé un seul produit par action de l'hydrazine hydrate sur le N-(2,5-diméthoxyphényl)-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide **5b**.

Les analyses en RMN du proton et du carbone-13 avec dept 135 confirment la formation du produit **10b**.



Les formes tautomères du composé 10b

III-1 Etude en spectrométrie de masse

Le spectre de masse réalisé par la LC-MS en mode ESI (+) montre un pic à $m/z = 342$ [100, $(M+Na)^+$], et à $m/z = 320$ [33, $(M+H)^+$], ce qui est en accord avec la formule brute $C_{15}H_{17}N_3O_5$ du composé **10b**.

III-2 Etude en spectroscopie RMN du 1H

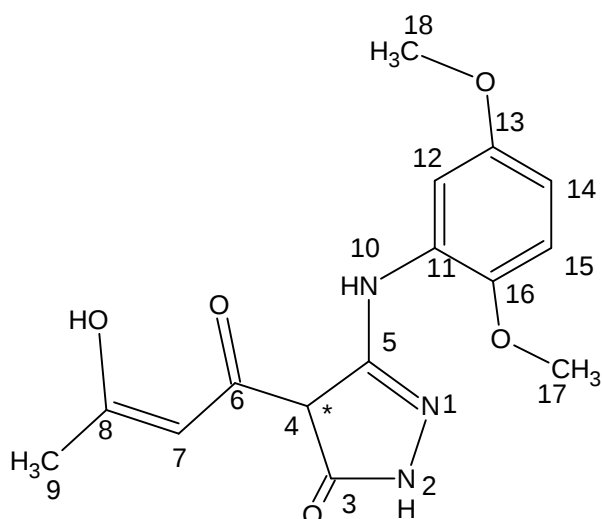
Dans spectre RMN du proton de ce composé, nous avons relevé que le signal du groupement N-H de la pyrazole apparaît à $\delta = 13.00$ ppm, ce qui est en accord avec la structure **10b**.

- L'apparition d'un pic à $\delta = 16,40$ ppm indique l'existence d'un groupement OH (**10b** sous la forme céto-énolique).

Dans les champs forts apparaissent quatre signaux, à $\delta = 2,07$ ppm (S, 3H) attribuable à CH_3 (9, énole), à $\delta = 2,33$ ppm (S, 3H) attribuable à CH_3 (9, cétone), à $\delta = 3,93$ ppm (S, 3H) attribuable à CH_3 (18) et un autre à $\delta = 3,95$ ppm (S, 3H) correspondant à CH_3 (17) du composé **10b**.

D'après les résultats du spectre RMN du proton, on aurait la structure **10b**.

Dans le tableau III-a, nous reportons les résultats enregistrés :

**10b**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,07	S (3H)	CH ₃ (9, énole)
2,33	S (3H)	CH ₃ (9, cétone)
3,86	S (1H)	CH (4)
3,93	S (3H)	CH ₃ (18)
3,95	S (3H)	CH ₃ (17)
4,30	S (1H)	H(7, dione)
6,13	d (1H)	H(7, énole)
7,37	d (1H)	H(14)
7,49	S (1H)	H(15)
7,70	S (1H)	H(12)
7,90	S (1H)	NH(10)
13,00	S (1H)	NH(2)
16,40	S (1H)	OH

Tableau III-a : Résultats de RMN ¹H du composé 10b

III-3 Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135

Dans le tableau III-b suivant, nous reportons les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec la nature du signal en dept135 enregistrés :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
20,1	CH ₃ (9)	+
65,0	CH (4)	+
104,0	CH (7)	+
164,9	C (8)	N'apparaît pas
131,3	C (11)	N'apparaît pas
164,1	C (13)	N'apparaît pas
132,9	C (16)	N'apparaît pas
122,7	C (12)	+
127,5	C (15)	+
125,2	C (14)	+
136,6	C (5)	N'apparaît pas
188,0	C (6)	N'apparaît pas
178,0	C (3)	N'apparaît pas
54,0	C (17)	+
58,0	C (18)	+

Tableau III-b : Résultats RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 10b

Partie expérimentale

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont réalisés dans un appareil spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton: 300.13 MHz, en utilisant le DMSO-D6 comme solvant et le TMS comme référence interne. Les attributions des ^{13}C sont réalisées en utilisant le dept 135. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS. Une haute résolution en spectrométrie de masse a été réalisée pour tous les composés. Les spectres de masse sont obtenus par la l'analyse en MS-ESI, les échantillons sont introduits par électrospray et infusion directe (Ils sont solubilisés dans un mélange dichloromethane/méthanol/eau en présence d'acide formique) et par GC-MS.

Action de l'hydrazine hydrate sur les N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamides dérivés de la TAL

On additionne 0.1 mole d'hydrazine hydrate à une solution de 10 mmoles de N-aryl-4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyrano-3-carbothiamide dans un mélange de 10ml d'acide acétique et 5 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est soumis aux reflux pendant cinq heures.

Par addition d'eau glacée, il se forme un solide. Ce dernier est filtré et lavé à l'éthanol 50% puis recristallisé dans le solvant approprié.

Les points de fusion, les rendements sont reportés dans le tableau suivant :

Ar	N° du composé	Pf	Rendement
C_6H_5	8b	179-180	70
4-Br- C_6H_4	9b	200-202	65
2.5-(OCH_3)- C_6H_3	10b	186-187	63

4-Acetoacetyl-3-phenylamino-4,5-dihydro-5H-pyrazol-5-one (8b). Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre verte, Pf 179-180 °C; RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.06 (s, CH_3 -enol), 2.32 (s, CH_3 -dione), 3.90 (s, 1H, H-4), 4.40 (s, CH_2 -dione), 6.11 (s, CH-enol), 7.31-7.53 (m, 5H, ArH), 8.60 (s, 1H, NH), 13.15 (s, 1H, NH), 16.70 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 20.7, 64.0, 97.2, 104.0, 126.0, 127.6, 129.6, 137.3, 164.2, 164.5, 177.9, 188.3; ms (EI): m/z 260 [100, $(\text{M}+\text{H})^+$], 228 (80), 217 (9), 203 (7), 175 (20), 93 (67), 77 (47), 85 (50), 56 (14), 43 (20). *Anal.* Calcd. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$ (259.26): C, 60.23; H, 5.02; N, 16.22. trouvée: C, 60.73; H, 5.38; N, 16.45.

4-Acetoacetyl-3-(4-bromophenylamino)-4,5-dihydro-5H-pyrazol-5-one (9b). Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre verte, Pf 200-202 °C; RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.07 (s, CH_3 -enol), 2.32 (s, CH_3 -dione), 3.91 (s, 1H, H-4), 4.40 (s, CH_2 -dione), 6.11 (s, CH-enol), 7.40 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, ArH), 7.56 (d, 2H, $J = 9.1$ Hz, ArH), 8.62 (s, 1H, NH), 13.15 (s, 1H, NH), 16.50 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 20.1, 65.0, 97.3, 104.0, 121.0, 127.3, 132.2, 136.3, 164.1, 164.7, 178.0, 188.6; ms (ESI $^+$): m/z 362 [96, $(\text{M}+\text{Na})^+$, ^{81}Br], 360 [100, $(\text{M}+\text{Na})^+$, ^{79}Br], 340 [45, $(\text{M}+\text{H})^+$, ^{81}Br], 338 [50, $(\text{M}+\text{H})^+$, ^{79}Br]. *Anal.* Calcd. pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrN}_3\text{O}_3$ (338.16): C, 46.29; H, 3.56; N, 12.46. trouvée: C, 45.74; H, 3.20; N, 12.23.

4-Acetoacetyl-3-(2,5-dimethoxyphenylamino)-4,5-dihydro-5H-pyrazol-5-one (10b). Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre verte, Pf 186-187 °C; RMN ^1H (CDCl_3): δ 2.07 (s, CH_3 -enol), 2.33 (s, CH_3 -dione), 3.86 (s, 1H, H-4), 3.93 (s, 3H, OCH_3), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.30 (s, CH_2 -dione), 6.13 (s, CH-enol), 7.37 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.49 (d, 1H, $J = 8.9$ Hz, ArH), 7.70 (s, 1H, ArH), 7.90 (s, 1H, NH), 13.00 (s, 1H, NH), 16.40 (s, 1H, OH); RMN ^{13}C (CDCl_3): δ 20.1, 54.0, 58.0, 65.0, 104.0, 122.7, 125.2, 127.5, 131.3, 132.9, 136.6, 164.1, 164.9, 178.0, 188.0; ms (ESI $^+$): m/z 342 [100, $(\text{M}+\text{Na})^+$], 320 [33, $(\text{M}+\text{H})^+$]. *Anal.* Calcd. pour $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_5$ (319.31): C, 56.43; H, 5.33; N, 13.16. trouvée: C, 56.98; H, 5.34; N, 13.70.

Chapitre I

Introduction à la Chimie assistée par des micro-ondes

Chapitre I

Introduction à la Chimie assistée par des micro-ondes

Les recherches menées aux interfaces de la chimie, de la biologie ou de la physique ont introduit un retour en force de la synthèse ciblée.

L'économie d'atomes, d'étapes et d'énergie est maintenant systématiquement recherchée, que ce soit pour préserver l'environnement ou pour des raisons financières. Dans ce contexte, il est important de développer de nouvelles méthodes, plus efficaces et plus rapides, permettant de mieux contrôler les sélectivités, tout en accédant à un degré de complexité élevé en un nombre limité d'opérations.

La chimie assistée par micro-ondes a connu un essor considérable ces dernières années avec l'arrivée sur le marché d'appareillages spécifiquement adaptés pour la synthèse. Ces nouveaux réacteurs favorisent une meilleure reproductibilité des réactions et permettent actuellement une production quasi-industrielle. Les irradiations micro-ondes ont un effet bénéfique sur des réactions qui nécessitent des températures élevées et dont les temps de réaction sont importants. Les réactions impliquées sont également plus propres que par la voie traditionnelle (chauffages par bain d'huile ou métallique) aboutissent très souvent à des rendements supérieurs [27, 28].

I- La chimie propre :

De nombreuses synthèses chimiques utilisent des solvants organiques, coûteux, toxiques, non recyclables et donc générateurs de pollution. Ainsi, le benzène est interdit d'emploi à l'échelle industrielle et l'usage, parfois nécessaire, d'acides minéraux forts pose des problèmes de sécurité. Enfin, la dilution des réactifs abaisse le rendement et augmente considérablement le temps de la réaction. S'affranchir des solvants constitue donc un objectif essentiel. C'est pourquoi se sont développées les

techniques de réaction sans solvant (simple mélange de réactifs sans catalyseur ni solvant). La réaction peut se dérouler si, l'un des réactifs est liquide et si les autres réactifs sont solides et solubles dans ce liquide. D'autres réactions peuvent, dans certains cas, être réalisées grâce à l'emploi de supports solides minéraux non toxiques et recyclables comme l'alumine, les gels de silice ou l'argile.

A l'échelle moléculaire, la surface même la plus polie d'un solide est irrégulière et présente des cavités. Le liquide pénètre dans ces cavités (adsorption). Sa réactivité est fortement augmentée et la réaction est amorcée à l'interface liquide/paroi de la cavité. Enfin, une troisième technique nécessite l'emploi de catalyseurs peu coûteux permettant à la réaction de se faire toujours sans solvant. C'est la catalyse par transfère de phase solide-liquide sans solvant.

Les réactions sans solvants constituent l'un des axes de recherche principaux de notre laboratoire, pour cela nous avons utilisé un four à micro-onde domestique (de cuisine) type SW 402, puissance 800W, avec une simple modification (par exemple un condenseur pour reflux). Le chauffage traditionnel présente l'inconvénient d'être lent et de n'atteindre que progressivement l'ensemble des produits à chauffer. Des surchauffes peuvent se produire sur les parois du récipient conduisant à une dégradation des réactifs et/ou des produits formés. Avec l'utilisation d'un réacteur micro-onde dédié, seuls les composés sont chauffés et ceci dans tout le volume, de façon homogène, sans surchauffe superficielle et la puissance est aisément réglable. L'utilisation conjointe des réactions sans solvants et du chauffage micro-ondes conduit à des synthèses propres, à hauts rendements, économiques et beaucoup plus sûres.

II- Four à micro-ondes

Le four à micro-ondes, permet la cuisson rapide des aliments destinés à la consommation humaine ou animale. Il est de plus très pratique pour réchauffer des aliments déjà préparés solides ou liquides. Le chauffage s'effectue par agitation des molécules d'eau contenues dans les aliments.

Cette agitation utilise la fréquence de résonance de la molécule d'eau, ainsi que sa polarisation électrique.

Il est très important de ne jamais placer dans ce type d'appareil :

- D'ustensiles de cuisines en métal, ou tout autre objet métallique : les ondes électromagnétiques émises, par ce type de four, induisant des courants électriques important dans les métaux provoquant les courts-circuits ;
- Ni aucun organisme vivant.

II-1- Histoire du four à micro-onde :

C'est Percy Spencer, lorsqu'il travaillait pour Raytheon qui eu l'idée d'utiliser les micro-ondes pour cuire les aliments. Un jour, alors qu'il était à proximité d'un radar en activité, il a ressenti une soudaine et étrange sensation. Il a également remarqué qu'une barre de chocolat qui était dans sa poche avait fondu.

Le premier aliment à avoir été délibérément chauffé par micro-ondes est le pop-corn, le second est un œuf (qui a explosé au visage d'un des expérimentateurs).

En 1946, Raytheon breveta le procédé de cuisson par micro-ondes et en 1947 elle construisit le premier four à micro-ondes qu'elle commercialisa, le Radarange. Il mesurait 1,8 mètre de haut pour un poids de 340 kilogrammes. Il était refroidit par un système à base d'eau, avait une puissance de 3 000 watts et produisait trois fois plus de radiations parasites qu'un four à micro-ondes actuel.

II-2- fonctionnement du four à micro-onde : principe du magnétron

II-3- Action des micro-ondes sur la molécule d'eau

La molécule d'eau est formée d'un atome d'oxygène et deux atomes d'hydrogène (H_2O). Elle est dipolaire, c'est-à-dire que le barycentre des charges négatives et celui des charges positives ne sont pas confondus, cela est dû au fait que l'atome d'oxygène est plus électronégatif que celui d'hydrogène, et à la géométrie coudée de la molécule.

Les molécules d'eau d'un aliment à l'état normal sont dans le désordre : elles ne respectent aucun ordre d'orientation particulier. Mais lorsqu'elles sont soumises à un champ électrique continu les pôles négatifs des molécules d'eau ont tendance à s'orienter en direction de ce dernier.

Quand elles sont soumises aux micro-ondes, les molécules d'eau de l'aliment, s'orientent en direction du champ électrique qui compose ces ondes. Ce champ étant alternatif les pôles s'orientent successivement dans un sens puis dans l'autre, ce qui résulte de plusieurs changements d'orientation environ 2 450 000 000 fois en une seconde au même rythme que l'onde qui oscille 2 450 000 000 fois par seconde.

Si le four émettait en fréquence plus basse, il ferait tout autant osciller les molécules d'eau mais il n'y aurait pas d'absorption de l'énergie des ondes dans l'aliment et donc de dégagement de chaleur. En effet, ce n'est qu'au-delà de la fréquence de 1 Giga Hertz (1 000 000 000 fois par seconde) environ que l'oscillation de l'eau "a du mal à suivre" l'oscillation du champ électrique des micro-ondes. Il s'ensuit que pour des fréquences égales ou supérieures à celle-ci, un déphasage apparaît entre les orientations respectives de ce champ et de la molécule d'eau. La conséquence est ce que l'on appelle une perte diélectrique, génératrice de chaleur, et due à un phénomène que l'on appelle "relaxation" des molécules d'eau. Il ne s'agit donc pas d'un quelconque phénomène de résonance.

II-4- Pénétration des ondes à l'intérieur de l'aliment :

La pénétration des ondes à l'intérieur des aliments diffère en fonction de ce dernier à savoir sa concentration et sa composition. Quand un aliment est soumis à un rayonnement de micro-ondes il a tendance à rejeter une partie de l'onde et à emmagasiner l'autre. La partie absorbée est appelée énergie calorifique et c'est grâce à elle que l'aliment chauffe. La partie rejetée est appelée l'onde réfléchie.

Pour éviter que certaines parties de l'aliment soient brûlées ou d'autres froides il faut que la distribution des ondes soit la même à tous les endroits de l'aliment. Pour ce faire les parois de la cavité font rebondir les ondes et un plateau tournant permet une distribution homogène des ondes à l'aliment.

II-5- Le rayonnement et l'Homme :

Le rayonnement micro-onde n'est pas ionisant. Il est donc beaucoup moins dangereux que les rayons X ou gamma. Il y a cependant des normes concernant le niveau de fuite des fours, et il est préférable de ne pas utiliser un four à micro-ondes dont la porte serait endommagée.

Est ce que le micro-onde domestique est convenable pour la synthèse?

La discussion sur l'utilisation des micro-ondes dédiés à la synthèse, et qui coûtent énormément chère, devient importante en ce moment. La modification de l'unité micro-onde domestique est convenable dans certains cas. Cependant, une simple modification (par exemple un condenseur pour reflux) peut atteindre le facteur de sécurité. Une haute pression peut être supportée dans les réacteurs spéciaux avec le four à micro-ondes dédié à ce but. Le point le plus avantageux dans l'utilisation des appareils les plus chers est la question de reproductibilité, puisque, seules ces machines spéciales peuvent atteindre une bonne homogénéité.

III- Les micro-ondes sont des énergies

Les micro-ondes sont une forme d'énergie électromagnétique. Les micro-ondes, comme toutes les radiations électromagnétique, ont un composant électrique et un composant magnétique. Le domaine de micro-ondes du spectre électromagnétique est caractérisé par les longueurs d'ondes entre 1mm et 1m, correspondant aux fréquences entre 100 et 5 000 MHz.

Il est utile de considérer la quantité d'énergie des micro-ondes en relation avec les autres formes d'énergie électromagnétique. Il est important de reconnaître que cette énergie délivrée par les micro-ondes est suffisante pour briser les liaisons chimiques covalentes.

IV- Les micro-ondes peuvent réagir avec la matière

Les matières peuvent absorber l'énergie, elles peuvent réfléchir cette énergie, ou simplement elles peuvent laisser passer cette énergie. Il faut noter que quelques matériaux sont soit des purs absorbeurs, purs réflecteurs ou complètement transparents aux micro-ondes. La composition chimique des matériaux autant que la taille et la forme physique, conditionnent leurs réactions dans les champs micro-ondes.

La réactivité des micro-ondes avec la matière est caractérisée par une pénétration profonde. Les micro-ondes peuvent pénétrer uniquement certaines distances dans le volume des substances. La profondeur de la pénétration n'est pas uniquement en fonction de la composition du matériel, elle est aussi en fonction de la fréquence des micro-ondes.

Deux mécanismes principaux pour l'interaction avec la matière :

Il y'a deux mécanismes spécifiques à l'interaction entre les matériaux et les micro-ondes : (1) interactions des dipôles et (2) la conduction ionique. Les deux mécanismes nécessitent un couplage efficace entre les composants du matériel et la rapidité de l'oscillation du champ électrique des micro-ondes :

- 1- L'interaction des dipôles se produit avec les molécules polaires. Ces dernières ont la tendance de s'aligner et osciller en synchronisme avec les oscillations du champ électrique des micro-ondes. Collisions et frottement entre les molécules en mouvement provoquent le chauffage. Généralement, plus la molécule est polaire, plus le couplage avec le champ du micro-onde est efficace.
- 2- La conduction ionique est très peu différente de l'interaction des dipôles. Evidemment, les ions en solution n'ont pas de moment dipolaire. ce sont des espèces chargées et peuvent coupler avec les oscillations du champ électrique du micro-onde. Cette efficacité ou la vitesse du chauffage aux micro-ondes d'une solution ionique est en fonction de la concentration des ions en solution.

V- Le chauffage sous micro-onde est différent du chauffage conventionnel :

1-chauffage par la méthode conventionnelle :

Dans le chauffage conventionnel, l'énergie est transférée à partir de la surface vers le volume du mélange, et éventuellement vers les espèces en réaction. Cette énergie peut, soit permettre à la réaction de se faire thermodynamiquement soit augmenter la cinétique de la réaction.

Dans le chauffage conventionnel, une homogénéisation spontanée du mélange réactionnel peut se produire par convection ou par un moyen mécanique (agitation). Les conditions d'équilibre de température peuvent se stabiliser et être maintenues.

Bien que ce point soit évident, il faut noter ici que dans tous les récipients du chauffage conventionnel ouverts, la température la plus élevée est limitée par la température d'ébullition du mélange. Pour avoir une température élevée dans les récipients ouverts, il faut utiliser un solvant qui possède une température d'ébullition élevée.

2- Chauffage sous micro-ondes :

Le chauffage sous micro-ondes se produit un peu différemment du chauffage conventionnel :

Premièrement, le récipient des réactions doit être « transparent » pour laisser passer les micro-ondes. La sélection des matériaux des récipients est limitée aux polymères fluorés et seulement quelques uns fabriqués en plastique comme les polypropylènes. Le chauffage du mélange réactionnel ne commence pas par la surface du récipient, le récipient aura toujours une température inférieure à celle du mélange réactionnel. En fait, les parois du récipient peuvent être un chemin effectif pour être chauffé moins à partir du mélange réactionnel.

Deuxièmement, pour permettre le chauffage sous micro-ondes, il peut y avoir quelques composants du mélange réactionnel qui absorbent les micro-ondes pénétrantes. Les micro-ondes vont pénétrer dans le mélange réactionnel, et lorsqu'elles sont absorbées, cette énergie va se transformer en chaleur. Tout comme le chauffage conventionnel, l'homogénéisation du mélange réactionnel peut se produire par convection ou par une agitation.

VI- Effet des micro-ondes

Pour expliquer l'effet du chauffage sous irradiations des micro-ondes, plusieurs exemples sont donnés ci-dessous, on considère l'absorption des micro-ondes par le volume du solvant et/ou par la faible concentration des réactifs dans ce solvant.

Exemple 1 : Le solvant et les réactifs absorbent également des micro-ondes

Si le solvant et les réactifs absorbent, les deux des micro-ondes, donc l'énergie transférée et le chauffage vont permettre une pénétration profonde dans le volume du

mélange. L'homogénéité des conditions réactionnelles peut être stabilisée par une agitation continue, et à l'équilibre (thermique et chimique), la température des réactifs sera la même que celle du solvant.

Dans ce cas, le rendement de la réaction augmente avec l'augmentation de la température du mélange réactionnel. Cela peut être facilement réalisé en utilisant un récipient fermé dans le micro-onde. Alternativement, en utilisant les techniques du chauffage conventionnel (même réaction chimique et même solvant), une haute température de réaction peut être réalisée dans un solvant à température d'ébullition élevée et dans un récipient ouvert.

Exemple 2 : Les réactifs absorbent moins que le solvant

Si le solvant absorbe les micro-ondes et les réactifs n'absorbent pas (ou absorbent moins que le solvant), donc le transfert d'énergie et de chaleur du solvant va produire une pénétration profonde. Le volume du solvant va, à son tour, chauffer les réactifs par conduction. Les conditions d'homogénéité de la réaction sont atteints par une agitation continue et à l'équilibre, la température des réactifs sera la même que celle du solvant.

Ce cas est très peu différent des techniques du chauffage conventionnel. Le rendement de la réaction peut diminuer avec la diminution de la température du mélange réactionnel. Cela peut être facilement réalisé dans un micro-onde dédié en utilisant un récipient fermé avec même solvant pour la même réaction chimique. Alternativement, en utilisant les techniques du chauffage conventionnel, une haute température de réaction peut être atteinte dans un réacteur fermé ou dans un solvant à température d'ébullition élevée et dans un récipient ouvert.

Exemple 3 : les réactifs absorbent plus que le solvant

Si le solvant n'absorbe pas de micro-ondes, seuls les réactifs qui absorbent, donc un transfert direct d'énergie et de chaleur des molécules des réactifs va conduire à une pénétration très profonde. Le solvant va à son tour être chauffé par les réactifs. Quoique les conditions d'homogénéité de la réaction soient assurées par une agitation continue, la température des réactifs va être toujours plus grande que celle du solvant.

Le solvant continu à perdre de plus en plus la chaleur vers l'environnement à travers les parois du récipient.

Exemple 4 : catalyseurs sur des supports absorbeurs des micro-ondes

Certaines conditions inhabituelles des réactions peuvent être créées dans le champ micro-onde quand des catalyseurs sont présents dans le mélange réactionnel, particulièrement quand ce catalyseur est déposé sur une matière absorbante d'énergie des micro-ondes. Le Palladium activé sur le carbone Pd/C est un catalyseur commun dans certains mécanismes réactionnels. Le Carbone ou le Graphite est un excellent absorbeur d'énergie des micro-ondes, avec un facteur de dissipation élevé par rapport à la plupart des solvants.

L'effet gênant du champ micro-onde est qu'il peut chauffer directement quelques supports de catalyseur, ensuite il sera à une température nettement plus élevée que le reste du mélange réactionnel. Le support du catalyseur va transférer la chaleur au volume du mélange par conduction. A cet endroit réellement ce n'est pas du tout la façon pratique pour mesurer la température à la surface du support du catalyseur. Cependant, l'accroissement de la réactivité, peut être complètement impressionnant, aussi prouvé par les produits de la réaction. Cette surchauffe du catalyseur ne peut pas être reproduite par les moyens conventionnels.

VII/- Synthèse organique sous micro-ondes sans solvants comme procédure efficace pour la chimie verte :

L'accélération des réactions organiques sous micro-onde est largement illustrée dans la littérature. Elle résulte des interactions onde-matière conduisant à des effets thermique et à des effets spécifiques.

Pour mettre en évidence expérimentalement ces effets spécifiques et justifier l'intérêt croissant de cette technologie, il est nécessaire d'être prudent pour toutes les conclusions tirées et que les résultats obtenus sous irradiations micro-ondes doivent être comparables à ceux du chauffage conventionnel.

Les techniques de synthèse sans solvant, dites du « milieu sec », font à l'heure actuelle l'objet d'un intérêt croissant car elles sont simples, peu chères et surtout ce

sont des procédés respectueux de l'environnement. Ces techniques écologiques sont la pierre angulaire de la « chimie verte ». Le chauffage par irradiation micro-onde s'est développé dans le domaine de la synthèse organique à partir des travaux de Gedye et Giguere réalisés en 1986 [29, 30].

La synthèse organique sous irradiation micro-onde s'est depuis fortement développée comme le montre le nombre croissant de publications.

Le couplage de la technique du milieu sec et de l'irradiation micro-onde est un des principaux axes de recherche de notre laboratoire. C'est dans ce cadre que nous développons la recherche de nouvelles voies de synthèse de composés à visées pharmaceutiques.

Chapitre II

TRANSLACTONISATION SOUS IRRADIATION DANS UN FOUR A MICRO-ONDES

Chapitre II

TRANSLACTONISATION SOUS IRRADIATION DANS UN FOUR A MICRO-ONDES

Introduction :

Les coumarines occupent une importante classe des produits naturels et synthétiques qui manifestent des propriétés variées. Elles ont une activité comme drogues et elles sont utilisées comme marqueurs fluorescents en biochimie. Les coumarines sont souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse organique [31, 32]. Dans notre travail, nous avons repris les réactions de 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (TAL) **1** et 4-hydroxy coumarine **2** avec quatre aldéhydes aromatiques dont deux ont été synthétisés au laboratoire en suivant deux méthodes tirés de la littérature [33, 34].

A notre connaissance P. de March et all [13 , 35-38] ont été les premiers auteurs à décrire la réaction de translactonisation intramoléculaire qui a lieu en traitant la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (acide triacétique lactone TAL) **1** ou la 4-hydroxy coumarine **2** par un équivalent de 2-hydroxy benzaldéhyde. Ils ont montré que la réaction a lieu au reflux de l'éthanol et en absence de catalyseur. Plus récemment R. P. Hsung et Coll [39] ont décrit la même réaction en utilisant l'éthanol, l'acétate d'éthyle ou l'acétonitrile comme solvants en présence de l'acétate de pipéridinium. Dans ces deux différents travaux le même produit intermédiaire **C**, non isolé est suggéré pour expliquer la formation du produit final de la réaction (schéma1). D'autre part nous avons relevé dans la littérature que la réaction de la TAL avec le 2-hydroxybenzaldéhyde et le 2-hydroxynaphtaldéhyde en présence de la triéthylamine avec le toluène comme solvant a été brevetée en 1983 par Hirsch. B et Coll [40], ces derniers auteurs ne donnent aucun résultats d'analyse hormis le point de fusion et le rendement. Dans tous les cas ces réactions sont menées soit au reflux du solvant soit à

basse température pendant plusieurs heures, la difficulté de séparation du produit final est parfois laborieuse et l'obtention de monocristaux a été encore plus délicate. Selon R. P. Hsung, seule la réaction de la TAL avec le 2-hydroxynaphtaldéhyde a donné un produit qui cristallise avec une molécule de chloroforme et dont la structure a été confirmée par diffraction RX. Nous avons aussi été surpris par les écarts dans les valeurs des points de fusion qui dépassent, selon les auteurs, et pour un même produit les 60 °C.

Suite à ces controverses nous avons été amené à reprendre ces réactions dans un double but :

- a)- Utiliser la méthode conventionnelle de chauffage thermique et chercher le solvant et l'amine qui conviennent à la meilleure optimisation du rendement et une séparation facile du produit de la réaction.
- b)- Mener la réaction sous irradiation micro-ondes dans les conditions développées dans notre laboratoire et qui se sont révélées, dans le cas des réactions de condensation, comme méthode simple, efficace et rapide.

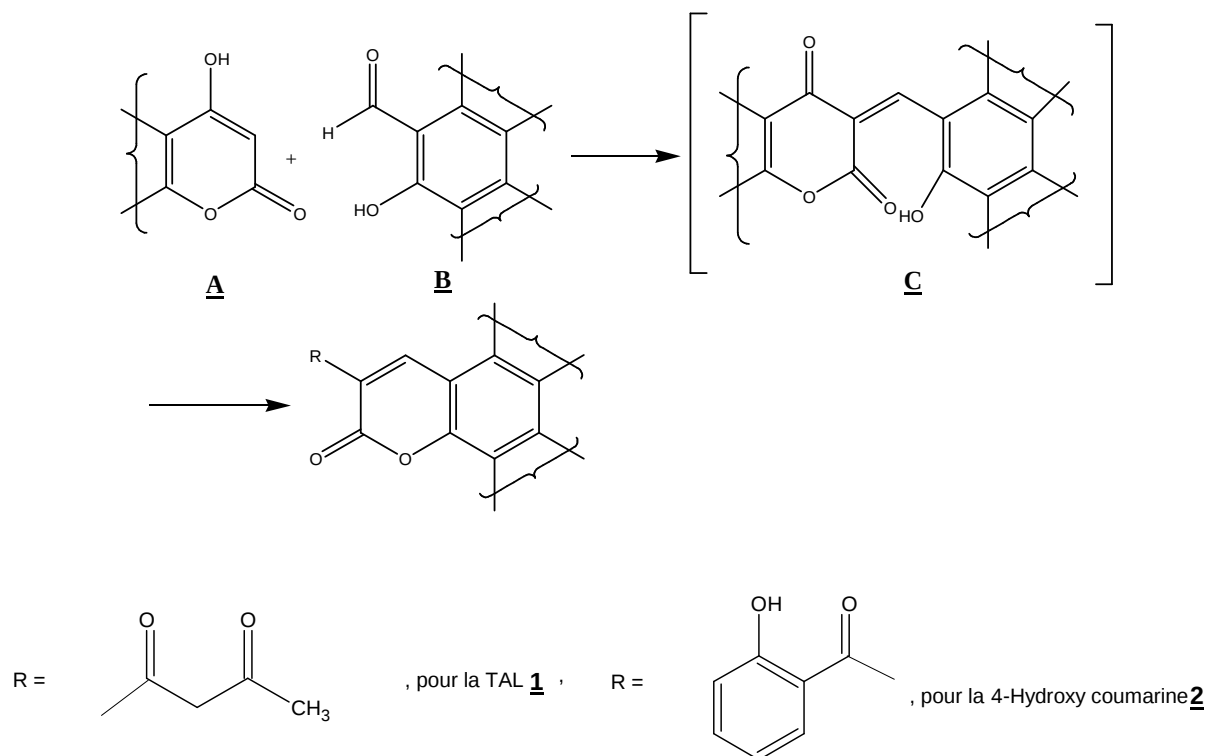


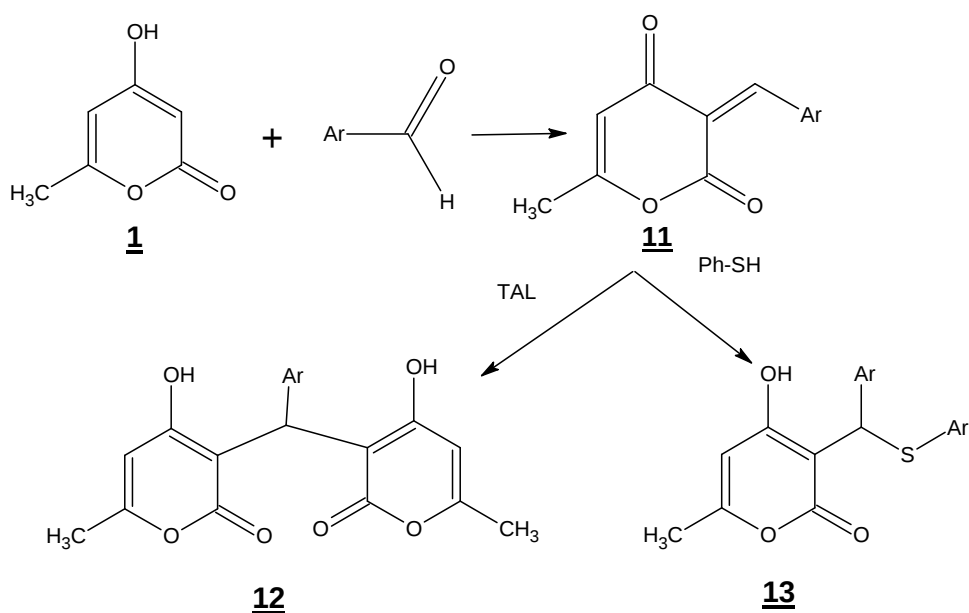
Schéma 1

Dans cette dernière décade, la technologie du micro-onde a occupé une place incontestable dans les laboratoires de chimie appliquée [43, 44], comme méthode très efficace, simple, rapide, rentable, écologique pour les réactions radioactives, facile et économique.

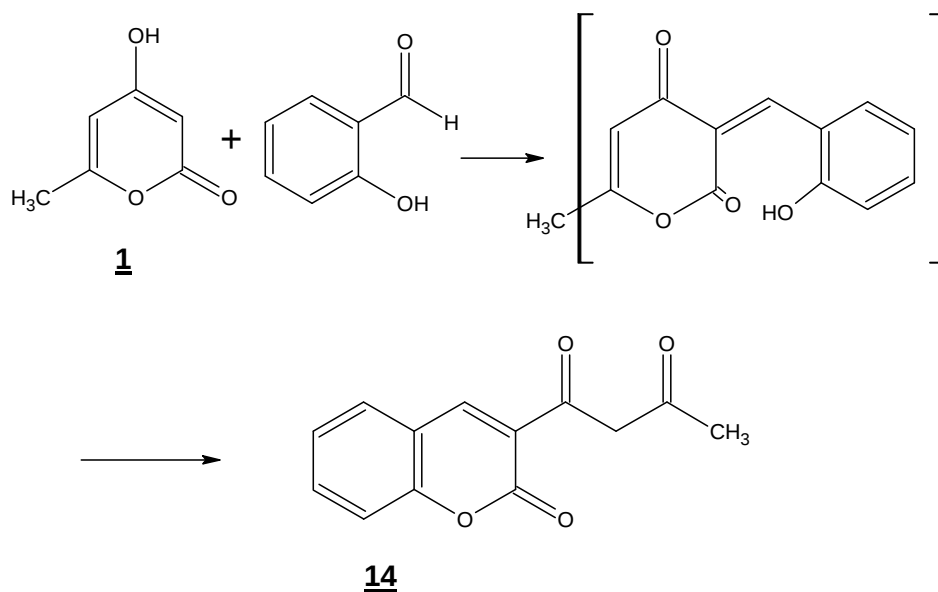
Dans ce travail nous reportons la synthèse de quelques coumarines (**14**, **15**, **16**, **17**) et benzocoumarines (**19**, **21**, **22**, **23**) dérivés de **1** et **2** sous irradiation micro-ondes ou sous les conditions classiques du chauffage. Cette partie a fait l'objet d'une publication dans le journal de la Société Algérienne de Chimie [74].

A/- Action des aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxy -6-méthyl-2-pyrone ou la TAL 1 :

L'action des aldéhydes aromatiques sur les 2-pyrones a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature [1-3, 13, 35-42], ces auteurs ont montrés que la 4-hydroxy -6-méthyl-2-pyrone (TAL) **1** réagit avec les aldéhydes aromatiques selon les conditions Knoevenagel [45] pour donner des aryles bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)méthanes, type **12** obtenus par une addition du type Michael d'une seconde molécule de TAL sur les intermédiaires électrophiles du type **11**. Ces intermédiaires n'ont jamais été isolés, par contre ils peuvent être piégés par du thiophénol pour donner des aryles (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) phényl thiométhane **13** [2, 42, 46].



La réaction de condensation de la TAL vis-à-vis du salicyl aldéhyde décrite par March et Coll [13], en absence du catalyseur et en proportion équimolaire aux reflux de l'éthanol pendant deux heures, conduit à la formation du composé 1-(2-oxo-2H-chromen-3-yl) butane-1,3-dione 14.



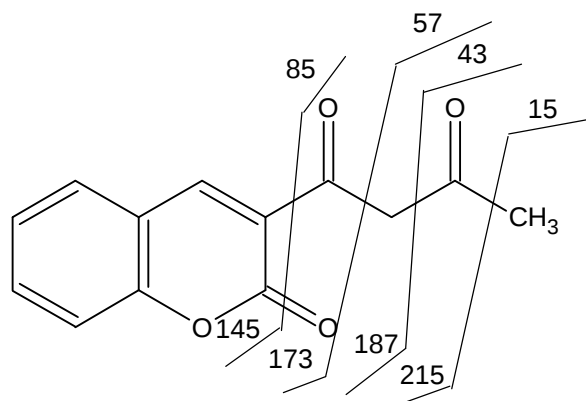
Nous avons repris cette réaction dans un solvant aprotique et en présence d'amine tertiaire au reflux du toluène par la voie conventionnelle et sous irradiation dans un four à micro-onde avec un minimum du solvant puis sans solvant mais en changeant le catalyseur basique par du KF supporté sur l'alumine à 10% d'une part pour montrer, quel est le composé qui se forme, et d'une autre part pour comparer le temps du déroulement de la réaction et le rendement du composé obtenu.

A-I-1/-Etude en spectrométrie de masse

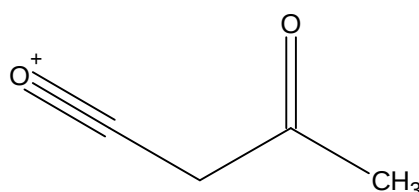
Dans les conditions opératoires adoptées, nous avons isolés un seul produit dans les trois cas. Les analyses préliminaires des trois produits séparés par les différentes méthodes confirment la formule brute $C_{13}H_{10}O_4$.

La spectrométrie de masse de ces composés montre un pic moléculaire à $m/z=230$ (59) ce qui confirme la formule brute.

Les pics qui apparaissent à $m/z = 215$ (27), à $m/z = 187$ (32) à $m/z = 173$ (100) (est le pic de base) et à $m/z = 145$ (48) correspondent aux fragmentations du groupement acétoacétyle (schéma 2) :

**14****Schéma 2**

Nous avons aussi l'apparition du pic à $m/z = 85$ (16) qui correspond au groupement acétoacétyl :



Les spectres de masse des produits obtenus par les trois voies de synthèse sont identiques ce qui confirme la formation du même produit.

A-I-2/-Etude en spectroscopie RMN du ^1H

Dans cette partie tous les spectres RMN du ^1H sont réalisés dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Proton: 300.13 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS). Sauf indications contraires nous utilisons cet appareil pour l'ensemble de nos analyses.

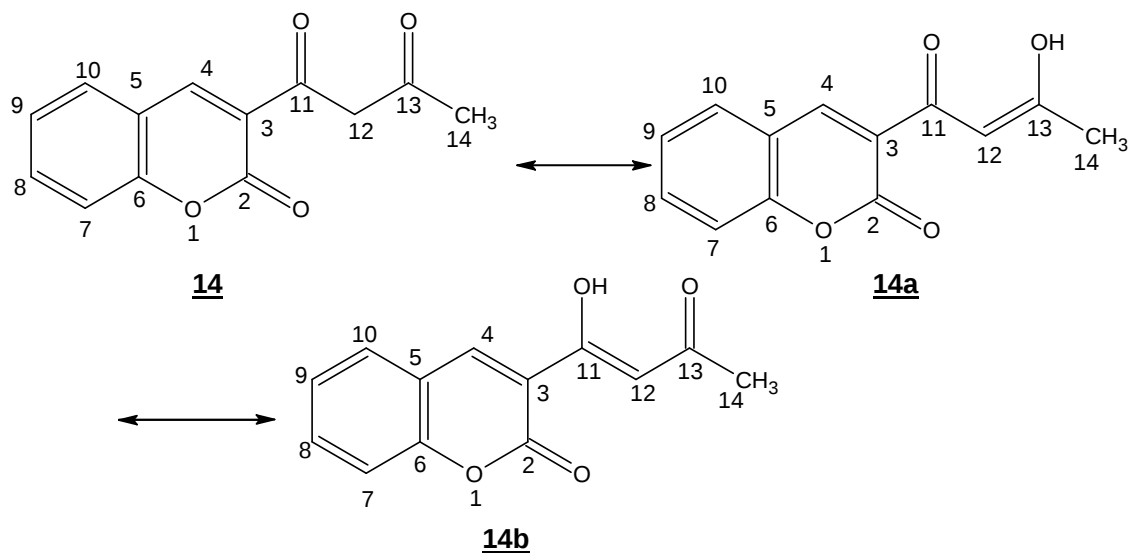
Le spectre RMN du proton de **14** se caractérise par les déplacements chimiques significatifs de la forme cétoénolique du groupement acétoacétyl [4 - 6, 47, 48].

En effet la présence d'un tel groupe donne en RMN du proton deux signaux : à $\delta = 4,18$ ppm (CH_2 , dione) et à $\delta = 6,89$ ppm (CH , éno).

-Le signal qui apparaît à $\delta = 8,79$ ppm correspond au proton du carbone C_4 du noyau chromène, et ceux à $\delta = 7,41$ ppm (CH (9), CH (8)), à $\delta = 7,74$ ppm (CH (10)) et à

$\delta = 7,93$ ppm (CH (7)) sont les pics qui correspondent aux protons du noyau aromatique.

-L'apparition du pic à $\delta = 16,03$ ppm correspondant au groupement OH confirme la présence de la forme cétoénolique **14**, **14a**, **14b** (schéma 3).



Dans le tableau A-1, nous reportons les résultats enregistrés :

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,24	S (3H)	CH ₃ (14)
4,18	S (2H)	CH ₂ (12, dione)
6,89	S (1H)	CH (12, énoI)
7,74	d (1H)	CH(10)
7,41	t (1H)	CH(9)
7,41	t (1H)	CH (8)
7,93	d (1H)	CH(7)
8,79	S (1H)	CH(4)
16,03	Large	OH (céto énoIique)

Tableau A-1 Spectre RMN ¹H du composé 14

A-I-3- Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC :

Les spectres RMN du ^{13}C sont réalisés dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Carbone: 75.47 MHz, en utilisant le DMSO comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Le spectre sept 135 possède 7 signaux positifs correspondant aux protons impaires couplés à des ^{13}C et un autre négatif qui correspond à un proton paire, ce qui est en accord avec la formule développée de notre composé.

Le spectre HSQC dit aussi spectre HETCOR montre huit taches qui correspondent aux couplages ^1H - ^{13}C à distances ^1J et le spectre HMBC nous a aidé à identifier les carbones non protonés et à vérifier l'attribution des ^1H et des ^{13}C à distances ^2J et ^3J .

-Dans le spectre RMN du ^{13}C enregistrés dans le DMSO comme solvant à 300 MHz, nous remarquons que tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones du composé **14**.

En effet, c'est le spectre découplé qui nous a permis d'identifier chaque groupement :

-Dans le domaine des carbones sp^3 , nous observons un singulet qui ne peut être attribué qu'au groupement méthyle CH_3 (14) et dans le domaine des carbones sp^2 , apparaissent 6 pics qui correspondent à C (4), C (7), C (8), C (9) et C (12) sous la forme énolique. Nous observons aussi un pic dans les champs forts à $\delta = 56,47$ ppm correspondant à C (12) sous la forme dione (CH_2).

-Dans les champs faibles apparaissent sept signaux attribuables aux carbones C (5), C(6), C(11, énol), C(11, dione), C(11), C(2) et C(3).

Dans les tableaux A-2 et A-3, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du ^{13}C avec dept 135 et spectre RMN du ^{13}C avec spectres HSQC (HETCOR) et HMBC enregistrés à 300 MHz.

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
27,0	CH ₃ (14)	+
56,5	CH ₂ (12, dione)	-
100,9	CH (12, émol)	+
118,3	CH (9)	+
134,4	CH (8)	+
116,0	CH (7)	+
124,9	C H (10)	+
153,9	CH (4)	+
130,3	C (5)	n'apparaît pas
157,3	C(6)	n'apparaît pas
146,0	C (3)	n'apparaît pas
172,9	C (2)	n'apparaît pas
203,3	C (13)	n'apparaît pas
191,7	C (11 émol)	n'apparaît pas
199,1	C (11 cétone)	n'apparaît pas

Tableau A-2 : RMN du ¹³C avec dept 135 du composé 14

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	172,9	-	-	H (10), H (4)
C (3)	146,0	-	-	H (4)
C (4)	153,9	8,79	H-C (4)	-
C (5)	130,3	-	-	H (10), H (9)
C (6)	157,3	-	-	H (4), H (7)
C (7)	116,0	7,93	H-C (7)	-
C (8)	134,4	7,41	-	H (7)
C (9)	118,3	7,41	H-C (9)	-
C (10)	124,9	7,74	H-C (10)	-
C (13)	203,3	-	-	H (12, dione)
C (12, émol)	100,9	6,89	H-C(12, émol)	-
C (12, dione)	56,5	4,18	HC(12,dione)	-
C (11, émol)	191,7	16,03	-	H (14)
C (11, cétone)	199,1	-	-	H (14), H (12, dione)
C (14)	27,0	2,24	H-C (14)	-

Tableau A-3: RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC et HMBC du composé 14

A l'aide du spectre HSQC, nous avons identifié tous les carbones protonés et par le spectre HMBC nous avons attribués tous les carbones non protonés à distances ^2J et ^3J .

Dans le but de compléter notre travail, nous avons étudié d'autres réactions de condensations des aldéhydes aromatiques α -hydroxylés décrites et non décrites dans la littérature aussi bien pour la TAL que pour la 4-hydroxy coumarine, par les trois voix de synthèse : -au reflux du toluène avec la triéthyl amine comme base,

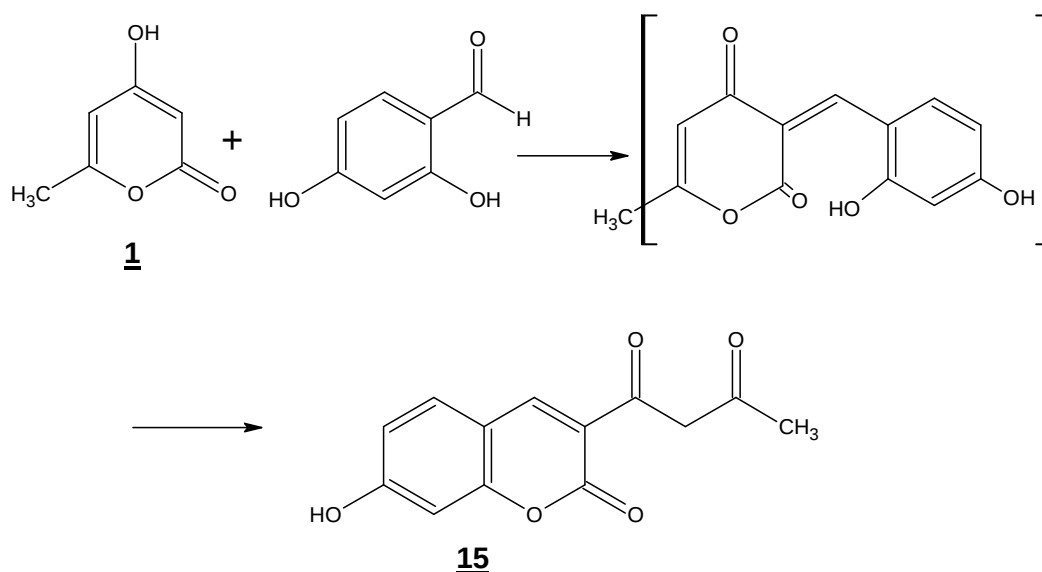
-sous irradiation dans un four à micro-onde à 100 Watt en utilisant 5 millilitres de toluène ;

-la troisième méthode, consiste à utiliser du KF supporté sur l'alumine à 10% comme base et travailler sans solvant.

Ces trois dernières méthodes ont donné le même composé avec des rendements et les durées de réaction différents.

A-II- Action du 2,4-dihydroxy benzaldéhyde sur la TAL

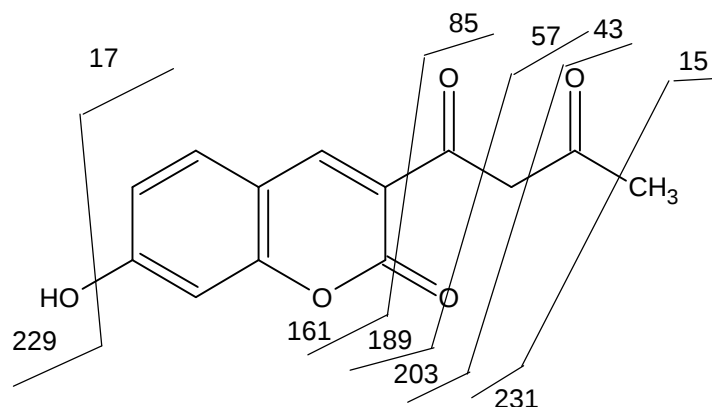
En travaillant dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites précédemment, on obtient le composé : 1-(7-hydroxy-2-oxo-2H-chromén-3-yl) butane-1,3-dione : **15**



A-II-1- Etude en spectrométrie de masse

En spectrométrie de masse, le pic moléculaire apparaît à $m/z = 246$ (45), ce qui est compatible avec la formule brute $C_{13}H_{10}O_5$ du composé **15**.

D'autres fragmentations issues de l'ion moléculaire ont été enregistrées, comparables à celles observées pour **14**, il s'agit donc du groupement acétoacétyle :

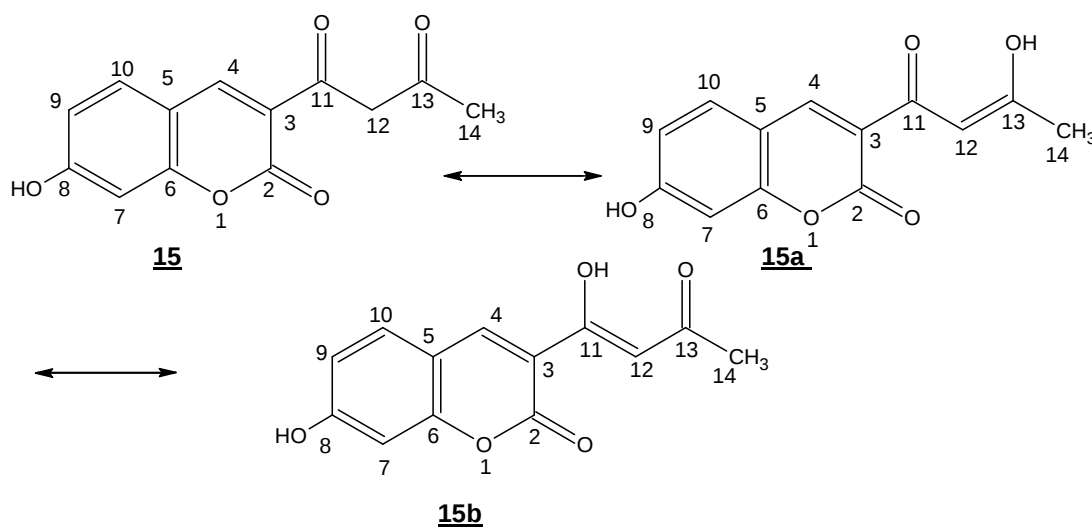
**15****Schéma 4**

La combinaison de tous les résultats obtenus, nous amène à confirmer la structure du composé **15**.

A-II-2- Spectre RMN du ^1H

Dans Les spectres RMN du ^1H réalisés, on observe les pics caractéristiques du groupement acétoacétyl à $\delta = 2,21$ ppm (s, CH_3 (14)), à $\delta = 4,10$ ppm (s, CH_2 , dione), à $\delta = 6,76$ ppm (s, CH éno) et un pic large à $\delta = 16,26$ ppm (OH, éno).

- Ils apparaissent aussi d'autres signaux à $\delta = 6,85$ ppm (2H), à $\delta = 7,79$ ppm (d, 1H) ce sont les protons du noyaux aromatique avec la présence d'un pic large à $\delta = 11,18$ ppm correspondant au groupement OH du noyau aromatique. Nous observons aussi un singulet à $\delta = 8,68$ ppm qui est attribuable au proton H (4) du noyau chromène.

**Schéma 5**

Dans le tableau A-4 ci-dessous sont reportées les résultats du spectre RMN du proton.

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	attribution
2,21	S (3H)	CH ₃ (14)
4,10	S (2H)	CH ₂ (12, dione)
6,76	S (1H)	CH (12, énoI)
6,85	d(2H)	CH (9), CH (10)
7,79	S (1H)	CH (7)
8,68	S (1H)	CH (4)
11,18	Large	OH (8)
16,26	Large	OH (céto énoIique)

Tableau A-4: RMN ¹H à 300 MHz du composé 15

A-II-3- Etude en spectroscopie RMN du ¹³C avec dept 135 , spectre HSQC et spectre HMBC

Le spectre dept 135 révèle 6 signaux positifs correspondants aux protons impaires (5H et un CH₃) et un autre paire correspondant au proton paire qui est le CH₂ de la dione.

A l'aide du spectre HSQC nous avons attribués chaque carbone au proton auquel il est lié, par suite nous avons identifié les carbones non protonés ou carbones quaternaires à l'aide du spectre HMBC.

Dans le tableau A-5 et A-6, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du ¹³C avec dept 135 et RMN du ¹³C avec HSQC et HMBC :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
26,6	CH ₃ (14)	+
56,5	CH ₂ (12, dione)	-
114,3	CH (10)	+
100,1	CH (12, éno1)	+
110,9	CH (9)	+
101,7	CH (7)	+
156,6	C H (4)	+
132,3	CH (5)	n'apparaît pas
157,8	C (6)	n'apparaît pas
146,6	C (3)	n'apparaît pas
164,2	C (8)	n'apparaît pas
174,8	C (2)	n'apparaît pas
203,3	C (13)	n'apparaît pas
191,4	C (11, éno1)	n'apparaît pas
197,7	C (11, cétone)	n'apparaît pas

Tableau A-5 : Résultats de RMN du ¹³C avec dept 135 du composé 15

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	174,8	-	-	H (12, énon), H (4)
C (3)	146,6	-	-	H (4)
C (4)	156,6	8,68	H-C (4)	H (7)
C (5)	132,3	-	-	H (8), H (9)
C (6)	157,8	-	-	H (4), H (7), H(10),H(18)
C (7)	101,7	7,79	H-C (7)	H (4), H (10)
C (8)	164,2	11,18	H-C (8)	H (9)
C (9)	110,9	6,85	H-C (9)	H (8)
C (10)	114,3	6,85	H-C (10)	H (7)
C (13)	203,3	-	-	H (12, dione)
C (12, énon)	100,1	6,76	H-C(12, énon)	H (14)
C (12, dione)	56,5	4,10	HC(12,dione)	-
C (11, énon)	191,4	16,26	-	H (12, énon)
C (11, cétone)	197,7	-	-	H (14), H (12, dione)
C (14)	26,6	2,21	H-C (14)	H (14)

Tableau A-6: Déplacements chimiques en RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC et HMBC du composé 15

A-III- Action du 2-hydroxy-1-naphtaldéhyde sur la TAL

La condensation du 2-hydroxy naphtaldéhyde sur la TAL donne le composé 1-(3-oxo-3H-benzo[f]chromen-2-yl) butane-1,3-dione 16.

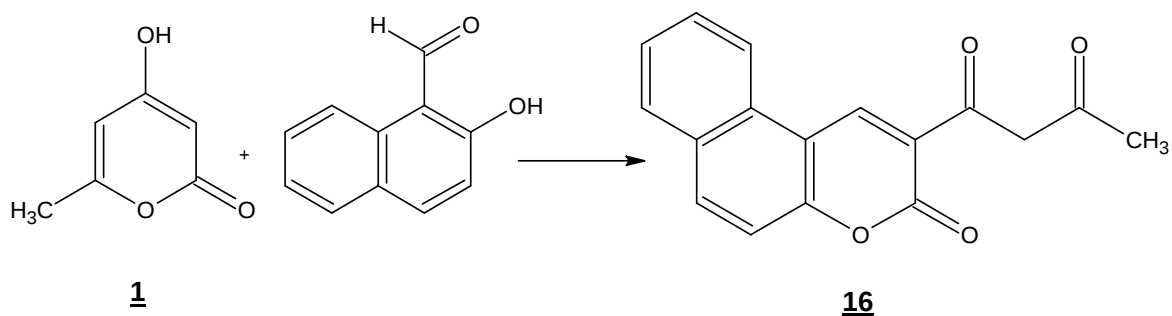
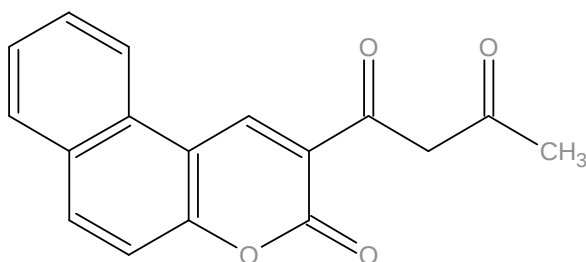


Schéma 6

A-III-1- Etude en spectrométrie de masse

-L'apparition du pic moléculaire à $m/z = 280$ (78) confirme la formule brute $C_{17}H_{12}O_4$.
 -les pics à $m/z = 85$, à $m/z = 57$ et $m/z = 43$ sont compatibles avec un groupement acétoacétyl, cela signifie que le composé est sous la structure suivante (schéma 7) :

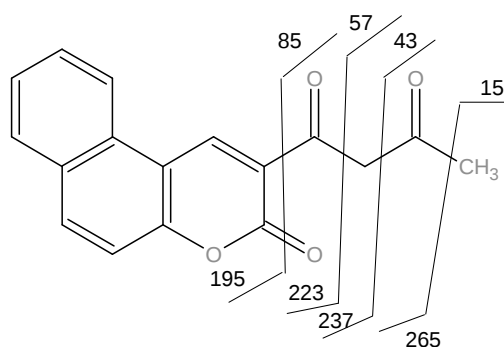


16

Schéma 7

Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 223$ (100), ce qui implique la stabilité du fragment de ce dernier.

Nous observons aussi l'apparition d'autres pics issus d'autres fragmentations qui sont les mêmes avec ceux des composés précédents :



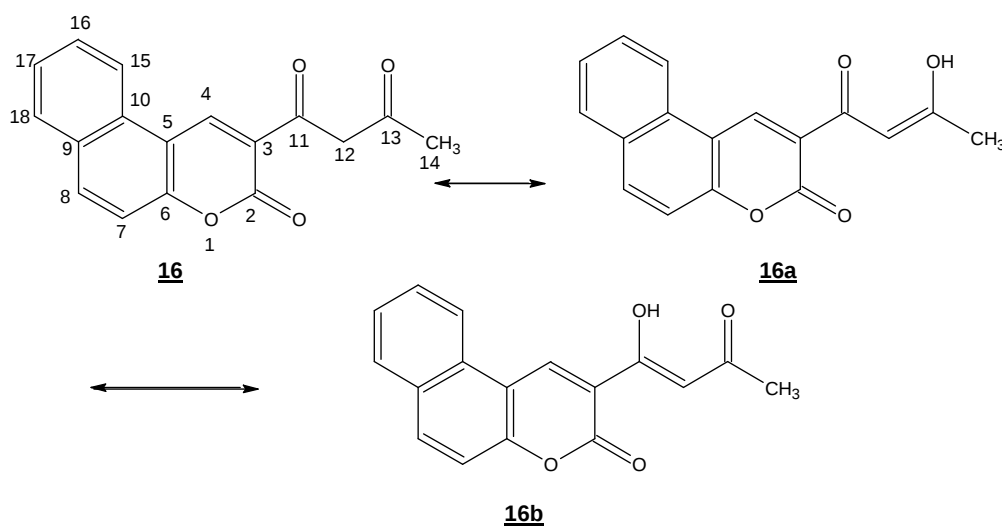
A-III-2- Etude en spectroscopie RMN du proton

Comme pour les composé précédents, ils apparaissent les pics significatifs du groupement acétoacétyl à $\delta = 2,24$ ppm (CH_3 (14)), à $\delta = 4,23$ ppm (CH_2 , dione) et à

$\delta = 6,91$ ppm (CH, éno).l).

-Le pic à $\delta = 9,33$ ppm correspond à CH (4) et l'autre à $\delta = 16,16$ ppm (large, OH) confirme la présence de la forme céto éno.lique.

Nous relevons aussi des pics significatifs des deux noyaux aromatiques, qui sont reportés dans le tableau A-7.



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,24	S	CH ₃ (14)
4,23	S	CH ₂ (12, dione)
6,91	S	CH (12, éno).l)
8,16	d	CH(18)
7,59	t	CH (17)
7,73	t	CH(16)
8,25	d	CH (15)
8,01	d	CH (8)
7,53	d	CH(7)
9,33	S	CH (4)
16,16	Large	OH (éno).l)

Tableau A-7 Déplacements chimiques en spectroscopie RMN ¹H du composé **16**

A-III-3- Etude en RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC

Le spectre dept 135 montre dix signaux positifs correspondants aux protons impairs couplés à des ^{13}C et un seul négatif qui correspond aux protons du groupement CH_2 de la dione.

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

Dans le spectre RMN du ^{13}C enregistré, nous remarquons que le nombre de signaux qui apparaissent est compatible avec le nombre de carbone du composé **16**.

Dans le domaine des carbones sp^3 , nous observons deux signaux qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements méthyle en position (14) et CH_2 en position (12).

Dans le domaine des carbones sp^2 , apparaissent les pics qui correspondent aux carbones CH et aux carbones C (5), C (6), C(3), C(13), et C(11) .

Dans les tableaux A-8 et A-9, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du ^{13}C avec dept 135 et RMN du ^{13}C avec HSQC et HMBC :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
26,8	CH ₃ (14)	+
56,2	CH ₂ (12, dione)	-
100,8	CH (12, éno)	+
116,3	CH (17)	+
112,5	CH (7)	+
129,1	C H (18)	+
118,4	CH (15)	+
126,5	C (16)	+
136,2	C(8)	+
157,3	C(4)	+
173,7	C (2)	n'apparaît pas
122,1	C (5)	n'apparaît pas
141,1	C (3)	n'apparaît pas
154,6	C (10)	n'apparaît pas
129,2	C (9)	n'apparaît pas
157,9	C (6)	n'apparaît pas
198,5	C (13)	n'apparaît pas
191,6	C (11, éno)	n'apparaît pas
196,4	C (11, cétone)	n'apparaît pas

Tableau A-8 : RMN du ¹³C avec dept 135 du composé 16

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	173,7	-	-	H (12, éno), H (4)
C (3)	141,1	-	-	H (4)
C (4)	157,3	9,33	H-C (4)	-
C (5)	122,1	-	-	H (4), H (12, éno)
C (6)	157,9	-	-	H (4)
C (7)	112,5	7,53	H-C (7)	-
C (8)	136,2	8,01	H-C (8)	-
C (9)	129,2	-	-	H (7), H(18)
C (10)	154,6	-	-	H (4), H(8), H(18)
C (13)	198,5	-	-	H(4), H (12, dione)
C (12, éno)	100,8	6,91	H-C(12, éno)	H (14)
C (12, dione)	56,2	4,23	HC(12,dione)	-
C (11, éno)	191,6	16,16	-	H (12, éno), H(14)
C(11, cétone)	196,4	-	-	H (14), H (12, dione)
C (14)	26,8	2,24	H-C (14)	-
C (15)	118,4	8,25	H-C (15)	-
C (16)	126,5	7,73	H-C(16)	-
C (17)	116,3	7,59	H-C (17)	-
C (18)	129,1	8,16	H-C (18)	-

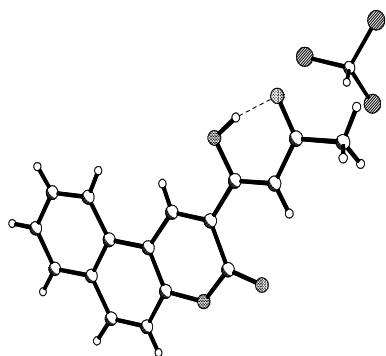
Tableau A-9: RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC et HMBC du composé 16

Il est aussi intéressant de noter que dans le chloroforme le signal correspondant au groupement méthyle CH_3 (14) de l'acéto-acétyl apparaît à 2,28 ppm et que dans le DMSO apparaît à 2,24 ppm ce qui est compatible avec le déplacement chimique d'un méthyle dans un hétérocycle (2,35 ppm).

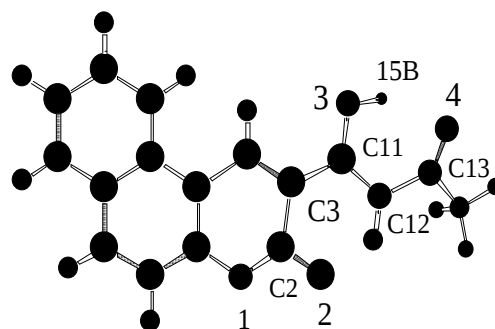
A-III-4- Etude cristallographique :

L'étude aux RX effectuée sur **16** par R. P. Hsung [39], qui signale la difficulté de l'obtention du monocristal, révèle la présence d'une molécule de chloroforme (figure1) et confirme la présence de OH en position C11 dans la molécule. Pour toutes ces raisons, nous avons repris l'étude de D-RX de **16** synthétisé au reflux du toluène. Après deux recristallisations dans le méthanol, le monocristal est obtenu sans présence de molécule de solvant (figure 1), mais les résultats de l'étude sont comparables à ceux de R. P. Hsung [39].

L'étude radiocristallographique par DRX sur un monocristal a été réalisé pour le produit **16**. Cette étude confirme que la condensation a conduit à l'ouverture du cycle puis sa recyclisation en donnant la structure **16** sous la forme géométrique Cis (Z) cela est montré par La représentation spatiale dans sa configuration cristalline (figure 1).



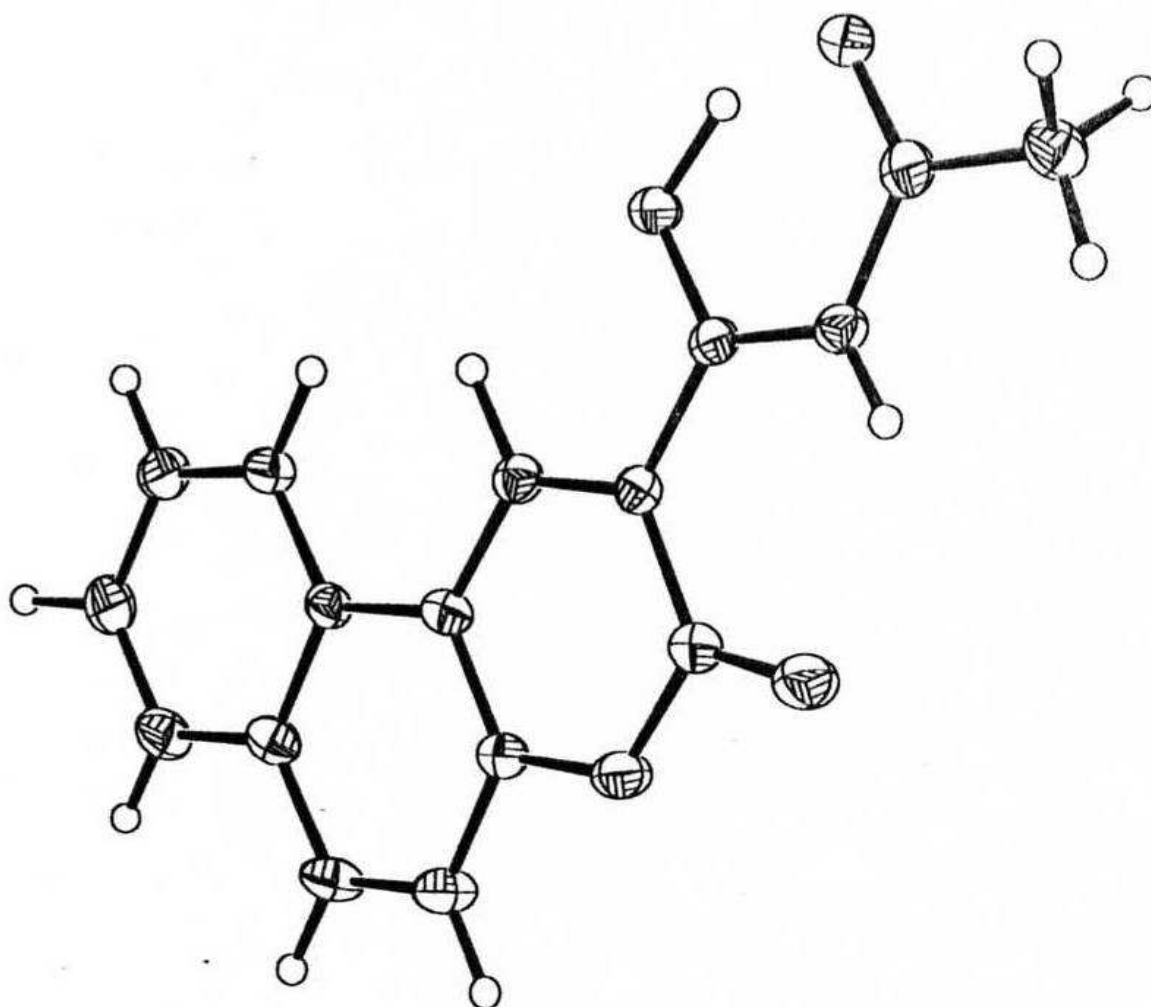
**Structure moléculaire du composé 16
synthétisé par R. P. Hsung [39]
recristallisé dans le chloroforme**



**structure moléculaire du composé 16
synthétisé au reflux du toluène
et recristallisé dans le méthanol**

Figure-1

Dans les tableaux A-10 et A-11 sont représentés respectivement les distances inter atomiques en Å et les angles inter atomiques en degrés.

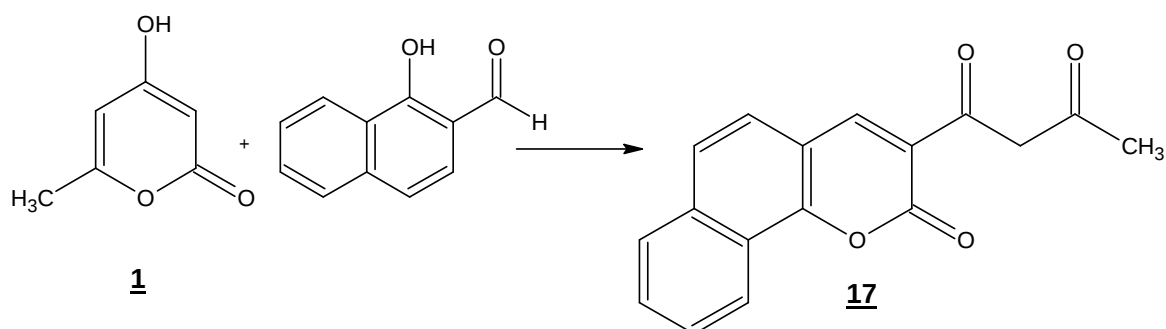


Représentation spatiale dans sa Configuration cristalline du composé 16 synthétisé au reflux du toluène et recristallisé dans le méthanol

C8	Distance	Angles			
O1	1.3686 (0.0041)				
C7	1.3803 (0.0044)	121.77 (0.28)			
C9	1.4126 (0.0046)	115.15 (0.28)	123.07 (0.31)		
	C8 -	O1	C7		
C9 -	Distance	Angles			
C10	1.3636 (0.0050)				
C8	1.4126 (0.0046)	118.31 (0.33)			
H9	1.0032 (0.0471)	122.10 (2.28)	119.43 (2.24)		
	C9 -	C10	C8		
C10 -	Distance	Angles			
C9	1.3636 (0.0050)				
C1	1.4191 (0.0049)	121.44 (0.33)			
H10	0.9957 (0.0408)	118.29 (2.06)	120.25 (2.08)		
	C10 -	C9	C1		
C11 -	Distance	Angles			
C12	1.3609 (0.0043)				
C7	1.4283 (0.0044)	121.86 (0.29)			
H11	1.0791 (0.0334)	122.04 (1.78)	116.09 (1.80)		
	C11 -	C12	C7		
C12 -	Distance	Angles			
C11	1.3609 (0.0043)				
C13	1.4521 (0.0046)	120.16 (0.29)			
C14	1.4769 (0.0044)	119.34 (0.27)	120.50 (0.28)		
	C12 -	C11	C13		
C13 -	Distance	Angles			
O2	1.2177 (0.0042)				
O1	1.3792 (0.0041)	115.68 (0.30)			
C12	1.4521 (0.0045)	127.96 (0.33)	116.36 (0.29)		
	C13 -	O2	O1		
C14 -	Distance	Angles			
O3	1.3208 (0.0038)				
C15	1.3817 (0.0046)	119.40 (0.29)			
C12	1.4769 (0.0044)	114.63 (0.25)	125.97 (0.28)		
H15B	1.9705 (0.0565)	33.31 (1.53)	86.10 (1.55)	147.93 (1.56)	
	C14 -	O3	C15	C12	
C15 -	Distance	Angles			
C14	1.3817 (0.0046)				
C16	1.4233 (0.0045)	120.50 (0.29)			
H15A	0.9029 (0.0317)	120.79 (1.88)	118.66 (1.87)		
	C15 -	C14	C16		
C16 -	Distance	Angles			
O4	1.2756 (0.0039)				
C15	1.4233 (0.0045)	121.09 (0.31)			
C17	1.4784 (0.0043)	118.07 (0.31)	120.84 (0.30)		
H15B	2.1043 (0.0509)	41.02 (1.60)	80.08 (1.60)	159.06 (1.61)	
	C16 -	O4	C15	C17	
C17 -	Distance	Angles			
C16	1.4784 (0.0049)				
H17A	0.9857 (0.0505)	111.17 (2.65)			
H17B	0.9832 (0.0395)	111.37 (2.23)	110.96 (3.28)		
H17C	0.9725 (0.0521)	110.16 (3.08)	114.96 (3.93)	97.52 (3.88)	
	C17 -	C16	H17A	H17B	

A-IV- Action du 1-hydroxy-2-naphtaldéhyde sur la TAL

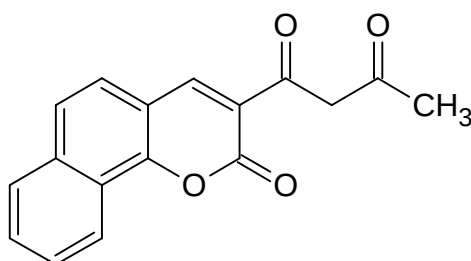
La condensation du 1-hydroxy naphhtaldéhyde sur la TAL donne le composé 1-(2-oxo-2H-benzo[h]chromen-3-yl) butane-1,3-dione **17**. A notre connaissance ce produit n'est pas décrit dans la littérature, dans les mêmes conditions opératoires précédentes, nous avons isolé un seul produit pour lequel nous avons effectué plusieurs méthodes d'analyses a fin de connaître sa structure.



A-IV-1- Etude en spectrométrie de masse

-L'apparition du pic moléculaire à $m/z = 280$ (87) confirme la formule brute $C_{17}H_{12}O_4$.

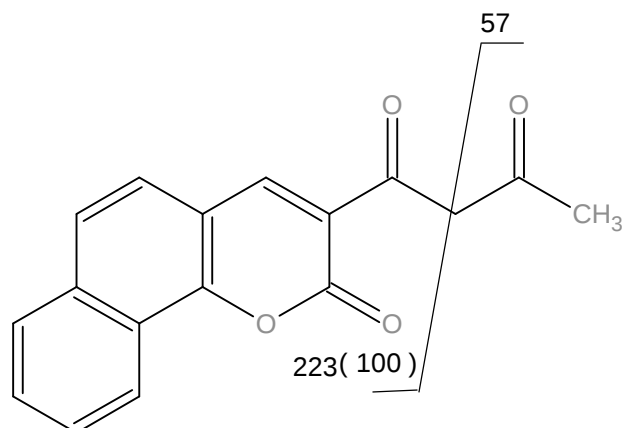
-le pic à $m/z = 85$ (22) est significatif du groupement acétoacétyl, cela signifie que le composé est sous la structure **17**:



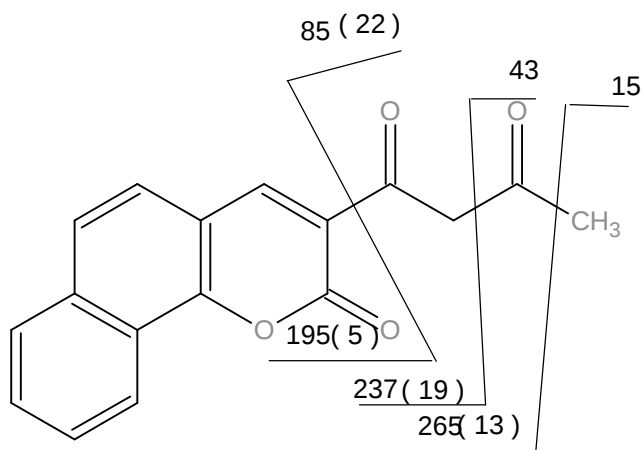
1-(2-oxo-2H-benzo[h]chromen-3-yl)butane-1,3-dione

17

Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 223$ (100), ce dernier est issu de la fragmentation suivante :



Nous observons aussi l'apparition d'autres pics issus des mêmes fragmentations observées avec les composés précédemment décrits ce qui implique l'homogénéité de la série:

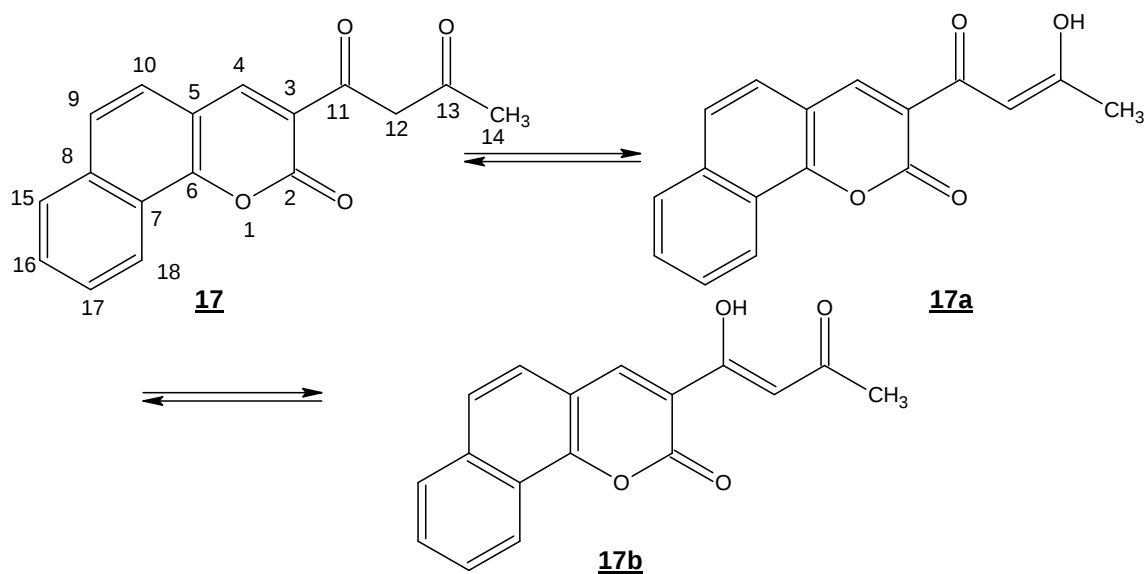


A-IV-2- Etude en spectroscopie RMN du proton

Les pics du groupement acétoacétyl apparaissent à $\delta = 2,04$ ppm (CH_3 (14)), à $\delta = 5,62$ ppm (CH_2 , dione) et à $\delta = 6,26$ ppm (CH , éno).

-Les pics qui apparaissent à $\delta = 9,72$ ppm (singulet) correspondant à CH (4) et à $\delta = 16,01$ ppm (large, OH) confirment la présence de la forme ceto éno.

Nous relevons aussi des pics significatifs des deux noyaux aromatiques, qui sont reportés dans le tableau A-12.



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,04	S (3H)	CH ₃ (14)
5,62	S (2H)	CH ₂ (12, dione)
6,26	S(1H)	CH (12, éno)
9,21	d(1H)	CH(18)
7,59	t(1H)	CH (17)
7,69	t(1H)	CH(16)
8,26	d(1H)	CH (15)
6,66	d(1H)	CH (9)
8,03	d(1H)	CH(10)
9,72	S(1H)	CH (4)
16,01	Large	OH (éno)

Tableau A-12 Spectre RMN ^1H du composé **17**

A-IV-3- Etude en RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC

Le spectre dept 135 montre neuf signaux positifs correspondants aux protons impairs couplés à des ^{13}C , ce qui est en accord avec le nombre de protons types CH du composé.

Dans le spectre RMN du ^{13}C enregistré, nous remarquons que le nombre de signaux qui apparaissent est compatible avec le nombre de carbone du composé 17.

Dans le domaine des carbones sp^3 , nous observons deux signaux qui ne peuvent être attribués qu'aux groupements : méthyle en position (14) et CH_2 en position (12).

Dans le domaine des carbones sp^2 , apparaissent les pics qui correspondent aux carbones CH et aux carbones C (5), C (6), C(3), C(2), C(13), et C(11) .

Dans les tableaux A-13 et A-14, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du ^{13}C avec dept 135 et RMN du ^{13}C avec HSQC et HMBC :

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
29,9	CH_3 (14)	+
44,2	CH_2 (12, dione)	-
108,0	CH (12, éno)	+
126,4	CH (17)	+
124,9	C (7)	n'apparaît pas
124,3	C H (18)	+
129,5	CH (15)	+
125,8	CH (16)	+
134,4	C(8)	n'apparaît pas
153,1	CH(4)	+
174,0	C (2)	n'apparaît pas
118,3	C(5)	n'apparaît pas
148,0	C (3)	n'apparaît pas
124,5	CH(10)	+
122,0	CH(9)	+
158,0	C(6)	n'apparaît pas
199,0	C (13)	n'apparaît pas
180,3	C(11, éno)	n'apparaît pas
193,4	C (11, cétone)	

Tableau A-13: RMN du ^{13}C avec DEPT 135 du composé 17

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	174,0	-	-	H (12, éno), H (4)
C (3)	148,0	-	-	H (4)
C (4)	153,1	9,72	H-C (4)	-
C (5)	118,3	-	-	H (4), H (10), H (9)
C (6)	158,0	-	-	H (4), H (10)
C (7)	124,9	-	-	H (18), H (9)
C (8)	134,4	-	-	H (15), H (9)
C (9)	122,0	6,66	H-C (9)	-
C (10)	124,5	8,03	H-C (10)	-
C (13)	199,0	-	-	H(4), H (12, dione)
C (12, éno)	108,0	6,26	H-C(12, éno)	H (14)
C (12, dione)	44,2	5,62	HC(12,dione)	-
C(11, éno)	180,3	16,01	H-C (OH-13)	H (12, éno), H(14)
C(11, céto)	193,4	-	-	H (14), H (12, dione)
C (14)	29,9	2,04	H-C (14)	-
C (15)	129,5	8,26	H-C (15)	-
C (16)	125,8	7,69	H-C(16)	-
C (17)	126,4	7,59	H-C (17)	-
C (18)	124,3	9,21	H-C (18)	-

Tableau A-14: RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC et HMBC du composé 17

En effet, pour les quatre composés étudiés le groupement acétoacétyle est bien caractérisé particulièrement en CMR, PMR et en spectrométrie de masse. Ainsi en RMN du proton l'équilibre cétoénolique est confirmé par l'usage des deux solvants CDCl_3 et le DMSO. La forme dicétonique est majoritaire dans le cas du DMSO par contre le CDCl_3 favorise plus l'équilibre céto-énolique. Les proportions relatives des deux formes dans les deux solvants sont reportées dans le tableau A-15 ci-dessous :

composé	Protons	δ (ppm)		Proportions (%)	
		CDCl ₃	DMSO	CDCl ₃	DMSO
14	CH ₂	4,28	4,18	< 10	30
	CH	6,98	6,89	90	70
	OH	16,00	16,00	70	30
16	CH ₂	4,27	4,23	20	37
	CH	7,06	6,97	80	73
	OH	16,00	16,00	70	30
17	CH ₂	5,70	5,60	25	95
	CH	7,07	6,20	75	< 10
	OH	16,00	16,00	65	< 10

Tableau A-15 : Les proportions relatives des deux formes cétoénolique des composés 14, 16, 17

A-V - Mécanisme de la réaction :

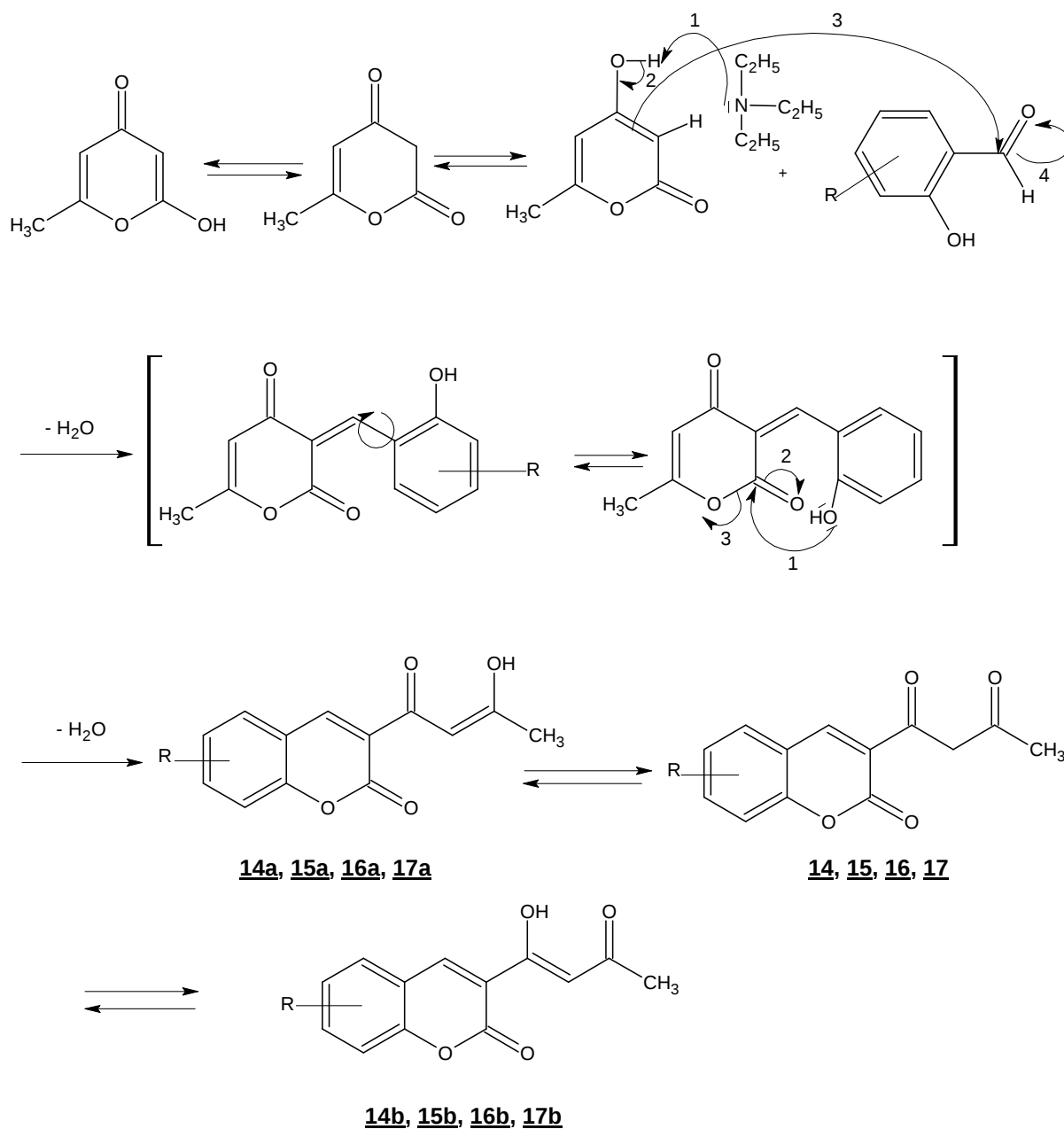
*** La réaction de Knoevenagel**

Les condensations d'un composé portant un groupe méthylène actif, autre qu'un aldéhyde ou une cétone, avec un composé carbonylé sont nommées condensations de Knoevenagel [45].

A la différence des réactions de Wittig ou de Heck, qui conduisent à des enchaînements similaires, la réaction de Knoevenagel est une condensation purement thermique. Elle présente l'avantage d'être moins contraignante que les couplages organométalliques et ne produit que de l'eau comme produit secondaire.

Les groupes méthylènes actifs étant plus acides que les aldéhydes ou les cétones, les bases utilisées comme catalyseur sont plus faibles que celles nécessaires pour effectuer une aldolisation. La pipéridine, la diéthylamine et la triéthylamine sont parmi les catalyseurs les plus utilisés.

D'après la littérature, la condensation de Knoevenagel, dont le mécanisme réactionnel est présenté ci dessous, est plus couramment conduite en catalyse basique :



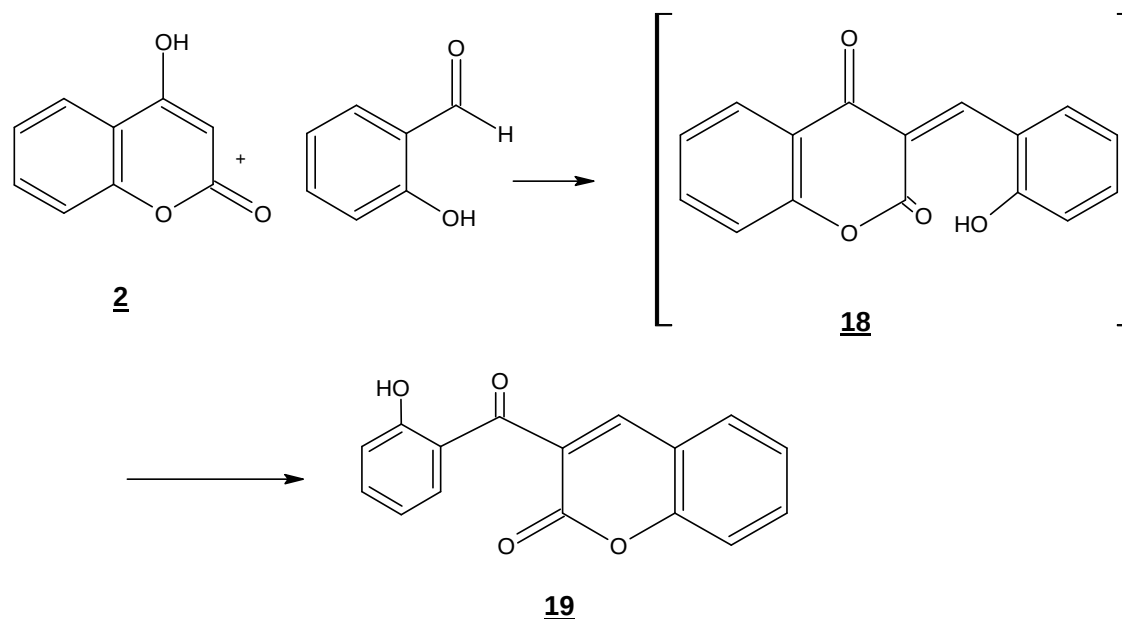
B/- Action des aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxy coumarine

La condensation des aldéhydes aromatiques vis-à-vis de la 4-hydroxy coumarine **2** a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature [13, 17, 49, 50]. Ces auteurs montrent que la 4-hydroxycoumarine réagit avec les aldéhydes aromatiques α -hydroxylé par une translaconisation intramoléculaire [30], seuls trois aldéhydes aromatiques sont déjà étudiés à ce jour, nous avons repris ces réactions par trois voies de synthèse différentes avec une étude spectroscopique détaillée dans le but d'une part de confirmer la structure du composé obtenu et d'autre part de comparer le temps du déroulement de la réaction et le rendement du produit obtenu.

Pour compléter notre travail, nous avons étudié l'action d'autres aldéhydes aromatiques α -hydroxylé en réalisant plusieurs méthodes d'analyses.

B-I- Action du salicyl aldéhyde sur la 4-hydroxy coumarine

La condensation du salicyl aldéhyde sur la 4-hydroxycoumarine **2** décrite dans la littérature par W.R. Sullivan [50] au reflux de l'éthanol, montre que cette dernière conduit à la formation du produit **18**, dont il donne seulement l'analyse élémentaire et les résultats sont aussi comparables avec **19**.



Cette réaction a été reprise en 1984 par P. de March et al [13] en réalisant la spectrométrie de masse, RMN du proton et RMN du carbone-13, ce dernier exclu la structure **18** par apparition des pics caractéristiques de la structure **19** et en 1987 J. Cervello et al [49] en réalisant le spectre RMN du proton et du carbone-13 ainsi que l'effet NOE montre que le produit **18** n'est qu'un intermédiaire.

Nous avons entrepris cette réaction par trois voies de synthèses différentes :

- La première consiste sur la méthode conventionnelle qui nécessite le reflux du toluène pendant 1 heure et 30 mn et en présence de la triéthyl amine comme base.
- La deuxième méthode est réalisée dans un four à micro-onde avec un minimum de solvant (5 ml) dans laquelle le produit se forme après 10 minutes en chauffant le mélange à 100 Watt.
- Dans la troisième voie, nous avons remplacé la triéthyl amine par du KF supporté sur l'alumine à 10% et sans solvant sous irradiation des M.O dans un four à micro-onde domestique à 200 Watt.

Ces trois méthodes aboutissent à la formation d'un même produit en comparant leurs points de fusion et leur Rf.

Nous avons réalisé ces trois méthodes dans le but de comparer nos résultats avec ceux enregistrés dans la littérature (nature des produits formés, durée de la réaction et rendements).

Une étude spectroscopique plus détaillée est faite pour ces produits à fin de déterminer leurs structures exactes.

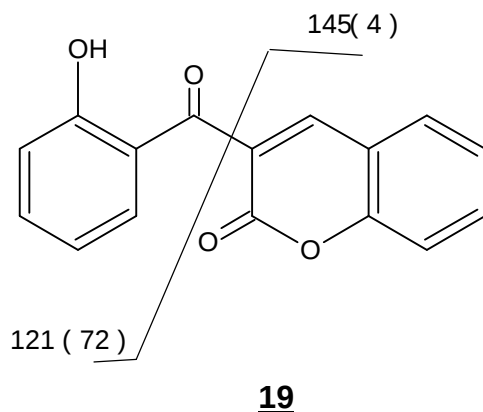
B-I-1-Etude en spectrométrie de masse :

Les spectres de masses des produits obtenues par les trois méthodes révèlent l'existence d'un pic moléculaire à $m/z = 266$ (59%) qui confirme aussi bien la formule brute $C_{16}H_{10}O_4$ du composés **18** que celle de **19**.

Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 265$ (100), ce dernier est issu du départ d'un H^+ de la molécule.

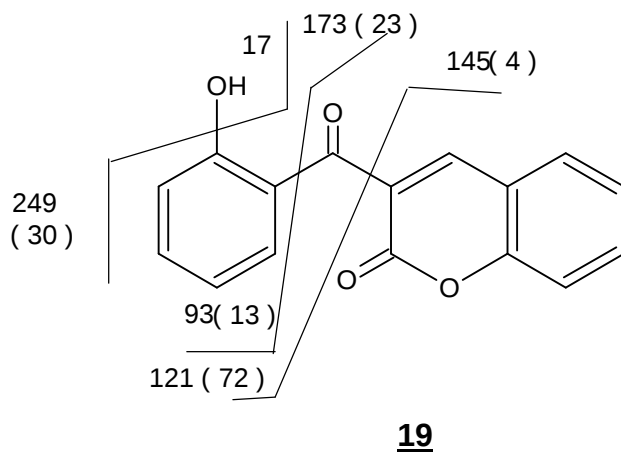
Nous observons aussi d'autres pics qui correspondent à d'autres fragmentations:

- Le pic à $m/z = 121$ (72) qui est caractéristique du groupement $C_7H_5O_2^+$ [21, 51]



A priori, la présence d'un tel groupe exclue la structure **18**, donc le composé obtenu ne peut être que sous la structure **19** et le composé **18** n'est qu'un intermédiaire.

Dans le schéma suivant nous représentons d'autres fragmentations possibles qui correspondent aux pics à $m/z = 173$ (23), à $m/z = 93$ (13), à $m/z = 249$ (30) et à $m/z = 145$ (4)



- Le fragment à $m/z = 145$ (4) donne par perte d'une molécule de CO_2 un pic à $m/z = 101$ (19) et le pic moléculaire donne par perte d'un CO_2 un pic à $m/z = 221$ (6).
- Le pic qui apparaît à $m/z = 120$ (73) est issu d'une perte d'un H^+ du fragment qui donne un pic à $m/z = 121$ (72),

Conclusion :

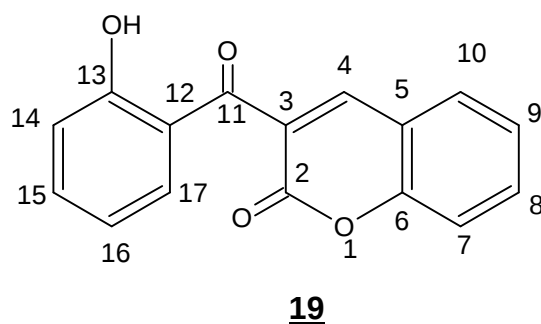
- Le pic moléculaire nous a confirmé la formule brute du composé obtenu par les trois voies.
- Les pics qui apparaissent à $m/z = 121$, à $m/z = 145$ et à $m/z = 173$ nous ont confirmé que la structure **19** est la plus probable.

B-I-2- Etude en spectroscopie RMN du Proton

Le spectre RMN du proton montre un pic caractéristique du proton H (4) du groupement chromone [52] à $\delta = 7,82$ ppm (s, 1H) ce qui confirme aussi la structure **19**.

Les huit signaux entre $\delta = 6,16$ ppm et $\delta = 7,79$ ppm sont attribuables aux protons des deux noyaux aromatiques. Un autre pic large à $\delta = 12,94$ ppm, est caractéristique du groupement OH [53].

Dans le tableau B-1, sont reportés les résultats du spectre RMN du ^1H enregistrés:



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
7,82	S	H (4)
6.60	t	H (16)
7,18	t	H (15)
7,13	t	H (9)
7,44	d	H (10)
6,89	d	H (7)
7,20	t	H (8)
6,16	d	H (14)
7,79	d	H (17)
12,94	large	OH (13)

Tableau B-1 Résultats du RMN du proton à 300 MHz du composé 19

B-I-3-Etude en spectroscopie du RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC :

Le spectre dept 135 montre huit pics qui caractérisent les carbones hybridés sp^2 du noyau aromatique et un pic qui caractérise le carbone C (4). Ils ont été confirmés par le spectre HSQC ;

En outre, les carbones quaternaires (carbones non protonés) sont identifiés par le spectre HMBC enregistrés.

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone avec dept 135 et avec corrélation à longue distance HSQC et HMBC sont donnés dans les tableaux B-2 et B-3 suivants:

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
164,1	C2	N'apparaît pas
123,9	C3	N'apparaît pas
152,3	C4	+
122,7	C5	n'apparaît pas
130,4	C6	n'apparaît pas
110,8	C7	+
125,9	C8	+
117,7	C9	+
120,2	C10	+
167,1	C11	n'apparaît pas
115,3	C12	n'apparaît pas
155,0	C13	n'apparaît pas
103,7	C14	+
129,1	C15	+
114,6	C16	+
128,9	C17	+

Tableau B-2: RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 19

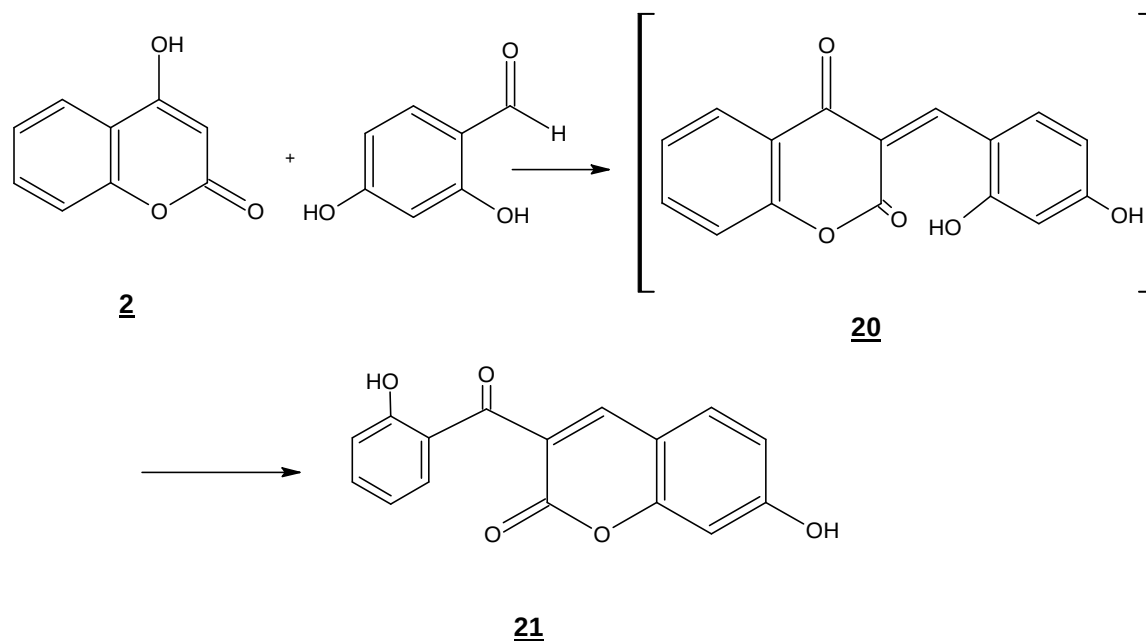
N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	164,1	-	-	H (4)
C (3)	123,9	-	-	H (4), H (10)
C (4)	152,3	7,82	H (4)	-
C (5)	122,7	-	-	H (4), H (7), H (10)
C (6)	130,4	-	-	H (7), H (8)
C (7)	110,8	6,89	H (7)	-
C (8)	125,9	7,20	H (8)	-
C (9)	117,7	7,13	H (9)	-
C (10)	120,2	7,44	H (10)	-
C (11)	167,1	-	-	H (17), H (14)
C (12)	115,3	-	-	H(17)
C (13)	155,0	12,94	OH (13)	H (14), H (15)
C (14)	103,7	6,16	H (14)	-
C (15)	129,1	7,18	H (15)	-
C (16)	114,6	6,60	H (16)	-
C (17)	128,9	7,79	H (17)	-

Tableau B-3: RMN ^{13}C avec HSQC et HMBC du composé 19

B-II- Action de 2,4-dihydroxy benzaldéhyde sur la 4-hydroxy coumarine

La condensation de 2,4-dihydroxy benzaldéhyde est décrite dans la littérature avec des analyses incomplètes [50], ces auteurs montrent que la réaction aboutit à la formation du produit 20. Nous avons entrepris cette réaction par les trois voies citées précédemment avec une étude spectroscopique bien détaillée dans le but de confirmer la structure du produit qui se forme dans un solvant aprotique et en présence d'une amine tertiaire et au reflux du toluène (méthode conventionnelle), dans un four à micro-onde avec un minimum de solvant et chauffage à 100Watt et en utilisant KF

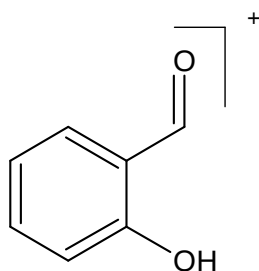
supporté sur l'alumine à 10% comme base et sans solvant dans un four à micro-onde à 200Watt.



B-II-1- Etude en spectrométrie de masse

Les spectres de masse montrent un pic moléculaire à $m/z = 282$ (81) qui confirme la formule brute $C_{16}H_{10}O_5$.

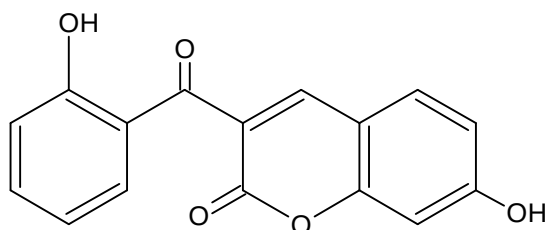
Le pic de base apparaît à $m/z = 121$ (100), ce dernier correspond au fragment suivant :



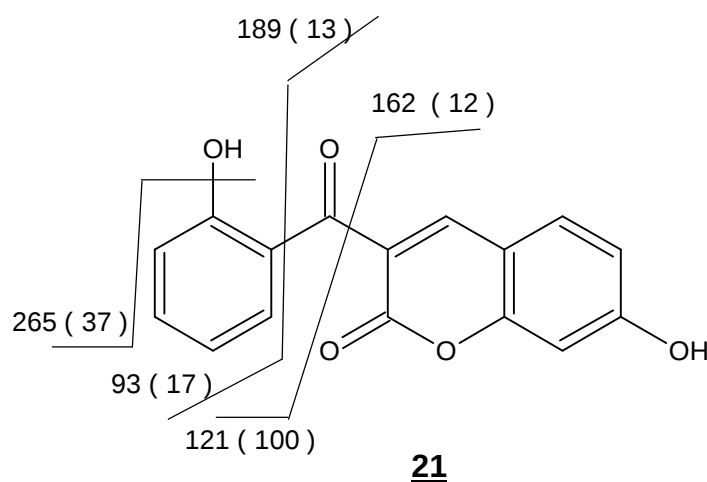
$m/z = 121$ (100)

Ce qui confirme que la réaction conduit à l'ouverture du cycle puis sa recyclisation.

Donc la structure **20** est à exclure et c'est le produit **21** qui se forme.

7-hydroxy-3-(2-hydroxybenzoyl)-2*H*-chromen-2-one**21**

Nous observons aussi d'autres pics qui apparaissent à $m/z = 265$ (37), à $m/z = 237$ (5), à $m/z = 189$ (13) et un autre à $m/z = 93$ (17) dont les modes de fragmentations sont représentés dans le schéma suivant :

**21**

Le pic à $m/z = 237$ (5) correspond au fragment $M-CO_2]^+$.

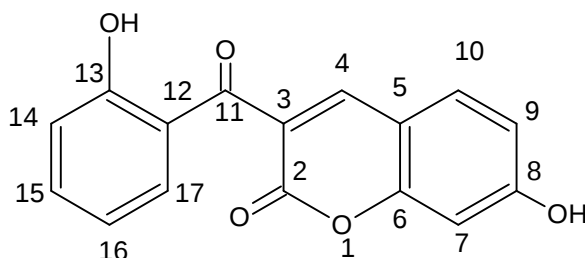
B-II-2- Etude en spectroscopie RMN du proton

Les spectres RMN du 1H montrent des signaux caractéristiques du phénol et du noyau chromone [13, 53].

L'apparition d'un pic large à 9,93 ppm qui correspond à OH en position 8 confirme aussi la condensation.

L'augmentation des déplacements chimiques des protons du chromone et la diminution de ceux des protons du phénol est due à l'existence de l'effet attracteur du groupement OH (8).

Dans le tableau B-4 suivant nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé 21.

21

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
8,28	S	H (4)
6,78	S	H (7)
9,93	large	OH (8)
6,84	d	H (9)
7,59	d	H (10)
6,87	d	H (14)
7,42	t	H (15)
6,90	t	H (16)
7,71	d	H (17)
10,64	large	OH (13)

Tableau B-4 résultats du spectre RMN du proton à 300MHz du composé 21

B-II-3- Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC:

Le spectre dept 135 montre 8 signaux positifs ce qui est en accord avec le nombre de protons hybridés sp^2 (CH) du composé 21.

Le spectre HSQC nous a aidé à attribuer les carbones protonés et pour les carbones quaternaires nous avons réalisé le spectre à 2 dimensions HMBC.

L'augmentation et la diminution des déplacements chimiques des carbones du composé 21 par rapport à 19 sont dues à l'effet attracteur du groupement OH (8).

Dans les tableaux B-5 ET B-6 suivants, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec dept 135 et les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec les couplages $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ à distance J^1 pour le spectre HSQC et à distance J^2 et J^3 pour le spectre HMBC.

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
-	C2	n'apparaît pas
-	C3	n'apparaît pas
156,4	C4	+
-	C5	n'apparaît pas
-	C6	n'apparaît pas
102,0	C7	+
-	C8	n'apparaît pas
110,8	C9	+
124,3	C10	+
-	C11	n'apparaît pas
-	C12	n'apparaît pas
-	C13	n'apparaît pas
116,8	C14	+
134,7	C15	+
113,9	C16	+
131,6	C17	+

Tableau B-5: RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 21

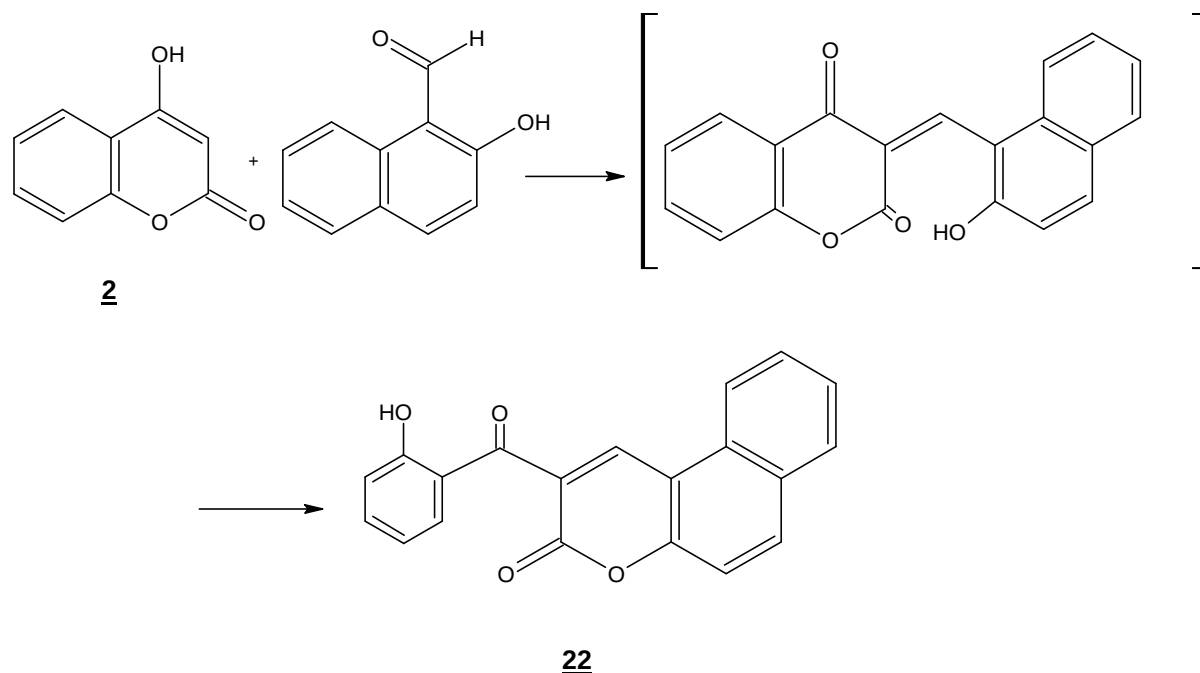
N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J ^3J)
C (2)	163,6	-	-	H (4)
C (3)	130,9	-	-	H (4), H (10)
C (4)	156,4	8,28	H (4)	-
C (5)	119,2	-	-	H (4), H (7)
C (6)	144,7	-	-	H (6)
C (7)	102,0	6,78	H (7)	-
C (8)	158,3	9,93	-	H (7), H (9), H (10)
C (9)	110,8	6,84	H (9)	-
C (10)	124,3	7,59	H (10)	-
C (11)	192,5	-	-	H (17), H(14)
C(12)	123,5	-	-	H (17)
C(13)	158,5	10,64	-	H (16)
C(14)	116,8	6,87	H (14)	-
C(15)	134,7	7,42	H (15)	-
C(16)	113,9	6,90	H (16)	-
C(17)	131,6	7,71	H (17)	-

Tableau B-6: RMN ^{13}C avec HSQC et HMBC du composé 21

B-III- Action de 2-hydroxy naphhtaldéhyde sur la 4-hydroxy coumarine

Parmi les réactions de condensation des aldéhydes aromatiques sur la 4-hydroxy coumarine de la littérature [13, 49, 50, 17], nous n'avons pas relevé celle qui décrit l'action de 2-hydroxy naphhtaldéhyde.

Dans les mêmes conditions opératoires que les produits 19 et 21 et par les différentes voies de synthèse, nous avons isolé un seul produit 22 :



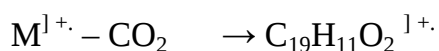
Différentes méthodes d'analyses ont été réalisées pour l'identification de la structure du composé **22**.

B-III-1- Etude en spectrométrie de masse

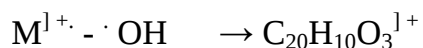
Les spectres de masse des 3 méthodes montrent un pic moléculaire très intense à $m/z = 316$ (100) qui confirme la formule brute $C_{20}H_{11}O_4$, et qui représente le pic de base de la molécule donc la structure du composé **22** est très stable.

L'apparition du pic à $m/z = 121$ (64) et du pic à $m/z = 93$ (19) confirme l'homogénéité de la série.

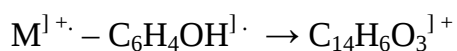
Les différentes fragmentations observées sur le spectre sont représentées ci-dessous :



$$m/z = 272 \text{ (10)}$$

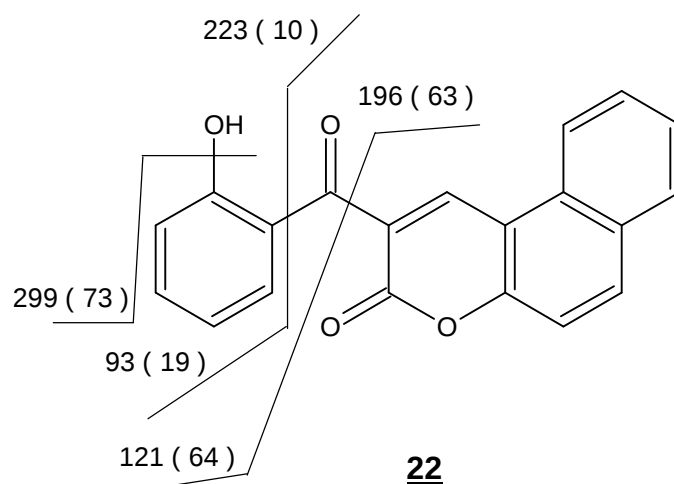


$$m/z = 299 \text{ (73)}$$



$$m/z = 223 \text{ (10)}$$

Dans le schéma suivant nous représentons les différents modes de fragmentations de la molécule :

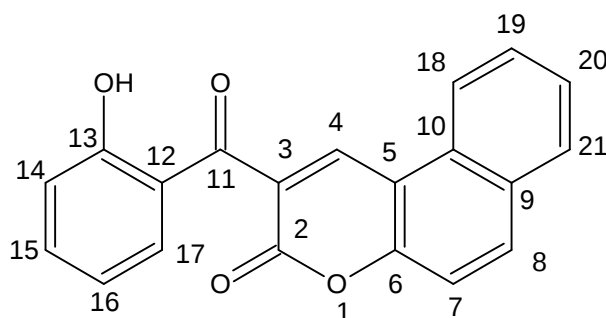


B-III- 2 – Etude en spectroscopie RMN du proton

Le déplacement chimique du proton H (4) apparaît à $\delta = 9,07$ ppm (singulet), cette augmentation ne peut être due qu'à la présence du groupe électroattracteur du deuxième noyau aromatique lié au chromone.

L'augmentation des déplacements chimiques des protons du groupement phénol est due à l'effet attracteur du deuxième noyau aromatique.

Dans le tableau B-7 suivant nous reportons les résultats du spectre RMN du proton enregistrés :



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
9,07	S	H (4)
6,95	d	H (14)
8,26	d	H (17)
7,48	d	H (7)
8,07	d	H (8)
7,60	t	H (15), H(16)
7,73	t	H (20), H(19)
8,56	d	H (21), H(18)
10,74	large	OH (17)

Tableau B-7 résultats du spectre RMN du proton à 300MHz du composé 22

B-III-3 –Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC :

Le spectre dept 135 montre 11 signaux positifs ce qui est en accord avec le nombre de protons hybridés sp^2 (CH) du composé 22.

Le spectre HSQC nous a aidé à attribuer les carbones protonés et pour les carbones quaternaires nous avons réalisé le spectre à 2 dimensions HMBC.

L'augmentation des déplacements chimiques des carbones du composé 22 par rapport à 19 est due à la présence de l'effet attracteur du deuxième noyau aromatique.

Dans les tableaux B-8 et B-9 suivants, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec dept 135 et les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec les couplages ^1H - ^{13}C à distance J^1 pour le spectre HSQC et à distance J^2 et J^3 pour le spectre HMBC.

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en deptT 135
-	C2	n'apparaît pas
-	C3	n'apparaît pas
153,8	C4	+
-	C5	n'apparaît pas
-	C6	n'apparaît pas
116,9	C7	+
129,7	C8	+
-	C9	n'apparaît pas
-	C10	n'apparaît pas
-	C11	n'apparaît pas
-	C12	n'apparaît pas
-	C13	n'apparaît pas
112,3	C14	+
135,2	C15	+
119,0	C16	+
131,1	C17	+
122,0	C18	+
127,1	C19	+
127,1	C20	+
128,6	C21	+

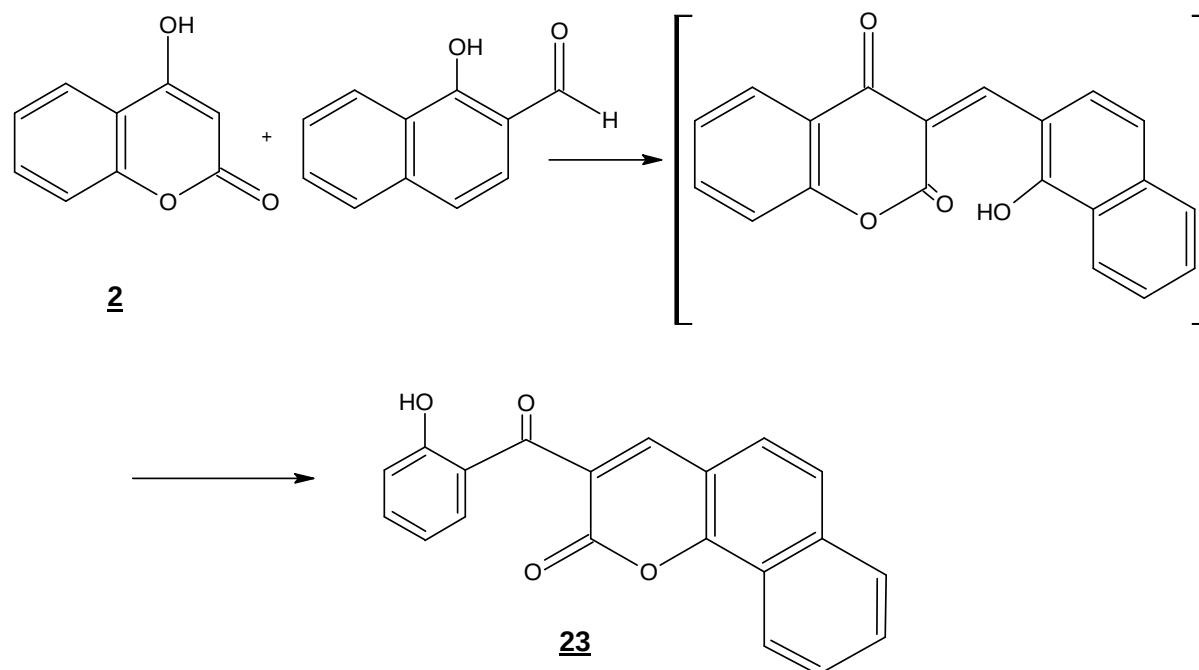
Tableau B-8: RMN du ^{13}C avec dept 135 du composé 22

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}(\text{ppm})$	$\delta^1\text{H}(\text{ppm})$	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C ($^2\text{J}, ^3\text{J}$)
C (2)	159,0	-	-	H (4)
C (3)	128,3	-	-	H (4)
C (4)	153,8	9,07	H (4)	-
C (5)	116,2	-	-	H (18)
C (6)	138,6	-	-	H (7), H (8)
C (7)	116,9	7,48	H (7)	-
C (8)	129,7	8,07	H (8)	-
C (9)	128,9	-	-	H (21), H (8)
C (10)	134,3	-	-	H (18)
C (11)	192,8	-	-	H (4)
C (12)	125,9	-	-	H (17)
C (13)	157,5	-	-	H (14)
C (14)	112,3	6,95	H (14)	-
C (15)	135,2	7,60	H (15)	-
C (16)	119,0	7,60	H (16)	-
C (17)	131,1	8,26	H (17)	-
C (18)	122,0	8,56	H (18)	-
C (19)	127,1	7,73	H (19)	-
C (20)	127,1	7,73	H (20)	-
C (21)	128,6	8,56	H (21)	-

Tableau B-9: RMN ^{13}C avec HSQC et HMBC du composé 22

B-IV- Action de 1-hydroxy -2-naphtaldéhyde sur la 4-hydroxy coumarine

Nous n'avons relevé aucune réaction dans la littérature qui décrit l'action de la 1-hydroxy-2-naphtaldéhyde sur la 4-hydroxy coumarine, cette dernière conduit à la formation du composé 23 en travaillant dans les mêmes conditions opératoire que celles décrites précédemment.



B-IV-1- Etude en spectrométrie de masse :

Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 316$ (15), qui correspond bien à la formule brute $C_{20}H_{11}O_4$.

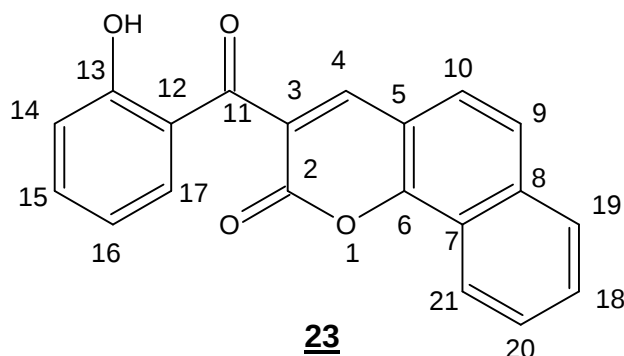
Le pic de base de la molécule apparaît à $m/z = 144$ (100).

L'apparition du pic à $m/z = 121$ (39) et du pic à $m/z = 93$ (12) confirme l'homogénéité de la série.

B-IV- 2 – Etude en spectroscopie RMN du proton

Le déplacement chimique du proton H (4) apparaît à $\delta = 8,08$ ppm (singulet), cette diminution par rapport au composé **22** pourrait être due à la présence du groupe électroattracteur du deuxième noyau aromatique lié au chromone en position (7) et (8) au lieu de (9) et (10). Cette position induit une influence notable sur $\delta_{H(4)}$ (8,08 ppm) de **23** par rapport à celui de **22** ($\delta = 9,07$). Dans cette position le cycle benzénique est effectivement plus proche de H (4) et le groupement hydroxybenzoyl serait par l'effet d'encombrement notable positionné autrement que dans **23**.

Dans le tableau B-10 suivant nous reportons les résultats du spectre RMN du proton enregistrés :



$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
8,08	S	H (4)
7,92	d	H (18), H (21)
7,18	t	H (19), H (20)
7,26	t	H (15)
6,72	t	H (16)
7,73	d	H (17)
6,64	d	H (14)
7,10	d	H (9)
7,45	d	H (10)
10,12	large	OH (13)

Tableau B-10 résultats du spectre RMN du proton à 300MHZ du composé 23

B-IV-3 –Etude en spectroscopie RMN du ^{13}C avec dept 135, HSQC et HMBC :

Le spectre dept 135 montre 11 signaux positifs ce qui est en accord avec le nombre de protons hybridés sp^2 (CH) du composé 23.

Le spectre HSQC nous a aidé à attribuer les carbones protonés et pour les carbones quaternaires nous avons réalisé le spectre HMBC.

L'augmentation des déplacements chimiques des carbones du chromène du composé 23 par rapport à 19 est due à la présence de l'effet attracteur du deuxième

noyau aromatique et la diminution de ceux du groupement phénol par rapport au composé 22 est due à la position du noyau aromatique en C (7) et C (8).

Dans les tableaux B-11 et B-12 suivants, nous reportons respectivement les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec dept 135 et les résultats du spectre RMN du carbone-13 avec les couplages ^1H - ^{13}C à distance J^1 pour le spectre HSQC et à distance J^2 et J^3 pour le spectre HMBC.

δ (ppm)	Attribution	Nature du signal en dept 135
164,3	C2	N'apparaît pas
125,4	C3	N'apparaît pas
151,3	C4	+
106,1	C5	n'apparaît pas
132,6	C6	n'apparaît pas
124,1	C7	n'apparaît pas
128,5	C8	n'apparaît pas
115,4	C9	+
122,9	C10	+
188,0	C11	
123,4	C12	
152,3	C13	
104,5	C14	+
130,7	C15	+
122,4	C16	+
125,9	C17	+
125,1	C18	+
124,0	C19	+
124,0	C20	+
120,0	C21	+

Tableau B-11: RMN du ^{13}C avec DEPT 135 du composé 23

N° du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C (^1J)	HMBC H-C (^2J , ^3J)
C (2)	164,3	-	-	H (4)
C (3)	125,4	-	-	H (4)
C (4)	151,3	8,08	H (4)	-
C (5)	106,1	-	-	H (10), H (4)
C (6)	132,6	-	-	H (10), H (21)
C (7)	124,1	-	-	-
C (8)	128,5	-	-	-
C (9)	115,4	7,10	H (9)	-
C (10)	122,9	7,45	H (10)	-
C (11)	188,0	-	-	H (4), H(17)
C (12)	123,4	-	-	H(17)
C (13)	152,3	-	-	H(14), H (17)
C (14)	104,5	6,64	H (14)	-
C (15)	130,7	7,26	H (15)	-
C (16)	122,4	6,72	H (16)	-
C (17)	125,9	7,73	H (17)	-
C (18)	125,1	7,92	H (18)	-
C (19)	124,0	7,18	H (19)	-
C (20)	124,0	7,18	H (20)	-
C (21)	120,0	7,92	H (21)	-

Tableau B-12: RMN ^{13}C avec HSQC et HMBC du composé 23

Dans les tableaux suivants sont présentés les résultats enregistrés en RMN du proton et du carbone-13 pour tous les produits :

Composés Carbones	14	15	16	17
CH ₃ (14)	27,0	26,6	26,8	29,9
CH ₂ (12, dione)	56,5	56,5	56,2	44,2
CH (12, éinol)	100,9	100,1	100,8	108,0
CH (9)	118,3	110,9	129,2	122,0
CH (8)	134,4	164,2	136,2	134,4
CH (7)	116,0	101,7	112,5	124,9
C H (10)	124,9	114,3	154,6	124,5
CH (4)	153,9	156,6	157,3	153,1
C (5)	130,3	132,3	122,1	118,3
C(6)	157,3	157,8	157,9	158,0
C (3)	146,0	146,6	141,1	148,0
C (2)	172,9	174,8	173,3	174,0
C(13)	203,3	203,3	198,6	199,0
C (11 éinol)	191,7	191,4	191,6	180,3
C (11 cétone)	2199,1	197,7	196,4	193,4

**RMN ¹³C des carbonnes du noyau chromène et du groupement acétoacétyle
pour les composés 14, 15, 16 et 17**

Composés Protons	14	15	16	17
CH ₃ (14)	2,24	2,21	2,24	2,04
CH ₂ (12, dione)	4,18	4,10	4,23	5,62
CH (12, éno)	6,89	6,76	6,91	6,26
CH(10)	7,74	6,85	-	8,03
CH(9)	7,41	6,85	-	6,66
CH (8)	7,41	11,18	8,01	-
CH(7)	7,93	7,79	7,53	-
CH(4)	8,79	8,68	9,33	9,72
OH (céto éno)	16,03	16,26	16,16	16,01

**RMN ¹H des protons du noyau chromène et du groupement acétoacétyle
pour les composés 14, 15, 16 et 17**

Composés Carbones	19	21	22	23
C (2)	164,1	163,6	159,0	164,3
C (3)	123,9	130,9	128,3	125,4
C (4)	152,3	156,4	153,8	151,3
C (5)	122,7	119,2	116,2	106,1
C (6)	130,4	144,7	138,6	132,6
C (7)	110,8	102,0	116,9	124,1
C (8)	125,9	158,3	129,7	128,5
C (9)	117,7	110,8	128,9	115,4
C (10)	120,2	124,3	134,4	122,9
C (11)	167,1	192,5	192,8	188,0
C (12)	115,3	123,5	125,2	123,4
C (13)	155,0	158,5	157,5	152,3
C (14)	103,7	116,8	112,3	104,5
C (15)	129,1	134,7	135,2	130,7
C (16)	114,6	113,9	119,0	122,4
C (17)	128,9	131,6	131,1	125,9

**RMN ^{13}C des carbonnes du noyau chromène et de l'hydroxybenzoyle pour
les composés 19, 21, 22 et 23**

Composés Protons	19	21	22	23
H (4)	7,82	8,28	9,07	8,06
H (16)	6,60	6,90	6,95	6,72
H (15)	7,18	7,42	7,60	7,26
H (9)	7,13	6,84	-	7,10
H (10)	7,44	7,59	-	7,45
H (7)	6,89	6,78	7,48	-
H (8)	7,20	9,93 (OH)	8,07	-
H (14)	6,16	6,87	6,95	6,64
H (17)	7,79	7,71	8,26	7,73
OH (13)	12,94	10,64	10,74	10,12

**RMN ^1H des protons du noyau chromène et du groupement
hydroxybenzoyle pour les composés 19, 21, 22 et 23**

C- Translactonisation sous irradiation dans un four à micro ondes

Actuellement, dans notre laboratoire, la technique de synthèse assistée par micro-onde est souvent utilisée pour les multiples performances [54]. Il nous a paru intéressant de reprendre la synthèse de divers composés par cette technique, a fin de vérifier que ces mêmes produits sont obtenus et de faire ressortir les différences entre la technique conventionnelle et celle de l'irradiation sous micro-ondes.

Nous avons réalisé ces réactions par irradiation sous micro-ondes (MO) dans un minimum de toluène (5 ml) avec la triéthylamine comme catalyseur à 100 WATT sans passer au reflux ; ensuite sans solvant en changeant la base par un catalyseur

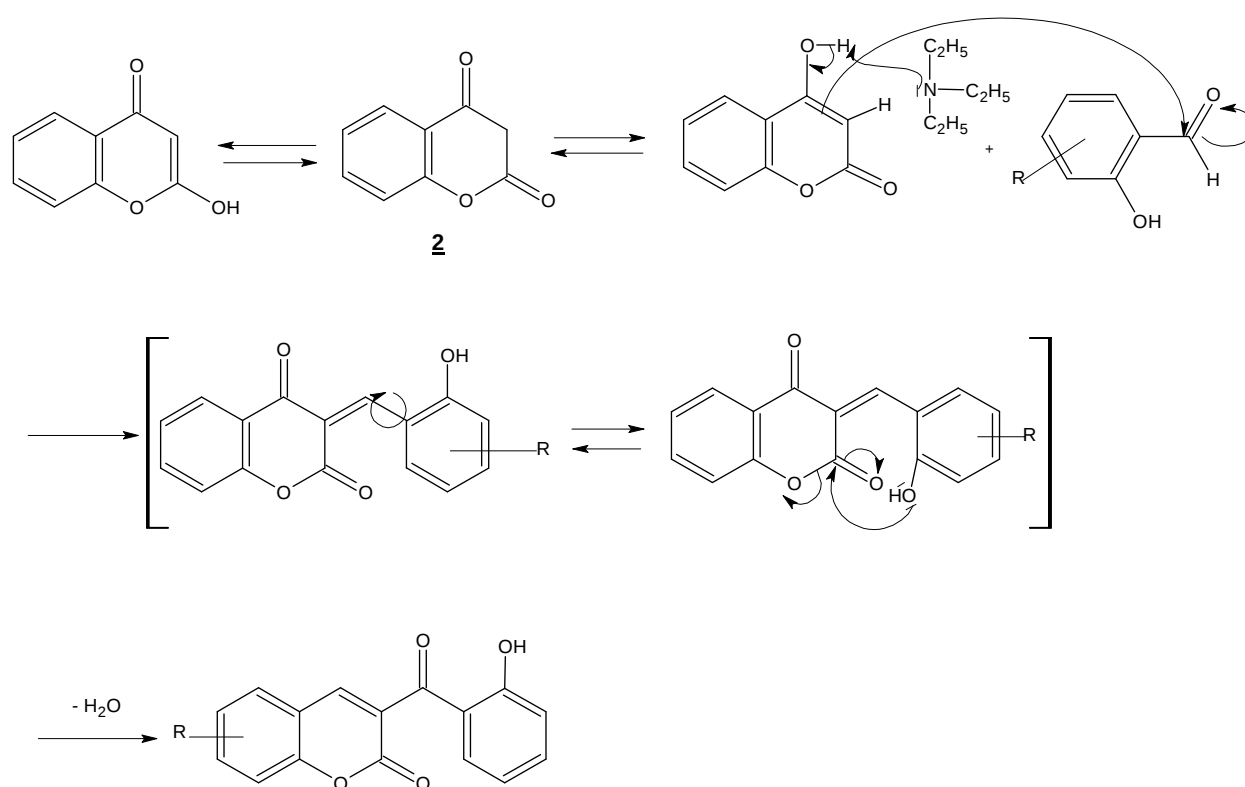
basique KF supportée sur l'alumine 10 % à 200 WATT. D'une part pour identifier les produits formés et d'autre part pour comparer les temps de réaction et les rendements.

Le chauffage au reflux conventionnel nécessite 90 minutes, cependant la translaconisation sous irradiation du MO se fait entre 10 à 12 minutes en présence du solvant et dans le KF 10% à sec.

Les composés sont obtenus avec de bons rendements par les trois méthodes et la méthode sans solvant et sous irradiation des micro-ondes reste la plus rapide, moins coûteuse et de loin la moins polluante.

Les structures des composés sont confirmées par les spectres RMN ^1H , ^{13}C , et la spectrométrie de masse à haute résolution.

D- Mécanisme de la réaction :



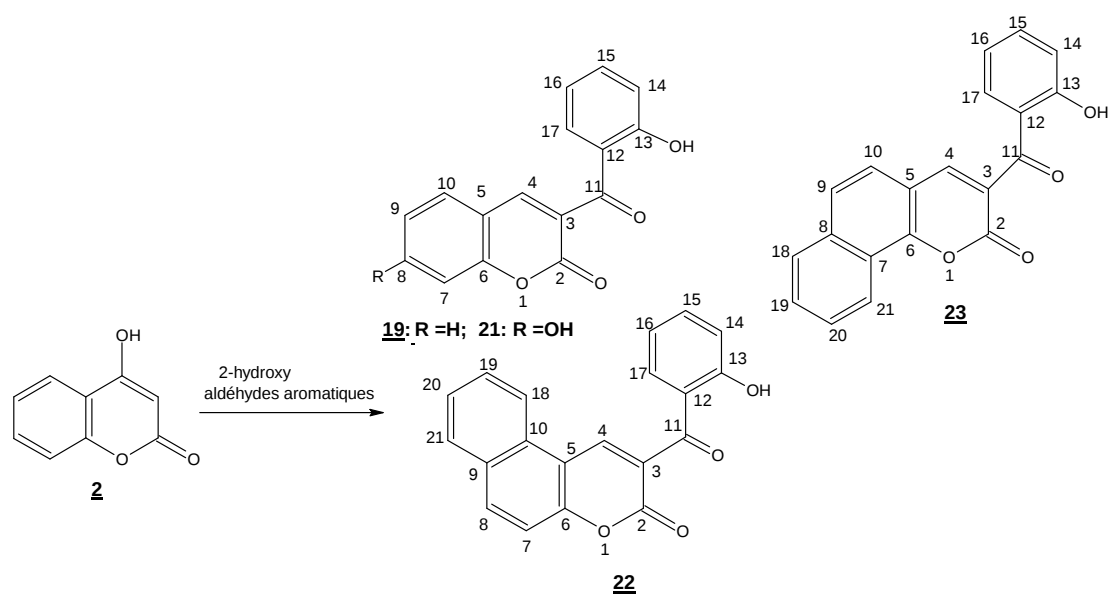
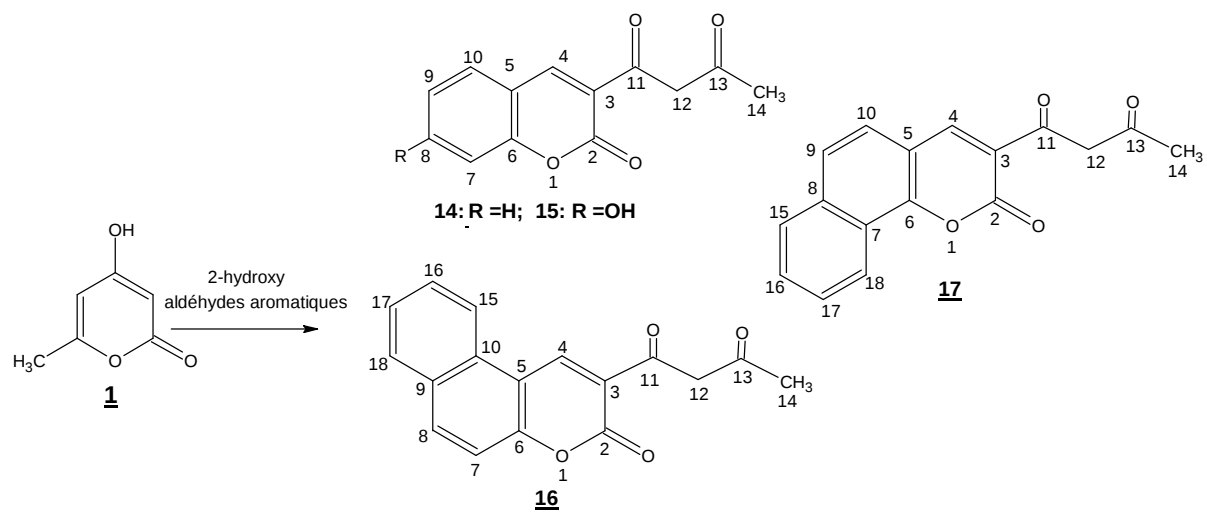
Conclusion

Dans cette partie le but que nous étions fixé a été atteint :

Cette étude complète et corrige les données spectroscopiques de RMN et de masse. Cependant la nature du solvant, la présence ou non de bases, la durée et le mode de chauffage et le solvant de recristallisation conduisent à des cristaux de couleur et de morphologie différentes. Il s'agit d'espèces cristallographiquement distinctes. Mais nous avons bien analysé en RMN à haut champ (PMR et CMR) ces espèces en solution. Elles donnent des spectres identiques ce qui prouve qu'il s'agit de la même molécule. Une étude comparée D-RX des composés **15** et **16** est en cours et sera complétée par leurs diffractogrammes de poudre.

Les valeurs des points de fusions sont données dans les tableaux **I** et **II** (partie expérimentale) qui montre que l'écart est important et laisse supposé une différence dans le mode de recristallisation.

Il ressort de cette étude que nos résultats aussi bien pour les points de fusion que pour la RMN et la masse, sont différents de ceux de R. P. Hsung [39]. En effet cet auteur donne pour le composé **16** un point de fusion de 218-220 °C différent du notre et de celui de la littérature [40], ses données en spectroscopie de masse, en particulier les valeurs $(M-1)^+$ ne correspondent pas à la formule des composés décrits. De même, il ne mentionne pas l'existence de l'équilibre céto-énolique que nous avons amplement justifié dans le présent travail (tableau A-15).



PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont réalisés dans un appareil spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO- d_6 et le CDCl_3 comme solvants et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS. Une haute résolution en spectrométrie de masse a été réalisée pour tous les composés. Les attributions des ^{13}C sont réalisées en utilisant les couplages à 2D, J_{CH} à longues distances (HSQC et HMBC). Les spectres de masse sont obtenus à 70 ev.

Les aldéhydes aromatiques utilisés sont commerciaux mais pour les raisons de disponibilités, nous avons été amenés à synthétiser le 1-hydroxy naphhtaldéhyde et le 2-hydroxy naphhtaldéhyde par les méthodes classiques décrites dans la littérature [33, 34].

I- SYNTHÈSE DE 2-HYDROXY NAPHTALDEHYDE :

Méthode 1 :

La synthèse de 2-hydroxy naphhtaldéhyde a été décrite dans la littérature [33].

En suivant cette méthode de synthèse avec quelques modifications, nous avons synthétisé le 2- hydroxy naphhtaldéhyde comme suit :

Dans un ballon à tricolis équipé d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, on introduit 10 g (0,069 mole) de 2-hydroxynaphtol et 30 g (58,15ml) d'éthanol 95%. On additionne rapidement sous forte agitation une solution de 20 g (0,5 mole) de NaOH dans 41,5g d'eau.

La solution est chauffée à 70-80°C dans un bain marie, à l'aide d'une ampoule à décanter on additionne 13,1 g (0,11 mole, 8,85 ml) de chloroforme gouttes à gouttes pendant une heure. Dès le début de la réaction la solution se colore en bleu.

A la fin de la l'addition du chloroforme, on arrête le chauffage en maintenant l'agitation pendant une heure. Le sel de sodium du phénolique aldéhyde se sépare.

On évapore, puis on ajoute HCl au résidu visqueux jusqu'à pH = 3-4 (virage rouge congo).

La solution limpide est lavée quatre fois avec 100 ml d'eau chaude. A l'aide d'une ampoule à décanter, on sépare l'huile. Cette dernière est gardée au réfrigérateur pendant une nuit, le produit solide obtenu est recristallisé dans environ 15 ml d'éthanol.

Rdt = 23,36%

Rdt lit = 38- 48 %

Pf = 80°C

Pf lit = 79-80°C

Rf = 0,86 (chloroforme – méthanol (1v / 5 gttes))

II- SYNTHÈSE DE 1-HYDROXY-2- NAPHTALDEHYDE :

Méthode 2 :

La réaction de formylation nécessite du cyanure du zinc qui est un produit commercial, pour sa synthèse nous nous sommes inspirés de la méthode décrite dans la littérature par Gatterman [34].

Synthèse du 1-hydroxy-2-naphtaldéhyde :

La synthèse de 1-hydroxy-2-naphtaldéhyde a été décrite dans la littérature [34].

Dans un ballon à tricolis équipé d'un réfrigérant et sous agitation magnétique, et d'un large tube adducteur étendu sensiblement au bras du récipient. Attacher le tube réducteur à un flacon de garde et à celui-ci un générateur produisant du HCl gaz. On introduit 7,21 g (0,05 mole) de 1-hydroxynaphtol et 50ml d'éther éthylique dans le ballon à tricolis. On additionne 7,9 g (0,075 mole) du ZnCN_2 (synthétisé à partir du KCN 96-98%). Sous agitation et au reflux, on fait passer un courant d'HCl gaz jusqu'à disparition du ZnCN_2 et formation d'une huile jaunâtre qui se solidifie après 30 minutes, on continue l'agitation encore 30 minutes pour s'assurer que la réaction soit terminée tout en continuant de faire passer HCl gaz lentement et le reflux, un sel d'imidium est formée. Le solide est récupéré par filtration.

La décomposition de l'imidium se fait par ébullition du produit dans 100 ml d'éthanol 30 % pendant 5 minutes puis on laisse refroidir et filtré puis on récupère l'aldéhyde.

Pf = 180 °C

Pf (littérature) = 178 °C

Rdt = 60 %

Rdt (littérature) = 72 %

Remarque :

La synthèse du 2-hydroxy naphthalaldéhyde peut se faire par la deuxième méthode, l'huile qui se forme est de couleur rose qui se solidifie après 30 minutes. La décomposition de l'imidium se fait dans 100 ml d'eau.

III- Action Des aldéhydes aromatiques α - hydroxylés sur la 6-méthyl-4-hydroxy-2H-pyran-2-one (TAL):

1°/ a- Voie conventionnelle :

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2,5 g (0,020 mole) de TAL et 50 ml de toluène puis on additionne 0,02 mole d'aldéhyde aromatique α - hydroxylé et 0,5 ml de triéthylamine.

A froid la TAL est partiellement soluble et à chaud elle se dissout complètement. On met au reflux pendant 1 heure et 30 mn, il se forme un précipité jaune à chaud, on filtre. Le produit est lavé avec du méthanol chaud, on récupère un produit jaune qui n'a pas nécessité la recristallisation.

2°/- Sous irradiation dans un four à micro-onde:

b- Avec un minimum de solvant :

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,26 g (0,01 mole) de TAL et 5 ml de toluène puis on additionne 0,01 mole d'aldéhyde aromatique α - hydroxylé et 0,25 ml de triéthylamine.

A froid la TAL est partiellement soluble et à chaud elle se dissout complètement. On met le mélange réactionnel dans un four à micro-ondes à une énergie de 100W dont le reflux n'est pas nécessaire, la température de fin de réaction est mentionnée

dans le tableau 1. Il se forme un précipité jaune à chaud. Le produit est lavé avec du méthanol chaud, on récupère un produit jaune qui n'a pas nécessité la recristallisation.

c- A sec et dans du KF à 10%

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,26 g (0,01 mole) de TAL broyé avec 1g de KF supporté sur l'alumine à 10% et 5 ml d'éther éthylique puis on additionne 0,01 mole d'aldéhyde aromatique α -hydroxylé. On évapore la phase éthylique ensuite on met le ballon dans un four à micro-ondes à 200 W. A la fin de la réaction, on fait dissoudre le mélange dans l'acétone et on filtre pour séparer le produit formé du KF 10%. On évapore la phase organique et le produit solide obtenu est lavé avec du méthanol à chaud puis avec de l'isopropanol à chaud.

Dans le tableau I suivant nous reportons les différents résultats obtenus:

Réactif	N° du produit obtenu	Temps [T °C]			Rendement (%)			Pf °C	Pf °C Litt
		a[Reflux]	b[MO, 100W]	c[MO, à sec, 200W]	a	b	c		
Salicylaldéhyde	14	90mn	10mn [48°C]	6mn [56°C]	70	60	57	150	[35] et [40]:150-152, [39]: 210-212
2,4-dihydroxy benzaldéhyde	15	90mn	10mn [49°C]	6 mn [47°C]	70	70	70	215	/
2-hydroxy naphaldéhyde	16	90mn	10mn [41°C]	9 mn [56°C]	86	87	57	201	[39]:218-220, [40]:124-126
1-hydroxy-2-naphaldéhyde	17	90mn	12mn [51°C]	9mn [51°C]	51	50	35	179	[39]: 214-216

Tableau 1 : Résultats des trois différentes voies de synthèses des produits 14, 15, 16 et 17

a : Voie conventionnelle

b : Sous irradiation aux micro-ondes avec solvant à 100 W

c : Sous irradiation dans un four à micro-ondes sans solvant dans KF à 10% à 200 W

IV-Action des aldéhydes aromatiques α - hydroxylés sur la 4-hydroxy-coumarine:

1°/ a- Voies conventionnelle :

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 3,24 g (0,02 mole) de 4-hydroxy coumarine et 50 ml de toluène puis on additionne 0,02 mole d'aldéhyde aromatique α -hydroxylé et 0,5 ml de triéthylamine.

On met au reflux pendant 1 heure et 30 mn, il se forme un précipité jaune à chaud, on filtre. Le produit est lavé avec du méthanol chaud, on récupère un produit jaune qui est lavé par la suite avec de l'isopropanol à chaud.

2°/-Sous irradiation dans un four à micro-onde:

b- Avec un minimum de solvant :

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,62 g (0,01 mole) de 4-hydroxy coumarine et 5 ml de toluène puis on additionne 0,01 mole d'aldéhyde aromatique α -hydroxylé et 0,25 ml de triéthylamine.

A froid la 4-hydroxy coumarine est partiellement soluble mais se dissout complètement à chaud. On met le mélange réactionnel dans un four à micro-ondes à une énergie de 100W, la température de fin de réaction est mentionnée dans le tableau 2. Il se forme un précipité jaune à chaud. Le produit est lavé avec du méthanol chaud puis avec de l'isopropanol à chaud.

c- A sec et dans du KF à 10%

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 1,62 g (0,01 mole) de 4-hydroxy coumarine broyé avec 1g de KF supporté sur l'alumine à 10% et 5 ml d'éther éthylique puis on additionne 0,01 mole d'aldéhyde aromatique α -hydroxylé. On évapore la phase éthylique ensuite on met le ballon dans un four à micro-ondes à 200 W. A la fin de la réaction, on fait dissoudre le mélange dans l'acétone et on filtre pour séparer le produit formé du KF 10%. On évapore la phase organique et le produit solide obtenu est lavé avec du méthanol à chaud puis avec de l'isopropanol à chaud.

Dans le tableau II suivant nous reportons les différents résultats obtenus:

Réactif	N° du produit obtenu	Durée et température à la fin de la réaction			Rendement (%)			Pf °C	Pf °C Litt
		a[Reflux]	b[MO, 100W]	C[MO, à sec, 200W]	a	b	c		
Salicylaldéhyde	19	90mn	10mn [52°C]	10mn 55°C	50	48	23	174	[49]:175
2,4-dihydroxy benzaldéhyde	21	90mn	10mn [60°C]	10mn 65°C	54	43	29	254	/
2-hydroxy naphtaldéhyde	22	90mn	10mn [52°C]	12mn 55°C	27	27	56	256	/
1-hydroxy-2-naphtaldéhyde	23	90mn	12mn [60°C]	9mn 65°C	24	22	30	180	/

Tableau II : Résultats des différentes voies de synthèses des produits 19, 21, 22 et 23

a : Voix conventionnelle

b : Sous irradiation à la micro-onde avec solvant à 100 W

c : Sous irradiation dans un four à la micro-onde sans solvant dans KF à 10% à 200 W

3°/ Résultats spectroscopiques

1-(2-oxo-2H-chromen-3-yl) butane-1,3-dione (14).

Ce composé est obtenu sous forme de cristaux Jaunes, mp 150-152 °C ; RMN ¹H (DMSO-D6): δ 2.24 (S, 3H, 14-CH₃) , 4.18 (S, 2H, 12-CH₂, dione), 6.89 (S, 1H, 12-CH₂, enol), 7.39 (d, 1H, H-10), 7.42 (t, 1H, H-9), 7.71 (t, 1H, H-8), 7.94 (d, 1H, H-7) , 8.79 (S, 1H, H-4), 16.03 (S, 1H, OH, enol); RMN ¹³C (DMSO-D6): 27.051(14-CH₃), 56.475 (12-CH₂ , dione), 100.92 (12-CH, enol), 116.04 (C-9), 118.289 (C-5), 124.959(C-8), 130.357 (C-7) 134.457 (C-10), 146.049 (C-4), 153.932 (C-6), 157.335 (C-3), 172.880 (C-2), 191.723 (C-11), 199.122 (C-13, enol), 203.343 (C-13, cétone);

ms (EI): m/z m/z (% intensité relative): 230 (M^{+} , 59), 215 (27), 187 (32), 173 (100), 145 (48), 85 (16).

1-(7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl) butane-1,3-dione (15).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre Jaune, mp 215 °C ; RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 2.212 (s, 3H, 14- CH_3) , 4.108 (s, 2H, 12- CH_2 , dione), 6.767 (s, 1H, 12- CH_2 , enol), 6.858 (d, 2H, H-9 and H-10), 7.793 (s, 1H, H-7), 8.681 (s, 1H, H-4), 11.189 (s, OH-8), 16.266 (s, 1H, OH, enol); RMN ^{13}C (DMSO- D_6): 26.654 (14- CH_3) , 56.564 (12- CH_2 , dione), 100.095 (C-10), 101.748 (12-CH, enol), 110.903 (C-5), 114.315 (C-9), 132.311 (C-7), 146.672 (C-4), 156.578 (C-6), 157.872 (C-3), 164.244 (C-8), 174.783 (C-2), 191.468 (C-11), 197.674 (C-13, enol), 203.343 (C-13, cétone); ms (EI): m/z (% intensité relative): 246 (M^{+} , 45), 231 (10), 203 (13), 189 (100), 162(4), 85 (8).

1-(3-oxo-3H-benzo[f]chromen-2-yl) butane-1,3-dione (16).

Ce composé est obtenu sous forme de cristaux oranges, mp 201 °C ; RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 2.243 (s, 3H, 14- CH_3) , 4.238 (s, 2H, 12- CH_2 , dione), 6.917 (s, 1H, 12- CH_2 , enol), 7.536 (d, 1H, H-18), 7.597 (t, 1H, H-17), 7.732 (t, 1H, H-16), 8.019 (d, 1H, H-15), 8.160 (d, 1H, H-8), 8.256 (d, 1H, H-7), 9.338 (s, H-4), 16.169 (s, 1H, OH, enol); RMN ^{13}C (DMSO- D_6): 26.864 (14- CH_3) , 56.213 (12- CH_2 , dione), 100.838 (12-C, enol), 112.502 (C-9), 116.33 (C-17), 118.407 (C-5), 122.130 (C-7), 126.512 (C-18), 129.107 (C-15), 129.238 (C-16), 136.204 (C-8), 141.103 (C-4), 154.579 (C-10), 157.329 (C-6), 157.988 (C-3), 173.703 (C-2), 191.650 (C-11), 196.438 (C-13, enol), 198.535 (C-13, cétone); ms (EI): m/z (% intensité relative): 280 (M^{+} , 78), 265 (15), 237 (27), 223 (100), 195 (7), 85 (16).

1-(2-oxo-2H-benzo[h]chromen-3-yl) butane-1,3-dione (17).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune-orange, mp 179°C ; RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 2.042 (s, 3H, 14- CH_3) , 5.617 (s, 2H, 12- CH_2 , dione), 6.263 (s, 1H, 12- CH_2 , enol), 6.664 (d, 1H, H-18), 7.59 (t, 1H, H-17), 7.69 (t, 1H, H-16), 8.034 (d, 1H, H-15), 8.264 (d, 1H, H-8), 9.207 (d, 1H, H-7), 9.723 (s, H-4), 16.014

(S, 1H, OH, enol); RMN ^{13}C (DMSO- D_6): 29.999 (14- CH_3), 44.24 (12- CH_2 , dione), 108.056 (12-C, enol), 118.362 (C-8), 122.006 (C-5), 124.299 (C-18), 124.585 (C-17), 124.944 (C-16), 125.893 (C-15), 126.127 (C-9), 126.467 (C-10), 12.411 (C-4), 129.522 (C-7), 132.035 (C-3), 134.454 (C-6), 153.186 (C-2), 180.326 (C-11), 1998.65 (C-13, cétone); ms (EI): m/z (% intensité relative): 280 (M^+ , 87), 265 (13), 237 (19), 195 (5), 223 (100), 85 (22).

2-(2-hydroxybenzoyl)-2H-chromen-2-one (19).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune pale, mp 174 °C ; ^1H nmr (DMSO- D_6): δ 6.16 (S, 1H, H-4), 6.604 (t, 1H, H-16), 6.896 (t, 1H, H-15), 7.133 (t, 1H, H-9), 7.185 (d, 1H, H-10), 7.20 (d, 1H, H-7), 7.444 (t, 1H, H-8), 7.797 (d, 1H, H-14), 7.823 (d, 1H, H-17), 12.94 (S, 1H, OH); ^{13}C NMR (DMSO- D_6): 103.755 (C-4), 110.8 (C-5), 114.61 (C-16), 115.308 (C-10), 117.726 (C-8), 120.264 (C-6), 122.739 (C-15), 123.997 (C-7), 125.975 (C-9), 128.91 (C-17), 129.124 (C-14), 130.469 (C-12), 152.374 (C-3), 155.057 (C-13), 164.195 (C-2), 167.164 (C-11); ms (EI): m/z (% intensité relative): 266 (M^+ , 59), 265 (100), 221 (6), 173 (23), 145 (4), 121 (72), 120 (73), 101 (19), 93 (13).

7-hydroxy-3-(2-hydroxybenzoyl)-2H-chromen-2-one (21).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune, mp 254 °C ; RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 6.78 (S, 1H, H-4), 6.84 (d, H-17), 6.87 (d, H-14), 6.90 (t, H-15), 7.708 (d, H-9), 7.42 (t, H-16), 7.587 (d, H-10), 8.285 (S, 1H, H-7), 9.934 (S, 1H, 8-OH), 10.64 (S, 1H, 13-OH); RMN ^{13}C (DMSO- D_6): 102.049 (C-4), 110.87 (C-5), 113.901 (C-17), 116.850 (C-14), 119.198 (C-15), 123.531 (C-6), 124.299 (C-12), 130.901 (C-10), 131.648 (C-9), 134.716 (C-16), 144.74 (C-7), 156.395 (C-3), 158.308 (C-13), 158.495 (C-8), 163.62 (C-2), 192.541 (C-11); ms (EI): m/z (% intensité relative): 282 (M^+ , 81), 265 (37), 237 (5), 189 (13), 162 (12), 121 (100), 93 (17).

2-(2-hydroxybenzoyl)-3H-benzo[f]chromen-3-one (22).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre jaune, mp 256 °C ; RMN ^1H (DMSO- D_6): δ 9.0723 (S, 1H, H-4), 6.952 (d, 2H, H-18 and H-21), 7.48 (t, 2H, H-19

and H-20), 7.60 (t, 2H, H-15 and H-16), 7.728 (d, 1H, H-8), 8.068 (d, 1H, H-7), 8.263 (d, 1H, H-17), 8.56 (d, 1H, H-14), 10.738 (s, 1H, 13-OH); RMN ^{13}C (DMSO-D6): 138.685 (C-4), 128.958 (C-5), 119.014 (C-17), 128.605 (C-14), 116.935 (C-15), 127.057 (C-6), 116.194 (C-12), 129.710 (C-10), 112.330 (C-9), 135.258 (C-16), 134.369 (C-7), 153.863 (C-3), 157.575 (C-13), 122.072 (C-8), 128.369 (C-18), 116.194 (C-19), 125.986 (C-20), 131.144 (C-21), 159.056 (C-2), 192.792 (C-11); ms (EI): m/z (% intensité relative): 316 (M^+ , 100), 299 (73), 272 (10), 223 (10), 196 (63), 121 (64), 93 (19).

3-(2-hydroxybenzoyl)-2H-benzo[h]chromen-2-one (23).

Ce composé est obtenu sous forme d'une poudre orange, mp 180 °C ; RMN ^1H (DMSO-D6): δ 6.638 (s, 1H, H-4), 7.729 (d, 2H, H-18 and H-21), 7.455 (t, 2H, H-19 and H-20), 7.099 (t, 1H, H-15), 7.263 (t, 1H, H-16), 7.182 (d, 1H, H-17), 6.723 (d, 1H, H-14), 7.918 (d, 1H, H-9), 8.082 (d, 1H, H-10), 10.122 (s, 1H, 13-OH); RMN ^{13}C (DMSO-D6): 132.636 (C-4), 128.493 (C-5), 115.429 (C-17), 104.485 (C-14), 64.943 (C-15), 130.766 (C-6), 120.054 (C-12), 125.078 (C-10), 124.157 (C-9), 115.429 (C-16), 125.971 (C-7), 151.273 (C-3), 152.289 (C-13), 125.424 (C-8), 123.440 (C-18), 122.905 (C-19), 122.404 (C-20), 124.042 (C-21), 164.287 (C-2), 168.270 (C-11); ms (EI): m/z (% intensité relative): 316 (M^+ , 15), 299 (7), 196 (8), 120 (86), 121 (39), 92 (57), 93 (12).

**Recherche de
valorisation des
3-acétoacétyl-Benzo[h]et
benzo[f] coumarine.
Absorption UV/Vis
et fluorescence**

Partie III**Recherche de valorisation des 3-acétoacétyl-Benzo[h] et benzo [f] coumarine. Absorption UV/Vis et fluorescence****1/- INTRODUCTION**

Les β -dicétones sont beaucoup utilisées comme ligands en chimie de coordination [55, 56]. Ces composés peuvent exister en solution sous deux formes tautomère céto-énolique. En effet, l'hydrogène énolique est labile, il peut être remplacé par un cation métallique pour former un noyau hexagonal chélaté.

Les complexes β -dicétones formés ont été un sujet d'une centaine de livres et de revues [55, 56], ces recherches sont stimulées par l'intérêt de ces composés comme réactifs des déplacements en RMN [57, 58], en chélation laser [59, 60], agents d'extractions [61-63], hauts stabilisateurs des polymères, médicaments [64, 65], catalyseurs chimiques et photochimiques [66], beaucoup utilisés dans la fabrication des supraconducteurs [67, 68].

Les contributions relatives des tautomères céto-énoliques en solution dépendent de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques des solvants, la température et les substituants liés aux β -dicétones. En général, nombreuses β -dicétones existent en solution sous la forme énolique à température ambiante [69]. La forme énol peut exister sous différents isomères cis et trans qui dépendent de la température, la polarité ou la nature de la liaison hydrogène du solvant [70]. Probablement la forme cis énolique est plus stable énergétiquement à cause de la forte liaison hydrogène intra moléculaire. Les structures générales des conformères possibles des β -dicétones sont données dans le schéma 1.

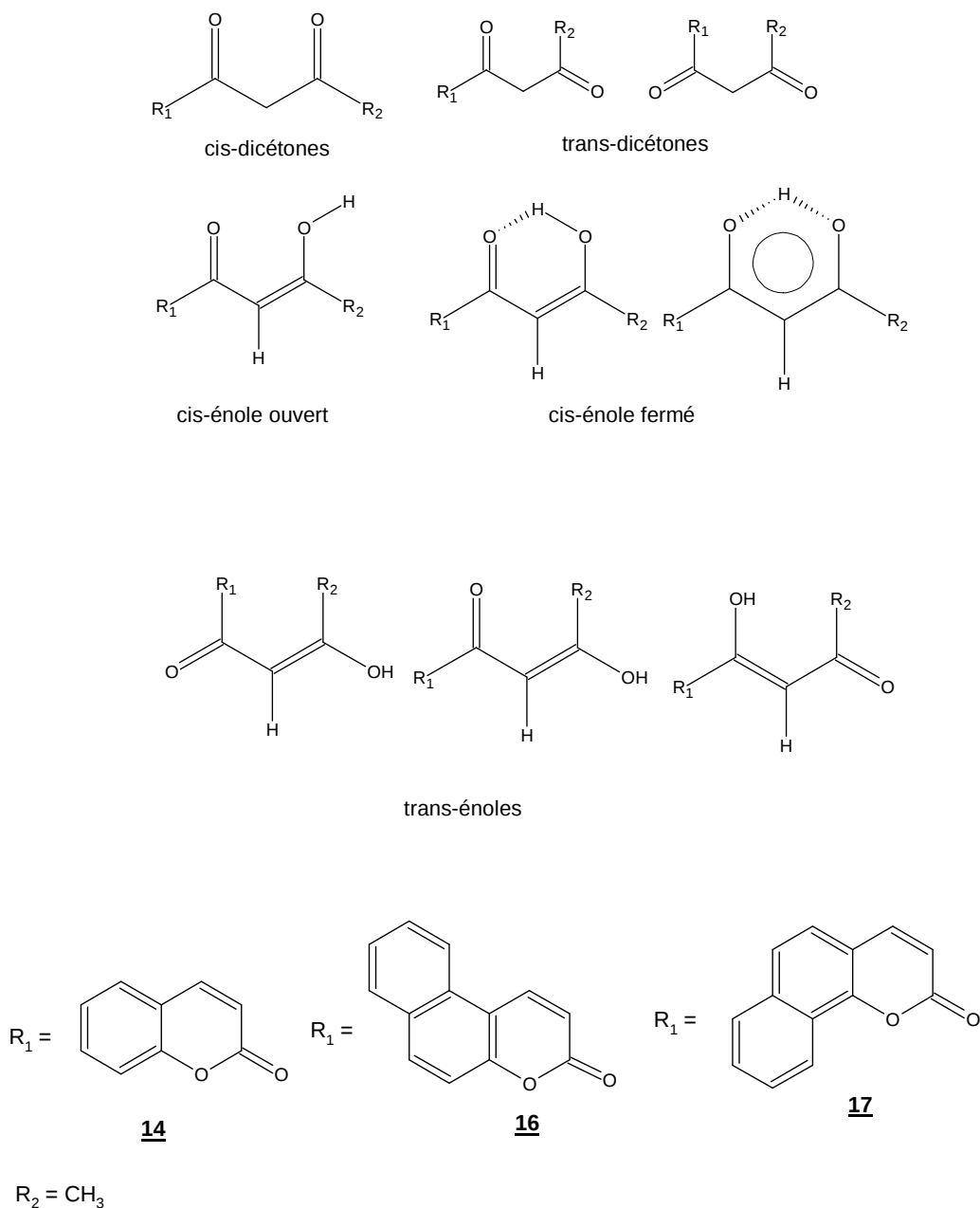


Schéma 1

Très peu de travaux ont été menés dans le cadre de l'étude de l'influence du groupement lié à la β -dicétone ou l'influence du solvant sur l'absorption en UV/Visible et sur le spectre d'émission de la fluorescence de ces composés. Ils nous a alors paru intéressant d'étudier l'absorbance et la fluorescence des trois composés **14**, **16** et **17** synthétisés au laboratoire (schéma 2). (Voir la partie II chapitre II).

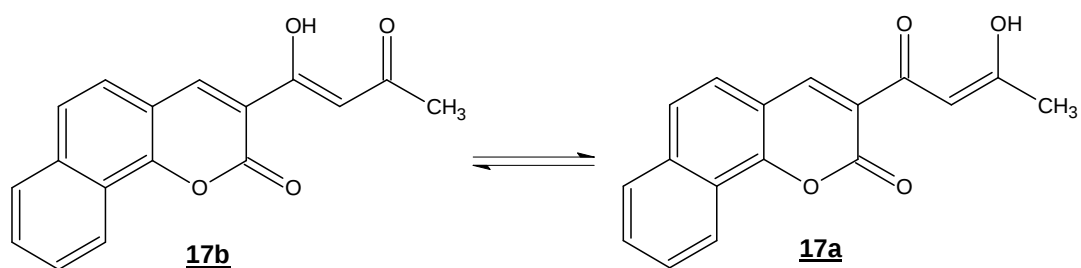
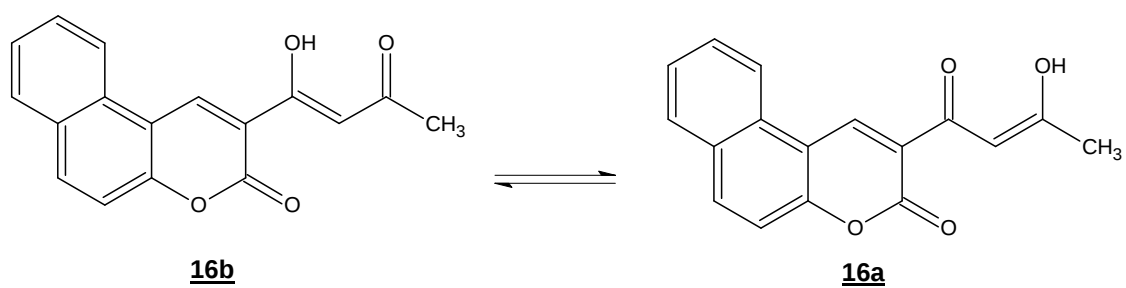
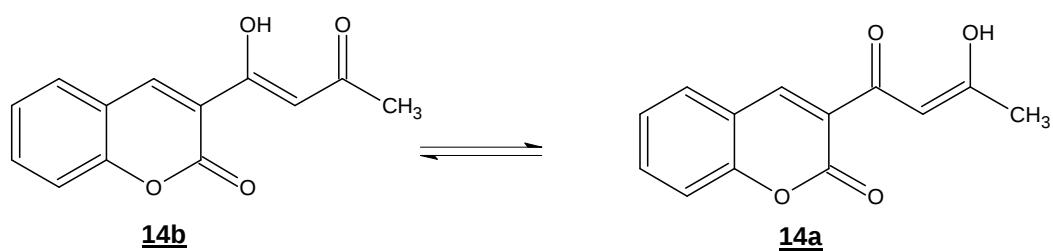
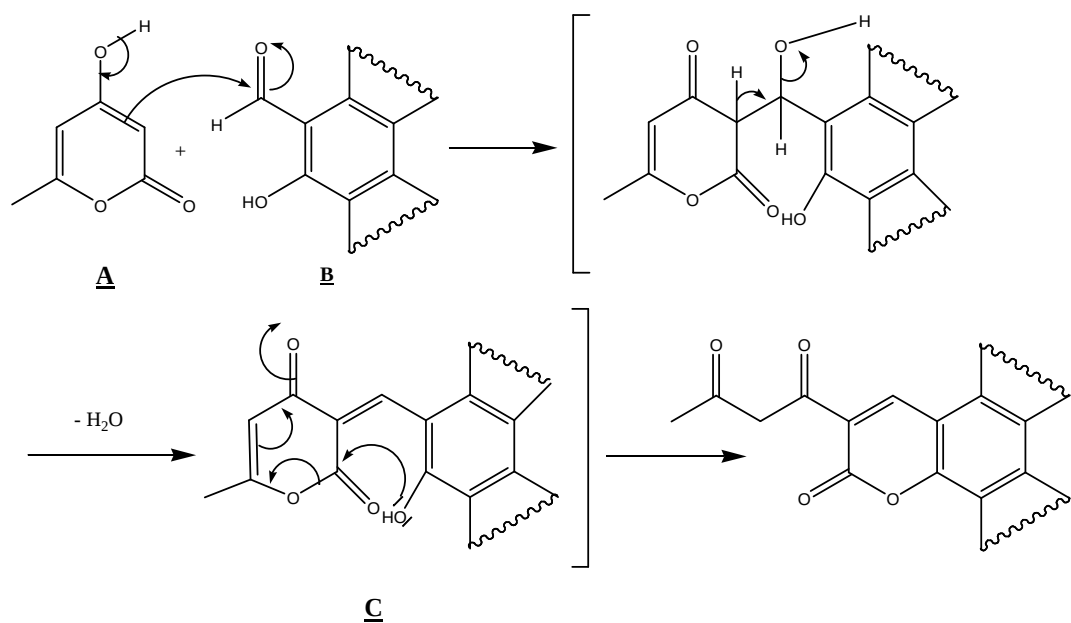


Schéma 2

2/- Expérimentale

2-1- Appareillage

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN ^1H et ^{13}C sont réalisés à l'aide d'un spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO- d_6 et le CDCl_3 comme solvants et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS. Une haute résolution en spectrométrie de masse a été réalisée pour tous les composés. Les attributions des ^{13}C sont réalisées en utilisant les couplages à 2D, $J_{\text{C/H}}$ à longues distances (HSQC et HMBC). Les spectres de masse sont obtenus à 70 eV.

Les mesures en spectrophotométrie sont réalisées à température ambiante du laboratoire, mesurée avec un thermomètre à I.R.

Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un Cary 50 (Varian), dans des cellules en quartz suprasil Hellma. L'estimation sur les erreurs expérimentales est de 2 nm sur le maximum des bandes et 5 % pour les coefficients d'extinction molaire.

Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur un fluorimètre Cary Eclipse.

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

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

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

F = Aire sous la courbe de fluorescence

n = Indice de réfraction du solvant utilisé.

Les indices « S » et « X » réfèrent le standard et le symbole du composé pour lequel on veut calculer le rendement quantique de la fluorescence respectivement. La fluorescéine dis sodique ($\Phi = 0.9$) est utilisée comme standard.

Les solutions ont été préparées de manière à ce que leur absorbance à la longueur d'onde d'excitation soit inférieure à 0.1, afin d'éviter tout effet de filtre interne.

Les solutions n'ont pas été dégazées, l'oxygène n'étant pas connu comme quencher des coumarines.

2-2- Matériels

Pour la synthèse, le toluène utilisé est celui de Fluka.

Le méthanol et le toluène utilisé pour l'absorbance en UV/Visible et la fluorescence sont aussi de Fluka et l'acétonitrile est celui de LABOSI.

Les composés **14**, **16** et **17** sont insolubles dans l'eau par contre ils montrent une grande solubilité dans plusieurs solvants organiques. Leurs solubilités sont plus grandes dans les solvants organiques polaires.

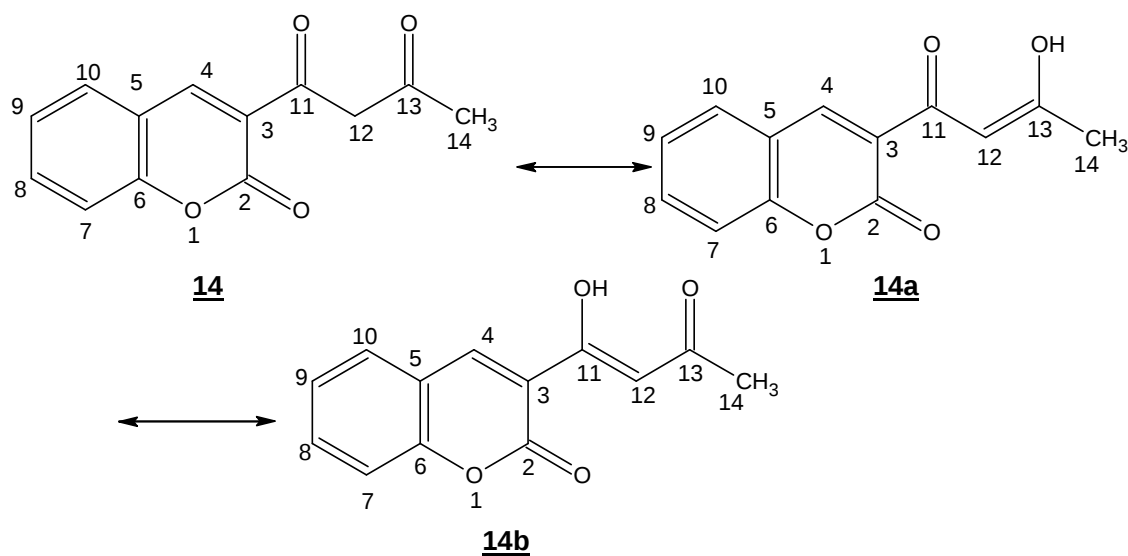
3- Spectres RMN :

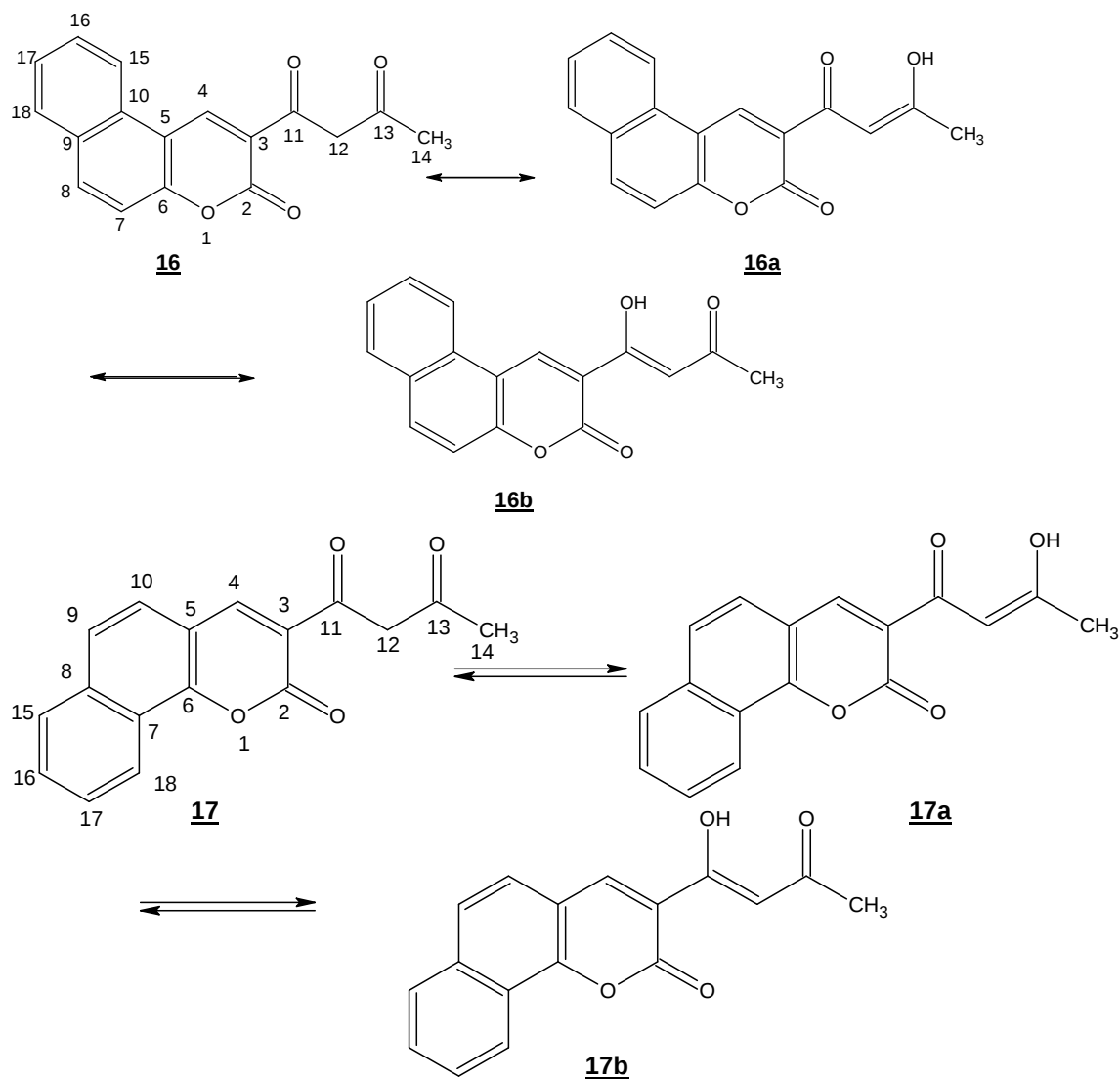
Le CDCl_3 et le DMSO-d_6 sont les solvants deutérés valables pour l'étude en spectroscopie RMN du proton et du carbone-13.

En effet pour les quatre composés étudiés le groupement acétoacétyl est bien caractérisé particulièrement en CMR, PMR et en spectrométrie de masse. Ainsi en RMN du proton l'équilibre céto-énolique est confirmé par l'usage des deux solvants CDCl_3 et le DMSO . La forme dicétonique est majoritaire dans le DMSO par contre le CDCl_3 favorise plus l'équilibre céto-énolique. Les proportions relatives des deux formes (par rapport aux signaux de CH et de CH_2 du groupement acétoacétyl sous entendu sous sa forme céto-énolique) dans les deux solvants sont reportées dans le tableau **I** ci-dessous :

composé	Protons	δ (ppm)		Proportions (%)	
		CDCl_3	DMSO	CDCl_3	DMSO
14	CH_2	4.28	4.18	< 10	30
	CH	6.98	6.89	90	70
	OH	16	16	70	30
16	CH_2	4.27	4.23	20	37
	CH	7.06	6.97	80	73
	OH	16	16	70	30
17	CH_2	5.7	5.6	25	95
	CH	7.07	6.2	75	< 10
	OH	16	16	65	< 10

Tableau I : Proportions relatives des deux formes céto-énoliques des composés 14, 16 et 17





4- Etude Radiocristallographique : étude faite dans la partie II chapitre II p.p 117-120

5- Spectres d'absorption en U.V/Visible :

Pour les spectres d'absorption U.V/Visible mesurés, les concentrations étaient de 4.10^{-5} M.

Les spectres d'absorption des trois composés **14**, **16** et **17** sont réalisés juste après dissolution dans des solvants organiques qui donnent deux bandes distinctes :

Dans le méthanol, le composé **16** montre deux bandes situées autour de 268 nm et une autre bande intense de faible énergie autour de 401 nm (Figure 1), cette dernière est

associée avec la forme émol pure attribuable à la transition $\pi-\pi^*$, tandis que la bande à 268 nm est attribuable à la transition $n-\pi^*$ de la forme cétone.

Le spectre UV/vis du composé **14** montre deux bandes, une petite située à 299 nm apparaît comme épaulement, plus intense que celle du composé **16** (à 268 nm) et une autre intense à 354 nm qui correspond à la forme émol et apparaît avant la fin de la première bande (Figure 2).

Par contre le composé **17** montre une bande très intense à 304 nm correspondant à la fonction cétone et une autre bande petite à 402 nm qui correspond à la fonction émol (Figure 3), ce qui implique que la forme cétone est plus stable pour le composé **17** et cela est dû à la position du noyau aromatique lié au chromène. L'angle formé entre le noyau aromatique et le chromène influe beaucoup sur la stabilité de la forme émol en solution. Dans le cas du composé **16**, la position du noyau aromatique en C₉-C₁₀ augmente le système conjugué des électrons π et le nuage électronique ce qui augmente la stabilité de la fonction émol par la liaison hydrogène entre OH de l'émol et le proton H15 du noyau aromatique, par contre dans le cas du composé **17** cette liaison hydrogène ne peut pas avoir lieu puisque les deux groupements sont plus éloignés.

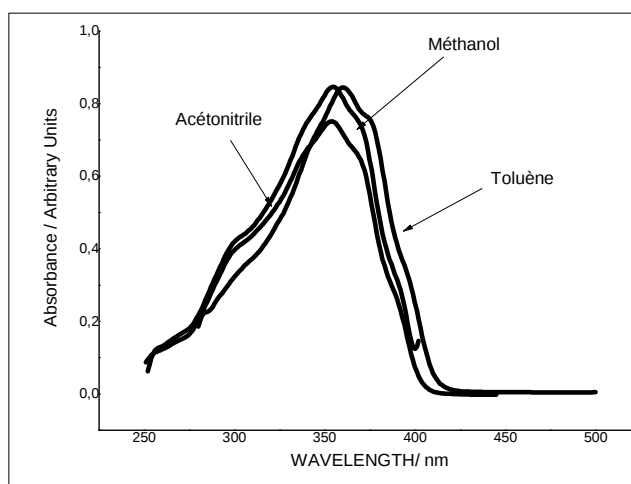


FIGURE 1 Spectre UV/vis : Composé 14 dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

Dans l'acétonitrile, les bandes observées dans le méthanol sont aussi observées dans l'acétonitrile (Figure 1, 2 et 3). Par contre dans le Toluène (Figure 1, 2 et 3), pour les composés **14** et **16** la fonction éno1 était à 100% et pour le composé **17** la population de la fonction cétone diminue et celle de la fonction éno1 augmente.

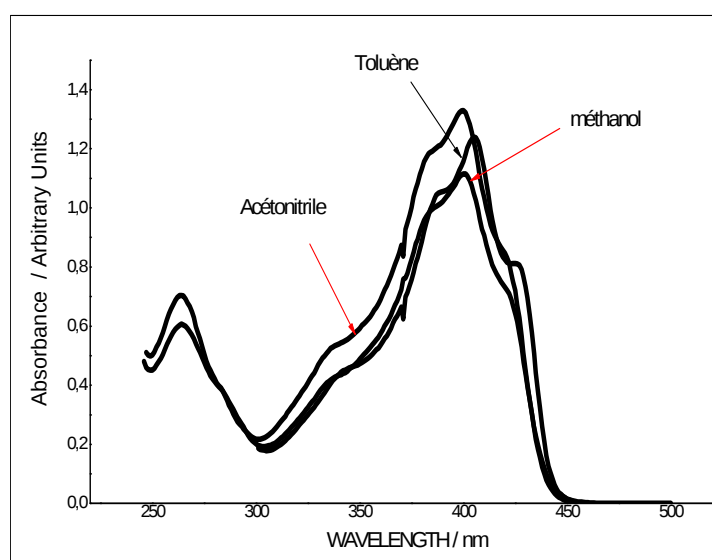


FIGURE 2 Spectre UV/Vis : Composé 16 dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

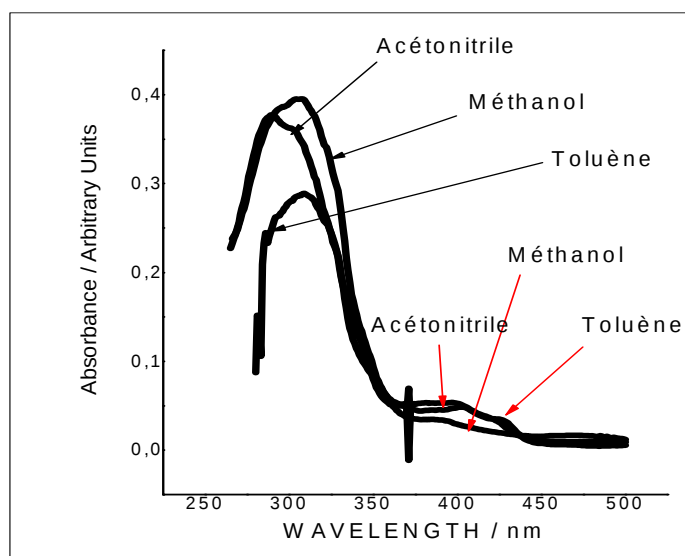


FIGURE 3 Spectre UV/Vis : Composé 17 dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

- Les solutions sont stabilisées pendant 6 jours dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène, la variation des bandes de la forme énoïl était négligeable dans chaque cas.

Les valeurs des coefficients d'extinctions molaires (ϵ_{app}) sont calculées par la totalité des concentrations des trois composés. Dans les tableaux II, III et IV nous reportons les bandes enregistrées et les ϵ_{app} dans les trois différents solvants.

Le Toluène solvant apolaire favorise la forme énoïl dans le cas des composés **14** et **16** et augmente la population de la forme énoïl dans le composé **17**.

Composé	λ_{abs} 1 (nm)	ϵ_{app} 1 $M^{-1}cm^{-1}$	λ_{abs} 2 (nm)	ϵ_{app} 2 $M^{-1}cm^{-1}$	λ_{em} (nm)	λ_{ex} (nm)	$\nu_{abs}-\nu_{em}$ (cm^{-1})	Φ_f
14	299	10607	354	21314	571	281	10735	0.013
16	268	15185	401	27878	464	321	3386	0.026
17	304	16724	402	1373	542	270	6425	0.004

Après 6 jours :

Composé	λ_{abs} 1 (nm)	ϵ_{app} 1 $M^{-1}cm^{-1}$	λ_{abs} 2 (nm)	ϵ_{app} 2 $M^{-1}cm^{-1}$
14	297	13752	352	18956
16	263	16340	400	27240
17	290	17536	390	1325

Tableau II : Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés 14, 16 et 17 dans le méthanol à $4.10^{-5}M$

Composé	$\lambda_{\text{abs 1}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 1}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs 2}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 2}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_{em} (nm)	λ_{ex} (nm)	$\nu_{\text{abs}}-\nu_{\text{em}}$ cm^{-1}	Φ_{f}
14	298	9405	354	18640	563	281	10468	0.038
16	264	17735	400	34323	462	321	3355	0.072
17	307	10283	396	1225	543	271	6836	0.022

Après 6 jours :

Composé	$\lambda_{\text{abs 1}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 1}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs 2}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 2}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
14	298	9642	354	18885
16	264	17588	500	33230
17	307	9888	397	1340

Tableau III : Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés 14, 16 et 17 dans l'acétonitrile à 4.10^{-5}M

Composé	$\lambda_{\text{abs 1}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 1}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs 2}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 2}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_{em} (nm)	λ_{ex} (nm)	$\nu_{\text{abs}}-\nu_{\text{em}}$ cm^{-1}	Φ_{f}
14	-	-	359	21232	579	285	10584	0.0012
16	-	-	405	30973	467	321	3278	0.014
17	309	7230	403	1215	605	281	8285	0.025

Après 6 jours :

Composé	$\lambda_{\text{abs 1}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 1}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	$\lambda_{\text{abs 2}}$ (nm)	$\epsilon_{\text{app 2}}$ $\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$
14	-	-	361	21050
16	-	-	406	30923
17	309	8189	404	1532

Tableau IV : Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés 14, 16 et 17 dans le Toluène à 4.10^{-5}M

λ_{abs1} : longueur d'onde d'absorption de la fonction cétone

λ_{abs2} : longueur d'onde d'absorption de la fonction énol

$\epsilon_{\text{app 1}}$ et $\epsilon_{\text{app 2}}$: coefficients d'extinctions molaires correspondants respectivement à λ_{abs1} et λ_{abs2}

λ_{ex} : longueur d'onde d'excitation

λ_{em} : longueur d'onde d'émission

$\nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}}$: déplacement de Stokes

Φ_f : Rendement quantique de la fluorescence à la longueur d'onde d'excitation.

6- Spectres de fluorescences :

La fluorescence des trois composés **14**, **16** et **17** dans les trois solvants sont observés à la température ambiante du laboratoire et à 4.10^{-5} M.

6-a- Spectres d'excitations

Les spectres d'excitations mesurés pour chaque solvant et pour chaque composé ressemblent de près aux spectres d'absorptions donnant la bande de la forme énol et celle de la petite bande (forme cétone) et ne varient pas avec la longueur d'onde d'émission, citons à titre d'exemple les spectres du composé **16** dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène (FIGURE 4).

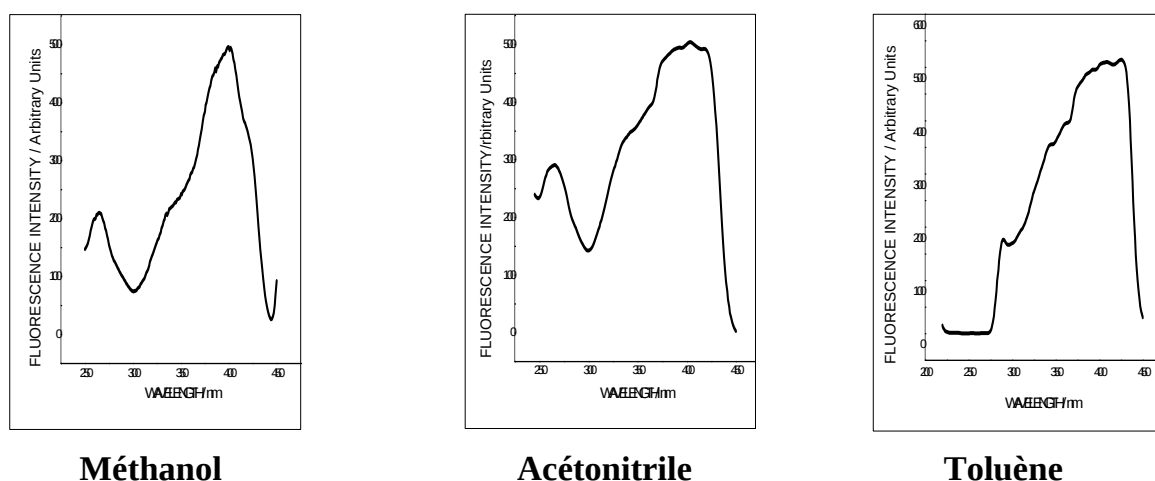


FIGURE 4 : Spectres d'excitations du composé 16 (4.10^{-5} M) dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène respectivement

6-b-Etat-stable du Spectre d'émission

Les spectres d'émission montrent un changement quand la polarité du solvant diminue, cependant, des variations larges ont été trouvées dans la forme des spectres et l'intensité de la fluorescence selon le milieu:

Le moment dipolaire d'une molécule à l'état excité est en général supérieur à celui de la molécule à l'état fondamental [71].

La polarité du solvant influence beaucoup l'émission des molécules polaires, mais peu celle des molécules non polaires. Quand la polarité augmente, l'intensité augmente et la longueur d'onde d'émission diminue.

- Le pic bouge légèrement de 467 nm dans le toluène à 462 nm dans l'acétonitrile et à 464 nm dans le méthanol pour le composé **16** (Figure 5).
- Pour le composé **14**, λ_{em} bouge de 579 nm dans le Toluène à 563 nm dans l'acétonitrile et à 571 nm dans le méthanol (Figure 6).
- Et pour le composé **17**, λ_{em} bouge de 605 nm dans le toluène à 543 nm dans l'acétonitrile et à 542 nm dans le méthanol (Figure 7).

Nous avons noté que les pics étaient les mêmes dans le méthanol et dans l'acétonitrile et qu'ils sont différents de ceux observés dans le toluène pour les trois composés. Cette progression a été prouvée en utilisant un mélange binaire Toluène – Acétonitrile (Figure 8 et 9) qui montre à la fois l'influence de la polarité du solvant sur l'intensité de la fluorescence et sur le changement de la longueur d'onde d'émission.

Les longueurs d'ondes d'émission sont reportées sur les tableaux II, III et IV selon le solvant utilisé.

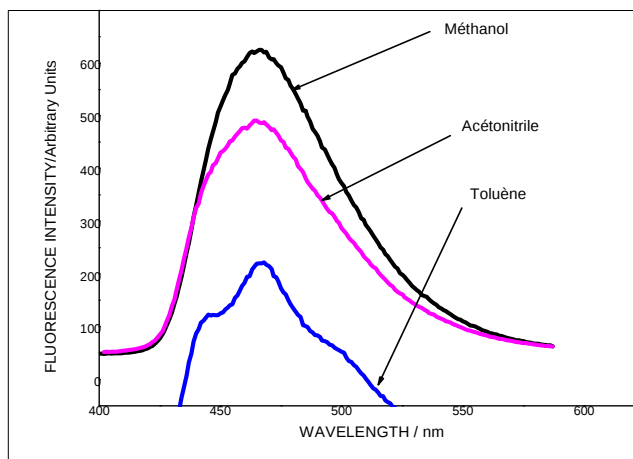


FIGURE 5: Spectres d'émissions du composé 16 ($4 \cdot 10^{-5} \text{M}$) dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

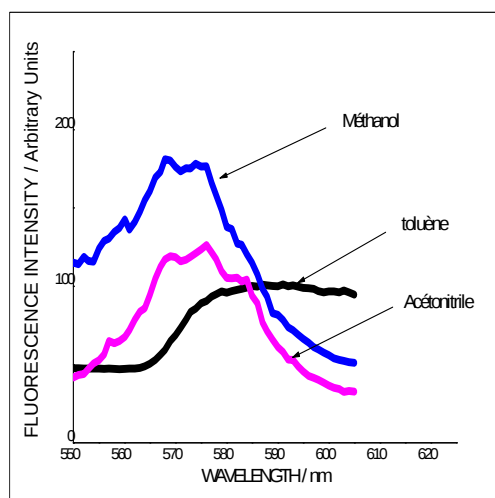


FIGURE 6: Spectres d'émissions du composé 14 dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

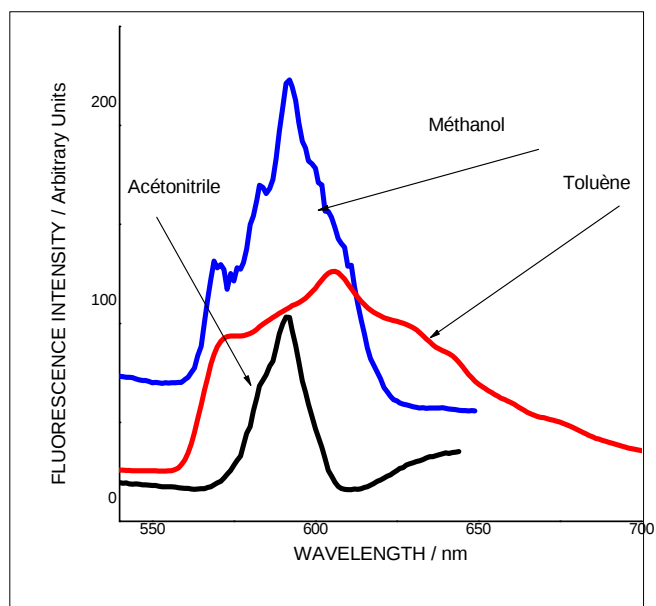


FIGURE 7: Spectres d'émissions du composé 17 dans le méthanol, l'acétonitrile et le toluène

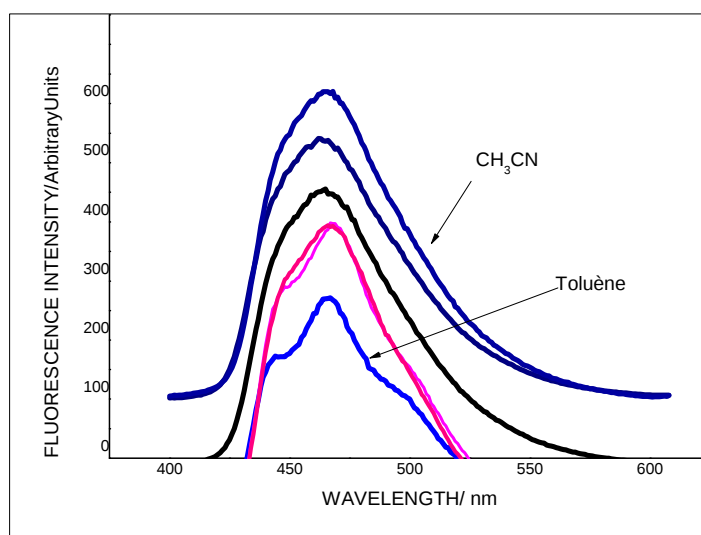


FIGURE 8 : Spectre d'émission du composé 16 ($4.10^{-5}M$) dans un mélange binaire Toluène-acétonitrile. Du bas vers le haut : Toluène (v/v) :100, 82, 50, 30, 12, 0% $\lambda_{ex}=321nm$

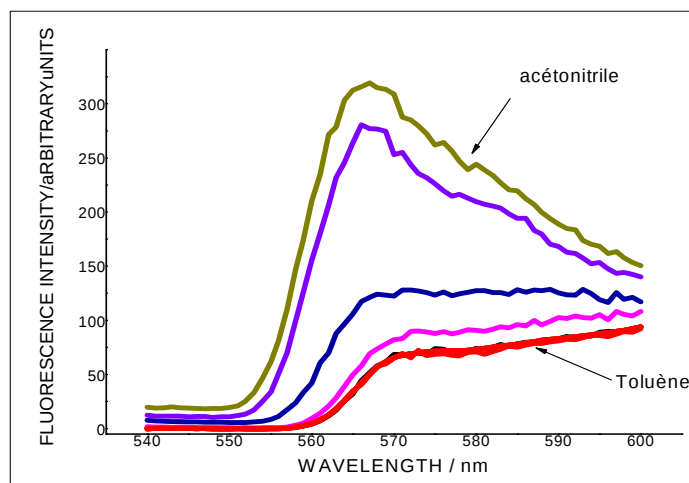


FIGURE 9 : Spectre d'émission du composé 17 ($4 \cdot 10^{-5} \text{M}$) dans un mélange binaire Toluène-acétonitrile. Du bas vers le haut : Toluène (v/v) :100, 82, 50, 30, 12, 0% $\lambda_{\text{ex}}=270\text{nm}$

Cette variation de longueur d'onde et d'intensité de fluorescence est aussi liée à la nature du substituant lié à la β -dicétone. Le composé 16 paraît le plus fluorescent et il montre la plus grande intensité dans les solvants polaires contrairement au composé 17 qui est plus fluorescent dans le toluène (Figure 10, 11 et 12).

Nous avons relevé un travail identique dans la littérature [72] sur l'étude du 3-acétoacétyl-7-méthyl-2H-pyranopyran-2,5-diones réalisé dans différents solvants de polarité variable. L'étude des composés 14, 16 et 17 est réalisée selon les protocoles proposés dans la littérature [72].

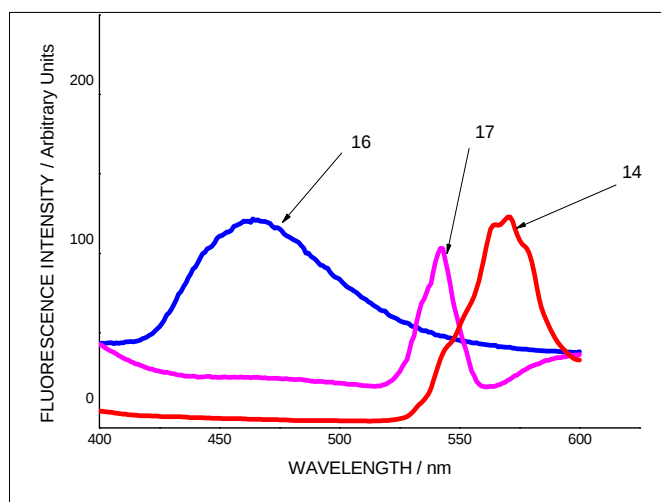


FIGURE 10 : Spectre d'émission des composés 14, 16 et 17 ($4 \cdot 10^{-5} \text{M}$) dans le méthanol

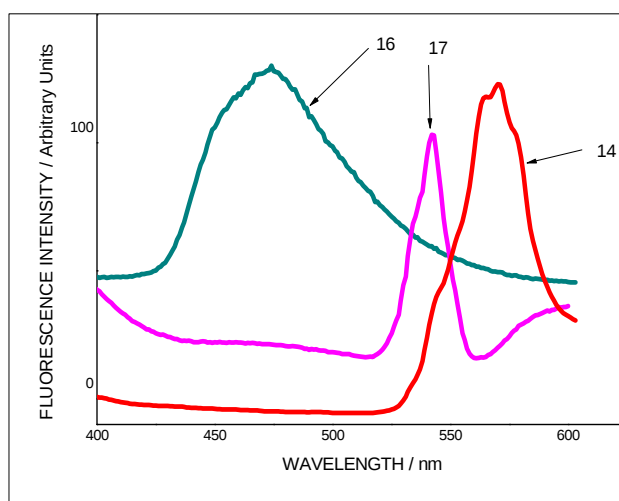


FIGURE 11 : Spectre d'émission des composé 14, 16 et 17 ($4 \cdot 10^{-5} \text{M}$) dans l'acétonitrile

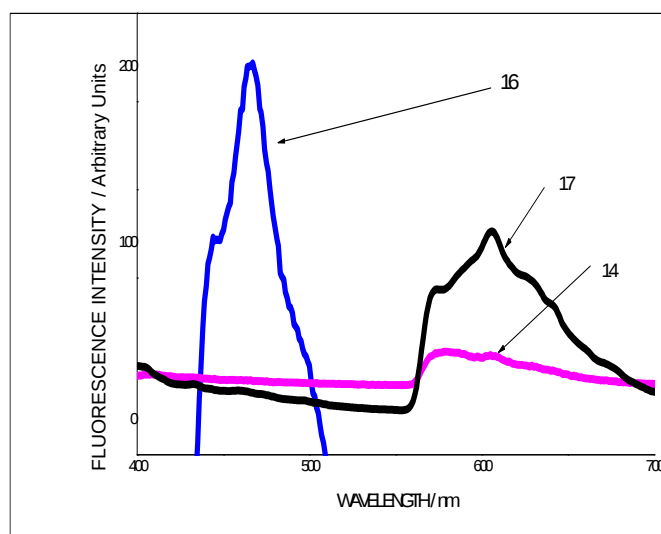


FIGURE 12 : Spectre d'émission des composé 14, 16 et 17 ($4 \cdot 10^{-5} \text{M}$) dans le Toluène.

7- Rendements quantiques de la fluorescence :

Les rendements quantiques Φ_f sont déterminés à la longueur d'onde d'excitation prise dans le spectre d'absorption pour chaque composé et pour chaque solvant (Tableau II, III et IV).

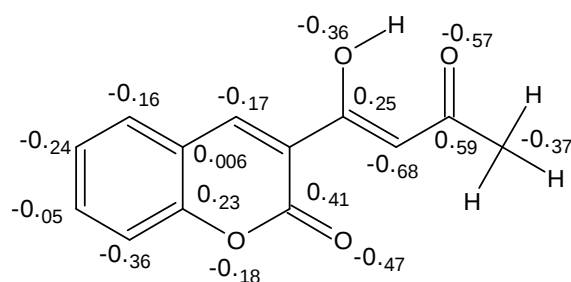
Nous avons noté que le rendement quantique est faible dans le méthanol pour les trois composés, il augmente dans l'acétonitrile. Par contre dans le toluène sauf le rendement quantique du composé **17** augmente cela signifie que la population de la forme énoï du composé **17** augmente aussi. Le composé **16** paraît le plus fluorescent dans le méthanol (0.026) et dans l'acétonitrile (0.072) par contre il est moins fluorescent dans le toluène (0.014), cela s'explique par la stabilité de la forme énoï du composé **16** dans les solvants polaires.

Ainsi nous avons observé que le composé **17** est plus fluorescent dans le toluène (0.025) que dans le méthanol (0.004).

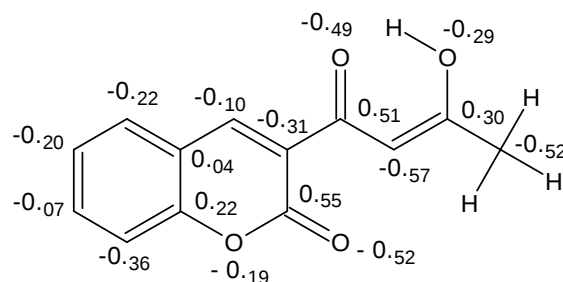
8- Les Calculs semi empiriques MNDO-PM3 :

Habituellement la forme énol des composés β -dicarboxylés, existe sous forme d'une cis-énole conjuguée stabilisée par la liaison hydrogène intramoléculaire dans le cas des structures asymétriques. Deux isomères peuvent être formé par un transfert de proton d'un oxygène vers un autre [72]. Ainsi les calculs MNDO-PM3 ont présentés les grands états des deux formes énol Ea et Eb de chaque composé. Dans le schéma 3 sont exposés les potentiels électrostatiques des charges des deux isomères de chaque composé.

Les calculs montrent que la conformation préférentielle de l'énol Ea est plane par contre dans l'énol Eb la chaîne se situe dans un plan perpendiculaire à celui de l'hétérocycle. Les liaisons chimiques sont polarisées et les atomes portent les plus grandes charges dans la forme énol Ea que dans la forme énol Eb. Si on compare les deux énols, il apparaît que dans Ea la région entre le carbone C₃ qui porte la chaîne et les carbonyles du cycle est plus négative, tandis que la région opposé de l'hétérocycle devient plus positive. La forme énol Ea favorise donc l'approche du solvant polaire en la comparant à son isomère Eb. Cela est indiqué sur les enthalpies de formations (ΔH_f°) de chaque isomère, la forme Ea de chaque composé possède le ΔH_f° le plus bas donc la stabilité la plus grande. Les moments dipolaires calculés indiquent aussi la stabilité de la forme énol Ea pour les composés **16** et **17** mais pas pour le composé **14**.



14 Ea



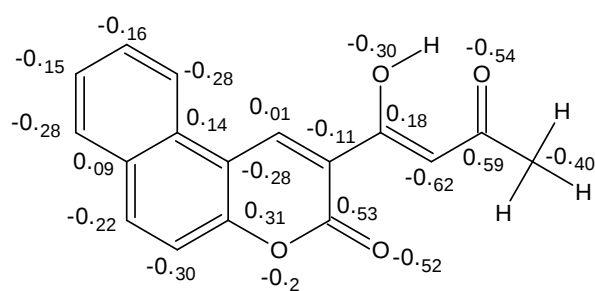
14 Eb

$$\Delta H_f^\circ = -113.19 \text{ KCal} = -473.6017 \text{ KJ}$$

$$\text{Moment dipolaire : } \mu = 4.18 \text{ D}$$

$$\Delta H_f^\circ = -101.68 \text{ KCal} = -446.35 \text{ KJ}$$

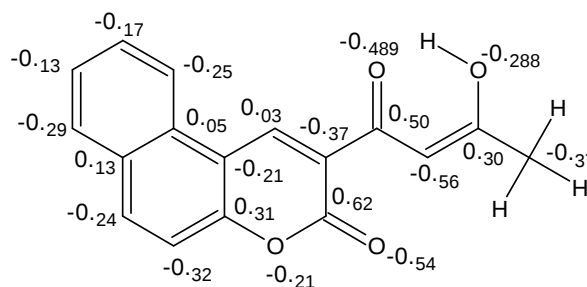
$$\mu = 4.83 \text{ D}$$



16 Ea

$$\Delta H_f^\circ = -96.576 \text{ KCal} = -404.0725 \text{ KJ}$$

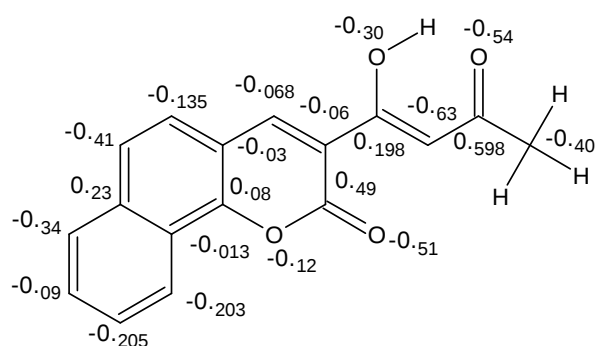
Moment dipolaire : $\mu = 4.066 \text{ D}$



16 Eb

$$\Delta H_f^\circ = -89.2 \text{ KCal} = -373.41 \text{ KJ}$$

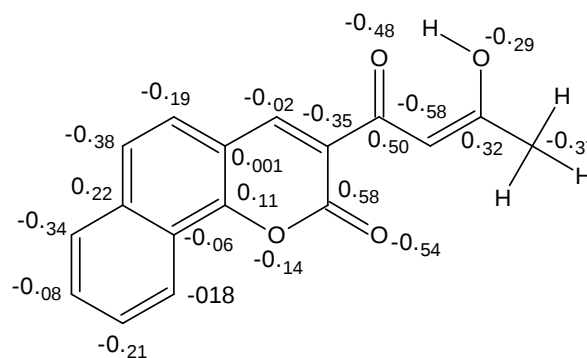
$\mu = 3.95 \text{ D}$



17Ea

$$\Delta H_f^\circ = -95.13 \text{ KCal} = -398.01 \text{ KJ}$$

Moment dipolaire : $\mu = 4.25 \text{ D}$



17Eb

$$\Delta H_f^\circ = -88.33 \text{ KCal} = -369.6 \text{ KJ}$$

$\mu = 3.72 \text{ D}$

Schéma 3

9- Conclusion :

Ce travail a été réalisé uniquement dans trois solvants de polarité différente, ce dernier montre que la nature du substituant lié à une β -dicétone est le plus important dans la spectroscopie de la fluorescence [75]. Ainsi l'angle formé entre le noyau aromatique et le chromène influe sur la stabilité de la fonction éno. Puisque que la fonction éno est responsable de la fluorescence dans les β -dicétones, la diminution de la population de l'éno dans la solution diminue l'intensité de la fluorescence.

La polarité du solvant joue son rôle aussi sur l'intensité et la longueur d'onde d'émission bien que le solvant apolaire favorise la fonction éno.

Conclusion générale

Au terme de ce travail qui a donné lieu à trois publications, nous pourrions dire que les innombrables difficultés rencontrées en synthèse organiques ont été maîtrisées.

- La réactivité de la TAL **1** et de la 4-hydroxycoumarine **2** vis-à-vis des arylisothiocyanates a donné des nouveaux produits qui ont fait l'objet d'une étude particulière. Ainsi pour la détermination de leur structure nous avons fait appel aux techniques les plus récentes PMR, CMR (HSQC, HMBC) et IR.
- L'action de l'hydrazine hydrate sur les 3-carbothiamides de la TAL **1** a donné de nouveaux produits, les pyrazolones **10a**, **10b** et **10c** dont les structures ont été amplement déterminées par les études spectroscopiques.
- Les différentes réactions menées sous irradiations micro-ondes ont fait l'objet d'une étude approfondie.
- Ainsi nous avons procédé à des synthèses sans solvants. Cette méthode s'est révélée économique et facile à menée. Elle évite les risques d'explosion et des vapeurs toxiques.
- Les synthèses avec solvants ne nécessitent en réalité que de très faibles volumes de solvant comparées à la synthèse conventionnelle.
- La technique sous irradiation micro-ondes est actuellement maîtrisée elle est testée puis appliquée à toutes les synthèses réalisables sous reflux conventionnel.
- L'étude des composés β -dicétones **14**, **16** et **17** en spectroscopie UV/Vis et fluorescence nous permet de poursuivre l'élaboration d'une nouvelle série de composés dans le cadre de la recherche de nouvelles sondes fluorescentes.
- De même dans le cadre d'une collaboration initiée avec le laboratoire de microbiologie de la Faculté de Biologie USTHB et de la Faculté de pharmacie d'Angers, des lots de composés à soumettre à l'analyse pharmacologique sont en cours de constitution.

Bibliographie

- [1]: H. N. Kherfi, M. Hamdi, V. Speziale, J. heterocyclic. Chem., 27, 1401 (1990)
- [2]: Y. Rachedi, M. Hamdi, V. Spéziale, Synth. Comm., 20 (18), 2827-2836 (1990).
- [3]: A. Bendaas, M. Hamdi, R. Sakellarios and V. Speziale, J. Chim., Soc. Algeria, 6 (1), 29 (1996).
- [4]: A. Bendaas, M. Hamdi, N. Sellier, J. heterocyclic. Chem., 36, 1291-1294 (1999).
- [5]: Y. Rachedi, M. Hamdi, R. Sakellariou, Synth. Commun., 21(10 et 11), 1189-1199 (1991)
- [6]: B. Boutemour-Kheddis, M. Hamdi, N. Sellier, A. M. S. Silva, J. heterocyclic. Chem., 37, 1 (2000).
- [7]: Somari Giri* and Awadhesh Kumar Mishra, J. Agric. Food Chem., 32 (4), 759-762 (1984).
- [8]: Olga Bruno, Angelo Ranise, Silvia Schenone, Francesco Bondavalli ; IL Farmaco, 48 (12), 1697-1708 (1993).
- [9] : M. MAKHLOUFI-CHEBLI, M. HAMDI, Thèse de Magister, USTHB, Alger (2000).
- [10]: H. Staudinger and R. Endle, Ber., 50, 1042 (1917)
- [11]: MILTON L. Weiner, department of Chemistry the Florida State University Thalla Hassee, Fla; April 28, (1960).
- [12]: M. DERŽAJ-BIZJAK, S. OBLAK and M. TIŠLER Contribution From the Chemistry Department, University of LJUBLAJANA, August 17, (1961).
- [13]: P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pleixats and J. L. Roca, J. heterocyclic. Chem., 21, 1371 (1984).
- [14]: M. Hamdi, Thèse de Doctorat Es-Sciences Physique, Univ. Alger, (1975)
- [15]: J. Cervello, M. Gil, P. de March, J. Marquet, M. Moréno-Manas, J. L. Roca and F. Sanchez-Ferrando, J. Chem. Tetrahedron, vol. 43 N°. 10, pp. 2381-2387 (1987)
- [16]: W. R. Sullivan, C. F Huebner, M. A. Stahmann and K. P. Link, J. Am. Chem. Soc., 65 2288-2290 (1943).
- [17]: J. Ribolleau, C. Deschamps-Vallet, D. Molho and C. Mentzer, Bull. Soc. Chim. France, 3138 (1970).

- [18]: Y. Rachedi, M. Hamdi, V. Spéziale, *Synth. Commun.*, **20** (18), 2827-2836 (1990). (26)- M. Moréno-Manas, R. Pleixats. *Synthesis.*, 430 (1984).
- [19]: MOLLO, Darius. Patent, Fr 1216966 19600429, CAN 55:93563, AN **1961**, 93563 (1960).
- [20]: Somari Giri* and Awadhesh Kumar Mishra, *J. Agric. Food Chem.*, **32**(4), 759-762 (1984).
- [21]: Q. N. Porter, J. Baldas: mass spectroscopy of heterocyclic Compounds.
- [22]: Humeres, Eduardo; M. Sanchez, Maria d.e.N.a.z.a.r.; Lobato, Conceição M.; Debacher, Nito A.; Souza, Eduardo P.d.e., *Canadian Journal of Chemistry*, Volume **83** (9), 1483-1491(9), 1 September 2005.
- [23]: Beriger, E. U. S. Patent 4078079, 1976 ; Chem. Abstr., **89**, 4314u (1978).
- [24]: Dave, G. R. ; Mewada, G. S. ; Amin, G. C. J. *Indiann Chem. Soc.* , **37**, 595 (1960).
- [25]: Vogel's Fifth Edition, P.P 436.
- [26] : Bouabdallah, Thèse de Magister, USTHB, Alger (1995).
- [27]: Pour une revue récente: Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 6250-6284 (2004).
- [28]: Pour une revue récente de synthèse d'hétérocycles sous champ micro-onde : Besson, T. ; Brain, C., in « Hétérocyclic chemistry using microwave assisted approches, CHAP. 3 » *Microwave Assisted Organic Synthésis* ; Tiernay, J. P. ; Lidström, P., Eds., Blackwell Publishing, 2005.
- [29]: Gedye, R.; Smith, F.; Westway, K.; Ali, H.; Rousell, J. *Tetrahedron Lett.* , **27**, 279 (1986).
- [30]: Giguierre, R. J.; Bray, T. L.; Ducan, S. M. *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4945 (1986).
- [31]: C. Doucet, L. Pochet, N. Thierry, B. Pirotte, J. Delarge, M. Reboud-Rvaux, J. *Med. Chem.*, **42**, 4161-4171(1999).
- [32]: L. Pochet, C. Doucet, M. Schynts, N. Thiery, N. Boggetto, B. Pirotte, K. Y. Jiang, B. Masereel, P. de Tullio, J. Dlarge, M. Reboud-Ravaux, J. *Med. Chem.* , **39**, 2579-2585 (1996).
- [33]: Vogel's, Fifth Edition, p.p 436.
- [34]: Gatterman Aromatic Formylation [back to the Chemistry Archive]
- [35]: P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pi and A. Trius, *J. hétérocyclique. Chem.*,

- 19, 35 (1982).
- [36]: M. Moréno-Manas, E. Papell, R. Pleixats, J. Ribas, A. Virgili, J. heterocyclic. Chem, 23, 413 (1986).
- [37]: P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pleixats, J. L. Roca, J. heterocyclic. Chem., 21, 1369 (1984).
- [38]: P. De March, M. Moréno-Manas, J. Cazado, R. Pleixats, J. L. Roca and A. Trius, J. heterocyclic. Chem., 21, 85 (1984).
- [39]: Ossama Saleh Darwish, Kirsten A. Granum, Quang Tan and Richard P. Hsung, Tetrahedron Letters, 42, 3283-3286 (2001).
- [40]: Hirsch, Bodo, Prof. Dr . habil., Hofgen, Norbert, Dipl. Chem., DD218 892 A1, PATENTSCRIPT, (21) WP C 07D / 255 4162, (22) 5.10.83, (44) 20.02.85.
- [41]: J. A. Findlay, J. Krepsinsky, F. Y. Shum and W. H. J. Tam, Can, Can, J. Heterocyclic. Chem., 54, 270 (1976).
- [42]: M. Moréno-Manas, R. Pleixats. Synthesis, 430 (1984).
- [43]: A. Loupy, Tetrahedron, 57, 9199-9223 (2001).
- [44]: A. Fini, A. Breccia, Pure Appl. Chem., 71, 573-580 (1999).
- [45]: E. KNOEVENAGEL, Ber., 37, 4461 (1904).
- [46]: Michel D'amico, M. Falciani Liberato Berino, F. Rossi, IL Farmaco, 48 (12), 1697-1708 (1993).
- [47]: M. Hamdi, Reine Sakellariou and V. Speziale, J. heterocyclic Chem. 29, 1817 (1992).
- [48]: B. Boutemour-Kheddis, Thèse de doctorat d'état U.S.T.H.B (2001).
- [49]: J. Cervello, M. Gil, P. de March, J. Marquet, M. Moréno-Manas, J. L. Roca and F. Sanchez-Ferrando, J. Chem. Tetrahedron, vol. 43 N°. 10, pp. 2381-2387 (1987)
- [50]: W. R. Sullivan, C. F Huebner, M. A. Stahmann and K. P. Link, J.Am. Chem. Soc., 65, 2288-2290 (1943).
- [51]: R. M Silverstein, G. Clayton Bassler et Terence C. Morill, Fifth Edition, p.p ; 87 John Willy and Sons.
- [52]: R. M Silverstein, G. Clayton Bassler et Terence C. Morill, Fifth Edition, p.p ; 217. John Willy and Sons.
- [53]: R. M Silverstein, G. Clayton Bassler et Terence C. Morill, Fifth Edition, p.p ;

184. John Willy and Sons.
- [54]: Nabila Aït-Baziz, Yahïa Rachedi, Farid Chemat and Maamar Hamdi, Asian J. Chem., 20, 2610-2622 (2008).
- [55]: A. R. Siedle, in Comprehensive Coordination Chemistry, ed. G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 2, ch. 15.4, pp. 365-412 (1987).
- [56]: Susanne Fey-Forgues, Dominique Lavabre and Alexandre D. Rochal, New J. Chem., 1531-1538 (1998).
- [57]: C. C. Hinckley, J. Am. Chem. Soc., 91, 5160 (1969).
- [58]: T. J. Wenzel, T. C. Bettles, J. E. Sadlowski and R. E. Sievers, J. Am. Chem. Soc., 102, 5903 (1980); T. J. Wenzel and J. Zaia, J. Org. Chem., 50, 1322 (1985).
- [59]: C. Brecher, A. Lempicki and H. Samelson, J. Chem. Phys., 42, 1081(1965).
- [60]: L. J. Nugent, M. L. Bhaumik and S. M. Lee, J. Cem. Phys., 41, 1305 (1964).
- [61]: A. M. Poskanzer and B. M. Foreman., J. Inorg. Nucl., Chem., 16, 323 (1961).
- [62]: C. Testa, Anal, Chim. Acta, 25, 525 (1961).
- [63]: A. Ikehata and T. Shimizu, Bull. Chem. Soc. Jpn., 38, 1385 (1965).
- [64]: Y. Anjaneyulu and R. P. Rao, Synth.React. Inorg. Metal-Org. Chem., 16, 257 (1986).
- [65]: B. K. Keppler, C. Friesen, H. G. Moritz, H. Vongerichten and E. vogel, Struct. Bonding (Berlin), 78, 97(1991).
- [66]: B. Marciniak and G. E. Buono-Core, J. Photochem. Photobiol. A: Chem., 1990, 52, 1(1990).
- [67]: L. G. Hubert-Pfalzgraf, Appl. Organomet. Chem., 6, 627(1992).
- [68]: R. E. Sievers, S. B. Turnipseed, L. Huang and A. F. Lagalante, Coord. Chem. Rev., 128, 285 (1993).
- [69]: Sujata M. Khopde, K. India Priyadarsini, Dipak K. Palit, and Tulsi Mkherjee, J. Photochem. Photobiol, 72(5), 625-631(2000).
- [70]: K. Robards, E. Patsalides and S. Dilli, J. Chromatogr., 411, 1(1987).
- [71]: P. Suppan and N. Ghoneim, Solvatochromism, the Royal Society of Chemistry, Cambridge, (1997).
- [72]: Gunvor Ellingsen, Karine Vercruysse, Vincent Spéziale, Maamar Hamdi, and Suzane Fery-Forgues, Acta Chemica Scandinavica, 51, 521-526 (1997).

- [73]: M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A. M. S. Silva, O. Duval,^c J-J. Helesbeux^c, J. heterocyclic. Chem., 46, 18-22 (2009).
- [74]: M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A. M. S. Silva, F. Balegroune, J. Sos. Alger. Chim., 18 (1), 91-101 (2008).
- [75]: M. Makhloufi-Chebli, S. M. Hamdi , A. Rebahi , M. Hamdi ; Asian J. Chem., Vol. 21, (2009), sous presse.
- [76] : Chem office Chemdraw 2002.