

N° d'ordre: 08/2014-D/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE  
« HOUARI BOUMEDIENE »  
U.S.T.H.B  
\*\*\*\*\*  
FACULTE DE CHIMIE



THESE

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

En : CHIMIE

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE APPLIQUEE

**Par: Ahmed Mohammed Ali AL-KAWKABANI**

THEME

**Nouvelles classes de ligands de composés organiques  
hétérocycliques (N,O,S). Pouvoir complexant et propriétés  
optiques. Applications**

Soutenue publiquement le, 01/06/2014, devant le jury composé de :

Mr. Mohammed MOUZALI	Professeur à l'USTHB	Président
Mme Baya BOUTEMEUR	Professeur à l'USTHB	Directrice de Thèse
Melle Lynda BOUDARENE	Professeur à l'USTHB	Examinatrice
Mme Nassima SALHI	Professeur à l'U.S.D.B	Examinatrice
Mr Abderrahmane BENDAAS	Professeur à l'U.Bordj Bou-Arredj	Examinateur
Mme Malika MAKHLOUFI	M.C. A à l'U.M.M.T.O	Examinatrice

## Remerciements

Ce travail a été effectué au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliquée (groupe Hétérocycle). Je tiens à adresser tout d'abord, mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur **Maamar HAMDI** pour m'avoir accueilli dans son laboratoire. Les remerciements exprimés ici ne seront jamais à la hauteur de l'implication de Monsieur le Professeur **Maamar HAMDI** dans ma formation au cours ces années passées dans son laboratoire et ce dès mon stage de magister que j'ai effectué sous sa direction et jusqu'à la réalisation de ce travail de Thèse. Je lui exprime toute ma reconnaissance pour son aide, son enthousiasme sans limite et sa patience qu'il m'a accordée tout au long de ma formation.

Mes remerciements vont à ma directrice de thèse, Madame **Baya BOUTEMEUR** Professeur à l'USTHB. J'ai ici l'occasion de pouvoir lui exprimer toute ma gratitude et mon estime. Je la remercie vivement pour sa disponibilité, sa gentillesse, ses conseils précieux, son apport scientifique et la confiance totale qu'elle m'a accordée durant ces années. Elle a joué un rôle crucial dans l'avancée et la rédaction de ce travail.

Je remercie Monsieur **Mohammed MOUZALI** Professeur à l'U.S.T.H.B, pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ce travail en me faisant l'honneur de présider ce jury.

Mes remerciements vont à également à Monsieur le Professeur **Abderrahmane BENDAAS** de l'Université de Bordj Bou Arreridj, qui me fait un grand honneur en assistant à ma soutenance et en jugeant mon travail.

Je remercie chaleureusement Madame **Nassima SALHI** Professeur à l'Université de Blida, Melle **Lynda BOUDARENE** Professeur à l'USTHB et Madame **Malika MAKHLOUFI**, Maître de Conférence A à l'Université de Tizi-Ouzou pour l'honneur qu'elles m'ont fait en acceptant d'examiner ce travail.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui m'ont beaucoup aidé au cours de ce travail. Je pense ici à Monsieur le Professeur **Ahmed-Yacine BADJAH-HADJ-AHMED** de l'Université de Ryadh qui nous a fait des analyses spectroscopiques pour quelques produits, je le remercie vivement.

Je remercie Monsieur le Professeur **Yahia RACHEDI** pour sa gentillesse et ses conseils avisés.

Je remercie vivement tous ceux qui ont soutenus ma famille pendant mon absence en particulier ; mon beau père **Abdo Said OQUAICH** et à mes beaux frères particulièrement Monsieur **Mohammed Hamoud DORIB**.

Enfin, j'adresse un grand et chaleureux **MERCI** à tous les chercheurs et enseignants que j'ai eu le plaisir de côtoyer au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée à la Faculté de Chimie, pour la bonne humeur et la convivialité qu'ils ont répandues au quotidien. Par peur d'en oublier, je ne les cite pas mais je n'oublie pas pour autant leur rôle dans cette aventure humaine...Un grand **MERCI** à tous.

## *Dédicaces*

JE DEDIE MON MEMOIRE

A mes très chers parents

A mes frères et sœurs

A ma chère femme

A mes enfants :

Ghadir, Mohammed, Fatima et Abdulmalek

A tous ceux qui me sont chers

## ABREVIATIONS

<b>TAL</b>	<b>Triacétique lactone</b>
<b>Pf</b>	<b>point de fusion</b>
<b>Rd</b>	<b>Rendement</b>
<b>t<sub>R</sub></b>	<b>temps de réaction</b>
<b>Ar</b>	<b>noyaut Aryl</b>
<b>UV</b>	<b>Ultra/violet</b>
<b>IR</b>	<b>Infrarouge</b>
<b>MS-ES</b>	<b>Spectrométrie de masse électrospray</b>
<b>RMN</b>	<b>résonance magnétique nucléaire</b>
<b>DEPT</b>	<b>Distortionless Enhancement by Polarisation Transfer</b>
<b>HSQC</b>	<b>Heteronuclear Single-Quantum Correlation</b>
<b>HMBC</b>	<b>Heteronuclear Multiple - Bond Correlation</b>
<b>δ</b>	<b>Déplacement chimique</b>
<b>MNDO</b>	<b>Méthode semi-empirique (Modified Neglect Dif. Overlap)</b>
<b>AM1</b>	<b>Méthode semi-empirique (Austin Model 1)</b>
<b>ppm</b>	<b>partie par million</b>
<b>PM3</b>	<b>Méthode semi-empirique (Parametric Method 3)</b>
<b>ΔH<sub>f</sub></b>	<b>Enthalpies de formation</b>
<b>λ<sub>ex</sub></b>	<b>longueur d'onde d'excitation,</b>
<b>λ<sub>em</sub></b>	<b>longueur d'onde d'émission</b>
<b>λ<sub>abs</sub></b>	<b>longueur d'onde d'absorbance</b>
<b>ν<sub>abs</sub>-ν<sub>em</sub></b>	<b>déplacement de Stokes</b>
<b>ε</b>	<b>coefficients d'extinctions molaires</b>
<b>μ<sub>e</sub></b>	<b>Moment dipolaire expérimentale de l'état fondamental</b>
<b>μ<sub>g</sub></b>	<b>Moment dipolaire expérimentale de l'état excité.</b>

## ***RESUME***

Le travail que nous présentons fait partie d'un ensemble de recherches réalisé dans notre laboratoire. Il est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique des composés hétérocycliques qui dérivent du 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine. Ces composés sont bien connus pour leurs applications dans des domaines aussi variés que la biologie, la pharmacologie et l'industrie. Rappelons que les coumarines et les pyran-2-ones forment une classe exceptionnelle de composés hétérocycliques oxygénés jouant un rôle clé dans le domaine médical en raison de leur diversité structurale et propriétés pharmaceutiques. Notre intérêt est axé plus particulièrement sur les transformations chimiques liés au 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine. Nous rapportons dans la première partie une procédure de synthèse efficace de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarin **2** en vue d'étudier sa réactivité vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone, 4-hydroxy coumarine et des composés à méthylène actif tels que l'acétoacétate d'éthyle, le malonitrile et le cyanoacétate d'éthyle. La deuxième partie est consacrée à la condensation des amines primaires aromatiques sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarin **2**. Ces réactions ont été réalisées selon deux modes de chauffage : au reflux conventionnel et sous irradiation dans un four à micro ondes avec un minimum du solvant. De nouvelles bases de schiff ont été obtenues et caractérisées par les différentes analyses spectroscopiques. La troisième partie traite la valorisation de 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione **11** en spectroscopie UV/Visible et fluorescence. La 4<sup>ème</sup> partie a été consacrée à la synthèse des complexes à partir de deux molécules choisies (**11** et **33f**) parmi les produits précédemment synthétisés. Les complexes obtenus ont fait l'objet d'une étude approfondie (UV/Visible, IR, RMN et ATG). Au cours, de notre travail, nous avons testé quelques réactions avec des dérivés soufrés sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine, les produits obtenus ont posé beaucoup de problèmes de séparation et de purification. Suite à ces résultats, nous avons abandonnée cette partie.

## SOMMAIRE

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

### PARTIE I

#### Synthèse de la 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl-coumarine et sa réactivité vis-à-vis des noyaux 2H- pyran-2-ones et des composés à méthylène actif

##### Chapitre I :

###### *Synthèse et caractérisation de la 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine*

I.1/ Synthèse et caractérisation de la 8-formyl-7-hydroxy-4-methylcoumarine.....	6
I.1.1/ Rappels bibliographiques .....	6
I.1.2/ Synthèse de 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine 2.....	6
I-1-2-1/Mécanisme réactionnelle .....	7
I-1-2-2/ Etude en spectrométrie de masse .....	8
I-1-2-3/ Etude en résonance magnétique nucléaire du <sup>1</sup> H .....	8
I-1-2-4/ Etude en résonance magnétique nucléaire du <sup>13</sup> C .....	9
I-1-2-5/ Etude_spectroscopique UV et caractéristiques physico-chimiques .....	10
I-1-2-6/ Etude spectroscopique Infra-Rouge .....	11
I-1-2-7/ Mécanisme réactionnel .....	11

##### Chapitre II :

###### *Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone et de la 4-hydroxy-coumarine*

I-2-1/ Introduction .....	13
I-2-2 /Action de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone sur 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl-coumarine .....	13
I-2-2-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) du composé 11.....	16
I-2-2-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup> H du composé 11 .....	17
I-2-2-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup> C avec HSQC et HMBC du composé 11.....	18
I-2-2-4/ Etude en infra-Rouge du composé 11.....	19
I-2-2-5/ Mécanisme réactionnel .....	20

<b>I-2-3 / Action de la 4-Hydroxy-coumarine sur 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine</b> .....	21
<b>I-2-3-1/ /Rappels bibliographiques</b> .....	21
<b>I-2-3-2/Condensation de la 4-hydroxy coumarine avec 8-formyl -7-hydroxy -4-methyl coumarine</b> .....	21
<b>I-2-3-2-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) du composé 12</b> .....	22
<b>I-2-3-2-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H du composé 12</b> .....	22
<b>I-2-3-2-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C du composé 12</b> .....	23
<b>I-2-3-2-4/Etude en Infra- Rouge du composé 12</b> .....	24
<b>I-2-3-2-5/ Mécanisme réactionnel</b> .....	25

### *Chapitre III*

*Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis des composés à méthylène actif*

<b>I-3-1/ Introduction</b> .....	27
<b>I-3-2/ Action de l'acetoacétate d'éthyle sur 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl coumarine</b> ...28	
<b>I-3-2-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) du composé 17</b> .....	28
<b>I-3-2-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H du composé 17</b> .....	28
<b>I-3-2-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C du composé 17</b> .....	29
<b>I-3-2-4/ Mécanisme réactionnel</b> .....	30
<b>I-3-3/ Action du malononitrile sur 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine</b> :.....	31
<b>I-3-3 -1 Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) du composé 19</b> .....	31
<b>I-3-3-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H du composé 19</b> .....	31
<b>I-3-3 -3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C du composé 19</b> .....	32
<b>I-3-3 -4/ Mécanisme réactionnel</b> .....	32
<b>I-3-3 -5/ Réaction d'hydrolyse du composé 19</b> .....	33
<b>I-3-3 5-1/ Etude en spectroscopie de masse des produits d'hydrolyse 20 et 21</b> .....	33
<b>I-3-3 5-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H de 20 et 21</b> .....	33
<b>I-3-3 5-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C de 20 et 21</b> .....	34

<b>I-3-4/ Action du cyano acetoacétate d'éthyle sur 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine</b> .....	35
<b>I-3-4-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES) du composé 22</b> .....	36
<b>I-3-4-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H du composé 22</b> .....	36
<b>I-3-4-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C du composé 22</b> .....	36
<b>I-3-4-4/ Mécanisme réactionnel</b> .....	36
<b>I-3-4-5/ Réaction d'hydrolyse du composé 22</b> .....	37
<b>I-3-4-5-1/ Etude en spectroscopie de masse de 21 et 25</b> .....	37
<b>I-3-4-5-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H de 21 et 25</b> .....	37
<b>I-3-4-5-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C de 21 et 25</b> .....	38
<b>I-4/ Conclusion de la partie I</b> .....	40

### *Partie expérimentale*

<b>Partie expérimentale</b> .....	42
-----------------------------------	----

### *Références bibliographiques*

<b>Références bibliographiques</b> .....	49
--	----

### *Partie II*

#### **Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl-coumarine vis-à-vis des amines primaires aromatiques**

<b>II-1/ Introduction</b> .....	55
<b>II-2/ Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl-coumarine vis-à-vis des amines primaires aromatiques</b> .....	58
<b>II-2-1/ Étude structurale</b> .....	59
<b>II-2-1-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES)</b> .....	60
<b>II-2-1-2/ Spectrométrie Infra-Rouge</b> .....	61
<b>II-2-1-3/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H</b> .....	62
<b>II-2-1-4/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>13</sup>C</b> .....	63
<b>II-2-1-5/ Calcul d'enthalpie de formation des composés 33a-h par les méthodes AM1 et PM3</b> .....	64
<b>II-2-3/ Conclusion de la partie II</b> .....	65

<b>Partie expérimentale</b> .....	66
<b>Références bibliographiques</b> .....	74

### *Partie III*

#### **Valorisation 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f]chromène-2,8-dione : Absorption UV/Visible et fluorescence**

<b>III-1/</b> Introduction .....	78
<b>III-2/</b> Expérimentale.....	80
<b>III- 2-1/</b> Appareillage .....	80
<b>III-2-2/</b> Matériels. ....	80
<b>III-3</b> Spectre RMN du <sup>1</sup> H.....	81
<b>III-4/</b> Effet de solvant sur les spectres électroniques d'absorption et d'émission de fluorescence.....	82
<b>III-4-1/</b> Spectres d'absorption UV/Visible .....	82
<b>III-4-2</b> Spectres d'émission.....	85
<b>III-5/</b> Estimation des moments dipolaires de l'état excité et de l'état fondamental.....	87
<b>III-6 /</b> Les Calculs semi empiriques MNDO-PM3.....	92
<b>III-7/</b> Conclusion.....	93
<b>Références bibliographiques</b> .....	94

### *Partie IV*

#### **Synthèse et caractérisation des complexes**

<b>IV-1/</b> Introduction .....	98
<b>IV-2/</b> Synthèse et caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II) du composé <b>11</b> .....	99
<b>IV. 2. 1/</b> Synthèse des complexes .....	99
<b>IV. 2. 2/</b> Caractérisation des complexes .....	99
<b>IV. 2. 2. 1/</b> Analyse élémentaire des complexes .....	99
<b>IV. 2. 2. 2/</b> Spectrométrie Infra- Rouge .....	100
<b>IV. 2. 2. 3/</b> Spectrométrie UV/Visible .....	101
<b>IV. 2. 2. 4/</b> Spectrométrie de RMN du <sup>1</sup> H .....	102

<b>1V. 2. 2. 5/</b> Analyse thermique(ATG) .....	102
<b>1V. 2. 2. 6/</b> Schéma structuraux proposés .....	104
<b>IV-3/</b> Synthèse et caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II) du composé <b>33f</b> .....	106
<b>IV. 3. 1/</b> Synthèse des complexes .....	106
<b>1V. 3. 2/</b> Caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II).....	106
<b>IV. 3. 2. 1/</b> Analyse élémentaire des complexes .....	106
<b>1V. 3. 2. 2/</b> Spectrométrie Infra- Rouge .....	107
<b>1V. 3. 2. 3/</b> Spectrométrie UV/Visible .....	108
<b>1V. 3. 2. 4/</b> Spectrométrie RMN du <sup>1</sup> H .....	108
<b>1V. 3. 2. 5/</b> Analyse thermique(ATG) .....	109
<b>1V. 3. 2. 5/</b> Schémas structuraux proposés .....	110
<b>IV. 4/</b> Conclusion de la partie IV.....	112
<b>Références bibliographiques</b> .....	113
<b>CONCLUSION GENERALE</b> .....	115
<b>Annexe</b> .....	118

## Introduction Générale

La chimie hétérocyclique a connu un essor considérable grâce au profil multi-appliqué que présente la majorité des composés hétérocycliques et particulièrement les hétérocycles oxygénés et azotés qui représentent une classe de composés très recherchés, en raison de leurs diversité structurale et de leurs multiples utilisations.

Le travail que nous présentons fait partie d'un ensemble de recherches réalisé dans notre laboratoire où les précurseurs employés sont en général des lactones qui sont, non seulement, doués d'un éventail de propriétés pharmacologiques mais constituent aussi un vaste domaine d'investigation en synthèse organique.

Ainsi, notre travail est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique des composés hétérocycliques qui dérivent du 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine. Ces composés sont bien connus pour leurs applications dans des domaines variés tels que la biologie, la pharmacologie et l'industrie. Rappelons que les coumarines et les pyran-2-ones forment une classe exceptionnelle de composés hétérocycliques oxygénés jouant un rôle clé dans le domaine médical en raison de leur diversité structurale et leurs propriétés pharmaceutiques. De nombreux dérivés de la coumarine constituent l'un des groupes les plus largement utilisés comme anti-VIH [1], anti-inflammatoire [2-4] et agents antioxydants [5,6]. Depuis des décennies, ces composés coumariniques ont été largement étudiés dans d'autres effets biologiques tels que les anticancéreux [7-10], et les antiviraux [11].

À la lumière de ces résultats biologiques potentiels, de nombreuses recherches sur ces dérivés ont été menées pour développer toute une multitude de procédures de synthèse principalement à l'aide des réactions de Perkin ou Knoevenagel [12-18]. Toutefois, des efforts supplémentaires scientifiques sont toujours à la recherche de nouveaux squelettes coumariniques utilisant des méthodes de synthèse plus souples et adéquates. Notre intérêt est axé plus particulièrement sur les transformations chimiques liés à la triacétique lactone (4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one, TAL) [19-21].

Ce travail de thèse débutera par la présentation de l'acteur à savoir 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine : par une étude bibliographique approfondie des moyens utilisés par le

passé pour améliorer la méthodologie de synthèse et les propriétés physico-chimiques de cette molécule.

En revanche, dans de notre travail personnel, la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine va être employée comme synthon de base dans la préparation de deux nouvelles familles hétérocycliques telles que les 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-diones et les 7-hydroxy-8-{(E)-[(Aryl)imino] methyl}-4-méthyl-2H-chromen-2-ones (bases de Schiff).

Le manuscrit s'articulera autour de quatre parties:

La première partie scindée en trois chapitres sera consacrée à la synthèse et à l'étude de la réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** vis à vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **3**, la 4-hydroxy- coumarine **4** et des composés à un méthylène actif. Le travail effectué dans cette partie a fait l'objet d'une publication internationale dans le Journal Tetrahedron letters [61].

- Le premier chapitre sera consacré à la synthèse et la caractérisation de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarin **2**.
- Dans le deuxième chapitre, nous examinerons l'action de la 4- hydroxy -6-méthyl -2-pyrone (TAL : **3**) et la 4-Hydroxy coumarine (**4**) sur la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine **2** via la condensation de Knoevenagel.
- Le troisième chapitre portera sur la réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** vis-à-vis des composés à un méthylène actif (acétoacétate d'éthyle, malonitrile et cyanoacétate d'éthyle).

La deuxième partie traitera quelques réactions de condensation des amines primaires aromatiques avec la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarin **2** qui donneront lieu aux 7-hydroxy-8-{(E)-[(Aryl)imino] methyl}-4-méthyl-2H-chromen-2-ones. Ces réactions seront réalisées sous deux modes de chauffage (reflux conventionnel et sous irradiation micro ondes).

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

A travers nos travaux antérieurs et ceux qui existent dans la littérature, nous savons que les  $\beta$ -dicétones existent en solution sous deux formes cétone et énolique. L'une des propriétés la plus intéressante est la conversion entre les deux formes qui se limite à deux formes tautomères céto-énoliques. La forme énolique est plus stable que la forme cétone en solution. L'équilibre tautomérique peut être testé par plusieurs facteurs (la polarité du solvant, les substituants, le pH, et l'irradiation sous la lumière UV).

Ainsi, la troisième partie nous la consacrerons à l'étude en absorption UV/Visible et en spectroscopie de fluorescence à une nouvelle  $\beta$ -dicétone **11** (4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione) synthétisée dans la première partie.

La 4<sup>ème</sup> partie sera consacrée à la synthèse des complexes à partir de deux molécules choisies (**11** et **33f**) parmi les produits précédemment synthétisés. Les complexes obtenus ont fait l'objet d'une étude approfondie (UV/Visible, IR, RMN et ATG).

Enfin, nous terminerons par une conclusion générale.

# Partie I

**Synthèse et réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy -  
4-methyl-coumarine vis-à-vis des noyaux 2H-  
pyran-2-ones et des composés à méthylène actif**

# **Chapitre I**

## **Synthèse et caractérisation de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine**

## Synthèse et caractérisation de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine

### I-1-1/ Rappels bibliographiques

Plusieurs travaux ont été menés sur la formylation de la 7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **1** qui se fait habituellement avec de l'hexaméthylène tétramine au reflux de l'acide acétique durant plus de 6 heures de chauffage. Néanmoins, les stratégies déclarées n'ont pas échappé à la critique puisque cette réaction donne le plus souvent la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** avec des rendements très faibles [22-26] suite à de nombreuses difficultés dans sa purification. Cependant, des tentatives intéressantes ont été décrites par Panel et al [27] et Wei et al [28] obtenant jusqu'à 60% de rendement en composé **2**.

Nous avons ainsi repris cette réaction en suivant exactement les conditions signalées par la littérature [27,28], mais seulement 25% de rendement ont été atteint après 8 heures de temps de réaction, le produit final nous a nécessité plusieurs étapes de purification. Ces problèmes opérationnels nous ont conduits à étudier cette réaction de formylation dans les mêmes conditions mais en utilisant comme source de chauffage l'irradiation micro-ondes.

Ainsi, en appliquant au mélange de 7-hydroxy-4-méthyl-coumarin **1** et d'hexaméthylène tétramine une puissance de 300 W pendant 7 min puis 200 W pendant 4 min après l'addition de HCl (20%), le composé **2** est obtenu avec un rendement de 40%. La structure de ce dernier est confirmée sur la base des données physico-chimiques de la littérature [27,28].

### I-1-2/ Synthèse de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine

Pour réaliser la synthèse la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine nous avons synthétisé auparavant la 7-Hydroxy-4-méthyl-coumarine **1** en faisant réagir l'acétoacétate d'éthyle avec le résorcinol en présence de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (condensation de Peckman) [29].

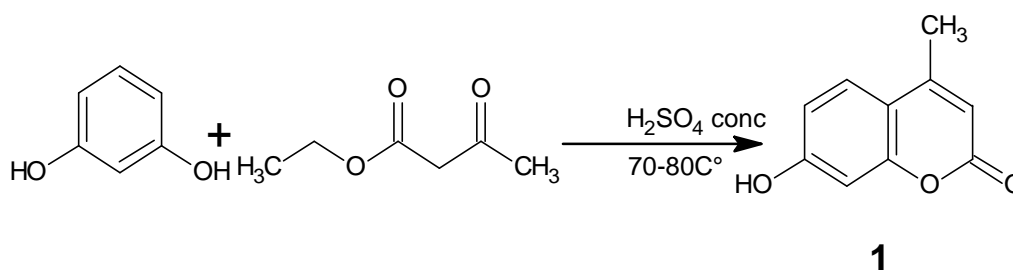
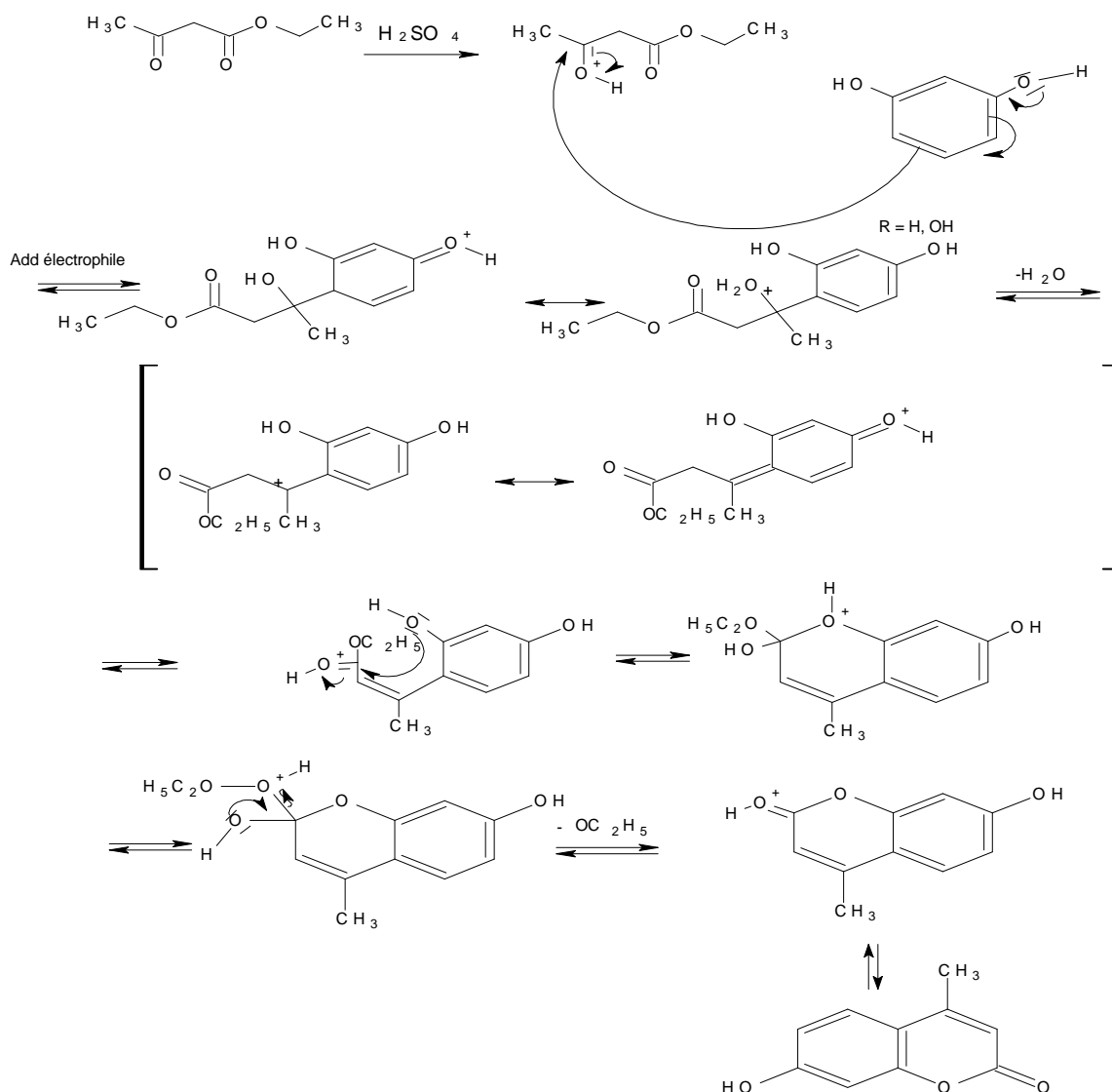


Schéma 1: synthèse de 7-Hydroxy-4-méthylcoumarine **1**

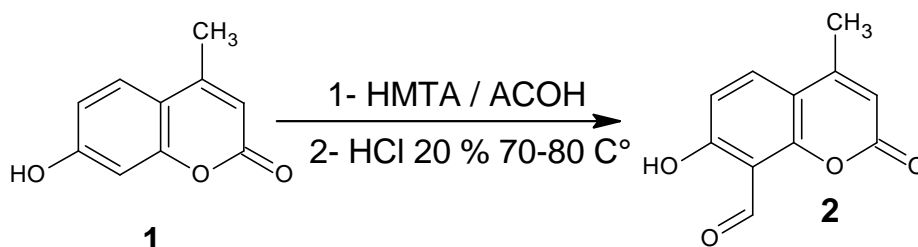
## I-1-2-1/ Mécanisme réactionnelle



La réaction de formylation de la 7-Hydroxy-4-methylcoumarine **1** a été réalisée selon deux modes de chauffage:

- Mode A : Chauffage au reflux thermique pendant 8 heures selon la méthode décrite dans la littérature [27,28] .( voir partie expérimentale page 42)
- Mode B: Chauffage sous irradiation micro-ondes à une puissance de 300 W pendant 7 min et 200 W pendant 4 min après addition de HCl (20%). Pour l'étape de purification du produit final, nous avons d'abord lavé à l'eau distillée le résidu puis recristallisé dans un mélange éthanol/ 1,4 dioxane (2v/1v). Cette méthode de synthèse est rapide et reproductible avec un rendement d'environ 40%. La structure du produit **2** est confirmée par les différents paramètres physico-chimiques et les méthodes

d'analyse en comparaison avec données de la littérature.( voir partie expérimentale page 42)



**Schéma 2: synthèse de 8-formyl-7-Hydroxy-4-méthylcoumarine 2**

### ***I-1-2-2/ Etude en spectrométrie de masse du composé 2***

Le spectre de masse de **2** montre le pic moléculaire M<sup>+</sup> à m/z = 204 (80 %) qui correspond à la formule brute C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>. Les pics caractéristiques de la 2-pyrone qui apparaissent à m/z = 85 (4%) et à m/z = 69 (17%) sont conservés. L'apparition de ces pics confirme la structure du composé **2** (**Fig 1**). (voir annexe I)

### ***I-1-2-3/ Etude en résonance magnétique nucléaire du <sup>1</sup>H du composé 2***

Le spectre RMN du proton est réalisé dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Proton: 300.13 MHz, en utilisant le CDCl<sub>3</sub> comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Dans le domaine des champs forts, nous observons des signaux caractéristiques du produit **2** :

- Un signal à δ = 2,44 ppm (S, 3H), correspondant aux trois protons équivalents du groupe CH<sub>3</sub> en 4,
- Un singulet à δ = 6,22 ppm (S, 1H), attribuable au proton éthylénique H (3).
- Deux doublets à δ = 6.90-6.93 et à 7.73-7.76 correspondant respectivement aux deux protons aromatiques H(6) et H(5) avec une constante de couplage identique à J = 9 Hz.

Dans le domaine des champs faibles, nous observons deux signaux :

- Un signal à  $\delta = 12.28$  ppm (Large, 1H) correspondant au proton O-H (7).
- Un autre signal à  $\delta = 10.64$  ppm (S, 1H), correspondant au proton H-C-9 de la fonction aldéhyde.

L'ensemble des caractéristiques spectrales du RMN  $^1\text{H}$  du composé **2** dans  $\text{CDCl}_3$  sont reportées dans le tableau 1:

**Tableau 1: Déplacements chimiques en  $^1\text{HRMN}$  du composé **2**.**

$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Nombre de protons	Attribution
2.44	s	3	3H (4)
6.22	s	1	1H (3)
6.9-6.93	d	1	1H (6) $J = 9$ Hz
7.73-7.76	d	1	1H (5) $J = 9$ Hz
10.64	s	1	1H (9)
12.28	s	1	1H (OH)

Le spectre indique ((**Fig 2**)) la présence d'un composé unique car l'intégration des signaux sont compatible avec le nombre total de protons.

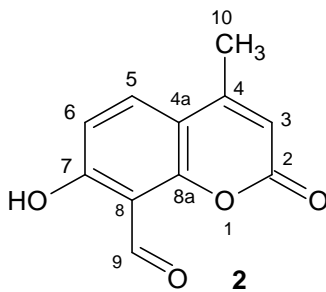
- La constante de couplage  $J = 9$  Hz confirme que nous avons deux hydrogènes éthyléniques voisins, Ces résultats confirment la structure du composé **2**.

#### ***I-1-2-4/ Etude en résonance magnétique nucléaire du $^{13}\text{C}$ du composé **2*****

Le spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  est réalisé dans un appareil Nujeol GSX 270 WB à 67,5 MHz pour le ( $^{13}\text{C}$ ), en utilisant le  $\text{CDCl}_3$  comme solvant. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Le nombre de signaux qui apparaissent sur le spectre (**Fig 3**) est en accord avec le nombre total de carbone de la molécule. En effet, le spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  dans  $\text{CDCl}_3$ , montre un signal à 18,76 ppm correspondant au groupe  $\text{CH}_3$  lié au carbone  $\text{C}_4$  du noyau 2-pyrone. Les signaux qui apparaissent à  $\delta = 191,7$  et à  $\delta = 159.2$  ppm sont attribuables aux carbones du

carbonyle (C=O) de la fonction aldéhyde C-9 et au carbone du carbonyle en C-2 de la 2-pyrone alors que le signal du carbone C-7 lié la fonction hydroxyle résonne à  $\delta = 163.9$  ppm. L'ensemble de ces résultats confirme la structure du composé **2**.



Dans le tableau 2, nous reportons les résultats obtenus :

**Tableau 2: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  du composé 2.**

$\delta$ (ppm)	18.76	109.29	111.64	112.24	113.72	133	150	155.55	159.17	164	191.7
Attribution	C <sub>10</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>4a</sub>	C <sub>8</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>8a</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>9</sub>

### ***I-1-2-5/ Etude spectroscopique UV et caractéristiques physico-chimiques :***

Les caractéristiques physico-chimiques et la bande d'absorbance UV-Visible sont mentionnées dans le tableau I.1.3 :

**Tableau 3: Données physico-chimiques bande d'absorbance UV-Visible de composé 2**

Mode de chauffage	Couleur	Rd % (lit)	Pf C° (lit)	Solvant	$\lambda$	Abs
A	Jaune pâle	15-20% (10-20%)	174-176 (174-176)	EtOH/dioxane	346-308	0.34-0.30
B	Jaune pâle	40%	174-176	EtOH/dioxane	364-308	0.34-0.30

**I-1-2-6/ Etude spectroscopique Infra-Rouge :**

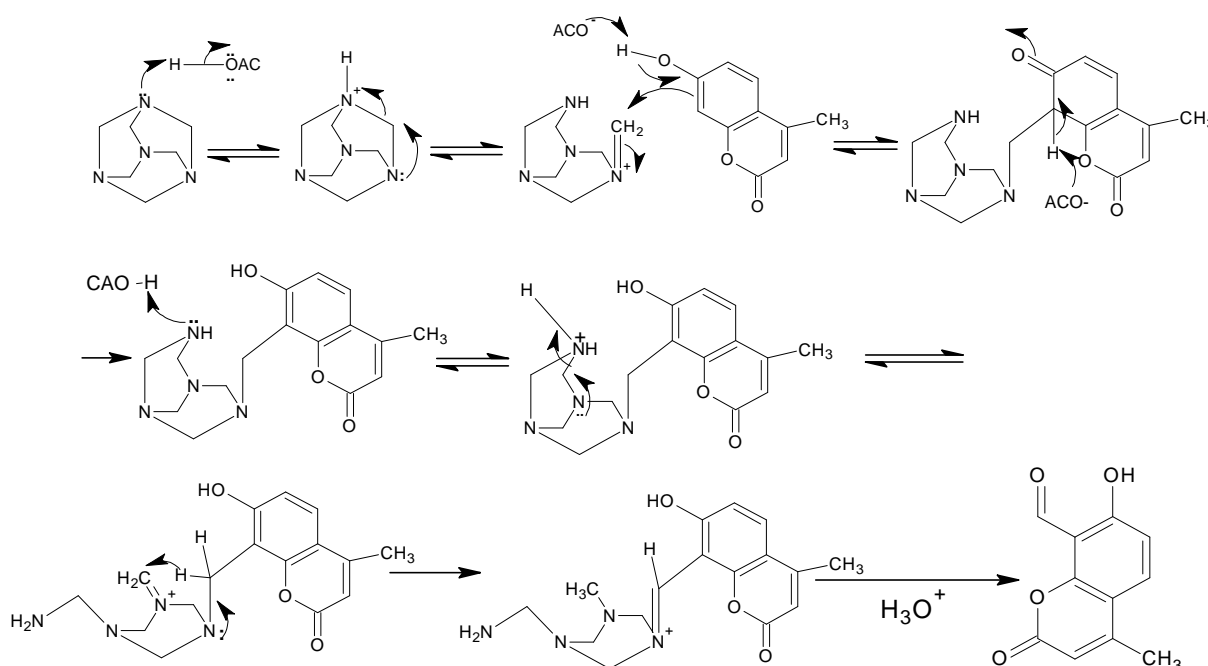
Le tableau suivant regroupe les fréquences (exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ ) des bandes de vibration des différentes fonctions du composé **2** :

**Tableau 4: Principales bandes de vibration IR du composé 2**

Composé	$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ ) (lit)	Attributions
<b>2</b>	3626 (3446)	Vibration de la fonction OH
	1626 (1644)	Vibration du groupe carbonyle C=O aldéhyde
	1593 (1594)	Vibration de C=C conjuguée avec le C=O pyronique
	1480 (1486)	Vibration de C=C du noyau aromatique

**I-1-2-7/ Mécanisme réactionnel :**

L'espèce électrophile dans cette réaction de substitution électrophile est l'ion iminium obtenu à partir d'hexaméthylène tétramine au contact de l'acide acétique. Cet ion iminium s'additionne à la 7-Hydroxy-4-méthylcoumarine pour donner après hydrolyse le composé **2** selon le mécanisme ci-dessous (schéma 3).

**Schéma 3 : mécanisme réactionnel du composé 2**

# Chapitre II

**Réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone et de la 4-hydroxy-coumarine.**

## **Réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone et de la 4-hydroxy-coumarine.**

### **I-2-1/ Introduction**

La 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone (acide triacétique lactone : TAL) **3** et la 4-hydroxy-coumarine **4** ont fait l'objet de nombreux travaux dans notre laboratoire [30-37]. Ces composés appartiennent à des classes importantes en chimie thérapeutique et constituent le squelette de base de nombreux composés naturels. Dans la chimie des hétérocycles, les coumarines occupant une importante classe de produits naturels et synthétiques manifestent des propriétés variées comme drogues ou encore comme marqueurs fluorescents en biochimie. Ce qui est intéressant pour les chimistes organiciens c'est que ces coumarines sont souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse organique [38, 39].

Dans notre laboratoire, la réactivité des aldéhydes aromatiques vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (TAL) **3** et la 4-hydroxy coumarine **4** a été largement étudiée en se basant sur des méthodes tirées de la littérature [40, 41].

Pour notre part et compte tenu des différents résultats obtenus dans nos travaux antérieurs, nous étudierons la réactivité du 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine vis-à-vis de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone et de la 4-hydroxy coumarine.

### **I-2-2/ Action de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **3** sur la 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine **2****

L'action des aldéhydes aromatiques sur les 2-pyrones a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature [30-33, 42-49], ces auteurs ont montrés que la 4-hydroxy -6-méthyl-2-pyrone (TAL) réagit avec les aldéhydes aromatiques selon les conditions Knoevenagel [50] pour donner des aryles bis (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) méthanes, type **6** obtenus par une addition du type Michael d'une seconde molécule de TAL sur les intermédiaires électrophiles du type **5**. Ces intermédiaires n'ont jamais été isolés, par contre ils peuvent être piégés par du thiophénol pour donner des aryles (4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl) phényl thiométhane **7**[32, 49].

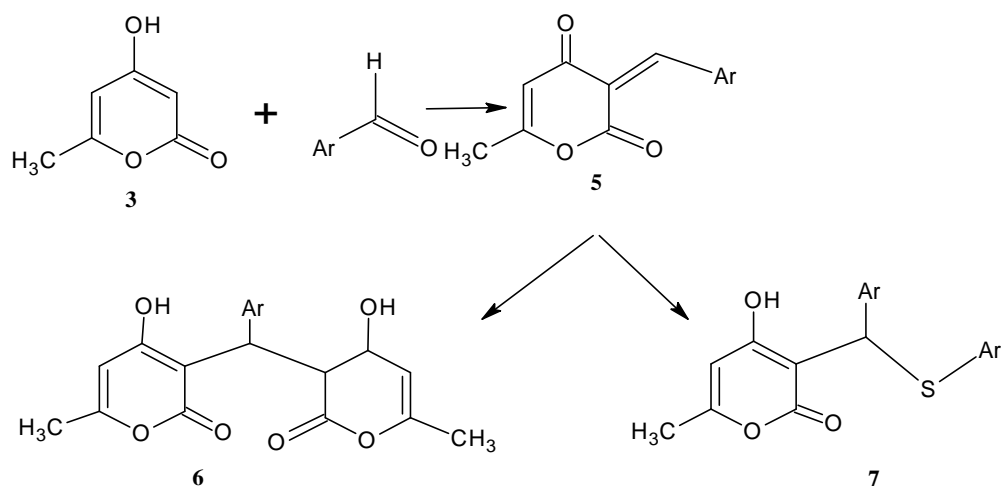


Schéma 1

Dans nos travaux antérieurs, nous avons montré que la condensation de l'acide triacétique lactone (TAL) **3** avec le salicylaldéhyde donne la 3-acétoacétyl coumarine suite à une condensation de Knoevenagel et une translactonisation intramoléculaire [19-21]. A notre connaissance P. de March et al [42-46] ont été les premiers auteurs à décrire cette réaction de translactonisation intramoléculaire en traitant la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **3** par un équivalent de 2-hydroxy benzaldéhyde. Cette réaction réalisée en absence du catalyseur, en proportion équimolaire et au reflux de l'éthanol pendant deux heures conduit à la formation du composé 1-(2-oxo-2H-chromen-3-yl) butane-1,3-dione **8**.

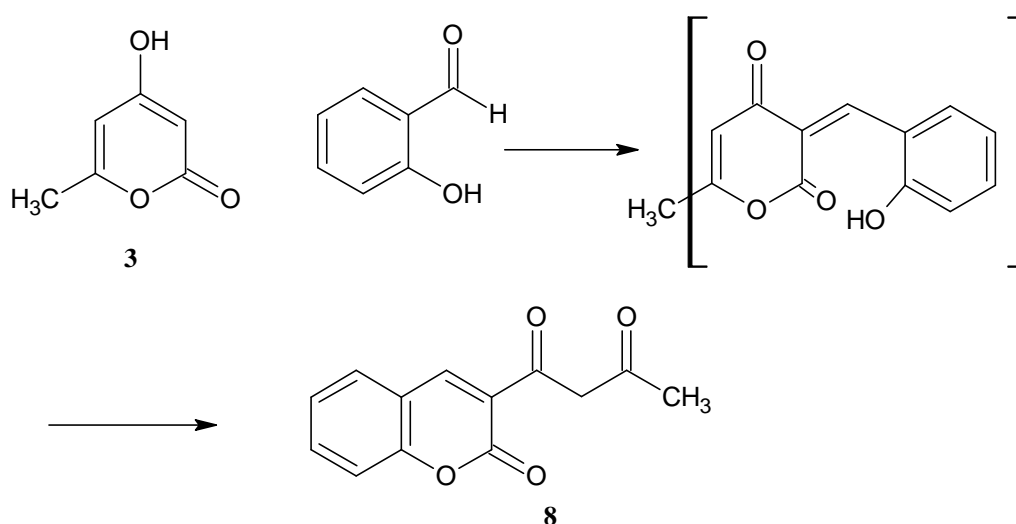
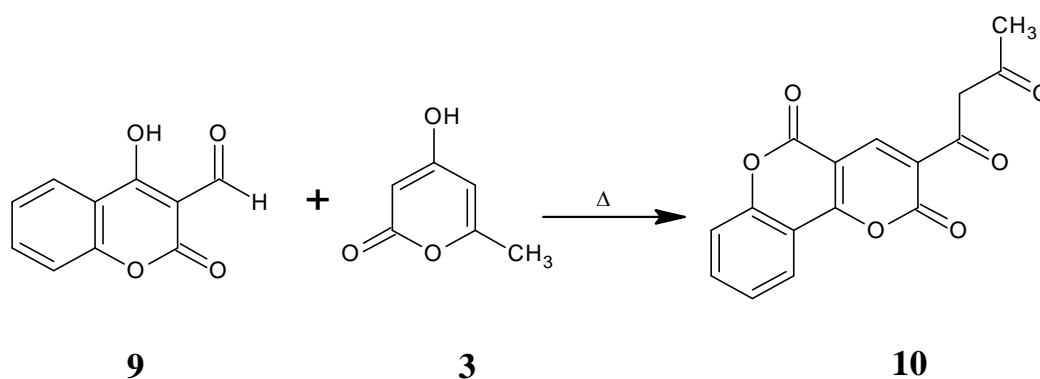


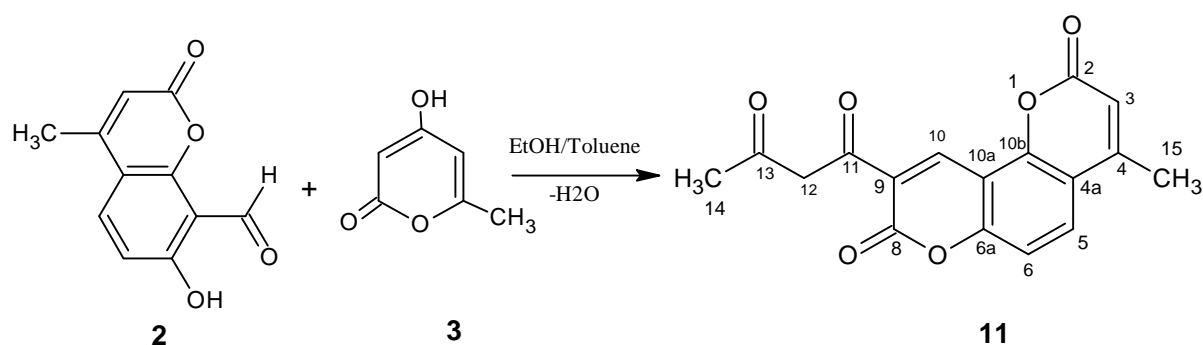
Schéma 2: Réaction de condensation de la TAL vis-à-vis du salicylaldéhyde

Plus récemment, la réaction de condensation de la TAL vis-à-vis du 3-formyl 4-hydroxy coumarine **9** a été décrite par Zeba N Sidiqi et al [51]. Ces derniers ont fait réagir 3-formyl 4-hydroxy coumarine **9** sur la TAL en proportion équimolaire au reflux de l'éthanol en absence de catalyseur, ils obtiennent le composé **10** suite à une translactonisation intramoléculaire.



**Schéma 3 : Réaction de condensation de la TAL vis-à-vis du 3-formyl 4-hydroxy coumarine**

Dans notre étude, une approche similaire a été effectuée pour synthétiser sélectivement 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2, 8-dione **11** qui à notre connaissance n'est pas été décrit dans la littérature. Le composé **11** est obtenu en faisant réagir la TAL **3** sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2**. La réaction se déroule à la température ambiante dans un mélange de solvant éthanol/toluène en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine (Schéma 4).



**Schéma 4: Synthèse du composé 11**

### ***I-2-2-1 / Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES):***

L'électrospray est un processus d'ionisation qui se produit en phase liquide et à pression atmosphérique. Son principe est le suivant :

Les substances sont dissoutes dans une solution hydro alcoolique ou eau-acétonitrile dans laquelle sont habituellement ajoutés des composés qui augmentent la conductivité (par exemple : 0,1 % en acide acétique ou trifluoracétique ou de 2 à 50 mM d'acétate d'ammonium). Cette solution est introduite dans un capillaire d'acier inoxydable (50µm de diamètre) porté à un potentiel élevé (entre 3 et 5 kV). Sous l'action conjuguée du champ électrique et d'un courant gazeux co-axial (azote ou anhydride carbonique), la solution forme un cône dynamique à l'extrémité du capillaire, appelé « cône de Taylor ». Lorsque la charge de la solution qui forme le cône de Taylor s'approche de la limite de Rayleigh\*, celui-ci s'allonge formant alors un filament liquide. Il finit par se détacher et se disperse sous forme gouttelettes d'un diamètre nominal de 1-2 µm. La solution est donc transformée en un nuage de fines gouttelettes (nébulisat) chargées. L'évaporation du solvant contenu dans ces gouttelettes va provoquer leurs rétrécissements jusqu'au moment où les forces coulombiennes répulsives vont approcher le niveau des forces de cohésion de celles-ci et provoquer leurs explosion.

La MS-ES existe sous deux modes :

- le mode positif ES+ est également applicable à des molécules ne possédant aucun site ionisable grâce à la formation d'adduits de sodium, potassium, ammonium ou autre. Les spectres correspondent généralement à une distribution statistique de pics consécutifs caractérisant des ions moléculaires plusieurs chargés par protonation  $(M+zH)^{z+}$ , par des cations  $(M+zN)^{z+}$  ou par  $(M+yH+zN)^{(y+z)+}$  avec N= Na, K, Ca....,
- le mode négatif ES- est applicable à toutes les molécules qui possèdent des sites ionisables qui sont aptes à céder un proton  $H^+$  ou un cation.

Le spectre de masse (**fig.4**). montre qu'il ya eu condensation de la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **3** avec la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine suivie de l'élimination d'une molécule d'eau par la présence de deux ions moléculaires  $[M + Na]^+$  à  $m/z = 335$  et  $[M + 2Na]^+$  à  $m/z = 357$ . Ce résultat a été confirmé par une analyse élémentaire de **11** qui a confirmé sa formule brute moléculaire exacte :  $C_{17}H_{12}O_6$ .

### I-2-2-2 / Etude en spectroscopie RMN du $^1\text{H}$

Dans cette partie tous les spectres RMN du  $^1\text{H}$  sont réalisés dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Proton: 300.13 MHz, en utilisant le  $\text{CDCl}_3$  comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS). Sauf indications contraires nous utilisons cet appareil pour l'ensemble de nos analyses.

Le spectre RMN du proton du composé **11**(Fig 5) se caractérise par les déplacements chimiques significatifs de la forme céto-énolique du groupement acétoacétyle [34-36, 52, 53,58].

En effet, la présence d'un tel groupe donne en RMN du proton deux signaux : à  $\delta=4,20$  ppm ( $\text{CH}_2$ , dione) et à  $\delta= 6, 98$  ppm (CH, éno). Les deux signaux à 2,29 et 2,50 ppm sont attribués aux protons des deux groupements méthyles. Deux autres signaux sous forme de doublets sont observés à 7,29 et 7,83 ppm attribuables respectivement aux protons aromatiques adjacents H-6 et H-5. Deux autres singulets caractéristiques apparaissant à 6,36 et 9,20 ppm sont dues respectivement aux protons H-3 et H-10 liés aux deux cycles pyran-2-ones. Enfin, l'apparition d'un proton hydroxyle à 15,73 ppm suggère la prédominance de la forme énolique du groupement acétoacétyle (en solution  $\text{CDCl}_3$ ), cette valeur élevée de la fréquence explique la forte liaison hydrogène intramoléculaire avec l'oxygène du groupe carbonyle C-11.

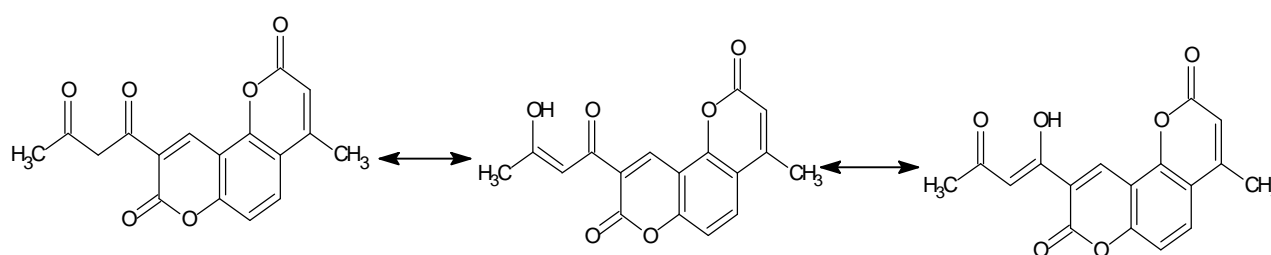


Schéma 5: forme céto-énolique du composé 11

Dans le tableau 2, nous reportons les résultats enregistrés :

**Tableau 1 : déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  du composé 11**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,29	s	$\text{CH}_3$ (14)
2.5	s	$\text{CH}_3$ (15)
4.2	s	$\text{CH}_2$ ( dione 12)
6. 36	s	CH (3)
6.98	s	CH (éno1 12)
7.29	d	CH (6) $J = 9 \text{ Hz}$
7.83	d	CH (5) $J = 9 \text{ Hz}$
9.2	s	CH (10)
15.7	s	OH (éno1)

### ***I-2-2-3 / Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$ avec HSQC et HMBC :***

Les spectres RMN du  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans un appareil Spectromètre Bruker Avance 300, Carbone: 75.47 MHz, en utilisant le  $\text{CDCl}_3$  comme solvant et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du tétraméthylsilane (TMS).

Le spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  (**Fig 6**). présente deux signaux à 170,6 et 200,2 ppm attribuables respectivement aux groupes carbonyle C-11 et C-13 de la forme éno1ique du groupe acétoacéty1e. Il est également possible d'observer les deux signaux des groupes carbonyles C-8 et C-2 des cycles pyran-2-ones à 158,9 et 156,9 ppm.

Une analyse minutieuse du spectre HSQC nous a aidé à affecter tous les carbones protonés, tandis que les connectivités rencontrées dans le spectre HMBC confirment sans ambiguïté la structure du composé **11** permettant l'affectation de tous les carbones des groupes carbonyles et les carbones quaternaires (**Fig 7-10**).

Dans le tableau 2, nous reportons les résultats du spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  avec HSQC et HMBC :

**Tableau 2: Déplacements chimiques en RMN  $^{13}\text{C}$  et RMN du  $^1\text{H}$  avec HSQC et HMBC du composé 11**

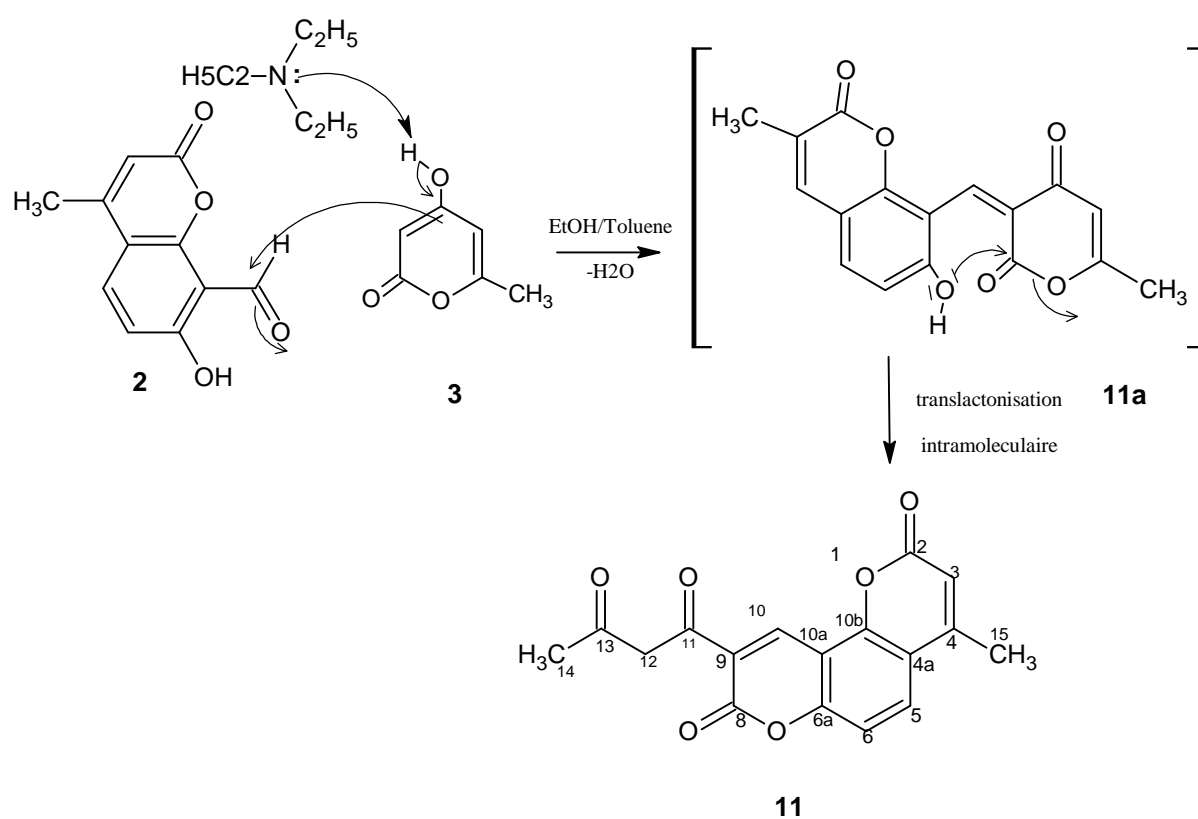
N°du carbone	$\delta^{13}\text{C}$ (ppm)	$\delta^1\text{H}$ (ppm)	HSQC H-C ( $^1\text{J}$ )	HMBC H-C ( $^2\text{J}, ^3\text{J}$ )
C2	158.9			H-(3)
C3	114.4	6.36	H-C-(3)	
C4	152			H-(5), H-(15), H-(3)
C4a	115.9			H-(5), H-(3), H-(6), (H15)
C5	129.1	6.98	H-C-(5)	
C6	112.5	7.29	H-C-(6)	
C6a	155.8			H-(5), H-(6), H-(10)
C8	156.9			H-(10)
C9	120			H-(12), H-(12)
C10	138.8	9.2	H-C-(10)	
C10a	108.4			H-(6), H-(10)
C10b	150.8			H-(5), H-(10)
C11	170.6			H-(12)
C12	101.8			
C13	200.2			H-(12) dione, H-C-(OH), H-(14)
C14	27.7	2.29	H-C-(14)	
C15	18.9		H-C-(15)	

#### *I-2-2-4/ Etude en infra rouge :*

Le tableau suivant regroupe les fréquences (exprimées en  $\text{cm}^{-1}$ ) des bandes de vibration des fonctions C=O et C=C du composé **11** en suspension dans KBr.

**Tableau 3: Bandes de vibration IR de composé 11**

Attribution	OH enol	C-H	C=O(pyrone)	C=O	C=C ( ar)	C-O
$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	3433	2923	1739	1618	1571	1091

**I-2-2-5 / Mécanisme réactionnel:****Schéma 6: mécanisme réactionnel du composé 11**

*Remarque : La réaction de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine 2 avec la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone implique une première condensation de Knoevenagel pour donner l'intermédiaire 11a qui par une translactonisation intramoléculaire provoque l'ouverture du cycle pyronique avec formation du composé 11.*

### **I-2-3 / Action de la 4-Hydroxy-coumarine sur 8-formyl-7-hydroxy-4-methyl coumarine :**

#### ***I-2-3-1/Rappels bibliographiques***

La condensation des aldéhydes aromatiques vis-à-vis de la 4-hydroxy-coumarine **4** a fait l'objet de nombreux travaux dans la littérature [42, 54, 55, 56]. Ces auteurs ont montré que la 4-hydroxy-coumarine réagit avec les aldéhydes aromatiques  $\alpha$ -hydroxylés selon la réaction de translactonisation intramoléculaire [57]. Dans notre laboratoire, cette réaction a été reprise par trois voies de synthèse différentes [58].

#### ***I-2-3-2/Condensation de la 4-hydroxy coumarine avec la 8-formyl -7-hydroxy -4-methyl coumarine***

A notre connaissance, la condensation du 8-formyl -7-hydroxy -4-methyl coumarine **2** avec la 4-hydroxy coumarine **4** n'a pas été décrite dans la littérature.

Au reflux du toluène et en présence d'une amine tertiaire, le mélange équimolaire des composés **2** et **4** donne lieu à la formation d'un seul produit. Deux mécanismes peuvent être envisagés selon le schéma 1:

- Soit une condensation entre une molécule de 4-hydroxy coumarine **4** et une molécule de 8-formyl -7-hydroxy -4-methyl coumarine **2** suivie d'une réaction de translactonisation intramoléculaire pour donner lieu à la formation du composé **13**.
- Soit au contraire le 8-formyl -7-hydroxy -4-methyl coumarine **2** réagit avec deux molécules de **4** pour former le composé **12**.

Pour trancher entre ces deux structures, nous avons effectué plusieurs analyses spectroscopiques afin de définir la structure exacte du composé obtenu.

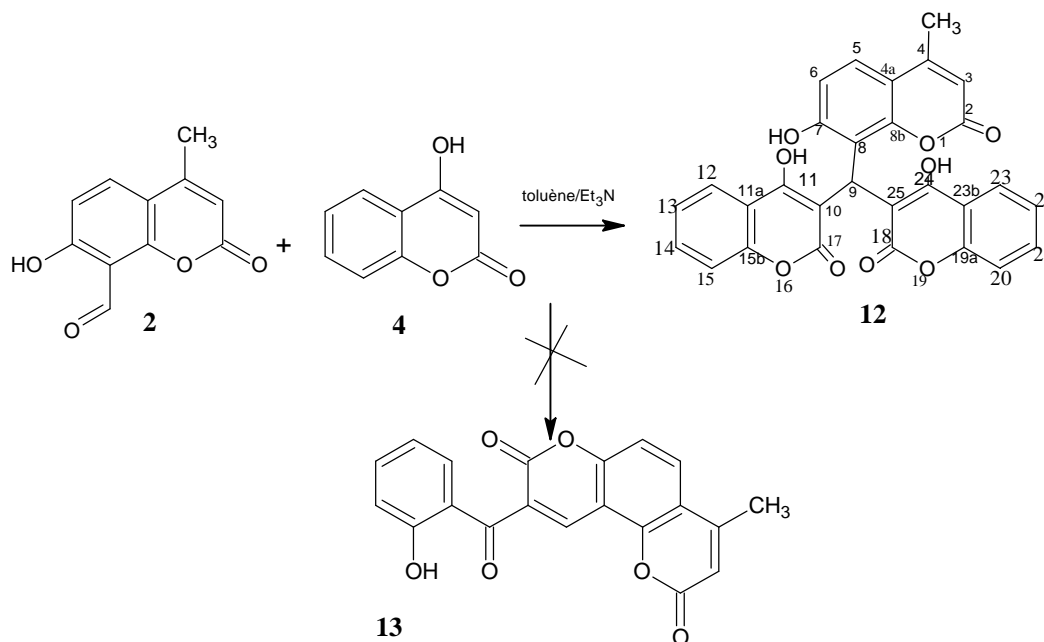


Schéma 7: Synthèse du composé 12

### *I-2-3-2-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES):*

La réaction de **2** avec la 4-hydroxy coumarine dans le toluène et en présence d'une quantité catalytique de triéthylamine donne un seul produit, son spectre de masse a donné deux ions moléculaires de forte intensité à  $m/z$  511 ( $M+H$ )<sup>+</sup> et à  $m/z$  533 ( $M+Na$ )<sup>+</sup> indiquant l'incorporation de deux molécules de 4-hydroxycoumarine et l'élimination d'une molécule H<sub>2</sub>O (Fig 11).

### *I-2-3-2-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H*

Le spectre RMN du <sup>1</sup>H (Fig 12) montre tous les signaux caractéristiques du noyau chromène. L'hydroxyle phénolique apparaît dans le domaine de l'eau du DMSO à 3.35 ppm. Deux singulets ont été observés à 5.96 et à 6.32 attribuables aux protons H-C<sub>3</sub> et H-C<sub>9</sub>. L'absence du pic large à  $\delta$  = 10.64 ppm correspondant au proton du groupe formyle en position C-9 confirme la réaction de condensation. Le signal à  $\delta$  = 12.7 ppm (S, 1H) est attribuable au proton du groupement hydroxyle pyronique. Le nombre total de protons enregistrés dans le spectre RMN <sup>1</sup>H est compatible avec le nombre total de protons de la structure **12**.

Dans le tableau 4 nous reportons les résultats enregistrés :

**Tableau 4 : déplacements chimiques en RMN  $^1\text{H}$  du composé 12**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2,3	s	CH <sub>3</sub> (4)
3.35	s	OH(phénolique)
5.96	s	CH (3)
6.31	s	CH(9)
6.64-6.67	d	CH (5)
7.16-7.21	t	2H Ar
7.31-7.34	d	CH (6)
7.41-7.47	t	4 H –Ar
7.77-7.80	d	2H Ar
12.7	s	OH (pyrone)

### *I-2-3-2-3/ Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$*

Dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (**Fig 13**) nous remarquons que tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones du composé **12**. On observe deux signaux à 168,2 et 164 ppm attribuables respectivement au carbonyle C-11 et au carbone C-8. Deux autres signaux à 159,9 et 159,8 ppm sont dus aux groupements carbonyles des cycles pyran-2-ones qui C-2 et C-7. Le carbone 9 qui se trouve lié aux trois noyaux coumarinique apparaît à 103ppm. L'absence d'un signal aux environs de 180 à 190ppm attribuable au carbone du carbonyle extracyclique (C<sub>11</sub>=O) élimine la structure **13**.

Dans le tableau 5 on retrouve tous les déplacements chimiques du composé **12** en RMN du  $^{13}\text{C}$  :

**Tableau 5: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  du composé 12.**

$\delta$ (ppm)	Attributions	$\delta$ (ppm)	Attributions
18.4	$\text{CH}_3\text{-C}_4$	124.1	$\text{C}_{12}, \text{C}_{23}$
29.7	$\text{C}_9$	130.2	$\text{C}_{14}, \text{C}_{21}$
103.0	$\text{C}_{10}$ et $\text{C}_{23}$	152.2	$\text{C}_{8b}, \text{C}_{19a}$
109.5	$\text{C}_3$	153.3	$\text{C}_{15b}, \text{C}_4$
111.7	$\text{C}_6$	153.8	$\text{C}_7$
112.3	$\text{C}_{4a}$	159.8	$\text{C}_2$
115.2	$\text{C}_{11a}$ et $\text{C}_{25}$	159.9	$\text{C}_{18}$
117.8	$\text{C}_8$	164.0	$\text{C}_{17}$
120.4	$\text{C}_{15}$ et $\text{C}_{20}$	168.2	$\text{C}_{11}$
122.6	$\text{C}_5, \text{C}_{13}, \text{C}_{22}$		

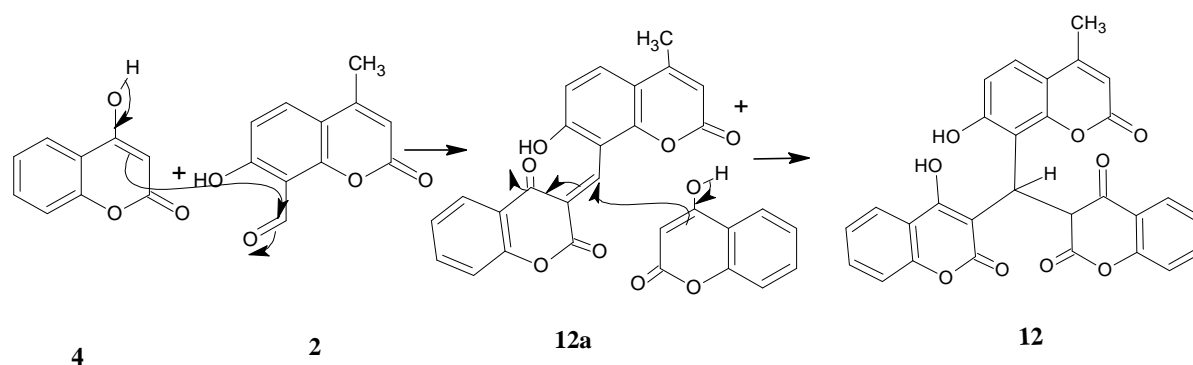
***I-2-3-2-4/ Etude en Infra- Rouge :***

**Tableau 6: bandes de vibration IR du composé 12**

Attribution	OH enol	C-H	C=O(pyrone)	C=O	C=C ( ar)	C-O
$\nu$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	2999	2913	1720	1638	1607	1091

*I-2-3-2-5/ Mécanisme réactionnel*

Contrairement au composé **11** obtenu par une réaction de translactonisation intramoléculaire, la condensation de la 4-hydroxy coumarine avec 8-formyl -7-hydroxy -4-méthyl coumarine donne un seul produit **12** issu d'une double condensation. Les résultats spectroscopiques ont montré que le composé **4** a réagi avec 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine **2** selon les conditions Knoevenagel [50] pour donner le composé **12** obtenu par une addition du type Michael d'une seconde molécule de **4** sur l'intermédiaire électrophile **12a** (schéma 8) :



**Schéma 8: Mécanisme de la formation du composé 12**

# Chapitre III

**Réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis des composés acycliques à méthylène actif**

## Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy - 4 -methyl-coumarine vis-à-vis des composés acycliques à méthylène actif

### I-3-1/ Introduction

La méthode classique pour la synthèse des 2-iminochromènes est la condensation Knoevenagel des aldéhydes salicyliques avec des composés à méthylène actif suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

Julija Volmajer et coll. [15,16] ont étudié l'action de ces composés à méthylène actif (malonitrile ou cyanoacétate d'éthyle) sur les ortho hydroxy- benzaldéhydes substitués selon le schéma ci-dessous.

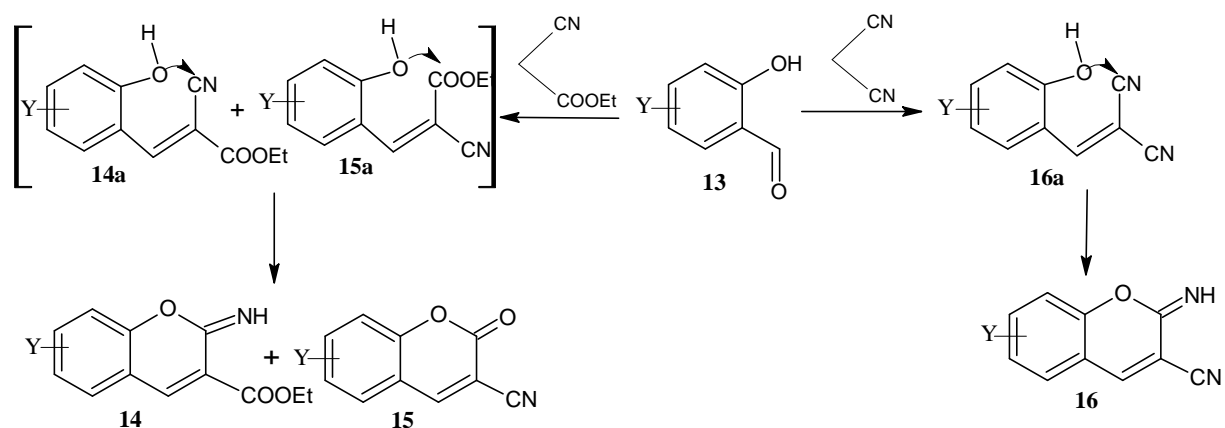


Schéma 1

Ces auteurs ont montré qu'avec le cyanoacétate d'éthyle, la réaction passe par deux intermédiaires styryles **14a**, **15a** et dans le cas du malonitrile c'est l'intermédiaire **16a** qui se forme (schéma 1). Les benzopyran-2-imines **16** sont obtenus par cyclisation spontanée entre le groupe hydroxy en position ortho et le groupement cyano de la chaîne latérale. En revanche, avec le cyanoacétate d'éthyle les benzopyran-2-imines **14** ont été obtenues en présence d'une quantité minoritaire en benzopyran-2-ones **15**. Ce résultat s'explique par le fait que la cyclisation s'est faite de manière préférentielle par la condensation du groupement ortho hydroxy avec le groupement nitrile. Ceci suggère que la réaction de Knoevenagel dans ce cas est stéréosélective pour donner le dérivé E-styryle **14a** comme le principal intermédiaire dans lequel le cycle aromatique et le groupe cyano sont sous une configuration cis, ce qui facilite une cyclisation sélective.

Pour notre part et compte tenu de tous ces résultats rapportés dans la littérature, nous nous sommes intéressés à étudier la réactivité du 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine vis-à-vis de ces composés acycliques à méthylène actif (l'acétoacétate d'éthyle, le malononitrile et le cyanoacetate d'éthyle).

L'utilisation de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** comme matière première dans cette étude pourra nous permettre un accès facile à une nouvelle série de 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-diones, via une condensation de Knoevenagel / cyclisation du procédé tandem. Il se trouve que des dérivés de la famille des pyranobenzopyranones ont été décrits comme photo réactifs envers l'ADN et présentent une activité antimicrobienne à l'abri de la lumière [59].

### **I-3-2 / Action de l'acétoacétate d'éthyle sur la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine :**

Suite à notre intérêt sur le comportement des pyran-2-ones présentant un méthylène actif cyclique(TAL) étudié dans le chapitre précédent, nous avons examiné la réaction de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarin **2** avec une quantité équivalente d'acétoacétate d'éthyle. La réaction a été réalisée en présence d'une quantité catalytique de pipéridine sous agitation à froid selon la méthode décrite par J. Volmajer [15]. Après deux heures de temps de réaction, seul le produit **17** s'est formé avec un très bon rendement (80%). Le produit obtenu est soumis aux différentes techniques d'analyse (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR et spectrométrie de Masse) pour la détermination de la structure.

#### ***I-3-2-1 / Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES):***

L'analyse du produit **17** en spectrométrie de masse électrospray, confirme la condensation d'une molécule d'acétoacétate d'éthyle avec élimination d'une molécule d'eau suivie d'une réaction de transestérification intramoléculaire. Ce composé a été détecté sous sa forme cationique  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  à  $m/z=293$ (**Fig.14**).

#### ***I-3-2-2 / Etude en spectroscopie RMN du proton***

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **17** présente deux signaux sous forme singulets à 2,48 et 2,50 ppm attribuables aux protons des deux groupes méthyle. Deux signaux sous forme de doublet sont observés à 7,46 et 8,10 ppm attribuables respectivement aux protons aromatiques

adjacents H-6 et H-5. Deux autres singulets caractéristiques apparaissant à 6.47 et 8.69 ppm sont dues aux protons H-3 et H-10 liés aux cycles pyran-2-ones (**Fig 15, 16**). Voir annexe I

Dans le tableau 1ci-dessous nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **17**.

**Tableau 1 : Déplacements chimiques en  $^1\text{H}$  RMN du composé 17**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2.48	s	$\text{CH}_3$ (acétyle)
2.50	s	$\text{CH}_3(4)$
6.47	s	H(3)
7.46	d	H (6)
8.10	d	H(5)
8.69	s	H (10)

### *I-3-2-3 / Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$*

Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **17**, pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$ , est caractérisé par la présence de deux signaux à 18,9 et à 30,6 ppm, qui sont attribués respectivement aux deux méthyles en position 4 et 11. Le signal le plus déblindé est attribuable au carbonyle acyclique du groupe acétyle qui apparaît à 195 ppm( $\text{C}_{11}$ ). Alors que les signaux correspondant aux carbonyles des cycles pyran-2-ones apparaissent à 158,2 et à 159,1 ppm ( $\text{C}_2$  et  $\text{C}_8$ ). Dans le tableau 2 on retrouve tous les déplacements chimiques du composé **17** en RMN du  $^{13}\text{C}$  (**Fig. 17**) :

**Tableau 2: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  du composé 17.**

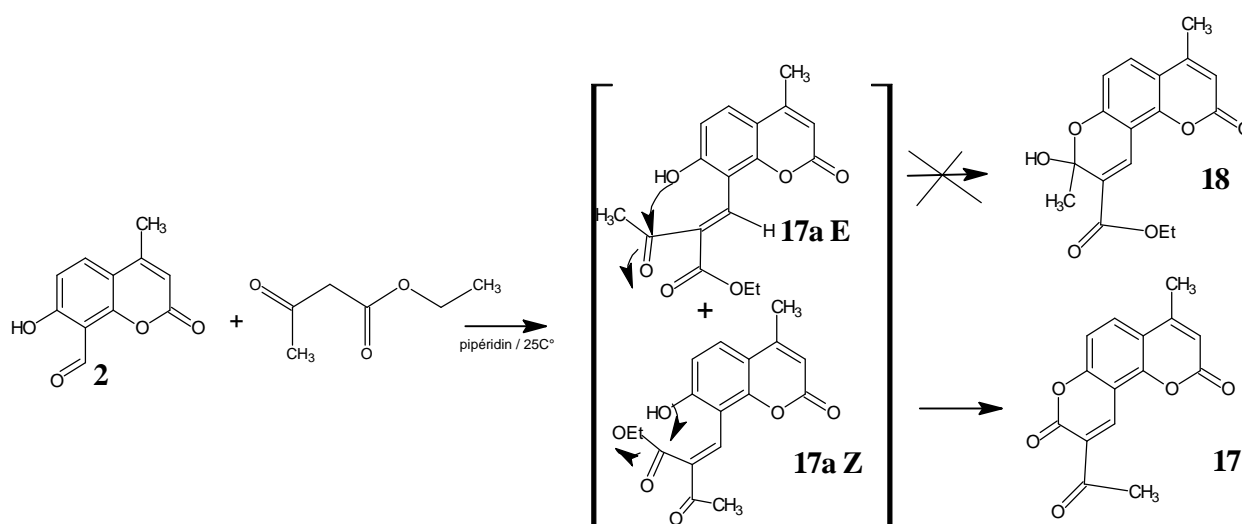
$\delta$ (ppm)	Attributions	$\delta$ (ppm)	Attributions
18.9	$\text{CH}_3\text{-C}_4$	139.8	$\text{C}_{10}$
30.6	$\text{CH}_3(\text{acétyle})$	151.2	$\text{C}_{10\text{b}}$
107.8	$\text{C}_{10\text{a}}$	154.0	$\text{C}_4$
113.9	$\text{C}_6$	156.7	$\text{C}_{6\text{a}}$
114.3	$\text{C}_3$	158.2	$\text{C}_8$
116.2	$\text{C}_{4\text{a}}$	159.1	$\text{C}_2$
124.8	$\text{C}_9$	195.0	$9\text{-COCH}_3$
131.5	$\text{C}_5$		

***I-3-2-4 / Mécanisme réactionnel:***

\* Rappel sur la réaction de Knoevenagel

Les condensations d'un composé portant un groupe méthylène actif, autre qu'un aldéhyde ou une cétone, avec un composé carbonylé sont nommées condensations de Knoevenagel [50]. A la différence des réactions de Wittig ou de Heck, qui conduisent à des enchaînements similaires, la réaction de Knoevenagel est une condensation purement thermique. Elle présente l'avantage d'être moins contraignante que les couplages organométalliques et ne produit que de l'eau comme produit secondaire. Les groupes méthylènes actifs étant plus acides que les aldéhydes ou les cétones, les bases utilisées comme catalyseurs sont plus faibles que celles nécessaires pour effectuer une aldolisation. La pipéridine, la diéthylamine et la triéthylamine sont parmi les catalyseurs les plus utilisés.

La condensation de Knoevenagel de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** avec l'acétoacétate d'éthyle peut être envisagée en passant par l'une des deux formes isomères (E et Z) de l'oléfine intermédiaire **17a**. Cependant, la réaction de transestérification intramoléculaire conduit directement au produit final **17** via l'intermédiaire **17a** de configuration Z (schéma: 2).



**Schéma 2 : Synthèse du composé 17**

### ***I-3-3 /Action du malononitrile sur la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine :***

Dans les mêmes conditions que la réaction précédente, l'action du malononitrile sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine conduit à la formation d'un seul produit pur avec un rendement de 80%. La structure du composé **19** a été déterminée sur la base des données spectrales (RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR et spectrométrie de masse).

#### ***I-3-3 -1/Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES):***

L'analyse du produit **19** en spectrométrie de masse électrospray, confirme la condensation d'une molécule de malononitrile avec élimination d'une molécule d'eau suivie d'une réaction de transestirification intramoléculaire. Le composé a été détecté sous sa forme cationique  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  à  $m/z= 275.04$  (**Fig. 18**). ( Voir annexe I )

#### ***I-3-3-2/ Etude en spectroscopie RMN du $^1\text{H}$***

Le spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **19** présente un signal à 2,50 ppm attribuable aux protons du méthyle en 4. Deux signaux sous forme de doublet sont observés à 6,95 et 7,77 ppm attribuables respectivement aux protons aromatiques adjacents H-6 et H-5. Deux autres singulets caractéristiques apparaissant à 6,32 et 8,37 ppm sont dues respectivement aux protons H-3 et H-10 liés aux cycles pyran-2-ones. Le signal à 8,10 ppm correspond au proton du groupe imine (H-N=C).

Dans le tableau 3 ci-dessous nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **19**.

**Tableau 3 : Déplacements chimiques en  $^1\text{H}$  RMN dans le DMSO- $d_6$  du composé 19**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
2.58	s	$\text{CH}_3$ (4)
6.32	s	H(3)
6.97	d	H(6)
7.77	d	H(5)
8.10	s	NH
8.37	s	H (10)

### I-3-3 -3/ Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$

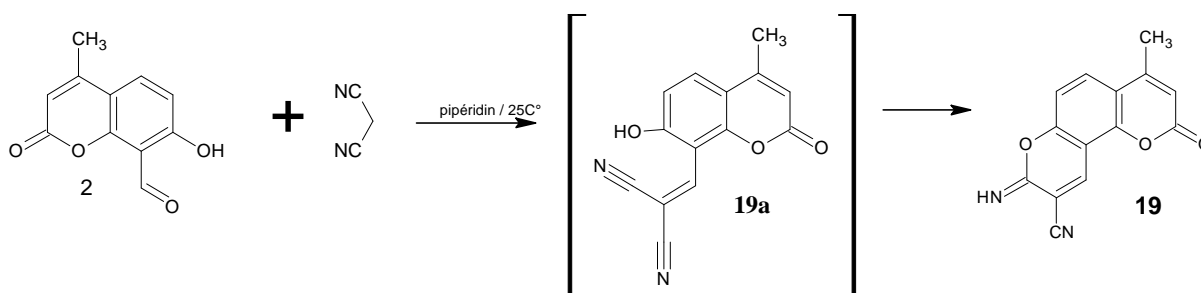
Dans le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  (Fig. 19) nous remarquons que tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones du composé **19**. Un seul signal caractéristique des deux groupes carbonyles C-8, C-2 des cycles pyran-2-one résonne à 158 ppm, le signal du carbone C-9 apparaît à 116 ppm alors que le signal correspondant à la fonction cyano apparaît 103 ppm (-CN). Dans le tableau 4 on retrouve tous les déplacements chimiques du composé **19** en RMN du  $^{13}\text{C}$  :

**Tableau 4: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  du composé 19.**

$\delta$ (ppm)	Attributions	$\delta$ (ppm)	Attributions
18.9	$\text{CH}_3\text{-C}_4$	132.0	$\text{C}_5$
103.0	CN	146.0	$\text{C}_{10}$
107.1	$\text{C}_{10a}$	150.0	$\text{C}_{10b}$
113.1	$\text{C}_6$	153.0	$\text{C}_4$
114.3	$\text{C}_3$ et $\text{C}_{4a}$	156.3	$\text{C}_{6a}$
116.0	$\text{C}_9$	158.0	$\text{C}_8$ et $\text{C}_2$

### I-3-3 -4/ Mécanisme réactionnel

La réaction de **2** avec le malononitrile conduit, après une réaction de Knoevenagel, à une hétérocyclisation spontanée du groupe 7-hydroxy sur la fonction cyano de l'intermédiaire **19a** donnant ainsi le 8-imino-4-méthyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carbonitrile **19** (schéma. 3).



**Schéma 3 : Synthèse du composé 19**

### I-3-3 -5/ Réaction d'hydrolyse du composé 19

L'hydrolyse du composé **19** dans l'acide chlorhydrique (4 N) donne le produit monohydrolysé **20**. La réaction a été menée sous irradiation de micro-ondes à 300 W pendant 4 min. En utilisant un temps de réaction de 9 min dans l'acide chlorhydrique plus concentré (12 N), le groupement cyano en position 9 s'hydrolyse en un acide carboxylique pour obtenir le composé **21** (85%, Schéma 4).

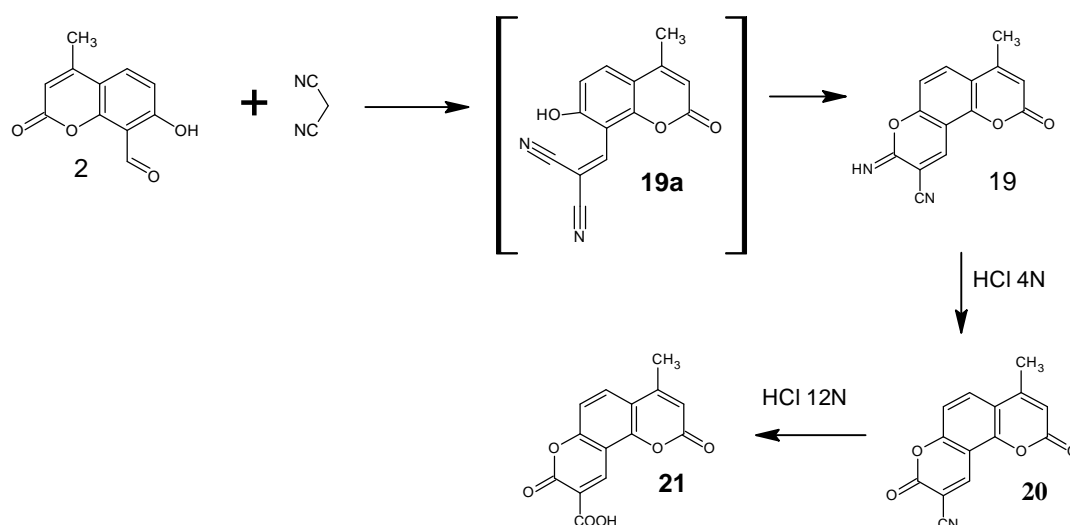


Schéma 4 : Réaction d'hydrolyse du composé 19

### I-3-3 5-1/ Etude en spectroscopie de masse des composés 20 et 21

Les spectres de masse des composés **20** et **21** montrent des pics moléculaires très intenses à  $m/z = 253$  et  $272$  qui confirment leurs formules brutes  $[C_{14}H_7NO_4]^+$  et  $[C_{14}H_8O_6]^+$  respectivement (Fig. 20 et 24). (Voir annexe I)

### I-3-3 5-2/ Etude en spectroscopie RMN du $^1H$

Dans les spectres de RMN  $^1H$  des composés **20** (Fig. 21 et 22) et **21** (Fig. 25 et 26) nous avons retrouvé la majorité des signaux caractéristiques du composé **19**, à l'exception du signal à 8.10 ppm dû au proton du groupement imine qui est absent ce qui confirme l'hydrolyse de cette fonction en un groupe carbonyle.

Dans le tableau 5 ci-dessous nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **20** et **21**.

**Tableau 5 : déplacements chimiques en  $^1\text{H}$  RMN dans le DMSO- $d_6$  du composé **20** et **21****

$\delta(\text{ppm})/\text{composé } 20$	Multiplicité	Attribution
2.50	s	$\text{CH}_3$ (4)
6.51	s	H(3)
7.44	d	H(6)
8.166	d	H(5)
9.15	s	H(10)

$\delta(\text{ppm})/\text{composé } 21$	Multiplicité	Attribution
2.48	s	$\text{CH}_3$ (4)
6.49	s	H(3)
7.44	d	H(6)
8.12	d	H(5)
8.78	s	H(10)

### *I-3-3 5-3/ Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$*

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  (**Fig. 23**) voir annexe I du composé **20** montre trois signaux caractéristiques suivants :

- Un signal à 102.7 ppm attribuable au carbone du groupe cyano.
- Deux signaux à 156.2 et 158.3 ppm attribuables respectivement aux deux carbonyles C-8 et C-2.

En revanche, le spectre de **21** montre trois signaux importants dont deux à 156.8 et 159.2 ppm dû aux carbonyles C-8 et C-2 et un troisième à 164 ppm caractéristique de la fonction acide (-COOH) (**Fig. 27 et 28**). (Voir annexe I)

Dans le tableau 6 on retrouve tous les déplacements chimiques des composés **20** et **21** en RMN du  $^{13}\text{C}$  :

**Tableau 6: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  des composés **20** et **21****

$\delta$ (ppm)/composé <b>20</b>	Attributions	$\delta$ (ppm)/ composé <b>21</b>	Attributions
18.3	$\text{CH}_3\text{-C}_4$	18.9	$\text{CH}_3\text{-C}_4$
102.7	CN	107.6	$\text{C}_{10a}$
107.0	$\text{C}_{10a}$	112.8	$\text{C}_6$
112.7	$\text{C}_6$	113.8	$\text{C}_3$
113.7	$\text{C}_3$	116.1	$\text{C}_{4a}$
114.1	$\text{C}_{4a}$	118.9	$\text{C}_9$
119.1	$\text{C}_9$	131.3	$\text{C}_5$
131.8	$\text{C}_{10}$	141.0	$\text{C}_{10}$
146.5	$\text{C}_5$	150.9	$\text{C}_{10b}$
149.9	$\text{C}_{10b}$	154.0	$\text{C}_4$
143.3	$\text{C}_4$	156.0	$\text{C}_{6a}$
155.5	$\text{C}_{6a}$	156.8	$\text{C}_8$
156.2	$\text{C}_8$	159.2	$\text{C}_2$
158.2	$\text{C}_2$	164.0	9-COOH

### **I-3-4/ Action du cyano acetoacétate d'éthyle sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine :**

Afin d'étudier et de comparer l'orientation de la transestérification par rapport à la hétérocyclisation iminocoumarine découlant à la fois de l'action de l'acétoacétate d'éthyle et du malononitrile sur **2**, nous avons testé la réaction du cyanoacétate d'éthyle sur le 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** dans des conditions similaires. Cette réaction peut donner lieu à la formation de l'un des deux composés **22** ou **23** issus de deux intermédiaires de configurations Z (**22b**) ou E (**22a**).

### ***I-3-4-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES):***

A la fin de la réaction un seul produit est isolé. Le spectre de masse de ce dernier révèle un ion moléculaire à  $m/z = 300$   $(M+H)^+$  compatible avec la formule moléculaire  $[C_{16}H_{13}NO_5 + H]^+$  (**Fig. 29**). (Voir annexe I)

### ***I-3-4-2/Etude en spectroscopie RMN du $^1H$***

Le spectre  $^1H$ NMR a montré un signal centré à 9,6 ppm attribué au proton  $H-N=C$ , un signal sous forme de quadruplet ( $J=7,2Hz$ ) à 4,37 ppm correspondant au  $CH_2$  ( $-CH_2CH_3$ ). Les protons du groupe  $CH_3$  ( $-CH_2CH_3$ ) ont été mis en évidence à 1,38 ppm sous forme de triplet ( $J=7,2Hz$ ). Le même spectre  $^1H$ NMR présente quatre autres signaux caractéristiques du noyau 4-méthyl-coumarine à 2,50 (4- $CH_3$ ), 6,32 (H-3), 6,95-6,98 (H-6) et 7,77-7,80 (H-5) ppm. Ces résultats sont compatibles avec la structure 8-imino-4-méthyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carboxylate **22**.

### ***I-3-4-3/ Etude en spectroscopie RMN du $^{13}C$***

Dans le spectre RMN  $^{13}C$ , tous les pics qui apparaissent sont compatibles avec les carbones de la structure **22**. En effet, nous relevons deux signaux caractéristiques des deux groupes carbonyles C-8, C-2 des cycles pyran-2-ones apparaissant respectivement à 158 et à 159.5 ppm. Un signal plus déblindé à 163.6 qui ne peut être attribué qu'au carbonyle de la fonction ester( $CO_2Et$ ) et trois autres signaux observés à 62.2, 18.9 et 14.2 ppm attribuables respectivement aux groupes  $-CH_2$  ( $-C_2H_5$ ), 4- $CH_3$  et au  $CH_3$ ( $-C_2H_5$ ) (**Fig 30**). (Voir annexe I)

### ***I-3-4-4/ Mécanisme réactionnel***

Tous les résultats des différentes analyses spectrales sont en faveur de la formation de l'imino coumarine **22**, dans ce cas la cyclisation préférentielle s'est faite par condensation intramoléculaire du groupe hydroxy en ortho et le groupe nitrile de la chaîne latérale ceci suggère que la réaction de Knoevenagel est stéréosélective pour donner le dérivé E-styryle **22a** comme le principal intermédiaire dans lequel le noyau aromatique et le groupe cyano sont sous une configuration cis, ce qui facilite ainsi une cyclisation sélective.

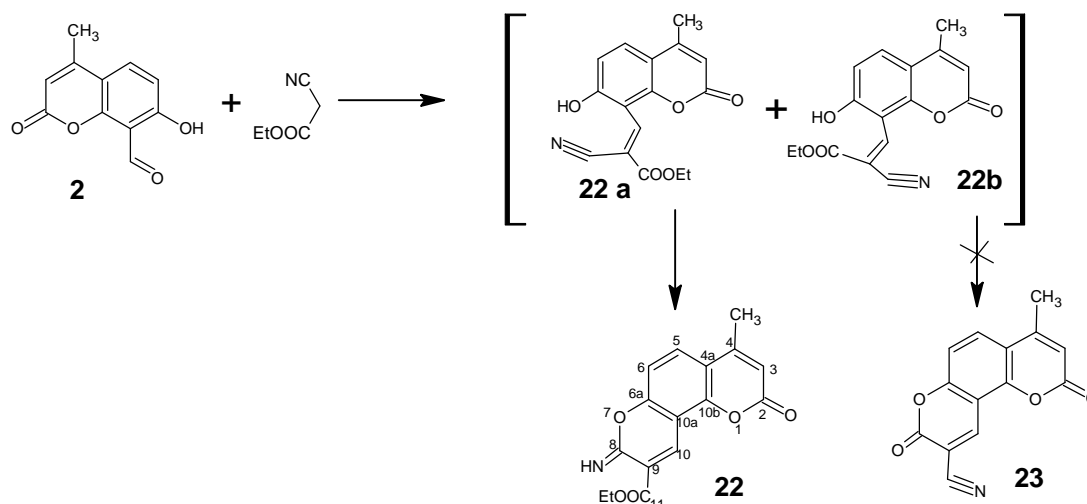


Schéma 5 : Synthèse du composé: 22

### *I-3-4-5/ Réaction d'hydrolyse du composé 22*

L'hydrolyse du 8-imino-4-méthyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carboxylate **22** par l'acide chlorhydrique 4 N sous irradiation micro-ondes (100 W/4 min) a permis l'obtention de l'éthyl 4-méthyl-2, 8-dioxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carboxylate **25**. Ce dernier soumis aux irradiations micro-ondes pendant 15 mn dans l'acide chlorhydrique 12 N se transforme en produit **21** (schéma 6). Rappelons que le produit **21** est obtenu précédemment à partir de l'hydrolyse du composé **19** (schéma 4).

#### *I-3-4-5-1/ Etude en spectroscopie de masse de 21 et 25*

Les spectres de masse des produits **21** et **25** révèlent chacun la présence d'un ion moléculaire intense à  $m/z = 253$  et à  $m/z = 323$  compatible chacun avec les formules moléculaires  $[C_{14}H_8O_6]^+$  et  $[C_{16}H_{12}O_6+Na]^+$  respectivement des composés **21** et **25**.

#### *I-3-4-5-2/ Etude en spectroscopie RMN du <sup>1</sup>H de 21 et 25*

Dans le spectre de RMN <sup>1</sup>H du composé **25** nous avons retrouvé tous les signaux caractéristiques du composé **22** à l'exception du signal dû au proton du groupe imine à 8.6 ppm ce qui confirme l'hydrolyse de la fonction imine en fonction carbonyle (**Fig. 32 et 33**). (Voir annexe I)

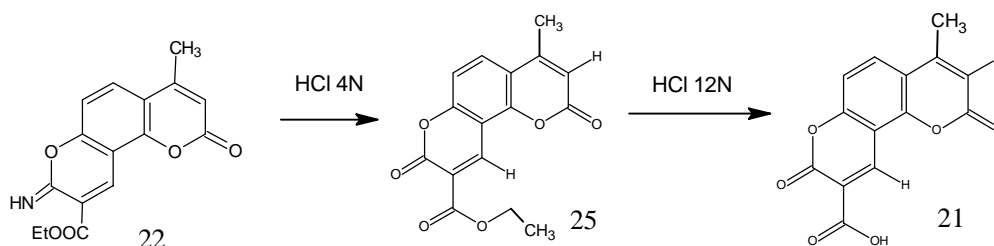
Dans le tableau 7 nous reportons tous les déplacements chimiques des protons du composé **25**.

**Tableau 7 : déplacements chimiques en  $^1\text{H}$  RMN dans le DMSO- $d_6$  du composé 25**

$\delta(\text{ppm})$	Multiplicité	Attribution
1.36	t	$\text{CH}_3$ ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ )
2.48	s	$\text{CH}_3(4)$
4.32	q	$\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$
6.49	s	H(3)
7.44	d	H(6)
8.11	d	H(5)
8.77	s	H(10)

### *I-3-4-5-3/ Etude en spectroscopie RMN du $^{13}\text{C}$ de 21 et 25*

Le spectre de RMN du  $^{13}\text{C}$  du composé **25** révèle deux signaux caractéristiques de la fonction ester du noyau pyronique à 156.2, 158.5 ppm attribuables respectivement aux deux carbonyles C-8 et C-2 et enfin le signal à 161.9 ppm correspondant au carbonyle de la fonction ester extra cyclique (-COOEt). En revanche, le spectre de **21** montre trois signaux importants dont deux à 156.8 et 159.2 ppm dû aux carbonyles C-8 et C-2 et un troisième à 164 ppm caractéristique de la fonction acide (-COOH (**Fig. 34, 35**)). (Voir annexe I)



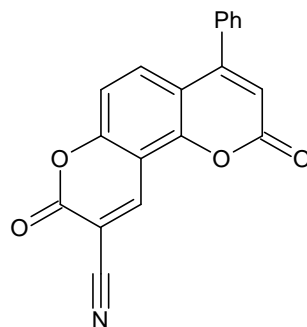
**Schéma 6 : 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> hydrolyse du composé 22**

Dans le tableau 8 on retrouve tous les déplacements chimiques du composé **25** en RMN du  $^{13}\text{C}$  :

**Tableau 8: Déplacements chimiques du  $^{13}\text{C}$  du composé 25.**

$\delta$ (ppm)	Attributions	$\delta$ (ppm)	Attributions
14.0	$\text{CH}_3(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	141.0	$\text{C}_{10}$
18.9	$\text{CH}_3\text{-C}_4$	150.4	$\text{C}_{10b}$
61.6	$\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{CH}_3)$	153.0	$\text{C}_4$
106.8	$\text{C}_{10a}$	155.0	$\text{C}_{6a}$
112.3	$\text{C}_6$	156.1	$\text{C}_8$
113.3	$\text{C}_3$	158.5	$\text{C}_2$
115.6	$\text{C}_{4a}$	161.9	$(\text{CO}_2\text{Et})$
117.6	$\text{C}_9$		
131.0	$\text{C}_5$		

Une réaction similaire a été décrite par Moskvina et Khilya [60] dont le résultat est complètement différent de ce que nous avons obtenu (composé **21**). En faisant réagir 8-formyl-7-hydroxy-4-phényl coumarine (composé similaire au composé **2**) avec le cyanoacétate d'éthyle en présence  $\text{NaHCO}_3$  comme catalyseur basique, ces derniers obtiennent le 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromen-4-phényl-9-carbonitrile **24** après une transestérification acide suivie d'une hydrolyse acide.



**Schéma 7 : 2,8-dioxo-4-phényl-2H, 8H-pyrano [2,3-f]chromene-9-carbonitrile , 24**

#### **I-4/ Conclusion de la partie I**

Dans ce travail, nous avons amélioré la réaction de formylation de 7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** en utilisant irradiation micro-ondes. Nous avons mis au point un protocole simple et reproductible pour la synthèse de ce dernier avec un rendement meilleur.

Nous avons montré les différentes transformations chimiques de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine en le faisant réagir sur la 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone comme méthylène actif cyclique et sur des composés à méthylène actif acycliques. Ces réactions nous ont conduits à la formation d'une nouvelle série fonctionnelle de 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-diones grâce à un processus de condensation de Knoevenagel et translactonisation intramoléculaire stéréosélective, transestérification ou hétérocyclisation. En revanche, avec la 4-hydroxy coumarine, un produit issu d'une double condensation a été isolé.

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## Partie expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Stuart Scientific SPM3. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés respectivement à 300.13 MHz sur Bruker DRX 300. Les points de fusion sont déterminés par un appareil Stuart Scientific SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker DRX 300. Carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO- $d_6$  et le  $\text{CDCl}_3$  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 électrospray ont été enregistrés sur un appareil DQUA en utilisant le NaI comme étalon interne pour la masse électrospray en mode positif. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Magna-IR 550 série II Nicolet (dans) utilisant le KBr. Les attributions des  $^{13}\text{C}$  sont réalisées en utilisant les couplages à 2D, JC/H à longues distances (HSQC et HMBC). Les spectres de masse sont obtenus à 70 eV. Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Cary 50 Scan UV-Visible dans l'acétonitrile. Comme colvant.

### 8-Formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine 2:

#### a) Chauffage classique

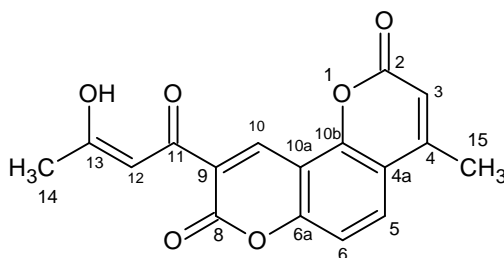
Une solution de 7-hydroxy-4-methylcoumarine **1** (5 g, 0,03 mole) et l'hexaméthylène tétramine (10 g, 0,09 mol) dans de l'acide acétique glacial (40 mL) est portée au reflux pendant 8h. Le mélange réactionnel ainsi formé est hydrolysé avec 20% d'HCl (75 mL) ensuite chauffé pendant 30 min à (70-80 °C) . Après refroidissement, la solution obtenue est extraite à l'éther éthylique. La solution d'éther a été évaporée. Après l'ajout du résidu d'évaporation sur de la glace pilée un précipité s'est formé, filtré et recristallisé dans un mélange d'éthanol /1,4-dioxane (v/v). Le produit **2** de couleur jaune pâle est obtenu avec un rendement de 25%; PF.174-176 °C (point de fusion 174-176° C).

#### b) Chauffage sous aux irradiation micro-ondes

Une solution de 7-hydroxy-4-methylcoumarine **1** (5 g, 0,03 mole) et l'hexaméthylène tétramine (10 g, 0,09 mole) dans de l'acide acétique glacial (40 mL) a été chauffée sous irradiation Micro-ondes à une puissance de 300W (pendant) durant 7 min. Le mélange réactionnel ainsi formé est hydrolysé avec HCl 20%(75 mL) ensuite chauffée pendant 4min sous l'irradiation micro-ondes à 200W. Après refroidissement, la solution a été extraite à l'éther éthylique.

Après évaporation Le résidu d'éther est versé sur de la glace pilée donne un solide jaune pâle qui a été recristallisé dans un mélange d'éthanol/1,4 dioxane (v/v). Le rendement de la réaction est de 40%; Pf. 174-176° C (point de fusion 174-176° C). UV,  $\lambda = 348 \text{ cm}^{-1}$ ; IR ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 3446, 1742, 1644, 1594;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.44 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 6.22 (s, 1H, H-3), 6.90-6.93 (d, 1H,  $J = 9 \text{ Hz}$ , H-6), 7.73-7.76 (d, 1H,  $J = 9 \text{ Hz}$ , H-5), 10.63 (s, 1H, HCO), 12.28 (s, 1H, OH);  $^{13}\text{C NMR}$ , ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.7 (C-4- $\text{CH}_3$ ), 109.3 (C-3), 111.6 (C-6), 112.2 (C-4a), 113.7 (C-8), 133.0 (C-5), 150.0 (C-8a), 155.5 (C-4), 159.2 (C-2), 164.0 (C-7), 191.7 (C-9); MS:  $m/z$  [(204), 80].

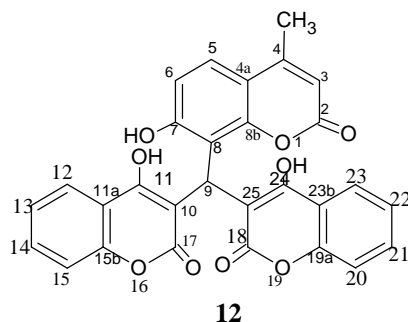
#### 4-Methyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano[2,3-f]chromene-2,8-dione 11.



11

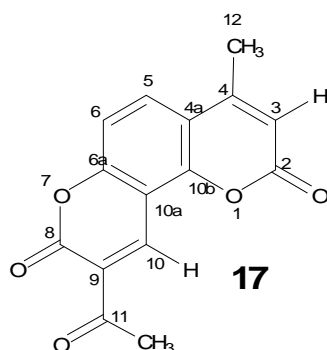
Une solution de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** (2,04 g, 0,01 mole) dans le toluène (10 mL) et de la 4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one **3** (1,26 g, 0,01 mole) dans l'éthanol (10 mL) avec quelques gouttes de triéthylamine a été agitée à température ambiante pendant 2 h. Après la fin de la réaction, le précipité a été filtré et recristallisé dans le DMF. Ce composé a été obtenu sous forme d'une poudre jaune avec un rendement de 70%; Pf. 252 °C; UV ( $\lambda$ ): 360  $\text{cm}^{-1}$ ; IR ( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 3433, 3057, 2923, 1739, 1618, 1091;  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2.29 (s, 3H, H-14), 2.50 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 6.36 (s, 1H, H-3), 6.98 (s, H, H-12, enol), 7.30 (d, 1H,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , H-6), 7.84 (d, 1H,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , H-5), 9.20 (s, H, H-10), 15.70 (s, 1H, 13-OH);  $^{13}\text{C NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  18.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 27.7 (C-14), 101.8 (C-12), 108.4 (C-10a), 112.5 (C-6), 114.4 (C-3), 115.9 (C-4a), 120.9 (C-9), 129.1 (C-5), 138.8 (C-10), 150.8 (C-10b), 152.0 (C-4), 155.8 (C-6a), 156.9 (C-8), 158.9 (C-2), 170.6 (C-11), 200.2 (C-13). HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  calcd pour  $[\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_6 + \text{Na}]^+ = 335.0532$ , Anal. Calc de  $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_6$ : C 65.39, H 3.87. Trouvée: C 65.43, H 4.02%.

**9-[(2-Hydroxyphenyl) carbonyl]-4-methyl-2H, 8H-pyrano [2, 3-f]chromene-2, 8-dione 12.**



Une solution de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine **2** (2,04g, 0,010mole) et de 4-hydroxy-coumarine-2-one **4** (1,66g, 0,010 mole) dans le toluène(10 mL) avec quelques gouttes de triéthylamine a été portée au reflux sous agitation pendant 1h 30 min, après l'achèvement de la réaction, le précipité obtenu a été filtré puis lavé avec de l'éthanol chaud , le composé résultant est rose clair avec un rendement de 75%; Pf.190C °; UV,  $\lambda = 309 \text{ cm}^{-1}$ ; IR( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ) 2999, 2913, 1720, 1638, 1606, 1078;  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  2.30 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 3.35(s,1H, OH phénolique), 5.96 (s,1H, H-9), 6. 32(S, 1H, H-3), 6.64- 6.67 (d,1H,  $J = 9 \text{ Hz}$ , H-6), 7.16-7.21(m, 4H,H-Ar), 7.31-7.34 (d,1H,  $J = 9 \text{ Hz}$ , H-5), 7.41-7.47(t, 2H, H-Ar), 7.77-7.80 (d, 2H, H-Ar), 7.1-7.5 (m,5H, H-Ar), 12.50 (s,1H, OH, pyronique);  $^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- $d_6$ ),  $\delta$  18.9 (C-4, $\text{CH}_3$ ), 29.7 (C-9), 103,0 (C-3, C-23b), 109.5 (C-3), 111,7 (C-6),112,0 (C-4a) 115.2(C-11a, C-25), 117.8(C-8), 120,0 (C-15, C-20), 122.6(C-5, C-13, C-22), 124,1 (C-12, C-23), 130.2(C-14, C-21),152,0 (C-15b, C-19a), 153,0 (C-8b), 153.8 (C-4), 159.8 (C-7), 159.9 (C-2), 164,0 (C-8), 168.2(C-11); ESI(+)- MS:  $m/z$  511 [(M+H) $^+$ , 23 %], 533 [(M+Na,100) $^+$ ]. Anal. Calc de  $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{O}_6$ : C, 68.97; H, 3.47.Trouvée: C, 68.94; H, 3.44.

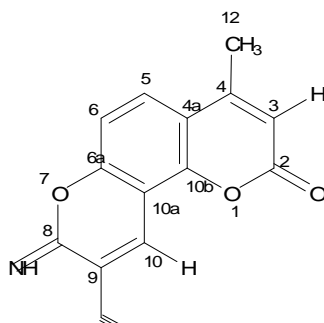
**9-Acetyl-4-methyl-2H, 8H-pyrano [2,3-f]chromene-2,8-dione 17.**



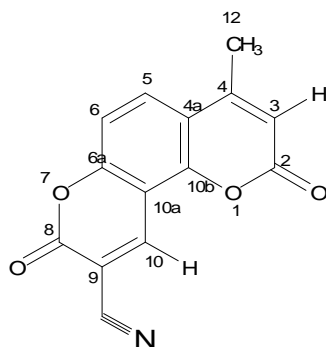
Une solution de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2**(2,04g, 0,01 mole) et d'acétoacétate d'éthyle (1,3 g, 0,01 mole) dans l'éthanol (10 mL) en présence de quelques gouttes de pipéridine (0,25 mL) est soumise sous agitation environ 2h à la température

ambiante. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans l'éthanol. Le composé **17** est obtenu sous forme de poudre blanche avec un rendement de 80%; Pf. 249 °C; UV ( $\lambda$ ): 308  $\text{cm}^{-1}$ ; IR( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 3086, 1748, 1721, 1681, 1628, 1390, 1293, 1107, 1023;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 2.48 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 6.47 (s, 1H, H-3), 7.46 (d, 1H  $J = 9.0$  Hz, H-6), 8.10 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-5), 8.69 (s, 1H, H-10),  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 18.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 30.6 ( $\text{CH}_3$ ), 107.8 (C-10a), 113.9 (C-6), 114.4 (C-3), 116.2 (C-4a), 124.8 (C-9), 131.5 (C-5), 139.8 (C-10), 151.2 (C-10b), 154.0 (C-4), 156.7(C-6a), 158.2 (C-8), 159.1 (C-2), 195.0 (9-COCH $_3$ ). HRMS (ESI $^+$ ): 293. 043 [ $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5 + \text{Na}$ ] $^+$ . Anal. Calc de  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_5$ : C 66.67, H 3.73. Trouvée: C 66.80, H 3.83%.

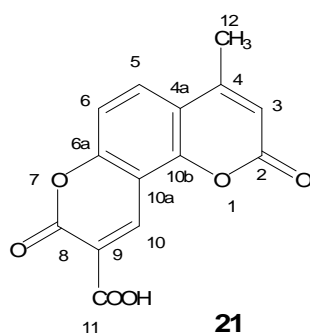
### 8-Imino-4-methyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f]chromene-9-carbonitrile **19**:



Une solution de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** (2,04g, 0,01 mole) et de malonitrile (0,66g, 0,01 mole) dans l'éthanol (10 mL) avec quelques gouttes de pipéridine (0,25 mL) est agitée pendant environ 2 h à la température ambiante. Le précipité obtenu à la fin de la réaction est filtré puis recristallisé dans l'éthanol. Le composé **19** est de couleur rose, le rendement est de 80%; Pf. 229 °C; UV,  $\lambda$ . 310  $\text{cm}^{-1}$ , IR( $\nu, \text{cm}^{-1}$ ): 3357, 2943, 2191, 1739, 1618, 1381, 1274;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 2.58 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 6.32 (s, 1H, H-3), 6.95 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-6), 7.77 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-5), 8.10 (s, 1H, NH), 8.37 (s, 1H, H-10);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 18.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 103.0 (CN), 107.1 (C-10a), 113.1 (C-6), 114.4 (C-3 and C-4a), 116.0 (C-9), 132.0 (C-5), 146.0 (C-10), 150.0 (C-10b), 153.0 (C-4), 156.3 (C-6a), 158.0 (C-8 and C-2). HRMS (ESI $^+$ ): 275 [ $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3 + \text{Na}$ ] $^+$ , Anal. Calc de  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_3$ : C 66.67, H 3.20, N 11.11. Trouvée: C 66.44, H 3.07, N 11.20%.

**4-Methyl-2,8-dioxo-2H, 8H-pyrano[2,3-f]chromene-9-carbonitrile 20 :**

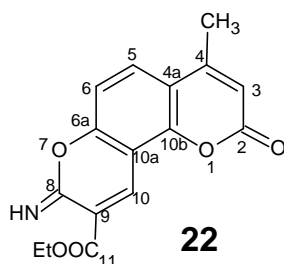
La solution de 8-imino-4-méthyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carbonitrile **19** (2,52 g, 0,01 mole) et d'acide chlorhydrique HCl 4N (10) est chauffée sous irradiation Micro-ondes à une puissance de 300W pendant 9 min. Le précipité obtenu filtré puis lavé avec de l'eau donne le produit **20** de couleur jaune avec un rendement de 85%; Pf. 272 °C; UV ( $\lambda$ ): 310 cm<sup>-1</sup>; IR (, cm<sup>-1</sup>): 3380, 2915, 2236, 1739, 1627, 1579, 1381, 1274, <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 2.50 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.51 (s, 1H, H-3), 8.166 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-5), 7.44 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-6), 9.15 (s, 1H, H-10); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 18.3 (4-CH<sub>3</sub>), 102.7 (CN), 107.0 (C-10a), 112.7 (C-6), 113.7 (C-3), 114.1 (C-4a), 116.1 (C-9), 131.8 (C-10), 146.5 (C-5), 149.9 (C-10b), 153.3 (C-4), 155.5 (C-6a), 156.2 (C-8), 158.3 (C-2). MS (ESI<sup>+</sup>): m/z trouvé pour [C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>]<sup>+</sup> = 253.00. Anal. Calc de C<sub>14</sub>H<sub>7</sub>NO<sub>4</sub>: C 66.41, H 2.79, N 5.53. Trouvée: C 66.50, H 2.81, N 5.66%.

**4-Methyl-2, 8-dioxo-2H,8H-pyrano[2,3-f]chromene-9-carboxylic acid 21:**

La solution de 4-méthyl-2 ,8-dioxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carbonitrile **20** (2,53g, 0,01 mole) et de l'acide HCl 12N (10 mL) est chauffé sous irradiation Micro-ondes à 300W pendant 15 min. Le précipité filtré puis lavé avec de l'eau donne le produit **21** de couleur blanche (80%), Pf. 287° C; UV ( $\lambda$ ): 310 cm<sup>-1</sup>; IR (, cm<sup>-1</sup>): 3150, 3086, 1785, 1715, 1621, 1376, 1291, 1117; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$ 2.48 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.49 (s, 1H, H-3), 8.12 (d, 1H,

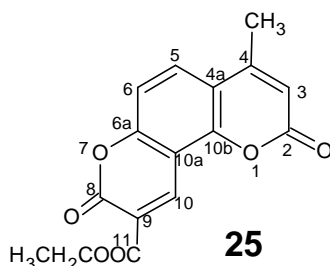
$J = 9.0$  Hz, H-5), 7.44 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-6), 8.78 (s, 1H, H-10);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 18.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 107.6 (C-10a), 112.8 (C-6), 113.8 (C-3), 116.1 (C-4a), 118.9 (C-9), 131.3 (C-5), 141.0 (C-10), 150.9 (C-10b), 154.0 (C-4), 156.0 (C-6a), 156.8 (C-8), 159.2 (C-2), 164.0 (9-COOH). MS (ESI $^+$ ):  $m/z$  trouvé pour  $[\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_6]^+ = 272$ . Anal. Calc de  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{O}_6$ : C 61.77, H 2.96. Trouvée: C 61.90, H 3.12%.

### 8-Imino-4-methyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f]chromene-9-carboxylate 22.



Une solution de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** (2,04g, 0,01 mole) et de cyanoacétate d'éthyle (1,131 g, 0,01 mole) dans l'éthanol (10 mL) en présence de quelques gouttes de pipéridine (0,25 mL) est agitée pendant environ 2h à la température ambiante. Le précipité obtenu est filtré puis recristallisé dans l'éthanol pour donner un produit rose de rendement de 80%; Pf.190°C; UV ( $\lambda$ ): 310  $\text{cm}^{-1}$ ; IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ): 3321, 1740, 1628, 1391, 1274, 1121, 1021;  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 1.38 (t, 3H,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 2.50 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ), 4.41 (q, 2H,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 6.40 (s, 1H, 3-H), 7.36 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-6), 7.90 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz, H-5), 8.90 (s, 1H, H-10), 9.60 (s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ): 14.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 18.9 (4- $\text{CH}_3$ ), 62.2 ( $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 107.2 (C-10a), 112.5 (C-6), 113.4 (C-3), 115.2 (C-4a and C-9), 129.4 (C-5), 134.6 (C-10), 150.6 (C-10b), 152.5 (C-4), 156.4 (C-6a), 158.1 (C-8), 159.5 (C-2), 163.6 ( $\text{CO}_2\text{Et}$ ). HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$   $[\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5+\text{H}]^+ 300.0872$ , Anal. Calc. de  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_5$ : C 64.21, H 4.38, N 4.68 ; trouvé: C 64.41, H 4.44, N 4.85%.

### Ethyl 4-methyl-2, 8-dioxo-2H,8H-pyrano[2,3-f]chromene-9-carboxylate 25.



Une solution de l'éthyl 8-imino-4-méthyl-2-oxo-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-9-carboxylate **22** (2,99 g, 0,01 mole) est d'acide chlorhydrique HCl 4N (10 mL) est agitée à environ 9min sous irradiation Micro-ondes à une puissance de 300W. Le précipité filtré puis lavé avec de l'eau donne le produit **25** avec un rendement de 88%; Pf. 255 °C; UV ( $\lambda$ ): 305 cm<sup>-1</sup>; IR ( $\nu$ , cm<sup>-1</sup>): 3086, 1781, 1741, 1621, 1390, 1121, 1027; <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  1.36 (t, 3H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.48 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 4.35 (q, 2H, J = 7.3 Hz, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 6.49 (s, 1H, H-3), 8.11 (d, 1H, J = 9.0 Hz, H-5), 7.44 (d, 1H J = 9.0 Hz, H-6), 8.77 (s, 1H, H-10); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  14.0 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 18.3 (4-CH<sub>3</sub>), 61.6 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 106.8 (C-10a), 112.3 (C-6), 113.3 (C-3), 115.6 (C-4a), 117.6 (C-9), 131.0 (C-5), 141.0 (C-10), 150.3 (C-10b), 153.4 (C-4), 155.0 (C-6a), 156.1 (C-8), 158.5 (C-2), 161.9 (CO<sub>2</sub>Et). HRMS (ESI<sup>+</sup>): m/z [C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>+Na]<sup>+</sup> = 323.05. Anal. Calc de C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>: C 64.00, H 4.03. Trouvée: C 64.20, H 4.12%.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

1. C. Spino, M. Dodier, S. Sotheeswaran. *Bioorg. Med. Chem. Lett*, 8, 3475(1998).
2. A. Witacenis, L. N. Seito, L. C. Di Stasi. *Chem. Biol. Inter*, 186, 211(2010).
3. G.J. Huang.; J. S. Deng.; J. C. Liao. *J. Agric. Food Chem.* , 60, 1673(2012).
4. O. S. Kwon.; J. S. Choi.; M. N. Islam, *Arch. Pharm. Res.*, 34, 1561(2011).
5. A. Basile.; S. Sorbo.; V. Spadaro. *Molecules*, 14, 939(2009).
6. S. H. Kim.; K. A. Kang.; R. Zhang.; M.J. Piao.; D.O Ko.; Z.H.Wang.; S.W. Chae.; S. S Kang.; K.H. Lee.; H. K. Kang.; H.W. Kang.; J. W. Hyun. *Acta Pharmacol. Sinica*, 29, 1319(2008).
7. K. W. Luo.; J. G. Sun.; J. Y. Chan.; L. Yang.; S. H. Wu.; K. P. Fung.; F. Y. Liu., *Chemother.*57, 449(2011).
8. D. Yang, .; T. Gu.; T. Wang.; Q. Tang .; C. Ma. *Biosc. Biotechnol. Biochem.*74, 430 (2010).
9. E. S. Yun.; S. S. Park.; H. C. Kim.; Y. S. Choi.; W. J. Kim .; S. K. Moon. *Toxicol. in Vitro* 25, 1335(2011).
10. C. R. Lee.; E. J. Shin.; H. C. Kim.; Y. S. Choi.; T. Shin.; M. B. Wie. *Lab. Anim. Res.* , 27, 259(2011).
11. R. Sancho.; N. Marquez.; M. Gomez-Gonzalo.; M. A. Calzado.; G. Bettoni.; M. T. Coiras.; E. Munoz. *J. Biol. Chem.* 279, 37349(2004).
12. M. Costa.; F. Areias.; L. Abrunhosa .; A. Venâncio.; F. Proença. *J.Org. Chem.* 73, 1954 (2008).
13. F. Proença.; M. Costa, *Green Chem.* 10, 995(2008).
14. F. Fringuelli. ; O. Piermatti. ; F. Pizzo, *J. Chem. Educ.* 81, 874(2004).
15. J. Volmajer.; R. ; I. Leban.; M. Le Marechal, A, *Tetrahedron* .61,7012(2005),
16. J. Vodmajer.; T. Toplak.; I. Leban.; M. Le Marechal, A, *Tetrahedron Letter.*44, 2363(2003).

17. M. M. Heravi.; N. Poormohamma.; Y. Sh. Beheshtiha.; B. Baherneja.; R. Malakooti. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* 24, 273(2010).
18. H.N. Harishkumar.; K. M. Mahadevan.; H. C. Kiran Kumar.; N. D. Sat-Yanarayan. *Org. Commun.* 4, 26(2011).
19. M. Hamdi.; V. Spesiale.; J. Jaud . *Zeitsch. Kristallog.* 209, 495(1994).
20. G. Ellingsin.; K. Vereruyse.; V. Spesial .; M. Hamdi.; S. Fery Forgues. *Acta Chim. Scand.* 51, 521(1997).
21. (a) M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, A. M. S. Silva, F. Balegroune, *J. Soc. Alger. Chim.* 18, 91(2008). (b) M. Makhloufi-Chebli, S. M. Hamdi, M. Hamdi, A. Rabahi, A. M. S. Silva, *J. Mol. Liq.* 181, 89(2013).
22. A. Kulkarni, S. A. Patil, P. S. Badami, *Eur. J. Med. Chem.* 44, 2904 (2009).
23. D. M. Manidhar, K. Uma Maheswara Rao, N. Bakthavatchala Reddy, Ch. Syama Sundar, C. Suresh Reddy, *J. Korean Chem. Soc.* 56, 459(2012).
24. K. S. S. Lamani, O. Kotresh, M.A. Phaniband, Kadako , *J. C. I. E-J. Chem*, 6, S239 (2009).
25. J. Tang, K. Qian, B. Zhang, Y. Chen, P. Xia, D. Yu, Y. Xia, Z. Y. Yang, Ch. H. Chen, S. L. Morris-Natschke, K. Lee, *Bioorg. Med. Chem.* 18, 4363(2010).
26. L. Xie, Y. Chen, W. Wu, H. Huimin Guo, J. Jianzhang Zhao, X. Xuerong Yu, *Dyes Pigments* 92, 1361(2012).
27. A. D. Panel, Sh. Sangita, J. J. Vorz, J. D. Joshi, *J. Indian Chem. Soc.* 74, 287(1997).
28. D. Wei, Y. Suna, J. Yina, G. Wei, Y. Dua, *Sensors Actuators B*, B160, 1316(2011).
29. V. Pechmann, H. Duisberg, *C. Ber. Dtsch. Chem. Ges*, 16, 2119(1883).
30. H. N. Kherfi, M. Hamdi, V. Speziale, *J. heterocyclic Chem.*, 27, 1401 (1990)
31. Y. Rachedi, M. Hamdi, V. Spéziale, *Synth. Comm.*, 20(18), 2827(1990).
32. A. Bendaas, M. Hamdi, R. Sakellarios and V. Speziale, *J., Soc. Alg. Chim*, 6,

- (1), 29 (1996).
33. A. Bendaas, M. Hamdi, N. Sellier, *J. heterocyclic Chem.*, 36, 1291 (1999).
34. Y. Rachedi, M. Hamdi, R. Sakellariou, *Synth. Commun.*, 21(10 et 11), 1189 (1991).
35. B. Boutemour-Kheddis, M. Hamdi, N. Sellier, A.M. S. Silva, *J. heterocyclic Chem.*, 37, 1 (2000).
36. D. Hikem-Oukacha, M. Hamdi, Artur M. S. Silva, and Y. Rachedi, *J. Heterocyclic Chem.*, 48, 63 (2011).
37. D. Hikem-Oukacha, Y. Rachedi, M. Hamdi, Artur M. S. Silva, *J. Heterocyclic Chem.*, 48, 31(2011).
38. C. Doucet, L. Pochet, N. Thierry, B. Pirotte, J. Delarge, M. Reboud-Rvaux, *J. Med. Chem.*, 42, 4161(1999).
39. L. Pochet, C. Doucet, M. Schynts, N. Thiery, N. Boggetto, B. Pirotte, K. Y. Jiang, B. Masereel, P. de Tullio, J. Dlarge, M. Reboud-Ravaux, *J. Med. Chem.*, 39, 2579(1996).
40. Vogel's, Fifth Edition 1979, p.p 436.
41. Gatterman Aromatic Formylation [back to the Chemistry Archive] août 2004.
42. P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pleixats and J. L. Roca, *J. heterocyclic. Chem.*, 21, 1371 (1984).
43. P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pi and A. Trius, *J. hétérocyclic. Chem.*, 18919, 35 (1982).
44. M. Moréno-Manas, E. Papell, R. Pleixats, J. Ribas, A. Virgili, *J. heterocyclic. Chem.*, 23, 413 (1986).
45. P. De March, M. Moréno-Manas, R. Pleixats, J. L. Roca, *J. heterocyclic. Chem.*, 21, 1369 (1984).
46. P. De March, M. Moréno-Manas, J. Cazado, R. Pleixats, J. L. Roca and A. Trius, *J. Heterocyclic. Chem.*, 21, 85 (1984).

47. O. S. Darwish, A. Kirsten, G. Quang Tan and R. P. Hsung, *Tetrahedron Letters*. 42, 3283(2001).
48. J. A. Findlay, J. Krepsinsky, F. Y. Shum and W. H. J. Tam, *Can. J. Heterocyclic Chem.*, 54, 270 (1976).
49. M. Moréno-Manas, R. Pleixats. *Synthesis*, 430 (1984).
50. E. Knoevenagel, *Ber.* 37, 4461 (1904).
51. N. Z. Siddiqui, M. Asad., *J. Indian Chem.* 45B, 2704(2006).
52. M. Hamdi, R. Sakellariou and V. Speziale, *J. heterocyclic Chem.* 29, 1817(1992).
53. B. Boutemour-Kheddis, Thèse de doctorat d'état U.S.T.H.B,Alger, (2001).
54. J. Ribolleau, C.Deschamps-Vallet, D. Molho and C. Mentzer, *Bull. Soc. Chim. France*, 3138 (1970).
55. J. Cervello, M. Gil, P. de March, J. Marquet, M. Moréno-Manas, J. L. Roca ., F. Sanchez -Ferrando, *J. Chem. Tetrahedron*, 43N,10, 2381 (1987).
56. W. R. Sullivan, C. F Huebner, M. A. Stahmann and K. P. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 2288 (1943).
57. R. J. Giguere, T. L. Bray, S.M. Ducan. *Tetrahedron Letters*, 27, 4945 (1986).
58. M. Makhloufi-Chebli, Thèse de doctorat U.S.T.H.B Alger (2009). Synthèses conventionnelles et sous irradiations micro-ondes de nouvelles séries chimiques d'intérêt biologiques. Dérivés de l'acide triacétique lactone TAL et de la 4-hydroxy-coumarine.
59. N. A. H. Farag, W. El-Tayeb, *Eur. J. Med. Chem.* 45, 317( 2010).
60. V. S Moskva, V. P. Khilya, *Chem. Nat. Compd* 44, 16(2008).
61. A. Al-Kawkabani, B. Boutemour-Kheddis, M. Makhloufi-Chebli, M. Hamdi, O. Talhi, A. M.S. Silva .*Tetrahedron Letters*, 54, 37, 5111(2013).

# **Partie II**

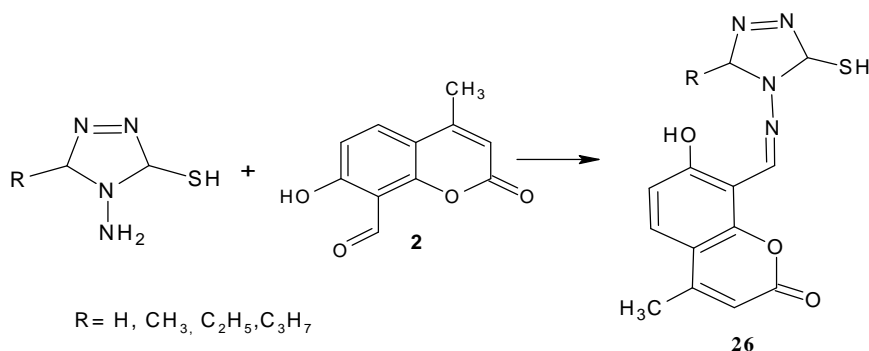
## **Réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy -4-methyl- coumarine vis-à-vis des amines primaires aromatiques**

## Réactivité de la 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine vis-à-vis des amines primaires aromatiques

### II-1/Introduction

Les bases de Schiff portent réellement le nom de leur inventeur Hugo Schiff (1834-1915) qui fut le premier chimiste à synthétiser ce type de composés. Depuis, nous devons faire remarquer que la synthèse de ces produits est toujours d'actualité particulièrement durant les deux dernières décennies. Elles forment une classe de composés importante dans la chimie médicinale et pharmaceutique avec plusieurs applications biologiques qui incluent l'activité antibactérienne [1-6] antifongique [7] et antitumorale [8]. Elles ont été largement étudiées en tant que classe de ligands [9-11]. Elles jouent un rôle important dans les réactions enzymatiques [12].

De nombreux travaux sur les bases de Schiff obtenues à partir de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine, ont été décrits dans la littérature parmi lesquels nous citons G. B. Bagihalli et coll. [13, 14] qui ont réalisé la synthèse de 3-alkyl-4-amino (8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine)-5-mercapto-1,2,4-triazole obtenu par condensation de 3-alkyl-4-amino-5-mercapto-1, 2, 4-triazole sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine. Ces bases de Schiff ont servi à la synthèse de nouveaux complexes par l'action d'ions métalliques. Les études antibactériennes et antifongiques ont suggéré que toutes ces bases de Schiff ont été jugées biologiquement actives et leurs complexes ont considérablement renforcé cette activité antibactérienne et antifongique (schéma. 1).



**Schéma : 1**

Oblennavar Kotresh et son équipe [15] ont synthétisé les 3-aryl-[(1-isociano-4-méthyl-7-hydroxy coumarine)]-5-méthyl-1, 3, 4-triazoline-2-ones en faisant réagir des dérivés mono et

disubstitués de 3-méthyl-5-oxo-1, 2, 4-triazoles avec 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine dans l'alcool sous agitation à froid. L'activité biologique de ces composés a été testée contre deux bactéries, *B. subtilis*, *E. Coli* et deux souches fongiques *A. niger*, *C. albican*. Les résultats ont montré que ces bases de Schiff peuvent servir de meilleurs fongicides (schéma 2).

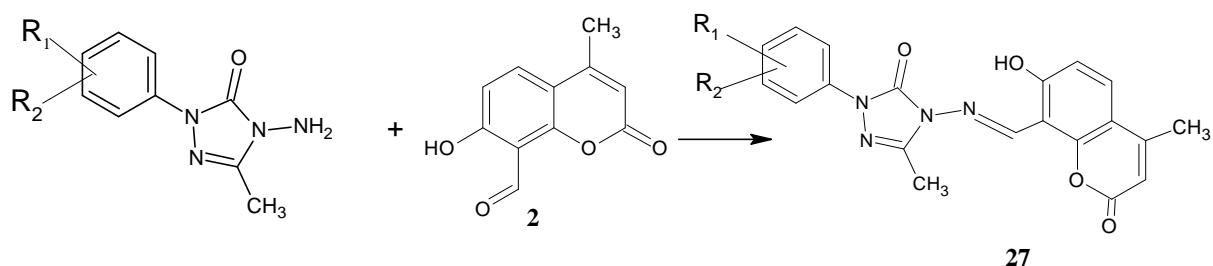


Schéma : 2

De nouvelles bases de Schiff obtenues par condensation de 8-formyl-7-hydroxy-méthyl-4-coumarine avec la 3-amino-pyridine et 3-amino-2-chloro-pyridine ont été décrites dans la littérature [16]. Ces bases de Schiff et leurs complexes ont été sélectionnés pour leurs activités antibactériennes et antifongiques in vitro (schéma 3).

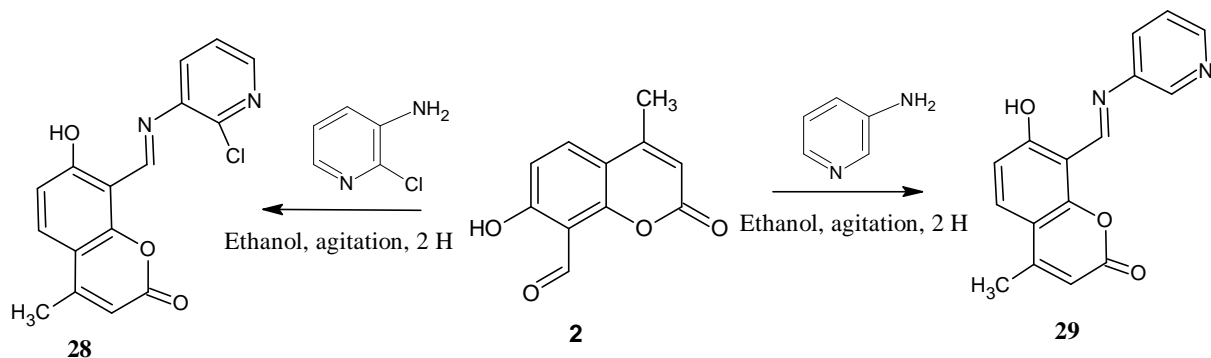


Schéma:3

D'autre part, Y. Dong et ses collaborateurs [17] ont condensé 2-aminophénol avec 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine dans l'éthanol à froid pendant 5 heures et ont isolé 7-hydroxy-8-((3-hydroxy-phenylimino) methyl)-4-méthyl-coumarine (schéma 4).

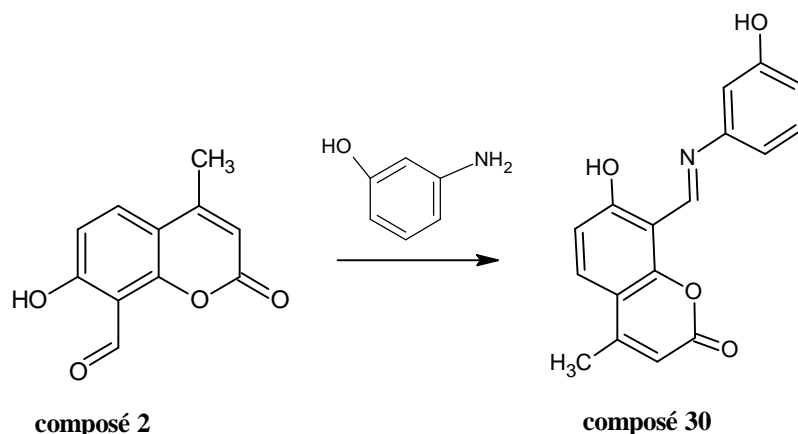


Schéma: 4

S. Devaraj et coll [18] ont étudié à leur tour l'action du 2-aminopyridine sur le composé **2**. Ils ont obtenu la 7-hydroxy-4-méthyl-8-((pyridine-2-yl-imino) méthyl)-2H-chromen-2-one **31** (schéma 5):

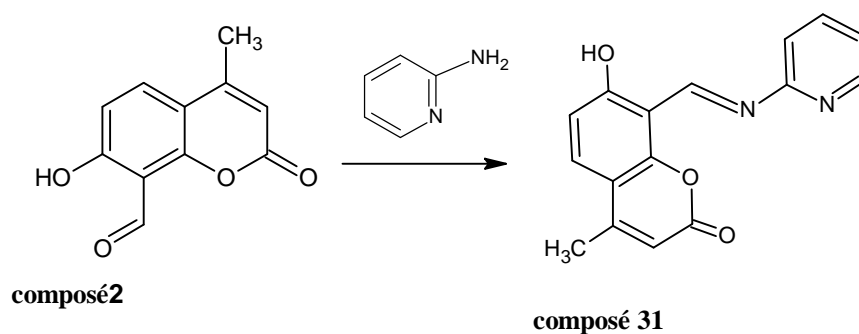


Schéma:5

Cette dernière s'est avérée être un bon récepteur artificiel utilisé comme capteur colorimétrique et fluorescent pour la détection des ions  $\text{Fe}^{3+}$  et  $\text{Mg}^{2+}$  en solution. Elle présente une reconnaissance hautement sélective et sensible pour les ions  $\text{Fe}^{3+}$  dans  $\text{CH}_3\text{CN}$  via le changement de couleur de l'incolore au brun. Par contre elle a montré une amélioration significative en fluorescence (70 fois) pour  $\text{Mg}^{2+}$  dans le mélange  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (08/02, v / v).

Dans un travail plus récent [19], la base de Schiff 8- (Z)-{[3 -(N-méthylamino) propyl]imino} méthyl]-7-hydroxy-4-méthyl-2H-chromène-2-one a été isolée en faisant réagir la N-méthyl-propane 1,3-diamine sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine.

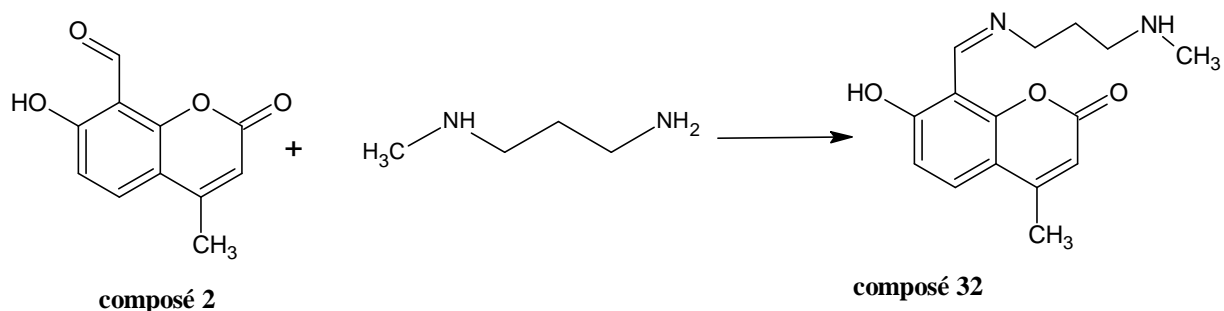


Schéma:6

Des complexes intéressants ont été synthétisés à partir de cette base de Schiff par action des métaux de transition ( $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ). Ce ligand et ses complexes possèdent une bonne activité antimicrobienne et antifongique.

Actuellement, de nombreux travaux sont orientés vers la synthèse de cette famille de composés dont l'exploration des propriétés pharmacologiques et complexantes s'est avérée positive et très intéressante. A notre tour, nous voulons contribuer à cet effort par la synthèse de nouvelles bases de Schiff à partir de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine. Quelques bases de Schiff déjà décrites dans la littérature ont été reprises à titre comparatif (Schéma 7).

Deux modes de chauffage ont été utilisés pour réaliser ce travail :

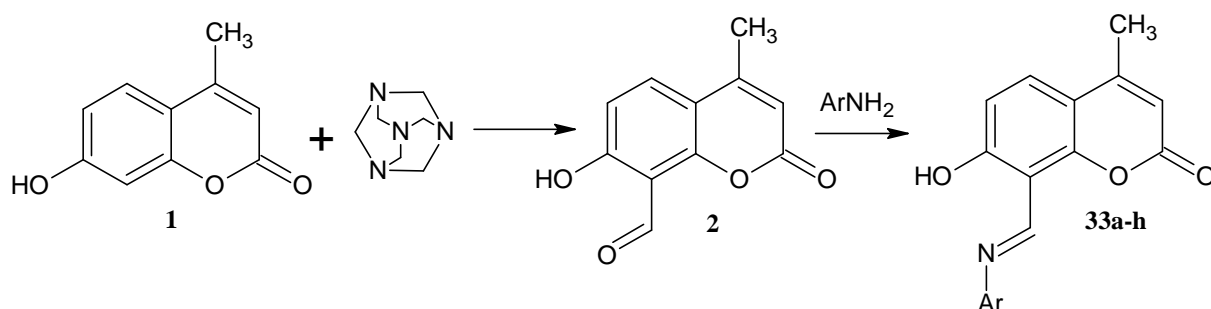
- Le premier consiste à utiliser la méthode conventionnelle qui nécessite le reflux de l'éthanol pendant 40-120 min en présence de quelques gouttes d'acide chlorhydrique.
- Le deuxième mode consiste à chauffer 2 à 5 minutes au four à micro-ondes avec un minimum de solvant (5 ml) sous une puissance de 300 Watt.

Il faut rappeler que dans cette dernière décade, la technologie micro-onde a occupé une place incontestable dans les laboratoires de chimie organiques [20, 21], comme étant une méthode très efficace, simple, rapide, économique rentable, et écologique. Ce mode de chauffage est étendu à presque à tous les domaines de la chimie organique.

## II-2/ Réactivité de 8-formyl-7-hydroxy -4-méthyl-coumarine vis-à-vis des amines primaires aromatiques

Les bases de Schiff **33 a-h** sont obtenues par action des amines primaires aromatiques sur du composé **2** avec des rendements de 80 à 90% dont la structure a été déterminée sur la base

des données spectrales (analyse élémentaire, IR, RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et spectrométrie de masse) (schéma 7).



Ar = phenyl, 2-hydroxy phenyl, 3-hydroxy-phenyl, 4-hydroxy-phenyl, pyridin-2-yl, 6-hydroxy-pyridin-2-yl, 7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl, 4- methyl-2-oxo-2H-chromen-3-yl.

### Schéma 7 : Synthèse des bases de Schiff 33a-h

Les conditions de la réaction et les rendements des produits **33a-h** sont données dans le tableau 1 :

**Tableau 1 : Conditions de réaction et rendements des produits 33a-h**

Composés 33a-h(ref)	Ar	Procédure	Puissance (W)	t <sub>R</sub> (min)	PF C°(lit)	Rd (%)	Formules moléculaires
<b>33a[26]</b>	Phenyl	A	-	60	165(165-166)	80	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>3</sub>
		B	300	2		85	
<b>33b</b>	2-hydroxy phenyl	A	-	40	269	70	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>
		B	300	2		82	
<b>33c[17]</b>	3-hydroxy phenyl	A	-	60	183(182-184)	75	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>
		B	300	3		84	
<b>33d</b>	4-hydroxy phenyl	A	-	60	245	80	C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>4</sub>
		B	300	3		85	
<b>33e[18]</b>	Pyridinyl	A	-	60	253(253- 254)	75	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>
		B	300	3		86	
<b>33f</b>	3-hydroxy-pyridinyl	A	-	60	254	85	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>
		B	300	3		88	
<b>33g</b>	7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-7-yl	A	-	120	305	85	C <sub>20</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>6</sub>
		B	300	5		90	
<b>33h</b>	4-CH <sub>3</sub> -2-oxo-2H-chromen-7-yl	A	-	110	295	80	C <sub>21</sub> H <sub>15</sub> NO <sub>5</sub>
		B	300	5		90	

#### II-2-1 Étude structurale:

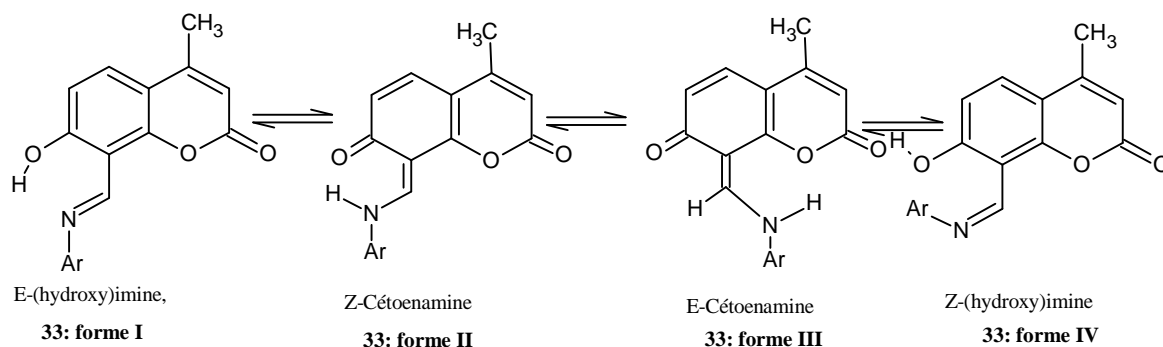
Il se trouve que les imines aromatiques ou hétéroaromatiques contenant des groupes hydroxyles adjacents au groupe -CH = N-Ar se caractérisent par une grande capacité pour les transformations en plusieurs formes isomères. Certaines de ces formes sont tautomères, ce

sont des isomères géométriques relatifs à la liaison HC = N. Pour un certain nombre de dérivés hydroxyaldéhydes ou hydroxycétones hétéroaromatiques, les transformations d'isomérisation correspondantes sont étudiés en détails [22-26].

L'étude des transformations d'isomérisation des imines peut être intéressante car de nombreux dérivés des hydroxycoumarines et aminocoumarines possèdent une forte fluorescence liée aux différentes modifications structurales.

V. F. Traven et ses collaborateurs ont montré que les imines coumarines substituées par un hydroxyle en position adjacent au groupe imine possèdent une forte capacité d'exister sous plusieurs formes isomères [26].

Les imines que nous avons synthétisées sont analogues à celles décrites par V. F. Traven pour cela nous leur avons envisagés à notre tour les différentes formes tautomères (schéma 8) dont la stabilité a été étudiée.



**Schéma 8 : Différentes formes tautomères des composés 33a-h**

Les analyses spectroscopiques vont nous permettre de définir laquelle des quatre formes est la prédominante.

### ***II-2-1/ Etude en spectrométrie de masse électrospray (MS-ES)<sup>+</sup>:***

La spectrométrie de masse électrospray en mode positif de ces composés **33a-h** montre la fixation d'une seule molécule d'amine sur 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl-coumarine avec perte d'une molécule. La majorité des produits ont été détectés soit sous la forme cationique  $[M+H]^+$  ou sous deux formes cationiques  $[M+H]^+$  et  $[M+Na]^+$ . Ce résultat est en accord avec la mono-condensation.

Les résultats de cette analyse sont regroupés dans le tableau 2:

**Tableau 2 : Résultats de spectrométrie de masse des produits 33a-h**

Composés 33a-g	Ions	Masse	Formule moléculaire
<b>33a</b>	$[M+H]^+$	280	$C_{17}H_{13}NO_3$
<b>33b</b>	$[M+H]^+$ , $[M+Na]^+$	296, 318	$C_{17}H_{13}NO_4$
<b>33C</b>	$[M+H]^+$	296	$C_{17}H_{13}NO_4$
<b>33d</b>	$[M+H]^+$ , $[M+Na]^+$	296, 318	$C_{17}H_{13}NO_4$
<b>33e</b>	$[M+H]^+$	281	$C_{16}H_{12}N_2O_4$
<b>33f</b>	$[M+H]^+$	297	$C_{16}H_{12}N_2O_4$
<b>33g</b>	$[M+H]^+$ , $[M+4H]^+$	264, 267	$C_{20}H_{13}NO_6$
<b>33h</b>	$[M^+]$	361	$C_{21}H_{15}NO_5$

### *II-2-1/ Spectrométrie Infra-Rouge*

Les spectres IR de l'ensemble des composés **33** montrent des bandes d'absorption de fréquences variant de 1701 à 1731 et de 1617 à 1639  $cm^{-1}$  attribuables respectivement aux vibrations du groupement carbonyle du cycle pyronique ( $-C=O$ ) et au groupe azométhine ( $-C=N-$ ). Des bandes de fortes intensités dans la région de 3393-3489  $cm^{-1}$  dû probablement aux vibrations à la fois du groupe OH ou du groupe NH sont présentes.

Si nous considérons les analyses spectroscopiques du composé **33a**, le spectre Infra- Rouge de ce composé révèle deux bandes d'absorption caractéristiques à 1620 et à 1720  $cm^{-1}$  qui peuvent être attribuées respectivement aux vibrations d'absorption du groupe azométhine et du groupe carbonyle du cycle pyronique. Une bande intense et étroite observée à 3390  $cm^{-1}$  est attribuable aux vibrations du groupe hydroxyle participant à la formation de liaison hydrogène intramoléculaire (forme **I**, schéma 8). Généralement, les bandes les plus larges correspondent plutôt aux vibrations des groupes NH.

Des résultats similaires ont été retrouvés également dans le spectre IR du composé **33d**, qui montre trois bandes caractéristiques à 1617, 1708 et 3453  $cm^{-1}$  responsables respectivement

des vibrations du groupe azométhine, du carbonyle du cycle pyrone et du groupe hydroxyle pour lequel la formation de liaison hydrogène intramoléculaire est facile. Ces résultats sont compatibles avec la structure E-(hydroxy) imine **33d-I** (schéma 8).

Le tableau 3 représente les résultats spectroscopiques IR de tous les composés **33a-h**

**Tableau 3 : Données spectroscopiques IR des composés 33a-h (cm<sup>-1</sup>)**

Composés	33a	33b	33c	33d	33e	33f	33g	33h
C=O( pyrone)	1720	1736	1730	1708	1729	1731	1701	1705
-C=N	1620	1639	1625	1617	1620	1629	1617	1618
OH	3390	3393	3443	3453	3456	3466	3489	3488

### II-2-2/ Etude spectroscopique en RMN du <sup>1</sup>H

Généralement, les protons des groupes OH et NH peuvent être distingués de façon plus fiable dans le spectre RMN du proton. Ainsi, les spectres RMN <sup>1</sup>H, enregistrés dans CDCl<sub>3</sub> de tous les composés **33** montrent un signal large dans l'intervalle  $\delta = 14,38$  à  $14,95$  ppm caractéristique du groupe Hydroxyle du noyau aromatique. Un signal caractéristique dans la région de  $9,10 - 9,94$  ppm qui ne peut être attribuable qu'au proton du groupe H-C =N un résultat comparable à celui de la littérature [13, 14]. Deux autres signaux supplémentaires observés à  $\delta = 2,30-2,50$  ppm correspondant aux protons du groupe méthyle et enfin le signal à  $\delta 10,42 - 15,91$  ppm est due au groupe hydroxyle phénolique (HO-C -7).

Pour l'imine **33a**, la préférence pour forme I E (**hydroxy**)imine avec la présence d'une liaison hydrogène intramoléculaire a été confirmée par le signal du proton du groupe hydroxyle à  $\delta 14,82$ , le signal du proton du groupe NH qui devrait être dans la région  $9,5 - 12,0$  ppm caractéristique du groupe amino vinyl cétone( forme II : (**Z cétoénamine**)) est absent par contre le signal à  $9,32$  suggère la présence du proton azométhine dans la structure du composé **33a**.

Le même résultat a été observé pour l'imine **33d**. En effet, le spectre RMN <sup>1</sup>H montre que le dérivé **33d** existe également sous la forme I. Le signal du proton hydroxyle lié par liaison l'hydrogène intramoléculaire à l'atome d'azote du groupe imine est enregistré à  $\delta = 15,69$

ppm. Le signal correspondant au proton du groupe azométhine (H-C=N) est observé à  $\delta = 9,81$  ppm. Dans la région des protons aromatiques, quatre doublets sont présents, dont deux à 6.85 (H-6) et 6.94 (H-5) appartenant au noyau coumarine, les deux autres signaux à 7.37 (d, 2H, H-12, H-14) et 7.88 (d, 2H, H-11, H-15) chacun étant proportionnel à 2 H, sont liés à aniline.

### II-2-3/ Etude spectroscopique en RMN du $^{13}\text{C}$

Tous les atomes de carbones du noyau coumarine ont été observés. Pour tous les composés **33 a-h**, un signal a été observé dans l'intervalle de 155,2 à 170 ppm attribuable à l'atome de carbone du groupe azométhine et un autre signal a été relevé dans l'intervalle 154,5 à 159,6 ppm dus éventuellement aux atomes de carbone liés au groupe hydroxy adjacent au groupe azométhine [13, 14].

Dans le tableau 4, nous regroupons les résultats des spectres RMN du  $^1\text{H}$  :

**Tableau 4 : les résultats des spectres  $^1\text{H}$  RMN des composés 33a-h  $\sigma$  (ppm)**

Composés Attribution	33a	33b	33c	33d	33e	33f	33g	33h
<b>CH<sub>3</sub>(4)</b>	2.37	2.39	2.40	2.30	2.30	2.40	2.50	2.5
<b>H-C<sub>3</sub></b>	6.16	6.17	6.23	6.17	6.21	6.17	6.20	6.2
<b>H-C<sub>6</sub></b>	6.89	6.80	6.80	6.85	6.93	7.75	7.65	6.69
<b>H-C<sub>5</sub></b>	7.76	7.74	7.80	6.94	7.82	7.79	7.80	7.59
<b>H-C=N</b>	9.19	9.32	9.17	9.18	8.50	9.81	9.71	10.32
<b>HO-C<sub>7</sub></b>	14.82	15.91	14.95	15.25	10.42	15.69	14.84	11.33

Dans le tableau 5, nous regroupons les résultats des spectres RMN du  $^{13}\text{C}$  :

**Tableau 5 : les résultats des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  des composés 33 a-h  $\sigma$  (ppm)**

Composés Attribution	33a	33b	33c	33d	33e	33f	33g	33h
<b>C<sub>2</sub></b>	162	159.4	159.5	166	167.1	159.5	164	166
<b>H-C=N</b>	163	170	166.3	157.8	155.2	153.4	167	158.5
<b>HO-C<sub>7</sub></b>	157	154.5	158.9	159	159.6	155.4	158.7	161.6

L'ensemble des résultats spectroscopiques (IR, RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C) est compatible avec la forme I (*E* (Hydroxy) imine).

#### II-2-4/ Calcul d'enthalpie de formation des composés 33a-h par la méthode AM1 et PM3

Il est admis que si la réaction conduit à un seul produit, ce dernier ne peut se former que sous sa forme la plus stable. Thermodynamiquement, la forme la plus stable nécessite une énergie de formation la plus basse [27-28]. V. F. Traven et al [26] ont synthétisé des bases de Schiff analogues à nos produits. Ils ont calculé par la méthode AM1 l'enthalpie de formation de 7-hydroxy-4-méthyl-8-[(*E*)-[(4-nitrophenyl) imino] méthyl]-2*H*-chromen-2-one sous les quatre formes isomères. Les résultats ont montré que l'enthalpie de formation la plus basse correspond à la forme I **E(Hydroxy) imine** ce qui est conforme aux résultats expérimentaux.

Il nous apparut intéressant de calculer l'enthalpie de formation de nos produits sous les quatre formes tautomères par la méthode AM1 pour mieux mettre en évidence leur stabilité. Les résultats de calcul (tableau 6) ont montré que l'énergie la plus basse correspond à la forme I **E(Hydroxy) imine** pour les composés **33d**, **33e**, **33g** et **33h**, ce qui est en accord avec les résultats expérimentaux. En revanche, pour les composés **33a**, **33b**, **33c** et **33f**, c'est la forme II **Z(cetoenamine)** qui est la plus stable, un résultat non conforme aux données expérimentales.

Les résultats des calculs par la méthode AM1 sont regroupés dans le tableau 6:

**Tableau 6: les calculs d'enthalpie de formation par la méthode AM1 des composés 33a-h sous les quatre formes tautomères**

Composés 3a-h	E (Hydroxy)imine -ΔH <sub>f</sub> (kcal/mol) Forme I	Z cetoenamine -ΔH <sub>f</sub> (kcal/mol) Forme II	E cetoenamine -ΔH <sub>f</sub> (kcal/mol) Forme III	Z (Hydroxy)imine -ΔH <sub>f</sub> (kcal/mol) Forme IV
<b>33a</b>	30.89	31.71	30.40	26.67
<b>33b</b>	70.22	75.56	74.2	70.70
<b>33c</b>	74.64	75.40	74.10	72.18
<b>33f</b>	18.27	18.6	14.96	14.92
<b>33d</b>	75.46	73.74	73.32	69
<b>33e</b>	60.07	60.05	49.19	60.19
<b>33g</b>	126.41	124.23	123.61	126.2
<b>33h</b>	90.11	90.03	88.55	87.54

Devant ces résultats contradictoires et à titre comparatif nous avons décidé de calculer l'enthalpie de formation de tous produits synthétisés par V. F. Traven [26]. Il se trouve que seule la 7-hydroxy-4-méthyl-8-{(E)-[(4-nitrophenyl) imino] méthyl}-2H-chromen-2-one qui correspond à la forme I **E(Hydroxy) imine**, les autres composés sont sous la forme II soit la **Z cetoenamine** ce qui est non conformes aux les résultats spectroscopiques.

Suite à ces résultats, nous avons tenté la méthode PM3 qui est une méthode semi empirique basée sur le formalisme de la méthode AM1. Cette dernière semble donner de meilleurs résultats [25-27]. Avec cette méthode, nous avons calculé les enthalpies de formation de tous les produits synthétisés. La plus basse énergie de tous les composés, correspond à la forme I (**E (Hydroxy) imine**) ce qui est en accord avec les données spectroscopiques (tableau 7).

Les résultats des calculs par la méthode PM3 sont regroupés dans le tableau 7 :

**Tableau 7: les calculs semi-empiriques (PM3) de l'enthalpie de formation des composés 33a-h sous les quatre formes**

Composés 3a-h	E (Hydroxy) imine - $\Delta H_f$ (kcal/mol) Forme I	Z cetoenamine - $\Delta H_f$ (kcal/mol) Forme II	E cetoenamine - $\Delta H_f$ (kcal/mol) Forme III	Z (Hydroxy) imine - $\Delta H_f$ (kcal/mol) Forme IV
3a	48.79	43.59	41.11	42.21
33b	94	88.49	86.03	86.01
33c	93.39	88.51	86.06	88.38
33d	93.35	85.72	82.98	85.61
33e	84.87	78.82	66.31	80.98
33f	42.52	36.93	34.34	35.88
33g	153.33	145.66	143.69	142.61
33h	118.29	112.95	110.41	113.4

### II-3/ Conclusion

Avec la méthode AM1, les résultats obtenus ne sont pas tous compatibles avec les résultats spectroscopiques.

Par contre, la méthode PM3 donne de meilleurs résultats que la méthode AM1. En effet, avec la PM3, les énergies les plus basses correspondent à la forme I(E-(hydroxy imine) ce qui est compatible avec les résultats spectroscopiques (IR, RMN du proton, carbone 13).

La méthode PM3 nous a permis de confirmer sans ambiguïté la formation des **7-hydroxy-4-methyl-8-((aryl-imino) methyl)-2H-chromen-2-ones 33a-h.**

# **PARTIE EXPERIMENTALE**

## Partie expérimentale

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil Stuart Scientific SPM3. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés respectivement à 300.13 MHz sur Bruker DRX 300. Les points de fusion sont déterminés par un appareil Stuart Scientific SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans un appareil spectromètre Bruker DRX 300 carbone: 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO- $d_6$  et le  $\text{CDCl}_3$  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 électrospray ont été enregistrés sur un appareil DQUA en utilisant le NaI comme étalon interne pour la masse électrospray en mode positif. Les spectres IR ont été enregistrés sur un appareil Magna-IR 550 série II Nicolet dans le KBr. Les attributions des  $^{13}\text{C}$  sont réalisées en utilisant les couplages à 2D, JC/H à longues distances (HSQC et HMBC). Les spectres de masse sont obtenus à 70 eV. Les spectres UV ont été enregistrés sur un appareil Cary 50 Scan UV-Visible dans l'acétonitrile.

### Action des amines primaires aromatiques sur 8-Formyl-7-hydroxy-4-methyl-coumarine 2:

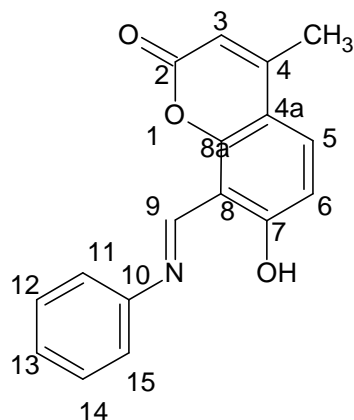
#### *Procédure A.*

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 2,04g(10mmole) et 30 ml d'éthanol puis on additionne 10 mmoles d'amines primaires aromatiques et quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est porté au reflux de 40-120 min, un précipité se forme à chaud. Après filtration à chaud, le produit obtenu est lavé avec de l'éthanol chaud puis recristallisé dans le 1,4 dioxane.

#### *Procédure B.*

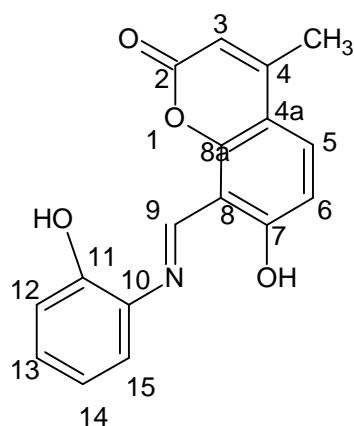
Conditions similaires que celles de la procédure A sauf que le chauffage est effectué sous irradiation micro-ondes comme source d'énergie.

#### **1-/7-hydroxy-8-{(E)-[(phenyl) imino] methyl}-4-methyl-2H-chromen-2-one 33a**



Rd: 80%, Pf. 165-166 °C. EAS,  $\lambda_{\text{max}}/\text{nm}$  ( $\log \epsilon$ ): 460 (3.54). IR,  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 1720 ( $\alpha$ \_pyrone), 1620 ( $-\text{CH}=\text{N}$ );  $^1\text{H}$  NMR,  $\delta$ : 2.37 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ -4) 6.16 (s, 1 H, H(3)); 6.89 (d, 1 H, H(6),  $J$  6,5 = 9.0 Hz); 7.26—7.45 (m, 5 H, H(11), H(12), H(13), H(14), H(15)); 7.76 (d, 1 H, H(5),  $J$  5,6 = 9.0 Hz); 9.19 (s, 1 H,  $-\text{CH}=\text{N}$ ); 14.82 (s, 1 H, OH-7);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ );  $\delta$ , 18.4 ( $\text{CH}_3$ -C-4) 105 (C-3) 109 (C-8), 109 (C-6), 116 (C-6), 116 (C-4a), 119 (C-11), 119 (C-15), 128 (C-12), 128.3 (C-14), 125 (C13), 130 (C-5), 150.4 (C-10), 153.52 (C-8a), 154.53 (C-4), 154.53 (C-7), 159.37 (C-2), 170 (C-9), MS,  $m/z$  (%) 279 (65).  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_3$ : A. calc C: 73.11; H: 4.69; N: 5.02; trouvé C: 72.91; H: 4.45; N: 4.88.

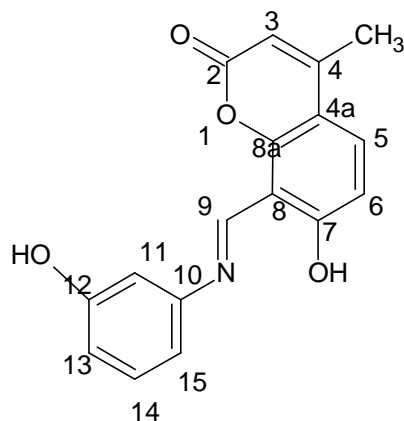
**2-/7-hydroxy-8-{(E)-[(2-hydroxyphenyl)imino]methyl}-4-methyl-2H-chromen-2-one 33b**



Rd: 70%; Pf: 268-270°C. IR ;(KBr ;  $\text{cm}^{-1}$ ); 3393 ( $\nu$ , OH), 1639 ( $\nu$  C=N), 1736 ( $\nu$  C=O), 1604 ( $\nu$  C=C, Ar), 3065 ( $\nu$  C-H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ) ; ;  $\delta$  =2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -4), 6.17 (s, H, H-3), 6.77-6.80 (d,1H,  $J = 9$  Hz, H-6) 7.05-7.02 (m, 1H, H-13)  $J = 9$  Hz ; 7.35-7.32 (dd,1H,  $J = 9$  Hz, H-12); 7.74-7.71 (d,1H,  $J = 9$  Hz, H-5), 7.62-7.59 (d,1H, H-11); 7.94-7.91 (d, 1H, H-14), 9.32 (s,1H, H-9), 10.44 (s,1H, OH-C<sub>15</sub>) 15.91 (s,1H, OH-C<sub>7</sub>) ;  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ );  $\delta$  18.4 ( $\text{CH}_3$ -C-4); 105 (C-3), 109 (C-8), 109 (C-6), 116 (C-6), 116 (C-4a), 119 (C-15), 128.3 (C-16), 119 (C14), 130 (C-5), 150.4 (C-11), 151 (C-12), 153.52 (C-8a), 154.53 (C-4), 154.53

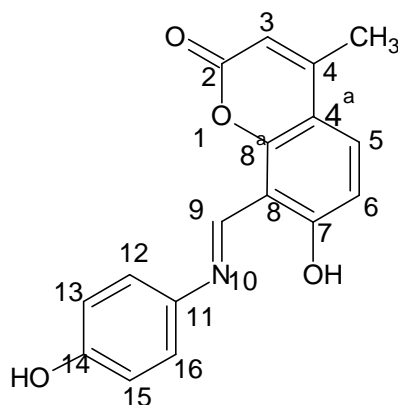
(C-7), 159.37 (C-2), 170 (C-9); MS-ES<sup>+</sup> : [M+H]<sup>+</sup> = 296 (100%) , [M+2H]<sup>+</sup> = 297 (13%), [M+Na]<sup>+</sup>-1 = 318 (15%). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>; A. Calc: C: 69.15; H: 4.44; N: 4.74 trouvé; C: 68.9; H: 4.30; N: 4.68.

### 3-/Synthesis of 7-hydroxy-8-((3-hydroxy- phenylimino) methyl)-4-methyl-coumarin 33c



Rd: 86.0%. Pf: 182-184°C, IR ;(KBr ; cm-1); 3398 (v, OH), 1636 (v C=N), 1736 (v C=O), 1600 (v C=C, Ar), 3065 (v C-H), <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 2.40 (s, 1H). 6.23 (s, 1H); 6.80-6.76 (d, 1H), 7.00-6.87 (m, 3H), 7.80-7.76 (d, 1H), 7.29-7.26 (d, 1H), 9.17(s, 1H), 9.75 (s, 1H), 14.95 (s, 1H), <sup>13</sup>CNMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 18.8. (CH<sub>3</sub>-4). 106.5(3), 108.0(C-8), 110.7(C-11), 111.2(C-15), 112.9, 114.8(C-13)115.4(C-14),, 130.85(C-13), 130.9(C-12), 147.6(C-5), 154.3(C-8a), 154.5(C-10), 156.6(C-4), 158.9 (C-7), 159.5(C-2), 166.3(C-9); MS (EI, m/z): 295.1 (M<sup>+</sup>). C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>; A. Calc: C: 69.15; H: 4.44; N: 4.74 trouvé; C: 68.88; H: 4.33; N: 4.65.

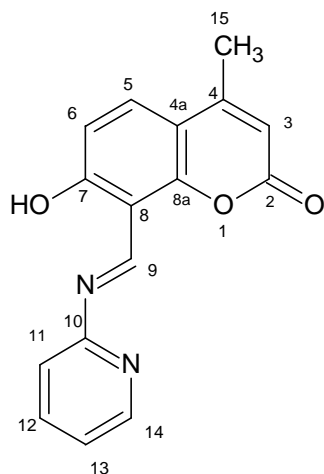
### 4-/7-hydroxy-8-{(E)-[(4-hydroxyphenyl)imino]methyl}-4-methyl-2H-chromen-2-one 33d



7-hydroxy-8-{(E)-[(2-hydroxyphenyl)imino]methyl}-4-methyl-2H-chromen-2-one

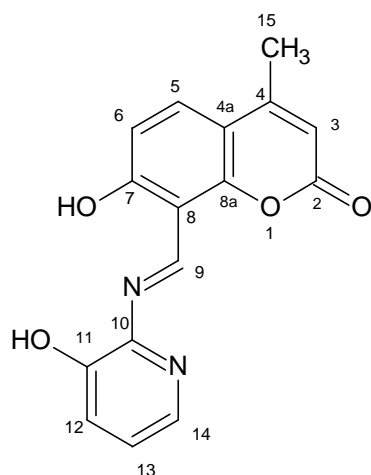
Rd: 80%; Pf: 245 °C .IR ;(KBr ; cm-1) ; 3453 (ν,OH), 1617 (ν C=N), 1708 (ν C=O), 1507,1383 (C=C, Ar), 3134 (ν C-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ 2.30 (s,3H, CH<sub>3</sub>-4), 6.17 (s,H, H-3), 6.85 (d,1H, H-6) J = 8.9 Hz, 6.94 (d,1H, H-5) J =8.9 Hz, 7.37 (d, 2H, H-12, H-14 ) J = 8.9 Hz, 7.88 (d,2H, H-11, H-15) J = 8.9 Hz , 9.18 (s,1H, H-9), 15.25(s,1H, OH-C<sub>7</sub>), 9.80 (s,1H, OH); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ 18.4 (CH<sub>3</sub>-C-4); 106 (C-3), 109.9 (C-6), 110 (C-8), 114 (C-15), 114(C-13), 121 (C-16), 121 (C-12), 128.4 (C-4), 151 (C-5), 152.4 (C-11), 153 (C-8a), 153 (C-14), 116.4 (C-4a), 157.8 (C-9), 159 (C-7), 166 (C-2), ESI<sup>(+)</sup> –Ms: m/z 296 [(M + H)<sup>+</sup> , 100], 297 [(M+2H)<sup>+</sup> , 10], 318 [(M+Na)<sup>+</sup> , 10]; C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>; A. Calc: C:69.15; H: 4.44; N: 4.74 trouvé; C: 69.00; H: 4.38; N: 4.66.

### 5-/7-hydroxy-4-methyl-8-((pyridin-2-yl-imino) methyl)-2H-chromen-2-one 33e



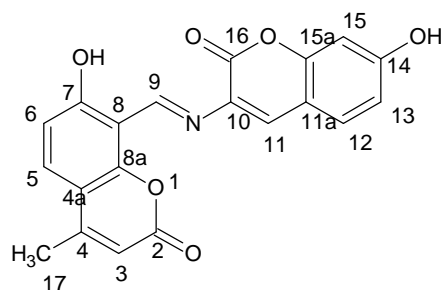
Rd: 0.20 g (75%) Pf: 253.6–254°C; IR 1626 (ν C=N), 1735 (ν C =O), 1571 (ν C=C, Ar), 3063 (νC-H).<sup>1</sup>H NMR (400 MHz,(DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.30 (s, 3H). 6.21(s, 1H), 6.93 (dd, 1H, J = 8.9 Hz), 7.40 (dd, 1H, J = 8.0 Hz), 7.82 (dd, 1H,J = 8.8 Hz), 7.91 (dd, 1H, J = 8.1 Hz), 7.98–7.99 (m, 1H), d 8.50 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 9.94 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, (DMSO-d<sub>6</sub>): d 18. 5(CH<sub>3</sub>-C-4). 111.3 (C-3). 113.2 (C-6), 115.4 (C-4a), 123.5 (C-8), 132.7 (C-13), 132.9 (C-5), 135 (C-11), 138.6 (C-12), 140.8 (C-14), 145.6 (C- 8a), 151.8 (C- 4), **153.4** (C-9), **155.4** (C-7), **159.5** (C- 2), 167.1 (C-10), Masse (m/z): calc. Pour C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; (M) +280.0848; trouvée 280.0854 ; C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>; A. Calc :C:68.56; H: 4.32; N: 9.99 trouvé; C: 68.5; H:4.25; N: 9.85.

**6-/7-hydroxy-8-{(E)-[(3-hydroxypyridin-2-yl) imino] methyl} - 4- methyl - 2H-chromen-2-one 33f**



Rd: 85%; Pf. 254°C. IR ;(KBr ; cm<sup>-1</sup>) ; 3466 (ν, OH), 1629 (ν C=N), 1731 (νC =O), 1571 (νC=C, Ar), 3063 (νC-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) ; δ 2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-4), 6.17 (s, H, H-3), 6.79-6.77 (d, 1H, H-6) J = 9.4 Hz, 7.78-7.75 (d, 1H, H-5) J = 9.4 Hz, 7.44-7.42 (d, 1H, H-14) J = 8 Hz, 7.43 (m, 1H, H-13) J = 8 Hz, 8.07-8.05 (d, 1H, H-12) J = 8 Hz, 9.81 (s, 1H H-9), 15.69 (s, 1H, OH-C<sub>7</sub>), 10.85 (s, 1H, OH-C<sub>11</sub>); <sup>13</sup>C NMR (DMSO-d<sub>6</sub>); δ 18 (CH<sub>3</sub>-C-4), 111.9 (C-3), 113.6 (C-6), 117.7 (C-4a), 123.5 (C-8), 132.7 (C-13), 132.9 (C-5), 138.6 (C-12), 140.8 (C-14), 145.6 (C-8a), 151.8 (C-4), 153.3 (C-11), **153.4 (C-9)**, **155.4 (C-7)**, **159.5 (C-2)**, 173.7 (C-10). C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>; A. Calc : C: 64.86; H: 4.08; N: 9.46 trouvé; C: 64.81; H: 4.15; N: 9.27.

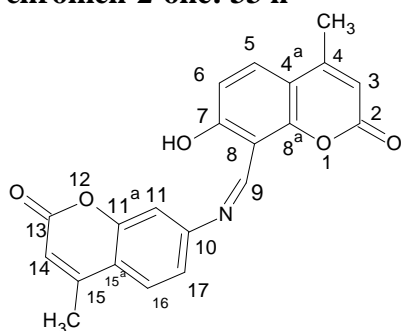
**7-/7-hydroxy-8-{(E)-[(7-hydroxy-2-oxo-2H-chromen-3-yl) imino] methyl} - 4 -methyl-2H-chromen-2-one: 33g**



Rd: 90%; Pf. 305°C. IR ;(KBr ; cm<sup>-1</sup>) ; 3625, 3489 (ν OH); 1701 (ν C=O) 1617 (ν C=N); 1574, 1515, 1491 (ν C=C, Ar) 3300 (ν C-N), 2552 (ν C-H). <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>); δ 2.5 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.2 (s, 1H, H-3), 6.8 (s, H, H-11), 6.87 (d, 1H, H-12, J = 3 Hz) J = 3 Hz, 7.65

(d,1H, H-6,  $J = 9 \text{ Hz}$ ) (d,1H, H-5,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 6. 8.27 (s,1H,H-15), 8.42 (d,1H, H-13,  $J = 3 \text{ Hz}$ ), 9.71 (s,1H, H-9), 10.7 (s, H, H-14);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ); 18.4 (CH<sub>3</sub>-C-4); 103 (C-13), 108 (C-3), 111.2 (C-8), 111.5 (C-15). 113.6 (C-6), 113.84 (C-11a), 114 (C-4a), 118 (C-11), 121.8 (C-5), 130 (C-10), 133.1 (C-12), 150.1 (C-15a), 150.8(C-8a), 152.8 (C-4), 154.8 (C-14), 158.5 (C-7), 161.6 (C-16), 164 (C-2), **167** (C-9), ESI<sup>(+)</sup> –Ms: m/z 364 [(M + H)<sup>+</sup>, 20]. C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>6</sub>; A. Calc C: 66.12; H: 3.61; N: 3.68 trouvé; C: 66.24; H: 4.73; N: 4.43.

**8- / 7-hydroxy-4-methyl-8-[(Z)-[(4-methyl-2-oxo-2H-chromen-7-yl) imino] methyl]-2H-chromen-2-one: 33 h**



Rd: 90%; Pf. 305°C; IR; (KBr; cm<sup>-1</sup>); 3625, 3489 (ν OH); 1701 (ν C=O) 1617 (ν C=N); 1574, 1515, 1491 (ν C=C, Ar) 3300 (ν C-N), 2552 (ν C-H).  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ); δ 2.3 (s, 3H, CH<sub>3</sub>- 16), 2.5 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>), 6.0(s, 1H, H- 15), 6.2 (s,1H, H-3), 6.69 (d, H, H-6,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 8.27 (s,1H,H-15), 7.65 (d,1H, H-5,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 6. 842 (d, 1H, H-13,  $J = 3 \text{ Hz}$ ), 7.19 (d,1H, H-18), 7. 22(s, 1H, H-12), 7.59(1H, H-5,  $J = 9 \text{ Hz}$ ), 7. 63, 1H, H-17) (d,1H, H-5), 10.32 (s,1H, H-9), 11.33 (s,1H, H-7);  $^{13}\text{C}$  NMR (DMSO- $d_6$ ); 18.4(CH<sub>3</sub>-C4), 20(CH<sub>3</sub>-C16), 103 (C-14), 108 (C-3), 111.2 (C-17), 111.5 (C-6), 113.6 (C-4a), 113.84 (C)-11), 114 (C-8), 118 (C-16), 121.8 (C-15a), 130 (C-5), 133.1 (C-8a), 150.1 (C-11a), 150.8(C-10), 152.8 (C-15), 154.8 (C-4), 158.5 (C-13), 161.6 (C-7), 164 (C-9), 166 (C-2); MS (EI, m/z): 361.5 (M<sup>+</sup>). C<sub>21</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub> A. Calc : C 69.80, H 4.18, N 3.88, O 22.14; trouvé : C 69.20, H 4.50, N 3. 43, O 21. 95.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques

1. A. A. A. Abu-Hussen. *J. Coord. Chem.* 59, 157 (2006).
2. M. Sithambaram Karthikeyan, D. Jagadesh Prasad, B. Poojary, K. Subramanya Bhat. *Bioorg. Med. Chem.* 14, 7482(2006).
3. K.Singh, M. S. Barwa, P. Tyagi. *Eur. J. Med. Chem.* 41, 1(2006).
4. P. Pannerselvam, R. R. Nair, G. Vijayalakshmi, E. H. Subramanian, S. K. Sridhar. *Eur. J. Med. Chem.* 40, 225(2005).
5. S.K. Sridhar, M. Saravan, A. Ramesh. *Eur. J. Med. Chem.* 36, 615(2001).
6. S.N. Pandeya, D. Sriram, G. Nath, E. Declercq. *Eur. J. Pharm.* 9, 25(1999).
7. R. Mladenova, M. Ignatova, N. Manolova, T. Petrova, I. Rashkov. *Eur. Polym. J.* 38, 989(2002).
8. O. M. Walsh, M. J. Meegan, R. M. Prendergast, T. A. Nakib. *Eur. J. Med. Chem.* 31, 989(1996).
9. K. Arora, K. P. Sharma. *Synth. React. Inorg. Met.-Org. Chem.* 32, 913(2003).
10. P. A. Vigato, S. Tamburini. *Coord. Chem. Rev.* 248, 1717(2004).
11. T. Katsuki. *Coord. Chem. Rev.* 140, 189 (1995).
12. J. Scheehan, V. J. Grenda, J. Amer. Chem. Soc. 84, 2417(1962).
13. G. B. Bagihalli, P. G. Avaji, S. A. Patil, P. S. Badami. *European J. Med. Chem.* 43, 2639(2008).
14. G.B. Bagihalli, S.A. Patil, and P.S. Badami. *J. Iran. Chem. Soc.* 6, 2, 259(2009).
15. K. S. S. Lamani, O. Kotresh, M.A. Phaniband, J. Kadako. *C. I. E-J. Chem*, 6, S239 (2009).
16. M. A. Phaniband, S. D. Dhumwad, S. R. Pattan. *Med. Chem. Res.* 20, 493 (2011).
17. Y. Dong, X. Mao, X. Jiang, J. Hou, Y. Cheng and C. Zhu, *Chem. Commun.*, 47, 9450 (2011).
18. S. Devaraj, Yao-kang Tsui, Chao-Yi Chiang, Yao-Pin Yen. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 96, 594(2012).

19. S. S. Sawant, V. Pawar, S. Janrao, R. S. Yamgar, Y. Nivid. *Inter J. of research in Pharma and Chem*, 3(3), 2231(2013).
20. A. Loupy, *Tetrahedron*, 57, 9199 (2001).
21. A. Fini, A. Breccia, *Pure Appl.Chem.*, 71, 573(1999).
22. V. A. Chernoiivanov, A. D. Dubonosov, V. I. Minkin, V. A. Bren', A. E. Lyubarskaya, *Zh. Org. Khim.*, 25, 443(1989).
23. O. A. Osipov, V. I. Minkin, A. D. Garnovskii, V. A. Kogan, *Azometiny [Azomethines]*, Ed. Yu. A. Zhdanov, RGU Publ., Rostov\_on\_Don, 293 (1967).  
*Geterotsikl. Soedin.*, 591(1989).
24. E. N. Shepelenko, V. A. Bren', A. D. Dubonosov, A. E. Lyubarskaya, V. I. Minkin, *Khim.*
25. A. D. Garnovskii, I. S. Vasil'chenko, *Usp. Khim.*, 71,1064(2002).
26. V. F. Traven, I. V. Ivanov, A. V. Panov, O. B. Safronova, and T. A. Chibisova. *Russian Chem. Bull, Inter. Edit*, 57, 9, 1989 (2008).
27. P. Vogel. *Chimie Organique, Méthode et Modèles*, De Boeck et Larcier S.A., Paris (1997).
28. A. C. Francis, R. J.Sundberg, R. J. *Advanced Organic Chemistry; Part A;* Fourth edition, Springer (2000).

# Partie III

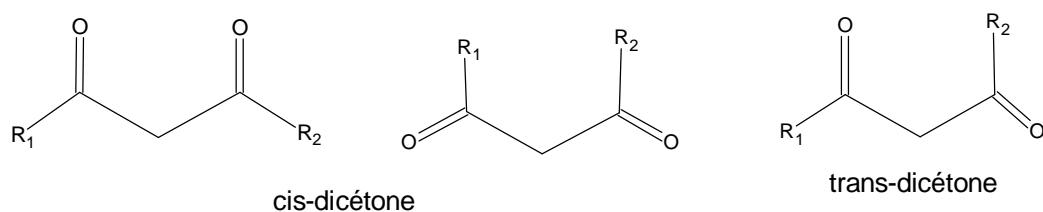
**Valorisation de la 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione: absorption UV/Visible et fluorescence**

## Valorisation de la 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromene-2,8-dione: absorption UV/Visible et fluorescence

### III-1/ Introduction

Les  $\beta$ -dicétones sont beaucoup utilisées comme ligands en chimie de coordination [1,2]. Ces composés peuvent exister en solution sous deux formes tautomère céto-énolique. En effet, l'hydrogène énolique est labile, il peut être remplacé par un cation métallique pour former un noyau hexagonal chélaté. Les complexes  $\beta$ -dicétones formés ont été un sujet d'une centaine de livres et de revues [1,2], ces recherches sont stimulées par l'intérêt de ces composés comme réactifs des déplacements en RMN [3,4], en chélation laser [5, 6], agents d'extractions [7-9], hauts stabilisateurs des polymères, médicaments[10,11], catalyseurs chimiques et photochimiques [12], beaucoup utilisés dans la fabrication des supraconducteurs [13, 14].

Les contributions relatives des tautomères céto-énoliques en solution dépendent de plusieurs facteurs tels que les caractéristiques des solvants, la température et les substituants liés aux  $\beta$ -dicétones. En général, nombreuses  $\beta$ -dicétones existent en solution sous la forme énolique à température ambiante [15]. La forme énol peut exister sous différents isomères cis et trans qui dépendent de la température, la polarité ou la nature de la liaison hydrogène du solvant [16]. Probablement la forme cis énolique est plus stable énergétiquement à cause de la forte liaison hydrogène intramoléculaire. Les structures générales des conformères possibles des  $\beta$ -dicétones sont données dans le (schéma 1).



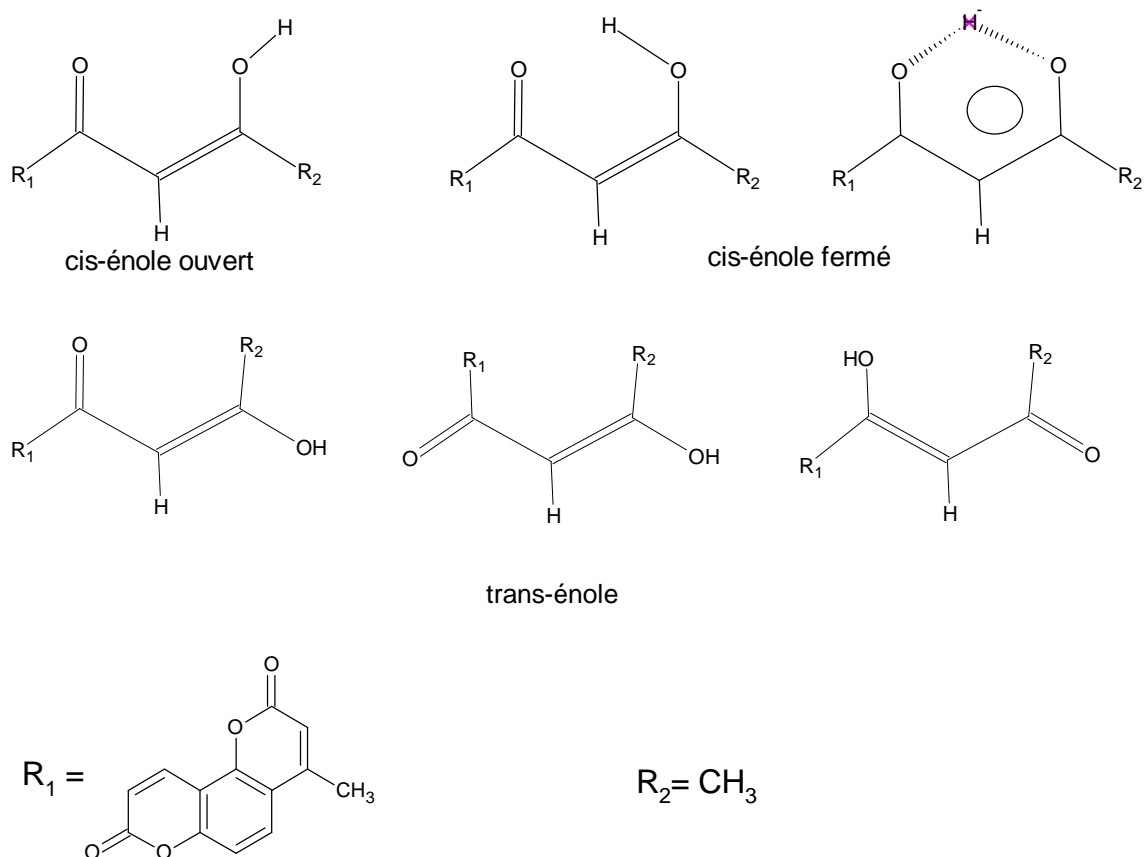


Schéma 1

Récemment, une étude a été réalisée par M. Makhloufi sur l'influence du groupement lié à la  $\beta$ -dicétone ou sur l'influence des solvants sur l'absorption en UV/Visible et sur le spectre d'émission de la fluorescence [17, 18].

Il nous a alors paru intéressant d'étudier l'absorbance et la fluorescence de 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione **11** dont la structure est similaire à celles des composés **34**, **35**, **36** déjà étudiés dans notre laboratoire [17-19] (schéma 2).

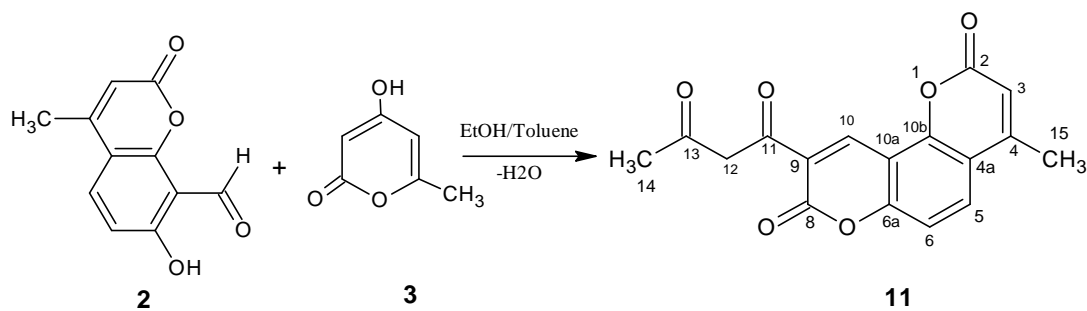


schéma 2

## **III-2/- Expérimentale**

### **III-2-1- Appareillage**

Les points de fusion sont déterminés par un appareil scientifique SPM3 équipé d'un microscope. Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés à l'aide d'un spectromètre BRUKER Avance 300, carbone : 75.47 MHz et proton : 300.13 MHz, dans le DMSO-d<sub>6</sub> et le CDCl<sub>3</sub> comme solvants et le TMS comme référence interne. Les valeurs des déplacements chimiques sont exprimées en ppm par rapport au signal du TMS. Une haute résolution en spectrométrie de masse a été réalisée pour tous les composés. Les attributions des  $^{13}\text{C}$  sont réalisées en utilisant les couplages à 2D,  $J_{\text{C/H}}$  à longues distances (HSQC et HMBC). Les spectres de masse sont obtenus dans Acétonitrile /HCOOH – MSMS/70 eV.

Les mesures en spectrophotométrie sont réalisées à température ambiante du laboratoire, mesurée avec un thermomètre IR.

Les mesures d'absorbance ont été enregistrées sur un 6800 UV/Vis. Spectrophotomètre JENWAY dans des cellules en quartz suprasil Hellma. L'estimation sur les erreurs expérimentales est de 2 nm sur le maximum des bandes et 5 % pour les coefficients d'extinction molaire.

Les mesures de fluorescence ont été réalisées sur un fluorimètre JASCO- spectrofluomètre FP-8200.

Les solutions ont été préparées de manière à ce que leur absorbance à la longueur d'onde d'excitation soit inférieure à 0.1, afin d'éviter tout effet de filtre interne.

### **III-2-2- Matériels**

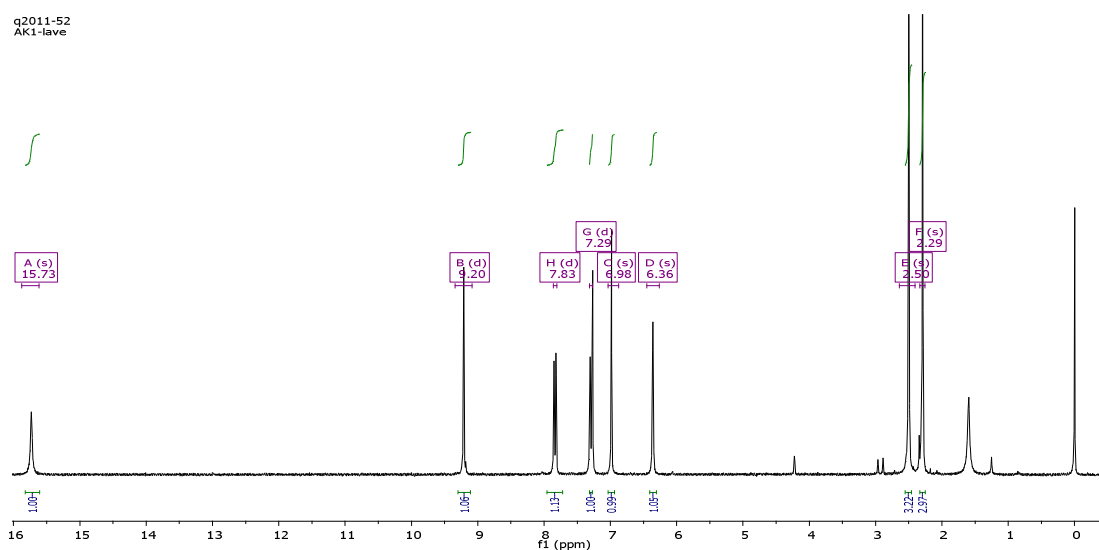
Pour la synthèse, le toluène utilisé est de Sigma aldrich.

Tous les solvants utilisés pour l'absorbance en UV/Visible et la fluorescence sont de Sigma aldrich sauf le dimethyl sulfoxide qui est de Riedel- Dehaën.

Le composé est insoluble dans l'eau par contre, il montre une solubilité moyenne dans plusieurs solvants organiques. Sa solubilité est plus grande dans le DMSO (solvant polaire aprotique).

### III-3/ Spectre RMN

Pour le composé **11** étudié, le groupement acétoacétyle est bien caractérisé particulièrement en RMN du proton, du carbone 13 et en spectrométrie de masse. En RMN du proton l'équilibre céto-énolique est confirmé en utilisant le solvant  $\text{CDCl}_3$ . Nous constatons d'après le spectre que le  $\text{CDCl}_3$  favorise La forme énolique.

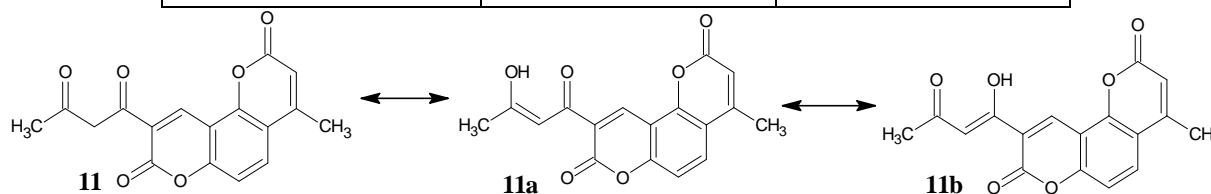


**Fig.1: Spectre en RMN  $^1\text{H}$  du composé 11**

Les proportions relatives aux deux formes (par rapport aux signaux de CH et de  $\text{CH}_2$  du groupement acétoacétyle sous entendu sous sa forme céto-énolique) dans le  $\text{CDCl}_3$  sont reportées dans le tableau 1:

**Tableau 1 : Proportion relative de la forme céto-énolique du composé 11**

Protons	$\delta(\text{ppm})$	Proportions (%)
$\text{CH}_2(\text{forme cétone})$	4.20	$\leq 10$
$\text{CH}(\text{forme énol})$	6.98	90
$\text{OH}(\text{forme énooléol})$	15.70	90



**schéma 3**

### III-4/ Effet de solvant sur les spectres électroniques d'absorption et d'émission de fluorescence

#### III-4-1/ Spectres d'absorption UV/Visible

Les spectres d'absorption UV-vis ont été enregistrés dans des solvants de différentes polarités et de coefficients diélectriques assez différents. Ils sont réalisés à une concentration de  $10^{-5}$  M et à température ambiante du laboratoire, juste après dissolution dans des solvants organiques.

Ces spectres UV/Visible montrent dans les solvants polaires deux bandes, une petite située à 306 nm associée au groupement carbonyle qui apparaît comme épaulement attribuable à la transition  $n-\pi^*$ , et une autre à 354 nm qui correspond à la forme énol pure attribuable à la transition  $\pi-\pi^*$ , et apparaît avant la fin de la première bande. Dans les solvants apolaires l'intensité de la bande caractéristique du groupement carbonyle diminue progressivement, dans le toluène la fonction énol est majoritaire (presque 100%) (fig 1).

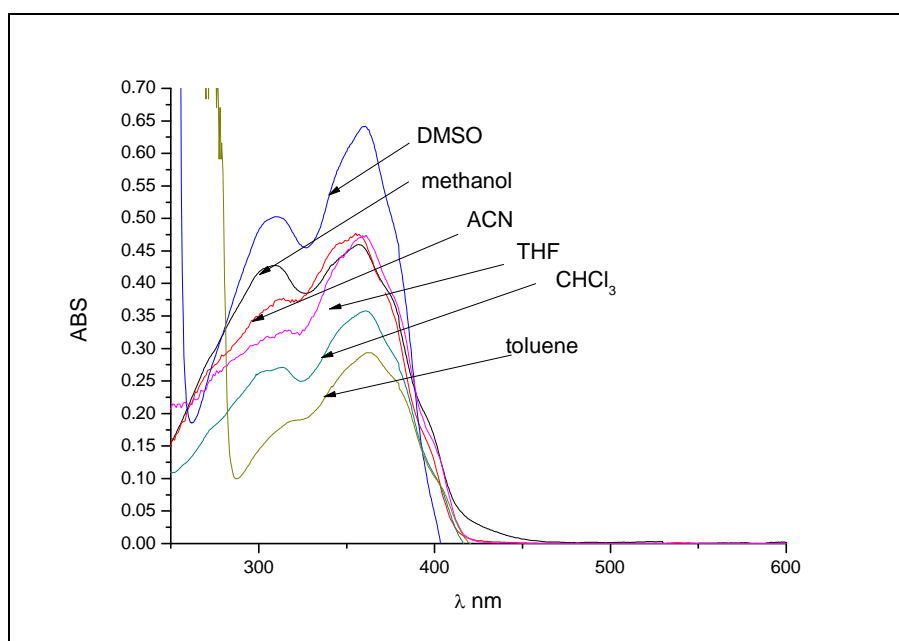


Fig 2. Spectre d'absorption UV/Visible du composé 11 dans le DMSO, acétonitrile, méthanol, THF, CHCl<sub>3</sub> et le toluène ( $C=10^{-5}$  M)

Récemment dans notre laboratoire [17, 18] nous avons montré que la polarité du solvant ainsi que le groupement lié au noyau chromène d'une  $\beta$ -cétone-énolique influe beaucoup sur la longueur d'onde d'absorption et l'intensité de la bande caractéristique de la fonction émol.

La présence d'un second noyau aromatique en position C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> et l'angle formé entre le noyau aromatique et le chromène influe beaucoup sur la stabilité de la forme émol en solution. Dans le cas du composé **34**, la position du noyau aromatique en C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> augmente le système conjugué des électrons  $\pi$  et le nuage électronique ce qui augmente la stabilité de la fonction émol par contre dans le cas du composé **35** (noyau aromatique en C<sub>7</sub>-C<sub>8</sub>) le système conjugué des électrons  $\pi$  et le nuage électronique diminuent ce qui diminue la stabilité de la fonction émol (schéma 5) :

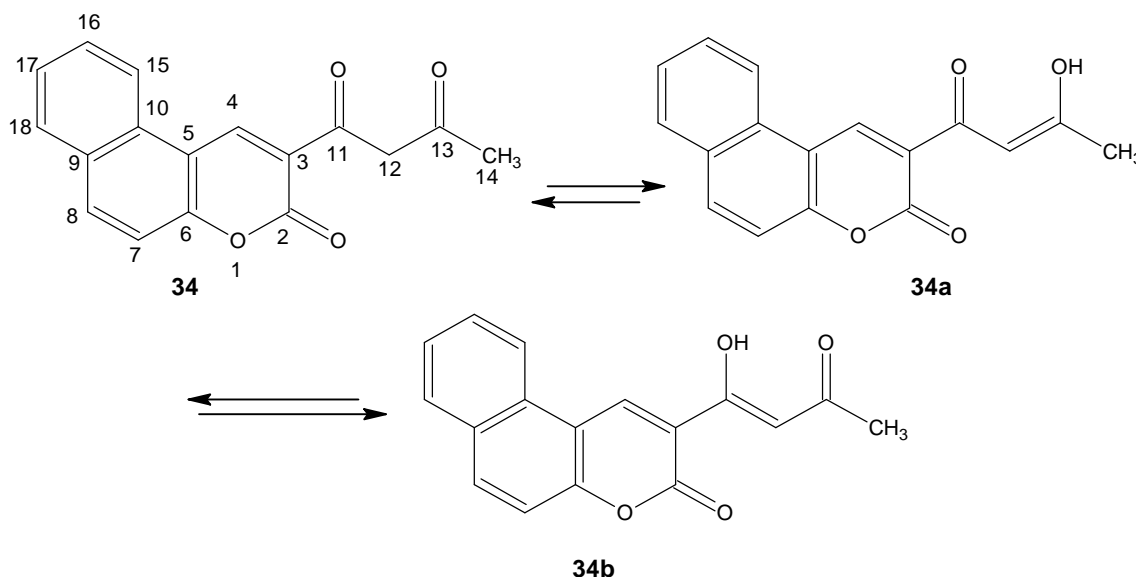


Schéma 4

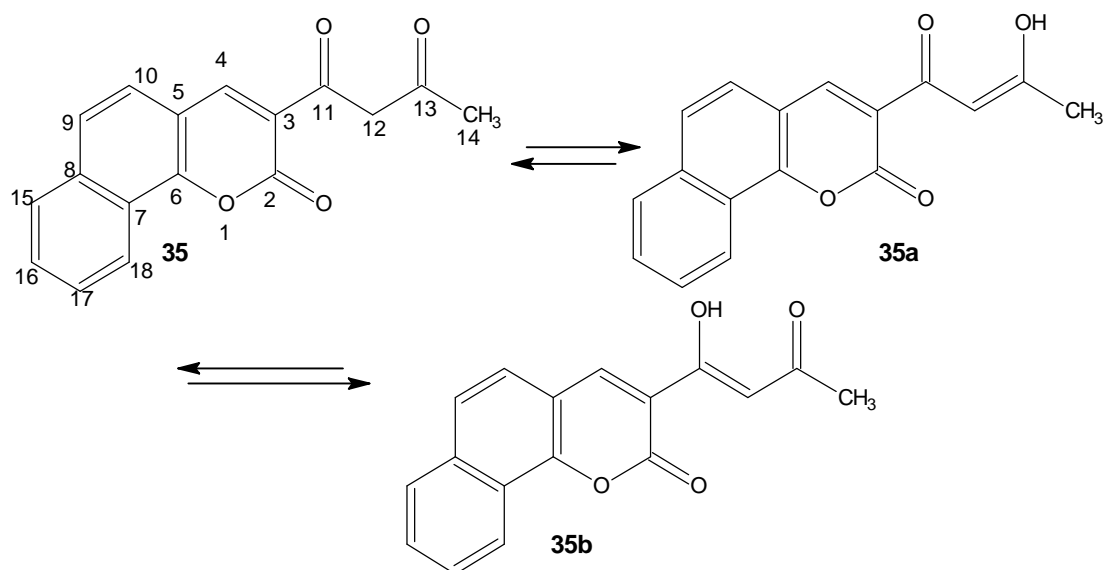


Schéma 5

Dans ce présent travail, nous avons étudié l'influence de la présence et de la position d'un noyau pyronique en C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> dans des solvants de polarités variables. Nous avons remarqué que l'intensité de la bande caractéristique de la fonction cétone augmente quand on passe d'un solvant apolaire à un solvant polaire. Cette évolution peut être due à l'interaction solvant-soluté. La présence du second noyau pyronique en C<sub>9</sub>-C<sub>10</sub> favorise également la stabilité de la fonction énol comme dans le cas du noyau aromatique (composé **35**). Ce phénomène a été décrit dans la littérature [2] où les auteurs ont montré que la pyranopyrone d'une β-céto-énolique favorise la stabilité de la fonction énol dans les solvants apolaires (schéma 6).

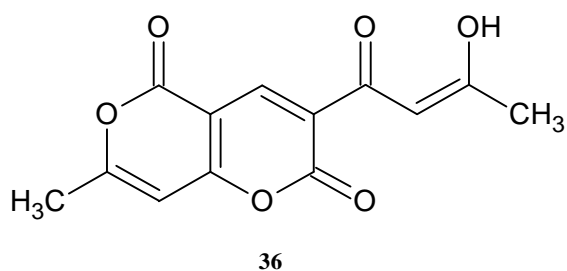


Schéma 6 : 3-acétoacétyl-7-méthyl-2H-pyranopyran-2,5-dione

Les valeurs des longueurs d'ondes d'absorption et des coefficients d'extinction molaire sont données dans le tableau 2.

**Tableau 2: Caractéristiques spectroscopiques en UV/Visible du composé 11**

Solvants	$\lambda_{\text{abs1}}$	$\epsilon_1 (\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$	$\lambda_{\text{abs2}}$	$\epsilon_2 (\text{M}^{-1}\text{cm}^{-1})$
Toluène	318	18700	365	29500
$\text{CHCl}_3$	313	27000	365	29500
THF	311	31000	363	47000
MeOH	306	42000	358	48000
$\text{CH}_3\text{CN}$	312	37000	356	48000
DMSO	307	47000	355	45000

$\lambda_{\text{abs1}}$  : longueur d'onde d'absorption de la fonction cétone

$\lambda_{\text{abs2}}$ : longueur d'onde d'absorption de la fonction énol

$\epsilon_{\text{app1}}$  et  $\epsilon_{\text{app2}}$  : coefficients d'extinctions molaires correspondants respectivement à  $\lambda_{\text{abs1}}$  et  $\lambda_{\text{abs2}}$

### III-4-2/ Spectres d'émission

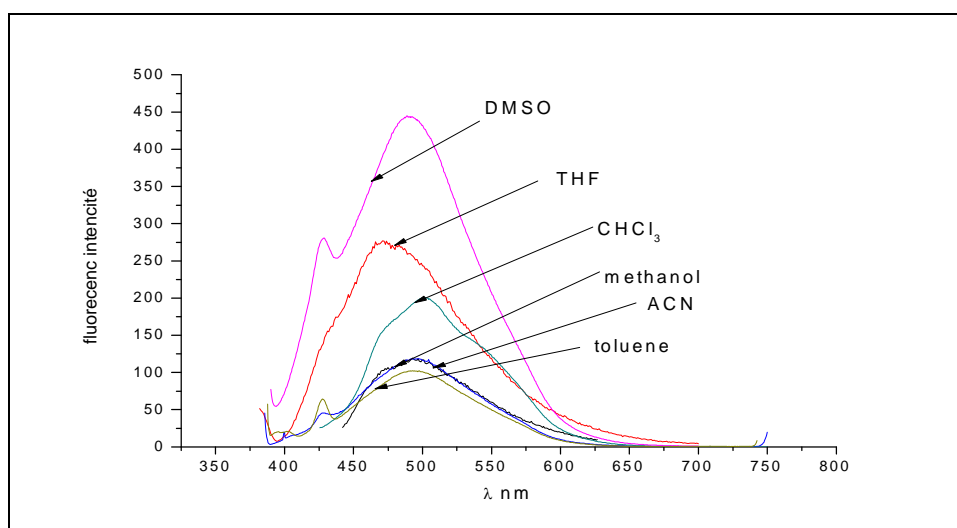
Les spectres d'émission du composé **11** dans les tous les solvants sont réalisés à la température ambiante du laboratoire à une concentration  $10^{-5}$  M.

Des différences ont été relevées dans les spectres d'émission quand on utilise des solvants de polarité différente. En effet, des variations ont été trouvées dans la forme des spectres, la longueur d'onde d'émission et l'intensité de la fluorescence.

Généralement, le moment dipolaire d'une molécule à l'état excité est supérieur à celui de la molécule à l'état fondamental [20].

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

Le pic bouge légèrement de 498 nm dans le toluène à 497 nm dans le  $\text{CHCl}_3$ , 493 nm dans le THF, 492 nm dans l'acétonitrile et le méthanol et 490 nm dans le DMSO (fig 3).



**Fig 3. Spectres d'émissions du composé 11 ( $10^{-5}\text{M}$ ) dans le DMSO, le méthanol, l'acétonitrile, le THF, le  $\text{CHCl}_3$  et le toluène.**

Nous avons noté que les pics (fig 3) étaient les mêmes dans le méthanol et dans l'acétonitrile et différents dans les autres solvants. Pour chaque solvant, les valeurs des longueurs d'ondes d'émission, des nombres d'ondes d'absorption et d'émission exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  sont données dans le tableau 2.

**Tableau 3: Caractéristiques spectroscopiques et photophysiques de la 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione 11 dans différents solvants**

Solvant	$\lambda_{\text{abs}}$ (nm)	$\lambda_{\text{ex}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}$ (nm)	$\nu_{\text{abs}}(\text{enol})$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{\text{em}}(\text{cm}^{-1})$	$\nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )	$\nu_{\text{abs}} + \nu_{\text{em}}$ ( $\text{cm}^{-1}$ )
Toluène	365	380	498	27397	20080	7317	47477
$\text{CHCl}_3$	365	370	497	27397	20120	7277	47517
THF	363	380	493	27548	20283	7265	47831
MeOH	358	370	492	27932	20325	7607	48257
ACN	356	370	492	28089	20325	7764	48414
DMSO	355	380	490	28169	20408	7761	48577

$\lambda_{\text{ex}}$  : longueur d'onde d'excitation,       $\lambda_{\text{em}}$  : longueur d'onde d'émission

$\nu_{\text{abs}} - \nu_{\text{em}}$  : déplacement de Stokes

### **III-5/ Estimation des moments dipolaires de l'état excité et de l'état fondamental**

L'effet du solvant sur les propriétés d'absorption et de fluorescence des composés organiques a fait l'objet de nombreux travaux intéressants [21]. L'excitation d'une molécule par absorption de photons provoque une redistribution des charges qui induit à des changements conformationnels à 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. Le moment dipolaire de l'état excité des molécules des composés fluorescents comme celle étudiée dans ce travail, détermine également l'énergie d'émission en fonction de la polarité moyenne.

Les méthodes actuellement disponibles pour l'estimation des moments dipolaires à l'état excité simples 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 [22] et le dichroïsme électriques [23] sont généralement considérées comme étant très précis, mais leur utilisation est limitée car cela nécessite un équipement très sensible, en effet les études réalisées dans ce domaine ont jusqu'ici été pratiquement limitées à des molécules simples.

Le procédé solvatochromique est basé sur le déplacement des maximums de l'absorption UV/Visible et de la fluorescence dans des solvants de polarités différentes. Koutek [24] 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 large expérience et des études théoriques sur les moments dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité d'une variété de composés organiques fluorescents tels que la coumarine [25-28]. Dans ce contexte, les  $\beta$ -dicétones ont reçu une attention particulière en raison de leur importance croissante dans la photophysique et la photochimie [18]. Ces composés peuvent exister en solution à la fois comme des tautomères céto-énoliques. L'hydrogène de la forme énolique est labile, il peut être remplacé par un cation métallique pour former un cycle à six chaînons chélaté.

Le moment dipolaire de la molécule à l'état excité, est déterminé par l'effet d'un champ électrique (interne ou externe) à la position de la bande spectrale. L'influence du solvant sur le maximum de la bande d'absorption et de fluorescence est utilisée pour estimer les moments dipolaires à l'état d'excitation de molécules différentes. Les équations [éq. (1) et(2)] qui donnent les meilleurs résultats dans le changement des moments dipolaires d'une molécule excitée ont été suggérées par A. Kawski et P. Bojarski [29]:

La différence  $\bar{V}_{abs} - \bar{V}_{em}$  :

$$\bar{V}_{abs} - \bar{V}_{em} = S_1 f(\varepsilon, n) + const \quad \text{Eq. (1)}$$

Et la somme  $\bar{V}_{abs} + \bar{V}_{em}$  :

$$\bar{V}_{abs} + \bar{V}_{em} = -S_2 \Phi(\varepsilon, n) + const \quad \text{Eq. (2)}$$

Où

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

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

Dans ces équations,  $\bar{V}_{abs}$  et  $\bar{V}_{em}$  sont les maximums d'absorption et d'émission ( $\text{cm}^{-1}$ ), respectivement,  $n$  et  $\varepsilon$  sont l'indice de réfraction et la constante diélectrique des solvants, respectivement.

L'expression des paramètres  $f(\varepsilon, n)$  et  $\Phi(\varepsilon, n)$  sont donnés par A. Kawski et coll [26]:

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

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

À partir des Eqs. (1) et (2) l'expression des pentes  $S_1$  et  $S_2$  sont données par:

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

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

$\mu_g$  et  $\mu_e$  sont les moment dipolaires à l'état fondamental et à l'état excité

$h$  et  $c$  sont la constante de Planck et la célérité de la lumière respectivement

$a_0$  est le rayon moléculaire donné par l'équation de Suppan [10,11]:  $a_0 = (3M / 4\pi\delta N)^{1/3}$ ,

où :  $\delta$  est la densité moléculaire,  $M$  est la masse molaire et  $N$  c'est le nombre d'Avogadro

Les moments dipolaires sont calculés par les équations 9-11 suivantes :

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

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

Ou en divisant l'Eq. (10) par l'Eq. (9)

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

Les pentes  $S_1$  et  $S_2$  sont déterminées graphiquement en traçant  $\bar{\nu}_{abs} - \bar{\nu}_{em}$  et  $\bar{\nu}_{abs} + \bar{\nu}_{em}$  en fonction de  $f(\varepsilon, n)$  et  $\Phi(\varepsilon, n)$  respectivement, pour différents solvants.

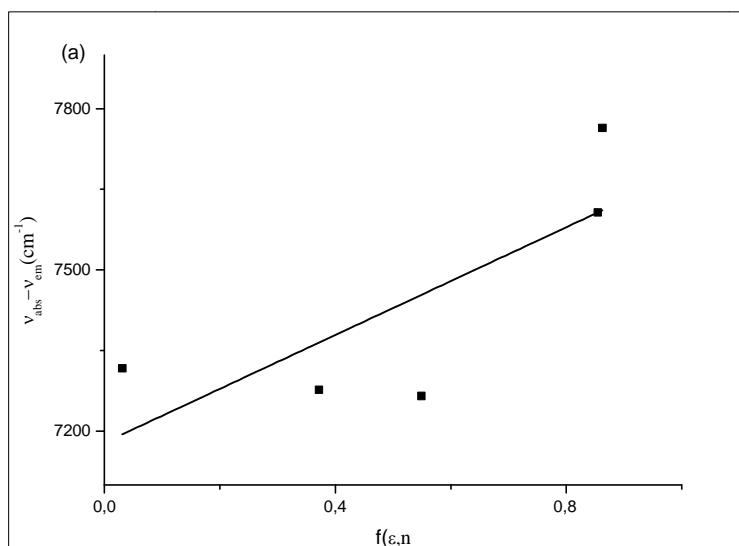
Les déplacements de Stokes ont été calculés à partir des spectres d'absorption et d'émission (tableau 3). Les changements sur les pics d'émission avec le changement de polarité des solvants sont plus marqués que celles des pics d'absorption. Cela indique que  $\Delta\mu$  est positif, ce qui signifie que le moment dipolaire à l'état excité de la molécule augmente.

Le tableau 4 résume les valeurs des propriétés des solvants et des paramètres de polarité calculés  $f(\varepsilon, n)$  et  $\Phi(\varepsilon, n)$ .

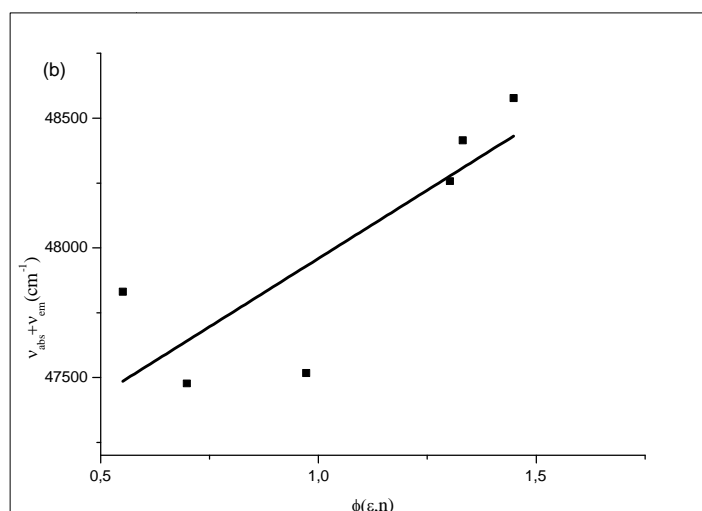
**Tableau 4. Résumé des valeurs des propriétés des solvants et des paramètres de polarité calculées  $f(\varepsilon, n)$  et  $\Phi(\varepsilon, n)$  des solvants.**

Solvants	$\mu$	$\varepsilon$	N	$f(\varepsilon, n)$	$\Phi(\varepsilon, n)$
Toluène	0.43	2.38	1.4941	0.031	0.698
CHCl <sub>3</sub>	1.15	4.81	1.446	0.372	0.972
THF	1.75	7.58	1.4072	0.549	0.551
CH <sub>3</sub> OH	1.71	33.7	1.329	0.855	1.302
CH <sub>3</sub> CN	3.45	36.64	1.3441	0.863	1.332
DMSO	3.9	47.24	1.4787	0.841	1.488

La figure 3 montre le graphique de  $(\bar{\nu}_a - \bar{\nu}_f)$  en fonction de  $f(\varepsilon, n)$ , et la figure 4 montre le graphique de  $(\bar{\nu}_a + \bar{\nu}_f)$  en fonction de  $\Phi(\varepsilon, n)$ . Les pentes ont été ensuite obtenues à partir de ces graphiques.



**Fig 4. Variation des déplacements de Stokes en fonction de  $f(\varepsilon, n)$  utilisant l'équation (1) dans différents solvants**



**Fig 5. Variation de la somme arithmétique des déplacements Stokes en fonction de  $\Phi(\epsilon, n)$  en utilisant l'équation (2) dans différents solvants :**

Les coefficients de corrélation, les pentes et les ordonnées à l'origine sont indiqués dans le tableau : 5.

**Tableau 5 : Traitement statistique des corrélations des déplacements spectraux des solvants de la 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2 ,8-dione :**

11

Composé	Pente	Ordonnée à l'origine (cm-1)	Coefficient de Correlation	Nombre de donnée
11				
Eq(1)	501	7178	078	6
Eq(2)	1054	46905	083	6

Les valeurs des moments dipolaires de l'état fondamental et de l'état excité et du rapport  $\left(\frac{\mu_e}{\mu_g}\right)$  de la molécule a été estimée à partir des équations (9-11) et sont reportés dans le tableau 6. En outre, la variation du moment dipolaire a été calculée à partir des valeurs estimées de  $\mu_g$  et  $\mu_e$  et représentée dans le tableau 5.

**Tableau 6. Rayon moléculaire, moment dipolaire de l'état fondamental, de l'état excité et le changement du moment dipolaire (en Debye, D)**

$a_0$ (Å°)	$\mu_g^b$ (D)	$\mu_e^c$ (D)	$(\frac{\mu_e}{\mu_g})^d$	$\Delta\mu^e$ (D)
4.3	1.89	5.31	2.81	3.42

Debye =  $3.33564 \times 10^{-30}$  C.m =  $10^{-18}$  esu C.m.

<sup>b</sup>Moment dipolaire expérimentale de l'état fondamental calculé à partir de l'Eq (9).

<sup>c</sup>Moment dipolaire expérimentale de l'état excité calculé à partir de l'Eq. (10).

<sup>d</sup> Rapport de  $\mu_e$  et  $\mu_g$  calculé à partir de l'Eq. (11)

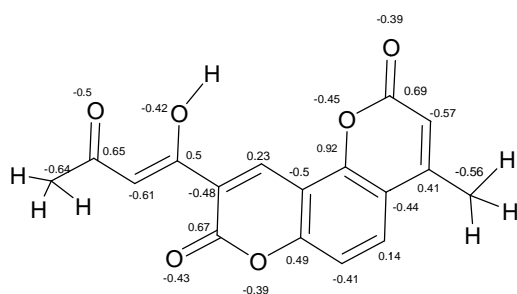
<sup>e</sup>Changement du moment dipolaire calculé à partir de l' Eq. (7).

Le moment dipolaire du dérivé 3-acétoacétyl pyranobenzopyrone **11** est plus élevé dans l'état excité par rapport à l'état fondamental. Cette augmentation du moment dipolaire est en fonction de la nature du substituant introduit sur la structure de la  $\beta$ -dicétone. Un accord équitable a été observée dans le changement du moment dipolaire des molécules 3-cétoacétylcoumarines étudiées dans la littérature [2,18]. Le grand changement du moment dipolaire de l'excitation suggère que l'état excité est provénu de nature transfert de charge intramoléculaire (TICT) [18].

### III-6 / Les calculs semi empiriques MNDO-PM3 :

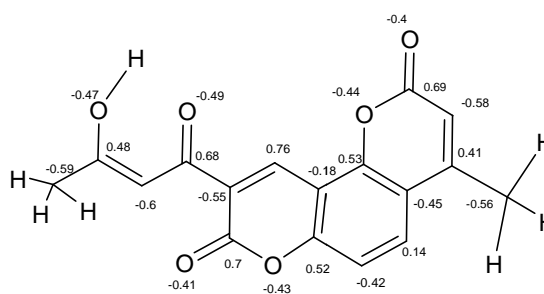
Habituellement la forme énol des composés  $\beta$ -dicarbonylés, existe sous forme d'une cis-énole conjuguée stabilisée par la liaison hydrogène intramoléculaire. Dans le cas des structures asymétriques deux isomères peuvent être formés par un transfert de proton d'un oxygène vers un autre [2, 30]. Ainsi les calculs MNDO-PM3 présentent les grands états des deux formes énol Ea et Eb du composé. Dans le schéma 7 sont exposés les potentiels électrostatiques des charges des deux isomères du composé. Les calculs montrent que la conformation préférentielle de l'énol Ea est plane par contre dans l'énol Eb la chaîne se situe dans un plan perpendiculaire à celui de l'hétérocycle. Les liaisons chimiques sont polarisées et les atomes de la forme Ea portent des charges plus élevées que celles de la forme énol Eb. Si on compare les deux énols, il apparaît que dans Ea la région comprise entre le carbone C3 qui porte la chaîne et les carbonyles du cycle est plus négative, tandis que la région opposée

de l'hétérocycle devient plus positive. La forme énol Ea devrait alors privilégier l'approche d'un solvant polaire par rapport à son isomère Eb. Cela est indiqué sur les enthalpies de formations ( $\Delta H_f^\circ$ ) de chaque isomère, la forme Ea du composé possède le  $\Delta H_f^\circ$  le plus bas donc la stabilité la plus grande. Les moments dipolaires calculés indiquent aussi la stabilité de la forme énol Ea du composé **11**.

Forme **11 Ea**

$$\Delta H_f^\circ = -181.248 \text{ Kcal/mol} = -758.34$$

$$\text{Moment dipolaire } \mu = 2.742 \text{ D}$$

Forme **11 Eb**

$$\Delta H_f^\circ = -173.626 \text{ Kcal/mol} = -726.45 \text{ KJ}$$

$$\mu = 3.929 \text{ D}$$

Schéma 7

### III-7/ Conclusion

Dans cette partie, nous avons décrit l'effet du solvant sur les spectres d'absorption et d'émission du dérivé 3-acétoacétyl pyrano[f]coumarine **11** et estimé son moment dipolaire. Un déplacement bathochrome de la transition  $\pi-\pi^*$  a été observé avec l'augmentation de la polarité du solvant. Nous avons constaté que la molécule **11** est polaire et que ce moment dipolaire est plus élevé à l'état excité. Il convient de noter que les valeurs mesurées  $\mu_g$  et  $\mu_e$  du composé **11** sont différentes de celles des composés 3-acétoacétyl benzocoumarine et 3-acétoacétyl pyrano coumarine décrites dans la littérature, cela est peut être dû à des différences de structures. Ce travail montre que la nature du substituant introduit sur une  $\beta$ -dicétone est d'une importance majeure pour son comportement spectroscopique.

Les  $\beta$ -dicétones pourraient servir de modèle pour une nouvelle génération de sondes fluorescentes, qui combine d'excellentes propriétés optiques des coumarines avec la simplicité de leur synthèse. Par ailleurs, il est intéressant de noter que la solubilité du composé **11** a été très faible dans l'eau ce qui lui permettra éventuellement d'être utilisé comme agent d'extraction dans les membranes polymères d'inclusion.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. A. R. Siedle, in *Comprehensive Coordination Chemistry*, ed. G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 2, ch. 15.4, 365 (1987).
2. S. Fey-Forgues, D. Lavabre and A. D. Rochal, *New J. Chem.* 1531(1998).
3. C. C. Hinckley, *J. Am. Chem. Soc.*, 91,5160 (1969).
4. T. J. Wenzel, T. C. Bettis, J. E. Sadlowski and R. E. Sievers, *J. Am. Chem. Soc.*, 102, 5903 (1980); T. J. Wenzel and J. Zaia, *J. Org. Chem.*, 50,1322(1985).
5. C. Brecher, A. Lempicki and H. Samelson, *J. Chem. Phys.*, 42,1081(1965).
6. L. J. Nugent, M. L. Bhaumik and S. M. Lee, *J. Chem. Phys.*, 41,1305(1964).
7. A. M. Poskanzer and B. M. Foreman., *J. Inorg.Nucl., Chem.*, 16, 323(1961).
8. C. Testa, *Anal. Chim.Acta*, 25,525 (1961).
9. A. Ikehata and T. Shimizu, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 38, 1385 (1965).
10. Y. Anjaneyulu and R. P. Rao, *Synth.React. Inorg.Metal-Org. Chem.*, 16, 257 (1986).
11. B. K. Keppler, C. Friesen, H. G. Moritz, H. Vongerichten and E. vogel, *Struct. Bonding (Berlin)*, 78,97(1991).
12. B. Marciniak and G. E. Buono-Core, *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*,52,1(1990).
13. L. G. Hubert-Pfalzgraf, *Appl. Organomet. Chem.*, 6,627(1992).
14. R. E. Sievers, S. B. Turnipseed, L. Huang and A. F. Lagalante, *Coord. Chem. Rev.*128,285(1993).
15. M. Sujata, K. Khopde, I. Priyadarsini, D. K. Palit, T. Mkhherjee, *J. Photochem. Photobiol.*72(5) 625(2000).
16. K. Robards, E. Patsalides, S. Dilli, *J. Chromatogr.*, 411,1(1987).
17. M. Makhoulfi-Chebli, Thèse de Doctorat, USTHB (2009).
18. M. Makhoulfi-Chebli, S. M. Hamdi, A. Rabahi, A. M. S. Silva, M. Hamdi. *Journal of molecular liquids*, 181, 89 (2013).
19. B. Boutemour –Kheddis, Thèse de Doctorat d'Etat Es Sciences, USTHB,Alger, (2001).

20. P. Suppan, N. Ghoneim, *Solvatochromism*, the Royal Society of Chemistry, Cambridge, (1997).
21. C. Reichardt, *Solvents and Solvent effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim (2003).
22. A. Kawski, J. F. Rabek (Eds.), Vol. V, CRC Press, Boca Raton., 1(1992).
23. W. Liptay, E. C. Lim (Eds.), *Excited States*, Vol.I, Academic Press, New York., 129(1974).
24. S. Mazumdar, R. Manoharan, S. K. Dogra., 6, 301 (1989).
25. R. Giri, M. M. Bajaj, *Curr. Sci.*, 62, 522(1992).
26. U. S. Raikar, C. G. Renuka, Y. F. Nadaf, B. G. Mulimani, A. M. Karguppikar, M. K. Soudagar. *Spectrochim., Acta Part A.65*, 673 (2006).
27. U.S Raikar, V.B Tangod, S.R Mannopantar, B.M Mastiholi, *Optics Communications*, 283(21), 4289(2010) .
28. U.S Raikar, V.B Tangod, B.M Mastiholi, S. Sreenivasa, *African Journal of Pure and Applied Chemistry*, 4(9), 188 (2010).
29. A. Kawski and P. Bojarski, *Spectrochim Acta Part A.82*, 527 (2011).
30. G. Ellingsen, K. Vercruysse, V. Spéziale, M. Hamdi, S. Fery-Forgues. *Acta Chem. Scand.* **51**, 521(1997).

# **Partie IV**

## **Synthèse et caractérisation des complexes**

## Synthèse et caractérisation des complexes

### IV-1/ Introduction

La chimie des complexes de métaux de transition a fait l'objet de nombreux travaux au cours de ces dernières années [1-5]. Elle a connu un développement spectaculaire du fait de ses applications en catalyse, biologie, pharmacie et dans l'environnement [6].

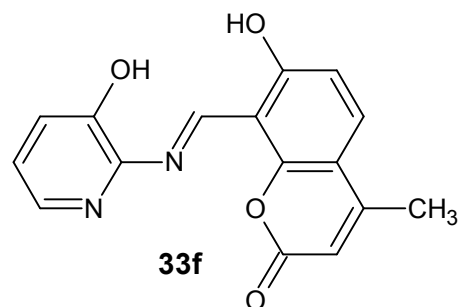
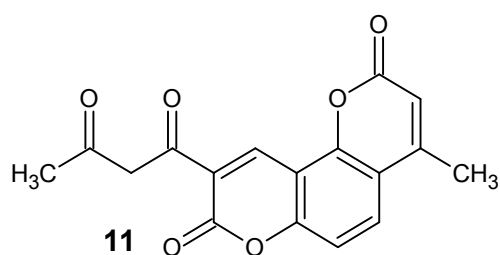
Les coumarines sont connues depuis longtemps pour leur activité anti-inflammatoire [7], anticoagulant [8], anti-viral [8], anti-thrombotique [9], anti-cancéreux [10]. La 3-acetoacetyl-4-hydroxy coumarine a été rapportée comme agent anti-HIV [10]. Leur capacité d'aptitude de se lier à des ions métalliques a atteint un intérêt croissant, depuis que leur effet pharmacologique a été retrouvé plus renforcé lors de la complexation. Parmi eux, les dérivés de l'hydroxycoumarine qui sont des bons chélateurs de métaux et piègeurs de radicaux libres.

Actuellement les bases de Schiff dérivant de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine forment une classe de composés très importante dans les domaines médicaux et pharmaceutiques. Leurs complexes obtenus par la coordination de l'atome d'azote ont été largement étudiés et montrent de nouvelles caractéristiques structurales [11], des propriétés catalytiques [12], et de la pertinence dans les systèmes biologiques [13-19]. La diversité de ces complexes est essentiellement liée aux propriétés chimiques de l'élément azote qui favorise une chimie de synthèse versatile donnant accès à une grande panoplie de composés organiques possédant des groupes coordonnants variables tels que les fonctions amines, imines, alcool ou carbonyle.

Dans ce contexte, deux molécules de notre choix ont été sélectionnées comme ligands vis-à-vis des ions métalliques (cuivre, zinc, nickel et cobalt).

Les deux molécules sélectionnées sont les suivantes:

- 4-méthyl-9-(3-oxobutanoyl)-2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-dione : **11**
- 7-hydroxy-8-[(E)-[(3-hydroxypyridin-2-yl) imino] methyl] - 4-méthyl - 2H-chromen-2-one **33f**:



## IV-2/ Synthèse et caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II) du composé 11

### IV. 2. 1/ Synthèse des complexes

La procédure de synthèse est la même pour tous les complexes. Les sels de métaux (Zn (II), Co(II), Ni(II), Cu(II)) (1mmole) dissous dans l'éthanol sont ajoutés graduellement à une solution de chloroforme qui contient le ligand (15ml) dans le rapport 1:1. Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures dans un bain marie. Les complexes précipitent après l'addition d'ammoniaque pH = 7-8.

### IV. 2. 2/ Caractérisation des complexes

#### IV. 2. 2. 1/ Analyse élémentaire des complexes

Les résultats de l'analyse élémentaire ont permis d'attribuer pour les complexes obtenus deux formules brutes suivantes :  $[M(L_2)Cl_2] = [M(C_{11}H_8O_4)_2Cl_2]$ , avec M= Zn(II) et Co(II) et :  $[ML(H_2O)Cl] = [M(C_{11}H_8O_4)(H_2O)Cl]$  avec M= Cu(II) et Ni(II).

Les propriétés physiques des complexes du composé 11 sont regroupées dans le tableau 1 :

**Tableau 1 : Propriétés physiques des complexes du composé 11**

Complexes	Couleur	Rd%	PF°C
$[Cu(C_{11}H_8O_4)(H_2O)Cl]$	Vert	70	$\leq 330$
$[Zn(C_{11}H_8O_4)_2 Cl_2]$	Jaune pale	65	$\leq 330$
$[Co(C_{11}H_8O_4)_2 Cl_2] \cdot 4H_2O$	Orange	70	$\leq 330$
$[Ni(C_{11}H_8O_4)(H_2O)Cl] \cdot 2H_2O$	Marron	70	$\leq 330$

Les résultats de l'analyse élémentaire des complexes du composé **11** sont regroupés dans le tableau 2 :

**Tableau 2 : Analyse élémentaire des complexes du composé 11 L= C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>**

Complexes	% C cal(exp)	% H cal(exp)	% Cl cal(exp)	% M cal(exp)
Ligand (Composé 11)	65.39 (65.43)	3.87 (4.02)	-----	-----
[Cu(C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> O)Cl]	47.67(47.59)	3.06(2.70)	8.26(9.03)	14.65 (14.84)
[Zn(C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	53.67 (53.34)	3.18 (3.37)	9.32(9.25)	8.43 (8.60)
[Co(C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]. 4H <sub>2</sub> O	54.13(53.8)	3.21 (3.49)	9.40(9.83)	7.90 (7.81)
[Ni(C <sub>11</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub> )(H <sub>2</sub> O)Cl]. 2H <sub>2</sub> O	47.56 (48.07)	3.29 (3.55)	8.26 (9.20)	13.58 (13.86)

#### IV. 2. 2/ Spectrométrie Infra-Rouge

Les spectres IR des complexes comparés à celui du ligand **11** nous a permis d'identifier les sites qui interviennent dans la formation des liaisons dans les chélates. La coordination de l'ion métallique avec le ligand implique l'apparition de nouvelles bandes de vibration et la disparition d'autres bandes sur les spectres des complexes.

Les figures 1, 2, 3, 4 et 5 représentent les spectres IR du ligand et des complexes [Zn(C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], [Co(C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>], [Cu(C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>O)Cl], [Co(C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>)(H<sub>2</sub>O)Cl]. Comparativement au ligand correspondant, la bande de vibration d'élongation de la liaison OH du groupe acétoacétylène à 3433 cm<sup>-1</sup> dans le spectre du ligand devient plus large après complexation dans l'intervalle 3100 et 3500 cm<sup>-1</sup> ce qui montre la coordination du ligand avec l'ion métallique par l'atome d'oxygène et indique la présence de molécules d'eau de coordination dans les chélates.

Dans le cas des complexes du Co(II) et Ni(II), nous relevons une bande de vibration dans l'intervalle 3600-3700 cm<sup>-1</sup> correspondant probablement à la vibration de la liaison O-H dans les molécules d'eau d'hydratation. Comparativement au ligand non coordonné, la bande vibration d'élongation de la liaison C=O du cycle pyronique sur le spectre du ligand à 1740 cm<sup>-1</sup> s'est vu affaiblie et a subi un déplacement vers les faibles énergies de 5 cm<sup>-1</sup> dans le cas du Co(II) et 14 à 29 cm<sup>-1</sup> les dans le cas des autres complexes de Ni(II), Zn(II). Ce résultat est en faveur des interactions M-ligand à travers l'atome d'oxygène du carbonyle pyronique

(C=O). Ces variations se rencontrent également de la bande de vibration du carbonyle (C=O) du groupe acétoacétyl (voir tableau 3).

Le mode de coordination du ligand est en plus confirmé par l'apparition de bandes entre 500 et 600  $\text{cm}^{-1}$  qui sont attribuées aux vibrations de la liaison métal-chlore.

La coordination du ligand **11** aux ions métalliques Zn(II), Ni(II), Cu(II) et Co(II) a entraîné l'apparition de nouvelles bandes correspondant aux vibrations des liaisons M-O.

La bande localisée à 444  $\text{cm}^{-1}$  dans le spectre IR du complexe de Zn(II) est attribuée à la liaison Zn-O.

Dans le spectre IR du complexe de Ni(II), nous avons relevé un pic à 445  $\text{cm}^{-1}$  dû à la liaison Ni-O.

Les nombres d'onde observés à 451 et 438  $\text{cm}^{-1}$  sont attribués aux liaisons Cu-O et Co-O respectivement. Les autres vibrations du ligand restent inchangées après complexation.

Les principales bandes de vibrations des complexes sont regroupées dans le tableau 3 :

**Tableau 3: Principales bandes IR des complexes ( $\text{cm}^{-1}$ ) avec  $\text{L}=\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$**

Attributions	Ligand 11	[ZnL <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ]	[NiL <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ] .2 H <sub>2</sub> O	[CuL(H <sub>2</sub> O)Cl]	[CoL(H <sub>2</sub> O)Cl] .4H <sub>2</sub> O
$\nu$ (OH)hyd			3720		3610
$\nu$ (OH)él	3439	3430	3390	3297	3264
$\nu$ (C=C)	1574	1573	1570	1516	1559
$\nu$ (C=O)pyrone	1740	1716	1726	1711	1735
$\nu$ (C=O) acetoacétyl	1619	1624	1623.7	1575	1627
$\nu$ (C-O)	1172	1170	1147	1195	1170
$\nu$ (M-Cl)		668	519	562	553
$\nu$ (M-O)		444	445	451	450

#### IV. 2. 2. 3/ Spectrométrie UV/Visible

Les spectres UV/Visible du ligand **11** et de ses complexes de Zn (II), Ni(II), Cu(II) et Co(II) ont été réalisés dans le DMSO à des concentrations de  $10^{-4}$  M. Le spectre du ligand a révélé deux bandes d'absorption à 306 et 352 nm qui peuvent être attribuées aux transitions n-  $\pi^*$  et

$\pi$ - $\pi^*$ . La bande d'absorption de la transition  $n$ - $\pi^*$  à 307 nm se trouvent déplacée de 5 à 9 nm vers les faibles longueurs d'ondes dans le cas des complexes. Ce résultat montre l'engagement du ligand dans la formation des complexes.

#### IV. 2. 2. 4. Spectrométrie RMN $^1\text{H}$ du complexe du Zinc

La résonance magnétique nucléaire du proton (RMN $^1\text{H}$ ) a permis de confirmer la structure proposée par la spectroscopie IR. Le signal du proton hydroxyle à 15,73 ppm caractéristique de la forme énolique du groupement acétoacétyle est absent ceci confirme la coordination de ce dernier avec le métal après déprotonation. Les deux signaux : à  $\delta=4,20$  ppm ( $\text{CH}_2$ , dione) et à  $\delta= 6, 98$  ppm (H-C, énol) dans le spectre du ligand sont déplacés à  $\delta=3,52$  ( $\text{CH}_2$ , forme dione) et 6.44 ppm pour (CH,énol) dans le spectre du complexe. Ce résultat confirme la participation de l'hydroxyle (forme énolique) du groupement acétoacétyle. Les autres signaux ont subi un léger changement par rapport à ceux du ligand. Ces résultats confirment la coordination de l'ion métallique Zn(II) avec le ligand 11.

Les déplacements chimiques du complexe de Zinc et ceux du ligand sont regroupés dans le tableau 4 :

**Tableau 4: Déplacement chimique en RMN  $^1\text{H}$  du ligand 11 et du complexe de Zn**  
( $\text{L}=\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4$ )

$\delta(\text{ppm})$ du ligand 11	Multiplicité	Attribution	$\delta(\text{ppm})$ du complexe du zinc
2,29	s	$\text{CH}_3$ (14)	2,29
2.5	s	$\text{CH}_3$ (15)	2.5
4.2	s	CH ( dione 12)	3,52
6. 36	s	CH (3)	5.89
6.98	s	CH (énol 12)	6,44
7.29	d	CH (6) $J = 9 \text{ Hz}$	7.42
7.83	d	CH (5) $J = 9 \text{ Hz}$	7.98
9.2	s	CH (10)	8,43
15.7	s	OH (énol)	

#### IV. 2. 2. 4/ Analyse thermique(ATG)

Les stabilités thermiques ont été étudiées pour ces complexes. En effet, ces derniers se décomposent progressivement, avec formation d'oxyde métallique respectif. La nature de la modification chimique proposée avec la température et le % d'oxyde de métal obtenus sont donnés le Tableau 5.

Le thermogramme du complexe du cuivre (**Fig.64**) révèle quatre étapes de décomposition, la première dans l'intervalle 178-289 °C correspondant au départ d'une molécule H<sub>2</sub>O de coordination et de 1/2 Cl<sub>2</sub>. Dans l'intervalle 289-376 °C (338) est le noyau coumarine qui se décompose, par contre le groupement acétoacétyle ne se décompose qu'à partir de 376°C(450). A une température supérieure à 550°C c'est les oxydes de cuivre qui se forment.

Le thermogramme du complexe du zinc (**Fig. 65**) montre également quatre décompositions, la première dans l'intervalle 121 -246°C correspondant à la perte d'une molécule de Cl<sub>2</sub>. Dans la 2<sup>ème</sup> décomposition 246 – 411°C c'est les deux noyaux coumarines qui se décomposent. La perte des deux groupes acetoacetyles se fait à 411-527°C. La dernière étape correspond à la formation d'oxyde de zinc.

Le thermogramme du complexe du cobalt (**Fig.66**) est similaire à celui du zinc sauf dans ce cas nous avons détecté la présence de molécules d'hydratation dans l'intervalle de température 32-100°C.

Le complexe du Nickel (**Fig. 67**) présente une structure analogue à celle du complexe de cuivre avec la présence de molécules d'hydratation.

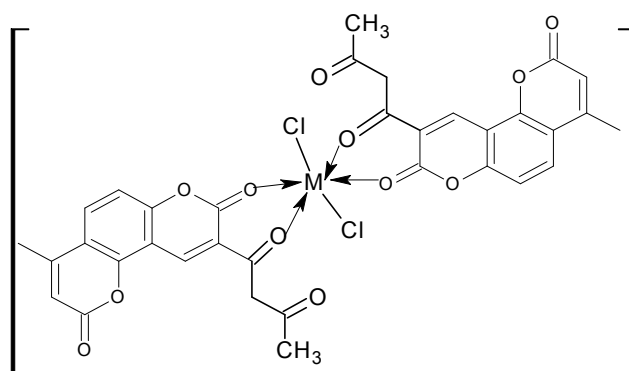
Le tableau 5 correspond aux différentes étapes de décompositions du ligand **11** et des quatre complexes :

**Tableau 5: Différentes étapes de décompositions du ligand et des quatre complexes**

Complexe	Temp (C°)	Perte de masse (%)	Fragments de décomposition
Ligand <b>11</b>	160- 371 367-650	19.6 (19) 53 (53 .5)	groupe acetoacetytle Noyau coumarine
[CuL (H <sub>2</sub> O) Cl]	50-100 178-289 289-376 376-505 T ≥ 550	5.2 (6.2) 7.5 (6.83) 7 (7.7) 30.2 (31.5)	H <sub>2</sub> O hydratation H <sub>2</sub> O coordinée et ½ Cl <sub>2</sub> Groupe acetoacetytle noyau coumarine Résidu d'oxyde Cuivre
[Zn.L <sub>2</sub> .Cl <sub>2</sub> ]	121 -246 246 – 411 411 – 527 T ≥ 550	4 (4.4) 9 ( 8.8) 23 ( 22)	Cl <sub>2</sub> Groupe Acetoacetytle noyau coumarine Résidu d'oxyde Zinc
[Co L <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> ].4H <sub>2</sub> O	32-171 171 – 257 256 -465 465 – 650 T ≥ 550	5.3 (5.6) 1.7 (2.5) 8.20 (8) 20 (18.5)	4 H <sub>2</sub> O d'hydratation et ½ Cl <sub>2</sub> ½ Cl <sub>2</sub> Groupe acetoacetytle noyau coumarine Résidu d'oxyde Cobalt
[NiL(H <sub>2</sub> O)Cl].2H <sub>2</sub> O	23-97 97 – 250 250 – 432 432 – 527 T ≥ 550	5.2 (6.2) 5 (6.2) 11.8 (11.9) 31.8 (31.6)	H <sub>2</sub> O hydratation H <sub>2</sub> O coordinée et ½ Cl <sub>2</sub> Groupe acetoacetytle noyau coumarine Résidu d'oxyde Nickel

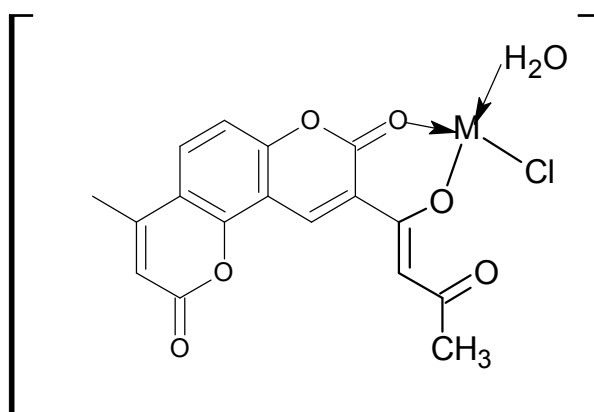
#### *IV. 2. 2. 6/Schéma structuraux proposés*

Les différentes méthodes d'analyse auquel sont soumis les complexes formés révèlent une géométrie hexagonale dans le cas du zinc et du cobalt, deux molécules de ligand sont liées au métal par les atomes d'oxygène du groupe acétoacetytle et du noyau pyrone, la sphère de coordination est complétée par deux atomes de chlores (**Fig 68**).



**Fig 68 : Structure proposée pour les complexes  $ML_2Cl_2$ ,  $M= Zn$  et  $Co$**

Dans le cas des complexes du cuivre et du nickel, la géométrie est tétraédrique, une seule molécule de ligand est liée au métal par les atomes d'oxygène du groupe acétoacétyle et du noyau pyrone, la sphère de coordination est complétée par une molécule d'eau et un atome de chlore (**Fig. 69**).



**Fig 69 : Structure proposée pour les complexes  $ML(H_2O)Cl$ ,  $M= Cu$  et  $Ni$**

### IV-3/ Synthèse et caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II) du composé 33f

#### IV. 3. 1/ Synthèse des complexes

La procédure de synthèse est la même pour tous les complexes. Les sel de métaux ( Zn (II), Co(II), Ni(II), Cu(II))(1 mmole) dissout dans l'éthanol sont ajoutés graduellement à une solution d'éthanol qui contient le ligand (15ml) dans le rapport 1:1 . Le mélange réactionnel est porté au reflux pendant 2 heures dans un bain marie. Les complexes précipitent après l'addition d'ammoniaque pH = 7-8.

#### IV. 3. 2/ Caractérisation des complexes de Zinc(II), Nickel(II), Cuivre(II) et Cobalt(II)

##### IV. 3. 2. 1/ Analyse élémentaire des complexes

Les résultats de l'analyse élémentaire ont permis d'attribuer pour les complexes deux formules brutes suivantes :  $[ML(H_2O)_3]$  avec M= Zn(II) et Co(II) et Ni(II) et  $[ML(H_2O)]$ .avec M= Cu(II).

Les propriétés physiques des complexes du composé **33f** sont regroupées dans le tableau 6 :

**Tableau 6 : propriétés physiques des complexes du composé 33f**

Complexes	Couleur	Rd%	PF°C
$[Cu(C_{11}H_8O_4)(H_2O)Cl]$	Vert	70	$\leq 330$
$[Zn(C_{11}H_8O_4)_2 Cl_2]$	Jaune pale	65	$\leq 330$
$[Co(C_{11}H_8O_4)_2 Cl_2]. 4H_2O$	Orange	70	$\leq 330$
$[Ni(C_{11}H_8O_4)(H_2O)Cl]. 2H_2O$	Marron	70	$\leq 330$

Les résultats de l'analyse élémentaire des complexes du composé **33f** sont regroupés dans le tableau 7 :

Complexes	% C <sub>exp</sub> (C <sub>cal</sub> )	% H <sub>exp</sub> (H <sub>cal</sub> )	% N <sub>exp</sub> (N <sub>cal</sub> )	% M <sub>exp</sub> (M <sub>cal</sub> )
Ligand 33f	64.81 (64.86)	4.15 (4.08)	9.27 (9.46)	-----
[CuL(H <sub>2</sub> O)]H <sub>2</sub> O	48.79(47.59)	3.58(3.40)	6.52 (7)	15.65(16.14)
[ZnL(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ]H <sub>2</sub> O	44.51 (43.86)	4.20 (4.65)	5.10 (6.21)	14.96 (15.15)
[NiL(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ]H <sub>2</sub> O	45.17(43.86)	6.58(6.52)	6.17 (6.27)	13.72 (13.81)
[CoL(H <sub>2</sub> O) <sub>3</sub> ]H <sub>2</sub> O	45.19 (45.21)	8.39 (8.29)	7.29(6.57)	13.58 (13.86)

**Tableau 7 : Analyse élémentaire des complexes du ligand 33f L= C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**

#### IV. 3. 2. 2/ Spectrométrie Infra- Rouge

Le spectre du ligand (**Fig. 70**) et ceux des complexes sont représentés par les figures (**Fig. 71-74**).

Le ligand montre quatre bandes de vibrations caractéristiques des groupes hydroxyles, du carbonyle pyronique, du groupe imine et de la liaison C-O à 3445, 1719, 1628 et 1292cm<sup>-1</sup> respectivement. Dans les complexes la bande vibration de l'hydroxyle à 3445 cm<sup>-1</sup> se trouve déplacée de 3332 à 3436 cm<sup>-1</sup>, la bande de vibration du groupe imine (C=N) qui était à 1628 passe de 1609 à 1621 cm<sup>-1</sup> et enfin la bande de vibration de la liaison C-O phénolique qui apparaît à 1292 se retrouve dans l'intervalle 1259-1268 cm<sup>-1</sup>.

Ces résultats confirment la participation des fonctions hydroxyles et du groupe imine. Par contre la faible variation de la bande de vibration du carbonyle pyronique montre son non participation.

La coordination du ligand **33f** aux ions métalliques Zn(II), Ni(II), Cu(II) et Co(II) a entraîné l'apparition de nouvelles bandes correspondant aux vibrations des liaisons M-O et M-N.

Les bandes localisées à 493 et 412 cm<sup>-1</sup> dans le spectre IR du complexe de Zn(II) sont attribuées à la liaison Zn-O et Zn-N respectivement.

Dans le spectre IR du complexe de Ni(II), nous avons relevé deux nouvelles bandes à 505 et 413cm<sup>-1</sup> qui sont dû à la liaison Ni-O et Ni-N respectivement.

Les nombres d'onde observés à 513 et 521  $\text{cm}^{-1}$  sont attribués aux liaisons Cu-O et Co-O respectivement de même les bandes de vibrations à 408 et 418  $\text{cm}^{-1}$  correspondent aux liaisons Cu-N et Co-N. Les autres vibrations du ligand restent inchangées après complexation.

Les bandes de vibration du ligand et des quatre complexes sont regroupées dans le tableau 7:

**Tableau 7: Principales bandes IR du ligand 33f et des complexes de Zn(II), Ni(II), Cu(II) et Co(II), L= C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>**

Composés	$\nu$ C=N	$\nu$ C=O	$\nu$ C=C	$\nu$ C-O	$\nu$ C-O-C	$\nu$ H <sub>2</sub> O Coord	$\nu$ M-O	$\nu$ M-N	$\nu$ OH
<b>Ligand 33f</b>	1628	1719	1571	1292	1070	-----	-----	-----	3455
<b>[CuL(H<sub>2</sub>O)]H<sub>2</sub>O</b>	1616	1712	1579	1260	1084	834	493	412	3404
<b>[ZnL(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]H<sub>2</sub>O</b>	1616	1711	1579	1259	1082	837	505	413	3436
<b>[NiL(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]H<sub>2</sub>O</b>	1621	1720	1583	1268	1084	827	516	408	3456
<b>[CoL(H<sub>2</sub>O)<sub>3</sub>]H<sub>2</sub>O</b>	1609	1705	1577	1266	1088	841	521	418	3332

#### *IV. 2. 2. 3/Spectrométrie UV/Visible*

Les spectres UV/Visible du ligand **33f** et des complexes de Zn (II), Ni(II), Cu(II) et Co(II) ont été réalisés dans le DMSO à des concentrations de  $10^{-4}$ M. Le spectre du ligand a révélé deux bandes d'absorption à 353 et 472 nm qui sont attribuées aux transitions  $\pi-\pi^*$  et  $n-\pi^*$ . La bande d'absorption de la transition  $n-\pi^*$  à 472 nm se trouvent déplacée dans les spectres des complexes de 12 à 34 nm vers les faibles longueurs d'ondes. Ce résultat montre l'engagement du ligand dans la formation des complexes.

#### *IV. 3. 2. 4/Spectrométrie RMN<sup>1</sup>H du complexe du Zinc*

La résonance magnétique nucléaire du proton (RMN<sup>1</sup>H) a permis de confirmer la structure proposée par la spectroscopie IR. Les signaux caractéristiques des protons hydroxyles des cycles pyridine et coumarine à 10,85 et à 15,69 ppm respectivement n'apparaissent dans le spectre ce qui confirme la coordination de ces derniers avec le métal après déprotonation. Le signal à  $\delta=9,81$  de la fonction imine se trouve déplacer vers les champs forts à  $\delta=9,92$  ppm, ce résultat confirme la coordination du doublet de l'azote avec le métal. Les autres signaux

ont subi un léger changement par rapport à ceux du ligand. L'ensemble des résultats confirment la coordination de l'ion métallique Zn(II) avec le composé **33f** (Fig. 75).

Les déplacements chimiques du complexe de Zinc et ceux du ligand **33f** sont regroupés dans le tableau 8:

**Tableau 8: Déplacements chimiques du ligand 33f et du complexe de Zn**

$\delta$ (ppm) du ligand	multiplicité	Attribution	$\delta$ (ppm) du complexe du Zinc
2.49	s	1H CH <sub>3</sub> C-4	2.49
6.17	s	1H, C-3	5.69
7.41	d, $J= 8$ Hz	1H C-15	6.40
7.44	dd, $J= 8$ Hz	1H C-14	6.35
6.79-6.77	d, $J= 9.4$ Hz	1H, C-6	5.76
7.78-7.75	d, $J= 9.4$ Hz	1H, C-5	6.78
8.07	d, $J= 8$ Hz	1H C-13	7.28
9.81	s	1H,C-9	9.92
10.85	s	1H, OH- C-12 pyridine	
15.69	s	1H, OH- C-7 coumarine	

#### *IV. 3. 2. 5/ Analyse thermogravimétrique (ATG)*

Les stabilités thermiques ont été étudiées pour ces complexes. En effet, ces derniers se décomposent progressivement, avec formation d'oxyde métallique respectif. La nature de la modification chimique proposée avec la température sont données le Tableau 7.

Les thermogrammes (Fig. 77-80) des quatre complexes révèlent la présence de molécules d'hydratation dans l'intervalle 29-100 °C.

L'intervalle 100-298 °C correspond au départ des molécules H<sub>2</sub>O de coordination pour les quatre complexes. Dans l'intervalle 270-439°C c'est le fragment iminopyridine qui se décompose. Enfin, la perte du noyau coumarine et les résidus d'oxydes se fait dans l'intervalle 372-600°C.

Le tableau 9 représente Résultats thermogravimétriques (ATG) du ligand **33f** et de ses quatre complexes :

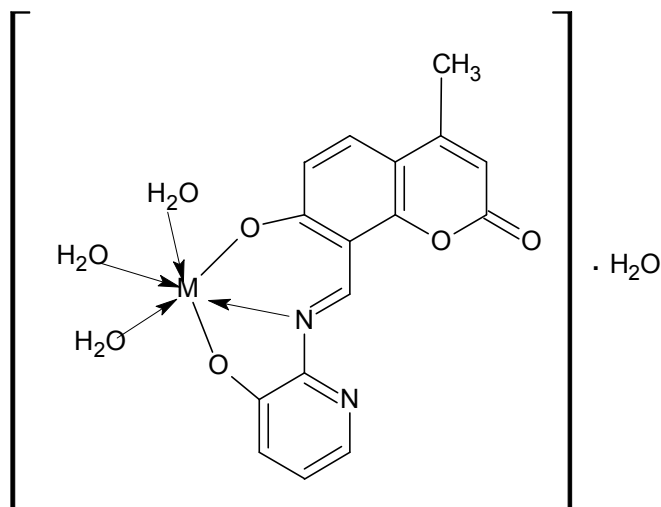
**Tableau 9: Résultats thermogravimétriques (ATG) du ligand 33f et des quatre complexes de Cu(II), Zn (II), Ni(II) et de Co(II).**

Complexe	T (°C)	Perte de masse (%)	Fragments de décomposition
$L=C_{16}H_{12}N_2O_4$	172-288 289- 600	17.2 (27.4) 30 (31)	fragment imino pyridine noyau coumarine
$[Zn L (H_2O)_3].H_2O$	29- 100 100-291 291-372 372-600	1.23 (1.13) 2.47 (4.95) 5.3 (5.7) 8.7 (8)	H <sub>2</sub> O hydratation H <sub>2</sub> O de coordination fragment imino pyridine noyau coumarine + résidu d'oxyde de Zinc
$[Ni. L(H_2O)_3]. H_2O$	29-99 99-298 298- 439 439- 600	1.98 (1.76) 5.96 (5.52) 13.34 (13.64) 15.77 (15)	H <sub>2</sub> O d'hydratation H <sub>2</sub> O de coordination fragment iminopyridine noyau coumarine + résidu d'oxyde de Nickel
$[Cu.L(H_2O)]. H_2O$	29-100 100-243 270-369 369-600	1.41 (1.72) 1.41 (1.69) 10 (11.02) 13.71 (14.7)	H <sub>2</sub> O d'hydratation H <sub>2</sub> O de coordination Fragment Imino pyridine Noyau Coumarine+ résidu d'oxyde de Cuivre
$[Co. L(H_2O)_3]. H_2O$	29-99 99-298 298- 434 434- 600	3.5 (3) 5.35(5.42) 12.1 (13) 17.34 (17)	H <sub>2</sub> O d'hydratation H <sub>2</sub> O de coordination fragment iminopyridine Noyau coumarine + résidu d'oxyde de cobalt

#### IV. 3. 2. 6/ Schémas structuraux proposés

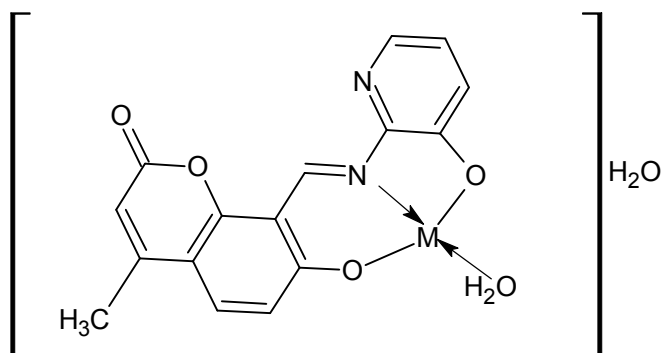
Les différentes méthodes d'analyse auquel sont soumis les complexes obtenus révèlent une géométrie hexagoale dans le cas du zinc du nickel et du cobalt où une molécule de ligand est liée au métal par deux atomes d'oxygène des hydroxyles (phénolique et pyridinique) et

l'atome d'azote du groupe imine, la sphère de coordination est complétée par trois molécules d'eau ( **Fig. 81**).



**Fig. 81** : Structure proposée pour les complexes  $[ML(H_2O)_3]$ ,  $M= Zn, Ni \text{ et } Co$

Dans le cas des complexes du cuivre, la géométrie est tétraédrique. En effet, une seule molécule est liée au métal par deux atomes d'oxygène des deux hydroxyles (phénolique et pyridinique) et un atome d'azote du groupe imine, la sphère de coordination est complétée par une molécule d'eau (**Fig. 82**).



**Fig 82** : Structure proposée pour les complexes  $[ML(H_2O)]$ ,  $M= Cu$

#### IV. 4/ Conclusion :

Les quatre complexes de Cu(II), Zn(II), Co(II) et Ni(II) des deux ligands ont été isolés par précipitation en milieu basique, caractérisés par l'analyse élémentaire, les méthodes spectroscopiques (IR, UV/Visible,  $^1\text{H}$  RMN) et par l'analyse thermogravimétrique (ATG).

Les complexes du composé **11** sont de coordinance six pour le zinc et le cobalt et de coordinance quatre pour le cuivre et le nickel. La géométrie de ces complexes a été mise en évidence par l'analyse élémentaire leur formule générale est  $[\text{ML}_2\text{Cl}_2]$ ,  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$ .

A l'exception du complexe du Zinc, les spectres IR des autres complexes révèlent la présence de molécules d'hydratation.

Les complexes du composé **33f** sont de coordinance six dans le cas du zinc, du cobalt et du nickel et de coordinance quatre dans le cas du cuivre. La géométrie de ces complexes a été mise en évidence par l'analyse élémentaire leur formule générale est  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})_3]$ ,  $[\text{ML}(\text{H}_2\text{O})]$ .

Les spectres IR des complexes du ligand **33f** révèlent la présence de molécules d'eau de coordination et d'hydratation.

Les résultats de RMN du proton des complexes du zinc des deux ligands confirment la coordination de l'ion métallique par l'absence des signaux caractéristiques des protons hydroxyles.

Les spectres IR ont permis de confirmer l'existence d'atomes de chlore de coordination dans tous les complexes du composé **11**.

Les résultats thermogravimétriques confirment à leur tour la formation des complexes des composés **11** et **33f** par la présence des molécules d'eau d'hydratation et de coordination et par la présence des atomes de chlore dans le cas des complexes du composé **11**.

L'ensemble de ces résultats montre que les ligands **11** et **33f** sont de bons chélateurs de métaux, ils donnent lieu à des complexes stables qui peuvent servir éventuellement comme dépolluants métalliques.

# Références bibliographiques

## Références bibliographiques

1. U. Caselto, P.A. Vigato, M. Vidali, *Coord. Chem. Res.* 23(1977).
2. W. Kanda, M. Nakamura, H. Okawa, S. Kida, *Bull.Chem. Soc. Jpn.* 55, 471 (1982).
3. J. E. Pate, R. W. Cruse, K. D. Karlin, E. I. Solomon, *J. Am. Chem. Soc.* 624, 109(1987).
4. H. Nakada, T. Yamauchi, H. Fujisawa, *J. Biol. Chem.* 254, 1829 (1979).
5. S. O. Pember, J. J. Villafranca, S. J. Benkovic, *Biochemistry* 25, 6611(1986).
6. V. Nostrand, R. Hold, M.T. Beck, Edit. Ellis Horwopod limited(1980).
7. U.P. Masche, K.M. Rentsch, A. Felten, P.J. Meier, K.E. Fittinger. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 54, 865(1999).
8. I.P. Kostova, I. Manolov, I. Nicolova, N. Danchev. *Farmaco*, 56, 707(2001).
9. F.A. Jimenez-Orozco, J.A. Molina-Guarneros, N. Mendoza- Patino, F. Leon-Cedeno, B. Flores-Perez, E. Santos-Santos, J.J. Mandoki. *Melanoma Res.*, 9, 243 (1999).
10. Y. Kimura, H. Okuda, S. Arichi, K. Baba, M. Kozawa. *Biochim.Biophys.Acta.*, 834 224(1985).
11. C. Saxena, R.. V. Singh. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 97, 17 (1994).
12. G.Venkatachalam, S. Maheswaran, R. Ramesh. *Indian J. Chem*, 44(A), 705 (2005).
13. A. S. A. Zidan, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem*, 178, 567 (2003).

# **CONCLUSION GENERALE**

## CONCLUSION GENERALE

Au terme de ce travail, nous avons réalisé quelques objectifs visés en élaborant deux nouvelles séries fonctionnalisées à partir de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthyl coumarine qui sont les 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-diones et les 7-hydroxy-4-méthyl-8-((aryl-imino) méthyl)-2H-chromen-2-ones **33a-h** ( bases de Schiff) dont les potentialités synthétiques sont remarquables avec des propriétés optiques et chélatentes très intéressantes.

Les résultats essentiels obtenus ont été analysés comme suit :

En premier lieu, nous avons amélioré la réaction de formylation de 7-hydroxy-4-méthylcoumarine pour l'obtention de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** en utilisant l'irradiation micro-ondes. Le protocole adopté est simple et reproductible avec un rendement meilleur que celui décrit dans la littérature.

Nous avons montré les différentes transformations chimiques de 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** sous l'action de la triacétique lactone et les composés acycliques à méthylène actifs. Ces différentes réactions ont conduit à la formation d'une nouvelle série fonctionnalisée de 2H, 8H-pyrano [2,3-f] chromène-2,8-diones grâce à un processus tandem de condensation de Knoevenagel et translactonisation intramoléculaire stéréosélective, transestérification ou hétérocyclisation. Dans cette partie de nouveaux produits (**11, 12, 17, 19, 20, 21, 22, 25**) ont été isolés, caractérisés et identifiés par différentes méthodes d'analyse (UV, IR, <sup>1</sup>H RMN, <sup>13</sup>C RMN, masse et analyse élémentaire).

Le 8-formyl-7-hydroxy-4-méthylcoumarine **2** a servi également à la synthèse d'une série de bases de Schiff **33a-h** par action de quelques amines primaires aromatiques, la structure des produits a été amplement caractérisée par des méthodes spectrales usuelles.

Par la méthode AM1, les enthalpies de formation les plus basses calculées des composés ne correspondent pas toutes à la forme I (**E-(hydroxy imine)**) confirmée auparavant par les résultats spectroscopiques.

Par contre, la méthode PM3 donne de meilleurs résultats que la méthode AM1. En effet, avec la PM3, les plus basses énergies de tous les composés correspondent à la forme I(E-(hydroxy imine) ce qui est compatible avec les résultats spectroscopiques (IR, RMN du

proton, carbone 13). Suite à ces résultats nous avons confirmé sans ambiguïté la formation des 7-hydroxy-4-méthyl-8-((arylimino)méthyl)-2H-chromen-2-ones **33a-h**.

L'étude du composé **11** ( $\beta$ -dicétone) en spectroscopie UV/Visible et fluorescence nous a permis de poursuivre l'élaboration de nouvelles molécules dans le cadre de la recherche de nouvelles sondes fluorescentes.

Pour tester le pouvoir complexant de nos produits, nous avons choisi deux molécules fonctionnalisées (**11** et **33f**) comme ligands. Les complexes de cuivre, de zinc, de nickel et de cobalt obtenus ont été caractérisés par l'analyse élémentaire, la spectrométrie IR, UV/Visible, RMN du proton et par l'analyse thermogravimétrique (ATG).

Ces deux ligands **11** et **33f** semblent être de bons chélateurs de métaux, ils donnent lieu à des complexes stables qui peuvent servir éventuellement comme dépolluants métalliques. Ces derniers sont dignes d'intérêt puisque leurs analogues structuraux sont doués d'activités pharmacologiques variées.

Quant aux perspectives de ce travail, elles peuvent s'articuler autour des points suivants:

- Valoriser toutes les molécules fluorescentes de synthèse et étudier leur pouvoir complexant et éventuellement leur couplage avec des molécules biologiques. Ces molécules sondes trouveront éventuellement des applications dans les domaines de chimie, photochimie, et biochimie.
- Préciser l'intérêt des complexes obtenus en termes d'applications biologiques en les soumettant à des tests sur un certain nombre de cibles biologiques.

**ANNEXE**



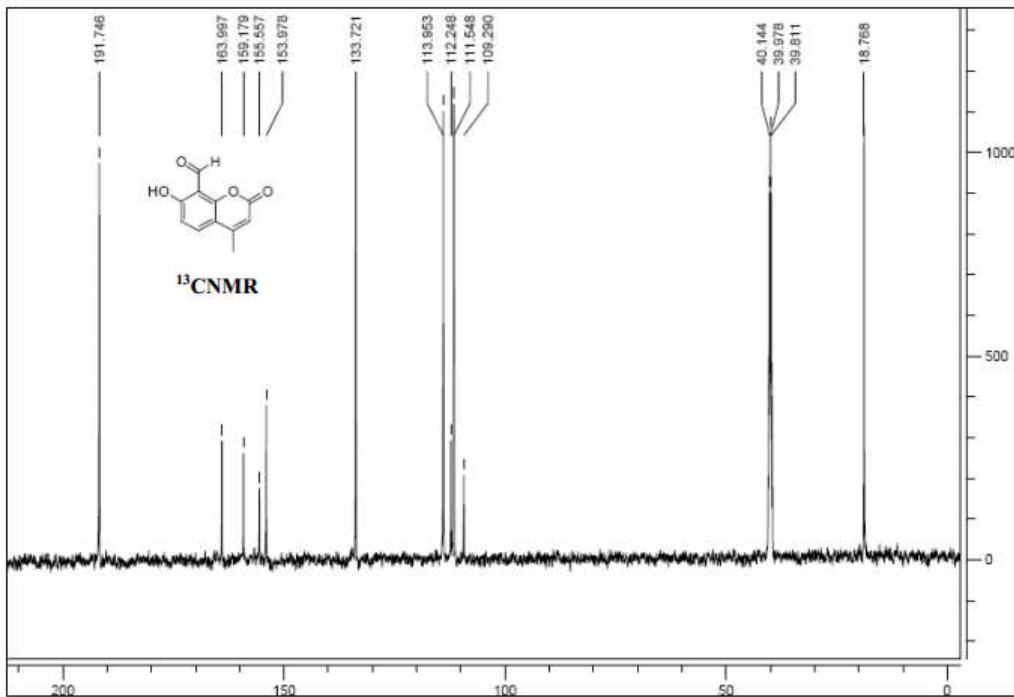
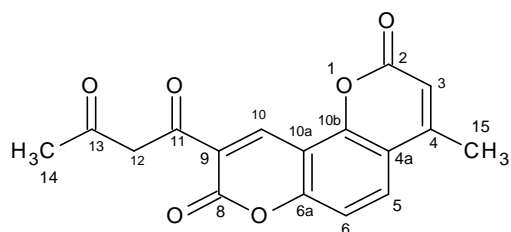
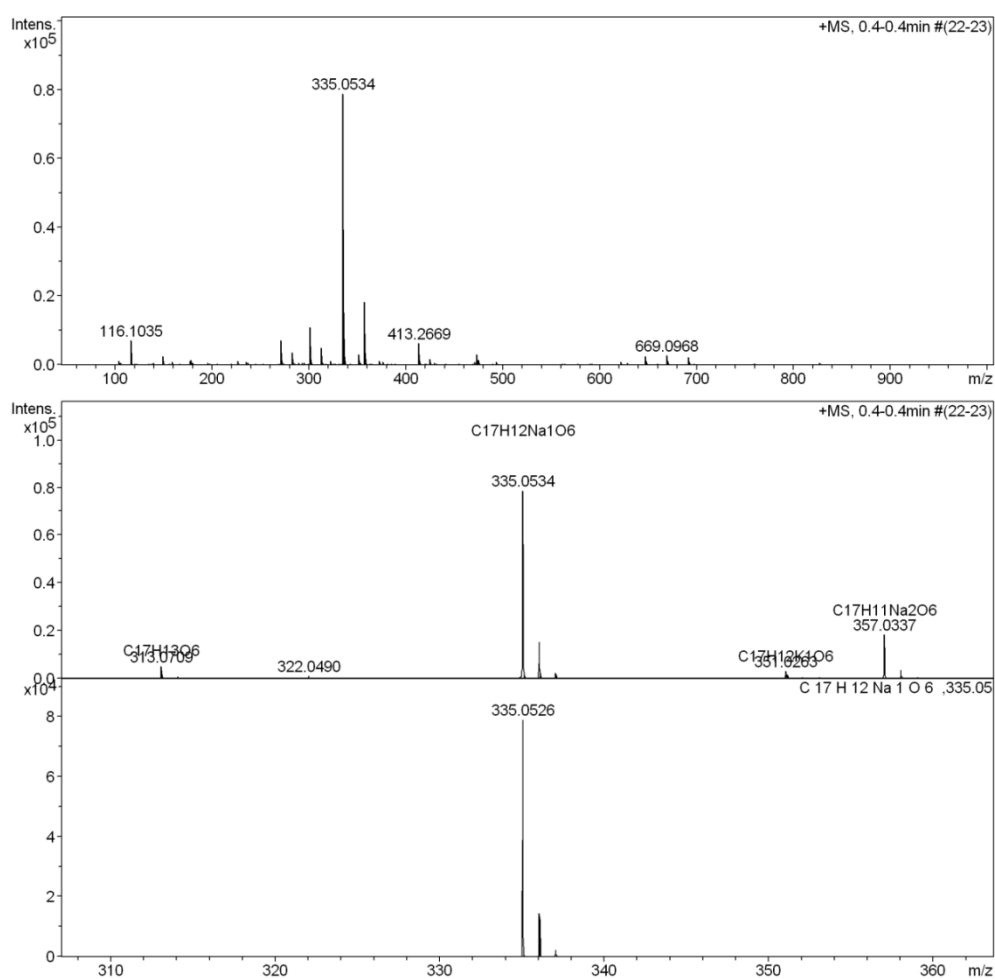


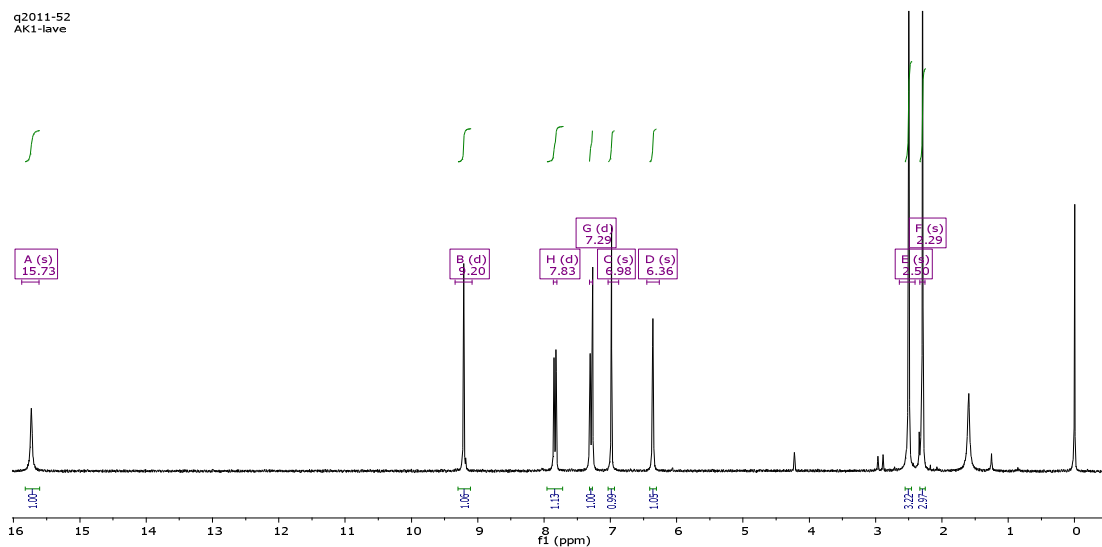
Fig.3: Spectre en RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 2

## Composé 11

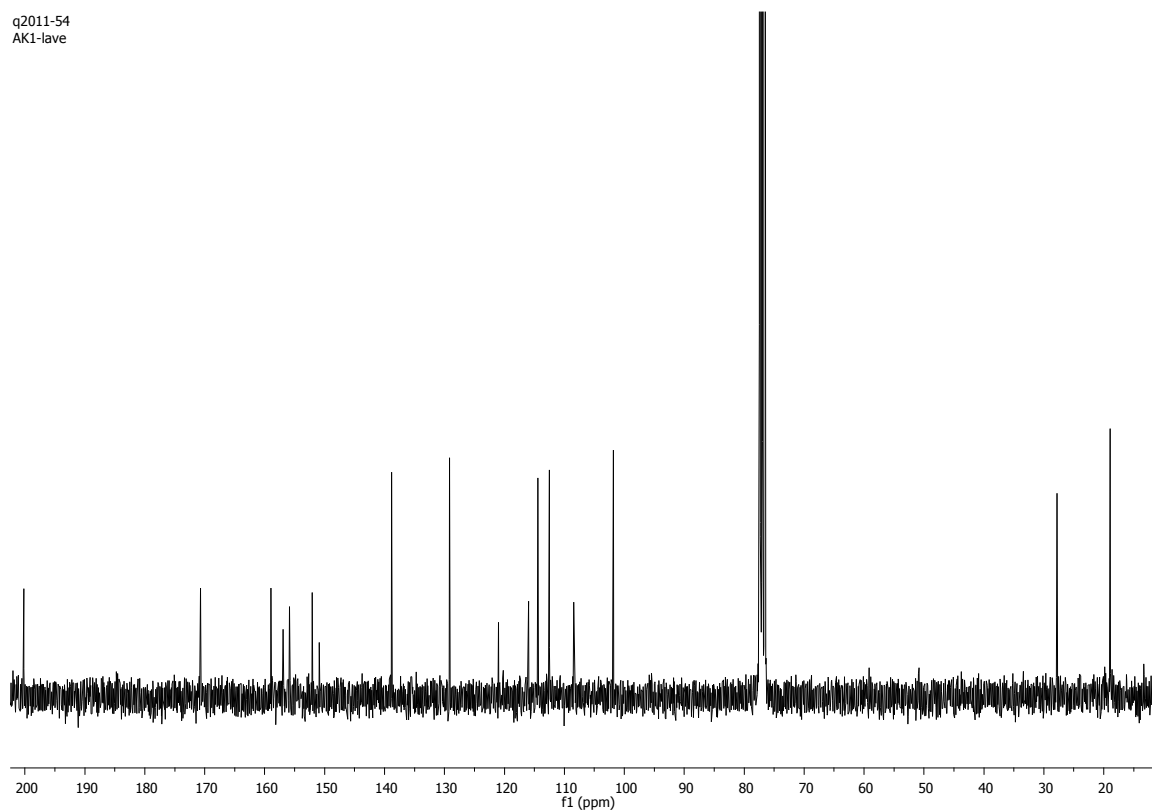


11

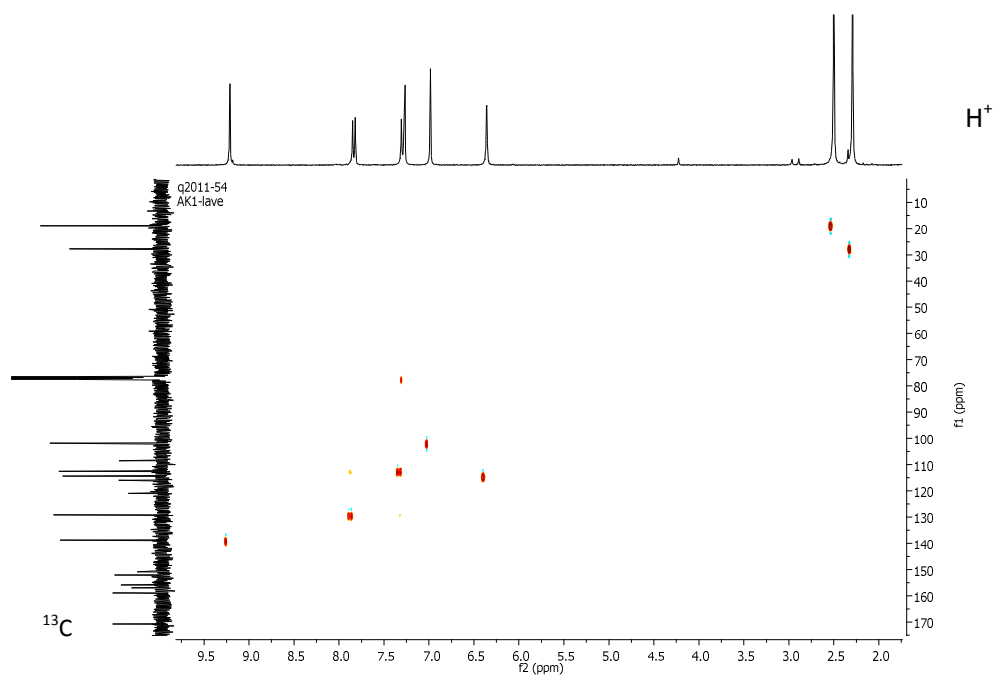
Fig. 4 : Spectre de masse (ES<sup>+</sup>) du composé 11



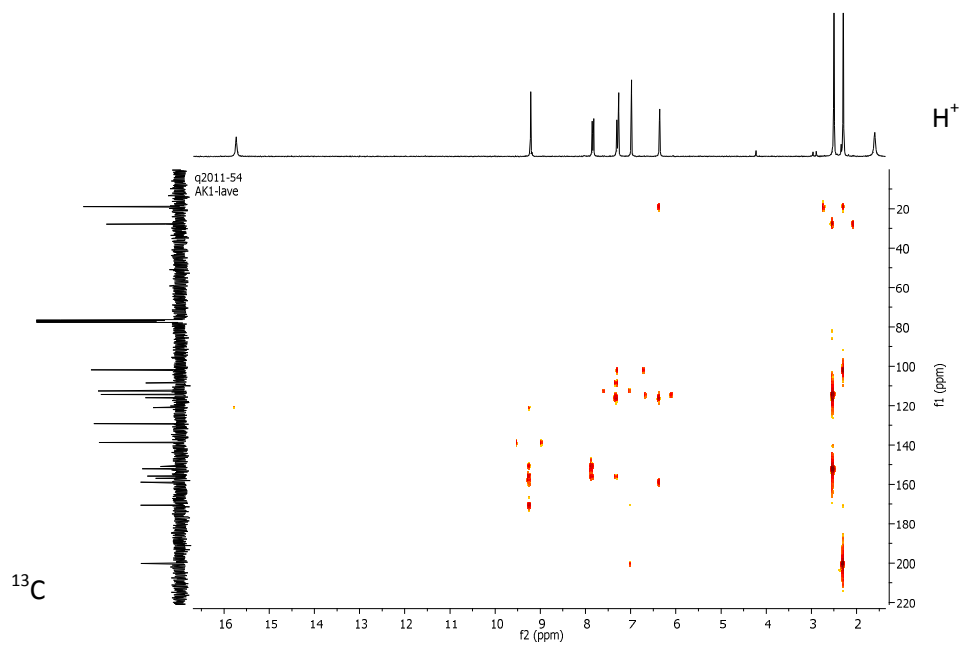
**Fig.5: Spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé 11**



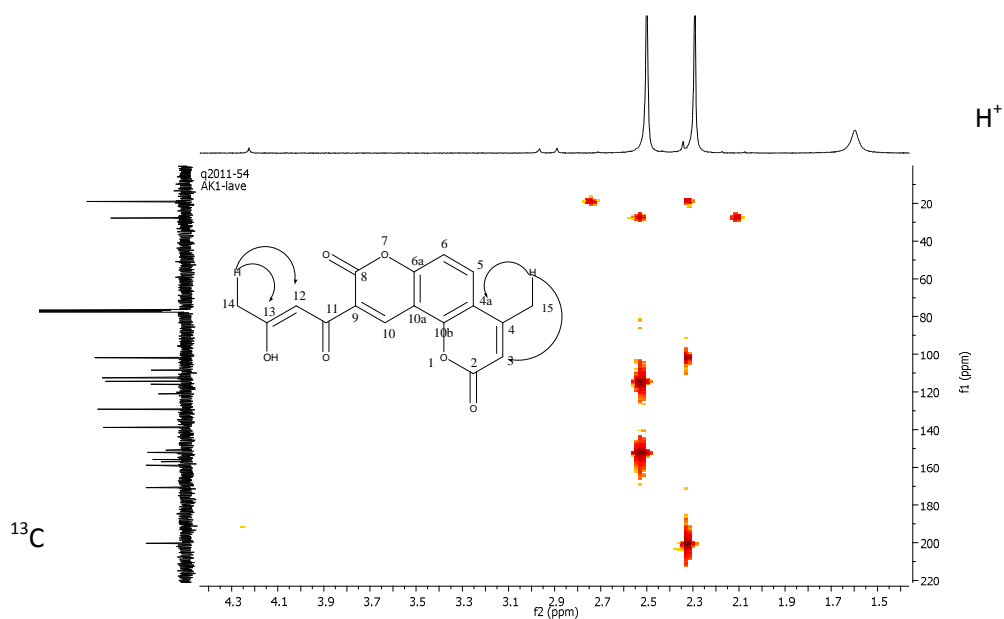
**Fig.6 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 11**



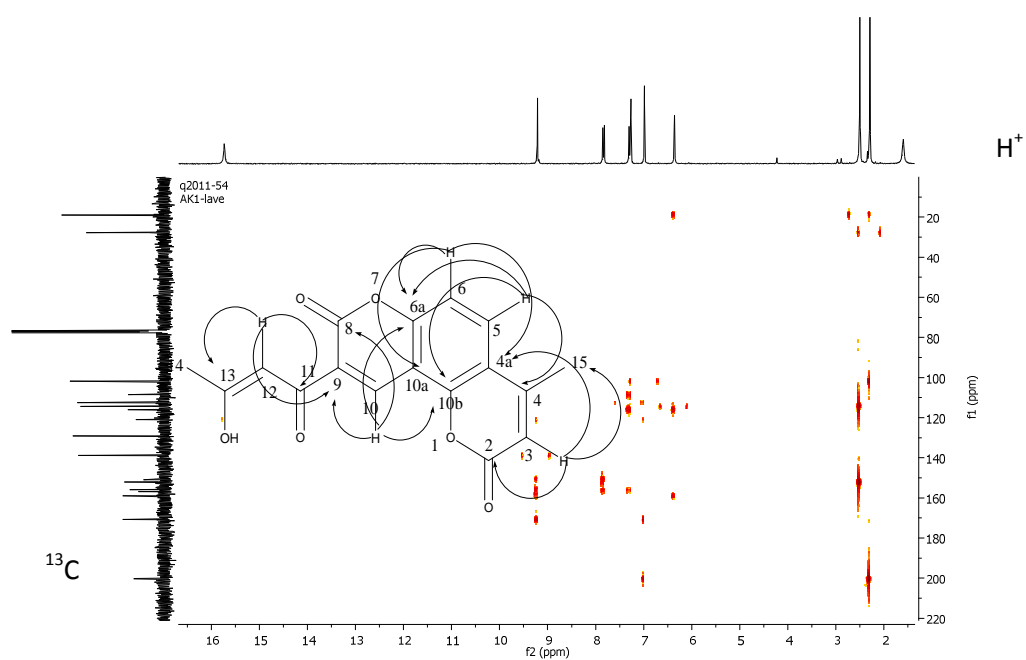
**Fig 7 : Corrélation HSQC du composé 11**



**Fig 8 : Corrélation HMBC du composé 11**

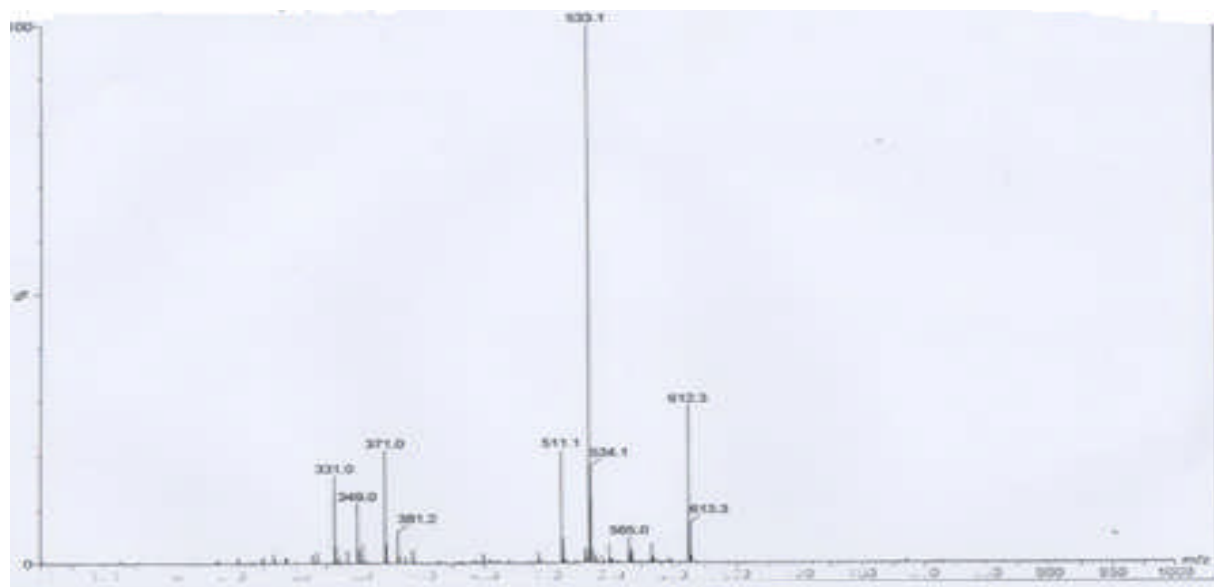
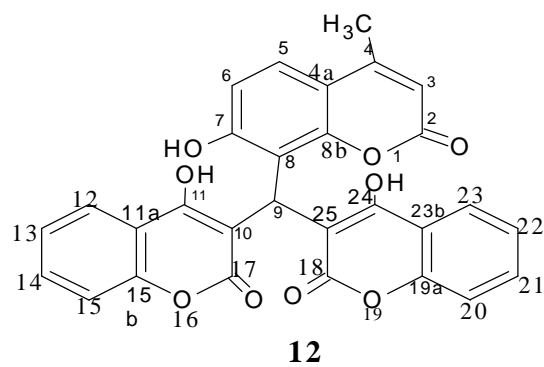


**Fig 9: Corrélation HMBC zoom 1 du composé 11**

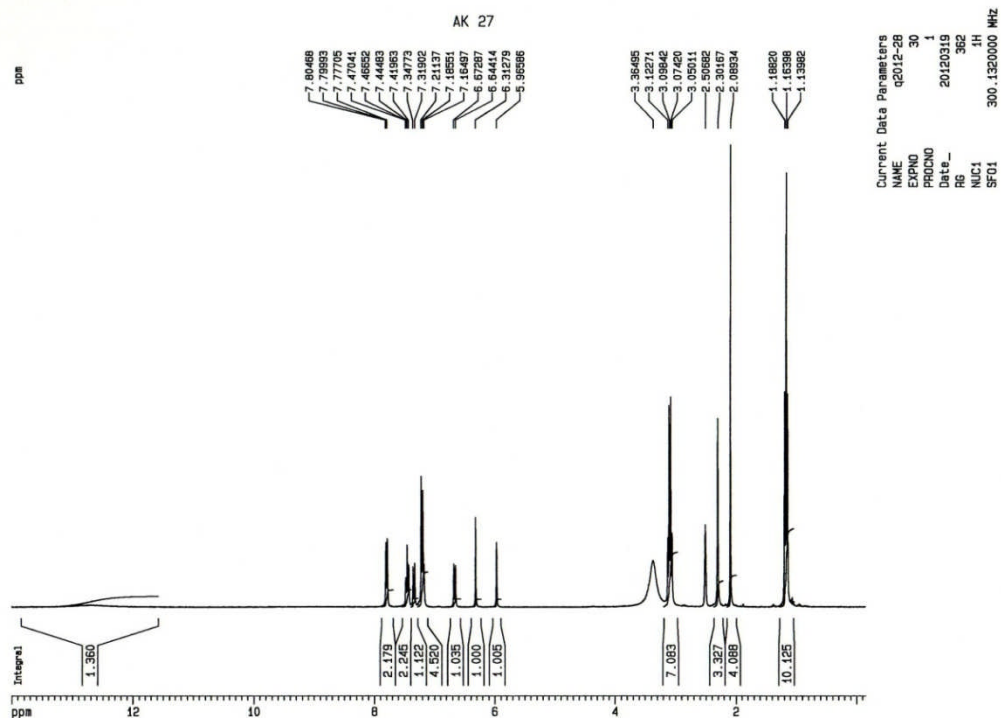
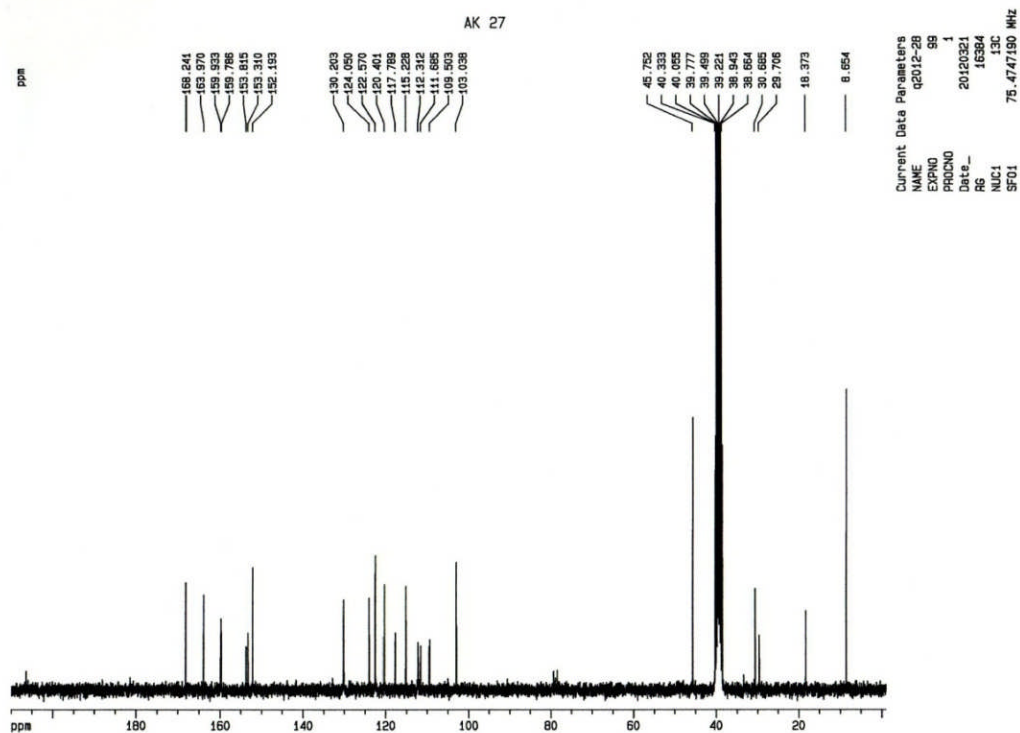


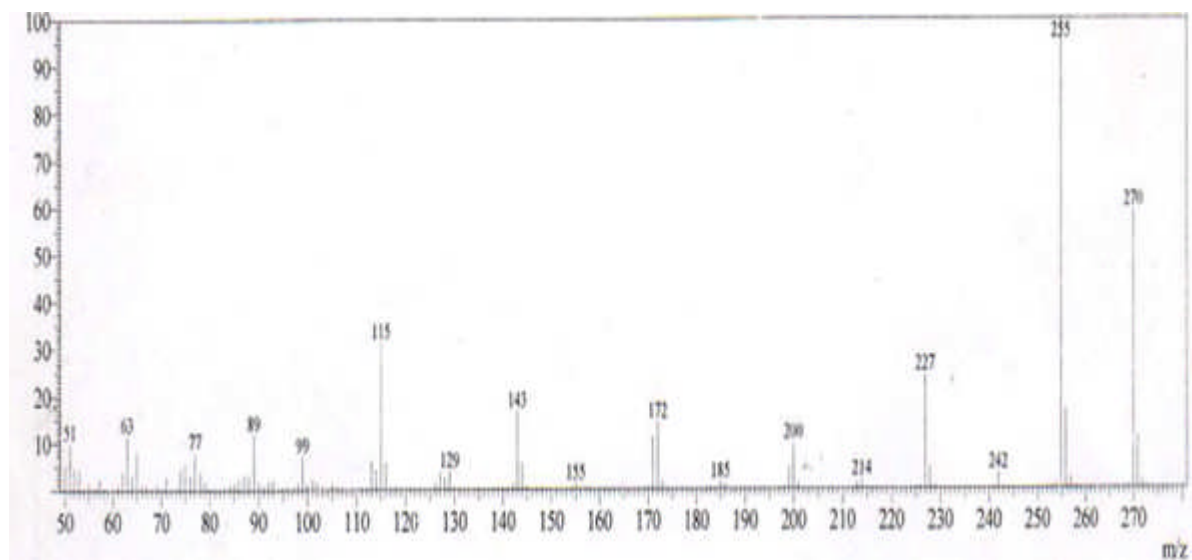
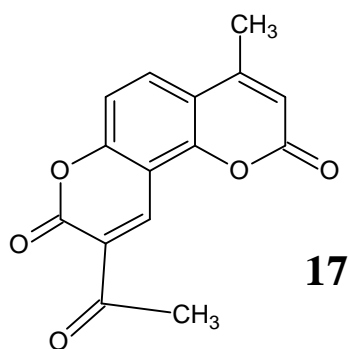
**Fig 10: Corrélation HMBC zoom 2 du composé 11**

## Composé 12



**Fig 11 : Spectre de masse (ES+) du composé 12**

Fig 12: Spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé 12Fig 13: Spectre de RMN<sup>13</sup>C du composé 12

**Composé 17****Fig.14 : Spectre de masse du composé 17**

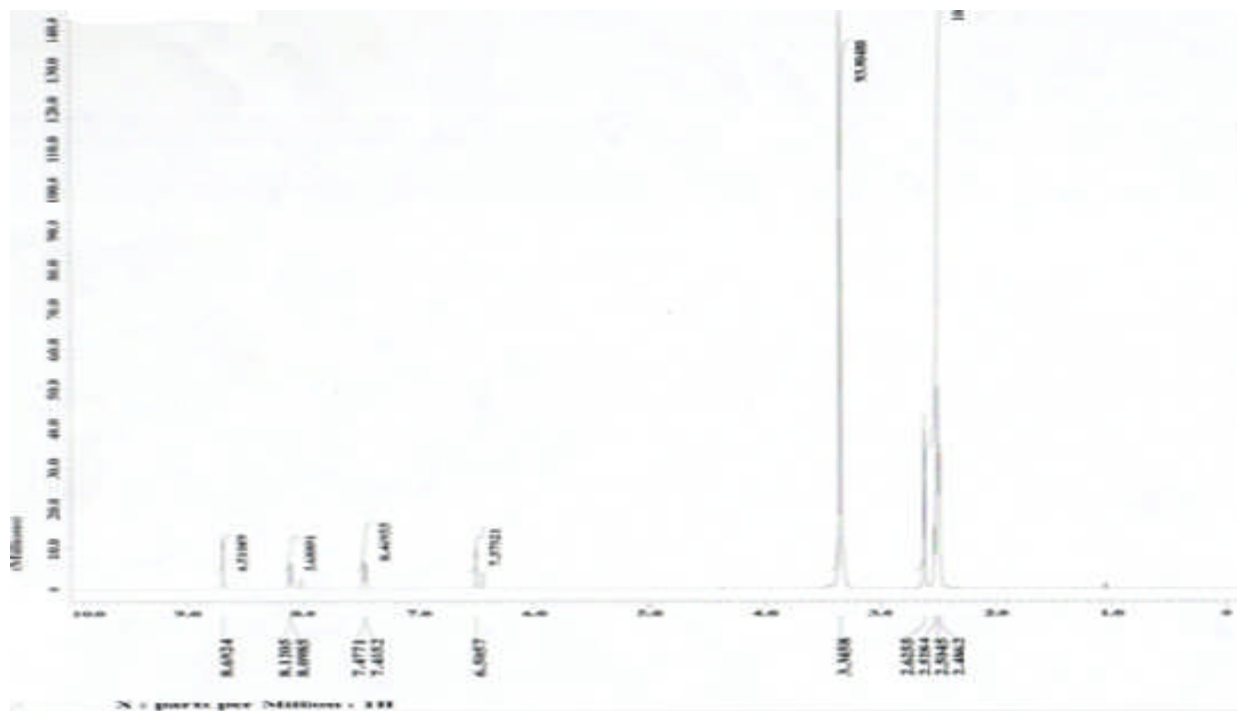
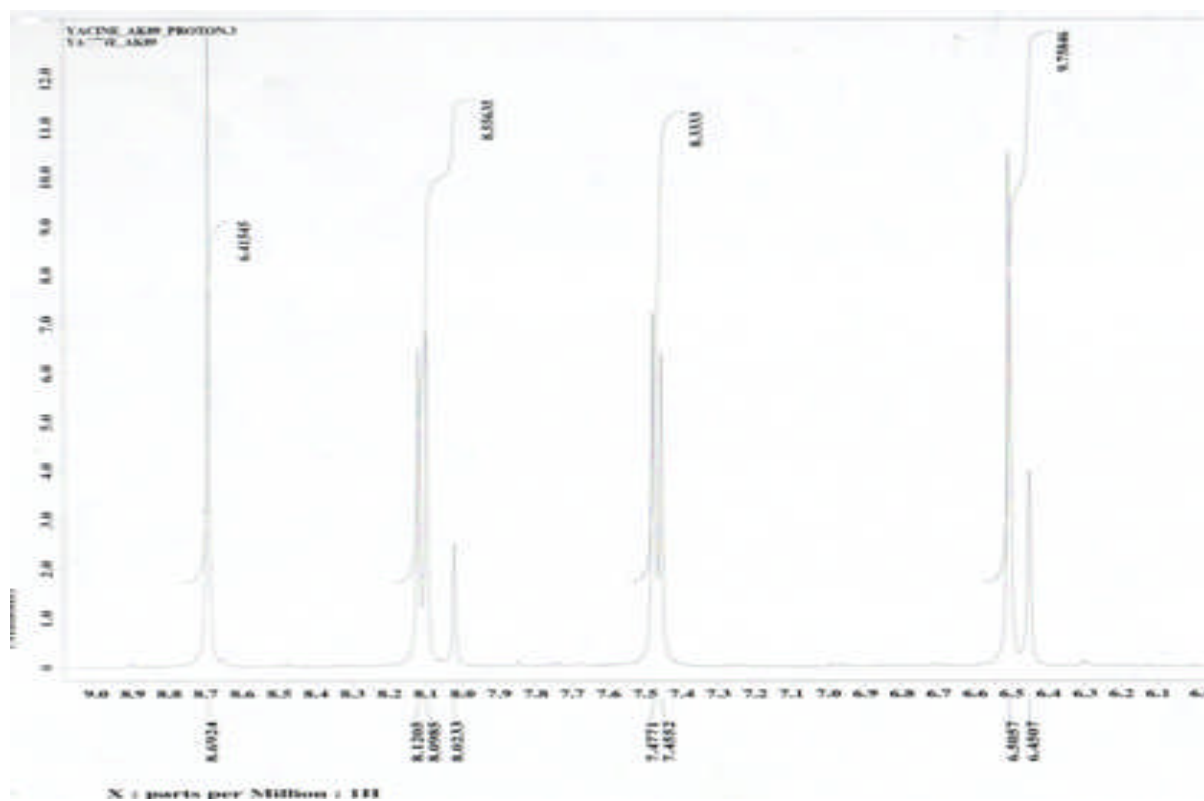
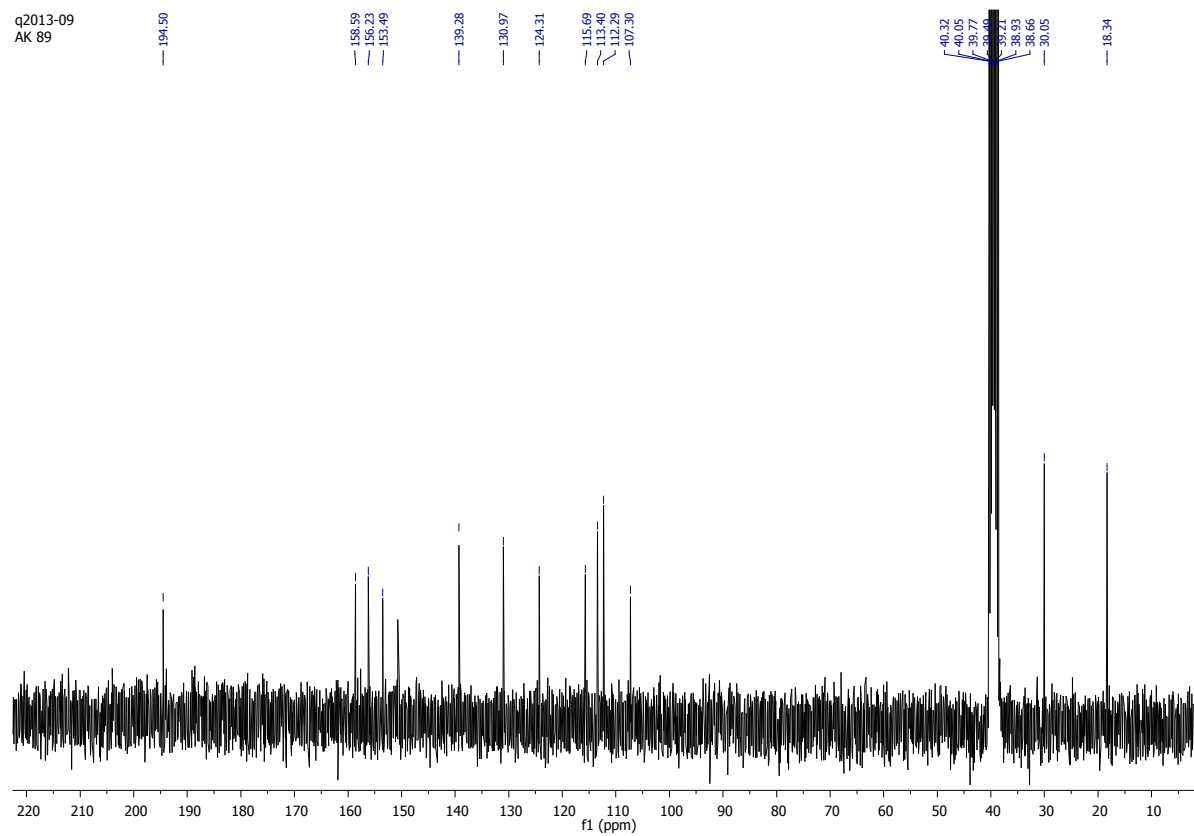


Fig.15 : Spectre de RMN H<sup>1</sup> du composé 17



**Fig.16 : Etalement du spectre de RMN  $\text{H}^1$  du composé 17**



**Fig.17 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 17**

**Composé 19**

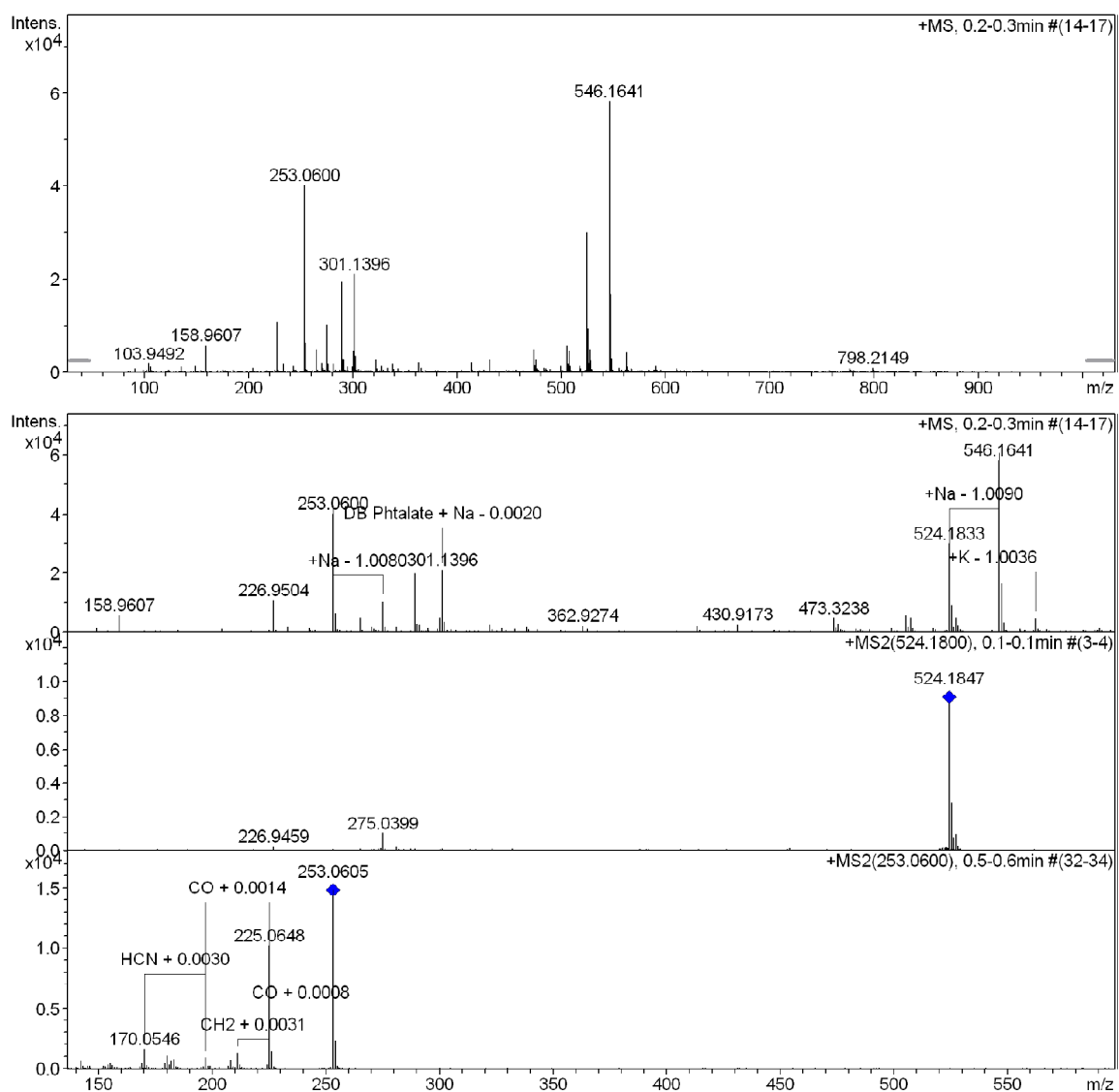
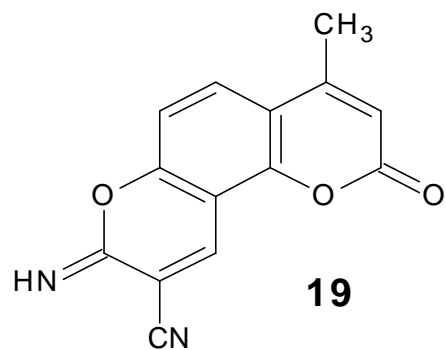


Fig.18 : Spectre de masse du composé 19

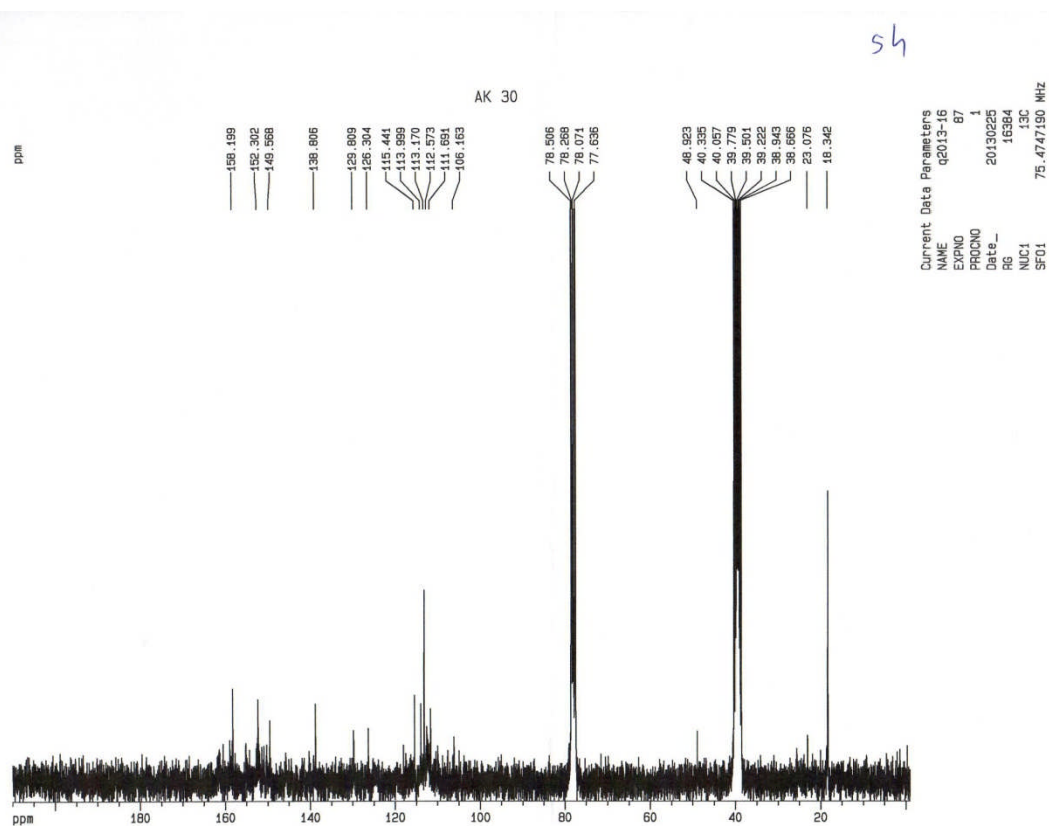
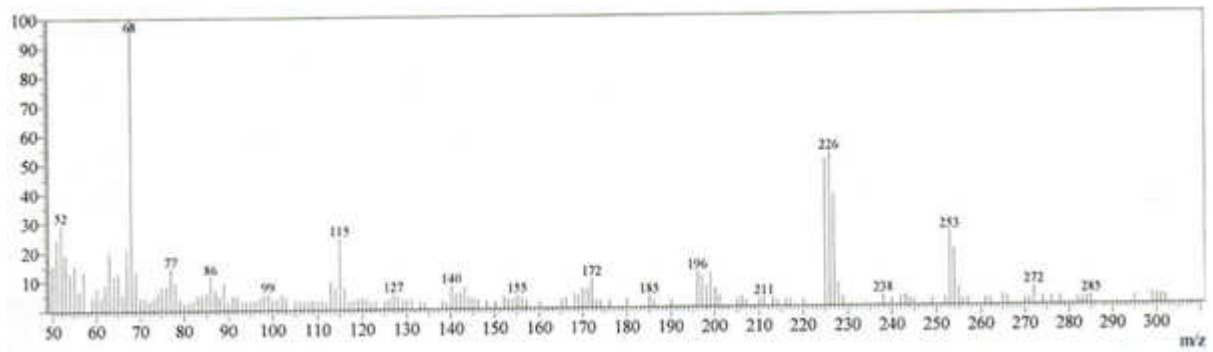
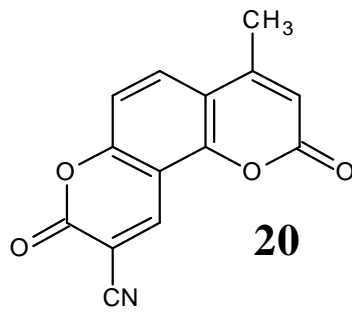


Fig.19 : Spectre de RMN <sup>13</sup>C du composé 19

**Composé 20****Fig.20 : Spectre de masse du composé 20**

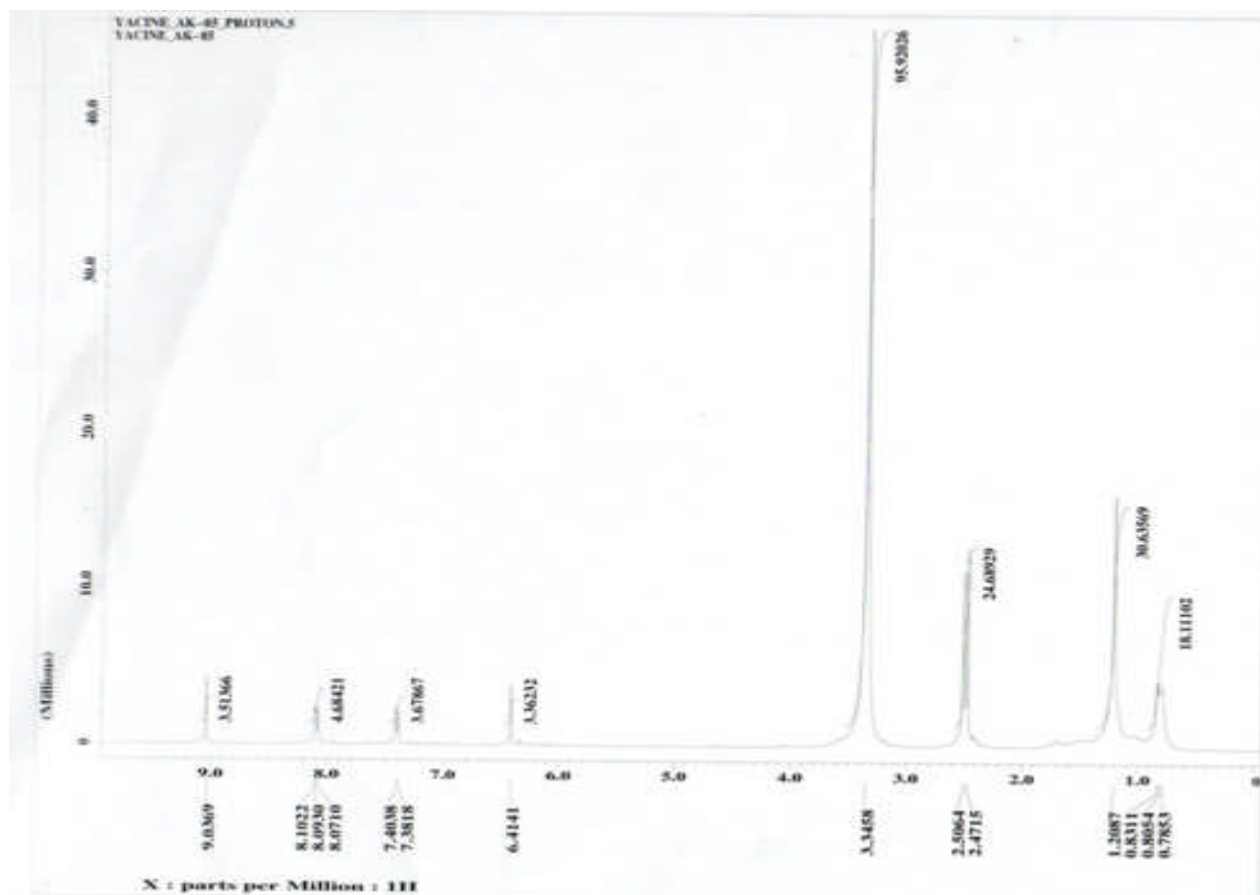
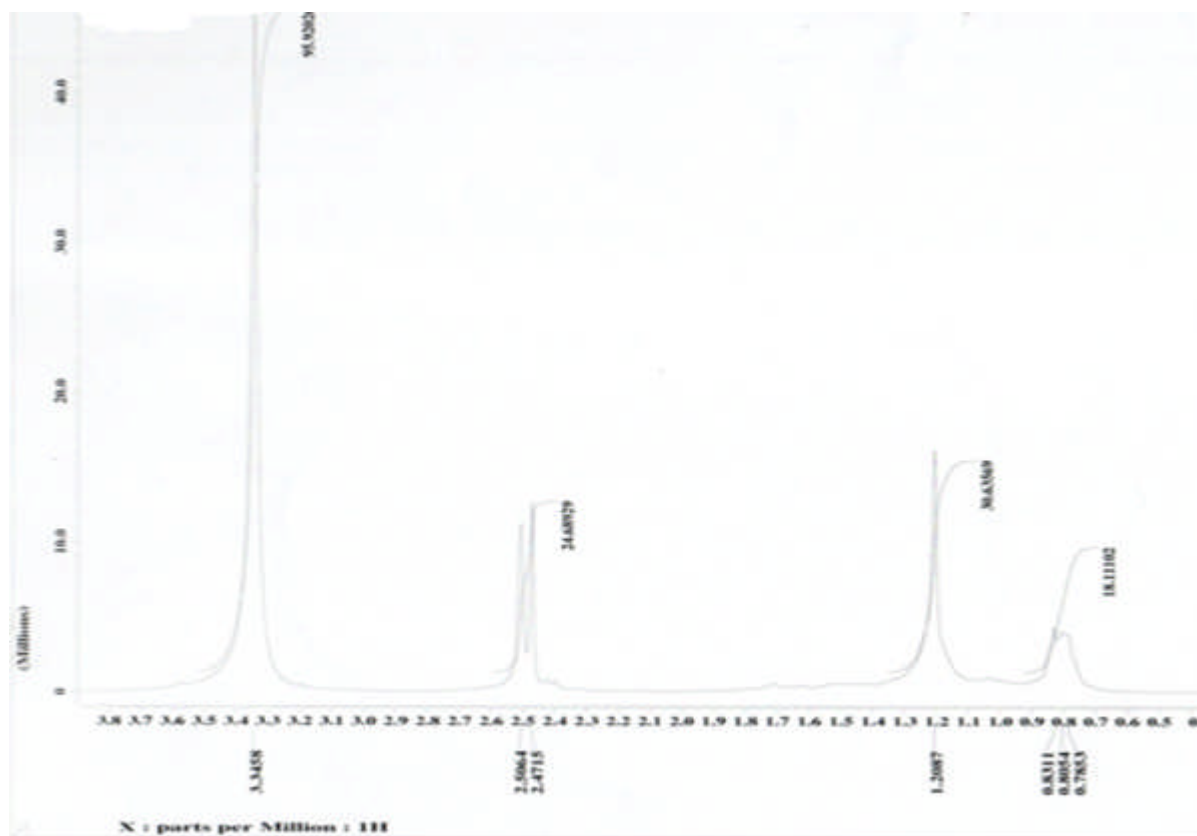
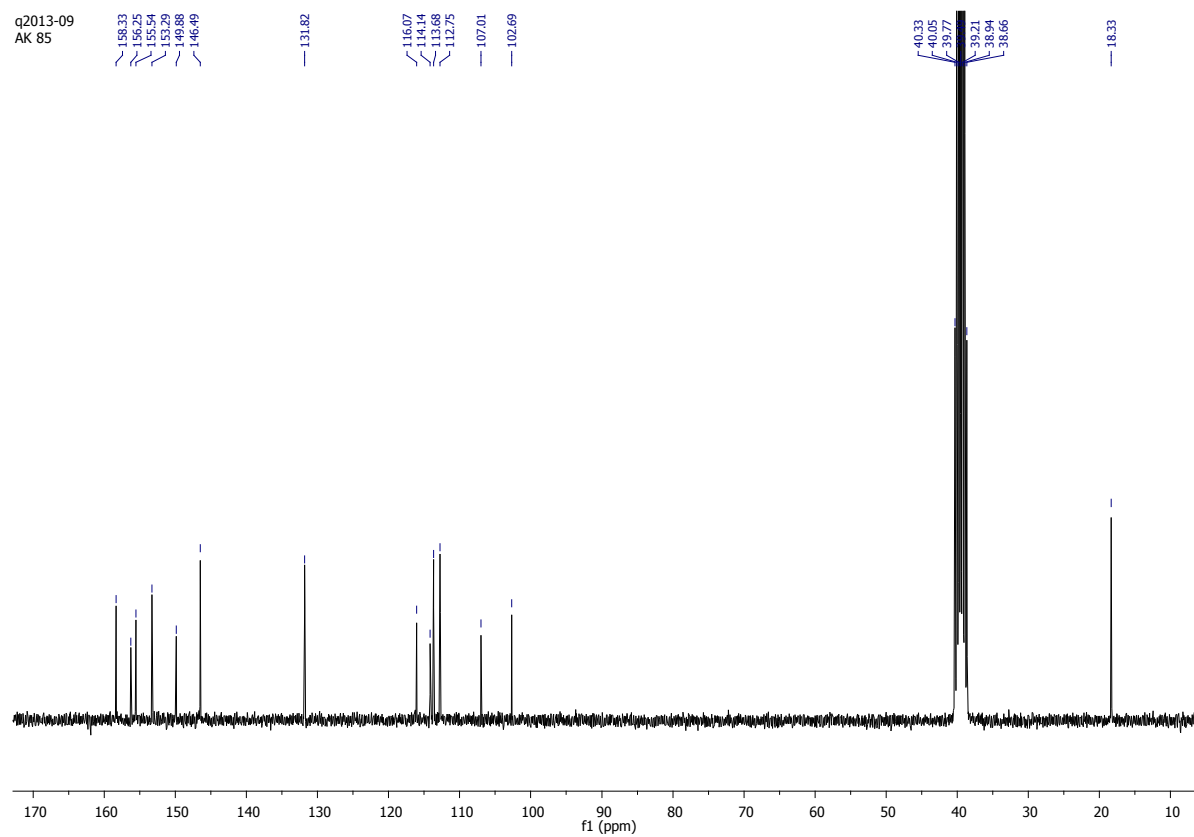


Fig.21 : Spectre de RMN H<sup>1</sup> du composé 20

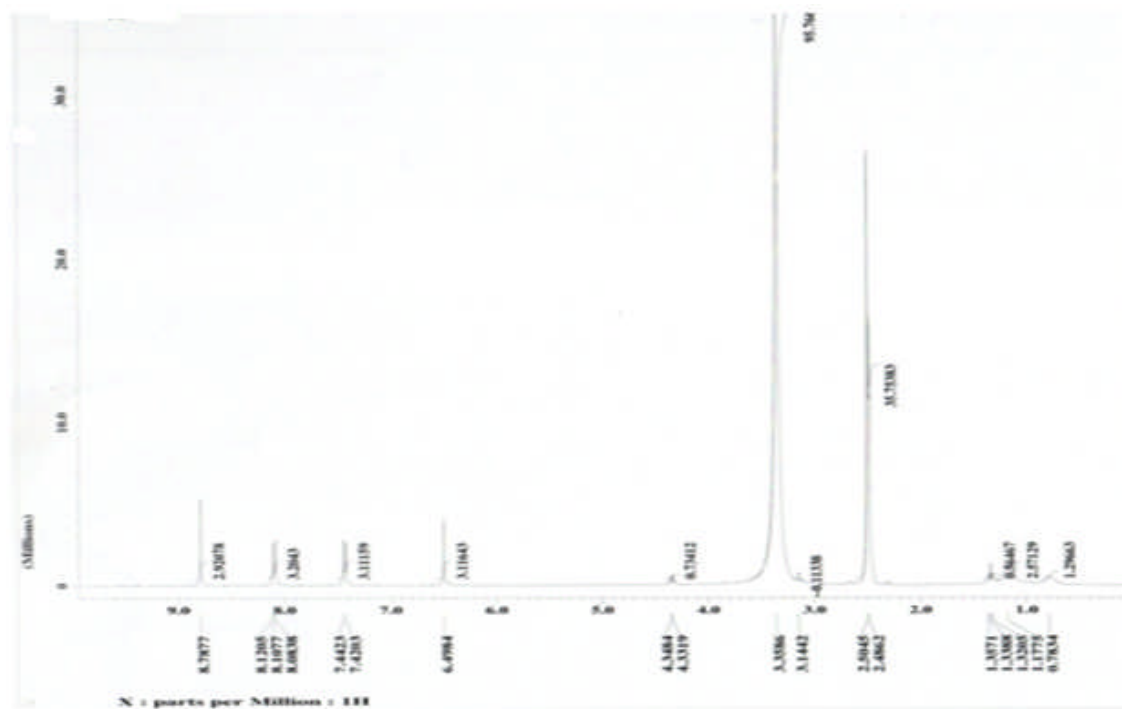
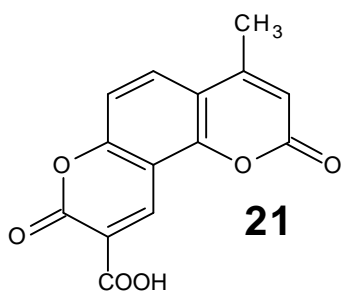


**Fig.22 : Etallement du spectre de RMN  $\text{H}^1$  du composé 20**



**Fig.23: Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 20**

## Composé 21

Fig.25 : Spectre de RMN <sup>1</sup>H du composé 21

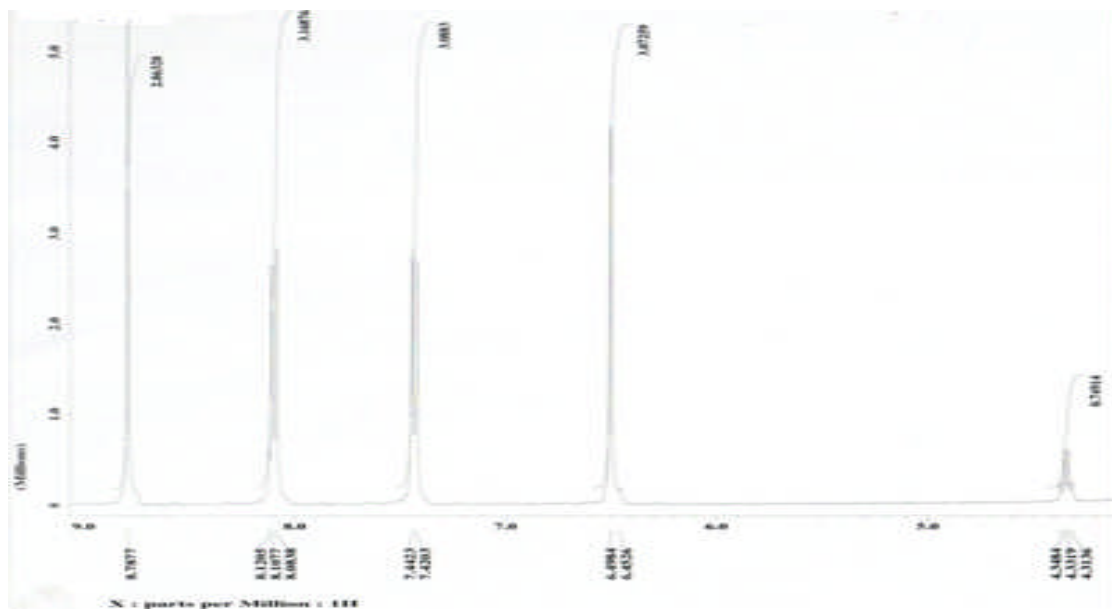


Fig.26 : Etalement du spectre de RMN<sup>1</sup>H du composé 21

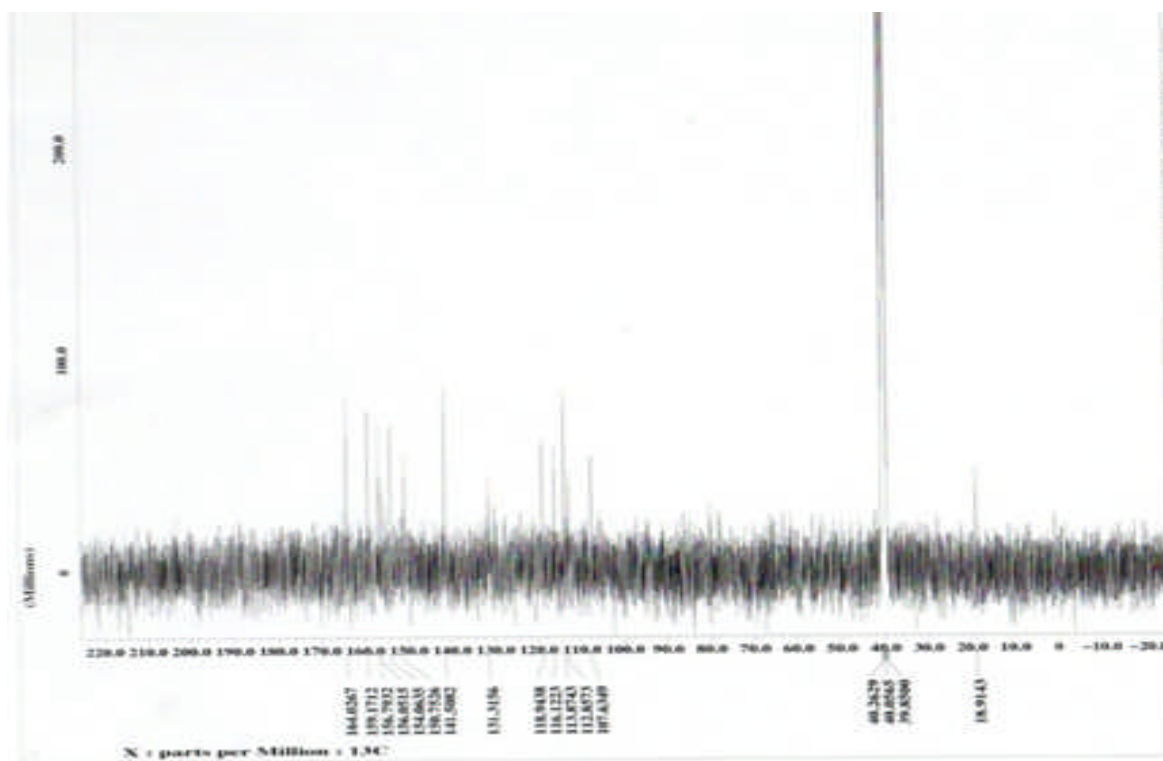
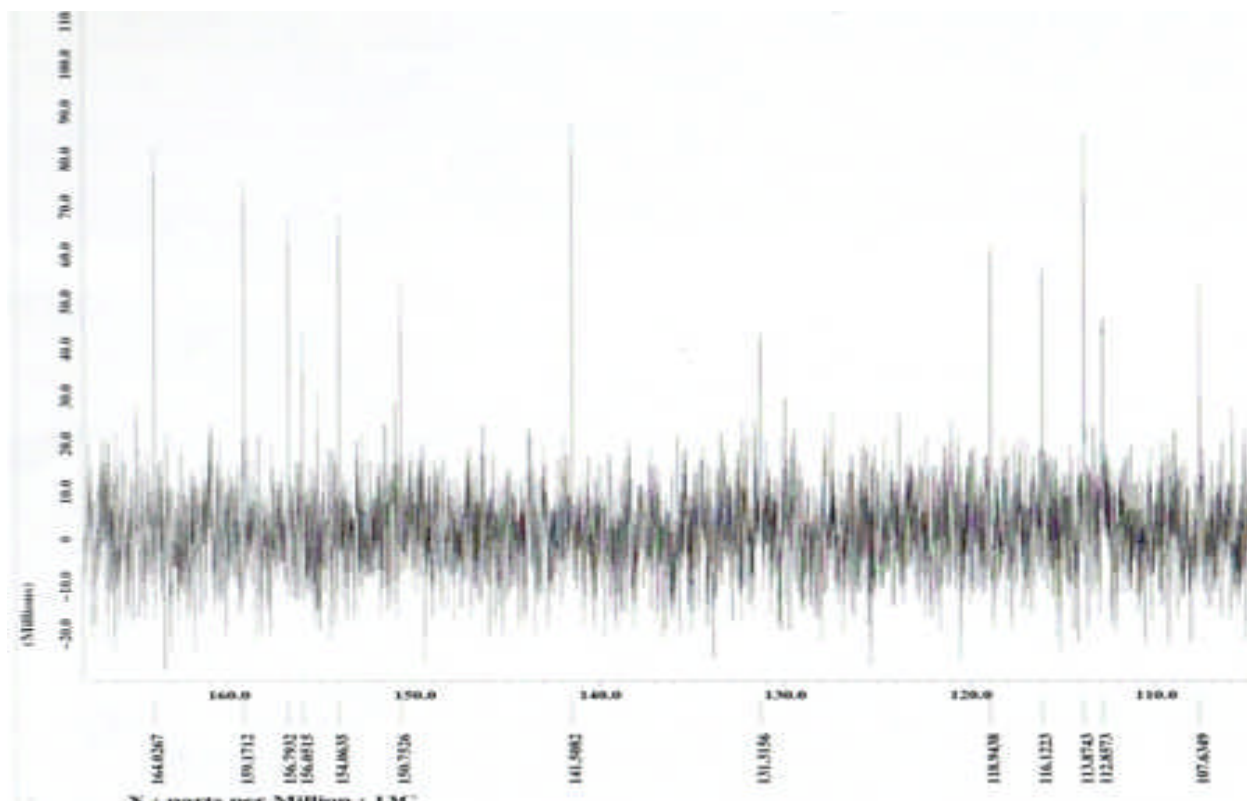


Fig.27: Spectre de RMN<sup>13</sup>C du composé 21



**Fig.28 : Etalement du spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 21**



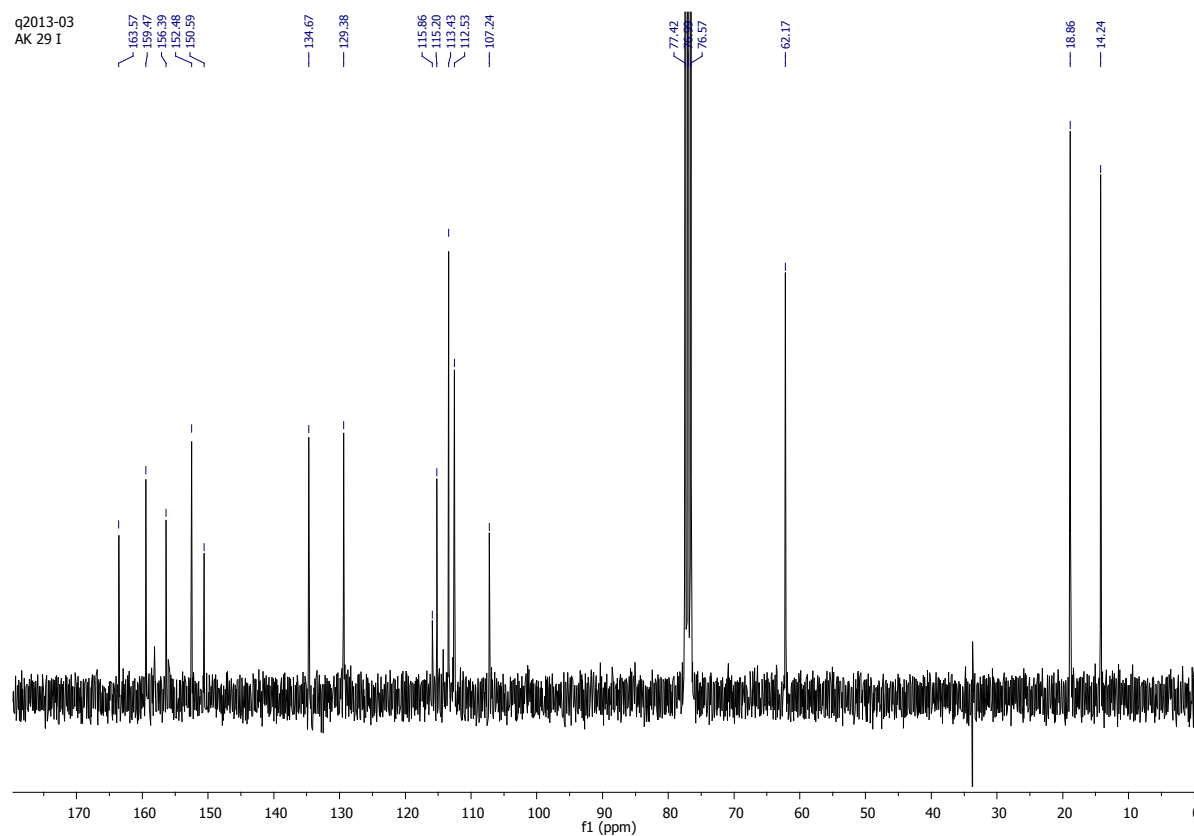
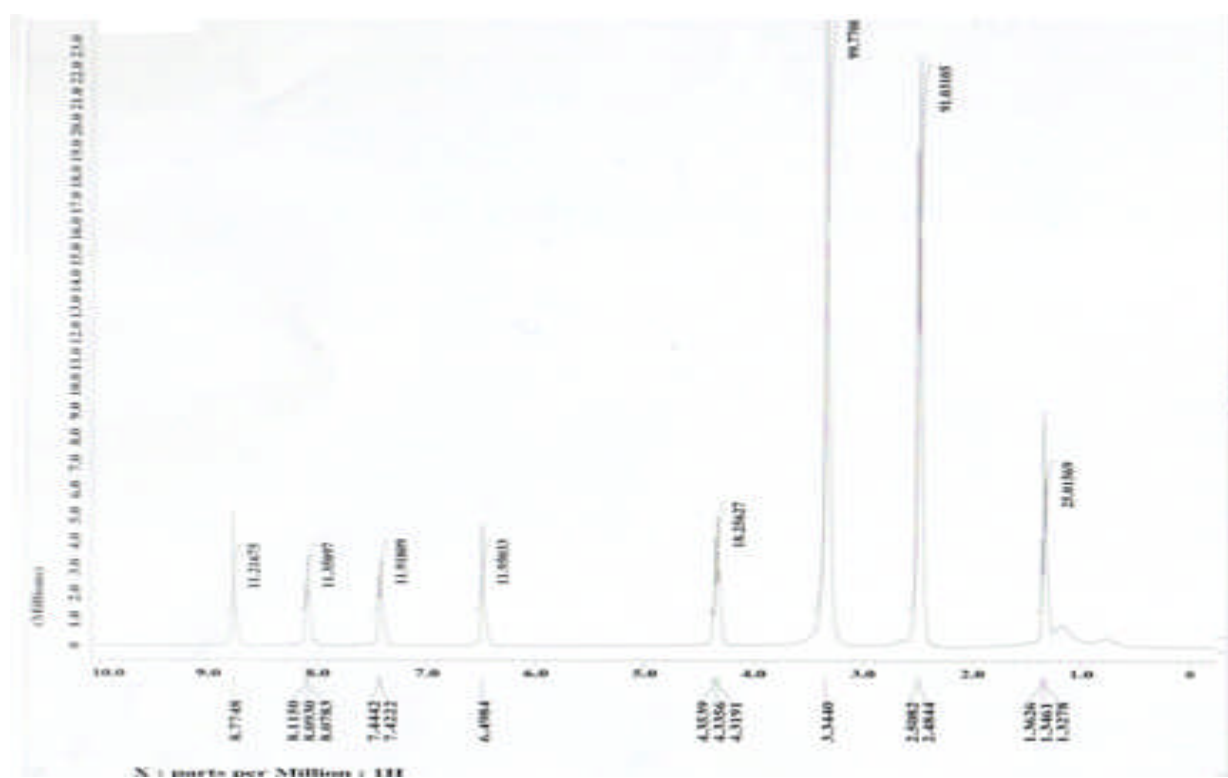
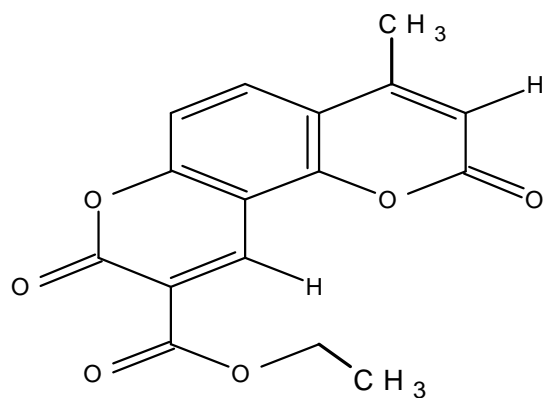


Fig.30: Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 22

## Composé 25

Fig.32 : Spectre de RMN <sup>1</sup>H du composé 25

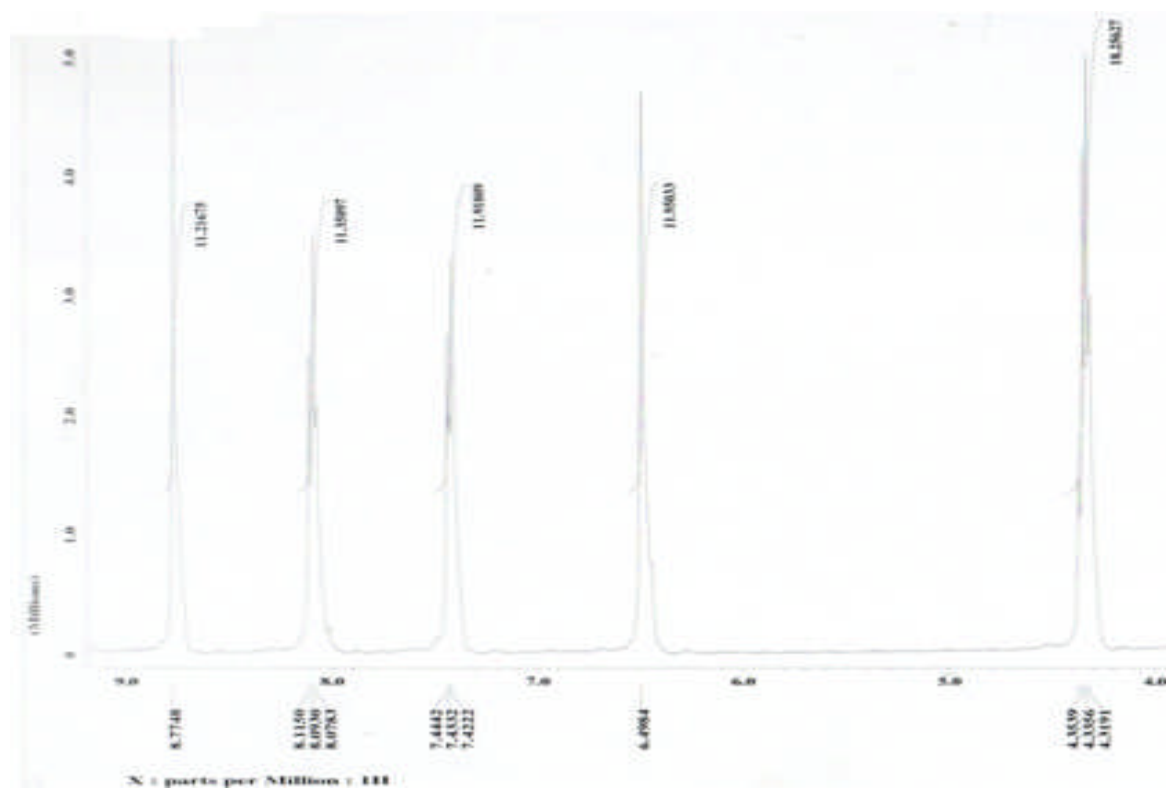
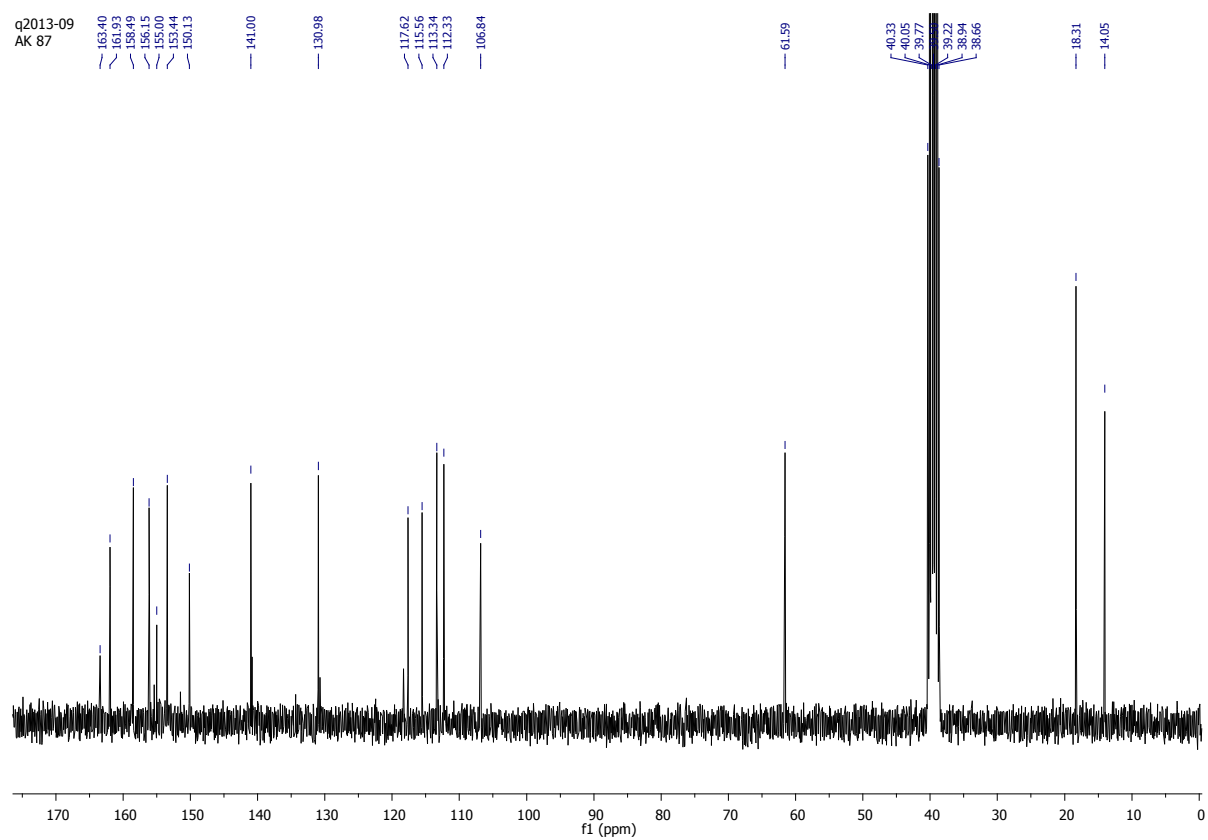


Fig.33 : Etallement du spectre de RMN  $^1\text{H}$  du composé 25



**Fig.34 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 25**

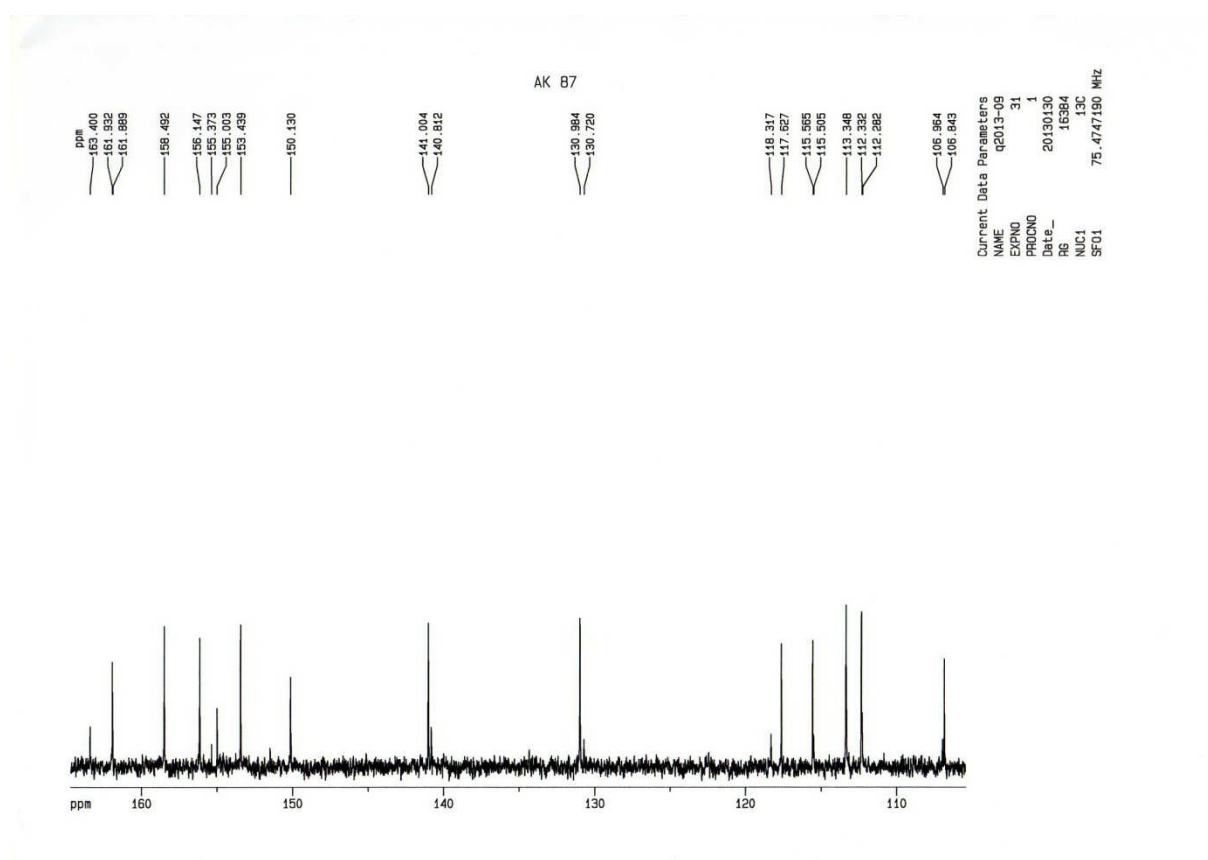
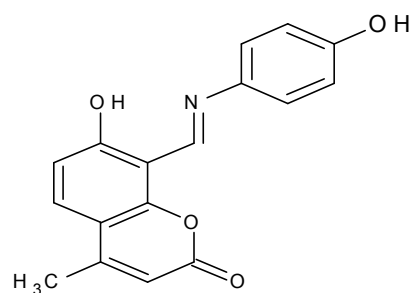
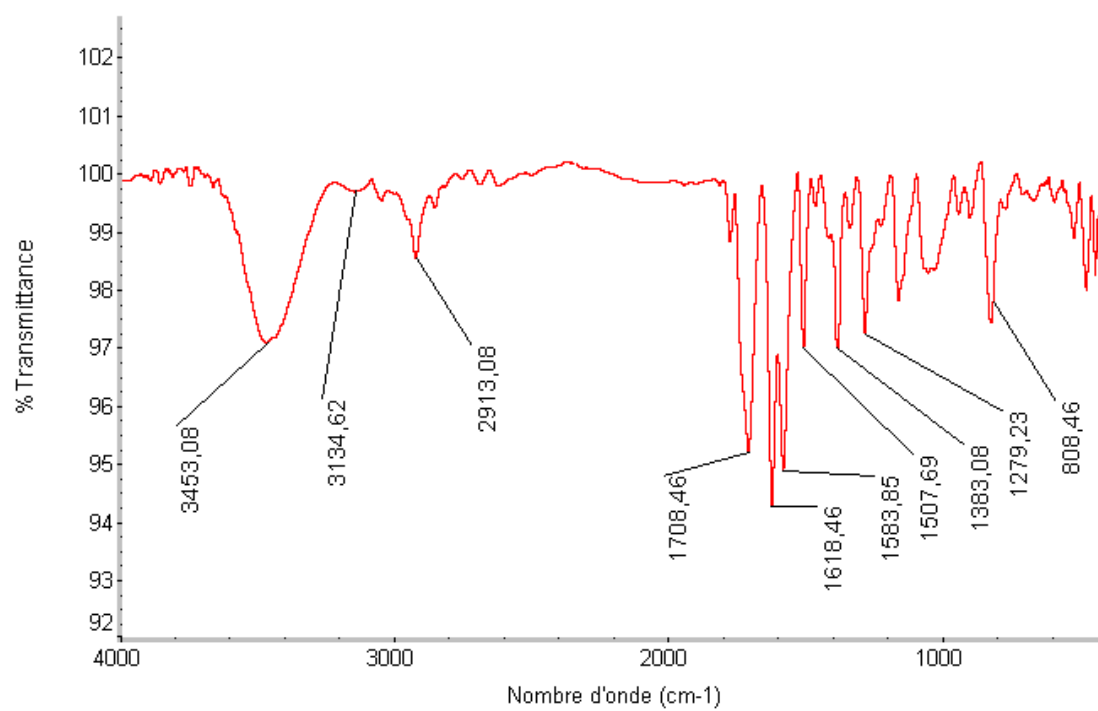


Fig.35 : Etalement du spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  du composé 25

**Composé 33d****33b****Fig.36 : Spectre IR de composé 33d**

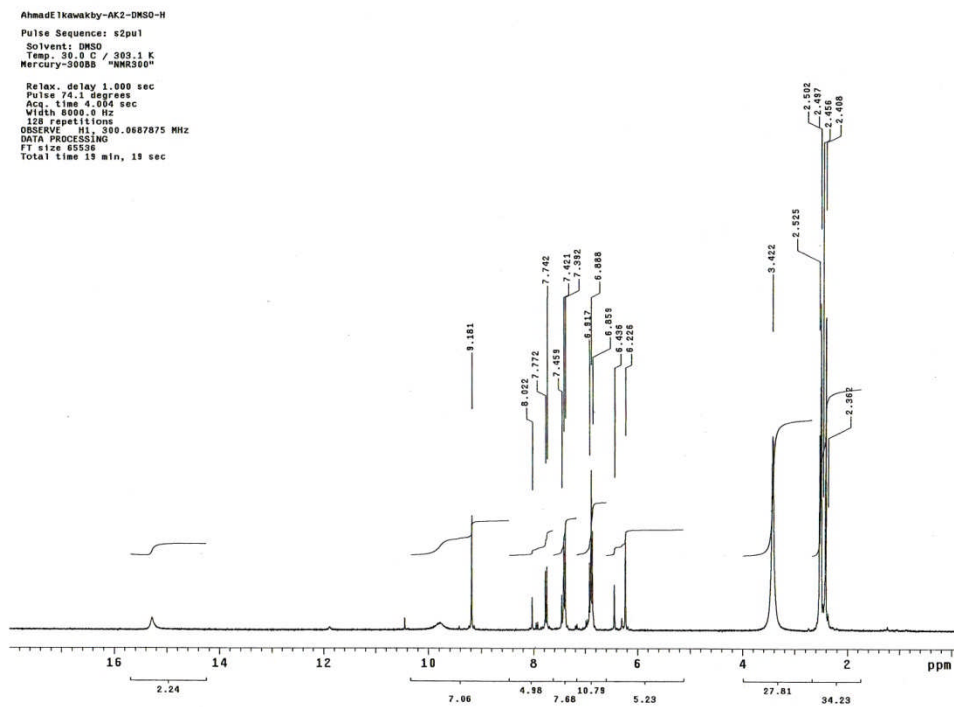


Fig.37 : Spectre de RMN  $^1\text{H}$  de composé 33d

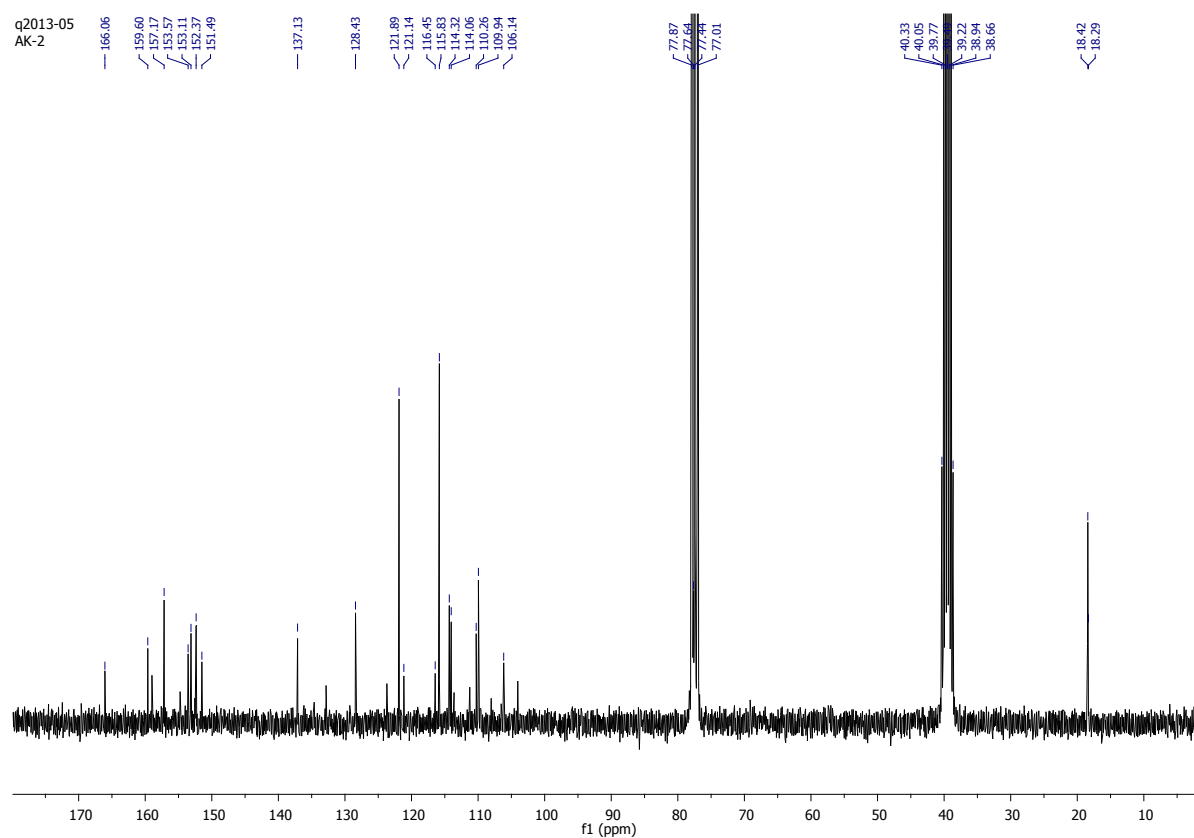
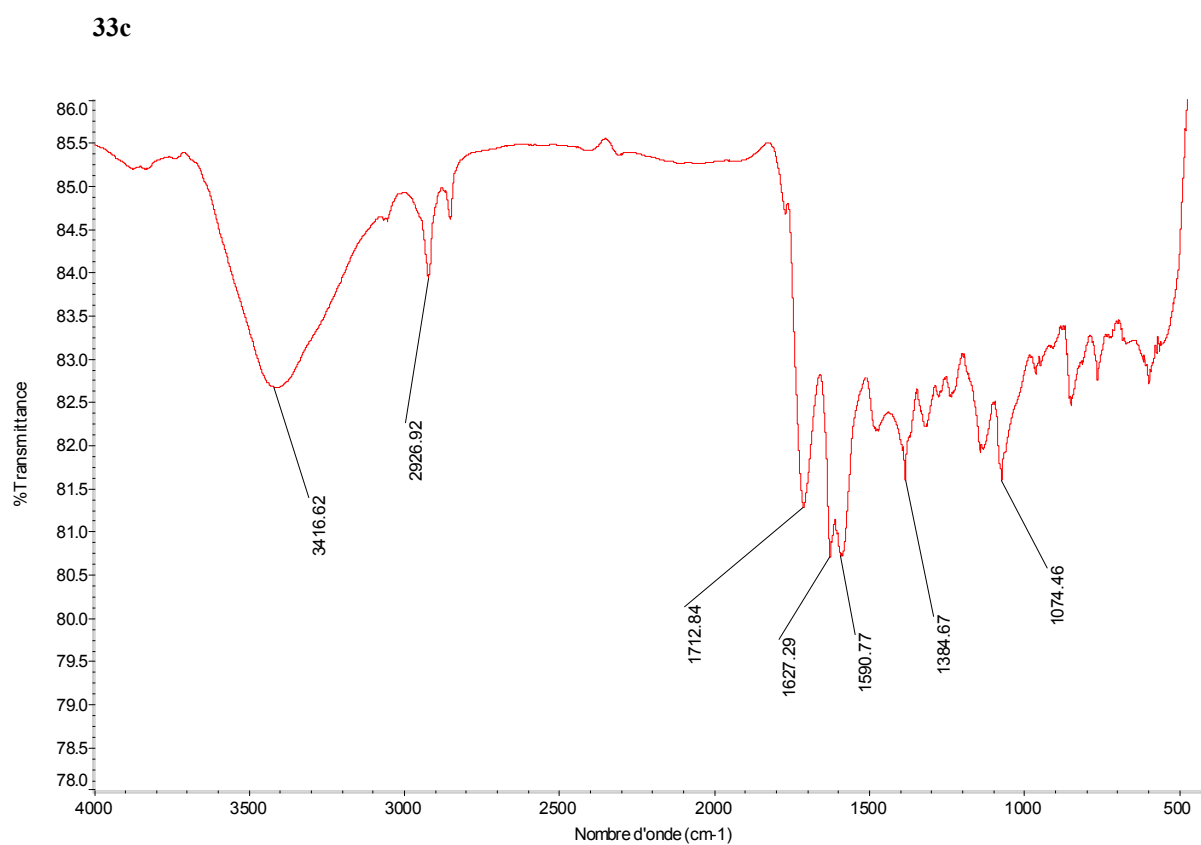
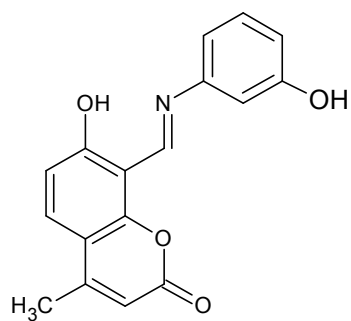


Fig.38 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de composé 33d

**Composé 33c(Lit)****Fig. 39 : Spectre IR de composé 33c**

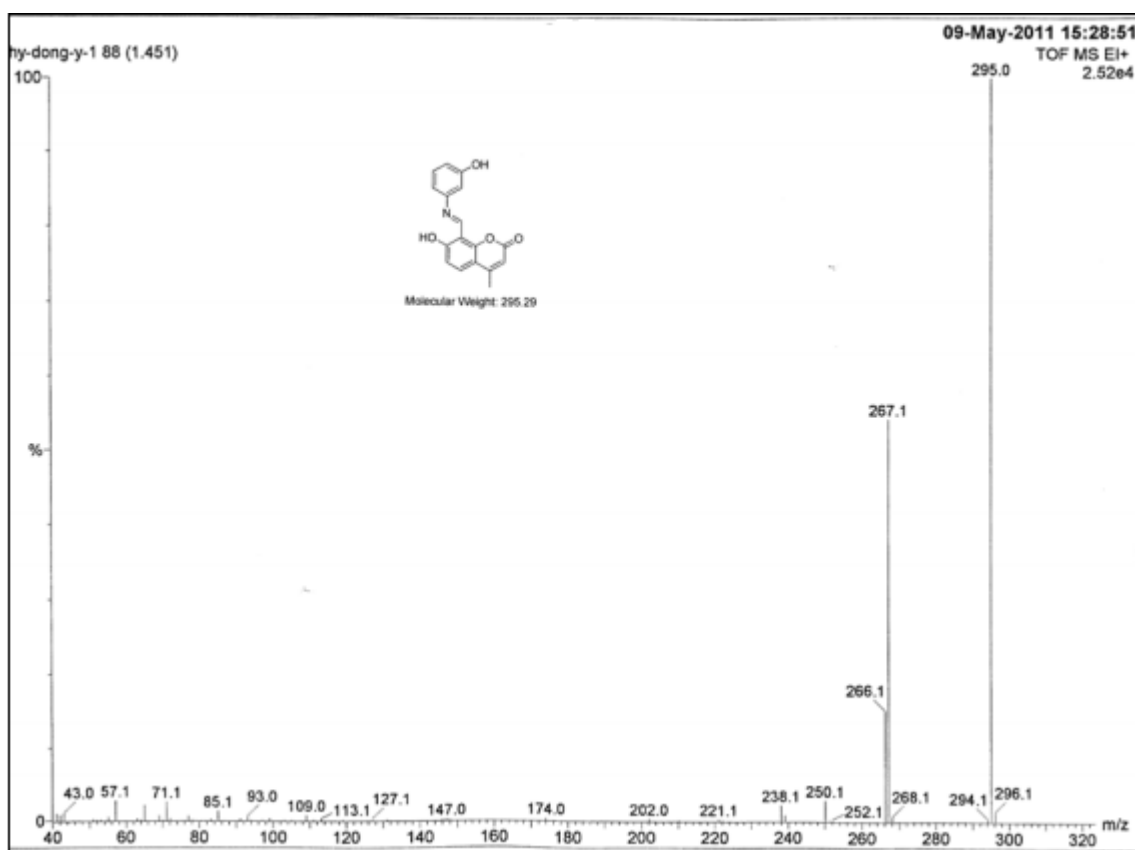


Fig.40: Spectre de masse de composé 33c

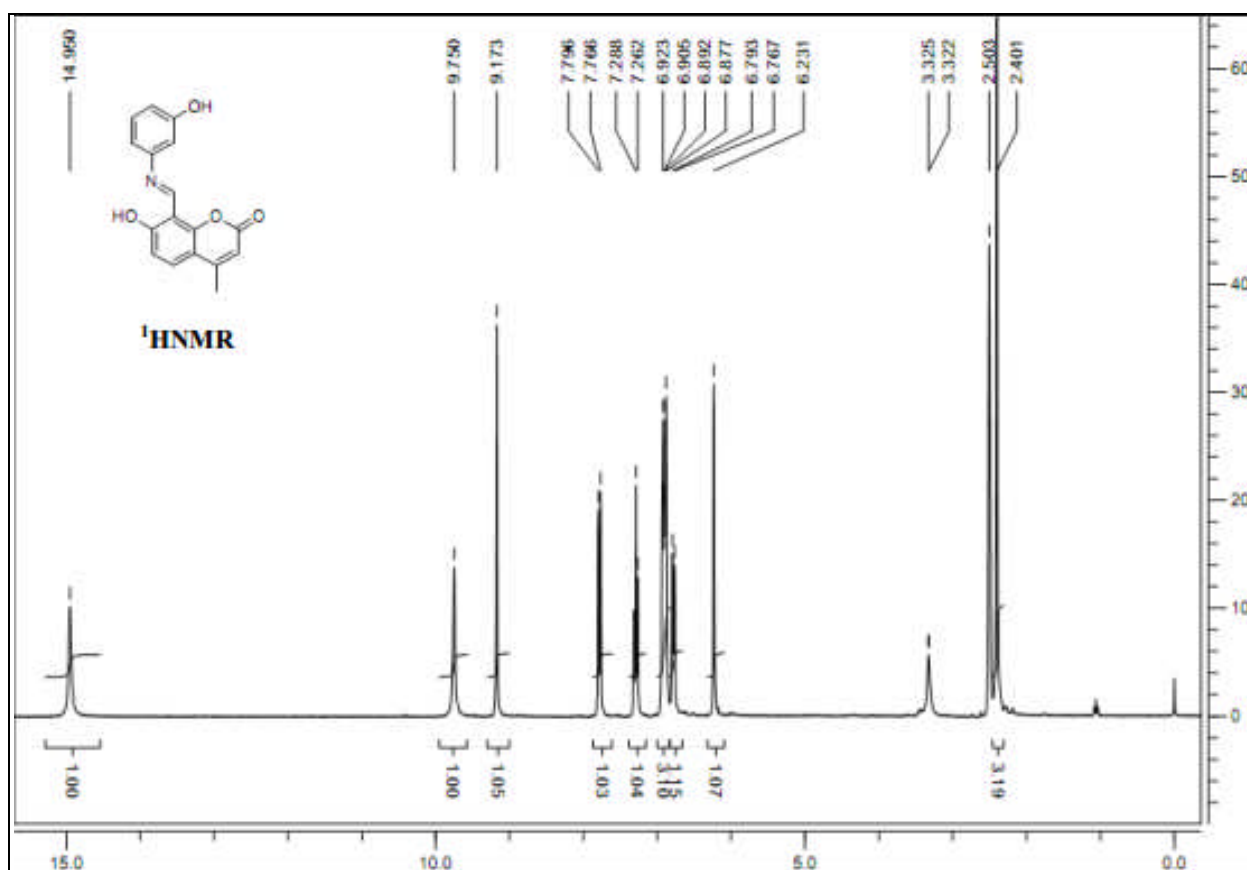


Fig. 41: Spectre de RMN <sup>1</sup>H de composé 33c

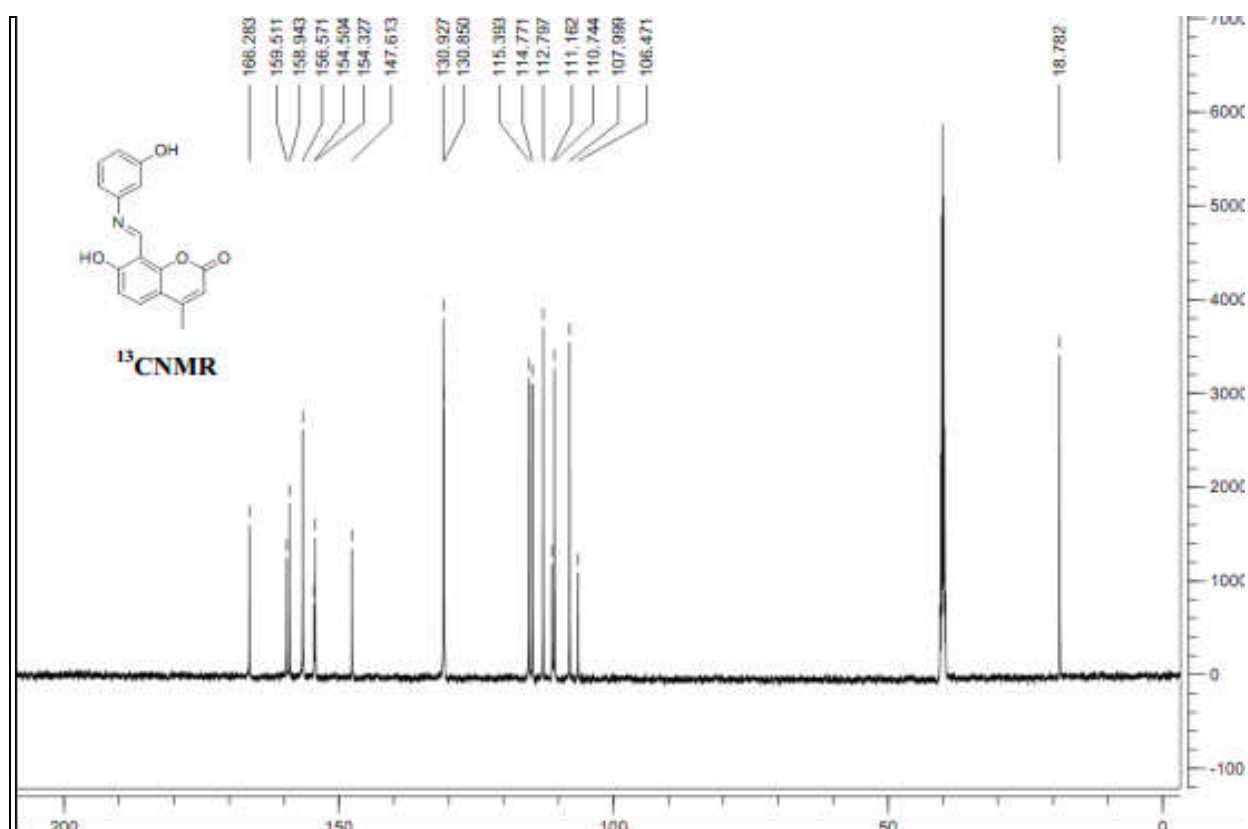
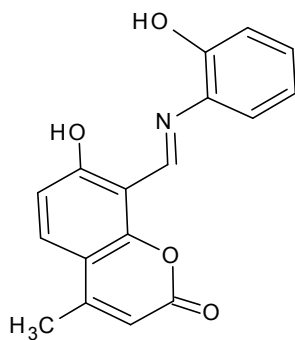


Fig. 42 : Spectre de RMN <sup>13</sup>C de composé 33c

## Composé 33b



33d

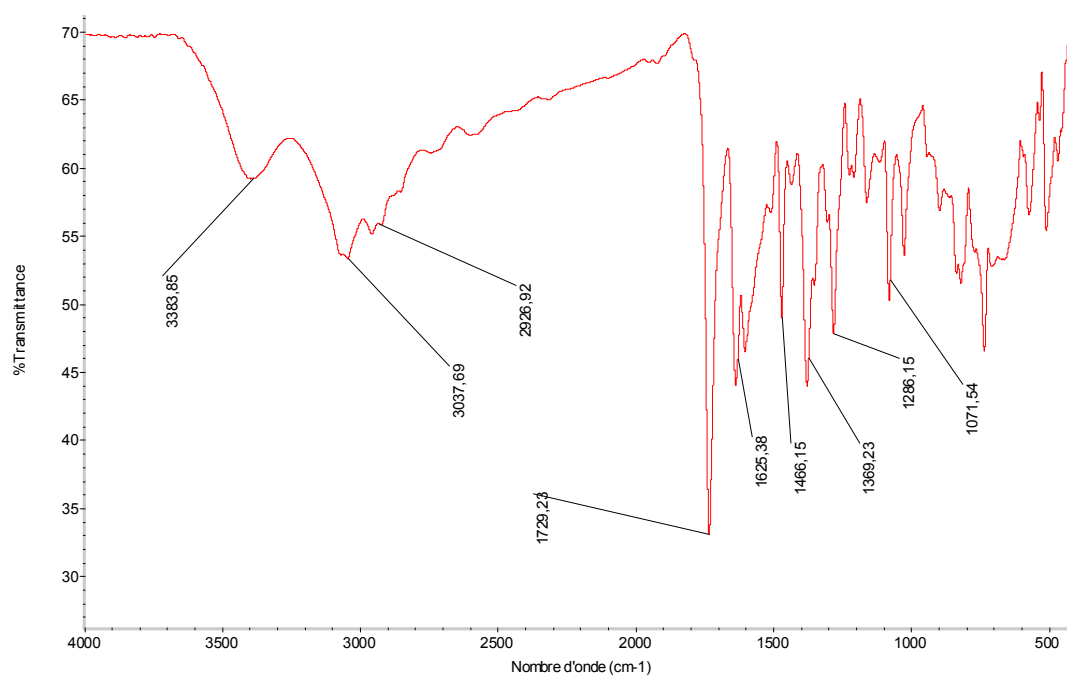
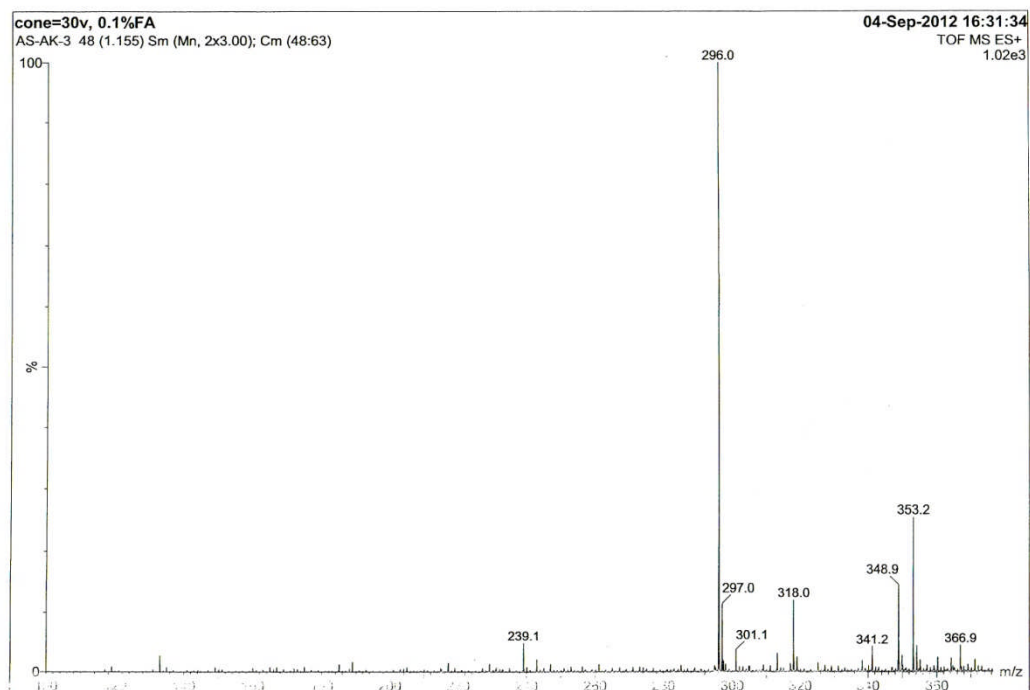


Fig.43: Spectre IR de composé 33b



**Fig.44: Spectre de masse de composé 33b**

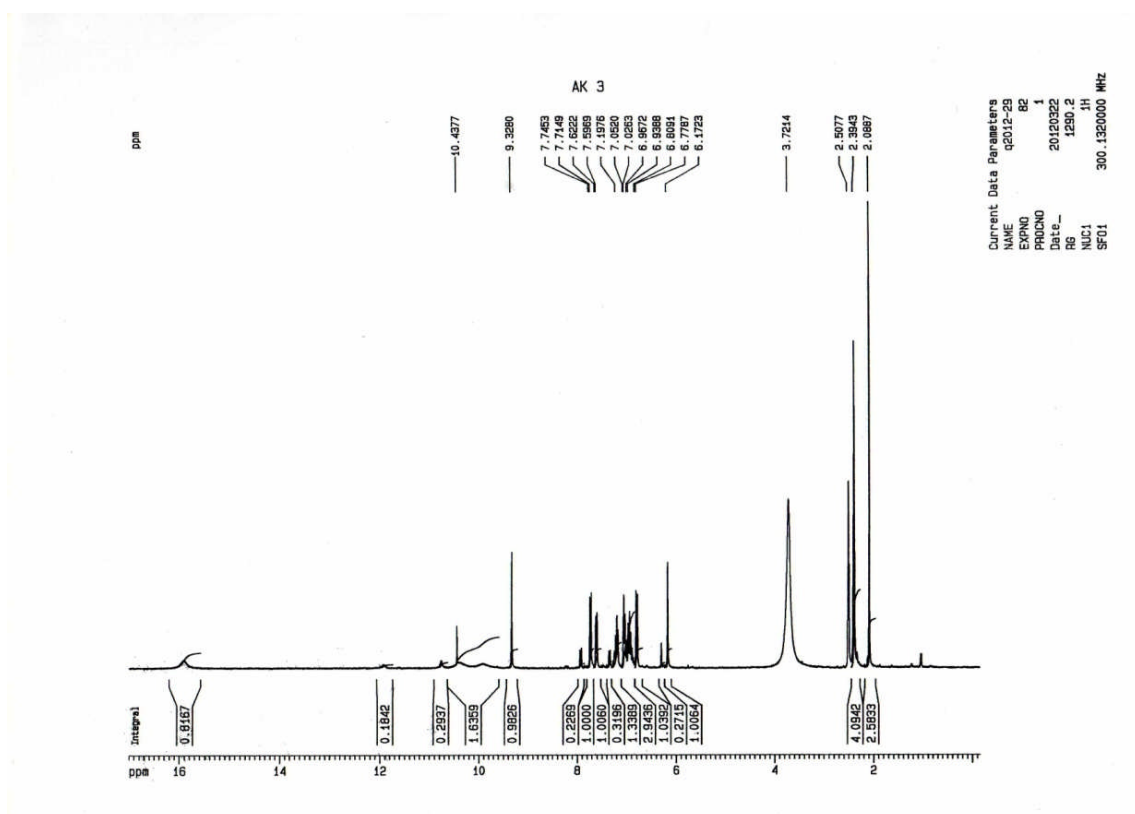


Fig.45: Spectre de  $^1\text{H}$  RMN de composé 33b

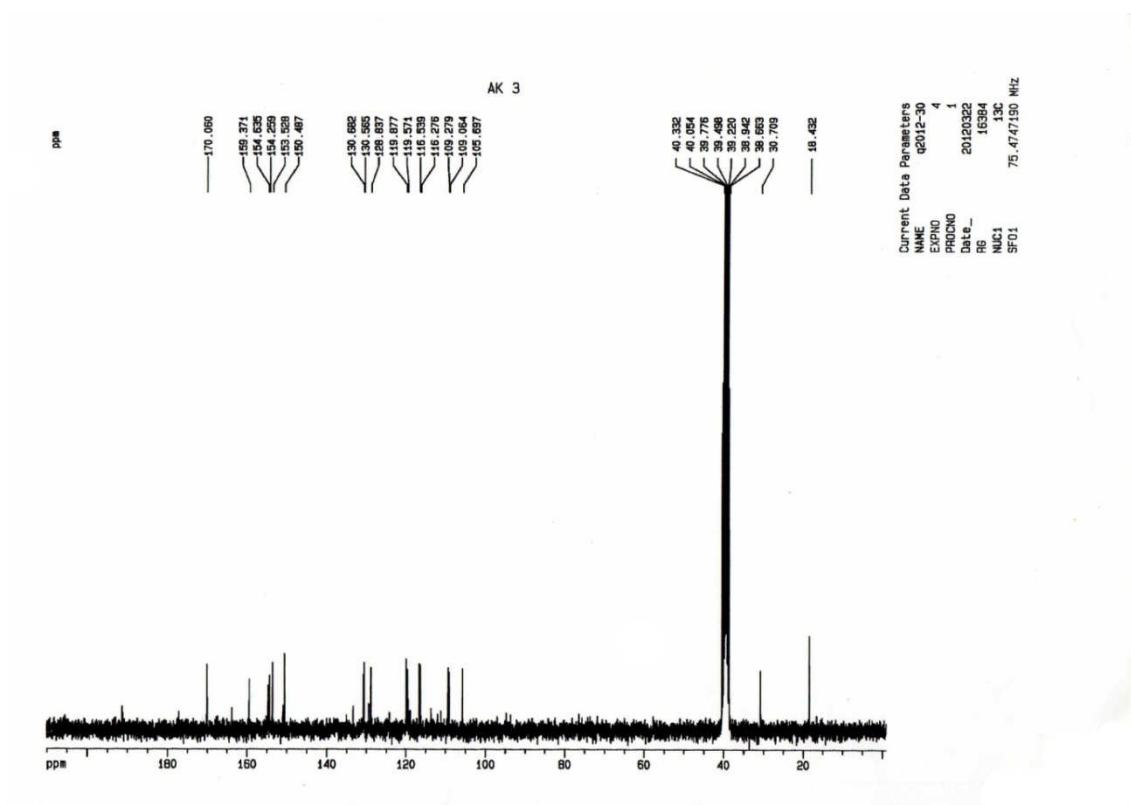


Fig.46 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de composé 33b

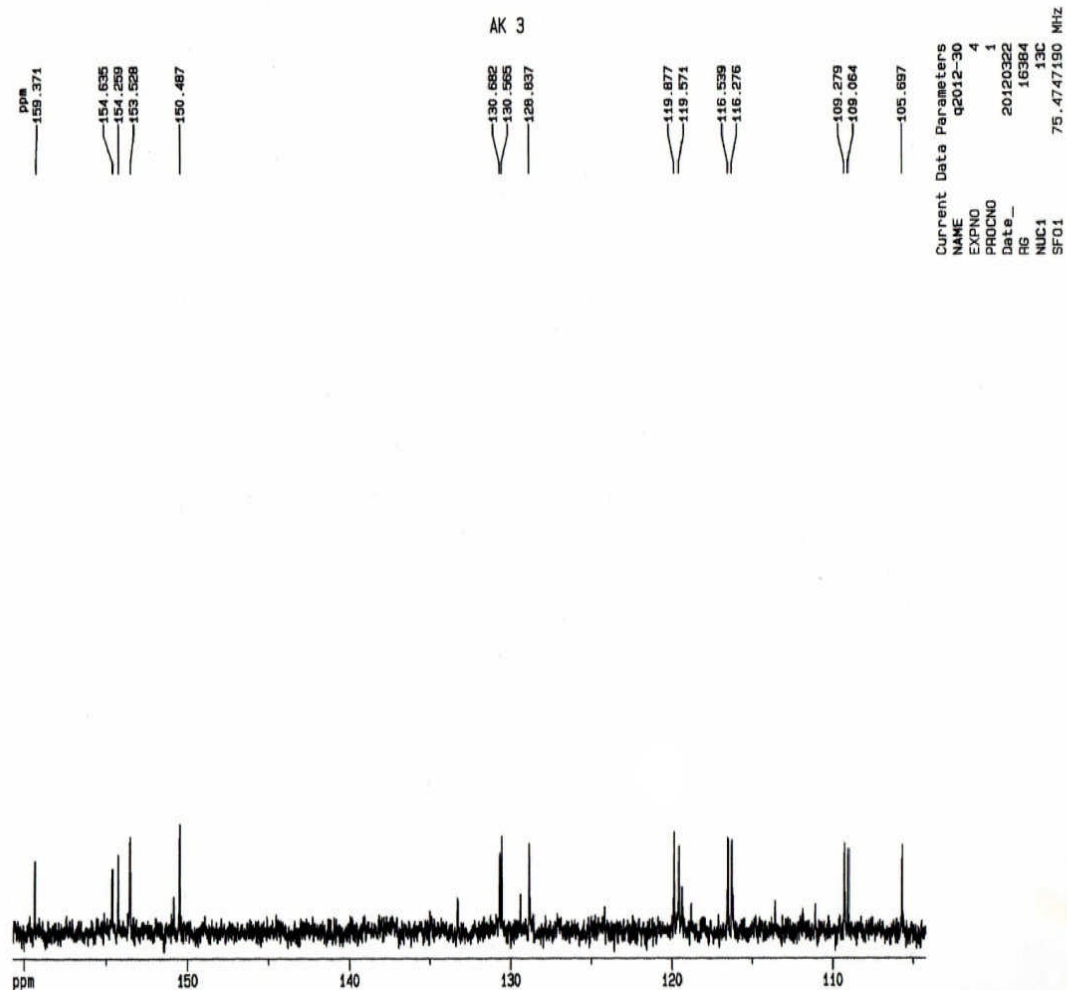
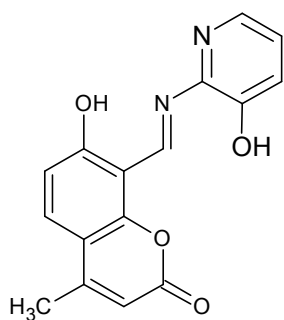


Fig.47 : Etallement du spectre RMN <sup>13</sup>C de composé 33b

## Composé 33f



33f

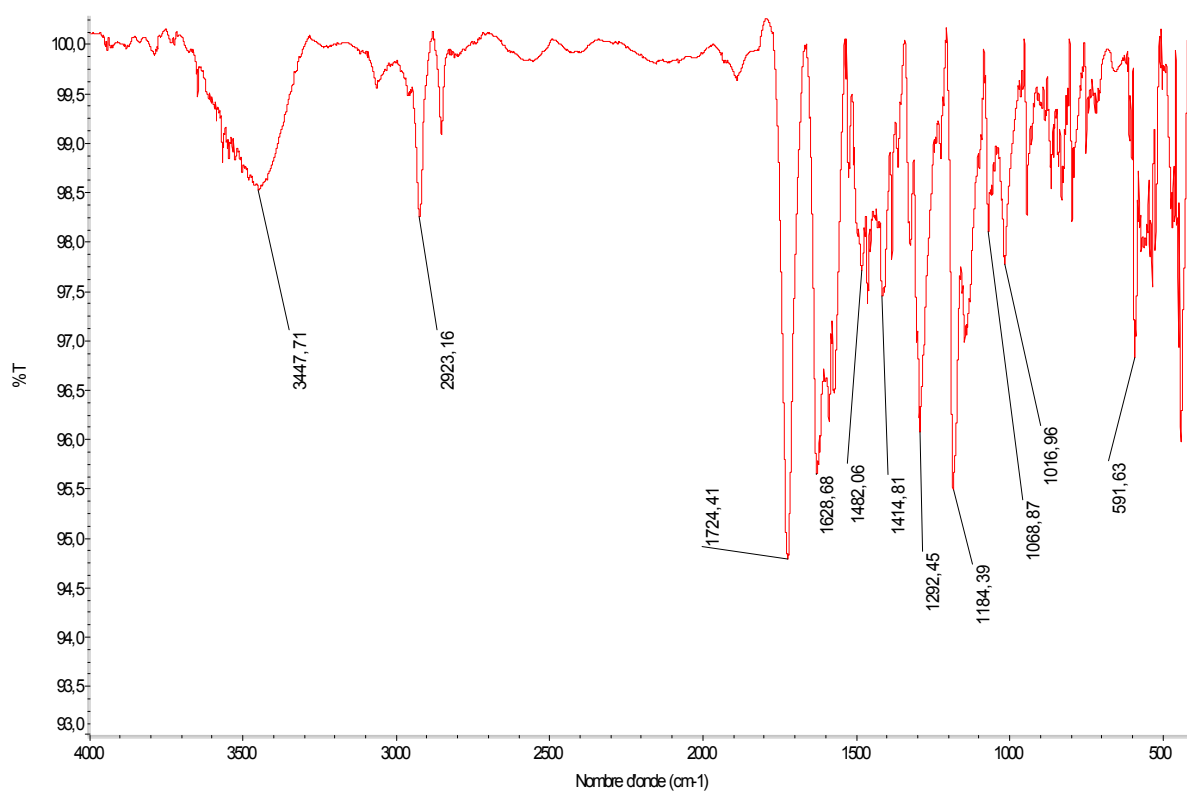


Fig. 48: Spectre IR de composé 33f

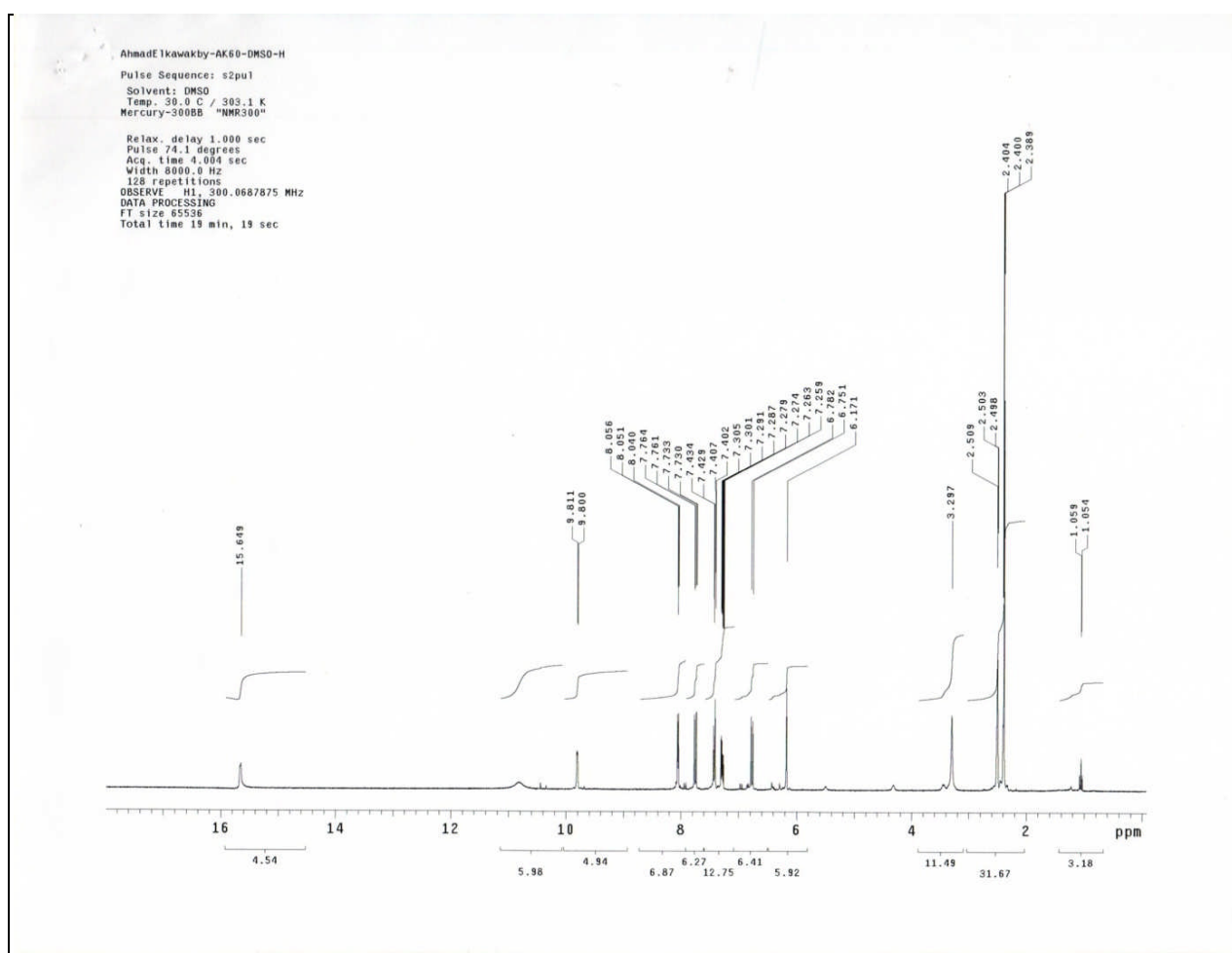


Fig. 49 : Spectre de RMN  $^1\text{H}$  de composé 33f

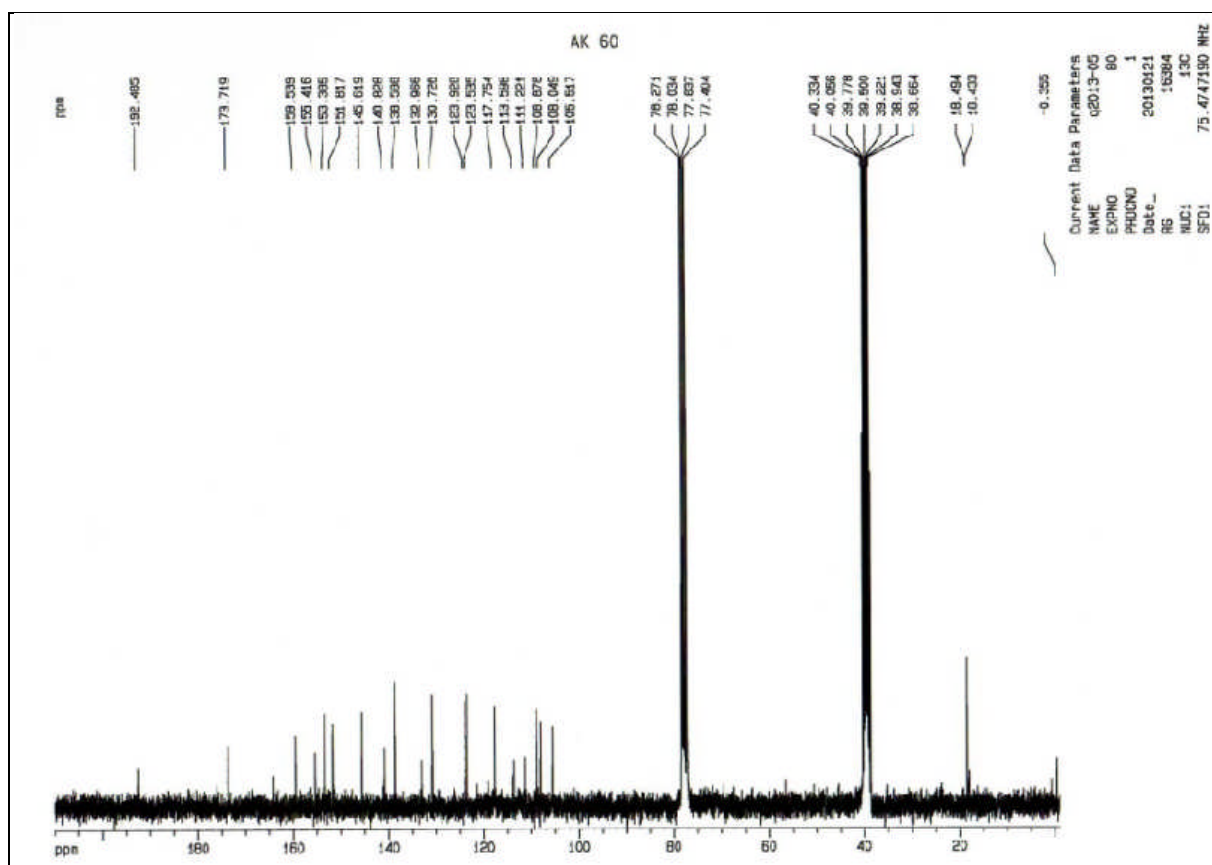
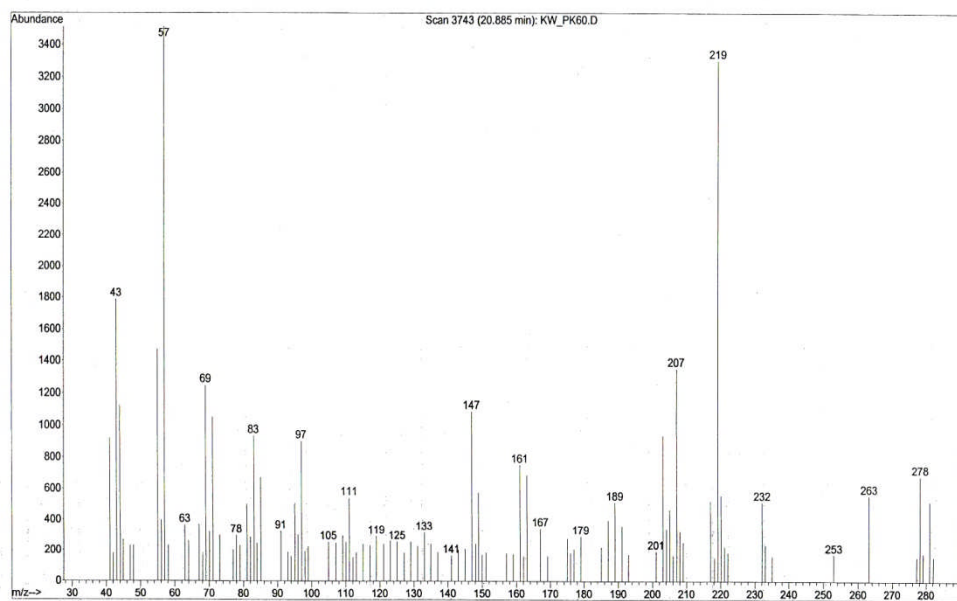


Fig.50 : Spectre de RMN  $^{13}\text{C}$  de composé 33f

File :D:\Spectres de gcms\2012\hp5ms\_0.25\_250\_30\Kawkabani\KW\_PK60.  
...  
Operator :  
Instrument : GC/MS Ins  
Acquired : 15 Jul 2012 13:39 using AcqMethod SYNTHESE  
Sample Name:  
Misc Info :



**Fig.51 : Spectre de masse de composé 33f**

## Composé 33g

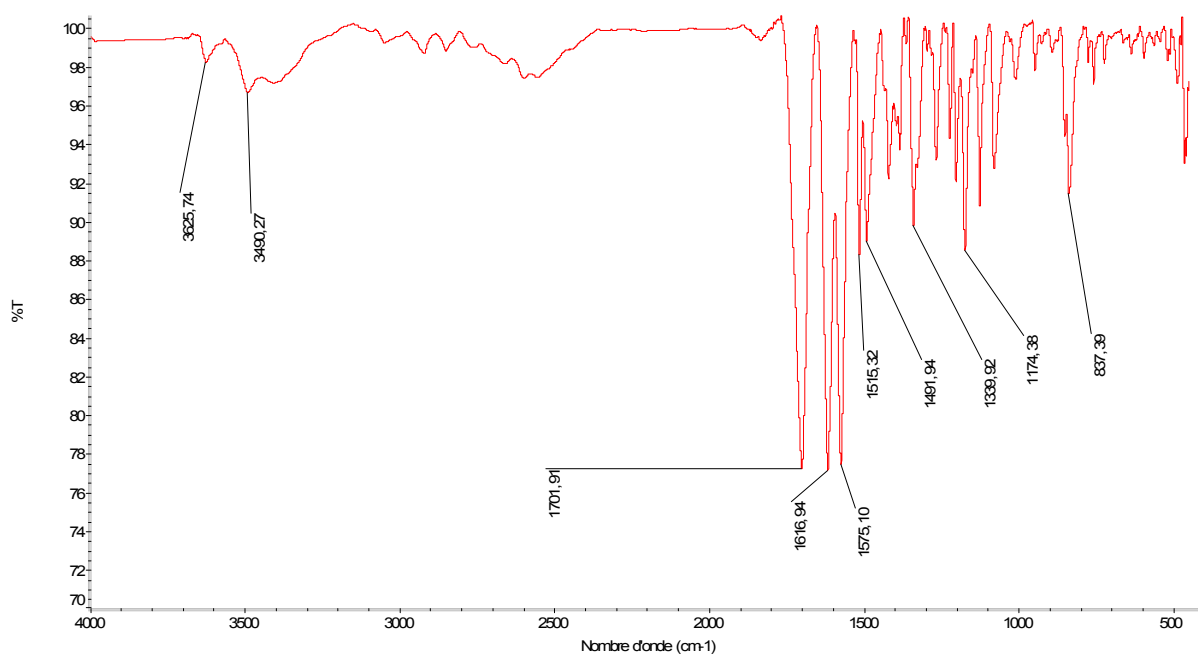
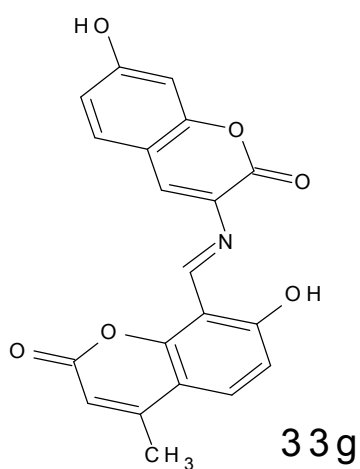
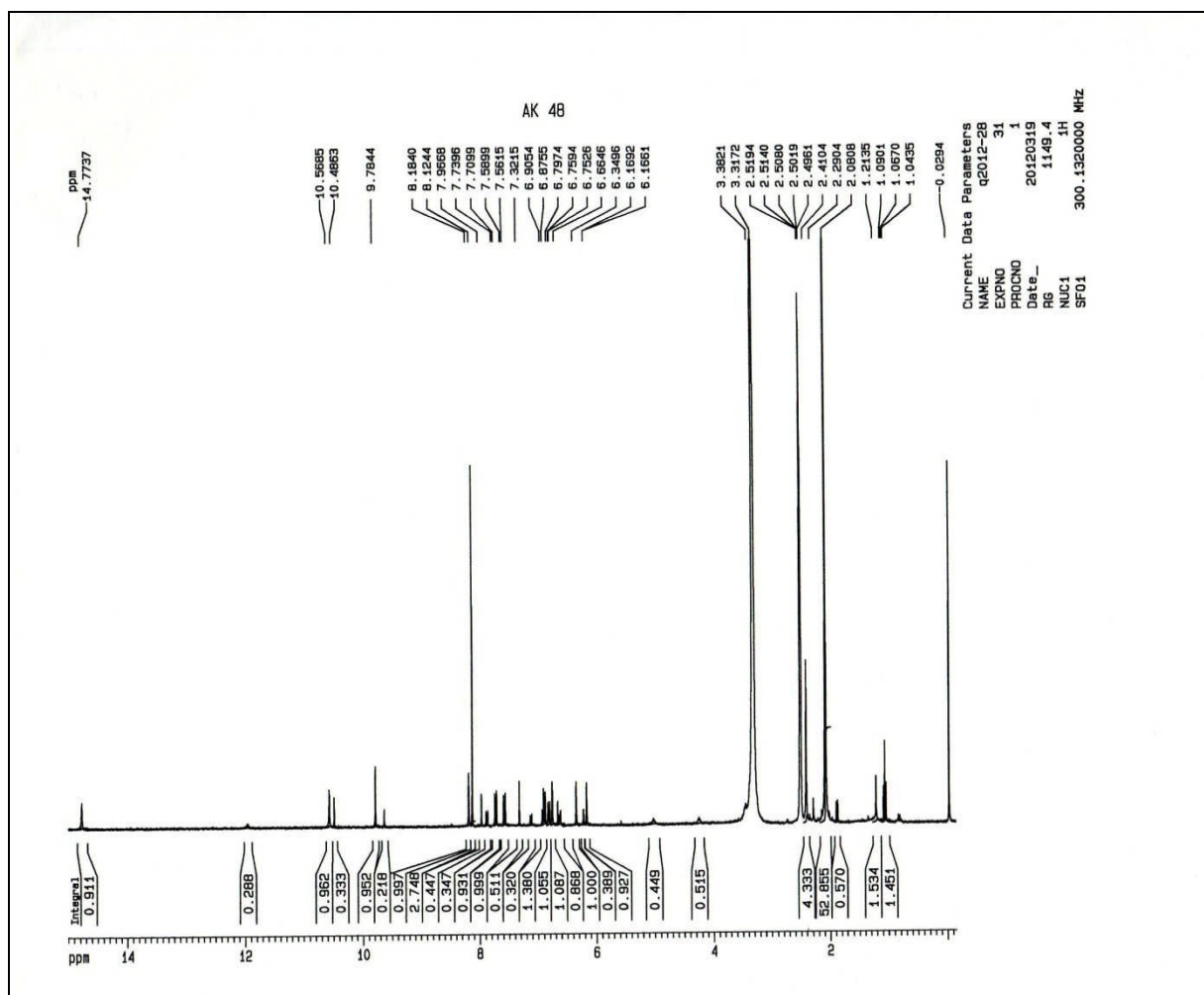


Fig.52: Spectre IR de composé 33g

Fig.53 : Spectre du <sup>1</sup>H RMN de composé 33g

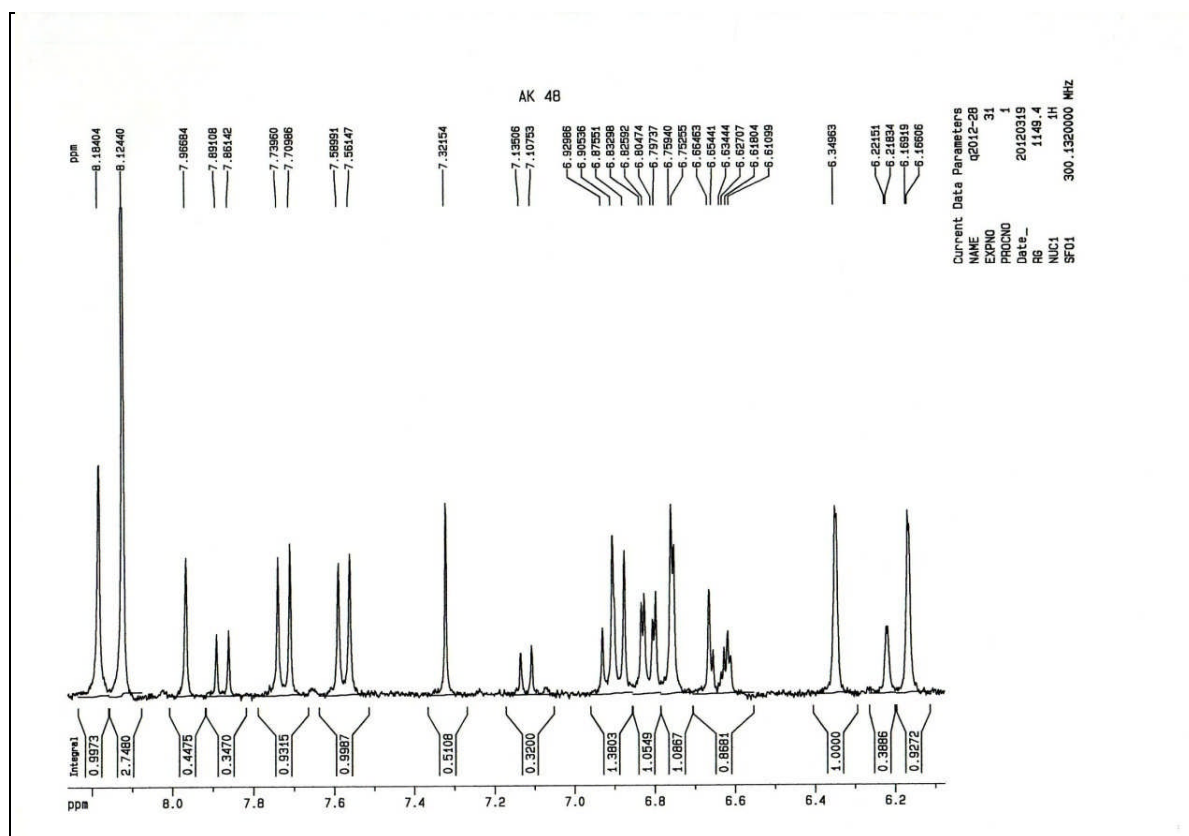


Fig.54 : Etallement du spectre de RMN  $^1\text{H}$  de composé 33g

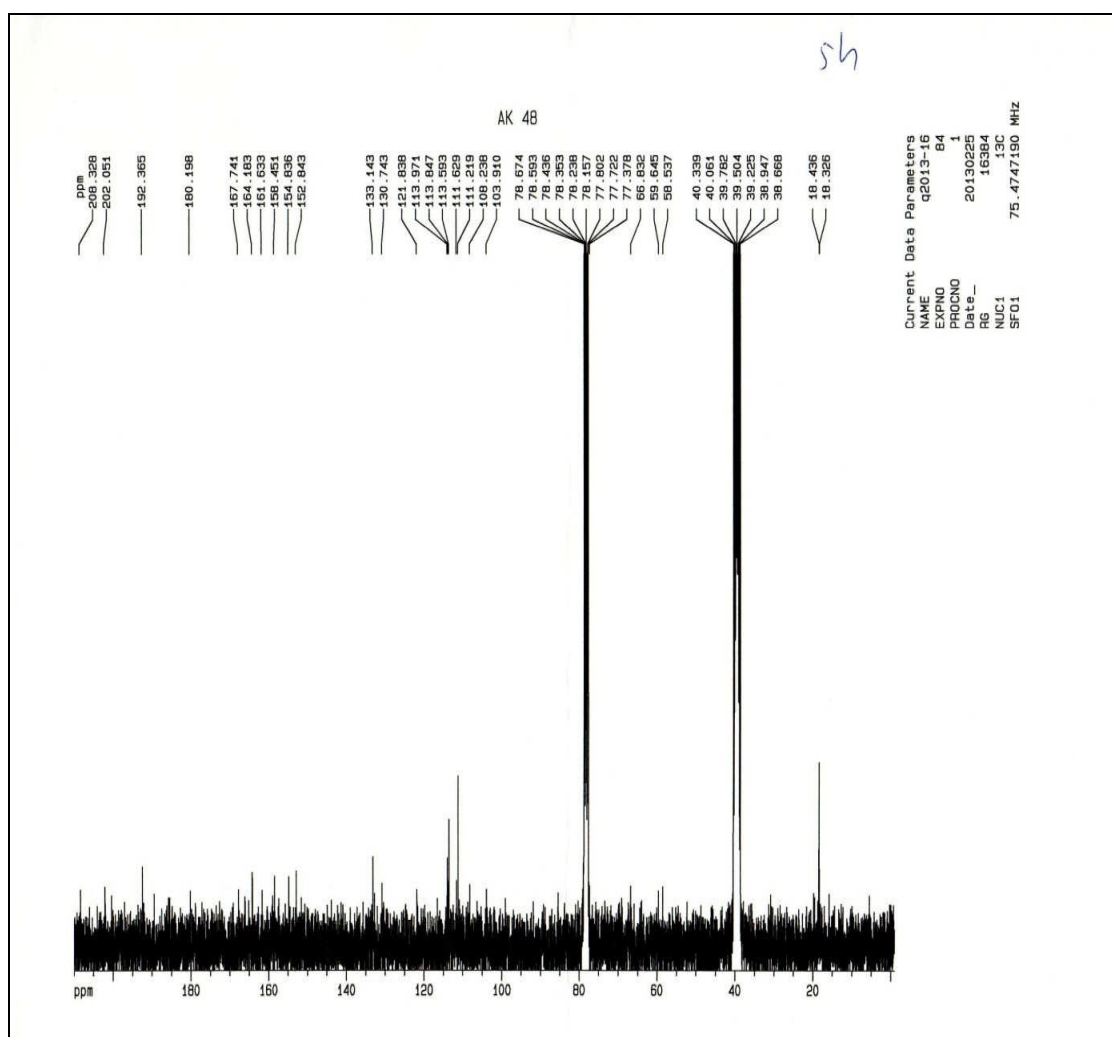
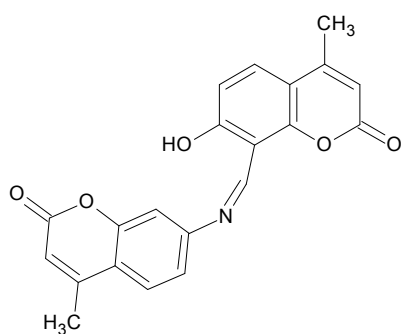


Fig.55 : Etalement du spectre de RMN <sup>1</sup>H de composé 33g

## Composé 33h



File : C:\HPCHEM\1\DATA\24062013\KW\_102.D  
Operator :  
Acquired : 23 Jun 2013 5:10 using AcqMethod SYNTHESE  
Instrument : GC/MS Ins  
Sample Name : 1 ul splitless T=100(3),20/min,230(10),10/260  
Misc Info :  
Vial Number: 4

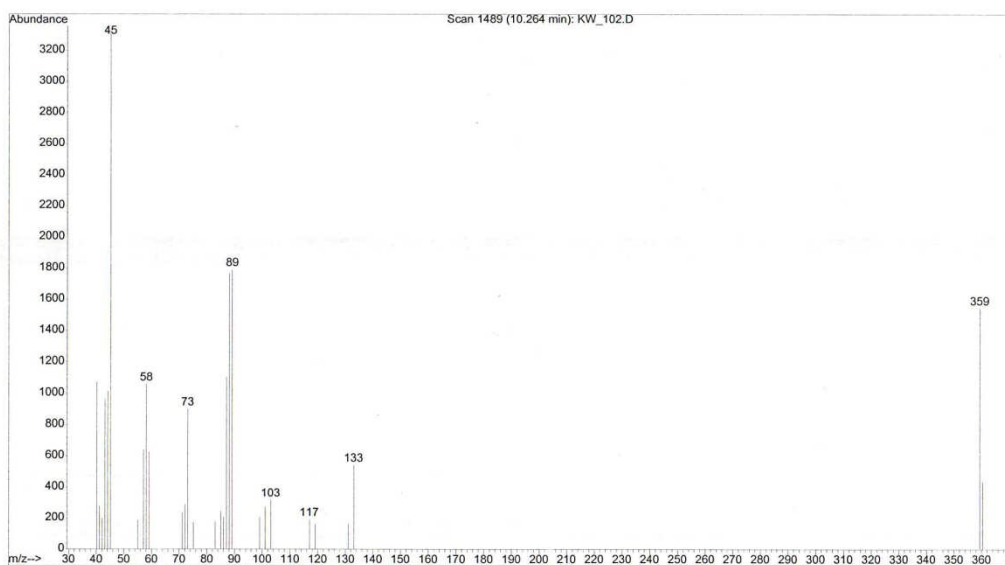
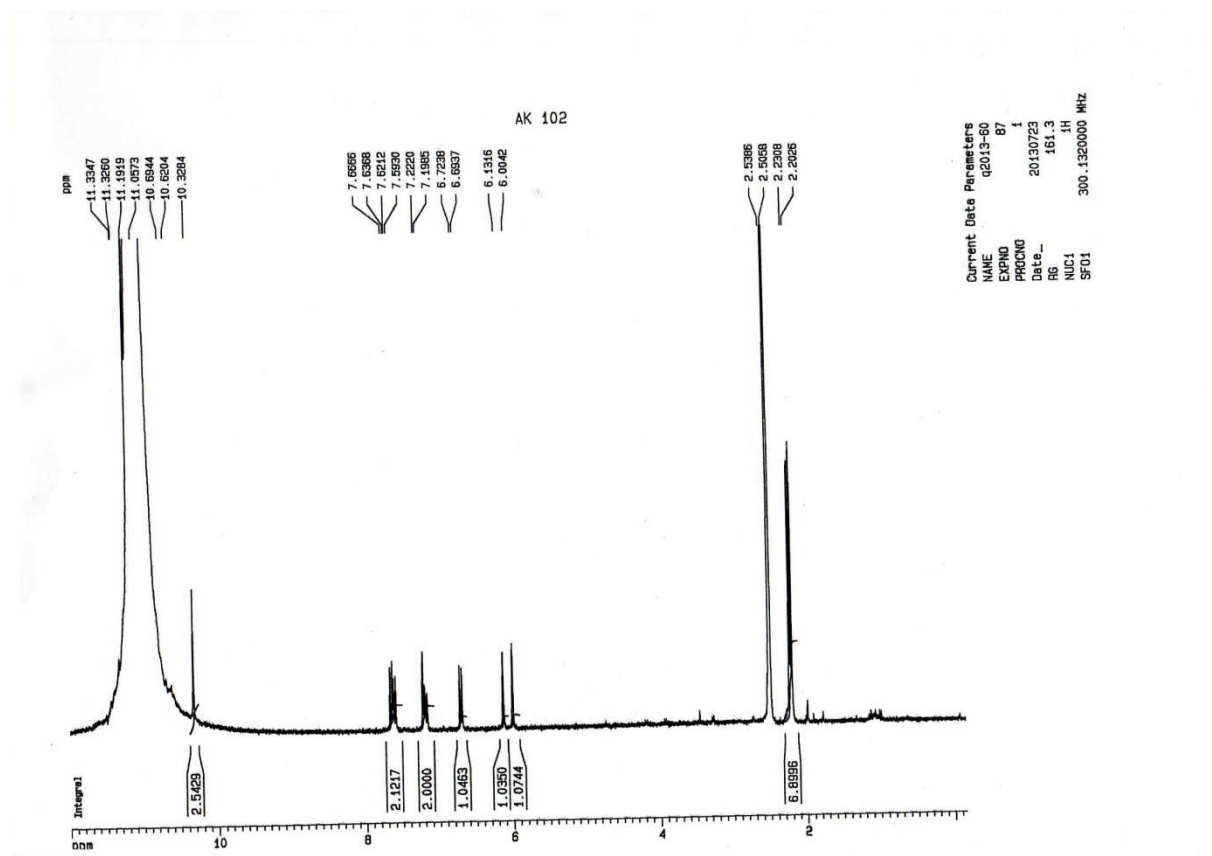
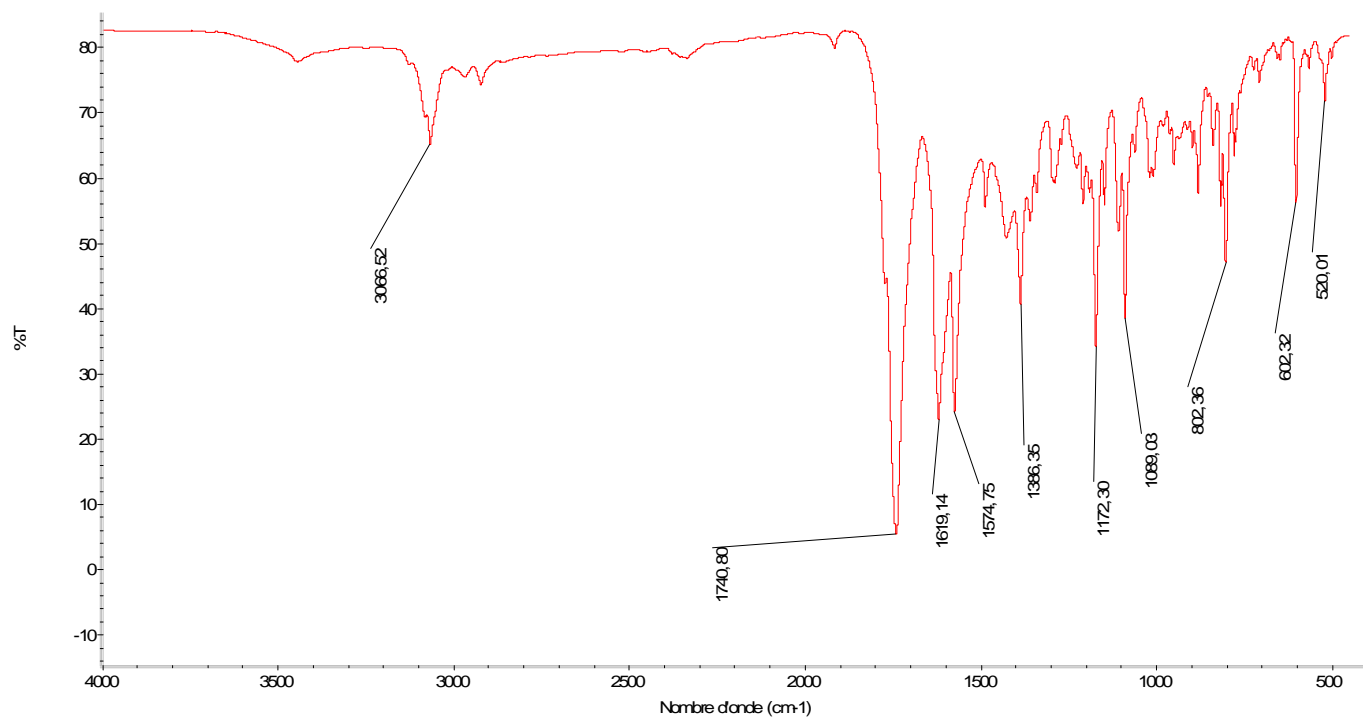


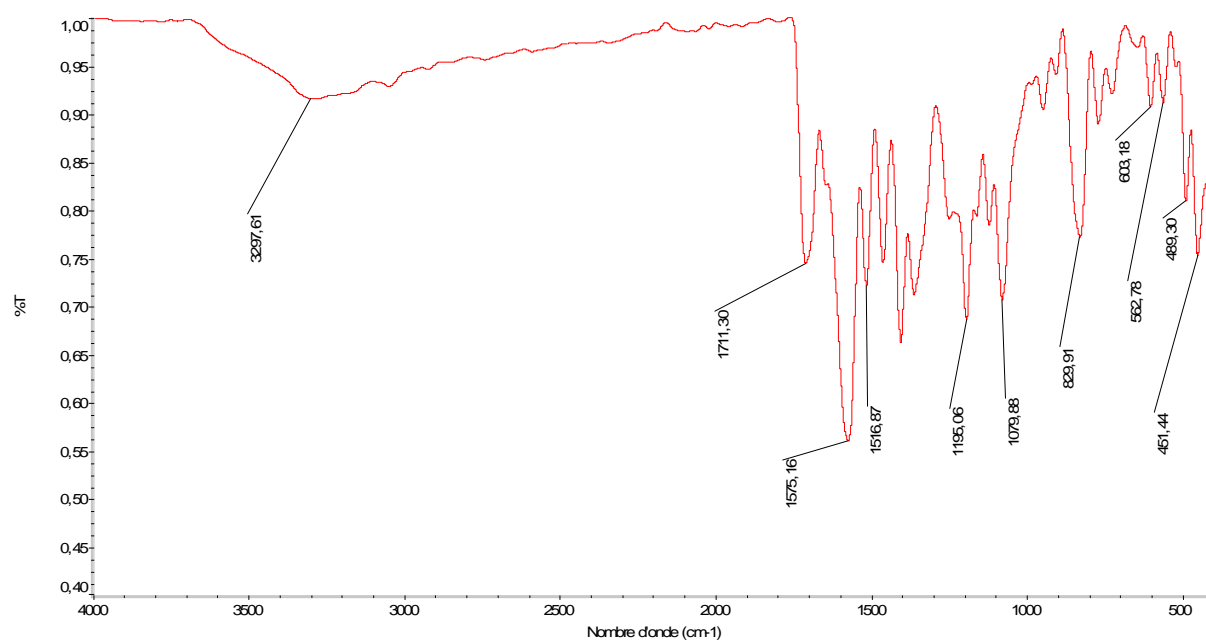
Fig.56 : Spectre de masse de composé 33h

Fig.57 : Spectre de  $^1\text{H}$  RMN de composé 33h

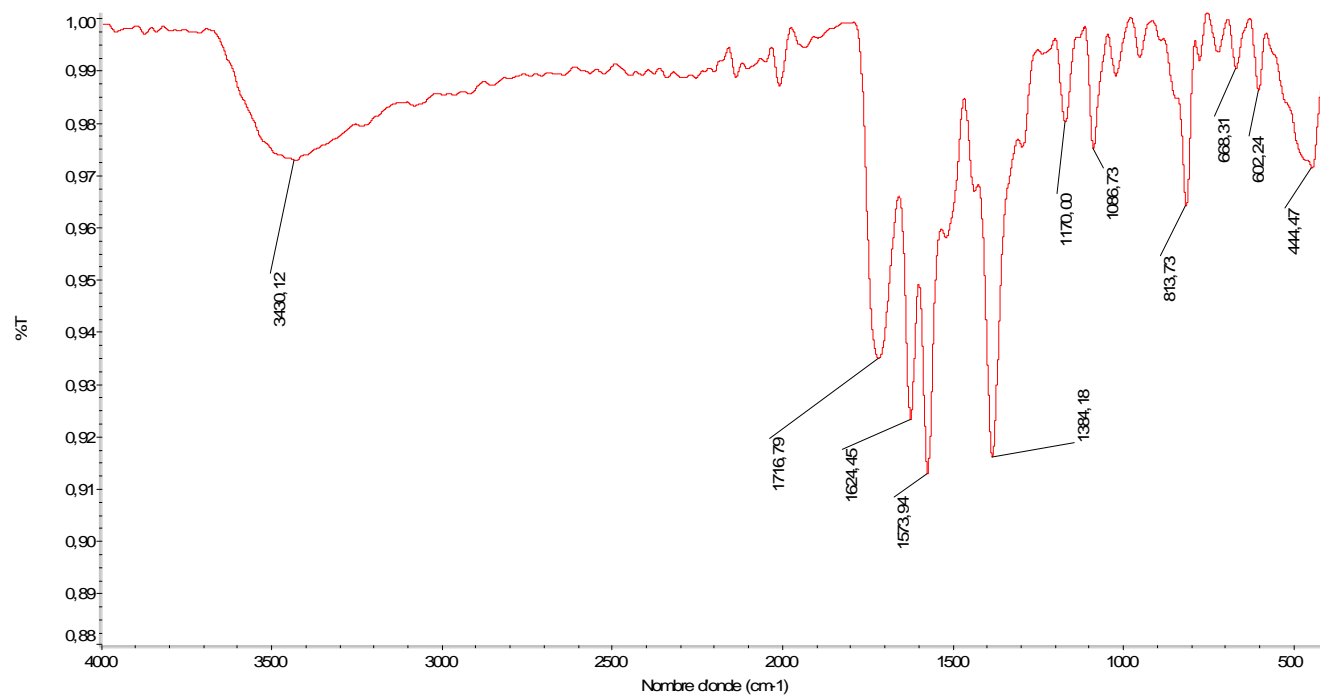
## Ligand 11 et ses complexes



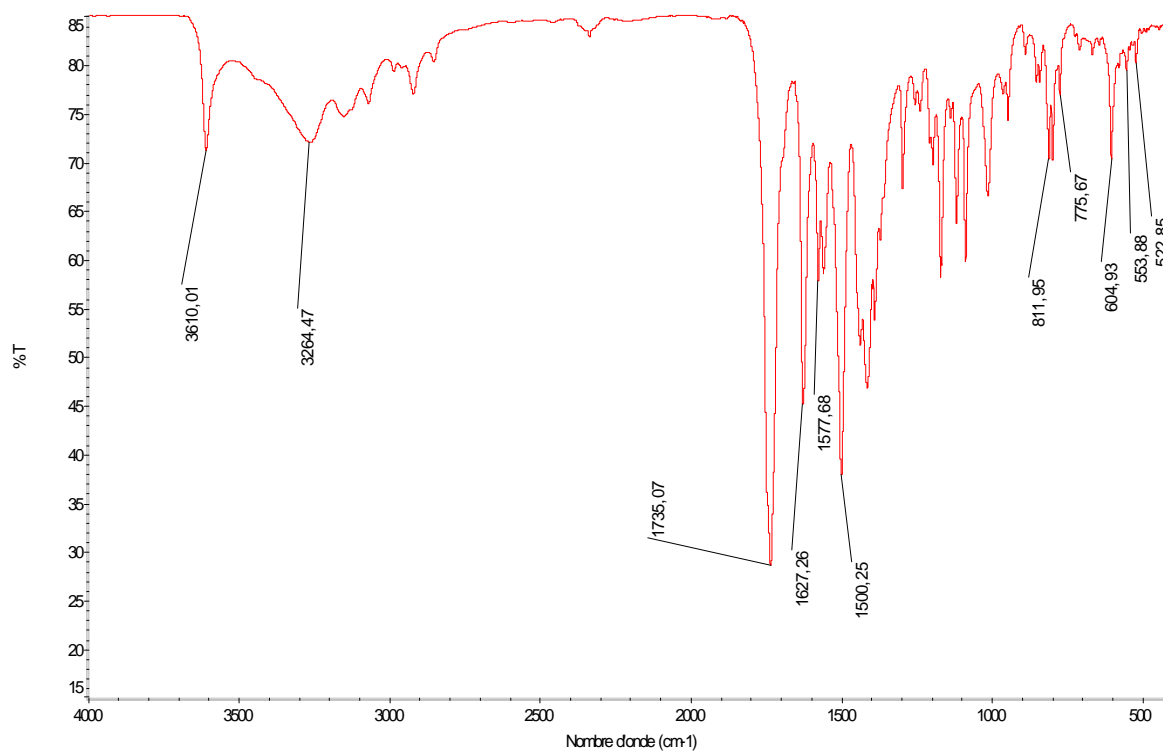
**Fig 58 : Spectre IR du ligand composé 11**



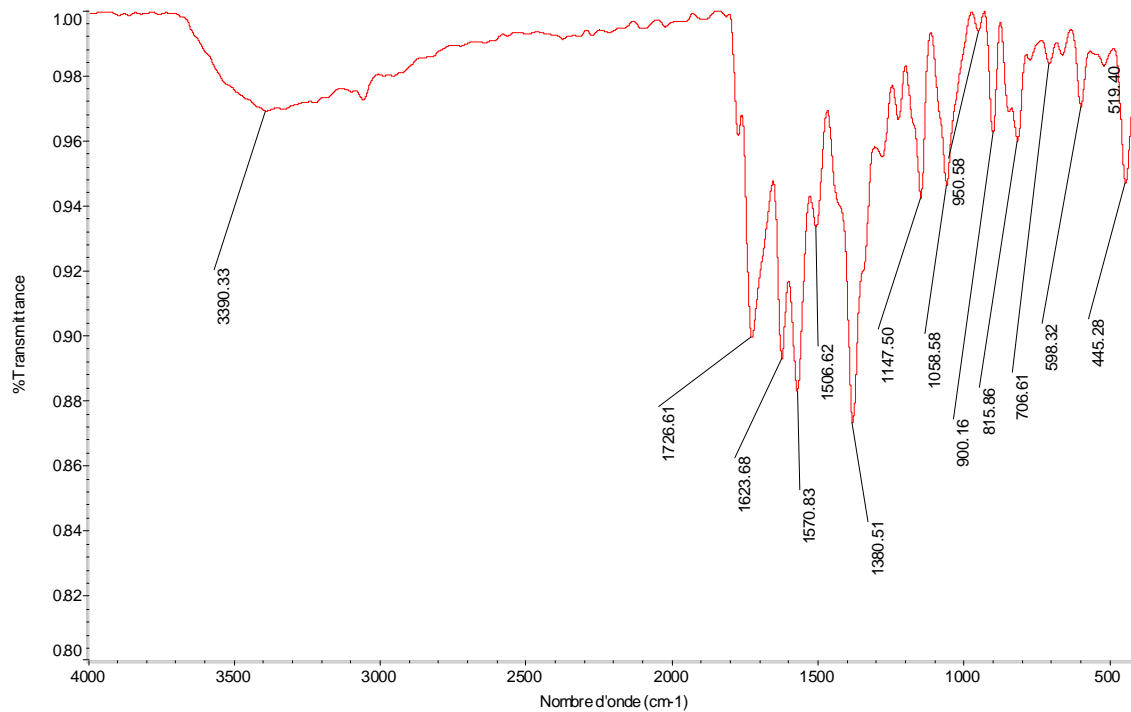
**Fig 59: Spectre IR du complexe  $[\text{Cu}(\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$**



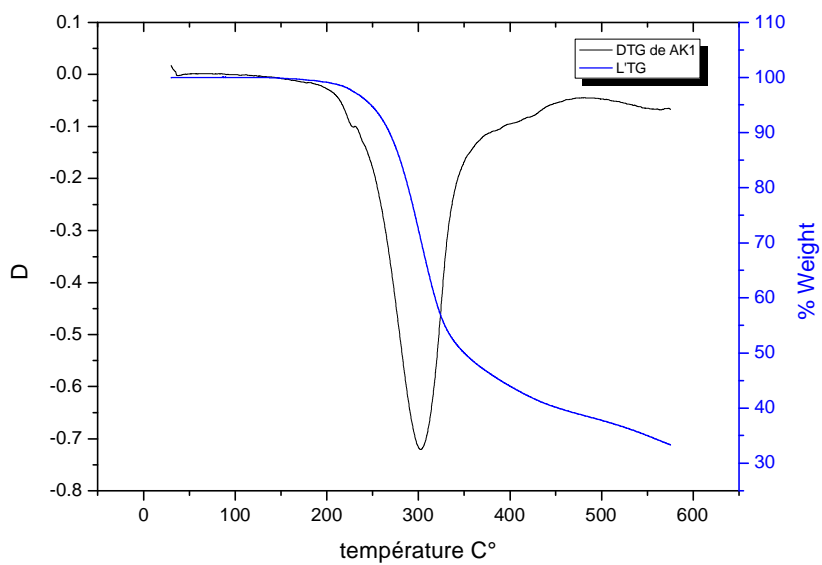
**Fig 60 : Spectre du complexe  $[\text{Zn}(\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4)_2 \text{Cl}_2]$**

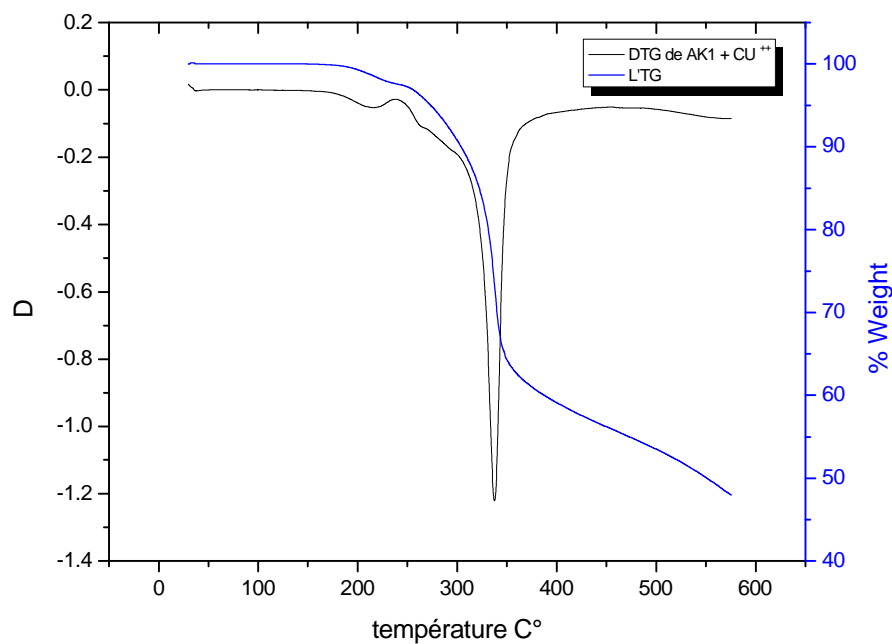
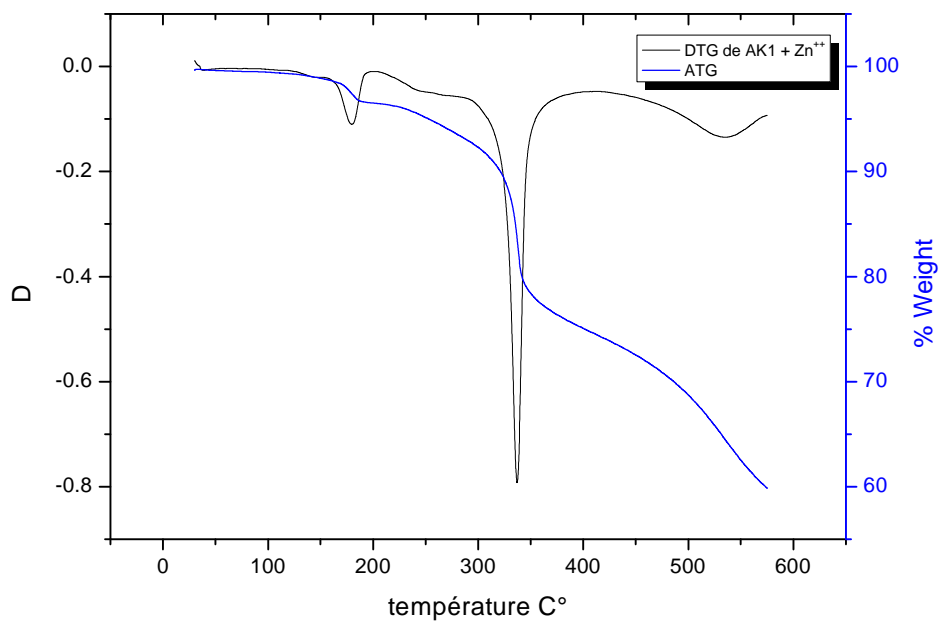


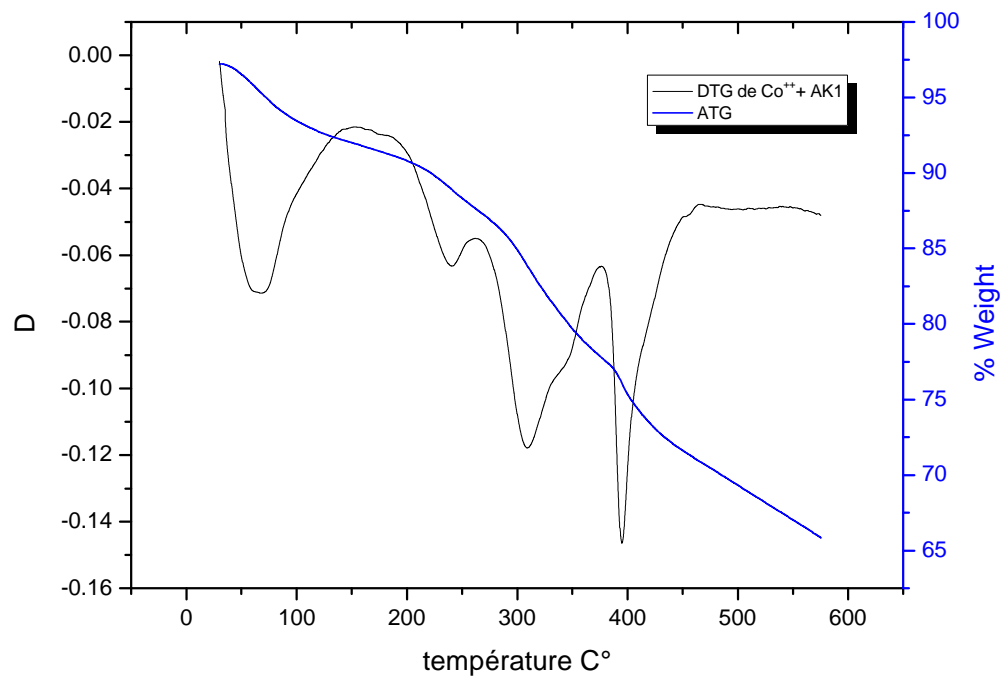
**Fig 61 : Spectre du complexe  $[\text{Co}(\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4)_2 \text{Cl}_2] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$**



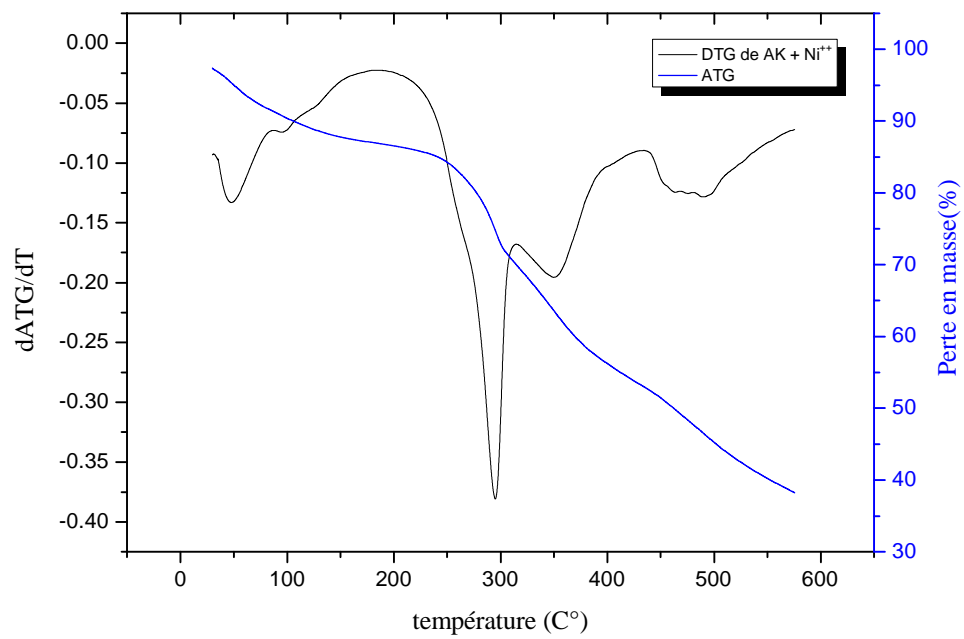
**Fig 62: Spectre IR du complexe  $[\text{Ni}(\text{C}_{11}\text{H}_8\text{O}_4)(\text{H}_2\text{O})\text{Cl}]$**



**Fig 63 : Courbe thermogravimétrique du ligand 11****Fig 64 : Courbe thermogravimétrique du complexe du cuivre****Fig 65 : Courbe thermogravimétrique du complexe du Zinc**



**Fig 66: Courbe thermogravimétrique du complexe du Cobalt**



**Fig 67: Courbe thermogravimétrique du complexe du Nickel**

## Ligand 33f et ses complexes

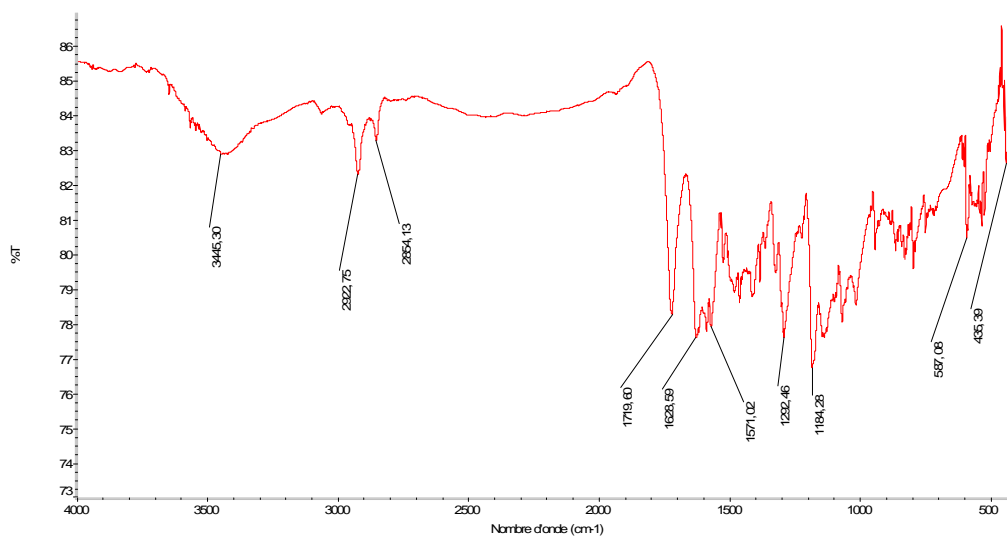


Fig. 70: Spectre IR du ligand 33f

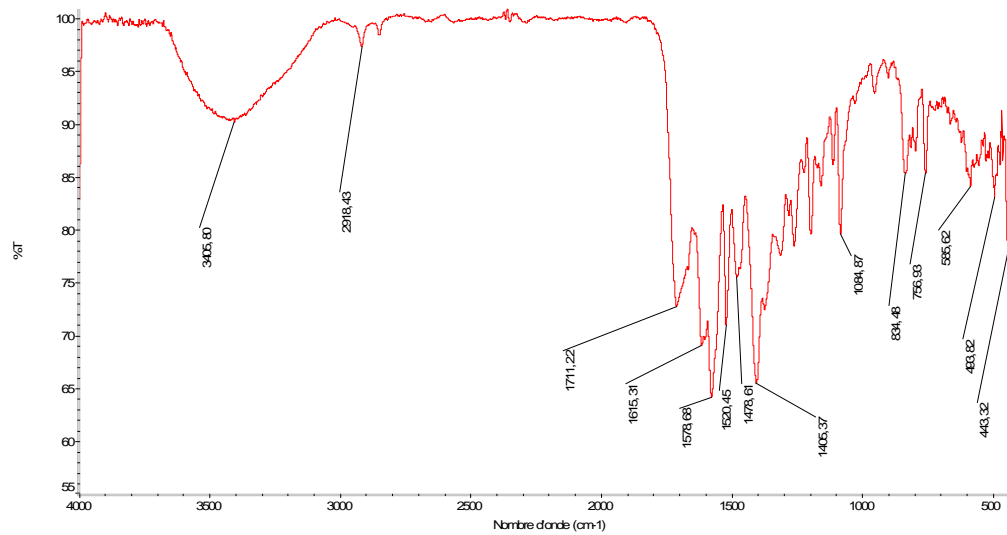
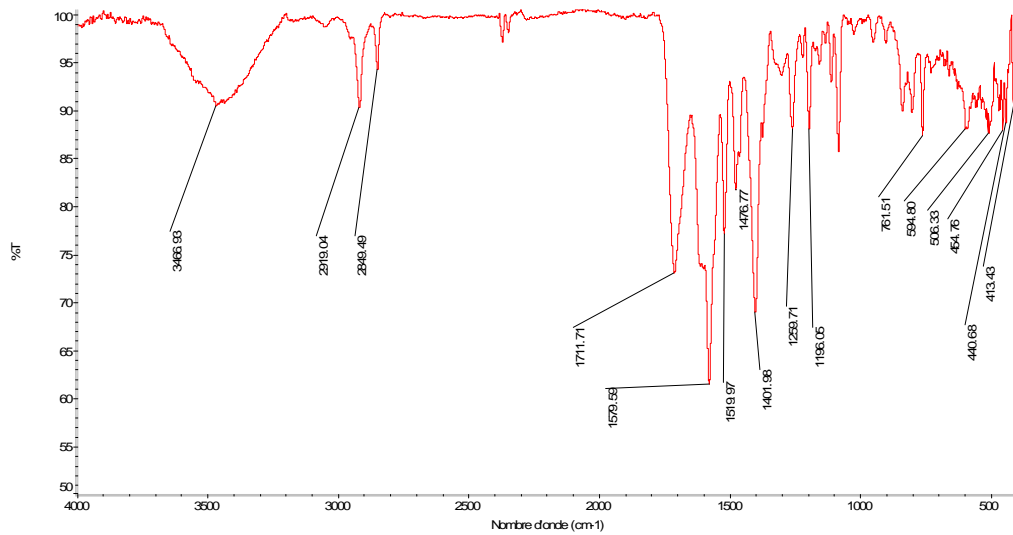
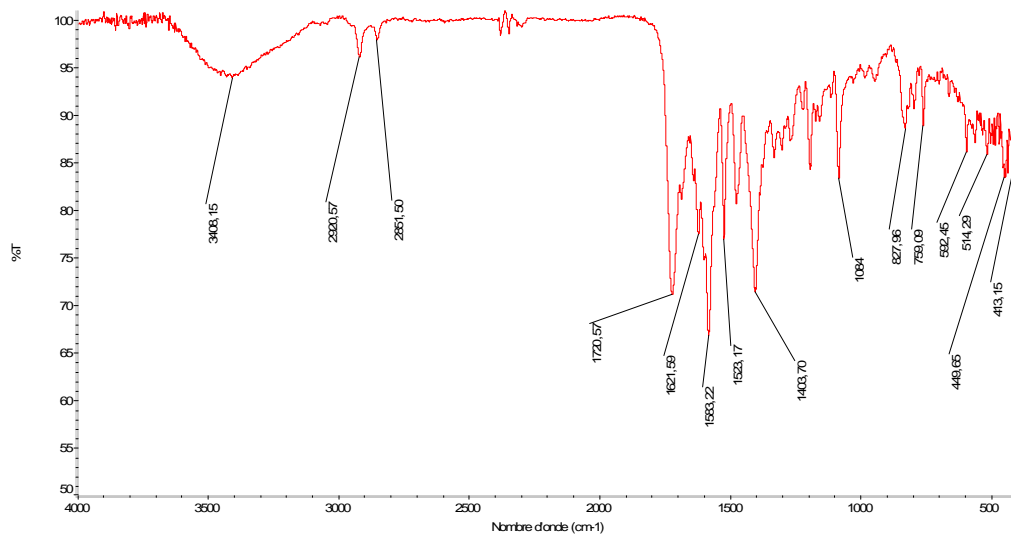


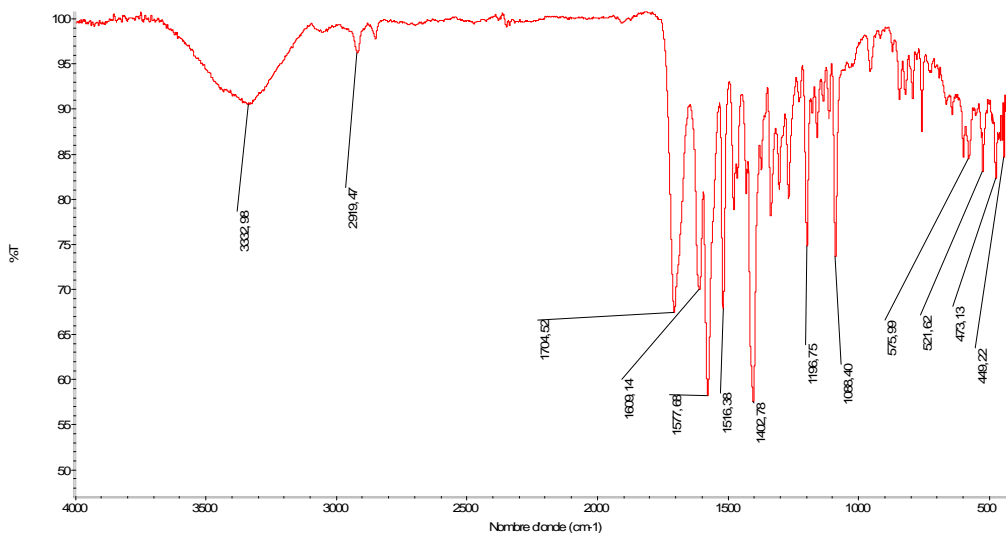
Fig. 71 : Spectre IR du complexe du Zinc



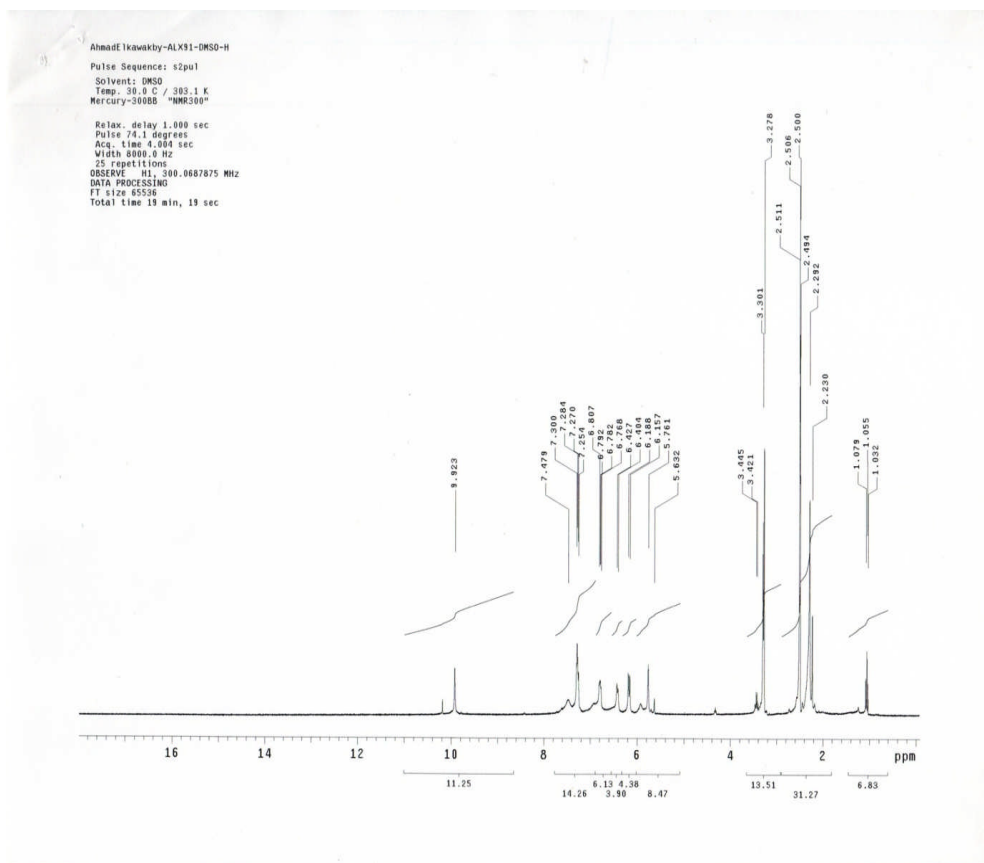
**Fig.72 : Spectre IR du complexe du Nickel**



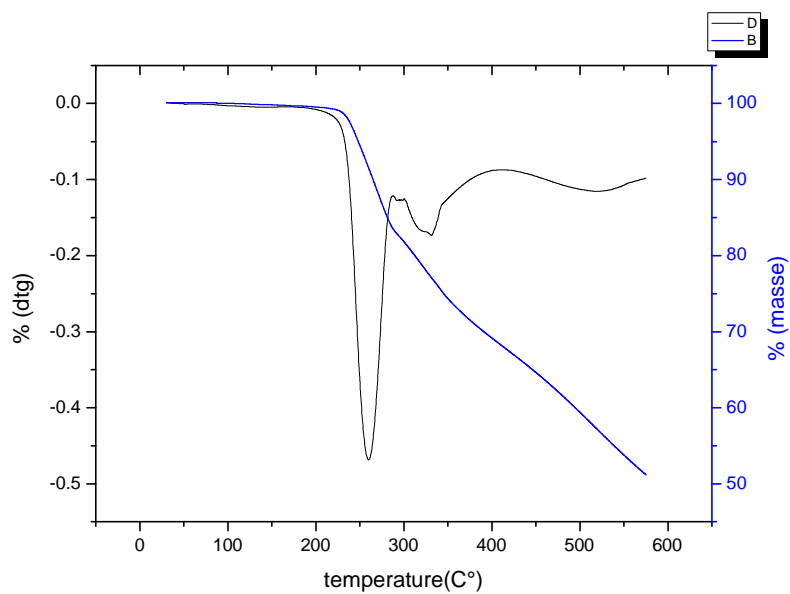
**Fig. 73 : Spectre IR du complexe Cuivre**



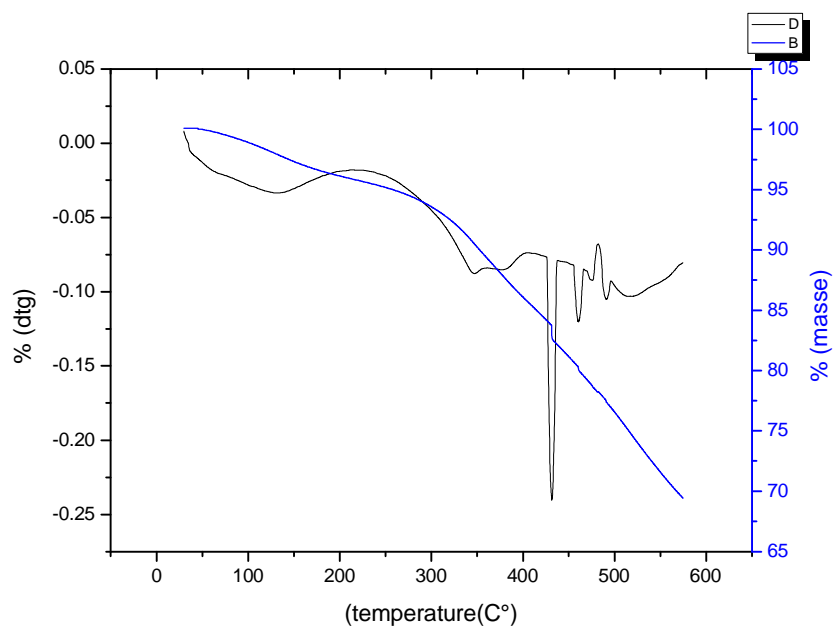
**Fig .74 : Spectre IR du complexe Cobalt**



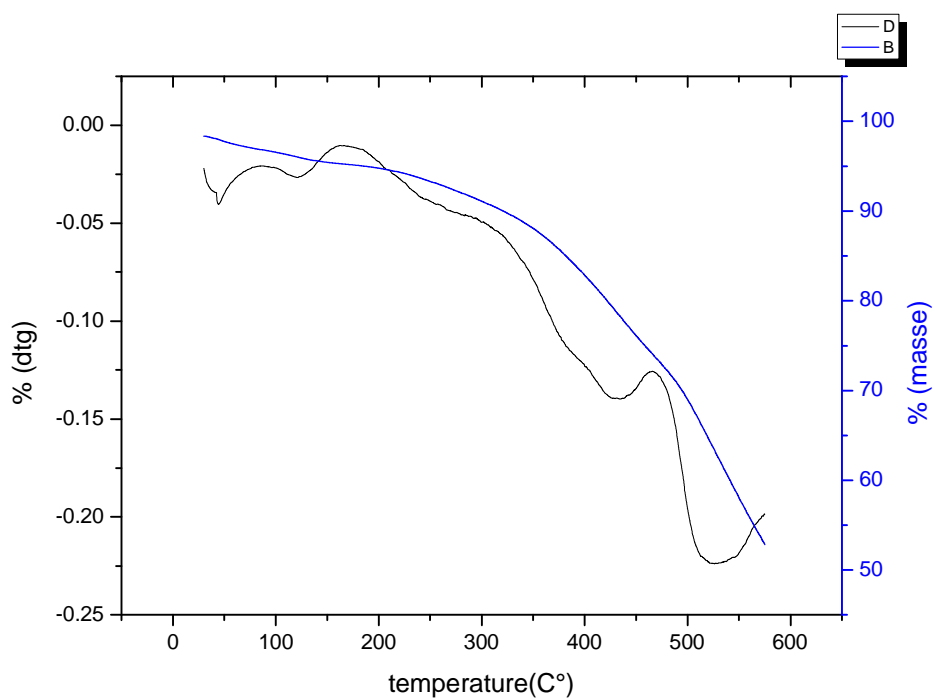
**Fig. 75: Spectre RMN <sup>1</sup>H du complexe de Zinc**



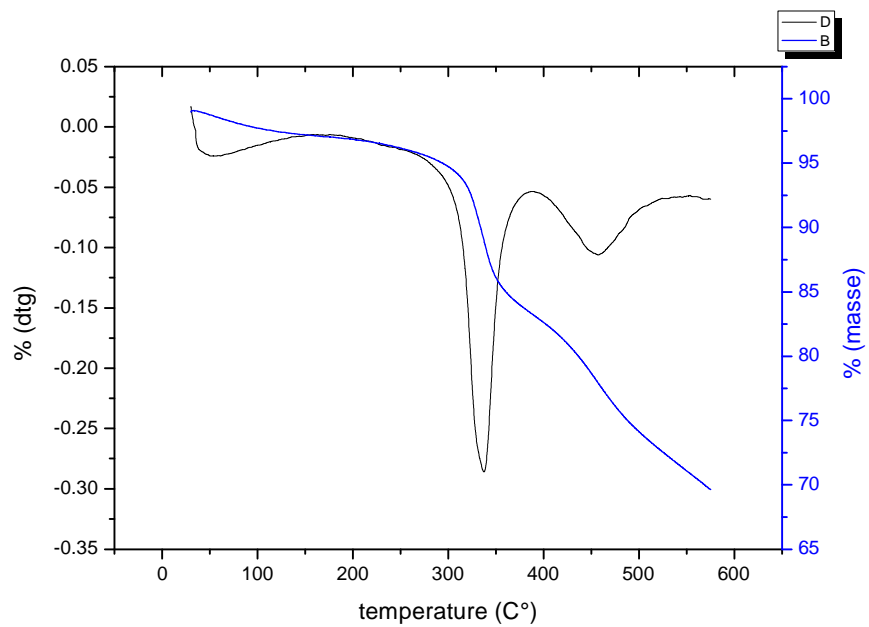
**Fig. 76 : Courbe thermogravimétrique du ligand 31f**



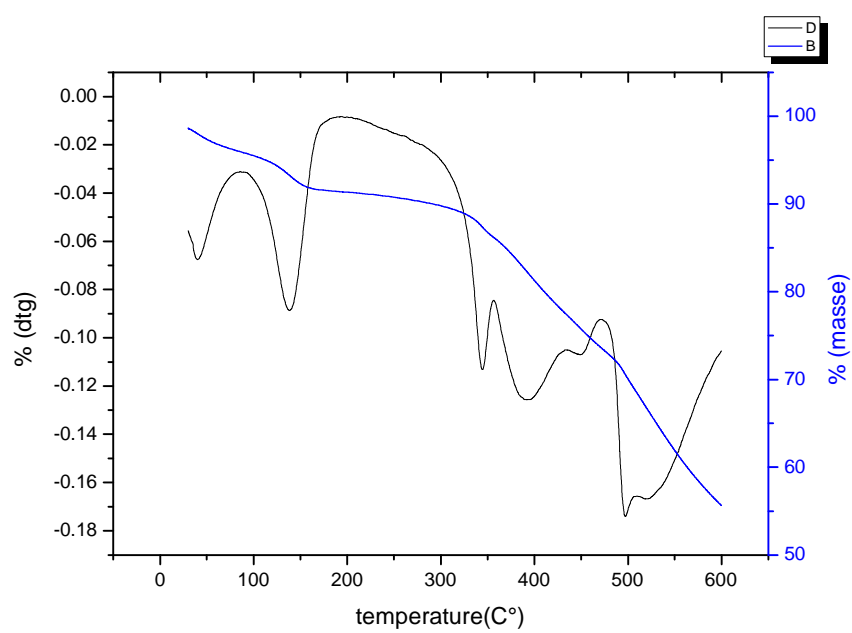
**Fig.77: Courbe thermogravimétrique du complexe du Zinc**



**Fig. 78: Courbe thermogravimétrique du complexe du Nickel**



**Fig. 79: Courbe thermogravimétrique du complexe du cuivre**



**Fig .80 : Courbe thermogravimétrique du complexe du Cobalt**

## ***RESUME***

Le travail que nous présentons fait partie d'un ensemble de recherches réalisé dans notre laboratoire. Il est axé sur la synthèse, la réactivité et l'étude physico-chimique des composés hétérocycliques coumarinique qui dérivent du 8-formyl -7-hydroxy-4-methyl-coumarine. Les réactions ont été réalisées selon deux modes de chauffage : au reflux conventionnel et sous irradiation dans un four à micro ondes avec un minimum du solvant. Les composés obtenus ont été caractérisés par les différentes analyses spectroscopiques (IR,,UV, fluorescence, RMN(<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 2D RMN), la masse, l'analyse élémentaire et l'ATG).