

N° d'ordre : 10/2014 -D/CH

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

HOUARI BOUMEDIENE

FACULTÉ DE CHIMIE



THESE

Présentée pour l'obtention du grade de : DOCTEUR EN SCIENCES

En : CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE

Par : M^{elle} **RABAHI Amal**

THEME

**Synthèse et étude structurale de nouvelles séries hétérocycliques azotées et
ou oxygénées biologiquement actives.**

Soutenu publiquement le 22 /06/2014, devant le jury composé de :

Mr H. MEGHEZI	Professeur Faculté de Chimie U.S.T.H.B	Président
Mr M. HAMDI	Professeur Faculté de Chimie U.S.T.H.B	Directeur de Thèse
Mme A.HASSANI	Professeur Ecole Normale Supérieure Kouba	Examinatrice
Mr A.BALIOUAMER	Professeur Faculté de Chimie U.S.T.H.B	Examineur
Mr A.TALEB	Professeur Faculté de Physique U.S.T.H.B	Examineur
Mr M.YOUSFI	Professeur Université de Laghouat Amar Telidji	Examineur

Remerciements

Nos remerciements les plus forts vont à Monsieur **Maamar HAMDI**, Professeur Chef de l'équipe « Hétérocycles du laboratoire de chimie organique appliquée de la Faculté de Chimie de l' U.S.T.H.B » et initiateur de cette thèse.

Je tiens à lui exprimer ma sincère reconnaissance de m'avoir accueillie au sein de son équipe de chercheurs et de m'avoir offert ainsi l'opportunité de pénétrer le monde passionnant et merveilleux de la chimie organique. Sa disponibilité permanente, son enthousiasme sans limite pour ce qui a trait à la recherche scientifique, ses précieux conseils, son intérêt constant à l'endroit de mon travail et, aussi, et surtout, son assistance sans relâche tout au long de ma présence dans l'équipe qu'il dirige fut pour moi un fécond levain sans lequel mon travail n'aurait jamais été mené à bon terme.

Je remercie vivement Monsieur **H. MEGHEZI**, professeur à la faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B d'Alger, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être le président de ce présent jury. Il m'honore de sa compétente présence.

Je remercie très sincèrement Monsieur **A.TALEB**, professeur à la faculté de physique l'U.S.T.H.B d'Alger, pour l'honneur qu'il me fait d'accepter d'être membre de ce jury et de valoriser de sa précieuse présence mon modeste travail.

J'exprime également ma toute grande reconnaissance à Monsieur **M.YOUSFI**, professeur au département de Chimie de Université de Laghouat Amar Telidji qui en acceptant de juger mon travail, ne peut trouver en ces lignes que mes sincères et chaleureux remerciements.

Que Madame **A.HASSANI**, Professeur à l'Ecole Normale Supérieure de Kouba d'Alger, trouve ici mes sincères remerciements, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être membre de ce jury. Elle m'honore de sa compétente présence.

Je remercie vivement Monsieur **A.BAALIOUAMER** , professeur à la faculté de Chimie de l'U.S.T.H.B d'Alger, pour l'honneur qu'il me fait d'accepter d'être membre de ce jury et de valoriser de son inestimable et compétente présence mon modeste travail.

Nous ne saurons oublier dans nos remerciements Madame **B. BOUTEMEUR**, Professeur à la faculté de chimie de l'U.S.T.H.B et également Directrice du laboratoire de chimie organique appliquée.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance à Monsieur **Artur SILVA**, Professeur au département de chimie de l'université d'Aveiro, Portugal, pour sa contribution dans ce travail.

Que tous les membres du laboratoire de chimie des hétérocycles et tous mes ami(e)s – *que je ne peux citer nommément en ce court exposé* – trouvent ici, eux aussi, mes plus amicaux et mes plus ardents remerciements.

Enfin, et pour terminer, j'adresse ma toute gratitude et ma toute reconnaissance à Madame **MAKHOULFI-CHEBLI MALIKA** Maître de conférence à l'Université de Tizi-Ouzou, et également membre de notre laboratoire, pour son aide très précieuse pour la réalisation de cette thèse de Doctorat. Tout autant qu'elle a contribué à la réalisation de mon travail, elle s'est aussi dépensée, sans compter, en effectuant, avec une ardeur soutenue, les caractérisations de tous mes produits à l'Université d'Aveiro (Portugal).

DEDICACES

JE DEDIE MA THESE DE DOCTORAT EN CHIMIE ORGANIQUE,

- EN PREMIER LIEU A MA MERE ZOULIKHA ET A MON PERE FERHAT, QUI, SANS LEUR SOUTIEN DE TOUS LES JOURS, MON TRAVAIL AURAIT ETE TOUT A FAIT VAIN ET JAMAIS A LA HAUTEUR DE MES EFFORTS.
- ENSUITE VIENNENT MES DEUX SŒURS SIHAM ET LOUDMILA ET MES DEUX FRERES FOUAD ET MOHAMMED EL AMINE.
- JE NE SAURAI OUBLIER AUSSI, MES DEUX NEVEUX MOHAMED ET AGHILES.

ABREVIATIONS

CCM	Chromatographie sur couche mince
DHA	Acide déhydroacétique
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer
HPLC	Chromatographie en Phase Liquide sous Haute Pression
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
HMBC	Heteronuclear Multiple - Bond Correlation
IR	Infrarouge
MS-ES	Spectrométrie de masse électrospray
NOESY	Nuclear Overhauser and Exchange Spectroscopy
O-PDA	Ortho- phénylénédiamine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
TsOH	Para toluène sulfonique
TFA	Acide trifluoroacétique
UV	Ultraviolet
d	doublet
dd	doublet de doublet
P _f	Point de fusion
R _d	Rendement
t _R	Temps de rétention
δ	Déplacement chimique
nJ _{H-H}	Constantes de couplage
s	Singulet
m	Multiplet
PM6	Méthode paramétrique version 06
E _T	Energie totale
EN	Electronégativité
ΔH _f	Enthalpies de formation
r	Coefficients de corrélation
ε	Ecarts
I _f	Intensité de fluorescence
λ _{ex}	Longueur d'onde d'excitation

λ_{em}	Longueur d'onde d'émission
λ_{max}	Longueur d'onde maximale
Φ_f :	Rendement quantique
$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f$	Variation des stokes
$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$	Différence des stokes
μ_g	Moment dipolaire à l'état fondamental
μ_e	Moment dipolaire à l'état excité

Résumé :

La chimie des hétérocycles est une source dont la majorité des médicaments découlent, elle reste à ce jour dominante aussi bien dans la synthèse de nouvelles séries biologiquement actives que dans la production des réactifs destinés au diagnostic et à d'autres produits de l'industrie. Notre travail porte essentiellement sur les 1,5 benzodiazepines et les benzopyrones-2 (coumarines). Ces deux classes de produits hétérocycliques présentent des applications dans les domaines thérapeutiques les plus variés. Pour la synthèse des 1,5 benzodiazepines nous avons poursuivi les travaux initiés dans le laboratoire en essayant d'optimiser ces synthèses par les méthodes de chauffage conventionnel et par l'irradiation micro-ondes en présence de catalyseurs variés. Nous avons aussi essayé de lever certaines ambiguïtés dans la littérature qui concernent les structures des 1,5 benzodiazepines et discuter les mécanismes décrits dans la littérature, la chimie théorique, l'étude des diffractions RX et les techniques de RMN2D nous ont permis de confirmer les structures proposées.

L'étude des composés coumariniques a été conduite plus particulièrement dans la recherche de nouvelles sondes fluorescentes. Ces composés sont connus par leurs applications très vastes et permettent d'accéder à des informations (immunologie, cellules vivantes, acides nucléiques, membranes biologiques, vésicules....).

La synthèse des coumarines et les iminocoumarines 3- carbonitrile a été optimisée et les produits isolés ont été caractérisés par les techniques classiques (UV, RMN, la masse, HPLC). Leur pureté a été contrôlée soigneusement avant de les soumettre à l'étude UV / fluorescence.

Sommaire

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

PARTIE I

Introduction.....	4
-------------------	---

Chapitre I :

Réactions d'hydrolyse de quelques dérivés des coumarines sous irradiation micro-ondes.

I.1 Introduction.....	7
I.2 Synthèse.....	7
I.3 Etude structurale.....	11
I.3.1 Analyse en HPLC.....	11
I.3.2 Analyse I.R	12
I.3.3 Etude en RMN... ..	12
I.3.3.1 Etude en résonance magnétique nucléaire du proton.....	12
I.3.3.2 Etude en résonance magnétique nucléaire du Carbone.....	14
I.3.4 Etude en spectrométrie de masse	15
I.3.4.1 Etude en spectrométrie de masse électrospray	15
I.3.4.2 Etude en spectrométrie de masse par fragmentation	16
I.4 Conclusion.....	18

Chapitre II :

La réaction de trans-imination du 2-imino-2H-chromene-3-carboxamide par action des dérivés de l'aniline

II.1 Introduction	19
II.2 Etude structurale	23
II.2.1 Analyse en HPLC	23
II.2.2 Etude en UV	23
II.2.3 Analyse I.R	23
II.2.4 Etude en RMN	27
II.2.4.1 Etude en ¹ H RMN.	27
II.2.4.2 Etude en ¹³ C RMN	31
II.2.5 Etude en spectrométrie de masse électrospray	33

Conclusion.....	33
-----------------	----

Chapitre III

Valorisation des dérivés coumarinique par étude UV/Vis, fluorescence et calcul du moment dipolaire.

III.1 Introduction.....	34
III.2 notions fondamentales sur la fluorescence	35
III.2.1 Principe de la fluorescence	35
III.2.2 Caractéristiques des spectres d'absorption et d'émission de fluorescence d'une molécule	36
III.2.3 Propriétés des fluorochromes	36
III.2.3.1 Le rendement quantique	36
III.2.3.2 coefficient d'extinction	37
III.2.3.3 Durée de vie de la fluorescence.....	37
III.2.4 Principaux facteurs influençant la fluorescence.....	38
III.2.5 Les espèces fluorescentes en chimie organique	38
III.3 Partie Expérimentale	39
III.3.1 Introduction	39
III.3.2 Détermination des spectres électroniques d'absorption de fluorescence et des moments dipolaires	43
III.3.2.1 Spectres électroniques	43
III.3.2.2 Spectre électronique de fluorescence	47
III.3.2.3 Spectre d'excitation	50
III.3.3 Rendements quantiques de la fluorescence	50
III.3.4 Spectres des binaires.....	51
III.3.5 Moment dipolaire	55
III.3.5.1 Calcul du moment dipolaire par la méthode théorique (Méthode de simulation).....	55
III.3.5.2 Résultat et discussion	57
III.3.6 Calcul du moment dipolaire par la méthode solvatochromique	58
III.3.7 Détermination des spectres électroniques d'absorption de fluorescence et des moments dipolaires de la série iminocoumarine	65
III.3.7.1 Spectres d'absorption en U.V/Visible	65
III.3.7.2 Spectres de fluorescence	69

III.3.7.2.1 Spectres d'excitation..	69
III.3.7.2.2 Spectres d'émission..	69
III.3.8 Calcul du moment dipolaire par la méthode solvatochromique.....	71
III.3.9 Conclusion	77
Conclusion partie I	78
Partie expérimentale	79
Référence bibliographique.....	90

PARTIE II

Introduction générale.....	97
----------------------------	----

Chapitre I

Etude mécanistique de la réaction de synthèse de quelques 1,5-benzodiazépines à partir de la 2D-RMN, la cristallographie aux rayons X et l'étude théoriques.

I.1 Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5- benzodiazépines	100
I.2 L'acide dehydroacetique précurseur de la synthèse de quelques 1, 5- Benzodiazépines	102
I.3 Synthèses des composés 1(a-b).....	104
I.4 Etude structurale	105
I.4.1 Analyse en HPLC et UV	105
I.4.2 Analyse I.R	105
I.4.3 Etude en résonance magnétique nucléaire RMN	106
I.4.4 Etude en spectrométrie de masse en impact électronique SM (IE)	108
I.5 Etude structurale	111
I.5 .1 Etude en résonance magnétique nucléaire RMN	111
I.5.2 Discussion	117
I.5.3 Etude cristallographique.....	119
I.5.4 Etude structurale par analyse des déplacements chimiques de RMN ¹³ C (δ).....	122
I.5.5 Etude mécanistique.....	124
I 6 Conclusion	130

Chapitre II

Synthèse de nouvelles structures 1,5 benzothiazepine à partir du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxy benzofuranne

II.1 Introduction	131
II.2 Rappel bibliographique	131
II.3 Préparation du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxy benzofuranne (18)	134
II.4 Etude structurale	136
II.4.1 Analyse en HPLC	136
II.4.2 Analyse U.V	136
II.4.3 Analyse I.R	136
II.4.4 Etude en RMN	137
II.4.4.1 Etude en ¹ H RMN	137
II.4.4.2 Etude en ¹³ C RMN	138
II.5 Réaction de céto-lisation sur le 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxy benzofuranne (composé18)	138
II.5. 1 Mode de préparation	138
II.5. 2 Etude structurale	140
II.5. 2.1 Etude en HPLC	140
II.5. 2.2 Etude en UV.....	141
II.5. 2.3 Etude en I.R.....	141
II.5. 2.4 Etude en résonance magnétique nucléaire	142
II.5. 2.4.1 Etude en résonance magnétique du composé (19)	142
II.5. 2.4.1.1 ¹ H RMN du composé (19)	142
II.5. 2.4.1.2 ¹³ C RMN du composé (19).	143
II.5. 2.4.2 Etude en résonance magnétique du composé (20)	144
II.5. 2.4.2.1 ¹ H RMN du composé (20)	144
II.5. 2.4.2.2 ¹³ C RMN du composé (20)	145
II.5. 2.4.3 Etude en résonance magnétique du composé (21)	146
II.5. 2.4.3.1 ¹ H RMN du composé (21)	146
II.5. 2.4.3.1 ¹³ C RMN du composé (21)	147
II.5. 2.5 Etude en spectrométrie de masse	148
II.5. 2.5.1 Etude des pics isotopiques	148
II.5. 2.5.2 Mécanisme de fragmentation.....	149
II.6 Action des aminobenzothiols	150

II.6.1 Discussion sur le mode de synthèse des benzothiazepines	150
II.6.2 Etude structurale	154
II.6.2.1 Etude HPLC	154
II.6.2.2 Etude en UV	155
II.6.2.3 L'analyse I.R	155
II.6.2.4 Etude en RMN	156
II.6.2.4.1 1Etude en ¹ H RMN	156
II.6.2.4.2 Etude en RMN ¹³ C	160
II.7 Préparation des benzodiazépines	165
II.7.1 Etude structurale	165
II.7.1.1 Analyse en HPLC	165
II.7.1.2 Analyse I.R	166
II.7.1.3 Etude en ¹ H, ¹³ CRMN	166
II.7.1.31 Etude en ¹ H RMN	167
II.7.1.3.2 Etude en ¹³ C RMN	169
II.8 Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES)	172
II.9 Conclusion	173
Conclusion partie II	174
Partie expérimentale	175
Référence bibliographique.....	186
Conclusion générale	189
Annexe	191

Introduction générale

La chimie des hétérocycliques a connu un essor considérable ces dernières années. Les composés hétérocycliques oxygénés et azotés constituent souvent le squelette de base de nombreux principes actifs d'origine végétale et donnent lieu à des applications intéressantes dans le domaine pharmacologique, biologique et industriel.

L'intérêt, sans cesse croissant, que l'on accorde à ce type de molécules et leurs dérivés ressort de la variété de ces composés existant à l'état naturel ou qui sont fabriqués dans l'industrie des colorants et des produits pharmaceutiques.

Ils jouent aussi un rôle important dans la synthèse organique et peuvent servir de produits de départ dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels.

Pour cela des familles très variées d'hétérocycles ont été étudiées dans notre laboratoire de chimie organique appliquée. Les méthodes de synthèse conventionnelles ont été beaucoup développées mais depuis quelques années l'utilisation du four à micro-ondes continue à susciter un intérêt croissant au sein de notre laboratoire ; du fait que cette technique est à la fois simple à mettre en œuvre, elle permet de réaliser des synthèses dans des conditions beaucoup plus douces, dans des solvants moins toxiques ou même sans solvant quand cela est possible, elle est rapide et parfois sélective.

Dans ce présent travail, nous avons développé de nouveaux protocoles de synthèse de diverses nouvelles séries de composés hétérocycliques (coumarinique, iminocoumarinique, 1,5 benzodiazepine et 1,5benzothiazepine) en utilisant à la fois les techniques conventionnelles (reflux thermique, agitation à froid) et la technique d'irradiations aux micro-ondes.

Les structures de tous nos composés synthétisés, ont été vérifiées par les différentes méthodes d'analyses (spectrométrie de masse, RMN (^1H , ^{13}C), IR, UV-Visible).

Les résultats de nos recherches sont exposés en deux parties :

- La première partie est consacrée à la synthèse de diverses coumarines avec une étude détaillée de la fluorescence qui actuellement retient l'attention des chimistes organiciens plus particulièrement dans le but de trouver de nouvelles sondes fluorescentes. Ces derniers composés sont connus par leurs applications très vastes et permettent d'accéder à des informations très importantes dans le domaine de la biologie.

La synthèse des coumarines a été optimisée et les produits isolés ont été caractérisés par les techniques classiques (RMN, la masse, IR, UV, HPLC). Leur pureté a été contrôlée soigneusement avant de les soumettre à l'étude UV / fluorescence.

- La deuxième partie comporte deux chapitres :

En premier lieu, notre travail porte sur la synthèse des 1,5 benzodiazepines. Cette classe de produits hétérocycliques présente des applications dans les domaines thérapeutiques les plus variés. Pour la synthèse nous avons poursuivi les travaux initiés dans notre laboratoire en essayant d'optimiser ces synthèses. Nous avons aussi essayé de lever certaines ambiguïtés dans la littérature qui concernent les structures des 1,5 benzodiazepines et discuter les mécanismes décrits dans la littérature. La chimie théorique, l'étude des diffractions RX et les techniques de RMN2D nous ont permis de confirmer les structures proposées.

Dans le deuxième chapitre, nous exposerons la synthèse de quelques dérivés nouveaux de structure 1,5 benzothiazepine à partir de l'hydrolyse de la Kheline puis nous avons développé quelques réactions de condensations par action du 2-aminothiophénol qui conduisent aux composés 1,5 benzothiazepine par divers procédés de synthèse reposant sur la réactivité du groupement α, β cétone insaturée .

Enfin, nous terminerons ce travail par une conclusion générale et l'énoncé de quelques perspectives et une annexe .

PARTIE I

Introduction

La coumarine est une substance naturelle organique, aromatique, hétérosidique, oxygénée, de formule brute $C_9H_6O_2$ appartenant à une grande classe de molécules connues sous le nom des benzopyrones [1]. La structure de la coumarine dérive de l'acide cinnamique. Sous l'effet de l'ortho-hydroxylation (a), on passe à l'isomère trans et cis (b), (c) puis à la lactonisation en utilisant une enzyme spécifique (Leguminose) qui hydrolyse le cis glucoside. Voir schéma (1)

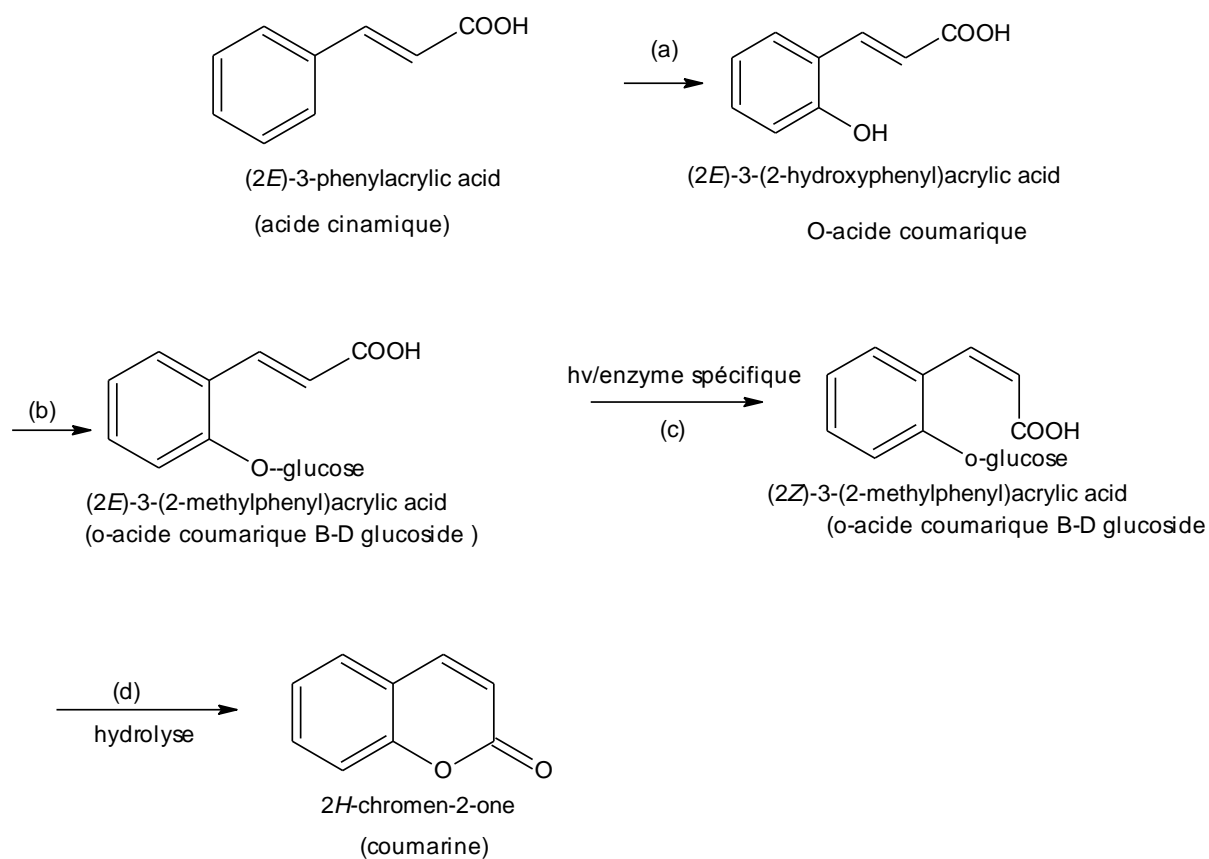


Schéma 1

Cette méthode permet la synthèse d'autres coumarines très répandues dans la nature comme : l'umbelliférone, l'asculetin et le stopeletin.

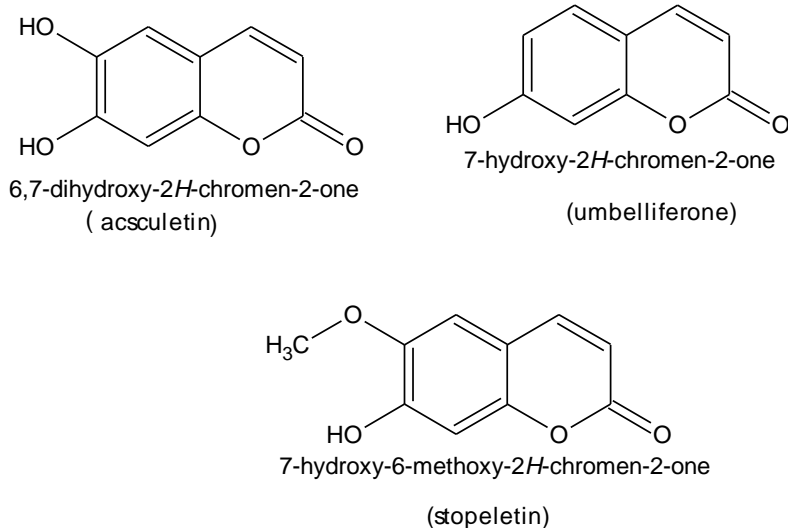


Schéma 2

A ce jour, le noyau coumarinique continue d'attirer l'attention des chimistes [2]. En effet cette classe de produits hétérocycliques possède beaucoup de propriétés biologiques [2-8]. Les coumarines sont bien connues et utilisées dans l'industrie pharmaceutique [9-10]. Elles sont particulièrement recherchées pour leurs diverses applications thérapeutiques. Les investigations menées sur les coumarines montrent que celles-ci présentent plusieurs effets : anti-inflammatoires [11], analgésiques [12], anti-spasmodiques [13], duéritiques [14], anticoagulants [15-18], agents anti-tumoraux [19-20], anti-microbiens [21], anti-bactériens [22], anti-VIH [23-25], anti-oxydant [27] et antibiotiques [28].

A ce propos, on cite l'activité antibiotique de la Chlorobiocine et de la Coumermycine, ainsi que les propriétés anti-tumorales prouvées de la Novobiocine [29-30] et de la 4-hydroxy coumarine qui possède des propriétés anticoagulantes prouvées [17].

D'autres usages ont été mentionnés dans la littérature [31-35]. Leur application dans les domaines de la fluorescence est bien connue [36-44], elles sont largement utilisées comme sondes fluorescentes et marqueurs fluorescents en biochimie [45-46]. Leur application en cosmétique [47-49] et comme insecticide [50] est souvent citée dans la littérature.

L'ensemble de ses diverses propriétés que présente le système coumarinique nous a incité à entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine. Ce type de molécule fait l'objet de plusieurs travaux de recherche au sein de notre laboratoire [51].

Les résultats que nous avons obtenus dans cette partie sont présentés en trois chapitres.

- Dans le premier chapitre nous décrivons des réactions d'hydrolyse effectuées dans différents conditions.
 - Le deuxième chapitre décrit la réaction de trans-imination du 2-imino-2H-chromene-3-carboxamide par action des dérivés de l'aniline.
 - Le troisième chapitre porte sur une étude UV/Vis et fluorescence détaillée avec calcul du moment dipolaire.
- Enfin, nous terminerons par une conclusion.

Chapitre I :

Réactions d'hydrolyse de quelques dérivés des coumarines sous irradiation micro-ondes.

I.1 Introduction :

Parmi les différents composés coumariniques, les dérivés de la 3-carboxy coumarine jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de beaucoup de produits hétérocycliques [52].

Dans ce sens, nous nous sommes inspirés des études développées par l'équipe de F. Fringuelli et coll [53] qui a préparé le 2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile **3a** dans une solution aqueuse de bicarbonate à température ambiante. Son hydrolyse en milieu acide par chauffage au reflux conventionnel pendant quatre heures a donné successivement le 2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4a** et le 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid **5a**.

Nous nous sommes proposés de reprendre la synthèse de ces coumarines en vue d'étudier l'effet de la concentration et de la nature de l'acide utilisé et l'influence du chauffage sous micro-ondes sur les facteurs temps, rendement et pureté des produits.

I.2 Synthèse :

Le pH de la solution aqueuse utilisée a été maintenu à des valeurs comprises entre 8 et 9. L'aldéhyde salicylique et le malonitrile sont ajoutés à cette solution, en quantité équimolaire. La réaction est menée à froid sous forte agitation et suivie par CCM sur gel de silice. La HPLC révèle que l'aldéhyde salicylique a totalement disparu du mélange réactionnel. Les composés **3 (a-b)** qui servent de matière première sont séparés par simple filtration. Ces composés sont hydrolysables soit partiellement soit totalement. En effet, lors de leur hydrolyse partielle on obtient théoriquement des 2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4a**. Seul le groupement C=N-H est transformé en carbonyle C=O. Il s'agit dans ce cas d'une hydrolyse acide partielle utilisant l'acide chlorhydrique à une concentration convenable et une durée de chauffage sous une puissance bien définie. Ainsi nous avons optimisé cette réaction sous irradiation micro-ondes en utilisant une solution de HCl (2N) sous une puissance de 300W pendant 9 min pour le composé **3a** qui donne le 2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4a**. Cependant son hydrolyse totale qui affecte aussi le groupement nitrile pour le transformer en

carboxyle nécessite l'emploi de HCl (4N) et donne pour la même durée de chauffage le 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid **5a**. Par contre, avec le **3b** l'hydrolyse partielle qui donne le 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4b**, n'a pas eu lieu à des concentrations de HCl inférieures à 4N dans les mêmes conditions.

Des essais préliminaires effectués dans le but d'hydrolyser le **4b** pour obtenir le 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid **5b** ont permis d'arrêter les meilleures conditions qui permettent l'obtention du composé avec un bon rendement. Ainsi l'irradiation sous micro-ondes pendant 18 min à 300W dans une solution HCl (12N) donne un produit pur et sans dégradation notable sous cette puissance. En parallèle nous avons refait les synthèses des produits **4(a-b)** et **5(a-b)** en remplaçant l'acide chlorhydrique par l'acide sulfurique dans le but d'étudier l'effet de la concentration et la durée du chauffage sur le rendement des réactions. Il est à noter qu'à une concentration de (0,5N) d'acide sulfurique une hydrolyse partielle des composés **3(a-b)**, qui affecte uniquement le groupement C=N—H, nécessite une durée de réaction de 12 minutes pour la synthèse du 2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4a** et de 14 minutes pour celle du 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile **4b** toujours sous une puissance de 300W. La deuxième hydrolyse se fait sur les composés **4(a-b)** à des concentrations d'acide sulfurique entre (0,5N et 2N) entraînent ainsi la transformation du groupement C≡N en COOH. Cette hydrolyse s'effectue sous irradiation micro-ondes au reflux pendant 14 min à (0.5 N) pour l'obtention du 2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid **5a** et de 21 min à une concentration de (2N) pour celle du 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid **5b** avec la même puissance de chauffage pour les deux réactions. L'hydrolyse totale du composé **3a** est obtenue après 12 minutes d'irradiation aux micro-ondes et à une concentration de (2N) et sous une puissance de 300W pour donner le composé **5a**. (Schéma 1).

Nous remarquons que la nature de l'acide et sa concentration ont une influence notable sur les rendements et la durée du chauffage (tableau1).

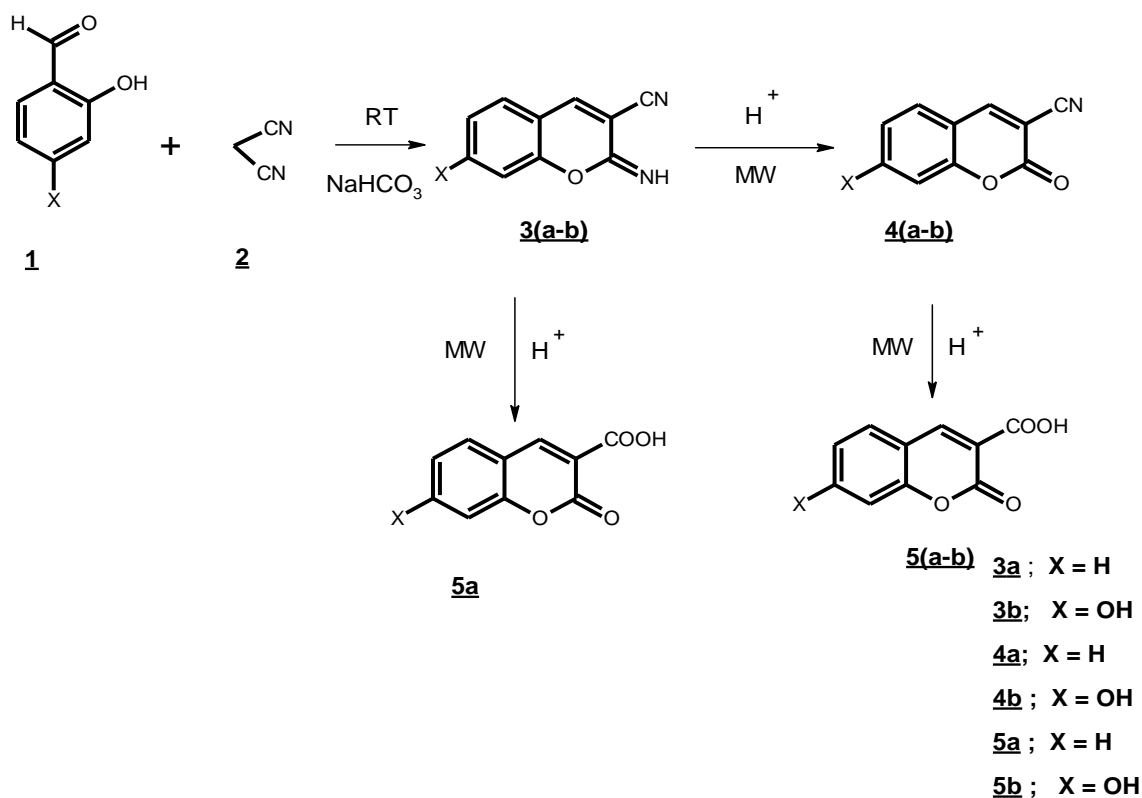


Schéma 1

Le tableau suivant illustre la différence entre la méthode conventionnelle (méthode A) utilisant le chauffage à reflux thermique [53] et la méthode micro-ondes utilisant le reflux du solvant sous irradiation micro-ondes : Méthode B (acide chlorhydrique) et méthode C (acide sulfurique) (Tableau 1).

Tableau 1 : Les différents résultats obtenus par les deux voies de synthèse

Produits	Procédure de synthèse	Temps de réaction (min)	Rendement %	Point de fusion (°C)
4a	A	150	85	180-182
	B	9	80	182
	C	12	72	182
5a	A	120	90	186-188
	B	9	87	186
	C	12	70	187
4b	A	120	85	273-275
	B	9	94	272-273
	C	14	60	272-273
5b	A	120	85	248-250
	B	18	90	250
	C	21	61	249

Mécanisme réactionnel des composés (3-4-5)a-b[54] :

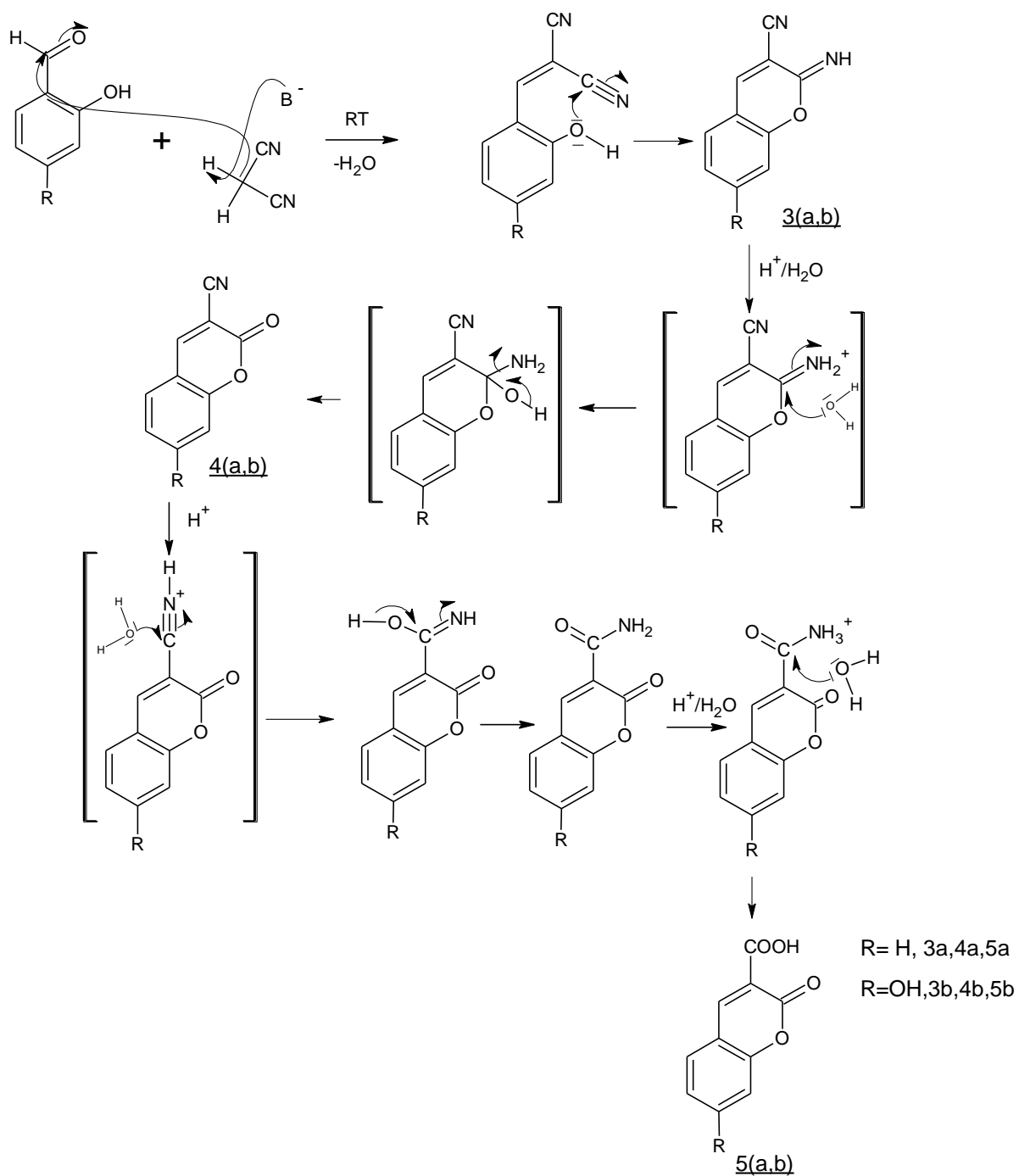
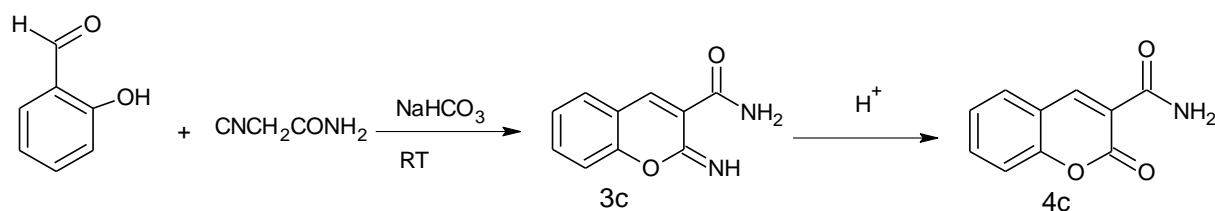


Schéma 2

Nous nous sommes intéressés aussi à la synthèse du 2-imino-2H-chromene-3- carboxyamide **3c** portant une fonction amide en 3 ayant un effet biologique et thérapeutique assez important [55]. Pour cela nous avons réalisé la synthèse du composé **3c**, en nous inspirant des réactions analogues utilisées précédemment. Nous avons obtenu ce produit, en utilisant un mélange équimolaire d'aldéhyde salicylique et du 2-cyanoacétamide. La réaction se fait sous agitation à froid, pendant deux heures, dans une solution basique de NaHCO₃. Le produit ainsi obtenu est utilisé pour réaliser la synthèse du 2 oxo-2H- chromene 3 carboxamide **4c** sous irradiation micro-onde pendant 10 minutes.



I.3 Etude structurale :

Nous avons effectué pour ces composés l'étude en HPLC, IR, ¹H RMN, ¹³C RMN.

I.3.1 Analyse en HPLC:

La HPLC a été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à λ = 254 nm, avec un débit de 1 ml/min. les produits ont été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

Tableau 2 : Pureté et temps de rétention des composés

(3a, 3b, 3c, 4a, 4b, 4c, 5a et 5b).

Composés	Pureté %	Tr (min)
3a	99	3,40
4a	97	3,56
5a	97	3,54
3b	96	2,95
4b	96	2,97
5b	96	2,92
3c	95	3,97
4c	97	3,07

I.3.2 Analyse I.R :

L'enregistrement des spectres des composés 3a,4a,5a,3b,4b , 5b 3c et 4c dans une pastille de KBr donne les bandes principales regroupées dans le tableau 3.

Tableau. 3 : Vibrations principales des composés (3-4-5)a-b

Composés	Vibration du OH (cm ⁻¹)	Vibration du NH (cm ⁻¹)	Vibration du CN (cm ⁻¹)	vibration du C=O (cm ⁻¹)	Vibration C=C du noyau aromatique (cm ⁻¹)
<u>3a</u>	/	3468– 3346	2193	/	1565 - 1418
<u>4a</u>	/	/	2220	1730	1615
<u>5a</u>	/	/	/	1750(acide) 1690	1615
<u>3b</u>	3094	3261	2230		1619 – 1615
<u>4b</u>	3237	/	2236	1704	1618 – 1610 – 1565
<u>5b</u>	3178	/	/	1720 (acide) C=O	1617 - 1560
<u>3c</u>	/	3282	1642 vibration du C=O (NH ₂)	/	1565
<u>4c</u>	/	/	1650 vibration du C=O (NH ₂)	1690	1615

I.3.3 Etude en RMN :

I.3.3.1 Etude en résonance magnétique nucléaire du proton

Les spectres RMN¹H enregistré à 300,13 MHz dans le DMSO-d₆ comme solvant et dans le TMS comme référence interne donnent les résultats suivants :

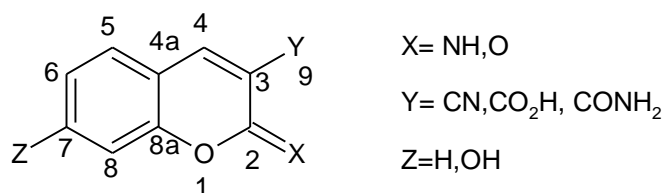


Schéma 4

Tableau 4 : Interprétation des spectres RMN¹H des composés 3(a, b,c), 4(a, b,c) et 5(a, b).

composés	δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
3a	7,18-7,21	1	m	H en 8
	7,24-7,28	1	m	H en 6
	7,55-7,61	2	m	H en 5 et H en 7
	7,84	1	s	H en 4
	8,83	1	s	H du NH
4a	7,46 J= 7,65 Hz	1	t	H en 6
	7,5 J=7,5 Hz	1	d	H en 8
	7,76-7,84	2	m	H en 5 et H en 7
	8,94	1	s	H en 4
5a	7,39 J=7,5 Hz	1	t	H en 6
	7,43 J= 8,2 Hz	1	d	H en 8
	7,72 J = 8,2 7,5 1.5 Hz	1	ddd	H en 7
	7,90 J= 7,7 1,5 Hz	1	dd	H en 5
	8,74	1	s	H en 4
3b	6,51 J= 2,1 Hz	1	d	H en 8
	6,67 J= 8,5 2.1Hz	1	dd	H en 6
	7,40 J= 8,5	1	d	H en 5
	8,20	1	s	H en 4
	8,57	1	s	H du NH
	10,86	1	s	H du OH
4b	6,77 J= 2,2Hz	1	d	H en 8
	6,88 J= 2,2Hz	1	dd	H en 6
	7,63 J= 8,6Hz	1	d	H en 5
	8,77	1	s	H en 4
	11,31	1	s	H du OH
5b	6,72 J= 2,2Hz	1	d	H en 8
	6,83 J= 8,6 2,2Hz	1	dd	H en 6
	7,73 J= 8,6Hz	1	d	H en 5
	8,67	1	s	H en 4
	11,50	1	s	H du OH
	12,70	1	s	H du CO ₂ H

composés	δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
3c	6,97-7,85	4	m	H aromatique
	7,69-7,85	2	s	H du CONH ₂
	8,38	1	s	H du NH
	8,86	1	s	H en 4
4c	7,47 J = 7,7 7,7 1,0 Hz	1	ddd	H-6
	7,53 J = 8,4 7,7 1,6 Hz	1	dd	H-8
	7,79 J = 8,4 7,7 6.1 Hz	1	ddd	H-7
	7,96	1	s	H du CONH ₂
	8 J = 7,7 1,6 Hz	1	dd	H-5
	8,12	1	s	H du CONH ₂
	8,9	1	s	H-4

Les spectres indiquent la présence d'un composé unique pour chaque structure car le nombre de signaux est compatible avec le nombre de protons de chaque composé.

II .3.3.2 Etude en résonance magnétique nucléaire du Carbone

Les spectres RMN¹³C enregistrés à 75.47 MHz dans la DMSO-d₆ comme solvant et le TMS comme référence interne, donnent les résultats suivants :

Tableau 5 : Interprétation des spectres RMN¹³C des composés 3(a, b), 4(a, b) et 5(a, b)

	Composé 3a	Composé 4a	Composé 5a	Composé 3b	Composé 4b	Composé 5b	Composé 3c	Composé 4c
Attribution	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm
C2	163,6	163,9	169,9	163,8	163,5	164,3	157	163,6
C3	105	102,6	115,1	102	102,5	112,5	105	116,82
C4	119	117,3	135,7	115,8	115,2	149,4	141	149,17
C4a	122	125,1	122,6	116,9	114,6	114,1	115	117,85
C5	129	132,0	130,0	131,1	131,8	132,1	133	134,47
C6	125	127,9	128,1	126,1	96,1	121,8	124	124,22
C7	130,6	136,5	135,5	155,1	154,8	157,7	128	129,55
C8	113,5	126,7	127,0	109,7	110,3	110,7	118	117,95
C8a	150,1	155,9	155,9	155,8	156,6	157	152.0	155,23
C9	116,8	116,4	173,8	112,7	113,3	164	163	163,5

I.3.4 Etude en spectrométrie de masse :

I.3.4.1 Etude en spectrométrie de masse électrospray

La spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) en mode positif a confirmé les structures des composés.

Nos produits ont été détectés par (MS-ES⁺) sous la formes cationiques [M+H]⁺.

Tableau 6 : Les données de la MS-ES+ des composés 3(a, b,c), 4(a, b,c) et 5(a, b)

Composés	Ion	Masse mesurée	Formule brute
<u>3a</u>	[M+H] ⁺	171	C ₁₀ H ₆ N ₂ O
<u>4a</u>	[M+H] ⁺	172	C ₁₀ H ₅ NO ₂
<u>5a</u>	[M+H] ⁺	191	C ₁₀ H ₆ O ₄
<u>3b</u>	[M+H] ⁺	187	C ₁₀ H ₆ N ₂ O ₂
<u>4b</u>	[M+H] ⁺	188	C ₁₀ H ₅ NO ₃
<u>5b</u>	[M+H] ⁺	207	C ₁₀ H ₆ O ₅
<u>3c</u>	[M+H] ⁺	189	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂
<u>4c</u>	[M+H] ⁺	189	C ₁₀ H ₈ N ₂ O ₂

I.3.4.2 Etude en spectrométrie de masse par fragmentation

Nous abordons la spectroscopie de masse afin de définir un mode de fragmentation et de proposer ainsi l'interprétation des intensités importantes. Les principales fragmentations envisagées pour ces composés donnent les masses et les intensités suivantes :

Pour le composé 4a

51 (5%), 63 (8%), 88 (14%), 143 (100%), 171 (M⁺, 97).

- Le pic moléculaire M⁺ apparaît à m/e = 171. Il est compatible avec la forme brute



- Le pic moléculaire M⁺ apparaît à m/e = 171. Il est compatible avec la forme brute



- Dans le spectre de masse nous constatons la présence du pic de base m/e =143(100).

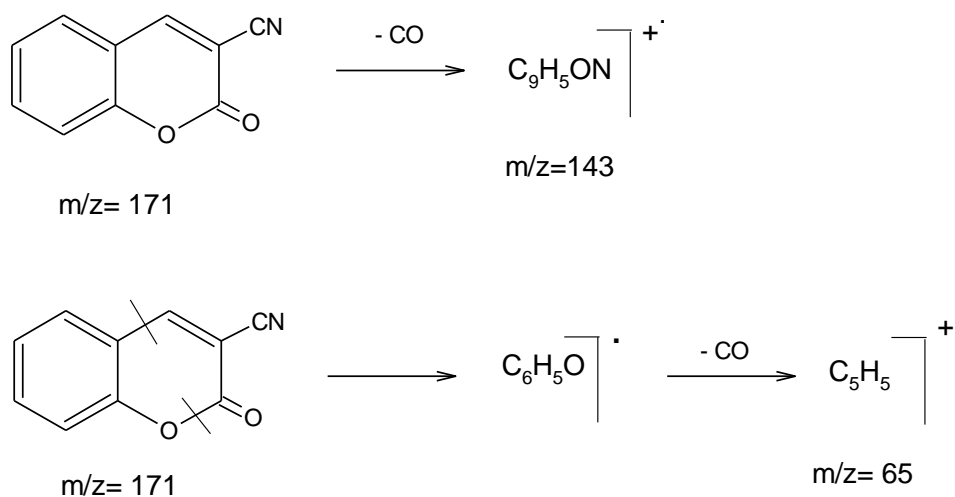


Schéma 5

Pour le composé 5a

Les principales fragmentations envisagées pour ce composé donnent les masses et les intensités relatives comme ci-dessous:

M/z : 45(9%), 62(9%), 63(17%), 89(34%), 90(20%), 145(20%), 146(100%), 190(M+,29).

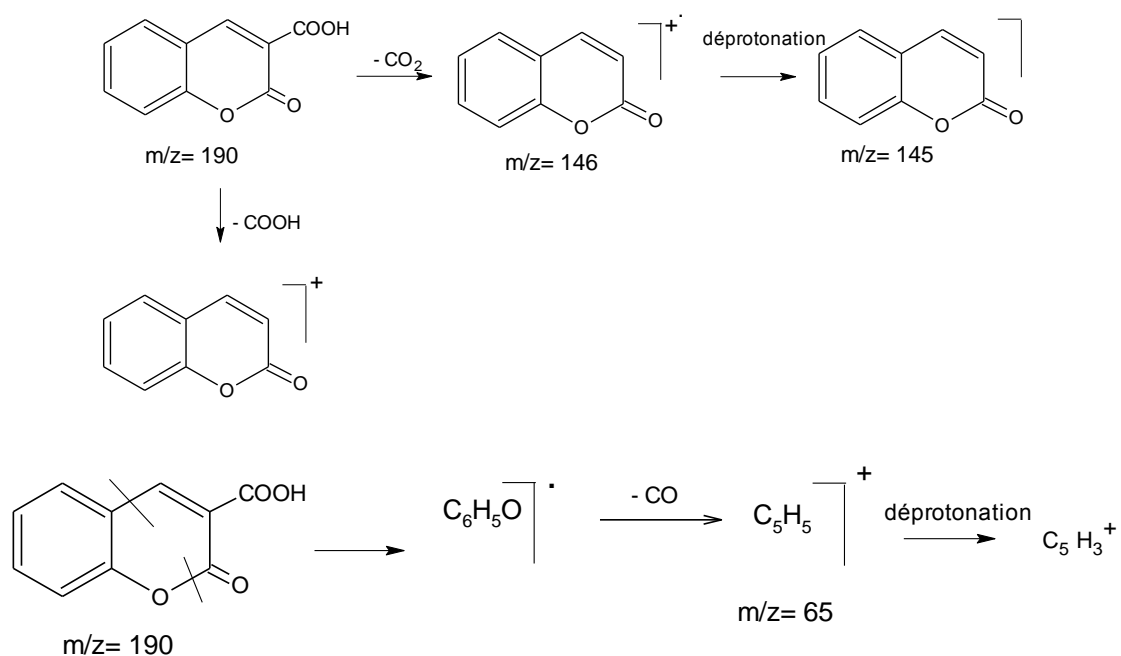


Schéma 6

- Le spectre de masse montre la présence du pic moléculaire à la masse $m/z = 190$ de formule brute $C_{10}H_6O_4$,
- Nous relevons la présence d'un pic de base à la masse 146 (100%),

I. 4 Conclusion :

- Les structures des composés sont confirmées par les spectres RMN 1H , ^{13}C et la spectrométrie de masse par fragmentation et par la masse électrospray.
- Nous avons mis au point un nouveau protocole simple et reproductible pour la synthèse des dérivés de la 3 carboxycoumarine **5a**.
- L'hydrolyse acide (HCl , H_2SO_4) par chauffage conventionnel et sous irradiation micro-ondes est appliquée aux dérivés 2-imino-2H-chromène-3-carbonitrile. L'usage du four à micro-ondes s'est révélé efficace et économique par réduction du temps de réaction.
- La nature et la concentration de l'acide ont une influence non négligeable sur la durée de la réaction et de son rendement.

Chapitre II :

La réaction de trans-imination du 2-imino-2H-chromene-3-carboxamide par action des dérivés de l'aniline

II.1 Introduction :

La littérature relative à la chimie des coumarines nous a permis de remarquer l'intérêt que présente l'association d'un motif hétérocyclique au squelette coumarinique [56-58]. A ce propos, des molécules, relativement complexes, continuent de faire l'objet de plusieurs travaux de recherche [59,60].

Ainsi, dans le but de relier le squelette coumarinique à un autre hétérocycle d'intérêt biologique, non moins important, nous avons transformé le 2 imino-2H-Chromene-3 carboxamide **3c** en le fonctionnalisant sur sa position 2 par une série d'amines aromatiques. Nous décrivons dans ce travail une méthodologie de synthèse des dérivés du (2E)-2-(aryl-imino)-2H-chromene-3-carboxamide.

L'action des dérivés nucléophiles sur les imino-chromenes a fait l'objet de quelques travaux de recherche dans la littérature. Nous citons :

J. Volmajer et coll [61] ont montré que la synthèse des (2Z)-2-[(2-carbamoylphenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide **3** se fait par action de la phenylhydrazine **2** sur les composés **1** en présence d'acide acétique à température ambiante.

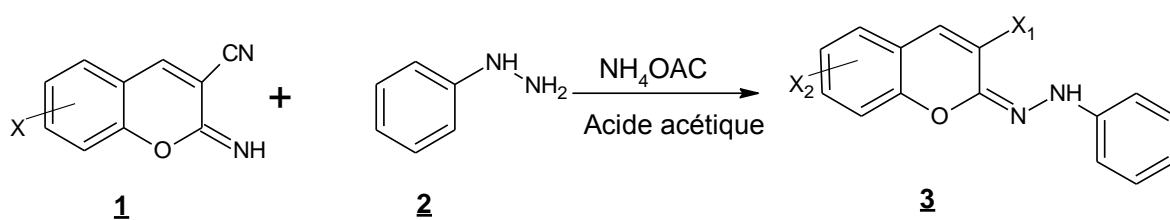


Schéma 1

S.N.Kovalenko et coll [62], ont fait réagir le 2-aminobenzamide **4** sur le 2 imino-2H-chromene -3 carboxamide **3c** en milieu acide acétique à température ambiante.

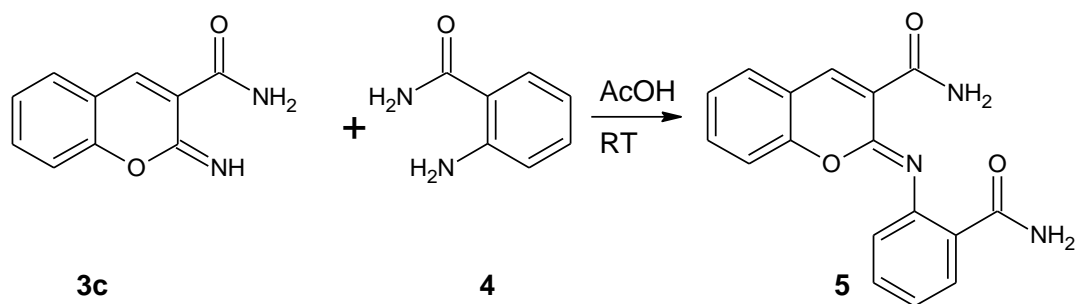


Schéma 2

Il nous a donc paru intéressant, dans le cadre de notre étude sur ce type de molécules, d'examiner l'action des amines aromatiques sur les iminocoumarines.

Le mode opératoire du composé **3c** est indiqué dans le chapitre I.

Cette coumarine présente un seul site de condensation avec les amines aromatiques, en milieu acide par simple agitation à température ambiante, conduisant à des dérivés du (2E)-2- (aryl-imino)-2H-chromène-3-carboxamide (composés **8-16**).

La structure de ces composés formés est déterminée sans ambiguïté et leur mécanisme de formation se résume comment suit.

Mécanisme réactionnel :

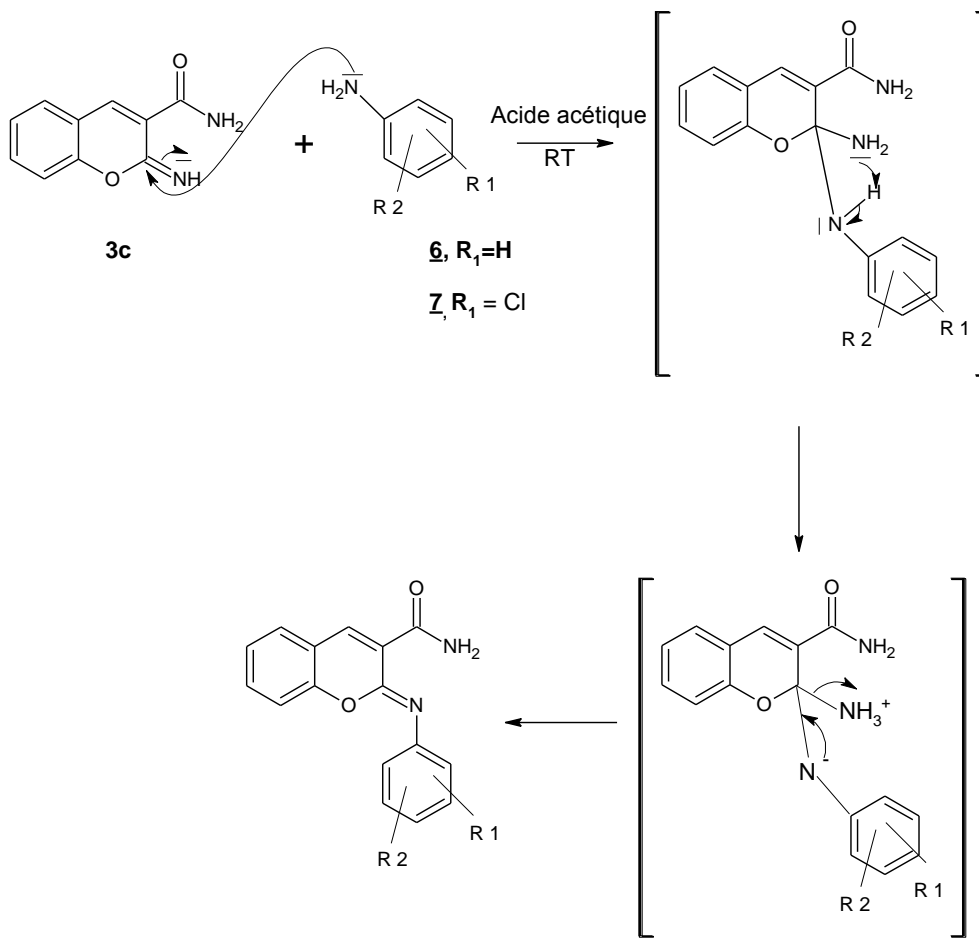


Schéma 3

Nous reportons dans le tableau 1 les conditions opératoires et les données physico-chimiques (temps de réaction, rendement, températures de fusion, temps de rétention et les puretés en HPLC).

Tableau 1 : Données physico-chimiques des composés (8-16)

Composés	Temps de réaction (min)	Rendement %	Point de fusion (°C)	Pureté %	Temps de rétention (min)
<u>8</u>	120	80	236	94	3.42
<u>9</u>	120	85	208	97	2.92
<u>10</u>	15	87	238	92	4.36
<u>11</u>	10	85	240	98	4.17
<u>12</u>	15	85	264	99	4.50
<u>13</u>	10	83	237	92	6.52
<u>14</u>	120	73	217	100	5.13
<u>15</u>	1440	80	248	99	5.97
<u>16</u>	1440	60	227	89	2.32

Il est admis que si la réaction est réellement sous agitation magnétique à température ambiante, thermodynamiquement, la formation du composé nécessite une enthalpie de formation faible. Les calculs des enthalpies de formation ont été effectués par la méthode PM6.

Les calculs des enthalpies de formation de chacun des différents dérivés sont donnés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Enthalpies de formation des composés 8-16 calculées par l'ensemble du programme PM6.

Composés	Enthalpie de formation (kcal/mol)
<u>8</u>	1,17
<u>9</u>	-43,06
<u>10</u>	-8,60
<u>11</u>	-39,19
<u>12</u>	3,00
<u>13</u>	-14,72
<u>14</u>	-15,351
<u>15</u>	-168,49
<u>16</u>	-1,518

Nous donnons ci-après l'étude détaillée de ces structures.

II. 2 Etude structurale :

Nous avons effectué pour ces composés l'étude en HPLC, UV, IR, ^1H RMN, ^{13}C RMN.

II.2.1 Analyse en HPLC:

L'HPLC a été effectuée sur une colonne C_{18} en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile / H_2O (70/30) à $\lambda=254$ nm, avec un débit de 1ml/min. Les produits ont été dilués dans l'acétonitrile (voir tableau 1).

II.2.2 Etude en UV :

En UV-Visible nous avons observé l'apparition de deux bandes d'absorption pour les composés **(8-16)** respectivement à 260-290 nm et à 350-370 nm. Cette partie est détaillée dans le chapitre III.

II.2.3 Analyse I.R :

Nous avons essayé en utilisant les spectres I.R de confirmer les structures des composés **8,9,10,11,12,13,14,15 et 16**. L'enregistrement des spectres des composés se fait dans une pastille de KBr. Les bandes principales sont rapportées dans les tableaux suivants :

Tableau .3 : Vibrations principales du composé 8

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3245	Vibration du C-H des aromatiques
3113	Vibration du CH du C=CH
1708	vibration des C=O de l'amide
1653-1590	C=C du noyau aromatique
1376	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1168	Vibration du C-O

Tableau .4 : Vibrations principales du composé 9

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3393	Vibration du C-H des aromatiques
3304	Vibration du OH de la fonction acide
3159	Vibration du CH du C=CH
1706	vibration des C=O de l'amide
1673	vibration des C=O de l'acide
1611-1597	C=C du noyau aromatique
g1446	Vibration du C-O de la fonction acide
1251	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1159	Vibration du C-O

Tableau .5: Vibrations principales du composé 10

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3245	Vibration du C-H des aromatiques
1694	vibration des C=O de l'amide
1646-1597	C=C du noyau aromatique
1376	Vibration de déformation du C-H du CH_3
1223	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1161	Vibration du C-O

Tableau .6: Vibrations principales du composé 11

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3252	Vibration du C-H des aromatiques
3120	Vibration du CH du C=CH
1701	vibration des C=O de l'amide
1653-1507	C=C du noyau aromatique
1376	Vibration de déformation du C-H du O CH ₃
1175	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1023	Vibration du C-O

Tableau .7: Vibrations principales du composé 12

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3260	Vibration du C-H des aromatiques
3119	Vibration du CH du C=CH
1698	vibration des C=O de l'amide
1595-1480	C=C du noyau aromatique
1294	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1184	Vibration du C-O
664	Vibration du C-Br

Tableau .8: Vibrations principales du composé 13

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3286	Vibration d'élongation du C-H des aromatiques
3127	Vibration du CH du C=CH
1708	vibration des C=O de l'amide
1639-1597	C=C du noyau aromatique
1452	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1383	Vibration du C-O
600	Vibration du C-Cl

Tableau .9: Vibrations principales du composé 14

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3300	Vibration d'élongation du C-H des aromatiques
3141	Vibration du CH du C=CH
1708	vibration des C=O de l'amide
1663-1553	C=C du noyau aromatique
1376	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1154	Vibration du C-O
620	Vibration du C-Cl

Tableau .10: Vibrations principales du composé 15

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3314	Vibration d'élongation du C-H des aromatiques
3162	Vibration du CH du C=CH
1708	vibration des C=O de l'amide
1646-1570	C=C du noyau aromatique
1369	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1168	Vibration du C-O
716	Vibration du C-Cl

Tableau .11: Vibrations principales du composé 16

Vibration en cm^{-1}	Attribution
3390	Vibration d'élongation du C-H des aromatiques
3148	Vibration du CH du C=CH
3030	Vibration d'élongation du C-H du CH_2
1736	vibration des C=O de l'amide
1610-1556	C=C du noyau aromatique
1376	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1154	Vibration du C-O

II.2.4 Etude en RMN :

II.2.4. 1 Etude en ^1H RMN :

Les spectres RMN ^1H enregistrés à 300,13 MHz dans le chloroforme comme solvant et dans le TMS comme référence interne indiquent la présence d'un composé unique pour chaque structure car le nombre de signaux est compatible avec le nombre de protons de chaque structure. Les résultats sont donnés dans les tableaux suivants:

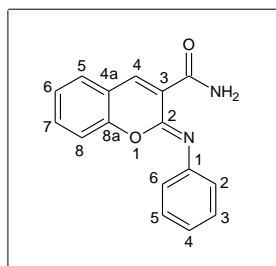


Tableau 12 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **8**

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
9,04	1	s	H du NH ₂
9,57	1	s	H du C (4) benzopyrone
10,38	1	s	H du NH ₂
8,84 $^3J_{5,6}=9,00\text{Hz}$	1	d	H en (C5) benzopyrone
8,60 $^3J_{8,7}=7,80\text{Hz}$	1	d	H en C (8) benzopyrone
8,45	2	dd	H en (C6) et C (7)
8,38-8,30	3	ddd	H en (C3), H en (C5) et H en (C6) phényle
8,24-8,19	2	dd	H en (C2) et C(4) phényle

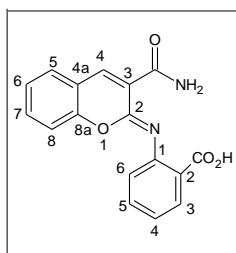


Tableau 13 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 9

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,23	1	s	H du C O ₂ H
8,95	1	s	H du C (4) benzopyrone
9,93	1	s	H du NH ₂
9,95	1	s	H du NH ₂
8,945 $^3J_{5,6}=9,00\text{Hz}$	2	dd	H en (C5) et C (8) benzopyrone
8,84	2	dd	H en (C6) et C (7) benzopyrone
8,66-8,55	2	m	H en (C6) et C (5) phényle
8,37-8,29	2	m	H en (C3) et C (4) phényle

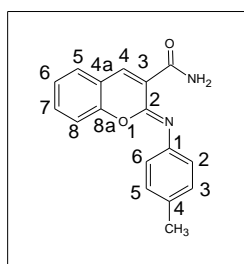


Tableau 14 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 10

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,25	1	s	H du NH ₂
8,66	1	s	H du C (4) benzopyrone
6,18	1	s	H du NH ₂
7,61-7,51	2	m	H en C (5) et H en C (8) benzopyrone
6,32-6,14	6	m	4H du phényle, H en C (6) et H en C(7)
2,46	3	s	H du CH ₃

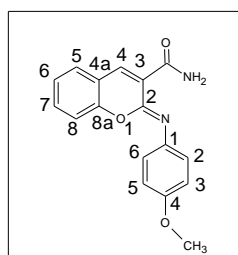


Tableau 15 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 11

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,96	1	s	H du NH_2
9,13	1	s	H du C (4) benzopyrone
6,73	1	s	H du NH_2
8,30-8,22	2	m	H en C (5) et H en C(8) benzopyrone
8,07-7,97	4	m	4H du phényle
7,685 $^3J_{5,6}=9,00\text{Hz}$	2	d	H en C (6) et H en C(7) benzopyrone
4,61	3	s	H du OCH_3

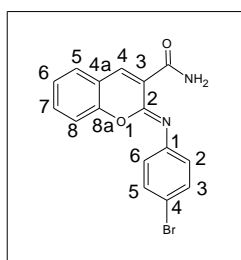


Tableau 16 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 12

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
8,18	1	s	H du NH_2
8,51	1	s	H du C (4) benzopyrone
6,95	1	s	H du NH_2
6,80-6,77	4	dd	4H du benzopyrone
6,32-6,14	4	m	4H du phényle

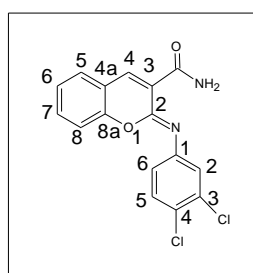


Tableau 17 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 13

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,10	1	s	H du NH_2
9,60	1	s	H du C (4) benzopyrone
9,03	1	s	H du NH_2
8,875 $^3J_{5,6}=9,00\text{Hz}$	1	d	H en C (5) benzopyrone
8,69-8,61	3	m	H en C (6) et H en C (7)) benzopyrone et H en C (2) du phényle
8,403-8,32	2	m	H en C (5) et H en C (6) phényle
8,235 $^3J_{8,7}=9,00\text{Hz}$	1	d	H en C (8)

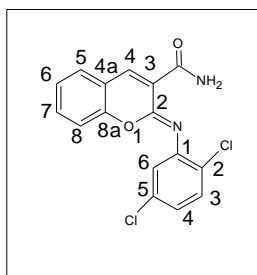


Tableau 18: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 14

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
9,76	1	s	H du NH_2
8,91	1	s	H du C (4) benzopyrone
6,01	1	s	H du NH_2
7,48-7,38	2	m	H en C (5) et H en C (8) benzopyrone
7,19-7,14	2	m	H en C (3) et H en C (4) phényle
7,05-6,99	3	m	(H en C (6), H en C (7)) benzopyrone et H en C (6) du phényle

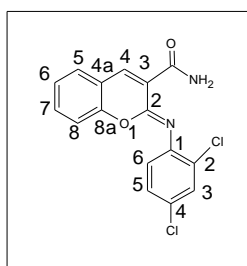
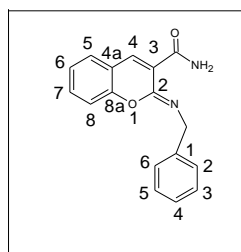


Tableau 19: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 15

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
9,16	1	s	H du NH_2
8,62	1	s	H du C (4) benzopyrone
8,04	1	s	H du NH_2
7,49-7,61	4	amas	H en C (5), H en C (6), H en C (7) et H en C (8) benzopyrone
7,20	1	s	H en C (3) du phényle
7,69 $^3J_{6,5} = 8,1$ Hz	1	d	H en C (6) du phényle
7,86	1	d	H en C (5) du phényle

Tableau 20 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 16



δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
10,04	1	s	H du NH_2
9,27	1	s	H du C (4) benzopyrone
8,77	1	s	H du NH_2
8,38-8,35 $^3J_{5,6} = 9,00$ Hz	2	d	H en C (5) et H en C (8) benzopyrone
8,14-8,11	2	d	H en C (6) et H en C (7) benzopyrone
7,96-7,67	4	m	5H du phényle
5,12	3	s	H du CH_2

II.2.4. 2 Etude en ^{13}C RMN :

Les spectres RMN ^{13}C enregistrés à 75.47 MHz dans le chloroforme et le TMS comme référence interne donnent les déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone de chaque structure. Ce qui est résumé dans le tableau qui suit ci-après.

	Composé 8	Composé 9	Composé 10	Composé 11	Composé 12	Composé 13	Composé 14	Composé 15	Composé 16
Attribution	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm	δ en ppm
C2	153,62	153,64	153,39	153,65	153,46	152,36	153,80	152,57	152,45
C3	115,35	115,79	115,44	115,41	116,44	114,86	116,09	115,24	114,74
C4	124,73	124,72	124,49	124,36	124,36	124,38	130,09	128,84	128,41
C4a	114,72	114,71	115,30	118,99	114,89	118,27	119,17	121,10	118,25
C5	128,02	129,43	129,50	129,35	129,47	129,43	125,75	129,98	129,73
C6	118,02	118,21	122,88	121,43	118,29	121,28	120,82	118,52	121,32
C7	126,29	124,21	128,13	124,66	131,65	130,22	130,89	133,40	122,44
C8	118,82	120,98	115,31	120,60	121,35	122,97	123,89	124,88	124,18
C8a	152,93	152,35	152,63	153,85	152,37	152,35	152,62	150,20	152,45
Cdu carboxamide	162,53	162,53	164,16	164,11	162,47	162,30	164,02	162,47	163,42
C1 du phényle	149,28	147,46	134,50	141,36	141,11	149,50	143,99	142,39	144,02
C2 du phényle	123,92	140,82	122,79	132,72	124,84	130,67	126,62	127,34	129,39
C3 du phényle	127,21	124,21	129,46	113,99	131,33	132,90	133,79	128,50	128,47
C4 du phényle	129,92	129,43	118,46	156,86	121,73	141,547	125,42	140,97	124,00
C5 du phényle	127,21	132,74	129,46	113,99	131,33	130,67	130,09	127,74	128,47
C6 du phényle	123,92	130,26 (167,21/ CO2H)	122,79 (21,08/CH ₃)	132,72 (55,46/ OCH ₃)	124,84	129,43	125,42	127,35	129,39 (51,99 /CH ₂)

Tableau 21 : Interprétation des spectres ¹³C RMN du composés 8,9,10,11,12,13,14,15 et 16

II.2.5 Etude en spectrométrie de masse électrospray

La spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) en mode positif a confirmé les structures des composés. Nos produits ont été détectés par (MS-ES⁺) sous la forme cationique [M+H]⁺.

Tableau 22 : Les données de la MS-ES⁺ des composés 8,9,10,11,12,13,14,15 et 16

Composés	Ion	Masse mesurée	Formule brute
<u>8</u>	[M+H] ⁺	265	C ₁₆ H ₁₂ N ₂ O ₂
<u>9</u>	[M+H] ⁺	309	C ₁₇ H ₁₂ N ₂ O ₄
<u>10</u>	[M+H] ⁺	279	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂
<u>11</u>	[M+H] ⁺	295	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₃
<u>13</u>	[M+H] ⁺	333	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂
<u>14</u>	[M+H] ⁺	333	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂
<u>15</u>	[M+H] ⁺	333	C ₁₆ H ₁₀ Cl ₂ N ₂ O ₂
<u>16</u>	[M+H] ⁺	279	C ₁₇ H ₁₄ N ₂ O ₂

II.3 Conclusion :

Au cours de ce développement, nous avons synthétisé des coumarines qui peuvent représenter des intermédiaires de synthèse très intéressants qui peuvent conduire à de nombreuses structures coumariniques très complexes. Les molécules (8-16) présentent un potentiel évident dans le domaine de la fluorescence que nous développons dans le chapitre III.

Chapitre III:

Valorisation des dérivés coumariniques par étude UV/Vis, fluorescence et calcul du moment dipolaire.

III.1 Introduction :

De nombreuses recherches concernant la fluorescence des dérivés de la coumarine en solution ont abouti à des résultats intéressants [63-69]. La connaissance des propriétés photophysiques des coumarines est d'un grand intérêt depuis leur utilisation dans le domaine du visible comme colorants laser [70-72]. En plus, les dérivés de coumarines sont utilisés comme agents sensibilisateurs dans quelques processus photochimiques [73]. Il est à noter, que l'étude du moment dipolaire des dérivés des coumarines a été rapportée par plusieurs groupes de chercheurs [72,74-80].

Ces dérivés montrent une redistribution de charge du système π du noyau aromatique à l'état excité [81]. Ce phénomène explique les caractéristiques particulières de ces lasers. En effet, ces études montrent qu'après excitation il y a transfert d'électrons des groupements donneurs vers le noyau, aboutissant ainsi à un transfert de charge intramoléculaire caractéristique de l'état excité, favorisant ainsi la résonance mésomère.

Pour cela l'étude des spectres d'émission de fluorescence nous on permit de calculer les moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité, et de comparer les résultats expérimentaux aux résultats théoriques calculés sur la base de la méthode B3LYP/6-31+G(d,p). Un grand nombre de coumarines substitués ont suscité d'importantes recherches qui nous ont fourni des renseignements beaucoup plus détaillés sur l'effet du solvant et la température [82,83]. C'est pourquoi il nous a semblé judicieux d'exhiber des notions fondamentales sur la fluorescence et de revenir sur des définitions associées à l'émission de lumière par un fluorofore.

Dans ce travail, nous exposerons les méthodes expérimentales pour la détermination des moments dipolaires. Nous donnerons également toutes les études détaillées sur les spectres électroniques d'absorption et d'émission de fluorescence.

Nous présenterons l'ensemble de nos résultats expérimentaux concernant l'effet de structure sur les fréquences électroniques d'absorption et de fluorescence des coumarines et nous donnerons aussi les résultats des calculs des moment dipolaires déterminés à l'état fondamental μ_g et excité μ_e ; ce qui nous permettra de faire une comparaison entre μ_g et μ_e .

Nous comparerons aussi nos résultats expérimentaux avec ceux calculés théoriquement. Et enfin, nous terminant par une conclusion.

III.2 Notions fondamentales sur la fluorescence :

L'objectif de cette bibliographie sur la fluorescence est tout d'abord de revenir brièvement sur des notions et définition associées à l'émission de lumière par un fluorophore organique, de situer les coumarines dans cette gamme de composés organique fluorescents, et aussi d'expliquer les caractéristiques qui font de cette famille des candidats de choix dans l'élaboration d'édifices fluorescents pour divers applications.

III.2.1 Principe de la fluorescence :

« La fluorescence est une forme de luminescence se produisant suite à l'absorption de photons sur une molécule de type fluorophore, fluorochrome. C'est un phénomène physique classé dans l'ensemble des phénomènes de luminescence comprenant la **photoluminescence** (fluorescence, phosphorescence) et les autres types de luminescence (**chimiluminescence**, **bioluminescence**) » [84]. Elle se traduit par l'émission de photons par une molécule qui a été irradiée par un faisceau lumineux généralement dans une gamme de longueurs d'onde s'échelonnant du visible à l'ultraviolet. Ce processus dépend de la nature des états fondamentaux et excités de la molécule considérée.

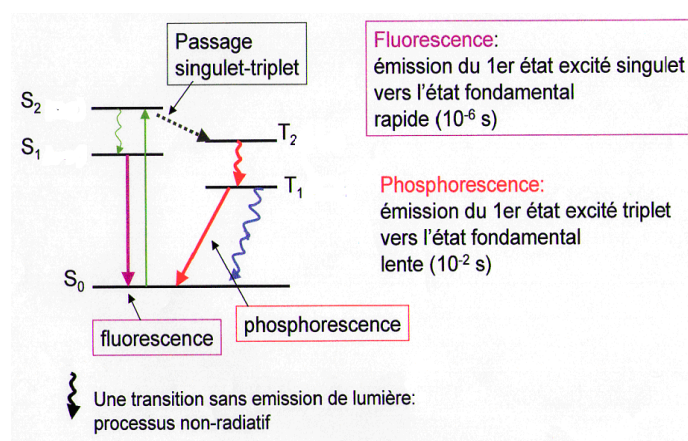


Figure 1 : Diagramme de Jablonsky [84]

La grande sensibilité de la fluorescence d'une molécule à son microenvironnement explique l'utilisation extensive des sondes fluorescentes dans de nombreux domaines : physique, chimie, biologie, médecine, environnement, industrie pharmaceutique.

Par exemple des molécules fluorescentes hétérocycliques contenant de l'azote, de l'oxygène avec des systèmes d'électrons délocalisés et des structures réactives peuvent être couplées à des structures biologiques.

III.2.2 Caractéristiques des spectres d'absorption et d'émission de fluorescence d'une molécule :

« Chaque molécule peut être caractérisée par des spectres d'absorption et d'émission qui lui sont propres et qui reflètent la distribution de probabilités des transitions énergétiques. Ils sont caractéristiques de la structure énergétique des molécules. L'émission de photons accompagnant la relaxation $S_1 \rightarrow S_0$ est appelée fluorescence. À quelques exceptions près, il est important de remarquer que l'émission de fluorescence se produit à partir de l'état S_1 » [84].

Il est important de souligner que l'émission d'un photon est un processus aussi rapide que l'absorption d'un photon ($\approx 10^{-15}$ s). Cependant, des molécules excitées résident dans l'état S_1 pendant un certain temps (quelques dizaines de picosecondes à quelques centaines de nanosecondes, selon le type de molécules et le milieu) avant d'émettre un photon ou de se désexciter par d'autres voies (conversion interne, passage intersystème).

Ainsi, après excitation d'une population de molécules par une impulsion lumineuse extrêmement brève, l'intensité de la fluorescence décroît exponentiellement avec un temps caractéristique reflétant le temps de séjour moyen (ou durée de vie) des molécules dans l'état excité S_1 .

III.2.3 Propriétés des fluorochromes :

Trois autres caractéristiques importantes de l'émission de fluorescence sont le **rendement quantique**, le **coefficient d'extinction** et le **temps de déclin de fluorescence**.

III.2.3.1 Le rendement quantique :

L'efficacité de l'émission de la lumière fluorescente pour une molécule donnée est déterminée par le **rendement quantique Φ** qui est la fraction de molécules excitées qui retournent à l'état fondamental S_0 avec émission de photons de fluorescence. En d'autres termes, le rendement quantique de fluorescence est défini par le rapport entre le nombre de photons de

fluorescence émis et le nombre de photons absorbés par la molécule. Les fluorochromes ont des rendements quantiques compris entre 0.1 et 1.

$$\phi_f = \frac{\text{Nombre de photons émis}}{\text{Nombre de photons absorbés}}$$

Le rendement quantique est une caractéristique physique de la molécule fluorescence et sa valeur traduit la plus ou moins grande capacité d'un composé à fluorescer.

III.2.3.2 Coefficient d'extinction :

Le coefficient d'extinction ϵ ou absorbance spécifique reflète la probabilité d'absorption. Sa valeur peut constituer un critère du fait que plus ϵ est grand plus élevée sera la fluorescence à intensité lumineuse incidente égale.

III.2.3.3 Durée de vie de la fluorescence :

La troisième caractéristique importante d'une molécule fluorescente est le temps de déclin, ou durée de vie de fluorescence. Elle correspond à la durée de vie moyenne de l'état excité, la plupart des fluorochromes ont des durées de vie de l'ordre de la nanoseconde. Plus ce temps sera court, meilleur sera la sensibilité du fluorochrome

$$\tau_f = \Phi_f * \tau_N$$

τ_N constante de temps intrinsèque de l'état excité en considérant seule la fluorescence

En conclusion, les durées de vie et les rendements quantiques sont des caractéristiques très importantes. À l'évidence, plus le rendement quantique de fluorescence est élevé, plus il est facile d'observer un composé fluorescent. Ceci est d'autant plus important que le composé est utilisé en tant que sonde fluorescente. Il faut souligner qu'en phase condensée de nombreux paramètres peuvent affecter les durées de vie et les rendements quantiques : température, PH, polarité, viscosité, liaison hydrogène.

III.2.4 Principaux facteurs influençant la fluorescence:

Effet solvant :

« La nature du solvant joue un rôle primordial. Les effets sont complexes, difficiles à analyser. Ils sont liés à : la polarité du solvant, sa constante diélectrique, la formation de liaison hydrogène et à la viscosité » [84]. Les substances fluorescentes ne présentent pas les mêmes λ_{max} d'émission ni la même intensité de la fluorescence (I_f) dans les différents solvants. De façon générale les effets du solvant ne peuvent pas être prévus quantitativement.

Le rendement quantique dans la fluorescence est généralement faible dans les milieux polaires car la désactivation vibrationnelles est d'autant plus efficace que le fluorochrome interagit avec le solvant.

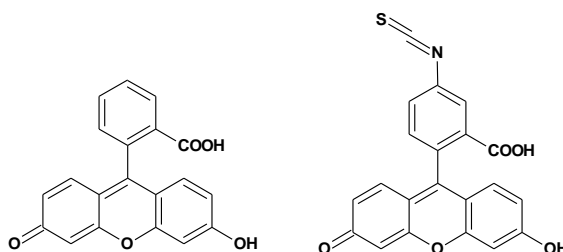
Effet température et de la viscosité :

Dans la plupart des cas une diminution de l'intensité de fluorescence est consécutive à l'augmentation de température. Cet effet est attribué à une augmentation du mouvement thermique des molécules favorisant les pertes d'énergie par collisions (relaxation non rayonnante). La diminution de la viscosité du solvant conduit au même résultat.

III.2.5 Les espèces fluorescentes en chimie organique:

La plupart des molécules ne sont pas fluorescentes. Il n'existe pas de règle reliant la structure et la fluorescence [85] :

- ❖ Certains acides aminés (tryptophane, phénylalanine, tyrosine....) sont fluorescents .
- ❖ Les dérivés de la fluoresceine sont fluorescents :



Fluoresceine

($\lambda_{\text{em}} = 520\text{nm}$ $\Phi_f = 0.79$)

Figure 2 : La fluoresceine et un de ses dérivés

Les dérivés de la fluoresceine sont devenus des standards dans le domaine du marquage biologique (notamment le dérivé possédant une fonction isothiocyanate).

❖ Les coumarines sont fluorescentes :

Deux exemples de cette famille de dérivés fluorescents sont représentés dans la figure ci-dessous.

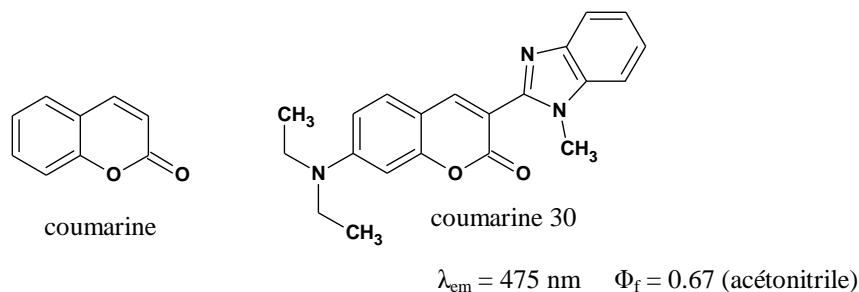
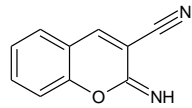


Figure 3 : Les coumarines

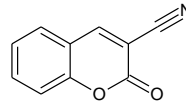
III.3 Partie Expérimentale:

III.3.1 Introduction :

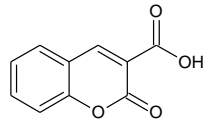
Dans ce travail, nous avons étudié l'effet de la polarité du solvant et la position du substituant sur le rendement quantique de la fluorescence. Nous nous sommes aussi intéressé à calculer les moments dipolaires à l'état excité et à l'état fondamental de quelques composés coumariniques par la méthode des déplacements solvatochromiques et la méthode théorique. Les structures sont données dans les figures 4 et 5.



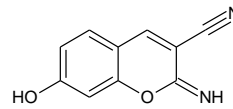
2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile (3a)



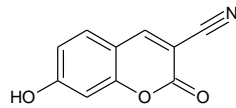
2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile (4a)



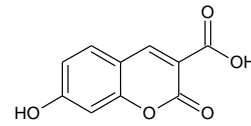
2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid (5a)



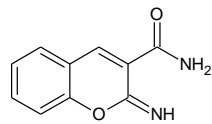
7-hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile (3b)



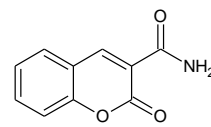
7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile (4b)



7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carboxylic acid (5b)

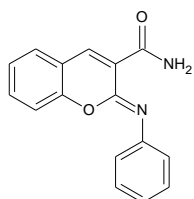


2-imino-2H-chromene-3-carboxamide(3c)

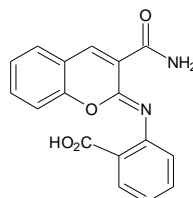


2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide (4c)

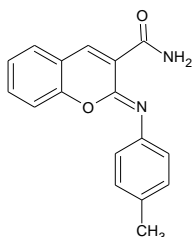
Figure 4 : Structure des molécules



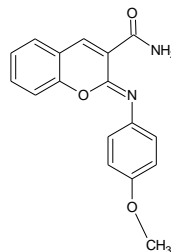
(2Z)-2-(phenylimino)-2H-chromene-3-carboxamide (8)



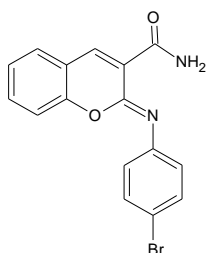
2-(((2Z)-3-carbamoyl-2H-chromen-2-ylidene)amino)benzoic acid (9)



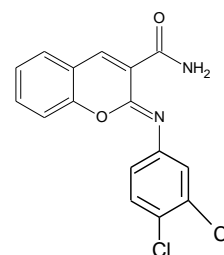
(2Z)-2-[(4-methylphenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (10)



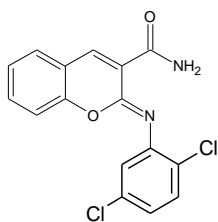
(2Z)-2-[(4-methoxyphenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (11)



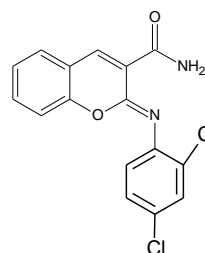
(2Z)-2-[(4-bromophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (12)



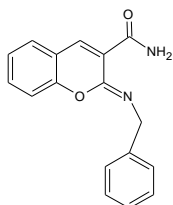
(2Z)-2-[(3,4-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (13)



(2Z)-2-[(2,5-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (14)



(2Z)-2-[(2,4-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide (15)



(2Z)-2-(benzylimino)-2H-chromene-3-carboxamide (16)

Figure 5 : Structure des molécules

L'effet du solvant sur les propriétés d'absorption en UV-vis et d'émission en fluorescence des composés organiques a fait l'objet de travaux intéressants [86]. L'excitation d'une molécule par absorption de photons provoque une redistribution des charges qui induit des changements conformationnels dans l'état excité. Cela peut entraîner une augmentation ou une diminution du moment dipolaire de l'état excité par rapport à l'état fondamental. L'étude des moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité de molécules électroniquement excités fournit des renseignements importants au sujet de la structure électronique et géométrique de la molécule à l'état de courte durée. La connaissance du moment dipolaire à l'état excité des molécules électroniquement excités est très utile pour la conception de nouveaux composés avec des propriétés optiques non linéaires pour élucider la nature des états excités et pour déterminer le tracé de la transformation photochimique.

Les méthodes actuellement disponibles pour l'estimation des moments dipolaires à l'état excité simple sont basées sur le déplacement spectral causé de l'extérieur par électrochromisme ou de l'intérieur par solvatochromisme. Des méthodes telles que la polarisation électrique de la fluorescence [87] et le dichroïsme électriques [88] sont généralement considérées comme étant très précis, mais leur utilisation est limitée à cause de la sensibilité des équipements ce qui fait que les études ont jusqu'ici été relativement limitées à des molécules simples. Le procédé solvatochromique est basé sur le déplacement des maximums de l'absorption UV / Vis et de la fluorescence dans des solvants de polarités différentes. Koutek [89] a montré que dans des conditions appropriées, la méthode solvatochromique donne des résultats assez satisfaisants. Cette technique est utilisée pour estimer les moments dipolaires de l'état excité de différentes molécules.

Plusieurs chercheurs ont utilisé des techniques différentes pour effectuer une vaste expérience et études théoriques sur les moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité d'une variété de composés organiques fluorescents telle que la coumarine [90-93]. Dans ce contexte, ces composés ont reçu une attention particulière en raison de leur importance croissante dans la photophysique et la photochimie.

Dans la présente étude nous reproduisons l'estimation des moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité de deux familles coumariniques (voir figure 4 et 5).

Nous avons effectué l'étude en fluorescence et moment dipolaire des différentes coumarines synthétisées dans les chapitres I et II. Pour cela nous avons utilisé les solvants suivants :

méthanol, chloroforme, dichlorométhane, acétonitrile, acétate d'éthyle, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde et le cyclohexane.

Ces solvants sont fournis par ALDRICH et FLOUKA qui sont spectroscopiquement purs.

III.3.2 Détermination des spectres électroniques d'absorption de fluorescence et des moments dipolaires

III.3.2.1 Spectres électroniques :

Pour les spectres d'absorptions UV visible mesurés, les concentrations sont de $3.2 \cdot 10^{-5} \text{M}$. Pour les huit composés **3a, 4a, 5a, 3b, 4b, 5b, 3c** et **4c** qui sont réalisés juste après dissolution dans des solvants organiques qui donnent deux bandes distinctes, nous remarquons que les longueurs d'ondes d'absorption des coumarines substituées dans divers solvants ne sont pas affectées par la polarité du solvant. Ces spectres représentent deux types de transitions $n \rightarrow \pi^*$ et $\pi \rightarrow \pi^*$ avec des valeurs des coefficients d'extinction molaire comprises entre 3119 et 6973 cm^{-1} .

Toutefois la transition $n \rightarrow \pi^*$ pourrait être localisée sur le carbone en position 2 portant la fonction carbonyle ou imine. En effet l'angle C(8a) O C(2) est de 122° [94] indiquant ainsi une hybridation sp^2 de l'atome d'oxygène correspondant à des paires libres de cet atome qui occupe une orbitale $2p_z$ ayant donc un caractère π assez important avec le noyau de la coumarine. Très certainement, la transition $n \rightarrow \pi^*$ est totalement recouverte par celle de $\pi \rightarrow \pi^*$, ce qui pourrait en partie expliquer le grand épaulement obtenu entre les pics 250-290 nm. Il est à noter que l'oxygène du carbonyle et de l'hydroxyle représentent des sites réactionnels dans la résonance du noyau avec le substituant. Les spectres possédant un hydroxyle en position 7 présentent une large bande vers les grandes longueurs d'onde. Cette bande correspond donc à un recouvrement de plusieurs transitions dont celle de la forme mésomère, aboutissant à deux formes limites (**Figure 6**).

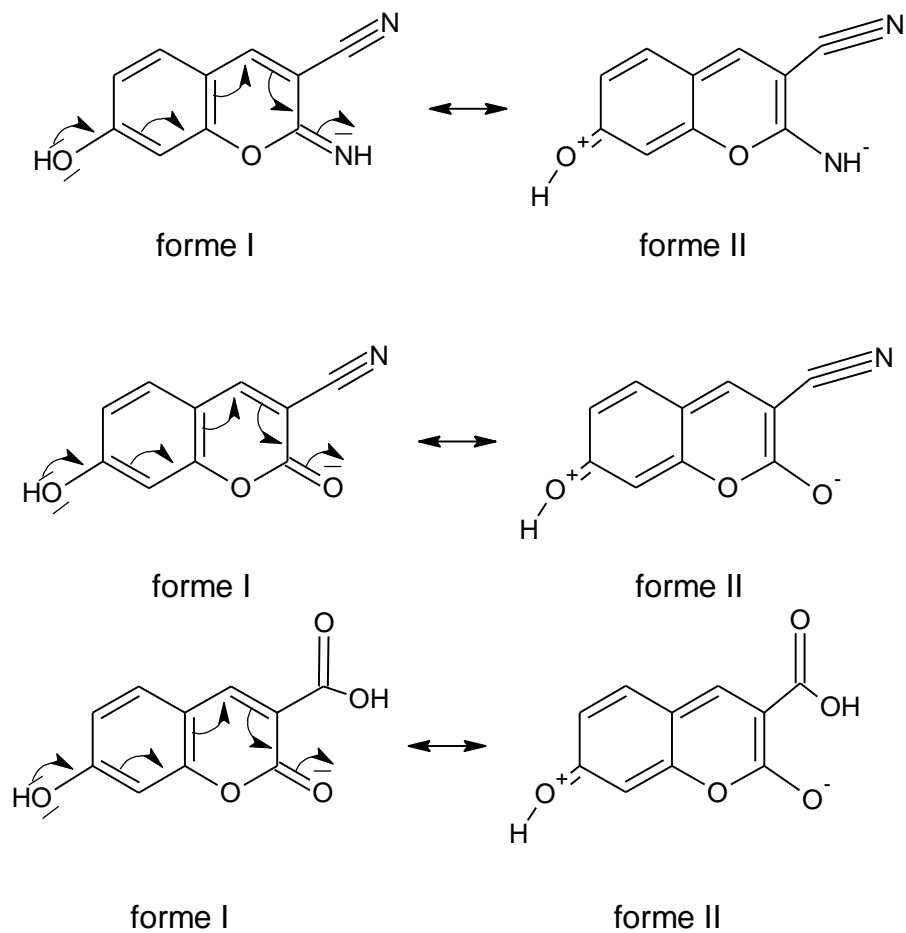


Figure 6

À cause de ces diverses transitions, les dérivés avec un hydroxyle en position 7 sont plus sensibles à la polarité du solvant.

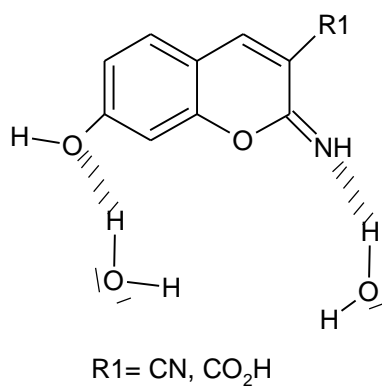
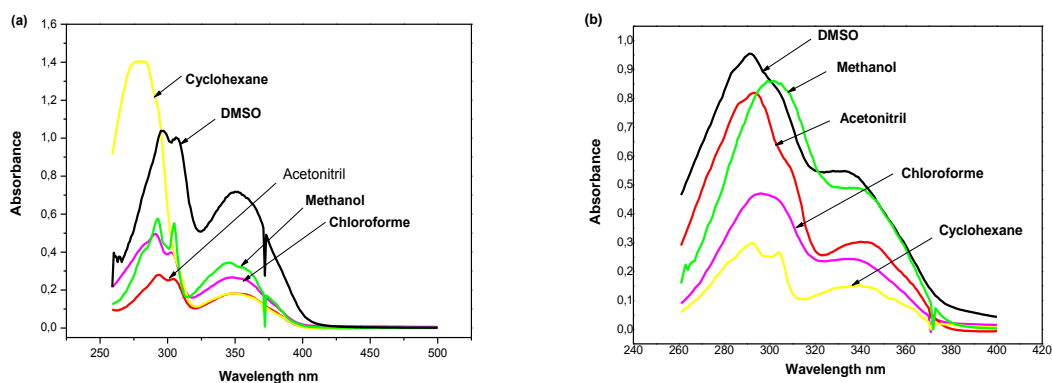


Figure 7

La forme I (Figure 6) est prédominante à l'état fondamental S_0 , tandis que le poids statistique de la forme résonante II (Figure 6) augmente à l'état excité. Ainsi l'état excité singulet S_1 de ces composés pourrait être identifié comme un état caractéristique de transfert de charge intramoléculaire (TCI). En plus, il est à souligner que le transfert de charge intramoléculaire est toujours en compétition avec les transitions de transfert de charge intramoléculaire de déformation (TCID). En effet, cette dernière transition (TCID), ne favorise pas la fluorescence mais plutôt le processus de désactivation non radiatif. Ainsi, le processus de conversion interne est en compétition avec la fluorescence. C'est pourquoi, on peut attribuer la désactivation non radiative de ces molécules par l'existence de transfert de charge de déformation avec un poids statistique de la forme limite (TCID) qui dépend des capacités donneurs ou accepteurs électroniques des substituants et de la polarité du solvant. Par ailleurs, il est à noter qu'un déplacement des bandes d'absorption et de fluorescence n'est pas observé ; ce phénomène s'explique par l'existence d'interactions spécifiques solvant-soluté dont la plupart sont assignées à des liaisons hydrogène entre nos molécules et les solvants utilisés (Figure 7). Les liaisons hydrogène ne dépendent donc pas seulement du caractère donneur-accepteur de proton entre le solvant et les groupes fonctionnels des molécules étudiées mais aussi des forces hydrophobes entre le solvant et les coumarines substituées.



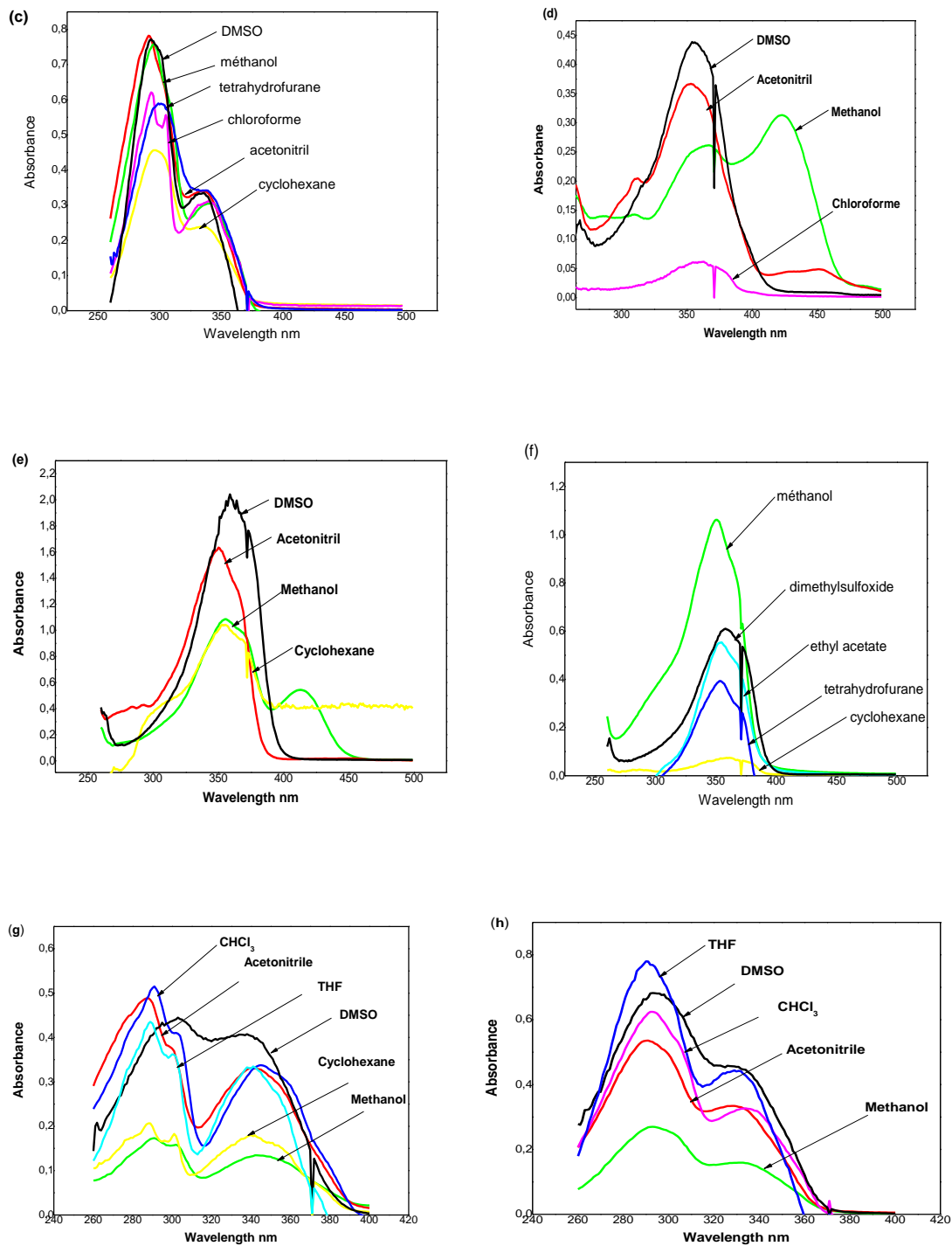
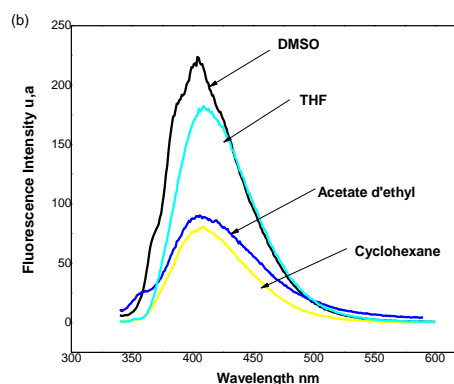
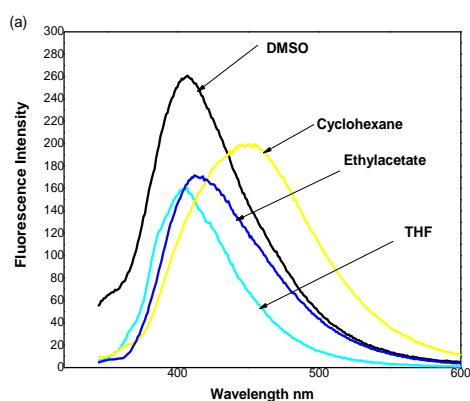


Figure 8 : (a–h): Spectres d'absorption des composés (a) 3a, (b) 4a, (c) 5a, (d) 3b, (e) 4b, (f) 5b, (g) 3c, (h) 4c dans différents solvants.

III.3.2.2 Spectre électronique de fluorescence:

Tous les composés que nous avons soumis à l'analyse de fluorescence possèdent un spectre de fluorescence avec une bande d'émission autour des 400 nm⁻¹.

A titre d'exemple, le spectre d'émission de fluorescence du composé **3a** possède une bande d'émission qui se situe à 407 nm dans l'acétonitrile en passant à 411 nm dans le chloroforme. Le composé **4a** émet à 408 nm pour le méthanol, à 407 nm dans l'acétonitrile et à 411 nm dans le diméthylsulfoxyde. Dans le tableau 1 nous donnons toutes les valeurs des longueurs d'ondes correspondant aux maxima des bandes d'émission de fluorescence des coumarines étudiées à 293K°. Nous remarquons que pour nos composés nous n'avons pas un important déplacement bathochromique de la bande d'émission de fluorescence, en passant des solvants non polaires aux solvants polaires. Nous avons noté que les pics étaient presque les mêmes pour tous les composés.



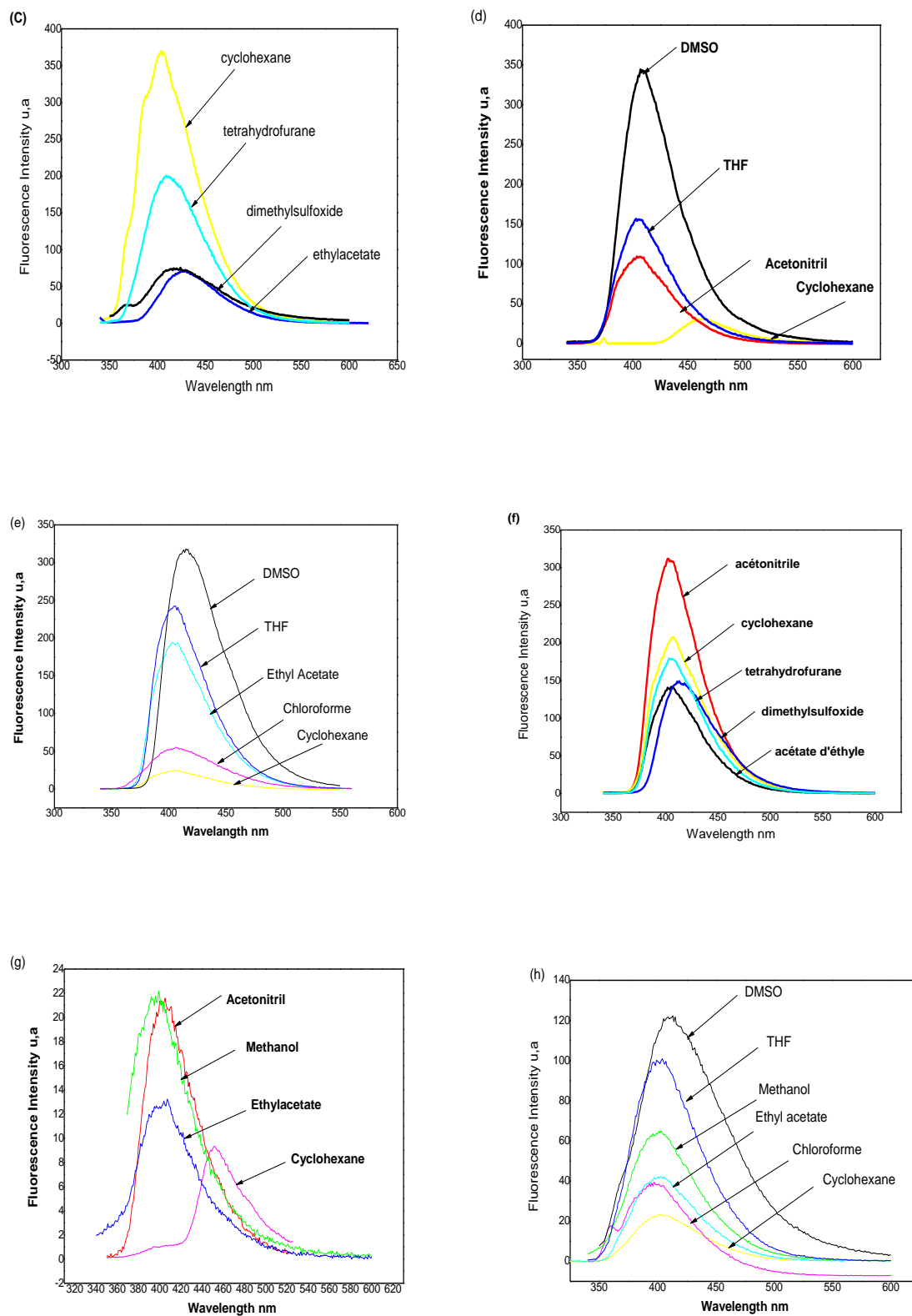


Figure 9 : (a–h): Spectres d'émission de fluorescence des composés (a) **3a**, (b) **4a**, (c) **5a**, (d) **3b**, (e) **4b**, (f) **5b**, (g) **3c**, (h) **4c** dans différents solvants.

Tableau1: Les caractéristiques spectroscopique et photophysique des composés 3(a-b-c), 4(a-b c) et 5 (a,b) dans différents solvants.

composé	(Solvent)	λ_{abs} (nm)	ϵ ($\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)	λ_{ex} (nm)	λ_{em} (nm)	$(\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f)$ (cm^{-1})	Φ_f
3a	DMSO	347	22405		406	4188	$1,24 \cdot 10^{-3}$
	Acétonitrile	348	22231		407	4166	$1,19 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	349	10501	273	408	4143	$1,72 \cdot 10^{-3}$
	THF	350	10496		409	412	$6,81 \cdot 10^{-2}$
	Ethyl Acetate	351	5581		410	4099	$8,42 \cdot 10^{-2}$
	Chloroforme	352	7974		411	4078	$9,46 \cdot 10^{-2}$
4a	DMSO	334	17307		405	5248	$2,20 \cdot 10^{-3}$
	Acétonitrile	336	9246		407	5192	$1,82 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	337	15381	265	408	5164	$0,58 \cdot 10^{-2}$
	THF	338	8387		409	5136	$2,06 \cdot 10^{-3}$
	Ethyl Acetate	339	7455		410	5108	$9,61 \cdot 10^{-2}$
	Chloroforme	340	7440		411	5081	$0,58 \cdot 10^{-3}$
5a	cyclohexane	342	6433		412	4968	$2,07 \cdot 10^{-2}$
	DMSO	335	10343		412	5314	$7,2 \cdot 10^{-2}$
	Acétonitrile	336	10503		411	5638	$1,24 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	337	9328	266	409	4790	$0,30 \cdot 10^{-3}$
	THF	338	10747		408	7363	$2,77 \cdot 10^{-2}$
	Ethyl Acetate	339	4144		407	3459	$2,38 \cdot 10^{-2}$
3b	Chloroforme	340	9720		406	5459	$1,28 \cdot 10^{-3}$
	cyclohexane	341	7427		405	5460	$1,71 \cdot 10^{-2}$
	DMSO	355	13549		409	3719	$2,2 \cdot 10^{-3}$
	Acétonitrile	356	11275		408	3580	$8,60 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	358	7973	314	410	3543	$6,91 \cdot 10^{-2}$
	THF	360	10829		412	3506	$2,62 \cdot 10^{-2}$
4b	Ethyl Acetate	362	13087		414	3470	$7,2 \cdot 10^{-2}$
	Chloroforme	364	18036		415	3376	$3,42 \cdot 10^{-2}$
	DMSO	355	58565		401	3552	$1,23 \cdot 10^{-3}$
	Acétonitrile	352	50206		402	3533	$0,59 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	354	33522	314	404	3496	$0,30 \cdot 10^{-3}$
	THF	355	19771		405	3478	$1,02 \cdot 10^{-3}$
5b	Ethyl Acetate	356	32765		406	3459	$5,97 \cdot 10^{-2}$
	Chloroforme	359	14407		408	3345	$5,09 \cdot 10^{-2}$
	cyclohexane	361	30435		411	3370	$1,05 \cdot 10^{-2}$
	DMSO	357	19853		401	3599	$2,15 \cdot 10^{-3}$
	Acétonitrile	357	9262		402	3839	$3,62 \cdot 10^{-3}$
	Methanol	356	20687	324	403	3416	$1,48 \cdot 10^{-3}$
3c	THF	356	24147		407	3070	$3,54 \cdot 10^{-3}$
	Ethyl Acetate	355	16077		405	3478	$2,74 \cdot 10^{-3}$
	Chloroforme	355	18271		414	3546	$1,95 \cdot 10^{-2}$
	cyclohexane	355	12493		404	3557	$5,2 \cdot 10^{-3}$
	DMSO	337	18271		396	4421	$1,54 \cdot 10^{-2}$
	Acétonitrile	339	9262		398	4373	$3,32 \cdot 10^{-3}$
4c	Methanol	341	45357	314	400	4325	$6,63 \cdot 10^{-3}$
	THF	342	12493		401	4302	$7,70 \cdot 10^{-3}$
	Ethyl Acetate	344	16077		403	4256	$1,09 \cdot 10^{-1}$
	Chloroforme	345	17715		404	4233	$1,42 \cdot 10^{-2}$
	DMSO	330	13210		400	5303	$2,74 \cdot 10^{-2}$
	Acétonitrile	331	10625		401	5273	$8,16 \cdot 10^{-3}$
5	Methanol	332	27696	322	402	5245	$4,92 \cdot 10^{-3}$
	THF	333	14289		403	5216	$1,73 \cdot 10^{-2}$
	Ethyl Acetate	334	16077		404	5187	$3,06 \cdot 10^{-2}$
	Chloroforme	335	17582		405	5159	$1,17 \cdot 10^{-3}$
	cyclohexane	336	12797		406	5131	$8,28 \cdot 10^{-2}$

(λ_{ex} : longueurs d'onde d'excitation, λ_{em} : longueur d'onde d'émission, $\nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}}$: difference des Stokes, Φ_f : rendement quantique).

III.3.2.3 Spectre d'excitation:

Pour tous les composés **3** (a, b,c), **4** (a, b,c) et **5** (a,b) les spectres d'excitation mesurés dans chacun des solvants ont été similaires au spectre d'absorption et ne varient pas avec la longueur d'onde d'émission (**Figure.10**). Cela est dû au fait que les espèces visibles sur le spectre d'absorption sont également responsables de l'émission de fluorescence.

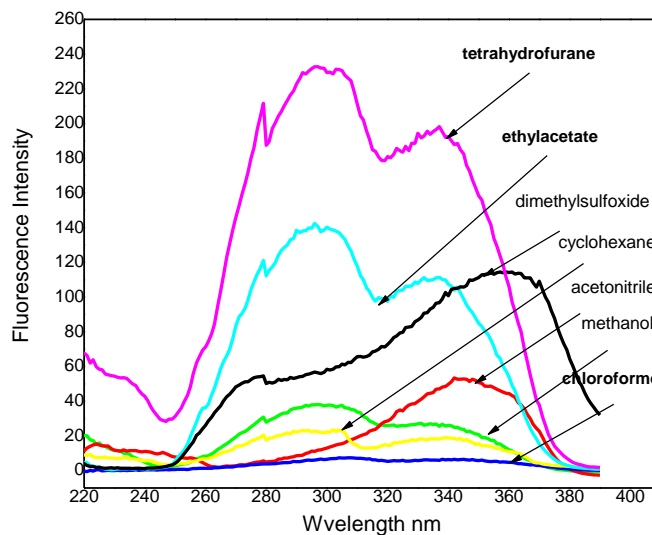


Figure.10: Spectre d'excitation du composé 4a dans différents solvants

III.3.3 Rendements quantiques de la fluorescence :

Les rendements quantiques Φ_f sont déterminés à la longueur d'onde d'excitation prise du spectre d'absorption pour chaque composé et pour chaque solvant (Tableau 1).

Nous avons noté que le rendement quantique est faible dans le méthanol pour les huit composés. Il augmente dans l'acétonitrile. Pour le tétrahydrofurane le rendement quantique des composés est le plus élevé. Ces molécules paraissent dans le même ordre de grandeur de fluorescence entre 10^{-2} et 10^{-3} . Ce qui est loisible de les considérer comme de bons fluorophores.

Les rendements quantiques de fluorescence (Φ) ont été déterminés en utilisant la formule classique:

$$\Phi_X = (\Phi_S \cdot A_S \cdot F_X \cdot n_X^2) / (A_X \cdot F_S \cdot n_S^2)$$

Où «A» est l'absorbance à la longueur d'onde d'excitation, "F" l'aire sous la courbe de fluorescence, et "n" est l'indice de réfraction des solvants utilisés. Les indices « S » et « X » réfèrent le standard et le symbole du composé pour lequel on veut calculer le rendement quantique de la fluorescence respective. La fluorescéine dis sodique ($\Phi = 0.9$) est utilisée comme standard.

III.3.4 Spectres des binaires :

Pour montrer simultanément l'influence de la polarité du solvant et de la concentration des composés sur l'intensité de la fluorescence nous avons fait respectivement des dilutions sur les composés **3b** et **5b** préparés dans des concentrations de $3.2 \cdot 10^{-5}$ M dans l'acétonitrile.

Préparation des solutions : (dans des fioles de 10 cc).

100% ACN : le composé à la concentration de $3.2 \cdot 10^{-5}$ M

90% ACN : 9 ml de solution 1 + 1ml H₂O

70% ACN : 7 ml de solution 1 + 3ml H₂O

50% ACN : 5 ml de solution 1 + 5ml H₂O

30% ACN : 3 ml de solution 1 + 7ml H₂O

10% ACN : 1 ml de solution 1 + 9ml H₂O

Le spectre U.V/VIS du composé **3b** dans l'acétonitrile montre une bande située autour de 350 nm attribuable à la transition $\pi-\pi^*$. Par contre la transition $n-\pi^*$ apparaît comme épaulement autour de 290 nm. Nous remarquons que par dilution l'intensité des deux bandes diminue et la transition $\pi-\pi^*$ subit un déplacement bathochromique.

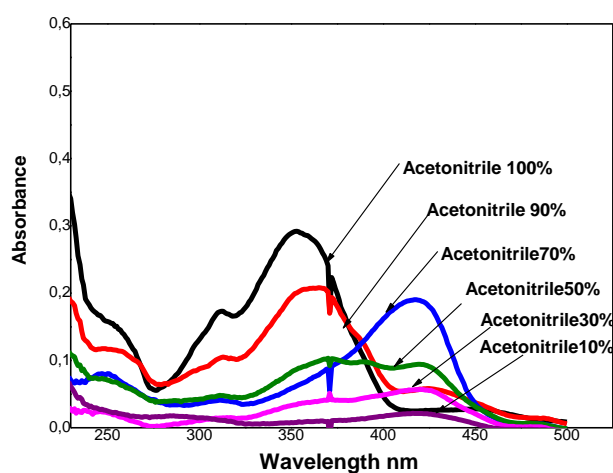


Figure.11: Spectre d'absorption du composé **3b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

Le spectre d'émission du composé **3b** montre un changement par dilution. Nous remarquons l'existence d'un pic à 402 nm (100%ACN) à 405 nm (90%ACN). Nous soulignons que l'intensité de la fluorescence diminue avec un effet bathochromique pour une solution plus polaire et moins concentrée.

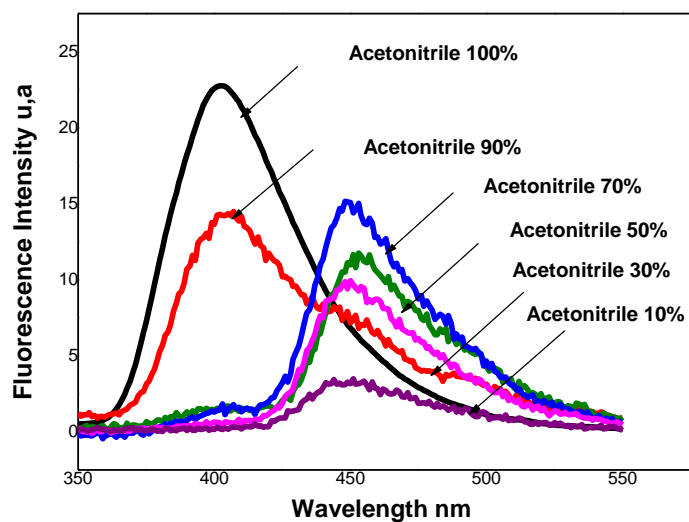


Figure.12: Spectre d'émission du composé **3b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

Les spectres d'excitations mesurés pour chaque solvant et pour chaque composé ressemblent assez parfaitement aux spectres d'absorptions. Ce qui confirme nos résultats.

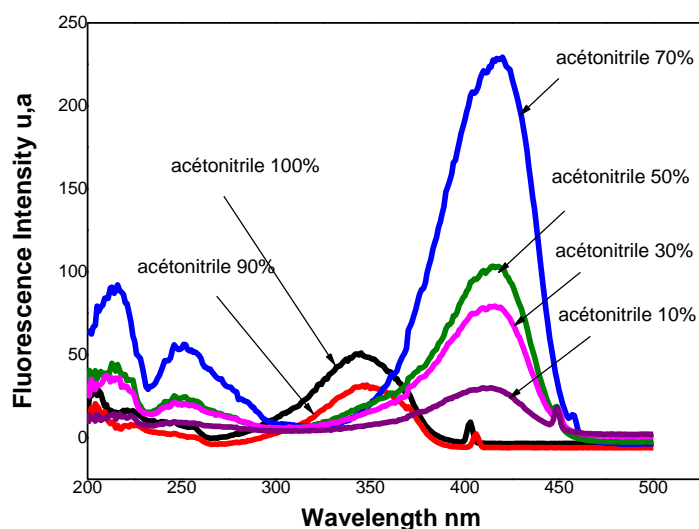


Figure.13: Spectre d'excitation du composé **3b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

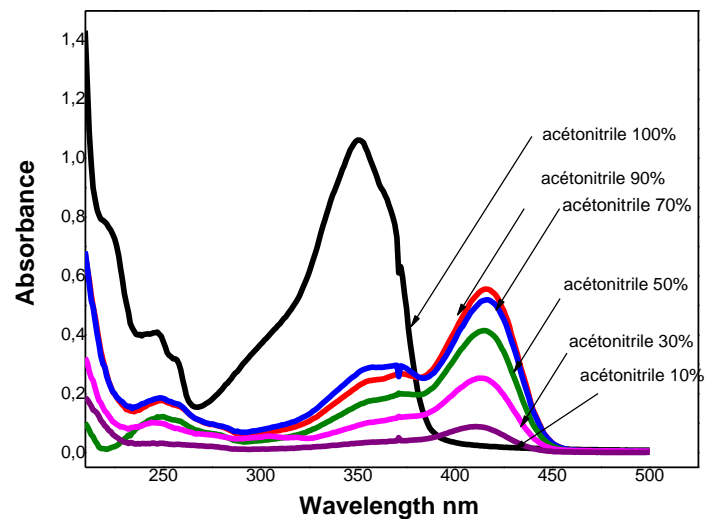


Figure.14: Spectre d'absorption du composé **5b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

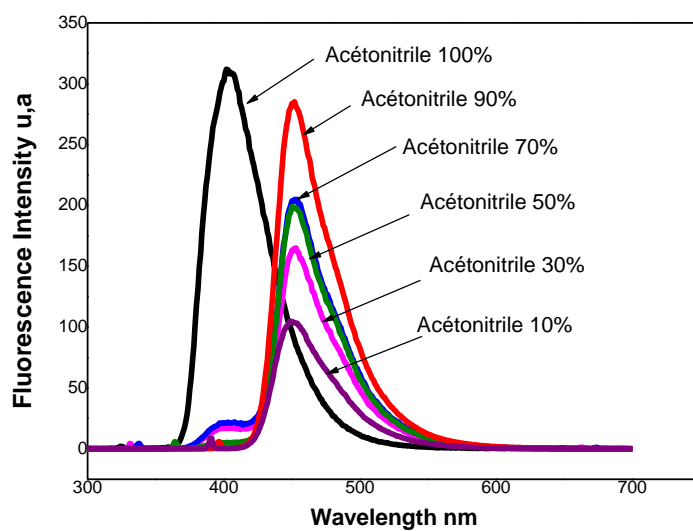


Figure.15: Spectre d'émission du composé **5b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

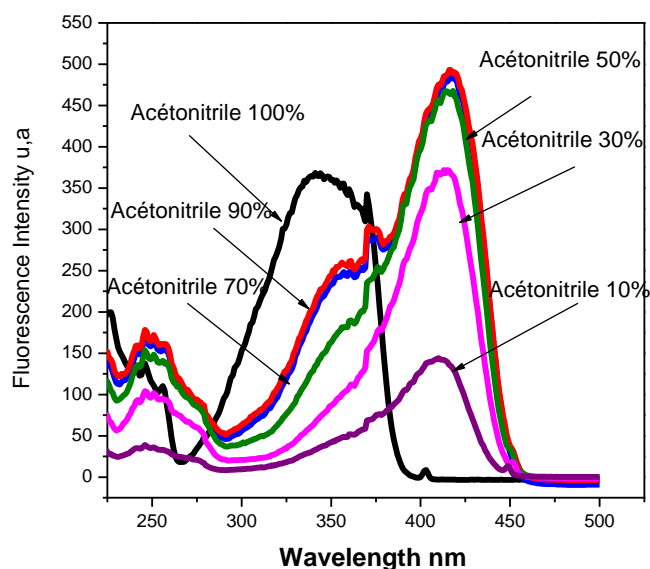


Figure.16: Spectre d'excitation du composé **5b** dans l'acétonitrile-H₂O (mélange binaire).

Tableau 2: Les caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés **3b** et **5b** dans le mélange binaire (H₂O-acétonitrilee).

	$\lambda_{\text{abs}}(\text{nm})$	$\epsilon (\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$	$\lambda_{\text{ex}}(\text{nm})$	$\lambda_{\text{em}}(\text{nm})$	$\nu_{\text{abs}}-\nu_{\text{em}} (\text{cm}^{-1})$	I (u.a)
100% ACN 3b	353	9125	312	402	3453	23
90% ACN 3b	424	17647	314	405	2706	15
70% ACN 3b	365	6500			14524	
70% ACN 3b	418	5944	329	457	2042	14
50% ACN 3b	422	2918	332	448	1375	11
50% ACN 3b	372	3206			4561	
30% ACN 3b	420	1778	334	445	1338	10
30% ACN 3b	370	1600			4555	
10% ACN 3b	416	669	332	448	1717	3
100% ACN 5b	350	33181	325	402	3696	309
90% ACN 5b	416	17366	323	453	1963	260
90% ACN 5b	359	7514			5780	
70% ACN 5b	416	16209	338	541	1865	200
70% ACN 5b	360	8940			5606	
50% ACN 5b	414	12941	397	450	1932	190
50% ACN 5b	366	5940			5100	
30% ACN 5b	414	1993	397	450	1932	160
30% ACN 5b	360	3363			5555	
10% ACN 5b	411	2753	391	410	-----	100
10% ACN 5b	355	1170			3779	

III.3.5 Moment dipolaire :

III.3.5.1 Calcul du moment dipolaire par la méthode théorique (Méthode de simulation) :

La méthode DFT [95,96] est exécutée par l'ensemble du Gaussian 03 qui a été largement utilisée depuis longtemps [97]. Toutes les structures sont optimisées par la base 6-31+G (d,p).

Les vibrations harmoniques sont calculées afin de caractériser les structures des différents dérivés des chromenes. Les interactions soluté-solvant sont évaluées en utilisant le modèle de polarisation continuum (CPCM) [98] dans lequel la cavité est considérée comme un modèle d'unités d'atomes topologique (UATM).

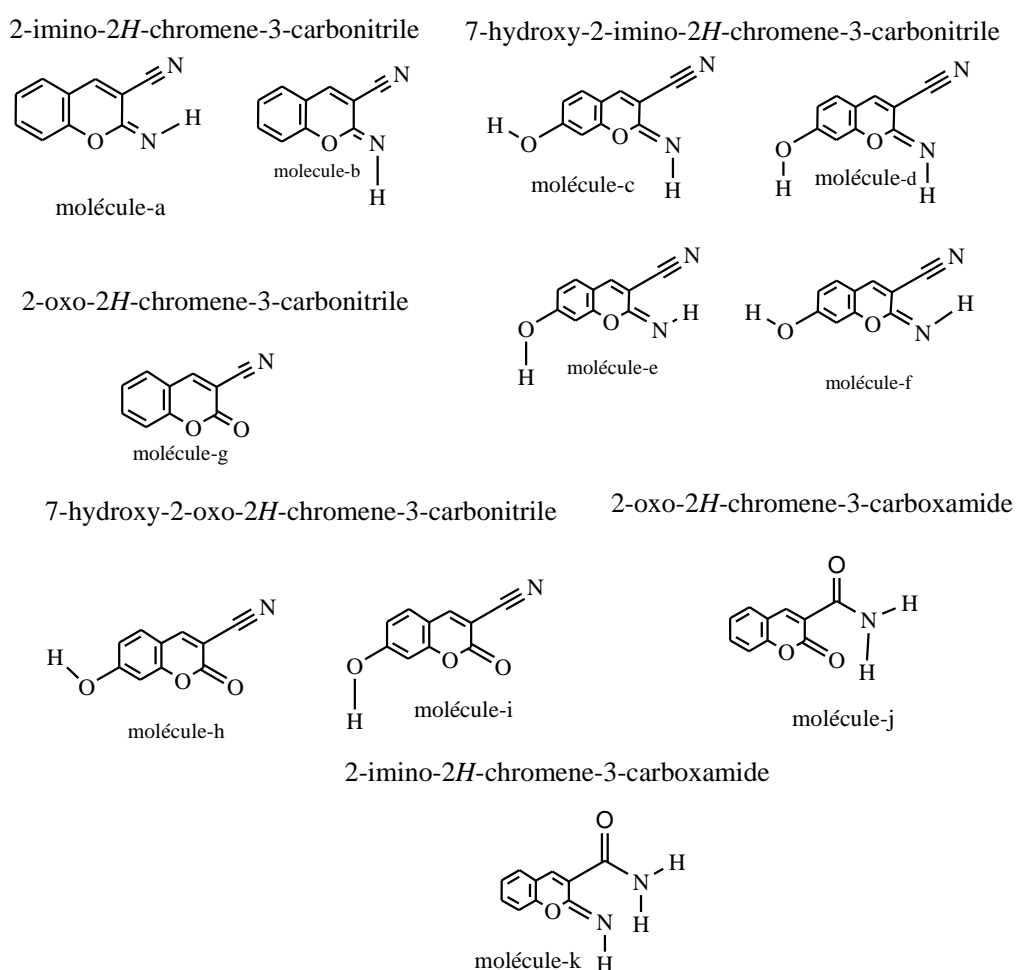


Figure.17: Représentation des différents structures (rotation, nomenclature adoptée représentée dans le schéma).

Tableau 3 : Energies relative $\Delta E_{(ZPVE)}$ (kcal/mol) dans la phase gaz, energies relative ΔE_0 dans la phase solvant, moment dipolaire (Debye) calculé par la méthode DFT.

composés	Phase gas ($\epsilon=1.000$)		DMSO ($\epsilon=46.826$)		Acétonitrilee ($\epsilon=35.688$)		Methanol ($\epsilon=32.613$)		Chloroforme ($\epsilon=4.7113$)	
	$\Delta E_{(ZPVE)}$	μ	ΔE_0	μ	ΔE_0	μ	ΔE_0	μ	ΔE_0	μ
2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile										
molecule-a	01,23	06,35	01,91	09,05	01,83	09,01	01,81	08,99	0,003	08,37
molecule-b	00,00	07,48	00,00	10,61	00,00	10,59	00,00	10,58	00,00	09,83
7-hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile										
molecule-c	00,06	08,72	00,00	12,71	00,00	12,69	00,00	12,68	00,00	11,70
molecule-d	00,00	07,63	00,07	11,00	00,07	10,98	00,04	10,90	0,0002	10,15
molecule-e	00,80	06,05	01,81	08,73	01,73	08,70	01,65	08,68	01,45	08,05
molecule-f	01,15	07,94	01,75	11,59	01,72	11,56	01,64	11,53	01,54	10,67
2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile										
molecule-g	---	08,34	---	11,85	---	11,81	---	11,80	---	10,98
7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile										
molecule-h	00,36	09,89	00,00	14,36	00,00	14,32	00,01	14,31	00,14	13,24
molecule-i	00,00	08,20	00,03	11,81	00,01	11,78	00,00	11,76	00,00	10,90
2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide										
molecule-j	---	04,00	---	05,57	---	05,56	---	05,55	---	05,19
2-imino-2H-chromene-3-carboxamide										
molecule-k	---	04,28	---	05,80	---	05,79	---	05,78	----	05,43

Tableau 4 :

Dans le tableau 4 nous rapportons le calcul du rayon du rotamère le plus stable obtenue dans la phase liquide par la méthode B3LYP / 6-31+G(d,p).

Composés	a_0 (Å°) rayon moléculaire
2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile	4,53
7-hydroxy-2-imino-2H-chromene-3-carbonitrile	4,45
2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile	4,60
7-hydroxy-2-oxo-2H-chromene-3-carbonitrile	4,46
2-oxo-2H-chromene-3-carboxamide	4,66
2-imino-2H-chromene-3-carboxamide	4,71

III.3.5.2 Résultat et discussion:

Stabilité relative :

La figure 18 représente les différentes structures de tous les rotamères des dérivés du -2H-chromenes à l'état excité. Les énergies relatives pour les différents rotamères sont calculées par la méthode DFT (voir tableau 3). Nous rapportons dans ce travail que les différents rotamères présentent des variations d'orientations de la position du OH, NH et le H ne présente aucune variation sur la stabilité relative des molécules. Les énergies relatives sont basses. Ce qui suggère que les molécules sont à température ambiante.

L'étude des interactions soluté-solvant est basée sur le modèle de continuum CPCM qui permet de déterminer le rotamère le plus abondant avec une stabilité assez bonne.

Les paramètres énergétiques des différentes formes des rotamères calculés par la méthode B3LYP / 6-31+G(d,p) sont donnés dans le tableau 3, sauf pour le -2- imino-2H-chromene-3-carbonitrile . L'introduction du solvant dans le 7-hydroxy-2oxo-2H-chromene -3- carbonitrile modifie la priorité des rotamères. Il convient de mentionner que les énergies relatives restent basses.

Moment dipolaire :

Le moment dipolaire reflète le degré de répartition des charges dans une molécule. Habituellement, il est utilisé pour illustrer une variété de propriétés physiques et chimiques. Les moments dipolaires des dérivés des chromenes ont été calculés par la méthode B3LYP / 6-31+G(d,p) (voir tableau 3). Comme chacun peut le constater, il apparait une variation importante dans le moment dipolaire de la phase gazeuse vers la phase de l'état liquide. Il est

à noter que les valeurs du moment dipolaire sont plus élevées à la phase liquide. La valeur du moment dipolaire augmente avec la constante diélectrique dans l'ordre suivant :

DMSO > Acétonitrilee > Methanol > THF > gas phase.

Nous avons remarqué qu'il existe une corrélation directe entre le moment dipolaire et l'ordre de stabilité des molécules. Le rotamère polaire présente un moment dipolaire élevé dans des solvants polaires, ce qui fait croître la stabilité de la molécule.

III.3.6 Calcul du moment dipolaire par la méthode solvatochromique :

Afin de déterminer les moments dipolaires de l'état fondamental et excité, nous avons utilisé la méthode solvatochromique. Selon cette méthode, le déplacement des fréquences d'absorption des molécules provient d'interactions soluté-solvant. Les expressions des déplacements solvatochromiques sont données par les équations de A. Kawski et P. Bojarski [99]: (eq1-eq2).

$$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f = S_1 f(\varepsilon, n) + const \quad \text{eq (1)}$$

$$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f = -S_2 \Phi(\varepsilon, n) + const \quad \text{eq (2)}$$

$$\Phi(\varepsilon, n) = f(\varepsilon, n) + 2g(n) \quad \text{eq (3)}$$

$$g(n) = \frac{3}{2} \frac{n^4 - 1}{(n^2 + 2)^2} \quad \text{eq (4)}$$

ν_a et ν_b représentent respectivement les maxima des nombres d'ondes d'absorption et de fluorescence.

$f(\varepsilon, n)$ [Kawski] et $\Phi(\varepsilon, n)$ [Bojarski]

L'expression de $f(\varepsilon, n)$ et $\Phi(\varepsilon, n)$ sont données ci-après [120]:

$$f(\varepsilon, n) = \frac{2n^2 + 1}{n^2 + 2} \left[\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right] \quad \text{eq (5)}$$

$$\Phi(\varepsilon, n) = \left(\frac{2n^2 + 1}{(n^2 + 2)} \left(\frac{\varepsilon - 1}{\varepsilon + 2} - \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) + \frac{3(n^4 - 1)}{(n^2 + 2)^2} \right) \quad \text{eq (6)}$$

Dans l'équation (5) et (6) ε et n représentent respectivement la constante diélectrique et l'indice de réfraction du solvant. Leurs valeurs sont regroupées dans le tableau suivant :

Les valeurs des paramètres de polarité des solvants calculés $f(\varepsilon, n)$ et $\Phi(\varepsilon, n)$ sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5: Valeurs des fonctions des solvants utilisées

N°	Solvant	μ	ε	n	$f(\varepsilon, n)$	$\Phi(\varepsilon, n)$
1	Dimethylsulfovide	3.9	46.7	1.478	0.841	1.488
2	Acétonitrile	3.45	37.5	1.344	0,863	1.331
3	Methanol	1.70	32.7	1.328	0.855	1.302
4	Tetrahydrofurane	1.75	7.58	1.407	0,5492	1.102
5	Ethyl acetate	1.88	6.02	1.372	0,489	0,996
6	Chloroforme	1.15	4.81	1.446	0,371	0,972
7	Cyclohexane	0.00	2.02	1.426	-0,003	0,575

A partir de l'équation (1) et (2) l'expression des pentes S1 et S2 sont données ci-après.

$$S_1 = \frac{2(\mu_e - \mu_g)^2}{hca_0^3} \quad \text{eq (7)}$$

$$S_2 = \frac{2(\mu_e^2 - \mu_g^2)}{hca_0^3} \quad \text{eq (8)}$$

$h = 6,62 \cdot 10^{-27}$ erg.s est la constante de Planck.

$c = 3 \cdot 10^{10}$ cm/s est la célérité de la lumière.

a_0 est le rayon de la cavité d'Osanger du soluté [100-101]. Sa valeur est obtenue à partir de la formule suivante prise de l'équation de Suppan : $a_0 = (3M / 4\pi\delta N)^{1/3}$

M = la masse molaire du soluté

N = nombre d'Avogadro

δ = densité du soluté

La détermination des pentes des droites obtenues à partir des équations (1) et (2) nous a permis de calculer les moments dipolaires au premier état excité des coumarines.

La mesure des moments dipolaires se fait directement à partir des équations (9) et (10).

$$\mu_g = \frac{|S_2 - S_1|}{2} \left(\frac{hca_0^3}{2S_1} \right)^{1/2} \quad \text{eq (9)}$$

$$\mu_e = \frac{|S_2 + S_1|}{2} \left(\frac{hca_0^3}{2S_1} \right)^{1/2} \quad \text{eq (10)}$$

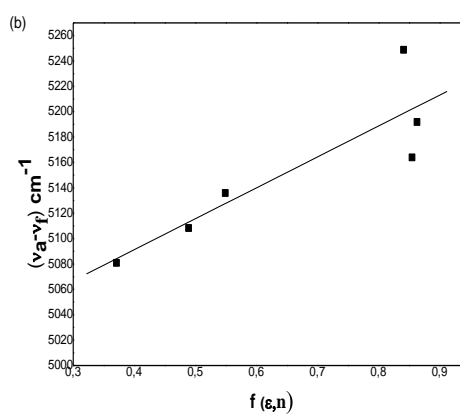
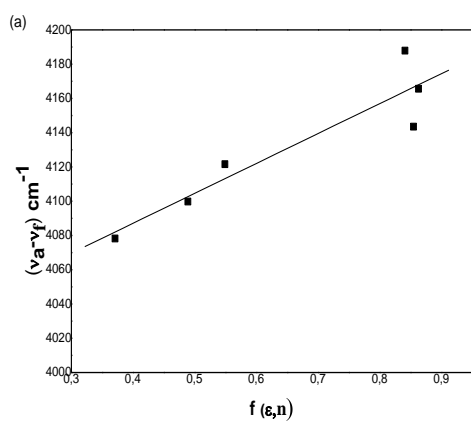
$$\frac{\mu_e}{\mu_g} = \frac{|S_2 + S_1|}{|S_2 - S_1|} \quad S_2 > S_1 \quad \text{eq (11)}$$

Les moments dipolaires du premier état excité et de l'état fondamental sont déterminés à partir des pentes S_1 et S_2 des graphes de $(\nu_a-\nu_f)$ et $(\nu_a+\nu_f)$ en fonction de $f(\epsilon,n)$ et $\Phi(\epsilon,n)$ respectivement dans différents solvants (voir tableau 6). La corrélation de A. Kowski et P. Bojarski, sont regroupés dans le tableau 7.

Tableau 6: Données solvatochromique de 3 (a.b.c), 4 (a,b,c) et 5 (a,b).

Solvant	$\bar{\nu}_a$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)
DMSO				
3a	28818,44	24630,54	4187,90	53448,98
4a	29940,12	24691,36	5248,76	54631,48
5a	29673,59	23866,35	5807,24	53539,94
3b	28169,01	24449,88	3719,13	52618,89
4b	28490,03	224570,02	3552,37	53427,68
5b	27700,83	24154,59	3546,24	51855,42
3c	29673,59	25252,52	4421,06	54926,12
4c	30211,48	25000,00	5303,03	55303,03
Acétonitrile				
3a	28735,63	24449,88	4165,61	53305,66
4a	29673,59	24509,80	5191,88	54331,93
5a	29850,75	24213,07	5637,67	54063,82
3b	28089,88	24570,02	3580,08	52599,69
4b	28490,03	24875,62	3533,46	53284,71
5b	28653,29	24813,89	3839,40	53467,18
3c	29411,76	25125,63	4372,89	54624,15
4c	30211,48	24937,65	5273,82	55149,14
Methanol				
3a	28735,63	24449,88	4143,49	53163,10
4a	29585,80	24449,88	5163,78	54183,39
5a	29673,59	24271,84	5401,74	53945,43
3b	27624,31	24570,02	3542,72	52323,20
4b	28248,59	24813,89	3496,11	53001,06
5b	28169,01	24570,02	3598,99	52739,03
3c	29239,76	25125,63	4325,51	54325,51
4c	30120,48	24813,89	5244,86	54996,10
THF				
3a	28653,29	24390,24	4121,55	53021,31
4a	29585,80	24449,88	5135,92	54035,68
5a	29850,75	24390,24	5460,50	54240,99
3b	27624,31	24570,02	3505,93	52049,62
4b	28248,59	24570,02	3477,57	52860,37
5b	28248,59	24691,36	3557,23	52939,95
3c	29239,76	24752,47	4302,11	54177,42
4c	30120,48	24937,65	5216,13	54843,93

Ethyl acetate				
3a	28571,43	24271,84	4099,78	52880,27
4a	29498,52	24330,90	5108,28	53888,78
5a	28089,89	24630,54	3459,34	52720,43
3b	27548,21	24509,80	3469,72	51778,89
4b	28169,01	24570,02	3459,34	52720,43
5b	28169,01	24691,36	3477,66	52860,37
3c	29069,76	24691,36	4255,87	53883,66
4c	30030,03	24875,62	5187,64	54692,59
Chloroforme				
3a	28409,09	24213,07	4078,19	52739,99
4a	29411,76	24330,90	5080,86	53742,66
5a	27932,96	24691,36	3241,60	52624,32
3b	27548,21	24271,84	3376,14	51568,91
4b	28169,01	24449,88	3345,35	52364,96
5b	28169,014	24752,47	3416,54	52921,48
3c	28985,51	24630,54	4233,03	53822,24
4c	29940,12	24875,62	5159,39	54542,10
Cyclohexane				
3a	28248,59	-	-	-
4a	29239,76	24271,84	4967,92	53511,61
5a	29585,80	22222,22	7363,58	51808,02
3b	27397,26	-	-	-
4b	28089,89	24154,59	3369,93	52031,73
5b	27700,83	24630,54	3070,29	52331,37
3c	28901,73	-	-	-
4c	29850,74	24752,47	5131,36	54392,45



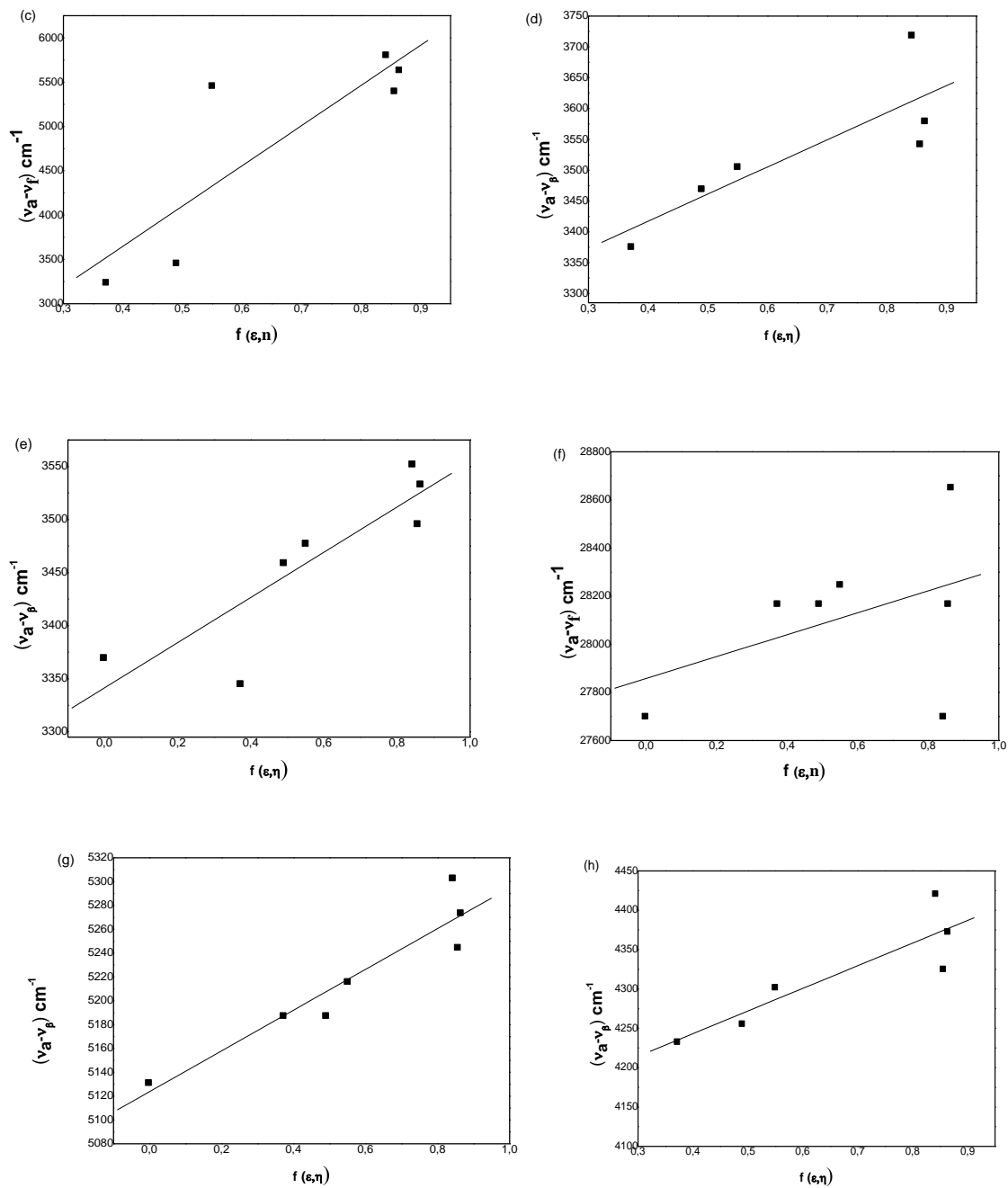
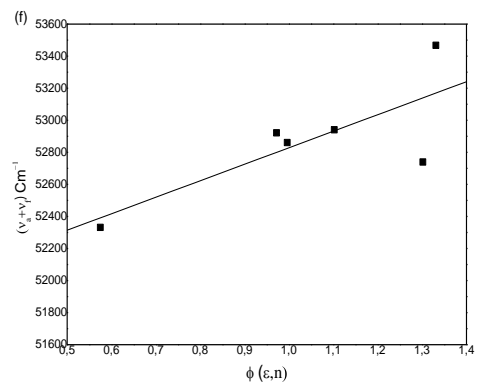
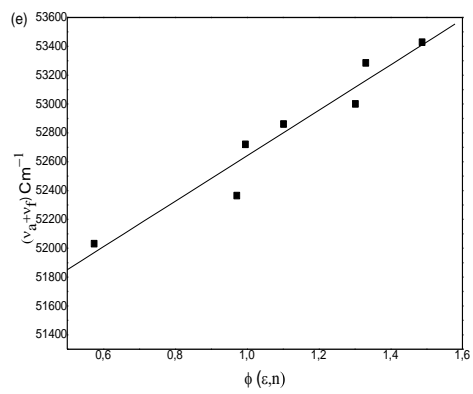
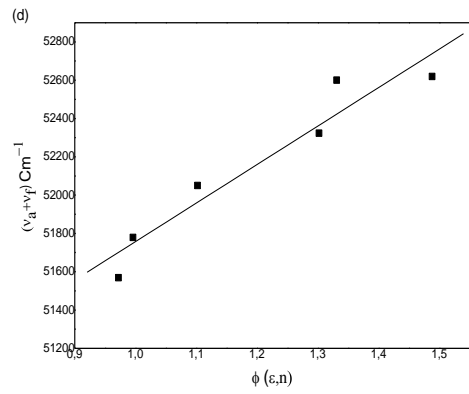
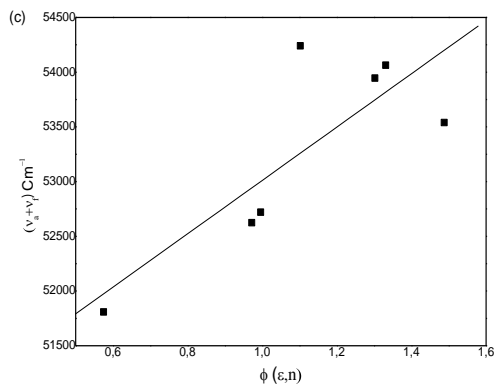
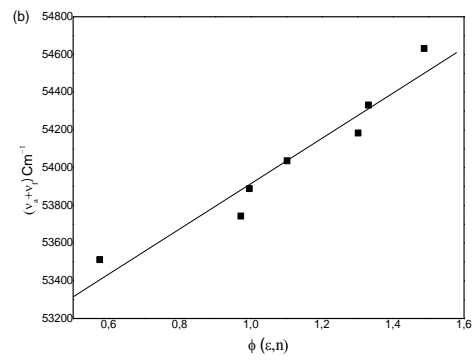
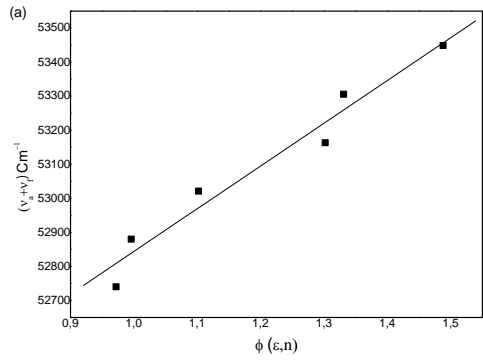


Figure 18 : (a-h) Différence des Stokes $(\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f)$ en fonction de $f(\epsilon, n)$ on utilisant Kawski équation dans divers solvants ((a) **3a**, (b) **4a**, (c) **5a**, (d) **3b**, (e) **4b**, (f) **5b**(g) **3c**, (h) **4c**).



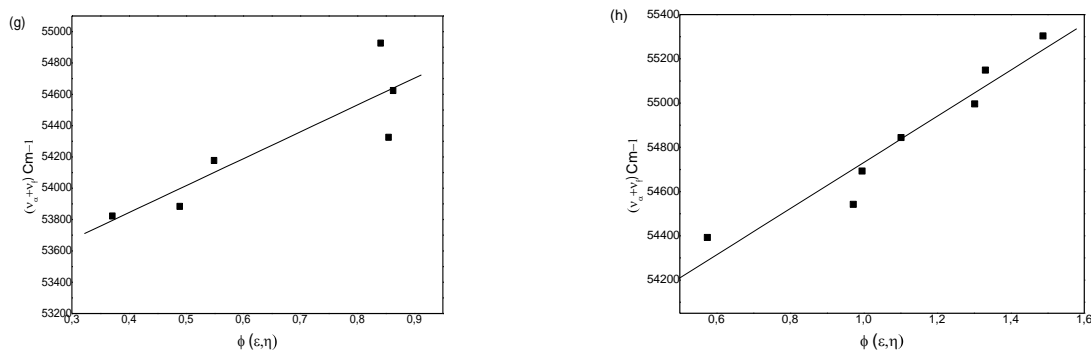


Figure 19 : (a-h) Variation des Stokes avec $\Phi(\epsilon, n)$ utilisant l'équation de P. Bojarski dans différent solvants ((a) **3a**, (b) **4a**, (c) **5a**, (d) **3b**, (e) **4b**, (f) **5b** (g) **3c**, (h) **4c**).

Les écarts entre le moment dipolaire des résultats expérimentaux et théorique (A. Kowski et P. Bojarski utilisés pour le traitement de l'effet solvatochrome (tableau 7) et le B3LYP/6-31 + G au niveau de la théorie (d, p) dans des environnements différents (Tableau 2)) expliquent que le moment dipolaire des molécules organiques dépend du procédé de transfert à l'intérieur de la molécule.

Tableau 7. Traitement statistique de corrélation des compose 3(a-c), 4(a-c) et 5(a-b)

Composé	Pente	Intersection cm^{-1}	coefficient de Correlation	de Nombre de point
Eq.(1) correlation				
3a	174,64032	4017,25205	0,92626	6
4a	266,81423	4977,06117	0,95291	7
5a	4539,06158	1832,69764	0,85162	6
3b	440,04609	3241,25485	0,83206	6
4b	212,90446	3341,41732	0,87096	7
5b	455,52659	27857,76	0.5	7
3c	287,73131	4128,11577	0,88556	6
4c	171,1274	5123,70366	0,94051	7
Eq.(2) correlation				
3a	1256,16431	51587,70541	0,97894	6
4a	1200,63853	52714,4816	0,96545	7
5a	2437,90866	50572,87876	0.81	7
3b	2010,80073	49746,58866	0,96014	6
4b	1577,36815	51063,01414	0,9662	7
5b	1029,56291	51799,29734	0.78	7
3c	1717,17569	53157,50057	0,87441	6
4c	1043,41802	53688,02224	0,96089	7

Nous donnons dans le tableau ci-après les résultats des traitements statistiques des corrélations de A. Kowski et P. Bojarski

Tableau 8 : Moments dipolaires dans l'état fondamental et excités des composés 3 (a, b, c), 4 (a, b, c) et 5 (a, b).

Molécules	Radius (Å°)	$\mu_g(D)^a$	$\mu_e(D)^b$	$\Delta\mu (D)^c$	μ_e/μ_g^d
3a	3.7896	12.87	17.03	4.16	1.32
4a	3.6700	8.49	13.35	4.86	1.57
5a	3.6955	8.29	11.20	2.91	1.35
3b	3.7290	10.04	15.67	5.63	1.56
4b	3.6712	12.16	15.95	3.79	1.31
5b	3.6811	8.96	13.75	4.79	1.53
3c	3.7635	11.28	15.82	4.54	1.40
4c	3.7558	8.83	12.29	3.46	1.39

(a) Le moment dipolaire de l'état fondamental calculé à partir de l'équation (9).

(b) Le moment dipolaire de l'état excité calculé à partir de l'équation (10).

(c) La différence du moment dipolaire calculé à partir des équations de A. Kowski et P. Bojarski (7).

(d) Le rapport μ_e et μ_g calculé à partir de l'équation (11).

Debye = 3.33564×10^{-30} c.m

III.3.7 Détermination des spectres électroniques d'absorption de fluorescence et des

moments dipolaires de la série iminocoumarine :

III.3.7.1 Spectres d'absorption en U.V/Visible :

Pour les spectres d'absorption U.V/Visible mesurés, les concentrations sont de 10^{-4} M. Les spectres d'absorption des huit composés **8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **15** et **16** sont réalisés juste après dissolution dans les solvants organiques suivant : diméthylsulfoxyde, acétonitrile, méthanol, éthyle acétate et chloroforme qui donnent deux bandes distinctes :

Le composé **8** dans tous les solvants présente une transition $n \rightarrow \pi$ sous forme d'épaulement autour des 290 nm et une transition $\pi \rightarrow \pi^*$ sous forme de palier autour des 360 nm d'intensité moindre. Il en est de même pour tous les composés **10**, **11**, **12** et **15**.

Par contre, le composé **9** montre deux bandes sous forme de palier situées autour de 295 nm et de 360 nm de faible énergie. Il en est de même pour les composés **13** et **16**.

Ces molécules sont stables en solution aqueuse. Ce qui est dû à la position du noyau aromatique lié au chromène par l'imine. L'angle formé entre le noyau aromatique et le

chromène influe beaucoup sur la stabilité de ces molécules car le système conjugué des électrons π et le nuage électronique augmente la stabilité des molécules ce qui explique l'énergie faible des transitions $\pi \rightarrow \pi^*$ comme le montre la figure 21.

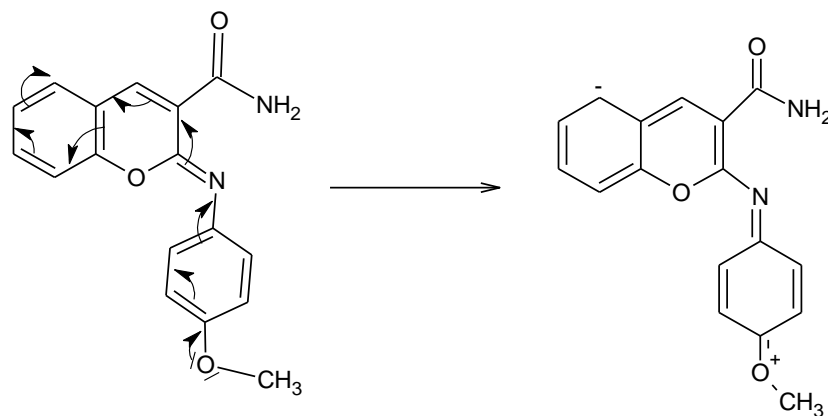
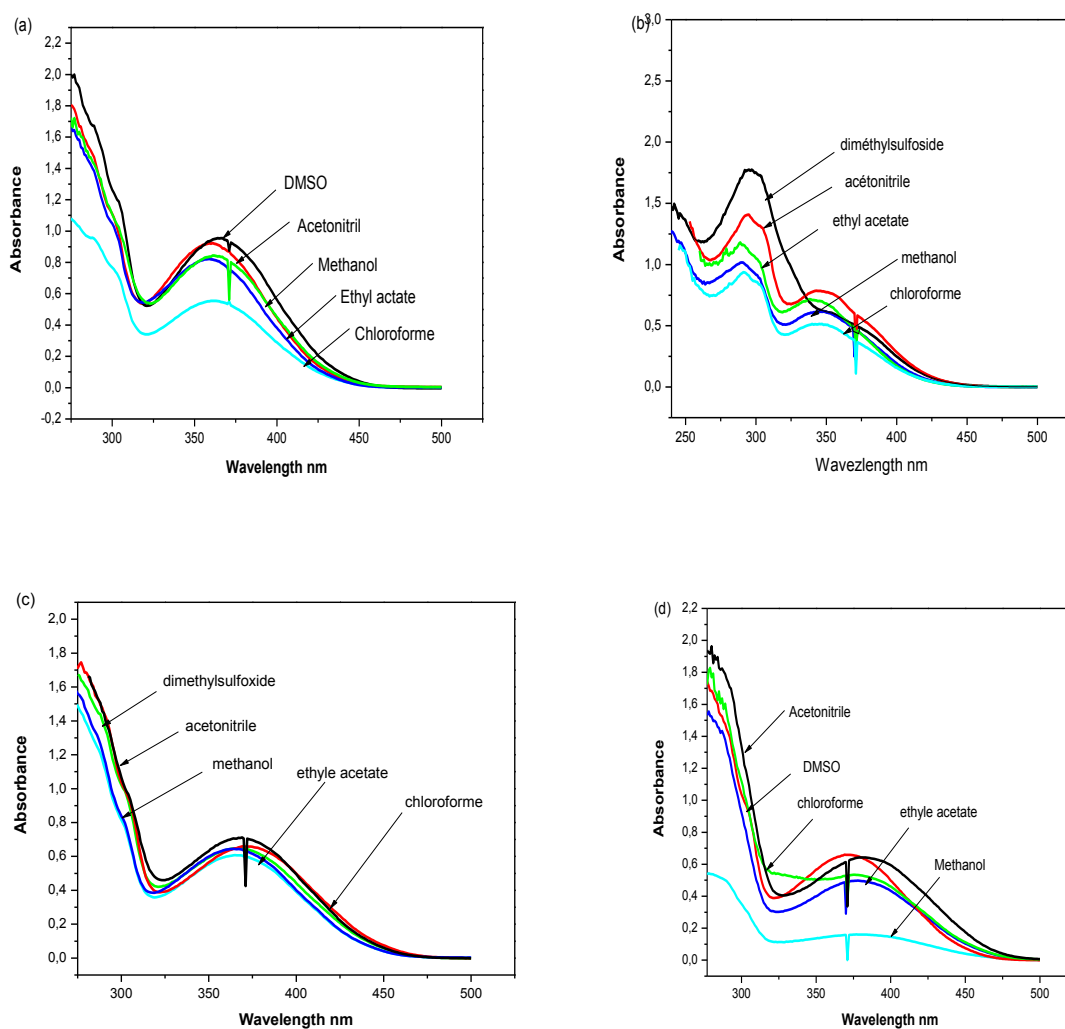


Figure 20



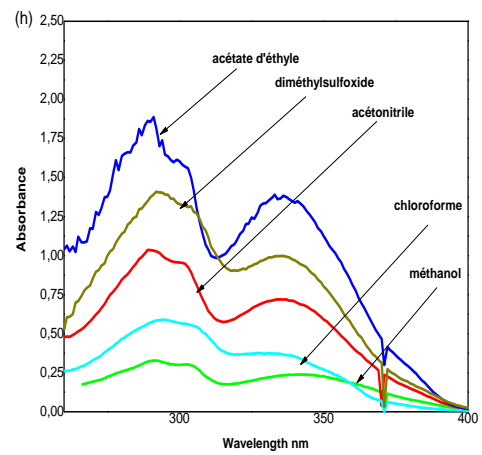
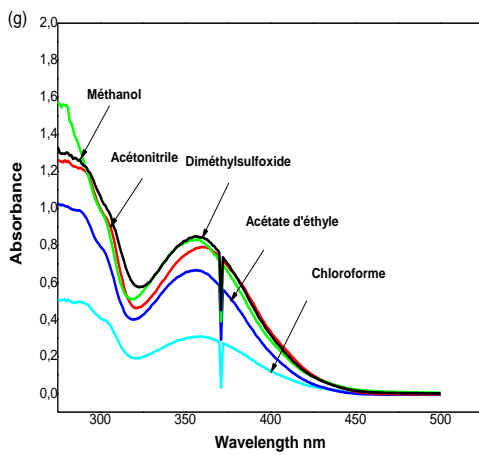
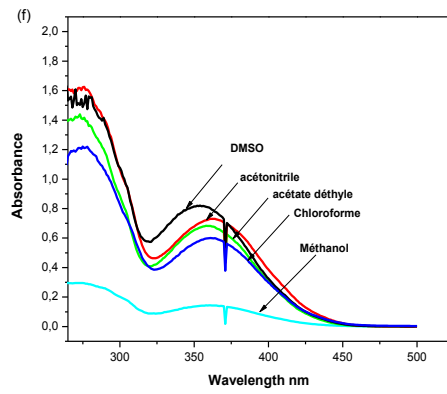
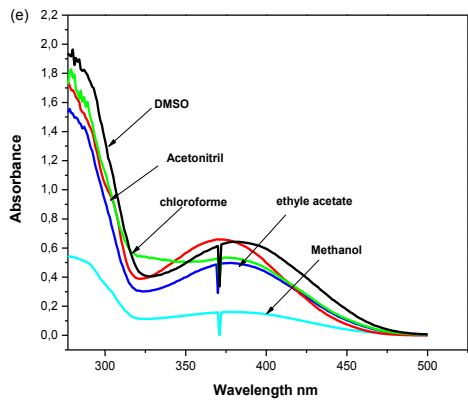


Figure 21 : Spectre UV/Vis : Composés 8, 9, 10,11,12,13, 15 et 16 dans les différents solvants :

Tableau 8: Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques des composés **8,9, 10,11,12, 15** et **16** dans le DMSO, acétonitrile, méthanol, acétate d'éthyle et le chloroforme à 10^{-4} M.

Composé	Solvant	$\epsilon \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$	λ_{abs}	λ_{ex}	λ_{em}	$\nu_{\text{abs}}-\nu_{\text{em}}$	$\Phi_f * 10^{-2}$
8	DMSO	13895,42	360	320	405	3086,420	7,14
	Acétonitrile	13459,48	361	320	434	4659,356	5,47
	Méthanol	13970,70	362	322	400	2624,309	1,43
	ethyl acetate	13979,94	363	324	383	1438,549	0,84
	Chloroform	19270,58	364	325	407	2902,5053	0,95
9	DMSO	13895,42	345	320	405	4294,149	9,75
	Acétonitrile	13459,48	346	320	406	4271,192	6,65
	Méthanol	13970,70	348	320	407	4165,608	2,3
	ethyl acetate	13979,94	349	320	408	4143,491	1,15
	Chloroform	19270,58	350	320	409	4121,551	2,93
10	DMSO	14064,06	370	320	420	3217,503	1,65
	Acétonitrile	15305,53	366	320	406	2691,862	1,08
	Méthanol	15447,57	363	320	410	3157,965	0,50
	ethyl acetate	15590,41	369	320	407	2530,246	0,05
	Chloroform	16455,47	370	320	409	2577,149	0,19
11	DMSO	15297,85	381	330	403	1432,823	3,68
	Acétonitrile	15123,47	374	320	404	1985,493	2,47
	Méthanol	18758,32	376	330	403	1781,849	1,85
	ethyl acetate	20032,82	379	330	407	1815,200	1,16
	Chloroform	61525,55	380	330	408	1805,985	3,14
12	DMSO	11576,79	365	320	419	3530,912	3,69
	Acétonitrile	12686,73	353	320	411	3997,712	3,23
	Méthanol	34929,86	369	320	425	3570,860	6,28
	ethyl acetate	44595,44	365	320	403	2583,365	6,14
	Chloroform	99517,85	366	330	404	2569,929	9,12
13	DMSO	12189,60	355	323	393	-----	1,90
	Acétonitrile	13693,81	361	322	404	2948,356	2,56
	Méthanol	14736,43	359	326	405	3163,79518	0,75
	Chloroform	68912,30	363	329	408	3038,405	6,61
15	DMSO	12158,03	358	325	412	3661,116	0,49
	Acétonitrile	13760,71	359	326	398	3122,959	0,64
	Méthanol	19100,77	360	325	406	2993,767	0,46
	ethyl acetate	25144,19	351	328	402	2979,531	1,52
	Chloroform	12158,03	338	320	405	4894,441	2,21
16	DMSO	43336,94	334	320	406	5309,578	40,56
	Acétonitrile	13815,78	335	320	405	5159,388	8,85
	Méthanol	26603,53	336	320	406	5131,363	14,14
	ethyl acetate	7347,54	336	325	393	4316,612	3,88
	Chloroform	9485,87	337	320	399	4610,934	4,44

III.3.7.2 Spectres de fluorescence :

La fluorescence des huit composés **8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **13**, **15** et **16** dans les différents solvants sont observés à la température ambiante à une concentration de 10^{-5} M.

III.3.7.2.1 Spectres d'excitation :

Les spectres d'excitation mesurés pour chaque solvant et pour chaque composé sont assez semblables aux spectres d'absorption à titre d'exemple les spectres du composé **11** (Figure 22).

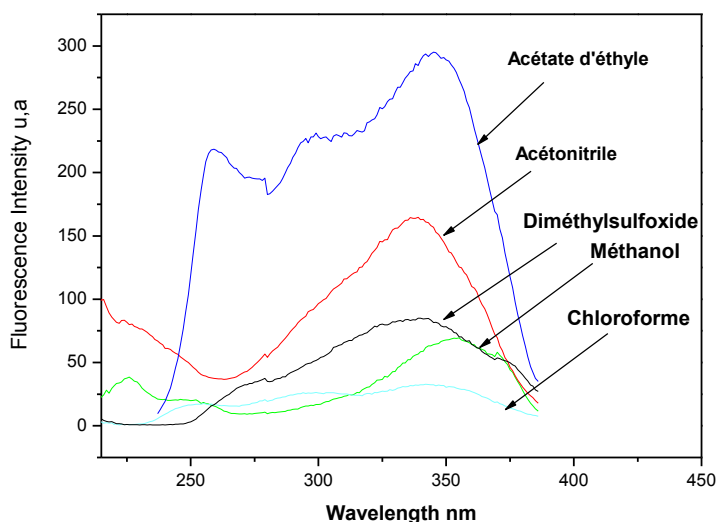


FIGURE 22 : Spectres d'excitation du composé **11** dans les différents solvants

III.3.7.2.2 Spectres d'émission :

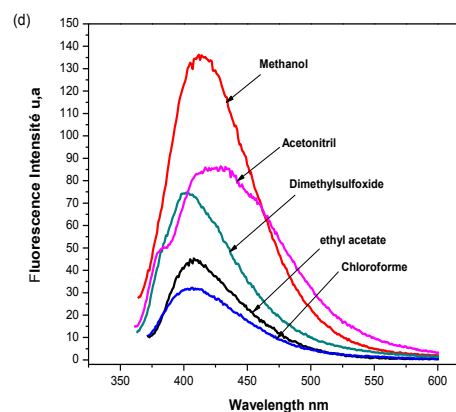
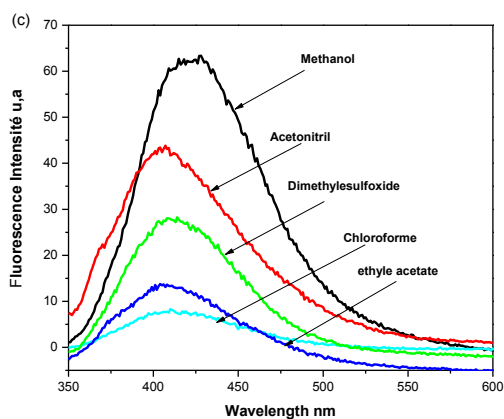
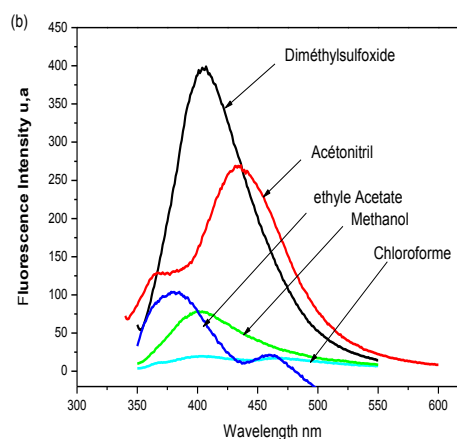
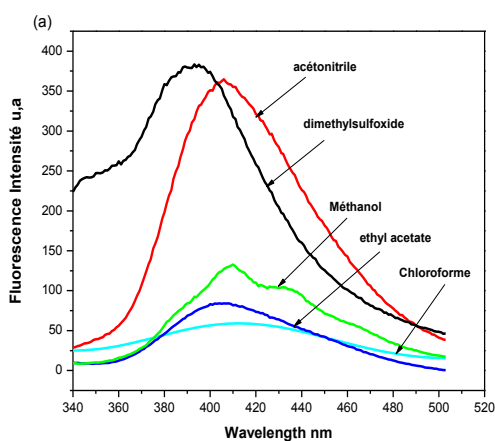
Les spectres d'émission montrent un changement selon la polarité du solvant. Cependant, des variations apparaissent dans la forme des spectres et l'intensité de la fluorescence selon le milieu:

La polarité du solvant influe beaucoup sur l'émission des molécules polaires, mais peu sur celles des molécules non polaires. Quand la polarité augmente, l'intensité augmente et la longueur d'onde d'émission diminue.

Tous les composés que nous avons soumis à l'analyse de fluorescence possèdent un spectre de fluorescence avec une bande d'émission autour des 400 nm.

A titre d'exemple, le spectre d'émission de fluorescence du composé **8** possède une bande d'émission à 405 nm dans le diméthylsulfoxyde. Un pic qui se situe à 433 nm dans l'acétonitrile en passant par le 380 nm dans le méthanol, 405 nm dans l'acétate d'éthyl et

enfin 410 nm dans le chloroforme. Le composé **9** émet à 393 nm pour le diméthylsulfoxyde à 405 nm dans l'acétonitrile et à 410 nm dans le méthanol à 409 nm dans l'acétate d'éthyl et 405 nm dans le chloroforme. Dans le tableau 8 nous donnons toutes les valeurs des longueurs d'onde correspondant aux maxima des bandes d'émission de fluorescence des coumarines étudié à 293K. Nous remarquons que pour nos composés nous n'avons pas un important déplacement bathochromique de la bande de fluorescence, en passant des solvants non polaires aux solvants polaires. Nous observons que les pics sont presque dans le même domaine pour tous les composés.



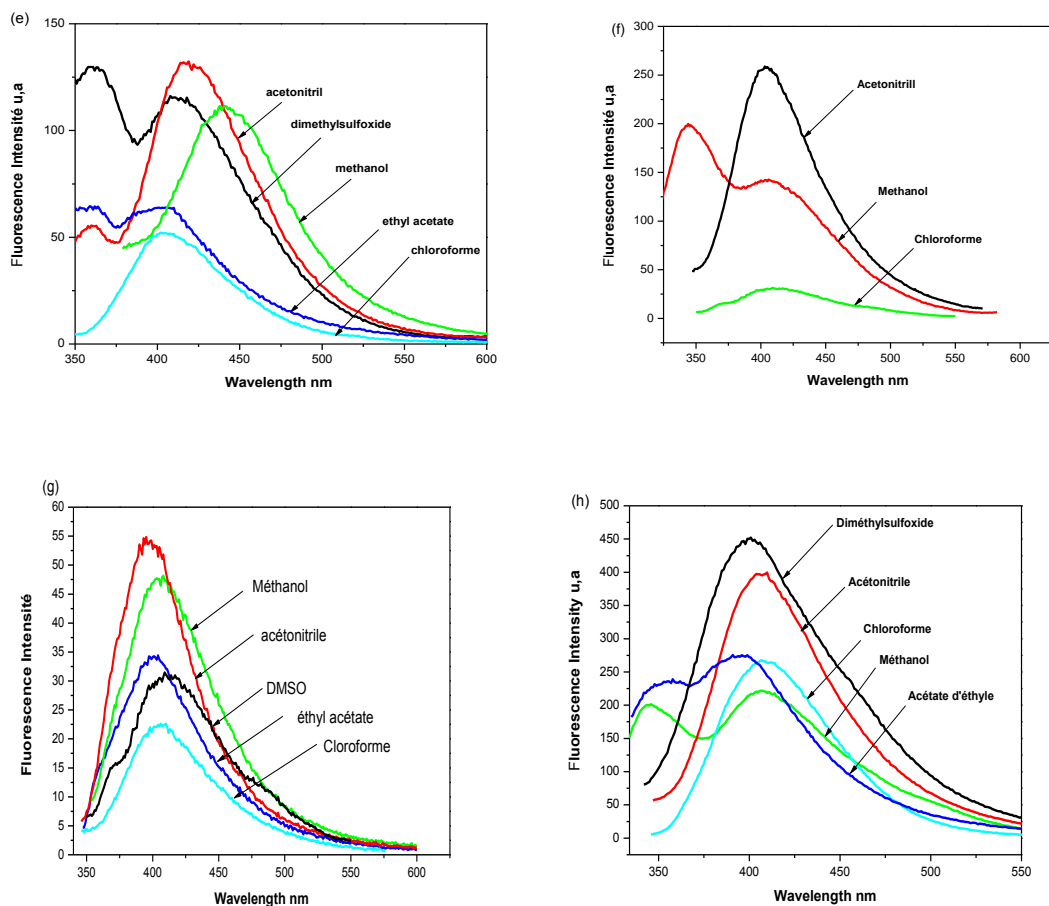


Figure 23: Spectres d'émission des composés **8(a)**, **9(b)**, **10(c)**, **11(d)**, **12(e)**, **13(f)**, **15(g)** et **16(h)** dans les différents solvants.

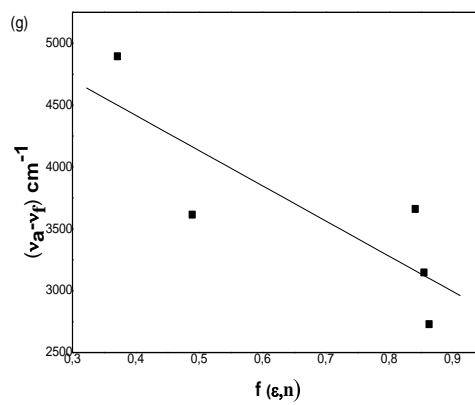
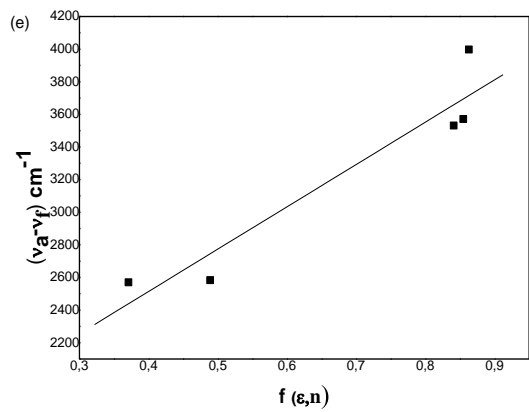
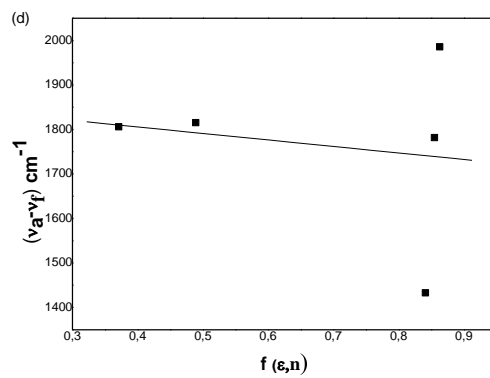
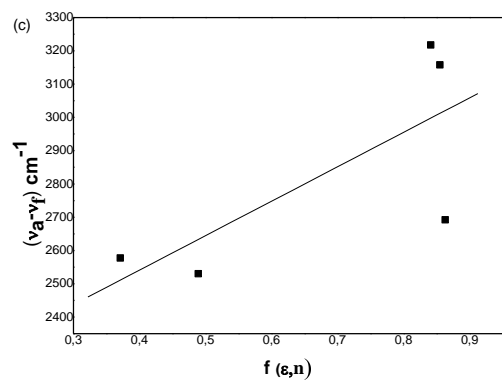
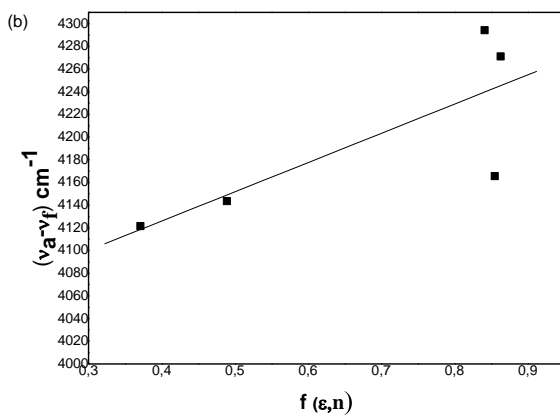
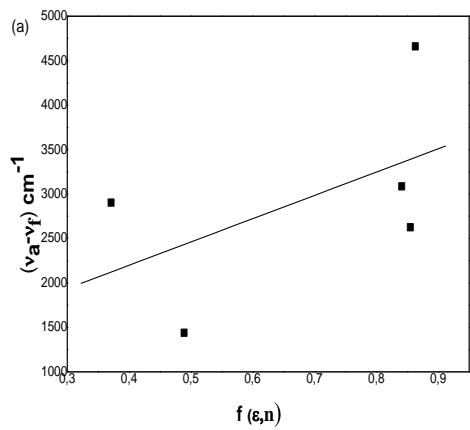
La variation de la longueur d'onde et de l'intensité de fluorescence ne dépend pas de la nature du substituant sur le groupement imine aromatique. En effet en comparant le rendement quantique du **8**, **9** et **10** nous constatons qu'ils sont du même ordre de grandeur (10^{-2}). En général, ces composés sont plus fluorescents dans le méthanol, acétonitrile et le DMSO. Par contre, ils sont moins fluorescents dans l'acétate d'éthyle et le chloroforme. Cela s'explique par la stabilité des formes limites des composé **8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **15** et **16** dans les solvants plus polaires.

III.3.8 Calcul du moment dipolaire par la méthode solvatochromique :

Afin de déterminer les moments dipolaires de l'état fondamental et excité, nous avons utilisé ici uniquement la méthode solvatochromique (interactions soluté-solvant).

Tableau 9: Données solvatochromique des composés **8, 9, 10,11,12, 15** et **16**

Solvent	$\bar{\nu}_a$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)	$\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f$ (Cm ⁻¹)
DMSO				
8	27777,778	27624,309	3086,420	52469,136
9	28985,507	24691,358	4294,149	53676,865
10	27027,027	23809,524	3217,503	50836,551
11	26246,719	24813,896	1432,823	51060,615
12	27100,271	23866,348	3530,912	51263,609
13	28169,014	25445,293	2723,721	53614,307
15	27932,960	24271,845	3661,116	52204,806
16	29940,120	24630,542	5309,578	54570,662
Acétonitrile				
8	27700,831	27777,778	4659,356	50742,306
9	28901,734	24630,542	4271,192	53532,276
10	27322,404	24630,542	2691,862	51952,946
11	26737,968	24752,475	1985,493	51490,443
12	27100,271	24330,900	3997,712	52659,512
13	27700,831	24752,475	2948,356	52453,306
15	28248,588	25125,628	2729,525	52980,781
16	29850,746	24691,358	5159,388	54542,104
Methanol				
8	27624,309	27700,831	2624,310	52624,309
9	28735,632	24570,025	4165,608	53305,657
10	27548,209	24390,244	3157,965	51938,453
11	26595,745	24813,896	1781,849	51409,640
12	27100,271	23529,412	3570,859	50629,683
13	27855,153	24691,358	3163,795	52546,511
15	27624,309	24630,542	3147,236	52408,320
16	29761,909	24630,542	5131,363	54392,447
Ethyl acetate				
8	27548,209	27700,831	1438,549	53657,870
9	28653,295	24509,804	4143,491	53163,099
10	27100,271	24570,025	2530,246	51670,296
11	26385,224	24570,025	1815,200	50955,249
12	27100,271	24813,896	3997,712	52211,156
13	-----	-----	-----	-----
15	27855,153	24875,622	3614,407	53365,650
16	29761,905	25445,293	2979,531	55207,197
Chloroforme				
8	27472,527	27777,777	2902,503	52042,552
9	28571,429	24449,878	4121,551	53021,306
10	27027,027	24449,878	2577,149	51476,905
11	26315,789	24509,804	1805,985	50825,593
12	27100,271	24752,475	2569,929	52074,880
13	27548,209	24752,475	3038,405	52058,013
15	29585,799	24691,358	4894,441	54277,157
16	29673,590	25062,657	4610,934	54736,247



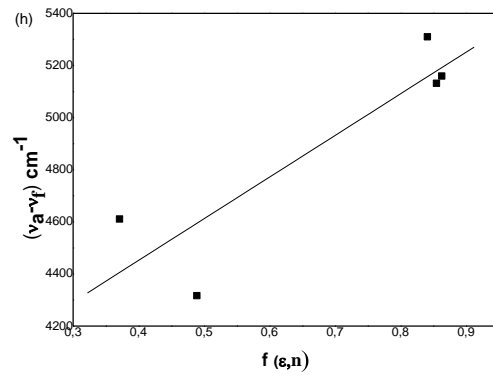
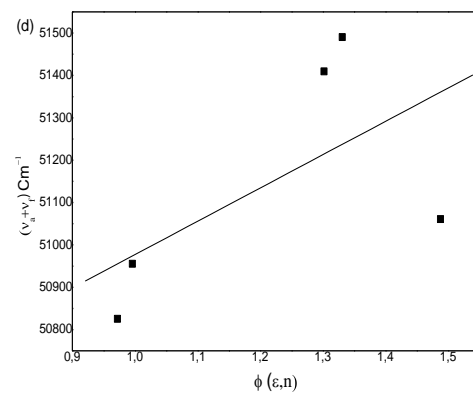
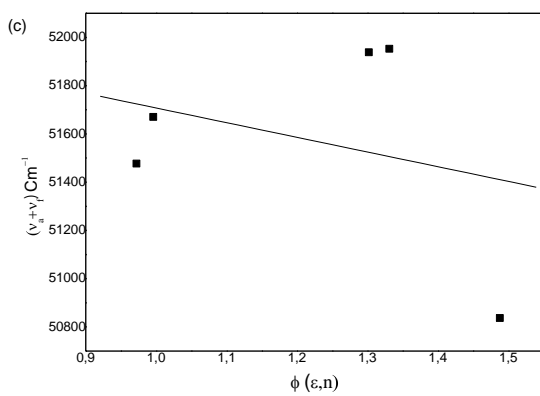
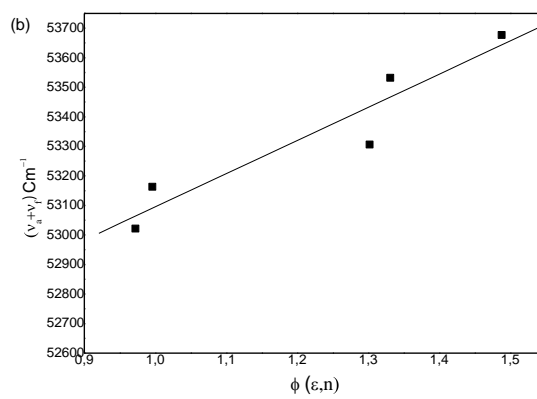
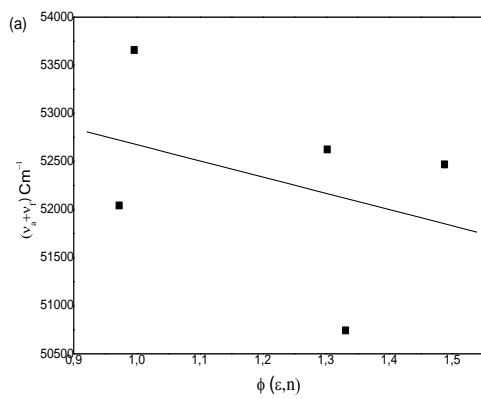


Figure 24 : (a-h) Différence des stokes ($\tilde{\nu}_a - \tilde{\nu}_f$) en fonction de $f(\epsilon, n)$ en utilisant Kawski équation dans divers solvants ((a) 8, (b) 9, (c) 10, (d) 11, (e) 12, (g) 15, (h) 16).



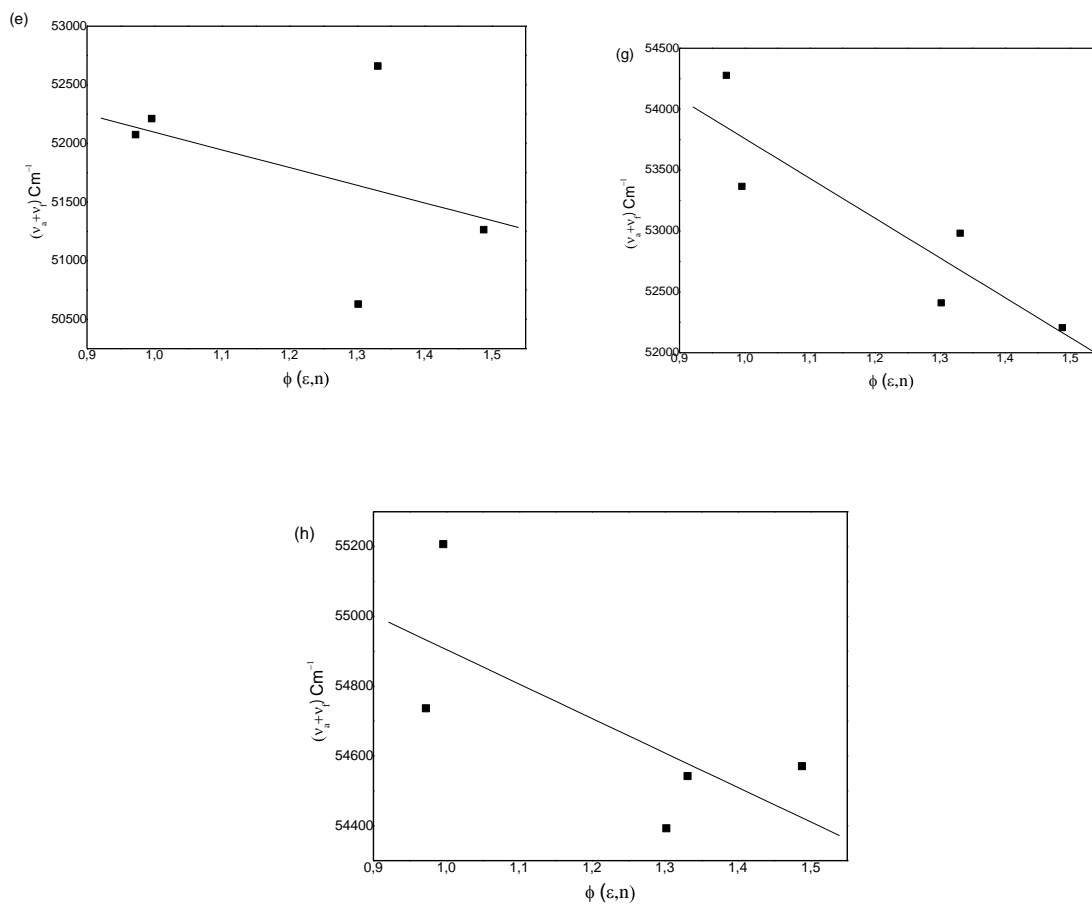


Figure 25 : (a-h) Variation des stokes avec $\Phi(\epsilon, n)$ utilisant l'équation de P. Bojarski dans différents solvants ((a) 8, (b) 9, (c) 10, (d) 11, (e) 12, (g) 15, (h) 16).

Tableau 10 : Traitement statistique de corrélation des composés **8**, **9**, **10**, **11**, **12**, **15** et **16**

Composé	Pente	Intersection cm ⁻¹	coefficient de Corrélation	pente	Intersection cm ⁻¹	coefficient de Correlation	Nombre de point
eq.(1) corrélation				eq.(2) corrélation			
8	2619,317	1151,13848	0,70	-1684,823278	54359,012358	0.35	5
9	257,82042	4022,90062	0,80	1123,153671	51972,064134	0.94	5
10	1035,4528	2126,90276	0,75	-608,159769	52315,647107	0.29	5
11	-146,08791	1864,164954	0,17	785,99262	50191,12634	0.85	5
12	2593,97389	1476,79592	0.85	-1505,67577	53601,37982	0.24	5
15	-2846,019619	5555,453135	0.85	-3268,157696	57027,305194	0.90	5
16	1597,57353	3813,15422	0.70	-988,14044	55893,08884	0.75	5

Tableau 11 : Moments dipolaires dans l'état fondamental et excités des composés 3 (a, b, c), 4 (a, b, c) et 5 (a, b).

Molécules	Radius (Å°)	$\mu_g(\text{D})$	$\mu_e(\text{D})$	$\Delta\mu (\text{D})$	μ_e/μ_g
8	2,79	1,714	13,45	11,74	7,85
9	2,93	7,47	11,92	4,45	1,59
10	2,99	2,21	8,51	6,29	3,85
11	2,40	8,13	10,79	2,66	1,33
12	2,95	3,08	7,27	4,20	2,36
15	3,04	6,29	7,59	1,31	1,21
16	3,58	3,23	13,70	10,47	4,24

III.3.9 Conclusion :

Pour toutes les coumarines **3a**, **4a**, **5a**, **3b**, **4b**, **5b**, **3c** et **4c** étudiées les coefficients des corrélations sont acceptables, ce qui nous fait dire qu'elles sont déterminées avec une précision satisfaisante. Dans la plupart des cas, les solvants utilisés présentent des déviations en dehors de la droite de corrélation. Cela s'explique par l'existence d'interactions spécifiques solvant-soluté (Liaisons hydrogène par exemple) et aussi par des approximations relatives à la méthode solvatochromique elle-même.

Les coumarines étudiées exhibent des moments dipolaires beaucoup plus élevés dans l'état excité singulet que dans l'état fondamental[102], cela pourrait être attribué à l'intense résonance de l'effet électroattracteurs des substituants carbonyle,acide,imine dans l'état excité singulet de ces composés. Les interactions entre les systèmes Π et les chromophores COOH ,CN et le CONH₂ conduisent à une forte délocalisation à l'état excité qui rendent les molécules beaucoup plus polaires aboutissant ainsi à de grandes valeurs de moments dipolaires. Il en est de même pour l'effet mésomère donneur de la fonction hydroxyle qui montre le même effet.

Nous avons comparé les valeurs des moments dipolaires théoriques calculées par l'ensemble du Gaussian 03 avec ceux calculées à l'état fondamental par la méthode de A. Kowski.

Les valeurs théoriques s'échelonnent entre 6,05 D et 14,32 D. Cependant, les moments dipolaires de l'état fondamental calculés expérimentalement présentent des valeurs un peu plus élevées que les valeurs théoriques. Cette différence n'est pas surprenante du moment que la méthode de B3LYP fournit généralement des valeurs trop grandes pour les densités de charges des électrons.

Pour les coumarines **8**,**9**,**10**,**11**,**12**,**15** et **16** nous remarquons que les coefficients de corrélation ne sont pas acceptables sauf pour les composés **9** et **15**. La précision des droites de corrélation n'est pas satisfaisantes à cause du choix de cinq solvants uniquement. Il est question de refaire les calculs en ajoutant d'autres solvants tels que le cyclohexane, le diméthylfurane et le tétrahydrofurane pour avoir de meilleurs résultats.

Néanmoins, il est à relever, à quelques exceptions près, que les moments dipolaires de ces coumarines correspondent à des valeurs beaucoup plus élevées à l'état excité qu'à l'état fondamental.

Conclusion partie I

- Les composés coumariniques synthétisés dans cette partie peuvent servir de matière première à d'éventuelles valorisations de dérivés de la coumarine. Nous projetons de continuer la synthèse de nouvelles séries afin de les soumettre aux études des activités biologiques.
- L'intensité de fluorescence d'une espèce moléculaire est liée non seulement à la molécule elle-même mais aussi au milieu dans lequel elle se trouve :
L'importance des modifications observées sont fonction du solvant et du soluté. Ceci se traduit par une légère modification de l'aspect des spectres d'absorption et des caractéristiques des bandes d'absorption. Nous remarquons aussi, que la polarité du solvant implique un effet bathochrome (déplacement vers des longueurs d'onde plus grandes). Sachons aussi qu'une solution plus polaire et moins concentrée présente une intensité de fluorescence plus faible.
- Le même composé fluorescent ne présente pas les mêmes λ_{max} d'émission ni la même I_f dans les différents solvants. D'une façon générale, les effets du solvant ne peuvent être prévus quantitativement.
- Le calcul du moment dipolaire de nos coumarines est estimé par la méthode solvatochromique et la méthode théorique qui utilise la méthode DFT sur la base B3LYP / 6-31+G(d,p).
- L'étude consacrée aux dérivés coumariniques nous a permis d'obtenir des résultats intéressants particulièrement dans le domaine de leur utilisation comme molécules sonde et produits chromophores. Des travaux sur leur fonctionnalisations afin de les coupler avec d'autres composés sont déjà lancés au sein du laboratoire et des composés hybrides attendus font l'objet d'une étude spectroscopique afin d'envisager leur éventuelle application.

Partie expérimentale

Chapitre I

Appareillage

Les points de fusion sont déterminés par un appareil Stuart 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.

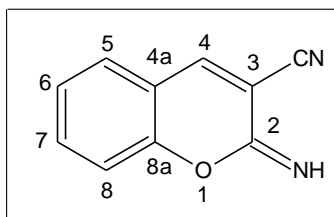
Les spectres de masse sont obtenus par l'analyse en MS-ESI (+) et (-), les échantillons sont introduits par électrospray et injection directe (Ils sont solubilisés dans un mélange dichloromethane /méthanol / eau en présence d'acide formique).

Les spectres infrarouges ont été enregistrés sur un appareil de type Perkin Elmer Spectrum One, à Transformée de Fourier.

Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un Cary 50 (Varian).

Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur un fluorimètre Cary Eclipse.

1) Synthèse du 2-imino-2H-chromene-3-cyano (3a) :



Dans un becher de 100cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- Aldéhyde salicylique 1.22g (M/100)
- Malonitrile 0.86g (M/100)
- 50 ml d'une solution basique saturé NaHCO_3 (PH= 8-9)

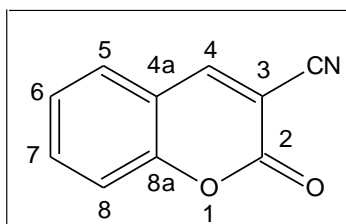
Le tout est placé sous agitation à température ambiante pendant 2 heures. Refroidi dans un réfrigérateur, pendant une durée de 24 h, il se forme un précipité. Filtré et lavé plusieurs fois à l'eau distillée, il donne le composé **3a**.

Pf =140°C

Rendement = 93%

$R_f=0.80$

2) Synthèse du 2-oxo-2H-chromene-3- cyano (4a) :



Méthode B

Afin de synthétiser le produit **4a**, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- Une quantité de 1.66g (M/100) du produit **3a** (2-imino-2H- chromene -3- cyano).
- 12cc de HCl (2N) sont additionnés pour réaliser l'hydrolyse.

Le tout est plongé dans un bcollon de 100 cc puis introduit dans le micro-ondes muni d'un système de reflux adapté où le mélange est enfin soumis à l'irradiation dans les conditions suivantes : 9 min 300W. Le déroulement de la réaction est suivi par ccm l'éluant est un mélange de chloroforme et méthanol (6v/1v).

La filtration se fait alors à chaud avec lavage à plusieurs fois à l'eau distillée froide.

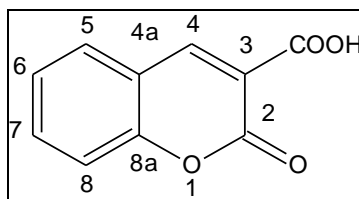
Pf = 184° c Rendement = 80% R_f=0.80

Méthode C

Remplacement de l'acide chloridrique par de l'acide sulfurique à une concentration de 0.5 N et une durée de réaction de 12 min à une puissance de 300 W

Pf = 182° Rendement = 72%

3) Synthèse du 2-oxo -2H-chromene -3- carboxy (5a) :



Méthode B

Pour réaliser la synthèse du produit **5a**, nous introduisons dans un bcollon de 100 cc le mélange réactionnel suivant :

- une quantité de 1,66g (M/100) du composé **3a** (2 -imino -2H- chromene -3- cyano).
- 12cc de HCl (4N) sont additionnés au mélange réactionnel pour réaliser l'hydrolyse.

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique muni d'un système de

reflux adapté dans les conditions suivantes : 9 min 300W.

Le déroulement de la réaction est suivi par ccm. L'éluant est un mélange de chloroforme et méthanol (6v/1v).

La filtration se fait à chaud avec lavage à l'eau distillée froide à plusieurs reprises.

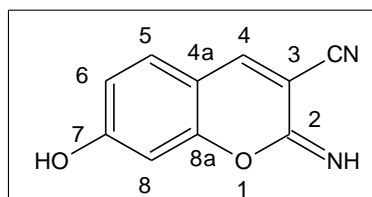
Pf = 186°c Rendement = 87% R_f=0.81

Méthode C

En remplaçant l'acide chloridrique par de l'acide sulfurique à une concentration de 0.5 N et une durée de réaction de 12 min à une puissance de 300 W.

Pf = 187° c Rendement = 70%

4) Synthèse du 7- hydroxy -2-imino -2H- chromene- 3- cyano (3b) :

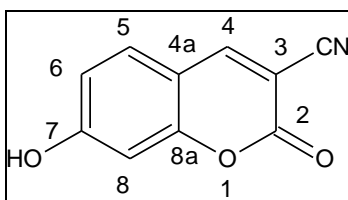


Dans un becher de 100 cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- 2,4 dihydroxybenzaldéhyde 1.38g (M/100).
- Malonitrile 0.86g (M/100).
- 50 ml d'une solution basique saturé NaHCO₃ (PH= 8-9). Nous agitions pendant 2 heures à température ambiante. Nous laissons refroidir dans un réfrigérateur pendant une durée de 24 h. Il se forme alors un précipité qui, filtré et lavé à l'eau distillée plusieurs fois, donne le **3b**.

Pf =250°c Rendement = 97% R_f=0.83

5) Synthèse du 7-hydroxy -2-oxo-2H-chromene- 3-cyano (composé 4b) :



Méthode B

Afin de synthétiser le produit **4b**, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- Une quantité de 1.86 g (M/100) du produit **3b** (7- hydroxy -2- imino -2H- chromene 3 cyano).
- 12 cc de HCl (4N) sont additionnés pour réaliser l'hydrolyse.

Le tout est placé dans un bcollon de 100 cc puis introduit dans le micro-ondes muni d'un système de reflux adapté dans les conditions suivantes : 9 minutes à 300 W

Le déroulement de la réaction est suivi par ccm. L'éluant est un mélange de chloroforme et méthanol (6v/1v).

La filtration se fait à chaud avec lavage à plusieurs reprises fois à l'eau distillée froide.

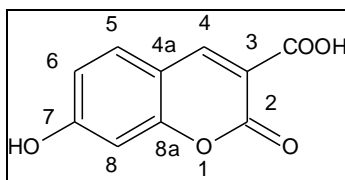
$$\text{Pf} = 272^\circ \text{ c} \quad \text{Rendement} = 94\% \quad R_f = 0.83$$

Méthode C

En remplaçant l'acide chloridrique par de l'acide sulfurique à une concentration de 0.5 N et une durée de réaction de 14 min à une puissance de 300 W

$$\text{Pf} = 272\text{-}273^\circ \text{ c} \quad \text{Rendement} = 60\%$$

6) Synthèse du 7-hydroxy 2oxo-2H-chromene -3- carboxy (composé 5b) :



Méthode B

Pour réaliser la synthèse du produit **5b**, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- Une quantité de 1,71g (M/100) du composé (7-hydroxy- 2-oxo -2H-chromene -3-cyano **3b**) est introduite dans un bcollon de 100cc.
- 12cc de HCl (12N) sont additionnés au mélange réactionnel pour réaliser l'hydrolyse.

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique muni d'un système de reflux adapté dans les conditions suivantes : 18 minutes à 300 W

Le déroulement de la réaction est suivi par ccm. L'éluant est un mélange de chloroforme et méthanol (6v/1v).

La filtration se fait à chaud avec lavage à plusieurs reprises à l'eau distillée froide.

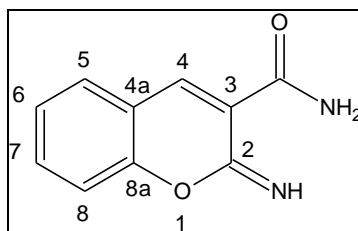
$$P_f = 250^\circ \text{ c} \quad \text{Rendement} = 90\% \quad R_f = 0.83$$

Méthode C

En remplaçant l'acide chloridrique par de l'acide sulfurique à une concentration de 0.5 N et une durée de réaction de 21 min à une puissance de 300 W

$$P_f = 249^\circ \text{ c} \quad \text{Rendement} = 61\%$$

7) synthèse du 2-imino-2H-chromene-3-carboxamide (composé 3c) :



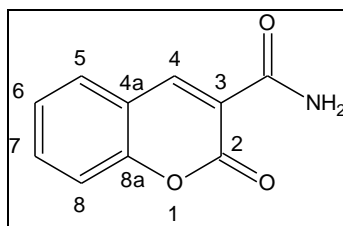
Dans un becher de 100cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

Aldéhyde salicylique 1.22g (M/100)

- Cyanure d'éthane amide 0.84 g (M /100)
- 50 ml d'une solution basique saturée NaHCO_3 (PH= 8-9). Le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante. Ensuite, nous plaçons le mélange dans un réfrigérateur pendant une durée de 24 h jusqu'à formation d'un précipité qui, filtré et lavé à plusieurs reprises dans de l'eau distillée, donnera le composé **3c**.

$$P_f = 192^\circ \text{ c} \quad \text{Rendement} = 63\% \quad R_f = 0.87$$

8) Synthèse du 2-oxo-2H-chromene-3-carboxyamide (composé 4c):



Afin de synthétiser le produit **4c**, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

- Une quantité de 1.12g du produit **3c** (2 imino -2H- chromene3carboxyamide).
- 12 cc de HCl (2N) sont additionnés pour réaliser l'hydrolyse.

Le tout est plongé dans un bcollon de 100cc. Introduit dans le micro-ondes muni d'un système de reflux adapté, le mélange sera ensuite soumis à une irradiation qui sera opérée dans les conditions suivantes : 10 minutes à 300

Le déroulement de la réaction est suivi par ccm. L'éluant est un mélange de chloroforme et méthanol (6v/1v).

La filtration se fait alors à chaud. Puis s'en suit un lavage à l'eau distillée froide. Ce lavage s'effectuera à plusieurs reprises. La recristcollisation se fera enfin dans de l'éthanol.

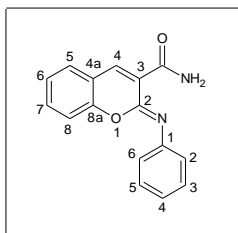
$$P_f = 272^\circ \text{ c}$$

$$\text{Rendement} = 91\%$$

$$R_f = 0.83$$

Chapitre II

1- Synthèse du composé (2Z)-2-(phenylimino)-2H-chromene-3-carboxamide **8**



Dans un becher de 150 cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

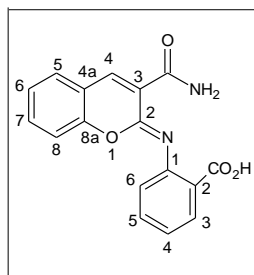
- 0.42 g du composé 2-imino-2H-chromene-3-carboxamide (M/400).
- 0.23 g d'aniline (M/400).
- 10 cc d'acide acétique.

Après 15 minutes d'agitation, il se forme à température ambiante un solide. Nous filtrons alors le produit **8** qui est lavé trois fois avec de l'eau distillée et à l'éther éthylique.

Pf = 236°C

Rendement = 80%

2- Synthèse du composé (2Z)-2-(phenylimino)-2H-chromene-3-carboxamide **9**

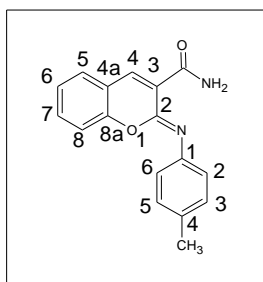


Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement l'aniline par l'acide amiobenzoïque. Le déroulement de la réaction est suivi par contrôle ccm toutes les heures. Après 24 heures d'agitation à température ordinaire, on ajoute de l'eau distillée glacée. Il se forme alors un précipité. Le produit **9** est Filtré puis lavé trois fois avec de l'eau distillée et à l'éther éthylique.

Pf = 208°C

Rendement = 60%

3 - Synthèse du (2Z)-2-[(4-méthylphényl)imino]-2H-chromène-3-carboxamide 10

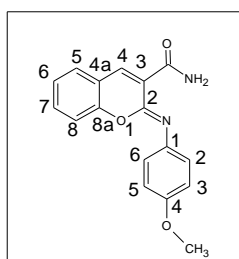


Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement L'aniline par p-Toluidine. Il se forme à température ambiante après 30 minutes d'agitation un solide. On filtre le produit 10 puis on le lave trois fois avec de l'eau distillée et l'éther éthylique.

Pf = 238°C

Rendement = 80%

4- Synthèse du (2Z)-2-[(4-méthoxyphényl)imino]-2H-chromène-3-carboxamide 11

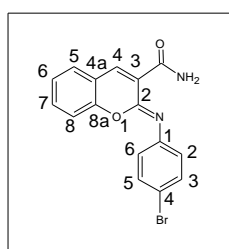


Nous remplaçons seulement le p-Toluidine par le p-Anisidine. Il se forme à température ambiante après 30 minutes d'agitation un solide. On le filtre, le produit 11 est récupéré puis lavé trois fois avec de l'eau distillée et à l'éther éthylique.

Pf = 240°C

Rendement = 80%

5- Synthèse du (2Z)-2-[(4-bromophényl)imino]-2H-chromène-3-carboxamide 12

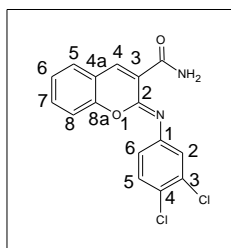


Nous remplaçons seulement le composé aminé par le 4-bromo l'aniline. Il se forme à température ambiante après quelques minutes d'agitation un précipité. On le filtre, le produit 12 est récupéré puis lavé trois fois avec de l'eau distillée et à l'éther éthylique.

Pf = 264°C

Rendement = 85%

6- Synthèse du (2Z)-2-[(3,4-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide **13**

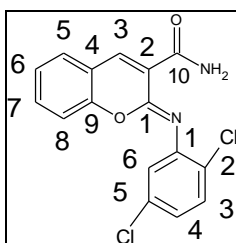


Nous remplaçons seulement le composé aminé par le 3,4-dichloroaniline. Il se forme à température ambiante après 10 minutes d'agitation un précipité. On le filtre, le produit **13** est récupéré puis lavé trois fois avec de l'eau distillée et à l'éther éthylique.

Pf = 237°C

Rendement = 75%

7- Synthèse du (2Z)-2-[(2,5-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide **14**

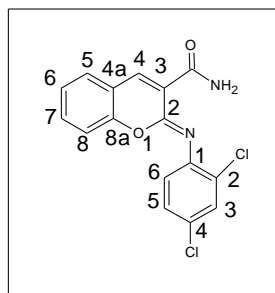


Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement le 3,4-dichloroaniline par 2,5-dichloroaniline. Il se forme à température ambiante après 24 heures d'agitation magnétique un solide. On filtre le produit **14** puis on le lave trois fois avec de l'eau distillée et l'éther éthylique.

Pf = 217°C

Rendement = 73%

8- Synthèse du (2Z)-2-[(2,4-dichlorophenyl)imino]-2H-chromene-3-carboxamide **15**

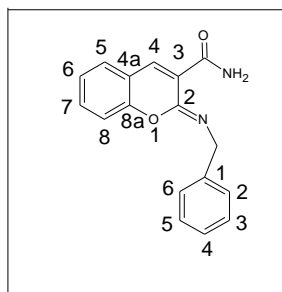


Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement le 2,5-dichloroaniline par 2,4-dichloroaniline. Il se forme à température ambiante après 24 heures d'agitation magnétique un solide. On filtre le produit **15** puis on le lave trois fois avec de l'eau distillée et l'éther éthylique.

Pf = 248°C

Rendement = 80%

9- Synthèse du (2Z)-2-(benzylimino)-2H-chromene-3-carboxamide **16**



Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement le p-Anisidine par Benzylamine. Il se forme à température ambiante après 24 heures d'agitation un solide. On filtre le produit **16** puis on le lave trois fois avec de l'eau distillée et l'éther éthylique.

Pf = 227°C

Rendement = 60%

Référence bibliographique

- [1] D.A Egan, D.cox, R.O' Kennedy., Morar,E. Prosser, , R .D. Thornes; Drugs Metab. Rev. **1990**, 22,503.
- [2] T. Kawate , N. Iwase , M. Shimizu, A. S. Stanley, S. Wellington, E. Kazyanskaya, D. T. Hung; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 23 (**2013**) 6052–6059
- [3] K.Fylaktakidou,K.Hadjipavloulitima,K.Litinas,D.Nicolaides.Curr.Pharm.Des.2004,10,3813,3833.
- [4]K.Asres,A.Seyoum,C.Veeresham,F.Bucar,S.Gibbons,W.Wilson,D.Boykin,D.Phytoher.Res **2005**,19,557-581.
- [5]N.Jain,R.Kanojia,J.Xu,G.JainZong,E.Pacio,M.Lai,F.Du,A.Musto,G.Collan,D.Halm,S. Ludee n,Z.Sui,J.Mrd.Che.**2006**,49,3056-3059.
- [6]R.Frédéric,S.Robert,C.Charlier,J.Ruyck,J.Wouters,B.Pirotte,B.Masereel,L.Pochet.J.Med. Chem.**2005**,48,7592-7603.
- [7]G.Gnerre,M.Catto,F.Leonetti,P.Weler,P.A.Carrupt,C.Altomare,A.Carotti,B.J.Testa,Med. Chem.43(**2000**)4747.
- [8]F.Chimenti,D.Secci,A.Bofani,P.Turini,S.Alcaro,F.Orturso,Bioorg.Med.Chem.Lett. 14 (**2004**)3697.
- [9] D. Egan, R. O'kenney, E. Moran, D. Cox, E. Prosser, R. D. Thornes ; Drug Metabolism Reviews, **1990**, Vol. 22, No. 5 : Pages 503-529
- [10] C.Hansch,P.G.Sammes et J.B.Taylor”Comprehensive Medicinal Chemistry:Index et Drug Compendium”Peramon Press,**1990**,Vol.6.
- [11] M. Bhcolla, PK. Nathani, A kuman, Tr. Bhcolla, K. Shanker. J. India, Chem 31 (b) **1992** 183-186.
- [12] C.H. Yangc. Ckiang K. Liu, S. Perg. Rwang, Yao. Huseh. Tung Pao15 **1980** 48-54.
- [13] A.Tyagi V.P Dixit, B.E. Joshi, Naturwissen. Schafaten 67. **1980** 104-109.
- [14] A. Deana, Med Chem 26 **1983** 580-585.
- [15] I. Manalov, N.D Dancher, ;Eur. J. Med Chem. Chim. Ther.**1995**, 30,531-536.
- [16] J.W.Suttie,Clin.Cardiol.13(VI) (**1990**) 16.
- [17]T.L.Glchrist « Hétérocyclic Chemistry »Addison Wesley Longman,Thired Ed.**1997**,P184.
- [18] G. Cravotto, G.M. Nano, G. Palmisano, S. Tagliapietra, Tetrahe-dron: Asymmetry 12 (**2001**) 707.
- [19] Z.M. Nofal, MI.El zanar, S.S Abd El Karim; **2000**,5,99-113.

- [20] S. J Mohr, M. A Chirigos, F. S.Fuhrman, J. W. Pryor, *Cancer Res.* **1975**, 35, 3750.
- [21] M. M. Khafagy, A. H. F. A. El-Wahas, F. A.Eid, A. M. El-Agrody, *Farmaco* 2002, 57, 715.
- [22] A.H.Bedair, N.A.ElHady, M.S.Abd ElLatif, A.H.Fakey, A.M.El Agrody, *II FaRMACO* 55(2000)708
- [23] W. P.Smith, L. S. Sollis, D. P Howes, C. P.Cherry, D. I Starkey, N. K.Cobley. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 787.
- [24] A. G.Martinez, L. J. Marco, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 7, 3165.
- [25] Y. Kashman, K. R. Gustafson, Fuller, R. W.; Cardellina, J. H.; McMahan, J. B.; Currens, M. J.; Buckheit, R. W., Jr.; Hughes, S. H.; Cragg, G. M.; Boyd, M. R. *J. Med.Chem.* **1992**, 35, 2735–2743.
- [27] B.Refouvelet, C.Guyon, Y.Jacquot, C.Girard, H.Fein, F.Be´valot, J.F.Robert, B.Heyd, G.Mantion, L.Richert, A.Xicluna, *Eur. J. Med. Chem.* **2004**, 39, 931.
- [28] A.Maxwell, *Mol.Microbiol.* **1993**, 9, 681-68.
- [29] A.Maxwell, *Treds.Microbiol.* **1997**, 5, 102.
- [30] H.Calia, L.Hoerman, P.S.chultz, L.Leleau, V.Mcollouh, D.B.Mioskouski, P.Oudet, *J.Mol.Bio.* **1994**, 236, 618.
- [31] R.D.H. Murray, I. Mendez, S.A. Brawn, *The Natural Coumarins*, Wiley, New York, **1982**.
- [32] S.R.Trenor, A. R.Shultz, B.J.Love, T.E.Long, *Chem. Rev* **2004** ;104 :3059-77
- [33] R. O .Kennedy, R. D. Tharnes, *Coumarins: Biology, Applications and Mode of Action*; John Wiley and Sons: Chichester, **1997**; M.Zabradnik, *The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents*; John Wiley and Sons: New York, **1992**; Murray, R. D. H.; Mendez, J.; Brown, S. A. *The Natural Coumarins: Occurrence, Chemistry and Biochemistry*; John Wiley and Sons: New York, **1982**.
- [34] M.Shadt, H.Seiberle, A.Schuster. *Nature* **1996**; 381; 212-5
- [35] Ellis, G.P. *Chromenes, Chromanes and Chromones. The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Wiley: New NY York, **1977**; Vol.31.
- [36] M.Zabradnik, *The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents*; John Wiley & Sons: New York, **1992**.
- [37] W.Chuan Sun, R.Kyle, P.Richard. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 8(**1998**) 3107-3110.
- [38] R.M.Christie, *Rev.Prog.Colors* 23(**1993**)1.

- [39] K.H. Prexhage, in: F.P. Safer, (ED), Dye Lasers. Topic in applied physics, Vol.1, Springer, Berlin, **1973**.
- [40] B.M. Krasovitskiy, B.M. Bolotin, Organic Luminescent Materials, VCH, Weinheim, **1988**.
- [41] H. Shwander, P. Hendrix, in: Y.S. Yamamoto (ED), Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A11, fifth ed., VCH, Weinheim, **1988**, pp 280-281.
- [42] H.E. Patel, K.R. Desai, J. Inst. Chem. **68**(**1996**)
- [43] R.P. Haugland, Hand book of Fluorescence Probes and Research Chemicals, Molecular Probes, Eugene (OR), **1994-1996**.
- [44] H.K. Aroa, A.R. Aggarwal, R.P. Singh, India. J. CHEM. **21A** (**1982**) 844.
O.S. Wolfbeis, E. Koller, P. Hochmuth, Bull. Chem. Soc. Jpn. **58**(**1985**) 731.
- [45] S.S. Anufriyev, V.V. Tarkovskii, and V.M. Nikitchenko, **66**, 772 (**1999**)
- [46] A.A. Karasev, L.L. Lukatskaya, M.I. Rubtsov, Z.A. Sizova and
A.O. Doroshenko, Vestn. Kharkovskogo unta, **454**, 146 (**1999**)
- [47] Ellis, G. P. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds Chromenes, Chromanes and Chromones; In Weissberger, A., Taylor, E. C., Eds.; John Wiley: New York, NY, **1977**; Chapter II, pp 11-139.
- [48] Kirk-Othmer Encyclopaedia of chemical Technology, 3rd ed., Vol. 7; Wiley: New York, 1997, 196-906.
- [49] Ellis, G. P. In The Chemistry of Heterocyclic Compounds Chromenes, Chromanes and Chromones; Weissberger, A., Taylor, E. C., Eds.; John Wiley: New York, **1977**; pp 11-139, Chapter II.
- [50] Kirk-Othmer Encyclopaedia of chemical Technology, 3rd ed., Vol. 16; Wiley: New York, **1997**, 951-906-955.
- [51] B. Boutemour-Kheddis, M. Hamdi, N. Sellier, A. M. S. Silva, J. heterocyclic. Chem., **37**, 1 (2000).
- [52] B. C. Raju, K. Ashok, J. Tiwari, A. Kumar, A. Zehra, B. Sachin, G. A. Saidachary, K. Madhusudana; Bioorganic and Medicinal Chemistry, Volume 18, Issue 1, 1 January **2010**, Pages 358-365.
- [53] F. Fringuelli, O. Piermatto, F. Pizzo; SYNTHESIS **2003**, **15**, pp 2331-2334.
- [54] Chimie Organique Volume II. N, Collinger 1971
- [55] V.A. Zubkov, S. N. Kovalenko, V. P. Chernykh, S.M. Ivkov; Chem. Heterocycl. Compd. **30**, **1994**, 665-670.
- [56] H. J. Boehm, M. Boehringer, D. Bur, H. Gmeunder, W. Huber, W. Klaus, D. Kostrewa, H.

- Kuehne, T.Luebbers, N. Meunier-Keller, F. Mueller, J. Med. Chem. **2000**, 43, 2664.
- [57] H. Chen, C. T . Walsh, Chem. Biol. **2001**, 8, 301.
- [58] J. Tao, S. Hu, M. Pacholec et C. T . Walsh, Or g. Lett, **2003**, 5(18), 3233-3236.
- [59] G. Appendino, G. Cravotto, S. Tagliapietra, S. Ferraro, G. M. Nano, Helvetica Chimica Acta, Vol.74, **1991**.
- [60] T. Kappe, B. Schnell, J. Heterocyclic Chem., **1996**, 33, 663.
- [61] C. Hansch, P. G. Sammes et J. B. Taylor "Comprehensive Medicinal Chemistry : Index and Drug Compendium", Pergamon Press, **1990**, vol.6.
- [62] C. Vijila, A. Ramalingan, P. K. Palanisamy, et V. Masilamani. Spectrochimica Acta Part A, **2001**, 57. 491-497.
- [63] H.Turki, S. Abid, R. El Gharbi, S. Fery-Forgues; C. R. Chimie 9 (**2006**) 1252–1259.
- [64] H. Turki, S.Abid a, S.Fery-Forgues, R.El Gharbi; Dyes and Pigments 73 (**2007**) 311e316
- [65] M. Fakhfakh, H. Turki, S. Abid, R. El Gharbi, S. Fery-Forgues Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 185 (**2007**) 13–18
- [66] U.S. Raikar, C.G. Renuka, Y.F Nadaf, B.G. Mulimani, A.M. Karguppikar, M.K. Soudagar ; Spectrochimica Acta Part A 65 (**2006**) 673–677
- [67] R.M. Melavanki, R.A. Kusanur, M.V. Kulakarnib, J.S. Kadadevarmath; Journal of Luminescence 128 (**2008**) 573–577.
- [68] A. V. Kulinich, N. A. Derevyanko, A.A. Ishchenko, S. L. Bondarev, V. N. Knyukshto; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 197 (**2008**) 40–49.
- [69] G. Marcelo, R. De Francisco, M. J. Gonzalez-Alvarez, F. Mendicuti ; Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 200 (**2008**) 114–125.
- [70] S. Singh , M. K. Machwe, In dian Journal of Pure and Appllèd Physics, 29 (**1991**), 402-405
- [71] J.R. Mannekutla, B.G. Mulimani, S.R. Inamdar. Spectrochimica Acta Part A 69 (**2008**) 419–426
- [72] K.S. Joseph, Annette C. Moser, Sara B.G. Basiaga, John E. Schiel, David S. Hage Journal of Chromatography A, 1216 (**2009**) 3492–3500
- [73] A. M. Wiosetek-Reske, S. Wysocki, W. B Grzegorz; Spectrochimica Acta Part A 62 (**2005**) 1172–1178.
- [74] C. Párkányi , M. R. Stem-Beren ,O.R.Martinez, J.J.Aaron , M. Bulaceanu-MacNair , A. F. Arrieta; Spectrochimica Acta Part A 60 (**2004**) 1805–1810
- [75] U.S. Raikar, C.G. Renuka, Y.F. Nadaf, B.G. MulimaniA. M. Karguppikar, M.K.

- Soudagar; *Spectrochimica Acta Part A* 65 (2006) 673–677.
- [76] J. Thipperudrappa, D.S. Biradar, S.R. Manohara, S.M. Hanagodimath, S.R. Inamadar, R.J. Manekutla ; *Spectrochimica Acta Part A* 69 (2008) 991–997.
- [77] B.G. Evale , S.M. Hanagodimath, I.A. Khan, M. V. Kulkarni; *Spectrochimica Acta Part A* 73 (2009) 694–700.
- [78] K.Chandrasekhar,L.R.Naik,H.M.S.Kumar,N.N.Math; *Indian Journal of Pure and Applied Physics* .Vol44, April 2006,pp292-299.
- [79]B.Siddlingeshwar,S.M.Hanagodimath,E.M.Kirilova,G.K.Kirilov;*Journal of Quantitative Spectroscopy and Transfer* 112(2011) 448-456.
- [80] M. Makhloufi-Chebli, S. M. Hamdi, A. Rabahi, A. M.S. Silva, M. Hamdi ; *Journal of Molecular Liquids* Volume 181, 2013, Pages 89–96
- [81]L.Cisse, A.Djande,M.Capo-Chichi, F.Delatre, A.Saba,A.Tine,J.J.Aaron ; *Spectrochimica Acta Part A*79(2011)428-436.
- [82] M.L.Cisse ; étude des propriétés photophysiques des coumarines substituées ; thèse doctorat 3^{ème} cycle à DAKAR 1999 (Sénégal).
- [83] R Giri,*Spectrochimica, Acta*, 48A, 06 (1992), 843-848.
- [84] Bernard Valeur, *Invitation à la fluorescence moléculaire*. Bibliothèque National de Paris : Octobre 2004.
- [85]M.Zabradnik, *The Production and Application of Fluorescent Brightening Agents*; John Wiley & Sons: New York, 1992.
- [86] C. Reichardt, *Solvents and Solvent effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2003.
- [87] A. Kawski, J. F. Rabek (Eds.), *Progress in Photochemistry and Photophysics*, Vol. V, CRC Press, Boca Raton, 1992, pp. 1-47.
- [88] W. Liptay, E. C. Lim (Eds.), *Excited States*, Vol. I, Academic Press, New York, 1974, pp. 129-229.
- [89] S. Mazumdar, R. Manoharan and S. K. Dogra, *Solvatochromic effects in the Fluorescence of a few diamino aromatic compounds*. 46 (1989) 301-314.
- [90] R. Giri, M. M. Bajaj, *Estimation of excited state dipole moment of substituted coumarins*. *Curr. Sci.*, 62 (1992) 522-525.
- [91] U. S. Raikar, C. G. Renuka, Y. F. Nadaf, B. G. Mulimani, A. M. Karguppikar, M. K. Soudagar, ; *Spectrochim. Acta Part A*, 65 (2006) 673-677.
- [92] U.S. Raikar, V.B. Tangod, S.R Mannopantar, B.M Mastiholi. *Optics Communications*,

- 21 (2010) 4289-4292.
- [93] U.S Raikar, V.B Tangod, B.M Mastiholi, S.Sreenivasa, ; African Journal of Pure and Applied Chemistry, 9 (2010) 188-197.
- [94] V.S. Shukla, S.C.Dutta;R..N.Buruah,G.Thyagarajan, W. Retz, N. Kumar, K. Watanabe, J.F. Elbuht ; *Phdtochemistry*, 21, (1981), 725.
- [95] A. D. Becke, J. Chem. Phys. 98, 1993, 5648.
- [96] C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B 37 (1998) 785.
- [97] GAUSSIAN 03, Revision B.04. Gaussian, Inc. Pittsburgh PA,(2003).
- [98] M. Cossi, N. Rega, G. Scalmani, V. Barone, J. Comp. Chem. 24 (2003) 669.
- [99] A. Kowski and P. Bojarski, Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy, 82 (2011), Pages 527-528.
- [100] J.R. Mannekutla, B.G. Mulimani, S.R. Inamdar ; Spectrochimica Acta Part A 69 (2008) 419–426
- [101] P. Suppan, Excited-state dipole moments from absorption/fluorescence solvatochromic ratios , Chem. Phys. Lett. 94 (1983) 272-275.
- [102] A. Rabahi, M. Makhloufi-Chebli, S. M. Hamdi, D. Kheffache, B. Boutemour, A. M.S. Silva; M. Hamdi ; Journal of Molecular Liquids 195 (2014) 240-247.

PARTIE II

Introduction générale

Les benzodiazépines sont une classe de composés chimiques formés d'un cycle de diazépine fusionnée avec un cycle de benzène. Ces molécules sont très intéressantes du point de vue pharmacologique. De nombreuses études ont démontré leur effet anxiolytique sur le système nerveux humain. Elles sont utilisées dans le domaine thérapeutique [1] et présentent des activités biologiques importantes [2-8]. Elles sont utilisées en tant qu'agents anticonvulsivants [9], analgésiques [10], antidépresseurs du système nerveux central [11] anti-bactériens [12]. Anti-inflammatoires [13], anti-cancéreux [14], elles sont utilisées dans le domaine cardiovasculaire [15] et contre les infections virales [16]. Ainsi, le Valium (diazépam) est commercialisé en tant que tranquillisant, le Noveril (Dibenzépine) en tant qu'antidépresseur. Un autre exemple occupe une place considérable telle que la Clobazam, commercialisée sous le nom Urbanyl en tant que anti-dépresseurs du système nerveux central (SNC).

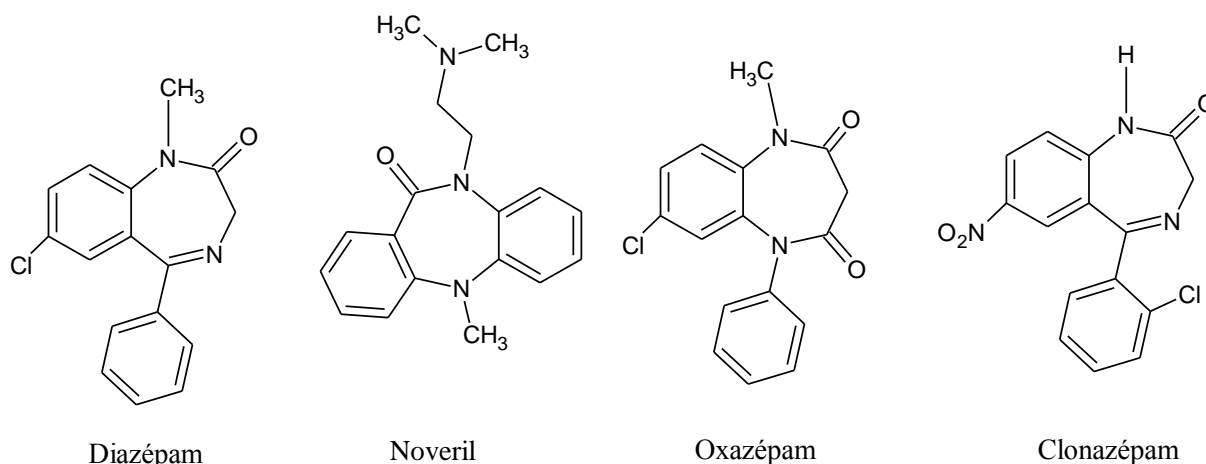


Figure 1

Il en est de même des benzothiazépines. Ces molécules présentent une grande importance dans le domaine thérapeutique. Les modifications structurales de ces hétérocycles ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs et dont le spectre d'action thérapeutique ne cesse de s'élargir. En effet la structure 1,5 benzothiazépine se trouve fréquemment dans quelques principes actifs pour le traitement de divers troubles neurologiques telle que la dépression [17].

Parmi les principes actifs de structures 1,5 benzothiazépines on peut citer :

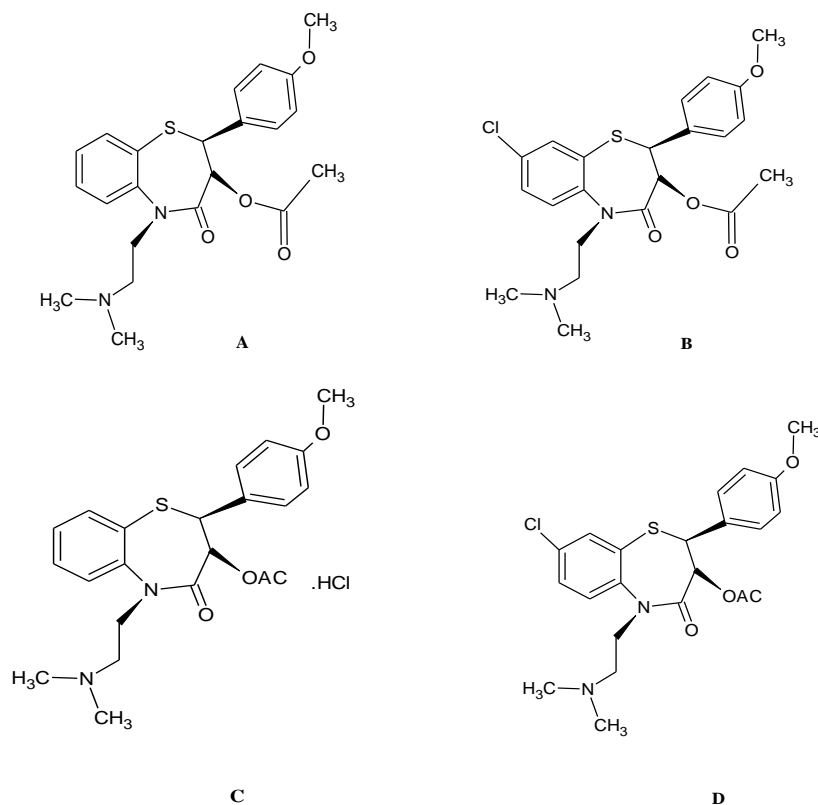


Figure 2

Le dilthiazem **A**, qui est un antagoniste de calcium (Ca^{+2}) avec un pouvoir antiarythmique et antiangéneux très fort [18,19,20]. Et le Clentiazem **B** qui est un antihypertensive bien connu [20,21,22]. Alors que le sel d'hydrochlorure de dilthiazem (CRD-401) **C** est connu pour être un vasodilatateur [23]. De même pour le sel de Clentiazem (TA-3090) **D** qui est utilisé dans le traitement des troubles neurologiques et les lésions cérébrales [24].

D'un autre côté, ces deux familles d'hétérocycles, qui ont des structures comparables, constituent un groupe homogène d'hétérocycles qui se développe rapidement grâce aux propriétés qu'elles présentent dans le domaine de la médecine.

L'ensemble des propriétés réelles ou potentielles que présentent ces deux systèmes nous a incité à entreprendre et à développer nos recherches dans ce domaine afin de synthétiser de nouvelles molécules de ces deux séries d'hétérocycles.

Notre travail dans cette partie se divise en deux chapitres. Nous avons poursuivi les travaux initiés dans notre laboratoire [25] en essayant d'optimiser les synthèses soit par les méthodes de chauffage conventionnel ou par l'irradiation micro-ondes. Nous avons aussi essayé de lever certaines ambiguïtés dans la littérature qui concernent les structures des 1,5

benzodiazepines. Nous avons également discuté des mécanismes décrits dans la littérature en s'appuyant sur la chimie théorique, l'étude des diffractions RX et les techniques de RMN2D. Dans le deuxième chapitre nous avons entrepris la synthèse des 1,5 benzothiazepines à partir de la kheline. Le but était d'atteindre une structure hybride benzothiazepine-benzofuranne.

Chapitre I

Etude mécanistique de la réaction de synthèse de quelques 1,5-benzodiazépines à partir de la 2D-RMN, la cristallographie aux rayons X et l'étude théorique.

I.1 Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5- benzodiazépines :

La littérature rapporte des travaux très intéressants concernant la synthèse des dérivés du 2,3-dihydro-1*H*-1,5-benzodiazépine.

Ainsi, N.Suryakiran et coll [4], ont réalisé la synthèse de la 1,5 benzodiazépine par action des dérivés de l'*o*-phénylénédiamine avec ceux des cétones en absence de solvant et en présence du catalyseur $\text{La}(\text{NO}_3)_3$.

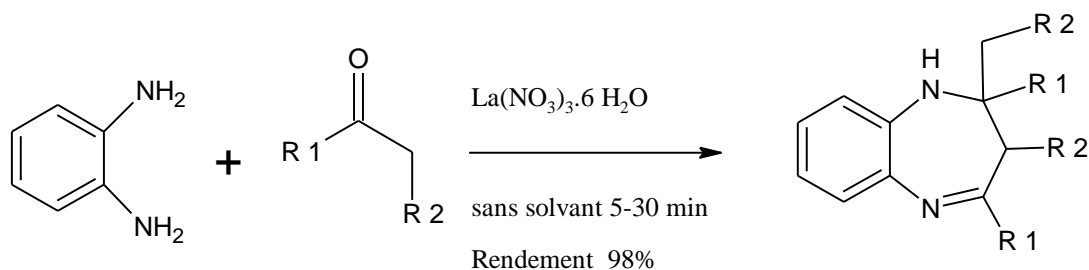


Schéma 1

J.N.Sangshetti et coll [5], ont isolé les mêmes dérivés en utilisant l'acide sulfonique comme catalyseur à différent pourcentage (5-25%) avec un temps de réaction modéré de 40 à 110 minutes et les rendements (de 82 à 97%.

D'autre part, M.M.Heravi et coll [6], ont réalisé les mêmes réactions des 1,5 benzothiazépines, au reflux de l'éthanol et en présence du catalyseur $\text{H}_{14}[\text{NaP}_5\text{W}_{30}\text{O}_{110}]$.

Le temps des réactions est de 75 minutes et les rendements varient de 50 à 92%.

B.P. Bandgar et coll [7], ont étudié les mêmes synthèses en utilisant le catalyseur $\text{HBF}_4 \cdot \text{SiO}_2$, toujours en absence de solvant avec un temps de réaction de 35 à 50 minutes et avec un rendement qui varie de 42 à 94%.

K. P. Guzen et coll [8], ont fait les mêmes synthèses en utilisant divers catalyseurs acides tels que le ZnCl_2 , MgCl_2 , Silica, AlCl_3 en présence du dichlorométhane comme solvant mais l'auteur a montré que le meilleur résultat est obtenu quand le catalyseur est l'acide

paratoluène sulfonique (APTS) avec un rendement de 83% et un temps de réaction de 20 minutes.

Aussi, D. Jung et coll [26] ont obtenu le 2, 2, 4-triméthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine par condensation de l'ortho-phénylènediamine sur un di-acide organique carbonylé en présence de l'acide poly-phosphorique supporté sur le SiO₂.

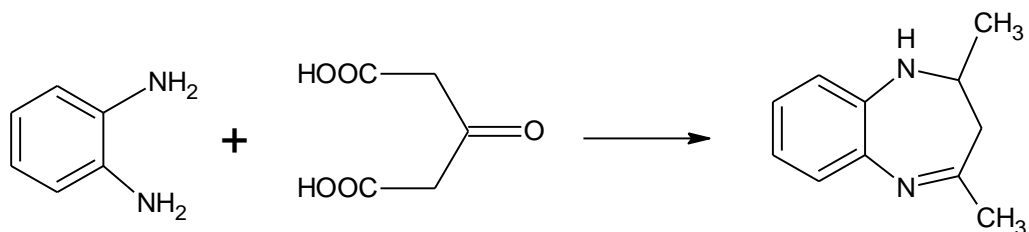


Schéma 2

A. Ncollini et coll [27], ont réalisé la synthèse du 4-méthyl-1, 3, 4,5-tetrahydro-2H-1,5-benzodiazépin-2-one à partir de l'acide crotonique et l'ortho-phénylènediamine,

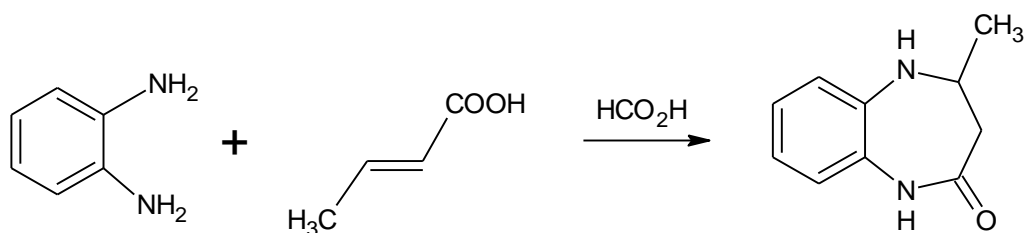


Schéma 3

I.2 L'acide dehydroacétique précurseur de la synthèse de quelques 1,5-

Benzodiazépines:

Le point de départ est l'acide déhydroacétique, qui a été utilisé pour la synthèse des 1,5-Benzodiazépines.

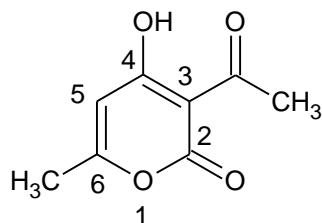


Figure 1

La littérature [28-29] indique qu'une série de 3,4 dihydro-1,5-benzodiazépines **4(a-c)** a été synthétisée à partir de la 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminophenyl) ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one **2** et une série d'aldéhydes aromatiques ou bien par action de l'*o*-PDA sur les composés obtenus de la réaction de la DHAA sur une série d'aldéhydes aromatiques **1(a-b)** pour donner les molécules **4(a-c)** comme le montre le schéma ci-après.

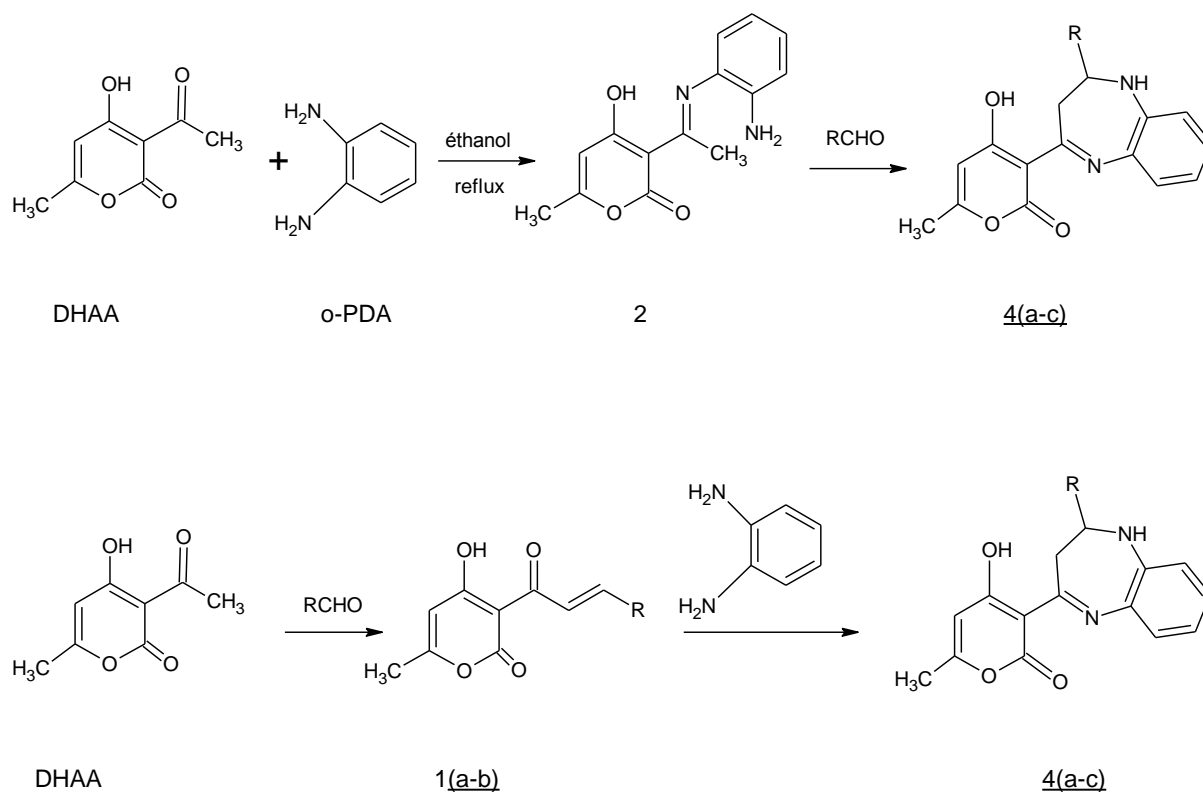


Schéma 4

Dans ce contexte, notre intérêt se porte surtout sur la synthèse des 1,5 -benzodiazépines obtenus à partir de la réaction d' *o*-phénylènediamines (*o*- PDA) avec du 3- acétyl-4-hydroxy- 6-méthyl- 2H- pyranne -2-one (DHAA) et des dérivés conjugués 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(*2E,4E*)-5-phenylpenta-2,4-dienoyl]-2H-pyran-2-one **1(a-b)**.

Parmi ces benzodiazépines différentes formes peuvent être relevées de la description récente de la littérature [28-35]. En conséquence, nous distinguons les deux formes tautomères enaminyopyran-2,4-dione **A** et l'imino-4-hydroxypyran-2-one **B** qui peuvent être accessibles par différentes voies de réaction (a et b) (schéma 1).

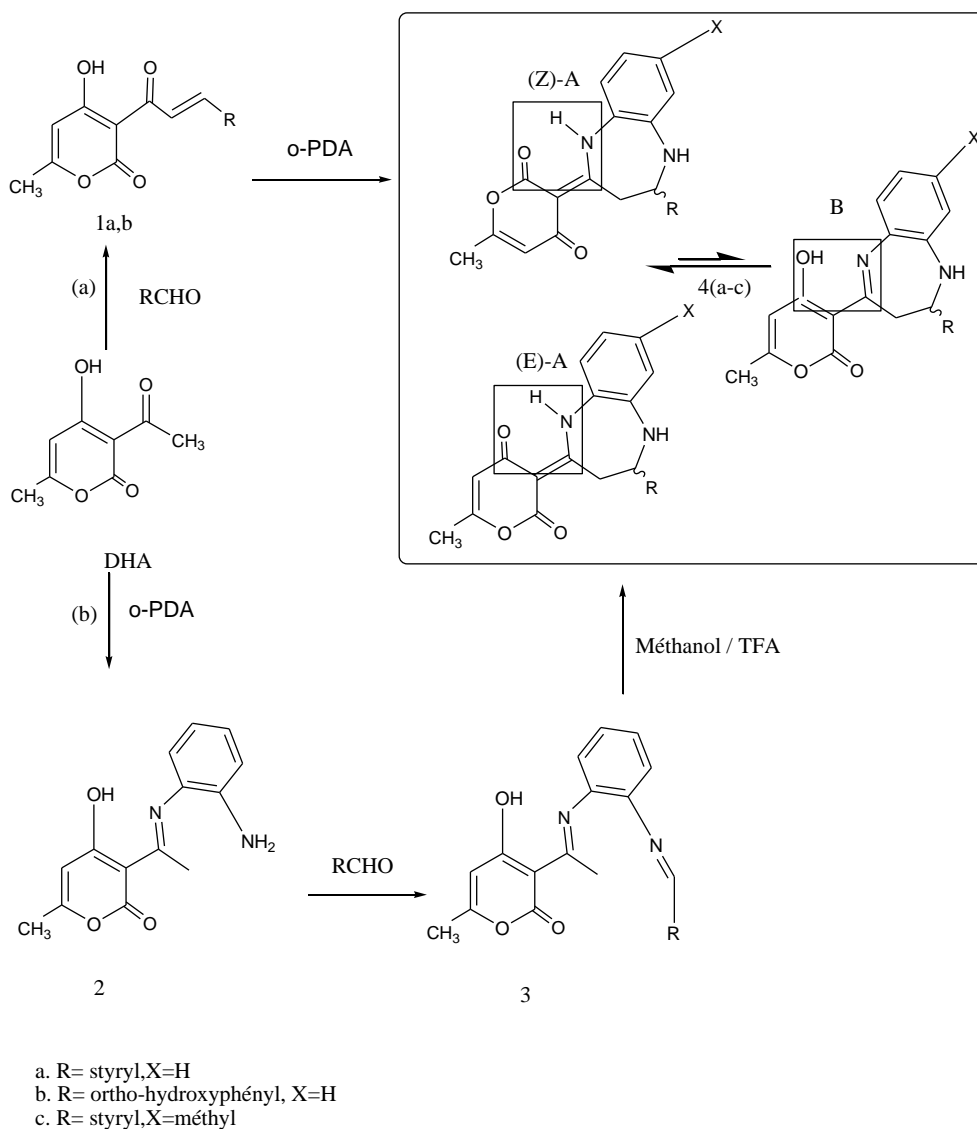


Schéma 5: Différentes voie de synthèse des 1,5 à partir de la DHAA et *o*-PDA

I.3 Synthèses des composés 1(a-b):

Pour mener à bien ce travail, nous avons entrepris la synthèse des composés **1(a-b)** à partir de l'acide déhydroacétique, le trans-cinnamaldehyde et l'ortho-hydroxybenzaldehyde. Par la méthode dite conventionnelle qui utilise le chloroforme comme solvant et des quantités catalytiques de pyridine et de pipéridine au reflux thermique pendant plusieurs heures (**méthode A**) on obtient les composés **1(a-b)** [36]. Les produits ont été recristallisés et leur pureté a été contrôlée par la chromatographie en phase liquide HPLC avant de les soumettre à une analyse spectroscopique complète. Dans la deuxième méthode (**méthode B**), nous avons simplement remplacé le chauffage thermique par le chauffage sous irradiation aux micro-ondes à une puissance de 200W pendant 2 à 10 min. Nous reportons dans le tableau 1 les conditions opératoires et les données physico-chimiques.

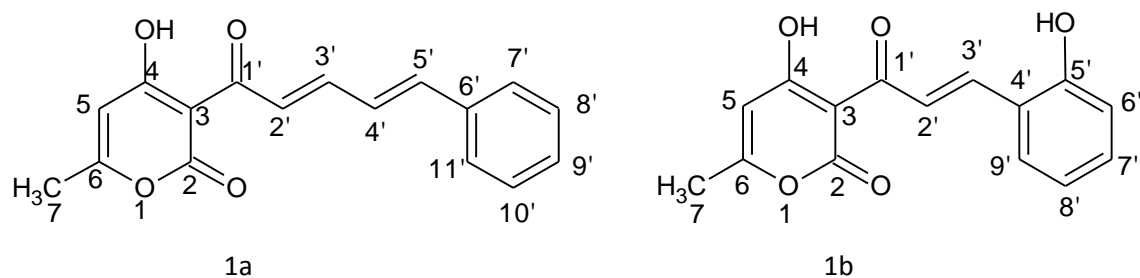


Figure 2

Tableau 1: Les différents résultats obtenus par les deux voies de synthèse des composés **1(a-b)** :

Composé	Procédure	Temps de la réaction (min)	Rendement (%)	Pf (°C)
1a	A	60	96	182
	B	2	97	
1b	A	540	80	165
	B	10	90	

A : reflux thermique, **B** : irradiation micro-ondes

I.4 Etude structurale :

Nous avons effectué pour ces composés l'étude en HPLC, IR, ¹H RMN, ¹³C RMN.

I.4.1 Analyse en HPLC et UV :

La HPLC a été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à $\lambda = 254$ nm, avec un débit de 1 ml/min. Les produits ont été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

Tableau 2 : donné physico-chimique pureté et temps de rétention des composés **1(a-b)** :

Composés	Pureté %	Tr (min)
<u>1a</u>	96	5,63
<u>1b</u>	99	5,61

En UV-Visible, les produits **1(a, b)** montrent deux bandes d'absorption, respectivement à 256 nm et 352 nm pour le composé **1a**, tandis que le composé **1b** montre trois transition à 275 nm, 318 nm et à 378 nm

I.4.2 Analyse I.R :

Les spectres des échantillons synthétisés par la méthode A ont été réalisés dans le KBr.

L'IR a confirmé la conservation de la pyrone-2 (δ -lactone $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ insaturée) par la présence des bandes d'élongation larges et intenses dans le domaine qui la caractérise 1715-

1730 cm^{-1} . Les spectres montrent des bandes dans les domaines 1640-1635 cm^{-1} , 1615-1508 cm^{-1} et 3500-3210 cm^{-1} .

Tableau 3 : Vibrations principales des composés

Composés	C=O Pyrone-2 (cm^{-1})	C-O-C pyronique (cm^{-1})	C=O (cm^{-1})	C=C (cm^{-1})	OH (cm^{-1})
1a	1715/1730	1253	1640	1615	3469
1b	1715	1240	1635	1608	3500/3210

I.4.3 Etude en résonance magnétique nucléaire RMN :

Les déplacements chimiques montrés par les spectres de la RMN ^1H et ^{13}C pour les composés **1(a-b)** sont comparables.

La RMN ^1H du **1a** montre un signal dans les champs forts à 2.33 ppm pour

1a. Ce qui confirme que la condensation des aldéhydes est faite en C1'. La présence des signaux entre 7.28-8.43 ppm qui ne peuvent correspondre qu'aux protons des groupements Aryles et les liaisons éthyléniques confirment à son tour la condensation.

Ces données sont confirmées aussi par la RMN ^{13}C . Le spectre du **1a et 1b** montre deux pics à 20.05 ppm et à 20.6 ppm respectivement attribués à C7. Les spectres montrent aussi des pics entre 120-150 ppm qui ne peuvent correspondre qu'aux carbones des aryles et les liaisons éthyléniques.

La configuration *trans* des liaisons éthyléniques des composés **1(a-b)** est confirmée par les constantes de couplages **J H2'-H3'** et **J H4'-H5'** qui sont supérieures à 12Hz.

Tableau 4: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **1a**

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2,26	3	s	H en (CH ₃)
5,92	1	s	H en (C5)
7,03 <i>J</i> = 15,2 Hz	1	s	H en (C5')
7,04-7,15	1	s	H en (C4')
7,30-7,50	5	m	H du noyau phénylique
7,70-7,84	1	d	H en (C3')
7,85 <i>J</i> =14,8Hz	1	d	H en (C2')
18,06	1	s	H du OH

Tableau 5: Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé **1a**

δ en ppm	Attribution
20,6	C en 7
99,3	C en 3
102,5	C en 5
126,2	C en 2'
127,3	C en 4'
127,5	C en 7' et 11'
128,8	C en 8' et 10'
129,5	C en 9'
135,9	C en 6'
143,4	C en 5'
146,7	C en 3'
161,2	C en 2
168,3	C en 6
183,3	C en 4
192,2	C en 1'

Tableau 6: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **1b**

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2,33	3	s	H en (CH_3)
6,32	1	s	H en (C5)
7,28	4	m	H du noyau phénylique
7,98 $J = 16,00$ Hz	1	l	H en (C2')
8,43 $J = 16,00$ Hz	1	d	H en (C3')
16,55	1	s	H du OH

Tableau 7: Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé **1b**

δ en ppm	Attribution
20,05	C en 7
98,92	C en 3
101,99	C en 5
116,46	C en 6'
119,67	C en 8'
121,15	C en 4'
129,35	C en 9'
132,91	C en 4'
121,91	C en 2'
141,64	C en 3'
157,88	C en 5'
160,50	C en 2
169,68	C en 6
182,73	C en 4
192,23	C en 1'

I.4.4 Etude en spectrométrie de masse en impact électronique SM (IE) :

Les pics moléculaires observés sur les spectres de la SM (IE) des composés **1(a-b)** sont en parfait accord avec les formules brutes.

Les spectres des dérivés **1(a-b)** montrent des fragments importants qui résultent des ruptures homolytiques des liaisons simples de chaque molécule comme le montre le schéma suivant.

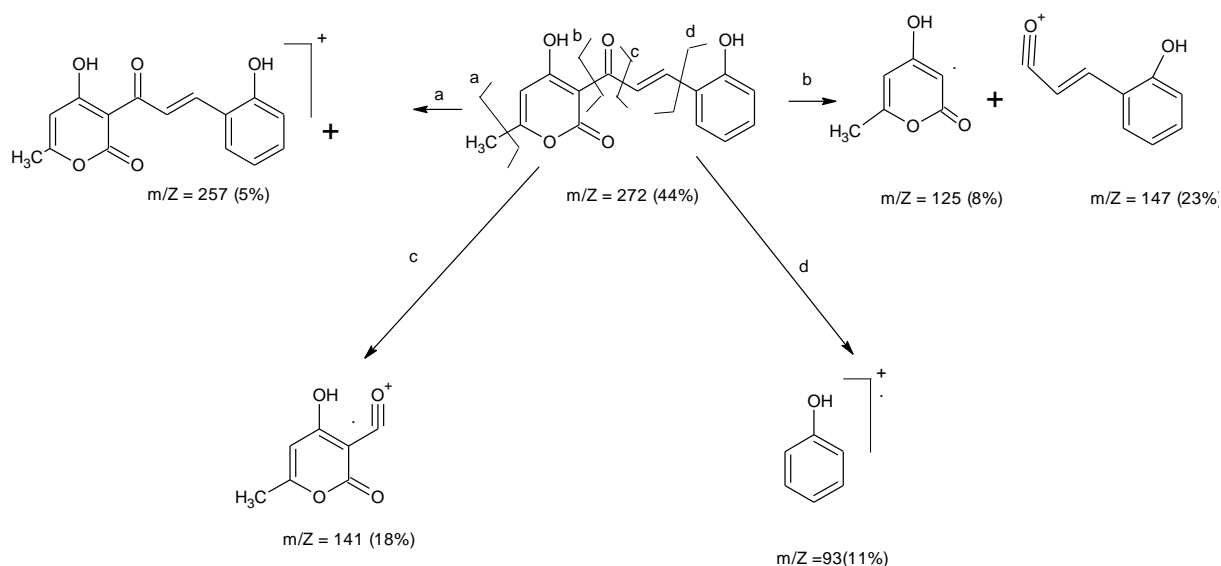


Schéma 6 : Fragmentation de liaisons homolytique

Nous avons la présence des pics à $m/z = 85$, $m/z = 69$ et $m/z = 43$ qui est expliquée par la fragmentation du cycle pyronique à partir d'une réaction de «*Rétro-Diels-Alders*». Ce type de fragmentation a été toujours observé avec les pyrones.

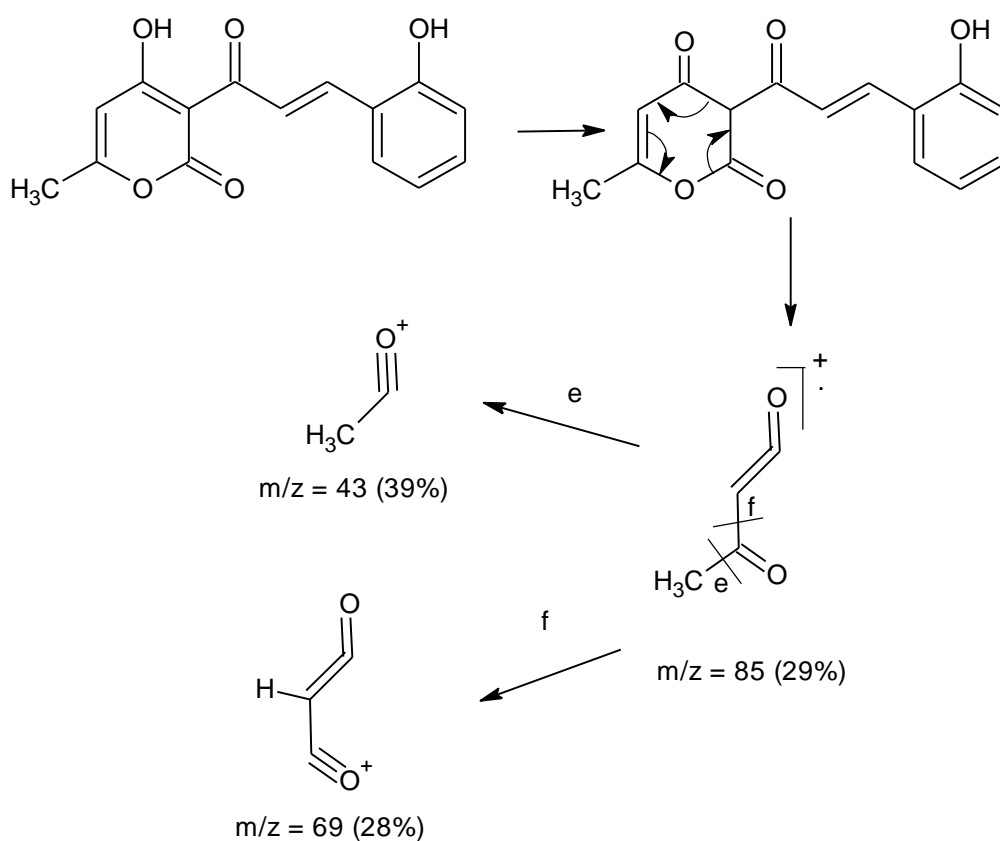


Schéma 7 : Fragmentation du cycle pyronique

D'autres pics sont observés sur le spectre du composé **1b** à $m/z=153(14\%)$, $128(67\%)$, $77(32\%)$ et $51(29\%)$, les mécanismes de fragmentation pour la formation des fragments correspondants sont résumés par le schéma suivant :

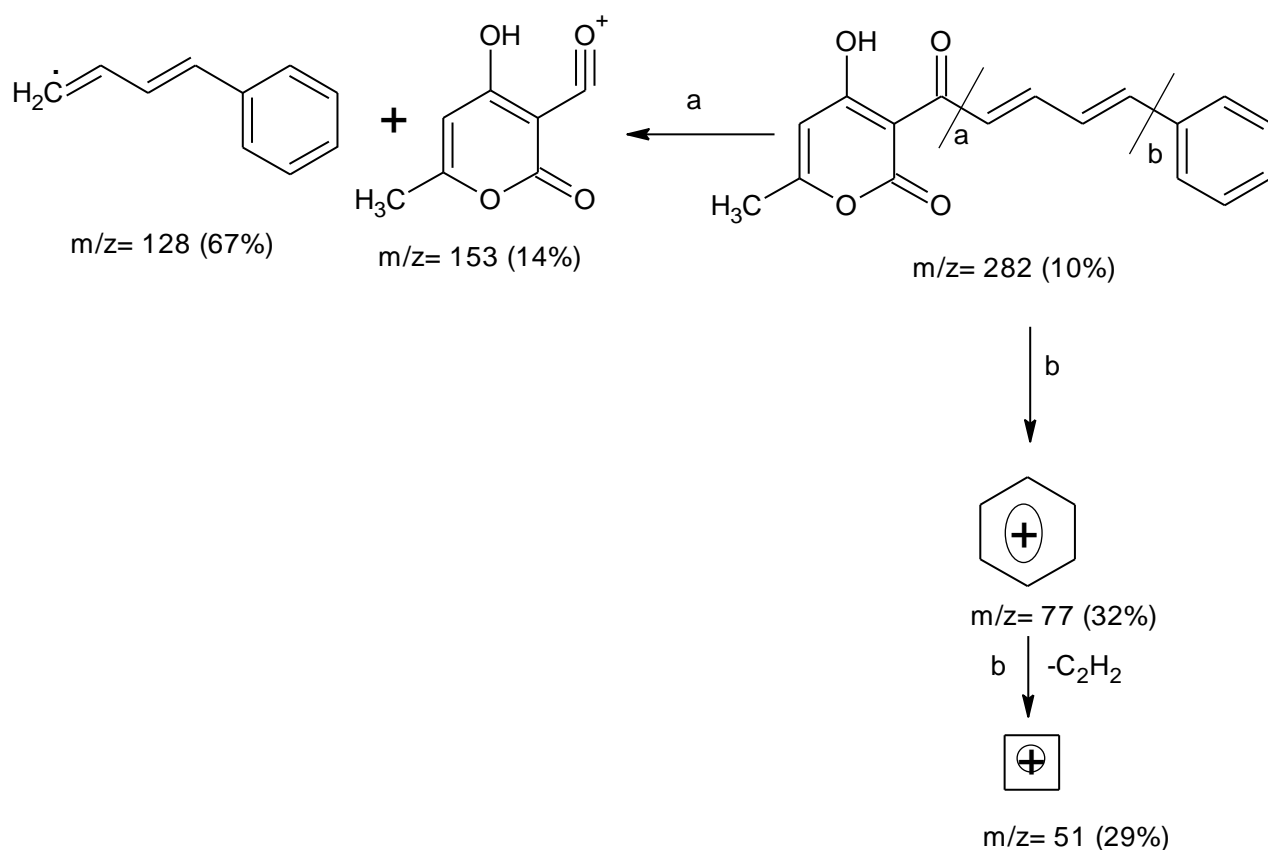


Schéma 8: Fragmentation du composé **1b**

Au reflux du toluène, les composés **1(a-b)** avec les dérivés de l'OPDA en quantité équimolaire conduisent à la formation d'un seul produit avec un bon rendement[37].

Le deuxième chemin décrit déjà dans la littérature [30] est comme suit :

La réaction de la DHA avec l'ortho-phénylénediamine dans l'éthanol conduit au produit **2** 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminophenyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Les composés **3** ont été obtenus par action des différents aldéhydes sur le composé **2**. Les composés **4(a-c)** ont été préparés par l'action de l'acide trifluoroacétique sur le composé **3** sous reflux d'éthanol pendant deux heures (voir schéma 5).

I.5 Etude Structurale

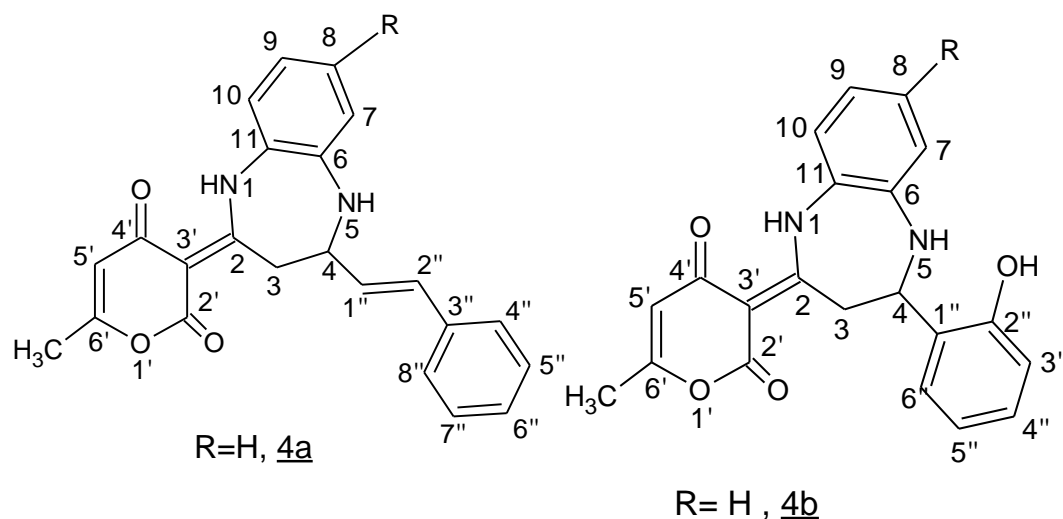


Figure 3

I.5 .1 Etude en résonance magnétique nucléaire RMN :

Les spectres ^1H RMN montrent la présence d'un groupement méthylène dans la structure du dérivé 4a dans lequel les deux protons ne sont pas équivalents (anisochroniques).

Les deux protons AB portés par le groupement méthylène avec le proton porté par le carbone C (3) apparaissent dans le système ABX (dans les champs forts), les deux protons H_A et H_B ne sont pas équivalents. Leur position dans l'espace est légèrement différente. Ils sont soumis à un champ peu différent et par conséquent chacun d'eux donne sur le spectre ^1H RMN un doublet dédoublé. Dans le chloroforme le premier centre sur 3,15 ppm qui provient du couplage H_A avec H_B et H_X porté par le carbone C (4) et le deuxième centre sur 3.95 ppm, est dû au couplage de H_B avec H_A et H_X . Le proton H_X donne un doublet dédoublé qui centre sur 4.90 ppm qui provient du couplage de ce dernier avec les deux protons H_A et H_B .

Le signal qui apparaît à 6,30 ppm correspond au proton du carbone $\text{C}_{1'}$ et à $\delta = 6,65\text{ppm}$ correspond au proton du carbone $\text{C}_{2'}$ avec une constante de couplage de 15,5 Hz pour le composé 4a, nous pouvons dire que la double liaison $\text{C}_{1'}=\text{C}_{2'}$ est sous la configuration trans.

Un signal multiplet entre (6,62-7,75) correspond au noyau aromatique lié au carbone C₂.
L'apparition aux champs faibles d'un pic à $\delta = 15,60$ ppm correspond au groupement NH.
Le nombre de pics présenté par le spectre RMN¹³C est en parfait accord avec le nombre de carbone de la structure **4a**.

Le spectre dept 135 possède 13 signaux positifs correspondant aux protons CH et CH₃ couplés à des ¹³C et un autre négatif qui correspond à un proton du CH₂, ce qui est en accord avec la formule développée de notre composé **4a**.

Tableau 8 : Résultats de RMN ^1H et ^{13}C RMN des composés **4a** et **4c**

Atome	^{13}C RMN 4a	^{13}C RMN 4c	^1H RMN 4a	^1H RMN 4c
C2'	173,0	172,6	/	/
C3'	96,5	96,5	/	/
C4'	184,7	184,5	/	/
C5'	107,4	107,3	5,75 (s, 1H, H-5')	5.75 (s, 1H, H-5')
C6'	163,2	163,7	/	/
CH 3(C6')	19,9	19,9	2,15	2,14 (s, 3H)
C2	163,1	163,0	/	/
C3	34,9	35,0	3,15 (dd, 1H, H-3, 2J 12,4 Hz, 3J 9,5 Hz) 3,95 (dd, 1H, H-3, 2J 12,4 Hz, 3J 3,7 Hz)	3,10 (dd, 1H, H-3, 2J 12,4 Hz, 3J 9.8 Hz) 3,96 (dd, 1H, H-3, 2J 12,4 Hz, 3J 3,8 Hz)
C4	67,2	66,9	4,90 (ddd, 1H, H-4, 3J 3,7 , 7,5 et 9,5 Hz)	4,87 (ddd, 1H, H-4, 3J 3,8 , 9,8 et 12.4 Hz)
C11	139,6	139,5	/	/
C6	121,7	122,0	6,62-7,75 (9H, Ar)	/
C7	129,5	138,6		7,72 (s, 1H, H-7)
C8	121,9	122,7		/
C9	124,6	124,3		6,82 (d, 2H, H-9, H-10)
C10	127,6	126,6		/
C1''	129,9	130,0	6,30 (dd, 1H, H-1'', 3J 7,5 and 15,5	6,33 (dd, 1H, H-1'', 3J 7,4 et 15,7 Hz)
C2''	130,7	130,6	6.65 (d, 1H, H-2'', 3J 15.5 Hz)	6,65 (d, 1H, H-2'', 3J 15.7 Hz)
C3''	136,1	136,1	/	/
C4''	126,6	126,6	6,62-7,75 (9H, Ar)	6.65-7,39 (5H, aromatique)
C5''	129,4	128,5		
C6''	127,9	127,8		
C7''	129,4	128,5		
C8''	126,6	126,6		
CH3 – (C7)		21,0	/	2.31 (s,3H)
N- H	/	/	3,82 (s, 1H, H-5) 15,60 (s,1H, NH)	3.82 (s, 1H, H-5)

Tableau 9 : RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC du composé 4a

Atome	^{13}C RMN	^1H RMN	HSQC (H-C (^1J))
C2'	173,0	/	
C3'	96,5	/	
C4'	184,7	/	
C5'	107,4	5,75 (s, 1H, H-5')	H-C (5')
C6'	163,2	/	
CH 3(C6')	19,9	2,15	
C2	163,1	/	
C3	34,9	3,15 (dd, 1H, H-3, ^2J 12,4 Hz, ^3J 9,5 Hz) 3,95 (dd, 1H, H-3, ^2J 12,4 Hz, ^3J 3,7 Hz)	H-C (3)
C4	67,2	4,90 (ddd, 1H, H-4, ^3J 3,7, 7,5 et 9,5 Hz)	H-C (4)
C11	139,6	/	
C6	121,7	/	H-C (6)
C7	129,5	6,62-7,75 (9H, Ar)	H-C (7)
C8	121,9		H-C (8)
C9	124,6		H-C (9)
C10	127,6	/	
C1''	129,9	6,30 (dd, 1H, H-1'', ^3J 7,5 and 15,5)	H-C (1'')
C2''	130,7	6.65 (d, 1H, H-2'', ^3J 15.5 Hz)	H-C (2'')
C3''	136,1	/	
C4''	126,6	6,62-7,75 (9H, Ar)	H-C (4'')
C5''	129,4		H-C (5'')
C6''	127,9		H-C (6'')
C7''	129,4		H-C (7'')
C8''	126,6		H-C (8'')

Tableau 10 : RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC du composé **4c**

Atome	^{13}C RMN	^1H RMN	HSQC (H-C (^1J))
C2'	172,6	/	
C3'	96,5	/	
C4'	184,5	/	
C5'	107,3	5,75 (s, 1H, H-5')	H-C (5')
C6'	163,7	/	
CH 3(C6')	19,9	2,14 (s, 3H)	
C2	163,0	/	
C3	35,0	3,10 (dd, 1H, H-3, ^2J 12,4 Hz, ^3J 9,8 Hz) 3,96 (dd, 1H, H-3, ^2J 12,4 Hz, ^3J 3,8 Hz)	H-C (3)
C4	66,9	4,87 (ddd, 1H, H-4, ^3J 3,8 , 9,8 et 12,4 Hz)	H-C (4)
C11	139,5	/	
C6	122,0	/	
C7	138,6	7,72 (s, 1H, H-7)	H-C (7)
C8	122,7	6,82 (d, 2H, H-9, H-10)	/
C9	124,3		H-C (9)
C10	126,6	/	H-C (10)
C1''	130,0	6,33 (dd, 1H, H-1'', ^3J 7,4 et 15,7 Hz)	H-C (1'')
C2''	130,6	6,65 (d, 1H, H-2'', ^3J 15,7 Hz)	H-C (2'')
C3''	136,1	/	
C4''	126,6	6.65-7,39 (5H, aromatique)	H-C (4'')
C5''	128,5		H-C (5'')
C6''	127,8		H-C (6'')
C7''	128,5		H-C (7'')
C8''	126,6		H-C (8'')

Tableau 11 : RMN ^{13}C et RMN du ^1H avec HSQC du composé **4b**

Atome	^1H RMN	^{13}C RMN	HSQC (H-C (^1J))
C2'	/	172.6	
C3'	/	96.6	
C4'	/	184.5	
C5'	5.75 (s, 1H)	107.3	H-C (5')
C6'	/	163.7	
CH 3(C6')	2.14 (s, 3H)	19.9	
C2	/	163.1	
C3	3.10 (dd, 1H, H-3, 2J 12.5 Hz, 3J 9.8 Hz). 3.40 (dd, 1H, H-3, 2J 12.5 Hz, 3J 3.5 Hz)	35.0	H-C (3)
C4	5.40 (dd, 1H, H-4, 3J 3.5 and 9.8 Hz)	66.8	H-C (4)
N-H	3.85 (s, 1H, H-5)		
C6	6.85-7.40 (m, 4H aromatic)	122.0	
C7		128.5	H-C (7)
C8		122.8	H-C (8)
C9		124.5	H-C (9)
C10		127.5	H-C (10)
C11	/	139.6	
C1''	/	130.0	
C2''	7.45-7.60 (m, 4H, Ar)	155.0	
C3''		116.3	H-C (3'')
C4''		127.8	
C5''		120.6	H-C (5'')
C6''		128.0	H-C (6'')
NH	16.10 (s br, 1H)	/	

I.5.2 Discussion :

Les investigations menées par Fodili et al [30] ont mentionné la formation d'une benzodiazépine forme **B** en gardant le squelette du hydroxy-6-méthyl-2-pyrone sans aucune modification en s'appuyant sur les résultats de Chergui et al. [33]. De même Prakash et al. [31] confirment avoir la même structure.

Claramunt et al. [32] ont récemment rapporté la synthèse des benzodiazépines **A** en adoptant exactement les mêmes procédures qui ont permis l'accès à des benzodiazépines **B** [31]. Ces résultats révèlent les difficultés rencontrées dans la confirmation de la structure de la benzodiazépine. Est-ce qu'elle présente une forme **A** ou **B** ?

Récemment, Kaoua et al [29] ont examiné la possibilité d'obtenir des 1,5-benzodiazépines **B** à partir de la réaction de l'o-PDA avec DHAA utilisant les hétéropolyacides comme catalyseurs.

Les formes **A** et **B** des 1,5-benzodiazépines constituent une paire de tautomères en raison de la possibilité d'avoir respectivement l'amino-en-one et imino-en-ol. A notre connaissance, aucun article à ce jour n'a révélé leur coexistence et mentionné que le tautomère **A** peut donner lieu à la forme (E / Z) avec une liaison hydrogène intramoléculaire (C = O --- H-N-). En forme **B** la liaison hydrogène intramoléculaire (-OH --- N = C-) peut imposer la conformation s-cis représentée sur le schéma 10.

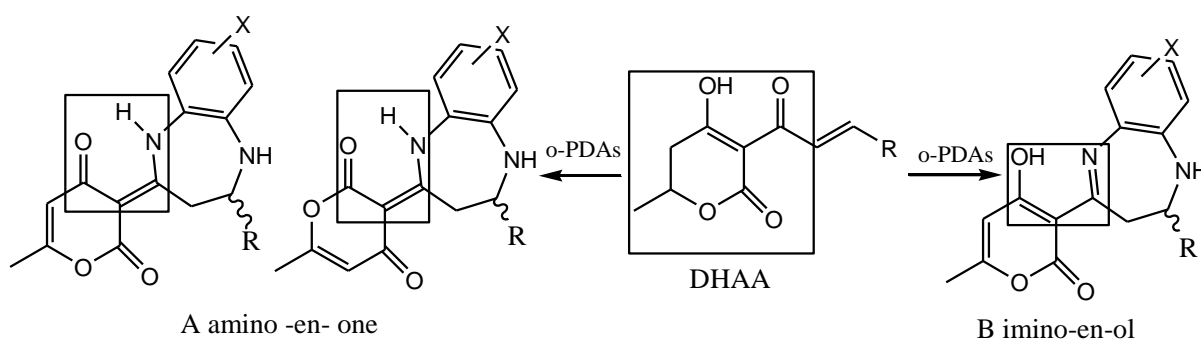


Schéma 10 : représentation des deux formes A et B

Malgré la présence de carbone asymétrique en (C-4) sur le cycle diazépine, aucune préparation énantiosélective de ces benzodiazépines n'a été signalée encore.

Les données de RMN rapportés pour la forme de 1,5 -benzodiazépines **B** confirment que la Pyrone DHAA reste inchangée [30,31]. Différentes liaisons hydrogène intramoléculaire (-OH --- N = C ou C = O --- HN-) peuvent être envisagées, cependant, dans la forme **A** ou **B** une affectation correcte des signaux des protons RMN déblindés soit à un NH ou OH reste

difficile en raison d'une possible prototropie des 1,5 benzodiazepine donnant lieu à des tautomères. Dans le spectre ^1H RMN les intermédiaires phénylimino - DHAA (résultant de DHAA + arylamino ou o -PDA) tels que les dérivés **2** ou **3** (schéma 6) montrent le signal de singulet des groupes OH à une moyenne entre 15,5 et 15,9 ppm en solution CDCl_3 . Dias et al [35] rapportent que le proton du NH apparaît entre 14,0 et 15,4 ppm dans CDCl_3 .

Le groupe NH correspondant à la forme amino- en- one **A** de ces composés est principalement affectée au singulet apparaissant à 16 ppm dans les spectres RMN ^1H [28]. Sur la base de ces résultats, en solution nous supposons une prédominance d'un (E / Z) - enaminopyran - 2 ,4-dione de la structure de nos dérivés 1,5- benzodiazépines **4(a – c)**. Pour appuyer nos résultats nous avons effectué les calculs théoriques en utilisant la méthode hamiltonien semi-empirique PM6 [38] pour obtenir des données utiles pour les modèles stéréochimiques par estimation de l'énergie totale (E_T) de chacune des formes proposées 1,5- benzodiazépines **A** et **B** (les molécules sont prises en phase gazeuse). Pour cette étude, nous avons sélectionné les deux molécules de 1,5- benzodiazépines **4a** (styrylique) et **4b** (o-hydroxyphenyl) tout en tenant compte de l'effet de la (E / Z) et (4 - R / S) stéréoisomérie (schéma 5, tableau 13).

Tableau 13 : Résultats des énergies totales calculés par la méthode PM6 des dérivés 1,5- benzodiazepines 4(a-c).

Composé	E_t (KJ mol $^{-1}$)	Composé	E_t (KJ mol $^{-1}$)	Composé	E_t (KJ mol $^{-1}$)
<i>Forme B</i>		<i>Forme A (E/Z)</i>			
B-4a (4S)	-192.701	(E)-A-4a (4S)	-197.047	(E)-A-4b (4S)	-432.904
B-4a (4R)	-195.411	(E)-A-4a (4R)	-191.260	(E)-A-4b (4R)	-405.994
B-4b (4S)	-429.110	(Z)-A-4a (4S)	-188.935	(Z)-A-4b (4S)	-424.371
B-4b (4R)	-436.286	(Z)-A- 4a (4R)	-182.802	(Z)- A-4b (4R)	-421.372

Selon les résultats obtenus par le calcul de l'énergie (ET) (tableau 13), les structures (**E**) - **A-4a (4S)**, (**E**)-**A-4b (4S)** du (**E**)-**A** forme et **B-4b (4R)** sont les plus stables à la phase gazeuse.

Les analyses physiques et spectrales données (mp, HPLC et RMN) des **4a** et **4b** obtenus par les voies distinctes (a) et (b) (schéma 5) sont en parfait accord avec ceux décrits dans la littérature [25,29-32,36].

I.5.3 Etude cristallographique

ORTEP images des composés **4a** et **4b** sont donnés dans la Figure 5. Les deux composés comportent trois cycles: pyrones, cycle diazépine et noyau phénylique substitué. Les noyaux pyronique et phénylique sont dans un même plan présentant des écarts maximaux de 0,028 (24) Å (atome C2) et 0,0383 (19) Å (atome C23) pour **4a** et 0,0301 (19) Å (atome C1) et 0,095 (20) Å (atome C21) pour **4b**. Les angles dièdres entre les deux plans moyens sont relativement petits et calculés à 9,18 (17)° et 5,20 (19)°. Il est à noter que l'étude des distances et des angles inter-atomiques a donné lieu à des valeurs cohérentes qui admettent que ces liaisons chimiques sont de type d'hybridation (sp^2 , sp^3). En conséquence, la liaison C2 - C7 reliant le noyau pyronique à celle de la diazépine possède une double liaison de caractère (Csp^2-Csp^2). La liaison carbonyle C1 = O3 présente des valeurs de distance inter-atomiques assez similaire des valeurs conventionnelle attribuée à un groupe carbonyle des composés **4a** et **4b**. Tandis que celle de la liaison C3 = O2 correspond à un allongement clair pour une double liaison (approximativement +0,05 Å).

L'existence de la forte liaison hydrogène intramoléculaire établi entre l'atome d'hydrogène H1 (porté par l'atome d'azote N1) et l'atome d'oxygène du groupe carbonyle dans le noyau pyronique favorise la formation de la (E)- isomère en s'appuyant sur les résultats obtenus par les calculs semi-empiriques PM6 de l'énergie totale pour le composé **4a** (figure 5, tableau 13). Néanmoins, simultanément le (E)- formes **A** et **B** présentent une énergie quasi similaire dans le cas du composé **4b**. Les études cristallographiques clarifient la formation du système de chélation de l'hexacyclique construit par N1 -H1 --- O2 = C3 -C2- C7 atomes qui sont presque planes : le plus grand écart par rapport au plan des moindres carrés passant par les six atomes est de 0,055 (17) Å pour **4a** et -0,06 (20) Å pour **4b**. Le plan moyen du cycle pyronique et le système des hexacyclique sont presque parallèles avec les angles dièdres de 5,3 (6) ° et 6,5 (8)° pour, respectivement, les composés **4a** et **4b**. Les composés **4a** et **4b** cristallisent dans le système cristallographique monoclinique et triclinique dans le groupe d'espace $P2_1/n$ et $P-1$ respectivement. La présence des deux (E) - **A-4a - b** 4S et les énantiomères 4R peuvent être distingués dans les paramètres de la maille.

D'autre part les calculs théoriques (E_T) des composés (E) **-A- 4a** 4S et 4R énantiomères présentent une valeur tout-à-fait similaire de l'énergie (-197,047 et -191,260 kJ mol⁻¹, respectivement) en tant que modèles moléculaires, de cet fait, les deux formes sont énergétiquement favorables. Toutefois, dans le cas de (E) **-A- 4b** du modèle de l'énantiomère 4S montre une plus grande stabilité que celui 4R (-432,904 -405,994 et kJ mol⁻¹, respectivement), bien que tous deux sont expérimentalement réalisable (tableau 1, Figure3).

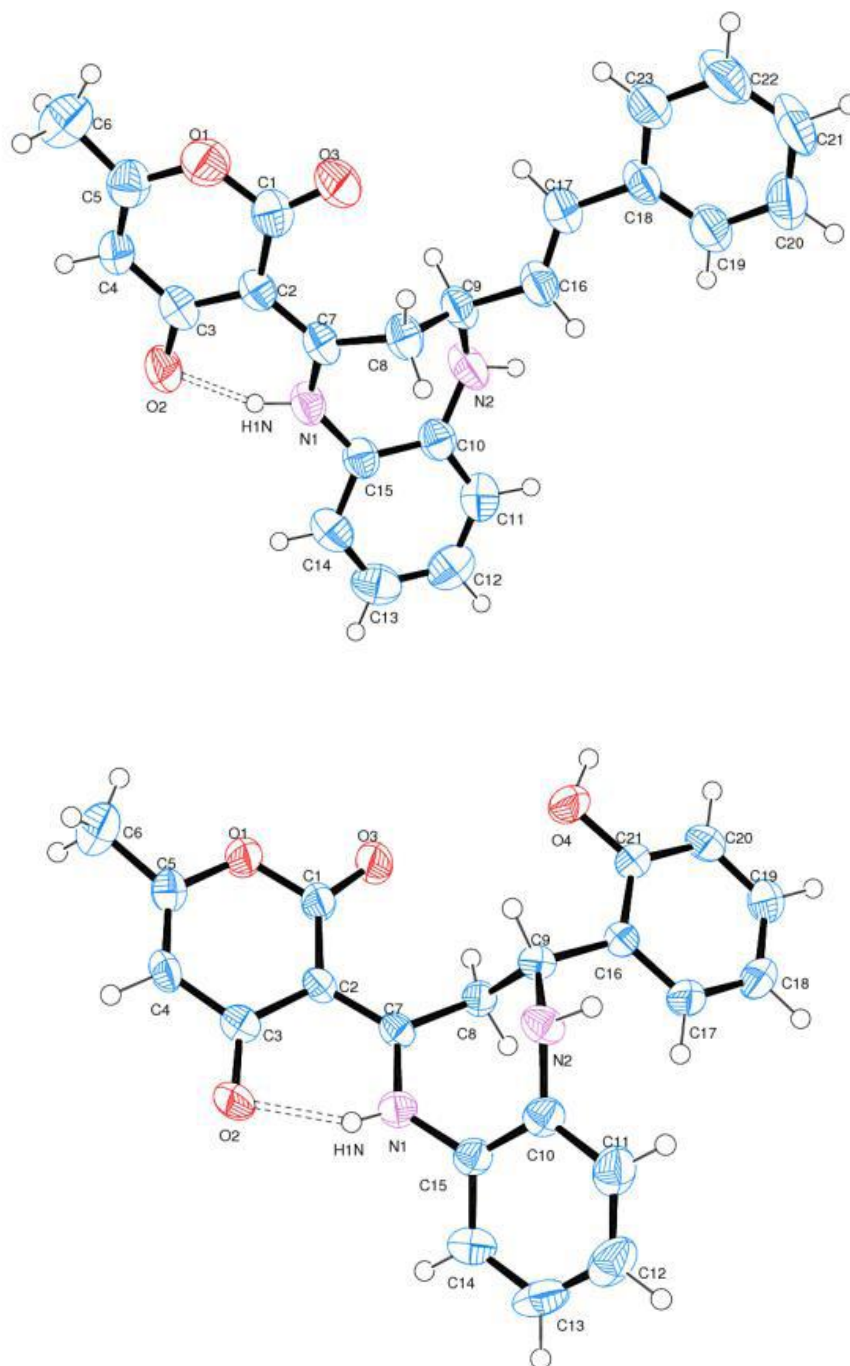


Figure 5. Représentation schématique des unités moléculaires présentes dans les structures cristallines des composés **4a** et **4b** sans atome d'hydrogène représentées comme des ellipsoïdes thermiques avec un niveau de 50% de probabilité : les atomes d'hydrogène apparaissent sous forme de petites sphères. Le niveau de probabilité est de 50 % avec un rayon arbitraire.

I.5.4 Etude structurale par analyse des déplacements chimiques de RMN ^{13}C (δ) :

Le composé **4c** ne présente pas de monocristaux, l'analyse spectroscopique principalement basée sur 2D RMN (NOESY , HSQC et HMBC) montre que la position du groupe méthyle dépend des groupes amino dans le p- Me- o- PDA qui participe à l'attaque nucléophile sur **1a** (schéma5) . L'analyse du spectre NOESY du **4c** montre une corrélation entre les pics de H-4/5-NH, 5-NH/H-6 et H-6/7-CH₃ (Figure5).La corrélation HMBC confirme sans ambiguïté la position du groupe méthyle. (Figure 5).

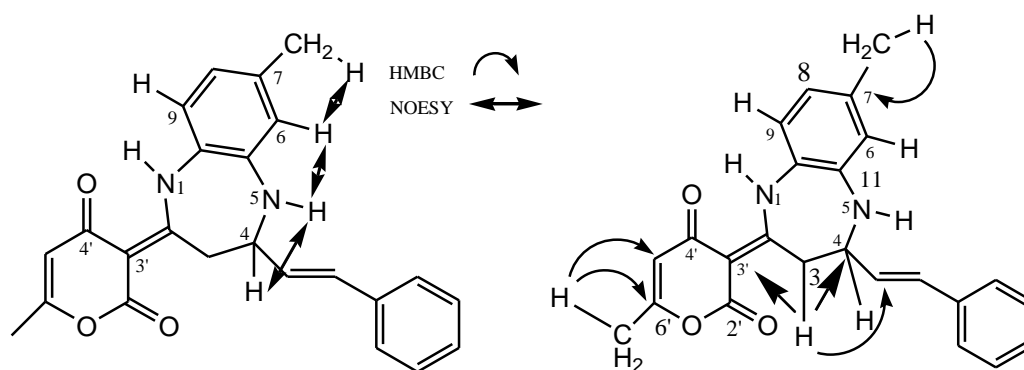


Figure 5 : Principales corrélations HMBC et les effets de NOE dans le composé **4c**

Les structures des composés **4(a- c)** sont déterminées par ^{13}C - RMN (voir tableaux 9, 10,11 et 12). L'analyse des déplacements chimiques de RMN ^{13}C (δ) de l'énaminopyran -2 ,4-diones nous a permis de définir l'existence de l'émantiomère **A** en solution. Pour appuyer nos résultats nous avons comparé nos données spectroscopique à des composés qui présentent une grande similitude dans leur structure. L'énaminopyran - 2 ,4-dione (composé **7**) (figure 6) synthétisé par Aït - Baziz et al. [28] le spectre HMBC a révélé l'existence du amino- en- one avec un hydrogène intramoléculaire (C = O --- H -N-) (Figure 6). En outre, il est important de souligner que les déplacements chimiques des carbones C- 3' , C- 4' (noyau pyronique) et C- NH dans **7** sont presque identiques aux composés **4(a- c)**. Dans un travail antérieur [25], les mêmes auteurs ont également décrit la synthèse et les données des déplacements chimiques ^{13}C RMN du 5 - (2 -hydrazino- 6-phényl- 3E , 5E- hexadien)-3 -méthyl-1Hpyrazole **8** et de 1- phényl-2- pyrazoline **9** à travers laquelle les déplacements chimiques des carbones de la fonction imino C = N sont similaires (149,1 ppm en **8**) et (150,6 ppm en **9**) . Cependant, les déplacements chimiques du carbonyle 4 - C = O dans les composés **4(a -**

c) enaminopyronique et **7** (184,7 ,184,6 , 184,5 et 185,7 ppm , respectivement) et la 4- C-OH (170,5 ppm) de l' imino -4-hydroxypyranne -2-one **9** diffèrent d'environ 15 ppm en offrant une possibilité de distinguer approximativement entre les formes A et B à l'aide de ^{13}C RMN en solution . Claramunt et al. [32] ont rapporté la synthèse et l'isolement de la 1,5-benzodiazépine **10** suggérant en occurrence la forme **A** identique à celles des 1,5-benzodiazépines **4(a-c)** rapporté ici. Il est à noter que les déplacements chimiques pour le carbonyle 4' (C = O) pour les composés **4(a-c)** et **10** (184,7, 184,6, 184,5 et 184,5 ppm, respectivement) sont également similaires, comme celles qui concernent le composé **7** (185,7 ppm). Aussi, à partir des données RMN ^{13}C de benzodiazépine **11** synthétisée par Fodili et al. [30] on peut en déduire que les déplacements chimiques des C-3', C- 4' et C- 2 de l'imino -4-hydroxypyranne -2-one **B** semblent quasi égaux à ceux de enaminopyran -2 ,4- diones qui est un de nos modèles **4(a -c)** représenté sur la figure 6 (composé 10). Avec cette information en main, nous soulignons que la prototropie entre la formes A et B n'est toujours pas respectée en solution ou bien n'existe pas. Ainsi, si un tel phénomène existe en équilibre, il devrait favoriser la forme A selon les résultats obtenus. Le tableau suivant résume les principaux déplacements chimiques ^{13}C RMN des composés **4(a-c)** sous la forme prototropique **A**

Tableau 13 : Résumé des interprétations des spectres RMN ^{13}C des composés 4(a-c)

Atome	^{13}C NMR Déplacement chimique (δ , ppm)		
	4a	4b	4c
C-2'	173.0	172.8	172.6
C-3'	96.7	96.6	96.5
C-4'	184.7	184.6	184.5
C-5'	107.4	107.3	107.4
C-6'	163.1	163.0	163.0
6'-CH3	19.9	19.8	19.9
C-2	163.2	163.3	163.7
C-3	34.9	35.1	35.0
C-4	67.2	64.7	66.8

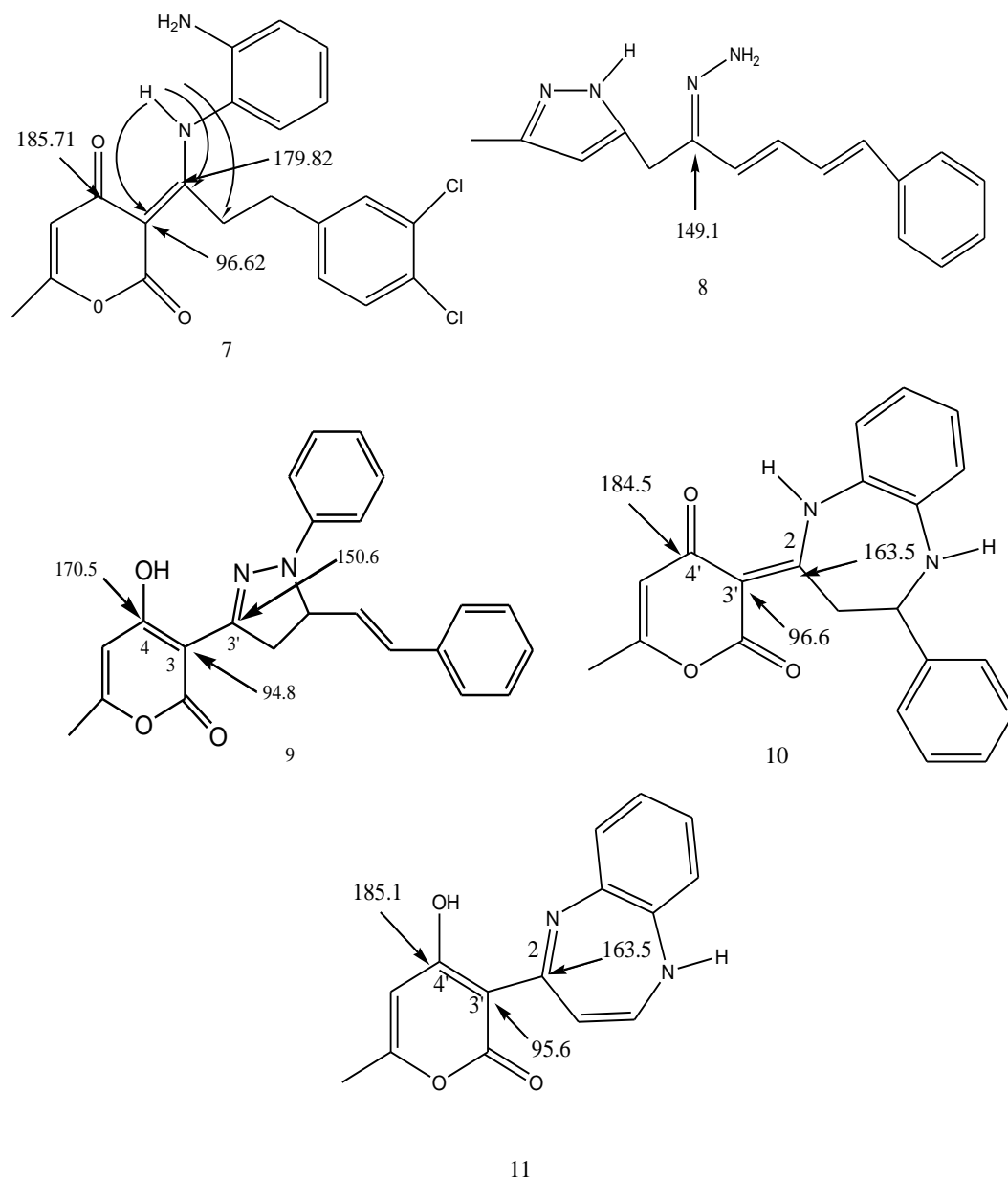


Figure 6 : Déplacements chimiques ^{13}C montrant les différences entre les enaminopyran-2,4-diones A et le groupe imino-4-hydroxypyranne-2-one B de certaines molécules 7-11

I.5.5 Etude mécanistique :

L'étude du mécanisme de réaction pour la formation des composés **4a** et **4c** (R = styryle) par l'intermédiaire de la voie (a) (schéma 5) commence par la détermination préalable des sites électrophiles dans la DHAA Conjuguée **1a** qui sont les plus sensibles pour la première attaque du groupe amino. Le calcul théorique de la distribution de densité électronique montrent que dans le produit de départ **1a** l'atome de carbone C -1' (carbonyle extra- cyclique) est le plus

approprié pour subir une attaque nucléophile par le groupe amino de l'o-PDA (Schéma 5). Le composé de départ **1a** est similaire à une α, β cétone insaturée capable de subir deux attaques nucléophiles différentes de l'amine de l'o-PDA lors de l'étape initiale de la réaction (schéma5). Le site le plus électrophile C-1' (carbonyle) donne l'imine intermédiaire (1,2-addition) Ia \rightarrow Ib ; ou bien : II) 1,4- conjugué (aza- addition de Michael) menant à une β - amino cétone intermédiaires IIa \rightarrow IIb .

La figure 7 résume l'énergie totale calculée pour la voie (a) (schéma 5) en utilisant la méthode semi- empirique PM6. L'énergie totale (ET) calculée pour les intermédiaires Ia / Ib , IIa / IIb montre que IIa / IIb sont beaucoup plus stables (-443,185 et -432,317 kJ mol⁻¹) que le produit final (-191,047 kJ mol⁻¹) pour le **4c**. A partir de ces données, l'addition 1,4- conjugué conduisant pour la β -amino cétone intermédiaire (IIa \rightarrow IIb) est moins probable parce que la barrière d'énergie de la transition IIa / IIb \rightarrow **4c** est élevée et la réaction est thermodynamiquement inattendu ($\Delta ET > 0$). L'hypothèse d'un mécanisme conséquent à la formation de l'intermédiaire (1,2- addition) imine Ia \rightarrow Ib (-177,329 et -186,459 kJ mol⁻¹) est néanmoins le plus probable car thermodynamiquement les états de transition sont déterminés à $\Delta ET < 0$ (Ia / Ib \rightarrow **4c**) . Il est à noter que des mécanismes similaires ont été proposés concernant l'action d'hydrazines (RNH - NH₂) sur α, β systèmes de cétones insaturés comme chalcones qui offrent dans la plupart des cas une hydrazone intermédiaire (formation d'imine par addition en 1,2) suivie par 2 -pyrazoline puis cyclisation par condensation du second groupe amino sur le carbone β - (1,2 addition) [39a -e] . Aussi, cette réaction peut commencer par l'intermédiaire d'un aza -1 ,4- conjugué par ajout de l'hydrazine sur le système de cétone $\alpha - \beta$ insaturé (alkylation d'hydrazine) . Le groupe amino peut être condensé sur le groupe carbonyle pour former une fonction imine donc 2 -pyrazoline [39f] . Ces transformations des chalcone \rightarrow 2- pyrazoline sont habituellement non régiosélectives et sont fortement dépendantes de l' hydrazine substitué qui contrôle la première attaque du groupe amino pour donner 1,3,5- triarylpyrazolines [39g] .

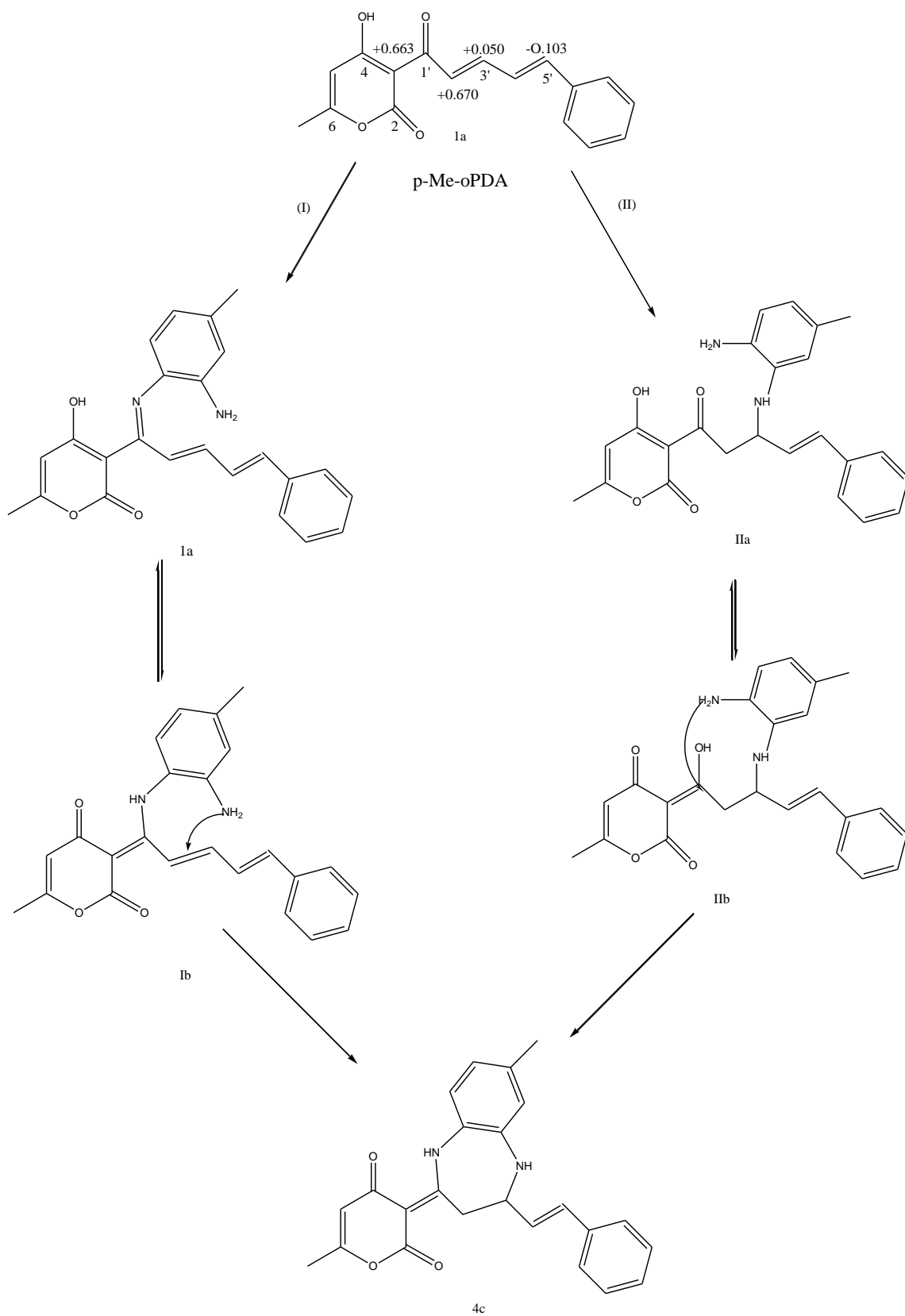


Schéma 11 : Mécanisme proposé de formation du **4c** 1,5-benzodiazépine par voie (a)

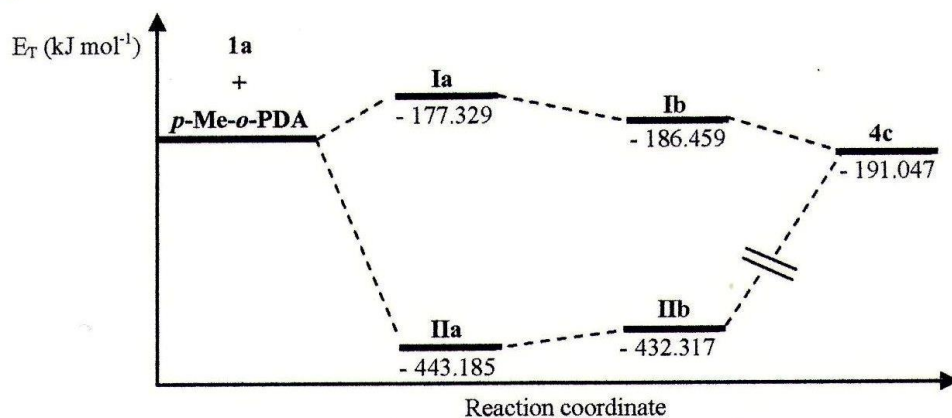


Figure 7 : Energie totale des intermédiaires réactionnels selon la voie de synthèse(a) pour la formation des 1,5 benzodiazepines.

Le mécanisme de la formation du composé **4b** (R = o -hydroxyphényl) par voie (b) (shéma5) a été proposé par Fodili et al [30] en fonction de la voie I représentée dans le schéma 12. Ce mécanisme n'est pas la seule possibilité du fait de l'existence du site de protonation au niveau de l'étape ou on 'utilise le TFA). Nous remarquons que les sites de protonation dans **3** sont nombreux. Pour cela l'utilisation des études théoriques de la distribution de densité électronique peuvent nous indiquer le site privilégié qui est sensible à la protonation . Par exemple, les calculs ont été effectués sur les formes prototropiques **3A** et **3B** avec un substituant o -hydroxy- (R = o-hydroxyphenyl) (Figure 8) . Les valeurs de charge calculées montrent clairement que l'oxygène de 4 - carbonyle C = O sous la forme 3A, est plus attendu à subir la protonation dans des conditions acides que l'hydroxy 4-OH sous la forme 3B. Ces données contredisent le mécanisme proposé (I) dans lequel la protonation des groupes amine est suggérée [schéma 13, chemin I. D'après nos résultats, et une partie de la littérature récente [32,35], les composés intermédiaire **3** prendraient les formes de 3A ou 3B, à partir desquelles le mécanisme suivrait le chemin II [schéma 13,II]. Pour la formation de 1,5-benzodiazepines, différents mécanismes pourraient être envisagés pour obtenir le (E/Z) - formes A et B. Cependant, les résultats de ce travail nous ont guidés à un unique, (E) - Une forme qui a été justifiée à l'aide de la diffraction des rayons X à l'état solide et en solution par RMN.

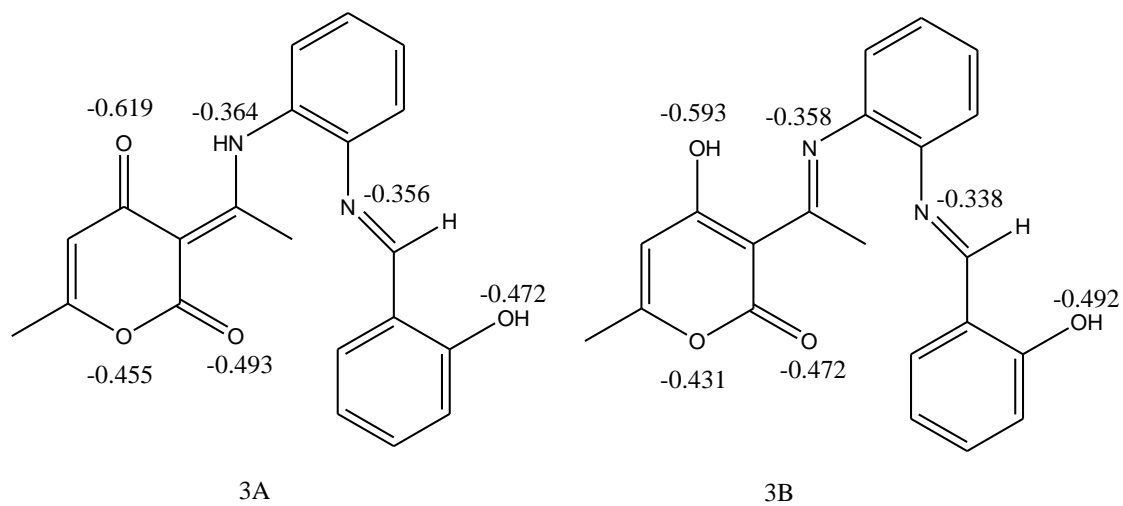


Figure 8 : Distribution de la densité électronique sur hétéroatomes de l'intermédiaire
3A 3B

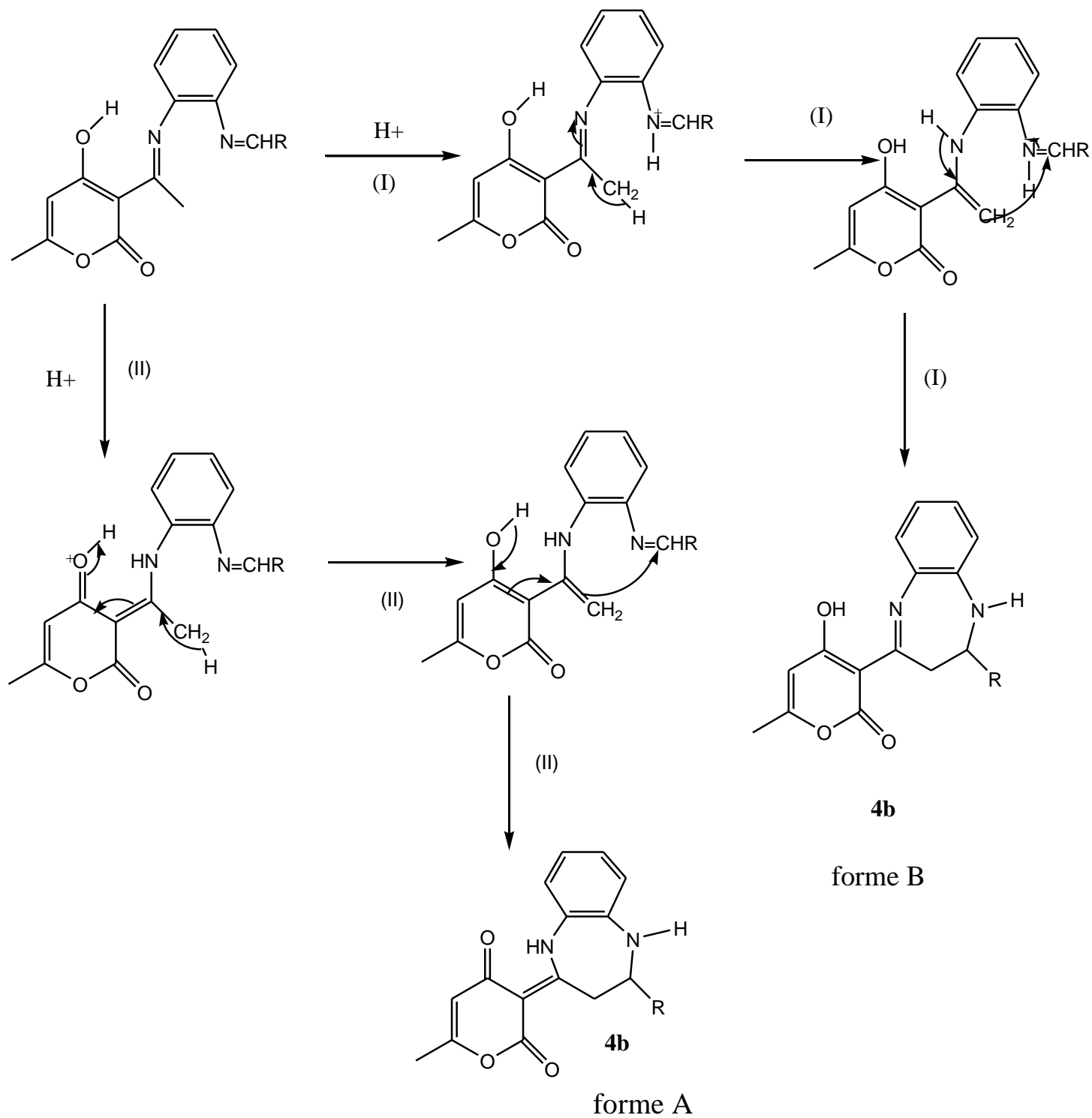


Schéma 12 : Mécanisme proposé pour la formation du 1,5-benzodiazépine **4b** par la voie (b) représentée sur le schéma 5

I.6 Conclusion

En résumé, ces résultats nous ont permis de confirmer le procédé de la synthèse des 1,5 - benzodiazépines en partant de l'acide déhydroacétique et les dérivés conjugués avec les ortho- phénylènediamines . Les difficultés de caractérisation des deux formes prototropiques **A** et **B** des 1,5 -benzodiazépines font l'objet principal de ce travail. Nous avons noté également que dans la littérature que les formes **A** et **B** sont toutes deux caractérisées uniquement sur la base de données de RMN 2D, mais les mécanismes de leur formation ne sont pas suffisamment explorés. A l'aide du calcul de la chimie théorique et l'exploitation complète des données de RMN et surtout la contribution de la diffraction des rayons X, nous avons pu confirmer la formation des 1,5 -benzodiazépines A dans la configuration (E) [40]. Ces études ont permis la mise en place de mécanismes de formation des 1,5 -benzodiazépines. Le phénomène de la prototrophie entre les formes **A** et **B** n'est pas encore observé dans la solution. Tout cela nous a motivé à revoir les données de RMN rapportés dans la littérature pour la synthèse des 1,5 – benzodiazépines.

Chapitre II

Synthèse de nouvelles structures 1,5 benzothiazepines à partir du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxy benzofuranne

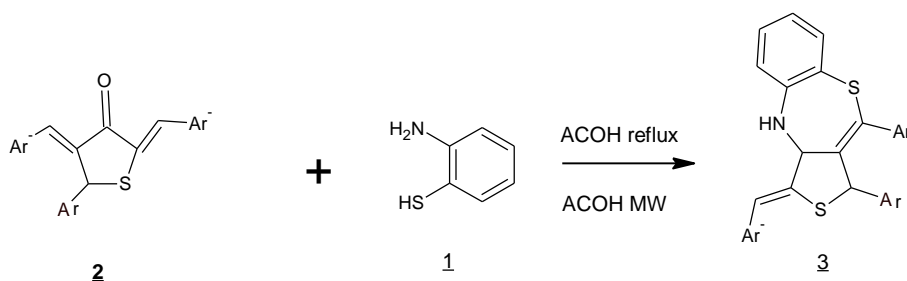
II.1 Introduction :

L'objectif principal de ce travail a été la synthèse des molécules de structure 1,5 benzothiazepine à partir des différents intermédiaires qui seront présentés dans ce chapitre. Le point de départ est la réaction d'hydrolyse basique de la 4,9- dimethoxy-7-methyl 5H-furo[3,2g]1 benzopyran-5-one (Kheline) qui sert à réaliser la synthèse du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-dimethoxy benzofuranne **18** qui sera le produit de départ.

Avant de présenter nos résultats, nous rapportons quelques méthodes décrites dans la littérature pour la synthèse de tels composés. Seuls les exemples qui nous paraissent les plus caractéristiques seront développés.

II.2 Rappel bibliographique :

D'une façon générale, les benzothiazepines sont obtenues par condensation du 2-aminothiophénol avec les composés dicarbonylés, α -halogénocarbonylés et les β -cétoesters. Ainsi, S.V.Karthikeyan et coll. [41] décrivent la synthèse du 3-benzyl-1-10-diaryl-4H,10Hthieno [3,4-c][1,5] benzothiazepine **3** par condensation du 2-aminothiophénol **1** sur le 5-aryl-2,4-bis(aryl methylenes) dihydro-3-thiophenes **2** (Schéma1).



Au reflux thermique:

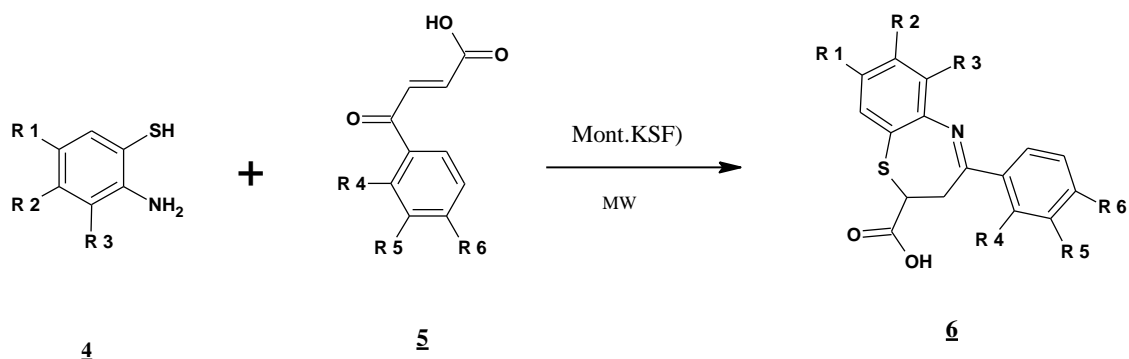
TR: 45 à 60 min, R% = 55 à 91%.

Sous irradiation micro-ondes:

TR: 2 à 3 min, R%= 48 à 62%.

Schéma 1

A.Dandia et coll. [42] ont réalisé la synthèse du 4- phenyl-2,3 dihydro-1, benzothiazepine-2- carboxylic acid **6** par condensation des dérivés du 2-aminothiophénol **4** sur les (2E)-4-oxo-4 phényl but-2- enoic acid **5** (Schéma 2). Ces composés sont utilisés comme antifongique.



R1= H,CH₃,F,Cl,Br,OCH₃,OC₂H₅,C₂H₅,CF₃

TR: 3-6 min

R2= H,CH₃,CF₃

R%= 73-85%

R3= H,CH₃,Cl,Br,CF₃

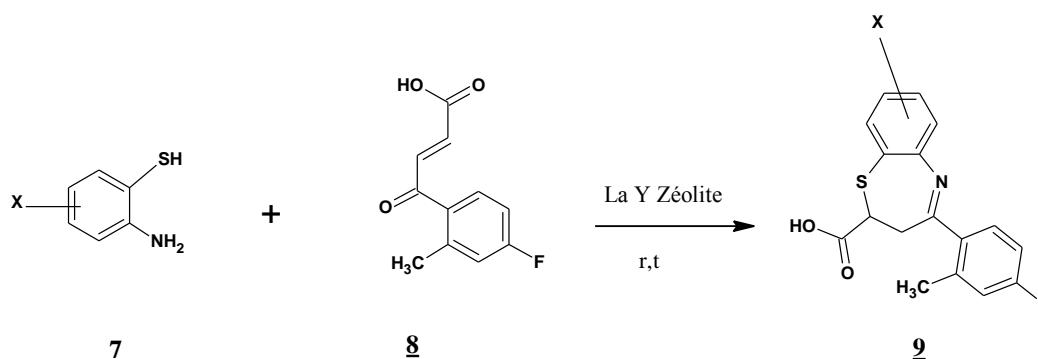
R4= H,CH₃

R5= H,Cl,CF₃

R6= H,F,OH

Schéma 2

Une nouvelle méthode de synthèse, développée par K.Arya et coll. [23] consiste à faire réagir les dérivés du 2-aminothiophénol **7** avec le (2E)-4-(4-fluoro-2-méthylphényl)-4-oxobut-2- enoic acid **8**. Elle conduit à la formation du 4-(2-fluoro-4-méthylphényl)-2,3 dihydro 1,5 benzothiazépine-2- carboxylic acid **9** (Schéma 3).



X= 8-OCH₃,8-CH₃,8-Cl,6Cl,8-Br,8F

TR: 8-18 Min / R%= 50-94%

Schéma 3

P.Zhang et coll. [43] ont étudié l'action du 2-aminothiophénol **1** sur les dérivés de l'ethyl(2E)-4-oxo-4-phenylbut-2-enoate **10**. Ils ont obtenu l'ethyl-2,3-dihydro-1,5 benzothiazepine-2-carboxylate **11** (Schéma 4). Les composés **11** sont considérés comme des antifongiques et des antibiotiques.

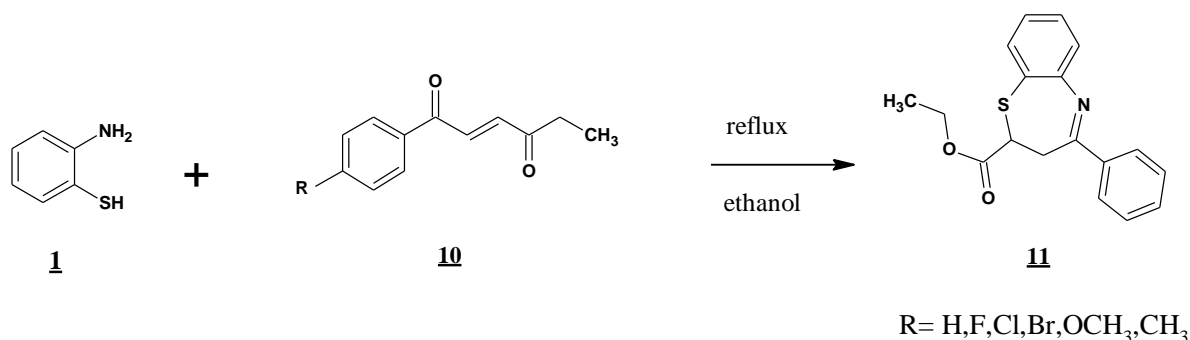
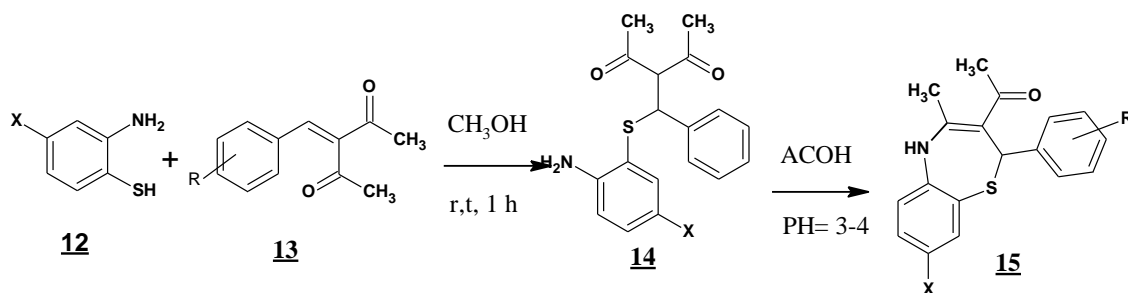


Schéma 4

L.Wang et coll. [44] ont proposé une méthode de synthèse des dérivés du 1-(4-methyl-2-phenyl-2,5-dihydro-1,5 benzothiazepin-3-yl) éthanone **15** par action du 2-aminothiophénol **12** sur les dérivés 3-benzylidenepentane-2,4 dione **13** (Schéma 5). Ces composés présentent une activité antimicrobienne.



X=H,Cl

R= p-NO₂, o-NO₂, p-Cl, o-Cl, p-CH₃, p-OH, p-OCH₃, p-F, 2,4 dichloro,p-Br

Schéma 5

N.Garg et coll. [45] décrivent la synthèse du 4-(4'hydroxyphenyl)-2-(3-substituted phenyl)-2,3-dihydro-1,5 benzothiazepines **17** par condensation du 2-aminothiophénol **1** sur le 5,3-diphenylpropenone benzothiazepine **16** (Schéma 6).

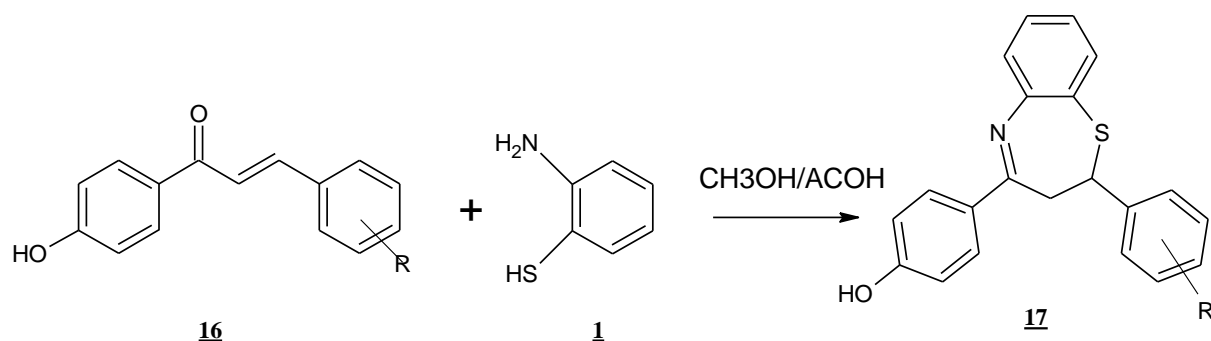


Schéma 6

II.3 Préparation du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-diméthoxy benzofuranne (18):

La synthèse de ce produit est importante puisqu'elle sert de produit de base pour la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels. Du point de vue pratique, nous avons procédé à l'hydrolyse du 4,9 diméthoxy 7 methyl 5H-furo [3,2g]1 benzopyran 5one (Kheline) dans un milieu basique en présence de soude à 10% dans de l'eau distillée.

La réaction se fait à reflux pendant une heure, suivie d'une neutralisation avec de l'acide chlorhydrique à 10%, puis d'un lavage à plusieurs reprises avec de l'eau distillée froide et enfin recristallisation dans le méthanol. Le produit attendu est sous forme de cristaux jaunâtres.

Schéma de la réaction :

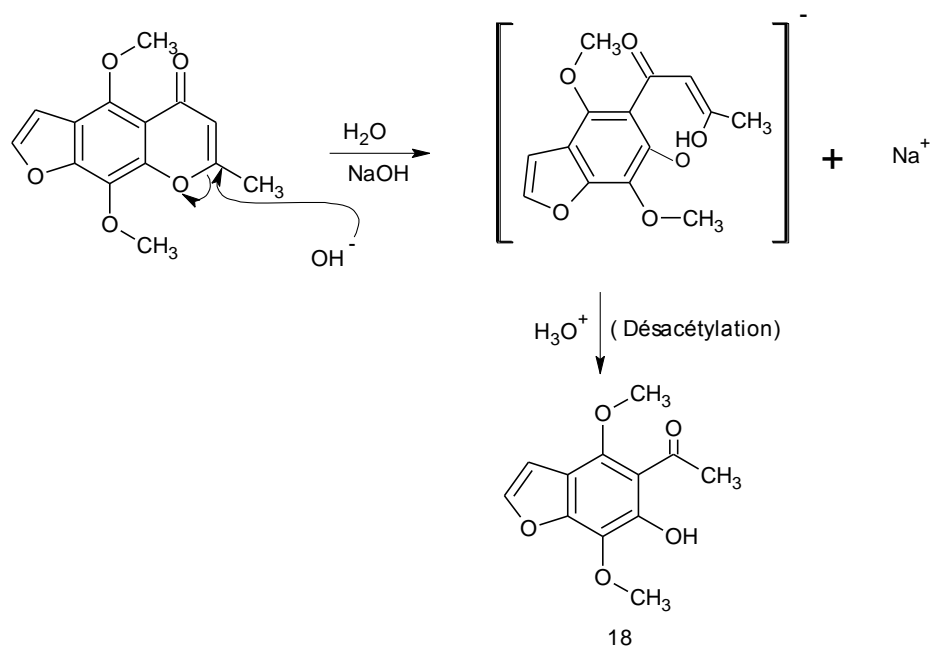


Schéma 7

Le composé de départ possède un hydrogène sur le carbone en α du groupement carbonyle qui donne lieu à un équilibre cétone – énol ou équilibre d'énolisation.

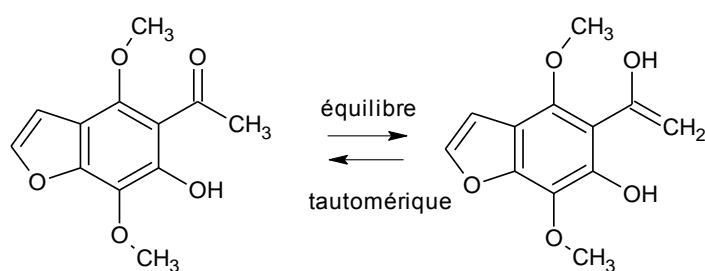


Figure 1

Cette réaction, qui traduit la migration d'un proton d'atome sur un autre, s'appelle une prototropie. La cétone et l'énol sont deux molécules différentes et isomères l'une de l'autre. Dans ce cas la forme énol joue un rôle dans les conditions de structure qui stabilisent la molécule du fait des liaisons conjuguées du cycle aromatique. Mais, à l'état solide, et selon les résultats d'infrarouge, la présence de la bande de vibration de la fonction carbonyle révèle la forme cétone.

II.4 Etude structurale

Nous avons effectué pour ce composé l'étude en HPLC, UV, IR, ¹H RMN, ¹³C RMN.

II.4.1 Analyse en HPLC :

La HPLC à été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à $\lambda = 254$ nm, avec un débit de 1 ml/min. le produit a été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

$t_R = 3,60$ avec une pureté de 99%

II.4.2 Analyse U.V :

Analyse U.V dans l'acétonitrile donne les résultats suivants :

$\lambda = 252,0$ nm A = 0,79

$\lambda = 360;0$ nm A = 0,22

II.4.3 Analyse I.R :

L'enregistrement du spectre du composé **18** dans une pastille de KBr donne les bandes principales regroupées dans le tableau 1

Tableau 1 : Vibrations principales du composé **18**

Vibration en cm⁻¹	Attribution
3135	Vibration de la valence du groupement OH
1623	Groupement carbonyle
1463	Vibration de déformation du groupement C-H du groupement O-CH ₃
1540	Vibration du C=C aromatique
1380-1295	Vibration de l'enchaînement C-O-C
1431	Vibration de déformation du C-H du groupement CH ₃ relié à une cétone
758	Noyau aromatique substitué

II.4.4 Etude en RMN :

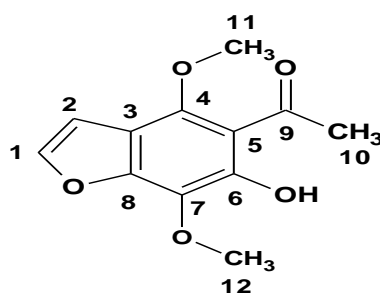


Figure 2

II.4.4.1 Etude en ^1H RMN :

Le spectre RMN ^1H enregistré à 300.13 MHz dans le CHCl_3 et le TMS comme référence interne met en évidence les résultats énumérés dans le tableau 2 :

Tableau 2 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **18**

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
2,72	3	s	H en (C10)
4,03	3	s	H en (C11)
4,14	3	s	H en (C12)
6,89	1	d	H en (C2)
7,48	1	d	H en (C1)
13.14	1	s	H en (C6)

Le nombre de protons identifiés sur le spectre proton est en parfait accord avec la structure. Dans le domaine des champs forts apparaît un pic à $\delta = 2,72$ ppm attribuable aux trois protons identiques de CH_3 (C10). Un autres pic apparait à $\delta = 4,03$ ppm correspondant aux protons du CH_3 du (C11). Le proton de l'hydroxyle apparait au champ faible à 13,14 ppm. Pour le spectre carbone, dans les champs forts à $\delta = 33,71$ ppm apparaissent un pic qui ne peut être attribué qu'au groupement méthyle de l'acétyle. À $\delta = 60,93$ ppm et 61,41 ppm apparaissent deux pics caractéristiques des deux groupements méthoxy. Le $\text{C}=\text{O}$ (C9) apparait au champ faible à 205,55 ppm. Tous les protons et carbones de la structure ont été retrouvés sur les spectres (^1H , ^{13}C) RMN.

II.4.4.2 Etude en ^{13}C RMN :

Nous reportons les résultats ^{13}C RMN, DEPT 135 enregistrés dans le dans le CHCl_3 et le TMS comme référence interne dans le tableau suivant :

Tableau 3 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé **18**

δ en ppm	DEPT 135	Attribution
33,71	+	C en 10
60,93	+	C en 11
61,43	+	C en 12
106,14	+	C en 2
110,84	/	C en 3
111,13	/	C en 5
129,08	/	C en 7
144,16	+	C en 1
151,99	/	C en 6
152,67	/	C en 8
153,80	/	C en 4
205,55	/	C en 9

II.5 Réaction de céto-lisation sur le 5-acétyl-6-hydroxy-4,7-diméthoxy benzofuranne (composé 18) :

II.5. 1 Mode de préparation :

Ces réactions consistent en une condensation d'une cétone (composé **18**) et trois aldéhydes aromatiques qui sont énumérés comme suit : le benzaldéhyde, 4-méthoxy benzaldéhyde et le 4-chlorobenzaldéhyde dans notre cas elles sont catalysées par l'ion OH^- (milieu basique) qui arrache le proton en α du carbonyle de l'une des molécules, pour créer le carbanion qui s'additionnera ensuite sur le carbone électrophile de l'autre molécule. Une déshydratation facile en milieu acide donne des cétones α éthyléniques.

Nous avons adopté une méthode simple pour réaliser nos trois réactions. Cela consiste à placer le composé **18** en quantité stœchiométrique avec les différents aldéhydes aromatiques

dans l'éthanol et une quantité catalytique d'hydroxyle de sodium. Le mélange est soumis à une agitation magnétique pendant 24 heures. Nous obtenons alors :

- (2E)-1-(6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran5-yl)-3-(4-méthoxyphényl)prop-2-en-1-one **19**.
- (2E)-1-(6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran5-yl)-3-phényl prop-2-en-1-one **20**.
- (2E)-1-(6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran5-yl)-3-(4chloro phényl) prop-2-en-1-one **21**

Les composés **19**, **20** et **21** sont obtenus après neutralisation avec de l'acide chlorhydrique (1N) et ajout d'une quantité assez importante d'eau distillée froide. Ils sont obtenus avec un bon rendement. Le tableau suivant regroupe les points de fusion, rendements et les solvants de recristcollisation des composés obtenus.

Tableau 4 : P_f, Rendement des composés 19,20 et 21

N° du composé	R	Pf (C°) solvant de recristcollisation	Rendement (%)
<u>19</u>	OCH ₃	138 (éthanol) littérature : 128-129	66% littérature : 60%
<u>20</u>	H	127 (méthanol) littérature : 125-126	65% littérature : 70%
<u>21</u>	Cl	150 (méthanol) littérature : 132-133	62% littérature : 49%

La réaction peut être résumée par le schéma suivant :

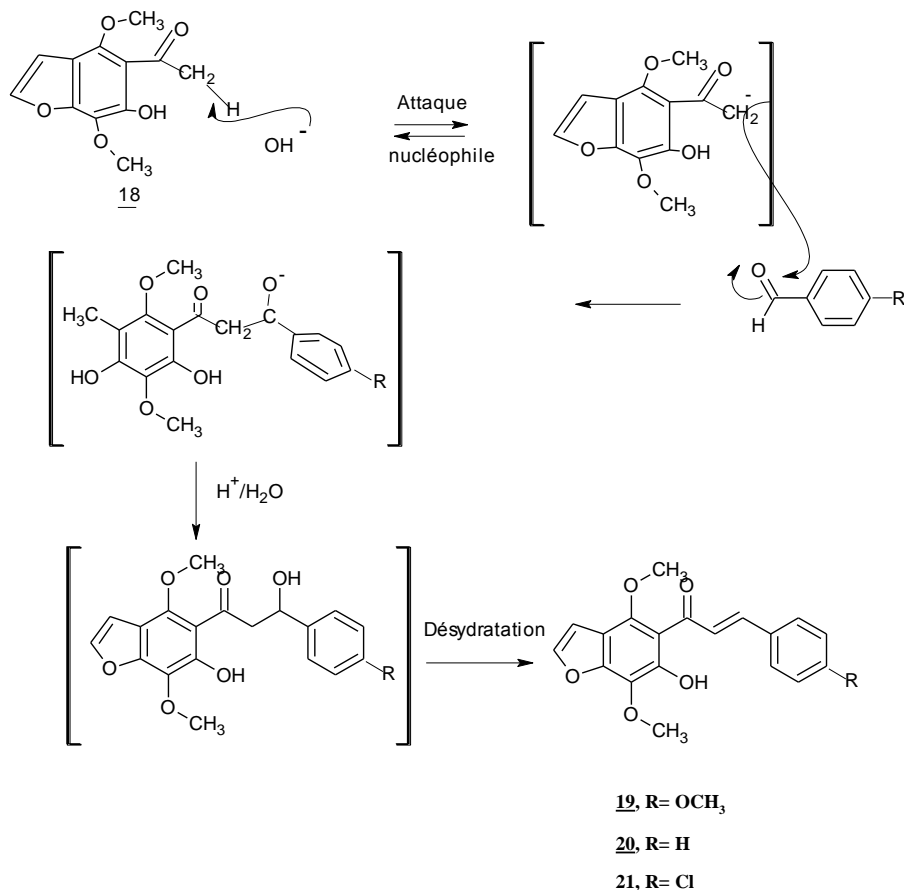


Schéma 8

II.5. 2 Etude structurale :

La pureté des produits **19**, **20** et **21** se vérifie comme suit :

II.5. 2.1 Etude en HPLC :

La HPLC à été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à $\lambda = 254$ nm, avec un débit de 1 ml/min. les produits ont été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

19, $t_R = 4,4$ min avec une pureté de 95 %

20, $t_R = 4.68$ min avec une pureté de 99 %

21, $t_R = 5,61$ min avec une pureté de 98%

II.5. 2.2 Etude en UV :

L'analyse U.V dans l'acétonitrile donne les résultats suivants :

Tableau 5: longueur d'ondes et absorbance des composés **19**, **20** et **21**

Composés	Longueur d'ondes nm	Absorbance
19	$\lambda = 259,1$ nm $\lambda = 367,9$ nm	A= 0,332 A = 0,372
20	$\lambda = 259,1$ nm $\lambda = 378,0$ nm	A= 0,553 A = 0,661
21	$\lambda = 259,1$ nm $\lambda = 329,1$ nm	A= 0,370 A= 0,505

II.5. 2.3 Etude en I.R :

Nous avons fait l'essai en utilisant le spectre I.R aux fins de confirmer la structure des produits **19**, **20** et **21**. L'enregistrement des spectres des composés se fait à l'aide d'une pastille de KBr. Les bandes principales sont réparties dans le tableau suivant :

Tableau 6: Vibrations principales des composés 19, 20 et 21

Composés	Vibration du OH (cm ⁻¹)	Vibration de déformations du CH de OCH ₃ (cm ⁻¹)	Vibration du C=C conjuguée avec le C=O (cm ⁻¹)	C=C du noyau aromatique (cm ⁻¹)	Vibration de l'enchaînement C-O-C (cm ⁻¹)
19	3116	2923	1623	1559– 1527	1290
20	3135	2846	1623	1553- 1490	1380
21	3128	2923	1636	1546	1296

II.5. 2.4 Etude en résonance magnétique nucléaire:

II.5. 2.4.1 Etude en résonance magnétique du composé (19) :

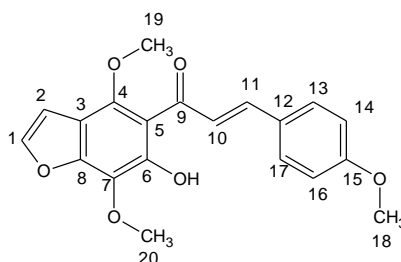


Figure 3

II.5. 2.4.1.1 ^1H RMN du composé (19) :

Le spectre ^1H RMN enregistré à 300.13MHz dans le DMSO- d_6 , chloroforme et le TMS comme référence interne donne les résultats énumérés dans le tableau 7:

Tableau 7: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 19 dans le CHCl_3 et le $\text{DMSO}d_6$.

δ en ppm		Nombre de protons	Multiplicité		Attribution
DMSO	CHCl_3		DMSO	CHCl_3	
3,903	3,852	3	s	s	H en(C18)
3,913	4,029	3	s	s	H en(C19)
4,039	4,080	3	s	s	H en(C20)
6,955 $^3j_{1,2} = 0,93\text{Hz}$	6,866 $^3j_{1,2} = 0,64\text{Hz}$	1	d	d	H en (C2)
7,080- 7,027 $^3j_{10,11}=15,91$	7,735-7,793- 7,825-7,883 $^3j_{10,11}=17,41$	2	d	dd	H en C(10) et H en (11)
7,133 – 7,288	7,574-7,604 $^3j_{17,13}=0,03 \text{ Hz}$	2	m	d	H en (C17) et H en (13)
7,632 - 7,663 $^3j_{14,16}=0,031 \text{ Hz}$	6,913-6,944 $^3j_{14,16}=0,031 \text{ Hz}$	2	d	d	H en (C14) et H en 16)
7,891	7,502	1	d	d	H en (C1)
9,985	12,907	1	s	s	H en(C6)

Les spectres indiquent la présence d'un composé unique car l'intégration des signaux est compatible avec le nombre total de protons.

L'apparition du signal doublet des protons des carbones 10 et 11 à des valeurs de 7.080 ppm et 7.027 ppm dans le DMSO et d'un signal doublet doublet dans le chloroforme à des valeurs comprises entre 7.735-7.883 confirme que la réaction de condensation a bien eu lieu et que la structure proposée est celle du composé **19**.

La constante de couplage $^3j_{10,11} = 15.91$ Hz dans le DMSO et dans le chloroforme $^3j_{10,11} = 17.41$ Hz confirme que nous sommes devant une double liaison de configuration trans ($18\text{Hz} > J > 12\text{ Hz}$).

II.5. 2.4.1.2 ^{13}C RMN du composé (19) :

Nous reportons les résultats ^{13}C RMN, DEPT 135 enregistrés dans le dans le DMSO- d_6 le chloroforme et le TMS comme référence interne dans le tableau suivant.

Tableau 8: Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé **19 dans CHCl_3 et le DMSO**

δ en ppm		DEPT 135	Attribution
DMSO	CHCl_3		
33,27	143,60	+	C en 11
55,79	55,35	+	C en 18
61,07	60,93	+	C en 19
61,22	61,92	+	C en 20
106,01	105,08	+	C en 2
106,39	105,65	+	C en 3
112,14	111,81	/	C en 5
114,94	115,42	+	C en 10
116,35	127,66	/	C en 7
126,71	112,69	+	C en 14
127,37	114,32	/	C en 16
129,04	129,34	/	C en 13
130,89	130,20	+	C en 17
144,86	124,29	+	C en 12
145,14	143,95	+	C en 1
146,01	161,52	/	C en 15
146,55	153,04	/	C en 4
149,34	151,51	/	C en 8
161,77	150,46	/	C en 6
194,79	194,35	/	C en 9

II.5. 2.4.2 Etude en résonance magnétique du composé (20) :

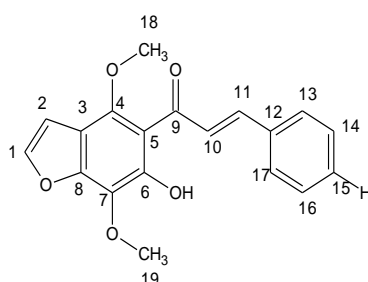


Figure 4

II.5. 2.4.2.1 ¹H RMN du composé (20) :

Le spectre ¹H RMN enregistré à 300.13MHz dans le DMSO-d₆ et le chloroforme et le TMS comme référence interne donne les résultats énumérés dans le tableau 9 :

Tableau 9: Interprétation du spectre ¹H RMN du composé 20

δ en ppm		Nombre de protons	Multiplicité		Attribution
DMSO	CHCl ₃		DMSO	CHCl ₃	
4,052	4,042	3	s	s	H en C(18)
4,092	4,078	3	s	s	H en C(19)
6,891 ³ J _{1,2} = 0,63 Hz	6,877-6,869 ³ J _{1,2} = 0,63 Hz	1	d	d	H en C(2)
7,414 - 7,436	7,414-7,394	3	m	m	H en C (14), C (15) et C (16)
7,521 ³ J _{2,1} = 0,63 Hz	7,508-7,501 ³ J _{1,2} = 0,63 Hz	1	d	d	H en C (1)
7,631 – 7,663	7,629-7,610	1	m	m	H en C (13) et C (17)
7,871	7,853	2	d	d	H en C (10) et H en C (11)
12,8	12,751	1	s	s	H en C(6)

Le nombre de signaux est compatible avec le nombre total de protons de la molécule dont deux signaux caractéristiques des protons du noyau benzéniques sont donnés sous forme multiplet dans le DMSO et le CHCl₃.

Les signaux 7.867 ppm et 7.875 ppm confirment la présence des deux protons des carbones 10 et 11 dans le DMSO respectivement, ce qui confirme la structure du composé 20.

II.5. 2.4.2.2 ^{13}C RMN du composé (20) :

Tableau 10: Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 20

δ en ppm		DEPT 135	Attribution
DMSO	CHCl_3		
61,02	60,94	+	C en 19
61,92	61,86	+	C en 18
105,29	105,14	+	C en 2
105,78	105,98	+	C en 10
111,81	111,65	/	C en 3
112,69	112,55	/	C en 5
126,97	126,78	+	C en 15
128,51	128,29	+	C en 16
129,01	128,35	+	C en 14
129,47	128,85	+	C en 17
130,52	129,30	+	C en 12
135,12	130,37	/	C en 13
143,49	134,92	+	C en 1
143,83	143,34	+	C en 7
144,18	144,01	/	C en 11
150,79	150,59	/	C en 8
151,93	151,74	/	C en 6
153,23	153,04	/	C en 4
194,76	194,54	/	C en 9

II.5. 2.4.3 Etude en résonance magnétique du composé (21) :

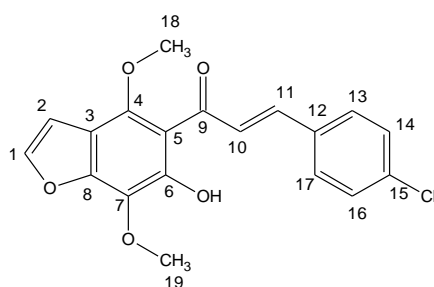


Figure 5

II.5. 2.4.3.1 ¹H RMN du composé (21) :

Le spectre ¹H RMN enregistré à 300.13 MHz dans le DMSO-d₆ et le chloroforme et le TMS comme référence interne donne les résultats énumérés dans le tableau suivant :

Tableau 11: Interprétation du spectre ¹H RMN du composé 21

δ en ppm		Nombre de protons	Multiplicité		Attribution	
DMSO	CHCl ₃					
4,045	4,032	3	s		H en C (19)	
4,079	4,058	3	s		H en C (18)	
6,879 ³ J _{1,2} =0,50Hz	6,857 ³ J _{1,2} =0,68 Hz	1	d	s	H en (C2)	
7,730 – 7,860	7,367-7,339	4	m	d	4H du phényl	H en (C13) et H en (17)
	7,838-7,781- 7,755-7,697			dd		H en (C12) et H en C16)
7,568 – 7,516 ³ J _{10,11} =15,61 Hz	7,513-7,490	2	d	m	H en C (10) et en H en C (11)	
7,381	7,540	1	d	s	H en C (1)	
12,7	12,708	1	s		H en C (6)	

Les signaux observés sur le spectre sont en rapport avec le nombre total de protons de la molécule. L'attribution des pics caractéristiques confirmant la structure proposée, a été faite sur les observations suivantes :

Dans le DMSO l'apparition du signal, sous forme de multiplet en bon accord d'intégration, correspondent aux protons aromatiques. Les deux signaux relatifs aux protons de la position 10 et 11 à des valeurs de 7,568 ppm et 7,516 ppm confirment que la réaction a eu lieu. La constante de couplage $^3J_{10,11} = 15,61 \text{ Hz}$ ($18\text{Hz} > \mathbf{J} > 12 \text{ Hz}$) des deux protons H-C (10) et H-C (11) confirme la configuration trans de la double liaison C₁₀=C₁₁

II.5. 2.4.3.1 ¹³C RMN du composé (21) :

Tableau III. 12 : Interprétation du spectre ¹³C RMN du composé 21

δ en ppm		DEPT 135	Attribution
DMSO	CHCl ₃		
60,98	61,69	+	C en 19
61,86	61,75	+	C en 18
105,25	105,144	+	C en 2
111,73	111,48	/	C en 3
112,62	112,31	/	C en 5
127,52	112,39	+	C en 10
129,25	127,20	+	C en 16
129,37	127,28	+	C en 14
129,43	129,07	/	C en 7
129,49	129,22	+	C en 13
129,58	129,42	/	C en 17
133,67	133,44	/	C en 15
136,31	136,11	/	C en 12
141,81	141,64	/	C en 11
144,20	144,00	+	C en 1
150,72	150,55	/	C en 8
152,00	151,80	/	C en 6
153,19	152,99	/	C en 4
194,47	194,23	/	C en 9

II.5. 2.5 Etude en spectrométrie de masse :

II.5. 2.5.1 Etude des pics isotopiques :

Les spectres d'ionisation par impact électronique montrent les pics moléculaires de $M +$. à $m/z = 354$ (30%) pour le composé **19** de formule brute $C_{20}H_{18}O_6$. Et à $m/z = 324$ (40%) pour le composé **20** de formule brute $C_{19}H_{16}O_5$; il en est de même pour le composé **21** à $m/z = 358$ (21%) de formule brute $C_{19}H_{15}O_5Cl$.++

Le pic de $M + 1$ apparaît dans tous les spectres, il est dû peut être à la contribution de ^{13}C , 2H .

Pour vérifier ceci, nous déterminons l'intensité théorique due à la contribution des isotopes pour chaque composé.

Le tableau suivant donne les différentes intensités théoriques et observées des pics moléculaires dus à la contribution de ^{13}C , 2H et ^{17}O (0.04%).

Tableau 13 : Intensité des pics relatifs aux pics moléculaires

N° du composé	Intensité M+1 théorique (%)	Intensité M+1 observé (%)
19	22.13% (^{13}C)	25%
20	20% (^{13}C)	19.64%
21	20% (^{13}C)	21.8%

Pour le composé **21** l'apparition du pic à $M+2$ montre l'existence des isotopes (^{35}Cl , ^{37}Cl) dans les pourcentages 75,4 % et 24,6 % respectivement.

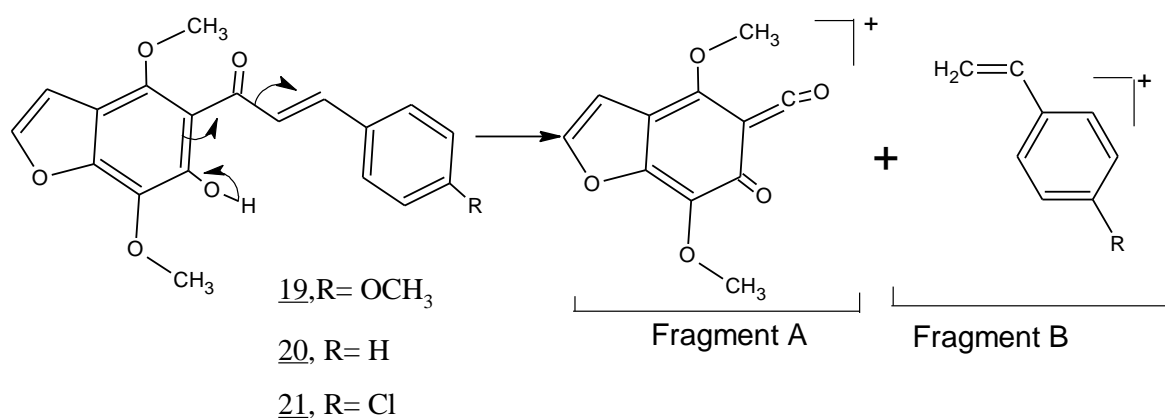
Dans notre cas le pic à $M+2$ représente 40% du pic moléculaire ce qui explique qu'il a un pic isotopique pour le chlore.

Nous relevons la présence d'un pic de base à la masse 220 pour les trois structures Les spectres montrent des pics communs aux trois structures :

$m/z = 205$ $m/z = 177$, $m/z = 191$ $m/z = 163$ $m/z = 77$ et $m/z = 51$.

D'autres fragments caractéristiques de chacune des trois structures sont donnés dans les schémas de fragmentation indiqués ci-dessous.

II.5. 2.5.2 Mécanisme de fragmentation :



$\underline{19}$, m/z= 354(30%)

$\underline{19}$, m/z= 220(100%)

$\underline{19}$, m/z= 134(22%)

$\underline{20}$, m/z= 324(40%)

$\underline{20}$, m/z= 220(75%)

$\underline{21}$, m/z= 220(86%)

$\underline{21}$, m/z= 138(11%)

Le fragment A peut donner plusieurs mécanismes de fragmentations

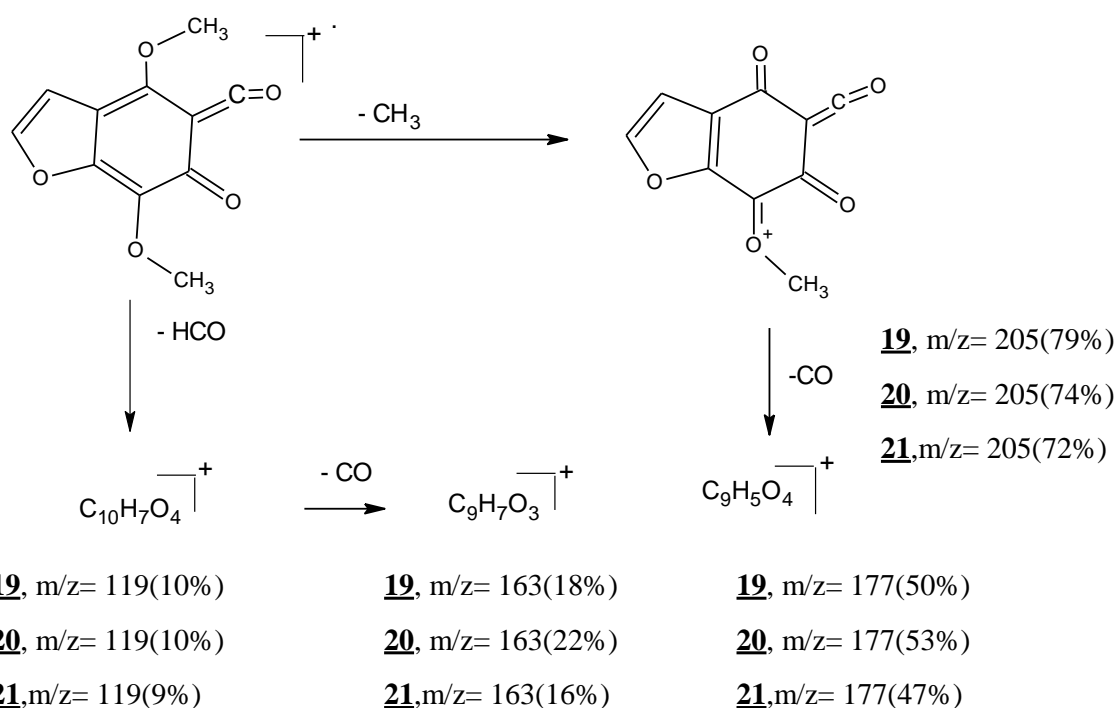


Schéma 9

Les trois cétones α éthyléniques obtenues avec un bon rendement, et préparation facile seront utilisées comme squelette de base à toute une série de réactions pour la suite de nos travaux.

II.6 Action des aminobenzothiols :

II.6.1 Discussion sur le mode de synthèse des benzothiazepines :

Nous avons développé plusieurs et différentes procédures de synthèse, dans le but d'améliorer les rendements, la pureté et le temps de la réaction. Et nous avons fait réagir l'aminobenzothiol sur les trois α , β cétones insaturées **19**, **20** et **21**.

Nous avons entamé ce travail par la méthode conventionnelle (procédure A) qui utilise l'éthanol comme solvant avec une quantité catalytique d'acide acétique par chauffage au reflux pendant six heures.

Dans la deuxième méthode (méthode B) nous avons remplacé le chauffage thermique par l'irradiation aux micro-ondes à une puissance de 300W et le temps de réaction est compris entre 18 et 30 minutes.

Dans la méthode C, nous nous sommes proposés de tester l'acide para toluène sulfonique (TsOH) comme catalyseur à 5% sous irradiation micro-ondes pendant 9 à 24 minutes avec une puissance de 300W.

La méthode D consiste à remplacer l'éthanol par l'acide acétique la réaction se déroule dans un micro-onde pendant 7 à 9 minutes.

Il nous été possible d'isoler un seul produit pour chaque réaction faite par les quatre différents procédés ; dont la structure a été établie sur la base des données spectrales IR, $^1\text{HRMN}$, $^{13}\text{C RMN}$ et la Masse. Il est à signaler que les trois produits obtenus **22,23** et **24** ont été recristallisés dans l'éthanol et leur pureté a été contrôlée par la HPLC.

Les deux groupements NH_2 et SH du o-aminothiophénol ont le caractère nucléophile, ce qui nous laisse proposer plusieurs structures.

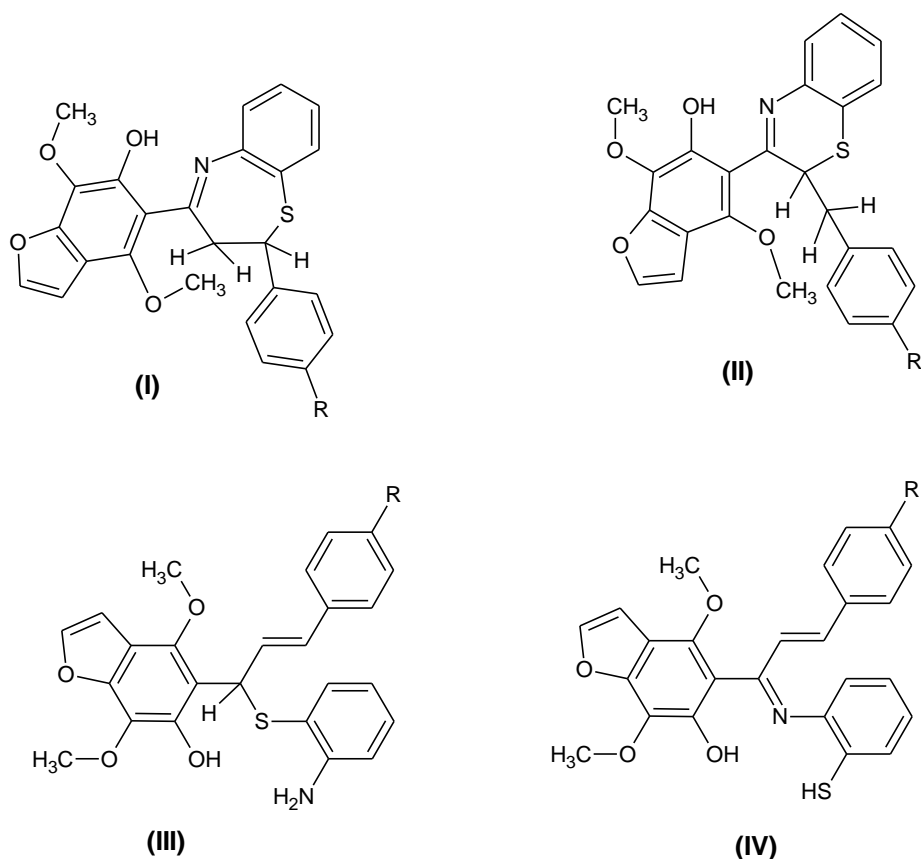


Schéma 10

Pour trancher entre les structures nous avons utilisé les données de la RMN (^1H , ^{13}C et la RMN2D HSQC).

Les données des spectres RMN (^1H , ^{13}C) éliminent toutes les structures à part les deux structures (I) et (II). Du fait que les spectres montrent la présence d'un méthylène (CH_2) dans la structure de ces deux dérivés. Le spectre HSQC montre les différents couplages ^1H - ^{13}C à distances ^1J des structures 22,23 et 24 ce qui confirme la structure proposée.

Il est à signaler que pour la formation d'une benzothiazépine à partir de l'o-aminothiophénol et les cétones α , β - insaturées deux types d'addition sont à envisager une addition 1,4 de Michael où la formation de la molécule I, ou bien une addition 1,2 de Claisen ou c'est l'intermédiaire II qui se forme voir schéma 11.

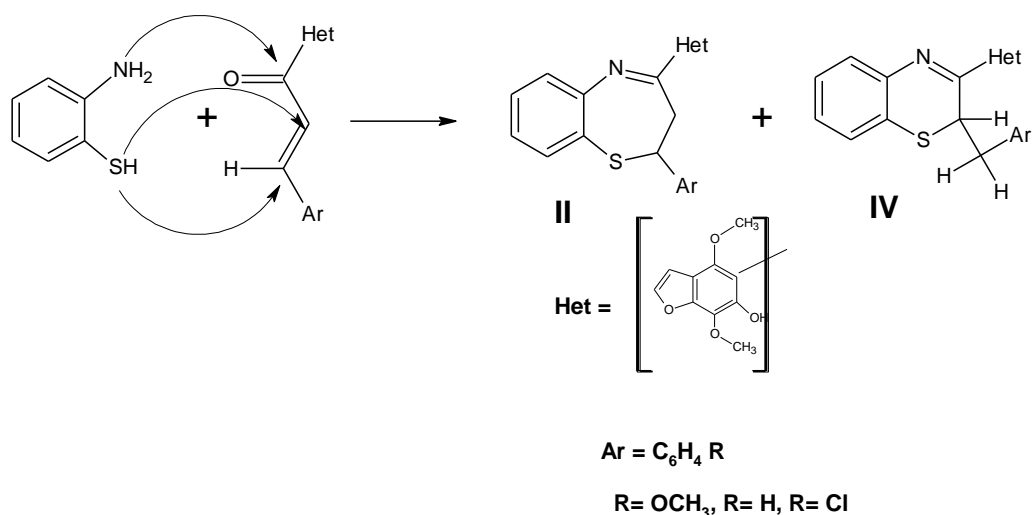


Schéma 11

Le calcul des charges (Gaussium 09.PM6) montre que le groupement NH₂ est plus nucléophile que SH et il est raisonnablement acceptable de considérer que c'est lui qui participe à la première étape.

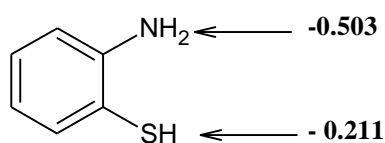


Figure 6

L'autre problème qui se pose pour ces réactions est de savoir quel est le premier site électrophile attaqué par l'aminothiophénol à l'étape initiale, le C₉ ou le C₁₁ des composés **19**, **20** et **21**.

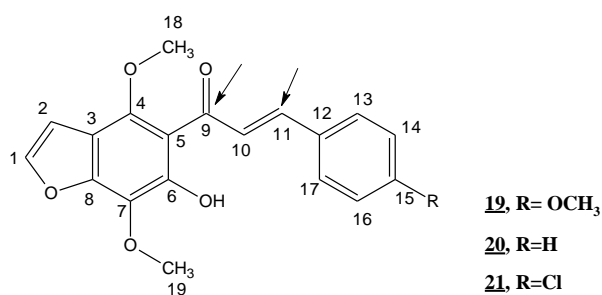


Figure 7

Pour résoudre ce problème nous avons effectué le calcul semi empirique des charges nettes de Mulliken par la méthode DFT qui a confirmé que le carbone du site (C₉=O) est plus électrophile par rapport à celui du carbone du site C₁₁.

Tableau 14 Charges nettes des C₉ et C₁₁ des composés **19**, **20** et **21**

Composé	Charge nette q de Mulliken	
	C ₉	C ₁₁
<u>19</u>	+0,628	+0.058
<u>20</u>	+0,637	-0,022
<u>21</u>	+0,634	-0,032

Mécanisme réactionnel

D'après les données que nous avons exposées, nous pouvons envisager que l'étape initiale est constituée par une attaque nucléophile du groupement NH₂ de la molécule o-aminothiophénol suivant une addition 1,4 de Michael sur le site C₉ avec perte d'une molécule d'eau.

Dans la deuxième étape, l'intermédiaire formé subit une attaque intramoléculaire par le groupement SH sur le site C₁₁ pour conduire à la formation des composés **22**, **23** et **24**.

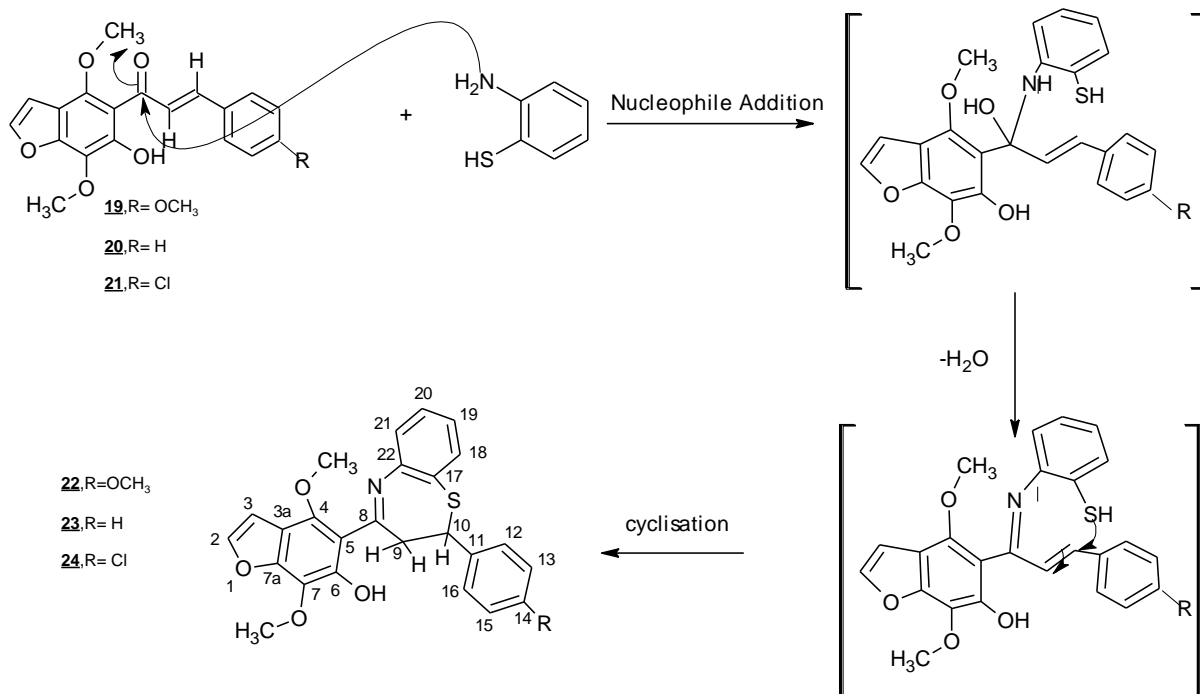


Schéma 12

Nous donnons dans ce qui suit l'étude détaillée de ces trois structures.

II.6.2 Etude structurale :

Pour l'étude en masse electrospray , IR et en RMN (1H, 13C), nous avons choisi les produits de la méthode B.

II.6.2.1 Etude HPLC :

La HPLC à été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à $\lambda = 254$ nm, avec un débit de 1 ml/min. les produits ont été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

22, t_R = 7,66 min avec une pureté de 100 %

23, t_R = 7.53 min avec une pureté de 100 %

24, t_R = 7,46 min avec une pureté de 97 %

II.6.2.2 Etude en UV :

L'analyse U.V dans l'acétonitrile donne les résultats suivants :

Tableau 15: longueur d'ondes et absorbance des composés 22, 23 et 24

Composés	Longueur d'ondes nm	Absorbance
<u>22</u>	$\lambda = 250,1$	A= 0,879
	$\lambda = 359,0$	A = 0,820
<u>23</u>	$\lambda = 259,1$	A= 0,874
	$\lambda = 340,0$	A = 0,742
<u>24</u>	$\lambda = 259,1$	A= 0,748
	$\lambda = 322,0$	A= 0,623

II.6.2.3 L'analyse I.R :

Le spectre I.R confirme la structure des produits 22, 23 et 24.

L'enregistrement se fait dans une pastille de KBr, les bandes principales sont réparties dans le tableau suivant:

Tableau 16: Vibrations principales des composés 22, 23 et 24

composés	Vibration du OH (cm ⁻¹)	Vibration de déformations du CH d'OCH ₃ (cm ⁻¹)	Vibration du C=C conjuguée avec le noyau aromatique (cm ⁻¹)	C=C du noyau aromatique (cm ⁻¹)	Vibration de l'enchaînement C-O-C (cm ⁻¹)	Vibration du C-N aromatique (cm ⁻¹)	Vibration du C-S aromatique (cm ⁻¹)
<u>22</u>	3122	2936	1636	1572	1296	1251	1059
<u>23</u>	3141	2943	1629	1565	1301	1357	1053
<u>24</u>	3122	2923	1629	1553	1296	1360	1063

II.6.2.4 Etude en RMN :

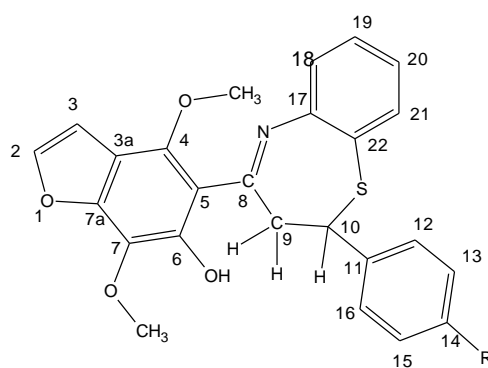


Figure 8

II.6.2.4.1 Etude en ^1H RMN :

Les spectres ^1H RMN enregistrés à 300.13 MHz dans le chloroforme et le TMS comme référence interne donnent les déplacements chimiques relatifs à chaque proton. Les tableaux suivants illustrent nos résultats :

Tableau 17 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 22

δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
6,090	1	dd	H en C (9)
4,242, $^2J_{A,B}=13,2\text{Hz}$, $\Delta\delta =1,85$ ppm	1	dd	
4,548	3	s	3 H du OCH_3 voisin du C4
4,847	3	s	3 H du OCH_3 voisin du C14
4,919	3	s	3 H du OCH_3 voisin du C7
3,752, $^3J_{A,X}= 13,5$ Hz, $^3J_{B,X}= 13,5$ Hz	1	dd	H du C (10)
6,02	1	m	H du C (3)
7,970-8,079	4	m	4H du noyau aromatique voisin de C (10)
7,183-7,659-8,050-8,242	4	d	4H du noyau aromatique
7,65	1	d	H en C (2)
15,43	1	s	H en C (6)

Tableau 18 : Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 23

δ en ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
3.036	1	dd	H en C (9)
3.507 $^2J_{A,B} = 12.3$ Hz $\Delta\delta = 2.29$ ppm	1	dd	
4.097, $^3J_{A,X} = 12.6$ Hz, $^3J_{B,X} = 8.06$ Hz	3	s	H du méthoxy voisin du C4
4.18	3	s	H du méthoxy voisin du C7
5.331	1	dd	H en C (10)
6.914 $^3J_{3,2} = 2.21$ Hz	1	d	H en C (3)
7.23-7.33	7	amas	H-(C12, C14, C16, C21, C20, C19 et C18)
7.49-7.51	2	amas	H-(C13, C15)
7.65	1	d	H- C2
15.64	1	s	H-OH

Tableau 19: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé 24

δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
4,184	1	dd	H en C (9)
6,017, $^2J_{A,B} = 12,0$ Hz, $\Delta\delta = 2,87$ ppm	1	dd	
4,89	3	s	3 H du OCH ₃ voisin du C7
4,825	3	s	3 H du OCH ₃ voisin du C4
3,87, $^3J_{A,X} = 14,10$ Hz, $^3J_{B,X} = 13,8$ Hz	1	dd	H du C (10)
8,28 $^3J_{1,2} = 2,21$ Hz	1	d	H du C (1)
7,631-7,982	8	massif	4H du noyau aromatique voisin de C (10) et les 4 H de l'autre noyau aromatique
7,631	1	d	H du C (2)
15.55	1	s	H du C (6)

Les spectres ^1H RMN montrent la présence d'un groupement méthylène dans la structure de ces dérivés 22, 23 et 24 dans lequel les deux protons ne sont pas équivalents (anisochroniques).

Les deux protons du composé 22, HM portés par le groupement méthylène avec le proton porté par le carbone C(9) apparaissent dans le système AMX, les deux protons HA et HM ne

sont pas équivalents. Leur position dans l'espace est légèrement différente. Ils sont soumis à un champ peu différent et par conséquent chacun d'eux donne sur le spectre ^1H RMN un doublet dédoublé. Dans le chloroforme le premier centre sur 4.2 ppm qui provient du couplage H_A avec H_M et H_X porté par le carbone C (10) et le deuxième centre sur 6.09 ppm, il est dû au couplage de H_M avec H_A et H_X . Le proton H_X donne un triplet qui centre sur 3.75 ppm qui provient du couplage de ce dernier avec les deux protons H_A et H_M .

Ils ont n'est de même pour les deux composés **23** et **24**.

Ces résultats sont confirmés sur le spectre HSQC qui permet l'identification des protons attachés à chaque carbone ^{13}C . Les corrélations géminales ^1J (C-H) sont montrées sur le spectre par des taches. Le spectre du composé **23** confirme que les deux protons localisés à 3.51 et 5.31 ppm étaient attachés au C(9) et à 3.04 étaient attaché au C(10).

La constante de couplage de chacun des deux protons H_A et H_B avec H_X identifie leur position en *anti* ou en *gauche* ($\text{J}_\text{anti} > \text{J}_\text{gauche}$), nous notons que l'anisochronie = $\Delta\delta_\text{gauche - anti}$.

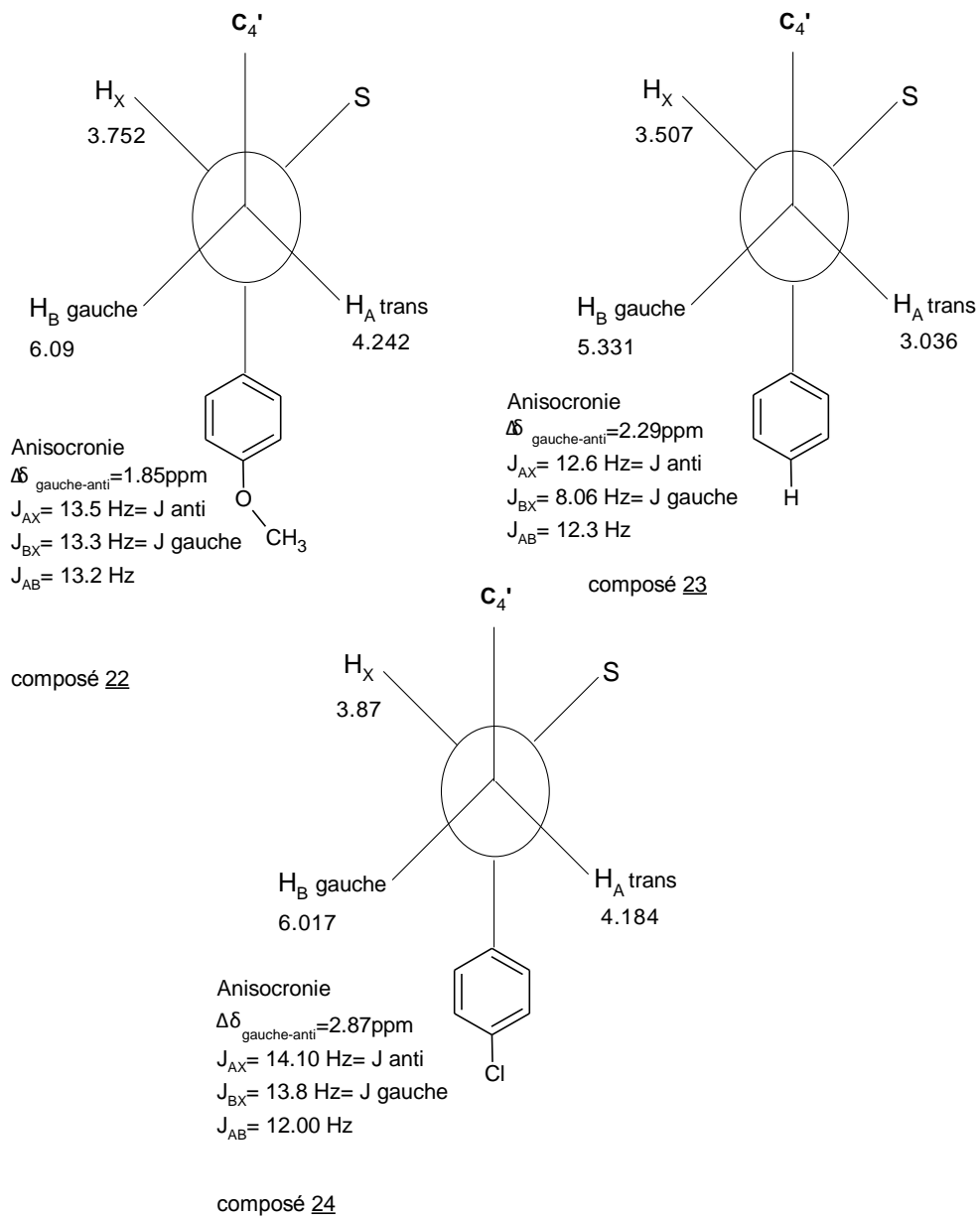


Schéma 13

II.6.2.4.2 Etude en RMN¹³C :

Nous reportons les résultats ¹³C RMN, DEPT 135 enregistrés dans le chloroforme et le TMS comme référence interne comme suit.

Le nombre de pics montrés par les spectres sont en accord avec le nombre de carbones des structures supposées. Le DEPT 135 nous permet de distinguer entre les signaux des carbones tertiaires, secondaire et primaire (CH, CH₂, CH₃) observés sur les spectres de ¹³C RMN, l'existence d'un méthylène (-CH₂-) est confirmé par l'apparition d'un signal négatif à 42.45 ppm pour le composé **22** et dans le chloroforme, le signal positif du (-CH-) apparait à 59.35 ppm pour le même composé. Ce spectre montre aussi l'existence de 15 signaux positifs ce qui est en accord avec notre structure.

De même pour les structures **23** et **24**.

Les tableaux suivants montrent les résultats obtenus.

Tableau 20 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 22

δ en ppm	DEPT 135	Attribution
42,45	+	C (9)
55,23	+	C du OCH_3
59,35	+	C (10)
60,46	+	C du OCH_3
60,91	+	C du OCH_3
105,48	+	C (3)
109,98	/	C (5)
113,94	/	C (3a)
143,06	+	C (14)
113,89	+	C (15) et C (13)
158,84	/	C (17)
125,55	+	C (21)
126,24	+	C (19)
126,87	+	C (12) et C (16)
129,05	+	C (7)
129,73	+	C (18)
125,23	+	C (20)
135,12	+	C (11)
147,37	+	C (2)
137,00	/	C (22)
143,06	/	C (7a)
153,42	/	C (6)
149,73	/	C (4)
173,44	/	C (8)

Tableau 21 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 23

δ en ppm	Attribution
42.32	C (10)
59.82	C (9)
60.55	C du méthoxy
60.95	C du méthoxy
105.53	C (3)
109.19	C (5)
110.18	C (3a)
125.41	C (12) , C (16)
125.71	C (14)
125.92	C (21)
126.36	C (20)
127.74	C (19)
128.82	C (18)
129.29	C (13), C (15)
129.92	C (12)
135.27	C (2)
143.22	C (17)
144.72	C (6)
149.91	C (7a)
151.07	C (4)
153.65	C(5)
173.63	C (8)

Tableau 22 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 24

δ en ppm	DEPT 135	Attribution
42,03	+	C (9)
60,41	+	C du OCH_3
58,87	+	C (10)
60,84	+	C du OCH_3
105,43	/	C (5)
108,81	+	C (3)
109,92	/	C (3a)
125,58	+	C(13) et C (15)
126,30	+	C(12) et C (16)
127,13	+	C (20)
128,78	+	C (18)
129,94	+	C (21)
129,00	/	C(7)
134,99	/	C (22)
150,89	/	C (17)
133,15	+	C (19)
142,96	/	C (14)
143,09	/	C (11)
142,96	+	C (2)
153,33	/	C (6)
147,43	/	C (7a)
149,66	/	C (4)
173,14	+	C (8)

Tableau .23 : Interprétation du spectre 13C RMN et 1H RMN du composé 23 avec

HSQC:

$\delta^{13}\text{C}$ en ppm	$\delta^1\text{H}$ en ppm	HSQC H-C (^1J)
42.32	5.331	H-C du C10
59.82	3.036- 3.507	H-C du C9
60.55	4.097	H-C du méthoxy
60.95	4.18	H-C du méthoxy
105.53	6.91	H-C du C3
109.19	-	-
110.18	-	-
125.41	-	-
125.71	7.23-7.33	H du (C12, C14, C16, C21, C20, C19 et C18)
125.92		
126.36		
127.74		
128.82		
129.29		
129.92	7.49-7.51	H du (C13, C15)
135.27	7.65	H-C du C2
143.22	-	-
144.72	-	-
149.91	-	-
151.07	15.64	H-C du C6
153.65	-	-
173.63	-	-

II.7 Préparation des benzodiazépines:

Nous avons examiné la condensation des trois dérivés **19**, **20** et **21** avec l'orthophénylènediamine au reflux de l'éthanol et en présence du catalyseur APTS, selon la méthode de synthèse conventionnelle utilisant le reflux thermique ou le temps de réaction dépasse les quinze heures. Nous avons repris ces réactions dans un four à micro-ondes domestique modifié. Puis nous avons isolé les mêmes produits en un temps de réactions qui ne dépasse pas les dix-huit minutes avec une puissance de 300 w. A l'issue de ces réactions, nous avons isolé deux benzodiazépines **27** et **28** qui dérivent des composés **20** et **21**, mais nous n'avons pas pu isoler le composé **26** qui dérive du composé **19**.

Il est à noter que la méthode sous irradiation micro-ondes donne de meilleur résultat point de vue rendement.

Le mécanisme réactionnel est identique à celui des benzothiazépines. Nous donnons juste le schéma des réactions.

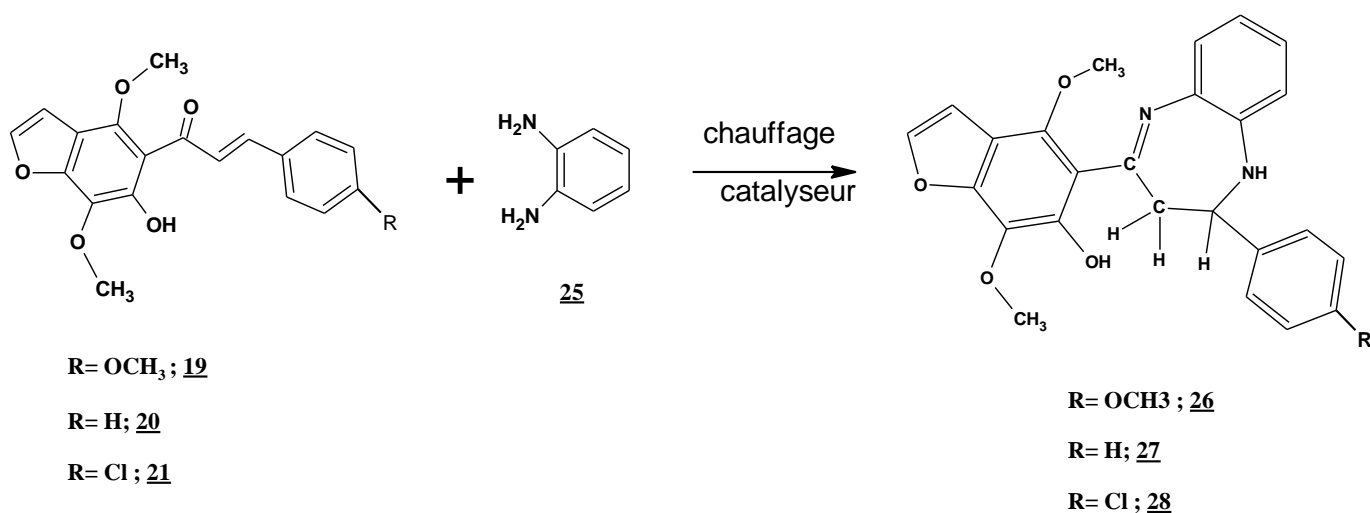


Schéma 15

Les structures des composés **27** et **28** ont été confirmées par l'étude des différents spectres IR, RMN¹H, ¹³C et la masse.

II.7.1 Etude structurale:

II.7.1.1 Analyse en HPLC:

La HPLC a été effectuée sur une colonne C₁₈ en mode inverse, en utilisant comme phase mobile acétonitrile/ H₂O (70/ 30) à λ = 254 nm, avec un débit de 1 ml/min. les deux produits ont été dilués dans l'acétonitrile grade HPLC.

27, t_R = 5.92 min avec une pureté de 99 %.

28, $t_R = 5,692$ avec une pureté de 97 %

II.7.1.2 Analyse I.R :

L'enregistrement du spectre du composé 27 dans une pastille de KBr donne les bandes principales regroupées dans le tableau 25

Tableau 24: Vibrations principales des composés 27 et 28

composés	Vibration du OH (cm ⁻¹)	Vibration de déformations du CH d'OCH ₃ (cm ⁻¹)	Vibration du C=C conjuguée avec le noyau aromatique (cm ⁻¹)	C=C du noyau aromatique (cm ⁻¹)	Vibration de l'enchaînement C-O-C (cm ⁻¹)	Vibration du C-N aromatique (cm ⁻¹)	Vibration du C=N aromatique (cm ⁻¹)
<u>27</u>	3418	2921	1611	1556-1455	1289	1251	1049
<u>28</u>	3465	2947	1620	1556-1428	1280	1229	1058

II.7.1.3 Etude en ¹H, ¹³CRMN

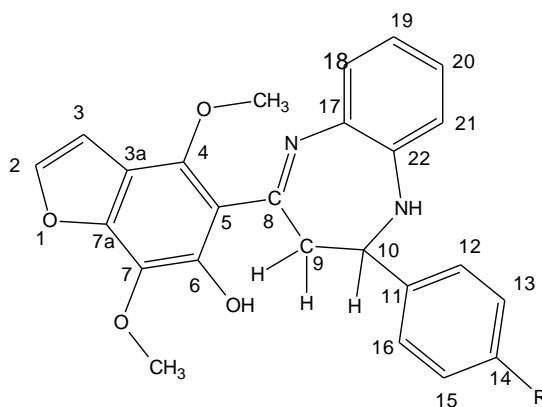


Figure 9

II.7.1.31 Etude en ^1H RMN :

Les spectres ^1H RMN enregistrés à 300.13 MHz dans le DMSO- d_6 , CHCl_3 et le TMS comme référence interne donne les déplacements chimiques relatifs à chaque proton. Les tableaux suivants illustrent nos résultats :

Tableau 25 Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **27** dans le DMSO d_6

δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
3,74 $^3J_{A,X} = 13,8$ Hz $^3J_{B,X} = 12,9$ Hz	1	dd	H du C(10)
4,22, 6,12, $^2J_{A,B} = 13,50$ Hz, $\Delta\delta = 1,9$ ppm	2	dd	H du C (9)
4,80	6	s	3 H du carbone voisin du (4) et 3 H du C carbone voisin du (7)
7,65 $^3J_{2,3} = 3,2$ Hz	1	d	H du C (3)
7,45-7,49	5	massif	5H du noyau aromatique et le NH
8,013-8,059	4	massif	4 H du noyau aromatique voisin du C10
8,21 $^3J_{1,2} = 1,55$ Hz	1	d	H du C (2)

Tableau 26: Interprétation du spectre ^1H RMN du composé **28** dans le DMSO d_6 .

δ ppm	Nombre de protons	Multiplicité	Attribution
3,79 $^3J_{A,X}= 13,8$ Hz $^3J_{B,X}= 12,9$ Hz	1	dd	H du C (9)
4,26, 6,14, $^2J_{A,B}= 12,00$ Hz, $\Delta\delta=1,87$ ppm	2	dd	H du C (10)
4,83	6	s	3 H du carbone voisin du (4) et 3 H du C carbone voisin du (7)
7,67 $^3J_{2,3}= 3,3$ Hz	1	d	H du C (3)
7,592-7,758 $^3J_{2,1}=0,815$ Hz	1	d	H du C (2)
7,862-8,039	10	m	9 H des noyaux aromatiques et H du NH
8,49 $^3J_{1,2}=0,815$ Hz	1	d	H du C (2)

Les deux protons des composés **27** et **28** HM portés par le groupement méthylène avec le proton porté par le carbone C (10) apparaissent dans le système AMX. Les deux protons HA et HM ne sont pas équivalents. Dans le DMSO le premier centre sur 4,26 ppm qui provient du couplage HA avec HM et HX porté par le carbone C (10) et le deuxième centre sur 6,14 ppm, il est dû au couplage de HM avec HA et HX. Le proton HX donne un dd qui centre sur 3,79 ppm qui provient du couplage de ce dernier avec les deux protons HA et HM. Ils ont n'est de même pour les deux composés **28**.

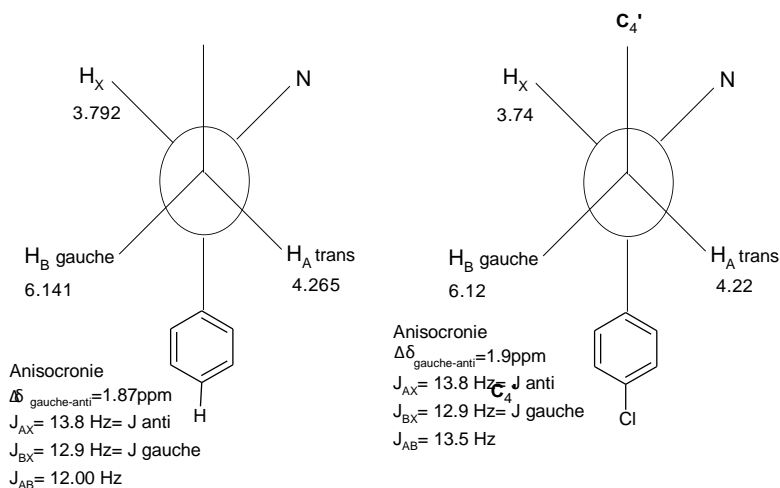


Schéma 16

II.7.1.3.2 Etude en ^{13}C RMN :

Nous reportons les résultats ^{13}C RMN, DEPT 135 enregistrés dans le DMSO- d_6 et le chloroforme et le TMS comme référence interne comme suit.

Le nombre de pics montrés par les spectres sont en accord avec le nombre de carbones des structures supposées. Le DEPT 135 nous permet de distinguer entre les signaux des carbones tertiaires, secondaire et primaire (CH , CH_2 , CH_3) observés sur les spectres de ^{13}C RMN, l'existence d'un méthylène ($-\text{CH}_2-$) est confirmé par l'apparition d'un signal négatif à 40.87 ppm pour le composé **27** et dans le chloroforme, le signal positif du ($-\text{CH}-$) apparait à 21.97 ppm pour le même composé. Ce spectre montre aussi l'existence de 15 signaux positifs ce qui est en accord avec notre structure.

De même pour la structure **28**.

Les tableaux suivants montrent les résultats obtenus.

Tableau 27 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 27

δ en ppm	Attribution
21,97	C (9)
40,87	C (10)
60,18	C du OCH_3 voisin du C4
60,42	C du OCH_3 voisin du C7
104,80	C (5)
109,50	C (3)
109,78	C (3a)
111	C (2)
125,05	C(19)
125,19	C (18)
126,83	C (20)
127,51	C(14)
127,60	C(7)
128,43	C(13) et C (15)
128,63	C(12) et C (16)
132,341	C (21)
133,79	C (17)
138,83	C (22)
142,45	C (11)
144,79	C (1)
148,92	C (6)
149,86	C (4)
152,23	C (7a)
171,31	C (8)

Tableau 28 : Interprétation du spectre ^{13}C RMN du composé 28

δ en ppm	Attribution
29,68	C (9)
41,11	C (10)
60,64	C du OCH_3 voisin du C4
60,91	C du OCH_3 voisin du C7
105,27	C (3)
109,90	C(5)
110,32	C (3a)
120,86	C (21)
121,49	C (19)
126,49	C(20)
126,91	C (18)
127,40	C (7)
128,09	C (13) et C (15)
129,10	C(12) et C (16)
144,30	C(22)
138,91	C(14)
142,99	C (11)
134,38	C (17)
143,54	C (2)
149,27	C (6)
150,35	C (7a)
152,48	C (4)
171,56	C (8)

II.8 Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) :

Nos produits ont été détectés par (MS-ES+) sous deux formes cationique $[M+H]^+$ et $[M+Na]^+$ ce qui révèle ainsi l'existence de nos structures, ce qui est en parfait accord avec la formule brute de ces composés.

Tableau 29 : les données de la MS-ES+ des composés 22-27.

Composé	Ion	Masse mesurée	Formule brute
<u>22</u>	$[M+H]^+$	462	$C_{26}H_{23}NO_5S$
	$[M+2H]^+$	463	
	$[2M+Na]^+$	945	
<u>23</u>	$[M+H]^+$	432	$C_{25}H_{21}NO_4S$
	$[M+2H]^+$	433	
<u>24</u>	$[M+H]^+$	466	$C_{25}H_{20}ClNO_4S$
	$[M+3H]^+$	468	
	$[2M+Na]^+$	953	
<u>27</u>	$[M+H]^+$	415	$C_{25}H_{22}N_2O_4$
	$[M+2H]^+$	416	
	$[2M+Na]^+$	851	
<u>28</u>	$[M+H]^+$	450	$C_{25}H_{21}ClN_2O_4$
	$[M+H]^+$	451	
	$[M+Na]^+$	472	

II.9 Conclusion :

L'étude que nous avons menée sur l'action des β -cétoesters sur le 2-aminothiophénol donne une structure benzothiazepinique correspondant au dérivé du 4,7-diméthoxy-5-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl) benzofuran-6-ol **23**.

Les résultats obtenus nous ont permis de conclure que lorsque nous avons utilisé le four à micro-ondes, nous avons amélioré nettement le temps des réactions avec un meilleur rendement comparé aux réactions réalisées aux reflux thermique.

Cependant, nous avons observé que lorsque le solvant des réactions est l'éthanol avec une quantité catalytique d'acide acétique on obtient de meilleurs résultats.

Toutefois, nous avons noté que pour la synthèse du composé **24** dans de l'acide acétique nous obtenons un excellent rendement à 80%.

Conclusion partie II

Le but de notre travail dans cette partie a été d'étudier le mécanisme de condensation de l'OPDA sur deux cétones α , β insaturés **1(a-b)**. En effet, les données de la RMN 2D, la chimie théorique, la cristallographie et la comparaison des déplacements chimiques des carbones caractéristiques de nos composés **4(a-c)** avec des intermédiaires réactionnels proches nous a permis de corriger les données de la littérature[30]. Notre étude nous a permis également d'affirmer que nos 1,5 benzodiazepines sont sous la forme A (enaminopyran-2,4-dione). Cette étude est intéressante puisque elle nous permet de lever les difficultés que peuvent rencontrer les chimistes organiciens pour l'identification exacte de ce type de molécules. Il est question de généraliser cette étude sur d'autres hétérocycles qui présentent des mécanismes de réaction délicats.

Nous avons aussi effectué la réaction de condensation du amino benzothiol sur trois cétones α , β insaturés dans différentes conditions opératoires. Ce type de réaction a conduit à la formation de produits nouveaux synthétisés pour la première fois dans notre laboratoire.

Partie expérimentale

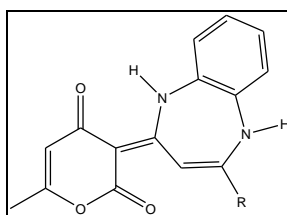
Procédure B :

Un mélange de 5mmol (0.84g) de DHA et 5mmol d'aldéhyde dans 20mL de chloroforme en présence de 0.05mL de pyridine et 0.05mL de pipéridine est porté au reflux dans un micro-onde domestique suivi par une évaporation à sec et une recristallisation dans l'éthanol.

1a : Temps de réaction 2 minutes sous une puissance dz 200 W, rendement 97% et le $P_f = 182^\circ\text{C}$

1b Temps de réaction 10 minutes, rendement 75% et le $P_f = 210^\circ\text{C}$

2- Synthèse des 1,5 benzodiazepines



Dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant au reflux, nous introduisons 1 mmole de composé **1a**, 1mmole de 2-amino-4-méthylphénylamine, 20ml de toluène. Porté au reflux pendant 4 heures, le mélange sera mis au repos pendant une nuit, puis sera filtré et recristallisé dans l'éthanol.

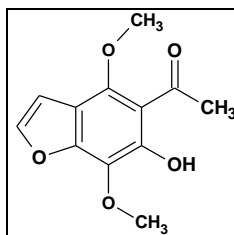
2.1(E,E)-6-Methyl-3-{4-styryl-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ylidene}-3H-pyran-2,4-dione 4a: Mp 202-203 °C, (198°C [30]), Yield 80%. ^1H NMR 300 MHz, CDCl_3): δ 2.15 (s, 3H, 6'-CH₃), 3.15 (dd, 1H, H-3, 2J 12.4 Hz, 3J 9.5 Hz), 3.82 (s, 1H, H-5), 3.95 (dd, 1H, H-3, 2J 12.4 Hz, 3J 3.7 Hz), 4.90 (ddd, 1H, H-4, 3J 3.7, 7.5 and 9.5 Hz), 5.75 (s, 1H, H-5'), 6.30(dd, 1H, H-1''), 3J 7.5 and 15.5), 6.65 (d, 1H, H-2''), 3J 15.5 Hz), 6.62-7.75 (9H, Ar), 15.60 (s, 1H, NH) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ : 19.9 (6'-CH₃), 34.9 (C-3), 67.2 (C-4), 96.5 (C-3'), 107.4 (C-5'), 121.7 (C-6), 121.9 (C-8), 124.6 (C-11), 126.6 (C-4'', 8''), 127.6 (C-10), 127.9 (C-6''), 129.4 (C-5'', 7''), 129.5 (C-7), 129.9 (C-1''), 130.7 (C-2''), 136.1 (C-3''), 139.6 (C-11), 163.1 (C-2), 163.2 (C-6'), 173.0 (C-2'), 184.7 (C-4') ppm.

2.2(E)-3-{4-(2-Hydroxyphenyl)-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-ylidene}-6-methyl-3H-pyran-2,4-dione 4b: Mp 236-238 °C (239-240°C [31]), ¹H NMR 300 MHz, CDCl₃): δ 2.14 (s, 3H, 6'-CH₃), 3.10 (dd, 1H, H-3, ²J 12.5 Hz, ³J 9.8 Hz), 3.40 (dd, 1H, H-3, ²J 12.5 Hz, ³J 3.5 Hz), 3.85 (s, 1H, H-5), 5.40 (dd, 1H, H-4, ³J 3.5 and 9.8 Hz), 5.95 (s, 1H, H-5'), 6.85-7.40 (m, 4H aromatic), 7.45-7.60 (m, 4H, Ar), 16.10 (s br, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.9 (6'-CH₃), 35.0 (C-3), 66.8 (C-4), 96.6 (C-3'), 107.3 (C-5'), 116.3 (C-3''), 120.6 (C-5''), 122.0 (C-6), 122.8 (C-8), 124.5 (C-9), 127.5 (C-10), 127.8 (C-4''), 128.0 (C-6''), 128.5 (C-7), 130.0 (C-1''), 139.6 (C-11), 155.0 (C-2''), 163.1 (C-2), 163.7 (C-6'), 172.6 (C-2'), 184.5 (C-4') ppm.

2.3(E,E)-6-Methyl-3-{7-methyl-4-styryl-4,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazepin-2(3H)-3H-pyran-2,4-dione 4c: Mp 180-182, Yield 65%. ¹H NMR 300 MHz, CDCl₃): δ 2.14 (s, 3H, 6'-CH₃), 2.31 (s, 3H, 7-CH₃), 3.10 (dd, 1H, H-3, ²J 12.4 Hz, ³J 9.8 Hz), 3.82 (s, 1H, H-5), 3.96 (dd, 1H, H-3, ²J 12.4 Hz, ³J 3.8 Hz), 4.87 (ddd, 1H, H-4, ³J 3.8, 9.8 and 12.4 Hz), 5.75 (s, 1H, H-5'), 6.33 (dd, 1H, H-1'', ³J 7.4 and 15.7 Hz), 6.65 (d, 1H, H-2'', ³J 15.7 Hz), 6.65-7.39 (5H, aromatic), 6.82 (d, 1H, H-9), 7.03 (d, 1H, H-8), 7.72 (s, 1H, H-6), 15.20 (s, 1H, NH) ppm. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 19.9 (6'-CH₃), 21.0 (7-CH₃), 35.0 (C-3), 66.9 (C-4), 96.5 (C-3'), 107.3 (C-5'), 122.0 (C-6), 122.7 (C-8), 124.3 (C-9), 126.6 (C-10), 127.8 (C-6''), 126.6 (C-4'', 8''), 128.5 (C-5'', 7''), 130.0 (C-1''), 130.6 (C-2''), 136.1 (C-3''), 138.6 (C-7), 139.5 (C-11), 163.0 (C-2), 163.7 (C-6'), 172.6 (C-2'), 184.5 (C-4') ppm

Chapitre II

1- Synthèse du 5- acétyl-6-hydroxy-4,7-diméthoxy benzofuranne (18):



On introduit dans un bcollon de 250 cc une quantité de 2.6g du 4,9 diméthoxy 7 méthyl 5H- furo [3,2g] benzopyran5one (M/100), 1g de NaOH et 100 cc d'eau. Ce mélange est porté au chauffage à reflux pendant une heure.

La solution finale obtenue est refroidie dans un bain d'eau froide

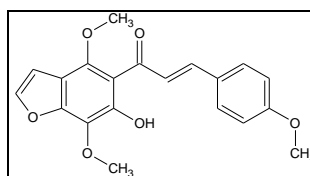
- (La mesure de pH prise varie entre 7 et 6). On neutralise la solution avec du HCl (1N). Le précipité de couleur jaunâtre apparaît de pH=6 à pH=3. On laisse au repos pendant quelques heures au réfrigérateur.

Le produit récupéré est lavé à plusieurs reprises à l'eau distillée froide puis recristcollisé dans le méthanol ou il apparaît sou forme de cristaux jaunâtres.

$$P_f = 101^\circ\text{c}$$

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

2-Synthèse du (2E) (6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran-5-yl)-3-(4-méthoxyphényl) prop-2-en-1-one (19):



Dans un becher de 80 cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le mélange réactionnel suivant :

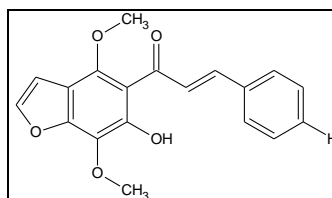
- 0.59g du composé **18** (M/400).
- 0.34g du 4 méthoxy benzaldéhyde (M/400).
- 2ml de NaOH à 10%.
- 25cc d'éthanol.

Après sept heures d'agitation à température ordinaire, la solution est neutralisée avec 2 ml d'HCl à 10% et il se forme alors un précipité. Pour faciliter la filtration, nous ajoutons de l'eau distillée. Le produit **12** est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

$P_f = 138^\circ\text{C}$

Rendement = 66%

3- Synthèse du (6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran-5-yl)-3-phényl prop-2-en-1-one (20):



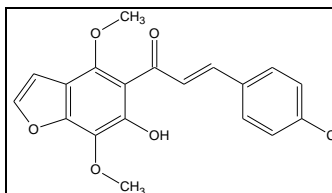
Dans un becher de 80 cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Mais là nous remplaçons le 4 méthoxy benzaldéhyde par le benzaldéhyde 0.26g (M/400).

Le produit **20** est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

$P_f = 127^\circ\text{C}$

Rendement = 70%

4- Synthèse du (2E) (6-hydroxy-4,7-diméthoxy-1-benzofuran-5-yl)-3-(4-chloro phényl) prop-2-en-1-one (21):

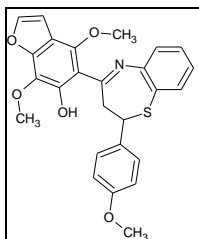


Dans un becher de 80 cc muni d'un agitateur magnétique, nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Seulement là nous utilisons le 4 chloro benzaldéhyde 0.35g (M/400) comme aldéhyde aromatique pour cette réaction.

Le produit **21** est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

$P_f = 150^\circ\text{C}$ Rendement = 70%

5- Synthèse du 4,7-diméthoxy -5-(2-méthoxy phényl)-2,3-dihydro-1,5 benzothiazepin-4-yl) benzofuran-6-ol (22) :



Dans un bcollon de 250 cc, on introduit le mélange réactionnel suivant :

- 0.59 g du produit **19** (M/600).
- 0.21g (M/600) du 2aminobenzothiol.
- 10 cc d'éthanol/ 2cc acide acétique.

1- au reflux thermique

Le mélange réactionnel est soumis au chauffage à reflux pendant 6 heures. Le déroulement de la réaction est suivi par contrôle CCM toutes les heures .Il se forme un solide après quelques heures. Après filtration le produit **22** est récupéré puis recristcollisé dans l'éthanol.

$P_f = 160^\circ\text{C}$ Rendement = 50%

2- sous irradiation micro-ondes

Méthode B : le mélange réactionnel suivant :

- 0.59 g du produit **19** (M/600).
- 0.21g (M/600) du 2aminobenzothiol.
- 10 cc d'éthanol/ 5% de TsOH.

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
9min-300W.

$P_f = 158-160^\circ\text{C}$ Rendement = 70%

Méthode C : le mélange réactionnel suivant :

- 0.59 g du produit **19** (M/600).
- 0.21g (M/600) du 2aminobenzothiol.
- 10 cc d'éthanol/ 2cc acide acétique.
-

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
18min-300W.

$P_f = 158-160^\circ\text{c}$ Rendement = 60%

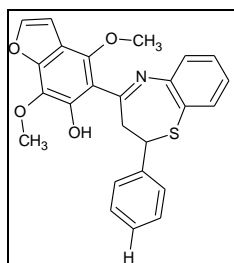
Méthode D : le mélange réactionnel suivant :

- 0.59 g du produit **19** (M/600).
- 0.21g (M/600) du 2aminobenzothiol.
- 10 cc d'acide acétique
-

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
7min-300W.

$P_f = 160^\circ\text{c}$ Rendement = 60%

6- Synthèse du 4.7-diméthoxy-5-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl) benzofuran-6-ol (composé 23) :



1- au reflux thermique

Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent, seulement là, nous remplaçons le composé **19** par le **20** (m=0.54g, M/600). Le tout est soumis au chauffage à reflux pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est gardé quelques heures au froid. Après filtration le produit **23** est récupéré puis recristallisé dans l'éthanol.

$P_f = 178^\circ\text{c}$ Rendement = 50%

3- sous irradiation micro-ondes

- Méthode B :

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
24 min-300W.

$$P_f=178^{\circ}\text{c} \quad \text{Rendement} = 40\%$$

- Méthode C

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
30min-300W.

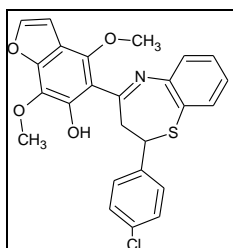
$$P_f=178^{\circ}\text{c} \quad \text{Rendement} = 75\%$$

- Méthode D :

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
9min-300W.

$$P_f=178^{\circ}\text{c} \quad \text{Rendement} = 30\%$$

7- Synthèse du 4,7-diméthoxy-5-(2-parachloro-phényl)-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepin-4-yl)-1-benzofuran-6-ol (24) :



Nous introduisons le même mélange réactionnel précédent. Nous remplaçons seulement le composé 19 par le 22 (m=0.6 g, M/600). Le Tout est soumis au chauffage à reflux pendant 6 heures. Le mélange réactionnel est gardé quelques heures au froid. Après filtration le produit 24 est récupéré puis recristcollisé dans l'éthanol.

$$P_f=180^{\circ}\text{c} \quad \text{Rendement} = 50\%.$$

2- Sous irradiation micro-ondes

- Méthode B :

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
20 min-300W.

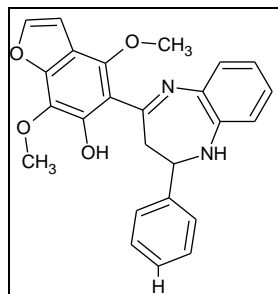
$$P_f=182^{\circ}\text{c} \quad \text{Rendement} = 30\%$$

- **Méthode D :**

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :
9min-300W.

Pf =180°C Rendement = 80%

8- Synthèse du 4,7-diméthoxy-5-phényl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-4- yl) benzofuran-6-ol (27)



Nous introduisons le même mélange réactionnel suivant :

- 0.54 g du produit **20** (M/600).
- 0.18g (M/600) de l'o-phénylénédiamine.
- 10 cc d'éthanol/ 2cc acide acétique

Le tout est soumis au chauffage à reflux pendant 17 heures. Le mélange réactionnel est gardé quelques heures au froid. Après filtration le produit **27** est récupéré puis recristcollisé dans l'éthanol.

P_f =158-161°C Rendement = 60%

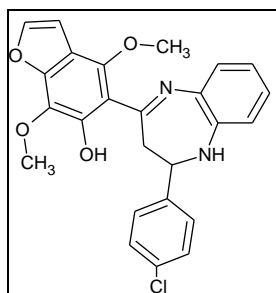
2- Sous irradiation micro-ondes

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :

18 min-300W.

P_f =157°C Rendement = 70%

9- Synthèse du 4.7-diméthoxy-5-(2-parachloro- phényl-2,3-dihydro-1,5-benzodiazepin-4-yl)-1- benzofuran-6-ol (composé 27) :



Nous introduisons le même mélange réactionnel suivant Nous remplaçons seulement le composé 20 par le 21 (m=0.6 g, M/600). Le tout est soumis au chauffage à reflux pendant 15 heures. Le mélange réactionnel est gardé quelques heures au froid. Après filtration le produit 28 est récupéré puis recristcollisé dans l'éthanol.

$P_f = 170^\circ\text{C}$ Rendement = 55%.

2- Sous irradiation micro-ondes

La manipulation se déroule dans un micro-ondes domestique les conditions suivantes :

16 min-300W.

$P_f = 167^\circ\text{C}$ Rendement = 70%

Référence bibliographique

- [1] (a) H. Schultz, Benzodiazepines, Springer, Heidelberg, **1982**;
(b) R.K. Smiley, Comprehensive Organic Chemistry, Pergamon, Oxford, **1979**;
(c) J.K. Landquist, Comprehensive Heterocyclic Chemistry, vol. 1, Pergamon, Oxford, **1984**, pp. 166, 170.
- [2] (a) J.Krpcho, C.F.Turk, J. Med. Chem. **9**(1966)191.
(b) L.H.Stemback, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. **10**(1971)34.
(c) L.O.Randcoll, B.Kappel, in : S.Garattini, E.Mussini, L.O. Randcoll (Eds). Benzodiazepine, Raven Press, New York, (1973), p.27.
(d) H.Schutz, Benzodiazepine, pringer, Heidelberg, **1982**.
(e) J.R.De Baum, F.M.Pcollos, D.R.Baker, U S Patent 3,978,227, 1976 Chem. Abstr. **86**, **1977**.
- [3] J.K.Landquist, A.R.Katritzky, C.W.Rees comprehensive Heterocyclic Chemistry, **11**, Pergamon Press, Oxford, **1984**, pp.166.
- [4] N.Suryakiran, K.Rajish, P.Prabhakar, J.Jon, P.Selvan, Y.Venkateswarlu. Catalysis Communications **8**(2007)1635-1640.
- [5] J.N.Sangshetti, N.D.Kokare D.B.Shinde. Chinese Chemical Letters **18**(2007) 1305-1308.
- [6] M.M. Heravi, F. Derikvand, L. Ranjbar, F.F.Bamoharram. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **261** (2007) 156–159.
- [7] B.P. Bandgar, A.V. Patil, O.S. Chavan. Journal of Molecular Catalysis A: Chemical **256** (2006) 99–105.
- [8] K. P. Guzen, R.Cella, H. A. Stefani. Tetrahedron Letters **47** (2006) 8133–8136
- [9] G. Dessarro, A. Chimirri, A. Dessarro, R. Gitto, Eur. J. Med. Chem. **30** 925, **1995**.
- [10] K. Satyanarayan, M. N. Rao, Indian J. Pharm. Sci, **55** 230, **1993**.
- [11] H. Kato, M. Nishikawa, E. Koshinaka, Ger offen. **1978**, **2**, 722, 189; Chem. Abstr, **88**, 152675d.Q, 1978.
- [12] K. P. Jadhar, D. B. Ingled, Indian J. Pharm.Sci, **55** 230, **1993**.
- [13] J.R. De Baun, F.M. Pcollos, D.R. Baker, US Patent 3,978,227, **1976**.
J.R. De Baun, F.M.Pcollos, D.R. Baker, Chem. Abstr. **86** (1977) 5498d.
- [14] K. S. Atwal, J. L Bergey, A.Hedberg, S. J Moreland. Med. Chem. **1987**, **30**, 635.
- [15] (a) M Di Braccio, G. Grossi, G.Romoa, L.Vargiu, M. Mura, M. E. Marongiu, Eur. J. Med. Chem. **2001**, **36**, 935;
(b) M. E Tranquillini, P. G Cassara, M.Corsi, G. Curotto, D.Donati, G.Finizia,

- G.Pentassuglia, S.Polinelli, G.Tarzia, A.Ursini, F. T. M. Van Amsterdam,
Arch. Pharm. **1997**, 330, 353.
- [16] V.Merluzzi, K. D Hargrave, M.Labadia, K.Grozinger, M.Skoog, J. C.Wu, C.K Shih,
K.Eckner, S.Hattox, J.Adams, A. S.Rosenthal, R.Faanes, R. J. Eckner,
R. A.Koup, J. L. Sullivan, Science **1990**, 250, 1411.
- [17] J.B.Bariwal, K.D.Upadhyay, A.T.Manvar, J.C.Trivedi, J.S.Singh, K.S.Jain, A.K.Shah.
European Journal of Medicinal Chemistry 43(**2008**) 2279-2290.
- [18] T.Nagao, M.Sato, Y.Iwasawa, T.Takada, R.Ishida, Jpn.J.Pharmacol 22(**1972**)467-478.
- [19] M.Chaffmann, R.N.Brogden, Drugs 29(**1985**)387-454.
- [20] S.Kawakita, M.Kinoshita, H.Ishikawi, T.Kagochima, R.Katori, K.Ishikawa, Y.Hitora, C, Clin.
Cardiol.14(**1991**)53-60.
- [21] R.S.Gibson, W.E.Boden, P.Theroux, H.D.Strauss, C.M.Pratt, M.Gheorghide, R.J.Capone, M.
H.Crawford, R.C.Schlant, R.E.Kleiger, N.Eng.J.Med.135(**1986**)423-429(Burger).
- [22] H.Inoue, M.Konda, T.Hashiyama, H.Otsuka, K.Takahashi, M.Gaino, T.Date, K.Aoe, M.
Takeda, S.Murata, H.Narita, T.Nagao, J.Med.Chem.34(**1991**)675-687.
- [23] K.Arya, A.Dandia. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 18(**2008**)0114-119.
- [24] S.Murata, K.Kikawi, O.H.Iwasaki, W.Toriumi, T.Nagao, Eur.J.Pharmacol.183(**1990**)1070-
1071.
- [25] N.Aît-Baziz, Y.Rachedi, M.Hamdi, A. M. S.Silva, F.Belagroune, R.Thiery, N. Sellier; J.
Heterocycl. Chem.41(2004)587-591.
- [26] D. Jung, T. W. Choi, Y. Y. Kim, I. S. Kim, Y. M. Park, Y. G. Lee, Synth. Commun.
29(**1999**).
- [27] A. Ncollini, k. Saraboji, M. N. Ponnusmay, M. Venkatraj, R. Jeyaraman, cryst, Res.
Technol, 40, N°. 6, 622-626, **2002** / 10393. 2004.
- [28] N.Aît-Baziz, Y.Rachedi, A. M. S. Silva ; Arkivoc. x (**2010**)86-97.
- [29] R.Kaoua, N.Benamane, S.Bakhta, S.Benadji, C.Rabia, B.Nedjar-Kolli ;
Molecules. 16, **2011**, 92-99.
- [30] M.Fodili, M.Amari, B.Nedjar-Kolli, A.Robert, M.Baudy-Floch, P.Le Grel .Synthesis.
5(**1999**) 811-814.
- [31] O.Prakash, A.Kumar, A.Sadana, S.P. Singh. Synth. Commun. 32(2002) 2663-2667.
- [32] R. M.Claramunt, D.Sanz, S.Aggarwal, A.Kumar, O.Prakash, S. P. Singh. J.Elguero.
Arkivoc xiv(2006) 35-45.
- [33] D.Chergui, M.Hamdi, M.Babouléne, V.Spéziiale, A.Lattes ; J. Heterocycl. Chem.

- 23(1986) 1721-1724.
- [34] M.El-Abbassi, B.Djerrari, E. M.Essassi, J.Fifani, *Tetrahedron Lett.* 30(1989) 7067-7070.
- [35] L. C. Dias, A. J.Demuner, V. M. M.Valente, L. C. A.Barbosa, F. T.Martins, A. C.Doriguetto, J.Ellena ; *J. Agric. Food Chem.* 57(2009)1399-1405.
- [36] N.Aît-Baziz, Y.Rachedi, F.Chemat, M.Hamdi; *Asian J. Chem.* 20(2008) 2610-2622.
- [37] N.Ait Baziz, Thèse Doctorat. Janvier 2008.U.S.T.H.B
- [38] R. D.Dennington, T. A.Keith, J. M. Millam; *Gaussian 09W and GausView 5.0.8.* Semichem, 2000-2008.
- [39] (a) E. M.Sharshira, N. M. M. Hamada; *Molecules* 17(2012) 4962-4971.
(b) R.Aggarwal, R.Kumar,; *Synth. Commun.* 39(2009) 2169-2177.
(c) B.Maleki, D.Azarifar, M. K.Moghaddam, S. F.Hojati, M.Gholizadeh, H.Salehabadi, J. Ser. Chem. Soc. 74(2009) 1371-1376.
(d) V. G.Desai, P. C. Satardekar, S.Polo, K.Dhumaskar ; *Synth. Commun.* 42(2012) 836-842.
(e) L.Ji-Tai, Z.Xiao-Hui, L.Zhi-Ping ; *Beilstein J. Org. Chem.* 3(2007)13-17.
(f) O.Mahé, D.Frath, I.Dez, F.Marsais, V.Levachera, J.-F Brière. *Org. Biomol. Chem.* 7(2009) 3648–3651.
(g) K. S Smuilovich, N. A.Orlova, E. V. Karpova, M. M. Shakirov, V.Shelkovnikov, V. Russ, *Chem. Bull. Int. Ed.* 59(2010)1408-1413.
- [40] A.Rabahi, S. M. Hamdi, Y.Rachedi, M. Hamdi, O.Talhi, F. A. Almeida Paz, A.S.M Silva, F.Balegroune, M. Hamadène, K. Taïbi; *Journal of Molecular Structure* 1061 (2014) 97–103.
- [41] S.V.Karthikeyan,S.Perumal.*Tetrahedron Letters* 48(2007)2261-2265.
- [42] A.dandia, R.Singh, S.Khaturia.*Journal of Fluorine Chemistry* 128(2007) 524-529
- [43] P.Zhang ,L.Z.Wang,H.S.Wu,J.M.Lam,Y.Li,Y.X.Wang.*Chinese Chemical Letters* 20(2009) 660-662.
- [44]L.Wang,P.Zhang,Y.Zhang,Y.Li.Wang.*European Journal of Medicinal. Chemistry* 44(2009) 2815-2821.
- [45] N.Garg,T.Chandra,A.B.Jain,A.Kumar.*European Journal of Medicinal Chemistry.* 45(2010)1529-1535.

CONCLUSION GENERALE

Au terme de cette thèse, le premier but que nous nous étions fixé à savoir, la maîtrise des méthodes de synthèse en chimie organique et la détermination structurale, a été atteint.

Nous avons en effet pu maîtriser l'approche de la synthèse organique sous irradiations aux micro-ondes dans un four domestique modifié et prouver son efficacité.

Le micro-onde manifeste des protocoles simples ; les réactions ont été effectuées dans des temps très réduits par rapport aux réactions conventionnelles.

Nous avons aussi contribué à la synthèse de molécules coumariniques qui peuvent être utilisées comme nouvelle sonde fluorescente par le calcul du rendement quantique de fluorescence.

Nous avons aussi effectué une étude solvatochromique dans différents solvants et nous avons comparé les résultats obtenus avec la méthode théorique (B3LYP).

Nous avons repris la réaction de condensation du DHA avec les aldéhydes aromatiques et l'O-PDA. Les résultats enregistrés sont dignes d'intérêt puisque nous avons levé l'ambiguïté sur le mécanisme réactionnel et les structures obtenues en faisant recours à une étude détaillée en utilisant la combinaison de plusieurs méthodes : PM6, RX ce qui nous a permis de révéler les structures exactes des dérivés 1,5 benzodiazepines d'une part et d'autre part compléter notre formation dans le domaine de la chimie théorique et la cristallographie.

Dans ce travail, nous avons synthétisé des composés 1,5 benzothiazepines qui peuvent faire l'objet d'une étude pharmacologique, ultérieurement en collaboration avec les spécialistes du domaine dans le traitement des maladies du système nerveux.

Pour nous chimistes organiciens, plusieurs mécanismes détaillés sont proposés, concernant la formation de plusieurs composés benzopyronique, benzothiazépiniques et benzothiazepine.

Ce qui nous permettra de nous perfectionner dans le domaine des mécanismes réactionnels.

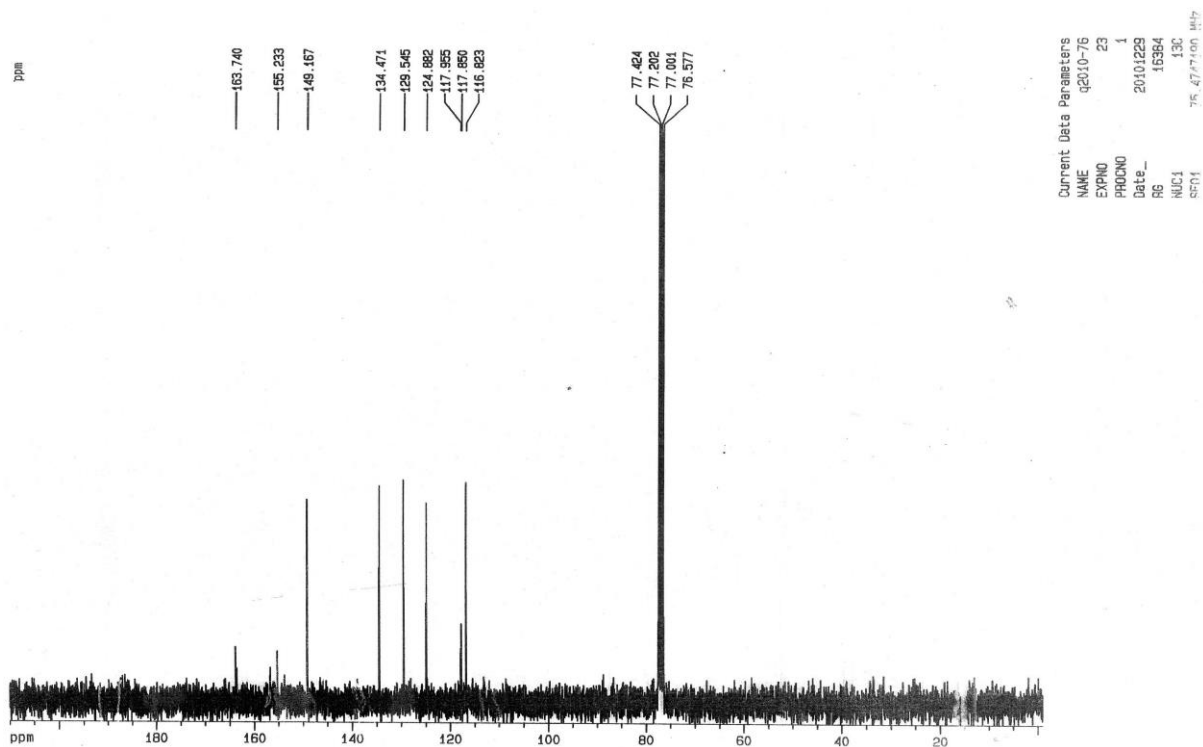
La RMN (^1H , ^{13}C) et la RMN à deux dimensions (HSQC, HMBC,) et la spectrométrie de masse (EI) nous ont permis de déterminer sans ambiguïté nos structures.

L'utilisation du logiciel GAUSSIUM 9 nous a permis de renforcer nos études mécanistiques dans le choix des sites d'attaques pour certain mécanismes.

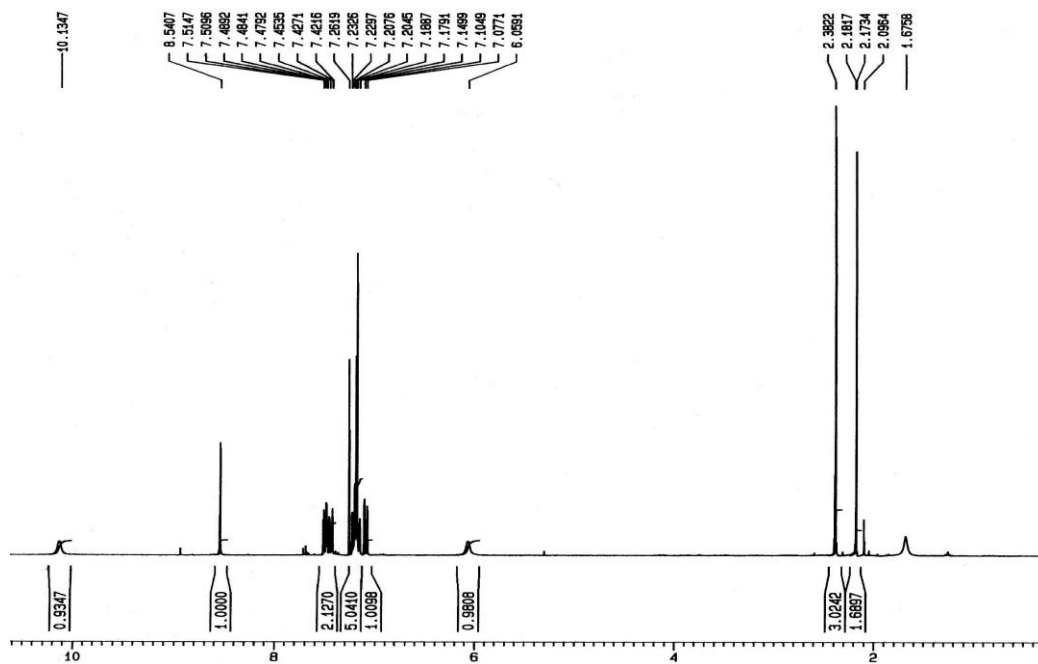
Ce travail nous suggère de synthétiser des nouvelles séries de composés qui, à leur tour, serviront comme matières premières dans la synthèse des nouveaux dérivés. Ils feront l'objet d'une étude biologique en collaboration avec les spécialistes en la matière.

ANNEXE

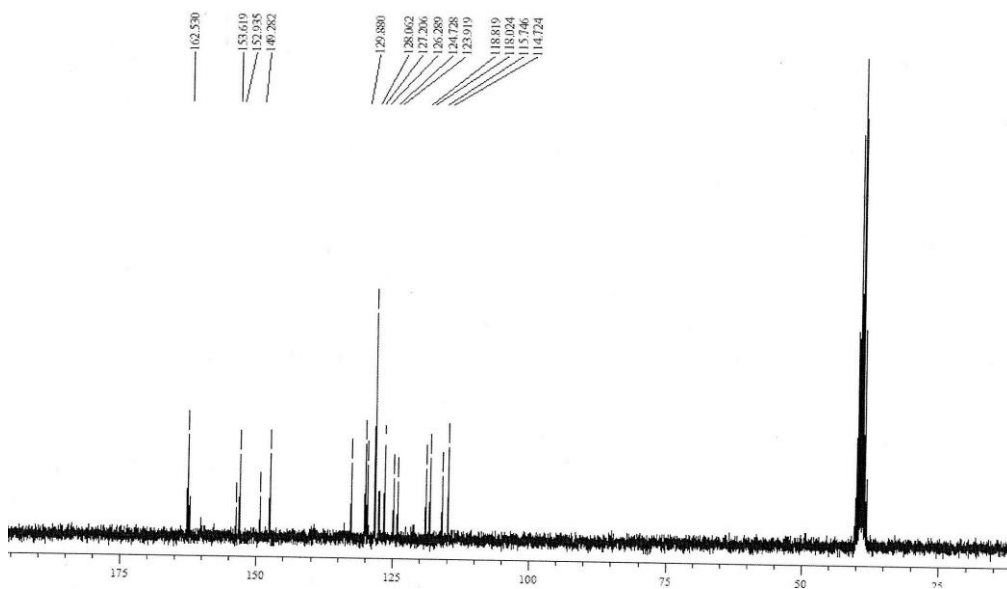
Annexe Partie I



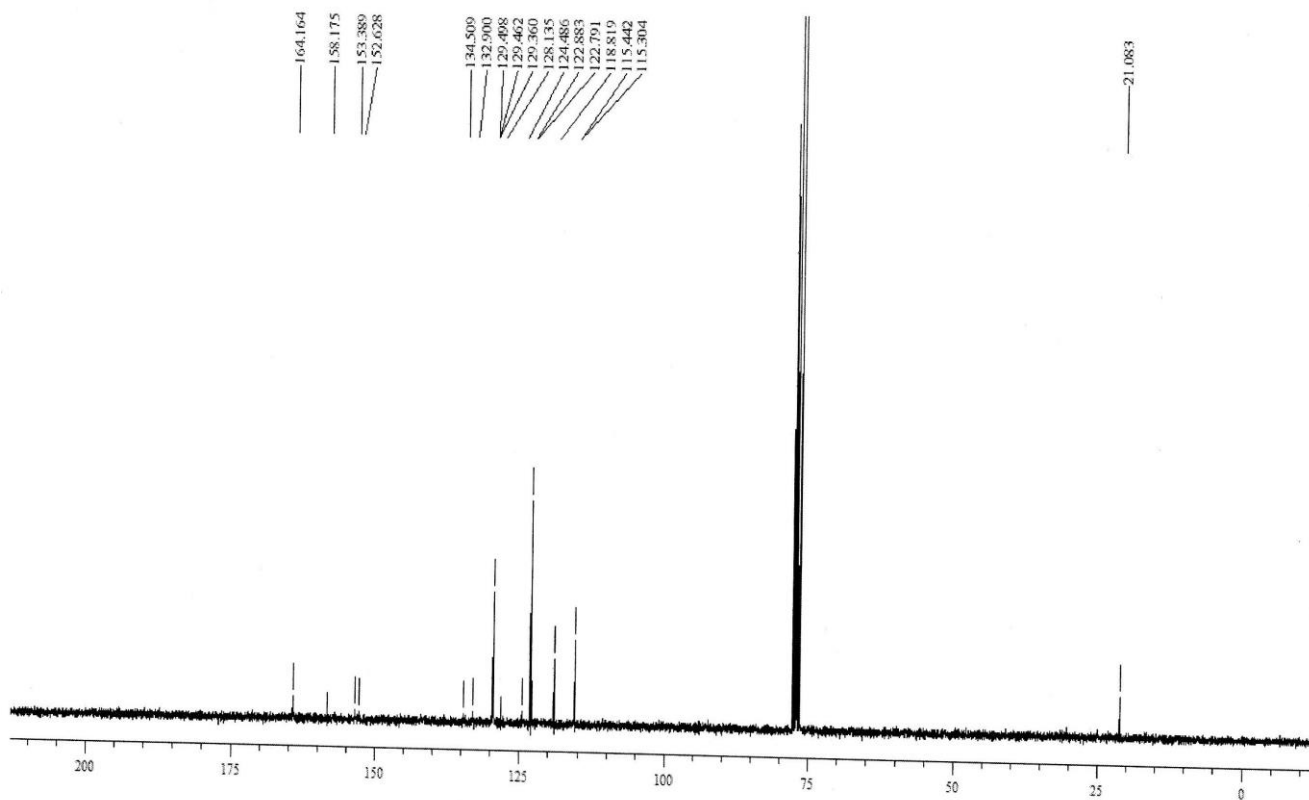
Spectre RMN C^{13} du composé 4c (45.47 MHz, solvant $CDCl_3$)



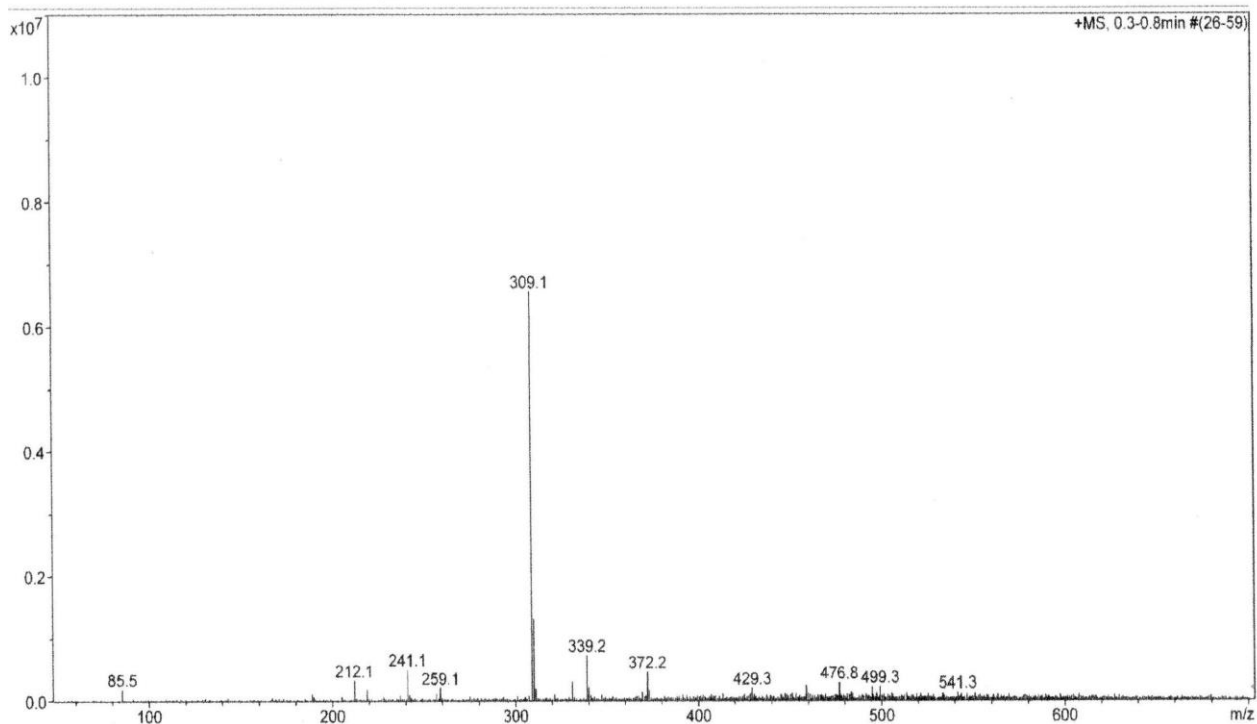
Spectre RMN H^1 du composé 10
(300.13MHz, solvant $CDCl_3$)



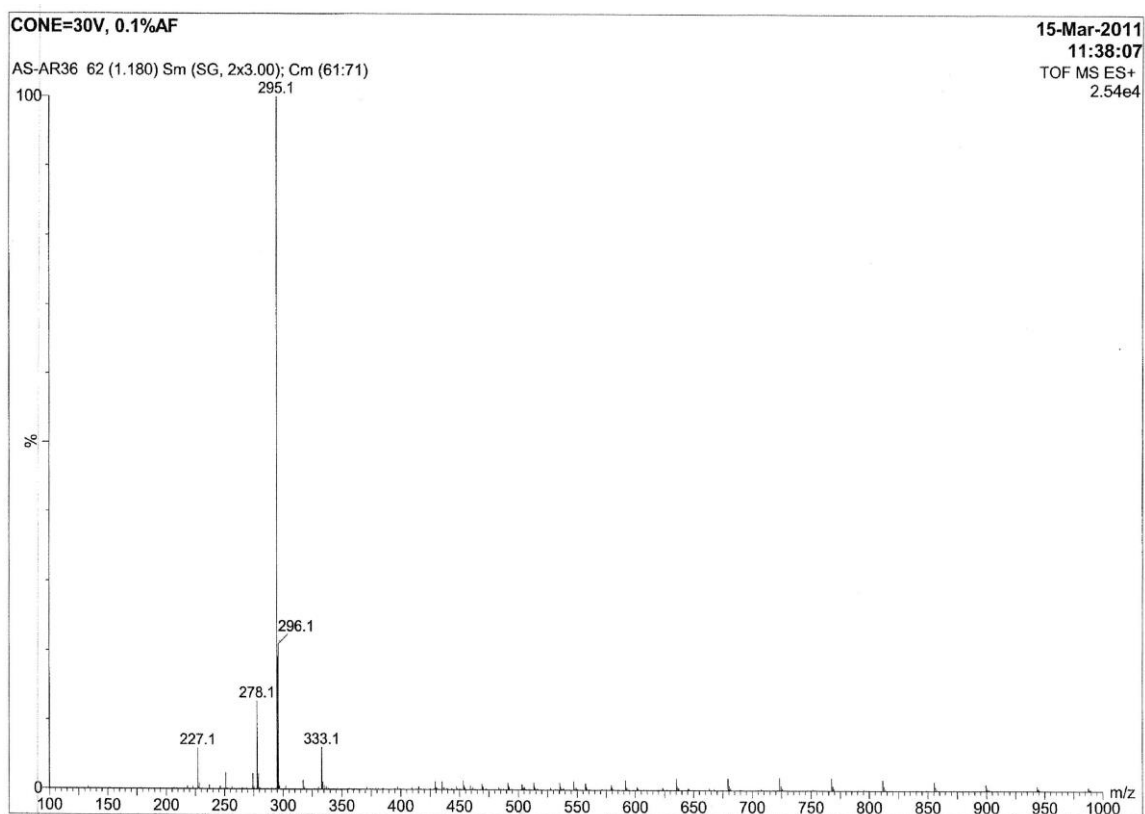
Spectre RMN C¹³ du composé 8
(75.47 MHz, solvant DMSO-d₆)



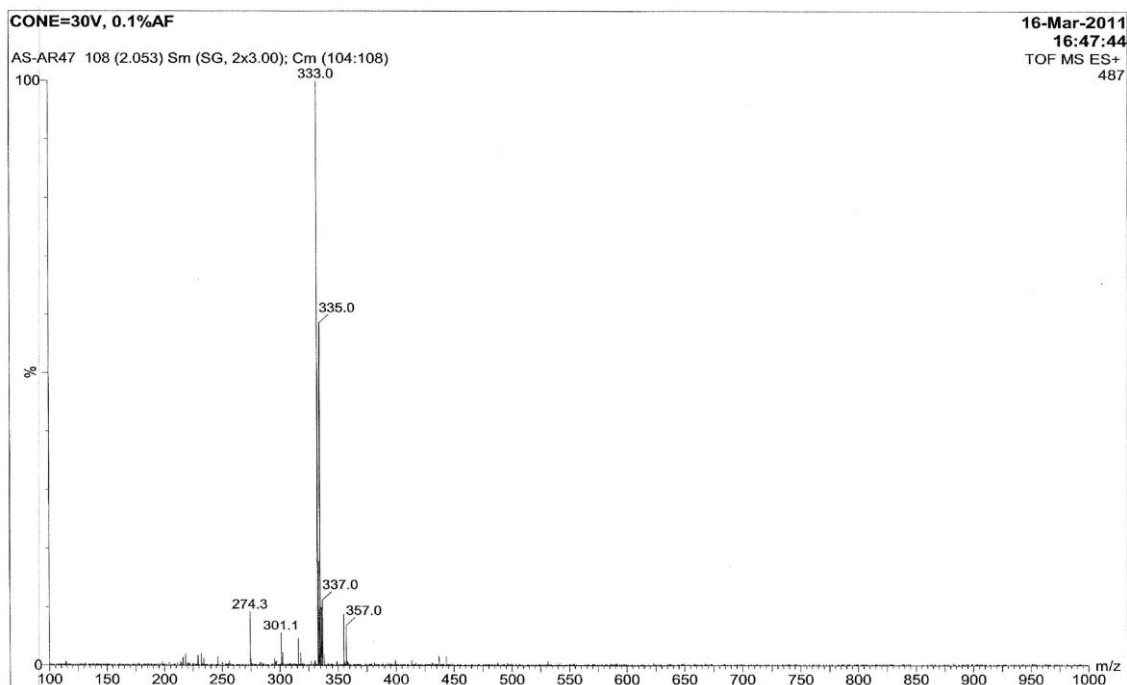
Spectre RMN C¹³ du composé 10
(75.47 MHz, solvant CDCl₃)



Spectre de masse (ES+) du composé 9

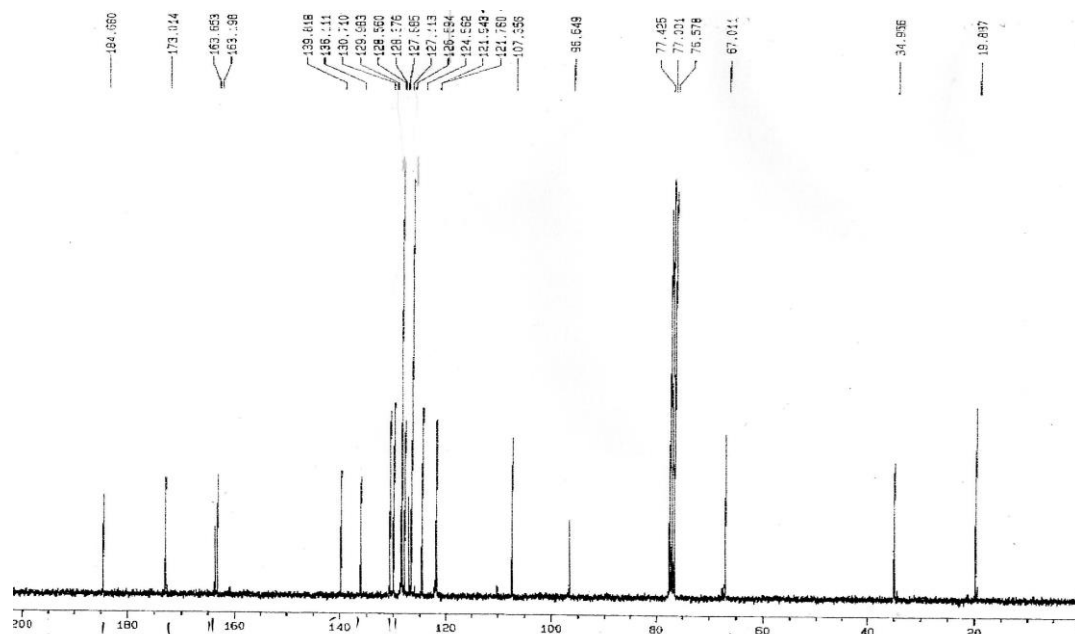


Spectre de masse (ES+) du composé 10

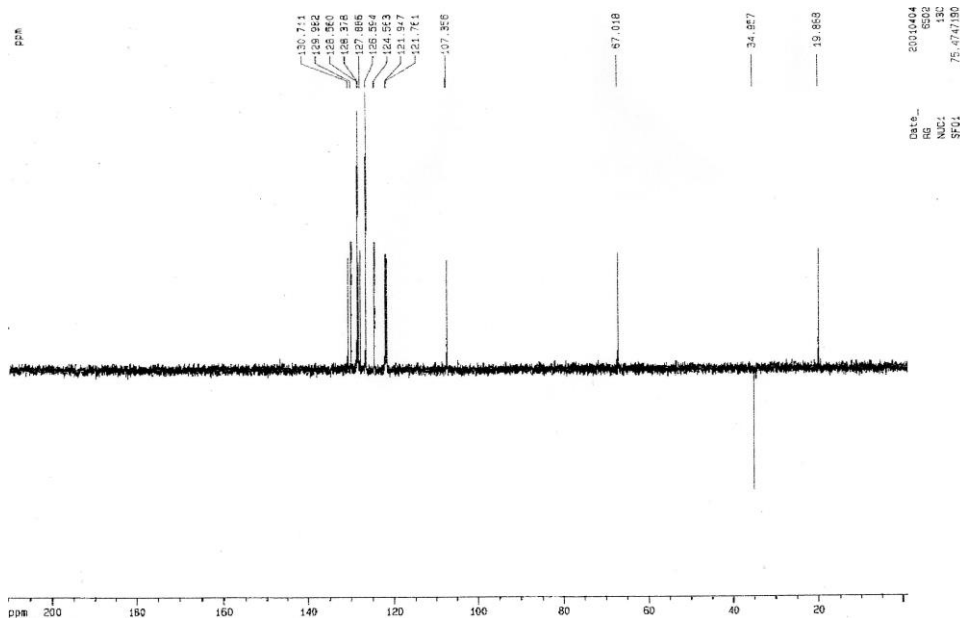


Spectre de masse (ES+) du composé **15**

Annexe Partie II

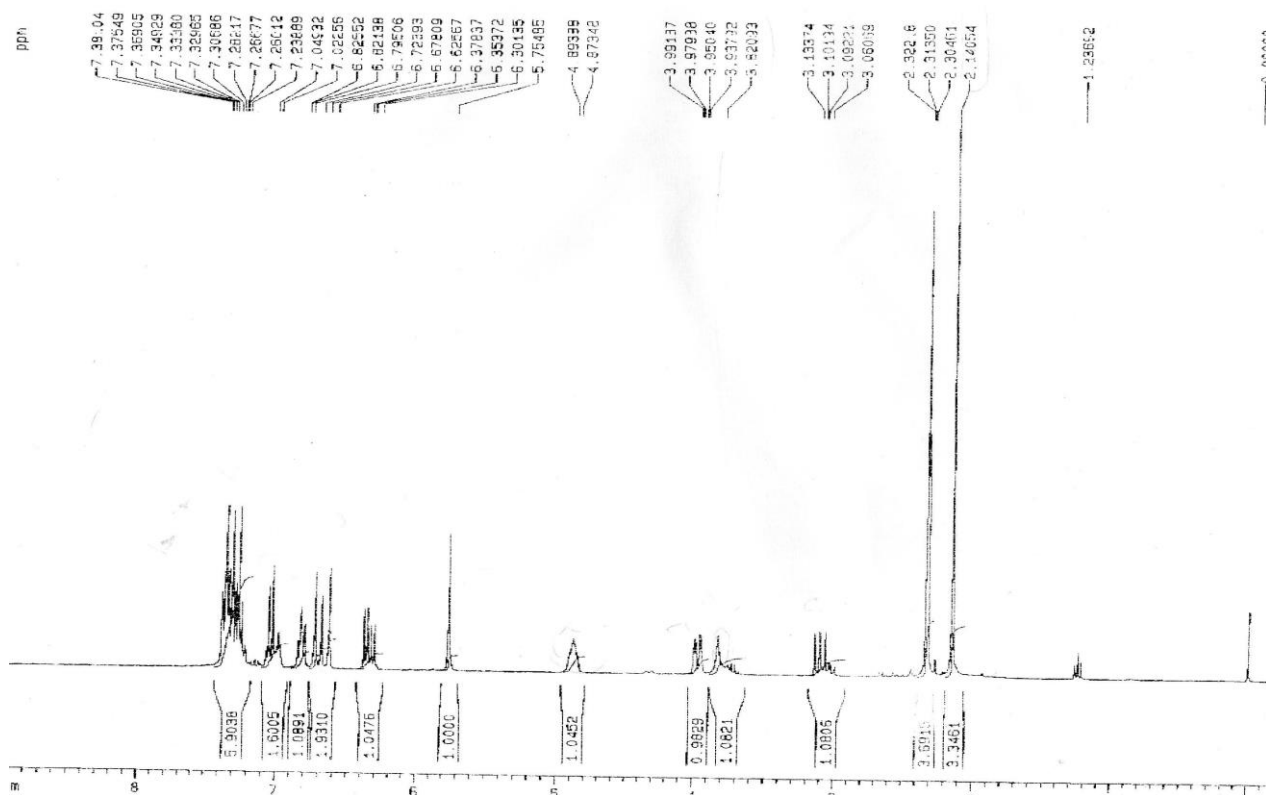


Spectre RMN C^{13} du composé **4c**
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)

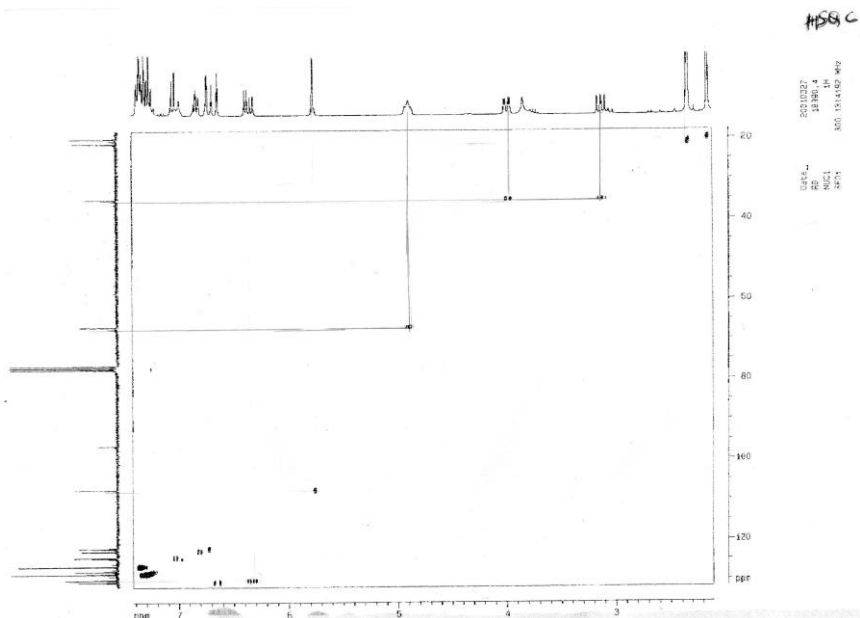


Date: 2010/04
 RG: 6502
 NMC: 13C
 SFC: 75.474790

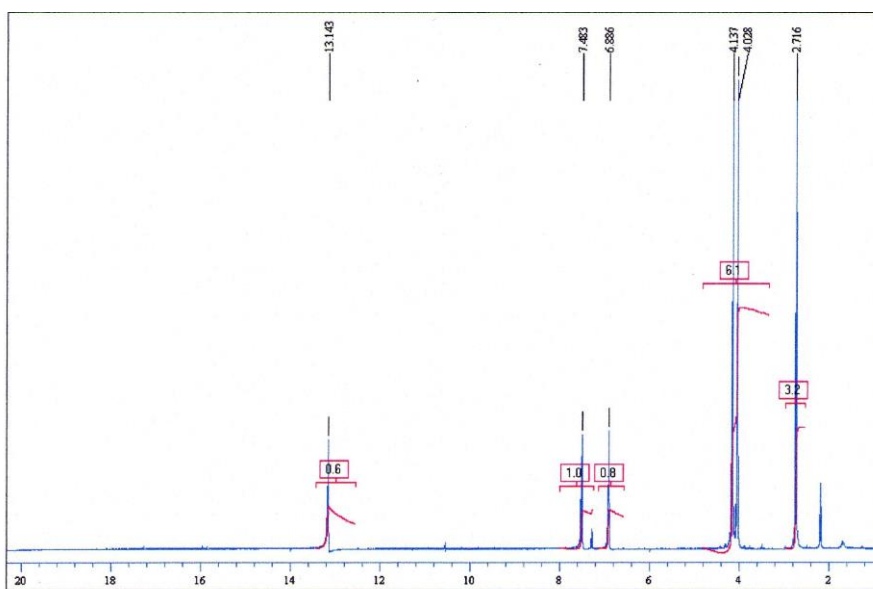
Spectre DEPT135 du composé **4c**
 (75.47 MHz, solvant CDCl₃)



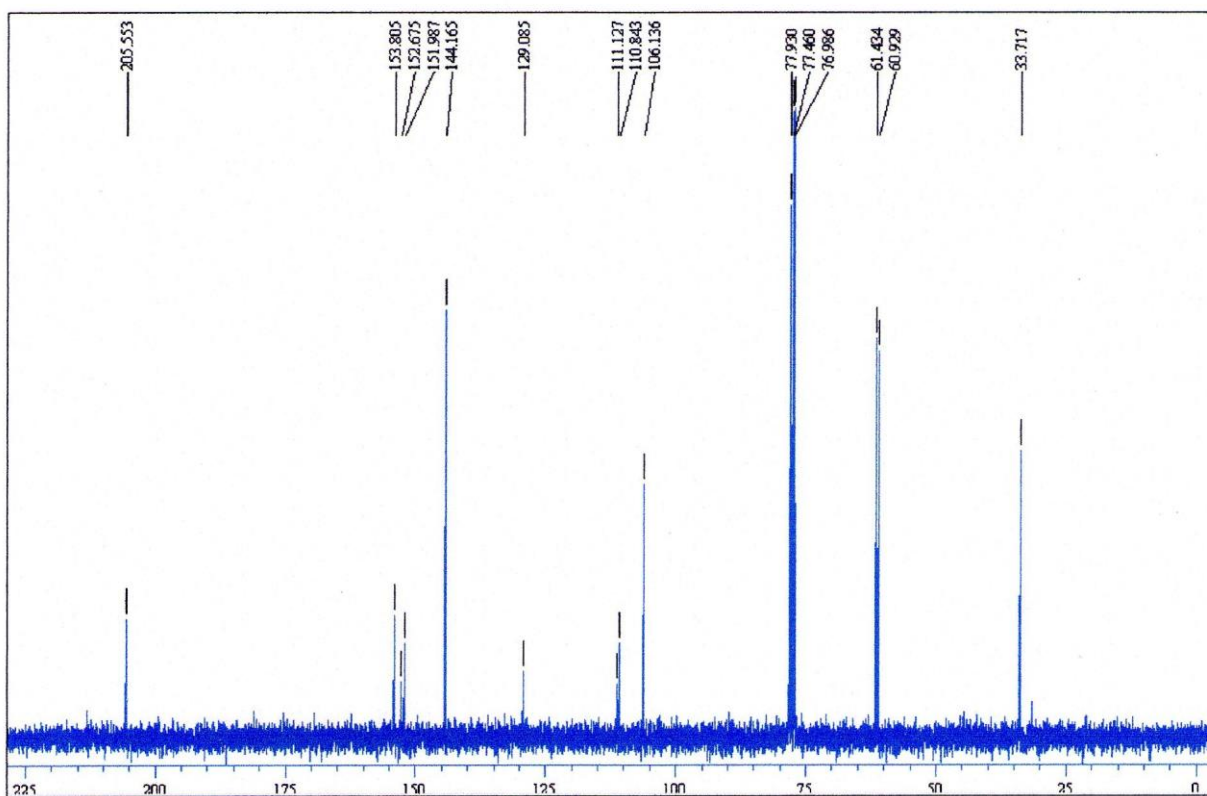
Spectre RMN H¹ du composé **4c**
 (300.13 MHz, solvant CDCl₃)



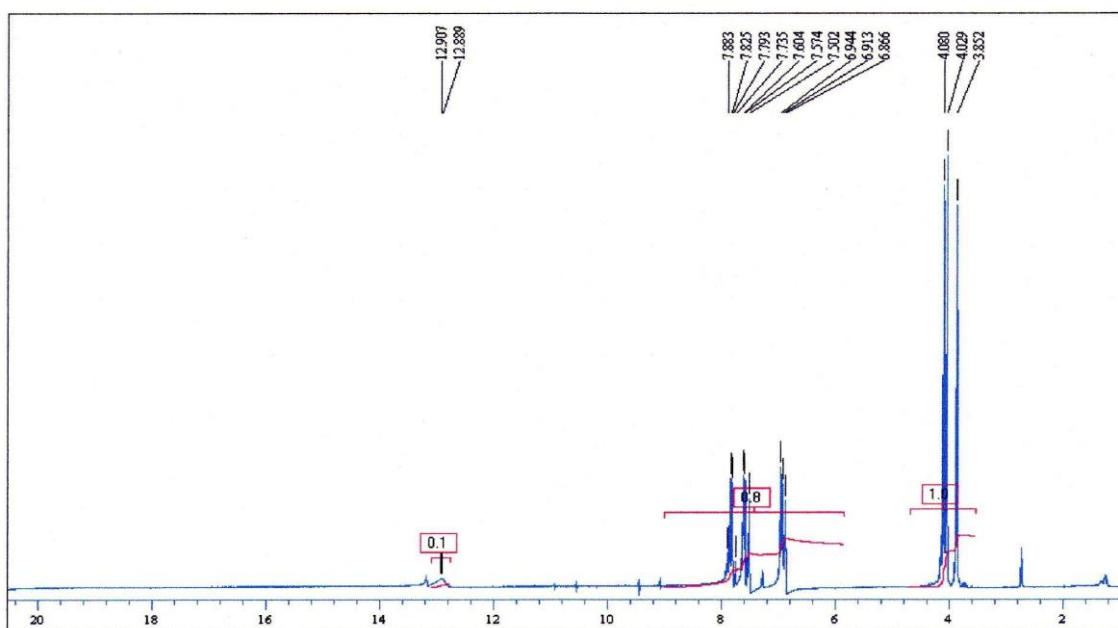
Spectre HSQC du composé **4C**



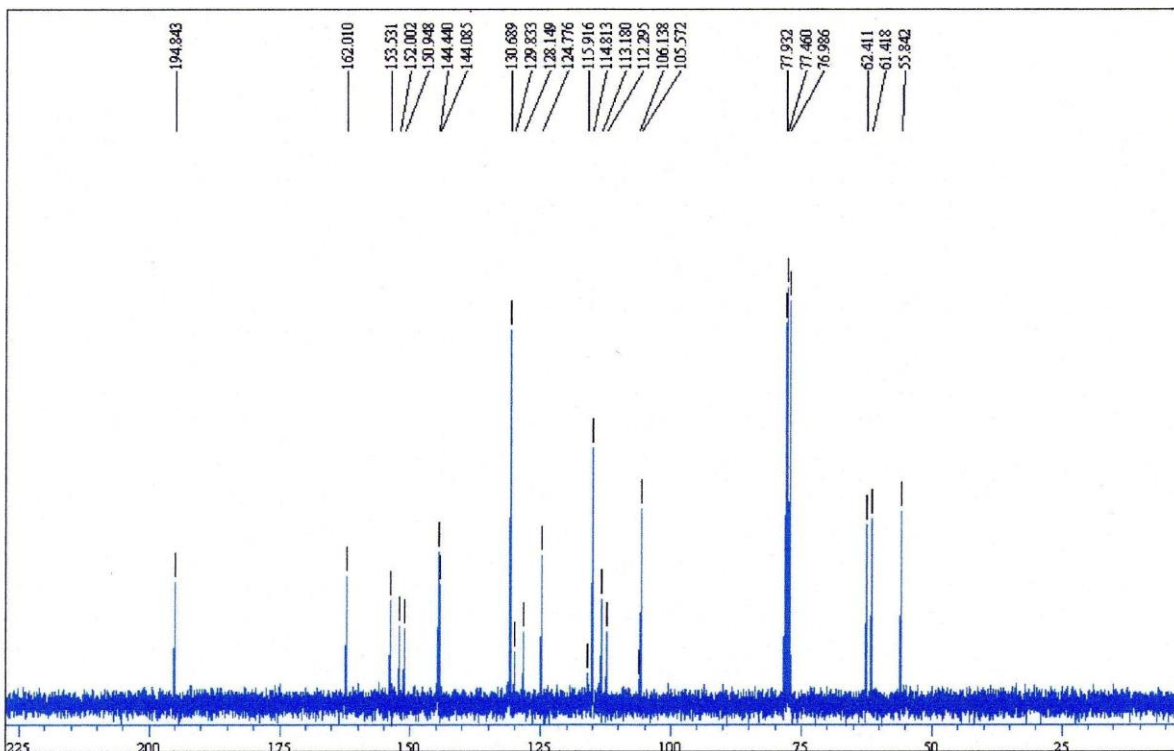
Spectre RMN H^1 du composé **18**
 (300.13 MHz, solvant $CDCl_3$)



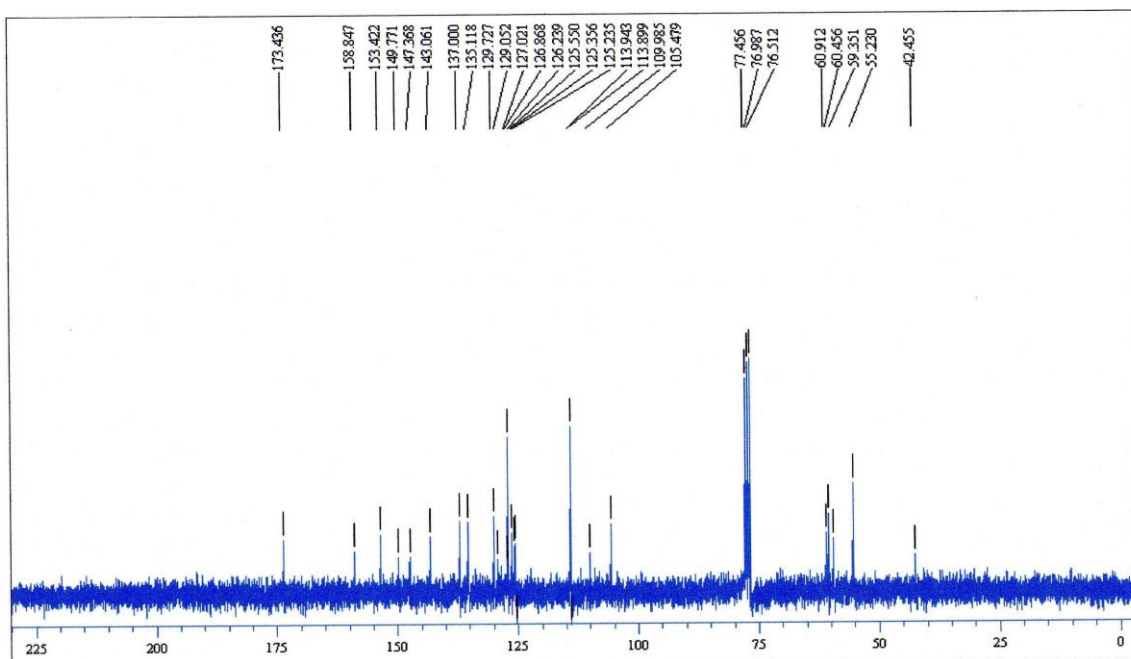
Spectre RMN C^{13} du composé **18**
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)



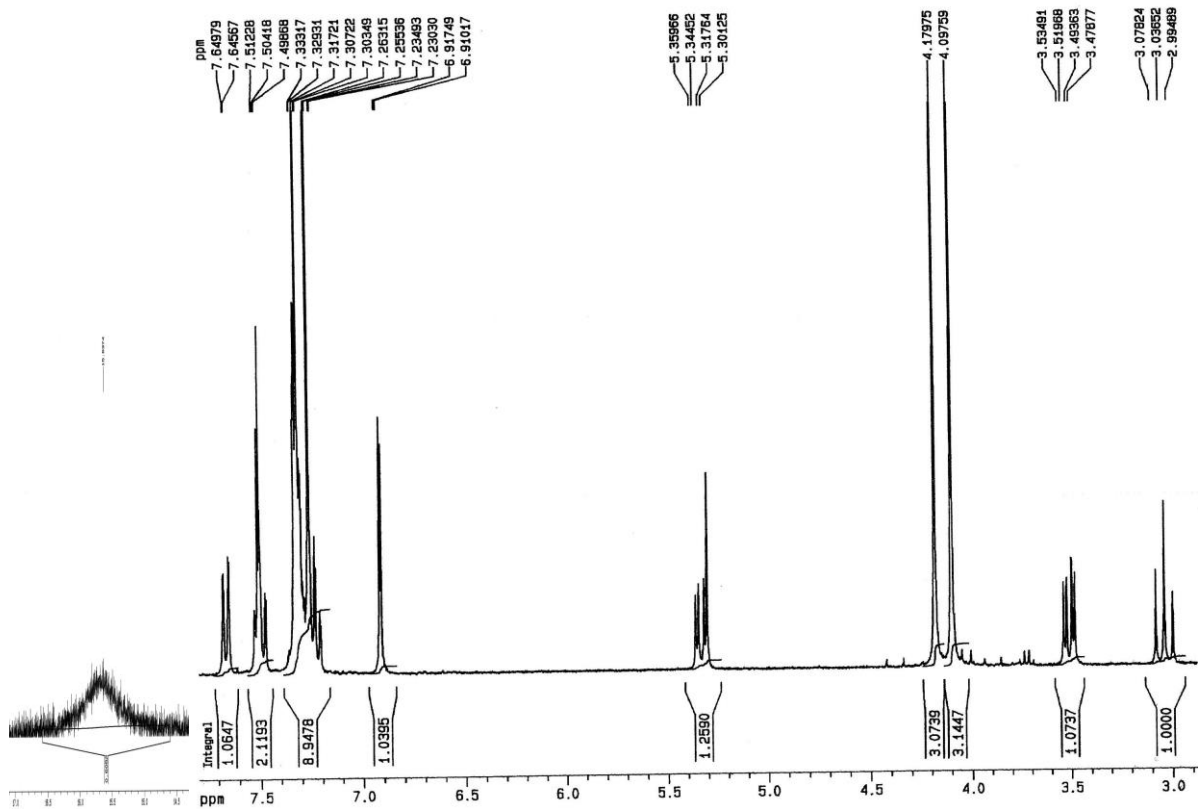
Spectre RMN H^1 du composé **19**
(300.13 MHz, solvant $CDCl_3$)



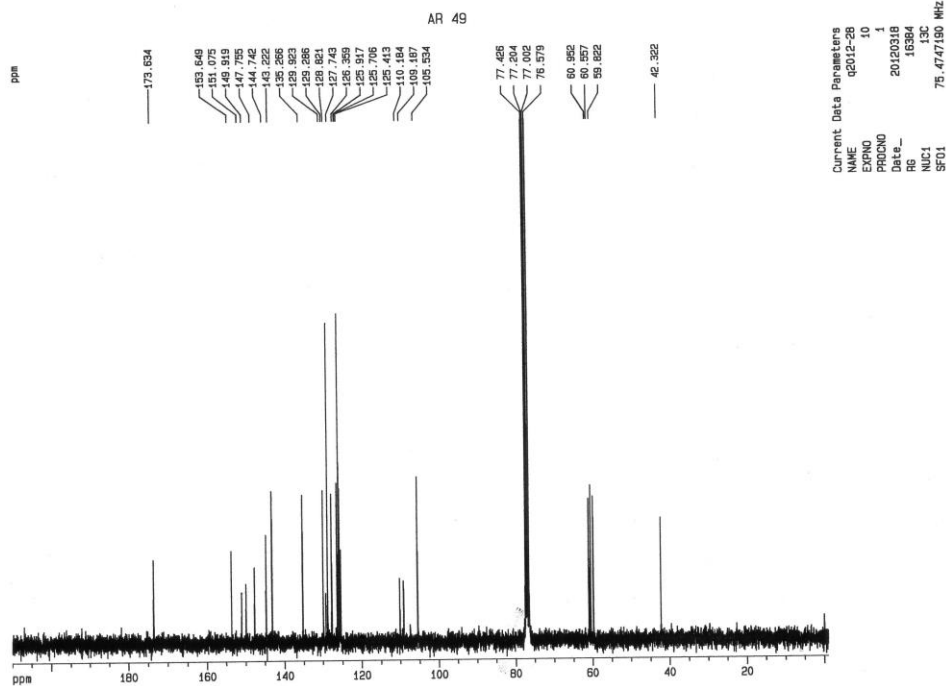
Spectre RMN C^{13} du composé 19
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)



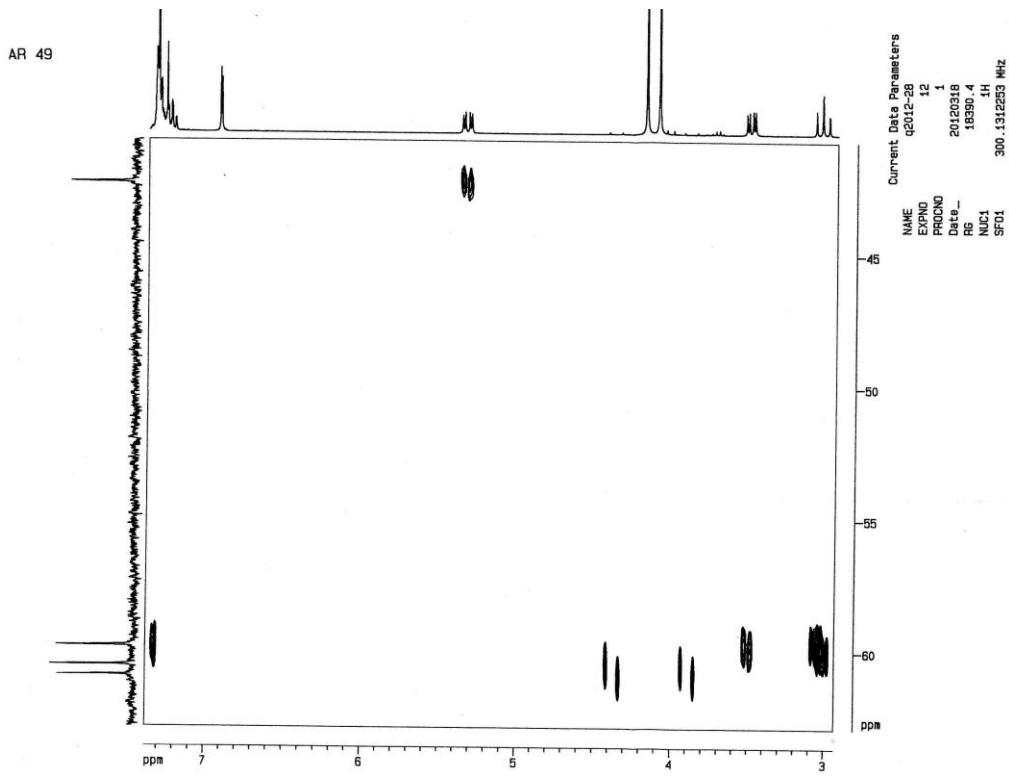
Spectre RMN C^{13} du composé 22
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)



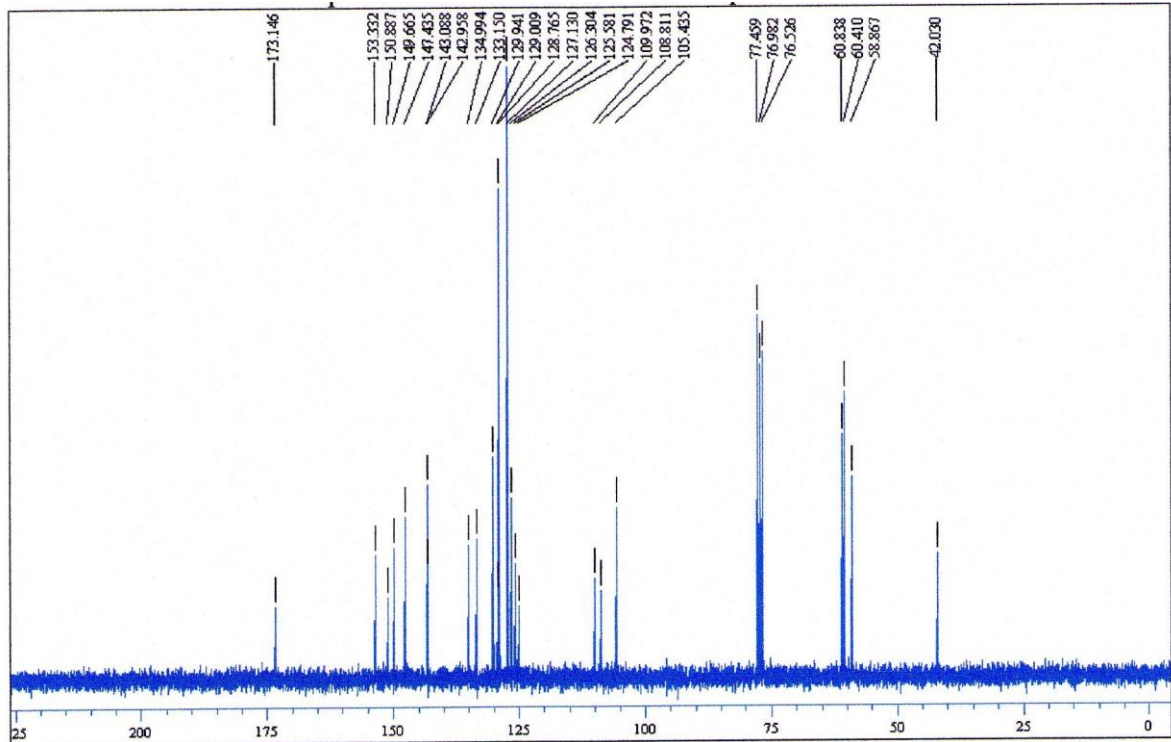
Spectre RMN H^1 du composé 23
(300.13 MHz, solvant $CDCl_3$)



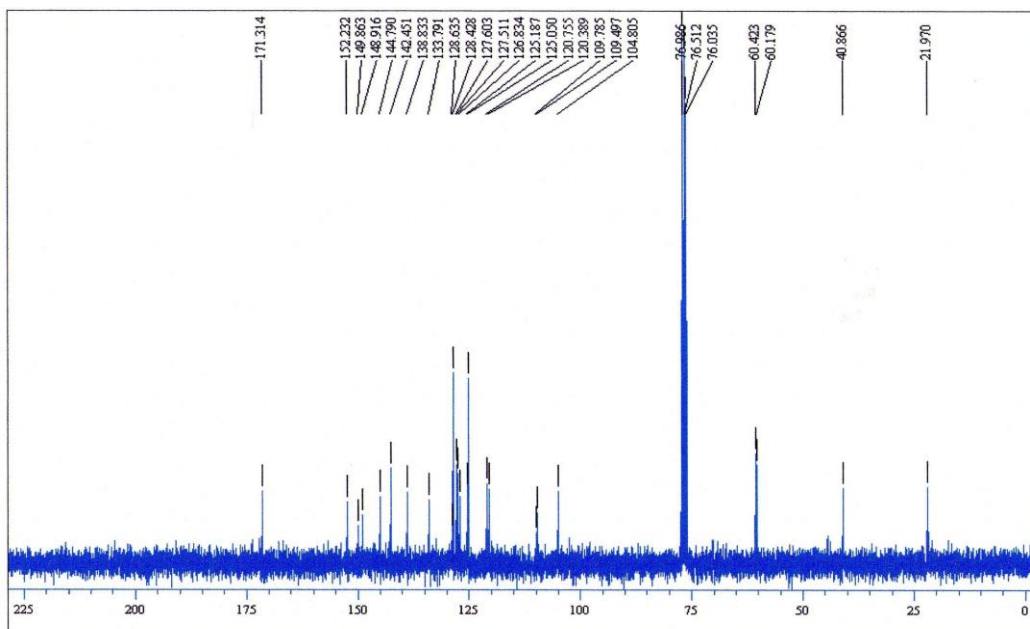
Spectre RMN C^{13} du composé 23
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)



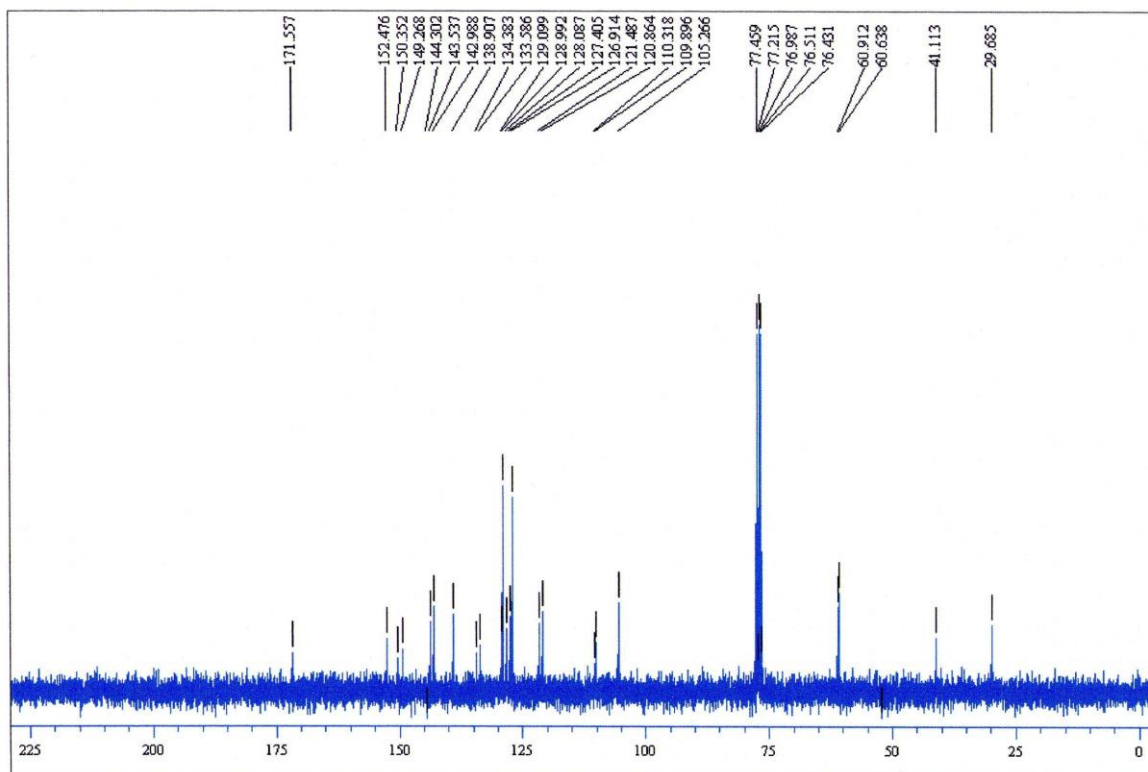
Spectre HSQC du composé 23



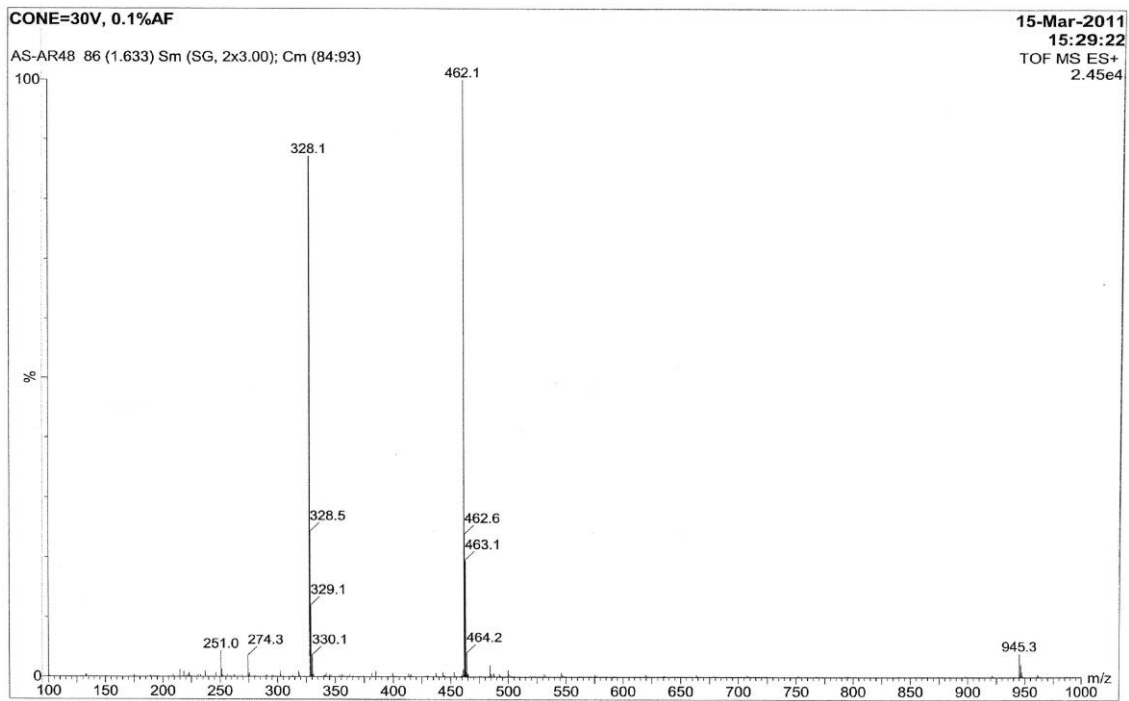
Spectre RMN C¹³ du composé 24
(75.47 MHz, solvant CDCl₃)



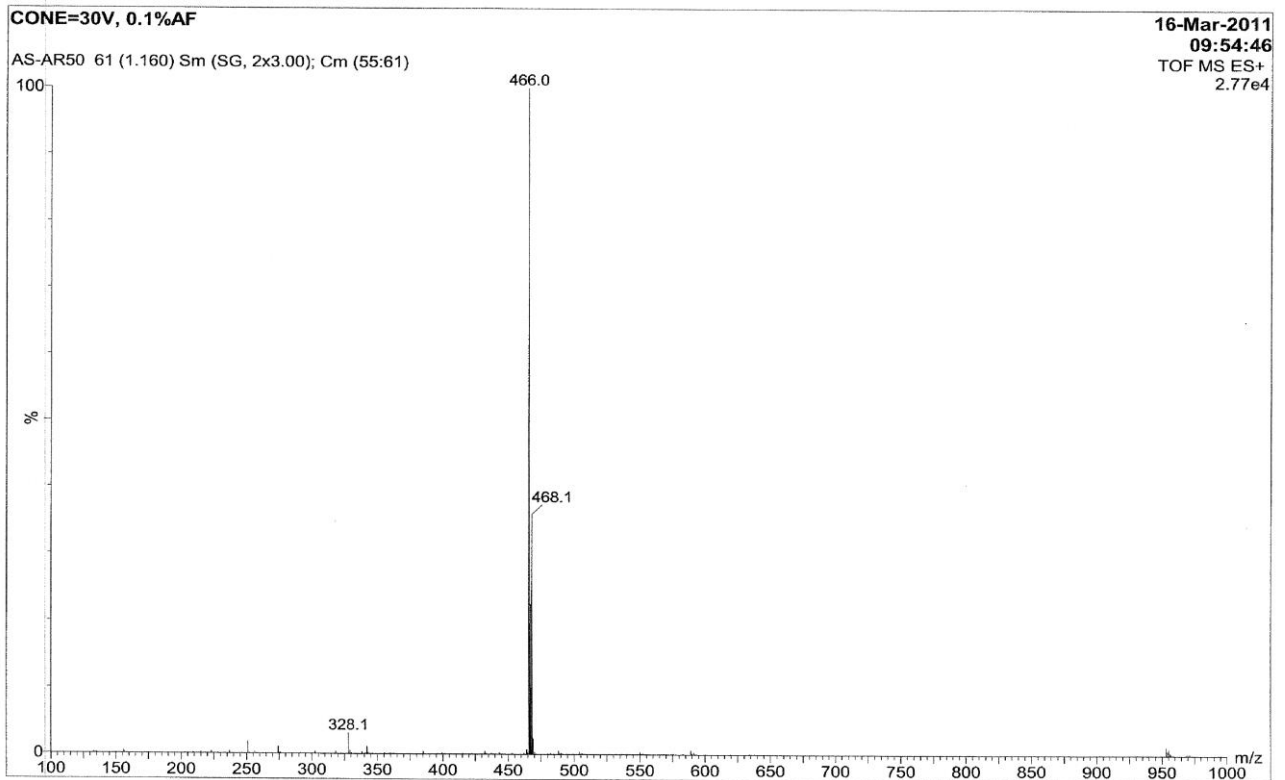
**Spectre RMN C^{13} du composé 27
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)**



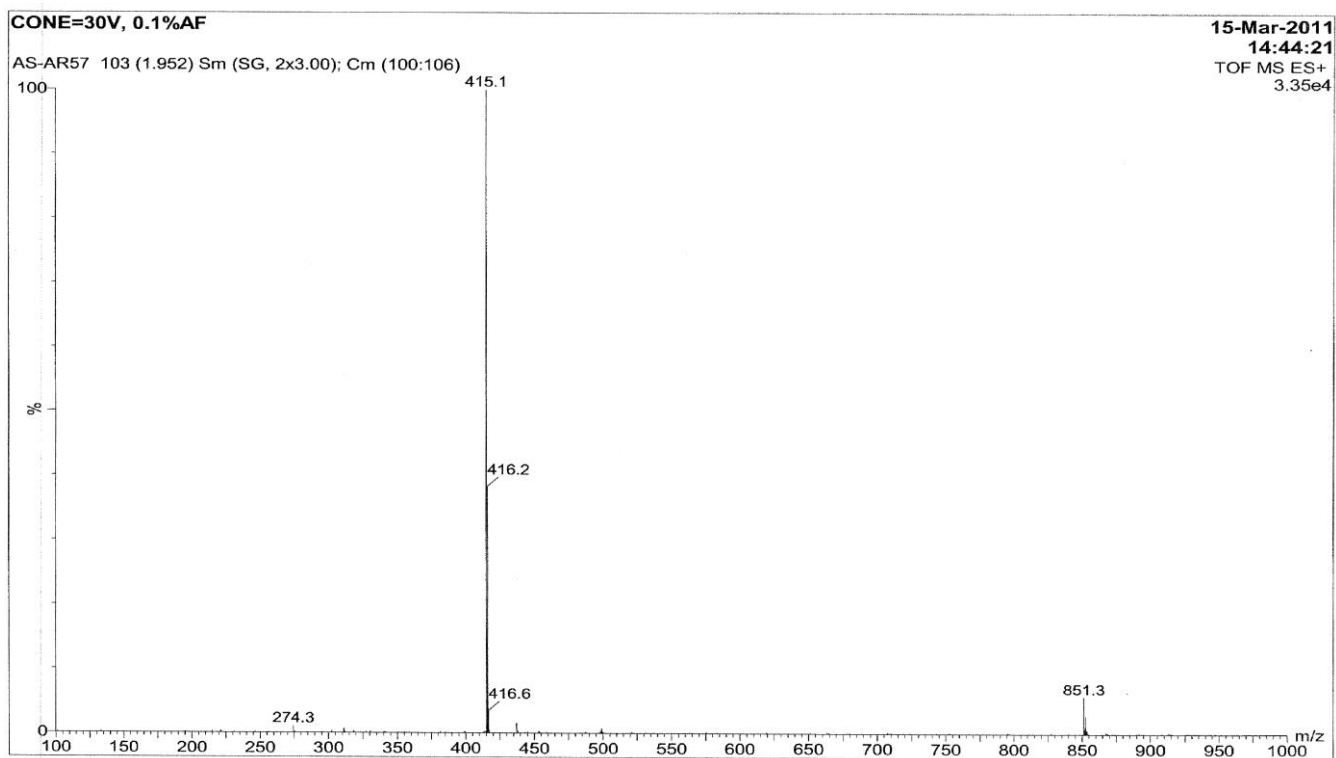
**Spectre RMN C^{13} du composé 28
(75.47 MHz, solvant $CDCl_3$)**



Spectre de masse (ES+) du composé 22



Spectre de masse (ES+) du composé 24



Spectre de masse (ES+) du composé 27

Résumé

La chimie des hétérocycles est une source dont la majorité des médicaments découlent, elle reste à ce jour dominante aussi bien dans la synthèse de nouvelles séries biologiquement actives. Notre travail porte essentiellement sur les 1,5 benzodiazepines, les 1,5 benzothiazepines et les benzopyrones-2 (coumarines). Leur structure a été établie par les techniques spectroscopiques exigées pour les nouvelles molécules. Les techniques de la solvatochromie ont été utilisées pour étudier le comportement dipolaire à l'état fondamental et à l'état excité. Certains des résultats enregistrés dans ce domaine ont été comparé à ceux établis par les calculs théoriques. Les produits isolés ont été caractérisés par les techniques classiques (UV, RMN, la masse, HPLC, DRX).