

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



Mémoire
Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de MAGISTER :

En : CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par :

M^{elle} SEMMAR KHEDAOUJ

THÈME

Synthèse de nouvelles séries Hétérocycliques

Azoté et Oxygéné

Applications: Réactivité de L'Acide Déhydroacétique

Et de La Pyrazolone-2

Synthèse assistée par Micro-ondes

Soutenue le 27 /05/ 2007 devant le jury composé de :

Mr. H. MEGHEZZI : Professeur	U.S.T.H.B.	Président
Mr. Y.RACHEDI : Professeur	U.S.T.H.B.	Directeur de thèse
Mr. A. HAMDI : Professeur	U.S.T.H.B.	Examineur
Mr. M. AMARI : Maître de conférences	U.S.T.H.B.	Examineur

Remerciements

Le travail exposé dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de chimie des composés organiques Hétérocycliques de l'U.S.T.H.B. sous la direction de monsieur le professeur Mr. M.HAMDI, qui a guidé nos premiers pas dans ce vaste univers de la chimie organique.

Je remercie Mr. Y. RACHEDI, professeur à l'U.S.T.H.B. à qui je désire exprimer ma très grande reconnaissance pour m'avoir fait l'honneur de diriger mon travail.

Je remercie Monsieur .H.MEGHEZZI, professeur à l'U.S.T.H.B., pour m'avoir fait l'honneur d'accepter d'être le président du jury.

Je remercie également Monsieur M.AMARI, maître de conférence d'avoir bien voulu participer à ce jury.

Je remercie Monsieur A.HAMDI, professeur à l'U.S.T.H.B., d'avoir bien voulu examiner ce travail.

Je remercie M^{eme} B. BOUTEMEUR, maître de conférences à l'U.S.T.H.B. pour son orientation et ses conseils.

Je tiens à exprimer ma grande reconnaissance à M^{elle} NAITBAAZIZ, attachée de recherche à l'U.S.T.H.B., qui a permis la bonne réalisation et présentation de travail.

Je remercie M^{eme} D.HIKEM attachée de recherche à TIZI OUZOÛ, pour son orientation et ses conseils.

Enfin, nos remerciements à tous les membres du laboratoire pour l'ambiance amicale que nous avons trouvée parmi eux,

Sommaire

Introduction générale

Partie I

La méthodologie du Micro-ondes

I.1) Généralité sur les micro –ondes en synthèse organique	3
I.2) Interaction micro-onde matière	4
I.3) Influence du champ électrique sur un produit diélectrique	4
I.4) comparaison de chauffage conventionnelle et par micro-ondes.....	5
I.5) Domaine d'utilisation des micro-ondes	7
I.6) Effet du chauffage micro-onde sur les solvants usuels	7
I.7) Phénomène de sur-ébullition des solvants	8
I.8) Réactions assistées aux micro-ondes en absence de solvants	10
I.9) Solides sous un rayonnement micro-ondes	11
I.10) Les réactions assistées aux micro-ondes en présence des hétéro polyacide (HPA).....	12
I.11) Les réacteurs micro-ondes dédiées	12
I.12) Principe du SYNTHEWAVE 1000	13
I.13) Choix du four à micro-ondes domestique.....	14
I.14) Les synthèses organiques assistées par micro-ondes	16
Conclusion	16

Partie II

Chapitre I

Réactivité de l'acide déhydroacétique

II.1) Mise au point bibliographique sur l'acide déhydroacétique DHA	17
II.2) Réactivité de le DHA avec l'hydroxyle amine sous irradiation aux Micro-ondes au milieu sec.....	19
Conclusion.....	24
II.3) Action de l'éthylène diamine sur le DHA I	25
II.4) Réactivité du DHA vis-à-vis des amines binucléophiles	28
II.4.1) Action de l'hydrazine hydratée sur le DHA	29

II.4.2) Réactivité du DHA vis-à-vis de la phénylhydrazine	37
II.4.3) Action de l'acide acétique sur 3-((1E) N-phenylethanehydrazonoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone	40
Conclusion	46

Chapitre II

Etude de la réactivité de la 4-acetoacetyl-1-alkyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-one Vis à vis des binucléophiles

Introduction	47
II.1) Action de l'hydrazine hydratée sur 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol.....	49
II.2.2) Action de l'hydrazine hydratée sur 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2- pyrazolin-5-ol.....	53
II.3) Action de la phénylhydrazine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2- pyrazolin-5-ol.....	57
II.4) Action de l'hydroxylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2- pyrazolin-5-ol.....	62
II.4.5) Réactivité du composé <u>5b</u> avec l'urée	66
Conclusion	70
II.5) Action des amines aliphatiques et aromatiques sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-alkyl-2- pyrazolin-5-ol.....	71
II.5.1) Réactivité du composé <u>5a</u> avec les amines aliphatiques	72
II.5.1.1) Action d'éthylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol.....	72
II.5.1.2) Action de méthylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol	75
II.5.2) Réactivité du composé <u>5a-b</u> avec les amines aromatiques	76
II.5.2.1) Étude structurale du composé 4-(8-(phenylimino)-6-butanoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol -5-ol : <u>10a</u>	77
II.5.2.2) Etude structurale du composé : <u>10b</u>	80
Conclusion.....	84
Partie expérimentale.....	85

Partie III

Chapitre I

La synthèse de la 1-Alkyl-3-méthyl-5-pyrazolone À partir Des Amines Binucléophiles

Introduction	96
III.1) Action de l'hydrazine hydratée sur l'éthylacétoacétate	97
III.2) Action de phenylhydrazine sur l'éthylacétoacétate	101
Conclusion	103

Chapitre II

La réactivité de la 3-methyl-1-phenyl-5-pyrazoline

Introduction	104
III.II.1) Action des aldéhydes aromatiques sur la PMP.....	104
III.II.1.1) Action de benzaldéhyde sur PMP	104
III.II.1.2) Action de 4-métoxy benzaldéhyde sur la PMP	109
III.II.1.3) Action de 4-chloro benzaldéhyde sur la PMP	113
III.II.2) Action de l'urée sur la PMP.....	116
III.II.3) Action de l'ortho formiate d'éthyle sur la PMP	122
Conclusion	126
III.II.4) réactivité de la 5-pyrazolone vis-à-vis des halogénures d'alcanes	126
III.II.4.1) Etude structurale 1-buthyl-3 -methyl-1H-pyrazol-5 ol.....	127
III.II.4.2) Étude structurale de la 1-(2-chloroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol :	
<u>16</u>	129
Conclusion	130
Partie expérimentale.....	131

Partie IV

Chapitre I

Préparation des sels diazonium

IV.1) Mise au point bibliographique	137
IV.1.1) Préparation des diazonium	137
IV.1.2) Réactivité des diazoïques aromatiques	138
IV.1.3) Avec dégagement d'azote	138

IV.1.4) Substitution d'un H par OH	138
IV.1.5) Substitution d'un H par F (réaction de SCHIEMAN).....	138
IV.1.6) Substitution d'un H par Cl, Br. ou CN (réaction de SANDMEYER ...	139
IV.1.7) Avec conservation d'azote	139
IV.1.8) Mécanisme de diazotation	140
Conclusion	141

Chapitre II

Copulation des sels diazonium Avec

La 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

Introduction	142
IV.2.1) Etude théorique.....	143
IV.2.2) Copulation de chlorure de benzène de diazonium avec PMP	144
IV.2.3) Copulation de chlorure de 4-bromo benzène de diazonium avec PMP	149
IV.2.4) Copulation de chlorure de 3-méthoxy benzène de diazonium avec PMP	151
IV.2.5) Copulation de chlorure de ortho phenylène diamine de diazonium avec PMP.....	154
Conclusion	159
Partie Expérimentale	160
Conclusion générale.....	162
Bibliographie	
Annexe	

LISTE DES ABREVIATIONS

H A P	Hétéropolyacide
D H A	Acide déhydroacétique
A M P	Alkyl-3-methyl-5-pyrazolone
P M P	Phenyl-3-methyl-5-pyrazolone
C C M	Chromatographie sur couche mince
D M S O	Diméthylsulfoxyde
C D C l₃	Deutériochloroforme
P M 3	parametric method 3
U V	Ultraviolet
I R	Infrarouge
R M N ¹H	Résonance magnétique nucléaire du proton
R M N ¹³ C	Résonance magnétique nucléaire du carbone 13
s	Singulet
m	Multiplet
d	doublet
q	quadruplet

INTRODUCTION GENERALE

introduction générale

Les composés hétérocycliques azotés et oxygénés sont importants car ils constituent souvent le principe actif de diverses substances utilisées dans le domaine pharmacologique, biologique et industriel.

Notre recherche s'appuie sur la synthèse organique pour l'obtention des produits bio-actifs et sur l'étude de leurs propriétés physico-chimiques sur des cibles connues, notre équipe a acquis un savoir-faire dans la chimie des hétérocycles, en particulier ceux qui comportent un ou deux noyaux pyrazoliques, cette expérience nous a permis de développer des stratégies de synthèses originales qui permettent d'accéder à des nouvelles séries des hétérocycles. Nous avons utilisé la nouvelle technique de chauffage sous irradiations aux micro-ondes en comparant nos résultats avec la méthode conventionnelle.

La synthèse organique assistée par micro-ondes est de plus en plus utilisée dans notre laboratoire, en raison de sa grande efficacité et de son extrême rentabilité due à des temps de réaction réduits, à de meilleurs rendements et à l'obtention des produits purs.

Le premier but que nous avons fixé dans ce présent travail est la maîtrise de la synthèse organique sous irradiations aux micro-ondes et de développer une méthode simple et efficace. Nous avons concrétisé la synthèse et l'étude de pyrazolones et ses dérivés vis-à-vis des amines aliphatiques et aromatiques, des aldéhydes aromatiques et l'urée.

La première partie de ce travail porte sur la méthodologie de four à micro-ondes.

La deuxième est partagée en deux chapitres :

- ❖ L'étude de l'action des amines binucléophiles sur l'acide déhydroacétique.
- ❖ L'étude de la réactivité de la 4-acetoacetyl-3-methyl-1-alkyl-2-pyrazolin-5-one vis-à-vis des amines binucléophiles.

La troisième partie est consacrée à l'étude de la synthèse de la 1-alkyl-3-methyl-2-pyrazolin-5-one dans le premier chapitre et la réactivité de la 3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one vis-à-vis des aldéhydes aromatiques et l'urée dans le deuxième chapitre.

Dans la quatrième partie nous avons préparé les sels de diazonium dont nous avons réalisé la réaction d'azo-copulation sur la 3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone.

Les produits isolés sont confirmés par les méthodes d'analyses utilisées dans la synthèse organique.

Dans le cadre de nos recherches, nous avons abordé à l'aide d'une méthode semi-empirique de la chimie théorique *PM3*, l'étude de la stabilité pour nos produits de base : pyrazole, pyrazolone et azo-pyrazolone.

Partie I

LA MÉTHODOLOGIE DU FOUR



À MICRO-ONDES

Introduction :

L'objectif principal de la chimie organique est l'étude des molécules au cours de réaction. Cette étude met en évidence les différents changements qui se produisent au niveau des liaisons constitutives des molécules. Dans ce travail notre but est la synthèse des composés hétérocycliques éventuellement d'intérêt biologique, avec la nouvelle technique du chauffage sous irradiations aux micro-ondes. Elle peut se révéler excellente par rapport aux méthodes de chauffage conventionnelles (bain d'huile, bain marie, plaque chauffante, etc.....).

Ces dernières années les méthodes de synthèses organiques assistées par micro ondes ont pris un essor important. L'engouement pour cette technique s'explique certainement par les effets observés de l'activation au micro-onde sur les réactions qui sont : diminution du temps de réaction, augmentation du rendement, réactions sans solvant, augmentant de la sélectivité et surtout le respect de l'environnement.

I.1) Généralités sur les micro –ondes en synthèse organique :

Dans le spectre électromagnétique, les micro-ondes occupent le domaine de valeurs de longueur d'onde λ comprises entre 30cm à 1mm [1]. Contrairement aux autres rayonnements (visible, IR) elles ont un pouvoir pénétrant dans la matière qui de l'ordre de longueur λ (voisin de 10cm).

L'onde autorisée aux utilisations industrielles, médicale, et domestique correspond à une fréquence γ de 2450MHz.

Ces ondes peuvent se propager dans l'air dans des atmosphères variées (argon, azote) sous vide ou sous pression, ce sont des conditions souvent adaptées pour les réactions chimiques .Elles traversent le verre, la porcelaine, le téflon, les plastiques (non polaires) mais elles sont réfléchies par les parois métalliques .les molécules polaires (en particulier l'eau) absorbent ces ondes et l'interaction provoque un dégagement de chaleur.

I.2) Interaction micro-onde matière :

Sous l'effet d'un champ électrique appliqué, les produits diélectriques peuvent acquérir de l'énergie électrique, grâce aux déplacements des charges négatives et positives, modifiant alors les forces de liaison atomiques et moléculaires.

Cette polarisation dépend du produit étudié et de la fréquence du champ électrique.

Quatre types de polarisation diélectrique sont distinguées, suivant la fréquence :

- ❖ **la polarisation par charge**, impliquant de très basses fréquences, concerne les produits contenant des électrons de conduction libres aux déplacements limités. A la rencontre d'un obstacle, ces électrons s'accumulent et la séparation de charges polarise le produit.
- ❖ **la polarisation par orientation dipolaire**, à fréquence plus élevée, concerne la molécule.
- ❖ **la polarisation ionique**, dans les infrarouges, sépare les ions négatifs et positifs.
- ❖ **la polarisation électronique**, à des fréquences très élevées (ultraviolets), modifie les nuages électroniques, provoquant leurs déplacements dans la direction du champ appliqué.

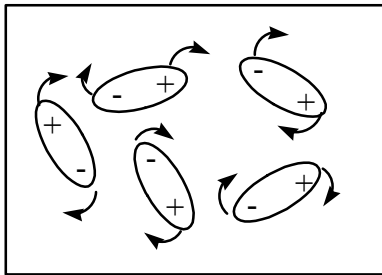
I.3) Influence du champ électrique sur un produit diélectrique :

Les produits ont la propriété de s'orienter lorsqu'ils sont soumis à des champs électriques [2].

Si les molécules polaires sont sous l'effet d'un champ électrique continu les dipôles s'orientent dans le sens du champ.

Si le champ est fourni par un courant alternatif l'orientation de ces dipôles change à chaque alternance par le phénomène de rotation dipolaire γ de 2450MHz soit $2.45 \cdot 10^9$ fois par seconde, cette caractéristique permet de les agiter par action d'un champ alternatif, provoquant la friction des molécules (frottement intermoléculaires)

Causant un échauffement interne qui est parfois très intense à une dizaine de degré celcius par seconde (10°C/s).

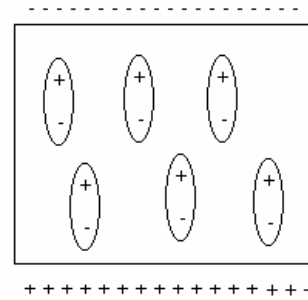


Avec un courant

Electrique alternatif

A très haute fréquence

\vec{E}_{alt} i_0



Avec un courant

électrique continu

\vec{E}

Schéma 1 : L'influence d'un champ électrique sur une molécule polaire

I.4) Comparaison de chauffage conventionnel et par micro-ondes :

Les interactions des micro-ondes avec la matière se traduisent par un échauffement selon un processus original, présentent les caractéristiques suivantes :

- ❖ Chauffage homogène.
- ❖ Rapidité.
- ❖ Absence d'inertie, seul le produit est échauffé (chauffage sélectif).
- ❖ Chauffage en profondeur.

Les inconvénients du chauffage conventionnel sont connus, nous pouvons en citer par exemple : lors d'un chauffage conventionnel d'un mélange réactionnel en solution il y a une décroissance de température, quand on s'éloigne des parois d'un ballon [3].

Chauffage conventionnel

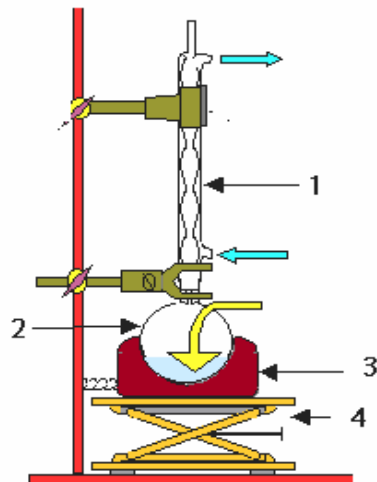


Photo 2 : Chauffe ballon

1-Réfrigérant.

2-Ballon.

3- Chauffe ballon.

4-Support

Chauffage moderne :



Photo 3: Four à micro-ondes domestique modifié S.W.402.

Utilisé au sein de notre laboratoire

Nous montrons le type de four à micro-ondes modifié utilisé pour la synthèse organique nécessitant l'usage d'un réfrigérant, l'addition de réactifs et l'élimination de sous produits distillables.

I.5) Domaine d'utilisation des micro-ondes :

Dans l'industrie, les micro-ondes sont utilisés particulièrement dans les opérations de séchage de la matière. Dans les domaines de l'agro-alimentaire, la cuisson, la conservation et la décongélation sont effectuées sous irradiations aux micro-ondes. Les micro-ondes sont actuellement largement utilisés en chimie et nous donnons dans ce qui suit les raisons qui ont conduit les chimistes à adopter ce mode non conventionnel de chauffage pour la synthèse.

I.6) Effet du chauffage micro-ondes sur les solvants usuels :

Pour des échantillons de 50 ml de liquide, les mesures de température après un temps d'irradiation d'une minute à une puissance de 600w dans un four domestique [4], donnent les valeurs suivantes.

Tableau -1.a- : Echauffement de solvants

Solvants	Température atteinte (°C)	Point d'ébullition (°C)	Moment dipolaire μ (Debye)
Eau	81	100	5.9
Ethanol	78	78	5.8
1-pentanol	106	137	5.7
Acide acétique	110	119	5.6
Diméthylfurane	131	153	10.8
n-hexane	25	68	0.0
n-heptane	26	98	0.0
Chloroforme	28	77	0.0

D'après ces données lorsque des solvants sont soumis dans les mêmes conditions d'irradiation (V, t, P) les températures les plus élevées atteintes correspondent à ce qui sont les plus polaires, par contre pour les solvants non polaires dans les mêmes conditions l'élévation de la température est insignifiante.

Il est clair, d'après ces données, que plus les molécules sont polaires, meilleure est l'interaction onde- matériau et plus élevée est la température atteinte dans des mêmes conditions d'irradiation. Les solvants non polaires (hydrocarbures, CCl₄) ne sont quasiment pas chauffés.

I.7) Phénomène de sur-ébullition des solvants :

Lorsqu'un solvant est irradié sous micro-ondes, il a été montré que celui-ci bout à une température supérieure à sa température d'ébullition classique (Sur-ébullition) [5-6]. Le *tableau-1.b-* suivant donne les valeurs des températures d'ébullition et de sur-ébullition pour des solvants usuels.

Tableau -1.b- : Les valeurs des température d'ébullition et sur-ébullition des solvants

Points d'ébullition (°C)			
Solvants	Conditions normales	Sous micro-ondes	Différence de température (sur-ébullition)
Eau	100	105	5
1-Butanol	117	138	21
2-Butanol	98	127	29
Tert-Butanol	83	112	29
Méthanol	65	84	19
2-Propanol	82	108	26
Pentanol	136	157	21
pentanol	119	135	16
Tert-pentanol	102	115	13
1-Heptanol	176	208	32
Ethylène glucol	196	216	20
Acétone	56	89	33
Acétate D'éthyle	77	102	25
Chloroforme	61	89	28
Ether diéthylique	35	60	25
Tétrahydrofurane	67	103	36
Acétonitrile	82	120	28
Cyclohexanone	155	186	31
Méthyl vinyl cétone	80	110	30

Les points d'ébullition de très nombreux solvants classiques sont supérieurs, et même très nettement dans certains cas (Acétonitrile, Tétrahydrofurane), aux valeurs relevées dans les conditions classiques.

La vitesse de montée en température d'ébullition observée dans des réactions sous micro-ondes dépend de la surface du récipient et de la capacité du solvant à mouiller ses parois. Par chauffage classique, le liquide entre en ébullition grâce à la surchauffe extérieure, tandis que, soumis aux micro-ondes, la température du liquide est élevée (comparée à la température extérieure). Puisque l'ébullition, de manière générale, résulte de la formation sur les parois de sites actifs de nucléation ou se forment des bulles, le phénomène de sur ébullition a été attribué à un retard à la nucléation.

I. 8) Réactions assistées aux micro-ondes en absence de solvants :

Les techniques de réactions sans solvant sont particulièrement adaptées aux conditions de la chimie verte [7]. Quand elles sont couplées à l'irradiation aux micro-ondes, ils en résultent des procédés efficaces et propres, avec de notables améliorations par rapport aux méthodes conventionnelles. Pour tirer le meilleur profit des effets spécifiques des micro-ondes, il convient de considérer des réactions mettant en jeu des mécanismes polaires où la polarité augmente avec l'avancement de la réaction et des états de transition tardif sur les coordonnées réactionnelles.

Trois techniques puissantes se révèlent très intéressantes et aisément utilisables [8-10].

- ❖ L'utilisation de supports solides et minéraux [8] exemples :

Les alumines, possèdent des surfaces spécifiques élevées de l'ordre de $500 \text{ m}^2 / \text{g}$ (donc fort absorbant) et KOH ou KF imprégnées sur l'alumine qui deviennent des bases extrêmement fortes du faits d'interactions spécifiques entre les ions et le support [11].

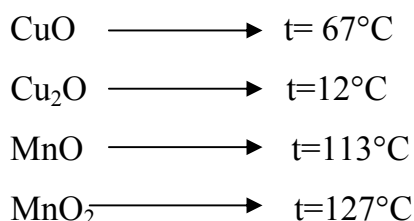
- ❖ La catalyse par transfert de phase solide-liquide sans solvant : la substitution nucléophile, offre un champ étendu d'application de cette technique.
- ❖ Les réactions sans solvants ni catalyseurs en milieu hétérogène [12-13] :

Dans le cas de mélange hétérogène solide-liquide, cela implique soit la solubilisation du solide dans le liquide, soit l'absorption du liquide à la surface du solide.

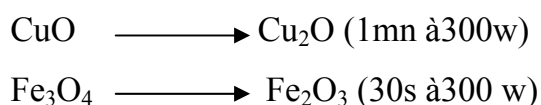
I.9) Solides sous un rayonnement micro-ondes :

Les élévations de température dépendent de la nature du matériau, la différence due au mode de cristallisation, aux propriétés magnétiques et aux défauts de stœchiométrie [14-15], l'exemple :

Du Cu et du Mn sont très significatifs, pour six minutes d'irradiation sous une puissance de 600w pour des essais de 1 à 5 g matière les résultats sont enregistrés



En chimie inorganique cette élévation de température peut conduire à des réactions spontanées de réduction ou d'oxydation comme exemples nous reproduisant les cas classique :



L'interaction micro-ondes / matière dépend de l'état physique du matériau, les matériaux portant des groupements polaires l'effet de l'irradiation est important est varie approximativement dans le sens :

Br.>CO₂CH₃> CO₂H>OH>H, mais les séances de démonstration s'appuient sur des composés halogènes des esters, des acides carboxyliques, des alcools, et des hydrocarbonés, nous donnerons plus loin des exemples plus détaillées sur le comportement des ces différentes plus détaillées sur le comportement de ces différentes fonctions sur l'effet de l'irradiation micro-ondes.

I.10) La synthèse organique assistées aux micro-ondes en présence des hétéro polyacide (HPA):

Les hétéro polyacides constituent une classe particulière de catalyseurs, ils sont situés à la limite entre la chimie de coordination et la chimie des oxydes métalliques, ce sont des catalyseurs fonctionnels. Leurs propriétés acides et redox ont été mises à profit à l'échelle industrielle [16]. Ils se sont révélés actifs et sélectifs dans plusieurs types de réactions de condensation, grâce à l'irradiation aux micro-ondes, de considérable progrès ont pu être réalisés dans ce domaine [17], par exemple la synthèse de la calix-4-resorcinarenes sur un support $H_3 P W_{12} O_{40}, 13 H_2 O$ [18] :

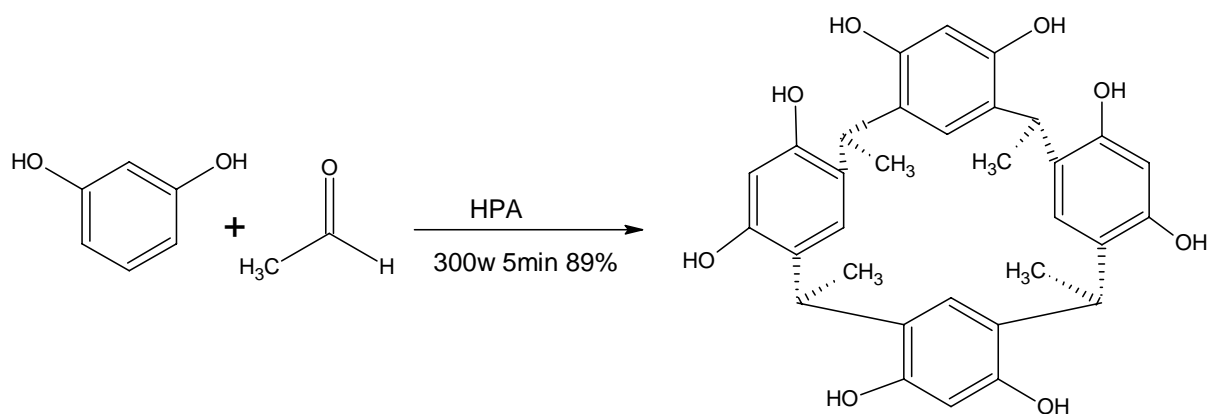


Schéma 4 :

La condensation du cesorcinol avec l'acétaldéhyde en présence $H_3 P W_{12} O_{40}, 13 H_2 O$, sous irradiations aux micro-ondes

I.11) Les réacteurs micro-ondes dédiés :

Les réacteurs micro-ondes sont utilisés pour des opérations de préparations d'échantillons ou pour la synthèse [19]. Ce genre de réacteur n'est pas disponible dans notre laboratoire.

Pour les opérations d'extractions (*(PROLABO)*) a développé une série de réacteurs de types :

- ❖ soxhlet sont des interventions qui demandent beaucoup de temps de (2à 24 heures), elles sont aussi consommatrices d'énergie.

- ❖ le soxwave basé sur la technologie micro-ondes car elle permet une extraction rapide rarement supérieure à 30 min et une économie considérable de solvants et d'énergie.

Les applications de ce genre de réacteurs sont pour l'environnement.

Extractions des échantillons, sols sédiment pétrole particules atmosphériques, pour extraire les hydrocarbures aromatiques, polycycliques (**HAP**).

Pour la chimie analytique les réacteurs proposés sont de la série de micro digest : ces réacteurs utilisent les micro-ondes focalisées et sont dédiés à la technique analytique.

Dans cette série d'autres molécules sont disponibles, ils permettent de travailler sous pression avec contrôle et pilotage par ordinateur.

D'après ces travaux la comparaison entre l'usage micro-ondes et la méthode conventionnelle ont les mêmes buts à atteindre.

Pour une meilleure synthèse les entreprises ont développé des fours à micro-ondes focalisées les deux plus anciens, de prolabo sont le synthewave 402 et synthewave 1000.

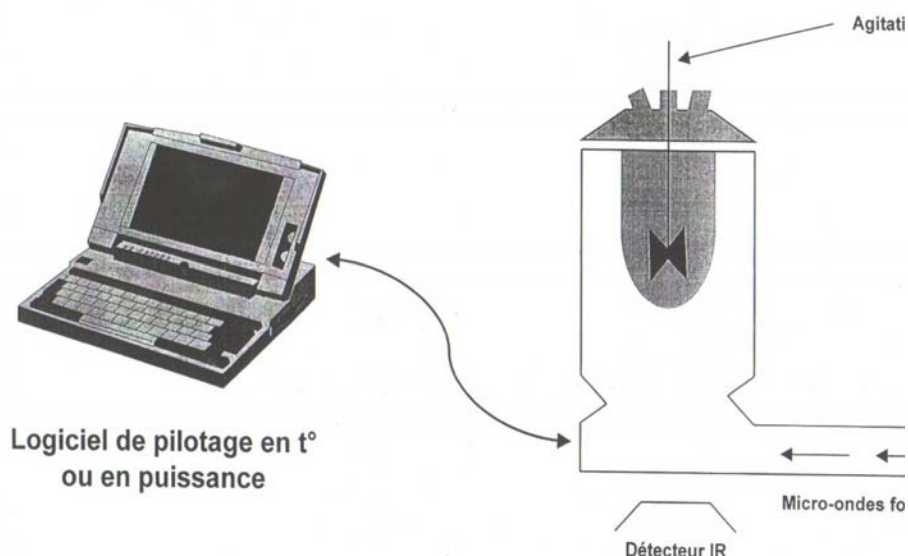
I.12) Principe du synthewave 1000 :

Dans ce type d'appareillage, il y a réflexion des ondes sur les parois métalliques de l'enceinte et il en résulte une distribution non homogène du champ électrique.

L'utilisation de cet équipement à des fins chimiques nécessite une cartographie préalable du four et la détermination des points chauds avec un papier buvard imprégné d'une solution aqueuse de chlorure de cobalt [20].

La puissance restituée n'est pas modifiable en continu. Celle-ci est émise selon une irradiation séquentielle de type tout ou rien entre la valeur optimale imposée par le magnétron (800 ou 1000W) et une valeur nulle.

Le four domestique est représenté selon le schéma suivant :



- ❖ Puissance maximum 800W
- ❖ Capacité : jusqu'à 800 ml
- ❖ Adaptation de vaisselle standard sur le couvercle du réacteur.

Il est à noter qu'il existe des installations micro-ondes industrielles, essentiellement dans les industries alimentaires ou le séchage, et plus récemment pour l'extraction d'huiles essentielles à un procédé micro-ondes sans solvant.

I. 13) Choix du four à micro-ondes domestique :

Les fours à micro-ondes domestiques les plus courant ont une puissance de 1000W. Tous les fours à micro-ondes domestiques conviennent aux modifications scientifiquement acceptables (sécurité et efficacité). Il faut, cependant choisir ceux qui ont la cavité interne toute en acier inoxydable pour pouvoir procéder aux modifications et assurer l'étanchéité par des soudures parfaites. Il faut surtout s'assurer qu'il n'y a pas du tout de fuite d'ondes par la cheminée adaptée souvent sur la force supérieure et qui permettra de réaliser toute sorte de montage classique de chimie de synthèse.

Les dimensions de la cheminée sont choisies pour éviter l'effet antenne (ou fuite des ondes). Une hauteur de trois fois le diamètre avec les précautions d'usage peuvent travailler en sécurité (relative).

Il est surtout utile de choisir les fours gradués directement en watts.

Pour les modifications apportées à des fins de fonctionnement en continu, certains chimistes ont opté pour des ouvertures adéquates réalisées sur la face arrière du four.

De **1986** à nos jours la synthèse organique dans les fours domestiques a connu un essor rapide. La cinétique plus rapide a été reconnue comme avantage premier de leur utilisation, les rendements sont parfois accrus, la pureté des produits est souvent meilleure avec des fours dédiés.

La familiarisation avec l'usage du four à micro-ondes a débuté au laboratoire depuis **1992**.

De cette longue expérience nous pouvons tirer la conclusion suivante :

Un four à micro-ondes domestique modifié n'assure pas une sécurité totale lors de l'utilisation par des non initiés.

La reproductibilité laisse à désirer et la température n'est mesurable qu'à la fin de réaction (thermomètre à contact (IR)).

Ce sont des inconvénients de taille que les constructeurs de four à micro-ondes dédiés avancent pour déconseiller l'utilisation de fours domestiques. Il faut aussi noter que dans ces fours la répartition de l'énergie n'est pas uniforme. Pour déterminer les points chauds dans chaque four nous utilisons du papier filtre imbibé de solution aqueuse de chlorure de cobalt qui permet la coloration rose puis bleu après irradiation, les zones bleues indiquent les points chauds. Avec un four de type 402 nous obtenons les résultats suivants pour une irradiation à 600w pendant 1 mn.

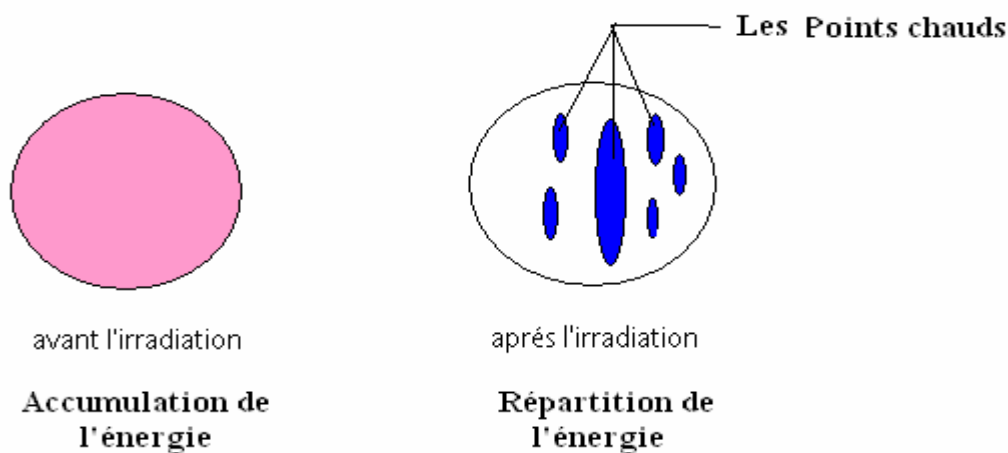


Schéma 6 : La répartition de l'énergie avec un four de type 402

Il y a bien une zone d'accumulation d'énergie quand le plateau est à l'arrêt (ce qui est le cas de la majorité des réactions). Quand on fait tourner le plateau il y a une répartition acceptable de l'énergie.

I.14) Les synthèses organiques assistées par micro-ondes :

Dans tout ce qui suit il sera question seulement de synthèses organiques réalisées au sein d'un four à micro-ondes domestiques modifié de type cité plus haut.

Les réactions réalisées [21], concernent la substitution nucléophile, l'estérification, l'oxydation, la réduction, l'hydrolyse, la transposition et l'hétérocyclisation....

Les réactions de condensation et de cyclisation peuvent être réalisées [22]. Par exemple, l'acide barbiturique est synthétisé en une seule étape :

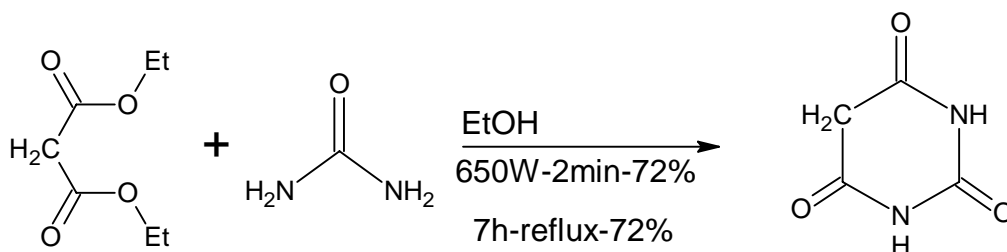


Schéma 7 :

La condensation de l'éthyle malonate avec l'urée selon les deux méthodes de chauffage (thermique et micro-ondes) conduit au composé

Acide barbiturique

C'est cette dernière qui nous intéresse le plus, c'est dans ce qui suit nous les référençant les travaux qui ont orienté plus ou moins nos activités dans le domaine de la synthèse assistée par micro-ondes.

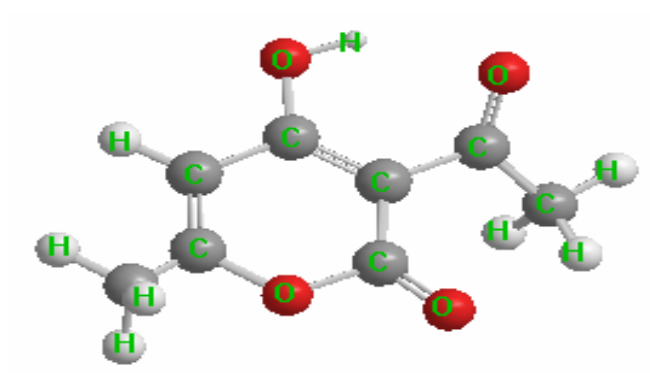
I.15) Conclusion :

L'utilisation de la méthodologie micro-ondes en synthèse chimique se traduit par des réactions propres et performantes dans des temps très réduits.

Quand elle est couplée aux techniques de réactions sans solvant, elle conduit à de nettes améliorations et à une simplification des procédés par rapport aux méthodes conventionnelles.

Partie II

Chapitre I *RÉACTIVITÉ DE*



L'ACIDE DÉHYDROACÉTIQUE

II.1) Mise au point bibliographique sur l'acide déhydroacétique DHA 1 :

La 3-acetyl -4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone ou acide déhydroacétique **DHA 1** est connu depuis la détermination de sa structure en **1892** par Feist [23], a été introduit dans notre laboratoire en **1969**.

La chimie de l'acide déhydroacétique a été largement étudiée comme modèle de polyketides [24-25] et aussi comme une matière première pour la synthèse des produits naturels [26-30].

Ce composé est isolé à partir des sources naturelles [31-32], joue un rôle important dans la synthèse organique, il est utilisé dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels à large spectre d'application [33].

Il est à noter que les travaux relatifs à l'action des réactifs nucléophiles sur l'acide déhydroacétique **DHA 1** se sont multipliés au cours de ces dernières années [34-37].

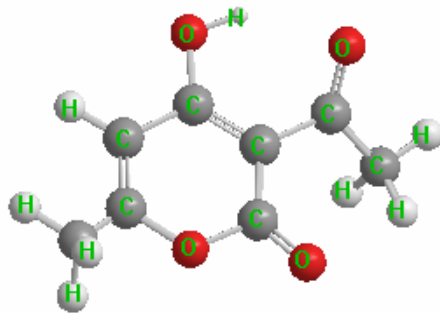
Les résultats obtenus dépendent des conditions opératoires et de la nature des réactifs utilisés.

De notre part, dans le cadre de nos recherches sur l'utilisation de l'acide déhydroacétique **DHA 1** et de ses dérivés en synthèse des composés hétérocycliques [37-42]. Les méthodes de synthèse que nous avons adoptées mettent en jeu l'ouverture du cycle pyranique par des réactifs binucléophiles [42-43].

Nous montrons que la structure de l'acide déhydroacétique a été étudiée et confirmé par plusieurs méthodes d'analyse au sein de notre laboratoire [44].

II.1.1) Etude structurale de l'acide déhydroacétique DHA :

La forme la plus privilégiée de l'acide déhydroacétique est représentée ci dessous :



3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone : 1

II.1.1a) Etude en spectroscopie ultraviolette :

Le spectre UV de l'acide **DHA 1**, réalisé dans l'éthanol, montre deux bandes d'intensité comparable :

$$\epsilon_{\max} = 308 \text{ nm} \quad \text{DO} = 4.08$$

$$\epsilon_{\min} = 223 \text{ nm} \quad \text{DO} = 4.03$$

Pour un grand nombre de pyrone-2 substituées, l'attribution de ϵ_{\max} comprise entre 289 et 316 nm au groupement pyronique.

II.1.1b) Etude en Spectroscopie infrarouge :

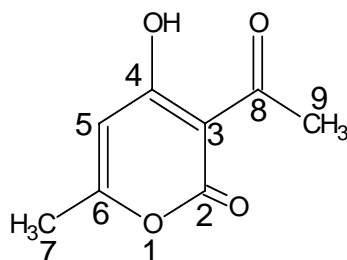
Le spectre IR de l'acide déhydroacétique **DHA 1**, réalisé dans le KBr présente une bande d'absorption qui apparaît entre $3200\text{-}2500 \text{ cm}^{-1}$, caractéristique du groupement hydroxyle.

D'autre part, nous savons que pour les cétones, la vibration d'allongement de la liaison C=O se situe entre $1725 \text{ et } 1705 \text{ cm}^{-1}$. De plus, la conjugaison du carbonyle avec une liaison éthylénique abaisse la fréquence à $1685\text{-}1666 \text{ cm}^{-1}$.

Le spectre IR de **DHA** présente une bande intense à 1750 cm^{-1} , cette bande est caractéristique des α -lactones insaturées.

II.1.1c) Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Nous reportons les résultats de la RMN ^1H dans CDCl_3 (*tableau -I.a-*)



3-acetyl-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone : 1

Tableau –I.a- : Les données de spectre RMN ¹H du DHA 1

Déplacement chimique (ppm)	Attribution
2.27	H-C (7)
2.68	H-C (9)
5.95	H-C (5)

Le spectre RMN ¹H de l'acide déhydroacétique montre la présence d'une seule forme, mais ce fait n'exclut pas l'équilibre cétone –énol, car on peut envisager entre ces deux formes un échange très rapide.

II.1.1d) Etude en résonance magnétique nucléaires ¹³C:

Le spectre RMN ¹³C montre en évidence la structure du composé 1 par les résultats obtenus qui sont résumés dans le *tableau –I.b-* :

Tableau –I.b-: Les données de spectre RMN ¹³C du DHA 1

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
20.713	C (7)	161.174	C (2)
29.969	C (9)	169.395	C (6)
99.941	C (3)	181.240	C (4)
101.493	C (5)	205.254	C (8)

Les signaux observés sont compatibles avec le nombre total de carbone du composé 1.

L'issue de cette recherche nous a permis de découvrir l'intérêt de l'acide déhydroacétique, qui nous a servi par la suite de matière première dans notre travail.

La réactivité de l'acide déhydroacétique vis-à-vis des agents binucléophiles s'est avérée une voie intéressante dans la synthèse des composés pyrazoliques et bipyrazoliques.

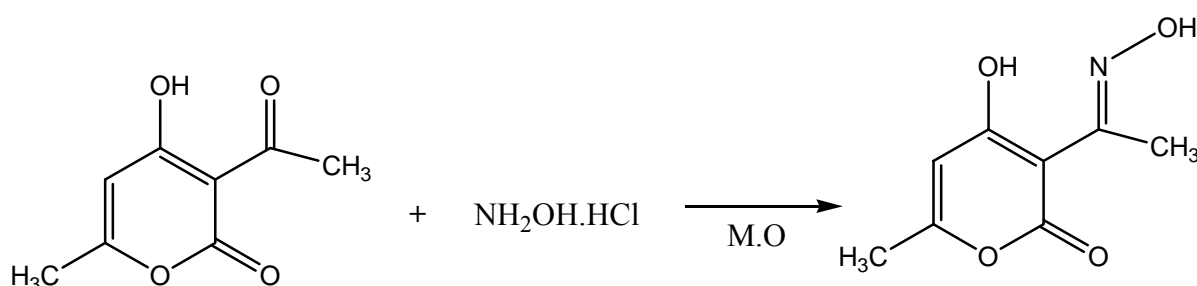
II.2) Réactivité du DHA vis-à-vis d'hydroxyle amine sous irradiation

Micro-ondes au milieu sec :

Les techniques de réactions sans solvant sont particulièrement adaptées aux conditions de la chimie verte [7]. Quand elles sont couplées à l'irradiation par les micro-ondes, il en résulte des procédés efficaces et propres, avec de notables améliorations par rapport aux méthodes classiques. Pour tirer le meilleur profit des effets spécifiques des micro-ondes, il convient de considérer des réactions mettant en

jeu des mécanismes polaires où la polarité augmente avec l'avancement de la réaction et des états de transition tardifs sur les coordonnées réactionnelles.

Nous avons fait réagir le **DHA 1** avec le chlorure d'hydroxyle amine sous irradiations aux micro-ondes, cette synthèse a été menée sans solvant en imprégnant l'alumine basique comme support.



2

Schéma 1.2 : La synthèse de l'oxime hétérocyclique sous irradiations aux micro-ondes.

Les conditions opératoires sont rapportées dans le *tableau- I.c-* :

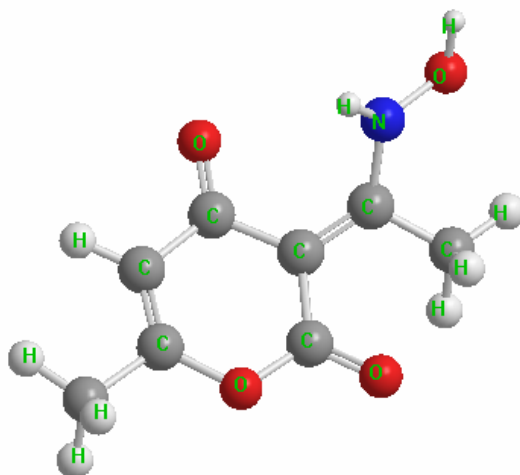
Tableau -I.c- : Les conditions opératoires sous irradiations aux micro-ondes

Composé	Conditions micro-ondes				
	Teeemps (min)	Puissance (w)	T fin de réaction (°C)	R dt (%)	Pf (°C)
<u>2</u>	6	200	92	35	230

Le produit d'arrivée (*oxime Hétérocyclique*) **2** a été caractérisé par les méthodes d'analyse utilisées dans la synthèse organique [45].

II.2.1) Étude structurale de la 4-hydroxy-3-(hydroxyethanimidoyl)-6-methyl-2H-pyran-2-one : 2

La structure du composé **2** est présentée ci dessous :



(E)-4-hydroxy-3-[(N-hydroxyethanimidoyl)]-6-methyl -2H-pyran-2-one: **2**

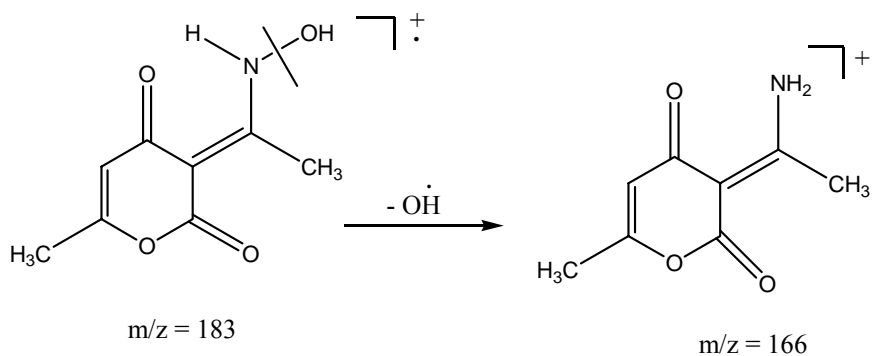
II.2.1a) Spectroscopie IR :

Le spectre IR réalisé dans le KBr vérifie également la structure de ce sel. De plus étudier par comparaison avec le spectre IR de la pyrone **1**, montre une bande large entre 3400-3500 cm^{-1} qui caractérise la fonction hydroxyle (OH), et l'apparition d'une autre à 1660 cm^{-1} attribuée au pyrane 5,6 dihydro2,4dione.

II.2.1b) Spectrométrie de masse :

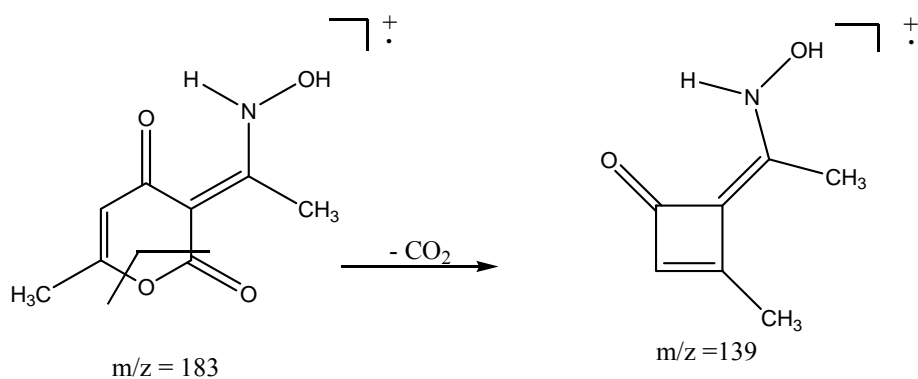
Les résultats de la spectrométrie de masse permettent de proposer les mécanismes de fragmentation suivants.

Le pic moléculaire à $m/z = 183$ (44) peut donner un pic à $m/z = 166$ (33) ce fragment implique le départ d'un fragment d'hydroxyle OH.

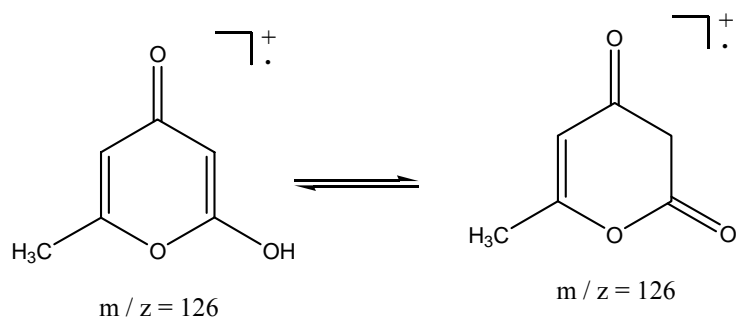


Le fragment à $m/z = 139$ (21) implique le départ de fragment neutre de dioxyde de carbone CO_2 à partir du l'ion moléculaire.

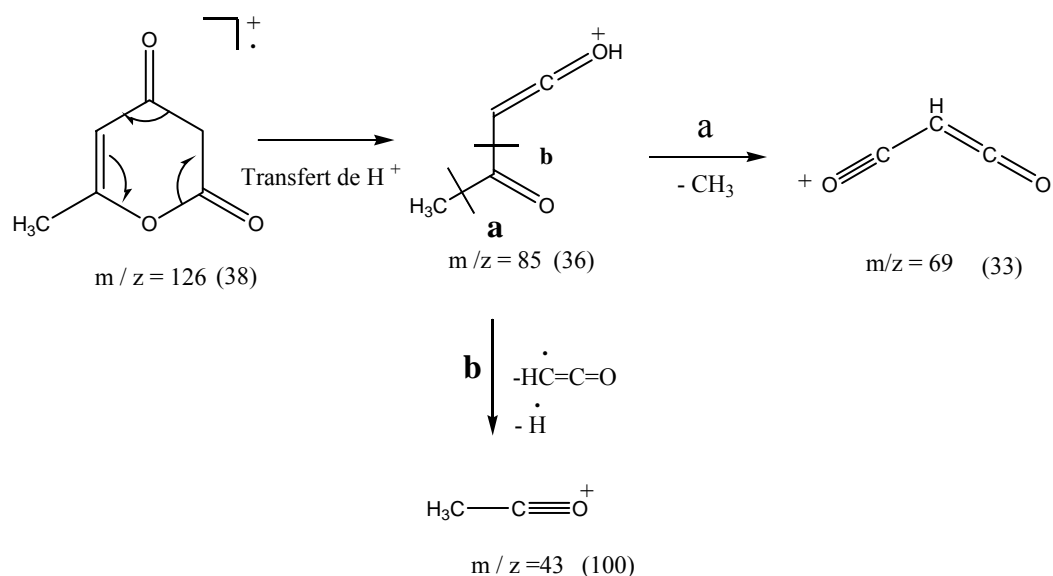
Le mécanisme proposé est le suivant :



À partir de cette forme nous proposons le mécanisme suivant :



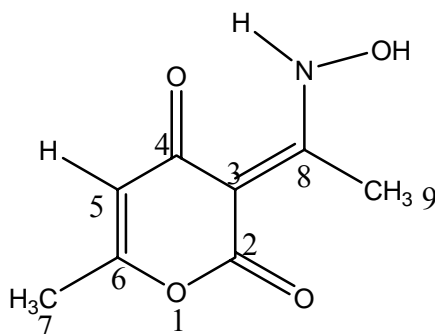
La formation des fragments ioniques des pics à $m/z = 85$ (36) et $m/z = 69$ (33).



Le pic le plus intense qu'est le pic de base correspondant à $m/z = 43$ (100) est obtenu à partir du fragment ionique $m/z = 84$ (36).

II.2.1c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le tableau suivant résume les résultats obtenus de la spectroscopie RMN ^1H enregistré à 80MHz, dans le solvant (d_6 -DMSO).



(E)-4-hydroxy-3-[N-hydroxyethanimidoyl]-6-methyl -2H-pyran-2-one: 2

Tableau -I.d- : Les données de spectre RMN ^1H du composé 2

Déplacement Chimique (ppm)	Nombre de Proton	Multiplicité	Attribution
2.15	3	s	C ₇
2.35	3	s	C ₉
6.05	1	s	C ₅

Le spectre RMN ^1H du composé **2** montre, en particulier, un signal à 2.35 ppm attribué au C_7 , par contre pour le composé **1**, le déplacement chimique du proton de C_7 à 2.68 ppm, cette différence peut s'expliquer par la présence d'un groupement $\text{C}=\text{N}$.

II.2.1d) Étude en résonance magnétique nucléaire de ^{13}C :

Nous donnons dans le *tableau -I.e-*, les résultats de spectre RMN ^{13}C enregistré à 20MHz, pour le composé **2** dans le solvant d_6 -(DMSO).

Tableau -I. e- : Les données de spectre RMN ^{13}C du composé **2**

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
13.3	C_7	158.7	C_8
19.2	C_9	161.9	C_2
95.1	C_3	163.0	C_6
102.0	C_5	173.4	C_4

À partir des données des deux spectres de **DHA 1** et du composé obtenu **2**. Nous pouvons remarquer que le carbone $\text{C}(8)$ dans le **DHA 1** résonne à des champs plus faibles (205.2ppm) que le carbone $\text{C}(8)$ dans le composé obtenu **2** (158.7 ppm).

Les spectres de RMN ^1H et de RMN ^{13}C du composé **2** attestent la présence de cycle pyronique et l'apparitions du groupement $\text{C}=\text{N}-\text{OH}$ par simple comparaison avec le spectre de réactif de départ (**DHA 1**).

Conclusion :

A la lumière de ces résultats, et compte tenu des conditions opératoires adoptées, nous pensons que La réaction d'acide déhydroacétique avec l'hydroxylamine est une source riche de plusieurs dérivés hétérocycliques.

II.3) Action de l'éthylène diamine sur le DHA :

La recherche bibliographique a montré que l'action des amines binucléophiles primaires et aliphatiques sur le **DHA 1** tel que l'éthylène diamine, la 1,2-diamino-propane, la 1,3-diamino-propane, la 1,2-diamino-butane et la 1, 2-diamino-2-méthyl-propane dans les conditions stœchiométriques deux moles du **DHA 1**, et une mole de diamine conduit à la formation des composés qui correspondent à la réaction de double condensation [46], il nous a paru intéressant aussi de tester l'action de l'éthylène diamine sur le **DHA 1**, sous l'agitation à froid dans l'éthanol pendant 24^h, le produit **3** obtenu du mélange réactionnel constitué d'un équivalent de diamines pour deux équivalents d'acide déhydroacétique **DHA 1**.

La structure de ce dérivé a été confirmée par les différentes méthodes d'analyse (RMN ¹H, masse et analyse élémentaire) [46].

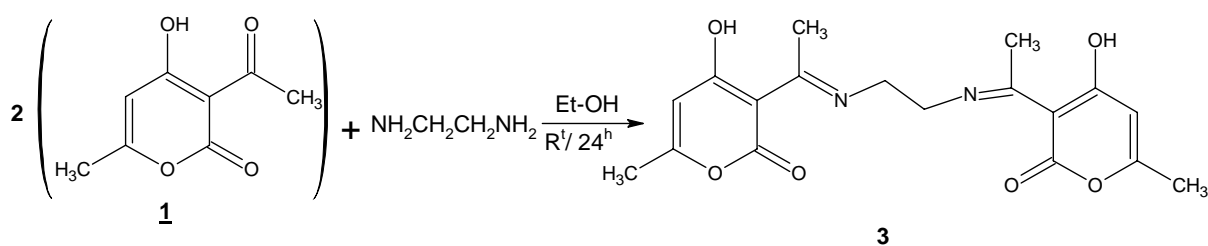
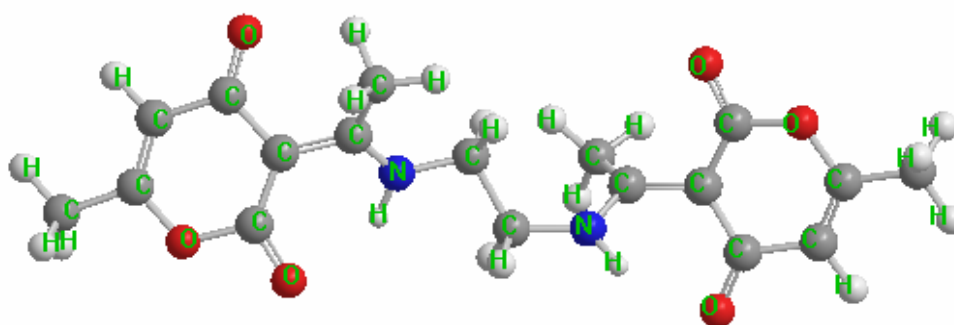


Schéma 1.3 : La condensation du DHA avec l'éthylène diamine

II.3.1) Analyse structurale :

La réaction a été menée dans l'éthanol sous agitation à froid pendant 24^h, nous avons isolé le produit **3** avec un bon rendement, il fond à 258°C.

Sa structure spatiale est représentée ci-dessous :



1,2 N,N (3-cetimido-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-yl) ethane : 3

II.3.1a) Étude en spectrométrie ultraviolette :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile, montre une bande d'absorption à :

$$\epsilon = 318.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.202$$

Cette bande caractérise le groupement pyronique.

II.3.1b) Analyse élémentaire :

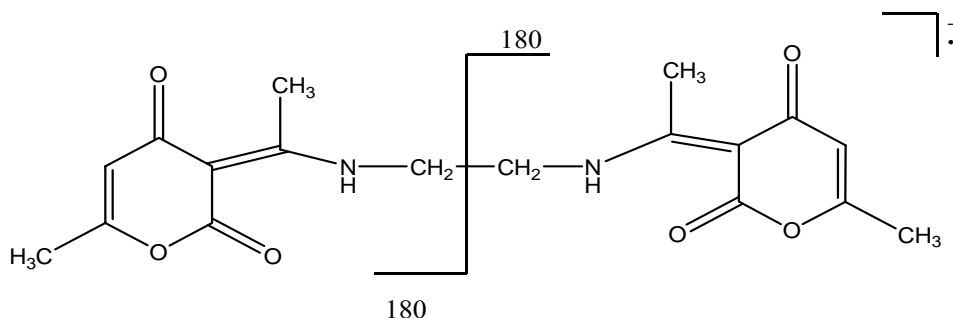
L'action de l'éthylène diamine sur l'acide déhydroacétique donne lieu à un seul dérivé. L'analyse élémentaire de ce dernier confirme la formule brute $C_{18}H_{20}N_2O_6$.

Trouvé : C : 60.17% ; N : 7.17% ; H : 5.57%.

Calculée : C : 60.00% ; N : 7.77% ; H : 5.55%.

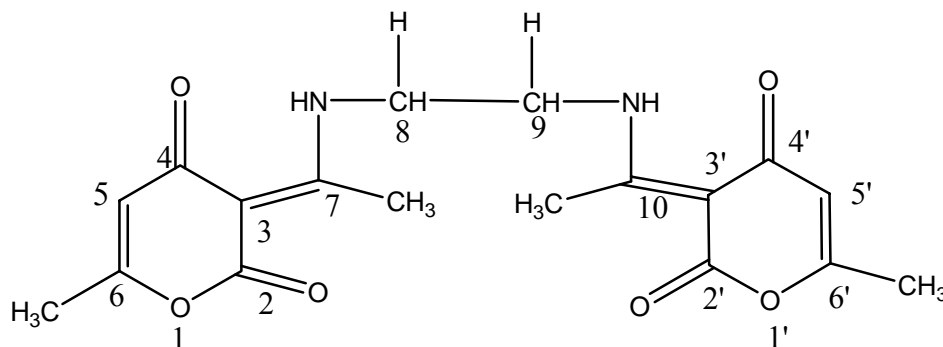
II.3.1c) Étude en Spectrométrie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 360(20)$ correspond à l'ion moléculaire, qui confirme la réaction de double condensation du **DHA** en présence de l'éthylène diamine. Une fragmentation principal qui donne un pic à $m/z = 180(80)$ à partir de l'ion moléculaire.



II.3.1d) Spectre RMN ¹H du composé : 3

Le spectre enregistré à 80MHz dans le DMSO-d₆ donne les résultats suivants:



1.2 N.N (3-cetimido-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-yl) ethane : 3

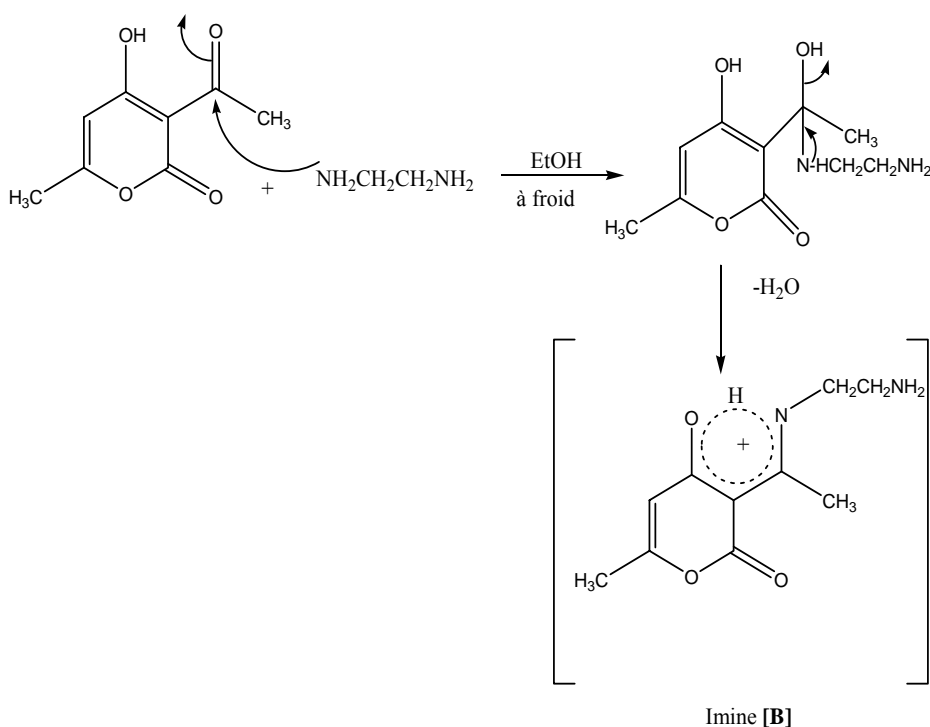
Tableau -I.f- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 3

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.07	6	d J=0.8 Hz	CH ₃ (6.6')
2.57	6	s	CH ₃ (7.10)
3.83-3.90	4	m	CH ₂ (8.9)
5.70	2	d J =0.8Hz	=CH (5.5')
13.80	2	large	NH (4.4')

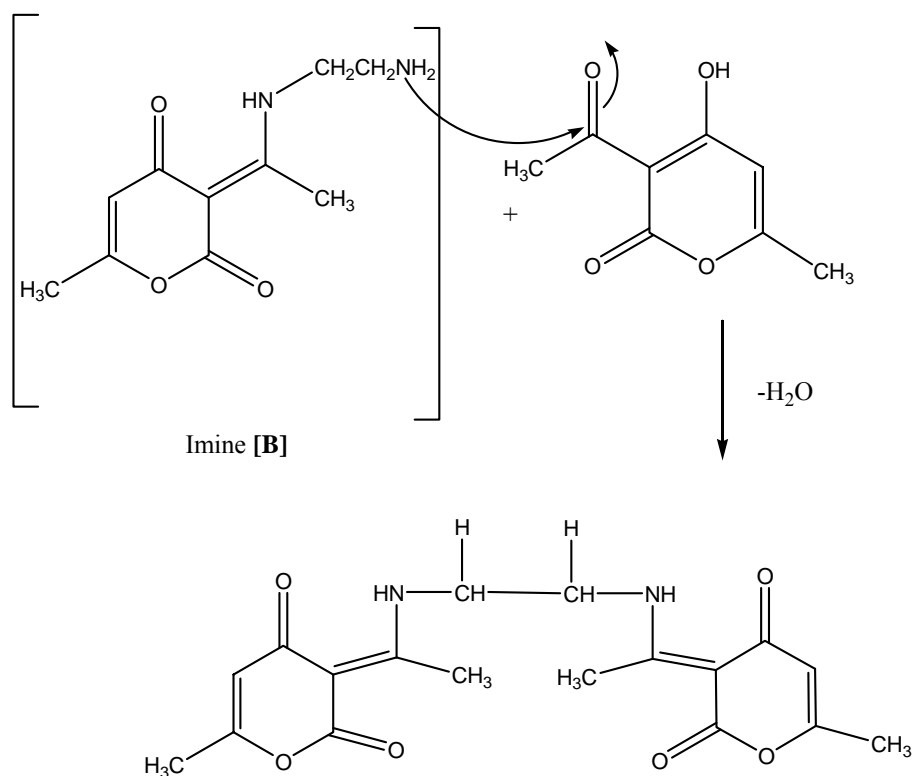
Les signaux observés sont compatibles avec le nombre total de protons de la structure 3 proposée précédemment. Les résultats montrent la conservation du cycle pyronique.

Les résultats font apparaître que la condensation s'effectue entre une molécule de diamine et deux molécules d'acide déhydroacétique laissant envisager la formation du produit 1.2 N.N (3-acetimido-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone-yl)

éthane 3. L'amine attaque préférentiellement le carbonyle en 3, il se forme alors une imine du type [B].



N'ayant pas d'excès d'amine, cet intermédiaire pourra réagir avec une autre molécule d'acide déhydroacétique sachant que ce dernier est utilisé en quantité double. Ainsi une réaction de double condensation peut être envisagée dans ce cas.



II.4) Réactivité du DHA vis-à-vis des amines binucléophiles :

Dans le cadre de nos travaux relatifs à l'étude de la réactivité de l'acide déhydroacétique **DHA 1** basée sur la méthode conventionnelle (réaction à la température ambiante ou au chauffage thermique) [47-57]. Par ailleurs, nous avons utilisé l'irradiation aux micro-ondes pour augmenter le rendement et réduire le temps des réactions.

L'action de l'hydrazine hydraté et de la phenylhydrazine sur le **DHA 1** dans l'éthanol conduit respectivement à la formation de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1E) N-ethanehydrazonoyl] **4a** et 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1E) N-phenylethanehydrazonoyl] **4b**, sous le reflux thermique et en présence de l'acide acétique ces derniers dérivés se transforment respectivement en dérivés pyrasoliques **5a-b** (*figure: 1.4*).

Les produits isolés ont été confirmés par des méthodes d'analyses utilisées dans la chimie organique [56-58].

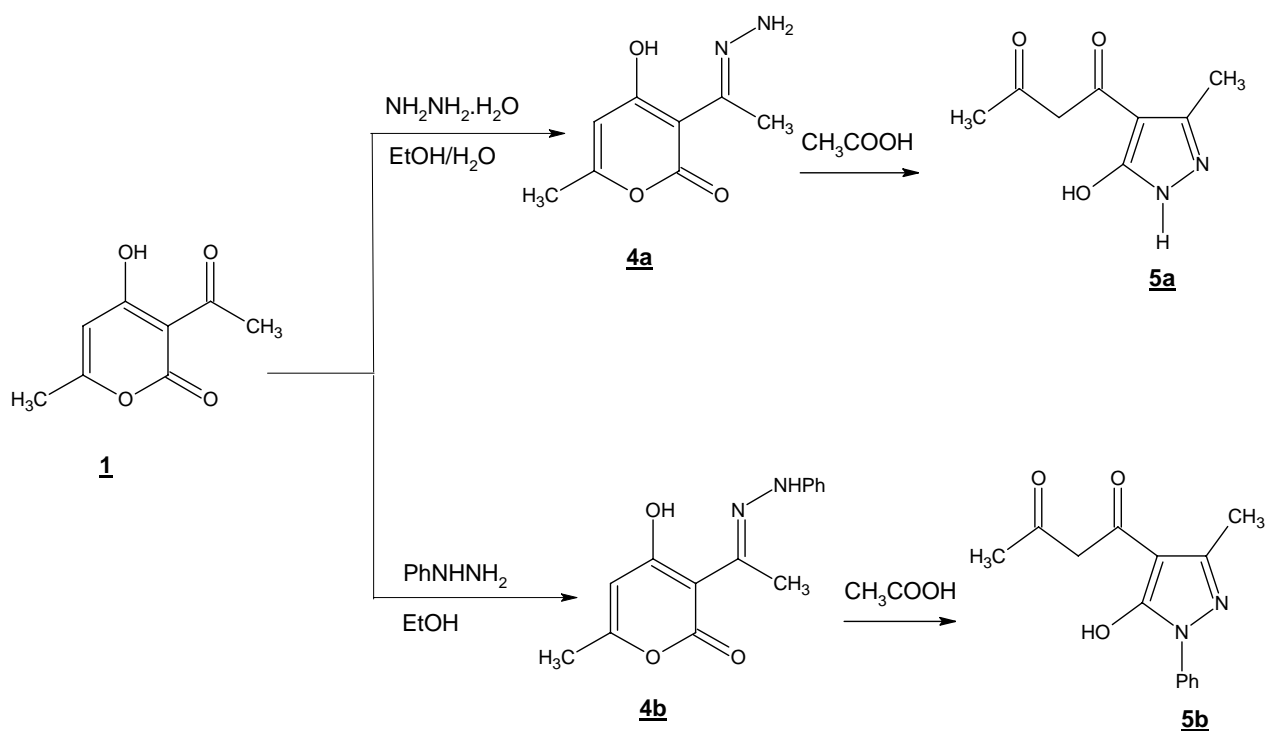


Figure 1.4 : La condensation du DHA vis-à-vis des amines binucléophiles

Il nous a paru intéressant de reproduire cette synthèse et de développer des conditions opératoires.

Nous avons fait réagir ces mêmes réactions mais sous irradiations aux micro-ondes.

Dans le but d'améliorer le rendement et l'obtention des produits purs. Les produits synthétisés ont été comparés aux produits analogues par température de fusion et CCM.

II.4.1) Action de l'hydrazine hydratée sur le DHA :

Nous avons étudié la condensation de l'acide déhydroacétique avec l'hydrazine hydratée en présence d'une solution eau-éthanol, conduit à la formation d'un seul produit **4a**, et en présence de l'acide acétique donnant ainsi naissance au composé **5a**.

La pureté des composés synthétisés a été vérifiée par CCM.

Les températures de fusions trouvées, dans notre travail sont comparables avec la littérature.

Nous avons rapporté les conditions opératoires pour la synthèse des produits **4a** et **5a** selon les deux approches : conventionnelle et micro-ondes, (*tableau -I.g-*).

Tableau -I.g- : Conditions opératoires de la méthode Conventionnelle et Micro-ondes

composés	Conditions conventionnelles			Conditions micro-ondes				
	Temps (min) (reflux)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
4a	20	67.0	204-206	2	200	60	40	204-206
5a	60	22.0	234-236	8	450	90	52	234-236

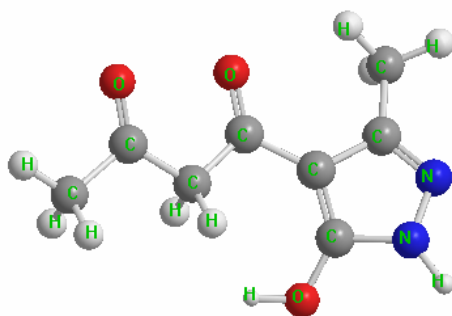
Nous avons également examiné l'action de l'hydrazine hydraté sur le **DHA**, il nous a été possible de réduire le temps des réactions qui sont assistées par micro-ondes.

Le meilleur rendement (67%) est obtenu à partir de la méthode conventionnelle pour le composé **4a**, par contre pour le composé **5a** le meilleur rendement est obtenu selon l'irradiation aux micro-ondes.

Il est à noter que la condensation de l'hydrazine hydraté sur le **DHA** sous irradiations aux micro-ondes ne peut pas être sélective, car l'activation par les micro-ondes accélère considérablement les transformations.

II.4.1.1) Étude structurale :

Le produit **5a** synthétisé a été recristallisé dans l'éthanol. Sa structure spatiale est représentée ci dessous:



4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol: 5a

Ces propriétés physico-chimiques de ce composé sont reliées à ses formes tautomères.

Les formes tautomères envisagées :

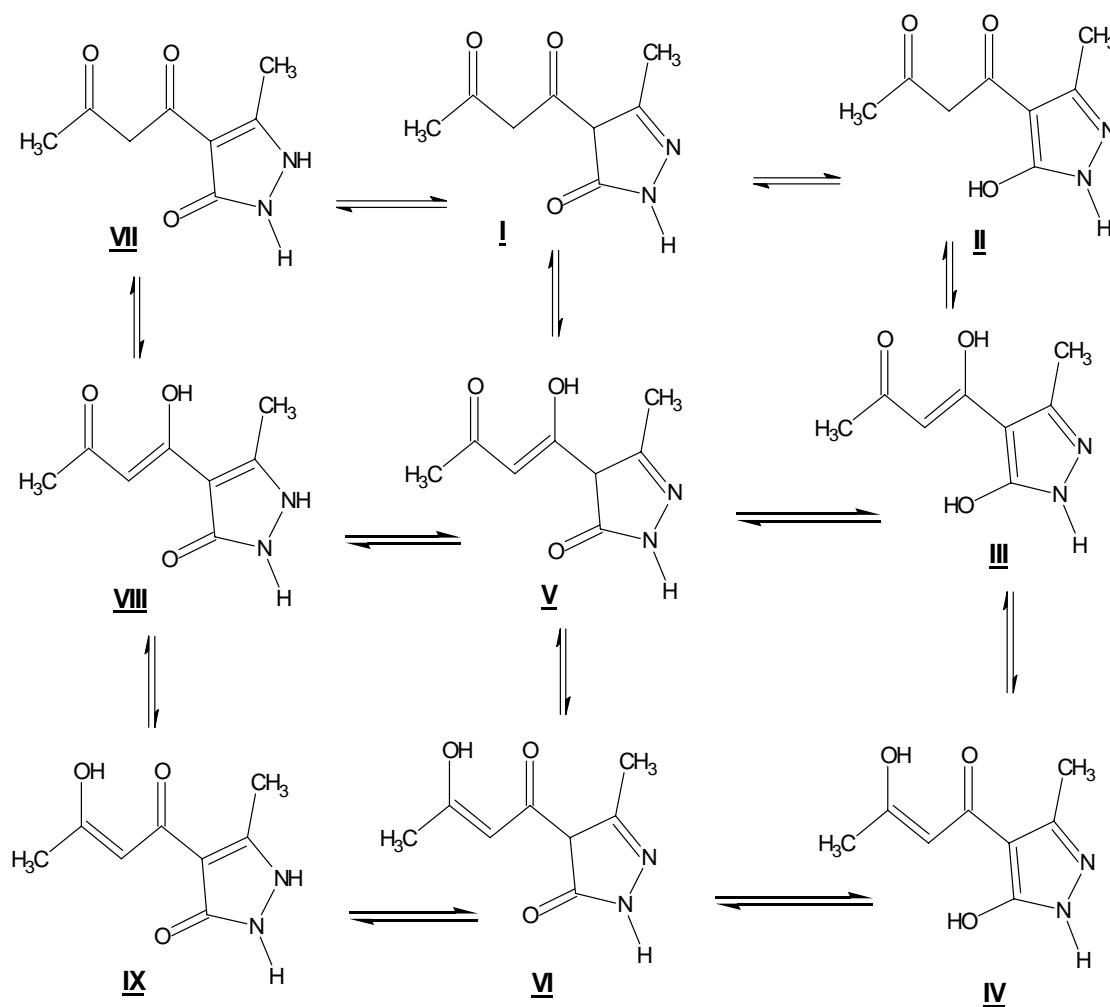


Figure 1.5 : Les formes tautomères du composé 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol

II.4.1.1a) Etude en spectroscopie ultraviolette:

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile montre une bande d'intensité :

$$\epsilon = 391.1 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.225$$

II.4.1b) Spectroscopie infrarouge :

Le spectre IR réalisé dans le KBr montre une bande d'absorption intense à 1715cm^{-1} caractéristique au groupement C=O. La présence des bandes à 1653cm^{-1} et à 1357cm^{-1} qui sont attribuées respectivement au groupement -N=C et =C-N, l'apparition d'une bande à 3230cm^{-1} qui caractérise le groupement -N-H, et une bande à 3449cm^{-1} caractérise le groupement hydroxyle, ces données sont en parfait accord avec le cycle pyrazolique.

II.4.1c) Analyse élémentaire : La formule brute de composé est : $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$

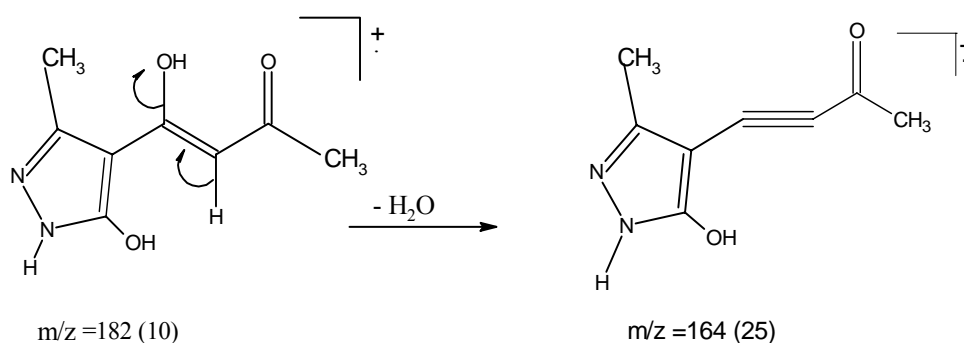
Calculé C : 52.74% ; H : 5.53% ; N : 15.48%.

Trouvé C : 52.70% ; H : 5.48 % ; N : 15.43%.

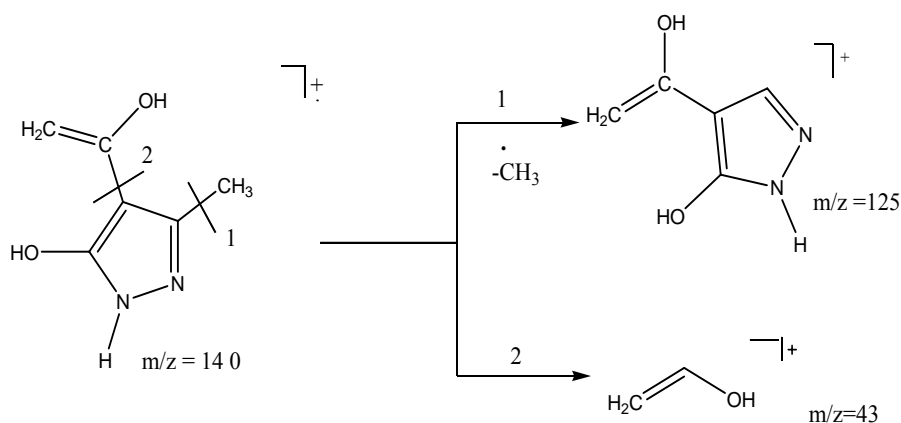
II.4.1d) Etude en spectrométrie de masse :

Les analyses en spectrométrie de masse, révèlent la formation d'un composé **5a** de formule brute $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ confirment ainsi la fixation d'une seule molécule de l'hydrazine hydraté.

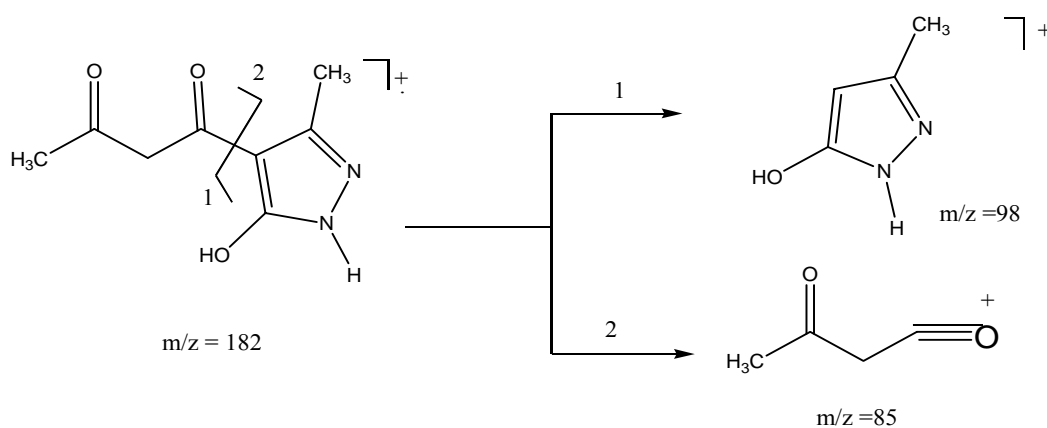
Le pic moléculaire est à $m/z=182(10)$, est suivi d'un autre pic à $m/z=164(25)$, correspond à la perte de H_2O , par l'interprétation possible :



Le pic moléculaire $m/z=182 (10)$ donne lieu à la formation du fragment $m/z = 140 (15)$ par le réarrangement de Mac Lafferty, ce dernier peut donner un fragment de 125 (30) avec perte de CH_3 du cycle pyrazolique et un pic à $m/z = 43(100)$ qui est le fragment du pic de base.



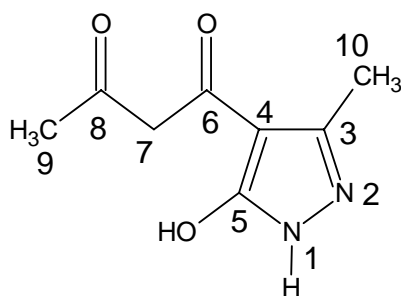
Pour la formation des fragments à $m/z = 98$ (20) et à $m/z = 85$ (45) nous proposons les mécanismes à partir de l'ion moléculaire :



II.4.1e) Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

La réaction conduit à la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-méthyl-2-pyrazolin-5-one **5a**, qui existe, en solution, sous deux formes tautomères énolique et cétone dans le solvant ($\text{DMSO } d_6$).

Pour la forme cétonique, nous donnons dans le *tableau-I.h-*, les résultats de l'analyse en résonance magnétique nucléaire du proton, ce qui est en accord avec la forme **II**, attestées particulièrement par la présence d'un singulet à 3.85 ppm, dû au proton méthylénique et l'absence d'un signal attribué au carbone C_4 , ces résultats éliminent d'autres formes.



4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol: 5a

Tableau –I.h- : Les données de spectre RMN ¹H pour la forme cétone

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.13	3	s	C ₁₀
2.35	3	s	C ₉
3.85	2	s	C ₇
8.32	1	s	NH

Pour la forme énolique, nous donnons dans **le tableau –I.i-** les résultats de l'analyse en résonance magnétique nucléaire du proton, qui confirme l'existence de les formes **IV** et **III**, peut s'expliquer par la présence d'un signal à 5.72 ppm attribué au groupement vinylique, et l'absence d'un signal attribué au C₄.

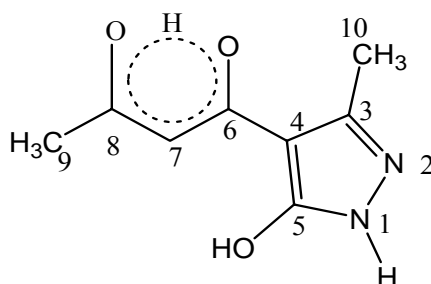


Tableau –I.i-: Les données de spectre RMN ¹H de la forme énolique

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.51	3	s	C ₁₀
2.47	3	s	C ₉
5.72	1	s	C ₇
8.32	1	s	NH

Les résultats obtenus à partir de cette analyse permettent de proposer une étude théorique pour déterminer la forme tautomère la plus stable.

II.4.1f) Etude théorique :

Nous nous sommes intéressés à l'étude des formes tautomères hétérocycliques pentagonaux présentant deux atomes d'azote intracyclique, en vue d'étudier l'influence du groupement fonctionnel Y=O sur le processus tautomérique important rencontré dans cette molécule. La structure du composé **5a** peut conduire à un mélange de plusieurs formes tautomères.

À l'aide d'une méthode semi-empirique **PM3**, nous avons calculé l'enthalpie de formation .

Méthode PM3 « Parametric Method 3 » :

En 1989, Stewart élaboré la méthode **PM3** basée sur la formalise de la méthode **AMI** [59]. Cette méthode dite aussi **MNDO-PM3** indique qu'elle est la troisième paramétrisation de **MNDO**, **AMI** étant la seconde paramétrisation, en méthode **PM3**. Les paramètres sont optimisée utilisant une procédure d'optimisation automatique, qui utilise un grand nombre de données de références des molécules [60].

Les méthodes **AMI** et **PM3** sont supérieures à la méthode **MNDO**, notons que la méthode **PM3**, semble donner des meilleurs résultats dans l'étude de l'état fondamental et la réactivité [61].

Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau -I.j- : Les valeurs de l'enthalpie de formation pour les formes II , IV et III

Forme	Enthalpie de formation (K J/mole)
<u>II</u>	-359.23651
<u>IV</u>	-352.45367
<u>III</u>	-325.50205

Le calcul de l'enthalpie de formation de ces formes a donné :

La forme ayant un groupement hydroxyle en position 5 est plus facile à se former. D'après les résultats de la méthode **PM3**, les calculs théoriques confirment que la forme tautomère **II** est la plus stable [62].

Il nous a paru intéressant d'analyser pour une connaissance plus précise de la structure électronique de chacune de ces formes tautomères. Les calculs sont regroupés dans le tableau suivant :

Tableau -I.k- : Les valeurs de l'enthalpie de formation pour les formes VII, I, V, VIII, IX et VI

Forme	Enthalpie de formation (K J/mole)
<u>VII</u>	-347.27034
<u>I</u>	-340.01725
<u>V</u>	-336.89958
<u>VIII</u>	-332.29657
<u>IX</u>	-316.30930
<u>VI</u>	-312.76970

Nous constatons que pour tous ces isomères, la valeur de l'énergie de formation augmente dans le sens du substituant hydroxyle **II**, au substituant oxo **I** puis l'énamine **VII**.

Dans la série nous rencontrons l'ordre décroissant des énergies de formation correspond bien à l'ordre de stabilité général trouvé.

L'étude théorique, menée au moyen des méthodes semi-empiriques **MNDO-PM3**, nous a permis de déterminer une étude détaillée sur les profils énergétiques pour conclure la stabilité de ces isomères.

II.4.2) Réactivité du DHA vis-à-vis de la phenylhydrazine:

La synthèse organique assistée par micro-ondes et le couplage de la technique du milieu sec est un principal axe de recherche dans notre laboratoire, en raison de sa grande efficacité (amélioration des rendements, temps de réaction réduit et obtention des produits purs).

Nous avons repris l'étude de la réaction de condensation de l'acide déhydroacétique **1** avec la phényle hydrazine en quantité catalytique, pour l'obtention de la 3-((1E) N-phenylethanehydrazonoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone : **4b**.

Cette réaction a été réalisée par trois approches différentes :

- ❖ Par la méthode conventionnelle, nous avons utilisé l'éthanol comme solvant à reflux de deux heures
- ❖ Dans la deuxième méthode, nous avons remplacé le chauffage thermique par l'irradiation aux micro-ondes pendant quatre minutes à 125W.
- ❖ La troisième méthode a été menée sans solvant en imprégnant l'alumine neutre comme support pendant 15 min à 600 W.

Nous avons isolé un seul produit **4b** avec un meilleur rendement.

Le tableau suivant regroupe les rendements déterminés selon les trois approches.

Tableau -I.I- : Les rendements du composé **4b**

Méthode de chauffage	Rendement (%)
Chauffage conventionnel	70
Sous irradiation micro-ondes Avec solvant	97
Sous irradiation micro-ondes Avec support	30

Les rendements obtenus par le chauffage conventionnel et le chauffage sous irradiation aux micro-ondes avec solvant sont comparables, mais pour le milieu sec sous irradiation aux micro-ondes le rendement est plus bas que pour les deux premières méthodes.

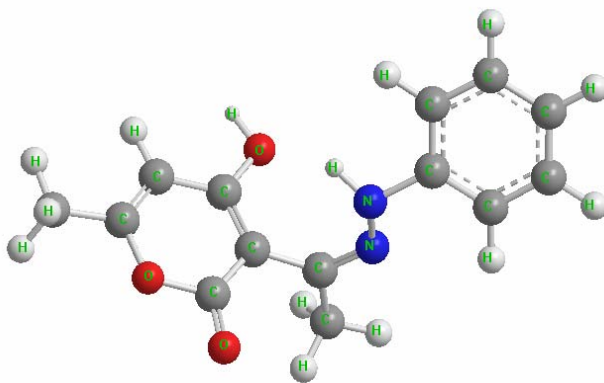
Plusieurs facteurs rentrent dans la réaction à sec, l'extraction liquide solide d'où le choix de solvant par exemple peut influencer sur la quantité de produit récupéré.

Dans ce cas, nous avons constaté que les micro-ondes permettent une réaction extrêmement rapide par rapport au chauffage conventionnel.

Une étude spectroscopique détaillée a été effectuée pour identifier la structure du composé obtenu [56].

Effectivement, seule l'attaque du groupement NH_2 - du phenylhydrazine sur le carbonyle de l'acétyle du composé **1**. L'intermédiaire réactionnel **[A]** se réarrange, par perte d'une molécule d'eau, conduit au composé **4b**.

Le produit **4b** synthétisé est recristallisé dans l'éthanol, il fond à 209-211°C. La structure du composé **4b** proposé par la littérature est la suivante :



3-((1E) N-phenylethanehydrazonoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone : **4b**

II.4.2a) Étude en spectroscopie ultraviolette :

Le spectre UV, réalisé dans l'éthanol montre deux bandes d'absorption.

$$\epsilon = 350 \text{ nm}, \quad \text{DO} = 8.3$$

$$\epsilon = 300 \text{ nm}, \quad \text{DO} = 9.3$$

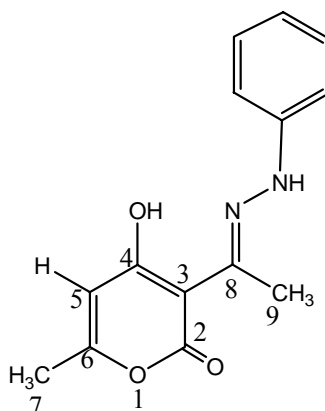
$$\epsilon_{\text{max}} \text{ appartient à } 10^{-3}$$

II.4.2b) Étude en spectroscopie infrarouge :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1685 cm^{-1} caractéristique au groupement $\text{C}=\text{O}$ du γ lactone, la présence d'une bande à 1640 cm^{-1} a été attribué au groupement $\text{N}=\text{C}$, et l'apparition d'une bande à 3340 cm^{-1} qui caractérise le groupement $\text{N}-\text{H}$. Ces résultats sont en parfait accord avec conservation du cycle pyronique.

II.4.2c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Nous avons rapporté les résultats de spectre RMN ^1H enregistrée à 60Mhz avec le DMSO (d_6) comme solvant et le TMS comme référence. (*Tableau -I.I-*)



3-((1E) N-phenylethanimidrazonyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone : **4b**

*Tableau -I.I-: Les données de spectre RMN ^1H du composé **4b***

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.1	3	s	CH ₃ (9)
2.6	3	s	CH ₃ (7)
5.7	1	s	=CH (5)
6.8-7.2	5	m	-C ₆ H ₅
8.86	1	s	NH
15.66	1	large	OH

Le spectre RMN ^1H du composé **4b** atteste la présence du cycle pyronique par l'apparition des groupements CH₃ et OH respectivement à 2.6 et 15.6 ppm.

La présence d'un signal à 8.8 ppm attribué au groupement NH, confirme la condensation de la phényle hydrazine avec l'acide déhydroacétique qui a permis l'obtention du composé 3-((1E) N- phényl hydrazino éthylène)-4-hydroxy-6-méthyl-2- pyrone.

II.4.3) Action catalytique de l'acide acétique sur 3-((1E) N-phenylethanehydrazonoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone :

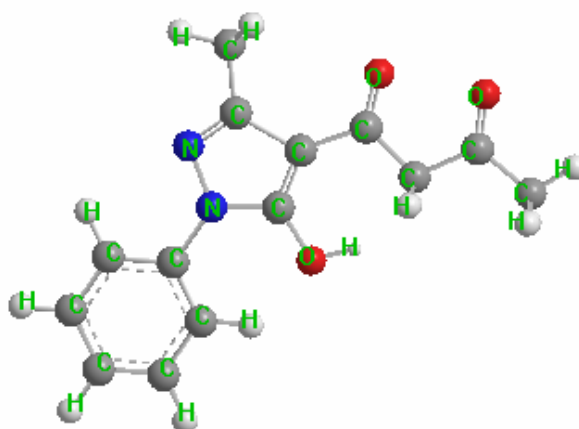
En se basant sur les résultats précédentes, nous avons étudié le comportement du composé 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1E) N-phenyl éthane hydrazonoyl] **4b** dans l'acide acétique pour obtenir le produit 4-acetoacetyl-3-méthyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one **5b**, les conditions opératoires pour la synthèse du composé **5b** sont rapportées dans le *tableau -I.m-*

Tableau -I.m- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Temps (min) (reflux)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
5b	90	71.5	100-102	6	450	101	98	100-102

La structure du composé **5b** a été élucidée grâce aux données spectrales UV, IR, et la masse [58].

La structure attendue selon la littérature est représentée ci dessous:



4-acetoacetyl-5-hydroxy -3-méthyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ol : **5b**

Les formes tautomères envisagées :

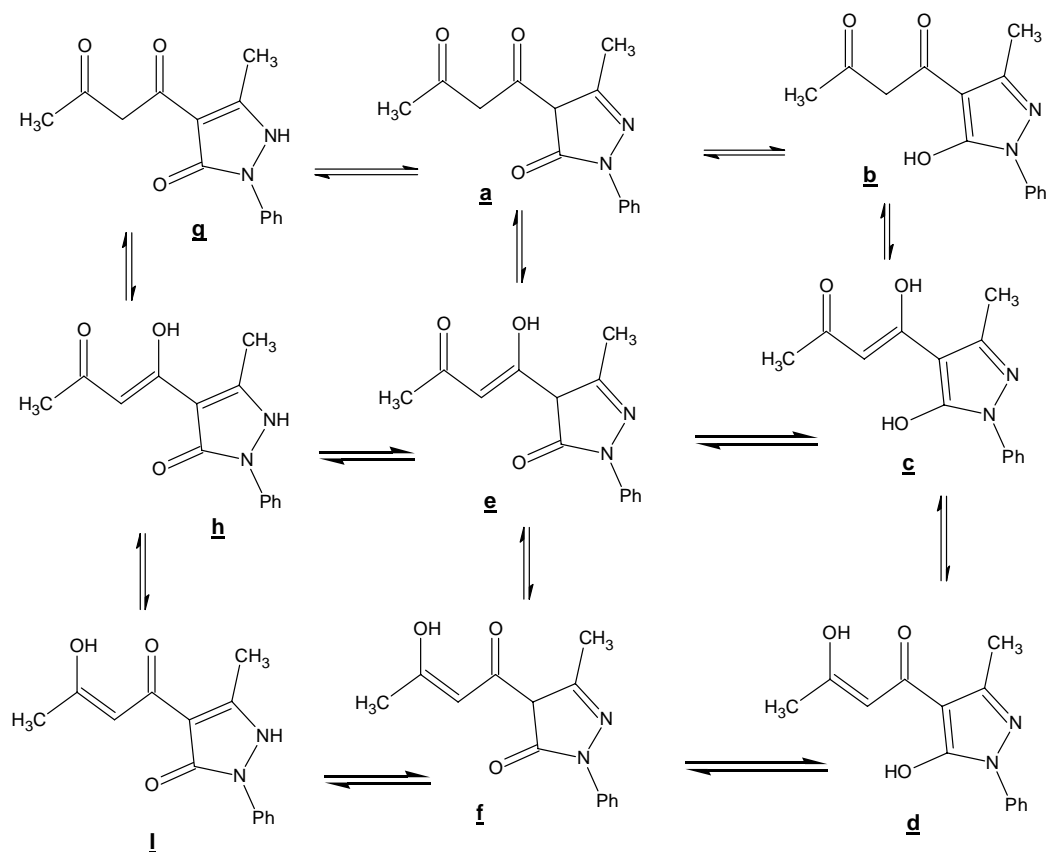


Figure 1.6 : Les formes tautomères du composé 4-acetoacetyl-5-hydroxy -3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ol : 5b

Nous avons abordé à l'aide d'une méthode semi-empiriques *PM3* pour déterminer la forme la plus stable de ces formes tautomères. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau -I.n- : L'enthalpie de formation de la 4-acetoacetyl-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ol 5b

Forme	Enthalpie de formation (K j/mole)
<u>g</u>	-232.37768
<u>b</u>	-222.55863
<u>c</u>	-214.35710
<u>e</u>	-212.28263
<u>h</u>	-211.71085
<u>a</u>	-210.14957
<u>i</u>	-187.95695
<u>f</u>	-187.92363
<u>d</u>	-184.55932

Dans le cas de la 1-phényl-2-pyrazolin-5-ol, nous avons remarqué que la forme **g** est la plus stable, elle se forme facilement, possède une énergie de formation la plus basse.

La valeur de l'énergie de formation augmente dans le sens du substituant en imine puis l'hydroxyle et enfin l'oxo.

II.2.4a) Étude en Spectroscopie ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile représente une bande d'intensité

$$\epsilon = 316.0 \text{ nm DO} = 1.522$$

II.2.4b) Étude spectroscopie IR :

On observe une bande d'absorption intense à 1610 cm^{-1} caractéristique au groupement C=O, d'autre à 1634 cm^{-1} et 1367.85 cm^{-1} qui caractérisent respectivement les fonctions C=N et =C-N, ces données confirment la présence du cycle pyrazolique. Nous avons aussi la présence d'une bande à $3078,24 \text{ cm}^{-1}$ qui caractérise le groupement OH.

II.2.4c) Etude spectrométrie de masse de 5b :

L'étude comparative de la spectroscopie de masse du composé **5b**, relève le pic moléculaire à $m/z = 258$ (60), et le pic de base s'élève à M-58.

La composition des éléments de ces ions mesurés à travers une spectrométrie de masse à haute résolution établit qu'ils sont formés par la perte de cétène, acétonyl radical, l'acétone et deux molécules de cétène.

L'ion moléculaire est le précurseur pour tous ces quatre fragments.

Les processus menant à la formation d'ions **a-d** sont montrés dans la *figure 1.7*

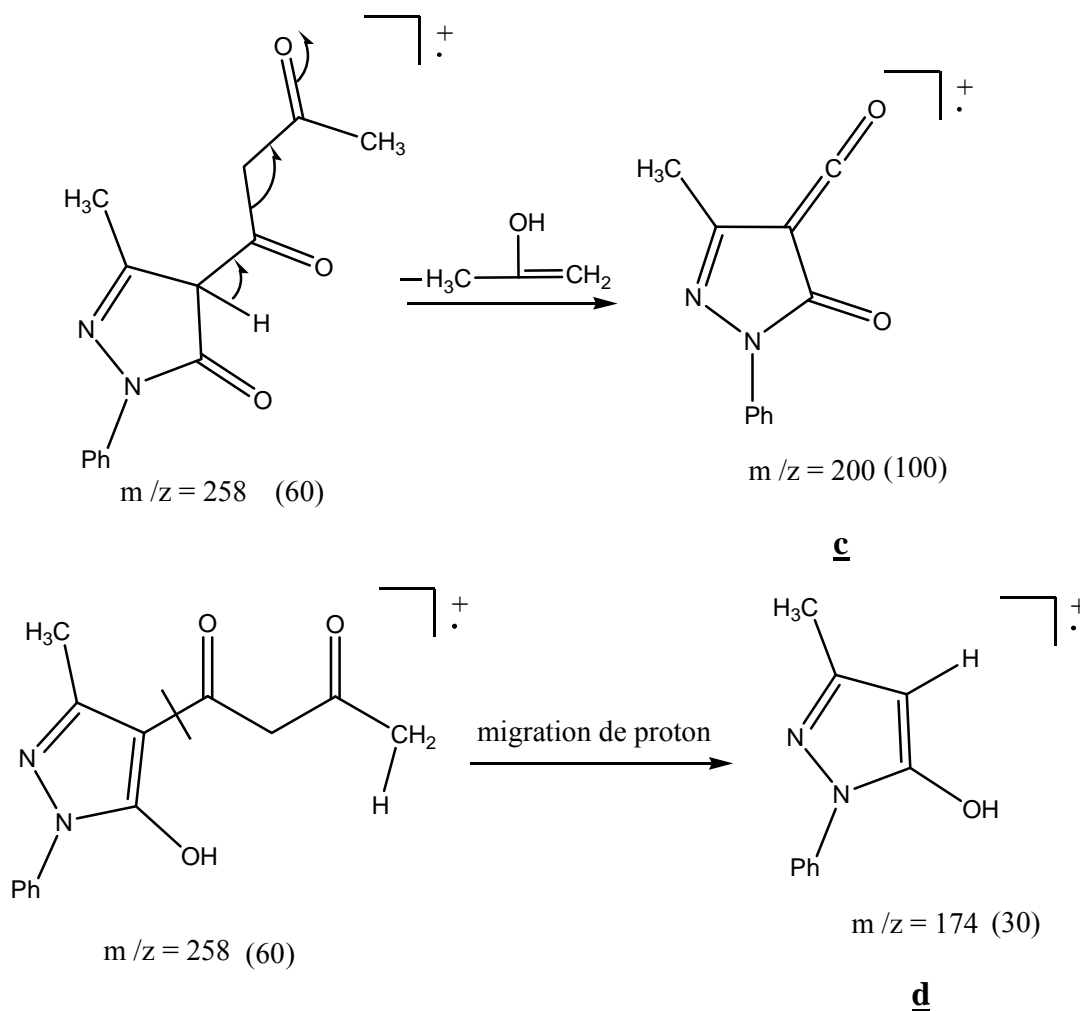


Figure 1.7 : Les fragmentations essentielles du composé **5b**

II.2.4d) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

La réaction conduit à la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one **5b**, qui existe en solution sous deux formes tautomères énolique et cétonique dans le solvant (CDCl₃).

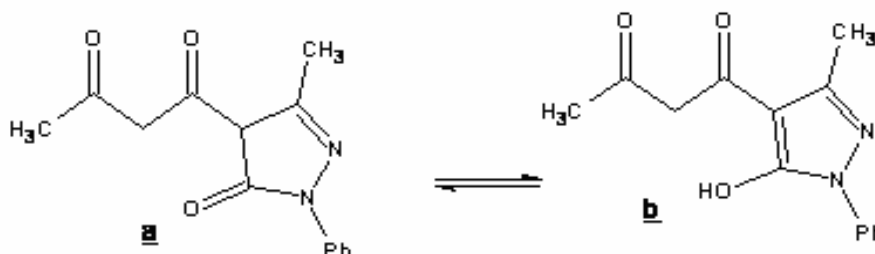


Tableau -I.o- : Les données du déplacement chimique pour la forme énolique et cétonique du composé **5b**

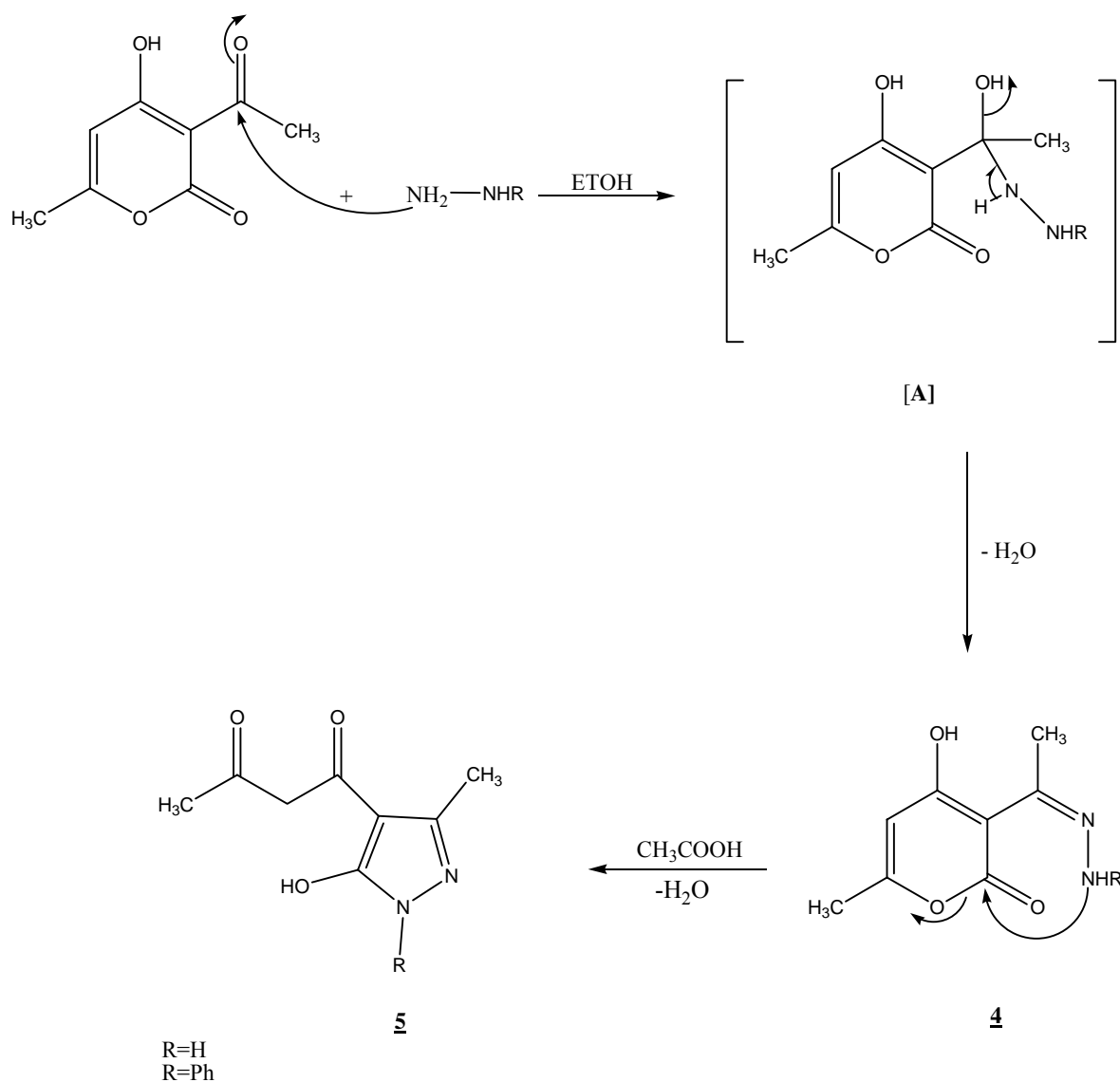
Forme énolique	Forme cétonique
2.13 (s, 3H, CH ₃) en position 9	2.35 (s, 3H, CH ₃) en position 9
2.47 (s, 3H, CH ₃) en position 10	2.47 (s, 3H, CH ₃) en position 10
5.72 (s, 1H, CH) en position 7	3.87 (s, 2H, CH ₂) en position 7
14.8 (s, 1H, OH) en position 5	/

Nous donnons dans le *tableau-I.o-*, les résultats de l'analyse en résonance magnétique nucléaire du proton, ce qui est en accord avec la forme tautomère du composé **5b**, attestées particulièrement par la présence d'un singulet à 5.72 ppm, du au proton méthylénique de la forme énolique et la présence d'un signal à 3.87 ppm attribué au carbone C₇ qui confirme la forme cétonique.

Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé **4a, b** et **5a, b**

La formation du produit 1-alkyl-4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-one **5a, b** peut s'expliquer selon le mécanisme suivant :

Le groupement amino -NH₂ attaque le carbonyle du groupement acétyle de l'acide déhydroacétique **DHA 1**, l'intermédiaire réactionnel [A] résultant par perte d'une molécule d'eau, en conduisant à un composé isolable **4** qui se réarrange à son tour par attaque intramoléculaire sur le carbonyle en position 2 du cycle pyronique. Donne ainsi la naissance du composé **5**.



**Figure 1.8 : Le mécanisme réactionnel pour la formation
Du composé 4a, b et 5a, b**

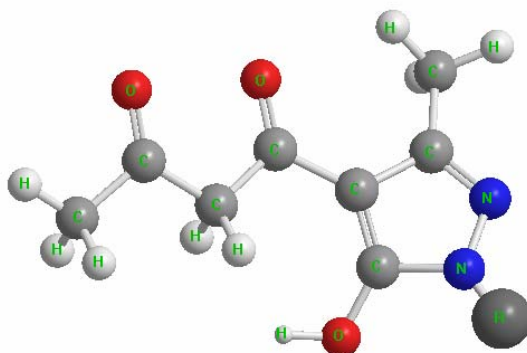
Conclusion :

Les résultats obtenus permettent de confirmer l'intérêt de l'acide déhydroacétique pour la synthèse des composés hétérocycliques dérivés de la pyrone et la 2-pyrazolin-5-ol

La 2-pyrazolin-5-ol synthétisée semble intéressante par la présence d'un groupement acétoacétyle. Nous avons repris cette réaction dans le chapitre suivant pour étudier la réactivité de la 2-pyrazolin-5-one vis-à-vis des amines aliphatiques et aromatiques.

Chapitre II

ÉTUDE DE LA RÉACTIVITÉ DE LA 4-ACETOACETYL-1-ALKYL-5- HYDROXY-3-METHYL-2- PYRAZOLIN-5-OL



VIS-À-VIS DES AMINES BINUCLÉOPHILES

Introduction :

La recherche bibliographique a montré que certains nombres de composés bicycliques renfermant le cycle de la pyrazole associé à un autre hétérocycle, notamment le noyau pyrazolique a été récemment synthétisé [62-66], en raison de l'intérêt thérapeutique que suscitent ces composés, depuis la découverte des propriétés pharmacologiques des pyrazoles [67-68].

Les bipyrazoles et les oxazoles sont généralement préparés par action des amines binucléophiles sur une pyrazolone substituée. Ces produits sont synthétisés par la méthode conventionnelle.

L'action des amines binucléophiles tel que la phénylhydrazine, l'hydrazine hydratée et l'hydroxylamine sur la 4-acetoacetyl-1-alkyl-3-méthyl-2-pyrazolin-5-ol **5a-b** conduit à la formation des composés bicycliques (bipyrazoles, oxazoles) **6a-d**, ces réactions ont fait l'objet de nombreux travaux [69].

Vu l'importance de ces composés, nous avons repris ces réactions mais en utilisant les irradiations aux Micro-ondes (*figure 2.1*).

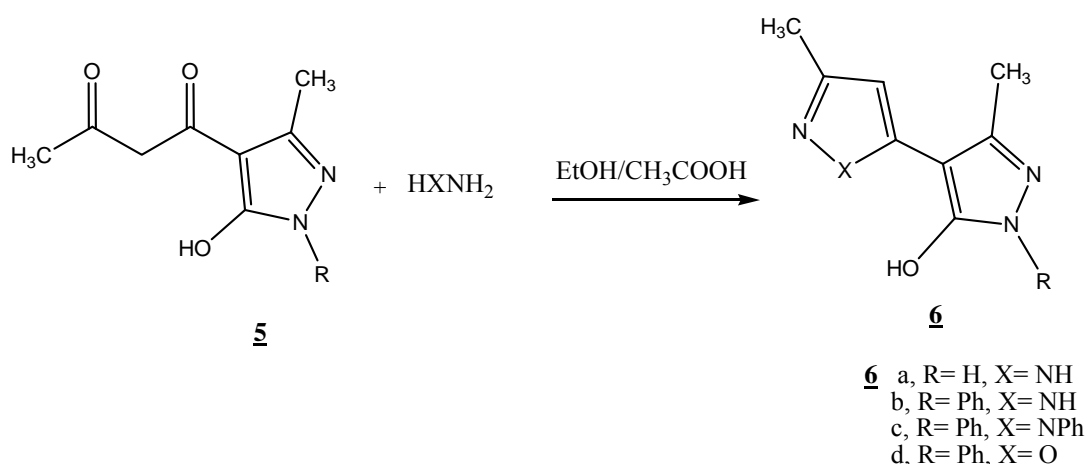


Figure 2.1: La condensation du 4-acetoacetyl-1-alkyl-3-méthyl-2-pyrazolin-5-ol **5a-b** vis-à-vis des amines binucléophiles

L'obtention du produit 1-alkyl-5-hydroxy-3-methyl-4-(1-alkyl-3-methylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-one **6** est expliqué par le mécanisme suivant : dont l'étape initiale correspond à une attaque nucléophile du groupement amine de (HXNH₂) sur le groupement carbonyle en C₈ du groupement acétoacétyle avec perte d'une molécule d'eau donnant naissance à un intermédiaire ouvert [C], qui se cyclise pour donner le produit **6** pyrazolylpyrazole.

Le mécanisme proposé :

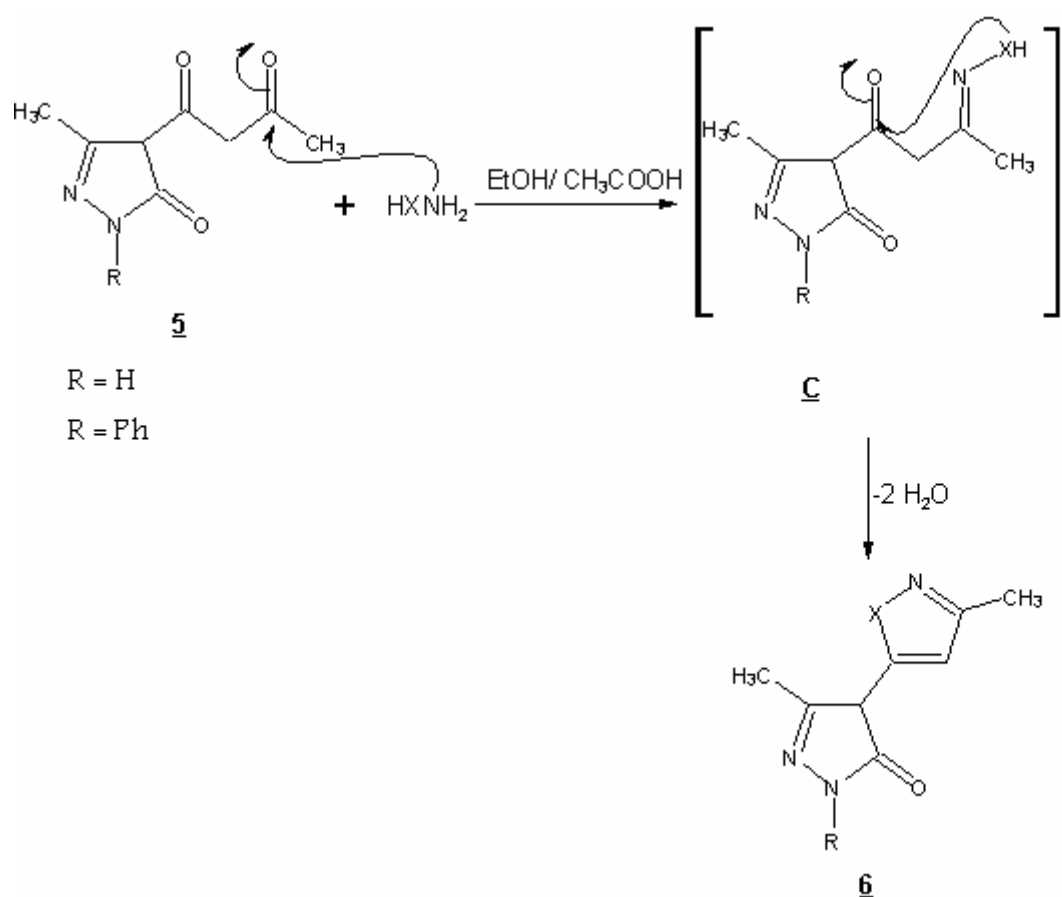


Figure 2.2 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé **6**

La structure du composé **6a-d** a été établie à base des données spectrales RMN ¹H, ¹³C, IR et spectrométrie de masse [57].

II.1) Action de l'hydrazine hydratée sur 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol:

L'étude de l'action de l'hydrazine hydratée sur 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol a été effectuée dans la littérature au reflux d'un mélange d'éthanol et de l'acide acétique.

Nous avons entrepris cette même réaction menée, dans les mêmes conditions de la littérature d'une part et d'une autre part sous irradiation aux micro-ondes.

Nous avons isolé un seul produit 5-hydroxy-3-methyl-4(3-methylpyrazol-5-yl) pyrazole **6a** avec un bon rendement.

Le *tableau -II.a-* suivant regroupe les conditions opératoire selon les deux méthodes de synthèse (conventionnelle et micro-ondes).

Tableau -II.a-: Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

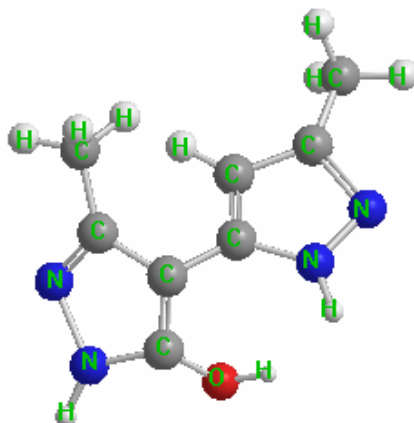
compose	Condition conventionnelle			Condition micro-ondes				
	Temps (h) reflux	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps (min)	E (w)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	Pf (°C)
6a	1	45	260-265	4	450	85	55	260-265

D'après ces résultats, les températures de fusion des deux produits isolés des deux différentes méthodes sont en parfait accord.

Nous avons remarqué, que les rendements obtenus sont comparables, sous le chauffage thermique et sous irradiation aux micro-ondes avec solvant.

Il est notable qu'après 4 min sous irradiation aux micro-ondes la réaction est totale.

La structure proposée par la littérature est la suivante :



5-hydroxy-3-methyl-4(3-methylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-ol: 6a

La bipyrazole a été synthétisée et caractérisée par son point de fusion, nous donnons ci-dessous les caractéristiques mentionnées dans la littérature [57].

II.1.1a) Etude en Infrarouge :

On observe une bande d'absorption intense à 1610 cm^{-1} caractéristique au groupement C=O, d'autre à $1635,3\text{ cm}^{-1}$ et $1367,85\text{ cm}^{-1}$ qui caractérisent respectivement les fonctions C=N et =C-N et une bande à $3446,14\text{ cm}^{-1}$ a été attribuée au groupement O-H.

II.1.1b) Analyse élémentaire :

L'analyse élémentaire conforme à la formule brute : $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$

Calculé : C, 53.92 ; H, 5.65 ; N, 31.44.

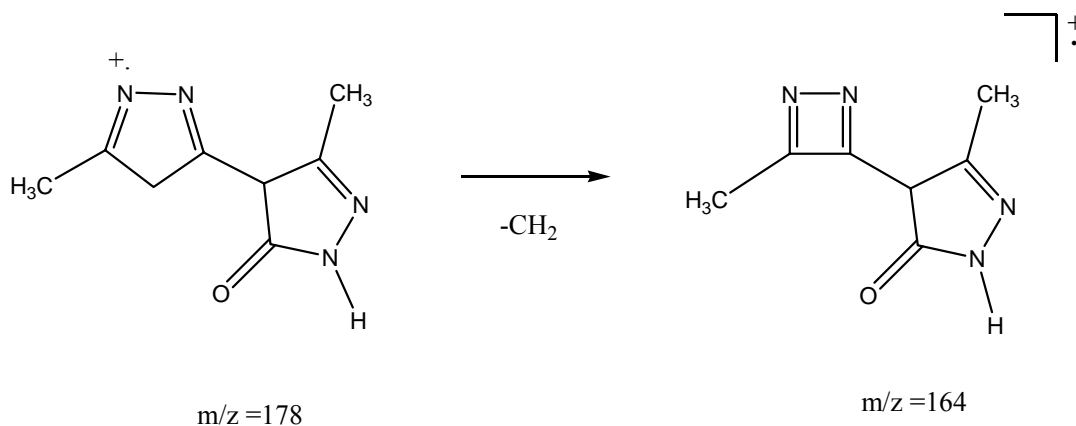
Trouvé : C, 53.94 ; H, 5.65, N ; 31.47.

II.1.1c) Etude par spectrométrie de masse :

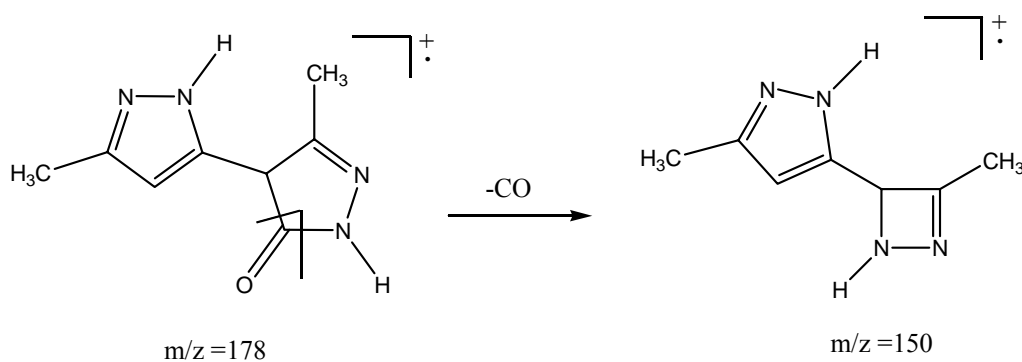
Nous avons attribué les masses aux fragments ioniques suivants :

Le pic moléculaire correspond à $m/z=178$ (30) qui peut conduire à la formation d'un pic à $m/z=164$ (15), implique le départ d'un fragment neutre de CH_2 .

La formation de ce fragment est :

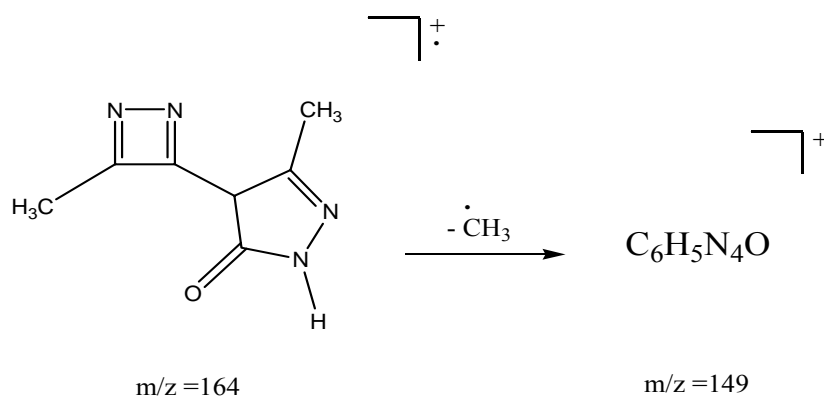


La formation du pic à $m/z=150$ (20) s'explique par une perte d'un fragment neutre de monoxyde de carbone CO à partir de l'ion moléculaire.

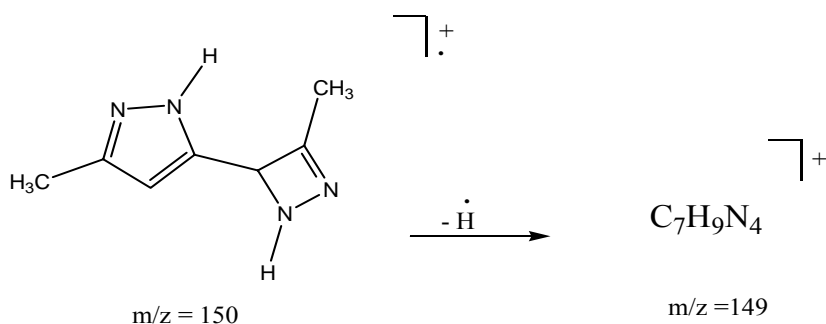


Nous remarquons la formation du pic à $m/z = 149$ (20) deux formes possibles :

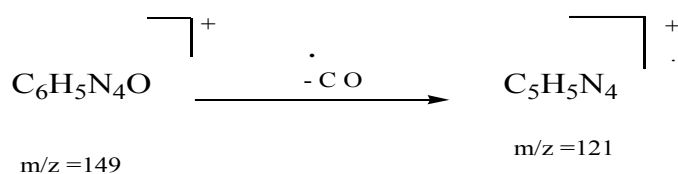
La première forme :



La deuxième forme :

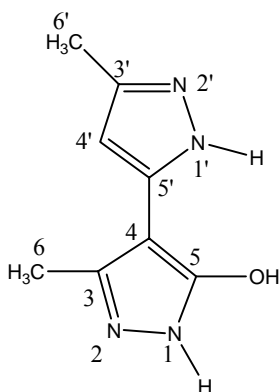


Le pic à $m/z = 149$ (20) lui-même peuvent donner un pic à $m/z = 121$ (10).



II.1.1d) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton :

Le *tableau -II.b-* résume les résultats obtenus de l'analyse en résonance magnétique du proton dans le solvant d_6 -DMSO.



3-methyl-4-(3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-pyrazol-5-ol: 6a

Tableau -II.b- : Les données de spectre de RMN ^1H du composé 6a

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de Proton	multiplicité	Attribution
2.18	3	s	C_6
2.37	3	s	$\text{C}_{6'}$
6.35	1	s	$\text{C}_{4'}$

Le spectre RMN ^1H montre l'apparition des signaux caractéristiques aux groupements CH et CH_3 respectivement à 6.35 et 2.37 ppm.

À 2.18 ppm un singulet qui correspond aux protons CH_3 situé en position 6 de l'hétérocycle, confirme la conservation du cycle pyrazolique.

II.2.2) Action de l'hydrazine hydratée sur 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2- pyrazolin-5-ol:

Un mélange équimolaire du composé **5b** et de l'hydrazine hydraté dans une solution d'éthanol- acide acétique. Cette réaction a été menée dans les mêmes conditions de la littérature d'une part et d'autre part sous irradiation aux micro-ondes (*tableau -II.c-*).

Nous avons isolé un seul produit, la 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-ol **6b** avec un meilleur rendement.

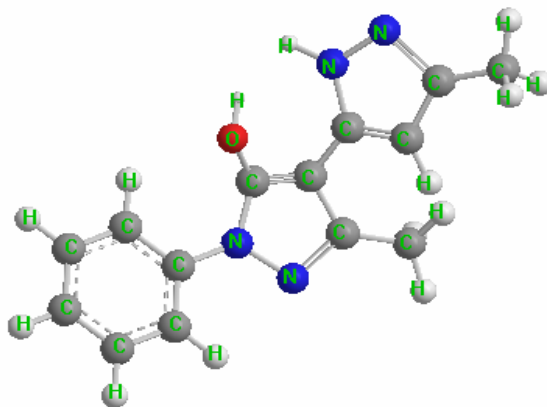
Les températures de fusion des deux produits isolés des deux différentes méthodes sont en parfait accord.

Tableau -II.c- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-onde

Composé	Condition Conventionnel			Condition Micro-ondes				
	Temps (h) reflux	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps (min)	E (w)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	Pf (°C)
6b	1	45	135-138	12	200	78	60	135-138

La méthode d'activation non classique, permet d'améliorer le rendement de la réaction de condensation de **5b** avec l'hydrazine hydraté pour mener au bipyrazole **6b**.

La structure spatiale du composé **6b** proposée par la littérature est la suivante :



5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-ol : 6b

II.2.2a) Etude en spectroscopie ultraviolet :

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile, montre une seule bande d'absorption à :

$$\epsilon = 250.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.419$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

II.2.2b) Etude en spectroscopie IR :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1622.57 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle ($\text{C}=\text{O}$), apparition d'une bande à 1663.58 cm^{-1} caractérise la fonction $\text{C}=\text{N}$, d'autre bande à 3252.35 cm^{-1} a été attribuée au liaison N-H et une bande d'absorption à 3419.28 cm^{-1} caractérise le groupement O-H.

II.2.2c) Analyse élémentaire :

L'analyse élémentaire de ce dernier conforme à la formule brute $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}$

Calculé : C, 66.12% ; H, 5.55% ; N, 22.03%

Trouvé : C, 66.10 %; H, 5.50% ; N, 22.06%

II.2.2d) Etude en Spectrométrie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 254$ (55) correspondant à l'ion moléculaire confirme la formation du bipyrazole. L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence le fragment essentiel de **a** à partir de l'ion moléculaire :

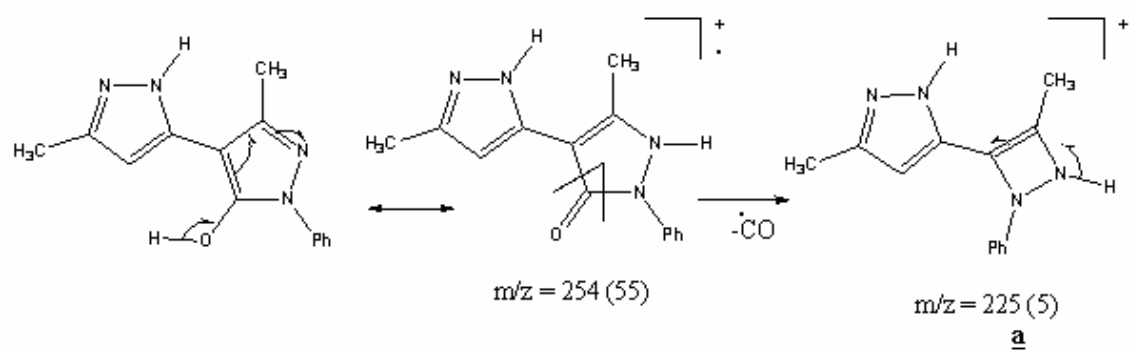
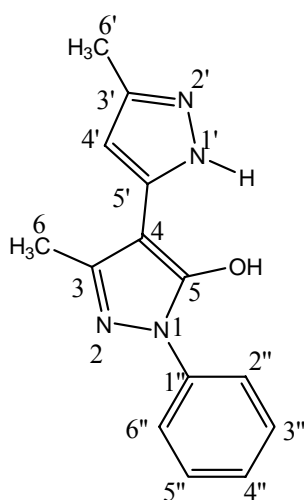


Figure 2.3 : Le fragment essentiel à partir de l'ion moléculaire

II.2.2e) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le DMSO- d_6 met en évidence la structure du composé **6b**, le *tableau -II.d-* regroupe les résultats de cette analyse :



3-méthyl-4-(3-méthyl-1H-pyrazol-5-yl)-1-phényl-1H-pyrazol-5-ol : 6b

Tableau -II.d- : Les données de spectre RMN ^1H du composé 6b

Déplacement Chimique en (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.28	3	s	C ₆
2.42	3	s	C _{6'}
6.35	1	s	C _{4'}
7.21	5	m	Ph

La structure du composé **6b** est confirmée par le déplacement chimique du proton en position 4' et 6' de la pyrazol-5yl. (Singulet à 6.35 et 2.42 ppm).

Cette résonance s'explique le mécanisme de la réaction.

II.2.2f) Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du ¹³C :

L'interprétation de spectre RMN ¹³C réalisé dans le DMSO-d₆ est résumée dans le *Tableau -II.e-* .

Tableau -II.e- : Les données de spectre RMN ¹³C de composé 6b

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
10.4	C _{6'}	126.3	C _{4''}
11.3	C ₆	128.7	C ₃ "C _{5''}
97.4	C ₄	136.2	C _{1''}
101.6	C _{4'}	140.4	C _{5'}
121.0	C _{3'}	143.7	C ₃
120.2	C _{2''} C _{6''}	159.3	C ₅

L'interprétation du spectre RMN ^{13}C confirme la présence de la double liaison 4'-5' sur la pyrazol-5-yl et la présence d'un déplacement chimique du carbone C_5 à 159.3 ppm est compatible avec la forme énolique.

II.3) Action de la phénylhydrazine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-ol

Un mélange équimolaire du composé **5b** et de la phénylhydrazine est porté sous irradiation aux micro-ondes à 150 pendant 9 min dans l'éthanol. On isole un seul produit 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-1-phenylpyrazol-5-yl) pyrazole **6c** avec un bon rendement (*tableau -II.f-*).

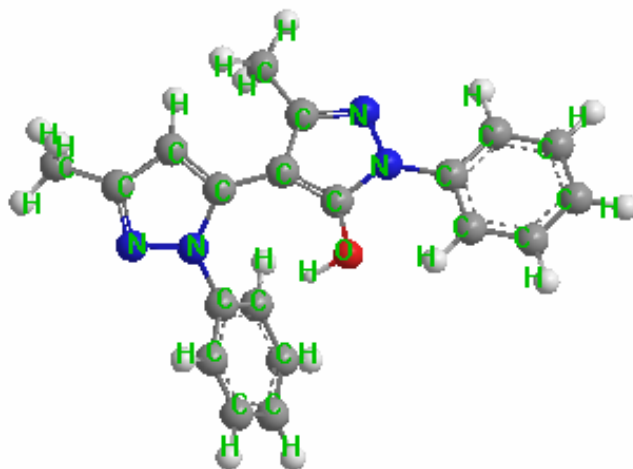
Tableau -II.f- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-onde

composé	Condition conventionnel			Condition micro-ondes				
	Temps (h) reflux	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps (min)	E (w)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	Pf (°C)
6c	3	76	260-265	9	150	73	80	260-265

Nous avons remarqué, que les rendements obtenus sont comparables, selon le chauffage thermique et le chauffage sous irradiation aux micro-ondes avec solvant.

Il est notable que la formation du bipyrazole **6c**, à partir du 2-pyrazolin-5-ol avantageusement sous micro-ondes en 9 min avec l'éthanol- acide acétique sous irradiation aux micro-ondes, alors que les conditions de chauffage conventionnel nécessitent 3 heures.

La structure spatiale du composé **6c** proposé par la littérature est la suivante :



5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-1-phenylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-ol : **6c**

II.3.3a) Étude en spectrométrie ultraviolette :

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile, montre une seule bande d'absorption à :

$$\epsilon = 250.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 1.045$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

II.3.3b) Étude en spectroscopie IR :

On observe une bande d'absorption intense à 1685 cm^{-1} caractérise au groupement C=O, D'autre à 1643 cm^{-1} et 1368 cm^{-1} qui caractérisent respectivement les fonctions C=N et =C-N et une bande à 3446.14 cm^{-1} a été attribuée au groupement O-H.

II.3.3c) Analyse élémentaire :

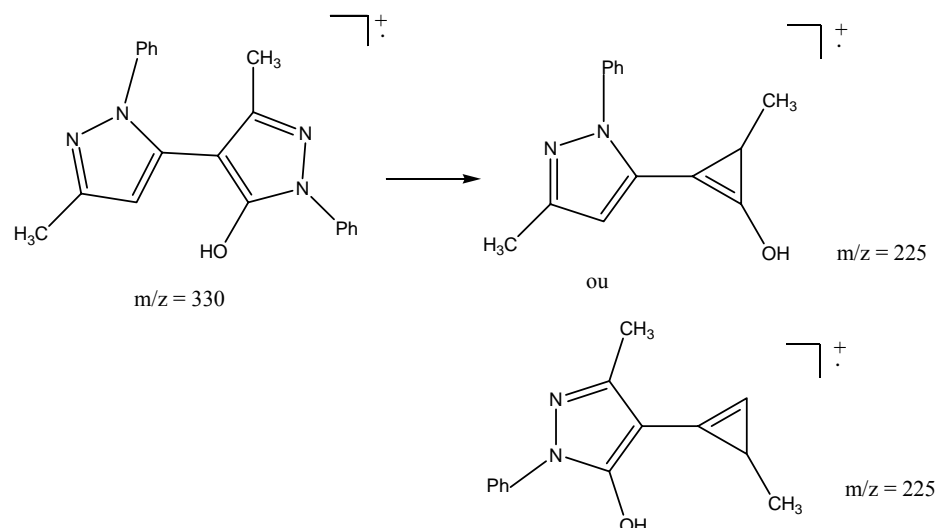
L'analyse élémentaire de ce dernier confirme à la formule brute $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}$

Calculé : C, 72.71% ; H, 5.49% ; N, 16.96%

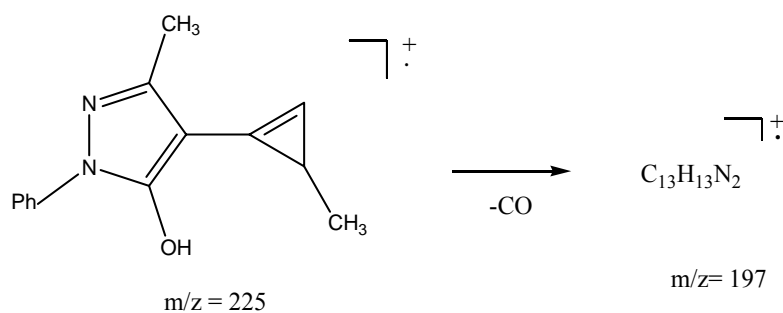
Trouvé : C, 77 % ; H, 5.58% ; N, 16.80%.

II.3.3d) Étude en Spectrométrie de masse :

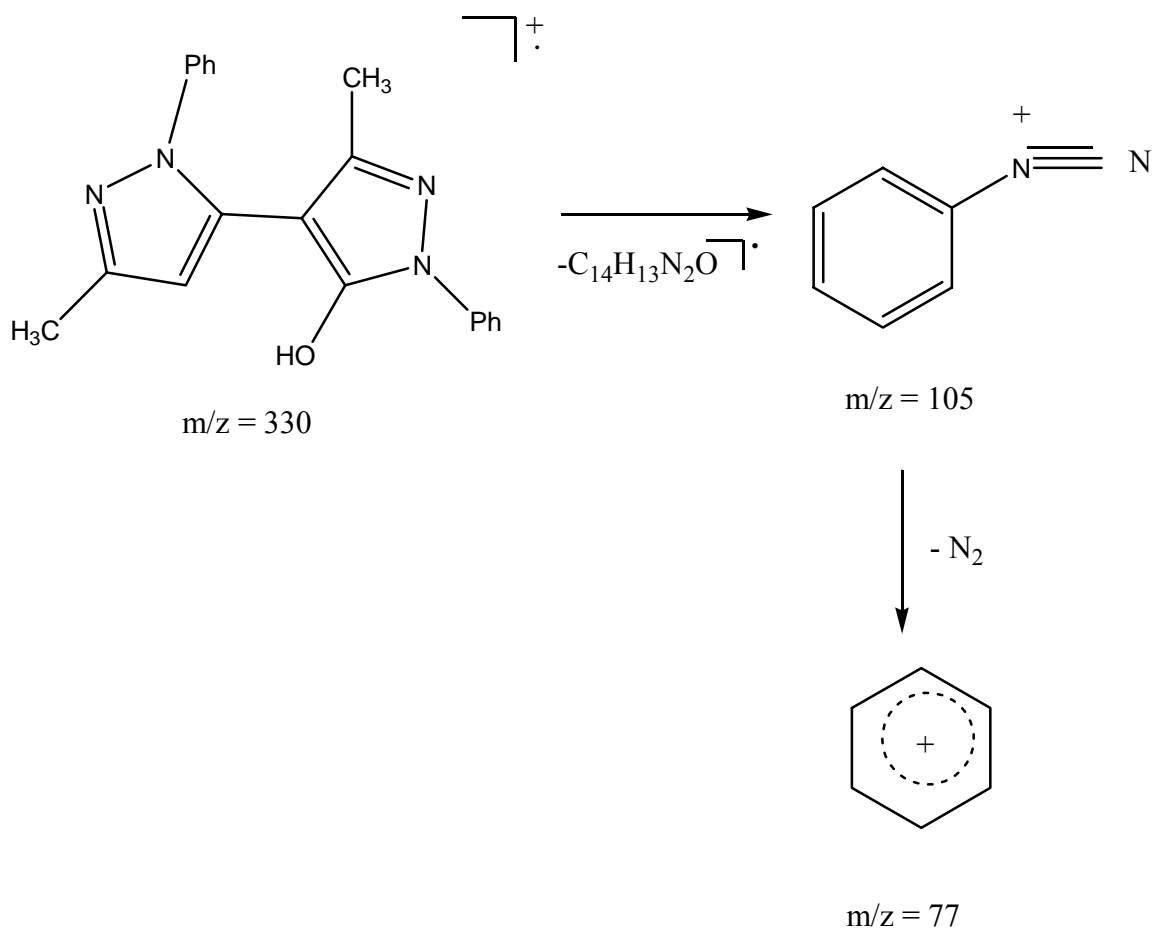
L'apparition du pic à $m/z = 330$ (100) correspondant à l'ion moléculaire, une fragmentation caractéristique de l'ion moléculaire à $m/z = 225$ (10) a été relevée sous deux formes.



Le pic à $m/z = 225$ (10) lui-même peut être à l'origine d'un fragment de $m/z = 197$ (50) par le départ de CO.

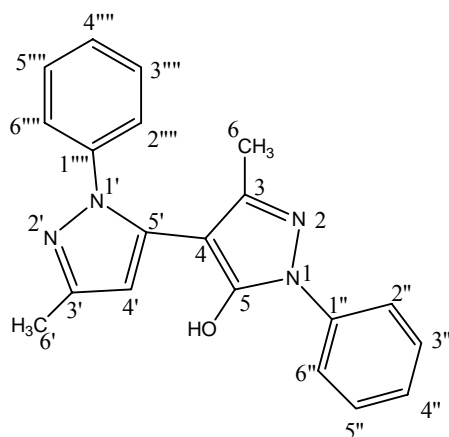


L'ion moléculaire à $m/z = 330$ (100) peut être à l'origine du fragment de $m/z = 105$ (10), qui est lui-même donne lieu au fragment de $m/z = 77$ (60).



II.3.3e) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le tableau suivant résume les résultats obtenus de l'analyse en résonance magnétique du proton du composé 6 dans le solvant d_6 -DMSO.



5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-1-phenylpyrazol-5-yl) pyrazol-5-ol : 6c

Tableau II.g- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 6c

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
1.77	3	s	C ₆
2.29	3	s	C _{6'}
6.31	1	s	C _{4'}
7.24-7.66	10	m	Ph

La structure du composé 6c est confirmée par le déplacement chimique du proton en position 4' et 6' de la pyrazol-5yl. (Singulet à 6.31 et 2.29 ppm).

II.3.3f) Étude en résonance magnétique nucléaire ¹³C :

Le spectre RMN ¹³C réalisé dans le DMSO-d₆, les déplacements chimiques des signaux observés sont reportés dans le *tableau -II.h-* suivant :

Tableau -II.h- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 6c

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
12.9	C _{6'}	129.2	C _{3''} , C _{5''} , C _{3''''} , C _{5''''}
13.8	C ₆	134.6	C _{1''} , C _{1''''}
97.2	C _{4'}	140.7	C _{5'}
109.8	C ₄	147.3	C _{3'}
123.8	C _{2''} , C _{6''} , C _{2''''} , C _{6''''}	148.6	C ₃
127.0	C _{4''} , C _{4''''}	159.0	C ₅

L'interprétation du spectre RMN ^{13}C devrait nous permettre d'une part, de confirmer la position de double liaison 4'-5' sur la pyrazol-5-yl, d'autre part la présence d'un déplacement chimique du carbone C_5 à 159.0 ppm est compatible avec la présence d'une forme énolique.

II.4) Action de l'hydroxylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2- pyrazolin-5-ol:

L'étude de l'action d'hydroxylamine sur **5b** a été citée dans la littérature et qui s'effectue au reflux d'un mélange éthanol- acide acétique (50%/50%).

Nous avons entrepris cette même réaction dans les mêmes conditions de la littérature d'une part et d'une autre part sur support solide (alumine acide) sans solvant sous irradiations aux micro-ondes

Après lavage à l'éthanol chaud nous avons récupéré à partir de la deuxième méthode un produit poudreux avec un bon rendement. Les températures de fusion des deux produits isolés des deux méthodes sont en parfait accord (*tableau -II.i*).

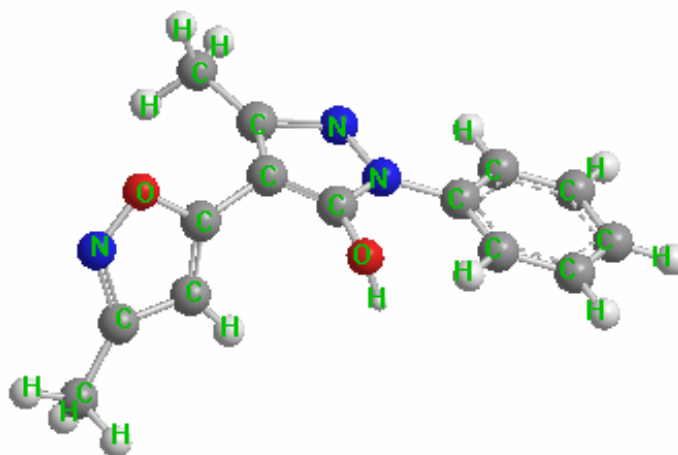
Tableau-II.i- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes (sans solvant)				
	Temps (h) reflux	Rdt (%)	Pf (°C)	Temps (min)	E (w)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	Pf (°C)
6d	2	65	126-200	11	450	96.5	72	126-200

Les rendements obtenus sont comparables, selon le chauffage thermique et le chauffage sous irradiations aux micro-ondes à sec.

La méthode d'activation non classique, permet de réduire le temps de réaction. La réaction de condensation de **5b** avec l'hydroxylamine nécessite 9 minutes aux micro-ondes pour mener au oxazole **6d**.

La structure proposée par la littérature est la suivante :



3-methyl-4-(3-methylisoxazol-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol : 6d

II.4.4a) Étude en spectrophotométrie ultraviolette :

Le spectre UV, les produits ont été dilués dans l'Acétonitrile. Le spectre montre trois bandes d'absorption à

$$\lambda = 233.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.873.$$

$$\lambda = 309.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.596$$

$$\lambda = 349.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.565$$

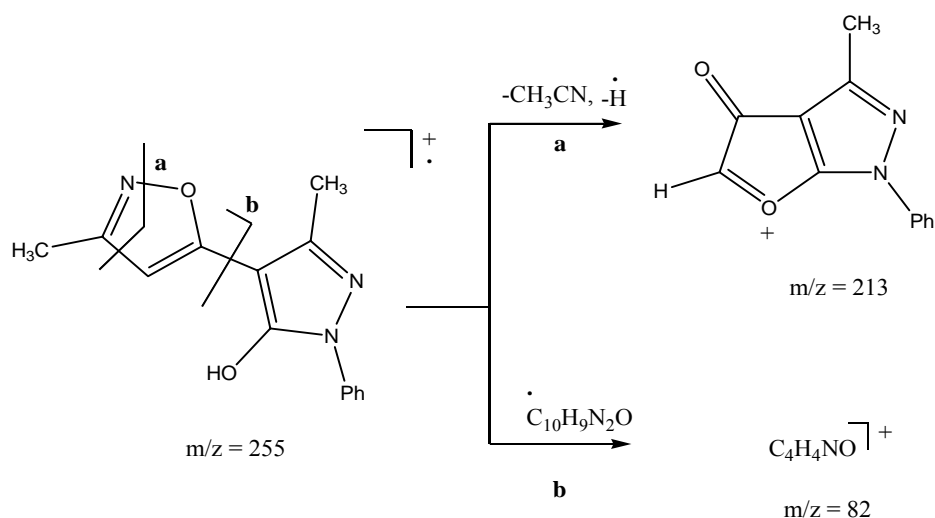
Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

II.4.4b) Étude en spectroscopie IR :

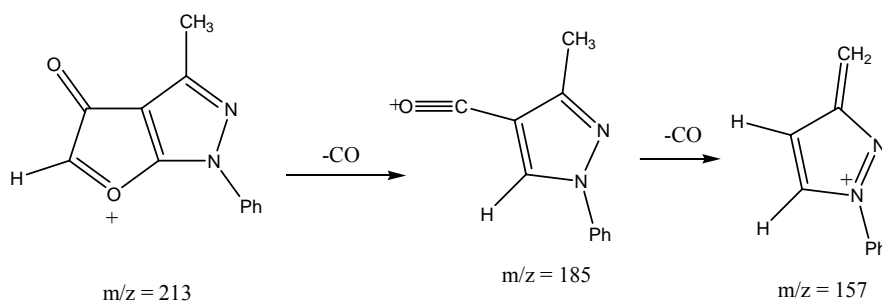
Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1684.6 cm^{-1} caractérise au groupement C=O, la présence d'une bande à 1663 cm^{-1} a été attribuée au groupement N=C, et l'apparition d'une bande à 3451 cm^{-1} qui caractérise le groupement O-H.

II.4.4c) Étude en spectrométrie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 255$ (100) correspondant à l'ion moléculaire qu'est le pic de base, le spectre relève deux pic à $m/z = 213$ (12.85) et à $m/z = 82$ (15.71), leurs fragments peuvent se formé respectivement après le départ de (CH_3CN , H radical et de 5-pyrazolyl, qui résulte d'une rupture homolytique.

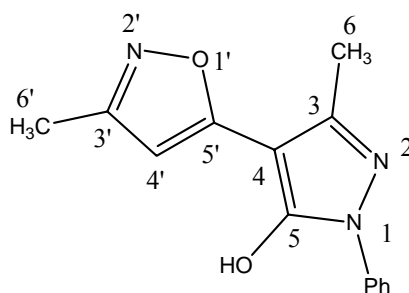


Le pic à $m/z = 213$ (12.85) peut être à l'origine, les pics correspondants à la perte de deux molécules de CO , sont respectivement à $m/z = 185$ (7.85) et $m/z = 157$ (5).



II.4.4d) Etude en résonance magnétique nucléaire de proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le DMSO- d_6 met en évidence la structure du composé **6d**. Le *tableau -II.j-* résume les résultats suivants :



3-methyl-4-(3-methylisoxazol-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol : **6d**

Tableau -II.j- : Les données de spectre RMN ^1H du composé **6d**

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.31	3	s	C _{6'}
2.56	3	s	C ₆
6.56	1	s	C _{4'}
7.34-7.66	5	m	Ph

L'examen du spectre de résonance nucléaire du proton donne :

- ❖ Le signal au proton -C-H en C_{4'} du cycle isoxazol-5-yl
- ❖ Le signal au proton -CH₃ en C₆ du cycle 5-pyrazole.
- ❖ Les signaux aux protons aromatique (-Ph).

II.4.4e) Étude en résonance magnétique nucléaire de carbone :

L'analyse du spectre RMN ^{13}C réalisé dans le DMSO- d_6 , la structure du composé **6d** est mise en évidence par les résultats obtenus qui sont résumés dans *le tableau -II.k-*

Tableau- II.k- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 6d

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
11.3	C _{6'}	129.3	C _{3''} , C _{5''}
12.5	C ₆	138.0	C _{1''}
94.9	C ₄	146.3	C ₃
99.2	C _{4'}	158.6	C _{3'}
120.7	C _{2''} , C _{6''}	159.5	C ₅
126.3	C _{4''}	164.2	C _{5'}

Les spectres RMN ¹H et RMN ¹³C attestent la présence d'un cycle pyrazolique par simple comparaison avec le spectre de réactif de départ.

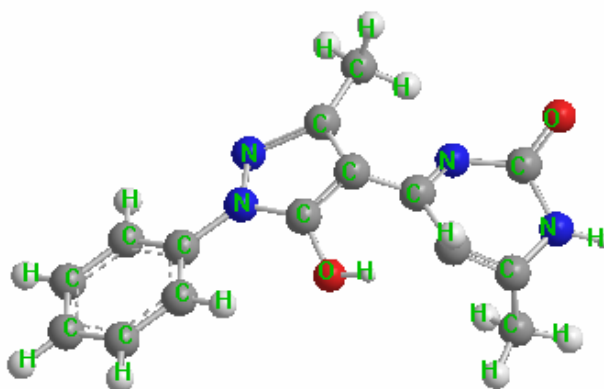
II.4.5) Réactivité du composé 5b avec l'urée :

Dans le cadre de l'étude des dérivés pyrazolique, nous nous sommes intéressés à la synthèse de la 4-méthyl-6(3-méthyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) pyrimidin-2(5H)-one 7, qui est obtenue par l'action du composé 5b avec l'urée dans l'éthanol selon les deux approches de synthèse.

- ❖ Par la méthode conventionnelle, le mélange équimolaire de 5b et l'urée est porté au reflux de l'éthanol pendant 3 heures.
- ❖ Dans la deuxième méthode, nous avons remplacé le chauffage thermique par l'irradiation aux micro-ondes pendant 18 min à 300W.

Nous avons isolé un seul produit, le test de température de fusion et de CCM relève la formation de même produit selon les deux méthodes de chauffage utilisé.

Sa structure spatiale est représentée ci-dessous :



**4-methyl-6(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)
pyrimidin-2(5H)-one : 7**

II.5.3.1a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une bande d'absorption à :

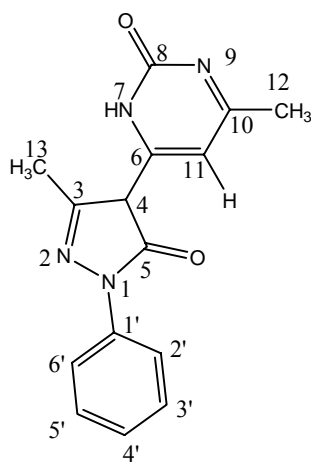
$$\epsilon = 373.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 10.0$$

II.5.3.1b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

Le spectre IR réalisé, présente une large bande apparaît à $3449,34 \text{ cm}^{-1}$ caractérise le groupement hydroxyle, une bande à $3118,60 \text{ cm}^{-1}$ caractérise le groupement N-H et une bande intense à $1633,38 \text{ cm}^{-1}$, cette bande est caractéristique au groupement carbonyle, d'autre bande à $1638,57 \text{ cm}^{-1}$ a été attribuée au groupement C=N.

II.5.3.1c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le chloroforme donne les résultats suivants :



**4-methyl-6(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) pyrimidin-
2(5H)-one : 7**

Tableau -II.l- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 7

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.109	3	m	C ₁₃
2.459	3	m	C ₁₂
3.887	1	m	C ₁₁
5.699	1	m	C ₄
7.296-7.821	5	m	Ph
14.866	1	s	NH

L'analyse du spectre montre la présence d'un groupement N-H qui est caractérisé par un singulets à 14.866 ppm. L'étude de RMN du proton est en faveur de la structure : La 4-méthyl-6(3-méthyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazol-4-yl) pyrimidin-2(5H)-one.

II.5.3.1d) Étude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ¹³C réalisé dans le chloroforme représente les résultats suivants :

Tableau -II.m- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 7

Déplacement chimique en ppm	Attribution	Déplacement chimique en ppm	Attribution
15.597	C ₁₂	137.244	C _{1'}
22.455	C ₁₃	147.130	C ₃
54.886	C ₄	158.691	C ₈
96.822	C ₁₁	169,464	C ₆
120.952	C _{2', C_{6'}}	181.281	C ₁₀
126.961	C _{4'}		
129.144	C _{3', C_{5'}}	C ₅	188.540

La structure du composé **7** est confirmée par son spectre RMN ^{13}C qui met en évidence l'existence d'un groupement carbonyle à 158.691 ppm qui correspond à l'atome de carbone 8 et l'absence des deux groupements carbonyles qui caractérisent aux carbones 6 et 10.

Les résultats obtenus à partir de la réaction de **5b** avec l'urée permet de proposer un mécanisme expliquant la formation du composé **7**.

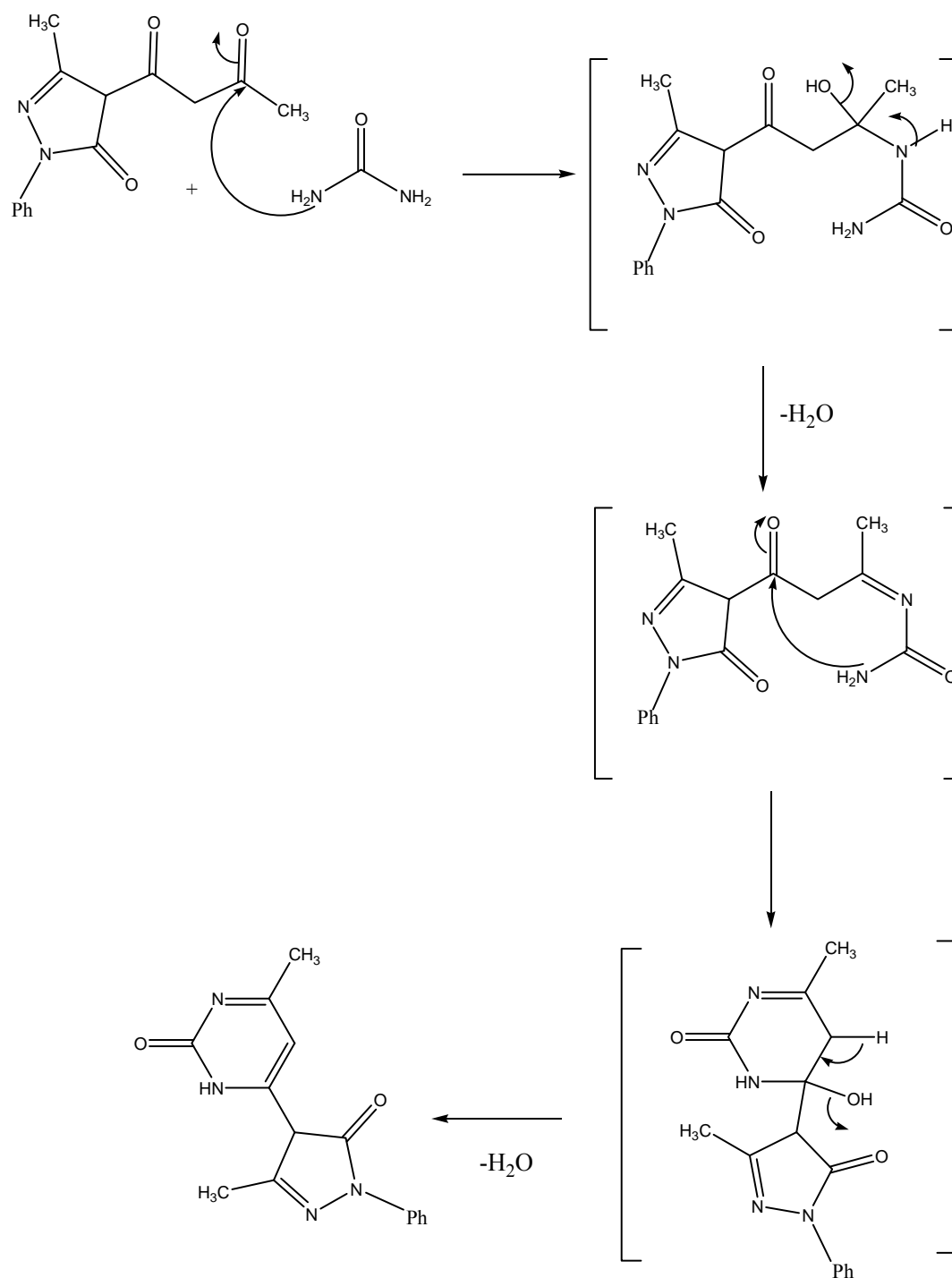


Figure 2.4 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé **7**

Conclusion :

Nous pensons avoir contribué à élucider deux points importants :

1) Nous avons adopté des conditions opératoires nouvelle, qui nous ont permis d'orienter notre réaction vers la formation au produit d'hétérocyclisation sous irradiations aux micro-ondes avec un meilleur rendement.

Les absorptions caractéristiques des spectres ultraviolets des dérivés pyrazolin-5-one sont mesurées, l'absorption dans l'intervalle 220-250nm observé avec tous les pyrazolones est généralement attribuée au groupement carbonyle (CO).

2) La structure de bipyrazole du produit obtenu par le traitement de **DHA 1** avec le phényle hydrazine a été rétablie, en corrigeant les résultats erronés rapportés dans la littérature en 1973 [23]. **Figure : 2.5**

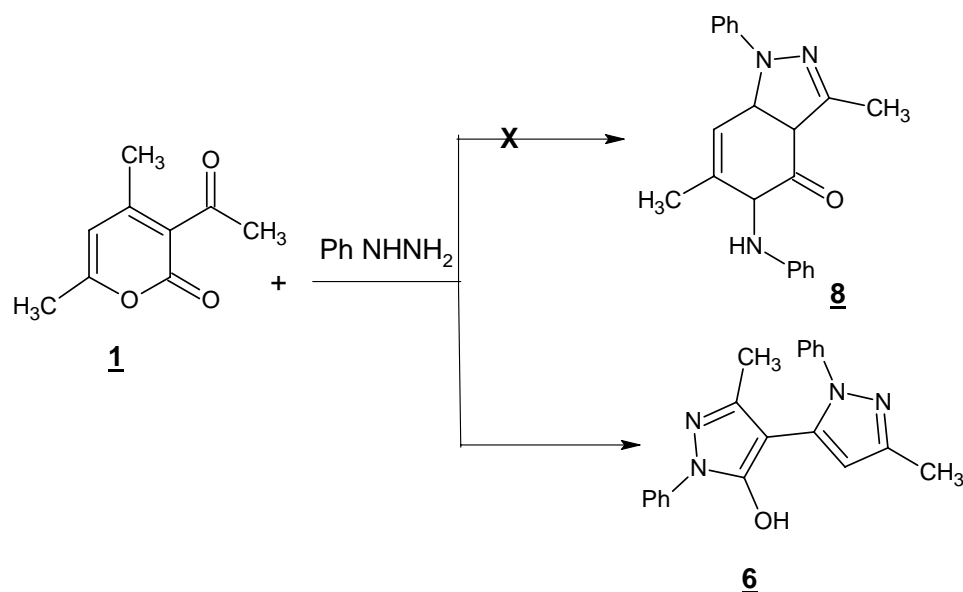


Figure 2.5 : La structure de bipyrazole du produit obtenu par le traitement de DHA 1 avec le phényle hydrazine

II.5) Action des amines aliphatiques et aromatiques sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-alkyl-2-pyrazolin-5-ol

Il a été montré récemment que la 5-pyrazolone joue un rôle très important dans le domaine biologique et pharmacologique [67-68]. La synthèse et la réactivité des dérivés du 5-pyrazolone ont été particulièrement enrichies par les travaux des équipes d'organiciens [70], leurs résultats permettent de mieux comprendre la chimie de cette classe de composés.

Pour notre part, après avoir synthétisé la **5a** et **5b**, il nous a paru nous intéressent d'étudier la réactivité du pyrazolone vis-à-vis des agents nucléophiles, nous avons envisagé de mettre en jeu le groupement carbonyle en position 9.

La condensation du **5a-b** vis-à-vis des amines primaires aliphatiques et aromatiques n'a pas été décrite dans la littérature.

D'après notre étude de la réactivité du composé **5b** avec la phényle hydrazine et l'hydroxylamine, le premier site d'attaque est en position C₈, ce qui donne la légitimité de proposer le schéma suivant :

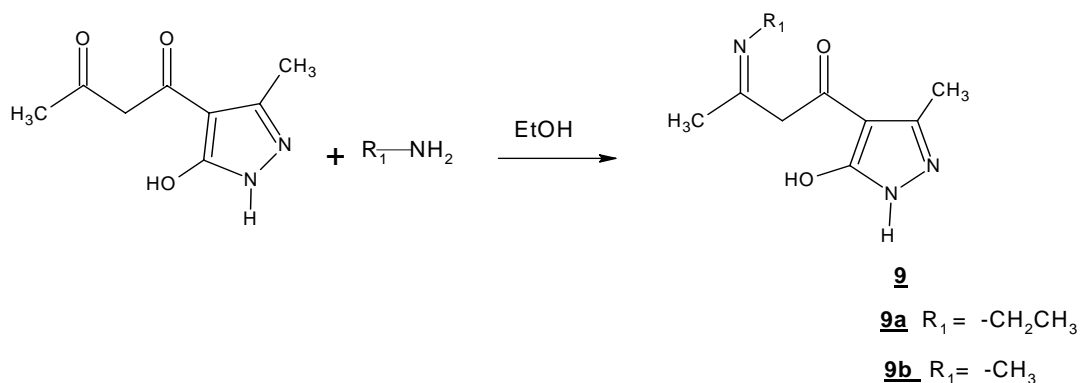


Figure 2.6 : La condensation de la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-alkyl-2-pyrazolin-5-ol vis-à-vis des amines primaires

II.5.1) Réactivité du composé 5a avec les amines aliphatiques :

II.5.1.1) Action d'éthylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol :

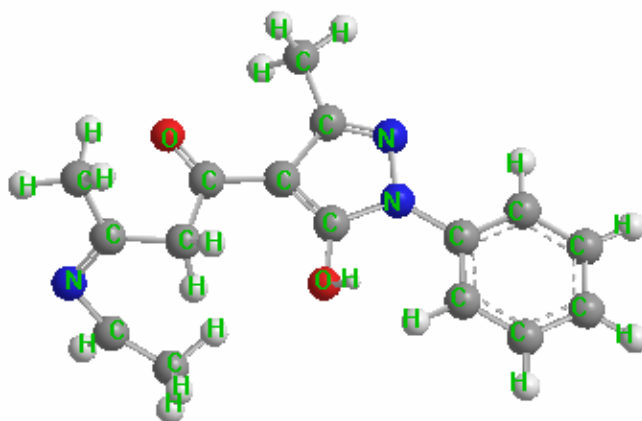
Nous avons réalisé la réaction de condensation de l'éthylamine avec le composé 5a (mole à mole) d'une solution d'éthanol au reflux pendant 4 heures, ce même mélange a été soumis sous irradiations aux micro-ondes à 225W pendant 10 min (*Tableau -II.n-*)

Tableau -II.n- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

composé	Conditions conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Temps (h) Reflux	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>9a</u>	4	25.0	273-275	10	225	67	30	273-275

Les rendements selon les deux approches sont comparables, Il est remarquable que l'activation par micro-ondes permette de réduire le temps de réaction.

La structure du composé 9a est représenté ci dessous :



4-(3-ethylamino-1-oxo) -5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5- pyrazolin-5-ol: 9a

II.5.1.1a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile représente deux bandes d'absorption

$$\epsilon = 392.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.692$$

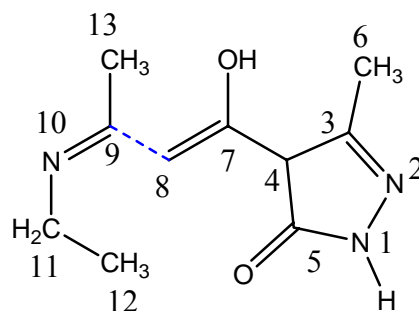
$$\epsilon = 411.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.415$$

II.5.1.1b) Étude en spectroscopie infra rouge :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1622.57 cm^{-1} caractérise le groupement carbonyle (C=O), apparition d'une bande à 1633.58 cm^{-1} caractérise la fonction C=N, d'autre bande à 3252.35 cm^{-1} a été attribuée au liaison N-H et une bande d'absorption à 3419.28 cm^{-1} caractérise le groupement O-H.

II.5.1.1c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le chloroforme est indiqué dans le tableau suivant :



4-(3-ethylamino-1-oxo) -5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5- pyrazolin-5-ol: 9a

Tableau -II.o- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 9a

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
1.25-163	9	s	C ₁₃ C ₁₂ C ₆
2.249	2	q	C ₁₁
2.817	1	s	C ₈
5.912	1	s	C ₄
16.639	1	s	OH

Le spectre RMN ¹H du composé 9a montre :

La présence d'une seule forme, les signaux observés sont au nombre de cinq et leurs intégration est compatible avec le nombre total de la molécule.

La présence des signaux caractéristique de 9a à 1.25 ppm qui correspond aux 9 protons de méthyle, aux protons de carbone C₄, C₈ respectivement à 5.91 et 2.817 ppm confirme la structure de ce composé .

II.5.1.1d) Étude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ¹³C réalisé dans le chloroforme met en évidence la structure du composé 9a d'une façon non ambiguë. Tous ces résultats sont donnés dans *le tableau. -II.p-*

Tableau -II.p- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 9a

Déplacement chimique ppm	Attribution	Déplacement chimique ppm	Attribution
16.672	C ₆	162.440	C ₈
20.165	C ₁₂	164.989	C ₃
29.700	C ₁₃	171.254	C ₅
49.400	C ₁₁	179.624	C ₉
103.920	C ₄	196.753	C ₇

Le spectre RMN ^{13}C du composé **9a** montre :

L'absence d'un groupement carbonyle en position 9 et l'apparition des deux pics respectivement à 49.4, 20.165 ppm qui sont attribués à CH_2 et CH_3 . Qui confirme la structure de ce composé.

Les résultats confirment que la structure de la pyrazolone synthétisée existe en solution sous cette forme tautomère.

II.5.1.2) Action de méthylamine sur la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-ol :

Un mélange équimolaire du composé **5a** avec le méthylamine dans l'éthanol est porté selon les deux méthodes de chauffage (conventionnel et micro-ondes), nous avons isolé un seul avec un meilleur rendement. (*Tableau -II.q*).

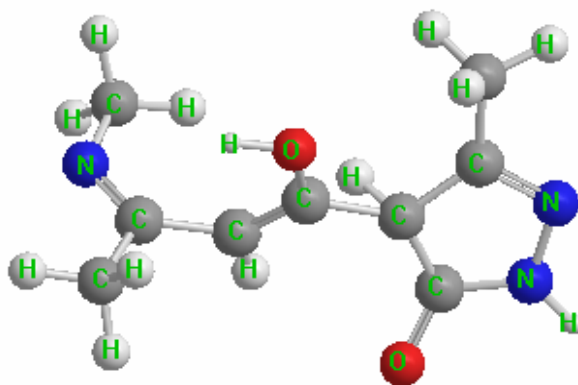
Tableau -II.q- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelles et micro-ondes

composés	Conditions conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Temps (h) (reflux)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
9b	4	54.0	254-256	14	200	68	95	254-256

Le meilleur rendement est obtenu selon l'irradiation aux micro-ondes.

Cette méthode permet de réduire le temps de réaction, car elle nécessite 14 minutes pour mener au produit **9b**

Sa structure spatiale proposée est représentée ci-dessous :



4-(3-methylamino-1-oxo)-5-hydroxy-3-methyl-5-pyrazolin-5-ol: 9b

La structure du composé 9b a été établie sur la base des données spectrales.

II.5.1.2a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre trois bandes d'absorption à :

$$\lambda = 250.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.519$$

$$\lambda = 391.1 \text{ nm} \quad \text{DO} = 1.000$$

$$\lambda = 411.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.769$$

La bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one

II.5.1.2b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

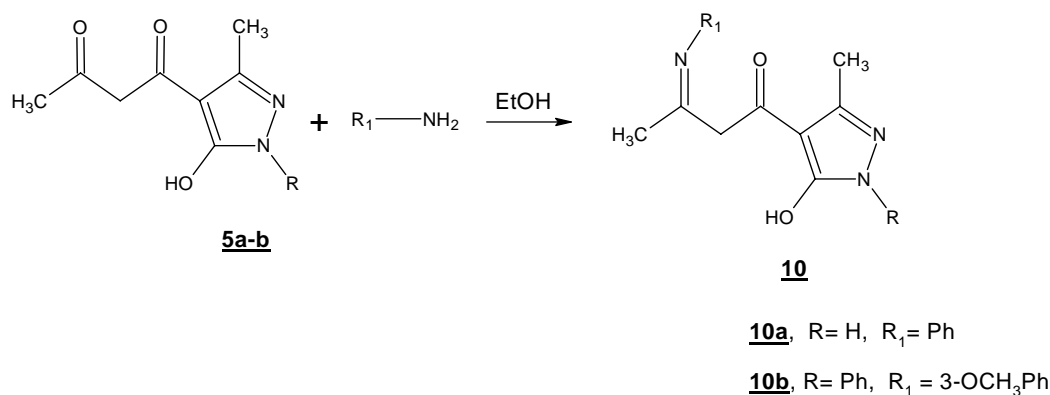
Le spectre IR réalisé, présente une large bande apparaît à 3446.14 cm^{-1} caractérise le groupement hydroxyle, une bande intense à 1714.91 cm^{-1} , cette bande est caractéristique au groupement carbonyle, d'autre bande à 1653.72 cm^{-1} a été attribuée au groupement C=N.

Nous avons constaté que, par analogie avec ce qui a été établie avec l'éthylamine, la condensation du composé 5a avec méthylamine conduit à la formation du 4-(3-méthylamino-1-oxo)-5-hydroxy-3-méthyl-5-pyrazolin-5-ol: 9b.

II.5.2) Réactivité du composé 5a-b avec les amines aromatiques :

Nous avons étudié la réaction de condensation de 5a-b avec les amines aromatiques selon les deux méthodes de synthèse (conventionnelle et micro-ondes).
(*Tableau -II.r-*)

Les deux amines aromatique ont été retenue pour cette étude sont : aniline et anisidine. Par analogie avec l'étude de la réactivité du composé **5a** avec l'éthylamine et méthylamine, nous proposons le schéma suivant :



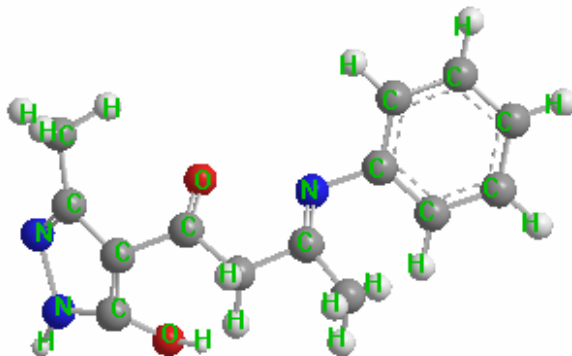
**Figure 2.7 : La condensation des composés 5a-b
 Vis-à-vis des amines aromatiques**

**Tableau -II.r- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et
 micro-onde**

composés	Conditions conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Temps (h) Reflux	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
10a	2	48.5	261-269	8	125	72.5	35.5	261-269
10b	2	50.0	104-108	18	200	72.5	51.5	104-108

II.5.2.1) Étude structurale du composé 4-(8-(phenylimino)-6-butanoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol -5-ol : 10a

Le produit synthétisé **10a** peut se présenté sous cette forme spatiale :



4-(8-(phenylimino)-6-butanoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol: 10a

II.5.2.1a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile présente trois bandes d'absorption :

$$\epsilon = 250.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.519$$

$$\epsilon = 391.1 \text{ nm} \quad \text{DO} = 1.010$$

$$\epsilon = 411.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.769$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one

II.5.2.1b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

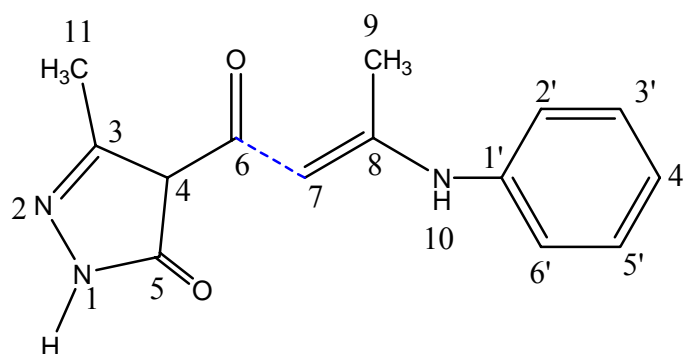
Le spectre IR effectuée à l'état solide fait apparaître :

À 3449.78 cm^{-1} une bande qui correspond au groupement hydroxyle, et une bande à 2924.41 cm^{-1} qui correspond au groupement méthyle.

Une bande à 1684.69 cm^{-1} a été attribué à la fonction carbonyle, d'autre à 1576.43 cm^{-1} qui caractérise le groupement C=N.

II.5.2.1c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H du composé 10a a été effectué dans le chloroforme (CDCl_3). Le *tableau -II.s-* montre les différents déplacements chimiques des signaux figurés.



4-(8-(phenylimino)-6-butanoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol: 10a

Tableau - II.s-- : les données de spectre RMN ¹H du composé 10a

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.143	3	s	C ₉
2.505	3	s	C ₁₁
5.382	1	s	C ₄
7.174-7.285-7.917	7	m	Ph, N-H, C ₇
12.002	1	s	N-H (9)

L'examen du spectre RMN ¹H du composé 10a montre les signaux suivants :

À 2.143 ppm un signal large qui correspond aux protons méthylénique en position 9 et un autre signal large à 2.505 ppm qui correspond aux protons méthylénique en position 11.

Un signal large à 7.174-7.285 -7.917 ppm qui correspond par intégration à sept protons, qui sont attribué respectivement aux protons de phényle et CH et NH.

D'après ces résultats le composé se trouve sous cette forme tautomère.

II.5.2.1d) Etude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ¹³C a été réalisé dans le chloroforme, relève les résultats suivants :

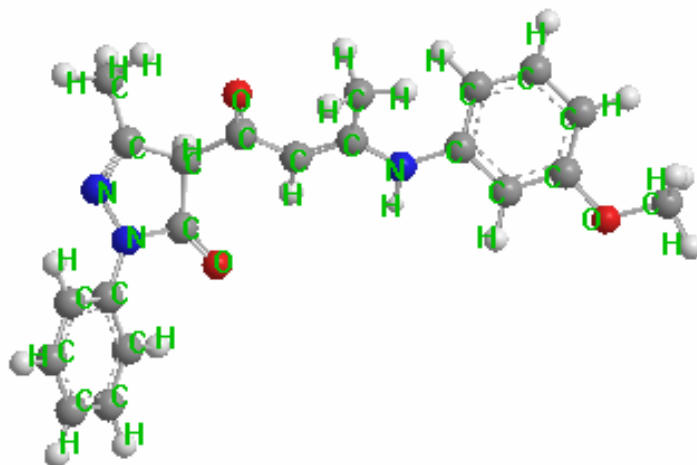
Tableau -II.t- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 10a

Déplacement chimique en ppm	Attribution	Déplacement chimique en ppm	Attribution
15.953	C ₁₀	129.289	C ₃ ,C ₅ '
20.812	C ₁₁	138.315	C ₁ '
93.877	C ₇	146.408	C ₃
100.640	C ₅	160.418	C ₈
124.954	C ₂ ,C ₆ '	162.008	C ₅
126.196	C ₄ '	184.059	C ₆

L'interprétation du spectre RMN ¹³C confirme la structure du composé 10a par la présence des signaux qui correspondent aux carbones du phényle et l'absence d'un signal du groupement carbonyle en position 8.

Nous avons pu mettre en évidence que la structure 10a est la forme la plus stable.

II.5.2.2) Etude structurale du composé 10b



4-(3'- methoxyphenylimino-8-methyl but-6-enoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazol: 10b

II.5.2.2a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une bande d'absorption à :

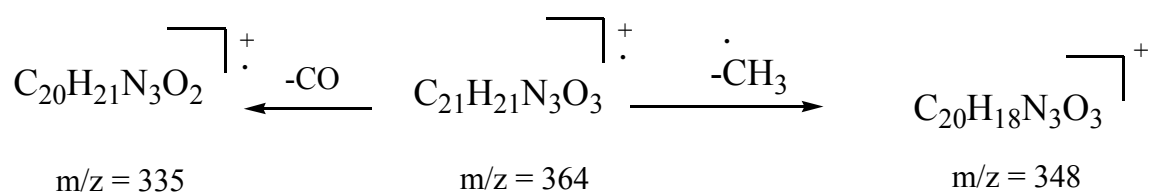
$$\lambda = 360.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.244$$

II.5.2.2b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

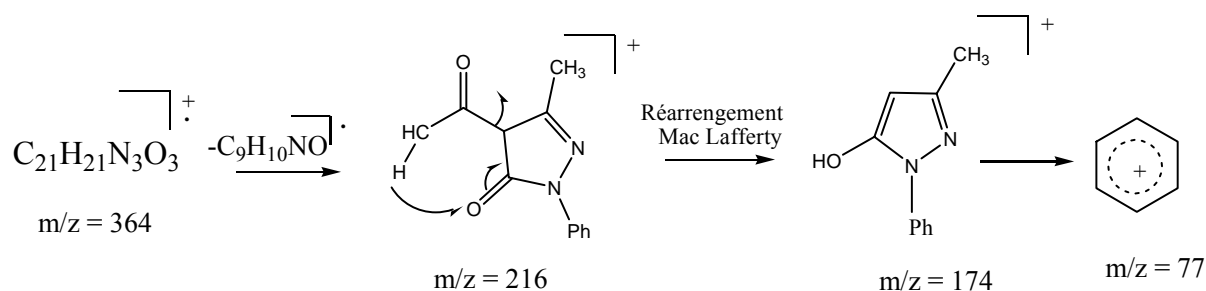
Le spectre IR réalisé montre une bande à 1737.14 cm^{-1} qui caractérise le groupement carbonyle C=O, d'autre à 1592.65 cm^{-1} a été attribué au C=N, et une bande intense à 3449.52 cm^{-1} qui caractérise le groupement hydroxylé. La présence d'une bande à 753.71 cm^{-1} attribué au N-Ph.

II.5.2.2c) Étude en spectrométrie de masse :

Le pic moléculaire à $m/z = 363$ a une intensité relativement faible (5), il est suivi d'un fragment à $m/z = 348$ de plus grande intensité (32.14) et un autre à $m/z = 335$ (16.07) qui correspond respectivement à une perte du groupement méthyle et monoxyde de carbone, les ions obtenus sont les suivants :

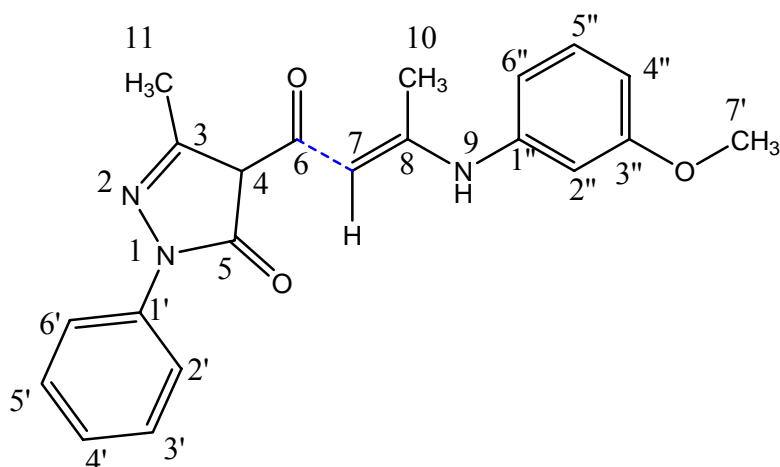


L'ion moléculaire donne lieu à une fragmentation qui se fait par perte de $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$ et le fragment correspondant est donc à $m/z = 216$ (100%) qui est le pic de base, lui-même peut être à l'origine du fragment à $m/z = 174$ (66.07%) par un réarrangement de type Mac Lafferty. La présence du groupement phényle est vérifiée par le pic à $m/z = 77$ (80.35%). Ce mode de fragmentation est le suivant :



II.5.2.2d) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le tableau suivant résume les résultats obtenus de la spectroscopie RMN ^1H réalisé dans le chloroforme.



4-(3'- methoxyphenylimino-8-methyl but-6-enoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazol: 10b

Tableau -II.u- : Les données du spectre RMN ¹H du composé 10b

Déplacement chimique en ppm	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.163	3	s	C ₁₀
2.500	3	s	C ₁₁
3.836	3	s	C _{7'}
5.376	1	s	C ₄
6.721-7.881	10	m	Ph, C ₇
11.938	1	s	N-H

D'après les résultats, tous les éléments de la structure **10b** sont représentés sur le spectre.

La présence d'un signal à 5.376 ppm attribué au CH en position 7, qui aurait pu nous conduire à attribuer au pyrazole la forme NH.

II.5.2.2d) Etude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ¹³C dans le chloroforme du dérivé 10b met en évidence la structure de façon non ambiguë.

Tableau- II.w-: Les données de spectre RMN ¹³C du composé 10b

Déplacement chimique en ppm	Attribution	Déplacement chimique en ppm	Attribution
15.932	C ₁₁	129.973	C _{5'}
20.876	C ₁₀	139.448	C _{1''}

55.422	C ₇ '	146.410	C ₃
93.991	C ₇	160.286	C ₁ '
100.654	C ₄	160.359	C ₅
110.750	C ₂ '	161.935	C ₈
111.629	C ₄ '	162.000	C ₁ '
117.201	C ₆ '	184.084	C ₆
120.438	C ₂ ''	-	-
125.889	C ₄ ''	-	-
128.990	C ₃ ''	-	-

Grâce à la résonance magnétique ¹³C, nous avons pu mettre en évidence que la structure de 4-(3-methoxyphenyl)-3methylbut-3-enoyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one **10b** existe sous cette forme. D'après l'étude spectroscopique détaillée nous n'arrive pas de trancher entre les deux configurations qui peuvent présenter les composés synthétisés **9a-b** et **10a-b**

Nous avons eu recours à la méthode *PM3* pour déterminer la configuration la plus stable.

Tableau –II.x- : Les valeurs de l'enthalpie de formation du composé **9a-b et **10a-b****

Composé	L'enthalpie de formation (KJ/mole)	
	Forme cis	Forme trans.
9a	-132.41881	-103.21126
9b	-109.93277	-94.56496

<u>10a</u>	-16.33265	-2.36320
<u>10b</u>	-39.75305	-36.97411

D'après ces résultats nous avons constaté que la forme *cis* est la forme la plus stable dû à la présence d'une liaison d'hydrogène intramoléculaire et elle possède la plus basse valeur de l'enthalpie de formation.

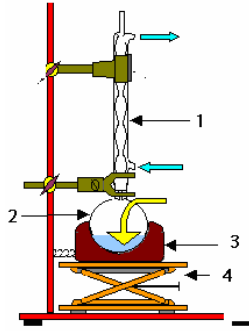
En conclusion :

Nous avons obtenu au cours de ce travail, une stratégie de synthèse originale qui permet d'accéder à des nouvelles séries pyrazoliques.

Pour généraliser la réaction d'hétéro -cyclisation, nous avons fait réagir la 4-acétoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-alkyl-2-pyrazolin-5-ol sur les amines aliphatiques et aromatiques pendant 8-20 min sous une puissance de 125-250 W. Nous avons obtenu des produits purs avec un meilleur rendement.

Toutes les réactions engagées ont conduit à un seul produit dont l'étude spectroscopique RMN¹H et ¹³C détermine à chaque fois la structure pyrazol-5-one pour les composés **7**, **9a-b** et **10a-b** sous la forme tautomère cétonique. Dans la partie expérimentale nous avons synthétisé nos produits à partir de deux méthodes de synthèse sel de la méthode conventionnelle et sous l'irradiation aux micro-ondes.

Partie



Expérimentale

Chapitre I

I) La synthèse de la 4-hydroxy-3-[(hydroxyethanimidoyl)-6-methyl-2H-pyran-2one sous irradiation micro-ondes sans solvant : 2

On porte sous irradiation aux micro-ondes 1.68 g de **DHA 1**, 1.38g de chlorure d'hydroxyle amine ,3g d'alumine basique (on imprégnant l'alumine basique comme support) et 2ml d'eau distillé pendant 6 min à 450w. Après on filtre à chaud on ajoutons le dichloro méthane pour éliminer l'alumine, on sépare le produit **2** par évaporation du solvant. La C.C.M. (CH₂Cl₂ 4V/CH₃OH 1V) de produit obtenu montre une seule tache.

Rd : 35%

Pf : 230°C

Rf : 0.9

2) La synthèse de la 1.2 N.N (3-acetimido-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone-yl) ethane : 3

Dans un ballon de 250 ml à un fond plat on introduit un mélange de l'acide déhydroacétique (0.02 mole) et de 1.2-diaminoethane (0.01mole) dans 25 ml d'éthanol est porté sous agitation magnétique à froid pendant 24^h, après refroidissement on sépare par filtration un produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 45%

Pf : 258 °C

Rf : 0.86

3) La synthèse de la 4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E) N- hydrazonoyl éthane]-2-pyrone : 4a

3.1) La méthode conventionnelle :

3.1a) Reflux :

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

De l'acide déhydroacétique 8.4g (0.05M) dans 40ml de l'éthanol et 2.5ml d'eau on ajoutons gouttes à gouttes de l'hydrazine hydraté 2.5ml pendant 20 min de reflux au bain marie avec une forte agitation, après refroidissement, on sépare par

la deuxième filtration un produit jaune. La C.C.M. (CH₂Cl₂ 4V/CH₃OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 67 %

Pf 200-206°C

Rf : 0.90

3.1b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 0.05mol (8.4g) de l'acide déhydroacétique, la hydrazine hydraté 2.5 ml dans 40ml d'éthanol et 2.5ml d'eau est porté aux micro ondes selon les conditions suivantes : à 200 Watts pendant 2 min. après refroidissement, on par filtration un produit jaune. La C.C.M. (CH₂Cl₂ 4V/CH₃OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 40 %

Pf : 200-206°C

Rf : 0.90

4) la synthèse de la 3-(1E) phenylhydrazinoethylene)-4-hydroxy-6-methyl-2-pyrone 4b :

1) la méthode conventionnelle :

1a) Aux reflux :

Un mélange de 0.01mole (3.36 g) de l'acide déhydroacétique, la phényle hydrazine 0.01mole (1.96 ml) dans 60ml d'éthanol est porté aux reflux pendant deux heure, sous agitation magnétique. Après refroidissement on sépare par filtration Un pricipité recristallisé dans l'éthanol, le produit obtenu est sous forme de microcristaux jaune. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 70 %

Pf : 204-211 °C

Rf : 0.93

1b) Á froid :

Sur les mêmes conditions opératoires présidentes le mélange est porté sous

agitation magnétique à froids pendant 24^h. Nous séparons par filtration un produit jaune, recristallisé dans l'éthanol.

Rd : 63 %

Pf : 204-211°C

Rf : 0.93

2) sous irradiation aux micro-ondes :

2a) Avec solvant :

Un mélange de 0.01mole (3.36 g) de l'acide déhydroacétique, la phényle hydrazine 0.01mole (1.96 ml) dans 20ml d'éthanol est porté aux micro ondes selon les conditions suivantes : à 125 Watts pendant 4 min. après refroidissement on sépare par filtration un produit sous forme de microcristaux jaune. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 97

Pf : 204-211°C

Rf : 0.93

2b) Sans solvant :

Un mélange de 0.84 gr de l'acide déhydroacétique, 2.52gr d'alumine neutre, on joutons une solution de la phényle hydrazine de 0.5 ml et l'éther diéthylique de 5ml après on le sèche le mélange pour éliminer l'éther diéthylique.

Le mélange est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes :

À 450w pendant 9 min. on filtrons à chauds avec l'éthanol pour éliminer l'alumine, le produit est récupéré après refroidissement par filtration.

Rd: 30%

Pf: 204-211°C

Rf: 0.93

5) La synthèse de la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-2-pyrazolin-5-one : 5a

5.1a) Reflux :

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

Du composé **4a** (0.02 mole) dans 20 ml de l'acide acétique. Le mélange est porté à reflux pendant 60 min. Nous séparons par une filtration un produit jaune, recristallisé dans l'éthanol. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 22 %

Pf : 234-236 °C

Rf : 0.80

5.1b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 0.6 gr de **4a** dans 10ml d'acide acétique est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à 450W pendant 8 min après refroidissement on sépare par filtration un produit jaune. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 52%

Pf : 234-236 °C

Rf : 0.80

6) la synthèse de la 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one : **5b**

1) La méthode conventionnelle :

1a) Aux reflux :

Un mélange 0.01mol de **4b** dans 30ml d'acide acétique est porté aux reflux pendant 90min, après on ajoute 100ml d'eau glacé. On sépare par filtration un produit blanc, recristallisé dans l'Acétonitrile. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 71.5 %

Pf : 100-102°C

Rf : 0.86

2) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 0.01 mol de **4b** dans 10 ml d'acide acétique est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à 450 W pendant 6 min, après on ajoute 100 ml d'eau glacé on sépare par filtration un produit blanc, recristallisé dans l'Acétonitrile. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache

Rd : 98

Pf : 100-102 °C

Rf : 0.86

Chapitre II

1) La synthèse de 5-hydroxy-3-methyl-4-(3-methyl-pyrazol-5-yl) : 6a

1.a) Reflux :

Dans un ballon de 250ml surmonté d'un réfrigérant, on introduit 2.1g de **DHA 1**, 1.1 ml d'hydrazine hydraté et 10ml d'éthanol. Le mélange est porté au reflux de l'éthanol au bain marie sous agitation magnétique. Après une heure de reflux, le mélange est filtré à chaud. Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau distillée, puis recristallisé dans l'éthanol et séché. Le C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/ CH₃OH 1V) indique la formation d'un seul produit.

Rd : 45 %

Pf : 260-265°C

Rf : 0.54

1.b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 2.4 g (0.01 mole) de **DHA 1**, 1.1 ml d'hydrazine hydraté et 10 ml d'éthanol est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes :

À 450 W pendant 4min, après le mélange est filtré à chaud, Le précipité obtenu est lavé plusieurs fois à l'eau distillée, puis recristallisé dans l'éthanol et séché.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 55 %

Pf : 260-265 °C

Rf : 0.54

2) La synthèse de 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-pyrazol-5-yl) : 6b

2.a) Au reflux :

Dans un réacteur muni d'un agitateur magnétique chauffant d'un réfrigérant à reflux, on introduit le mélange réactionnel suivant :

2.58 g (0.01mole) de **5b** et 0.5ml (0.01mole) hydrazine hydraté dans 40 ml d'éthanol.

Le mélange est porté au reflux de l'éthanol au bain marie pendant une heure de reflux, après refroidissement on sépare par filtration un produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache

Rd : 55% ,

Pf : 135-140°C

Rf : 0.57

2b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 2.6 g (0.01 mole) de **5b**, 5 ml d'hydrazine hydraté et 10 ml d'éthanol est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à 200 W pendant 12min, après refroidissement on sépare par filtration le produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 78.0%

Pf : 135-140°C

Rf : 0.57

3) La synthèse de 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-4-(3-methyl-1-phenylpyrazol-5-yl) pyrazole : **6c**

3a) Au reflux :

Un mélange de 2.58g (0.01mole) de **5b**, 0.98 ml de phénylhydrazine est porté au reflux de l'éthanol (15ml) et de l'acide acétique (15ml) au bain d'huile pendant trois heures, après on ajoute 100 ml d'eau glacé , on sépare par filtration un produit.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 60%

Pf : 260-265 °C

Rf : 0.80

3b) Sous irradiation aux micro-ondes :

un mélange de 0.4g (0.01mole) de **5b**, 0.16ml de phenylhydrazine, 10 ml d'éthanol et 10ml de l'acide acétique est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à150w pendant 9min , après on ajoute 100 ml d'eau glacé, on sépare par filtration un produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 80%

Pf : 260-265°C

Rf : 0.80

4) synthèse de la 3-methyl-4-(3-methylisoxazol-5-yl)-1-phenyl-1H-pyrazol-5-ol :

6d

4a) Au reflux :

Un mélange de 2.6g (0.01mole) de **5b**, 0.7 g hydrochlorure d'hydroxylamine est porté au reflux de l'éthanol (50ml) et de l'acide acétique (50ml) au bain d'huile pendant deux heures, après on ajoute 100 ml d'eau glacé , on sépare par filtration un produit.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 65%

Pf : 126-200°C

Rf : 0.9

4b) Sous irradiation aux micro-ondes à sec :

Un mélange de 0.36g de **5b**, 0.10g hydrochlorure d'hydroxylamine et 1.84g d'alumine acide est porté sous irradiation aux micro-ondes à 450 watts pendant 11 minutes, on filtre à chaud avec l'éthanol pour éliminer l'alumine acide .En refroidissant, un produit visqueux est obtenu qui, après traitement à l'éther, donne un solide poudreux.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache

Rd : 72%

Pf : 126-200°C

Rf : 0.9

5) La synthèse de 4-methyl-6(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-

pyrazol-4-yl) pyrimidin-2(5H)-one : 7

5a) au reflux :

Un mélange réactionnel de 1.29g (0.01mole) de 5a, et 0.3g de l'urée est porté au reflux de l'éthanol (20ml) au bain marie pendant trois heures, après refroidissement, on sépare par filtration un produit.

Rd = 25%

Pf = 110-114 °C

Rf = 0.8

5b) sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 4-acetoacetyl-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazole : 5a (0.01mole) et urée (0.01mole) dans 20ml d'éthanol. Est porté sous irradiation aux micro-ondes pendant 18 min à 300W. Après refroidissement, on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd = 30%

Pf = 110-114 °C

Rf = 0.8

6) La synthèse de 4-(3-ethylamino-1-oxo) -5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolin-5-ol : 9a

6a) Au reflux :

Dans un mélange d'éthanol -acide acétique et aux reflux pondent 4 heures, le mélange équimolaire de 5a et l'éthylamine donne un précipité.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd = 25%

Pf = 273-275 °C

Rf = 0.82

6b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 5a, l'éthylamine en quantité équimolaire dans 10ml d'éthanol et 10ml d'acide acétique est porté aux micro-ondes pendant 10min à 225 W. Après on ajoute l'eau distillé glacé et on sépare par filtration un seul produit.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd= 30%

Pf= 273-275 °C

Rf= 0.82

7) La synthèse de 4-(3-méthylamino-1-oxo) -5-hydroxy-3-méthyl-5- pyrazolin-5-ol : 9b

7a) Au reflux :

Un mélange de 4-acétoacétyl-5-hydroxy-3-méthyl-5-pyrazole : 5a (0.01mole), méthyl amine (0.01mole) dans 10ml d'éthanol et 10ml d'acide acétique. Est porté à reflux pendant 4 heures. Après on ajoute l'eau distillé glacé, on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 54%

Pf : 254-256°C

Rf : 0.9

7b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 4-acétoacétyl-5-hydroxy-3-méthyl -5-pyrazole : 5a (0.01mole), méthyl amine (0.01mole) dans 10ml d'éthanol et 10ml d'acide acétique est porté sous irradiation aux micro-ondes pendant 14 min à 200W. . Après on ajoute l'eau distillé glacé, on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 95%

Pf : 254-256°C

Rf : 0.9

8) La synthèse (E) -4(8-(phenylimino)-6-butanoy)-5-hydroxy-3-methyl-1H-pyrazol : 10a

8a) Au reflux :

Un mélange de 4-acétoacétyl-5-hydroxy-3-méthyl pyrazole: 5a (0.01mole), aniline (0.01mole) dans 10ml de toluène, est porté au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, un précipité apparaît, on sépare par filtration avec un bon lavage par

L'éthanol. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd= 48.5 %

Pf= 261-269°C

Rf= 0.9

8b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de 5a, aniline en quantité équimolaire dans 10 ml d'éthanol est porté aux micro-ondes pendant 8 min à 125W. Après refroidissement on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd= 35.5%

Pf= 261-269°C

Rf= 0.9

9) La synthèse de (E) -4-(3'- methoxyphenylimino-8-methyl but-6-enoyl)-5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-5-pyrazol : 10b

9a) Au reflux :

Un mélange de 4-acétoacétyl-5-hydroxy-3-méthyl-1-phenyl 5b (0.01mole), 3-methoxy aniline (0.01mole) dans 10ml d'éthanol, est porté au reflux pendant 2 heures. Après refroidissement, on sépare par filtration un seul produit 10b. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd= 50%

Pf = 104-108 °C

Rf= 0.9

9b) Sous irradiation aux micro-ondes :

Un mélange de **5b**, 3-methoxyaniline en quantité équimolaire dans 10 ml d'éthanol est porté aux micro-ondes pendant 18 min à 200W. Après refroidissement on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd= 51.5%

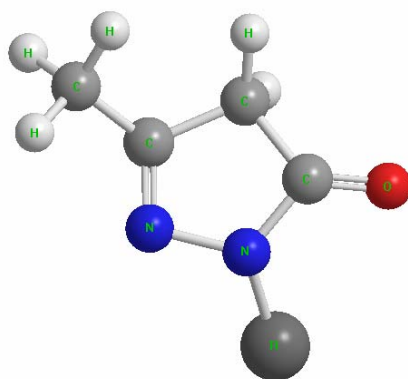
Pf = 104-108 °C

Rf= 0.9

Partie III

Chapitre I

LA SYNTHÈSE DE LA 1-ALKYL-3-METHYL-5-PYRAZOLONE



À PARTIR DES AMINES
BINUCLÉOPHILES

Introduction :

Les pyrazolones sont des hétérocycles souples qui possèdent des applications importantes dans le domaine chimique et biologique [71-72]. Les propriétés physiques et chimiques de ces composés sont reliées à leurs formes tautomères [73]. Nous nous sommes intéressées dans cette partie de travail à la synthèse de la 1-alkyl-3-méthyl-5-pyrazolone (AMP) **11a-b** par action des amines binucléophiles sur l'acétoacétate d'éthyle dans l'acide acétique, utilisant les deux modes de chauffage : chauffage thermique et par l'irradiation aux micro-ondes.

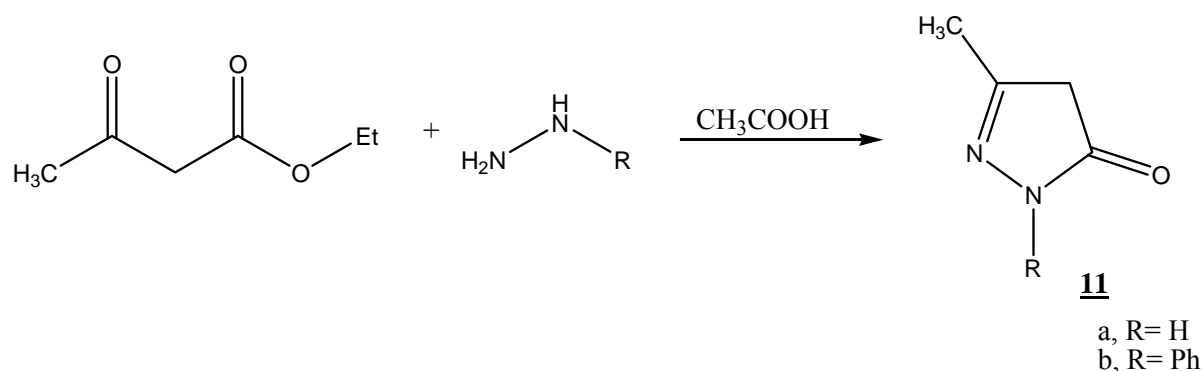


Figure 3.1 : La condensation de l'acétoacétate d'éthyle sur l'hydrazine hydratée et la phényle hydrazine

Cette transformation est celle qui a été décrite par Krouth [74] qui utilise le chauffage conventionnel pendant six heures. Le produit isolé recristallisé dans l'eau chaude. Le solvant joue un rôle très important. en milieu alcoolique le mélange conduit à un autre produit de nature liquide.

Pour une meilleure transformation du l'acétoacétate d'éthyle en 1-alkyl -3-méthyl-5-pyrazolone nécessite la présence d'un acide acétique.

L'action de l'hydrazine hydratée et le phényle hydrazine sur l'éthyle acétoacétate conduit respectivement à la 3-méthyl-5-pyrazolone **11a** et à la 3-méthyl-1-phényl-5-pyrazolne **11b** selon le mécanisme suivant :

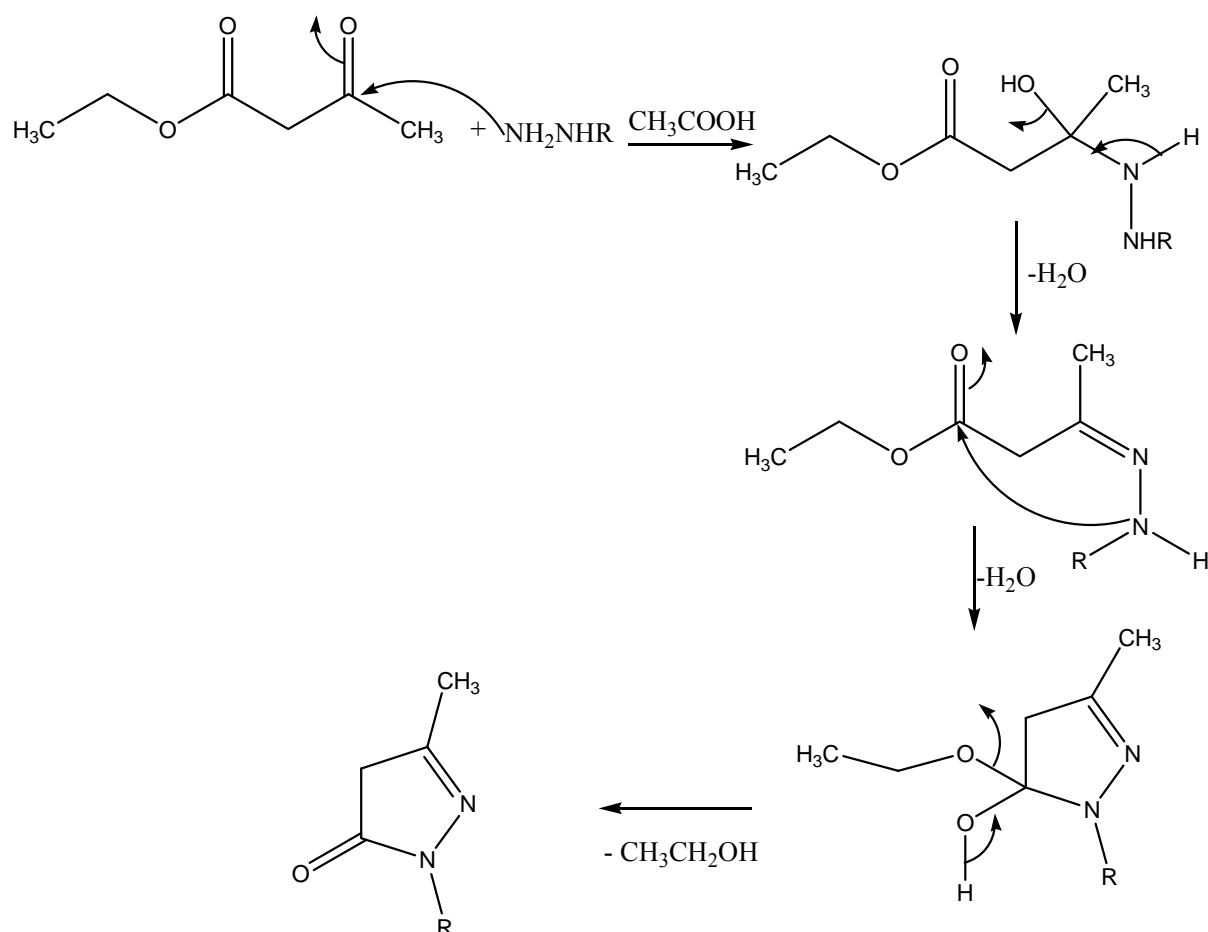


Figure 3.2 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé 11a-b

Les produits séparés ont été identifiés grâce aux données spectrales UV, IR, RMN ¹H et RMN ¹³C [71-72]. Ce type de molécule peut servir comme produit de départ dans la préparation de nouvelles structures de produits pyrazolones.

III.1) Action de l'hydrazine hydratée sur l'éthylacétoacétate :

Nous avons étudié l'action de l'éthylacétoacétate avec l'hydrazine hydratée dans l'éthanol selon les deux méthodes de chauffage (thermique et micro-ondes). On isole un seul produit le 3-méthyl-5-pyrazolone.

Le tableau -III.a- regroupe les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes.

Tableau -III.a-: Les conditions opératoires du composé 11a

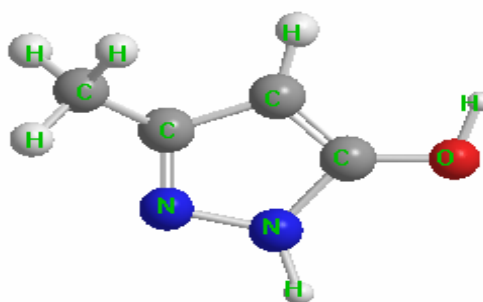
Composé	Conditions conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>11a</u>	6	34	224-226	12	250	60	40	224-226

Le tableau représente les résultats suivants :

Les rendements et les points de fusions sont comparables selon les deux méthodes de chauffages.

Il nous a été possible de réduire le temps de réaction qui est assisté par micro-ondes.

Sa structure spatiale proposée par la littérature est sous la forme suivante :



5-hydroxy- 3-methylpyrazolone : 11a

Le composé **11a** est un simple pyrazolone peut être représenté par huit formes tautomères (I à VIII) :

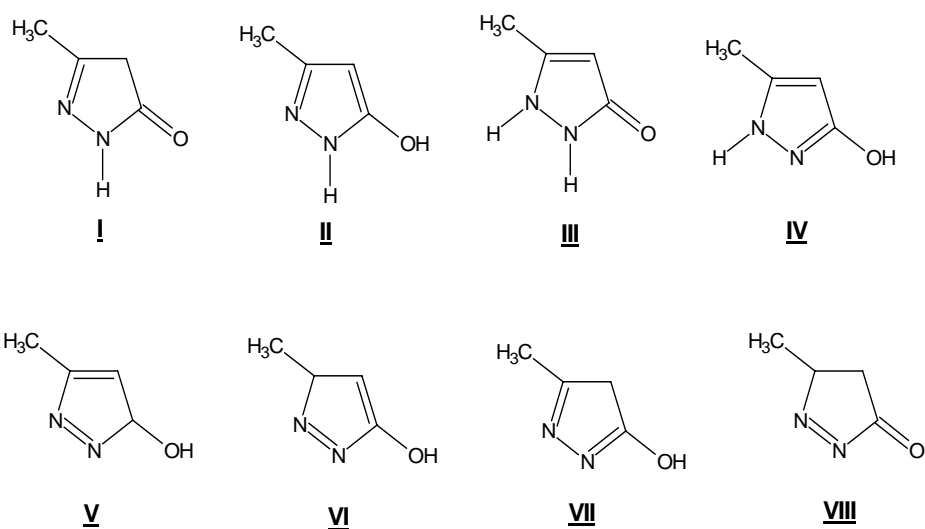


Figure 3.3 : Les formes tautomères du composé 11a

Nous nous sommes intéressés à la méthode semi-empirique CCC *MNDO-PM3* pour déterminer la forme tautomère la plus stable.

Pour chacune de ces formes, nous avons calculé les enthalpies de formation. Les résultats sont regroupés dans *le tableau -III.b-*:

Tableau -III.b- : Les valeurs de l'enthalpie de formation du composé 11a

Formes	Enthalpie de formation (Kj/mole)
<u>I</u>	-41.63210
<u>III</u>	-26.53017
<u>II</u>	-21.64075
<u>VIII</u>	-19.94196
<u>IV</u>	-19.42509
<u>VII</u>	25.51261
<u>VI</u>	39.97608
<u>V</u>	46.48174

A l'examen de ce tableau, on peut remarquer que la forme **I** du composé **11a** étant le plus favorisé énergétiquement, à une énergie de formation la plus basse.

En effet, ce résultat tend à indiquer que la forme **I** est la plus stable.

III.1.1) Étude structurale :

III.1.1a) Spectroscopie ultraviolet :

Le spectre UV, dans le produit est dilué dans l'Acétonitrile, montre une seule bande d'absorption à :

$$\epsilon = 238 \text{ nm} \quad \text{DO} = 4.025$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one

III.1.1b) Spectroscopie infrarouge :

On observe une bande d'absorption intense à 3429.8 cm^{-1} caractéristique au groupement OH, D'autre à 1623.5 cm^{-1} qui caractérisent la fonction N=C, la présence d'une bande à 2923.8 cm^{-1} caractérise le groupement CH_3 et une bande d'absorption à 3130 cm^{-1} caractérise le groupement N-H. Ces données confirment la présence du cycle pyrazolique.

III.1.1c) Etude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Nous reportons les résultats du spectre RMN ^1H du composé **11a** réalisé dans un mélange de solvant $\text{CDCl}_3/\text{DMSO}$. (*Tableau -III. c-*).

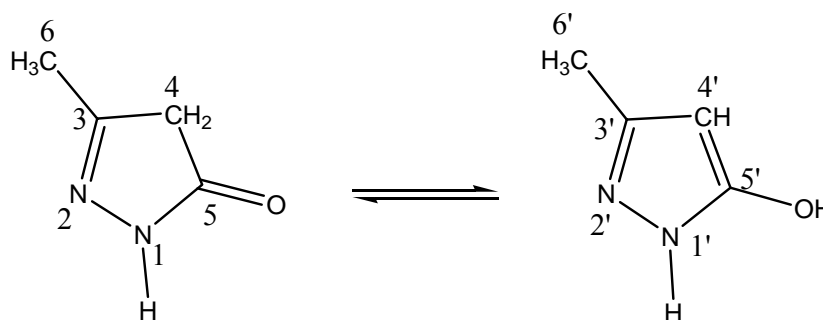


Tableau - III. c- : Les données de spectre RMN ^1H du composé **11a**

Groupement	CDCl_3	DMSO	$\text{DCCl}_3/\text{DMSO}$
C-OH	/	10.43 (large)	10.25 (large)
NH	Non détecté	10.43 (large)	6.5 (très large)
=CH	/	5.31	5.33
-CH ₂	3.11	/	3.12
-CH ₃	2.09	2.17	2.19/2.07

Le spectre RMN ^1H effectué dans le DMSO- d_6 fait apparaître :

À 5.31ppm qui correspond aux protons méthylène (=CH), et un signal à 2.17ppm qui correspond aux protons méthyle (CH_3) situé en position 6 du cycle pyrazolique.

Un signal large à 10.43 ppm qui correspond par intégration à deux protons qui est attribué aux protons H-O et H-N, l'échange par D_2O s'effectuant très rapidement empêche une attribution plus précise.

Dans le chloroforme le spectre RMN ^1H fait apparaître seulement les signaux qui correspondent aux protons ($-\text{CH}_2$) à 3.11ppm et ($-\text{CH}_3$) à 2.09ppm.

On observe l'absence de signal H-O et H-N, ce phénomène dû à un échange rapide provoqué par le solvant, ne permet pas l'identification des formes présentes.

Ces résultats indiquent la présence d'une forme tautomère, les protons relatifs au groupement = CH, et au $-\text{CH}_2$ résonnent sous l'équilibre énolique et cétone.

III.2) Action de phenylhydrazine sur l'éthylacétoacétate :

À une solution de (0.01mole) de l'éthylacétoacétate et (0.01mole) de phenylhydrazine dans l'acide acétique. Le mélange est porté au reflux pendant 4 heures, ce même mélange est soumis sous irradiations aux micro-ondes à 450 w pendant 12 minutes. On isole un seul produit le 3-méthyl-1-phenyl-5-pyrazolone.

Le tableau reporte les conditions opératoires :

Tableau -III.d- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

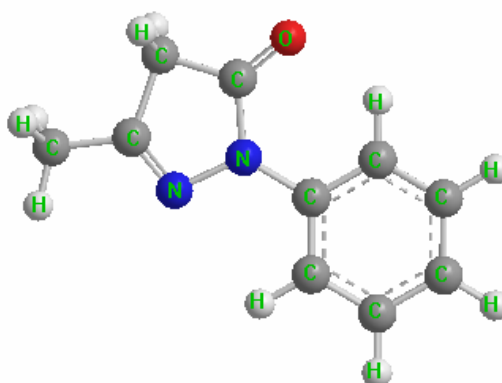
Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P_f ($^{\circ}\text{C}$)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction ($^{\circ}\text{C}$)	Rdt (%)	P_f ($^{\circ}\text{C}$)
<u>11b</u>	4	38	126-128	12	450	114	60	126-128

Le tableau donne les résultats suivants :

L'action de l'éthylacétoacétate avec la phényle hydrazine selon les deux approches de synthèse (chauffage thermique et micro-ondes) conduit à la formation d'un seul produit **11b**, les points de fusions trouvées sont comparables à la littérature.

Il est notable que Le chauffage sous irradiation aux micro-ondes permet de réduire le temps de réaction et d'améliorer le rendement.

La structure spatiale proposée par la littérature est sous la forme suivante :



3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone : **11b**

La 1-phenyl-3-methyl-5-pyrazolone peut être représentée par l'une des trois formes tautomères suivantes :

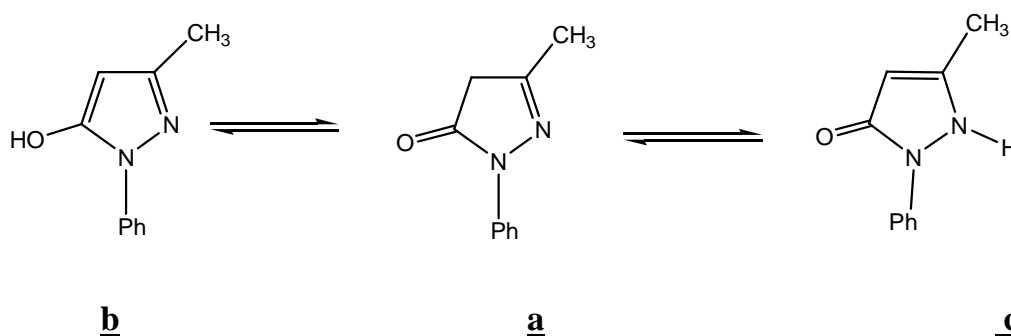


Figure 3.4 : Les formes tautomères du composé **11b**

Pour chacune de ces formes, nous avons calculé d'après la méthode théorique les énergies de formation, pour étudier la stabilité du composé **11b**.

Les résultats sont rassemblés dans *le tableau -III.e-* suivant :

Tableau -III.e- : Les valeurs de l'enthalpie de formation du composé 11b

Formes	Energie de formation
	KJ/mole
<u>a</u>	87.23560
<u>b</u>	111.09795
<u>c</u>	139.59259

Les résultats de ce tableau montrent que la forme a étant la plus favorisée énergétiquement, et la seule présente dans les molécules de colorants, nous n'envisagerons pour la suite de ce mémoire.

D'après ces calculs nous avons remarqué que l'introduction du groupement phényle peut modifier les résultats on comparant avec la pyrazolone 11a.

III.2.1a) Etude en spectroscopie ultraviolet :

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile, montre une seule bande d'absorption à : $\epsilon = 266.9 \text{ nm}$ DO = 2.692

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one

III.2.1b) Étude en spectroscopie infrarouge :

Le spectre IR effectuée à l'état solide dans KBr fait apparaître :

À 1696 cm^{-1} une bande d'absorption qui correspond aux groupement carbonylé.

Une bande à 1623.49 cm^{-1} qui caractérise la fonction C=N.

III.2.1c) Analyse élémentaire :

L'action de phényle hydrazine sur l'éthyle acétoacétate donne lieu à un seul dérivé. L'analyse élémentaire de ce dernier correspond à la formule brute $\text{C}_{10} \text{H}_{10} \text{N}_2 \text{O}$.

Calculée : C : 69.0%, H : 5.7%, N : 16.1%.

Trouvée : C : 68.7%, H : 5.5%, N : 15.9%.

Conclusion :

L'étude théorique de la 5-pyrazolone selon la méthode semi-empirique, nous a permis de trouver et de proposer la forme la plus stable. La 5- pyrazolone synthétisé nous a servi par la suite de matière première, pour étudier la réactivité des aldéhydes aromatique, de l'urée et des halogénures d'alcanes.

Chapitre II

LA REACTIVITÉ

DE

LA 1-ALKYL-3-METHYL-5-PYRAZOLONE

Introduction

L'objectif principal de ce travail est de préparer des nouvelles molécules pyrazolone et bipyrazolone.

Vu l'importance de ce type de composés, il nous a paru intéressant de compléter ce travail par l'étude de la réactivité de la 3-méthyl-1-phenyl-5-pyrazolone **11b** vis-à-vis des aldéhydes aromatiques, l'urée et l'ortho formiate d'éthyle.

Il a été établi que le carbone en α du groupement carbonyle est le siège de nombreuses réactions de condensation.

III.II.1) Action des Aldéhydes Aromatiques sur la PMP :

De nouveaux dérivés du pyrazolone ont été préparés en utilisant des réactions de condensation avec la PMP et les aldéhydes aromatiques. (*Figure 3.5*).

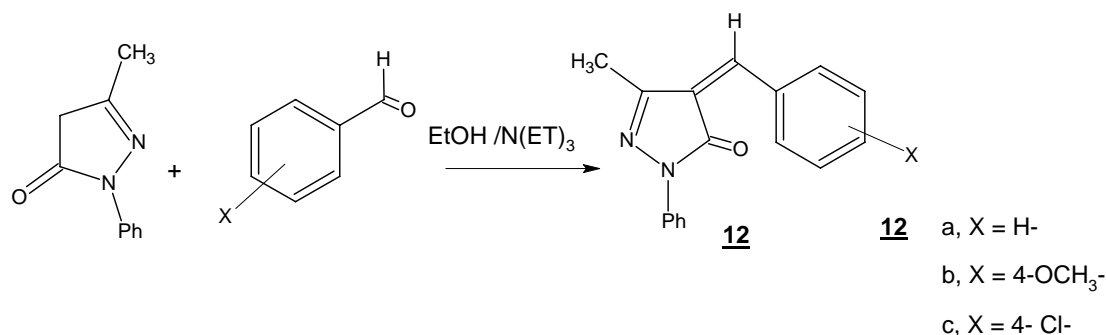


Figure 3.5 : La condensation de la PMP vis-à-vis des aldéhydes aromatiques

III.II.1.1) Action de benzaldéhyde sur PMP :

Nous avons examiné l'action de benzaldéhyde sur la PMP dans l'éthanol selon les deux approches de synthèse (thermique et micro-ondes). Les températures de fusion des deux produits isolés des deux méthodes de chauffages sont en parfait accord. (*Tableau -III.f-*).

Tableau -III.f- : Les conditions opératoires du composé 12a

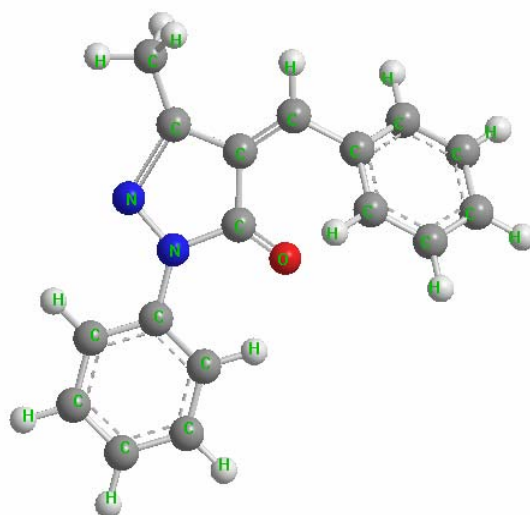
Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>12a</u>	7	38	209-211	12	400	75	67	209-211

Les conditions classiques nécessitent un chauffage de 7 heures, pour n'obtenir qu'un rendement à 38%, il soit notable que sous irradiations aux micro-ondes en 12 minutes, le rendement est de 67%.

L'amélioration décisive sous micro-ondes résulte essentiellement d'un effet spécifique du rayonnement.

III.II.1.2) Etude structurale :

Sa structure spatiale est représentée ci dessous :



4-benzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one: 12a

III.II.1.2a) Spectre ultraviolet:

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile, fait apparaître une seule bande d'absorption à:

$$\epsilon = 256.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 1.399$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

III.II.1.2b) Spectrométrie IR :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1676 cm^{-1} caractéristique au groupement carbonyle, la présence d'une bande à 1653 cm^{-1} a été attribuée au groupement C=N, d'autre à 1589 cm^{-1} a été attribuée au groupement C=C et l'apparition d'une bande à 510 cm^{-1} qui caractérise le groupement N-Ph.

III.II.1.2c) Etude en spectroscopie de masse :

Le spectre de masse montre un pic moléculaire d'intensité très faible alors qu'apparaît un pic à 263 (14.81) correspond à $(M+H)^+$. Ce phénomène est établi pour les dérivés hétérocycliques (amines, phénols, ...). L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence les fragmentations essentielles :

Le pic de base à $m/z = 77$ (100) est vérifié par la présence d'un groupement phényle, la perte du groupement CO à partir du pic moléculaire est justifiée par la présence du pic à $m/z = 234$ (11.11). La perte du groupement méthyle à partir du pic moléculaire est envisageable et le pic à $m/z = 247$ (33.33%) confirme ce mode de fragmentation.

Le pic à $m/z = 186$ (14.81) et à $m/z = 174$ (59.25) proviendraient de $m/z = 263$ par perte respectivement du groupement phényle et $\text{CH}_2\text{-Ph}$ (plus protonation).

Ce mode de fragmentation est compatible avec la structure 4-benzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one **12a**.

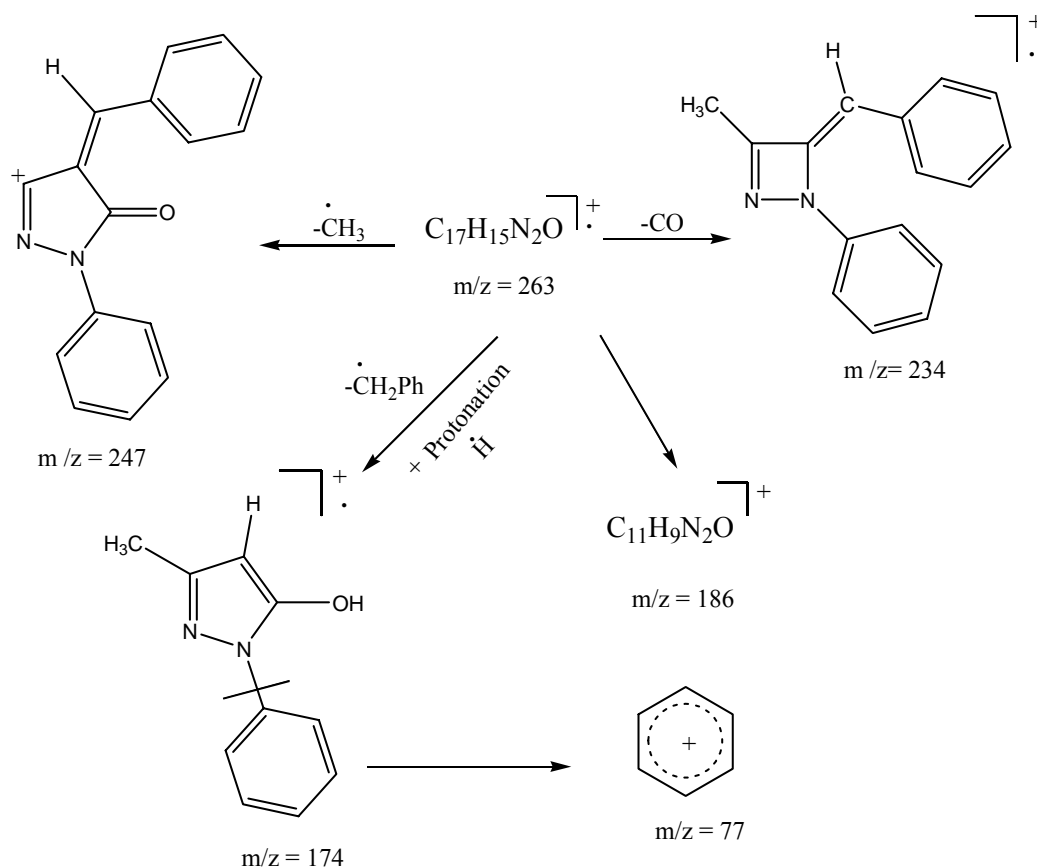
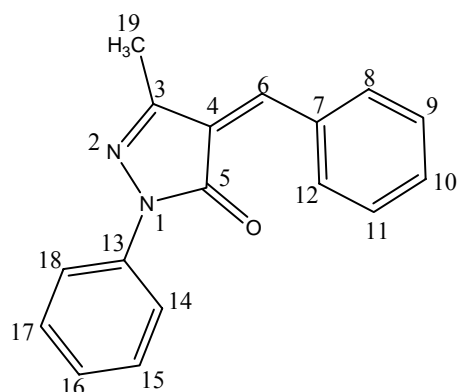


Figure 3.6 : Les fragmentation essentielles de l'ion moléculaire 12a

III.II.1.2d) Etude en résonance magnétique nucléaire de proton :

Dans le CDCl_3 , le spectre RMN du proton montre qu'il s'agit d'un produit unique. La structure du composé 12a est mise en évidence par les résultats obtenus qui sont résumés dans le *tableau -III.g-* :



4-benzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one: 12a

Tableau - III.g-: Les données de Spectre RMN ¹H du composé 12a

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.241	3	s	C ₁₉
4.894	1	s	C ₆
7.107-7.668	10	m	Ph

Le spectre RMN ¹H donne quatre signaux :

Le signal à 2.241ppm d'intensité 3H, sous forme de singulet est attribuable au méthyle en 19 du cycle pyrazolique.

Le signal à 4.894 ppm d'intensité 1H, sous forme de singulet est dû au proton en 6.

Le massif à 7.107-7.668 ppm d'intensité 10H attribuable aux protons aromatiques.

Tous les éléments de la structure 13a sont représentés sur le spectre.

III.II.1.1e) Etude en résonance magnétique nucléaire de carbone et DEPT 135 :

Il s'agit des spectres RMN ¹³C et **DEPT 135** réalisés dans le CDCl₃.

Les signaux observés dans le spectre RMN ¹³C découplé et non observés dans le **DEPT 135** sont ceux des carbones quaternaires, par contre les signaux de CH et CH₃ sont positif et pour le signal de CH₂ est négatif. (**Tableau -III.h-**)

Tableau -III.h- : Les données de spectre RMN ¹³C du composé 12a

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Nature du signal en DEPT 135
29.677	C ₁₉	+
103.710	C ₄	N'apparaît pas
121.681	C ₁₄ C ₁₈	+
124.873	C ₁₆	+
125.449	C ₁₂ C ₈	+
127.905	C ₁₀	+
128.525	C ₁₁ C ₉	+
128.626	C ₁₅ C ₁₇	+
136.104	C ₇	N'apparaît pas
139.330	C ₁₃	N'apparaît pas
144.518	C ₆	+
147.035	C ₃	N'apparaît pas
156.199	C ₅	N'apparaît pas

III.II.1.2) Action de 4-métoxy benzaldéhyde sur la PMP :

Nous avons développé la synthèse de la 4-(4-méthoxybenzylidène)-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one **12b** analogue du composé **12a**, nous avons élaboré deux voies de synthèse (chauffage thermique et micro-ondes) pour accéder à la formation du composé **12b** (*tableau -III.i-*).

Tableau -III.i- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>12b</u>	5	66	212-215	8	350	75	70	212-215

L'examen de tableau montre :

Les températures de fusions des deux produits isolés des deux différentes méthodes de synthèse sont en parfait accord.

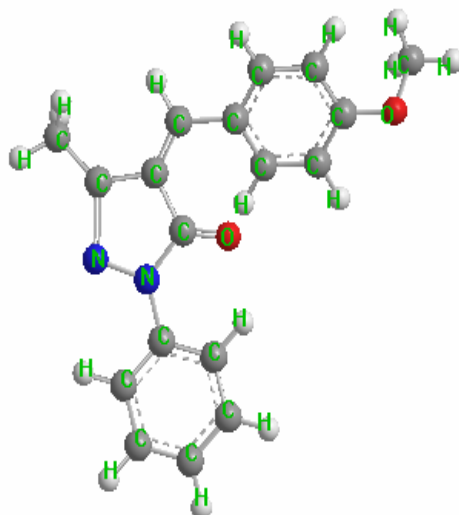
Par comparaison avec le chauffage thermique, une diminution de temps de réaction est observée sous irradiations aux micro-ondes, il est alors possible d'accélérer la réaction.

Les résultats montrent l'effet spécifique de micro-ondes (rapidité).

La structure du composé **12b** a été établie sur la base des données spectrales.

Etude structurale :

Par analogie avec ce qui a été établie avec le composé **12a**, la structure spatiale proposée est la suivante :



4-(4-methoxybenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: 12b

III.II.1.2a) Spectre ultraviolet :

Le spectre UV, réalisé dans l'Acétonitrile, montre une seule bande d'absorption à :

$$\lambda = 364.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.335$$

III.II.1.2b) Spectre Infrarouge :

On observe une bande d'absorption à 3020 cm^{-1} caractéristique au groupement C-H, une bande d'absorption intense à 1604 cm^{-1} qui caractérisent la fonction C=O, d'autre à 1659 cm^{-1} caractérise le groupement C=N et la présence d'une bande à 1252 cm^{-1} a été attribuée au groupement Ar-OCH₃.

III.II.1.2c) Etude en spectroscopie de masse :

Le spectre de masse montre un pic moléculaire d'intensité très faible alors qu'a apparaît un pic à $m/z = 293$ (88.88) correspond à $(M+H)^+$. L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence les fragmentations essentielles de a-d à partir de l'ion $(M+H)^+$:

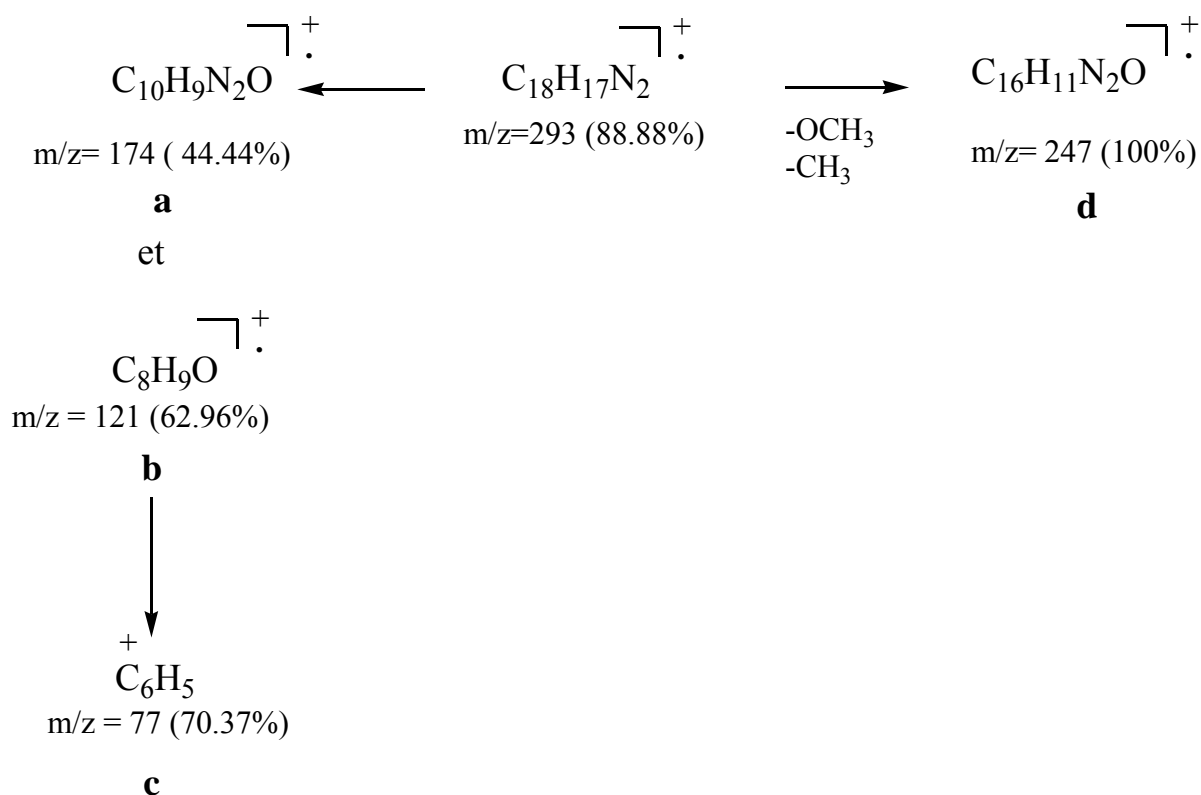


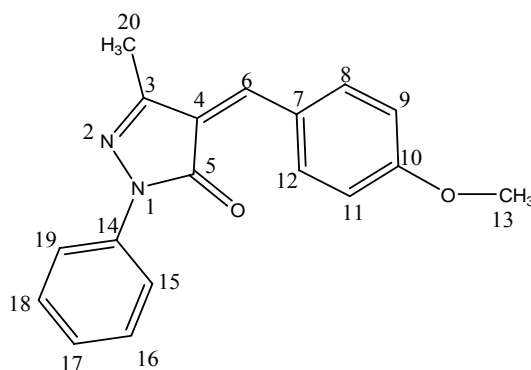
Figure 3.7 : Les fragmentations essentielles de a-d à partir de l'ion $(M+H)^+$

Ce mode de fragmentation est compatible avec la structure

4-(4-methoxybenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one **12b**

III.II.1.2d) Etude en résonance magnétique nucléaire de proton :

Dans le chloroforme, le spectre RMN ^1H montre qu'il s'agit d'un produit unique. La structure du composé **12b** est mise en évidence par les résultats obtenus qui sont résumés dans *le tableau -III.j-*:



4-(4-methoxybenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: **12b**

Tableau -III.j-: Les données de spectre RMN ^1H du composé **12b**

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.370	3	s	C ₂₀
3.931	3	s	C ₁₃
7.016	1	s	C ₆
7.279-8.630	9	m	Ph

Le spectre RMN ^1H montre, l'apparition d'un signal attribué au groupement méthoxy à 3.931 ppm, un singulet à 7.016 ppm, correspond au proton du carbone C₁₃.

Le spectre RMN ^1H confirme la structure du composé **12b**.

III.II.1.2e) Etude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ^{13}C réalisé dans le chloroforme, donne les résultats suivants :

Tableau -III.k-: Les données de spectre RMN ¹³C du composé 12b

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
29.677	C ₂₀	128.707	C ₇
55.547	C ₁₃	128.802	C ₁₆ C ₁₈
107.928	C ₄	136.612	C ₁₄
114.291	C ₁₁ C ₉	145.653	C ₆
119.172	C ₁₅ C ₁₉	148.046	C ₃
124.691	C ₁₇	154.192	C ₁₀
125.020	C ₈ C ₁₂	165.312	C ₅

Le spectre RMN ¹³C, d'aspect simple, relève en particulier, le signal attribué au groupement méthoxy à 154.192 ppm.

III.II.1.3) Action de 4-chloro benzaldéhyde sur la PMP :

Nous avons fait réagir le 11b avec le 4-chlorobenzaldéhyde dans l'éthanol au reflux pendant 4 heures, ce même mélange a été soumis sous irradiations aux micro-ondes à 300W pendant 3 min.

Le teste de température de fusion et de CCM relève la formation de même produit 12c, avec un meilleur rendement. (*Tableau -III.l-*).

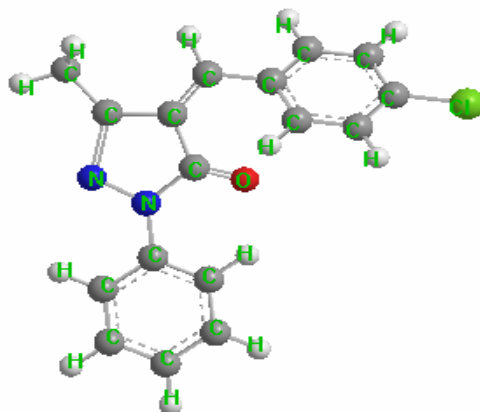
Tableau -III.l- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>12c</u>	4	50	223-225	3	300	74	58	223-225

Les rendements selon les deux approches sont comparables, suivant le même ordre d'idée, Il est remarquable que l'activation par micro-ondes permette de réduire le temps de réaction.

Etude structurale :

Nous proposons la structure spatiale suivante :



4-(4-chlorobenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one: 12c

III.II.1.3a) Spectre ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile, fait apparaître une seule bande d'absorption à :

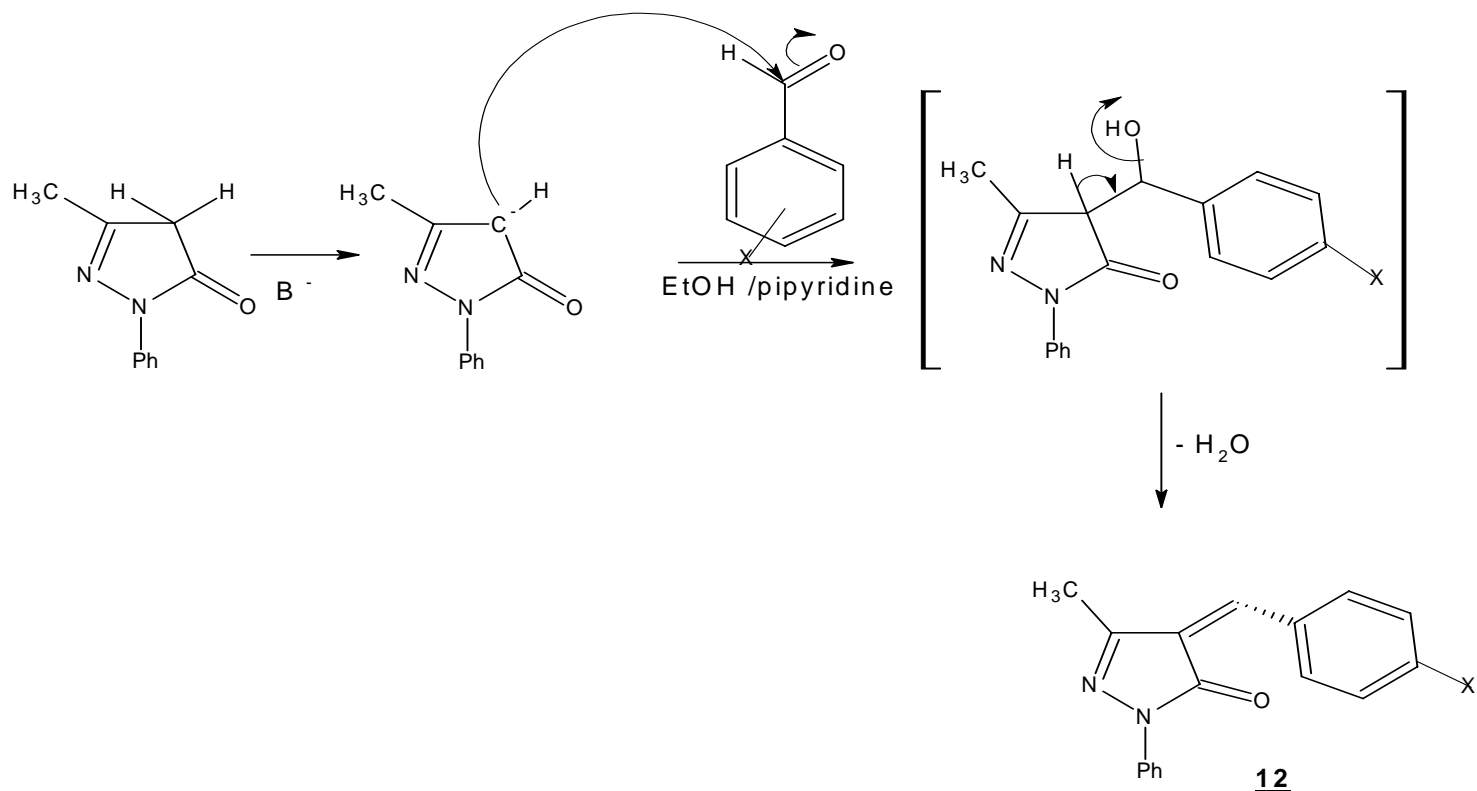
$$\lambda = 332.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.455.$$

III.II.1.3b) Spectre Infrarouge :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1701 cm^{-1} caractéristique au groupement C=O, d'autre à 1600 cm^{-1} caractérise le groupement C=C, une bande à 1660 cm^{-1} a été attribuée au groupement C=N, et la présence d'une bande à 1090 cm^{-1} caractérise le groupement Ar -Cl.

Nous avons constaté que, par analogie avec ce qui a été établie avec benzaldéhyde et 4-métoxy benzaldéhyde, la condensation du composé **11b** avec 4-chloro benzaldéhyde conduit à la formation du 4-(4-chlorobenzylidene)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one: **12c**.

Le mécanisme réactionnel du dérivé 4-Alkylbenzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one **12a -c** est le suivant :



12 a, X = H
 b, X = 4- OCH₃
 c, X = 4- Cl

Figure 3.8 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé 12a-c

Malgré l'étude structurale bien détaillée nous n'avons pas pu trancher entre les deux configurations (cis et trans) du composé 12a-c. Nous avons abordé à l'aide d'une méthode semi-empirique de la chimie théorique *MNDO-PM3*, pour déterminer la configuration la plus stable, nous avons calculé l'enthalpie de formation.

Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau suivant :

Tableau -III.m- : Les valeurs de l'enthalpie de formation pour le composé 12a-c

Composés	Enthalpie de formation	
	KJ/mole	
	Forme cis	Forme trans
<u>12a</u>	291.64586	308.93046
<u>12b</u>	131.52968	152.13512
<u>12c</u>	268.09191	282.35012

D'après ces résultats, nous avons constaté que la forme cis est la plus stable, elle se forme facilement par rapport à la configuration trans.

III.II.2) Action de l'urée sur la PMP :

Dans le travail précédant, nous avons décrit la synthèse de 4-(4-alkylbenzylidene)-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one, facilement accessible par action des aldéhydes aromatiques sur la **PMP**. Il nous a paru intéressant de tester l'influence de l'urée sur la **PMP** par deux voies de synthèse différentes (chauffage thermique et micro-ondes), pour conduire à une nouvelle structure pyrazolone **13**

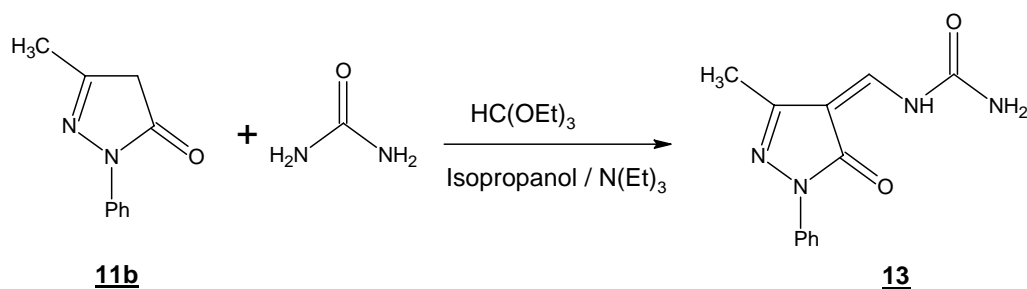


Figure 3.9 : La condensation du PMP sur l'urée

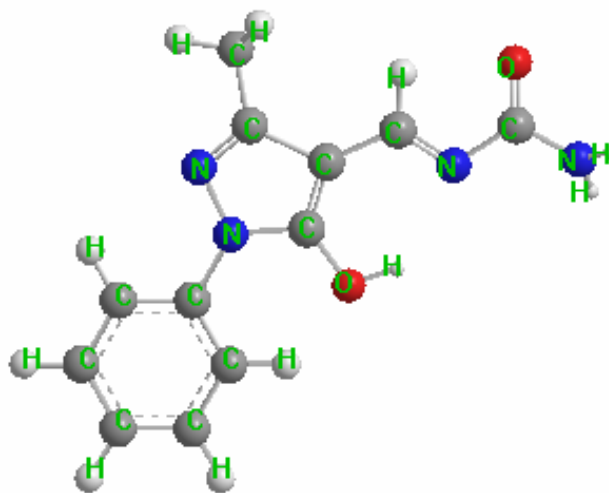
Les conditions opératoires sont rassemblées dans le tableau suivant :

Tableau -III.n- : Les conditions opératoires de la méthode conventionnelle et micro-ondes

Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
13	5	30	178-184	12	450	90	51	178-184

Les conditions conventionnelles nécessitent un chauffage de 5 heures pour isoler un produit de 30 %, par contre sous irradiations aux micro-ondes, nécessite 12 min à 450W pour isoler le même produit de 51 %.

Le micro-onde réalise cette transformation dans un temps très réduit
Sa structure spatiale est représentée ci-dessous :



N-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dehydro-4H-pyrazol-4-ylidene) methyl) urée :

13

III.II.2.1a) Spectre ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une seule bande à :

$$\epsilon = 373.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.084$$

III.II.2.1b) Spectre infrarouge :

On note en particulier, dans le spectre IR, du composé **13** enregistrés dans le bromure de potassium (KBr), la présence de la bande de vibration $\tilde{\nu}_{\text{OH}}$ vers 3423.49 cm^{-1} , ce groupement hydroxylé est également confirmés dans les spectres de résonance magnétique de carbone et de proton (RMN ^{13}C , H^1), la présence de la bande de vibration à 1617.08 cm^{-1} qui caractérise la fonction $\text{NH}_2\text{-CO}$, d'autre part la présence d'une bande à 1488 cm^{-1} qui correspond à la bande C=N .

III.II.2.1c) Étude en spectroscopie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 244(18.18)$ correspondant à l'ion moléculaire confirme la structure du composé **13**. L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence les fragmentations essentielles de **a-c** à partir de l'ion moléculaire :

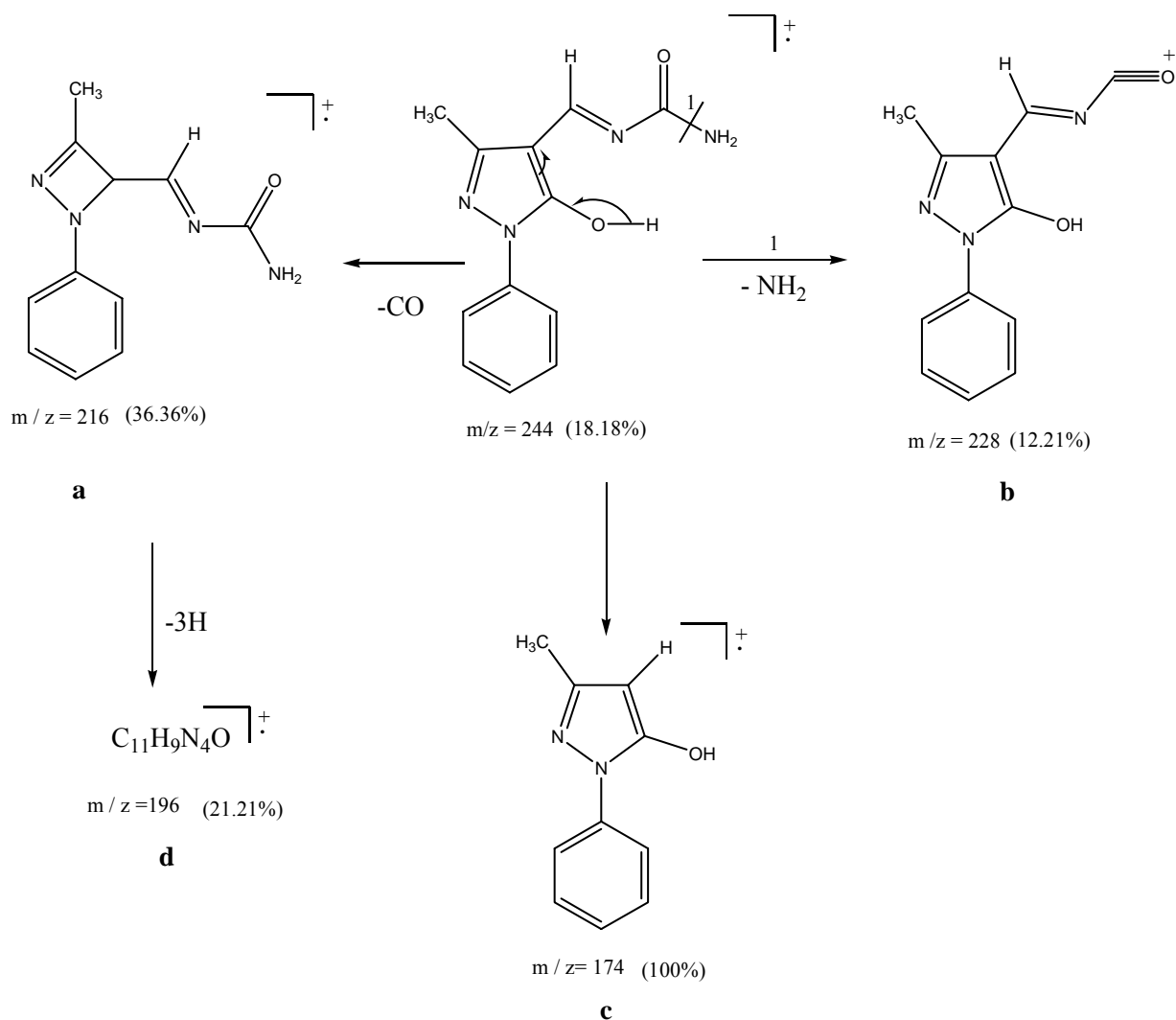
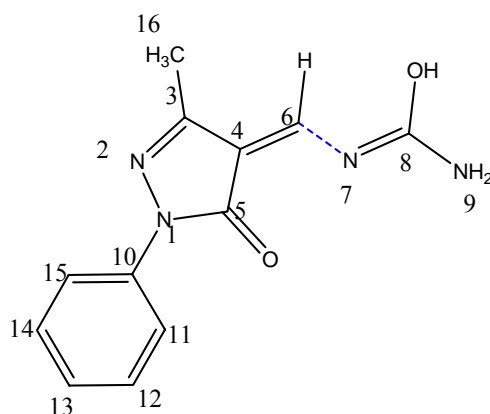


Figure 3.10 : Les fragmentations essentielles de a-c à partir de l'ion moléculaire

III.II.2.1d) Etude en résonance magnétique nucléaire de proton :

Dans le $CDCl_3$, le spectre RMN 1H montre qu'il s'agit d'un produit unique. La structure du composé **13** est mise en évidence par les résultats obtenus qui sont résumés dans *le tableau -III.o-* :



N-((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl) méthylène) urée : **13**

*Tableau -III.o-: Les données de spectre RMN ¹H du composé **13***

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.290	3	s	C ₁₀
7.132-7.464	5	m	Ph
7.917	2	large	NH ₂
7.944	1	Large	C ₆
18.001	1	s	OH

Le spectre RMN ¹H montre un signal large attribué au groupement CH à 7.944 ppm. tous les éléments de la structure **13** sont représentés sur le spectre à l'exception du proton O-H.

III.II.2.1e) Etude en résonance magnétique nucléaire du carbone ¹³C et DEPT :

Il s'agit des spectres RMN ¹³C et DEPT 135 réalisés dans le chloroforme. Les signaux observés dans le spectre RMN ¹³C découplé et non observés dans le DEPT 135 sont ceux des carbones quaternaires, par contre les signaux de CH et CH₃ sont positifs et pour le signal de CH₂ est négatif. (*Tableau -III.o-*)

Tableau -III.p- : Les données de spectre RMN ¹³C et DEPT 135

Du composé 13

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Nature du signal en DEPT 135
12.768	C ₁₆	+
109.419	C ₄	N'apparaît pas
120.865	C ₁₁ C ₁₅	+
126.395	C ₁₃	+
128.824	C ₁₂ C ₁₄	+
137.747	C ₁₀	N'apparaît pas
138.022	C ₆	+
149.1	C ₃	N'apparaît pas
152.664	C ₈	N'apparaît pas
161.187	C ₅	N'apparaît pas

Les données spectroscopiques confirment la structure de la N-((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl) méthylène) urée : **13**

Ces résultats indiquent que le produit **13** existe sous une forme isomère, nous avons abordé à l'aide des calculs semi-empiriques pour déterminer la forme la plus stable.

Tableau -III.q- : Les valeurs de l'enthalpie de formation du composé 13

Composé	Enthalpie de formation (KJ/mole)	
	Forme syn	Forme anti
<u>13</u>	38.71203	3.44776

D'après ces résultats, nous avons constaté que la configuration anti est la plus stable, elle se forme facilement. La structure du composé **13** est (E)-1-((5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl) méthylène) urée.

Le mécanisme proposé pour le composé : (E)-1-((5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-4-yl) méthylène) urée **13** est le suivant:

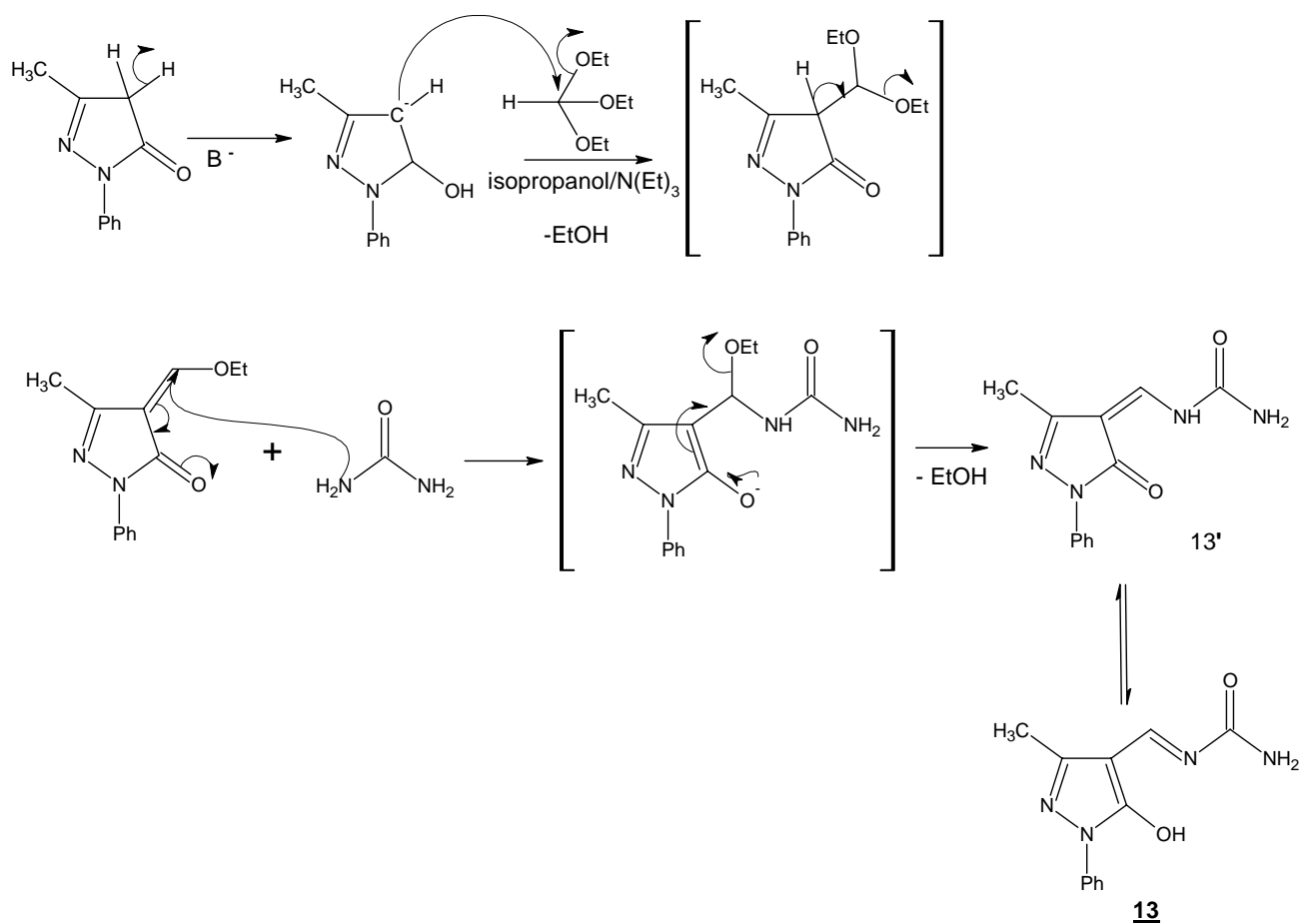


Figure 3.11 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé **13**

III.II.3) Action de l'ortho formiate d'éthyle sur la PMP :

Dans ce travail, notre intérêt pour la chimie des hétérocycles nous a conduit à étudier la réactivité de la **PMP** vis-à-vis de l'ortho formiate d'éthyle, nous avons proposé une nouvelle stratégie de synthèse on utilisons l'irradiations aux micro-ondes.

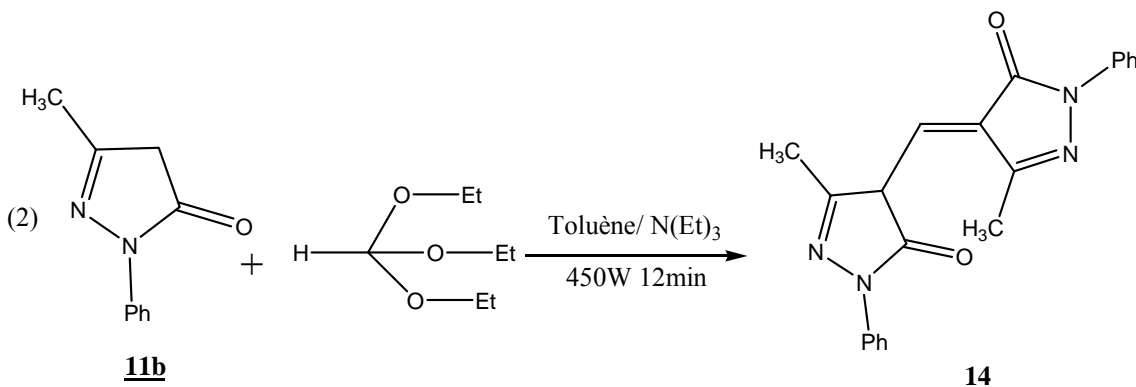
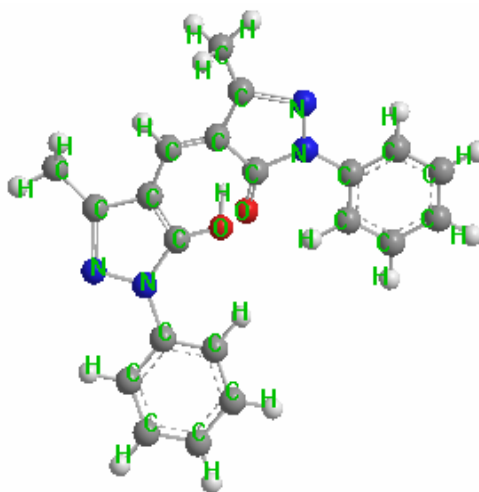


Figure 3.12 : La condensation du PMP avec l'orthoformiate d'éthyle

Le mélange réactionnel est constitué d'un équivalent de l'ortho formiate d'éthyle pour deux équivalents de **PMP** est porté sous irradiation aux micro-ondes à 450 w pendant 12 min dans le toluène, on ajoute six gouttes de pipéridine. Après refroidissement on isole le produit **14** avec un meilleur rendement, le composé **14** fond à 120-126°C.

Sa structure spatiale est représentée ci dessous :



4-((5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-4-yl) methylene)-3-methyl-1-phenyl-pyrazol-5-one :14

III.II.3.1a) Spectre ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile fait apparaître une seule bande d'absorption à : $\epsilon = 396.1\text{nm}$ DO = 1.349

III.II.3.1b) Spectre infrarouge :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1666 cm^{-1} caractéristique au groupement C=N, la présence d'une bande à 1653 cm^{-1} a été attribuée au groupement carbonyle et l'apparition d'une bande à 510 cm^{-1} qui caractérise le groupement N-Ph.

III.II.3.1c) Étude en résonance magnétique nucléaire du proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le chloroforme de ce composé met en évidence sa structure d'une façon non ambiguë. Tous les résultats sont donnés dans

le tableau -III.r-

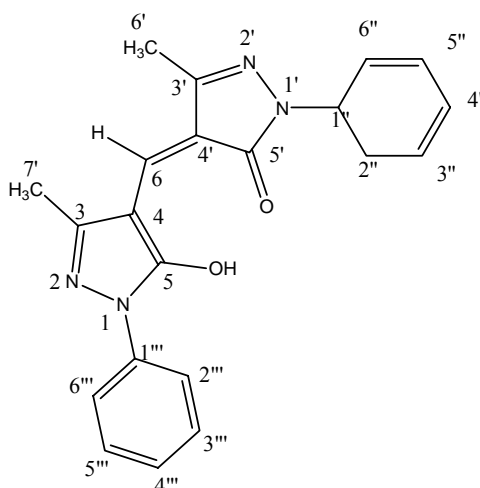


Tableau -III.r- : les données de Spectre RMN ^1H du composé 14

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.218	3	s	C _{6'}
2.336	3	s	C _{7'}
3.422	1	s	C ₆
7.194-7.939	10	m	Ph
18.011	1	s	O-H

Les signaux observés sont aux nombres de quatre et leurs intégrations sont en accord avec le nombre total de protons de la molécule.

Notons que les deux signaux à 2.336 et 7.194-7.939 ppm attribué respectivement au Méthyl et au phenyl, confirme la conservation du cycle pyrazolique, et l'apparition d'un signal à 3.422 ppm s'explique la condensation sur le cycle pyrazolique en position 4.

III.II.3.1d) Étude en résonance magnétique nucléaire du carbone :

Le spectre RMN ^{13}C réalisé dans le chloroforme, donne les résultats suivants :

Tableau -III.s- : Les données de Spectre RMN ^{13}C du composé 14

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Déplacement chimique (ppm)	Attribution
12.877	C ₇	128.888	C ₃ ''', C ₅ '''
17.023	C ₆ '	137.667	C ₁ ''
109.470	C ₄	138.233	C ₁ '''
118.845	C ₂ ''' C ₆ '''	145.653	C ₆
121.013	C ₂ '' C ₆ ''	148.046	C ₃
125.025	C ₄ ''	152.722	C ₅
126.511	C ₄ '''	161.225	C ₅ '
128.845	C ₃ '' C ₅ ''	/	/

Le spectre RMN ^{13}C montre l'existence du groupement carbonyle d'un signal à 161.225 ppm en position 5' .et l'apparition d'un signal à 145.653 ppm qui a été attribué au carbone C₆ .

L'étude de spectre RMN ^{13}C est en faveur de la structure : 3-methyl-4-((3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dehydro-1H-pyrazol-4-yl)methylene)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one 14.

D'après ces résultats, le spectre RMN ^{13}C montre que le composé 14 existe sous une seule forme trans.

Le mécanisme proposé pour le composé 3-méthyl-4-((3-méthyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-déhydro-1H-pyrazol-4-yl) méthylène)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one **14** est le suivant :

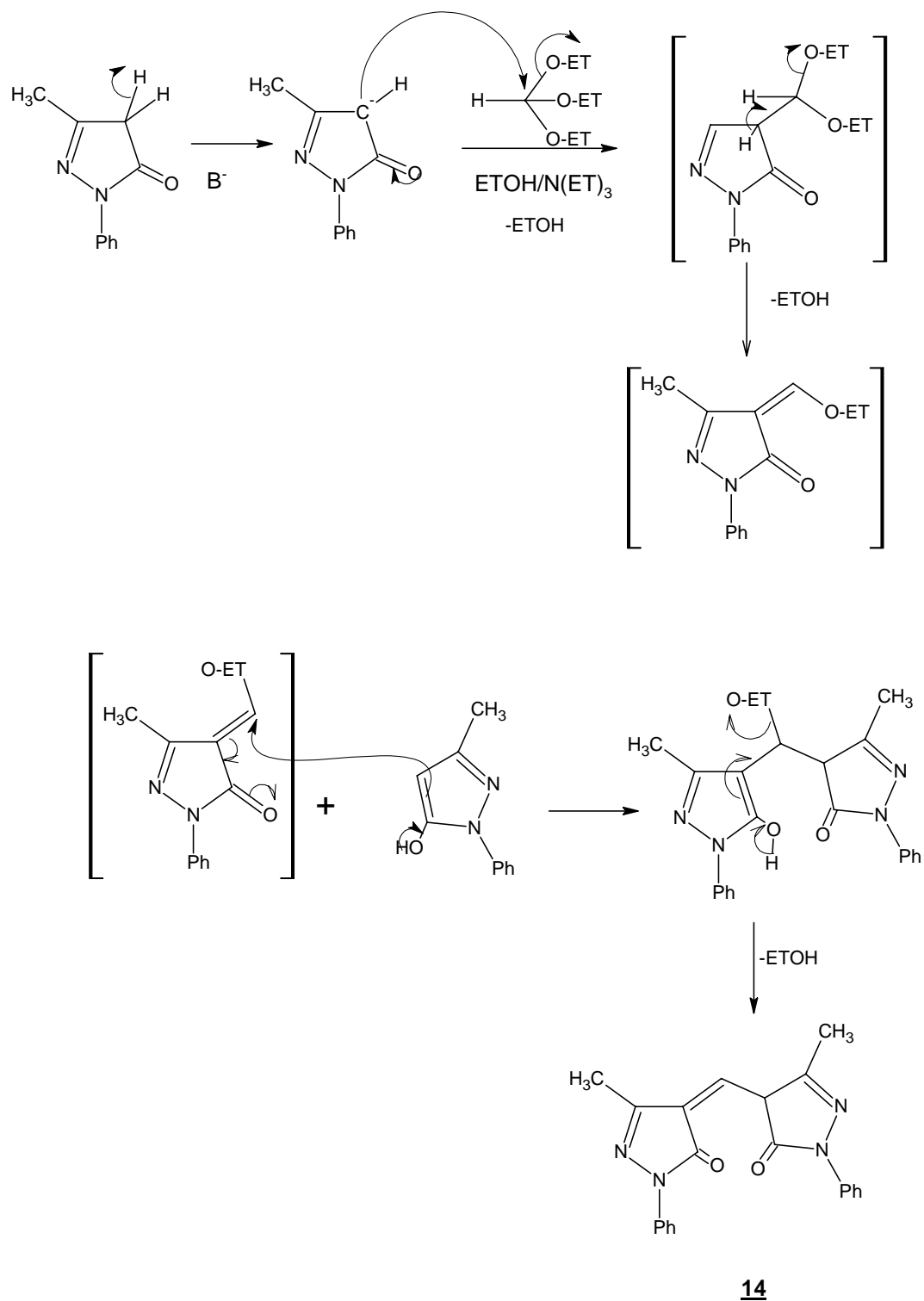


Figure 3.13 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé **14**

Conclusion :

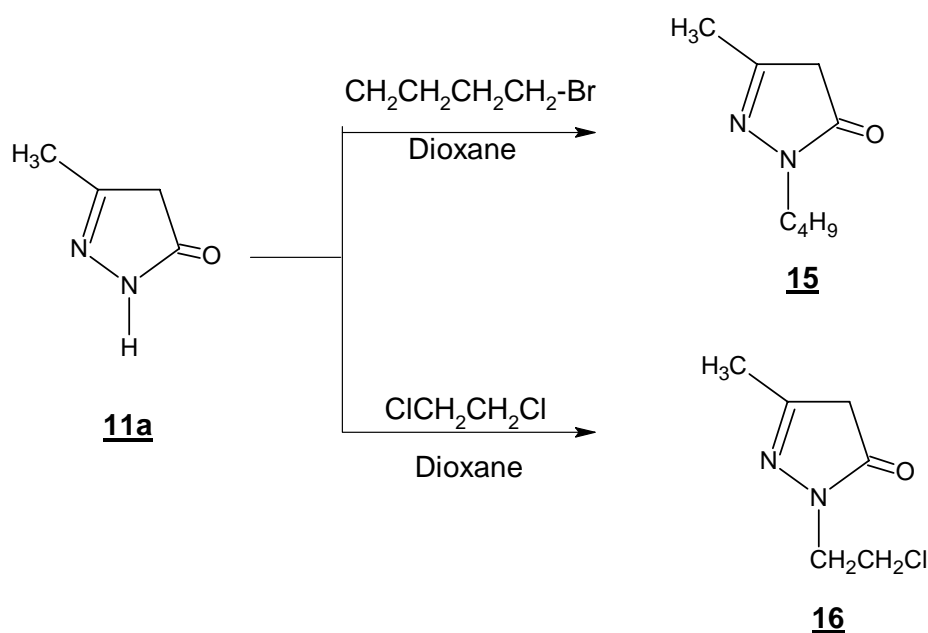
La condensation de la 3-méthyl-1-phenyl-5-pyrazolone avec les aldéhydes aromatiques et l'urée. Nous a permis d'isoler de nouveaux pyrazolones substituées.

Leurs résultats permettent de mieux comprendre la chimie de cette classe de composés, et de confirmer la structure de 3-méthyl-1-phenyl-5-pyrazolone (**PMP**).

III.II.4) Réactivité de la 5-pyrazolone vis-à-vis des halogénures d'alcanes :

La recherche bibliographique a rapporté que l'action des halogénures d'alcanes sur la 3-méthyl-2-pyrazolin-5-one **11a** tel que le bromo-hexane conduit à la formation des composés qui correspondent à la réaction de N-Alkylation [75-76].

Il nous a paru intéressant de tester l'action de bromo-butane et le dichloro-éthane sur la 3-méthyl-2-pyrazolin-5-one **11a** en présence de dioxane. Cette étude a été réalisée par deux approches différentes (chauffage thermique et micro-ondes). Les produits isolés sont respectivement la 1-butyl-3-méthyl-1H-pyrazol-5-ol : **15** et 1-(2-chloroéthyl)-3-méthyl-1H-pyrazol-5-ol : **16**.



**Figure 3.14 : La réaction de N-Alkylation du composé 11a
Vis à vis de bromo-butane et le dichloro-éthane**

Tableau -III.t- : Les conditions opératoires pour la synthèse de 15 et 16.

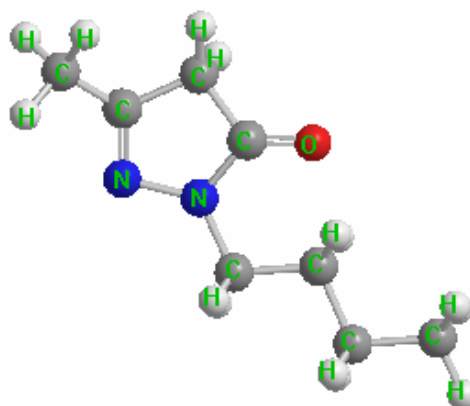
Composé	Conditions Conventionnelles			Conditions Micro-ondes				
	Reflux (h)	Rdt (%)	P _f (°C)	Temps (min)	E (W)	T de fin de réaction (°C)	Rdt (%)	P _f (°C)
<u>15</u>	48	34	165-167	12	450	100	52	165-167
<u>16</u>	48	38	198-203	32	450	107	60	198-203

Il est possible d'effectuer la réaction de N-Alkylation selon les deux méthodes de chauffage (chauffage thermique et sous irradiations aux micro-ondes) permettent d'isoler des produits purs 15 et 16 (les températures de fusions sont comparables).

Par comparaison avec le chauffage thermique, la réaction est accélérée sous irradiations aux micro-ondes permet l'obtention à des meilleurs rendements (52% et 60%) .

III.II.4.1) Etude structurale 1-buthyl-3 –methyl-1H-pyrazol-5ol

Par analogie avec l'étude de la réactivité du composé 11a avec bromo-hexane nous proposons la structure spatiale suivante :



1-buthyl-3 –methyl-1H-pyrazol-5ol: 15

III.II.4.1a) Etude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une seule bande d'absorption à :

$$\epsilon = 287.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.282$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

III.II.4.1b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

Le spectre IR, montre une bande intense à 1617.08 cm^{-1} qui caractérise le groupement carbonyle, l'apparition d'une bande à 1559.43 cm^{-1} caractérise le groupement C=N, d'autre bande à 3301.78 cm^{-1} a été attribué au groupement méthylique.

III.II.4.1c) Étude en spectrométrie de masse :

L'examen du spectre de masse montre l'apparition du pic moléculaire à $m/z = 154$ a une intensité relativement importante, il est suivi d'un fragment à $m/z = 139$ qui correspond à une perte du groupement méthyle, la présence d'un pic à $m/z = 126$ pourrait provenir de M^+ par perte de CO. Le fragment à $m/z = 98$ qui est le pic de basse proviendrait de l'ion moléculaire par un réarrangement de Mac Lafferty.

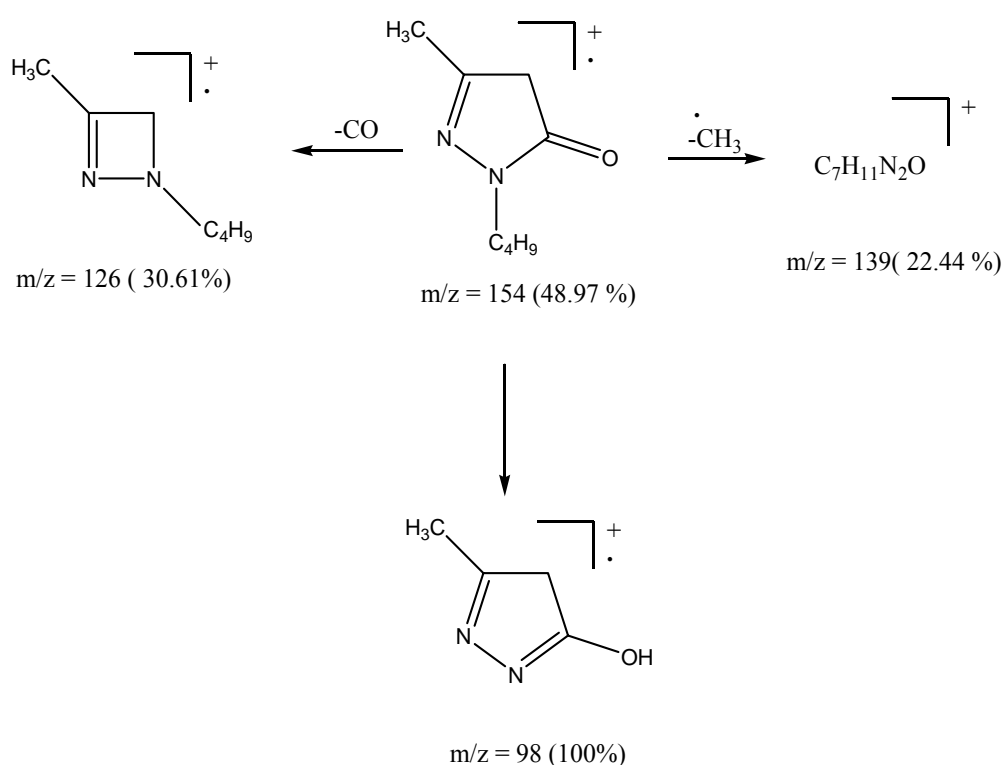
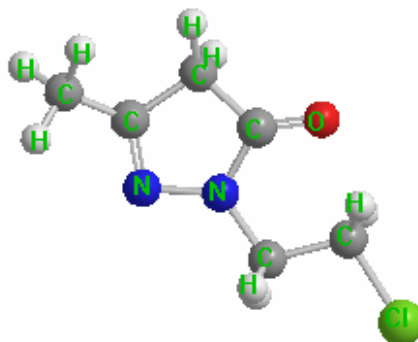


Figure 3.14 : Les fragmentations essentielles à partir de l'ion moléculaire $m/z = 154$

III.II.4.2) Étude structurale de la 1-(2-chloroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol :

16

Par analogie avec l'étude de la réactivité du composé **11a** avec bromo-butane nous proposons la structure spatiale suivante :



1-(2-chloroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol : 16

III.II.4.2a) Étude en spectroscopie Ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une seule bande d'absorption à :

$$\epsilon = 273.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 10.000$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

III.II.4.2b) Étude en spectroscopie Infra rouge :

Le spectre IR, fait apparaître les bandes suivantes :

À 1617.08 cm^{-1} une bande intense a été attribuée au groupement carbonyle du cycle pyrazolique.

À 1653.02 cm^{-1} une bande caractéristique au groupement C=N.

Une bande à 970.11 cm^{-1} a été attribuée au groupement CH_2Cl .

Nous avons constaté que, par analogie avec ce qui a été établie avec le bromo-butane, la réaction de N-Alkylation du composé 11a avec dichloro ethane conduit à la formation du 1-(2-chloroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol : **16**.

Le mécanisme réactionnel :

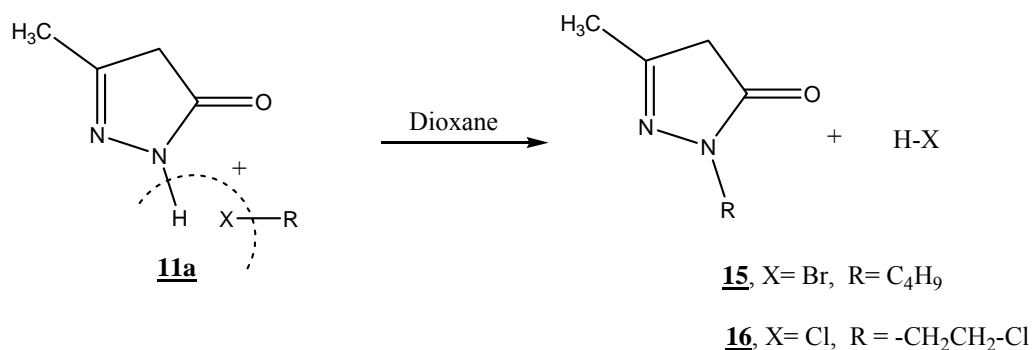


Figure 3.15 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé 15et 16

Conclusion :

Cette étude nous a permis de développer une nouvelle série de pyrazol-5ol à partir d'une réaction de N-Alkylation. Nous avons adopté des conditions opératoires nouvelles utilisant l'irradiation sous micro-ondes qui nous ont permis d'accélérer notre réaction pour l'obtention des produits purs avec un meilleur rendement.

Partie expérimentale

partie expérimentale

Chapitre I

La synthèse de la 3-méthyl-5-pyrazolone : 11a

Au reflux :

Le mélange de l'éthyle acétoacétate (0.01mole), de l'hydrazine hydraté (0.01mole) dans 40 ml de méthanol est chauffé à reflux pendant 6 heures. En refroidissement, on sépare par filtration un produit blanc 11a. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 34%

Pf : 224-226°C

Rf : 0.9

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de l'éthyle acétoacétate et de l'hydrazine hydraté dans 20 ml de méthanol est porté sous irradiation aux micro-ondes selon les conditions suivantes : À 250 w pendant 12 minutes. Après refroidissement, un précipité blanc est obtenu 11a. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 40%

Pf : 224-226 °C

Rf : 0.9

La synthèse de la 3-methyl-1-phenyl-5-pyrazolone : 11b

Au reflux :

Le mélange de l'éthyle acétoacétate (0.01mole) et du phényle hydrazine (0.01mole) dans 20 ml de l'acide acétique est porté aux reflux d'un bain d'huile pendant 4 heures. Après on ajoute 100 ml d'eau glacé, on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 38%,

Pf : 126-128°C,

Rf : 0.85.

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de l'éthyle acétoacétate (0.01mole) et de phényle hydrazine (0.01mole) dans 15 ml de l'acide acétique est porté sous irradiation aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à 450 w pendant 12 minutes . Après on ajoute 100 ml d'eau glacé, on sépare par filtration un seul produit.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 60%

Pf : 126-128 °C

Rf : 0.85

Chapitre II :

La synthèse de La 4-benzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one :

13a

Aux reflux :

Le mélange de **11b** (0.01mole) et de benzaldéhyde (0.01mole) dans 20ml d'éthanol on ajoute 6 gouttes de pipéridine est porté à reflux pendant 7 heures. La réaction a été suivie par CCM pendant la durée de chauffage. Nous avons remarqué que le réactif ne s'élimine pas totalement si le chauffage dure longtemps .Après l'arrêt du chauffage, la CCM du mélange réactionnel relève deux produits l'un correspond à **12a**. Après lavage à l'éther diéthylique on sépare un produit **12a**.

Rd : 35%

Pf : 196-200°C

Rf : 0.90

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de composé **11b** et de benzaldéhyde est porté sous irradiation aux micro-ondes à 400 w pendant 12min dans l'éthanol on ajoutons six gouttes de pipéridine. Après refroidissement on isole le **12a**.

Rd : 67%

Pf : 211-216 °C

Rf : 0.90

La synthèse de 4-methoxybenzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one : 12b

Aux reflux :

Un mélange équimolaire de **11b** (0.01mole) et de 4-methoxy benzaldehyde (0.01mole) dans 20ml d'éthanol on ajoute 6 gouttes de pipéridine est porté à reflux pendant 5 heures. Après refroidissement on sépare par filtration avec un bon lavage à l'éther diéthylique un produit blanc.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 66 %

Pf : 211-215 °C

Rf : 0.85.

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de **11b** (0.01mole) et de 4-methoxybenzaldehyde (0.01mole) dans 10ml d'éthanol on ajoute 6 gouttes de pipéridine est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes à 350 w pendant 8 minutes. Après refroidissement on sépare par filtration avec un bon lavage à l'éther diéthylique un produit blanc.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 70%

Pf : 211-215 °C

Rf : 0.85

La synthèse de 4-chlorobenzylidene-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one :**12c****Au reflux :**

Un mélange équimolaire de **11b** (0.01mole) et de 4-chlorbenzaldehyde (0.01mole) dans 10ml d'éthanol on ajoute 6 gouttes de pipéridine est porté à reflux pendant 4 heures. Après refroidissement on sépare par filtration avec un bon lavage à l'éther diéthylique un produit blanc.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 50%

Pf : 223-224 °C

Rf : 0.80

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de **11b** (0.01mole) et de 4-chlorobenzaldehyde (0.01mole) dans 10ml d'éthanol on ajoute 6 gouttes de pipéridine est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes à 300 w pendant 3 minutes. Après refroidissement on sépare par filtration avec un bon lavage à l'éther diéthylique un produit blanc.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 58 %

Pf : 223-224 °C

Rf : 0.80

La synthèse de la N-(3-methyl-5-oxo-1-phenyl-1,5-dehydro-4H-pyrazol-4-ylidene) methyl) urée : 13

Aux reflux :

On chauffe à reflux pendant 5 heures (0.01mole) de **11b** avec un équivalent d'urée dissoute dans quelques gouttes de DMF et (0.01mole) d'orthoformiate d'éthyle dans 20 ml de 2-propanol .après refroidissement le précipité est filtré

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 30 %

Pf : 184 °C

Rf : 0.73

Sous irradiations aux micro-ondes :

Un mélange équimolaire de **11b** (0.01mole), de l'urée (0.01mole) dissoute dans DMF et de (0.01mole) de l'orthoformiate d'éthyle dans 5ml de 2- propanol est porté aux micro-ondes selon les conditions suivantes à 450 w pendant 12 minutes. Après refroidissement on sépare par filtration un produit jaune.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 51%

Pf : 178-184 °C

Rf : 0.73

La synthèse de la 3-methyl-4-((3-methyl-5-oxo-1-phenyl-4,5-dehydro-1H-pyrazol-4-yl) méthylène)-1-phenyl-1H-pyrazol-5(4H)-one : 14

Aux micro-ondes :

Une solution de (2M) de **11b**, (1M) de l'orthoformiate d'éthyle on ajoute 6 gouttes de pipéridine dans 20 ml de toluène est porté sous irradiation aux micro-ondes selon les conditions suivantes : à 450 w pendant 12 minutes. Après refroidissement le précipité formé est filtré, lavé au diéthyloéther.

La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 36%

Pf : 124-130°C

Rf : 0.90

La synthèse de 1-buthyl-3 –methyl-1H-pyrazol-5ol : 15

Au reflux :

On porte à reflux dans le dioxane (0.01mole) de 3-methyl-pyrazol-5ol et (0.01mole) de bromo-butane pendant 48 heures, après refroidissement on sépare par filtration un produit La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd : 34%

Pf : 165-167 °C

Rf : 0.7

Sous irradiations aux micro-ondes :

Le mélange de (0.01mole) du **11a** et (0.01mole) de bromo-butane dans 20ml de dioxane , est porté sous irradiation aux micro-ondes pendant 12 min à 450W, après refroidissement on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd: 52%

Pf: 165-167 °C

Rf: 0.7

La synthèse de 1-(2-chloroethyl)-3-methyl-1H-pyrazol-5-ol : 16

Au reflux :

À (0.01mole) de **11a** on ajoute (0.01mole) de Chloro -éthane dans 20ml de dioxane. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 48 heures, après refroidissement, on sépare par filtration un seul produit. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd: 38%

Pf: 198-203 °C

Rf: 0.8

Sous irradiations aux micro-ondes:

On chauffe sous irradiation aux micro-ondes pendant 32 min à 450W 0.01mole de **11a** et 0.01mole de Chloro- éthane dans 20ml de dioxane, la solution est laissée au réfrigérateur pendant 24 heures. Le résidu formé est filtré. La C.C.M. (CH₂ Cl₂ 4V/CH₃ OH 1V) de produit obtenu, montre une seule tache.

Rd: 60%

Pf: 198-203 °C

Rf: 0.8

Partie IV

Chapitre I

PRÉPARATION DES SELS DE DIAZONIUM

IV.1) Mise au point bibliographique :

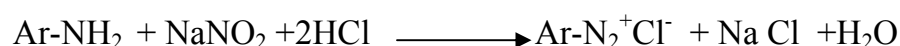
IV.1.1) Préparation des diazonium :

L'allemand Griess (*1829-1888*) est le premier chimiste [77], qui a découvert les diazoïques en *1858* grâce auxquels il ouvrira en 1862 le vaste domaine des colorants azoïques principaux dérivés des sels diazonium.

Les sels de diazonium aromatiques sont très réactifs, ils sont les précurseurs d'un très grand nombre de dérivés hétérocycliques, deux types de réactions sont appliquées sur ces sels, la première se produit avec dégagement d'azote et la seconde conservent la liaison azote-azote (-N=N-). Nous avons synthétisé les sels d'aryl de chlorure diazonium en présence d'une amine primaire à froid (0-5°C) et une solution d'acide nitreux HNO₂, celui-ci étant instable à la température ordinaire, nous le prépareront « in situ », par action de l'amine sur le nitrite de sodium (NaNO₂) en présence d'un excès d'acide minérale fort (HCl) dilué en solution aqueuse [78].

Les sels de diazonium sont des intermédiaires très importants dans la chimie des composés aromatique [78], dans le nombreux domaine agro-sanito industriel : teinture, photographie, pharmacie....

La réaction de diazotation correspond au bilan suivant [77]:



Il convient de remarquer la stabilisation du sel de diazonium par résonance avec délocalisation de la charge positive dans le cycle benzénique et le groupe diazo [77],

Tel que :

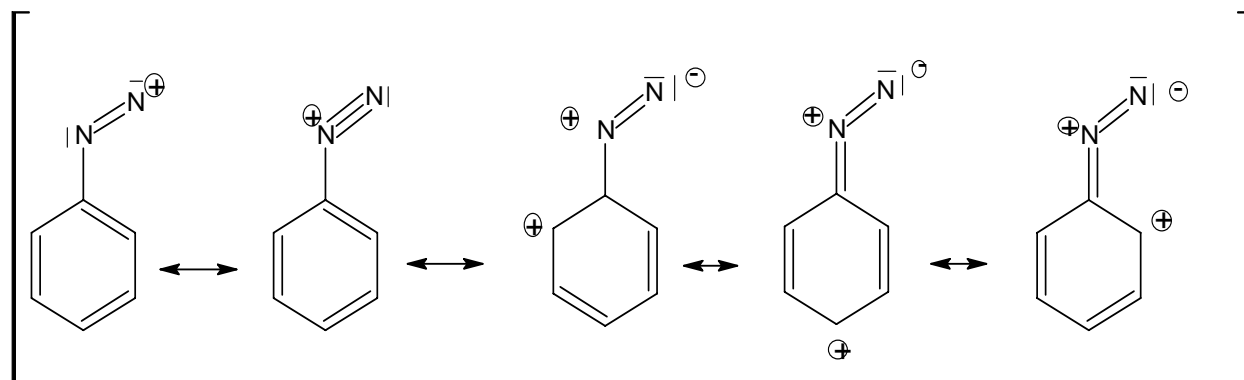


Figure 4.1 : La stabilisation du sel de diazonium

IV.1.2) Réactivité des diazoïques aromatiques :

La réactivité des diazoïques est explicable par l'électrophile de la forme polaire Ar-N_2^+ , qui permet une liaison covalente avec un réactif nucléophile, cette réaction, dite de copulation qui se fait sans départ d'azote, conduite aux azoïques. La possibilité d'une attaque nucléophile de noyau aromatique permet, d'autre part, toute une série de réactions accompagnées cette fois, d'un départ d'azote. C'est une façon de préparer les phénols et les dérivés halogénés, nitrés, cyanés.....aromatiques. Le diazonium Ar-N_2^+ , attaque les noyaux aromatiques, à conditions q'ils soient suffisamment activés par des donneurs tel que OH, NR_2 , éventuellement OR. Selon la nature des substituant éventuels du noyau, il se fait une liaison C-C, C-O ou C-N [79].

IV.1.3) Avec dégagement d'azote :

De nombreuses réactions, toutes très utiles sont connues ou le cation diazonium Ar-N_2^+ est transformé en produit Ar-G avec perte d'azote grâce à sa grande stabilité qui est de ce fait un excellent partant. Le mécanisme de ces réactions est un processus SN_1 qui procède par cation aryle Ar^+ qui est susceptible de réagir avec des nucléophiles. Cette réaction permet de préparer des dérivés substitués du benzène auxquels on ne pourrait pas accéder par substitution directe.

IV.1.4) Substitution d'un H par OH :

Le chauffage d'une solution aqueuse acide d'un diazonium entraîne un dégagement d'azote avec formation d'un phénol [78].

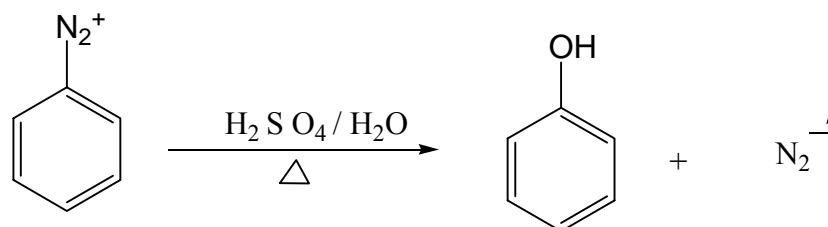


Figure 4.2 : La réaction de substitution d'un H par OH

IV.1.5) Substitution d'un H par F (réaction de SCHIEMAN) :

HBF_4 en milieu aqueux précipite les cations diazonium sous forme de sels de fluoroborate très peu solubles, en les chauffant doucement on les décompose en fluorures d'aryle [78].

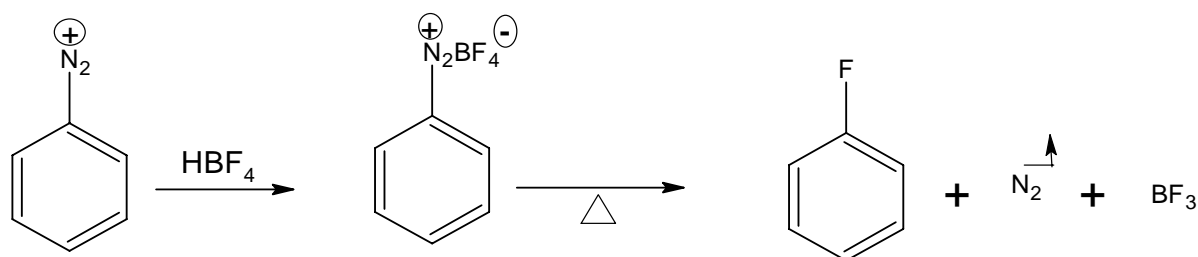


Figure 4.3 : La réaction de substitution d'un H par F

IV.1.6) Substitution d'un H par Cl, Br. ou CN (réaction de SANDMEYER :

Le groupe diazonium peut être substitué par un groupe chlorure, bromure ou cyanure [78]. Cette réaction n'a lieu qu'en présence du sel cuivreux correspondant qui sert de catalyseurs.

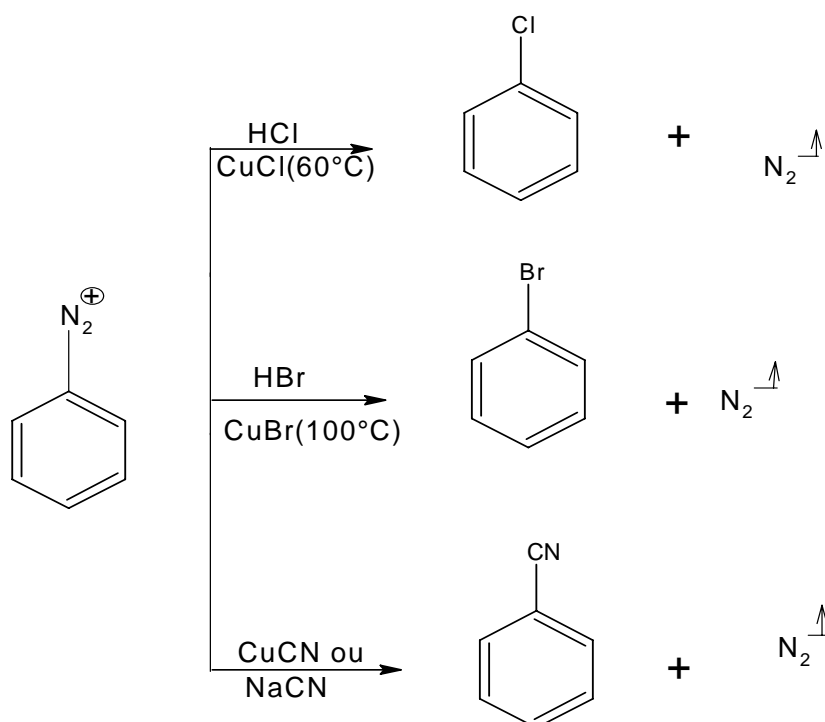


Figure 4.4 : La réaction de substitution d'un H par Cl, Br. ou CN

IV.1.7) Avec conservation d'azote :

Les plus importantes réactions de ce type ce sont des réactions directes du cation diazonium avec des cycles riche en électron [78], telles que :

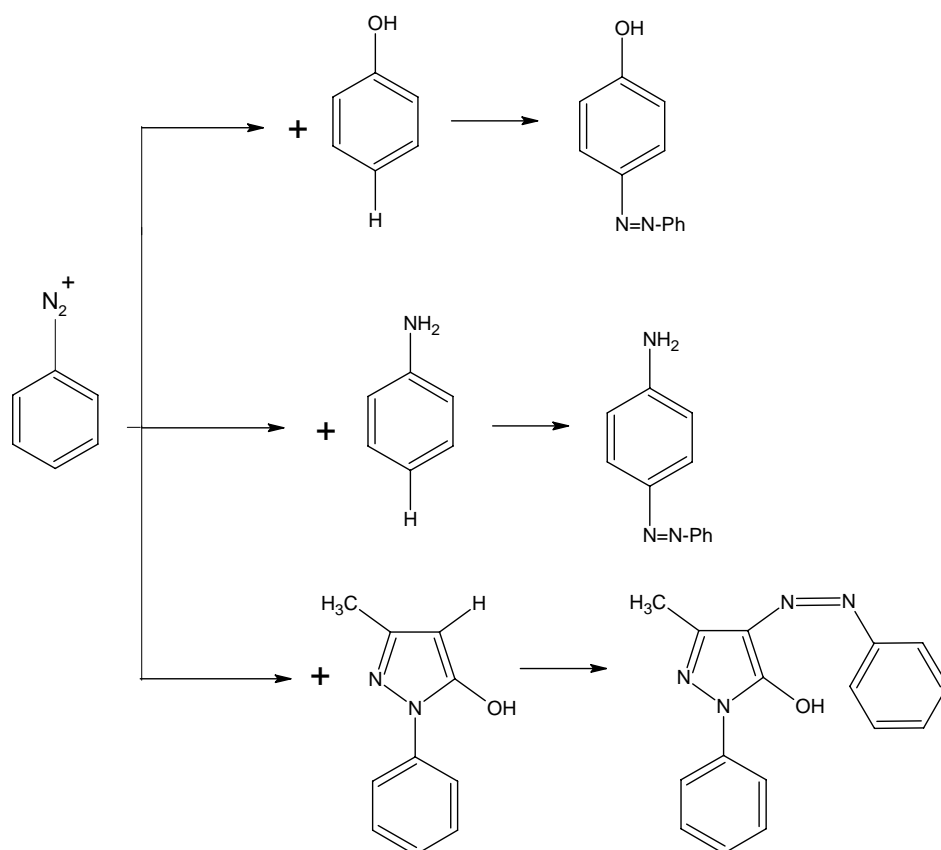
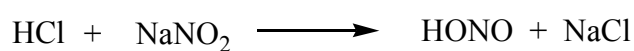


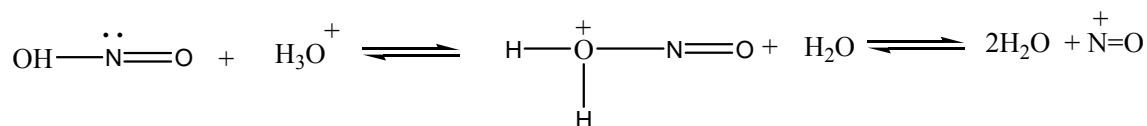
Figure 4.5 : La réaction d'azo-couplage

Appelées souvent «couplage », ces réactions constituent des voies d'accès à la famille des colorants diazoïques, elles font partie de l'ensemble des réactions qui ont été à la base du développement de grande industrie des colorants, et dans lesquelles l'aniline a joué d'une matière première fondamentale[77].

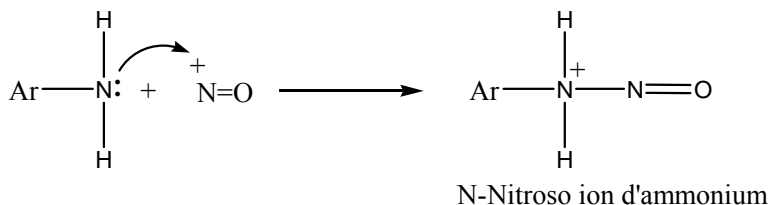
IV.1.8) Mécanisme de diazotation :

Première étape :

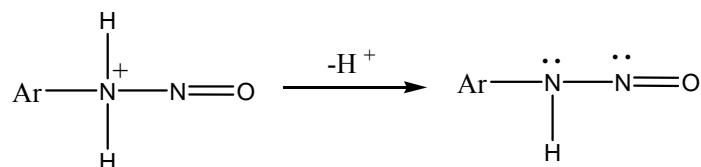




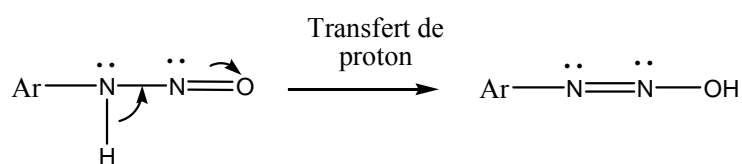
Deuxième étape:



Troisième étape:



Quatrième étape:



Cinquième étape:

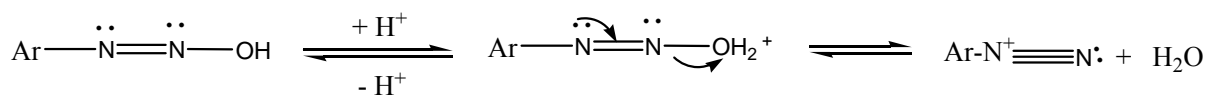


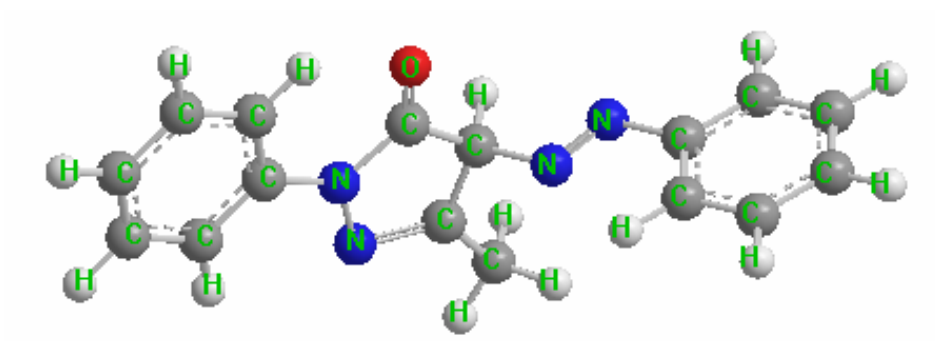
Figure 4.6 : Le mécanisme réactionnel de diazotation

Conclusion

Pour notre part, dans le cadre de nos recherches sur l'utilisation des sels diazonium en synthèse hétérocycliques, il nous a paru intéressant de synthétiser une nouvelle série des azo pyrazolone qui présente des propriétés industrielles.

Chapitre II

Copulation des sels diazonium avec



la 5-hydroxy-3-methyl-1-phenyl-2-pyrazolin-5-one

Introduction :

L'intérêt porté à la pyrazolin-5-one est lié au fait que des méthodes sélectives de condensation en position 4 ont été mises au point [80-83], elles permettent l'accès à des composés analogues et à des substances naturelles puisque le noyau pyrazolique substitué dans cette position a attiré beaucoup d'intention en raison de leurs réactivités dans les usages biologiques [84].

Les réactions de diazotation sont généralement faciles à mettre en œuvre. Dans des travaux précédant [85], nous avons montré que la réactivité de la **DHATL** (5-6 dihydro-4-hydroxy-6-méthyl pyrone) avec l'urée permet d'obtenir du composé de structure azo-pyrone.

L'action de quelques dérivés d'aniline sur la **PMP** a été développée, par une réaction de copulation des chlorures de diazonium de ces dérivés avec la **PMP** (*figure 4.7*).

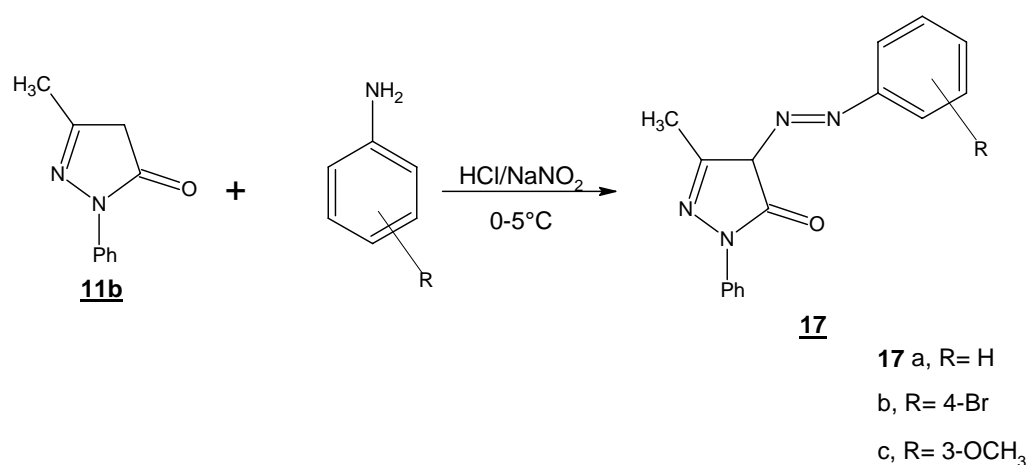


Figure 4.7 : La réaction de copulation des sels de diazonium avec la PMP

Nous avons décrit la séparation des produits de structure **17a-c**, par des analyses IR, UV, RMN ¹H, RMN ¹³C.

Ce composé présente plusieurs formes tautomères, non mentionnés dans la littérature, ainsi quatre structure peuvent être envisagés.

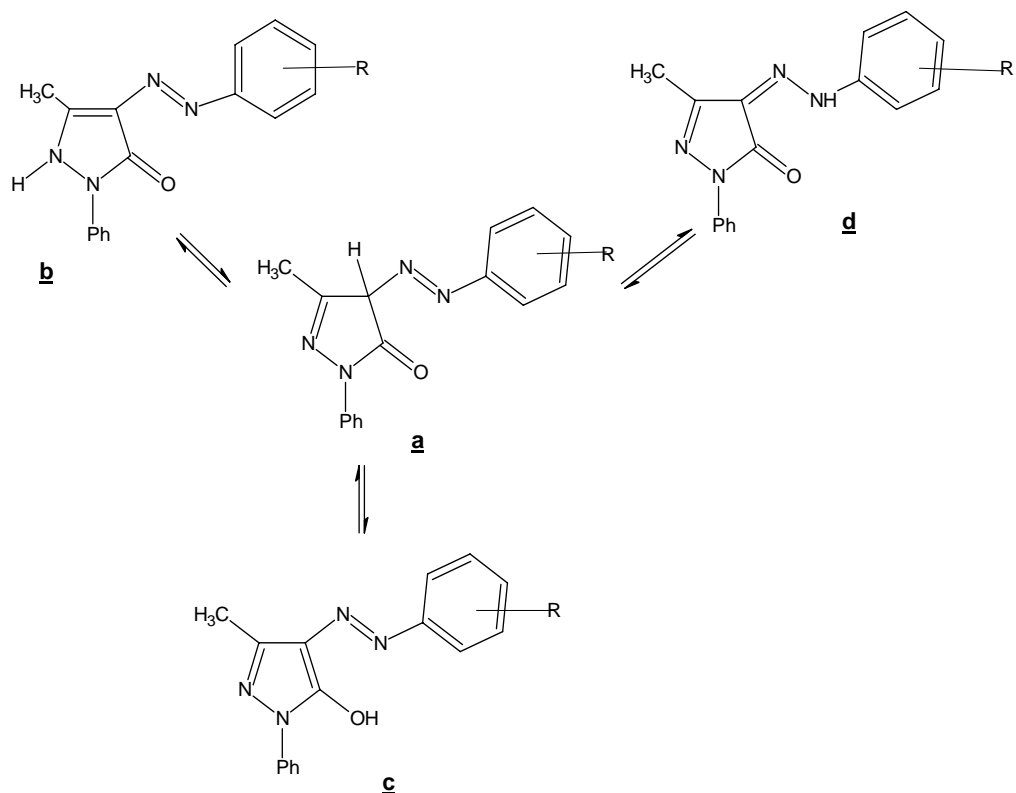


Figure 4.8 : Les formes tautomères du composé 17a-c

La détermination de la structure la plus stable de notre composé sera effectuée selon la méthode théorique.

IV.2.1) Étude théorique :

Nous avons abordé à l'aide des méthodes semi-empiriques de la chimie théorique l'étude de la structure électronique de l'azo-pyrazolone. L'ensemble des calculs a été effectué dans le cadre des approximations par le méthode **MNDO-PM3** les résultats sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau - IV.a- : Calculs semi-empiriques de l'enthalpie de formation

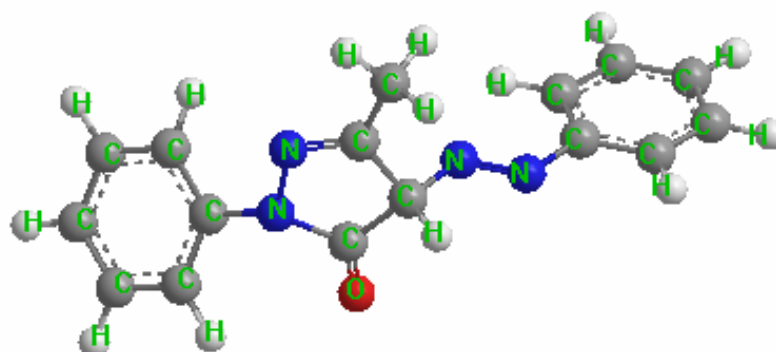
Structure	Enthalpie de formation (kJ/mole)	
	Forme anti	Forme syn
<u>c</u>	382.90167	436.11111
<u>b</u>	389.40555	397.52923
<u>a</u>	391.60214	415.84569

Pour mieux mettre en évidence la stabilité de se compose, nous nous sommes intéressées seulement de calculer les enthalpies de formation pour les deux configurations **syn** et **anti** pour chacune de ces forme tautomère. Nous avons constaté que la forme **anti** est plus stable que la forme **syn.**, elle possède une énergie basse. L'azo-pyrazolone se présente sous forme anti, la structure la plus stable c'est s'elle de c.

IV.2.2) Copulation de chlorure de benzène de diazonium avec PMP :

Le chlorure de benzène de diazonium préparé, réagit sur la **PMP 11b** au milieu alcalin 8-9 PH à froids en proportions équivalentes. Le mélange laissé sous agitation magnétique pendant deux heures, permet de récupérer après filtration un solide correspondant à 17a

Sa structure spatiale est représentée ci dessous :



(E)-3-methyl-1-phenyl-4-(phenyldiazenyl)-1H-pyrazol-5-one: 17a

L'analyse chromatographie sur couche mince en utilisant un mélange de chloroforme et de méthanol (4V/1V) relève la pureté du produit, le composé 18a fond à 135-136°C.

IV.2. 2.1) Étude structurale :

IV.2. 2.1a) Étude en spectroscopie ultraviolet :

Dans l'Acétonitrile, le spectre UV, du composé **17a** montre deux bandes d'absorption à :

$$\lambda = 250.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.313$$

$$\lambda = 390.0 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.277$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one et la bande d'absorption du groupement N=N à 347 nm [84].

IV.2.2.1b) Étude en spectroscopie IR :

Le spectre IR effectué à l'état solide fait apparaître :

Une bande d'intensité à 1718 cm^{-1} qui correspond au groupement carbonyle (CO).

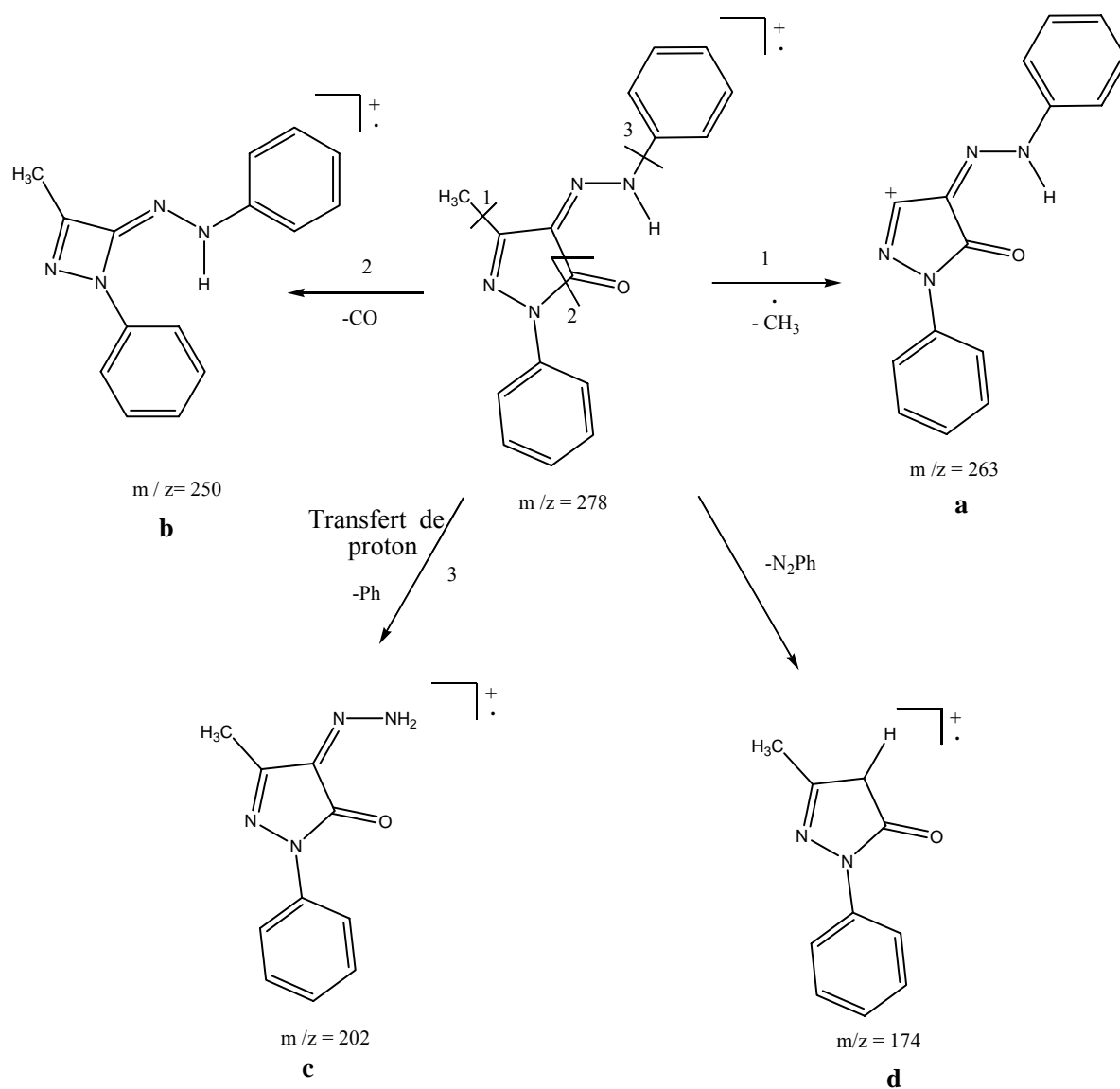
Une bande d'intensité à 1657 cm^{-1} a été attribué à la fonction N=C.

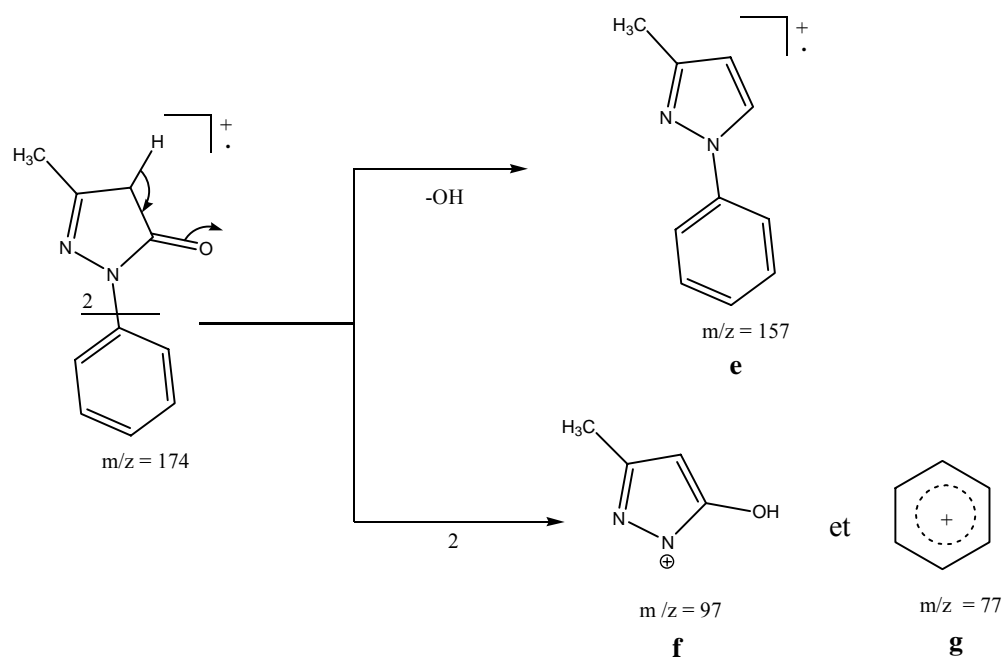
Une bande d'intensité à 1520 cm^{-1} qui caractérise la fonction N=N.

La présence de deux bandes à 3020 cm^{-1} et 2928.21 cm^{-1} qui caractérisent respectivement aux groupements CH et CH₃. Ces données confirme la conservation du cycle pyrazolique.

IV.2.2.1c) Étude en spectroscopie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 278$ correspondant à l'ion moléculaire confirme la structure du composé 18a. L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence les fragmentations essentielles de **a-g** à partir de l'ion moléculaire :

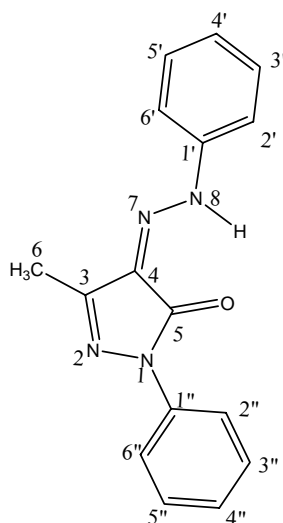




**Figure 4.9 : Les fragmentations essentielles de a-g
à partir de l'ion moléculaire :**

IV.2. 2.1d) Étude en résonance magnétique nucléaire de proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans le chloroforme, les résultats sont indiqués dans le *tableau -IV.b-* :



(E)-3-méthyl-1-phenyl-4-(phenyldiazenyl)-1H-pyrazol-5-one: 17a

Tableau -IV.b- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 17a

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
2.369	3	s	C ₆
7.427-8.002	10	m	Ph
13.575	1	s	N-H

Le spectre RMN ¹H du composé 17a montre :

La présence d'une seule forme c'est la forme anti, les signaux observés sont aux nombres de 15 et leurs intégrations sont compatibles avec le nombre total de la molécule.

La présence des signaux caractéristiques de la **PMP 11b** à $\delta = 2.369$ ppm qui correspond aux 3 protons de CH₃.

La présence du produit sous la forme tautomère **c** est confirmé par la présence d'un singulet dans les champs faible à $\delta = 13.575$ ppm qui met en évidence la présence d'un groupement (N-H) dont le proton est engagé dans la liaison hydrogène exclue la structure proposé .

L'absence du proton en position 4 et l'apparition des pics à $\delta = 7.427-8.002$ $\delta = 13.575$ ppm qui sont attribués aux protons du groupement phényle et au N-H, confirme qu'il y a eu une addition sur le carbone 4.

IV.2. 2.1e) Etude en résonance magnétique nucléaire de carbone ¹³C :

Il s'agit des spectres RMN ¹³C découplé et **DEPT 135** réalisé dans le chloroforme.

Le *tableau. -IV.c* - montre des déplacements chimiques caractéristiques aux carbones qui dépendent de leurs environnements

Tableau -IV .c- : Les données de spectre RMN ^{13}C du composé 17a

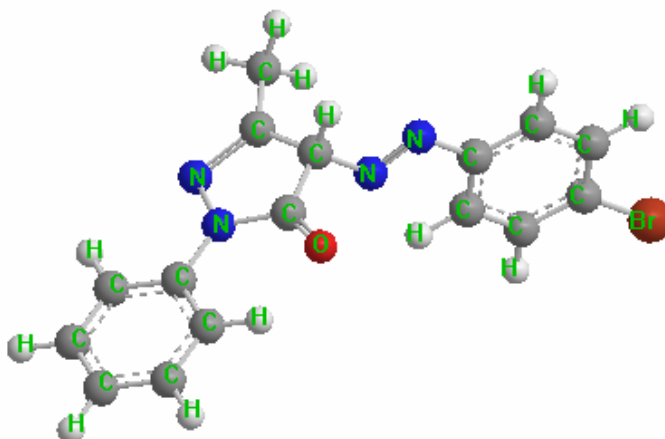
Déplacement chimique en ppm	Attribution	Nature du Signal en DEPT 135
29.714	C ₆	+
115.805	C ₂ , C ₆ '	+
118.516	C ₄ '	+
125.100	C ₂ '', C ₆ ''	+
125.767	C ₄ ''	+
128.226	C ₄	N'apparaît pas
128.954	C ₃ '', C ₅ ''	+
129.643	C ₃ , C ₅ '	+
138.104	C ₁ ''	N'apparaît pas
141.164	C ₁ '	N'apparaît pas
148.516	C ₃	N'apparaît pas
157.760	C ₅	N'apparaît pas

L'interprétation du spectre RMN ^{13}C devrait nous permettre d'une part, de confirmer la position des doubles liaisons 2-3, 3-4, 4-5, 4-7 sur l'hétérocycle, d'autre part, l'absence de la forme hydroxyle O-H. La structure du composé 18a est confirmée par le déplacement chimique du carbone 4 de la pyrazolone (le pic situé à 128.226 ppm).

IV.2.3) Copulation de chlorure de 4-bromo benzène de diazonium avec PMP :

Après isolement de sel de chlorure de 4-bromo benzène diazonium, nous avons introduit le composé **PMP** au milieu alcalin PH= 8-9 à froids en proportions

équivalentes. Pendant deux heures, après filtration on isole le produit **17b**, il fond à 133-134 °C. Sa structure spatiale est représenté ci dessous :



(E)-4-((4-bromophenyl) diazenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: 17b

IV.2.3. 1a) Étude structurale :

IV.2.3.1b) Étude en spectrométrie ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une seule bande d'absorption à :

$$\lambda = 385.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.146$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 347 nm caractérise le groupement N=N [83].

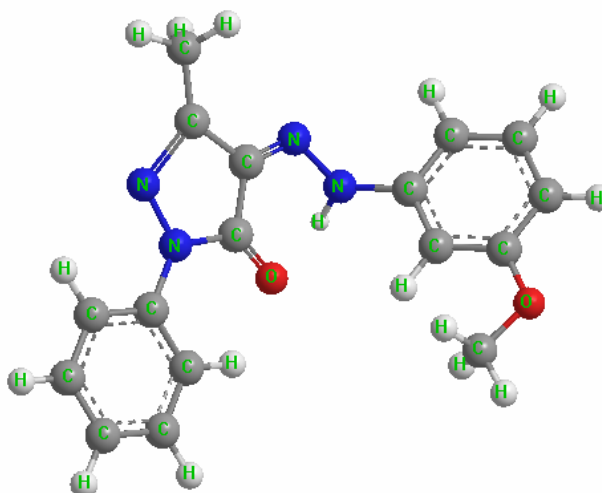
IV.2.3.1c) Étude en spectroscopie Infrarouge :

Le spectre IR réalisé montre une bande d'absorption intense à 1760cm^{-1} caractéristique au groupement C=O. La présence d'une bande à 1550 cm^{-1} a été attribuée au groupement N= N, l'apparition d'une bande à 1100 cm^{-1} qui caractérise le groupement- Ph-Br et d'autre bande à 2950 représente le groupement CH_3 .

Ces données confirment la structure du composé **17b**.

IV.2.4) Copulation de chlorure de 3-méthoxy benzène de diazonium avec PMP

Le chlorure de 3-méthoxy benzène de diazonium préparé, réagit sur la **PMP 9a** au milieu alcalin 8-9 PH à froids en proportions équivalentes. Le mélange laissé sous agitation magnétique pendant deux heures, permet de récupérer après filtration un solide correspondant à **17c**, il fond à 112-113°C. Sa structure spatiale est représentée si dessous :



(E) 4-(2-(3-methoxyphenyl) diazenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: 17c

IV.2.4.1) Étude structurale:

IV2..4.1a) Étude en spectroscopie ultraviolet :

Le spectre UV réalisé dans l'Acétonitrile montre une bande d'absorption à

$$\epsilon = 385.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.146$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 347 nm caractérise le groupement N=N [84].

IV.2.4.1b) Étude en spectroscopie infra-rouges :

On observe une bande d'absorption intense à 1610 cm^{-1} caractéristique au groupement C=O, d'autre à 1501 cm^{-1} et 1367.85 cm^{-1} qui caractérisent respectivement les fonctions C=N et C-N, une bande à 1520 cm^{-1} a été attribuée au groupement N=N et une bande à 2960 cm^{-1} représente le groupement CH_3 .

Ces données confirment la structure du composé.

Nous avons constaté que, par analogie avec ce qui a été établie avec le chlorure de benzène de diazonium, la réaction d'azo-copulation du composé PMP avec le chlorure de 4-bromo benzène et le chlorure de 3-méthoxy benzène de diazonium conduisent respectivement à la formation (E)-4-((4-bromophenyl) diazenyl)-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: **17b** et (E) 4-(2-(3-méthoxyphenyl) diazenyl)-3-méthyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one: **17c**

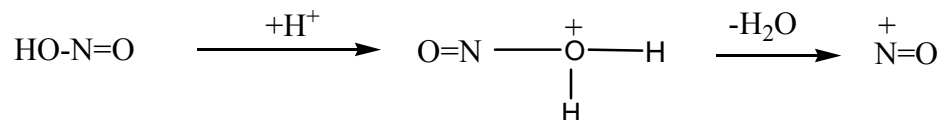
Le mécanisme réactionnel de la formation du composé **17a-c**, se résume en deux étapes principales :

- ❖ Formation du chlorure Aryle de benzène diazonium pour une réaction de diazotation.
- ❖ Copulation de cet diazonium avec la **PMP**.

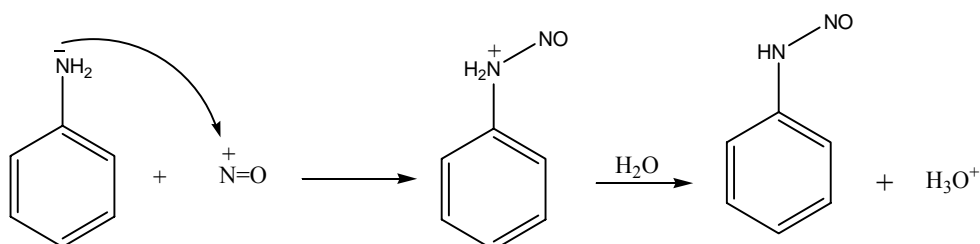
I) Formation du chlorure d'aryle benzène diazonium :

Le mécanisme de formation de diazonium est le suivant [75] :

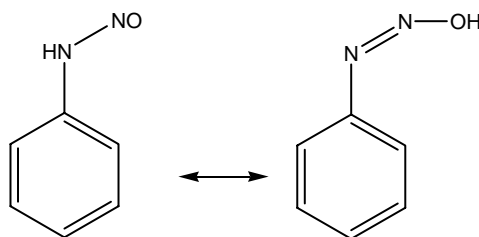
- 1) Formation de l'ion nitrosonium NO^+ par dissociation de l'acide nitreux HNO_2 qui est libéré par action d'un acide fort sur nitrate alcalin :



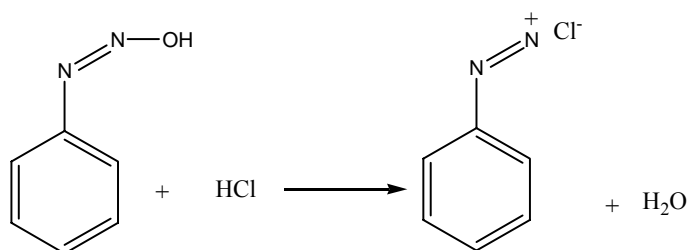
2) Nitrosation de l'amine (formation de la nitrozoaniline) par l'attaque nucléophile de l'amine sur l'azote de NO^+



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



4) Réaction de hydroxy azoïque avec proton pour donner l'ion diazonium :



II) Copulation du diazonium avec la PMP :

En milieu alcalin PH = 8-9 et à froid (5°C), le sel de diazonium réagit avec la **PMP**, ce dernier réagit se forme de carbanion par une réaction de substitution avec l'hydrogène en position α de carbonyle de la pyrazolone, pour conduire irréversiblement au composé **17a-c**.

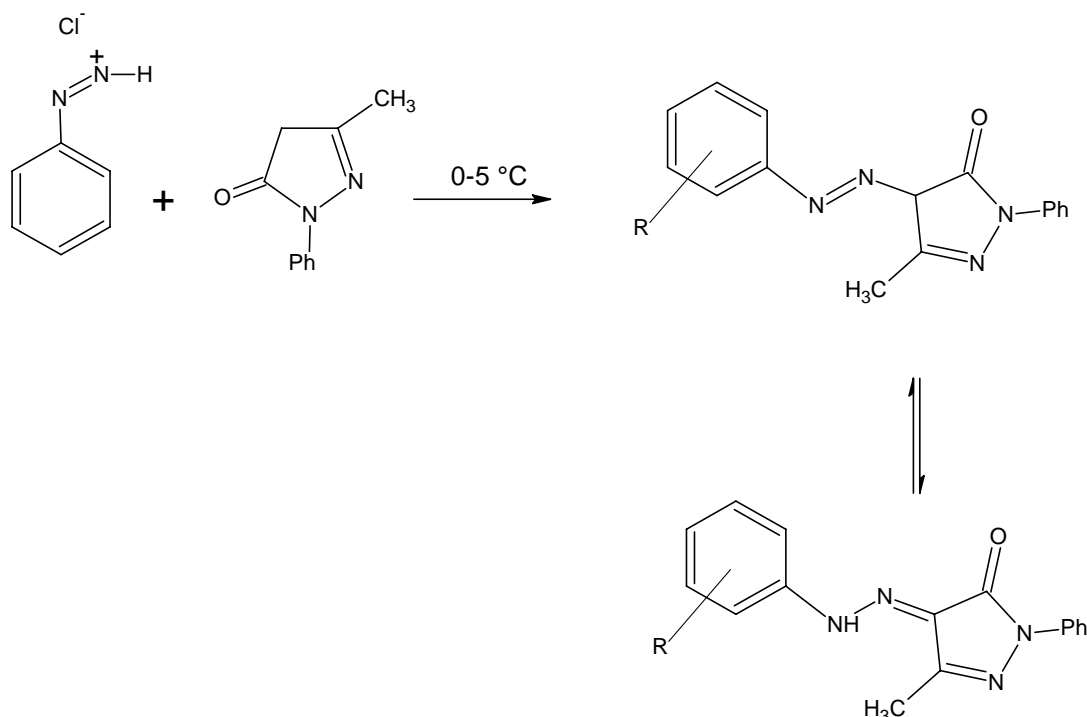
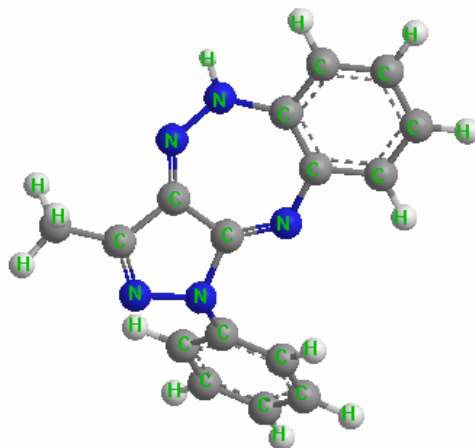


Figure 4.10 : La réaction d'azo-copulation avec la PMP

IV.2.5) Copulation de chlorure de ortho phénylène diamine de diazonium avec PMP

Après isolement de sel de chlorure d'ortho phénylène diamine de diazonium, nous avons introduit le composé **11b** au milieu alcalin PH= 8-9 à froids en proportions équivalentes. Pendant deux heures, après filtration on isole le produit **18**, il fond à 83-85°C. Sa structure spatiale est représenté ci dessous :



3-methyl-1-phenyl-1,5-dihydropyrazolo [4,3-c] [1, 2,5] benzotriazepine : 18

IV.2.5.1) Étude structurale :

IV.2.5.1a) Étude en spectroscopie ultraviolet :

Le spectre réalisé dans l'Acétonitrile montre une seule bande d'absorption

$$\epsilon = 287.9 \text{ nm} \quad \text{DO} = 0.282$$

Nous avons constaté que la bande d'absorption à 250 nm caractérise la pyrazol-5-one.

IV.2.5.1b) Étude en spectroscopie IR :

Le spectre IR, fait apparaître les bandes d'absorption suivantes : une bande à 3359.43 cm^{-1} caractérise le groupement N-H , d'autre à 2923.84 cm^{-1} et 28553.38 cm^{-1} ont été attribuées respectivement au groupement C-H et CH_3 la présence d'une bande à 1655.52 cm^{-1} caractéristique au groupement C=N , nous avons remarqué l'absence d'une bande caractéristique au groupement carbonyle . Ces données confirment la structure de ce composé.

IV.2.5.1c) Étude en spectroscopie de masse :

L'apparition du pic à $m/z = 274$ (20%) correspondant à l'ion $M-1$ confirme la structure du composé **18**. L'examen du spectre de masse permet aussi de mettre en évidence les fragmentations essentielles de **a-c** à partir de l'ion

$M-1$:

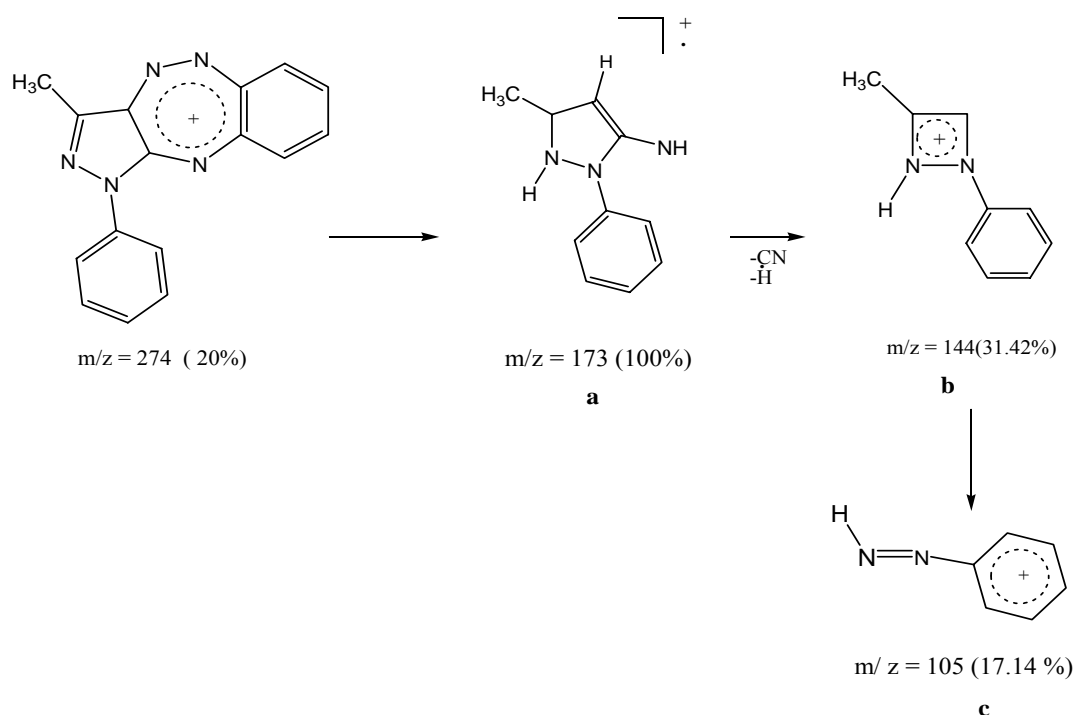
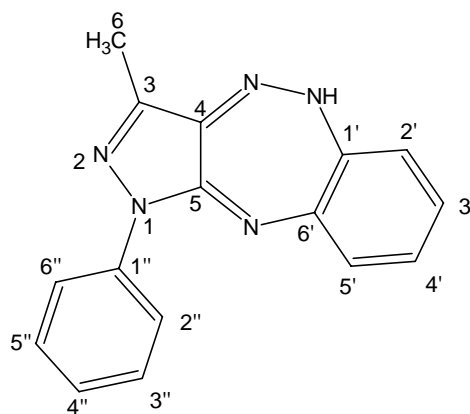


Figure 4.11 : Les fragmentations essentielles à partir de l'ion moléculaire

IV.2.5.1d) Étude en spectroscopie magnétique nucléaire de proton :

Le spectre RMN ^1H réalisé dans CDCl_3 montre les déplacements chimiques caractéristiques aux protons, le nombre de signaux égales aux nombres de proton.



3-methyl-1-phenyl-1,5-dihydropyrazolo [4,3-c] [1, 2,5] benzotriazepine :
18

Tableau -VI.d- : Les données de spectre RMN ¹H du composé 18

Déplacement chimique (ppm)	Nombre de proton	Multiplicité	Attribution
1.285	3	s	CH ₃
7.274-7.908	9	m	Ph
12.780	1	s	NH

À partir de ces résultats de RMN ¹H, nous avons pu identifier la structure du se composé. Le spectre montre en particulier à coté du signal à 1.285 ppm attribué au groupement méthyle, celui relatif au groupement N-H à 12.780 ppm .

IV.2.5.1e) Etude en résonance magnétique nucléaire du carbone et DEPT 135 :

Le spectre RMN ¹³ C et **DEPT 135** du composé 18, enregistré dans le chloroforme, mettent en évidence la réaction d'azo-copulation, les résultats des déplacements chimiques sont représentés dans le *Tableau -IV.e*

Tableau -IV.e-: Les données de spectre RMN ¹³C et DEPT 135

Déplacement chimique (ppm)	Attribution	Nature du signal DEPT 135
29.683	C ₆	+
110.444	C ₄	N'apparaît pas
111.011	C ₅	N'apparaît pas
114.973	C _{2'} , C _{6''}	+
117.223	C _{2'}	+
120.662	C _{4''}	+
121.936	C _{4'}	+
125.920	C _{5'}	+
126.023	C _{3'}	+
126.416	C _{3''} , C _{5''}	+
128.887	C _{6'}	N'apparaît pas
129.085	C _{1'}	N'apparaît pas
134.468	C _{1''}	N'apparaît pas
138.902	C ₃	N'apparaît pas

Le spectre RMN ¹³C, d'aspect simple, révèle l'absence d'un signal attribué au groupement carbonylé.

Le résultat obtenu à partir de la réaction de copulation de chlorure de ortho phénylène diamine de diazonium avec **PMP** permet de proposer un mécanisme expliquant la formation du produit.

Le groupement amino exocyclique NH₂ de l'ortho phenylène diamine attaque le carbonyle de la pyrazolone (réaction intramoléculaire). L'intermédiaire réactionnel se réarrange, par perte d'une molécule d'eau, conduit au composé **18**

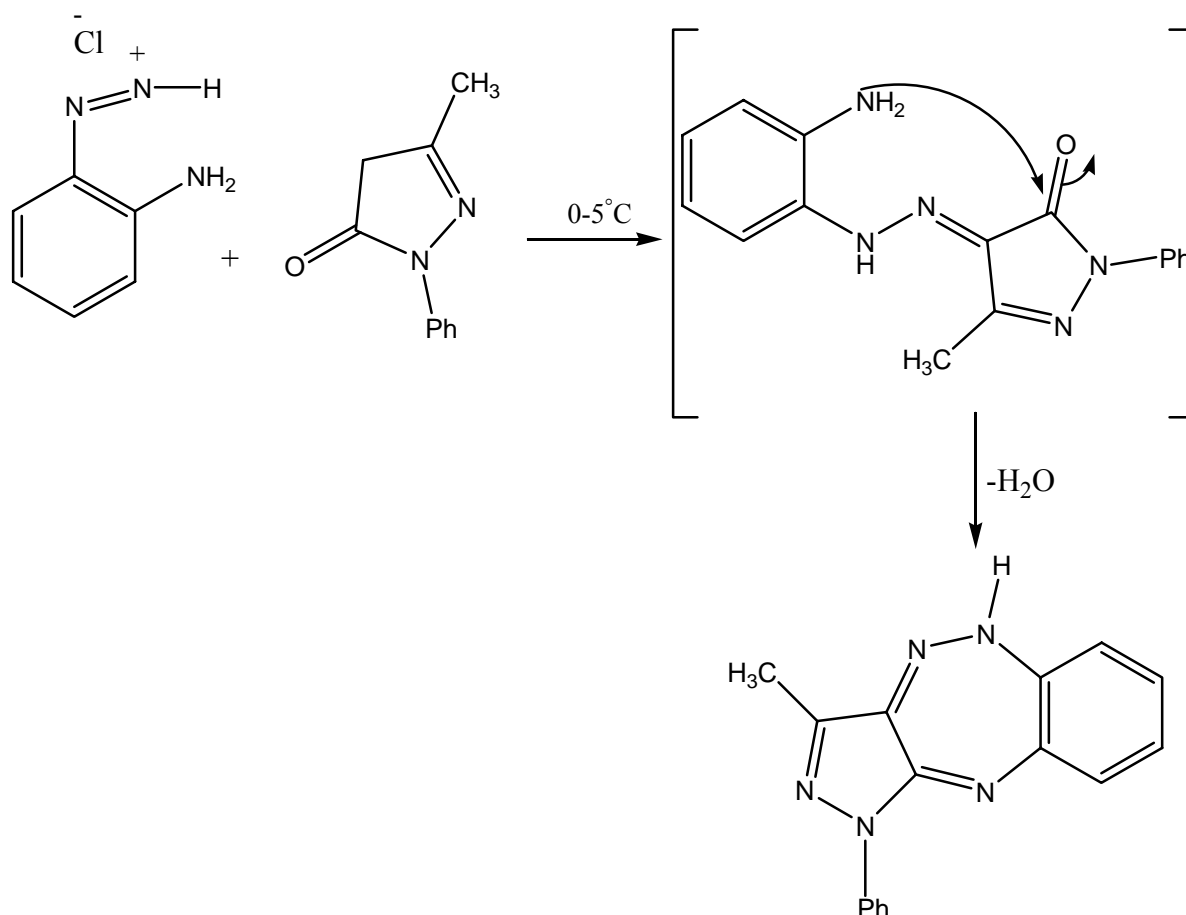


Figure 4.12 : Le mécanisme réactionnel pour la formation du composé

18

Conclusion

À l'issue de ce travail, nous avons pu mettre au point une méthode de préparation d'une nouvelle série de l'azo-pyrazolone mettant en œuvre la pyrazolone-5.

Partie expérimentale

Partie expérimentale

La synthèse des dérivés d'azo-pyrazolone 17a-c et 18

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

La solution A :

On dissout 1.74g (0.01mole) du PMP et 8g (0.1mole) d'acétate de sodium ($\text{CH}_3 \text{CO}_2 \text{Na}$) dans 20 ml d'eau distillée glacé.

La solution B :

On prend 2 ml d'amine aromatique dans 40 ml d'acide chlorhydrique (HCl) à 10%.

La solution C :

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

La solution B est mise dans un bain de glace et sous agitation, la solution C est ajouté goutte à goutte sur cette dernière afin de former la diazonium aromatique , on additionne la solution A goutte à goutte à la solution précédemment préparée (C+B).

La solution finale est mise sous agitation pendant deux heures toute en maintenant la température à 5°C , laissée au réfrigérateur pendant une nuit un précipité se forme après filtration, le précipité est recristallisé dans l'éthanol, filtré est séché à l'étuve.

Les produits synthétisés sont :

La (E)-3-methyl-1-phenyl-4-(phenyldiazenyl)-1H-pyrazol-5-one 17a

Rd = 30 %

Pf=135-136°C. Rf = 0.83

**La (E)-4-((4-bromophenyl) diazenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-pyrazol-5-one
17b**

Rd = 25%

Pf = 131-133 °C

Rf = 0.7

**La (E) 4-(2-(3-methoxyphenyl) diazenyl)-3-methyl-1-phenyl-1H-
Pyrazol-5-one 17c**

Rd = 25 %

Pf = 112-114 °C

Rf = 0.85

La 3-methyl-1-phenyl-1.5-dihydropyrazolo [4, 3-c][1,2,5] benzotriazepine 18

Rd = 25%

Pf = 83-85 %

Rf = 0.9

Conclusion générale

Conclusion générale

Conclusion

Dans ce travail, nous nous sommes proposés d'élaborer une stratégie de synthèse originale qui permet d'accéder à des nouvelles séries des composés hétérocycliques.

Cette étude nous a permis de développer des méthodes de synthèse, en utilisant la nouvelle technique de chauffage sous irradiation aux micro-ondes en comparant nos résultats avec la méthode conventionnelle.

Le premier but que nous avons fixé dans ce présent travail est la maîtrise de la synthèse organique sous irradiations aux micro-ondes. Nous avons concrétisé cela dans l'étude de la réactivité de l'acide déhydroacétique et de la pyrazolone avec une série des amines aliphatiques et aromatiques.

L'action des amines binucléophiles sur le **DHA** nous a conduit à la formation du composé 4-acetoacetyl-1-alkyl-3-methyl-2 pyrazolin-5-one **5a-b**, qui nous a servi de matière première, ce composé nous a permis d'isoler des nouveaux produits bipyrazolones **6a-d** et pyrazolone **7**, **9a-b** et **10a-b**.

L'étude de la réactivité de la pyrazolone **11b** avec les aldéhydes aromatiques

α -insaturé et de l'urée nous a conduit à la formation d'une nouvelle série de pyrazolone **12a-c**, **13** et **14**.

La réaction d'N-alkylation de la pyrazolone **11a** avec les halogénures d'alcanes donne la formation des composés **15**, et **16**.

Nous avons étudié l'action des sels de chlorure d'aryl de diazonium avec la pyrazolone **11b** qui aboutissent à des nouveaux produits hétérocycliques **17(a-d)**.

L'étude structurale faisant intervenir la RMN ^1H et ^{13}C , la spectrométrie de masse et IR, nous a permis de compléter notre formation dans le domaine de l'analyse.

Le problème de la synthèse est un problème de transformation, trouver une solution à un tel problème peut servir les systèmes comme bases de données. C'est-à-dire elle est adaptée au traitement informatique.

L'informatique propose différents outils qui pouvant aider les chimistes à résoudre certains problèmes qu'ils rencontrent dans la phase d'une synthèse.

Nous avons réalisé, une étude théorique, au moyen d'une méthode semi-empirique **PM3** qui nous a permis de déterminer la stabilité de pyrazoles, pyrazolones et azo pyrazolones synthétisées.

Les composés isolés ouvrent une voie intéressante de synthèse organique qui présentant des propriétés pharmacologiques importantes, et peuvent servir comme une matière de base dans les différentes synthèses.

Bibliographie

Bibliographie

- [1] Neas, E.D. ; Collins, M.J. introduction to Microwave Sample Preparation, Theory and Practice, Washington DC Chapitre2 (1988).
- [2] Zenatti, P.-Technologie et Stratégie , 55, 4, (1992)
- [3] Loupy, A-SpectraAnalyse 33,175, (1993).
- [4] Gedye, R.N.et al. Can.J.Chem.17, 66, (1988).
- [5] Bond, G.et al-Chem.andInd. 686, (1991).
- [6] Baghurst, D.R.et al.-J.Chem.Soc.Chem.Commun, 674, (1992).
- [7] Loupy, A. C.R.Chimie, 7, 103, (2004).
- [14] Gasgnier, M.; Loupy, A.et al.-J.Alloys and Compounds 73.198.(1993).
- [15] Gasgnier, M.; Loupy, A.et al.-J.Alloys and Compounds 165, 204, (1994).
- [16] Villemin, D.. Thibault-Strazyk, F.-J.Chem.Ed.346, (1991).
- [17]Grillo, A.C-Spectroscopy,16, 4, (1988).
- [18] M.Hedidi, .Hamdi,T.Mazari,B.Boutmeur, .Rabia,F.Chemat,M.Hamdi,Tetrahedron 5652, 62, (2006).
- [19] Caddick.S.-Tetrahedron, 10403, 51,(1995).
- [20]Bose,A.K.et al-Heterocycles 741,30, (1990).
- [21] Bose,A.K.et al-Res.Chem.Intermed,1,20, (1994).
- [22] Kundu, M.K.et al. Synlett, 444, (1994).
- [23] F.Feist; Ber .25,315, (1892)
- [24] B.A. Bumin, J.A. Ellman, J. Am. Chem. Soc. 114, 10997 ,(1992).
- [25] M.J. Plunkett, J.A. Ellman, J. Am. Chem. Soc. 117, 3306, (1995).
- [26] J.P. Mayer, J. Zhang, K. Bjergarde, D.M. Lenz, J.J. Gaudino, Tetra-hedron Lett. 37, 8081, (1996).
- [27] A. Ichihara, M. Miki, H. Tazaki, S. Sakamura, Tetrahedron Lett. 28, 1175, (1987).
- [28] T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Watanabe, Heterocycles 36 , 2445, (1993).
- [29] S. Omura, H. Nakagawa, H. Ohno, J. Am. Chem. Soc. 101, 4386, (1979).
- [30] H. Tabuchi, T. Hamamoto, S. Shakyō, T. Tejima, A. Ichihara, J. Org. Chem. 59, 4749, (1994) .

- [31] R.L. Shone, J.R. Deason, M. Miyano, *J. Org. Chem.* 51, 268, (1986).
- [32] C. Rivera, E. Pineyro, F. Giral, *Experientia* 32, 1490, (1976) .
- [33] M.S.R. Nair, S.T. Carey, *Mycologia* 71, 1089, (1979).
- [34] M. El Abbassi, B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron Lett.* 69, 3070, (1989).
- [35] O. Kazuo, M. Kazuhisa, *J. Pharm. Sci.* 81, 581, (1992).
- [36] A. Strakos, A. Krasnova, M. Petrova, E. Babich, A.J. Gurkovski, M. Vorona, *Latvijas. Kimijas Zurnals* 1, 127, (1995).
- [37] C.M. Bhim, M. Sankari, *Indian J. Chem.* 37B, 710, (1998).
- [38] M. Fodli, M. Amari, B. Kolli, A. Robert, M. Baudy-Floc'h, P. Le Grel, *Synthesis* 5 811 (1999).
- [39] B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 128, 521, (1991)
- [40] M. El Abbassi, E.M. Essassi, J. Fifani, *Tetrahedron Lett.* 28 1389 (1987)
- [42] B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, *Bull. Soc. Chim. Belg.* 102 565 (1993).
- [43] E.M. Rakib, M. BENCHIDMI, E.M. Essassi, A. El Bouadili, M. Khouili, M. Visseaux, M. Dolores Pujol, *Heterocycles* 53, 2617, (2000).
- [44] M. Hamdi, thèse de doctorat d'état, U.S.T.H.B. Alger (1971).
- [45] A. Cantos, P. March, M. Moreno-Manas, A. Pla, F. Sanchez-Ferrando, A. Virgili, *Bull. Chem. Soc. JPN.*, 60, 4425 (1987).
- [46] M. Amari, Thèse de Magister, U.S.T.H.B (1986).
- [47] A.A., AKhrem, A.M. Moiseenkov, *Bull. Acad. USSR*, 1014 (1971).
- [48] R. Sakelleriou, V. Spézile, A. Bendaas, M. Hamdi, *J. Soc. Ager. Chim.*, (5)1, 1 (1995).
- [49]-M.A. Hassan, M. El-Kady ET A.A. Abdel-Mohay, *Indian. J. Chem.*, Vol 21B (April 1982).
- [50]- Y. Rachedi, thèse de doctorat d'état, U.S.T.H.B (1991).
- [51]-M. Hamdi, O. Grech, R. Sakelleriou, V. Spéziale, *J. Hetr. Chem.*, 31, 509 (1994).
- [52]-M. Hanumantharao, A. Pandu Rangareddy, V. veernagaiah, *Synthesis* 446 (1992).
- [53]-D. Cherghi, Thèse de magister, U.S.T.H.B (1984).
- [54] M.J.O. Connell, C. G. Ramsay, and P. J. Steed, *Aust. J. Chem.*, 38, 401, (1985).
- [55] B. Djerrari, E.M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues. *C. R. Chimie.* 5, 177 (2002)
- [56] S. Gellin, B. Chantegrel, A. I. Nadi, *J. Org. Chem.*, 48, 4078 (1983).
- [57] Bendaas, M. Hamdi et N. Sellier, *J. Heter. Chem.*, 36, 1291 (1999).
- [58] S.P. Singh, R.K. Vaid, P. Diwakar and Lukhvinder Singh, *Organic Mass Spectrometry*, 23, 140, (1988).
- [59] J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.*, 10, 209, (1989)
- [60] E. Hukel, *Z. Physik*, 70, 204, (1931).
- [61] B. Vidal, *Chimie quantique de l'atome à la théorie de Huckel*, Masson, Paris (1993).
- [62] J. Arriau et J. Deschamps, laboratoire de chimie structurale de la faculté des sciences de pau-64-pau-France, 27, 5795, (1971).
- [63] Ramm, M.; Bischoff, *C. Z. Kristallogr.*, 209, 427, (1994).
- [64] Afridi, S.; Katritzky, A.R.; Ramsden, *C.A.J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 1428. (1977).

- [65] S. P. Singh, D. Kumar, A. Martinez, A. Fruchier, J. Elguero, M. R. Martinez, J. S. Carrio and A. Virgili, *Tetrahedron*, 51, 4891, (1995).
- [66] Elguero, J.; Marffinez, A.; Singh, S.P.; Grover, M.; Tatar, L.S.J. *Heterocycl. Chem.* 27, 865. (1990).
- [69] Moreno-Mafias, M. *Adv. Heterocycl. Chem.*, 1,53, (1992).
- [70] Katritzky, A.R.; Karelson, M.; Harris, P.A. *Heterocycles*, , 32, 329, (1991).
- [71] R.N. Brogden. *Drugs*, 32,60, (1986).
- [72] K.L Kess, J.J.Fitzgerald jr., K.E.Steiner, J.F.Mattes, B.Mihan, T.Tosi, D. Mondoro, MC. *Mc Caleb.J.Med.Chem.*, 39, 3920 ,(1996).
- [73] J. B. Alderete, J. Belmar. M. Parra et C. Zuniga , *Bol. Soc. Chili* 16, (1999).
- [74] Krouth, W. *Bericht uber Patente*, 77, (1896).
- [75] J.Belmar, Fredy, R. Pérez, J. Alderete, C. Zuniga, *J.Braz. Chem. Soc.* 16, 179 (2005).
- [76] Zolotov, Y.A. Kuzmin, N. M, *Extraction of Metals with Acylpyrazol*, Nauka , Moscow (1977).
- [77] P. Arnaud, *Cours de Chimie Organique*, Bordas, Paris (1985)
- [78] N.L.Allinger, *chimie organique*, volume II, Onzième tirage, Paris (1990).
- [79] H. Zeng, ZP. Lin, AC. Sartorelli . *Biochemical Pharmacology* 68,911, (2004).
- [80] Minkin, V.I., Garnovskii, A.D., Elguero, J., Katritzky, A.R., Denisko, O.V. *Adv.Het.Chem.*76, 157, (2000).
- [81]-Zollinger, H. *Diazochemistry Aromatic and Heteroaromatic .Compounds*. Weinheim, VCH (1994).
- [82]-Elguero, J. Marzin, C. Katritzky, A.R. Linda, P. *Tautomerizm of Heterocycles*. *Adv. Heterocycl. Chem. Suppl.*1. New York. Acad. Press. (1976).
- [83] H.B. Hassib, S.A. Abdel-Latif / *Spectrochimica Acta Part A* 59 2425 (2003)
- [84] D.Alexander, Garnovskii, I. Ali, Uraev and I.Vladimir, *Institute of Physical and Organig Chemistry, Arkivoc* 29 (2004).
- [85] Y.Rachedi, H.Hamdi, *Synthetic communication*, 20(18), 2827 (1990).
- [86] F. Lafta Faradj youcef, *thèse de magistère U.S.T.H.B* (2002).

Les références des appareils utilisés dans les analyses

Les points de fusion ont été déterminés sur un appareil de « Stuart Scientific SMP3 ».

es spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker à 300.13 MHz ou Nujeol 270 MHz et 74.15 MHz respectivement.

es spectres de masse sur un appareil hp HEWLETT PACKARD, hp 6890 séries GC system couplé à 5973 Mass Selective Detector, sur un logiciel CHEMSTATION.

es spectres IR sont enregistrés sur un appareil de type Perkin Elmer Spectrum One à Transformée de fourier.

L'UV a été réalisé sur un appareil CARY 50 Scan. UV-Visible Spectrophotometre Varian.

La pureté de tous nos produits a été vérifiée par chromatographie en couche mince (CCM).

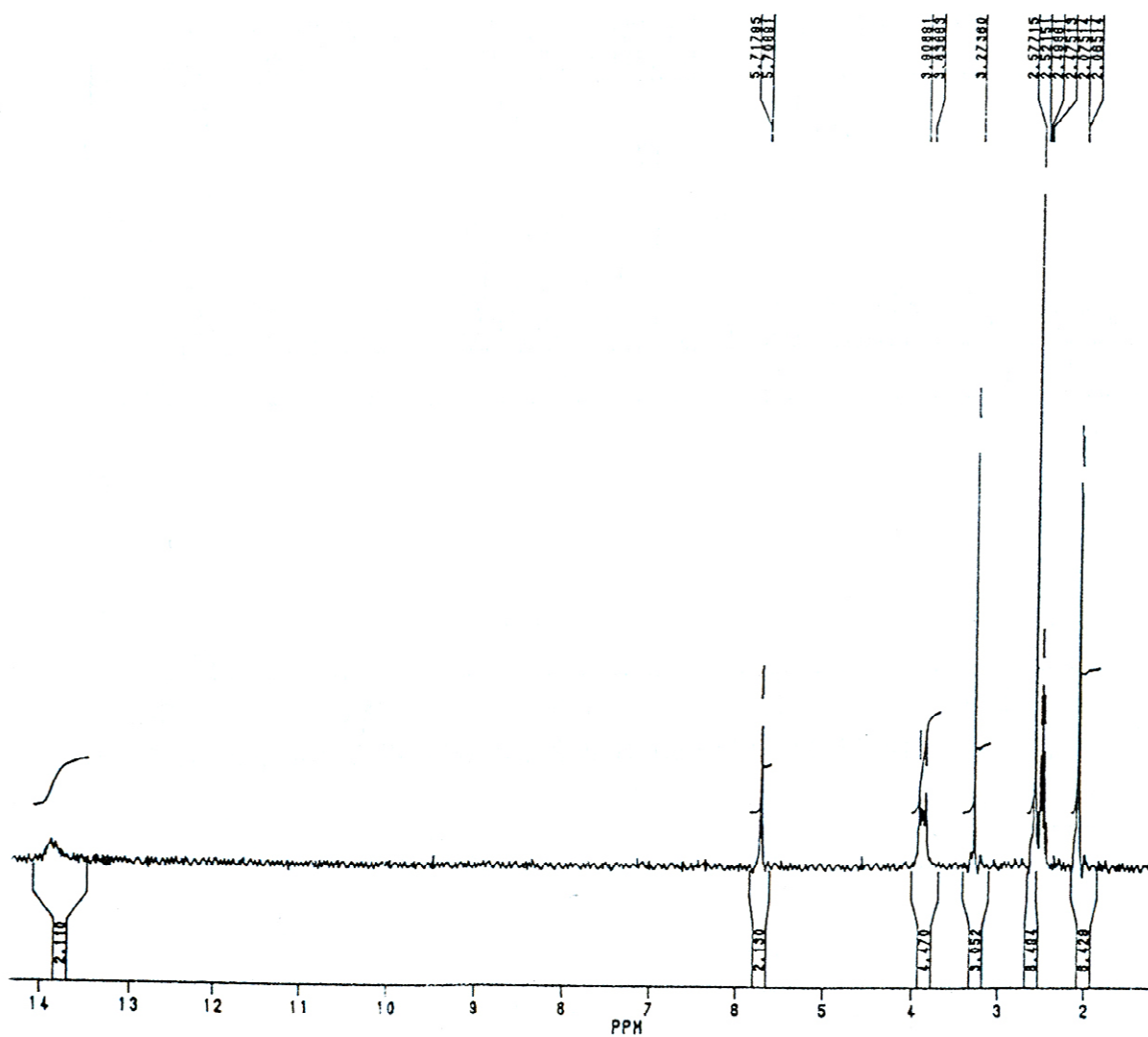
Annexes

Spectre RMN ^1H du composé 3
Spectre de masse du composé 3
Spectre de masse du composé 5b
Spectre RMN ^1H du composé 7
Spectre RMN ^{13}C du composé 7
Spectre RMN ^1H du composé 9a
Spectre RMN ^{13}C du composé 9a
Spectre RMN ^1H du composé 10a
Spectre RMN ^{13}C du composé 10a
Spectre RMN ^1H du composé 9a
Spectre RMN ^{13}C du composé 10b
Spectre de masse du composé 10b
Spectre RMN ^1H du composé 12a
Spectre RMN ^{13}C du composé 12a
Spectre de masse du composé 12a
Spectre RMN ^1H du composé 12b

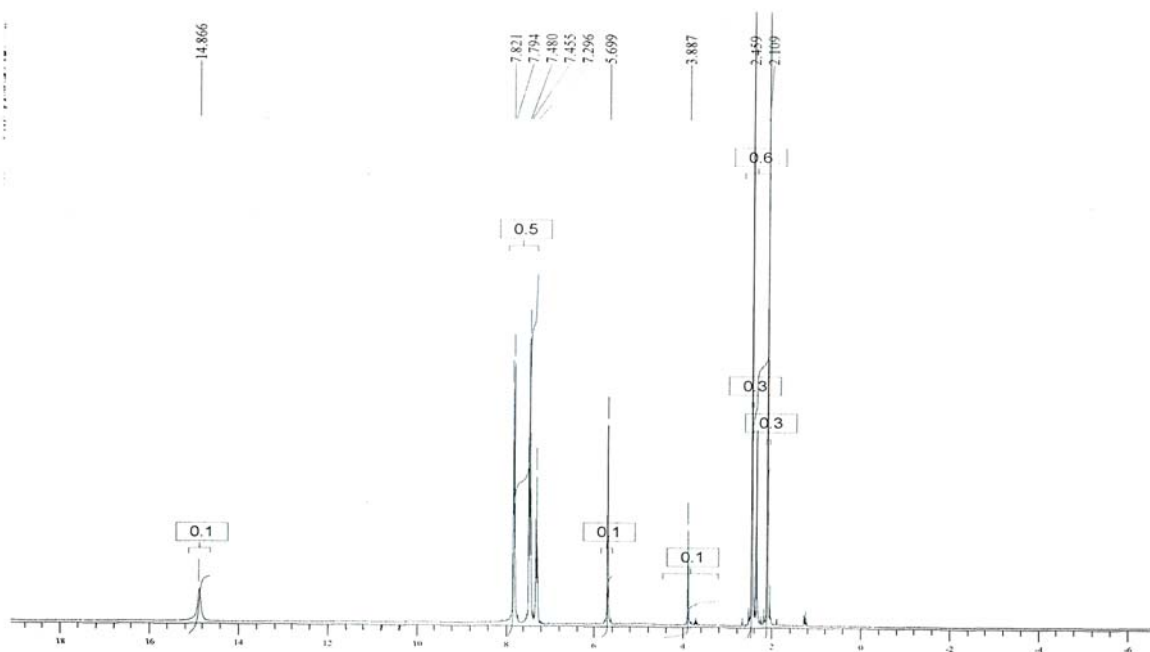
Spectre de masse du composé 12b
Spectre IR du composé 12b
Spectre RMN ^1H du composé 13
Spectre DEPT 135 du composé 13

Spectre RMN ^{13}C du composé	<u>13</u>
Spectre de masse du composé	<u>13</u>
Spectre IR du composé	<u>13</u>
Spectre RMN ^1H du composé	<u>14</u>
Spectre RMN ^{13}C du composé	<u>14</u>
Spectre de masse du composé	<u>15</u>
Spectre IR du composé	<u>16</u>
Spectre RMN ^1H du composé	<u>17a</u>
Spectre DEPT 135 du composé	<u>17a</u>
Spectre RMN ^{13}C du composé	<u>17a</u>
Spectre de masse du composé	<u>17a</u>
Spectre de masse du composé	<u>18</u>

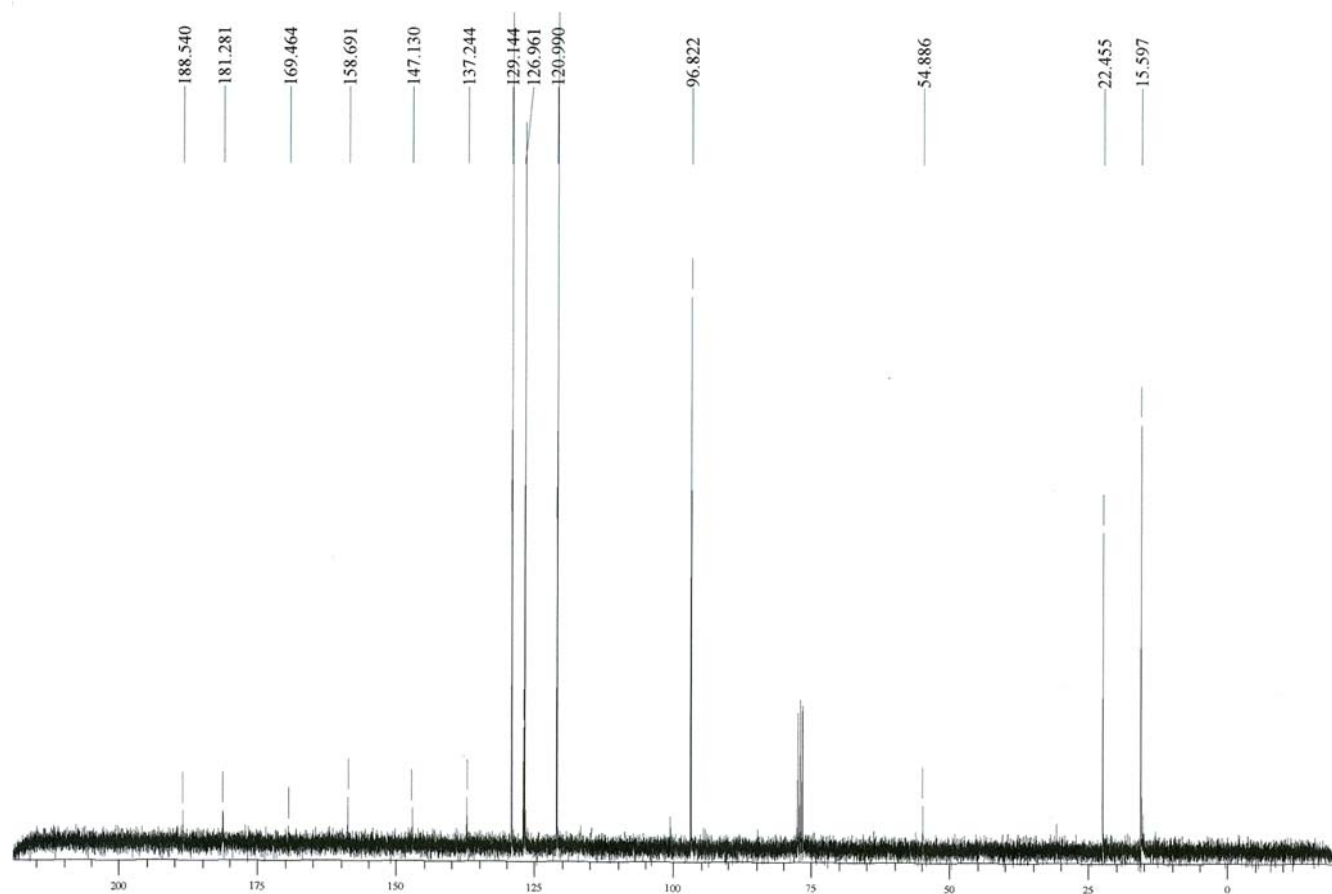
SA01 0H30



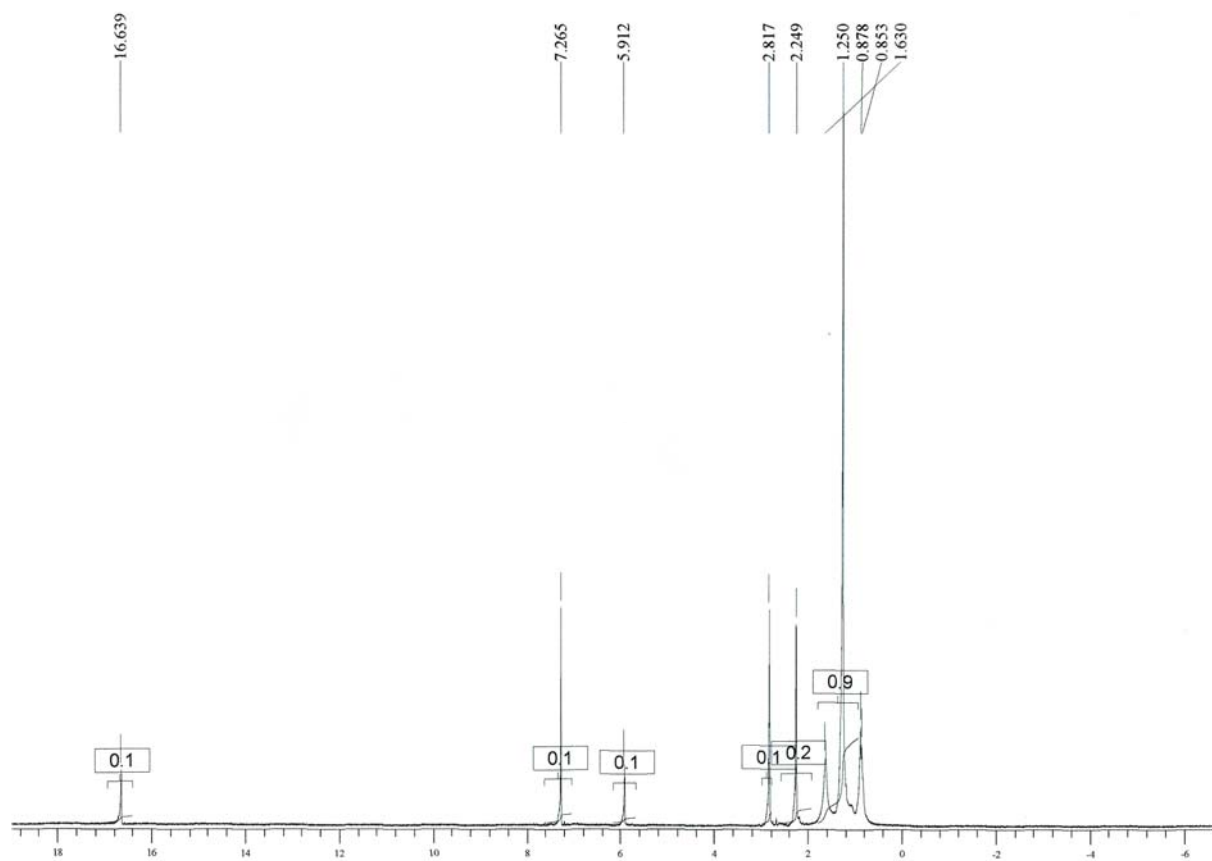
Spectre RMN ^1H du composé 3
(80MHz, solvant DMSO- d_6).



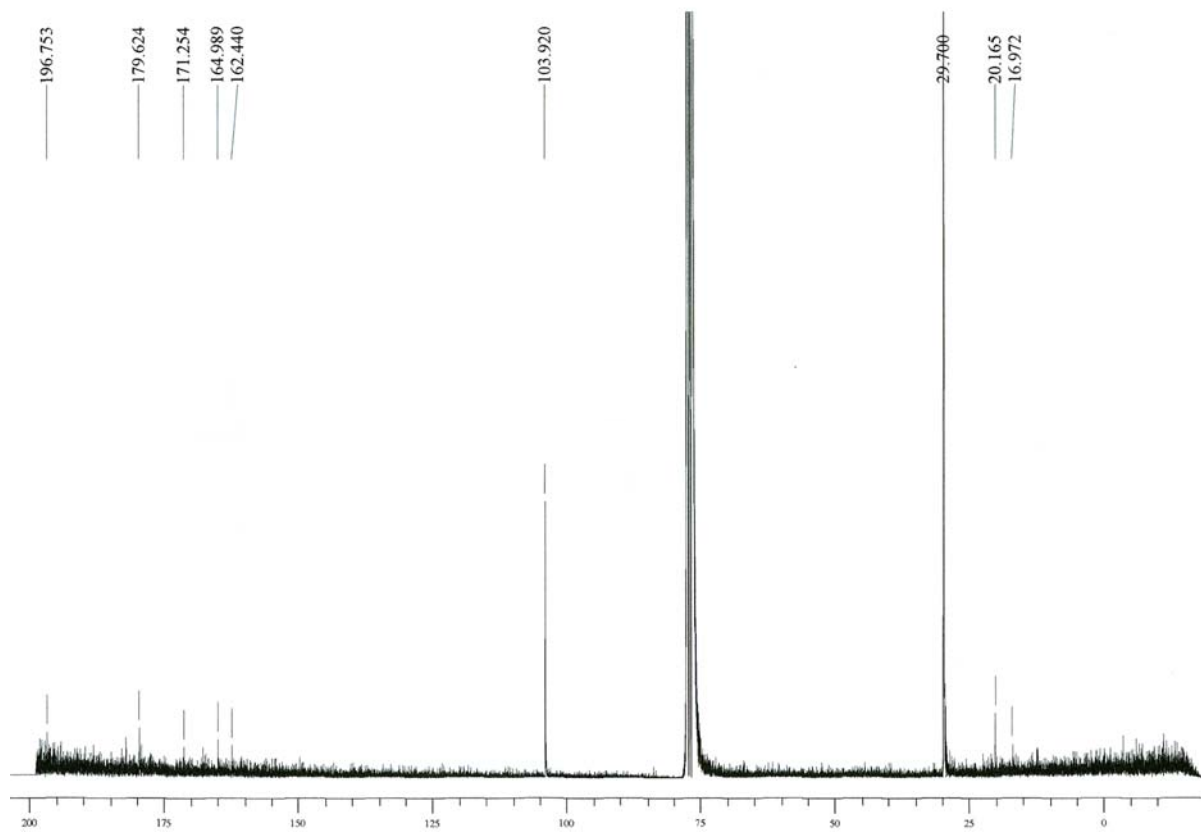
Spectre RMN 1H du composé 7
(270MHz, solvant CDCl3)



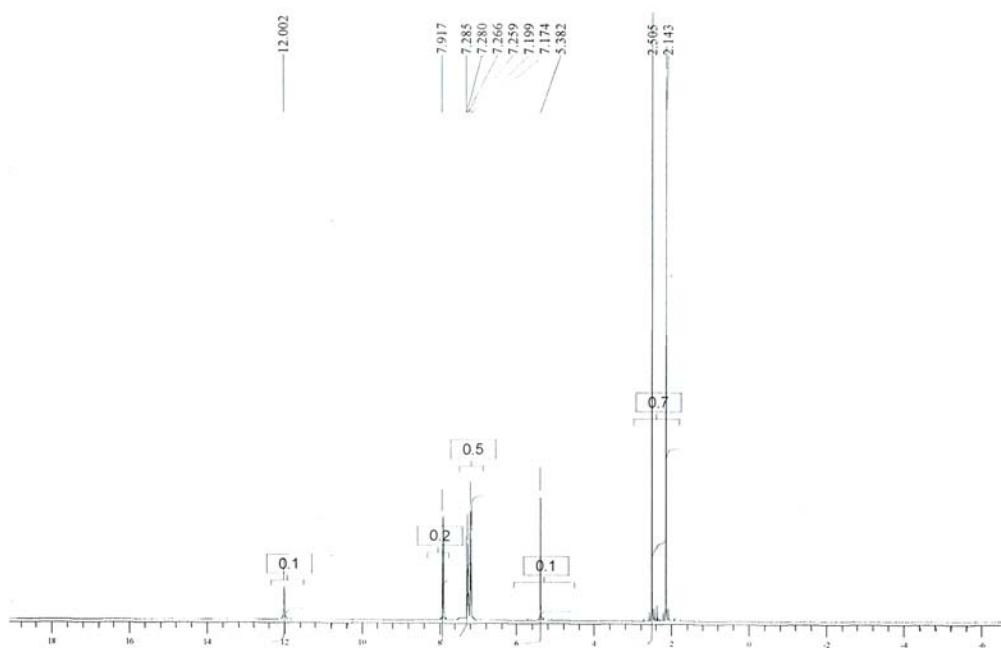
Spectre RMN 13C du composé 7
(74.14MHz, solvant CDCl3)



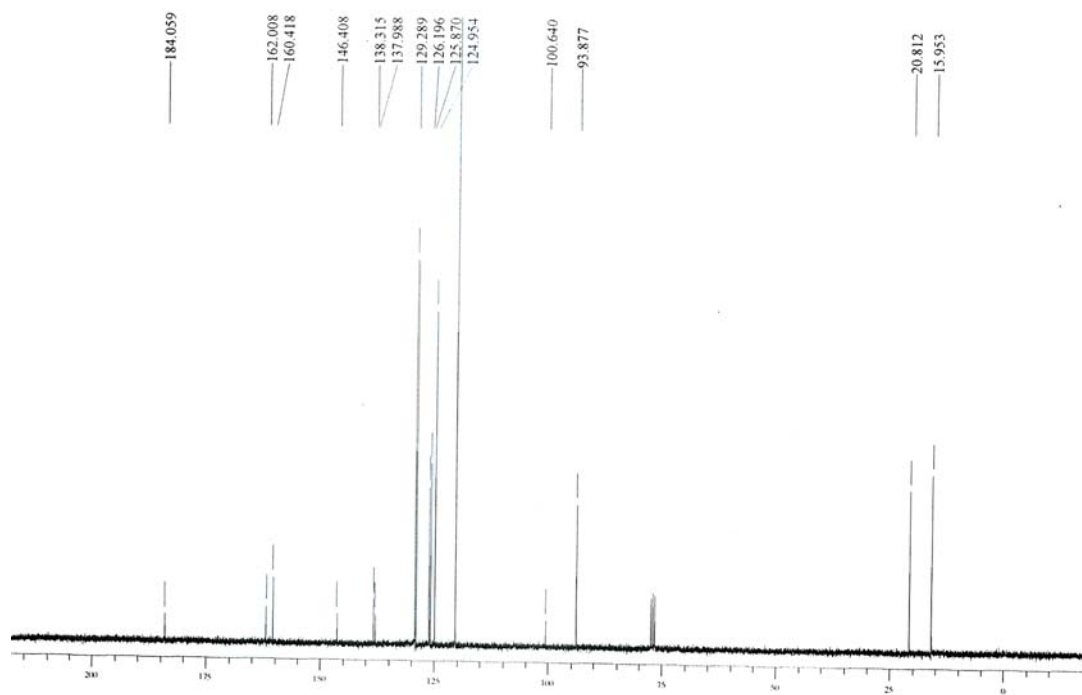
**Spectre RMN ^1H du composé 9a
(270 MHz, solvant CDCl_3)**



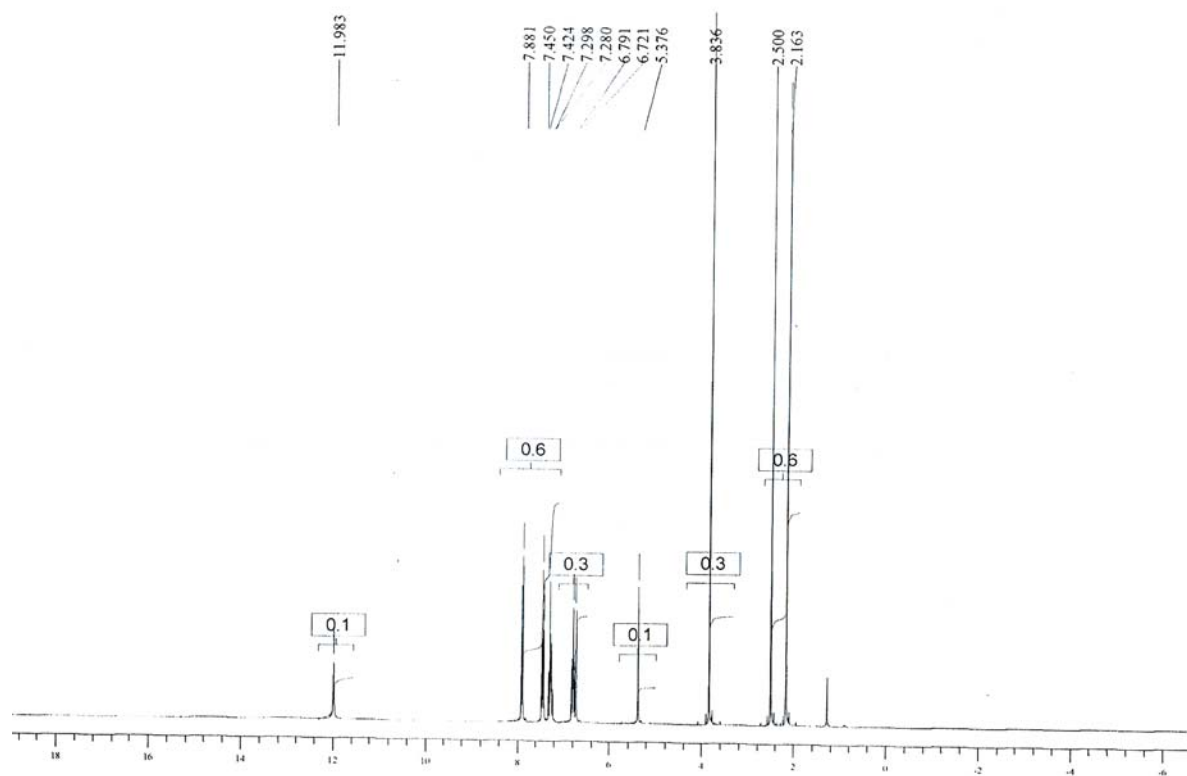
Spectre de RMN ^{13}C du composé 9a
(74.14MHz, solvant CDCl_3)



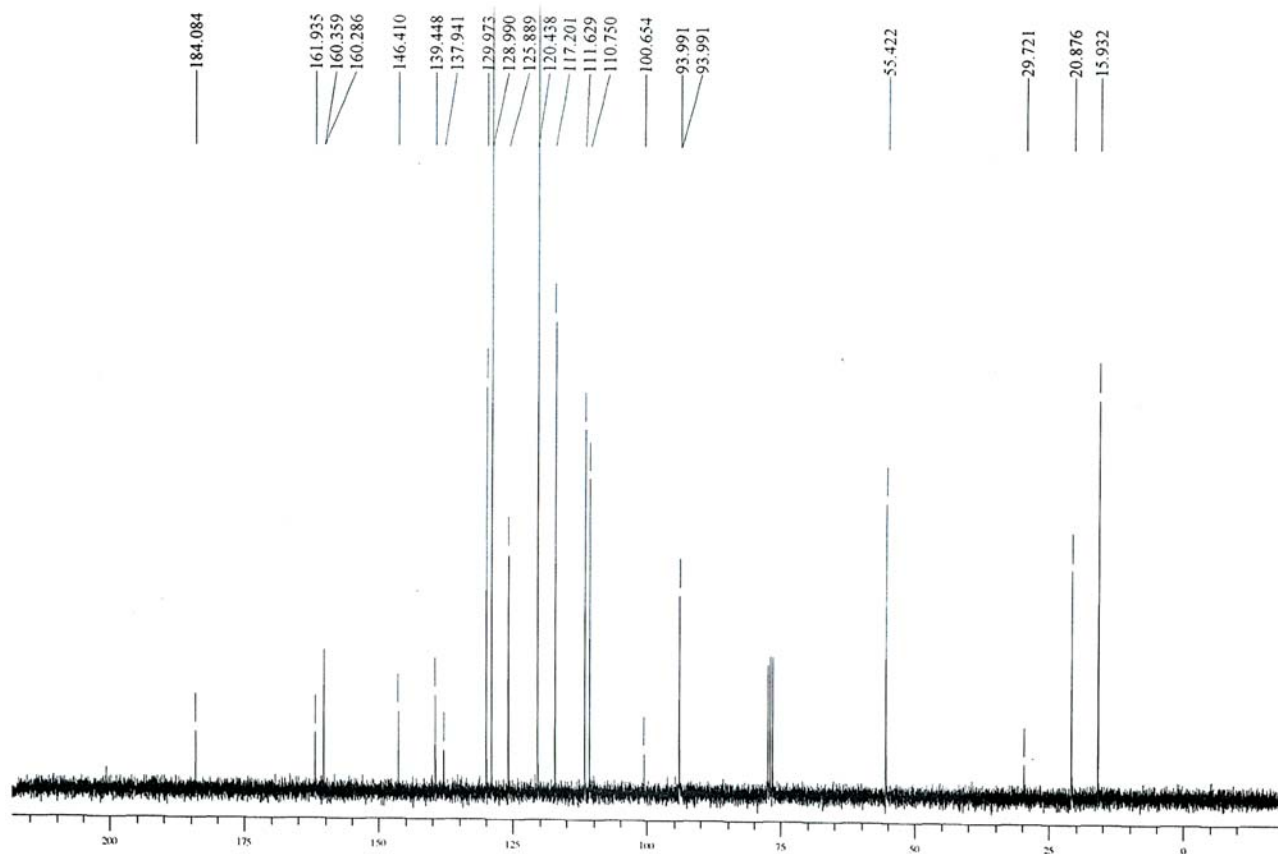
**Spectre RMN ^1H du composé 10a
(270MHz, solvant CDCl_3)**



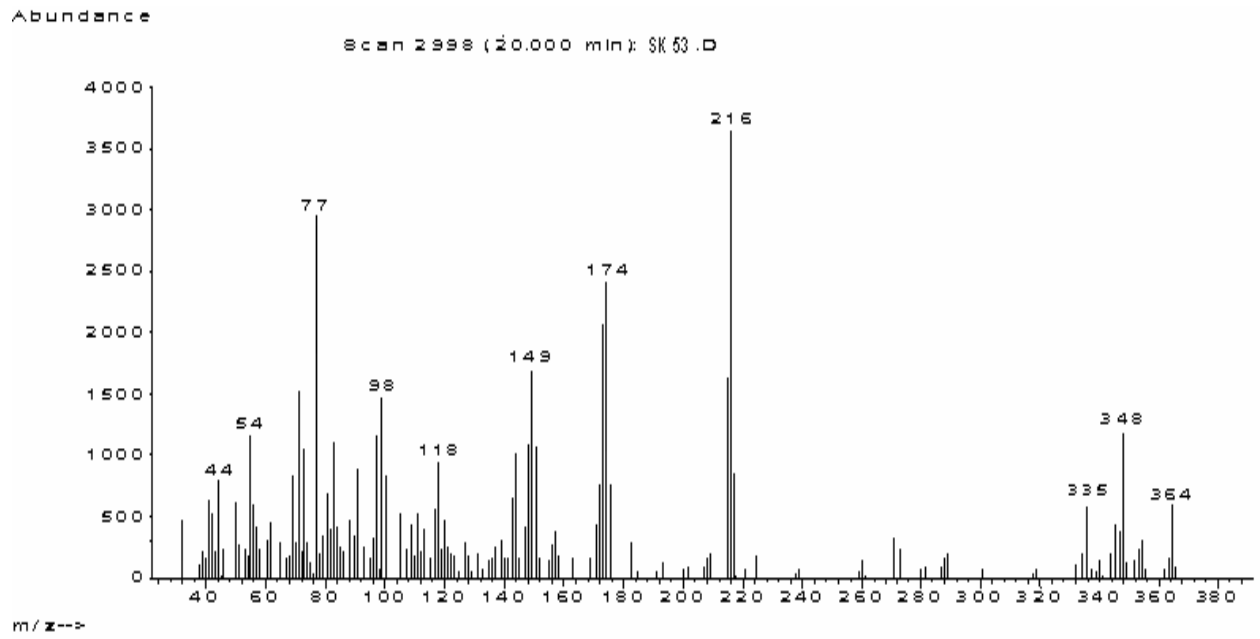
**Spectre RMN 13C du composé 10a
(74.14MHz, solvant CDCl₃)**



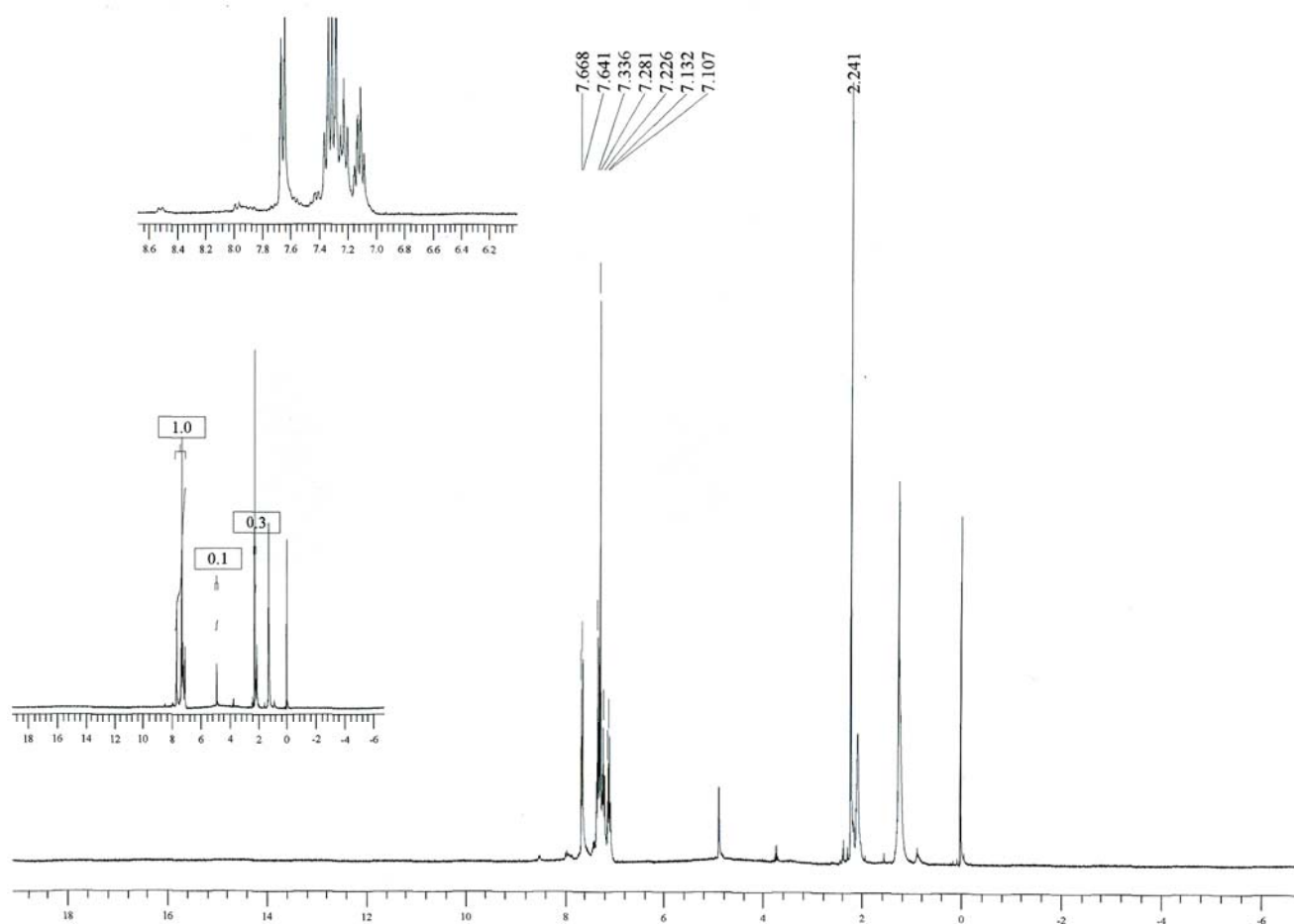
Spectre RMN ¹H du composé 10b
(270MHz, solvant CDCl₃)



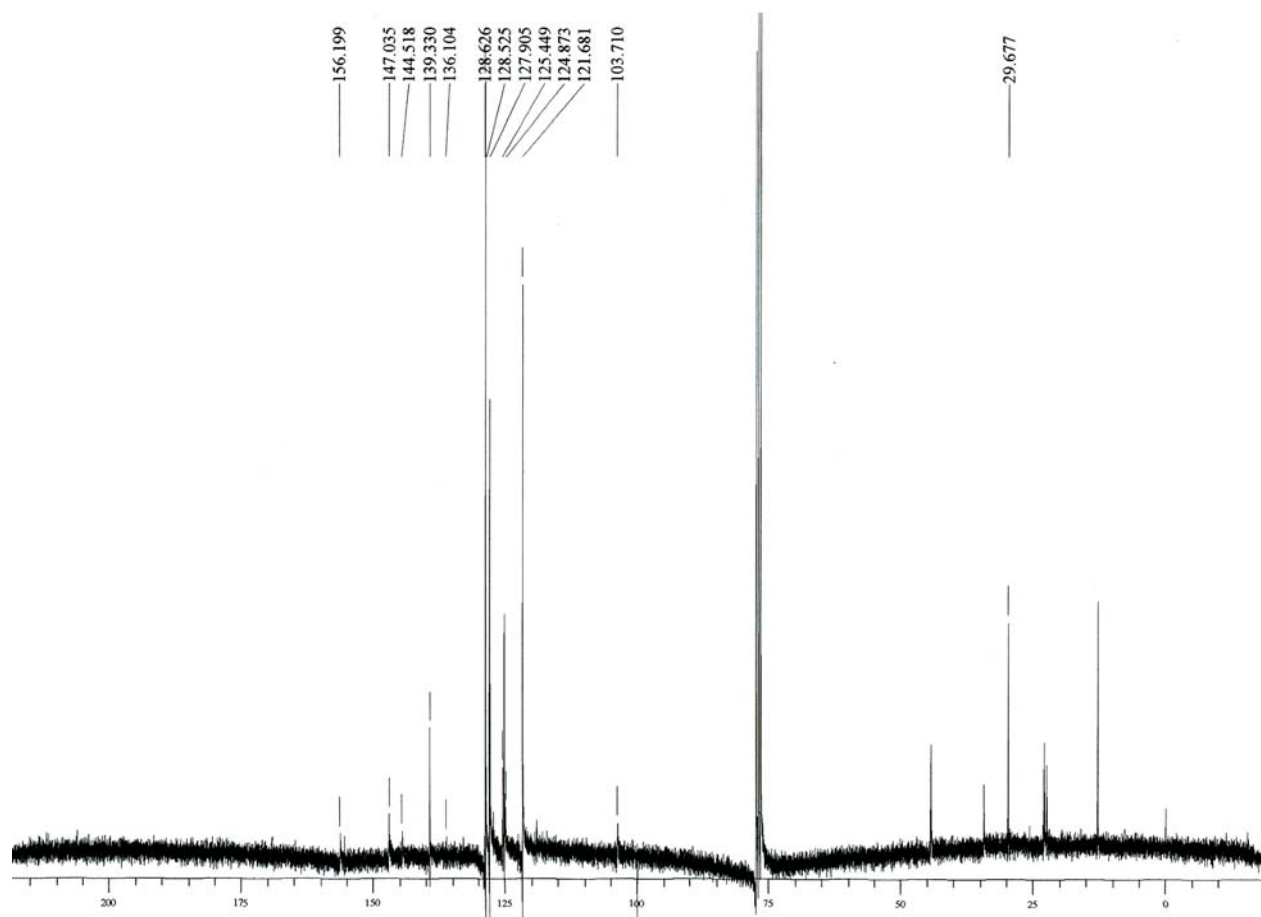
**Spectre RMN 13C du composé 10b
(74.14MHz, solvant CDCl₃)**



Spectre de masse du composé 10b



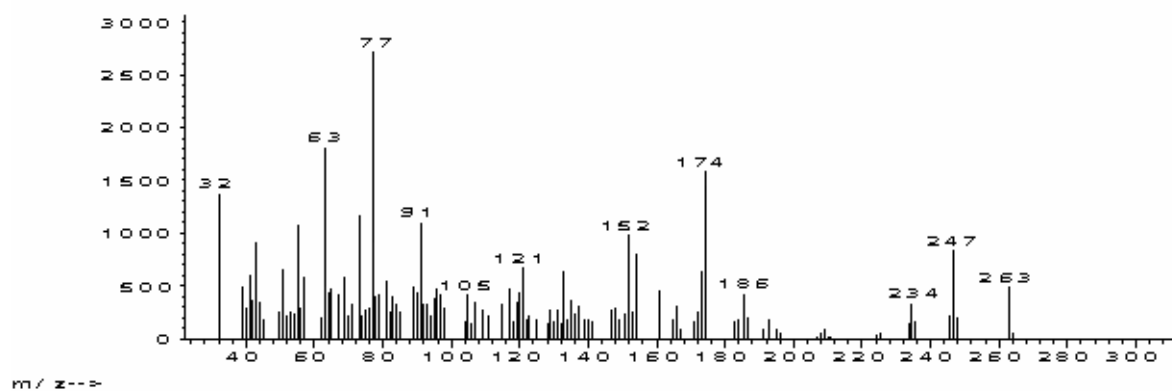
Spectre RMN 1H du composé 12a
(270MHz, solvant CDCl₃)



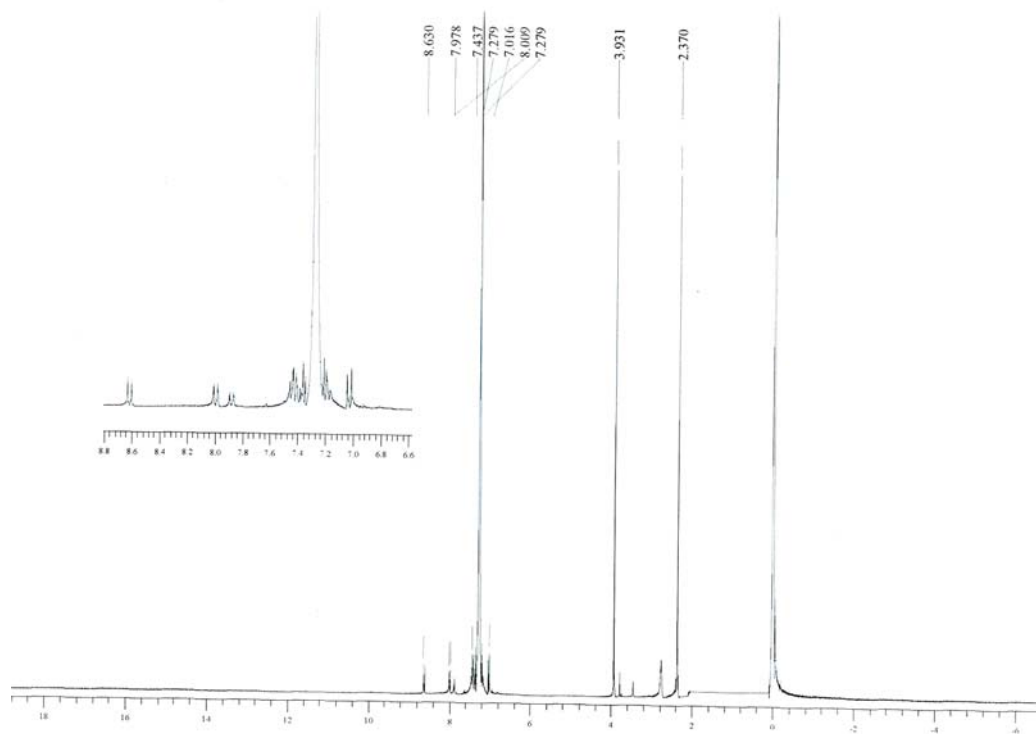
**Spectre RMN ^{13}C du composé 12a
(74.14MHz, solvant CDCl_3)**

Abundance

Scan 2268 (18.037 min): SK75.D



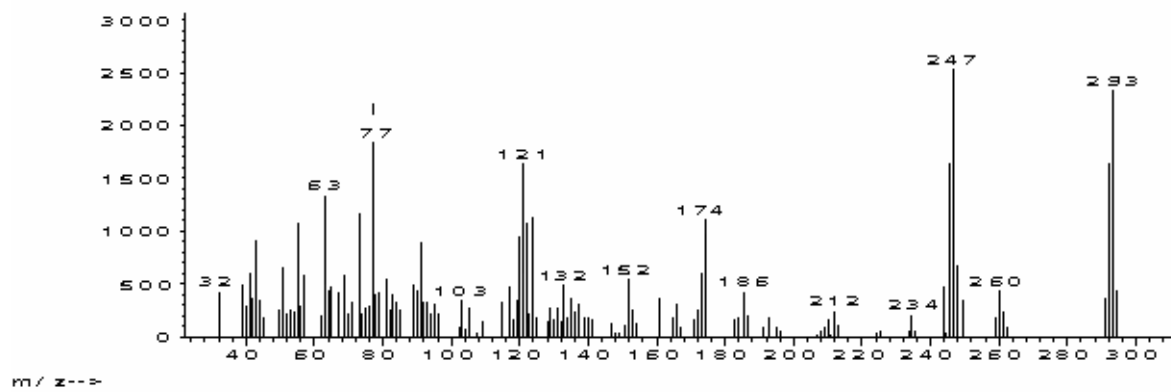
Spectre de masse du composé 12a



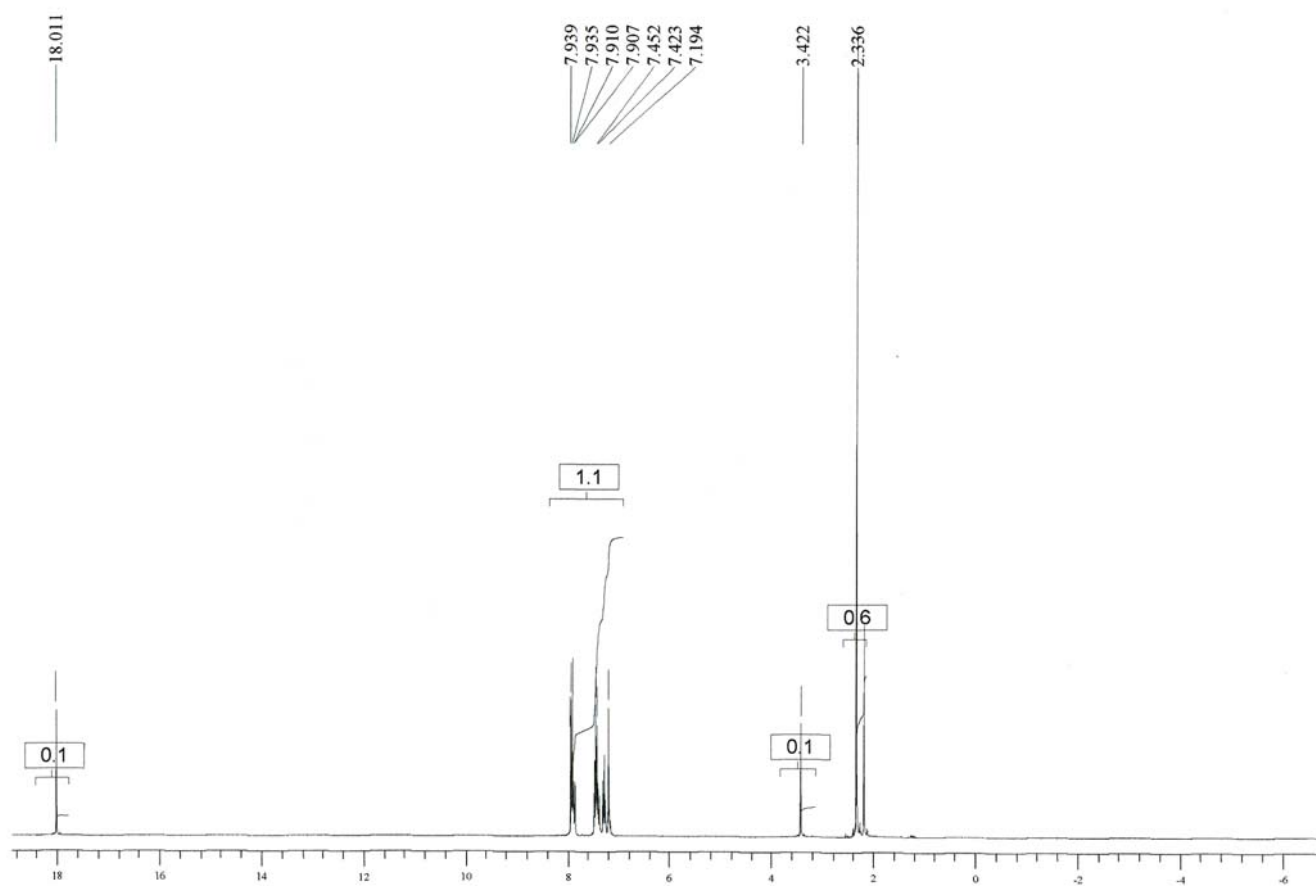
**Spectre RMN 1H du composé 12b
(270MHz, solvant CDCl3)**

Abundance

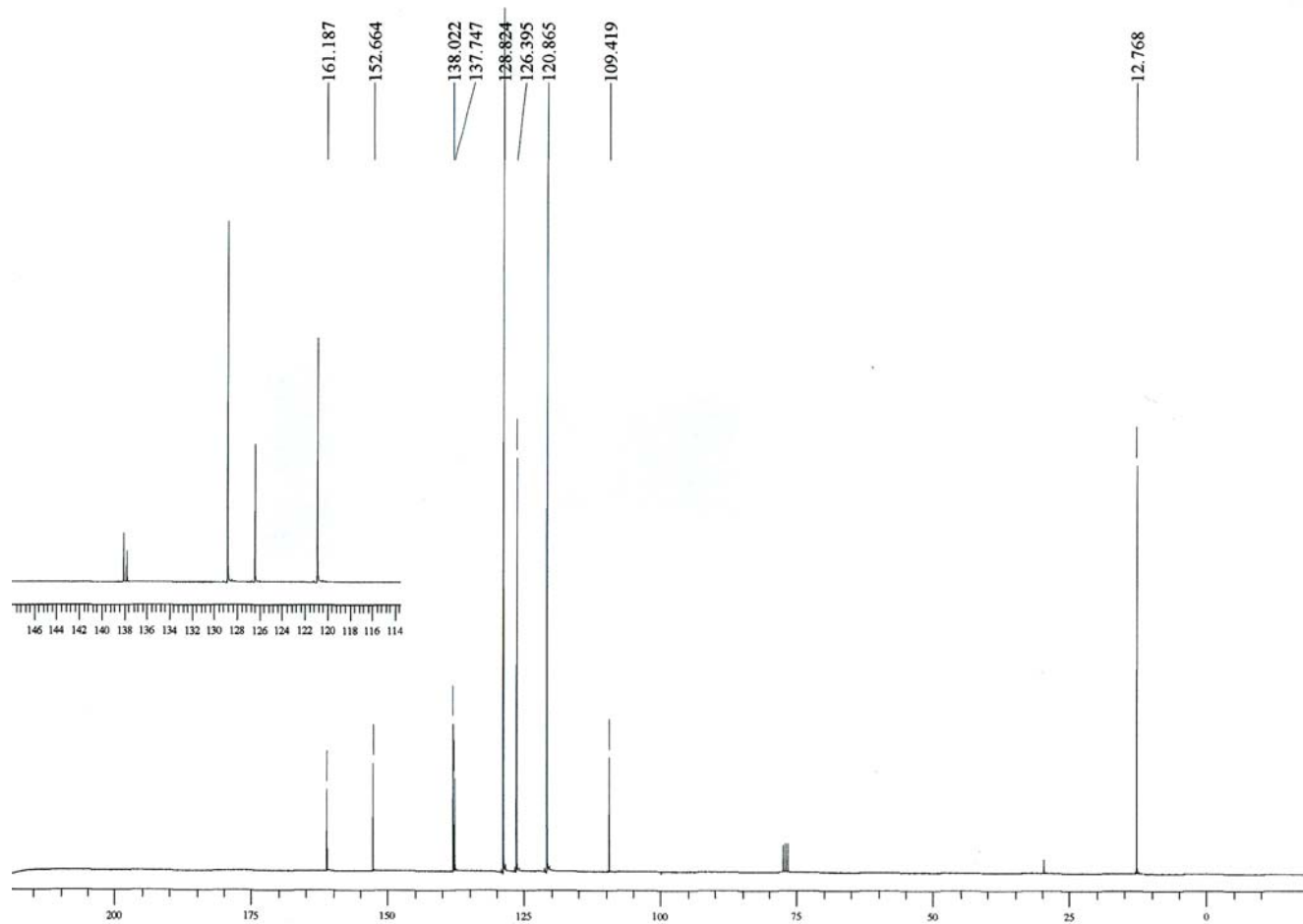
Scan 2200 (18.800 min): SK 75.D



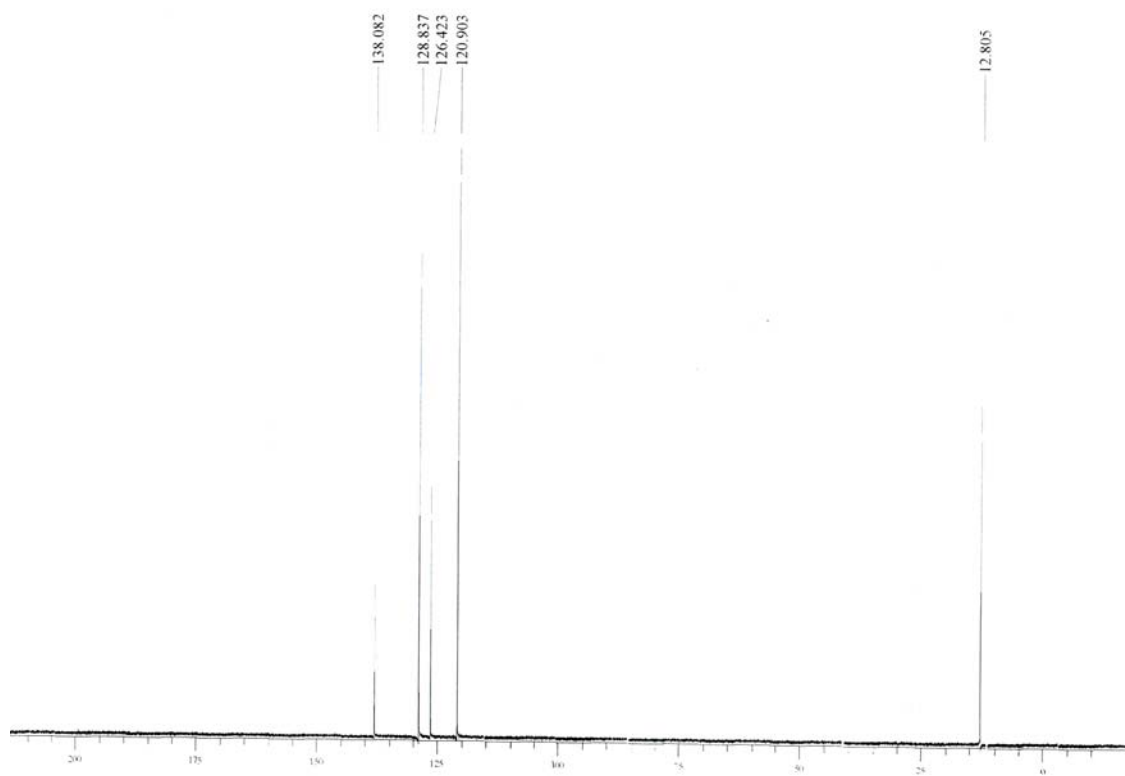
Spectre de masse du composé 12b



Spectre RMN ^1H du composé 13
(270MHz, solvant CDCl_3)

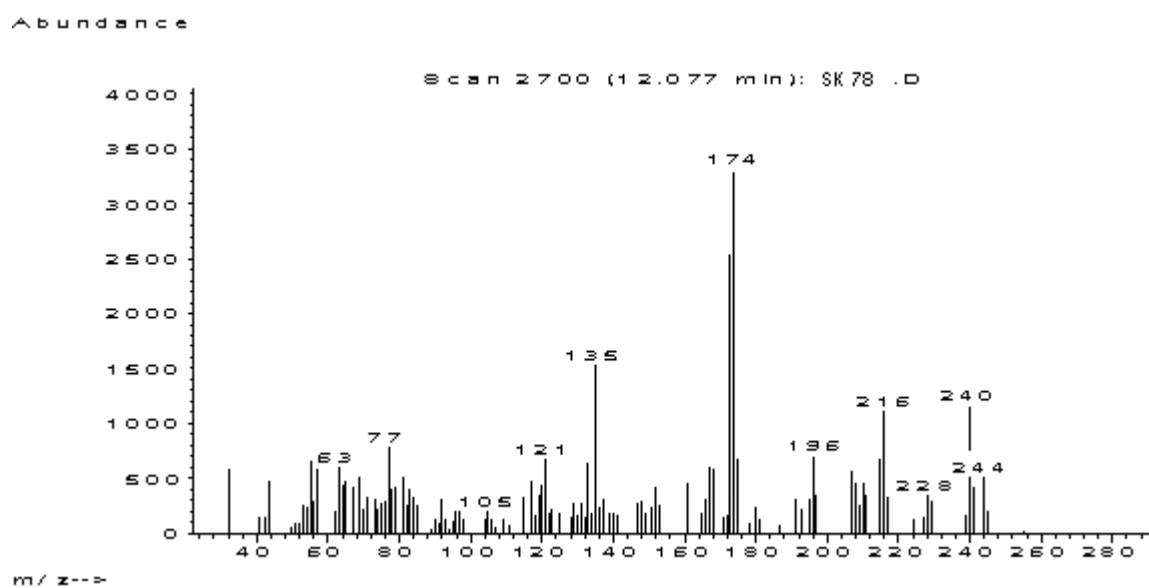


Spectre RMN ^{13}C du composé 13
(74.14MHz, solvant CDCl_3)

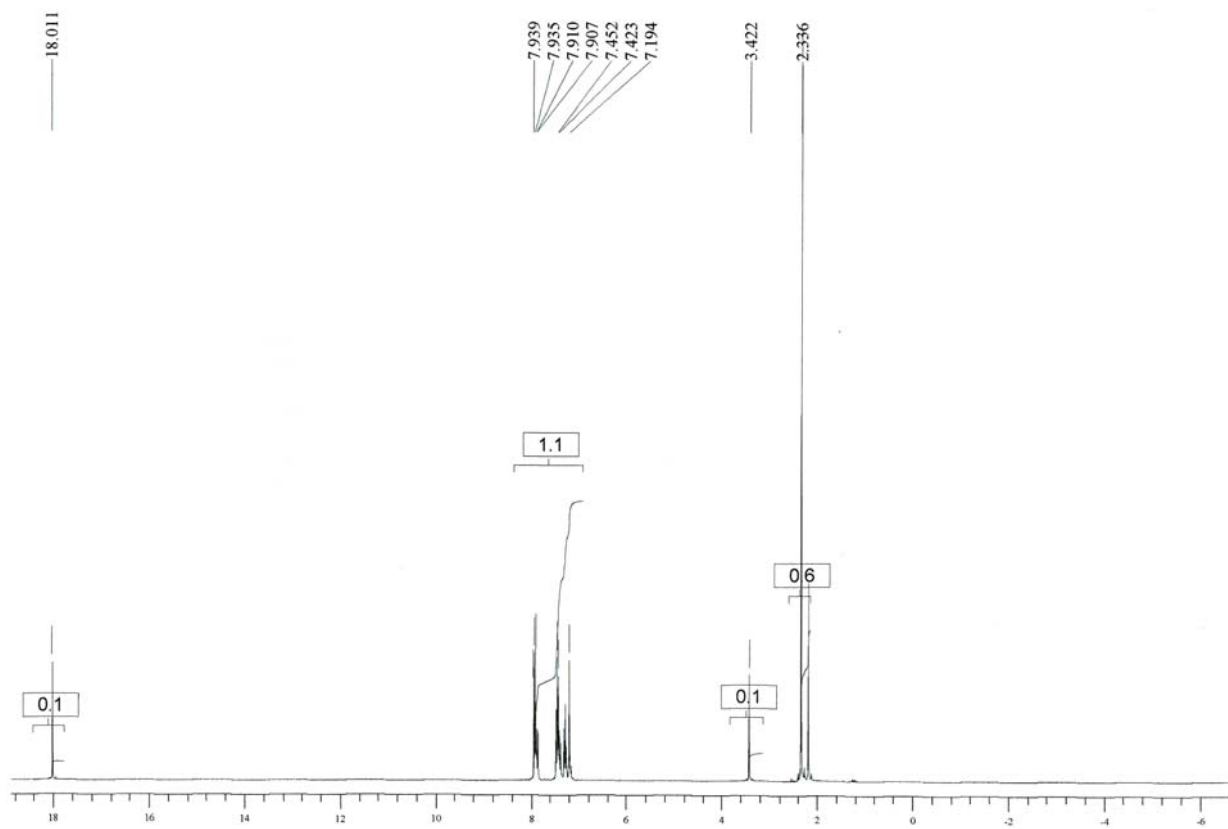


Spectre de DEPT 135 du composé 13

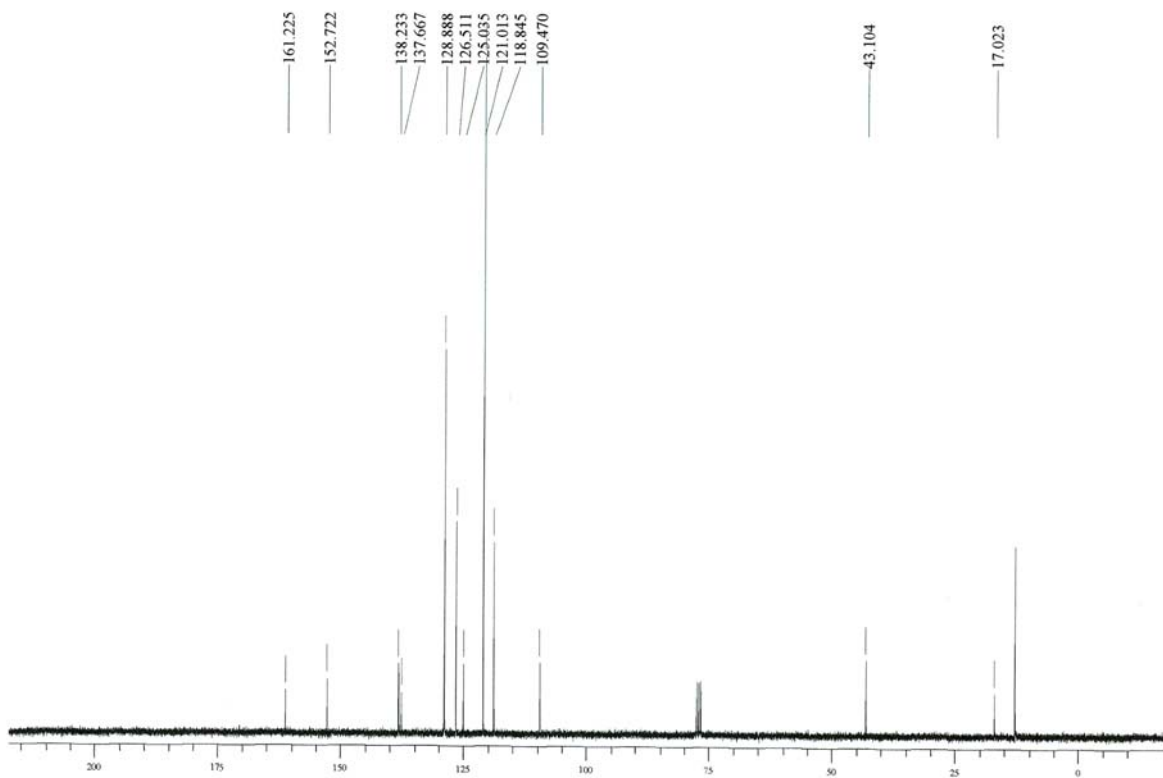
(74.14MHz, solvant CDCl_3)



Speetre de masse du composé 13

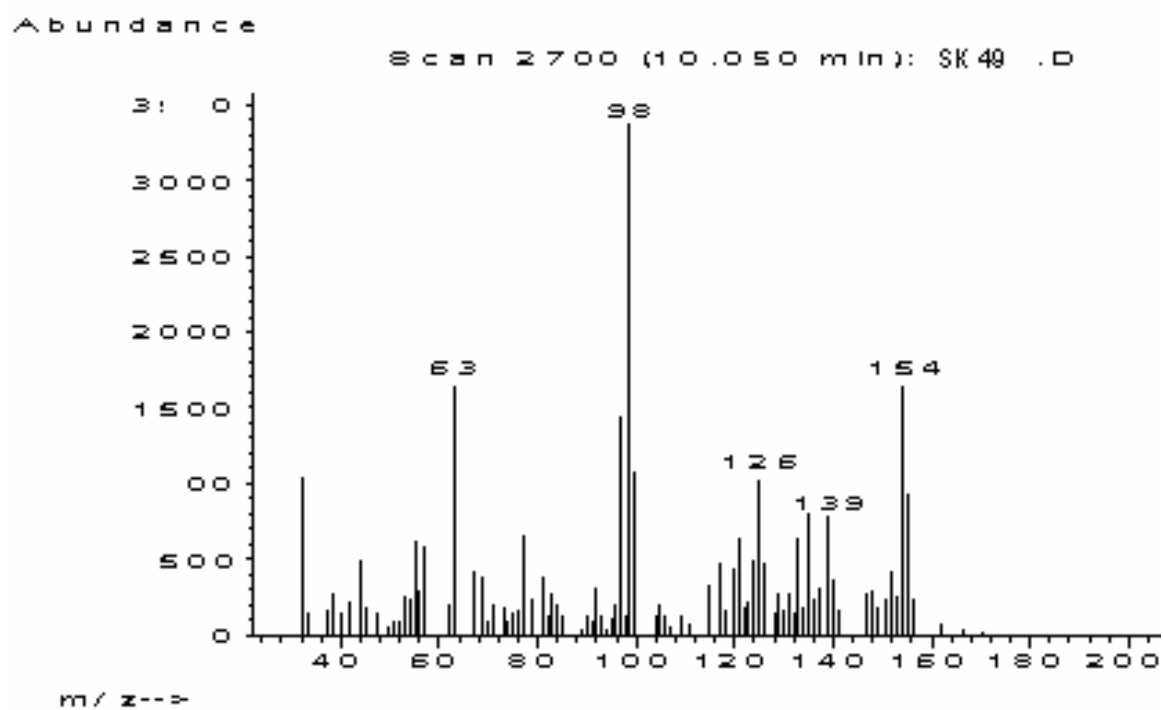


Spectre RMN ^1H du composé 14
(270MHz, solvant CDCl_3)



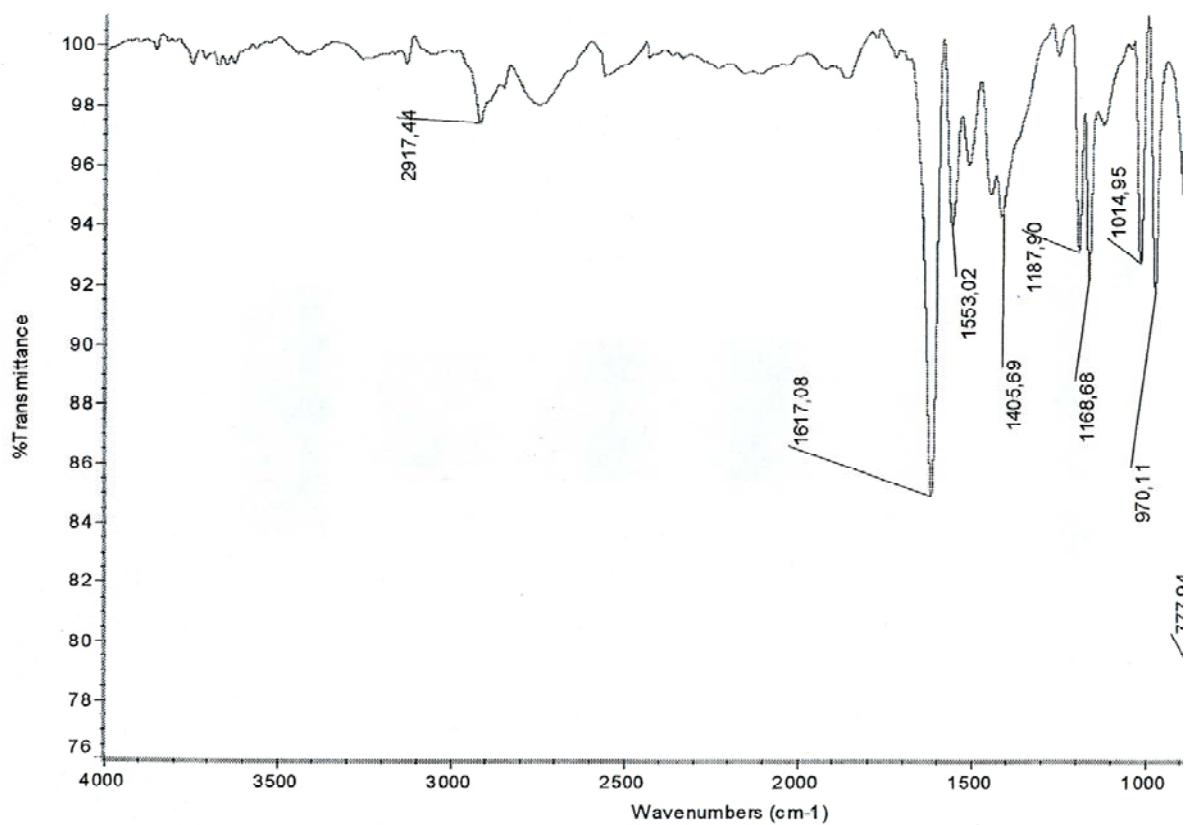
Spectre RMN ^{13}C du composé 14

(74.14MHz, solvant CDCl_3)

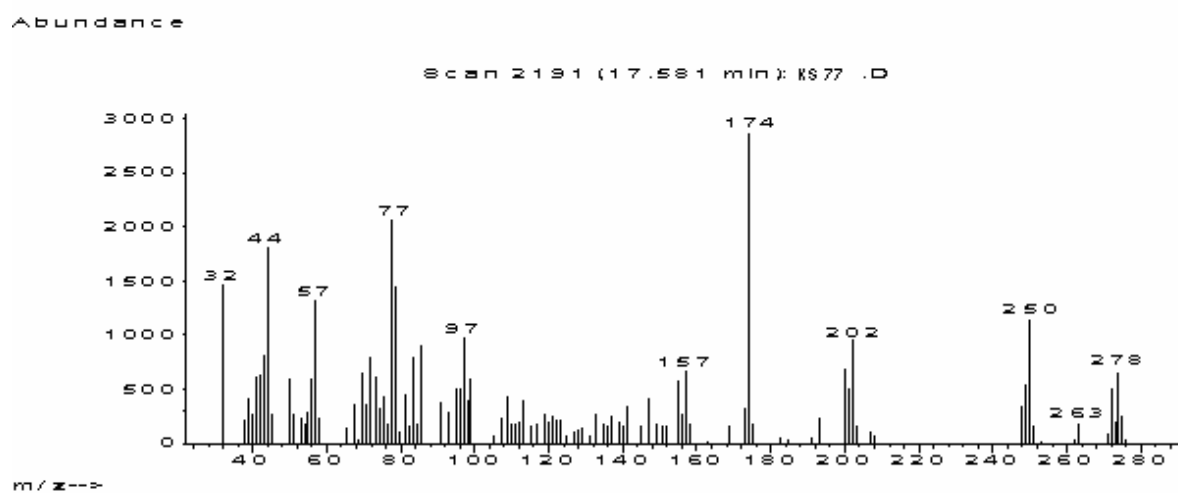


Spectre de masse du composé 15

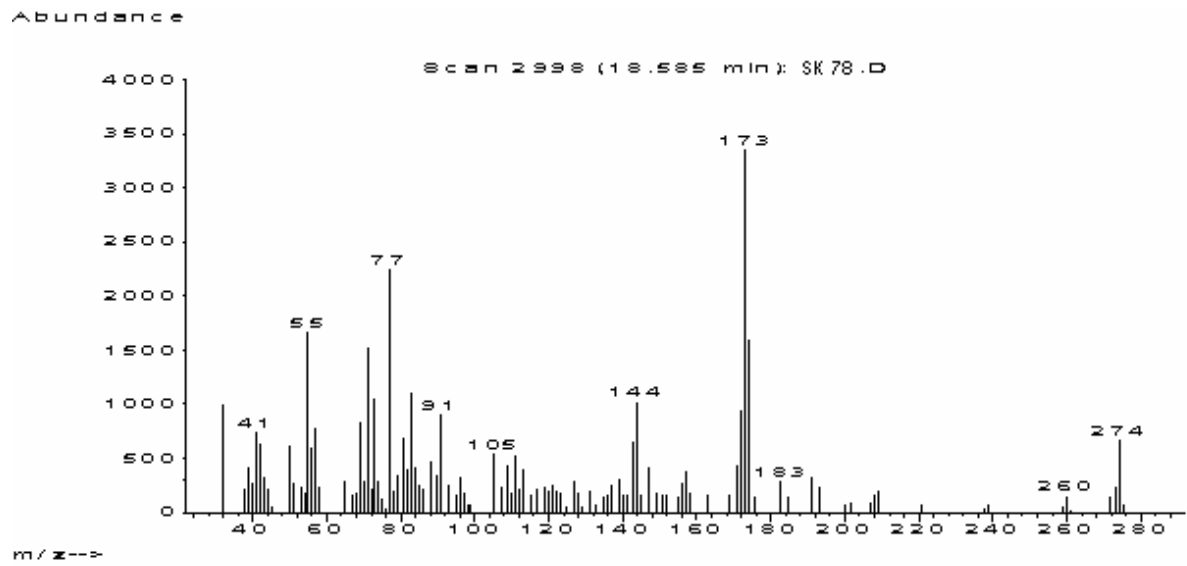
SK43



Spectre IR du composé 16



Spectre de masse du composé **17a**



Spectre de masse du composé 18