

N° d'ordre :06/2003-M/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE  
HOUARI BOUMEDIENE (USTHB) ALGER



**THESE**

*Présentée pour l'obtention du grade de :*

**MAGISTER EN CHIMIE**

**Spécialité : Chimie Organique Appliquée**

**Par :M<sup>r</sup> OUAAD KAMEL**

**THEME**

**SYNTHESE ET CARACTERISATION D'UNE SERIE DE NITRONES.  
REACTIONS DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3 DU C,4-  
CHLOROPHENYL N-PHENYLNITRONE AVEC UNE SERIE  
D'OLEFINES**

Soutenue publiquement le **04/06/2003** devant le jury composé de :

|                                |            |           |                    |
|--------------------------------|------------|-----------|--------------------|
| M <sup>r</sup> A. BENABOURA    | Professeur | U.S.T.H.B | Président          |
| M <sup>r</sup> A. ZEGHDAOUI    | MC         | E.N.S     | Directeur de thèse |
| M <sup>r</sup> S. DJADOUN      | Professeur | U.S.T.H.B | Examineur          |
| M <sup>r</sup> H.A.Y. BADJAH   | Professeur | U.S.T.H.B | Examineur          |
| M <sup>elle</sup> A. TAZEROUTI | MC         | U.S.T.H.B | Examineur          |
| M <sup>r</sup> Y. RACHEDI      | MC         | U.S.T.H.B | Examineur          |

## **DEDICACES**

*A ceux que j'ai de plus chers au monde*

***Ma mère, Mon père***

*Qui m'ont toujours encouragé et soutenu.*

*A mes frères et sœurs*

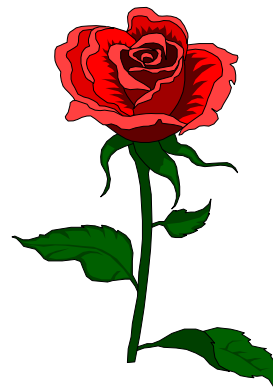
*A mes beau frères, **MAKHLOUF** et **KHALED***

*A mes neveux et mes nièces*

*A toute ma famille*

*A tous mes amis*

***K. Ouâad***



## **Remerciements**

*Ce travail a été effectué au laboratoire des matériaux polymères de la faculté de chimie de L'USTHB ,dirigé par monsieur le Professeur **S. DJADOUN** .*

*Je le prie de bien vouloir trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance pour la confiance qu'il a bien voulu me témoigner en m'accueillant dan son laboratoire. Je lui suis particulièrement reconnaissant d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Monsieur **A. ZEGHDAOUI**, Maître de conférences à l'Ecole Normale Supérieure, m'a guidé tout au long de ce travail grâce à ses conseils et m'a accordé toute sa confiance. Qu'il trouve ici l'expression de mes vifs remerciements.*

*Mes vifs remerciements vont particulièrement à Mademoiselle **S. BENNOUR** Docteur de l'université Paris VII, pour sa contribution à la rédaction de ce manuscrit. Je la remercie également pour les conseils et suggestions qu'elle m'a prodigué tout au long de ce travail.*

*J'exprime mes sincères remerciements à Monsieur le Professeur **A. BENABOURA** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider le jury de cette thèse.*

*Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur **H.A.Y. BADJAH** , à Mademoiselle **A. TAZEROUTI** Maître de conférences et à Monsieur **Y. RACHEDI** Maître de conférences, pour l'honneur qu'ils me font de participer au jury de cette thèse et de s'intéresser à mes travaux.*

*J'exprime mes sincères remerciements à Mademoiselle **F. BALEGROUN** Professeur à l'U.S.T.H.B pour son aide précieuse .*

*Je ne saurais oublier Mr **F. METREF**, **A. HABI**, **M. BENYGZER** ainsi que tous mes camarades du laboratoire , pour leur sympathie et l'atmosphère cordiale qu'ils ont su faire régner. Je remercie particulièrement Monsieur*

*M.LAMRI, technicien dans notre laboratoire, d'avoir toujours été présent et disponible.*

*Je remercie :*

*Le laboratoire de Centre de Recherche et de Développement (CRD) SAIDAL, pour les caractérisations par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR).*

*Le laboratoire de Structure et Réactivité des Espèces Paramagnétiques, S.R.E.P, Marseille, France, sous la direction de Monsieur le Professeur **P. TORDO**, pour les caractérisations par RMN  $^1\text{H}$  , analyse par diffraction des rayons-X et analyse élémentaire.*

*Laboratoire de recherche sur les produits bioactifs et la valorisation de la biomasse, E N S Vieux Kouba Alger, pour les analyses par Spectroscopie UV- Visible et par chromatographie Liquide à Haute performance ( HPLC ).*

*Le Centre de Recherche d'Analyse Physico-chimique ( C.R.A.P.C) de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B), Bab Ezzouar , pour l'Analyse élémentaire.*

*Je remercie, toutes les personnes qui ont participé directement ou indirectement à ce travail, en particulier, **S. BAYOU, O. AROUS, S. DJEMACI.***

# SOMMAIRE

|                                                                  | Page |
|------------------------------------------------------------------|------|
| <b>Introduction</b>                                              | 1    |
| <b>Bibliographie</b>                                             | 3    |
| <b>PARTIE A :Etude bibliographique</b>                           |      |
| <b>Chapitre I :Aperçu général sur la synthèse des nitrones</b>   |      |
| I-1 Définition des nitrones                                      | 4    |
| I-2 Nomenclature                                                 | 6    |
| I-3 Méthodes de synthèses des nitrones                           | 7    |
| I-3-1 Condensation de dérivés carbonylés avec les hydroxylamines | 7    |
| I-3-2 Oxydation des dérivés aminés                               | 8    |
| I-3-2-1 Oxydation des amines secondaires                         | 8    |
| I-3-2-2 Oxydation des imines (Bases de Schiff )                  | 8    |
| I-3-2-3 Déshydrogénation de N,N hydroxylamine disubstitué        | 9    |
| I-3-3 N-Alkylation des oximes                                    | 10   |
| I-3-4 Composés aromatiques nitrosés                              | 11   |
| I-4- Réactions des nitrones                                      | 15   |
| I-4-1 Réactions d'addition                                       | 15   |
| I-4-1-1 Addition aux cyanures (HCN)                              | 15   |
| I-4-1-2 Addition aux organomagnésiens (Réactifs de Grignard)     | 15   |
| I-4-1-3 Addition aux piperidines                                 | 16   |
| I-4-2 Réactions d'oxydation                                      | 16   |
| I-4-3 Réactions de réduction                                     | 17   |
| I-4-4 Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3                   | 17   |
| I- 5 Etude spectroscopique                                       | 18   |
| I-5-1 Spectroscopie UV- Visible                                  | 18   |
| I-5-2 Spectroscopie infrarouge                                   | 19   |
| I-5-3 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$                             | 20   |
| I-5-4 Spectroscopie RMN $^{13}\text{C}$                          | 22   |
| I-6 Domaine d'applications des nitrones                          | 23   |
| I-6-1 Les nitrones comme piègeurs des radicaux libres            | 23   |
| I-6-2 Propriétés antibactériennes des nitrones                   | 24   |

|                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------|----|
| I-6-3 Les nitrones comme intermédiaire pour les réactions de Cycloaddition   | 25 |
| I-6-4 Réaction des nitrones avec les organomagnésiens                        | 26 |
| <b>Chapitre II : Aperçu général sur les réactions de cycloaddition</b>       |    |
| II-1 Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3                                | 28 |
| II-2 Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones                                | 29 |
| II-2-1 Réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire              | 31 |
| II-2-2 Stéréochimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3            | 31 |
| II-2-3 Addition sur une liaison carbone-carbone                              | 32 |
| II-2-3-1 Alcènes                                                             | 32 |
| II-2-3-2 Alcynes                                                             | 33 |
| II-2-4 Addition à des liaisons carbone-azote                                 | 34 |
| II-2-4-1 Nitriles                                                            | 34 |
| II-2-4-2 Isocyanates                                                         | 34 |
| II-2-4-3 Isothiocyanates                                                     | 35 |
| II-3 L'application des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones | 36 |
| <b>Bibliographie</b>                                                         | 38 |
| <b>PARTIE B : Résultats et discussion</b>                                    |    |
| <b>Chapitre I : Synthèse et caractérisation des nitrones</b>                 |    |
| I-1 Synthèse des nitrones                                                    | 42 |
| 1-2 Mécanisme réactionnel                                                    | 47 |
| I-3 Caractérisation des nitrones                                             | 48 |
| I-3-1 Etude par Spectroscopie UV –Visible                                    | 48 |
| I-3-2 Etude par Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)     | 48 |
| I-3-3 Etude par Spectroscopie RMN <sup>1</sup> H                             | 58 |
| I-4 Etude par diffraction des rayons – X                                     | 65 |
| I-4-1 Etude par diffraction des rayons-X du nitron ( <u>2</u> )              | 69 |
| I-4-1-1 Paramètres de position et géométriques                               | 70 |
| I-4-2 Etude par diffraction des rayons-X du nitron ( <u>3</u> )              | 74 |
| I-4-2- 1- Paramètres de position et géométriques                             | 75 |
| <b>CHAPITRE II : Cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones</b>                |    |
| II-1 Synthèse des isoxazolidines                                             | 79 |

|                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------|----|
| II-2 Mécanisme réactionnel                                                | 81 |
| II-3 Caractérisation des produits de cycloaddition                        | 82 |
| II-3-1 Etude par Spectroscopie UV –Visible                                | 82 |
| II-3-2 Etude par Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) | 85 |
| II-3-3 Analyse élémentaire                                                | 91 |

## **Partie C : Partie expérimentale**

|                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------|-----|
| I-Synthèse des nitrones                                                  |     |
| ▪ Préparation de la N-phénylhydroxylamine                                | 94  |
| I-1 Synthèse du C, (4- bromo phényl ) N-phenylnitrone ( <u>1</u> )       | 94  |
| I-2 Synthèse du C, (4- chloro phényl ) N-phenylnitrone ( <u>2</u> )      | 95  |
| I-3 Synthèse du C, (4- methoxy phényl ) N- phenylnitrone ( <u>3</u> )    | 95  |
| I-4 Synthèse du C, (4- nitro phényl ) N-phenylnitrone ( <u>4</u> )       | 95  |
| I-5 Synthèse du C, (2,4- dichloro phényl ) N-phenylnitrone ( <u>5</u> )  | 96  |
| II- Action du C, 4-chlorophényl-N-phénylnitrone sur une série d'alcènes: | 97  |
| II-1 Action sur l'acrylonitrile                                          | 97  |
| II-2 Action sur le N-phénylacrylamide                                    | 98  |
| II-3 Action sur l' acrylate de phényle                                   | 98  |
| II-4 Action sur le méthacrylate de phényle                               | 99  |
| <b>Conclusion</b>                                                        | 100 |
| <b>Bibliographie</b>                                                     | 102 |



# ***INTRODUCTION***

## **Introduction**

Les approches relatives à la synthèse organique, fondées sur des réactions de cycloaddition ont pris ces dernières années une importance considérable. Les raisons en sont d'une part, les progrès décisifs réalisés dans la compréhension du mécanisme des réactions concertées (règles de Woodward-Hoffmann) ( $\pi 4s + \pi 2s$ ) et d'autre part, la grande sélectivité de ces réactions tant au niveau de la régiochimie que de la stéréochimie du produit obtenu. La synthèse des composés hétérocycliques à cinq atomes fait souvent appel aux réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir de dérivés de type nitro ou diazo <sup>[1]</sup>.

En effet, les nitrones interviennent comme intermédiaires dans les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les alcènes et les alcynes, pour donner respectivement des isoxazolidines et des isoxazolines et d'autre part, ils sont également utilisés dans le spin-trapping et dans l'identification des radicaux libres dans le domaine biomédical <sup>[2]</sup>.

L'un des objectifs de notre travail, est la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques à cinq chaînons tels que les isoxazolidines, à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones avec les alcènes substitués.

La réduction de tels hétérocycles, souvent utilisés comme intermédiaires dans la synthèse de quelques composés à activité biologique potentielle, peut se faire avec ouverture du cycle par la rupture de la liaison azote –oxygène avec une large variété de réducteurs <sup>[3]</sup>.

Ainsi, divers auteurs ont obtenu des hydroxy- $\gamma$ -lactames par hydrogénation d'isoxazolidines substitués dont la cyclisation conduit à des 3-hydroxy-2-pyrrolidinones <sup>[4]</sup> (schéma 1).

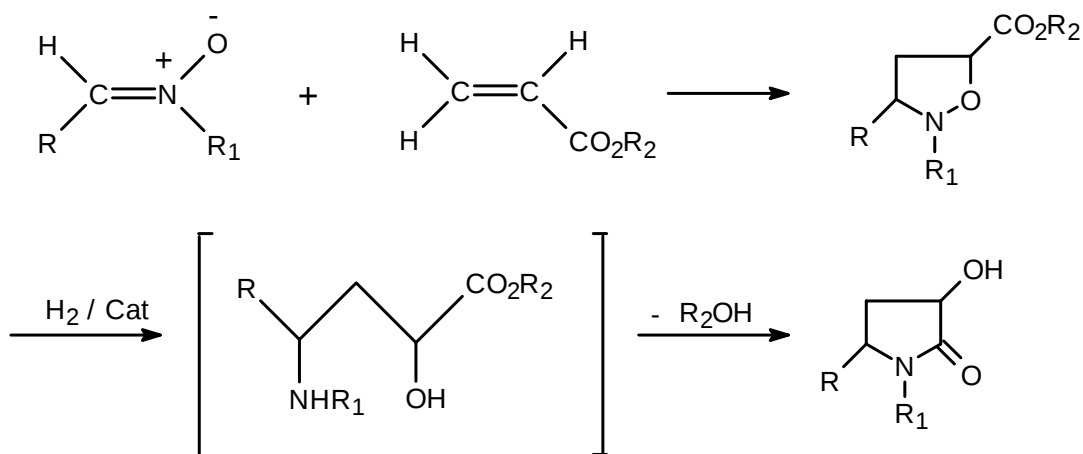


Schéma 1

Le même procédé a été appliqué par J.J. Tufariello et coll.<sup>[5]</sup> à la synthèse des  $\beta$ -lactames. Comme par exemple, la thiénamycine, un antibiotique dont l'activité biologique est due à la présence de la fonction lactame (schéma 2).

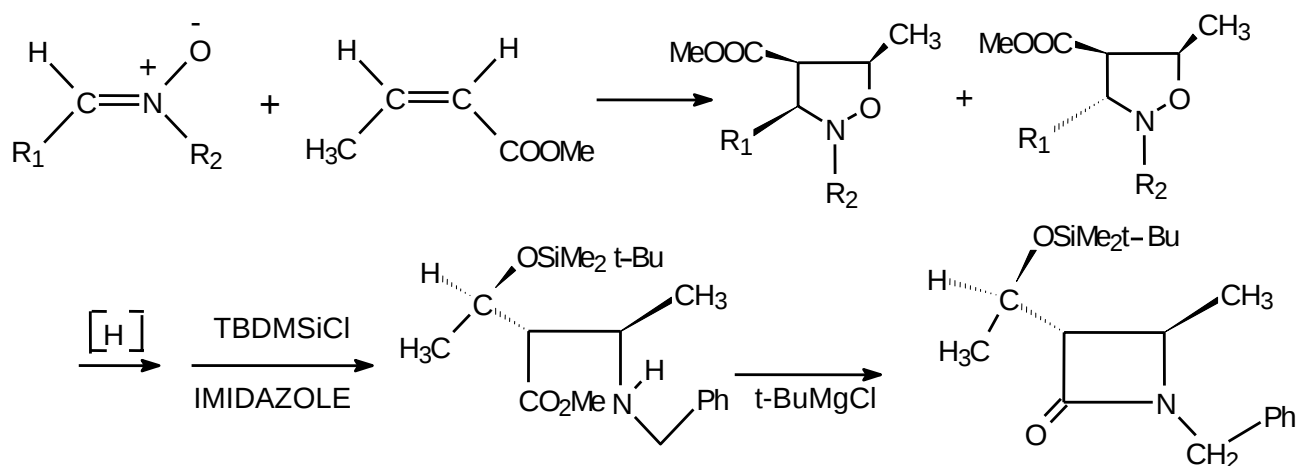


Schéma 2

Ce travail sera divisé en trois parties :

- La première partie est consacrée à une étude bibliographique sur les nitrones ainsi que sur les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.
- La seconde partie porte sur la synthèse des nitrones et les produits de cycloaddition. Ces composés ont été caractérisés par UV- Visible, par Infrarouge, par RMN  $^1\text{H}$  , par diffraction des Rayons-X et par Analyse élémentaire.
- Enfin, dans la dernière partie nous décrirons le mode expérimental de la synthèse de nos produits.

***PARTIE A***  
***ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE***

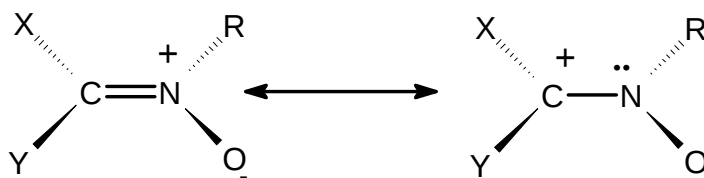
# *CHAPITRE I*

## *APERÇU GENERAL SUR LES NITRONES*

### I-1 Définition des nitrones

Les nitrones sont des espèces dipolaires contenant le groupement<sup>[6]</sup>

$\diagup \text{C}=\text{N} \rightarrow \text{O}$ , qui font intervenir une forme de résonance dipolaire suivante :



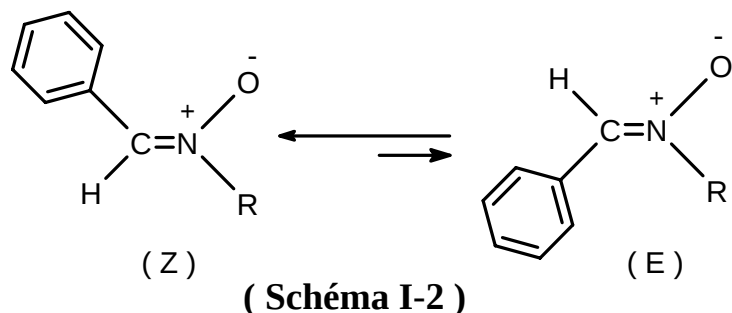
( Schéma I-1 )

Le nom nitrone a été suggéré par PFEIFFER<sup>[7]</sup> en 1916 et inspiré à partir des composés contenant un carbone lié à l'azote portant un oxygène, en analogie aux composés cétones.

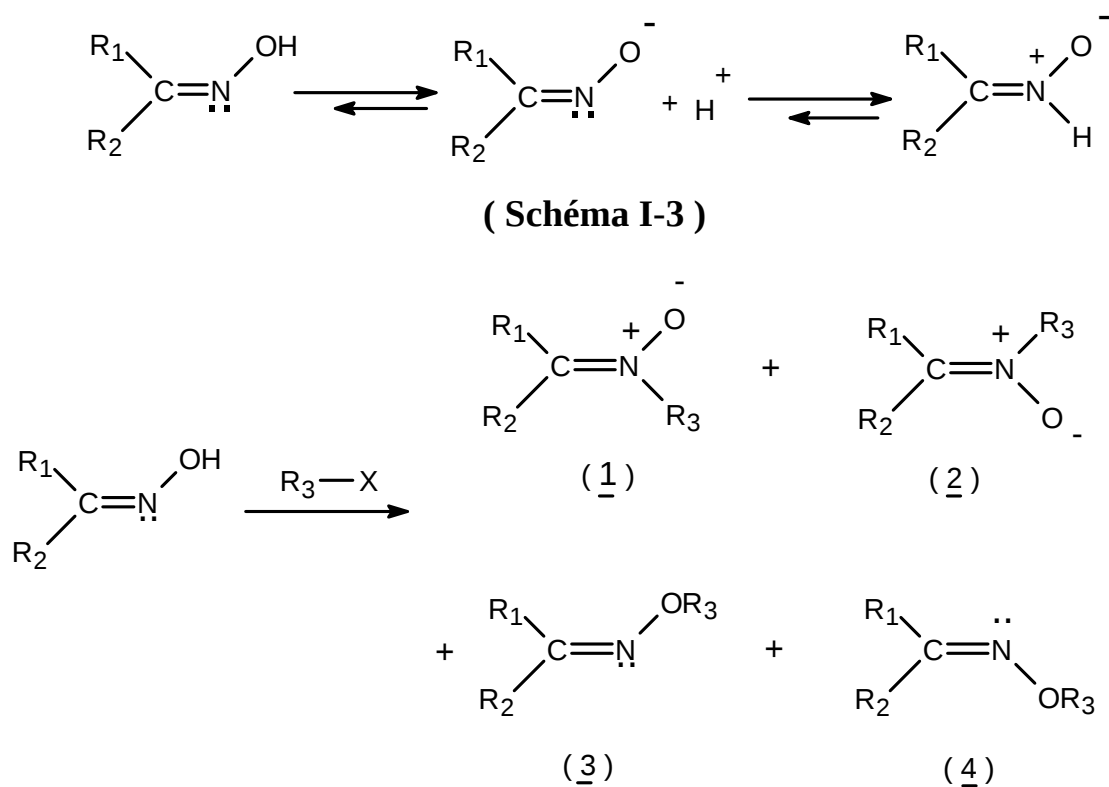
R.HUISGEN a été le premier à formuler le concept de dipole-1,3, entité isoélectronique de l'anion allylique possédant quatre électrons  $\pi$  répartis sur trois atomes<sup>[1]</sup>

La préparation et les propriétés chimiques des nitrones ont fait l'objet de nombreuses publications<sup>[8]</sup>. Les études montrent que les nitrones existent sous les deux configurations (E) et (Z). En particulier, dans quelques cas d'arylaldonitrones, la paire (E) et (Z) a été séparée et la configuration déterminée grâce à leurs caractéristiques spectrales<sup>[9]</sup> et à leurs spectres de diffraction aux rayons X<sup>[10]</sup>. L'encombrement du groupement aryle porté par l'atome de carbone est tel qu'il adopte une orientation orthogonale par rapport au plan. Cette conformation correspond à une augmentation de la répulsion entre l'atome d'oxygène chargé négativement et le noyau aromatique riche en électrons, ce qui facilite la formation de l'isomère (E)<sup>[11]</sup>. Les nitrones de configuration (Z) sont thermodynamiquement plus stables que leurs isomères de configuration (E). Les nitrones existent souvent sous forme de mélange en équilibre, celui-ci pouvant être modifié par chauffage et en présence de

catalyseur acide. Cependant, lorsque l'atome d'azote porte un substituant encombrant ( tertio-butyle, néopentyle ....), le nitron n'existe alors que sous la seule configuration (Z) <sup>[11]</sup>.



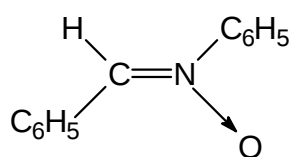
D'un point de vue structural, le nitron possédant un hydrogène sur l'atome d'azote donne lieu à un équilibre tautomère nitron-Oxime (Schéma I-3). Les deux formes tautomères du nitron peuvent subir des réactions d'alkylation et conduire ainsi à un mélange de quatre produits (Schéma I-4), qui sont les N- alkyl oximes ( 1, 2 ) et les O- éther oximes ( 3, 4 ) <sup>[ 12 ]</sup>.



## I-2 Nomenclature :

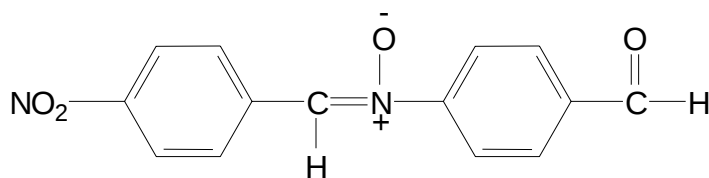
La nomenclature adoptée par chemical abstracts a été modifiée par L' IUPAC durant ces dernières décennies.

Par exemple, la nomenclature du composé (5) proposée par chemical abstracts est « N – phényl éther de benzaldoxime », par IUPAC  $\alpha$ , N -Diphényl nitronne<sup>[6]</sup>.



(5)

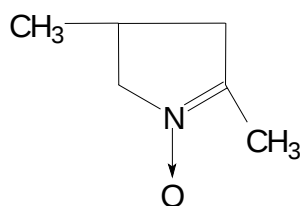
D'autre part, la nomenclature adoptée par Takla et Salama<sup>[13]</sup> pour le composé (6) est (C,p- nitrophényl N-p-formyl phényl) nitronne au lieu de ( $\alpha$  ,p- nitrophényl N-p-formyl phényl) nitronne.



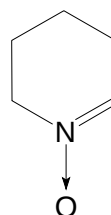
(6)

C'est cette dernière que nous utiliserons de part sa simplicité.

Selon la nomenclature utilisée pour les hétérocycles, les nitrones cycliques représentant les composés ci-dessous sont nommés 2 , 4 -diméthyl - pyroline N- oxyde (7) et Tetrahydropyridine N- oxyde (8)<sup>[6]</sup>.

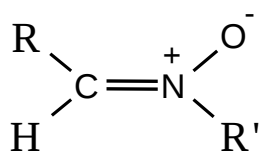


(7)

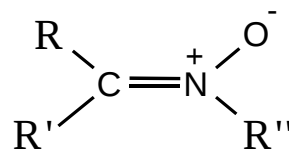


(8)

Dans le cas général, les termes aldonitrone et cétonitrone sont peu employés. Les aldonitrones contiennent un proton sur le carbone  $\alpha$  alors que dans les cétonitrones, le carbone  $\alpha$  est substitué par des groupes alkyles et/ou aryles<sup>[6]</sup>.



Aldonitrone



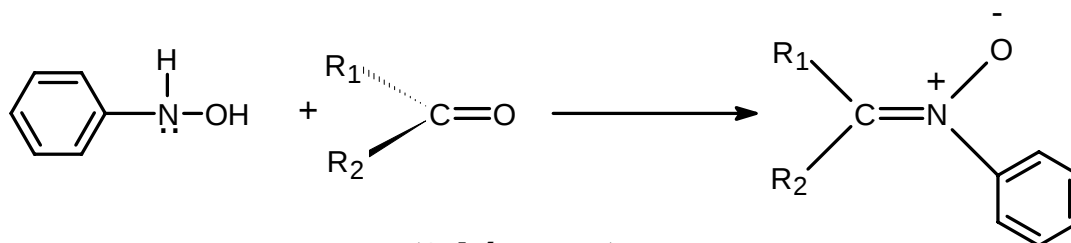
Cétonitrone

### I- 3 - Méthodes de synthèses des nitrones

La synthèse des nitrones a fait l'objet d'un grand nombre de travaux. Ceux-ci comprennent les réactions de condensation des dérivés carbonylés avec les hydroxylamines<sup>[14]</sup>, l'alkylation des oximes<sup>[15]</sup> et l'oxydation des amines<sup>[16]</sup>, imines<sup>[17]</sup> et hydroxylamines<sup>[18]</sup>. Les nitrones peuvent être aussi préparés à partir des composés aromatiques nitrosés<sup>[6]</sup>.

#### I-3 -1 Condensation des dérivés carbonylés avec les hydroxylamines

La méthode la plus utilisée est la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec une hydroxylamine (Schéma I- 5).



(Schéma I- 5)

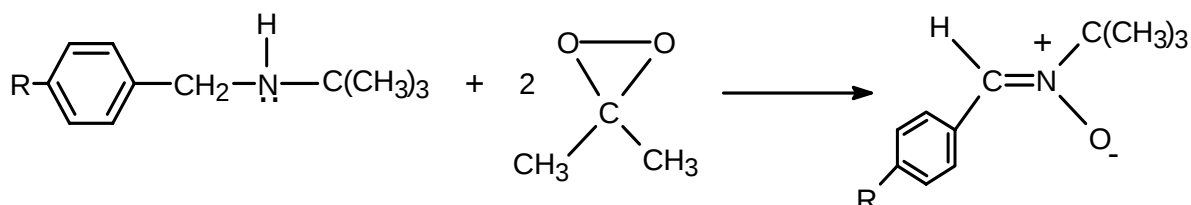
Le produit issu de cette réaction est obtenu avec un bon rendement.

Dans le cas où R' et R'' sont des substituants volumineux, la réaction ne peut avoir lieu à cause de l'encombrement stérique<sup>[6]</sup>.

### I-3-2 Oxydation des dérivés aminés

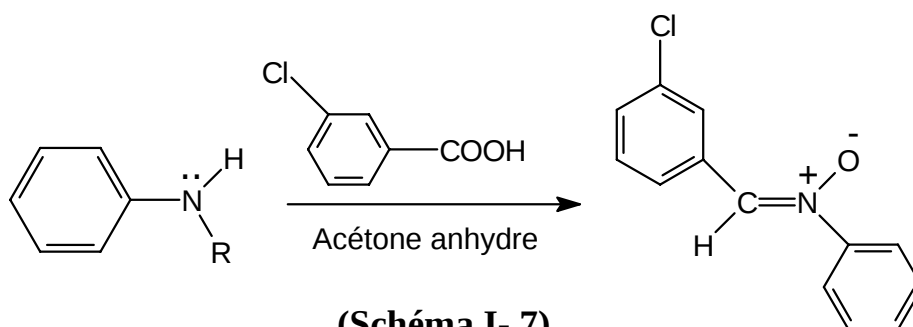
#### I-3-2-1 Oxydation des amines secondaires

- Les nitrones peuvent être obtenus par oxydation d'une amine secondaire avec une grande variété d'oxydants<sup>[6,19-21]</sup>. Récemment, MURRAY et collaborateurs<sup>[22]</sup> ont montré que les nitrones peuvent être préparés par oxydation d'une amine secondaire par le diméthyl dioxirane avec un rendement acceptable (Schéma I-6).



( Schéma I-6 )

- L'oxydation directe d'une aniline secondaire<sup>[23]</sup> par l'acide m- chlorobenzoïque dans l'acétone anhydre (Schéma I-7), donne le composé C,N diphenyl nitrone avec un rendement de 55-70 %.

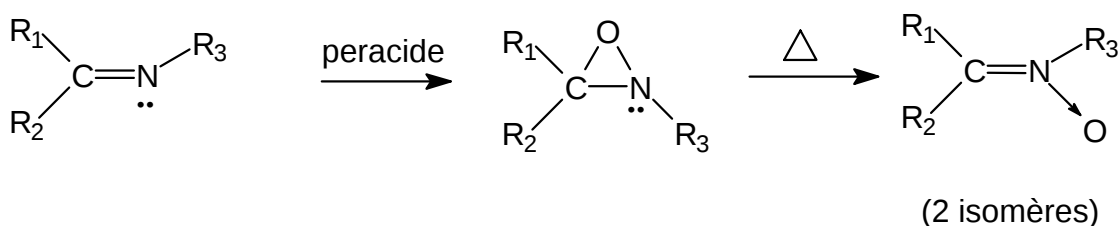


(Schéma I- 7)

#### I-3-2-2 Oxydation des imines (bases de Schiff)

Les nitrones peuvent être préparés par oxydation des imines par une solution aqueuse de permanganate de potassium dans des conditions de transfert de phase<sup>[29]</sup> ou par des peracides (Schéma I-8). Cette oxydation donne

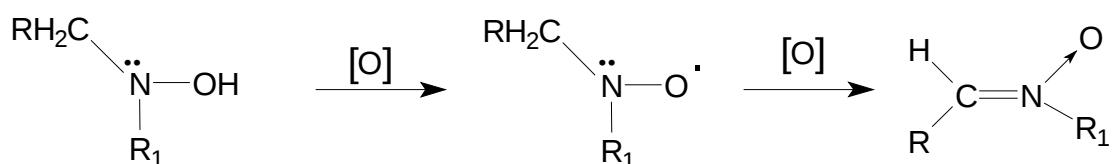
initialement des oxaziridines qui vont subir des réactions de réarrangement, conduisant ainsi aux nitrones <sup>[25-27]</sup>.



(Schéma I- 8)

### I-3-2-3 Déshydrogénation de N,N hydroxylamine disubstituée

Un nombre important d'oxydants ont été utilisés pour la déshydrogénation d'une hydroxylamine, parmi lesquels  $O_2/Cu^{2+}$  <sup>[28]</sup>, peroxydes <sup>[29-31]</sup>,  $Fe^{3+}$  <sup>[32-34]</sup>,  $Cu^{2+}$  <sup>[35],[36]</sup>,  $Ag^+$  <sup>[32]</sup>,  $KMnO_4$  <sup>[32, 30]</sup>,  $K_2Cr_2O_7$  <sup>[37]</sup>,  $Pd$  <sup>[38]</sup> et nitrosobenzène <sup>[39-41]</sup>. La réaction de déshydrogénation de N,N hydroxylamine disubstituée ne peut avoir lieu que lorsque l'un des carbones lié à l'atome d'azote porte un hydrogène (Schéma I-9).

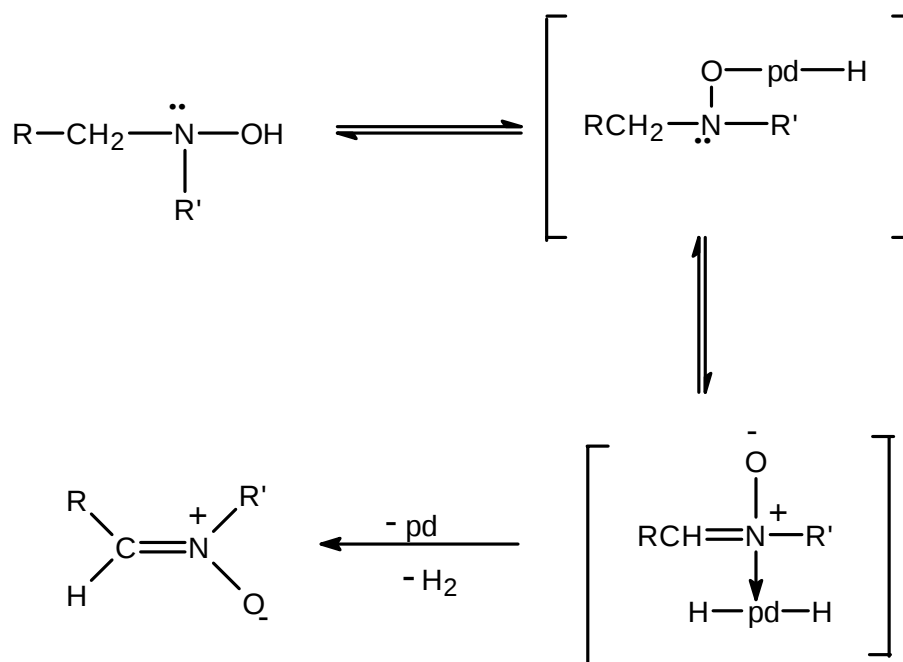


(Schéma I- 9)

Cette réaction implique généralement une première étape qui est la formation d'un radical, suivie de l'obtention d'un nitronne par élimination d'une molécule d'hydrogène<sup>[42]</sup>.

A titre d'exemple, la réaction de déshydrogénation de N,N hydroxylamine disubstituée catalysée par le palladium (Schéma I-10).

Le mécanisme proposé est comme suit :

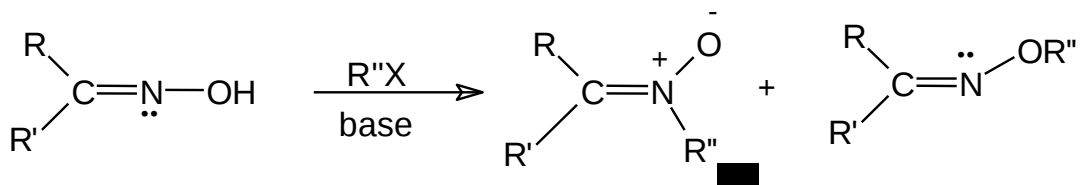


**(Schéma I- 10)**

### I-3-3 N-Alkylation des oximes

L'alkylation des oximes par des halogénures d'alkyle conduit à un mélange de produits à savoir un nitrone et une O-alkyl oxime (Schéma I-11).

En effet, pour un aldoxime ( R= H et R'= alkyl) la N-alkylation<sup>[43]</sup> est favorisée alors que pour un cétoxime, c'est la O-alkylation<sup>[44]</sup> qui prédomine à cause de l'encombrement stérique.



**(Schéma I-11)**

### I- 3-4 Composés aromatiques nitrosés

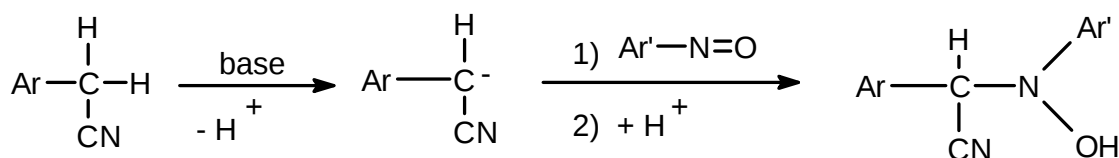
Les nitrones N-arylés sont obtenus par condensation de composés aromatiques nitrosés avec une variété de réactifs<sup>[45]</sup>.

En effet, le mécanisme détaillé de la synthèse d'un nitrone à partir des composés aromatiques nitrosés<sup>[46]</sup> est illustré par le Schéma (I-12).

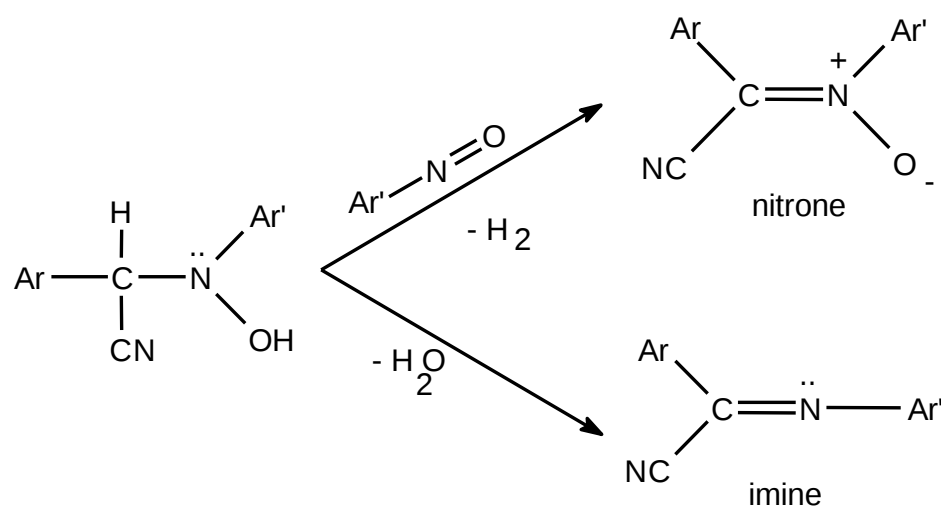
Dans une première étape, formation d'un carbanion qui va réagir avec le composé aromatique nitrosé pour donner une hydroxylamine ;  
et dans la seconde étape l'hydroxylamine une fois formée, subit selon deux voies possibles :

- ☞ Une déshydrogénation conduisant à un nitrone ( voie A)
- ☞ une déshydratation donnant une imine (voie B)

#### Etape 1



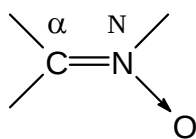
#### Etape 2



(Schéma I-12)

les tableaux I-1, I-2 et I-3 représentent quelques exemples de synthèse d'une série d'aldonitrones, de cétonitrones et de nitrones cycliques.

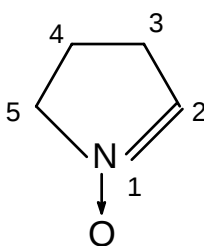
**Tableau I-1 : Synthèse d'une série d'aldonitrones et de cétonitrones préparés par différentes méthodes**



| Substituants                    |                               |                                                 | Rendements<br>( % ) | P <sub>f</sub> en<br>(°C) | Méthodes de<br>préparation (*) | Réf     |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------|---------------------------|--------------------------------|---------|
| α                               | α                             | N                                               |                     |                           |                                |         |
| n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 74                  | 75                        | A                              | [47]    |
| n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub> | H                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub>   | 77                  | 80-90                     | C                              | [48]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H                             | C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>                | 100                 | 75-77                     | D                              | [49]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | H                             | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 60                  | 112                       | A                              | [54-51] |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> | 80                  | 159-160                   | B                              | [51]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | CH <sub>3</sub>                                 | 43                  | 102-103                   | C                              | [52]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 60-68               | 223-226                   | E                              | [53]    |
| C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>   | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> | C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>                   | 25                  | 112-113                   | E                              | [50]    |

(\*) A : oxydation d'une hydroxylamine; B : condensation d'une hydroxylamine avec un carbonyle; C : Alkylation d'une oxime; D : oxydation d'une imine; E : à partir des composés aromatiques nitrosés.

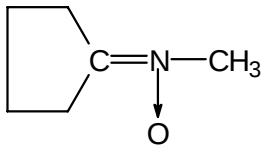
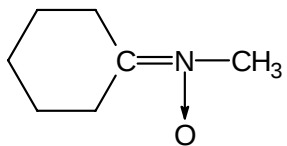
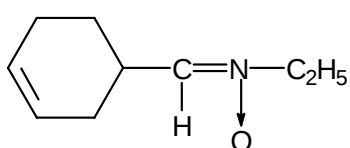
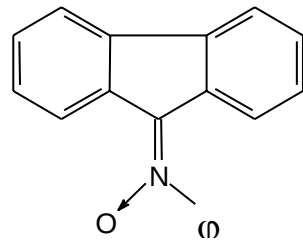
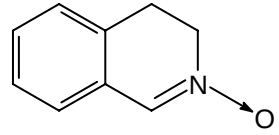
**Tableau I-2: Synthèse d'une série de nitrones cycliques préparés par différentes méthodes**



| Substituant              | P <sub>f</sub> en °C | Méthodes de préparation(*) | Rendement | Réf  |
|--------------------------|----------------------|----------------------------|-----------|------|
| H                        | 65                   | A                          | 72        | [55] |
| 2 -phényl                | 99-100               | A                          | 24        | [55] |
| 2 -phényl                | 102                  | B                          | 49        | [56] |
| 2 -cyano 5,5 diméthyl    | 110                  | A                          | 73        | [57] |
| 2,4,4 -triméthyl         | 72                   | B                          | 75        | [57] |
| 2 -éthyl 5,5 diméthyl    | 54-56                | A                          | 90        | [57] |
| 2 -cyano 4,5,5 triméthyl | 86-87                | A                          | 76        | [57] |

(\*) A : oxydation d'une hydroxylamine; B : condensation d'une hydroxylamine avec un carbonyle.

**Tableaux I-3: quelques nitrones spécifiques préparés par différentes méthodes**

| Nitronne                                                                            | P <sub>f</sub> en °C | Méthode de préparation (*) | Rendement | Ref  |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------|------|
|    | 85                   | B                          | 61        | [58] |
|   | 96                   | B                          | --        | [58] |
|  | 99-102               | B                          | --        | [59] |
|  | 194-196.5            | E                          | 88-96     | [53] |
|  | 56-57                | A                          | 94        | [60] |

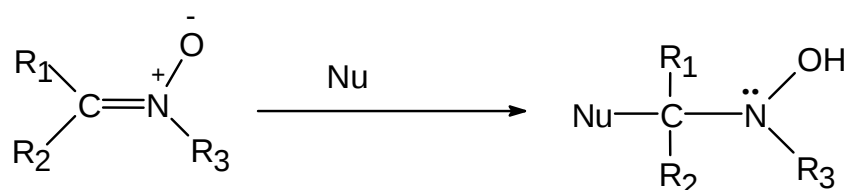
(\*) A : oxydation d'une hydroxylamine; B : condensation d'une hydroxylamine avec un carbonyle; E : à partir des composés aromatiques nitrosés .

**I-4 Réactions des nitrones**

les nitrones peuvent subir des réactions d'addition, d'oxydation, de réduction et de cycloaddition.

**I-4-1 Réactions d'addition**

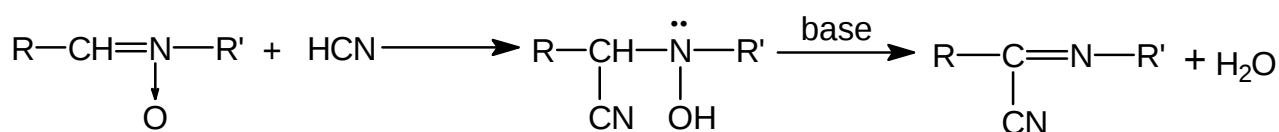
Plusieurs nucléophiles s'additionnent sur le carbone de la fonction nitrone pour former une hydroxylamine  $\alpha$  substituée <sup>[61]</sup> (Schéma I-13).

**( Schéma I-13 )**

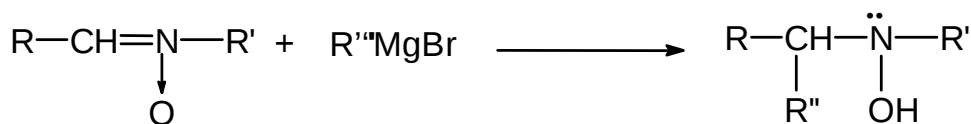
avec Nu : OH<sup>-</sup>, RO<sup>-</sup>, R<sub>3</sub>N, CN<sup>-</sup>, R<sup>-</sup> (réactifs de Grignard), etc...

**I- 4-1-1 Addition à l'acide cyanhydrique (HCN)**

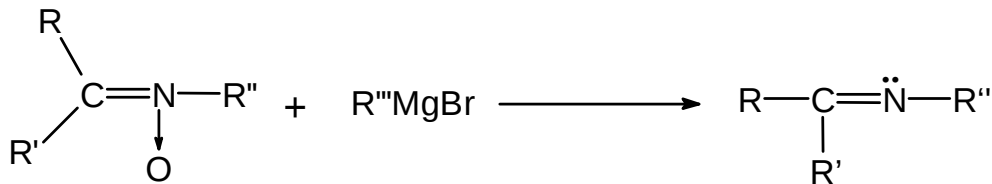
Les nitrones réagissent avec les cyanures suivant une addition 1,3. En milieu basique, l'intermédiaire formé subit une déshydratation conduisant ainsi à un cyanoimine <sup>[62]</sup> (Schéma I-14).

**( Schéma I-14 )****I- 4-1-2 Addition aux organomagnésiens ( Réactifs de Grignard)**

Les réactifs de Grignard forment avec les aldonitrones des hydroxylamines substituées (Schéma I-15) et avec les cétonitrones des imines <sup>[63]</sup> (Schéma I-16).



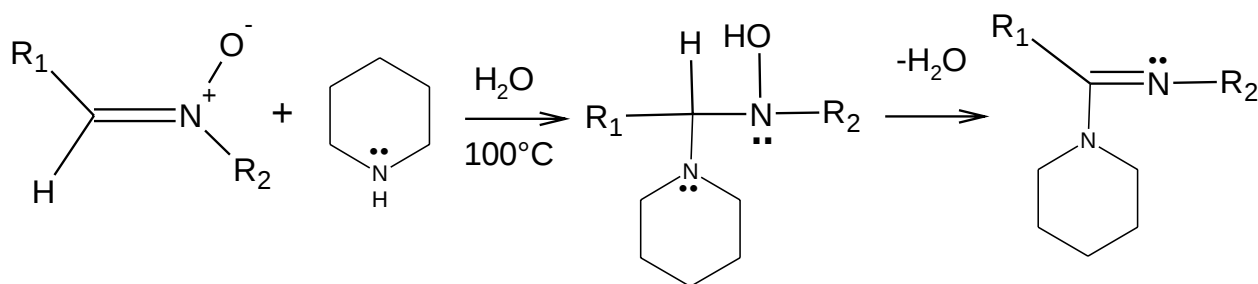
(Schéma I-15)



(Schéma I-16)

### I- 4-1-3 Addition à la piperidine

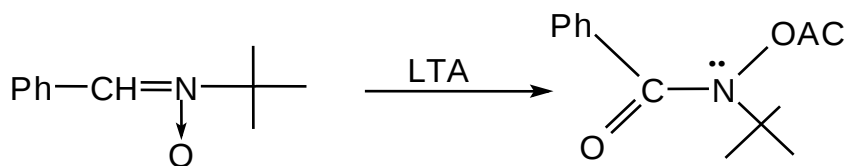
Suivant une addition 1,3, les nitrones en présence de la piperidine conduisent aux amidines<sup>[63]</sup> (Schéma I-17).



(Schéma I-17)

### I-4-2 Réactions d'oxydation

L'oxydation des aldonitrones conduit à un acide (N)-O- acétyl hydroxamique (Schéma I-18), alors que celle des cétonitrones donne des acétals (Schéma I-19)<sup>[64]</sup>.



(Schéma I-18)



(Schéma I- 19)

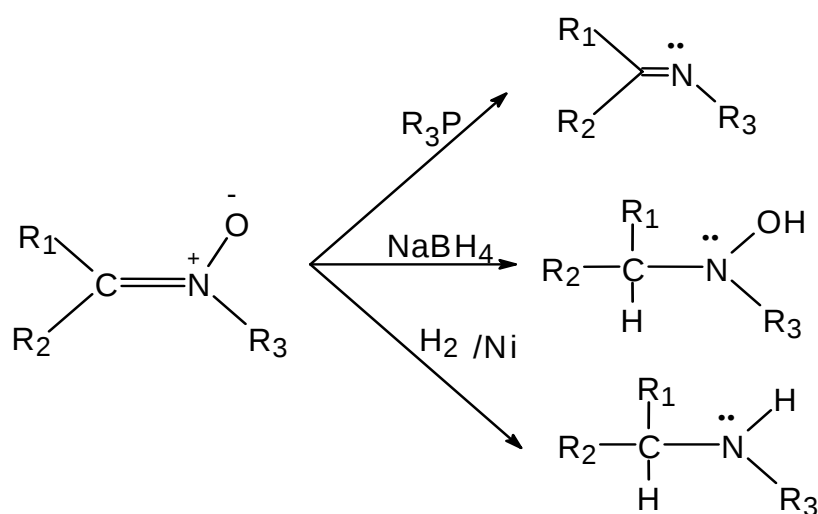
**I-4-3 Réactions de réduction**

La réduction des nitrones peut être effectuée selon trois voies différentes<sup>[57, 62, 65]</sup> (Schéma I-20) :

a- désoxygénation avec formation d'une imine

b- réduction de la double liaison pour donner une N- hydroxylamine substituée

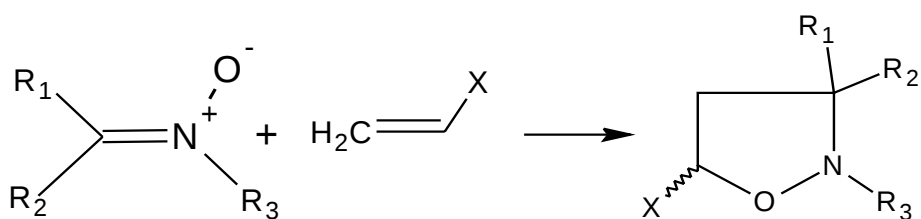
c- réduction complète conduisant à une amine.



(Schéma I-20)

**I-4-4 Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3**

En 1938, SMITH<sup>[66]</sup> a pu mettre en évidence des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 à partir des nitrones pour donner des isoxazolidines (Schéma I-21 ).



( Schéma I-21 )

### I-5 Etude spectroscopique

L'étude spectroscopique des nitrones par spectroscopie UV- visible, par spectroscopie Infrarouge et par spectroscopie RMN a été relevée dans la littérature [67, 68, 2].

#### I-5-1 Spectroscopie UV –Visible

L'analyse par spectroscopie UV – Visible des nitrones<sup>[67]</sup> a permis d'étudier l'effet des substituants portés par les atomes de carbone ou de l'azote de la fonction nitrone, sur le déplacement des bandes attribuées aux transitions  $\pi \longrightarrow \pi^*$  et  $n \longrightarrow \pi^*$ .

les valeurs de  $\lambda_{\text{Max}}$  et  $\epsilon_{\text{Max}}$  de différents nitrones sont regroupées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau I-4:  $\lambda_{\text{Max}}$  et  $\epsilon_{\text{Max}}$  de quelques nitrones dans différents solvants<sup>[63]</sup>**

| nitrones | bandes                                | CCl <sub>4</sub>       |                         | EtOH                    |                         | H <sub>2</sub> O        |                         |
|----------|---------------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
|          |                                       | $\lambda_{\text{Max}}$ | $\epsilon_{\text{Max}}$ | $\lambda_{\text{Max}}$  | $\epsilon_{\text{Max}}$ | $\lambda_{\text{Max}}$  | $\epsilon_{\text{Max}}$ |
|          | E <sub>1</sub><br>E <sub>2</sub><br>K | 300.9                  | 19890                   | 206.8<br>223.2<br>291.6 | 9510<br>8700<br>21150   | 203.9<br>218.3<br>286.0 | 10370<br>9180<br>18570  |
|          | E<br>K                                | 348.6                  | -                       | 247.0<br>339.9          | 10400<br>15810          | 247.8<br>328.3          | 9500<br>15230           |
|          | E<br>K                                | 324.9                  | 19630                   | 231.8<br>315.5          | 10680<br>20180          | 202.2<br>308.0          | 19980<br>21420          |
|          | E <sub>1</sub><br>E <sub>2</sub><br>K | 365.0                  | 20830                   | 245.0<br>265.4<br>356.0 | 9140<br>9660<br>19550   | 268.6<br>341.0          | -<br>-                  |
|          | E <sub>1</sub><br>E <sub>2</sub><br>K | 307.8                  | 7780                    | 208.0<br>233.7<br>293.1 | 23580<br>14130<br>6950  | 205.5<br>230.6<br>282.0 | -<br>-<br>-             |
|          | E <sub>1</sub><br>E <sub>2</sub><br>K | 324.0                  | 11270                   | 210.5<br>233.7<br>312.2 | 20380<br>15810<br>10800 | 203.3<br>231.7<br>310.0 | -<br>-<br>-             |

A titre comparatif, le spectre du composé C,phényl N-méthyl nitrone dans l'éthanol présente deux bandes  $E_1$  et  $E_2$  respectivement aux longueurs d'onde 207 et 223 nm ainsi qu'une bande K vers 291 nm. Par contre, l'introduction d'un groupe auxochrome au phényle entraîne un déplacement des bandes vers les longueurs d'ondes plus élevées, (effet bathochrome), comme constaté pour le composé C,p-nitro-phényl N-méthyl nitrone.

### **I-5-2 Spectroscopie infrarouge**

Les spectres d'absorption des nitrones<sup>[68]</sup> présentent une bande intense centrée autour de  $1600\text{ cm}^{-1}$ , attribuée au groupement fonctionnel  $\text{C}=\text{N}$ .

D'autre part, une autre bande intense est observée dans la région des fréquences  $1070\text{--}1280\text{ cm}^{-1}$  caractéristique du groupement fonctionnel  $\text{N}^+\text{—O}^-$ .

Le tableau ci-dessous présente les valeurs de la fréquence de vibration de la bande du groupement fonctionnel  $\text{N}\rightarrow\text{O}$  d'une série de nitrones.

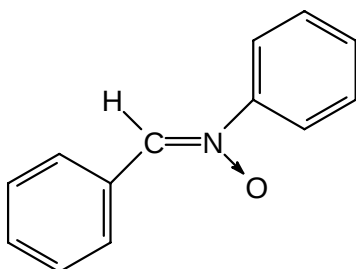
**Tableau I-5: Fréquences de vibrations du groupement  $\text{N}\rightarrow\text{O}$**

| Nitrones                                          | $\gamma_{\text{max.}} (\text{cm}^{-1})$ |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| C,N- diphenylnitrone                              | 1059                                    |
| N-(p- Chlorophényl)-C-phenylnitrone               | 1072                                    |
| C-(p- Chlorophényl)-N –phenylnitrone              | 1076                                    |
| C-(p- Bromophényl)-N –phenylnitrone               | 1074                                    |
| C-(p- Metoxyphényl)-N –phenylnitrone              | 1069                                    |
| C-(p- Nitrophényl)-N –phenylnitrone               | 1111                                    |
| C-(m- Nitrophényl)-N –phenylnitrone               | 1069                                    |
| C-(p- Hydroxyphényl)-N –phenylnitrone             | 1061                                    |
| C-(o- Hydroxyphényl)-N –phenylnitrone             | 1039                                    |
| C-(p- Chlorophényl)-N –Methylnitrone              | 1188                                    |
| C-(m- Nitrophényl)-N –Methylnitrone               | 1180                                    |
| C-(p- Chlorophényl)-N – $\alpha$ -Diphenylnitrone | 1240                                    |
| N, $\alpha,\alpha$ -Triphényl nitrone             | 1239                                    |

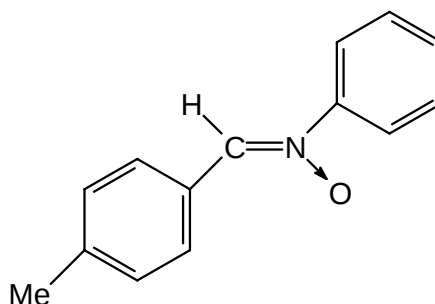
### I-5-3 Spectroscopie RMN $^1\text{H}$

L'étude par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ <sup>[2]</sup> a montré un pic associé au proton porté par le carbone de la fonction nitronne sous forme de singulet, cela confirme la formation d'un seul stéréo-isomère.

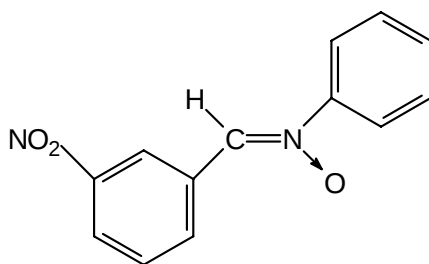
Le tableau I-6 présente les valeurs des déplacements chimiques des protons de quelques nitrones .



C ,N-diphényl Nitronne  
(1')

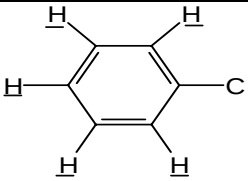
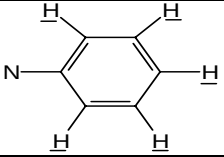
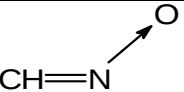
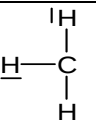
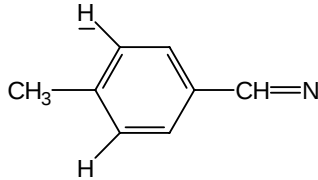
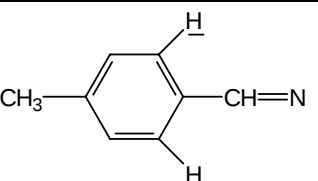
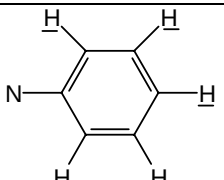
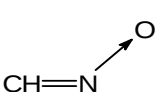
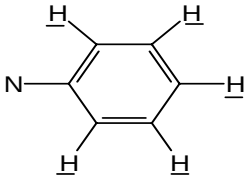
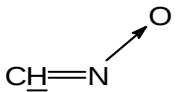
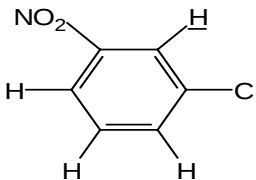


C, (4-Methyl phényl), N-phényl Nitronne  
(2')



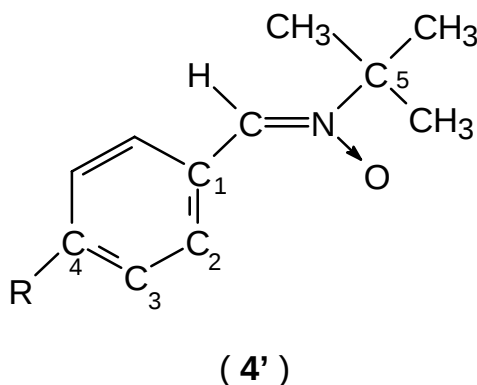
C, (3-Nitrophényl), N-phényl Nitronne  
(3')

**Tableau I-6:** Attribution des signaux RMN  $^1\text{H}$  des nitrones (1'), (2') et (3') <sup>[2]</sup>

| Produits | Nature de H                                                                         | Déplacement Chimique ( ppm) | Multiplicité       |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| (1')     |    | 7.25 – 7.90                 | 5 H m              |
|          |    | 8.30 – 8.60                 | 5H m               |
|          |    | 7.95                        | 1 H s              |
| (2')     |    | 2.40                        | 3 H s              |
|          |   | 7.24                        | 2H d<br>J = 8 Hz   |
|          |  | 8.27                        | 2H d<br>J = 7.5 Hz |
|          |  | 7.35-7.80                   | 5 H m              |
|          |  | 7.87                        | 1H s               |
| (3')     |  | 5.7-6.07                    | 5 H m              |
|          |  | 6.53                        | 1 H s              |
|          |  | 8.30-8.55                   | 4 H m              |

**I-5-4 Spectroscopie RMN  $^{13}\text{C}$** 

Les déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone du composé C,aryl N-terbutyl nitrone (**4'**) sont résumés dans le tableau I-7<sup>[22]</sup>.



**Tableau I-7: Attribution des déplacements chimiques RMN  $^{13}\text{C}$**  <sup>[22]</sup>

| R                                     | $\sigma$ | C- $\alpha$ | C <sub>5</sub> | C(CH <sub>3</sub> ) | C- <sub>4</sub> | C- <sub>1</sub> | C- <sub>2</sub> | C- <sub>3</sub> | R     |
|---------------------------------------|----------|-------------|----------------|---------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| <b>4-NMe<sub>2</sub></b>              | -0.83    | 130.01      | 69.14          | 28.28               | 151.25          | 119.26          | 130.59          | 111.18          | 40.02 |
| <b>4-OH</b>                           | -0.37    | 129.84      | 69.41          | 27.93               | 158.99          | 122.30          | 130.68          | 115.19          |       |
| <b>4-CH<sub>3</sub>O</b>              | -.27     | 129.41      | 70.01          | 28.25               | 130.73          | 123.98          | 130.66          | 113.66          | 55.27 |
| <b>4-t-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub></b> | -0.20    | 129.66      | 70.40          | 28.32               | 153.52          | 128.27          | 128.63          | 125.31          | 31.11 |
|                                       |          |             |                |                     |                 |                 |                 |                 | 34.90 |
| <b>4-CH<sub>3</sub></b>               | -0.17    | 129.85      | 70.38          | 28.26               | 140.44          | 128.27          | 129.06          | 127.76          | 21.57 |
| <b>4-C<sub>2</sub>H<sub>5</sub></b>   | -0.15    | 129.82      | 70.37          | 28.27               | 146.74          | 128.50          | 128.86          | 127.87          | 15.29 |
|                                       |          |             |                |                     |                 |                 |                 |                 | 28.88 |
| <b>4-H</b>                            | 0.00     | 129.75      | 70.70          | 28.24               | 130.01          | 130.92          | 128.68          | 128.33          |       |
| <b>4-F</b>                            | 0.06     | 128.70      | 70.70          | 28.23               | 163.11          | 127.37          | 130.89          | 115.42          |       |
| <b>4-Cl</b>                           | 0.23     | 128.74      | 71.02          | 28.24               | 135.36          | 129.44          | 129.89          | 128.60          |       |
| <b>4-Br</b>                           | 0.23     | 128.81      | 70.11          | 28.24               | 128.83          | 123.73          | 131.43          | 130.04          |       |
| <b>4-CF<sub>3</sub></b>               | 0.54     | 128.09      | 71.60          | 28.25               | 131.00          | 128.48          | 128.61          | 125.25          | 123.8 |
| <b>4-NO<sub>2</sub></b>               | 0.78     | 128.68      | 71.32          | 28.30               | 147.51          | 127.87          | 128.90          | 123.68          |       |

### I-6- Domaines d'application des nitrones

Les nitrones ont trouvé de nombreuses applications en synthèse organique, à savoir comme intermédiaires pour les réactions de cycloaddition. Ils sont utilisés d'une part, dans le spin- trapping et d'autre part, dans l'identification des radicaux libres dans le domaine biomédical, comme inhibiteurs pour la croissance des bactéries<sup>[2]</sup>.

#### I-6-1 Les nitrones comme piègeurs des radicaux libres

Pendant cette dernière décennie, on assiste à un regain d'intérêt pour les molécules antioxydantes et en particulier pour les piègeurs de radicaux libres tels les nitrones<sup>[69]</sup>. Ces molécules forment avec les radicaux libres d'autres espèces radicalaires (radicaux nitroxyde), beaucoup plus stables et donc biologiquement moins nuisibles (Schéma I-22). Il a été découvert que les nitrones possédant un noyau imidazole, lui-même substitué par un radical phényle sont des antioxydants plus puissants, que par exemple, le PBN (C, phényl N-tertiobutyl Nitron). La substitution du noyau imidazole ainsi que la connectivité avec la fonction nitronne influencent de manière importante la réactivité et le profil pharmacologique de ces composés. Par exemple, dans le cas où l'imidazole comporte un substituant méthyle, les nitrones sont inefficaces comme antioxydants et aussi très toxiques.

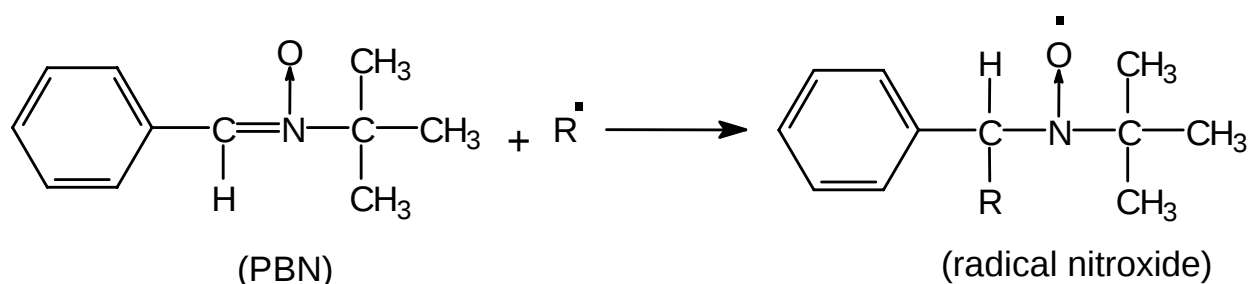
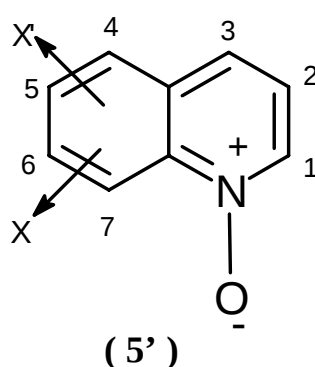


Schéma I-22

**I-6-2 Propriétés antibactériennes des nitrones**

Coutts et col<sup>[70]</sup> ont montré que les composés quinoléine N- oxide disubstitués ( **5'** ) possèdent des propriétés d'inhibiteurs de la croissance des bactéries. En effet, pour une série de cinq nitrones cycliques, Coutts et col ont déterminé l'activité antibactérienne ainsi que la concentration d'inhibition minimum ( C I M ), comme représenté par le tableau I-8.



**Tableaux I-8 :activité antibactérienne d'une série de quinoléines N-oxide<sup>[70]</sup>**

| Quinoléine N-oxide<br>disubstituée | X                  | X'                 | Concentration d'inhibition minimum<br>en (mg %) |         |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|-------------------------------------------------|---------|
|                                    |                    |                    | S. aureus                                       | E. Coli |
| <b><u>5'a</u></b>                  | 3- NO <sub>2</sub> | H                  | 7.8                                             | 4.0     |
| <b><u>5'b</u></b>                  | 4- NO <sub>2</sub> | H                  | 0.25                                            | 0.1     |
| <b><u>5'c</u></b>                  | 5- NO <sub>2</sub> | H                  | >16                                             | 9.75    |
| <b><u>5'd</u></b>                  | 6- NO <sub>2</sub> | H                  | >16                                             | >16     |
| <b><u>5'e</u></b>                  | 2- Cl              | 4- NO <sub>2</sub> | 1.0                                             | 2.0     |

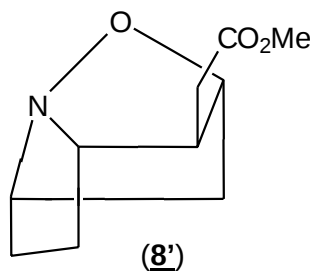
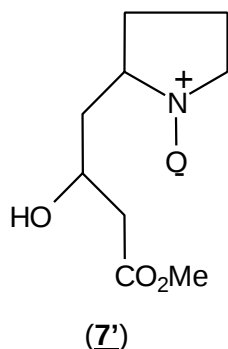
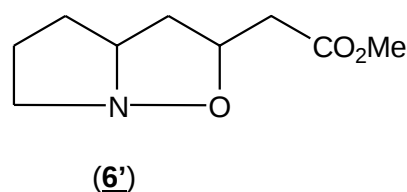
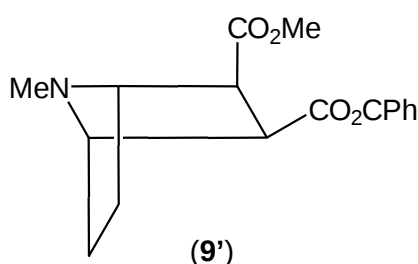
### I-6-3 Les nitrones comme intermédiaires pour les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3

L'addition dipolaire 1,3 des nitrones aux composés insaturés constitue une synthèse générale des hétérocycles<sup>[71]</sup>, comme les isoxazolidines et les isoxazoles.

Les nitrones sont les intermédiaires-clés de la synthèse des produits naturels comprenant les alcaloïdes ou les sucres aminés, à partir des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

A titre d'exemple, les étapes de la synthèse de la(±) cocaïne utilisant le nitron comme intermédiaire, sont les suivantes :

- a- réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 de 1 – pyrroline –N- oxide avec  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  conduit au produit (6').
- b- oxydation du produit (6') par  $m\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{C(O)COOH}$  donne le nitron (7').
- c - cycloaddition dipolaire 1,3 du nitron (7') avec  $\text{H}_2\text{C}=\text{CHCOOMe}$  suivie d'une déshydratation du sulfonate de méthyle correspondant, donne le produit (8')
- d- méthylation du composé (8') suivie d'une oxydation de la liaison  $\text{N}-\text{O}$  du cycle et d'une benzylation conduit au produit (9') ( (±) cocaïne ).



### I-6-4 Réaction des nitrones avec les organomagnésiens <sup>[ 72]</sup>

le nitronne est utilisé comme intermédiaire pour la synthèse d'un rénine inhibiteur **SPP-100 (10')** et son épimère en C-5 (**16'**), employés comme antihypertensifs et utilisés comme des médicaments dans certaines maladies.

Le schéma I-23 présente une réaction de rétro synthèse de SPP100 à partir des composés (**12'**) et (**13'**) en passant par le composé (**11'**) .

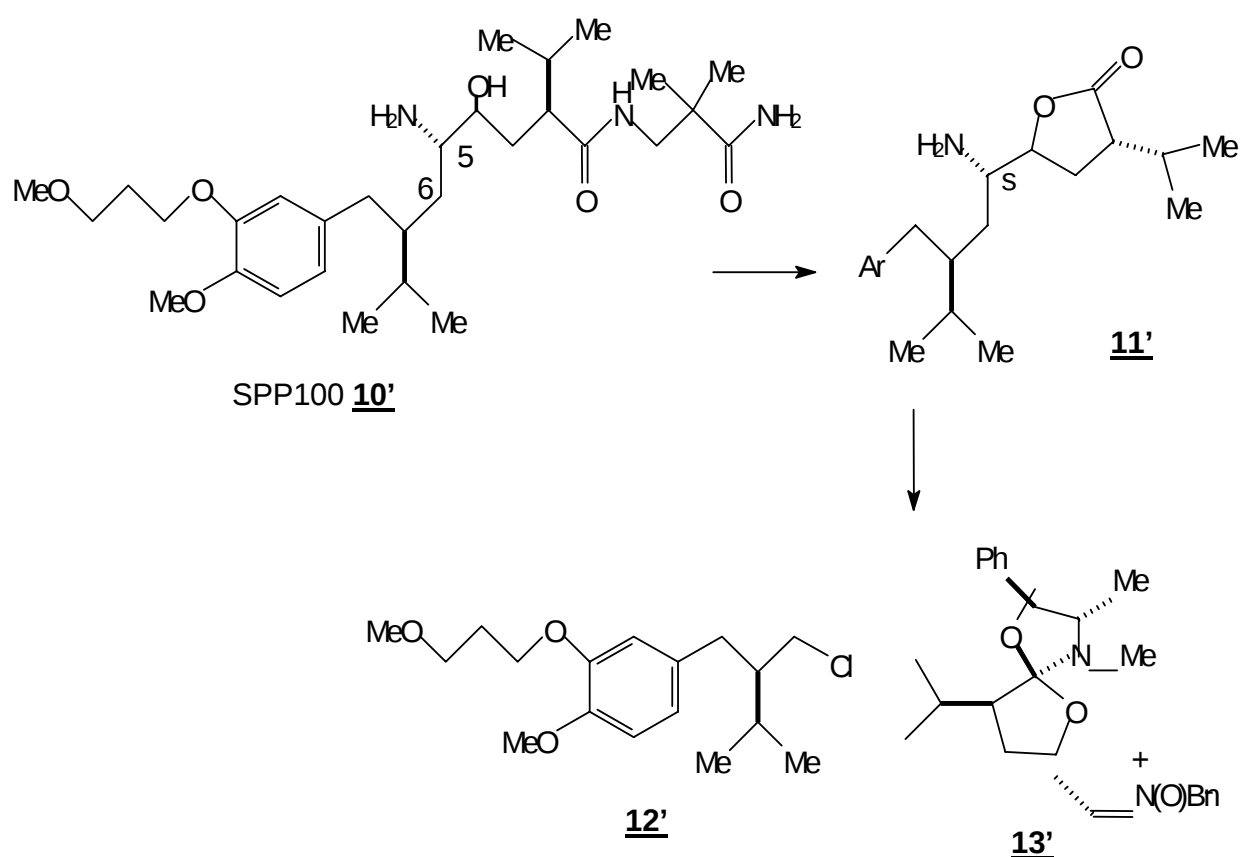
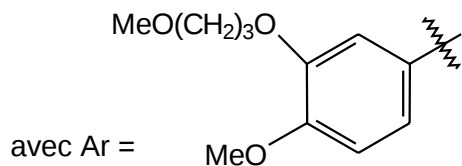
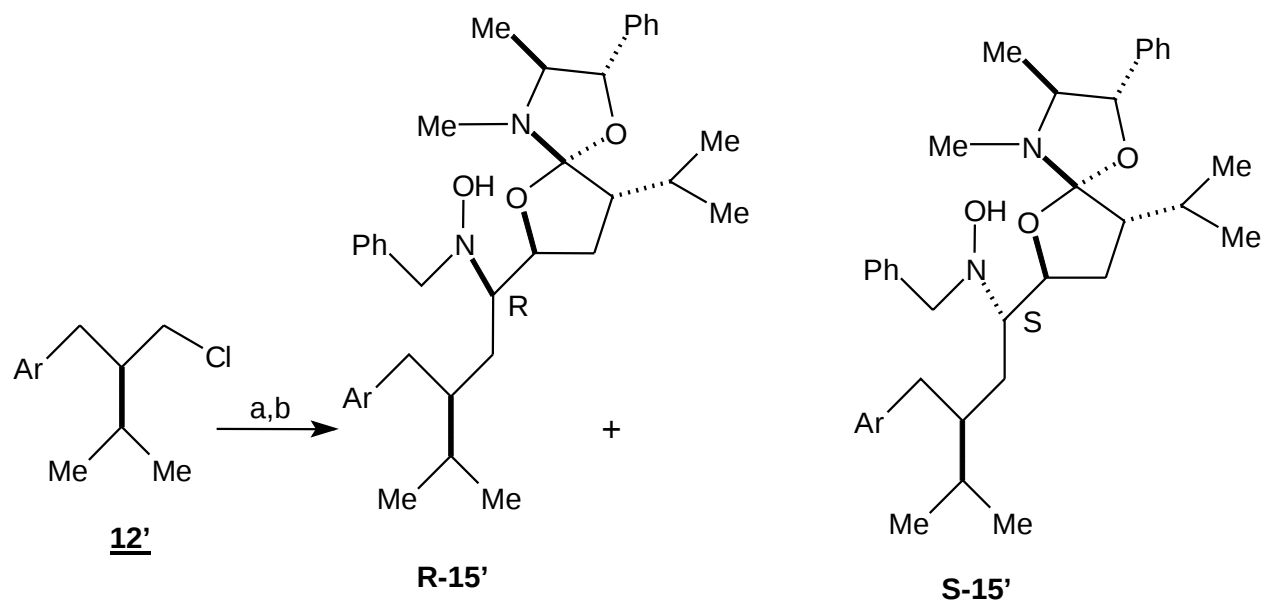
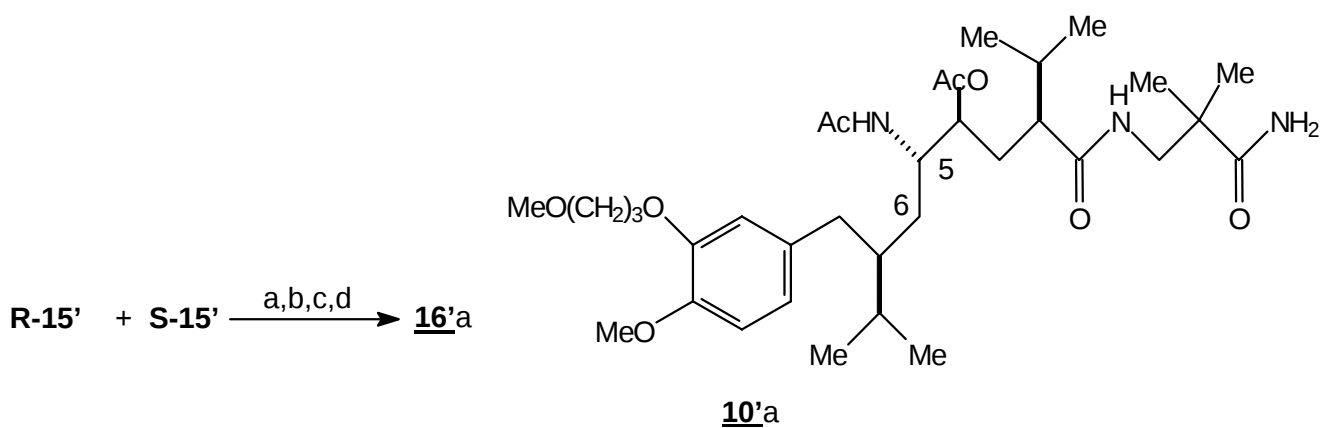


Schéma I-23

La réaction du composé (**12'**) avec le nitronne (**13'**) illustrée par le schéma I-24, donne deux énantiomères **R-15'** et **S-15'**. Ces derniers réagissent respectivement dans des proportions (70 :30), pour donner le produit (**16'**) comme produit majoritaire et des traces du produit (**10'**) .



(a) : Mg, 1,2 dibromoéthane, THF, 45°C, 1h ; (b) : le nitron **13'**, THF



(a): Zn/ Cu(OAc)<sub>2</sub>, AcOH-H<sub>2</sub>O, 25°C, 55h; (b) ADPA, 2-OH-pyridine, Et<sub>3</sub>N, 80°C, 72h;  
 (c): H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH, 25°C, 3h; (d): Ac<sub>2</sub>O, pyridine, 25°C, 5h.

ADPA: 3-amino-2,2-dimethylpropionamide

**Schéma I-24**

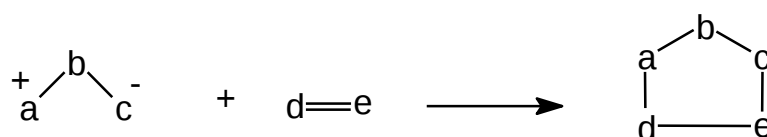
# *CHAPITRE II*

## *APERÇU GENERAL SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3*

**II-1- Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3**

Il existe une classe importante de réactions, connues sous l'appellation réactions de cycloaddition dipolaire-1,3<sup>[73]</sup>, que l'on peut comparer aux réactions de Diels-Alder puisqu'il s'agit de cycloadditions  $[4\pi + 2\pi]$  concertées. Ces réactions peuvent être représentées comme ci-dessous.

L'entité a-b-c est dite molécule dipolaire 1,3 et d-e le dipolarophile.



Un dipôle 1,3 est un système  $\pi$  au sein duquel quatre électrons sont délocalisés sur trois centres et dont l'atome central est un hétéroatome. Il est impossible d'écrire des formes mésomères de ces molécules sans faire apparaître de charges (d'où le nom de dipôle 1,3) ce qui ne préjuge en rien de l'intensité de la polarité de ces espèces puisque les charges sont délocalisées.

Le tableau suivant présente quelques exemples de dipôle 1,3.

**Tableau II-1 : Exemples de dipôle 1,3** <sup>[73]</sup>

|                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Oxyde de nitrile | $  \begin{array}{c} + \\ \text{R}-\text{C}\equiv\text{N}-\ddot{\text{O}}: \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{O} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} + \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\ddot{\text{O}}: \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{O} \end{array}  $                  |
| Azotures         | $  \begin{array}{c} - \\ \text{R}-\ddot{\text{N}}-\ddot{\text{N}}=\text{N}: \end{array} \begin{array}{c} + \\ \text{N} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} - \\ \text{R}-\ddot{\text{N}}-\text{N}\equiv\text{N}: \end{array} \begin{array}{c} + \\ \text{N} \end{array}  $           |
| Diazométhane     | $  \begin{array}{c} - \\ :\text{CH}_2-\ddot{\text{N}}=\text{N}: \end{array} \begin{array}{c} + \\ \text{N} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} - \\ :\text{CH}_2-\text{N}\equiv\text{N}: \end{array} \begin{array}{c} + \\ \text{N} \end{array}  $                                   |
| Nitrones         | $  \begin{array}{c} + \\ \text{R}_2\text{C}=\text{N}(\text{R})-\ddot{\text{O}}: \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{O} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} + \\ \text{R}_2\text{C}-\text{N}(\text{R})-\ddot{\text{O}}: \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{O} \end{array}  $ |
| Nitrilimines     | $  \begin{array}{c} + \\ \text{R}-\text{C}=\text{N}-\ddot{\text{N}}-\text{R} \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{N} \end{array} \longleftrightarrow \begin{array}{c} + \\ \text{R}-\text{C}\equiv\text{N}-\ddot{\text{N}}-\text{R} \end{array} \begin{array}{c} - \\ \text{N} \end{array}  $  |

L'autre réactif d'une réaction de cycloaddition dipolaire, habituellement un alcène ou un alcyne est appelé dipolarophile.

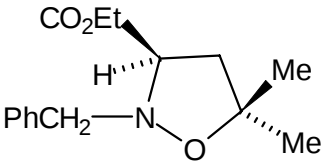
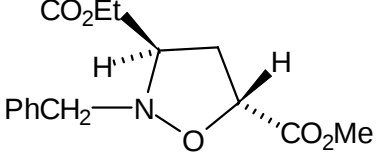
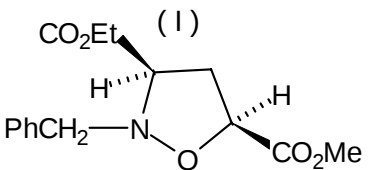
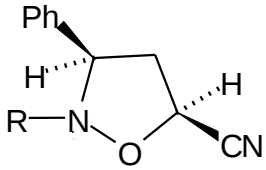
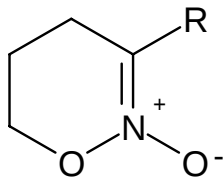
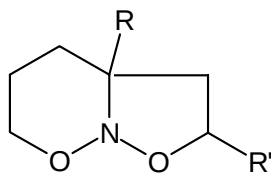
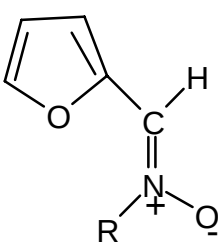
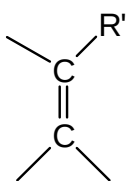
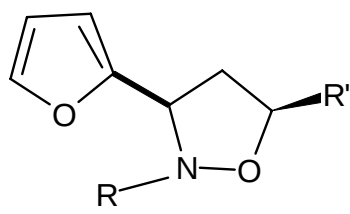
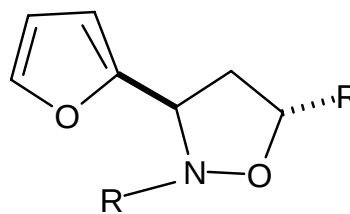
D'autres groupes fonctionnels à liaisons multiples comme les imines, les groupes azo et les groupes nitroso peuvent également jouer le rôle de dipolarophile.

### **II-2- Cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones**

La cycloaddition dipolaire 1,3 des nitrones<sup>[74, 75]</sup> a été reportée avec une variété d'alcènes, alcynes, isocyanates, isothiocyanates, composés thiocarbonylés et beaucoup d'autres dipolarophiles. Toutes ces réactions ont été réalisées par chauffage des deux réactifs ( nitrone, dipolarophile ) dans un solvant inerte, par exemple le benzène, dichlorométhane, chloroforme ou le toluène, le produit est toujours isolé facilement avec un bon rendement.

Le tableau II-2 présente quelques réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 de quelques nitrones avec des dipolarophiles<sup>[75]</sup>.

Tableau II-2 : Cycloaddition des nitrones avec des dipolarophiles<sup>[75]</sup>

| Nitrone                                                                                                                   | Dipolarophile                                                                                                                                                                   | Produits                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\text{PhCH}_2\text{N}^+=\text{CHCO}_2\text{Et} \quad \text{O}^-$                                                         | $\text{Me}_2\text{CH}=\text{CH}_2$                                                                                                                                              |                                                                                                             |
| $\text{PhCH}_2\text{N}^+=\text{CHCO}_2\text{Et} \quad \text{O}^-$                                                         | $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$                                                                                                                                            |  <p>(I)</p>  <p>(II)</p> |
| $\text{R}-\text{N}^+=\text{CHPh} \quad \text{O}^-$ <p>(R = CH<sub>3</sub>, t-Bu)</p>                                      | $\text{CH}_2=\text{CHCN}$                                                                                                                                                       |  <p>(cis + trans)</p>                                                                                      |
|  <p>(R = Ph, Me)</p>                   | $\text{R}'\text{CH}_2=\text{CH}_2$<br>(R' = Ph, CN)                                                                                                                             |                                                                                                           |
|  <p>(R = Benzyl, p Methoxy benzyl)</p> |  <p>(R' = CO<sub>2</sub>Me)<br/> (R' = CO<sub>2</sub>Et)<br/> (R' = OAc)<br/> (R' = OEt)</p> | <br>                 |

### II- 2-1 Réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire

Un autre type de réactions de cycloaddition, est la cycloaddition dipolaire 1,3 intramoléculaire<sup>[74]</sup>, qui s'est révélée particulièrement utile en synthèse. L'addition du nitron sur des alcènes sert à la fois à former une liaison carbone – carbone et à introduire une fonctionnalité.

La réaction ci-dessous présente une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 intramoléculaire entre un nitron et un alcène<sup>[76]</sup>.

Le nitron est produit par condensation du groupe aldéhyde avec la N-méthylhydroxylamine.

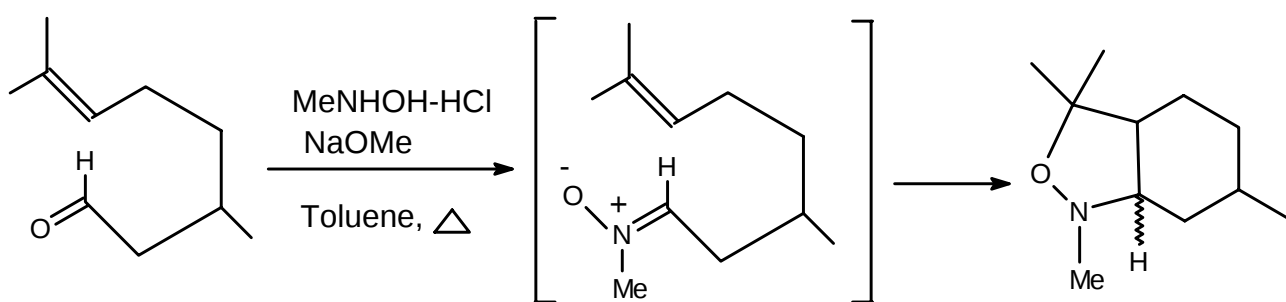


Schéma II-1

### II- 2 -2 Stéréochimie de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3

La stéréochimie de la réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 est analogue à celle de Diels Alder, les facteurs stériques et les effets électroniques jouent un rôle dans la détermination de la régiosélectivité de l'addition<sup>[74]</sup>.

Deux questions sont d'un intérêt primordial dans la prédiction de la structure des produits de la cycloaddition dipolaire-1,3 :

- 1) Quelle est la régiosélectivité ?
- 2) Quelle est la stéréosélectivité ? .

Beaucoup d'exemples spécifiques démontrent que la cycloaddition dipolaire 1,3 est une addition Syn stéréospécifique par rapport au dipolarophile.

Chaque dipôle 1,3 présente une régiosélectivité caractéristique vis-à-vis de différents types de dipolarophile, selon qu'il possède des substituants donneurs ou attracteurs d'électrons. La régiosélectivité est interprétée en termes d'interaction des orbitales frontières, selon les énergies relatives des orbitales du dipôle-1,3 et du dipolarophile. L'interaction la plus forte peut s'exercer entre l'orbitale moléculaire HO ( Haute Occupée) du dipôle et la BV ( Basse Vacante) du dipolarophile, ou inversement.

Pour les dipolarophiles porteurs des groupements attracteurs d'électrons, l'interaction HO du dipôle / BV du dipolarophile est habituellement dominante, l'inverse est vrai pour les dipolarophiles comportant des substituants donneurs.

## **II- 2- 3 Addition sur une liaison carbone- carbone**

### **II-2-3-1 Alcènes**

Les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 entre les nitrones et les alcènes conduisent aux isoxazolidines<sup>[ 77]</sup> .

Du point de vue stéréochimique, on constate que l'utilisation d'un alcène cis conduit à la formation du cycle cis vis-à-vis des groupements portés par le nitron et l'alcène, alors que celle du trans conduit à celle du cycle trans. Le nitron , par exemple, s'additionne stéréospécifiquement sur les diesters diméthyl maléate et diméthyl fumarate, pour donner respectivement les isoxazolidines, comme représenté par le schéma II-2.

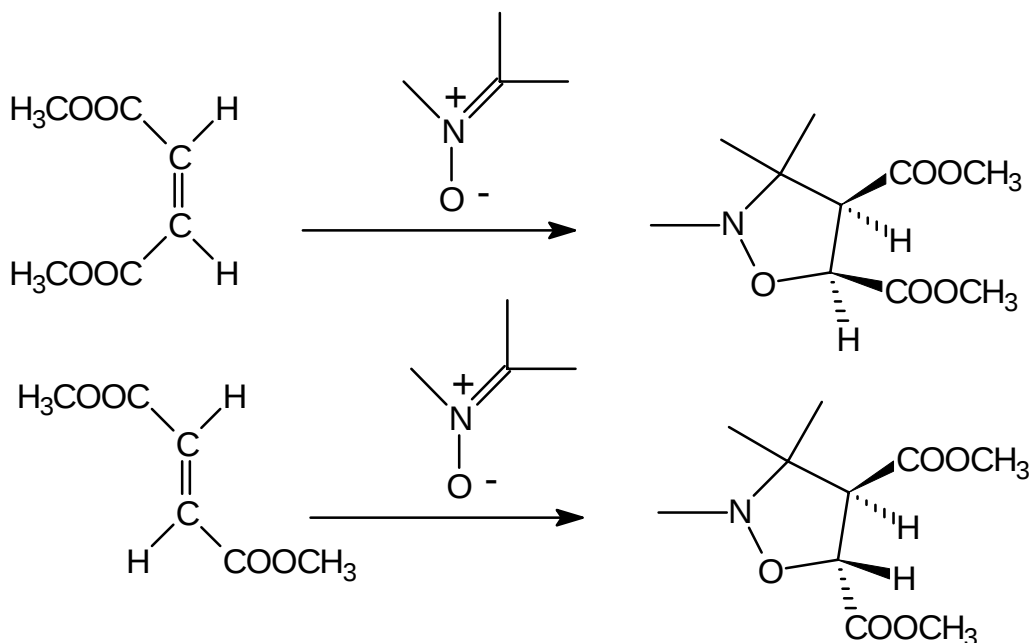


Schéma II-2

### II-2-3-2 Alcynes

Généralement, les nitrones réagissent avec les alcynes pour former des adduits 4- isoxazoline ( 2,3-dihydro 1,2-oxazole ) <sup>[77]</sup>, selon le schéma réactionnel suivant :

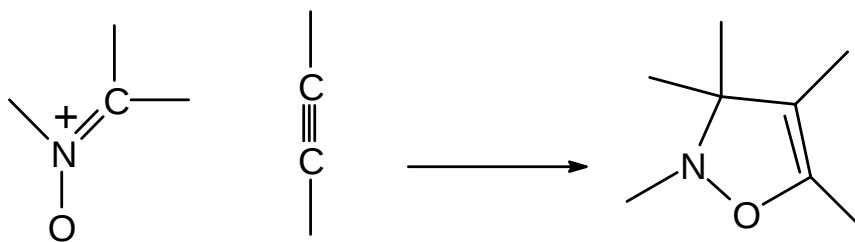


Schéma II-3

Il est à noter cependant, que l'isoxazoline formé subit des réactions de réarrangement à cause de son instabilité <sup>[78]</sup>.

## II-2 -4 Additions sur une liaison carbone–azote

### II-2-4-1 Nitriles

Bien que les nitriles soient moins réactifs que les alcynes, ils peuvent réagir comme dipolarophiles <sup>[77]</sup> dans des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3.

Néanmoins, les adduits issus de ces réactions vont subir des réarrangements, comme illustré par l'exemple suivant.

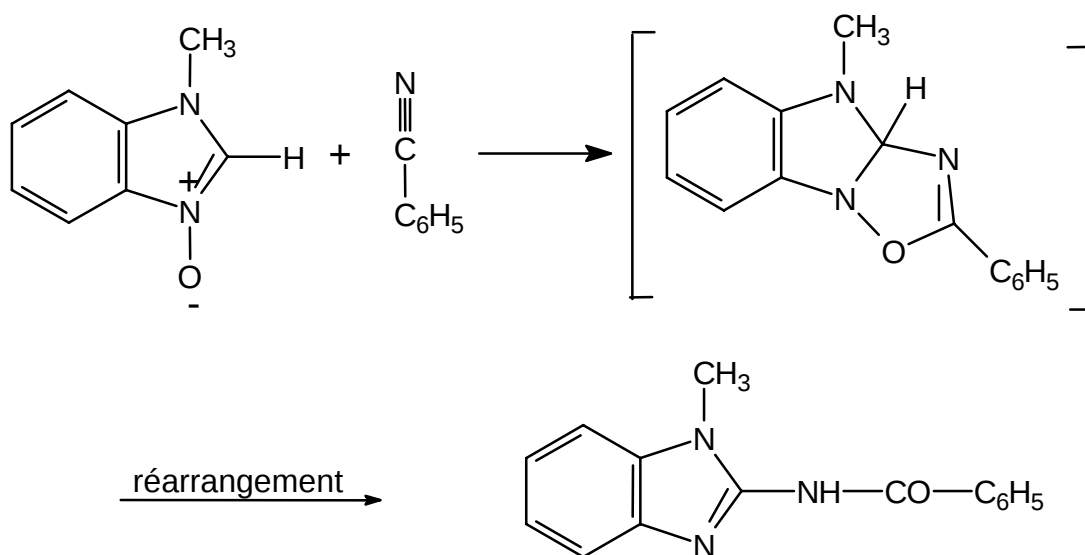


Schéma II-4

### II-2-4-2 Isocyanates

la réaction d'un nitron avec l'isocyanate de phényle<sup>[ 77]</sup> conduit à un oxadiazolidinone, qui va se réarranger en amidine (schéma II-5).

Cette réaction a été généralisée à une variété de N-aryl nitrones et d'isocyanates d'alkyle.

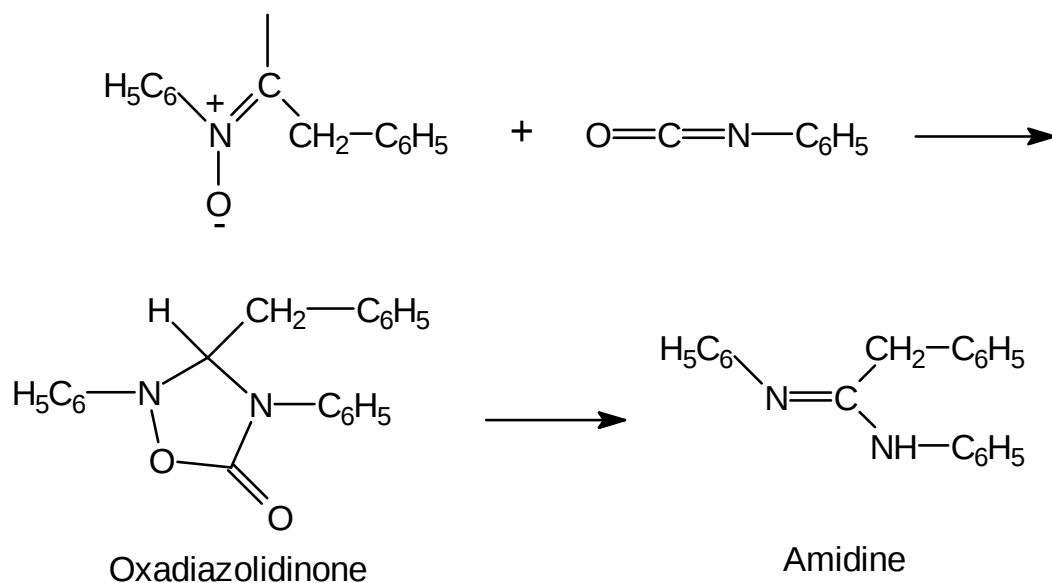


Schéma II-5

### II-2-4-3 Isothiocyanates

La cycloaddition dipolaire 1,3 d'un nitroène avec l'isothiocyanate<sup>[77]</sup> de phényle est analogue à celle d'un nitroène avec l'isocyanate de phényle.

En effet, l'oxadiazolidine-5- thione formé à partir des composés C,phényl N méthyl nitroène avec l'isothiocyanate de phényle, va se réarranger pour conduire à l'amidine (schéma II-6).

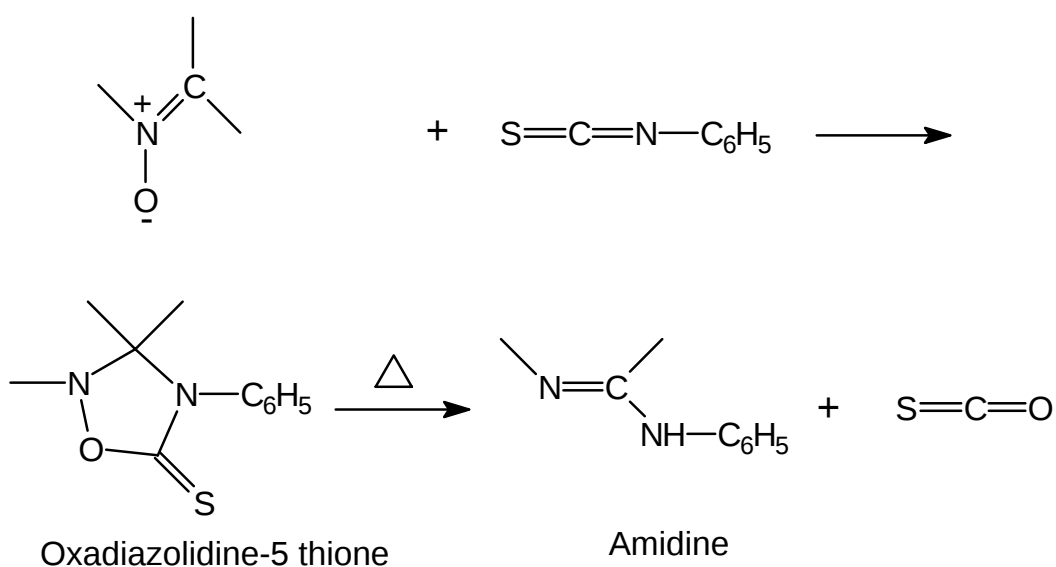
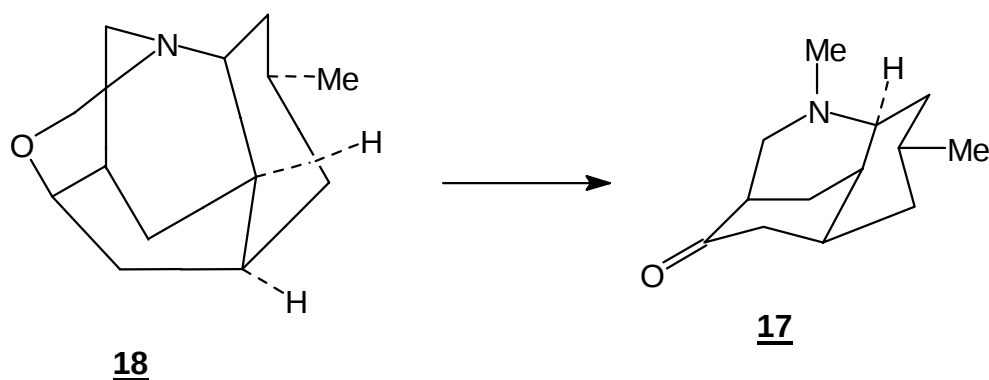


Schéma II-6

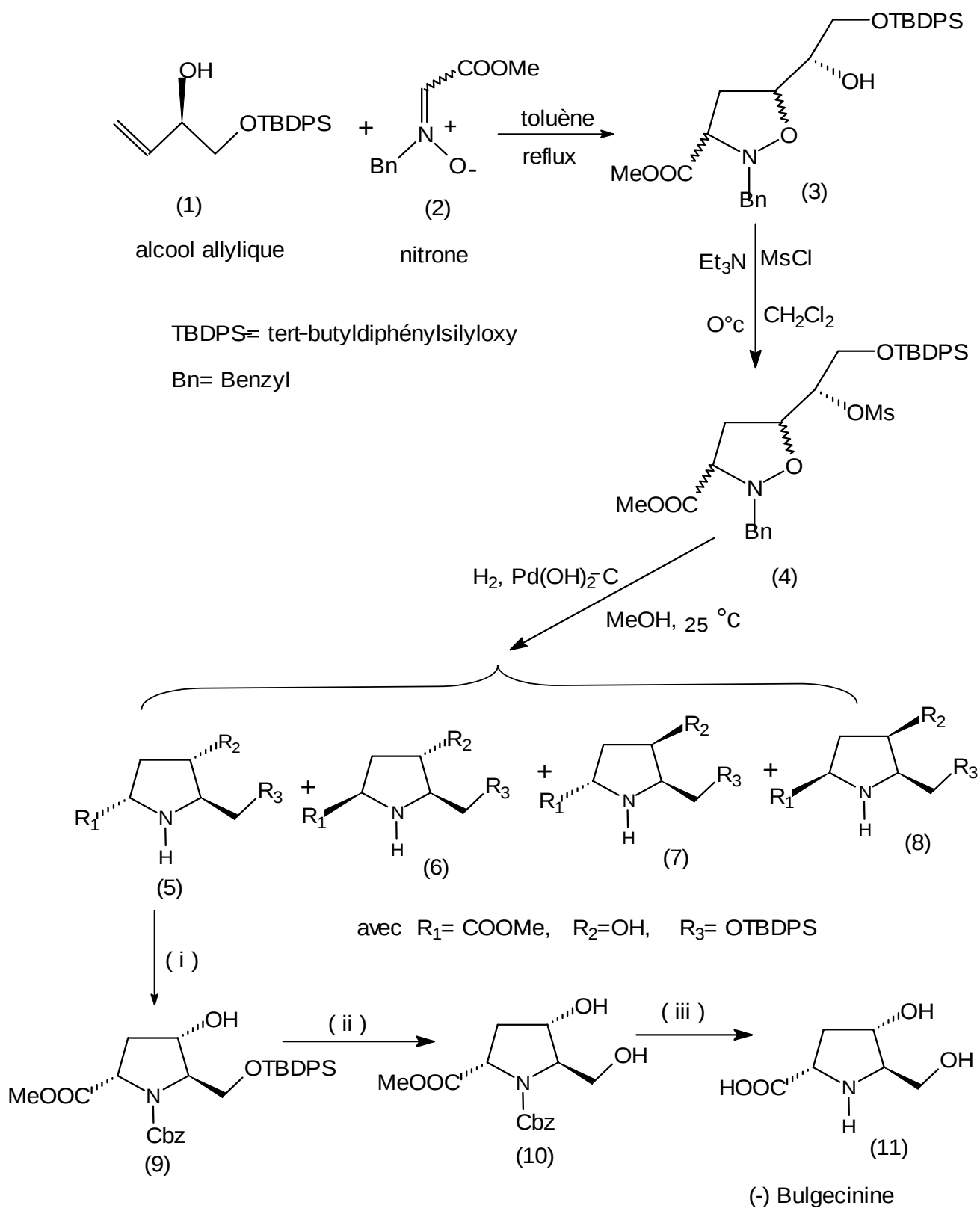
**II-3-L'application des réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones**

Pour préparer des hétérocycles à cinq atomes, on utilise les réactions de cycloaddition dipolaire 1,3 à partir des nitrones. Ces derniers sont utilisés pour la préparation des produits naturels comme les alcaloïdes, les sucres aminés, etc. La cycloaddition dipolaire-1,3 nitrone-oléfine a été utilisée pour la synthèse totale de divers produits naturels, particulièrement les alcaloïdes .

➤ Comme exemple, la synthèse de la (+) luciduline (**17'**)<sup>[77]</sup>. En effet, cette synthèse nécessite une réaction de cycloaddition dipolaire 1,3 intramoléculaire d'un nitrone conduisant au produit (**18'**) comme intermédiaire.



➤ En 1997, MIKIKO MAEDA et collaborateurs<sup>[79]</sup> ont développé une méthode de synthèse de l'antibiotique (-) Bulgecinine, en utilisant la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 d'un nitrone avec les alcools allyliques (SchémaII-7).



i)  $\text{CbzCl, Na}_2\text{CO}_3, \text{MeOH/H}_2\text{O, } 0^\circ\text{C}$  ; ii)  $\text{TBAF, THF, } 25^\circ\text{C}$  ; iii)  $\text{HCl } 6\text{ N, reflux}$

( Schéma II-7 )

## *PARTIE B*

# *RESULTATS ET DISCUSSION*

***CHAPITRE I***

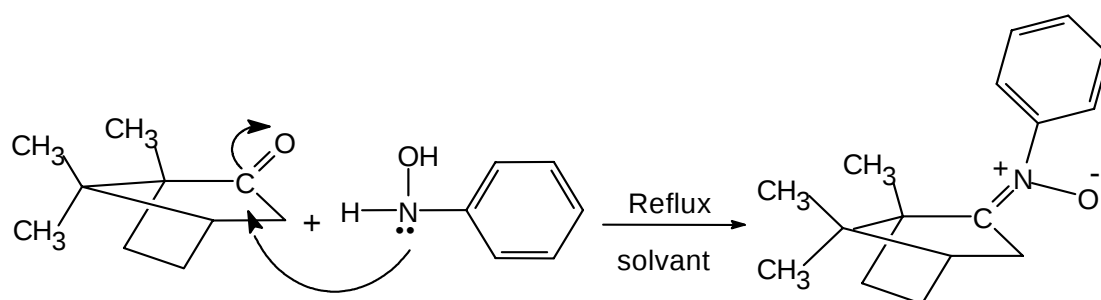
***SYNTHESE ET CARACTERISATION***

***DES NITRONES***

La synthèse des nitrones a fait l'objet d'un grand nombre de travaux. La méthode la plus utilisée est la condensation d'un aldéhyde ou d'une cétone avec l'hydroxylamine. Notre choix s'est porté sur la N-phénylhydroxylamine produite par réduction du nitrobenzène et d'autre part, sur le camphre et les dérivés du benzaldéhyde .

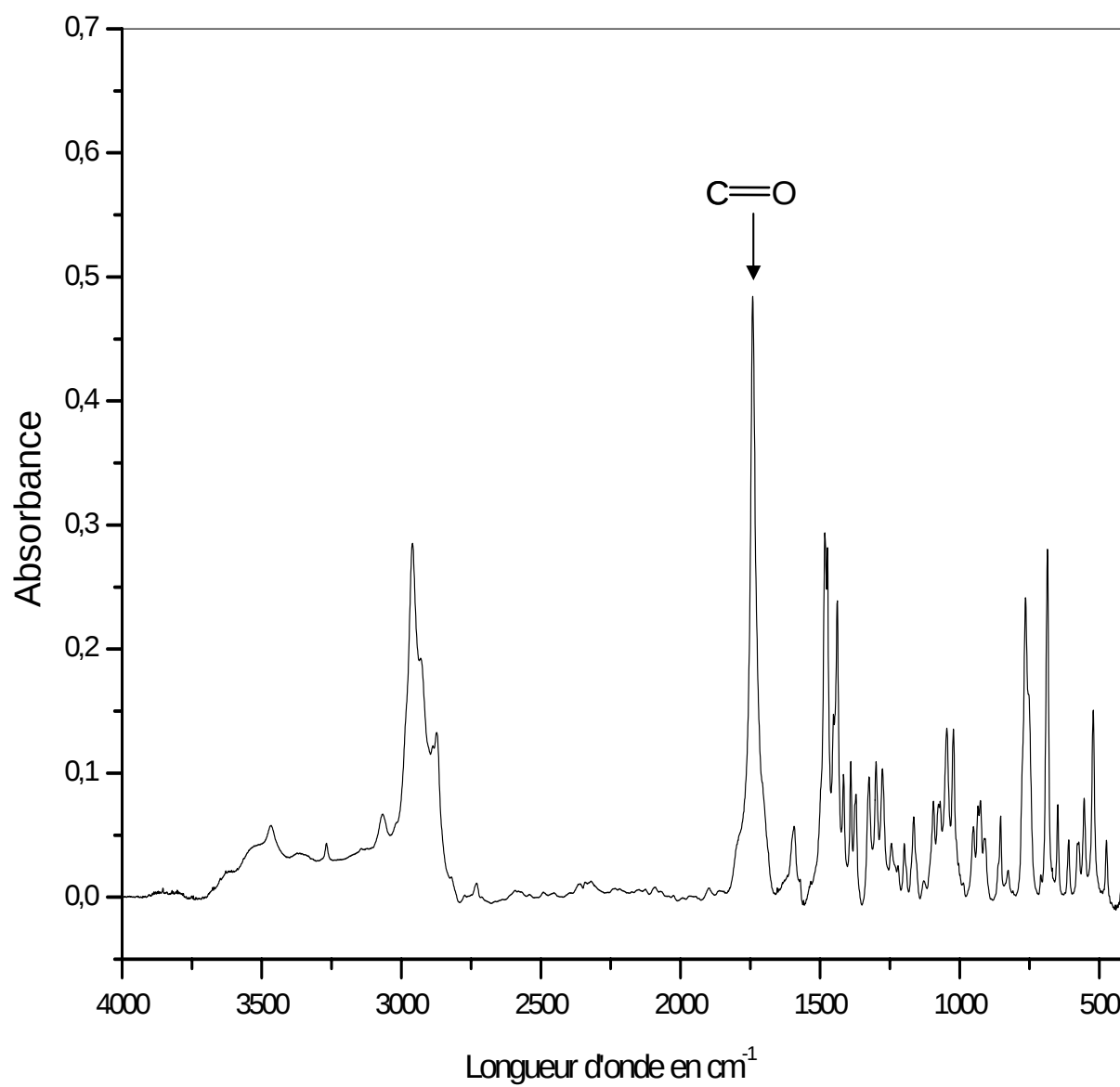
### I-1 Synthèse des nitrones

Dans la première étape de notre travail, nous avons tenté de synthétiser un cétonitron, à partir de la réaction de condensation du camphre avec la N-phénylhydroxylamine (schéma I-1). Cette réaction a été effectuée dans différents solvants et avec des temps de réaction variables ( tableau I-1).



**Schéma I-1**

Il apparaît, d'après le spectre FTIR (Figure I-1), que la réaction de condensation du camphre avec la N-phénylhydroxylamine n'a pas eu lieu, car la bande attribuée à la vibration d'allongement de la liaison C = O vers  $1735\text{ cm}^{-1}$  est toujours présente, ceci est dû à l'encombrement stérique du camphre..



**FigureI-1: Spectre FTIR du produit de la réaction entre le  
Camphre et la N-phénylhydroxylamine**

D'autre part, des aldonitrones sont obtenus par condensation de la N-phénylhydroxylamine avec les dérivés du benzaldéhyde dans l'éthanol, comme illustré par le schéma suivant :

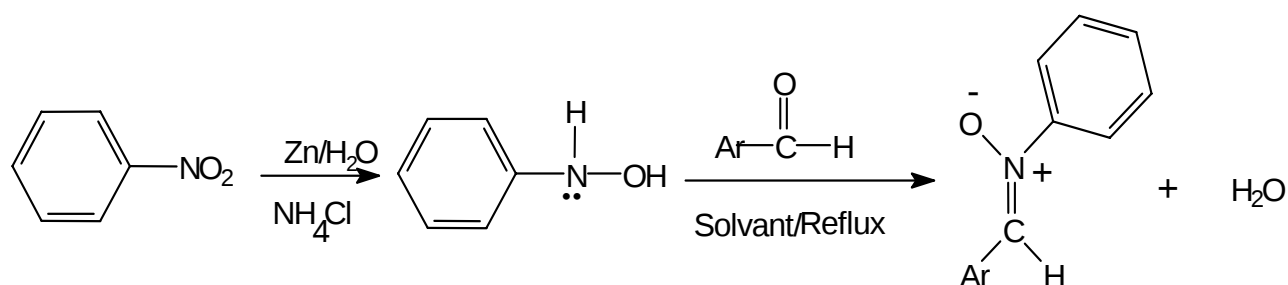


Schéma I-2

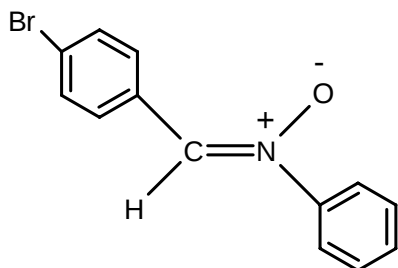
D'après le tableau I-1, il apparaît que les aldonitrones synthétisés (Schéma I-3) sont obtenus avec un rendement acceptable.

Ces aldonitrones ont été caractérisés par : spectroscopie UV- Visible, spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), spectroscopie résonance magnétique nucléaire du proton (RMN  $^1\text{H}$ ) et par diffraction des rayons-X.

**Tableau I-1 : Conditions opératoires de la synthèse des nitrones**

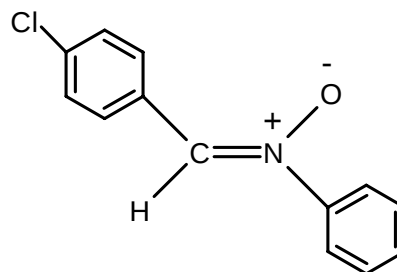
| Réactifs                 | Nombre de mole       | Formule brute        | Solvant | Temps ( h ) | P <sub>f</sub> ° C | Rend ( % ) |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------|-------------|--------------------|------------|
| Camphre                  | $9,12 \cdot 10^{-2}$ | $C_{15}H_{19}ON$     | Toluène | 24          | --                 | --         |
| phénylhydroxylamine      | $9,12 \cdot 10^{-2}$ |                      |         |             |                    |            |
| Camphre                  | $8,7 \cdot 10^{-2}$  | $C_{15}H_{19}ON$     | Ethanol | 24          | --                 | --         |
| phénylhydroxylamine      | $8,7 \cdot 10^{-2}$  |                      |         |             |                    |            |
| Camphre                  | $7,4 \cdot 10^{-2}$  | $C_{15}H_{19}ON$     | Ethanol | 48          | --                 | --         |
| N-phénylhydroxylamine    | $7,4 \cdot 10^{-2}$  |                      |         |             |                    |            |
| 4- Bromobenzaldéhyde     | $3,66 \cdot 10^{-2}$ | $C_{13}H_{10}NOBr$   | Ethanol | 6           | 160                | 62.2       |
| N-phénylhydroxylamine    | $3,66 \cdot 10^{-2}$ |                      |         |             |                    |            |
| 4- Chlorobenzaldéhyde    | $4,7 \cdot 10^{-2}$  | $C_{13}H_{10}NOCl$   | Ethanol | 6           | 155                | 63.66      |
| N-phénylhydroxylamine    | $4,7 \cdot 10^{-2}$  |                      |         |             |                    |            |
| 4- Metoxybenzaldéhyde    | $7,6 \cdot 10^{-2}$  | $C_{14}H_{13}NO_2$   | Ethanol | 6           | 110                | 57.69      |
| N-phénylhydroxylamine    | $7,6 \cdot 10^{-2}$  |                      |         |             |                    |            |
| 4- Nitrobenzaldéhyde     | $3,8 \cdot 10^{-2}$  | $C_{13}H_{10}N_2O_3$ | Ethanol | 6           | 190                | 61.86      |
| N-phénylhydroxylamine    | $3,8 \cdot 10^{-2}$  |                      |         |             |                    |            |
| 2,4-Dichlorobenzaldéhyde | $8 \cdot 10^{-2}$    | $C_{13}H_9NOCl_2$    | Ethanol | 24          | 80                 | 41.36      |
| N-phénylhydroxylamine    | $8 \cdot 10^{-2}$    |                      |         |             |                    |            |

Les nitrones synthétisés au sein du laboratoire sont :



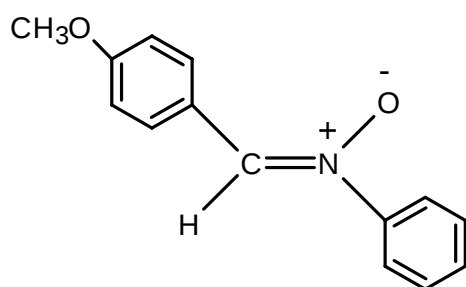
C,(4-Bromo)phényl N-phénylnitron ;

(1)



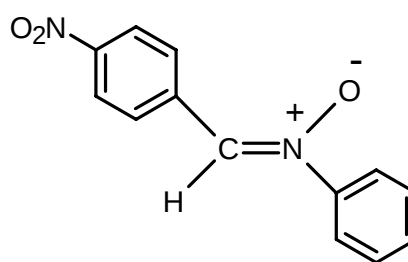
C,(4-Chloro)phényl N-phénylnitron

(2)



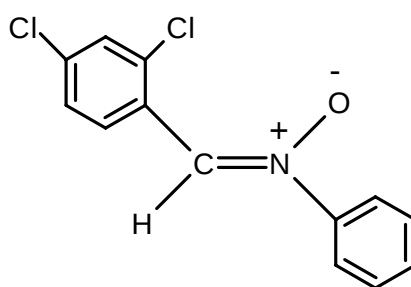
C,4-Methoxyphényl N-phénylnitron ;

(3)



C,4-Nitrophényl N-phénylnitron

(4)



C, 2,4-dichlorophényl N- phénylnitron

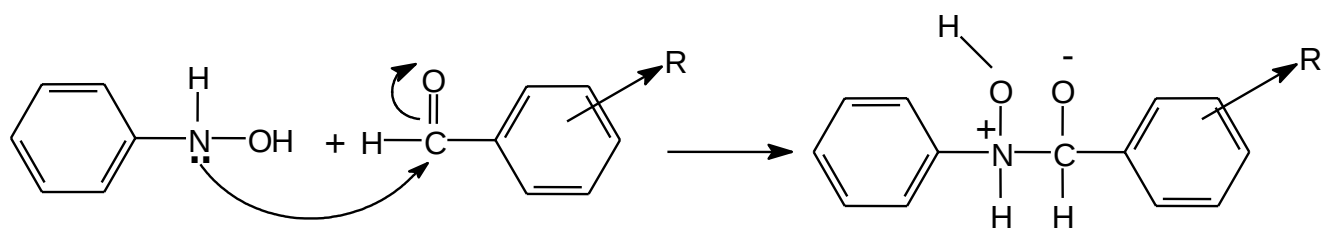
(5)

**Schéma I-3**

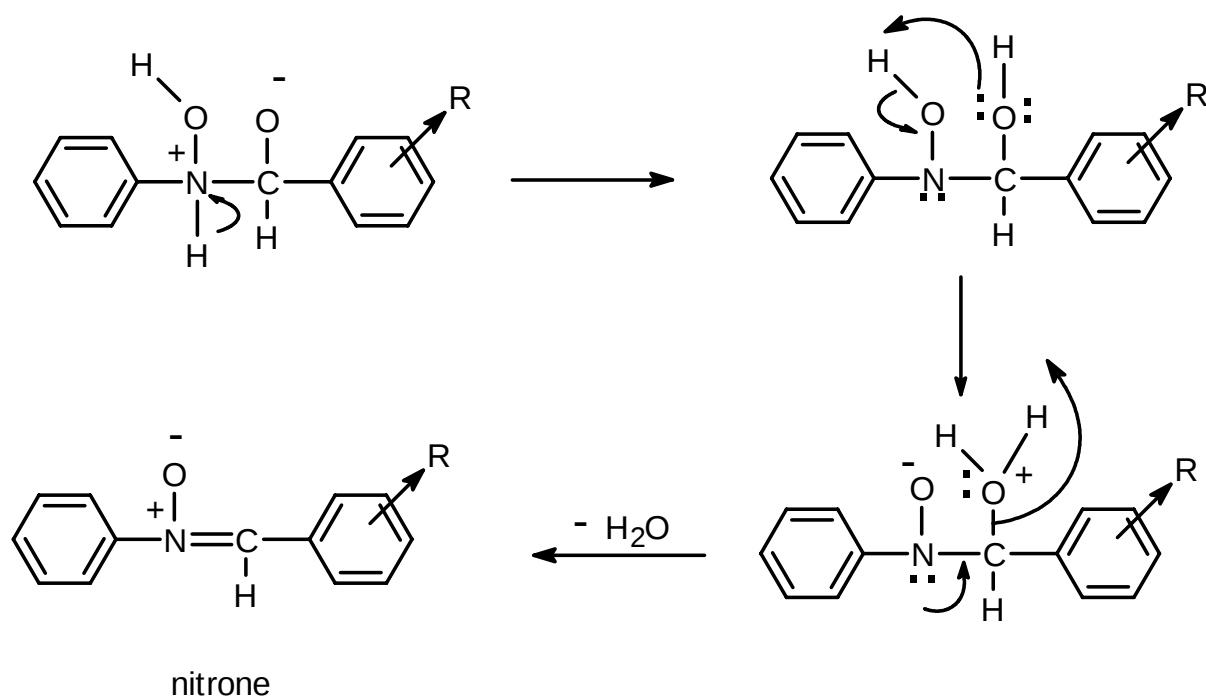
**I-2 Mécanisme réactionnel**

Le mécanisme de la réaction de condensation d'une N-phénylhydroxylamine avec les dérivés du benzaldéhyde se conçoit comme suit :

a) Première étape : la N-phénylhydroxylamine formée à partir de la réduction du nitrobenzène, s'additionne sur le groupe carbonyle de l'aldéhyde .

**Schéma I-4**

b) Deuxième étape : réarrangement suivi de l'élimination d'une molécule d'eau.

**Schéma I-5**

### **I-3 Caractérisation des nitrones**

#### **I-3-1 Etude par Spectroscopie UV –Visible**

les Figures I-2 - I-6 représentent les spectres d'absorption UV- Visible des nitrones dans le méthanol et le tableau I-2 regroupe les caractéristiques des principales bandes observées ( $\lambda_{\max}$ ,  $\epsilon_{\max}$ ).

D'après les spectres UV- Visible (figures I-2 - I-6 ), trois bandes<sup>[1, 2]</sup>  $E_1$ ,  $E_2$  et K sont observées. Les bandes  $E_1$  et  $E_2$  attribuées à des transitions ( $\pi \longrightarrow \pi^*$ ) apparaissent entre 200 et 265 nm, la bande K d'absorption intense observée entre 320 et 360 nm est due à la transition ( $\pi \longrightarrow \pi^*$ ).

D'après les figures et le tableau, on peut noter :

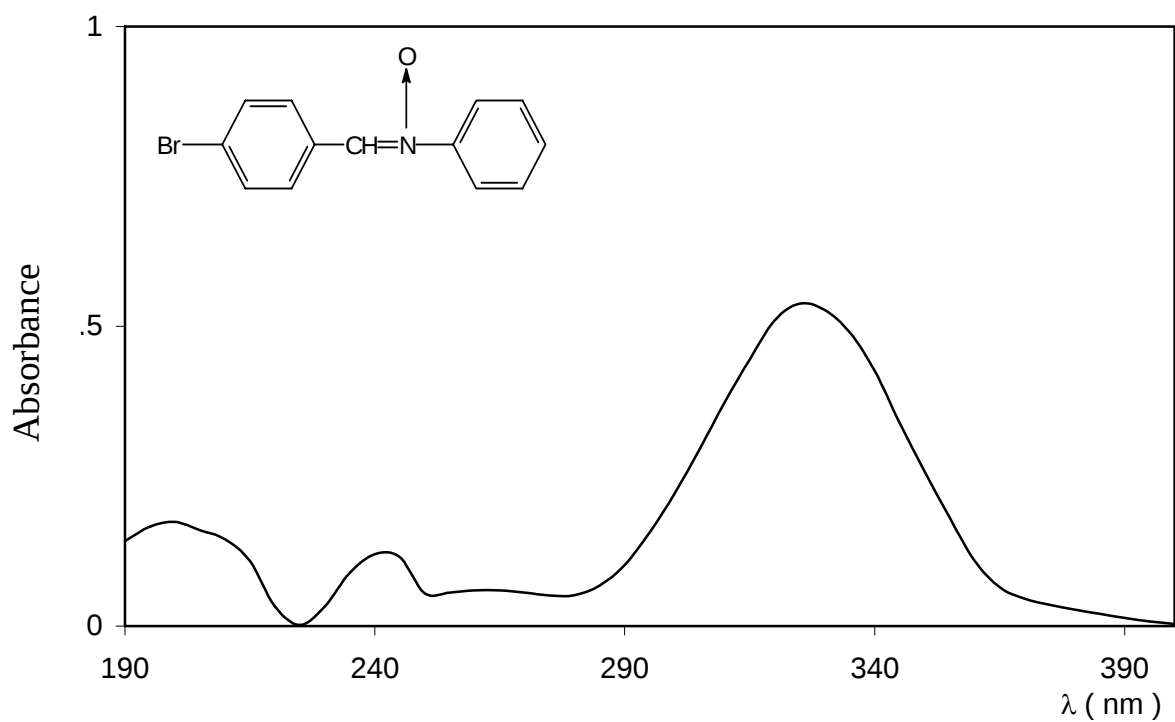
- Des spectres analogues ont été observés pour les nitrones **1-3** et **5**. En effet, le phényle porté par le carbone de la fonction nitrone de ces derniers est substitué par un groupement électrodonneur ( Br , Cl , O-CH<sub>3</sub> ).
- Par contre, quand le substituant est électroattracteur ( NO<sub>2</sub> ), les bandes  $E_2$  et K se déplacent vers les longueurs d'onde élevées ( effet bathochrome ).

#### **I-3-2 Etude par Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)**

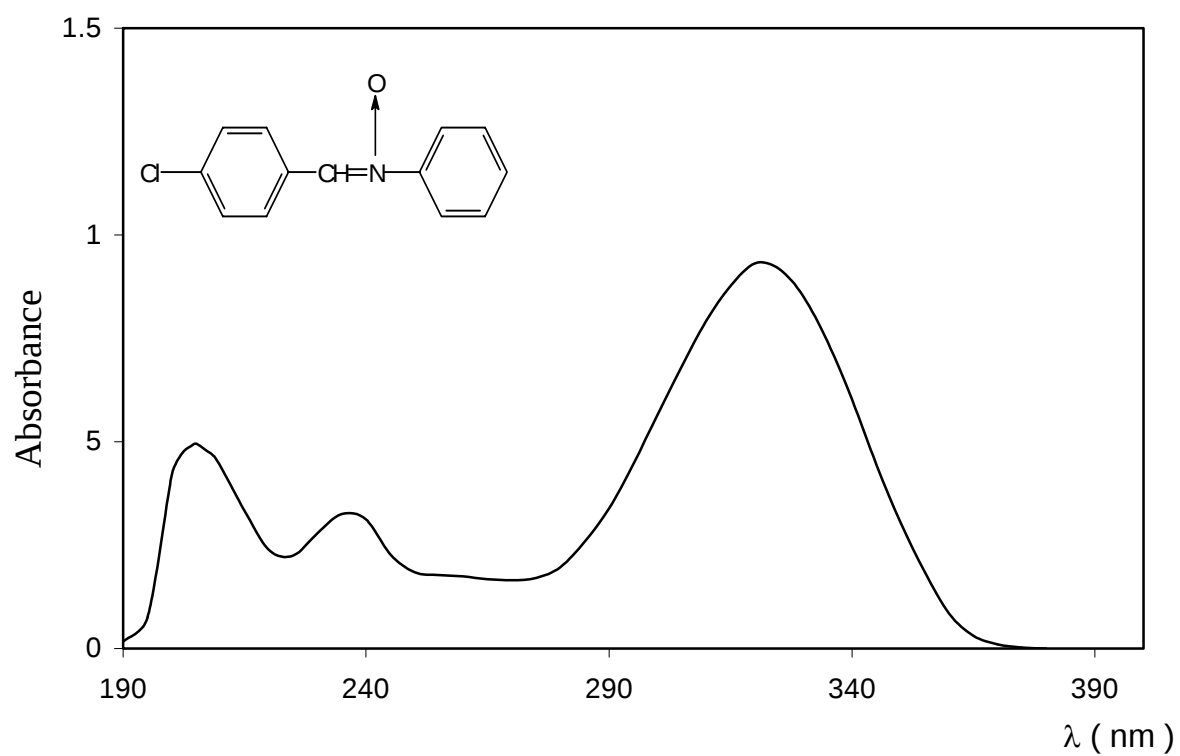
D'après les spectres FTIR des nitrones **1** - **5** illustrés par les Figures I-7 – I-11, on peut noter l'absence de la bande d'absorption située entre 1715 et 1695 cm<sup>-1</sup>, due à la vibration d'élongation de la liaison C=O du benzaldéhyde substitué et l'apparition des pics entre 1597 et 1518 cm<sup>-1</sup> caractéristiques de la vibration d'élongation de la liaison C=N<sup>[3]</sup>.

De plus, des bandes intenses observées entre 1280 et 1070 et cm<sup>-1</sup> sont attribuées à la vibration d'élongation de la liaison N $\longrightarrow$ O, indiquant la formation du nitrone.

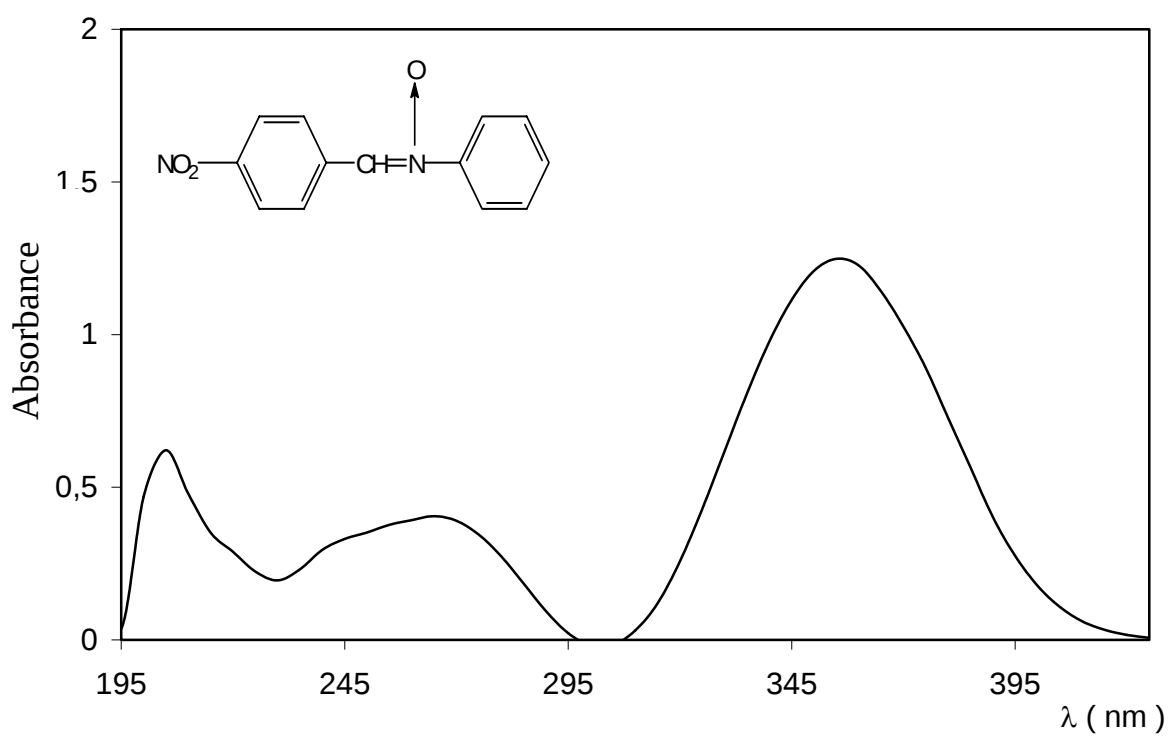
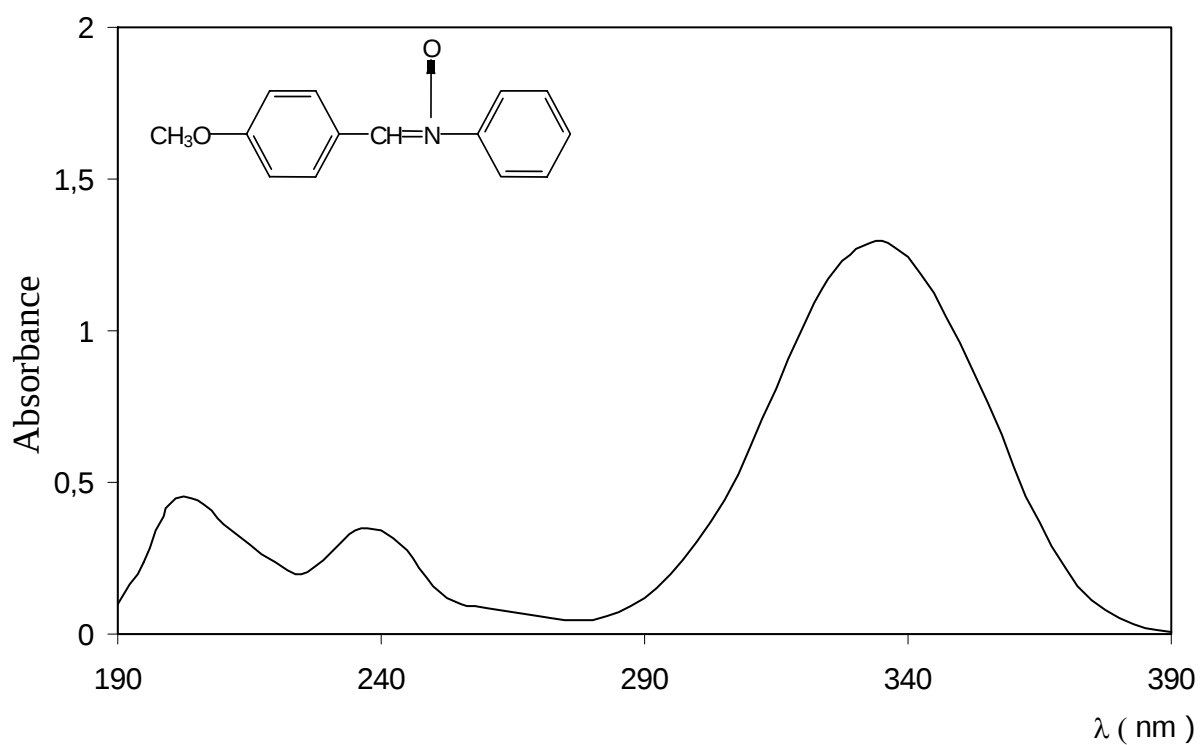
Le tableau I-3 présente les fréquences d'absorption caractéristiques des divers groupements fonctionnels à savoir : N $\longrightarrow$ O, C=N et C—X.

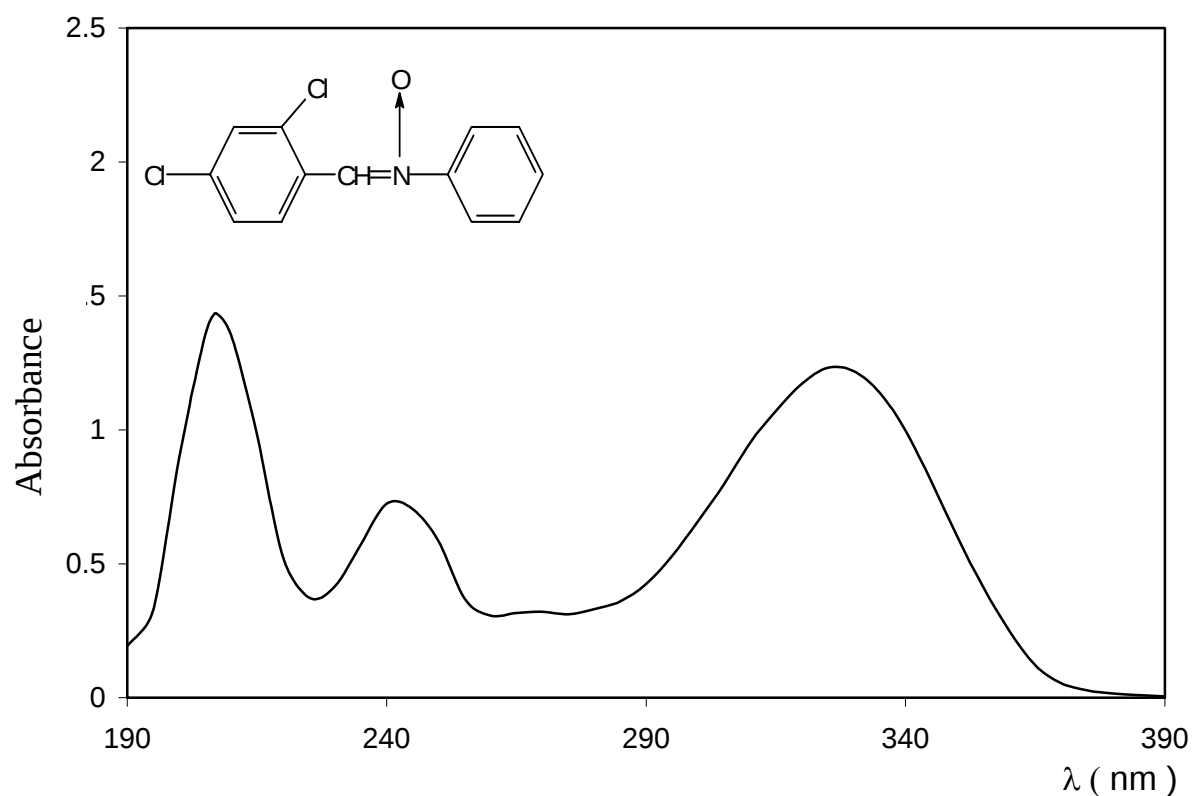


**Figure I-2 :** Spectre UV -Vis du nitrone **1** ( $3 \cdot 10^{-4}$  mol.l<sup>-1</sup>) dans le méthanol.



**Figure I-3 :** Spectre UV- Vis du nitrone **2** ( $10^{-4}$  mol.l<sup>-1</sup>) dans le méthanol





**Figure I-6 :** Spectre UV- Vis du nitrone 5 ( $10^{-4}$  mol.l $^{-1}$ ) dans le méthanol.

**Tableau I-2 :** valeurs de  $\lambda_{\max}$  et de  $\epsilon_{\max}$  des différents nitrones

| Nitrones | bande E <sub>1</sub>                              |                          | bande E <sub>2</sub>                              |                          | bande K                                           |                          |
|----------|---------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|
|          | $\epsilon_{\max}$<br>(mol $^{-1}$ .cm $^{-1}$ .l) | $\lambda_{\max}$<br>(nm) | $\epsilon_{\max}$<br>(mol $^{-1}$ .cm $^{-1}$ .l) | $\lambda_{\max}$<br>(nm) | $\epsilon_{\max}$<br>(mol $^{-1}$ .cm $^{-1}$ .l) | $\lambda_{\max}$<br>(nm) |
| <u>1</u> | 5220                                              | 200                      | 3600                                              | 240                      | 16140                                             | 325                      |
| <u>2</u> | 4950                                              | 205                      | 3250                                              | 235                      | 9310                                              | 320                      |
| <u>3</u> | 4400                                              | 205                      | 3450                                              | 240                      | 12940                                             | 335                      |
| <u>4</u> | 12420                                             | 205                      | 8100                                              | 265                      | 24960                                             | 355                      |
| 5        | 14360                                             | 207                      | 7240                                              | 242                      | 12320                                             | 325                      |



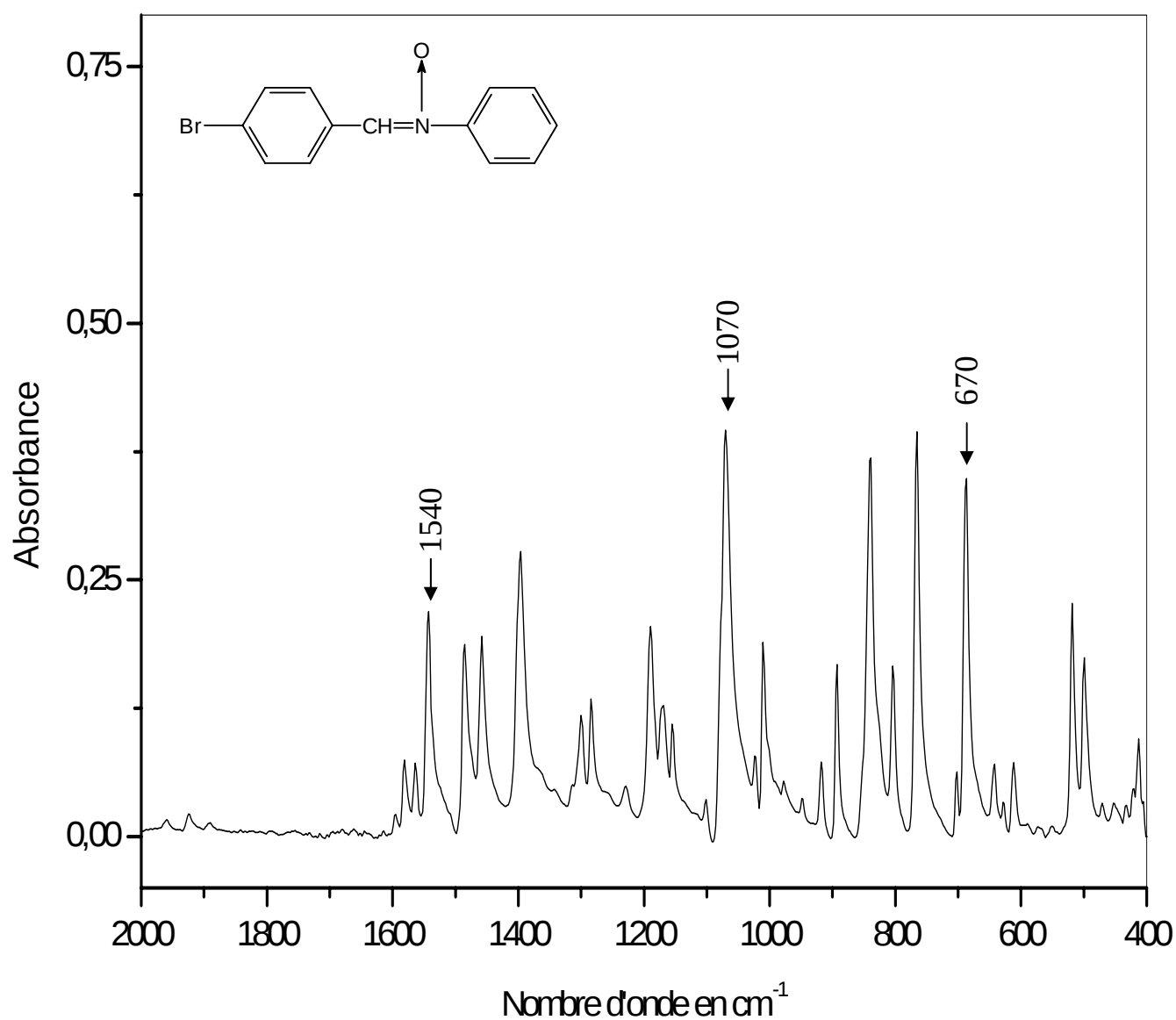


Figure I-7: Spectre infrarouge du nitrone **1**.

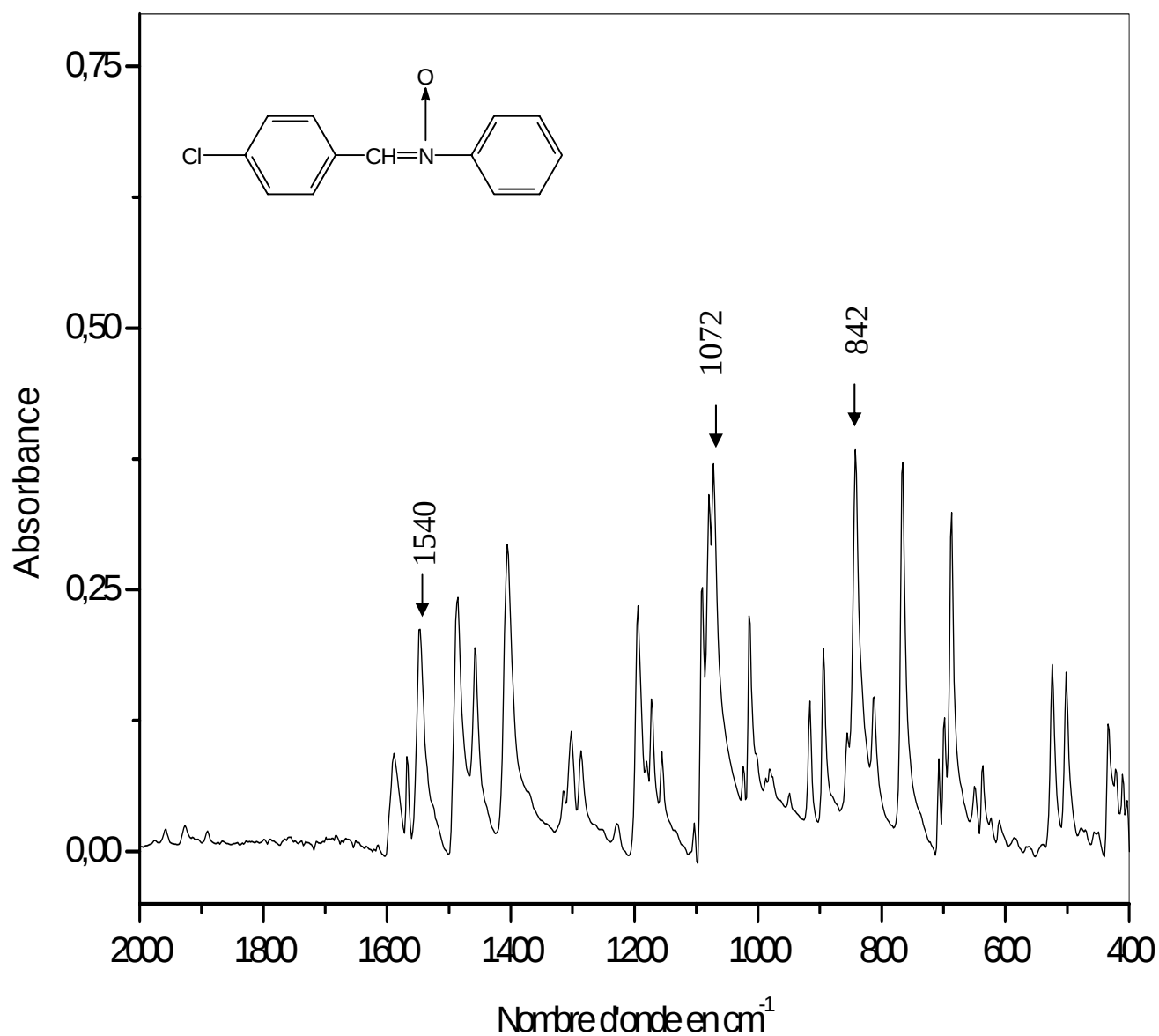
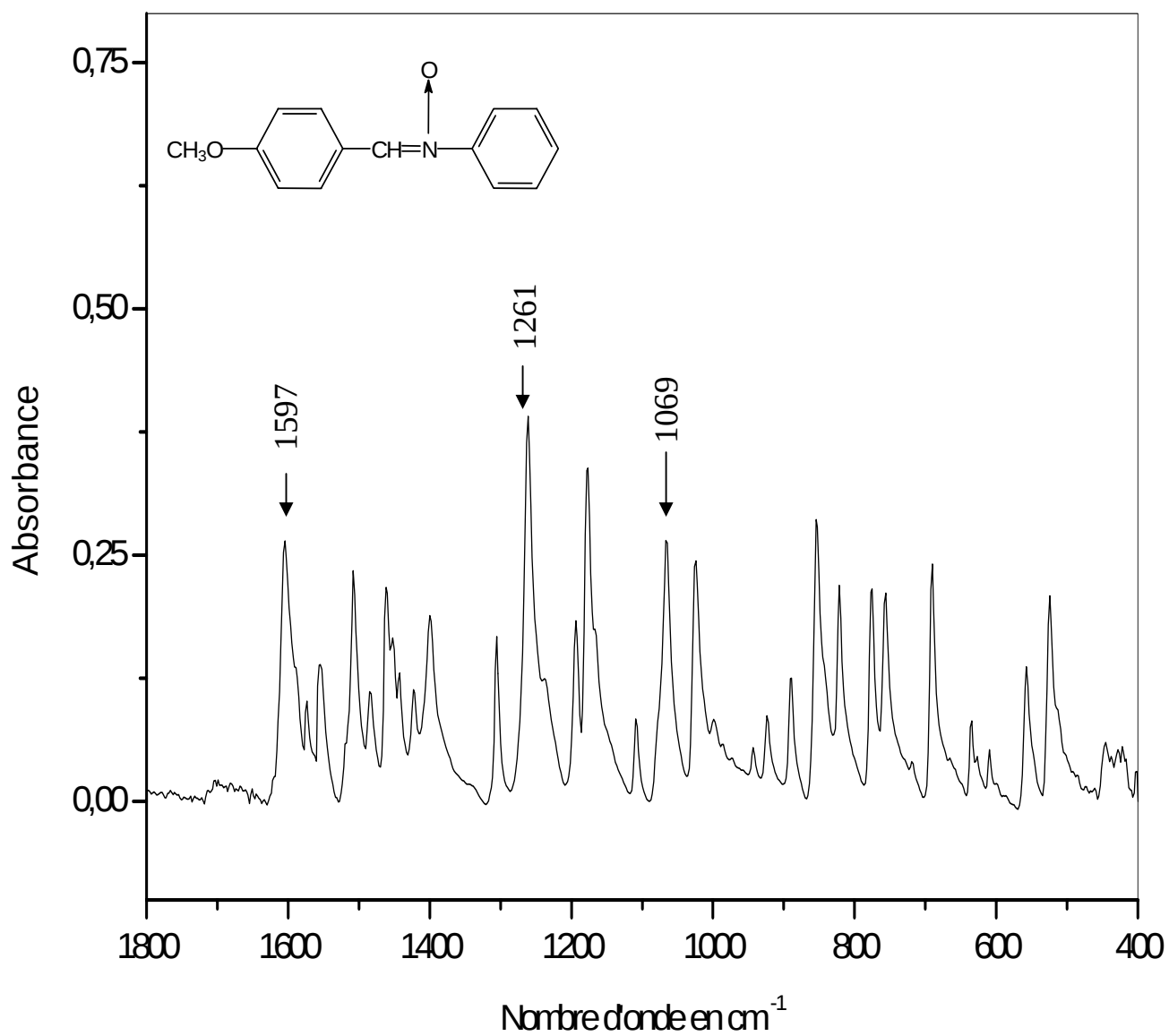


Figure I-8: Spectre infrarouge du nitrone 2.



**Figure I-9: Spectre infrarouge du nitrone 3.**

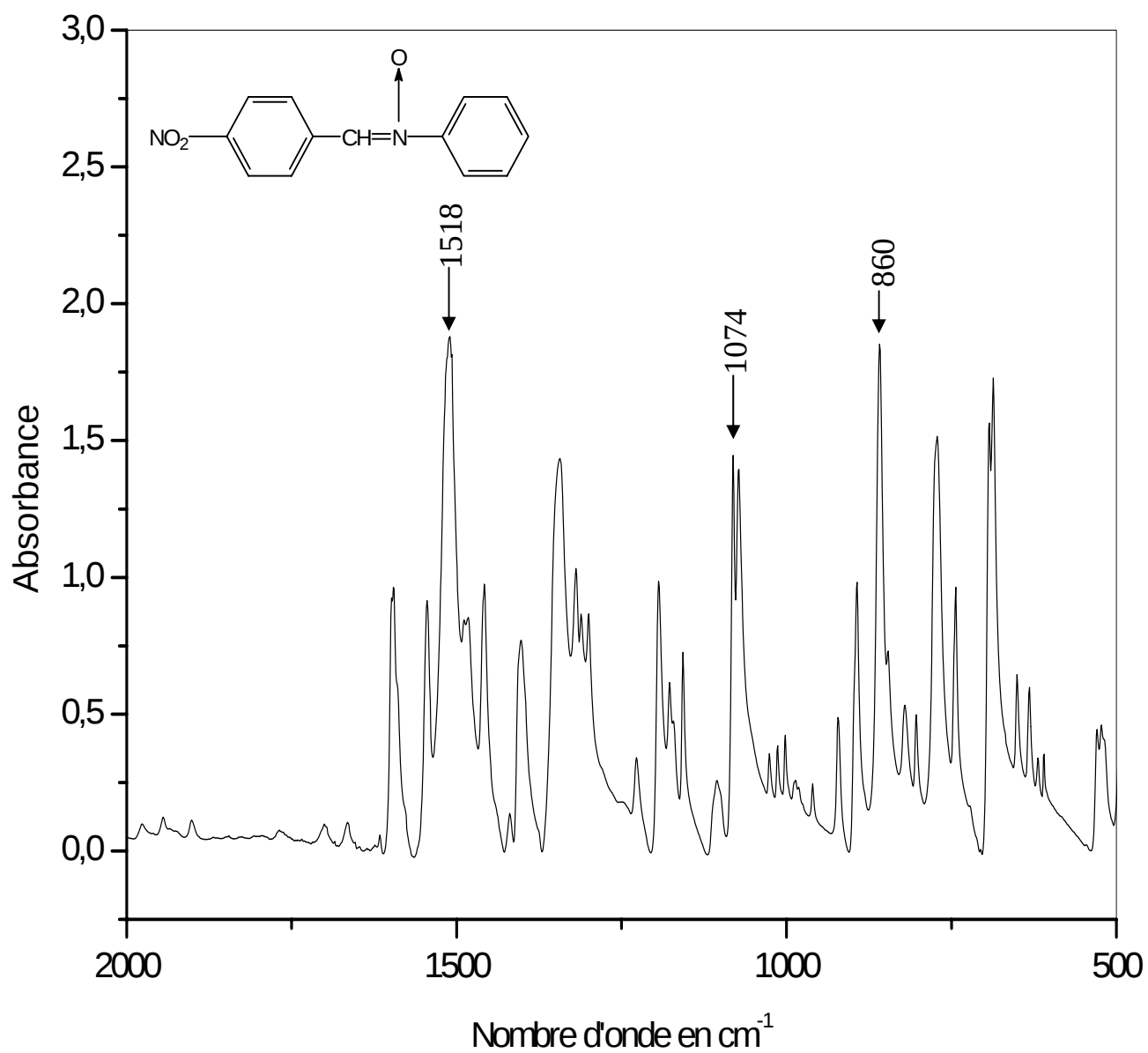
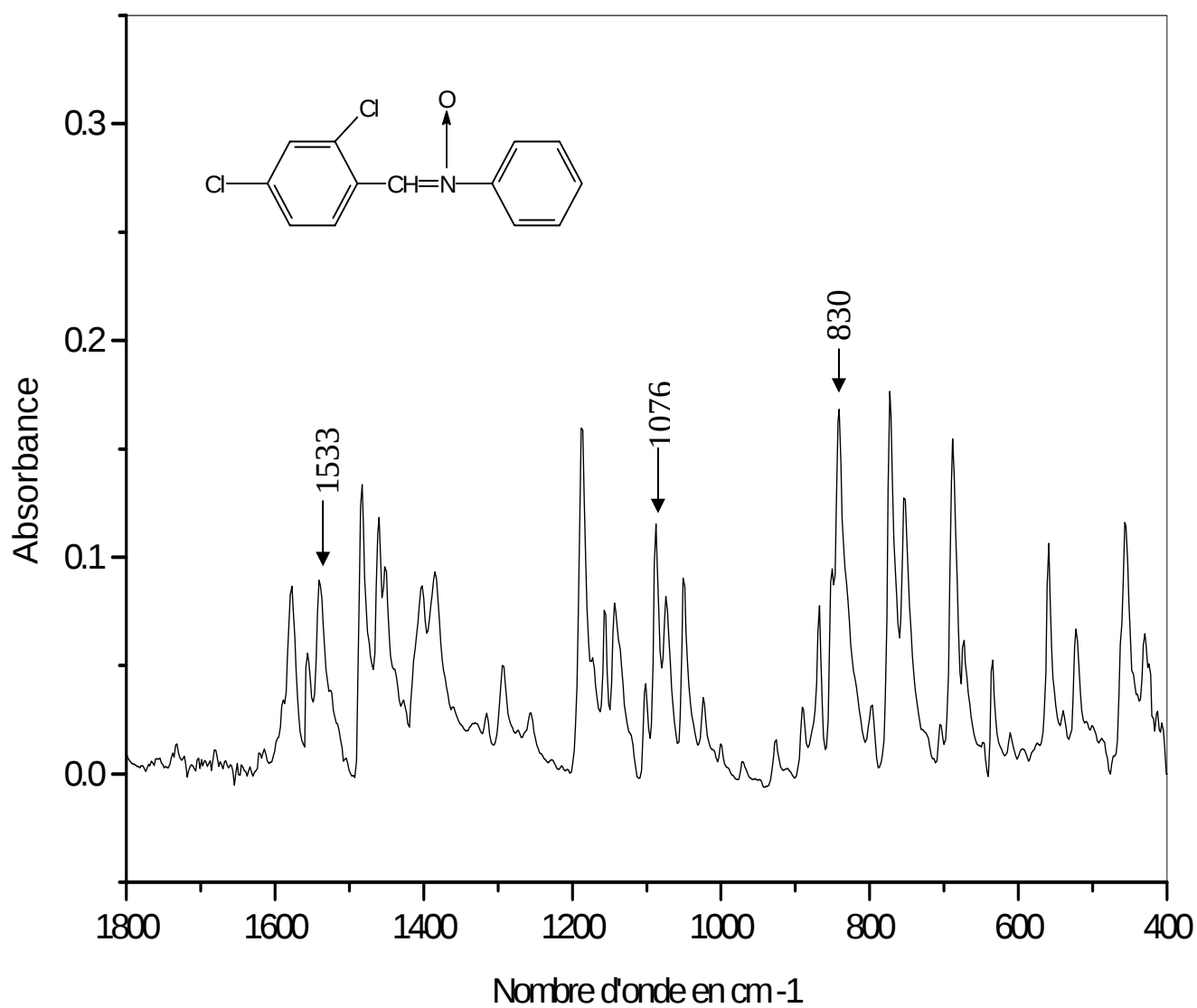


Figure I-10: Spectre infrarouge du nitrone 4.



**Figure I-11: Spectre infrarouge du nitrone 5.**

**Tableau I-3 : Fréquences d'absorption attribuées aux principales vibrations d'allongement des groupements fonctionnels**

| Nitrones | Fréquence d'absorption<br>(cm <sup>-1</sup> ) | Attributions                                                                                                                                                      |
|----------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (1)      | 1070<br>1540<br>670                           | Vibration d'élongation de la liaison N→O<br>Vibration d'élongation de la liaison C=N<br>Vibration d'élongation de la liaison C—Br                                 |
| (2)      | 1072<br>1540<br>842                           | Vibration d'élongation de la liaison N→O<br>Vibration d'élongation de la liaison C=N<br>Vibration d'élongation de la liaison C—Cl                                 |
| (3)      | 1069<br>1597<br>1261                          | Vibration d'élongation de la liaison N→O<br>Vibration d'élongation de la liaison C=N<br>Vibration d'élongation de la liaison C—O<br>du groupe O-CH <sub>3</sub> . |
| (4)      | 1074<br>1518<br>860                           | Vibration d'élongation de la liaison N→O<br>Vibration d'élongation de la liaison C=N<br>Vibration d'élongation de la liaison C—N<br>du groupe NO <sub>2</sub> .   |
| (5)      | 1076<br>1533<br>830                           | Vibration d'élongation de la liaison N→O<br>Vibration d'élongation de la liaison C=N<br>Vibration d'élongation de la liaison C—Cl                                 |

### **I-3-3 Etude par Spectroscopie RMN $^1\text{H}$ :**

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  des nitrones **1**, **3–5** dans le DMSO deutérié sont présentés par les figures I-12 – I-15 et le tableau I-4 regroupe les valeurs des déplacements chimiques des protons .

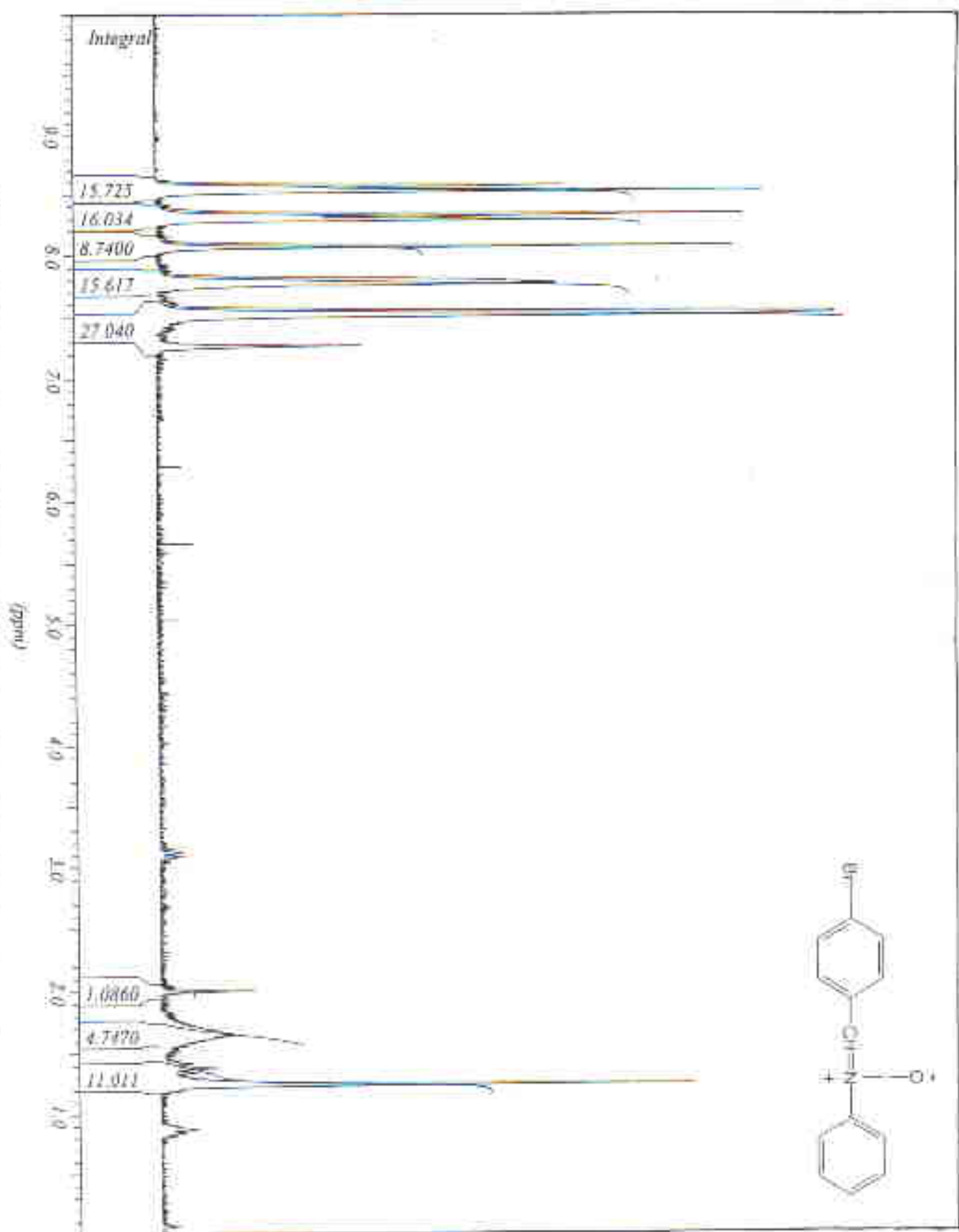
Les signaux observés et les intégrations sont compatibles avec le nombre total de protons de chaque nitrone.

L'étude par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  a montré :

Outre les pics associés aux protons aromatiques, on distingue entre 7.8 et 8.1 ppm , un seul pic associé au proton porté par le carbone de la fonction nitrone sous forme de singulet.

L'existence d'un seul pic vers 8 ppm, confirme la formation d'un seul stéréo-isomère (**Z**) qui est le plus stable.

Par ailleurs, le spectre RMN du nitrone **3** présente un pic intense sous forme de singulet vers 4 ppm, associé au proton du groupe méthoxy.

Figure 1-12 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO deutérié à 200 MHz du nitronne 1.

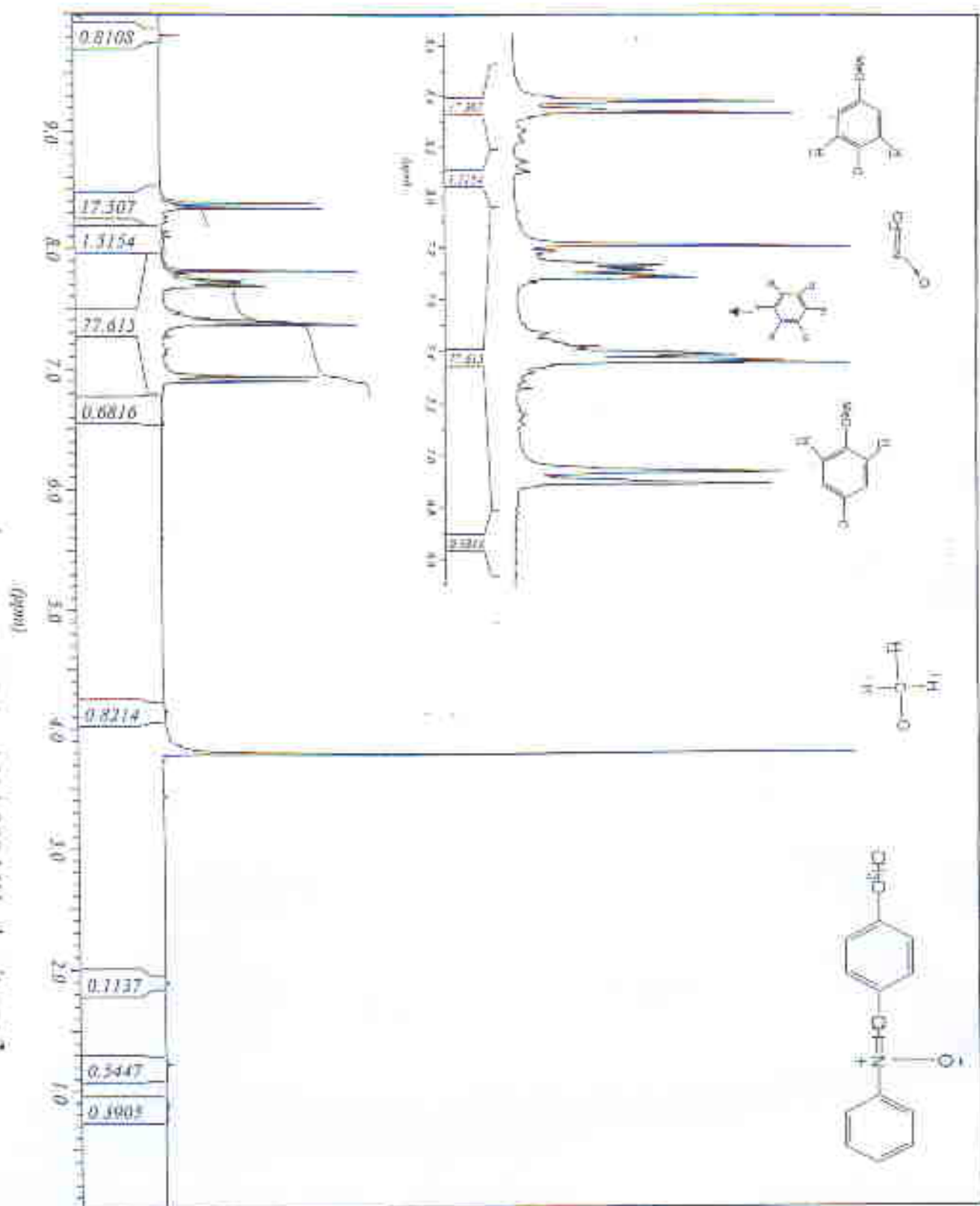
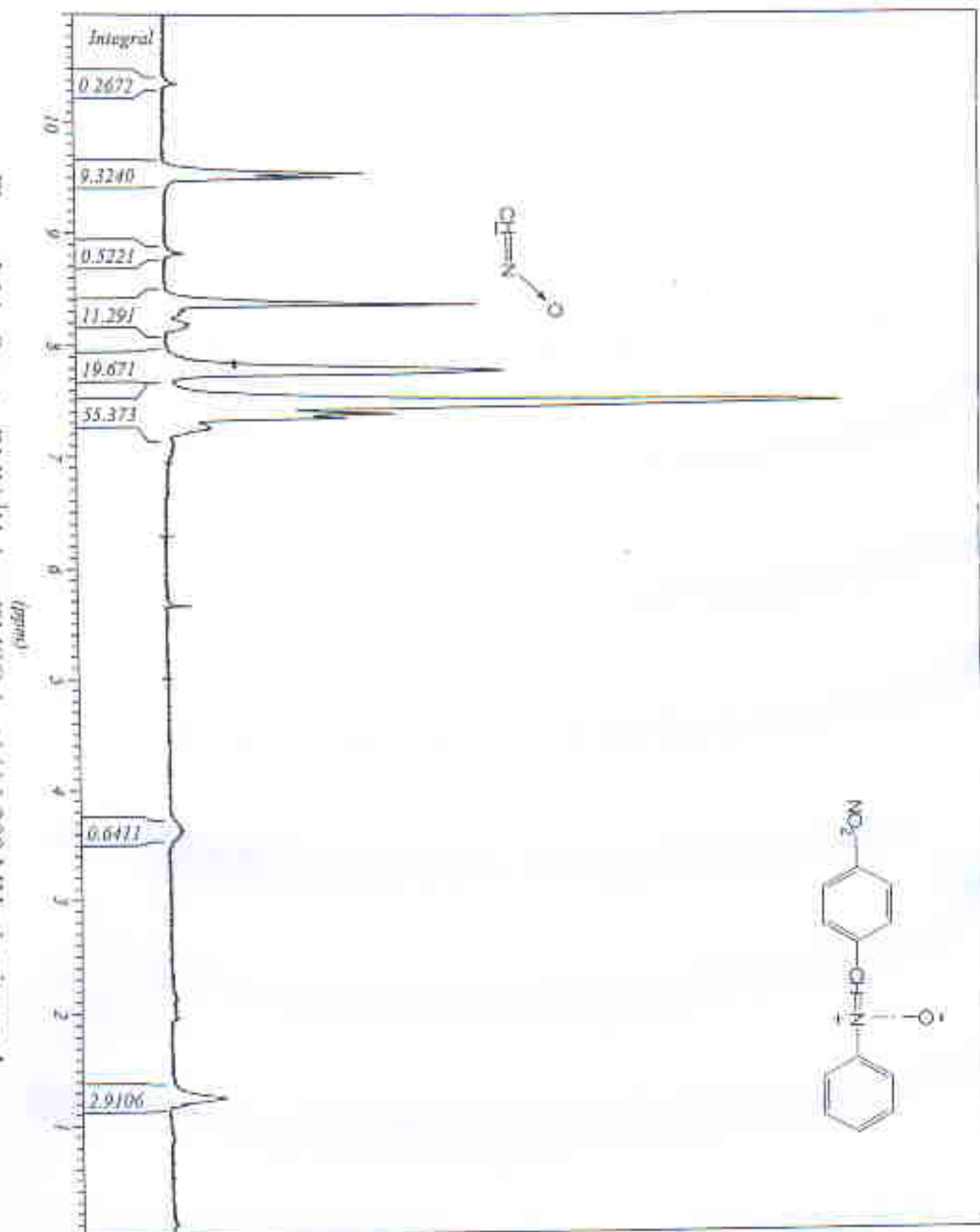


Figure I-14 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans DMSO deutérié   200 MHz du nitroène 4.



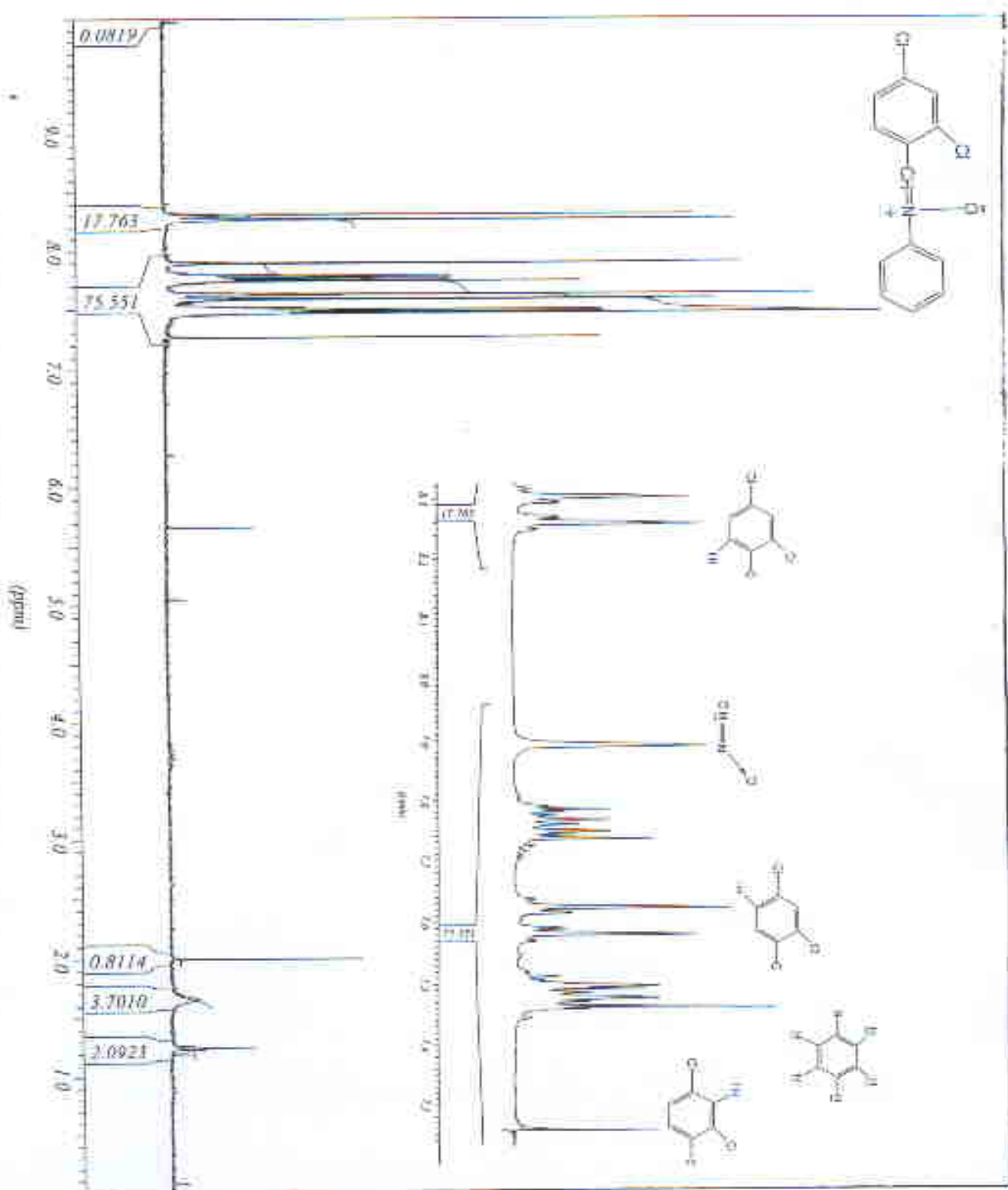
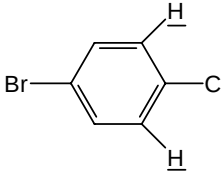
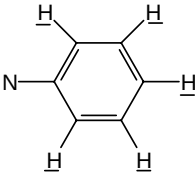
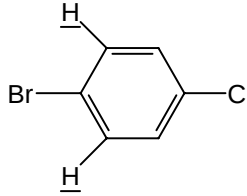
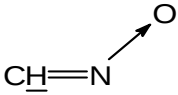
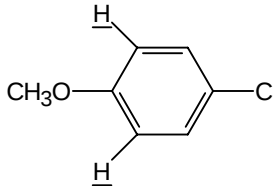
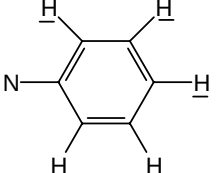
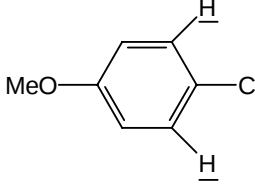
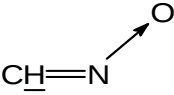
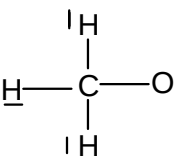
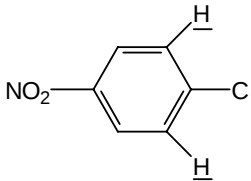
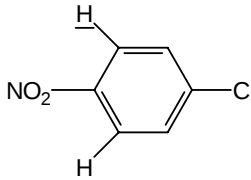
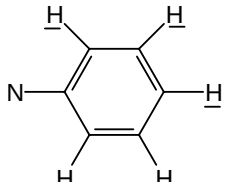
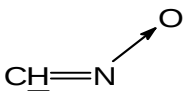
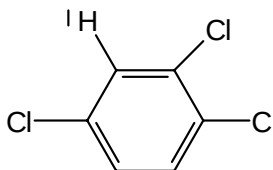
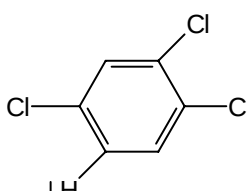
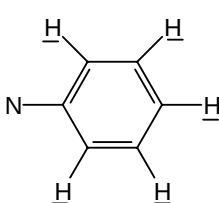
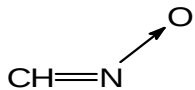
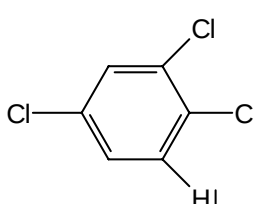


Figure I-15 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{DMSO}$  deutérié à 200 MHz du nitro **5**.

**Tableau I-4: Attributions des signaux RMN  $^1\text{H}$** 

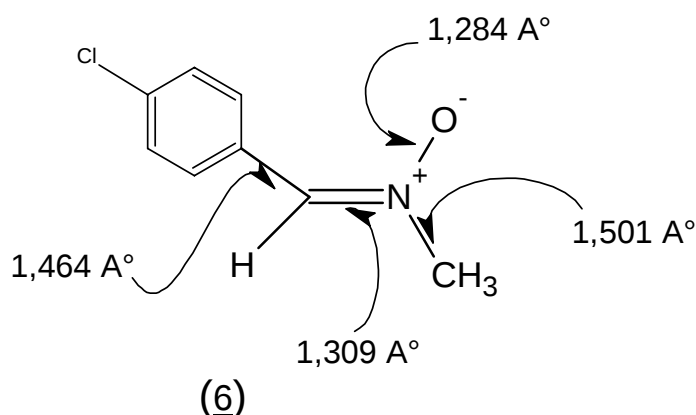
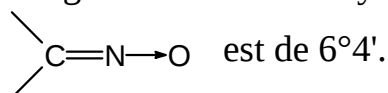
| Nitrones   | Nature de H                                                                         | Déplacement chimique (ppm) | Multiplicité                               |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------|
| <b>(1)</b> |    | 8.55                       | 2 H d<br>$J_{\text{H-H}} = 8.3 \text{ Hz}$ |
|            |    | 7.25 – 7.80                | 5 H m                                      |
|            |    | 8.30                       | 2 H d<br>$J_{\text{H-H}} = 7.6 \text{ Hz}$ |
|            |   | 8.10                       | 1 H s                                      |
| <b>(3)</b> |  | 6.95                       | 2 H d<br>$J_{\text{H-H}} = 8 \text{ Hz}$   |
|            |  | 7.35-7.70                  | 5 H m                                      |
|            |  | 8.39                       | 2 H d<br>$J_{\text{H-H}} = 7.6 \text{ Hz}$ |
|            |  | 7.86                       | 1 H s                                      |
|            |  | 3.87                       | 3 H s                                      |

**Tableau I-4( suite ) :**

|              |                                                                                     |                  |                                                               |
|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>( 4 )</b> |    | <b>8.30</b>      | <b>2 H d</b><br><b><math>J_{H-H} = 8.2 \text{ Hz}</math></b>  |
|              |    | <b>8.55</b>      | <b>2 H d</b><br><b><math>J_{H-H} = 8 \text{ Hz}</math></b>    |
|              |    | <b>7.47-7.83</b> | <b>5 H m</b>                                                  |
|              |    | <b>8.10</b>      | <b>1 H s</b>                                                  |
| <b>( 5 )</b> |   | <b>7.28</b>      | <b>1 H s</b>                                                  |
|              |  | <b>7.6</b>       | <b>1 H d</b><br><b><math>J_{H-H} = 11,4 \text{ Hz}</math></b> |
|              |  | <b>7.45-7.79</b> | <b>5 H m</b>                                                  |
|              |  | <b>7.9</b>       | <b>1 H s</b>                                                  |
|              |  | <b>8.29</b>      | <b>1 H d</b><br><b><math>J_{H-H} = 11,4 \text{ Hz}</math></b> |

### I-3-4 Etude structurale par diffraction des rayons – X

Les travaux concernant l'étude de la structure des nitrones par diffraction des rayons -X, ont été menés par Folting et collaborateurs en 1964<sup>[4]</sup>. Ces derniers ont décrit la structure du composé C, 4-chlorophényl N-méthylnitron (6), pour laquelle les valeurs caractéristiques suivantes ont été observées. L'angle dièdre entre le cycle benzénique et le plan des liaisons de la fonction



D'autre part, Boyd et Boyd<sup>[5]</sup> ont effectué des calculs ab-initio par Hartree- Fock 6-31G pour les structures des nitrones les plus simples. Les valeurs des longueurs de liaison obtenues pour les nitrones, tels que  $\text{CH}_2=\text{NMe}(\text{O})$ ,  $\text{MeCH}=\text{NMe}(\text{O})$  et  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}=\text{NMe}(\text{O})$ , sont indiquées ci-dessous :

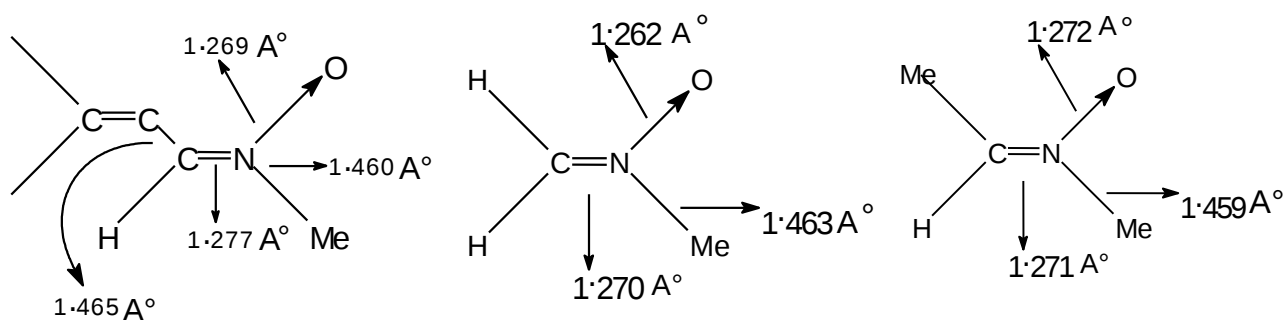
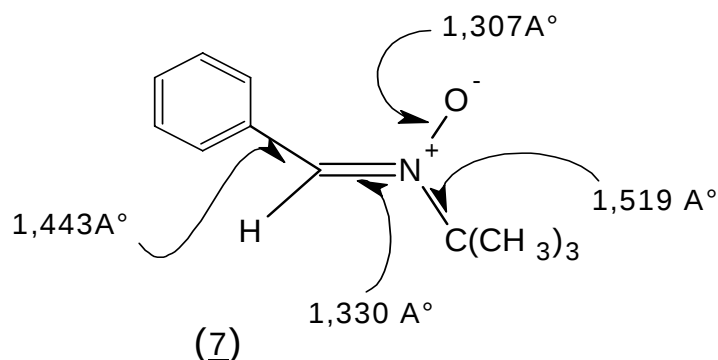


Schéma I-6

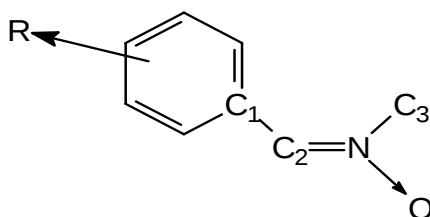
Les données concernant la description de la structure R-X du C, phényl N-tertiobutylnitron (7), montrent une légère déformation de planéité, avec un

angle dièdre de  $13^{\circ}4'$  entre le cycle benzénique et le plan des liaisons de la fonction  $\text{C}=\text{N}\rightarrow\text{O}$ .



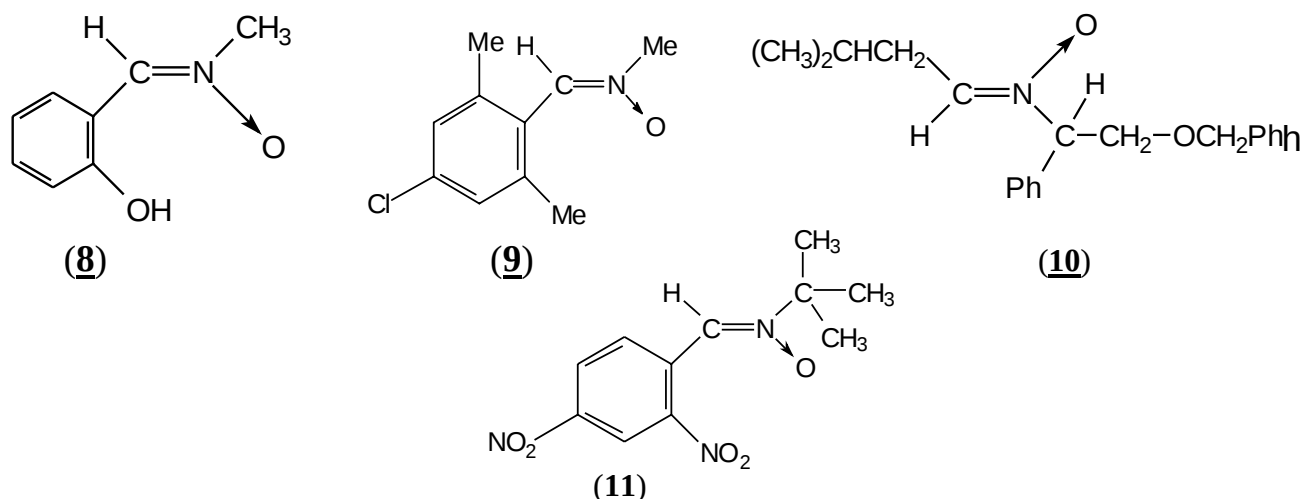
Les valeurs des longueurs de liaison caractéristiques des nitrones sont regroupées dans le tableau I-5.

**Tableau I-5 : Longueurs de liaison (Å) obtenues par diffraction des rayons-X pour les nitrones 2, 3 et 6 - 11**



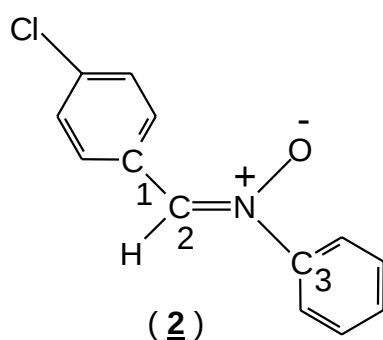
| nitrones  | C <sub>1</sub> —C <sub>2</sub> | C <sub>2</sub> —N | N—O   | N—C <sub>3</sub> | Ref  |
|-----------|--------------------------------|-------------------|-------|------------------|------|
| <u>2</u>  | 1.454                          | 1.312             | 1.294 | 1.455            | **   |
| <u>3</u>  | 1.447                          | 1.309             | 1.304 | 1.454            | **   |
| <u>6</u>  | 1.464                          | 1.309             | 1.284 | 1.501            | [4]  |
| <u>7</u>  | 1.443                          | 1.330             | 1.307 | 1.519            | [6]  |
| <u>8</u>  | 1.454                          | 1.288             | 1.323 | 1.512            | [7]  |
| <u>9</u>  | 1.473                          | 1.299             | 1.298 | 1.464            | [8]  |
| <u>10</u> | 1.482                          | 1.278             | 1.303 | 1.486            | [9]  |
| <u>11</u> | 1.445                          | 1.309             | 1.275 | 1.526            | [10] |

\*\*) ce travail.

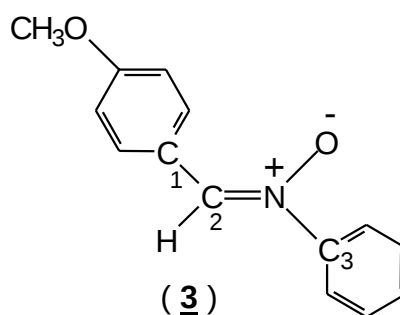


Les nitrones **2** et **3** synthétisés au sein du laboratoire se présentent sous forme de monocristaux. L'analyse structurale par diffraction des rayons-X révèle que ces monocristaux, sont exclusivement composés d'un seul stéréoisomère, en l'occurrence **Z**. En effet, l'angle dièdre entre le cycle aromatique porté par le carbone et le plan des liaisons de la fonction C=N-O est de 2°56 pour le nitron **2** et de 5°09 pour le nitron **3**.

Les valeurs des différentes liaisons de la fonction nitron présentées ci-dessous sont en accord avec celles données dans la littérature. Les structures cristallines des nitrones **2**, **3** sont représentés par les **schémas I-7** et **I-8**.



C1 - C2 : 1,454 Å°  
 C2 - N : 1,312 Å°  
 N - O : 1,294 Å°  
 N - C3 : 1,455 Å°



C1 - C2 : 1,447 Å°  
 C2 - N : 1,309 Å°  
 N - O : 1,304 Å°  
 N - C3 : 1,454 Å°

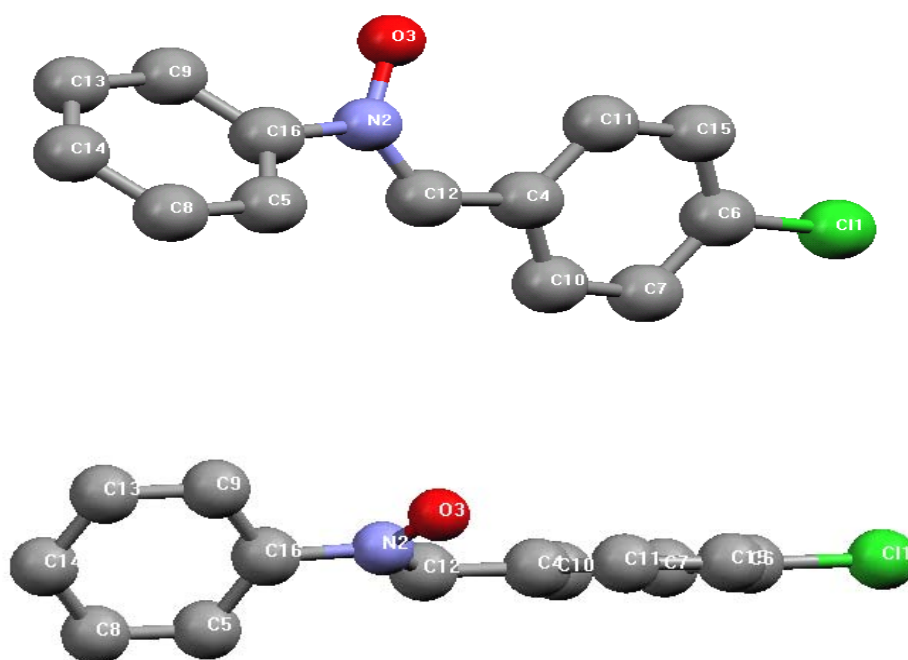


Schéma I-7 : Structure cristalline du C, 4-chlorophényl N-phénylnitrone

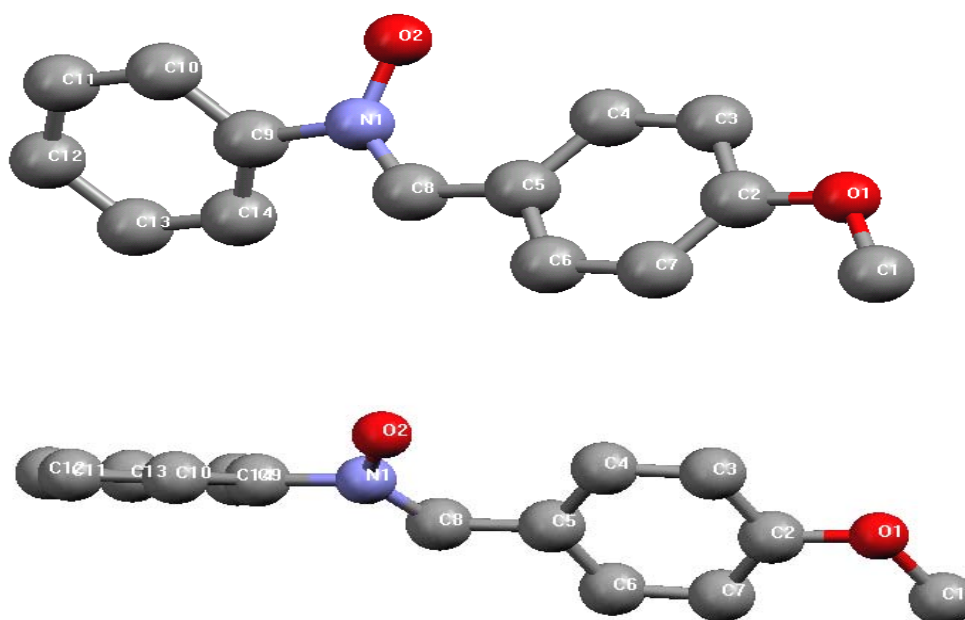


Schéma I-8: Structure cristalline du C, 4-methoxyphényl N-phénylnitrone

**III-4-1 Etude par diffraction des rayons-X du nitrone 2.**

Les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement et d'affinement du nitrone **2** sont représentées dans le tableau I-6.

**Tableau I-6 :Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et d'affinement du nitrone 2.**

| Données cristallographiques                                              | Nitrone <b>2</b>                     |
|--------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| Formule                                                                  | C <sub>13</sub> H <sub>10</sub> ONCl |
| Système Cristallin                                                       | Triclinique                          |
| Groupe spatial                                                           | P - 1                                |
| a [Å]                                                                    | 5.589 (2)                            |
| b [Å]                                                                    | 7.647 (4)                            |
| c [Å]                                                                    | 13.522 (8)                           |
| α [°]                                                                    | 105.93 (3)                           |
| β [°]                                                                    | 97.550 (10)                          |
| γ [°]                                                                    | 90.850 (10)                          |
| V [Å <sup>3</sup> ]                                                      | 550.1 (5)                            |
| Z                                                                        | 2                                    |
| μ ( Mo-K <sub>α</sub> ) [mm <sup>-1</sup> ]                              | 0.322                                |
| <b>Conditions d'enregistrement</b>                                       |                                      |
| T [K]                                                                    | 293 (2)                              |
| Mode de scan                                                             | φ(CCD Kappa)                         |
| 2θ <sub>max</sub> [°]                                                    | 26.43                                |
| 2θ <sub>min</sub> [°]                                                    | 2.77                                 |
| réflexions mesurés                                                       | 2055                                 |
| réflexions unique                                                        | 1804                                 |
| correction d'absorption                                                  | aucune                               |
| <b>Conditions d'affinement</b>                                           |                                      |
| Nombre de paramètre affinés                                              | 145                                  |
| Atomes d'H                                                               | non affiné                           |
| R                                                                        | 0.0710                               |
| R <sub>w</sub>                                                           | 0.1860                               |
| W(schéma de pondération) $1 / [\theta^2 (F_o^2) + (0.0213P)^2 + 0.677P]$ |                                      |
| where $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$                                         |                                      |
| estimé de la variance                                                    | 1.337                                |
| Δρ <sub>film</sub> (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ]                         | 0.330/-0.306                         |

**III-4-1-1 Paramètres de position et géométriques.**

Les coordonnées atomiques, les principaux angles, les longueurs de liaisons ainsi que les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux I-7, I-8, I-9, I-10.

**Tableau I-7 : coordonnées atomiques.**

| Atome           | X           | Y            | Z           | U(EQ) [ $\text{\AA}^2$ ] |
|-----------------|-------------|--------------|-------------|--------------------------|
| Cl <sub>1</sub> | 0.5287 (2)  | 0.71657 (17) | 0.96889 (2) | 0.0589 (7)               |
| N <sub>2</sub>  | 0.1066 (6)  | 0.2065 (4)   | 0.4706 (2)  | 0.0302 (8)               |
| O <sub>3</sub>  | -0.1001 (5) | 0.2211 (4)   | 0.5047 (3)  | 0.0476 (8)               |
| C <sub>4</sub>  | 0.3515 (7)  | 0.3823 (5)   | 0.6347 (3)  | 0.0294 (9)               |
| C <sub>5</sub>  | 0.2909 (7)  | 0.0005 (5)   | 0.3289 (3)  | 0.0359 (9)               |
| H <sub>5</sub>  | 0.4345      | -0.0060      | 0.3801      | 0.043                    |
| C <sub>6</sub>  | 0.4606 (7)  | 0.5855 (5)   | 0.8402 (3)  | 0.0355 (9)               |
| C <sub>7</sub>  | 0.6212 (7)  | 0.5908 (5)   | 0.7719 (3)  | 0.0379 (9)               |
| H <sub>7</sub>  | 0.7879      | 0.6682       | 0.7906      | 0.045                    |
| C <sub>8</sub>  | 0.2780 (8)  | -0.0914 (5)  | 0.2245 (3)  | 0.0408 (9)               |
| H <sub>8</sub>  | 0.4187      | -0.1631      | 0.2069      | 0.049                    |
| C <sub>9</sub>  | -0.0969 (7) | 0.1218 (5)   | 0.2926 (3)  | 0.0372 (9)               |
| H <sub>9</sub>  | -0.2105     | 0.1218       | 0.2926      | 0.0372                   |
| C <sub>10</sub> | 0.5670 (7)  | 0.4865 (5)   | 0.6694 (3)  | 0.0360 (9)               |
| H <sub>10</sub> | 0.6822      | 0.4858       | 0.6225      | 0.043                    |
| C <sub>11</sub> | 0.1896 (7)  | 0.3797 (5)   | 0.7054 (3)  | 0.0340 (8)               |
| H <sub>11</sub> | 0.0300      | 0.3007       | 0.6862      | 0.041                    |
| C <sub>12</sub> | 0.3128 (7)  | 0.2792 (5)   | 0.5257 (3)  | 0.0323 (8)               |
| H <sub>12</sub> | 0.4580      | 0.2660       | 0.4941      | 0.039                    |
| C <sub>13</sub> | -0.1068 (8) | 0.0302 (6)   | 0.1882 (3)  | 0.0429 (10)              |
| H <sub>13</sub> | -0.2483     | 0.0411       | 0.1352      | 0.051                    |
| C <sub>14</sub> | 0.0794 (8)  | -0.0762 (5)  | 0.1540 (3)  | 0.0410 (10)              |
| H <sub>14</sub> | 0.0620      | -0.1497      | 0.0809      | 0.049                    |
| C <sub>15</sub> | 0.2458 (7)  | 0.4796 (5)   | 0.8082 (3)  | 0.0378 (9)               |
| H <sub>15</sub> | 0.1322      | 0.4747       | 0.859       | 0.045                    |
| C <sub>16</sub> | 0.1017 (7)  | 0.1070 (5)   | 0.3619 (3)  | 0.0302 (8)               |

**Tableau I-8 : facteurs d'agitation thermique anisotrope en ( $\text{\AA}^2$ ).**

| ATOME           | U <sub>11</sub> | U <sub>22</sub> | U <sub>33</sub> | U <sub>23</sub> | U <sub>13</sub> | U <sub>12</sub> |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Cl <sub>1</sub> | 0.0736(9)       | 0.0577(7)       | 0.0325(6)       | -0.0039(5)      | -0.0031(5)      | -0.0023(6)      |
| N <sub>2</sub>  | 0.0259(18)      | 0.0375(16)      | 0.0279(15)      | 0.081(12)       | 0.079(12)       | 0.0043(12)      |
| O <sub>3</sub>  | 0.0243(17)      | 0.073(2)        | 0.0392(15)      | 0.0035(14)      | 0.0104(11)      | 0.0027(13)      |
| C <sub>4</sub>  | 0.031(2)        | 0.0278(17)      | 0.0287(17)      | 0.0066(14)      | 0.0048(14)      | 0.0030(14)      |
| C <sub>5</sub>  | 0.032(2)        | 0.036(2)        | 0.0361(19)      | 0.0053(16)      | 0.0049(15)      | 0.0039(15)      |
| C <sub>6</sub>  | 0.041(2)        | 0.0304(19)      | 0.0306(18)      | 0.0030(15)      | 0.0011(15)      | 0.0030(15)      |
| C <sub>7</sub>  | 0.033(2)        | 0.037(2)        | 0.039(2)        | 0.0054(16)      | -0.0003(16)     | -0.0015(15)     |
| C <sub>8</sub>  | 0.038(3)        | 0.039(2)        | 0.042(2)        | 0.0016(17)      | 0.0132(17)      | 0.0042(16)      |
| C <sub>9</sub>  | 0.031(2)        | 0.037(2)        | 0.040(2)        | 0.0054(16)      | 0.0026(15)      | 0.0026(15)      |
| C <sub>10</sub> | 0.02(2)         | 0.040(2)        | 0.040(2)        | 0.0121(16)      | 0.0067(15)      | 0.0026(15)      |
| C <sub>11</sub> | 0.02(2)         | 0.039(2)        | 0.0321(18)      | 0.0072(15)      | 0.0044(14)      | -0.0021(15)     |
| C <sub>12</sub> | 0.028(2)        | 0.0332(19)      | 0.0348(19)      | 0.0071(15)      | 0.0057(14)      | 0.0006(14)      |
| C <sub>13</sub> | 0.042(3)        | 0.046(2)        | 0.034(2)        | 0.0048(17)      | -0.0060(16)     | -0.0038(18)     |
| C <sub>14</sub> | 0.045(3)        | 0.040(2)        | 0.0319(19)      | 0.0005(16)      | 0.0054(16)      | -0.0030(17)     |
| C <sub>15</sub> | 0.039(2)        | 0.045(2)        | 0.0295(18)      | 0.0082(16)      | 0.0.93(15)      | 0.0022(17)      |
| C <sub>16</sub> | 0.031(2)        | 0.0303(18)      | 0.0282(17)      | 0.0055(14)      | 0.0053(14)      | -0.0016(14)     |

**Tableau I-9 : principales distances des liaisons en [ $\text{\AA}$ ] :**

|                                  |           |                                   |           |
|----------------------------------|-----------|-----------------------------------|-----------|
| Cl <sub>1</sub> – C <sub>6</sub> | 1.742 (4) | C <sub>6</sub> – C <sub>7</sub>   | 1.378 (6) |
| N <sub>2</sub> – O <sub>3</sub>  | 1.294 (4) | C <sub>6</sub> – C <sub>15</sub>  | 1.388 (6) |
| N <sub>2</sub> – C <sub>12</sub> | 1.312 (5) | C <sub>7</sub> – C <sub>10</sub>  | 1.387 (5) |
| N <sub>2</sub> – C <sub>16</sub> | 1.455 (4) | C <sub>8</sub> – C <sub>14</sub>  | 1.398 (6) |
| C <sub>4</sub> – C <sub>10</sub> | 1.387 (5) | C <sub>9</sub> – C <sub>16</sub>  | 1.383 (5) |
| C <sub>4</sub> – C <sub>11</sub> | 1.404 (5) | C <sub>9</sub> – C <sub>13</sub>  | 1.386 (5) |
| C <sub>4</sub> – C <sub>12</sub> | 1.454 (5) | C <sub>11</sub> – C <sub>15</sub> | 1.381 (5) |
| C <sub>5</sub> – C <sub>8</sub>  | 1.385 (5) | C <sub>13</sub> – C <sub>14</sub> | 1.380 (6) |
| C <sub>5</sub> – C <sub>16</sub> | 1.389 (5) |                                   |           |

**Tableau I-10 : Principaux angles valentiels ( ° ) :**

|                                                  |           |                                                   |           |                                                   |           |
|--------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------------------|-----------|
| O <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>12</sub>  | 124.8 (3) | C <sub>11</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub>  | 124.6 (3) | C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>   | 119.0 (3) |
| O <sub>3</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>16</sub>  | 116.0 (3) | C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>16</sub>   | 118.8 (4) | C <sub>15</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>11</sub>  | 119.7 (3) |
| C <sub>12</sub> -N <sub>2</sub> -C <sub>16</sub> | 119.2 (3) | C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub> -H <sub>5</sub>    | 121.4     | C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub>   | 119.1 (4) |
| C <sub>10</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>11</sub> | 119.1 (3) | C <sub>16</sub> -C <sub>5</sub> -H <sub>5</sub>   | 119.7     | C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>7</sub>    | 125.6     |
| C <sub>10</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub> | 116.3 (3) | C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>15</sub>   | 121.3 (3) | C <sub>10</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>7</sub>   | 115.4     |
| C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>14</sub>  | 120.5 (4) | C <sub>15</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>4</sub>  | 120.1 (4) | C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>8</sub>  | 120.0 (4) |
| C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> -H <sub>8</sub>   | 114.2     | C <sub>15</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>11</sub> | 116.3     | C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -H <sub>14</sub> | 118.9     |
| C <sub>14</sub> -C <sub>8</sub> -H <sub>8</sub>  | 125.4     | C <sub>4</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>11</sub>  | 123.5     | C <sub>8</sub> -C <sub>14</sub> -H <sub>14</sub>  | 120.9     |
| C <sub>16</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>13</sub> | 119.5 (4) | N <sub>2</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>4</sub>   | 126.7 (3) | C <sub>11</sub> -C <sub>15</sub> -C <sub>6</sub>  | 119.5 (3) |
| C <sub>16</sub> -C <sub>9</sub> -H <sub>9</sub>  | 118.6     | N <sub>2</sub> -C <sub>12</sub> -H <sub>12</sub>  | 119.9     | C <sub>11</sub> -C <sub>15</sub> -H <sub>15</sub> | 120.0     |
| C <sub>13</sub> -C <sub>9</sub> -H <sub>9</sub>  | 121.9     | C <sub>4</sub> -C <sub>12</sub> -H <sub>12</sub>  | 113.4     | C <sub>6</sub> -C <sub>15</sub> -H <sub>15</sub>  | 120.5     |
| C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>4</sub>  | 120.9 (4) | C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>9</sub>  | 120.1 (4) | C <sub>9</sub> -C <sub>16</sub> -C <sub>5</sub>   | 121.1 (3) |
| C <sub>7</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>10</sub> | 119.1     | C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -H <sub>13</sub> | 118.6     | C <sub>9</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>2</sub>   | 117.9 (3) |
| C <sub>4</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>10</sub> | 120.0     | C <sub>9</sub> -C <sub>13</sub> -H <sub>13</sub>  | 121.3     | C <sub>5</sub> -C <sub>16</sub> -N <sub>2</sub>   | 120.9 (3) |

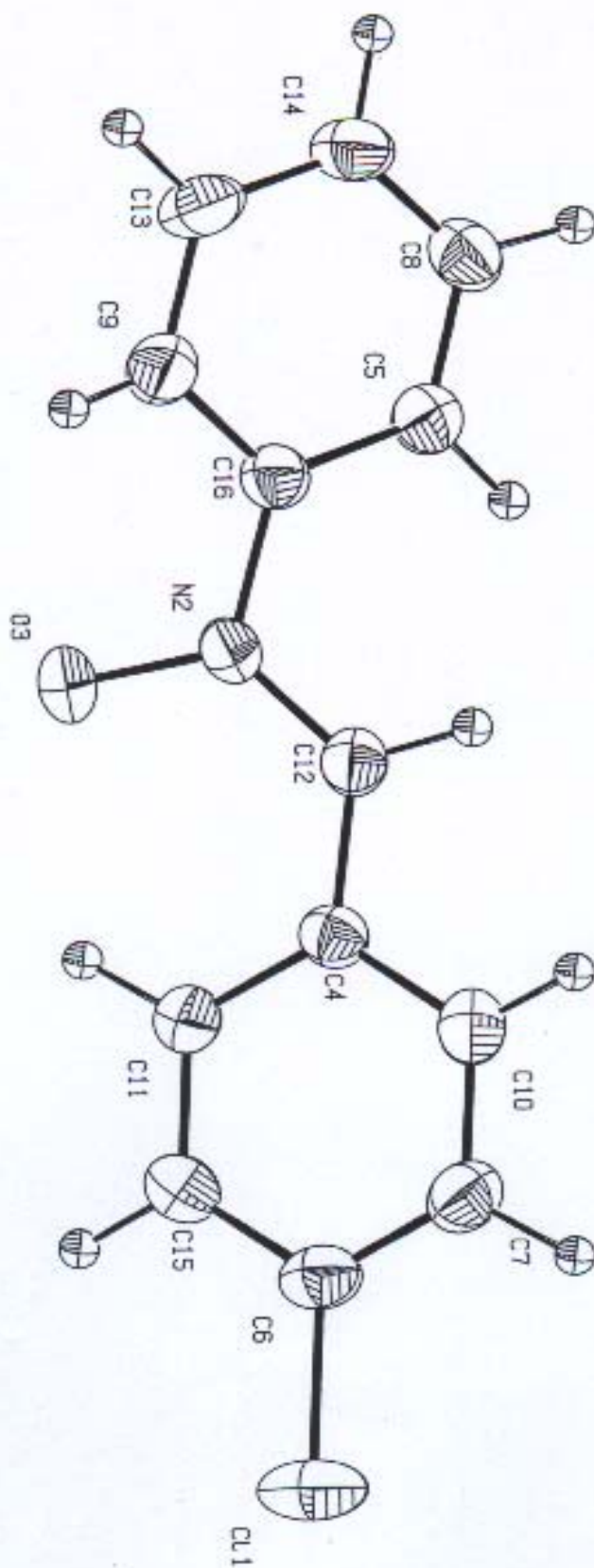


Schéma I-9 : Structure cristalline R-X (ORTEP) du nitrone 2.

**III-4-2- Etude par diffraction des rayons-X du nitrone 3.**

Les données cristallographiques ainsi que les conditions d'enregistrement et d'affinement du nitrone 3 sont données dans le tableau I-11.

**Tableau I-11:Données cristallographiques, conditions d'enregistrement et d'affinement du nitrone 3.**

| <b>Données cristallographique</b>                | <b>Nitronne <u>3</u></b>                         |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Formule                                          | C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>2</sub>  |
| Système cristallin                               | Monoclinique                                     |
| Groupe spatial                                   | P 21 / n                                         |
| a [Å]                                            | 5.610 (2)                                        |
| b [Å]                                            | 16.965 (8)                                       |
| c [Å]                                            | 12.374 (6)                                       |
| α [°]                                            | 90.00                                            |
| β [°]                                            | 92.892 (3)                                       |
| γ [°]                                            | 90.00                                            |
| V [Å <sup>3</sup> ]                              | 1165.91(9)                                       |
| Z                                                | 4                                                |
| μ ( Mo-K <sub>α</sub> ) [mm <sup>-1</sup> ]      | 0.087                                            |
| <b>Conditions d'enregistrement</b>               |                                                  |
| T [K]                                            | 293 (2)                                          |
| Mode de scan                                     | φ(CCD Kappa)                                     |
| 2θ <sub>max</sub> [°]                            | 26.40                                            |
| 2θ <sub>min</sub> [°]                            | 2.04                                             |
| réflexions mesurés                               | 2103                                             |
| réflexions unique                                | 1860                                             |
| correction d'absorption                          | aucune                                           |
| <b>Conditions d'affinement</b>                   |                                                  |
| Nombre de paramètre affinés                      | 154                                              |
| Atomes d'H                                       | non affinés                                      |
| R                                                | 0.0469                                           |
| R <sub>w</sub>                                   | 0.1382                                           |
| W(schéma de pondération)                         | $1 / [\theta^2 (F_o^2) + (0.0780P)^2 + 0.2087P]$ |
|                                                  | Where $P = (F_o^2 + 2F_c^2) / 3$                 |
| estimé de la variance                            | 1.214                                            |
| Δρ <sub>film</sub> (max/min) [eÅ <sup>-3</sup> ] | 0.176/-0.210                                     |

**III-4-2- 1- Paramètres de position et géométriques.**

Les conditions atomiques , les principaux angles, les longueurs de liaisons ainsi que les facteurs d'agitation thermique sont rassemblés dans les tableaux I-12, I-13, I-14, I-15.

**Tableau I-12 : coordonnées atomiques**

| ATOME           | X/A         | Y/B           | Z/C           | U (EQ) [ $\text{\AA}^2$ ] |
|-----------------|-------------|---------------|---------------|---------------------------|
| O <sub>1</sub>  | 0.8209 (3)  | -0.08577 (9)  | 0.46053 (11)  | 0.0654 (4)                |
| O <sub>2</sub>  | 0.04047 (2) | 0.1192 (9)    | 0.05174 (11)  | 0.0596 (4)                |
| N <sub>1</sub>  | 0.6266 (2)  | 0.12149 (7)   | 0.02254 (10)  | 0.0404 (3)                |
| C <sub>1</sub>  | 1.0232 (4)  | -0.13348 (13) | 0.4915 (18)   | 0.0694 (6)                |
| H <sub>1A</sub> | 1.0308      | -0.1834       | 0.4455        | 0.082                     |
| H <sub>1B</sub> | 1.1822      | -0.1044       | 0.4958        | 0.082                     |
| H <sub>1C</sub> | 0.9842      | -0.1491       | 0.5626        | 0.082                     |
| C <sub>2</sub>  | 0.8255 (3)  | -0.04678 (9)  | 0.36404 (13)  | 0.0461 (4)                |
| C <sub>3</sub>  | 0.6257 (3)  | 0.00025 (10)  | 0.33825 (13)  | 0.0486 (4)                |
| H <sub>3</sub>  | 0.4951      | 0.0042        | 0.3933        | 0.058                     |
| C <sub>4</sub>  | 0.6104 (3)  | 0.04215 (9)   | 0.24298 (13)  | 0.0435 (4)                |
| H <sub>4</sub>  | 0.4694      | 0.0730        | 0.2250        | 0.052                     |
| C <sub>5</sub>  | 0.7981 (3)  | 0.03969 (8)   | 0.17128 (12)  | 0.0386 (4)                |
| C <sub>6</sub>  | 0.9982 (3)  | -0.00733 (9)  | 0.19932 (13)  | 0.0435 (4)                |
| H <sub>6</sub>  | 1.1458      | -0.0065       | 0.1541        | 0.052                     |
| C <sub>7</sub>  | 1.0113 (3)  | -0.05131 (10) | 0.29392 (13)  | 0.0465 (4)                |
| H <sub>7</sub>  | 1.1687      | -0.0865       | 0.3134        | 0.056                     |
| C <sub>8</sub>  | 0.8068 (3)  | 0.08438 (9)   | 0.07197 (12)  | 0.0410 (4)                |
| H <sub>8</sub>  | 0.9516      | 0.0899        | 0.0345        | 0.049                     |
| C <sub>9</sub>  | 0.6665 (3)  | 0.16851 (8)   | -0.0731 (12)  | 0.0401 (4)                |
| C <sub>10</sub> | 0.4887 (3)  | 0.16919 (10)  | 0.15487 (14)  | 0.0476 (4)                |
| H <sub>10</sub> | 0.3465      | 0.1407        | -0.1519       | 0.057                     |
| C <sub>11</sub> | 0.519 (4)   | 0.21547 (11)  | -0.24518 (15) | 0.0559 (5)                |
| H <sub>11</sub> | 0.3961      | 0.2207        | -0.3036       | 0.067                     |
| C <sub>12</sub> | 0.722 (4)   | 0.26126 (11)  | -0.25301 (16) | 0.0573 (5)                |
| H <sub>12</sub> | 0.7466      | 0.2953        | -0.3175       | 0.069                     |
| C <sub>13</sub> | 0.8987 (3)  | 0.25985 (11)  | -0.17083 (17) | 0.0585 (5)                |
| H <sub>13</sub> | 1.0371      | 0.2957        | -0.1648       | 0.070                     |
| C <sub>14</sub> | 0.8727 (3)  | 0.21336 (10)  | -0.07988 (15) | 0.0511 (4)                |
| H <sub>14</sub> | 1.0011      | 0.2178        | -0.0205       | 0.061                     |

**Tableau I-13 : Facteurs d'agitation thermique anisotrope en ( $\text{\AA}^2$ ).**

| ATOME           | U11         | U22         | U33         | U23         | U13          | U12          |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|--------------|
| O <sub>1</sub>  | 0.0680 (9)  | 0.0789 (9)  | 0.0494 (7)  | 0.0177 (6)  | 0.0029 (6)   | -0.0067 (7)  |
| O <sub>2</sub>  | 0.0361 (7)  | 0.0880 (10) | 0.0556 (7)  | 0.0087 (6)  | 0.0106 (6)   | 0.0075 (6)   |
| N <sub>1</sub>  | 0.0343 (7)  | 0.0453 (7)  | 0.0419 (7)  | -0.0026 (5) | 0.0060 (6)   | 0.0006 (5)   |
| C <sub>1</sub>  | 0.0793 (15) | 0.0654 (12) | 0.0592 (11) | 0.0177 (9)  | -0.0096 (10) | -0.0079 (10) |
| C <sub>2</sub>  | 0.0500 (10) | 0.0491 (9)  | 0.0389 (8)  | 0.0013 (6)  | 0.0000 (7)   | -0.0113 (3)  |
| C <sub>3</sub>  | 0.0440 (10) | 0.0598 (10) | 0.0427 (8)  | -0.0039 (7) | 0.0090 (7)   | -0.0066 (7)  |
| C <sub>4</sub>  | 0.0385 (9)  | 0.048 (8)   | 0.0443 (8)  | -0.0038 (6) | 0.0049 (7)   | 0.0004 (6)   |
| C <sub>5</sub>  | 0.0361 (8)  | 0.0395 (7)  | 0.0405 (8)  | -0.0038 (6) | 0.0034 (6)   | -0.0027 (5)  |
| C <sub>6</sub>  | 0.0372 (9)  | 0.0495 (9)  | 0.0441 (8)  | -0.0010 (6) | 0.0050 (7)   | -0.0008 (6)  |
| C <sub>7</sub>  | 0.0439 (9)  | 0.0473 (9)  | 0.0478 (9)  | 0.0007 (7)  | -0.0019 (7)  | -0.0010 (6)  |
| C <sub>8</sub>  | 0.0354 (8)  | 0.0450 (8)  | 0.043 (8)   | -0.0008 (6) | 0.0063 (6)   | 0.0010 (6)   |
| C <sub>9</sub>  | 0.0411 (9)  | 0.073 (7)   | 0.0426 (8)  | -0.0022 (6) | 0.0047 (7)   | 0.0039 (6)   |
| C <sub>10</sub> | 0.0442 (9)  | 0.0489 (9)  | 0.0494 (9)  | -0.0017 (7) | -0.0009 (7)  | -0.0033 (6)  |
| C <sub>11</sub> | 0.0595 (12) | 0.0586 (10) | 0.0485 (9)  | 0.0039 (8)  | -0.0072 (8)  | 0.0014 (8)   |
| C <sub>12</sub> | 0.0658 (12) | 0.0516 (10) | 0.0552 (10) | 0.0112 (8)  | 0.0081 (9)   | 0.0037 (8)   |
| C <sub>13</sub> | 0.0510 (11) | 0.0534 (10) | 0.0712 (12) | 0.0126 (8)  | 0.0034 (9)   | -0.0064 (7)  |
| C <sub>14</sub> | 0.0435 (10) | 0.0513 (9)  | 0.0582 (10) | 0.0054 (7)  | -0.0027(8)   | -0.0034 (7)  |

**Tableau I-14 : principales distances des liaisons en [ $\text{\AA}$ ] :**

|                                 |             |                                   |           |
|---------------------------------|-------------|-----------------------------------|-----------|
| O <sub>1</sub> – C <sub>2</sub> | 1.366 (2)   | C <sub>5</sub> – C <sub>6</sub>   | 1.398 (2) |
| O <sub>1</sub> – C <sub>1</sub> | 1.423 (3)   | C <sub>5</sub> – C <sub>8</sub>   | 1.447 (2) |
| O <sub>2</sub> – N <sub>1</sub> | 1.3038 (18) | C <sub>6</sub> – C <sub>7</sub>   | 1.387 (2) |
| N <sub>1</sub> – C <sub>8</sub> | 1.309 (2)   | C <sub>9</sub> – C <sub>10</sub>  | 1.378 (2) |
| N <sub>1</sub> – C <sub>9</sub> | 1.454 (2)   | C <sub>9</sub> – C <sub>14</sub>  | 1.382 (2) |
| C <sub>2</sub> – C <sub>7</sub> | 1.385 (3)   | C <sub>10</sub> – C <sub>11</sub> | 1.383 (2) |
| C <sub>2</sub> – C <sub>3</sub> | 1.392 (3)   | C <sub>11</sub> – C <sub>12</sub> | 1.377 (3) |
| C <sub>3</sub> – C <sub>4</sub> | 1.376 (2)   | C <sub>12</sub> – C <sub>13</sub> | 1.378 (3) |
| C <sub>4</sub> – C <sub>5</sub> | 1.404 (2)   | C <sub>13</sub> – C <sub>14</sub> | 1.388 (3) |

**Tableau I-15 : Principaux angles valentiels ( ° ) :**

|                                                  |             |                                                  |             |                                                   |             |
|--------------------------------------------------|-------------|--------------------------------------------------|-------------|---------------------------------------------------|-------------|
| C <sub>2</sub> -O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub>   | 117.49 (16) | C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -H <sub>4</sub>   | 119.7       | C <sub>14</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>1</sub>   | 120.84 (14) |
| O <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>8</sub>   | 124.70 (14) | C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub> -H <sub>4</sub>   | 119.6       | C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub>  | 119.03 (16) |
| O <sub>2</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>9</sub>   | 115.33 (12) | C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>4</sub>   | 117.88 (14) | C <sub>9</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>10</sub>  | 123.2       |
| C <sub>8</sub> -N <sub>1</sub> -C <sub>9</sub>   | 119.96 (13) | C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub>   | 116.71 (14) | C <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> -H <sub>10</sub> | 117.8       |
| O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1A</sub>  | 112.1       | C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub>   | 125.37 (14) | C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -C <sub>10</sub> | 120.72 (16) |
| O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1B</sub>  | 114.5       | C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -C <sub>5</sub>   | 121.56 (16) | C <sub>12</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>11</sub> | 116.3       |
| H <sub>1A</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1B</sub> | 111.8       | C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub> -H <sub>6</sub>   | 117.5       | C <sub>10</sub> -C <sub>11</sub> -H <sub>11</sub> | 122.8       |
| O <sub>1</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1C</sub>  | 101.1       | C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> -H <sub>6</sub>   | 120.7       | C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> | 119.64 (17) |
| H <sub>1A</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1C</sub> | 107.5       | C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -C <sub>6</sub>   | 119.35 (15) | C <sub>11</sub> -C <sub>12</sub> -H <sub>12</sub> | 121.8       |
| H <sub>1B</sub> -C <sub>1</sub> -H <sub>1C</sub> | 109.1       | C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>7</sub>   | 121.0       | C <sub>13</sub> -C <sub>12</sub> -H <sub>12</sub> | 118.5       |
| O <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>7</sub>   | 124.62 (16) | C <sub>6</sub> -C <sub>7</sub> -H <sub>7</sub>   | 119.6       | C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> | 120.58 (17) |
| O <sub>1</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>   | 115.35 (16) | N <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -C <sub>5</sub>   | 126.26 (15) | C <sub>12</sub> -C <sub>13</sub> -H <sub>13</sub> | 124.9       |
| C <sub>7</sub> -C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub>   | 120.02 (15) | N <sub>1</sub> -C <sub>8</sub> -H <sub>8</sub>   | 111.8       | C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub> -H <sub>13</sub> | 113.8       |
| C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -C <sub>2</sub>   | 120.46 (16) | C <sub>5</sub> -C <sub>8</sub> -H <sub>8</sub>   | 122.0       | C <sub>9</sub> -C <sub>14</sub> -C <sub>13</sub>  | 118.84 (16) |
| C <sub>4</sub> -C <sub>3</sub> -H <sub>3</sub>   | 121.5       | C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -C <sub>14</sub> | 121.18 (15) | C <sub>9</sub> -C <sub>14</sub> -H <sub>14</sub>  | 124.1       |
| C <sub>2</sub> -C <sub>3</sub> -H <sub>3</sub>   | 118.0       | C <sub>10</sub> -C <sub>9</sub> -N <sub>1</sub>  | 117.93 (14) | C <sub>13</sub> -C <sub>14</sub> -H <sub>14</sub> | 116.9       |
| C <sub>3</sub> -C <sub>4</sub> -C <sub>5</sub>   | 120.69 (15) |                                                  |             |                                                   |             |

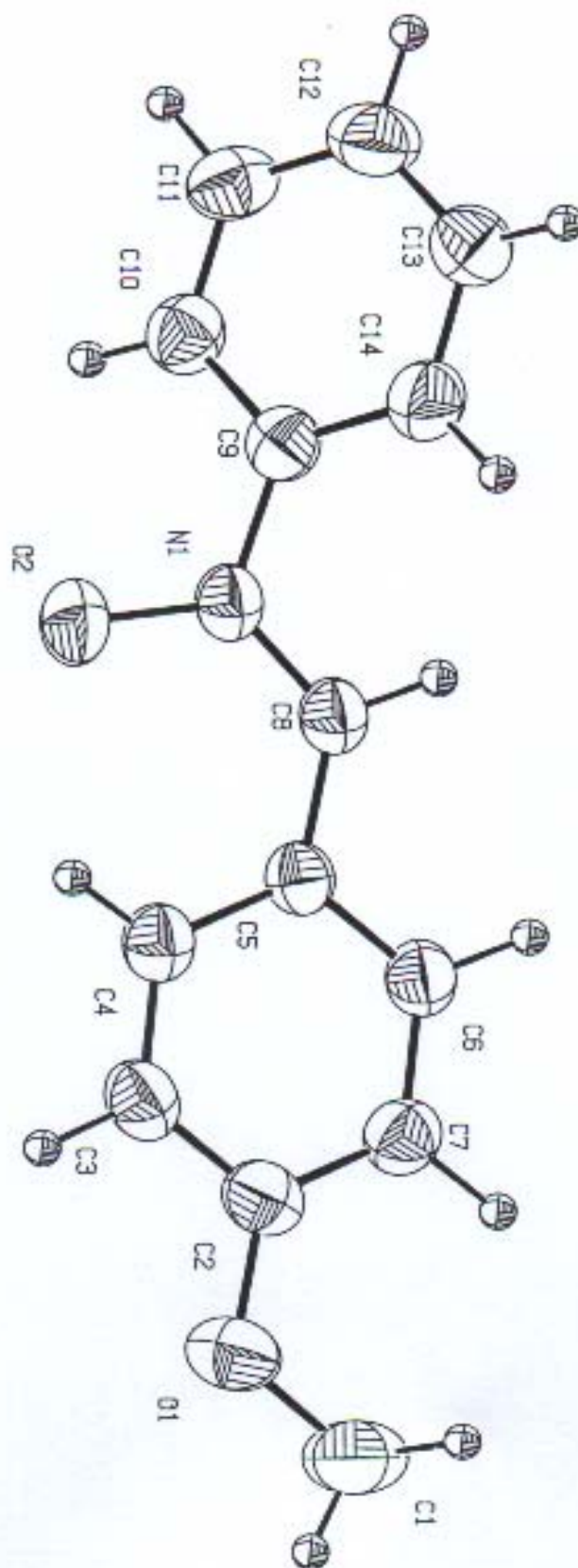


Schéma I-10 : Structure cristalline R-X (ORTEP) du nitron 3.

## *CHAPITRE II*

### *SYNTHESE ET CARACTERISATION*

### *DES PRODUITS DE CYCLOADDITION DIPOLAIRE-1,3*

Les réactions de cycloaddition dipolaire-1,3 avec les oléfines se sont révélées utiles dans la synthèse des composés hétérocycliques. En particulier, la cycloaddition dipolaire-1,3 des nitrones avec les alcènes substitués de façon dissymétrique peut, à priori, conduire à un mélange de quatre cycloadduits<sup>[11]</sup> (Schéma II-1).

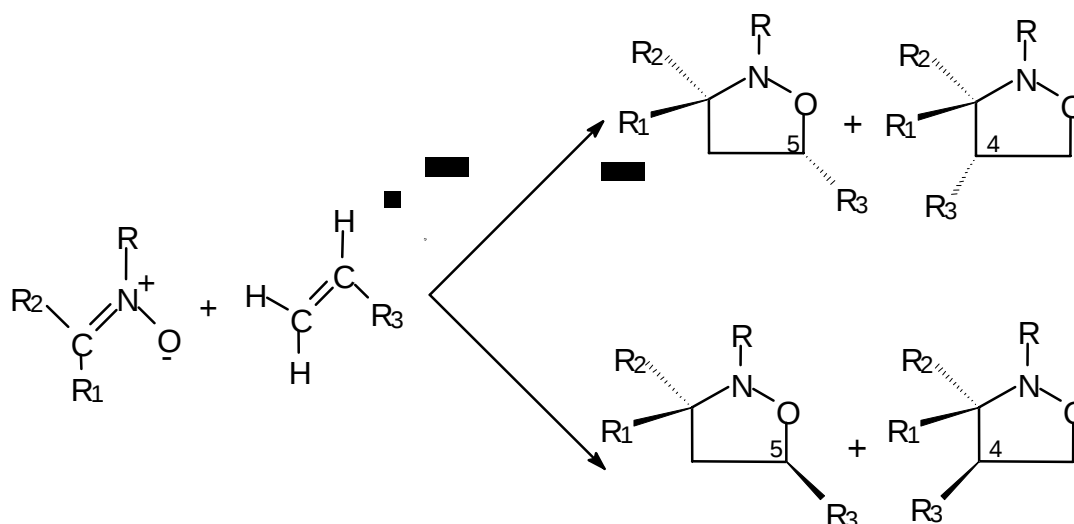


Schéma II-1

### II-1 Synthèse des isoxazolidines

Les isoxazolidines ( **6- 9** ) ont été synthétisés au sein du laboratoire, à partir de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 du composé C,4-chlorophényl N-phénylnitrone avec une série d'alcènes substitués (Schéma II-2 ), tels que l'acrylonitrile, le N-phénylacrylamide, l'acrylate de phényle et le méthacrylate de phényle.

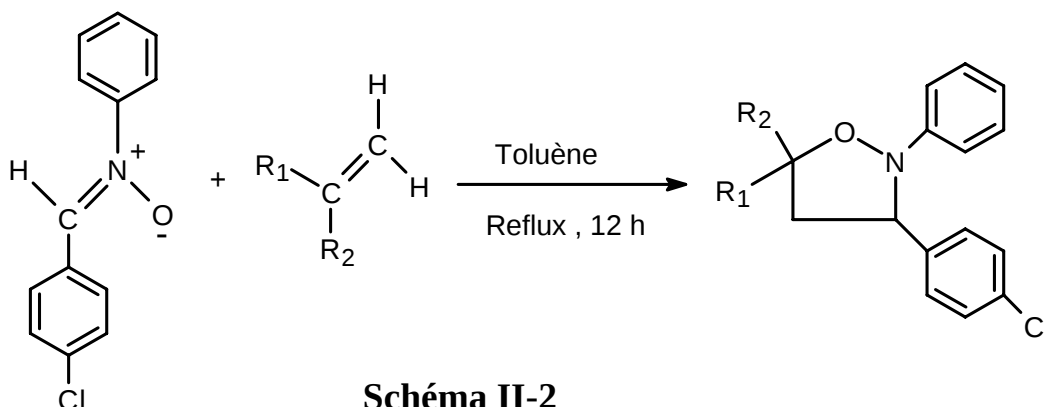


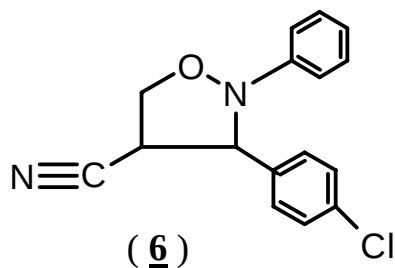
Schéma II-2

Les caractéristiques des réactions et celles des cycloadduits obtenus sont rassemblées dans le tableau II-1.

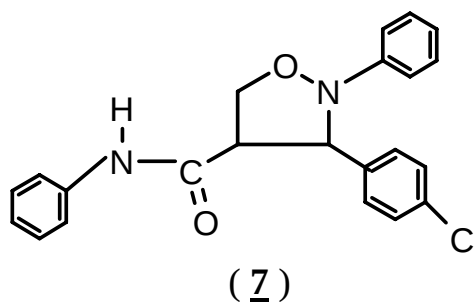
**Tableau II-1 : conditions opératoires de la synthèse des isoxazolidines**

| Produits        | R <sub>1</sub>  | R <sub>2</sub>      | Formule brute                                                    | Solvant | Temps (h) | Pf (°C) | Rdt (%) |
|-----------------|-----------------|---------------------|------------------------------------------------------------------|---------|-----------|---------|---------|
| <b><u>6</u></b> | H               | —C≡N                | C <sub>16</sub> H <sub>13</sub> ON <sub>2</sub> Cl               | Toluene | 12        | 112-113 | 30      |
| <b><u>7</u></b> | H               | -CONHPh             | C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub> Cl | Toluene | 12        | 107-108 | 45      |
| <b><u>8</u></b> | H               | -CO <sub>2</sub> Ph | C <sub>22</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub> NCl               | Toluene | 12        | 94-96   | 42      |
| <b><u>9</u></b> | CH <sub>3</sub> | -CO <sub>2</sub> Ph | C <sub>23</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub> NCl               | Toluene | 12        | 144-145 | 39      |

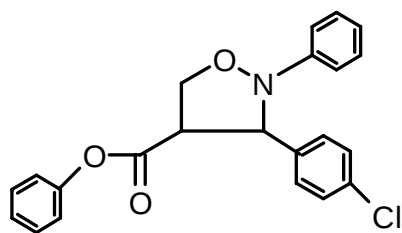
Les isoxazolidines substitués (**6** – **9**) représentés ci-dessous ont été caractérisés par Spectroscopie UV- Visible, par Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR) et par Analyse élémentaire.



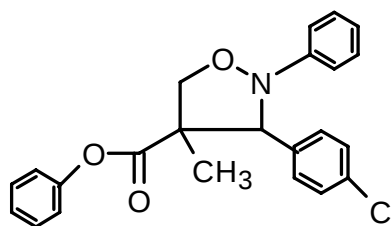
3-(4-chlorophenyl)- 2-phenyl 4-cyano isoxazolidine



3-(4-chlorophenyl)-2-phenyl-4-(N-phényl-carboxamide ) isoxazolidine



(8)



(9)

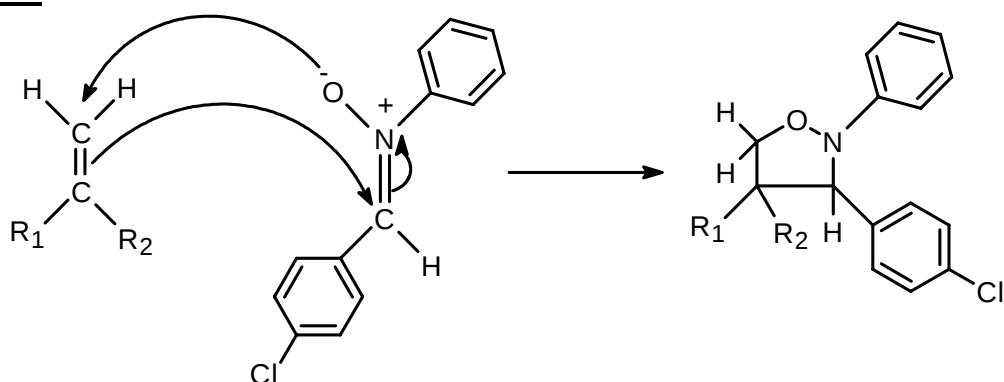
3-(4-chlorophenyl)-2-phényl  
4-( carboxylate de phényle) isoxazolidine

3-(4-chlorophenyl)-2-phényl -4-méthyl  
4-( carboxylate de phényle) isoxazolidine

## II-2 Mécanisme réactionnel

Le mécanisme proposé pour la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, entre le **C,4-chlorophényl N-phénylnitrone** et la série d'alcènes substitués est concerté selon deux voies possibles , comme illustré par le Schéma ci-dessous . Il est à noter, qu'on obtient soit l'isoxazolidine substitué en 5, soit un mélange des deux régioisomères ( en position 4 et 5). Le pourcentage de cycloadduit substitué en 4 augmente avec le caractère électroattracteur du substituant.

### Voie 1 :



### Voie 2 :

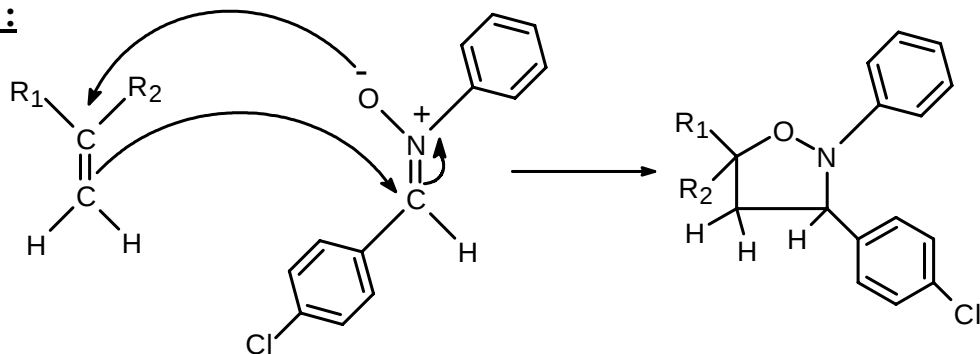


Schéma II-3

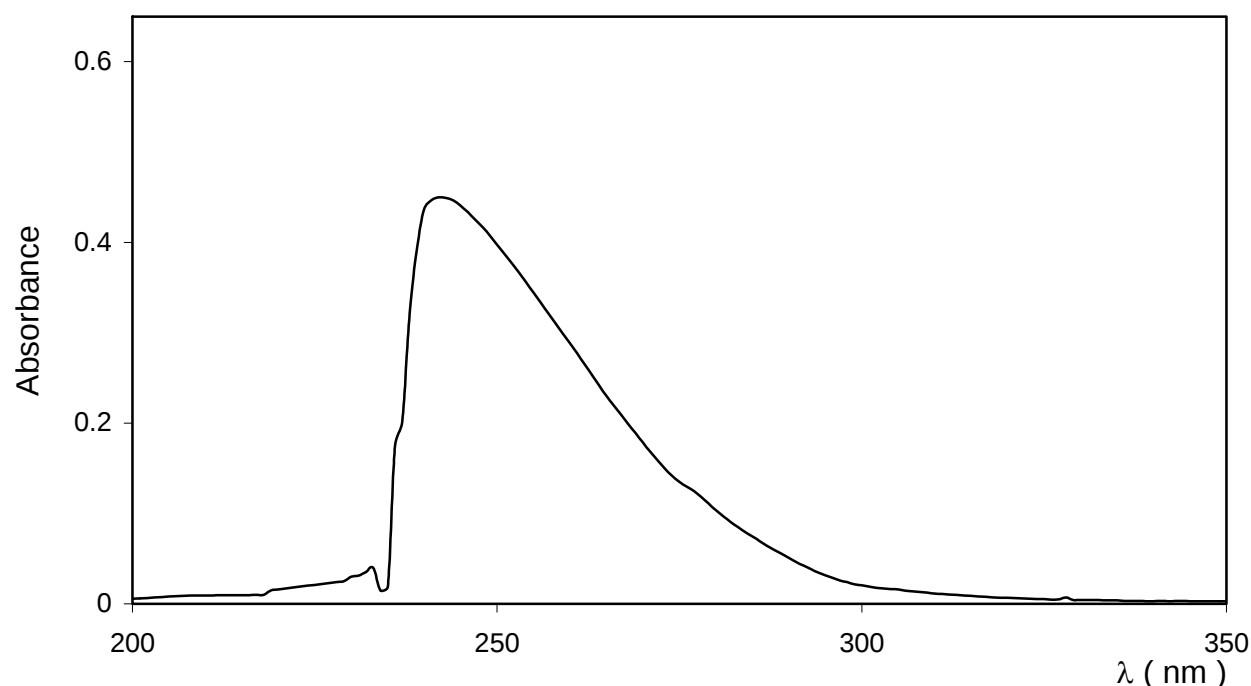
### II-3 Caractérisation des produits de cycloaddition

#### II-3-1 Etude par Spectroscopie UV- Visible

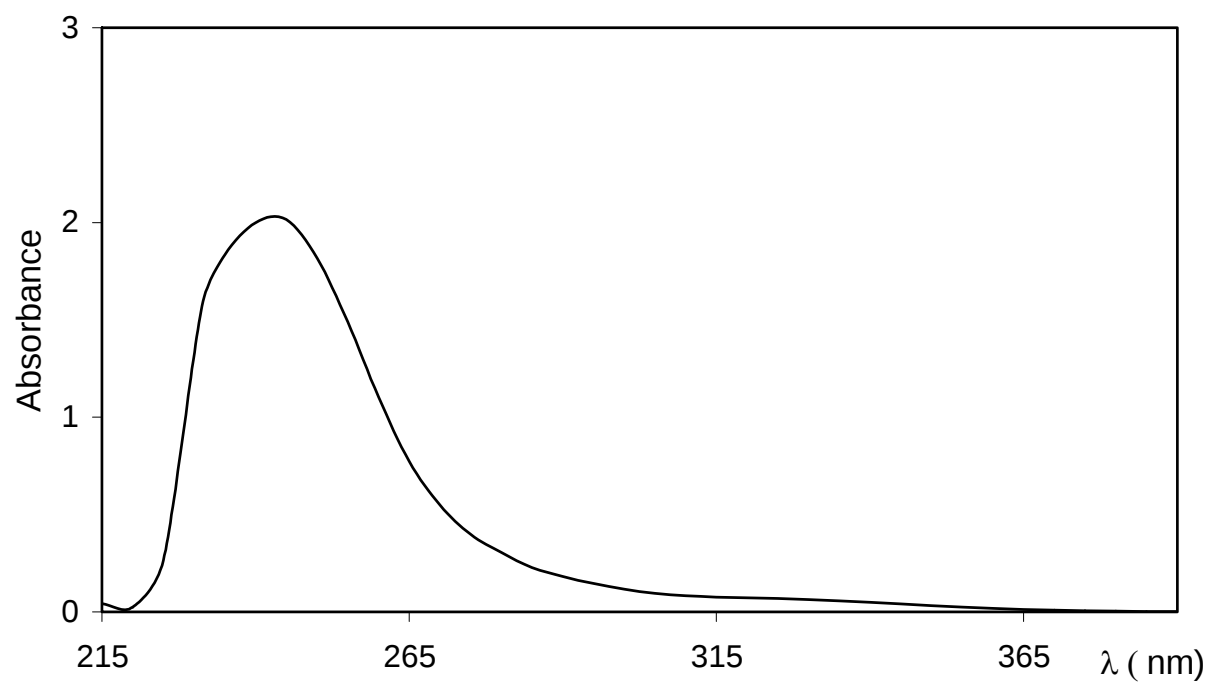
les Figures II-1 - II-4 représentent les spectres d'absorption UV- Visible des isoxazolidines et le tableau II-2 regroupe les caractéristiques des principales bandes observées ( $\lambda_{\max}$ ,  $\epsilon_{\max}$ ).

D'après les spectres UV- Visible des isoxazolidines (**6** - **9**) ( Figures II-1- II-4), une bande E intense vers 240 nm attribuée à la transition ( $\pi \longrightarrow \pi^*$ ) est observée.

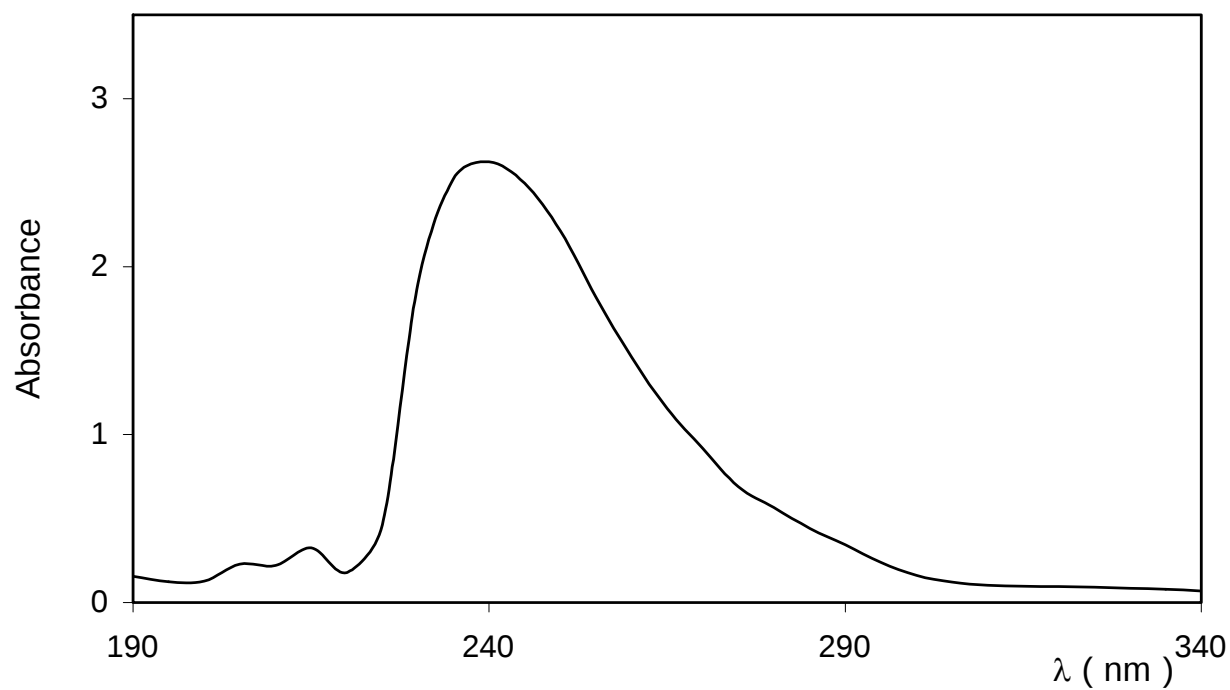
De plus, l'absence de la bande K due à la transition ( $\pi \longrightarrow \pi^*$ ) , caractéristique des nitrones, nous amène à penser que la réaction de cycloaddition dipolaire -1,3 a eu lieu.



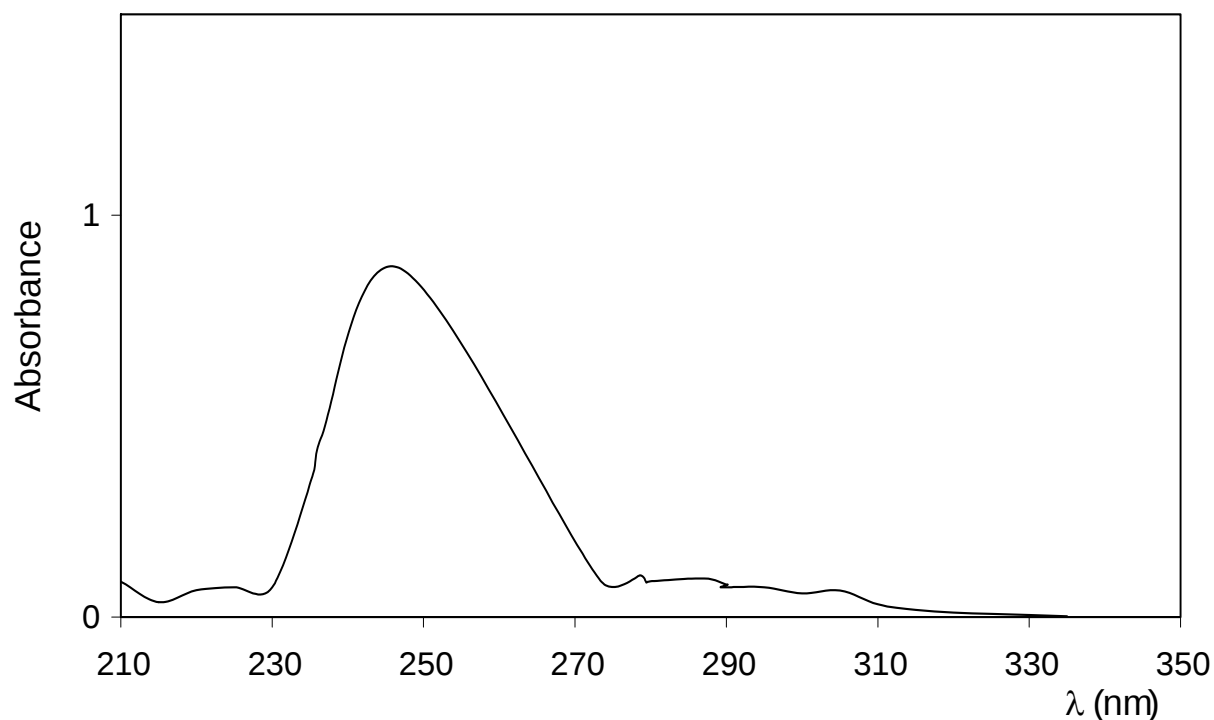
**FigureII-1** : Spectre UV- Visible de l'isoxazolidine (**6**) ( $5.10^{-5}$  mol/l)  
dans le Chloroforme



**Figure II-2 :** Spectre UV- Visible de l'isoxazolidine ( **7** ) ( $2,4 \cdot 10^{-4}$  mol/l) dans le dichlorométhane



**Figure II-3 :** Spectre UV- Visible de l'isoxasolidine ( **8** ) ( $2,8 \cdot 10^{-4}$  mol/l) dans le Dichlorométhane



**FigureII-4 :** Spectre UV- Visible de l'isoxazolidine ( 9 ) ( $10^{-4}$  mol/l) dans le chloroforme

**Tableau II-2 :** Valeurs de  $\lambda_{\text{max}}$  et de  $\epsilon_{\text{max}}$  des différentes isoxazolidines

|                                     |         |                                                                        |      |
|-------------------------------------|---------|------------------------------------------------------------------------|------|
| <b>L'isoxazolidine ( <u>6</u> )</b> | bande E | $\lambda_{\text{max.}}$ (nm)                                           | 242  |
|                                     |         | $\epsilon_{\text{max.}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}.\text{l}$ ) | 8800 |
| <b>L'isoxazolidine ( <u>7</u> )</b> | bande E | $\lambda_{\text{max.}}$ (nm)                                           | 240  |
|                                     |         | $\epsilon_{\text{max.}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}.\text{l}$ ) | 8900 |
| <b>L'isoxazolidine ( <u>8</u> )</b> | bande E | $\lambda_{\text{max.}}$ (nm)                                           | 245  |
|                                     |         | $\epsilon_{\text{max.}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}.\text{l}$ ) | 9320 |
| <b>L'isoxazolidine ( <u>9</u> )</b> | bande E | $\lambda_{\text{max.}}$ (nm)                                           | 247  |
|                                     |         | $\epsilon_{\text{max.}}$ ( $\text{mol}^{-1}.\text{cm}^{-1}.\text{l}$ ) | 8750 |

### **II-3-2 Etude par Spectroscopie Infrarouge à transformée de Fourier (FTIR)**

Les Figures II-5 – II-8 illustrent les spectres FTIR des isoxazolidines **6** – **9**. On peut noter l'absence de la bande d'absorption vers  $1540\text{ cm}^{-1}$ , due à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}=\text{N}$  de la fonction nitron. D'autre part, la bande d'absorption attribuée à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}-\text{N}$  apparaît vers  $1080\text{ cm}^{-1}$  [12].

Des pics centrés autour de  $1020\text{ cm}^{-1}$  et de  $1200\text{ cm}^{-1}$ , pourraient être attribués respectivement à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{N}-\text{O}$  et à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}-\text{O}$  [12, 13].

Le tableau II-3 regroupe les fréquences d'absorption caractéristiques des principaux groupements fonctionnels.

**Tableau II-3 :Fréquences d'absorption attribuées aux principales vibrations des groupements fonctionnels.**

| <b>Produits</b>   | $\gamma_{\text{C}-\text{N}}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\gamma_{\text{C}-\text{O}}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\gamma_{\text{N}-\text{O}}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\gamma_{\text{N}-\text{H}}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) | $\gamma_{\text{C}=\text{O}}$<br>( $\text{cm}^{-1}$ ) |
|-------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <b>(<u>6</u>)</b> | 1085                                                 | 1255                                                 | 1049                                                 | --                                                   | --                                                   |
| <b>(<u>7</u>)</b> | 1088                                                 | 1171                                                 | 1012                                                 | 3376                                                 | 1691                                                 |
| <b>(<u>8</u>)</b> | 1089                                                 | 1172                                                 | 1011                                                 | --                                                   | 1752                                                 |
| <b>(<u>9</u>)</b> | 1088                                                 | 1185                                                 | 1011                                                 | --                                                   | 1742                                                 |

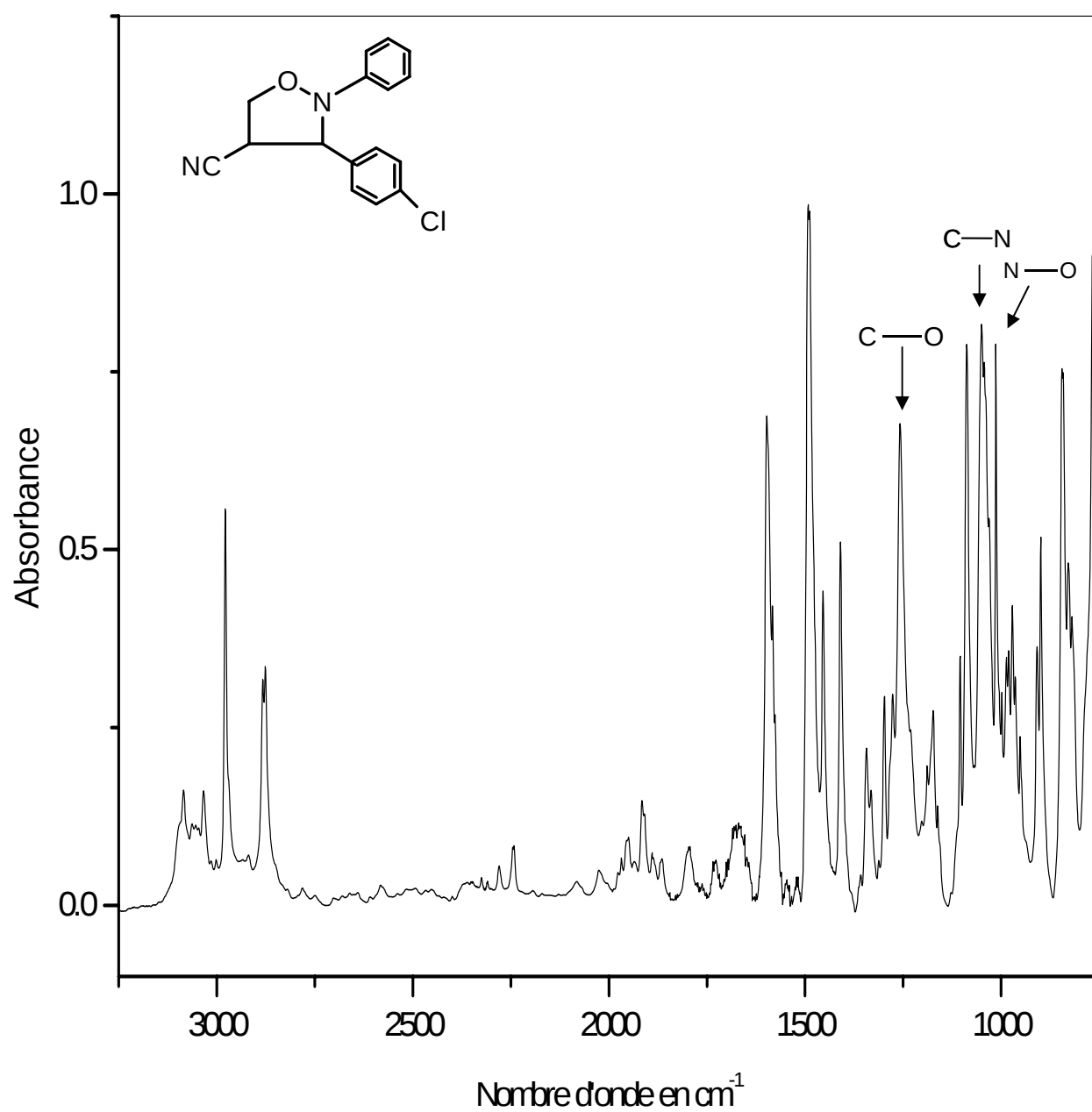


Figure II-5 Spectre infrarouge de l'isoxazolidine ( 6 )

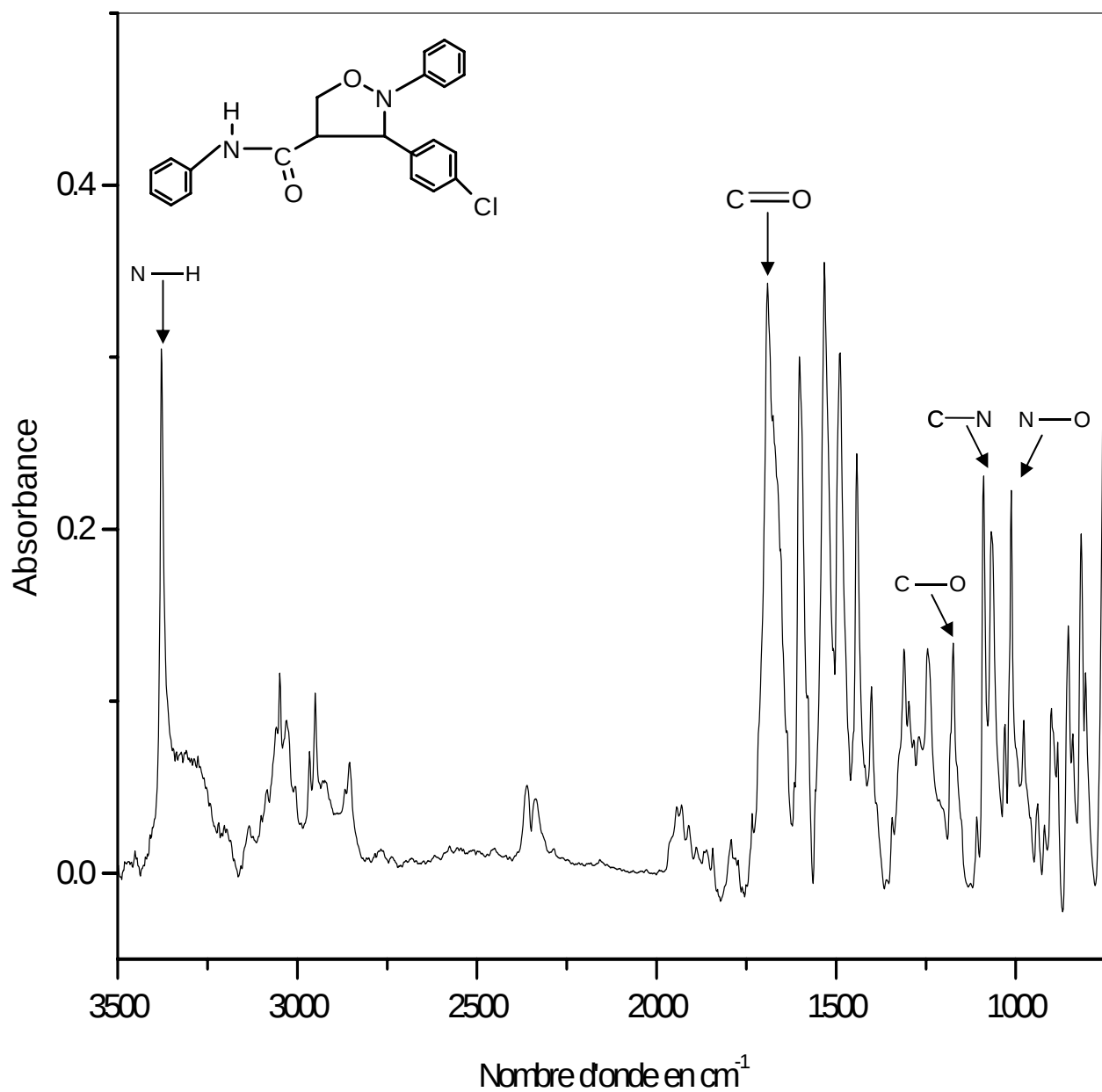


Figure II-6 Spectre infrarouge de l'isoxazolidine ( 7 )

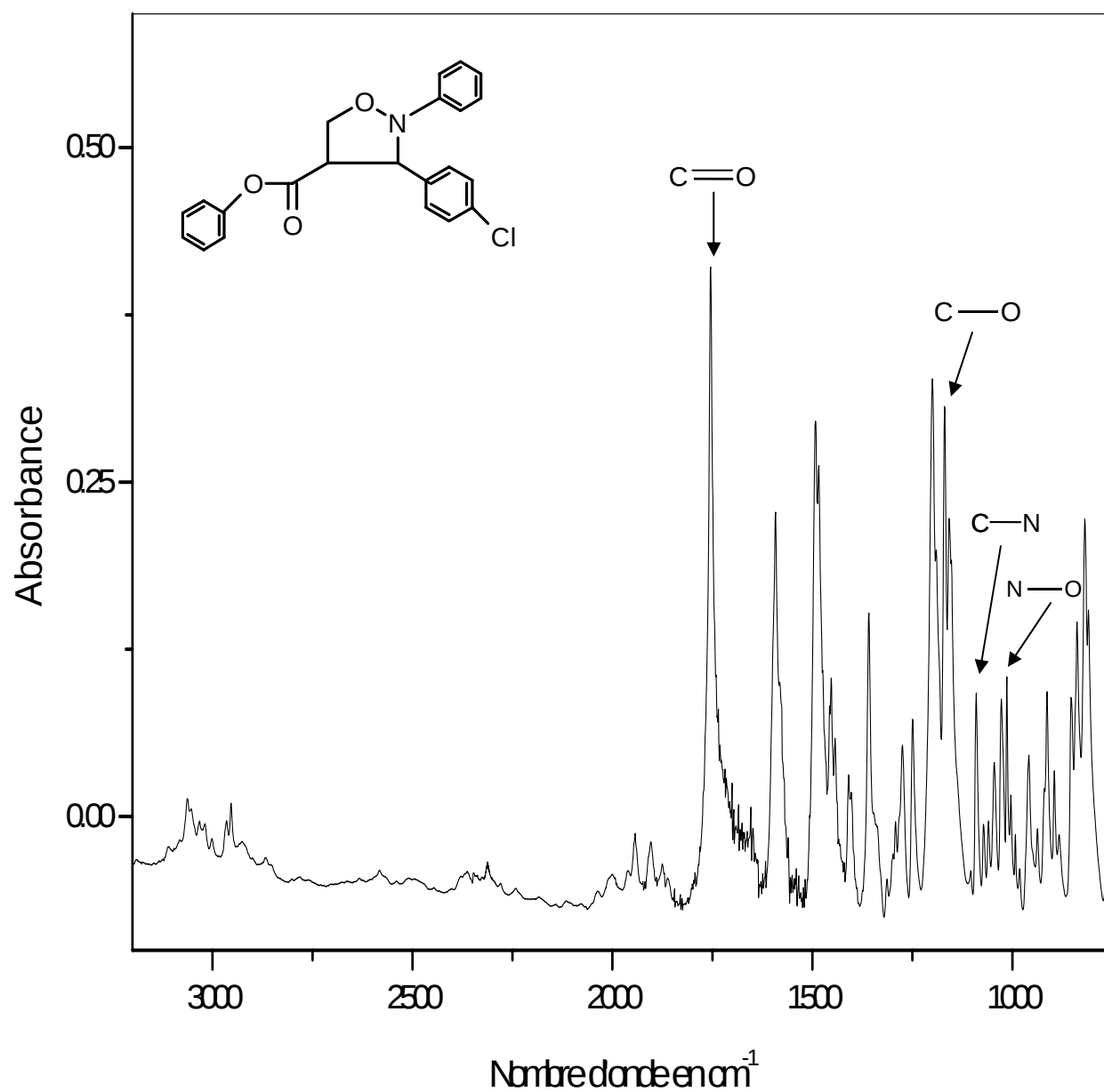


Figure II-7 Spectre infrarouge de l'isoxazolidine ( 8 )

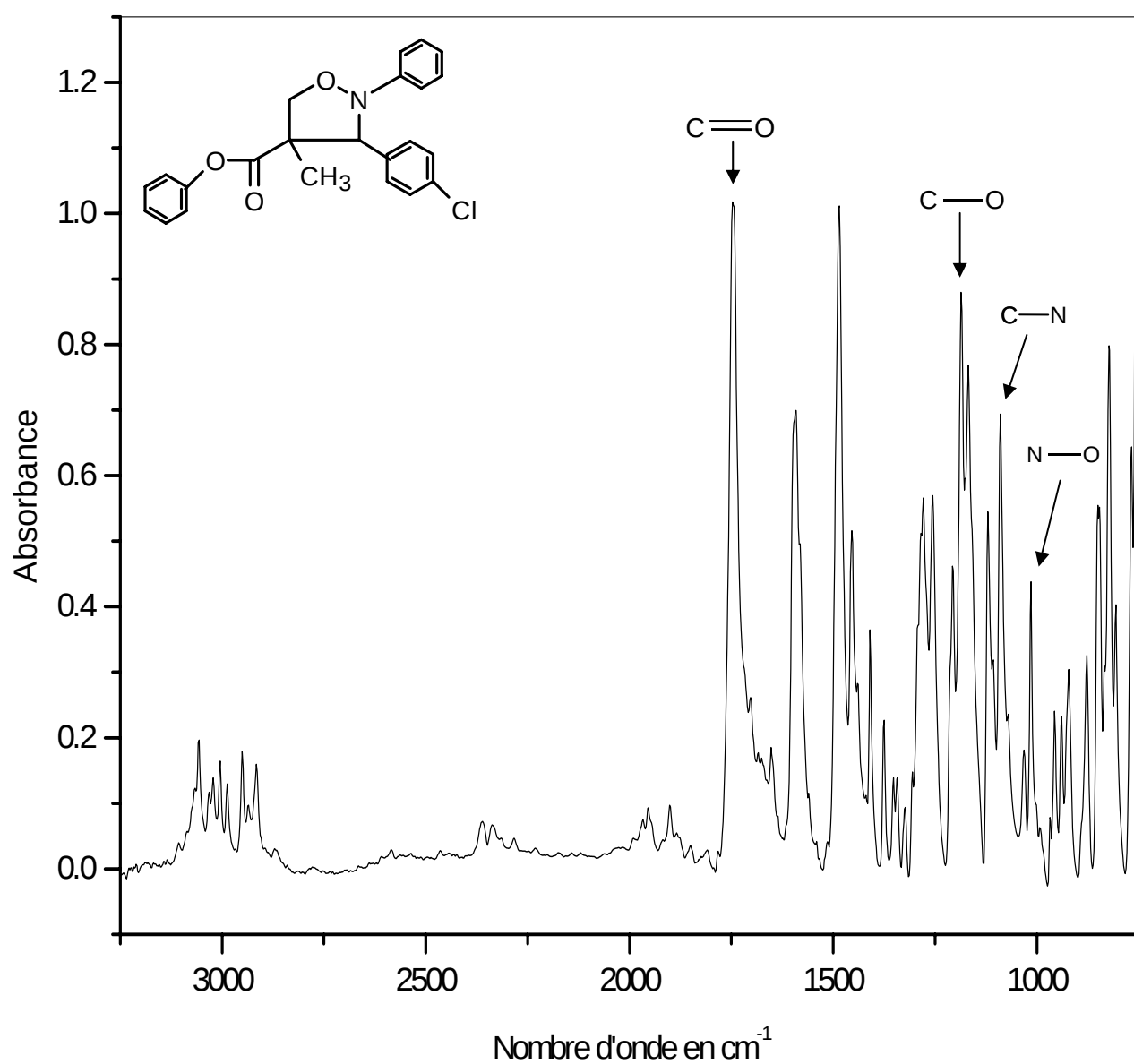


Figure II-8 Spectre infrarouge de l'isoxazolidine ( 9 )

**II-3-3 Analyse élémentaire**

Les cycloadduits ( 6 – 9 ) ont été soumis à un dosage du carbone, d'azote et d'hydrogène afin de confirmer la structure et la pureté de chacun de ces composés.

Le tableau ci-dessous regroupe les valeurs théoriques et expérimentales de la composition des atomes C, H et N.

**Tableau II-4 : Analyse élémentaire des composés ( 6 – 9 )**

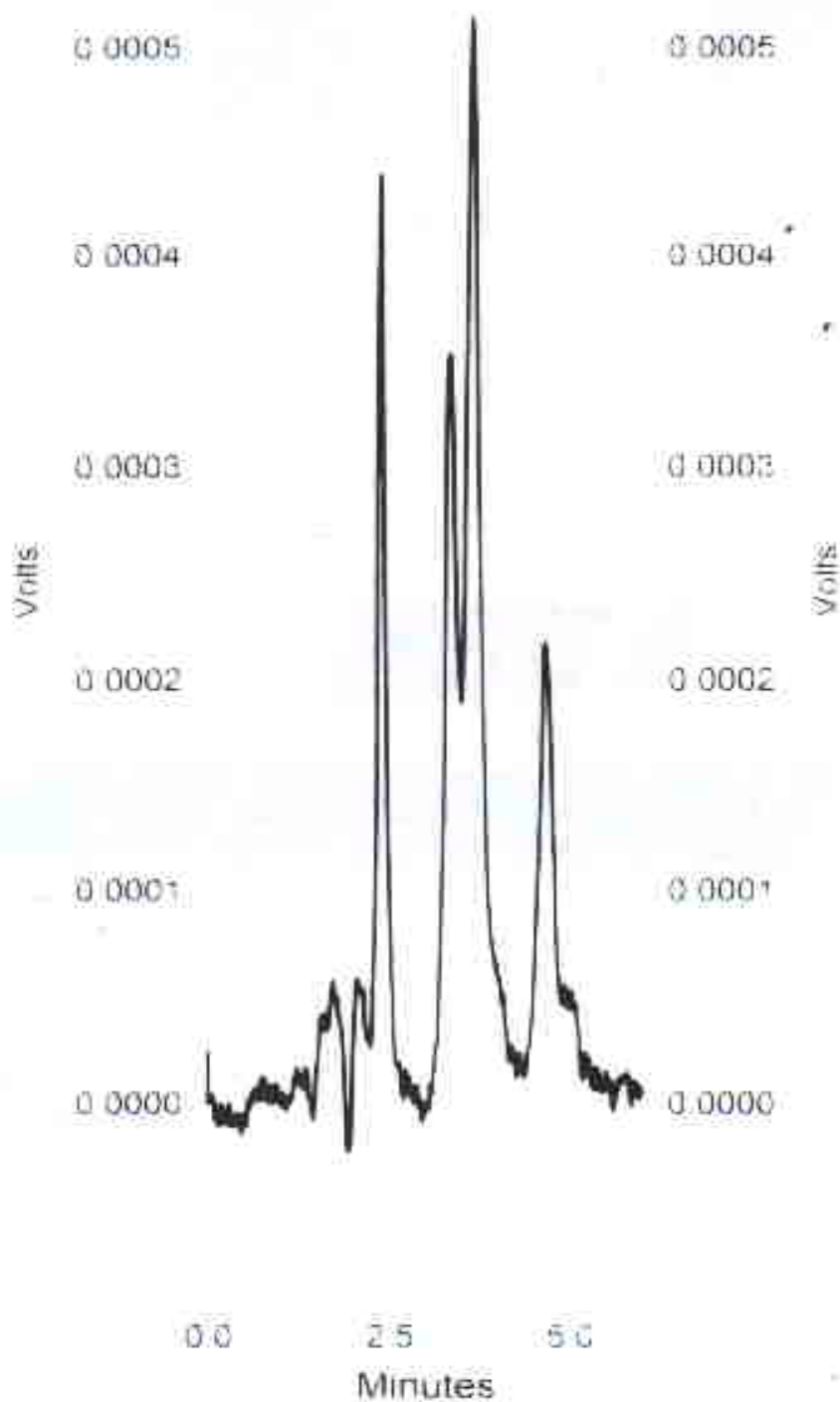
| Produits     | élément | Valeurs calculées (%) | Valeurs expérimentales (%) |
|--------------|---------|-----------------------|----------------------------|
| ( <u>6</u> ) | C       | 67.49                 | 67.24                      |
|              | H       | 4.56                  | 4.67                       |
|              | N       | 9.84                  | 10.02                      |
| ( <u>7</u> ) | C       | 69.74                 | 72.72                      |
|              | H       | 5.02                  | 6.28                       |
|              | N       | 7.40                  | 5.40                       |
| ( <u>8</u> ) | C       | 69.56                 | 69.07                      |
|              | H       | 4.74                  | 5.23                       |
|              | N       | 3.69                  | 2.64                       |
| ( <u>9</u> ) | C       | 70.14                 | 71.95                      |
|              | H       | 5.08                  | 5.36                       |
|              | N       | 3.56                  | 3.78                       |

D'après les valeurs du tableau II-4, on constate que les isoxazolidines **6**, **8** et **9** sont de pureté acceptable, alors que l'isoxazolidine **7** semble impur.

Une étude préliminaire par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) de l'isoxazolidine **6**, utilisant un mélange de solvant Acétonitile - Eau (75% - 25%) comme éluant et une colonne C18, nous a permis de mettre en évidence l'existence de quatre pics ( Figure II-9) , dus à la formation d'un mélange de quatre isomères dont les temps de rétention sont rassemblés dans le tableau II-5

**Tableau II-5** Valeurs des temps de rétention de l'isoxazolidine (**6**)

| Produits            | T <sub>R1</sub> (mn) | T <sub>R2</sub> (mn) | T <sub>R3</sub> (mn) | T <sub>R4</sub> (mn) |
|---------------------|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| ( <b><u>6</u></b> ) | 2.403                | 3.357                | 3.670                | 4.645                |



**Figure II-9 :** Chromatogramme de l'isoxazolidine 6 effectué par Chromatographie Liquide à Haute Performance ( HPLC)

***PARTIE C***  
***PARIE EXPERIMENTAL***

Dans cette partie, nous présenterons les modes opératoires de la synthèse des nitrones et des produits de cycloaddition.

Les points de fusion des produits synthétisés ont été mesurés à l'aide d'un appareil de type Büchi 512 à bain d'huile.

Les spectres UV- visible des nitrones ont été réalisés à l'aide d'un spectrophotomètre UV- visible de Marque SHIMADZU 1605.

Les spectres FTIR des produits synthétisés ont été analysés à température ambiante, sous forme de pastilles de KBr spectroscopique, à l'aide d'un appareil de marque NICOLET 550, piloté par un micro-ordinateur IBM P3202 et muni d'une unité de contrôle et d'acquisition OMNIC. Une résolution de  $2\text{ cm}^{-1}$  et un nombre de balayage égal à 60 ont été choisis comme paramètres de mesure.

L'analyse et le traitement des spectres FTIR obtenus ont été réalisés à l'aide du logiciel informatique GRAMS 386 ( Galactic Industries Corporation, version 3.01 B) .

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  réalisés en solution dans le DMSO deutérié à 200 MHZ ont été effectués sur un appareil de type Bruker AC 200.

Les déplacements chimiques sont indiqués en ppm par rapport au tétraméthylsilane servant d'étalon inerte, les constantes de couplage en Hz et les abréviations utilisées dans la description des spectre sont : s, singulet ; d, doublet ; m, multiplet.

Les mesures R-X ont été effectuées sur un diffractomètre Enraf-Monius CAD4, utilisant une radiation monochromatique  $\text{MoK}\alpha$  à 298 K.

Les analyse élémentaires ont été effectuées par :

le Service Commun de Microanalyse de l'Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'aix Marseille à la Faculté des sciences et Techniques de Saint Jérôme.

Le Centre de Recherche d'Analyse Physico-chimique ( C.R.A.P.C) de l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene (U.S.T.H.B), Bab Ezzouar , Alger .L'appareil est de type Perkin-Elmer.

L'analyse par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) est réalisée à l'aide d'un Chromatographe de Marque SHIMADZU LC-10AT VP en utilisant une colonne C-18 et le mélange de solvant Acétonitrile-Eau (75%-25%) comme éluant.

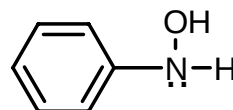
**I-Synthèse des nitrones :**

Les nitrones ont été préparés par condensation de la N-phénylhydroxylamine avec les dérivés du benzaldéhyde.

**♦ Préparation de la N-phénylhydroxylamine :**

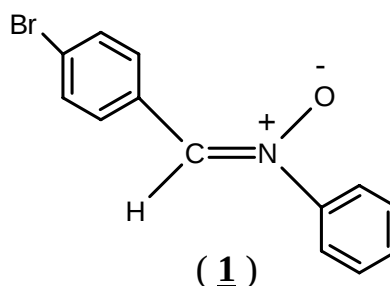
A une solution de 5g de chlorure d'ammonium dans 160 ml d'eau et 10g de nitrobenzène, on ajoute par petites quantités 12g de zinc en poudre. Le mélange est sous agitation pendant 15 minutes, tout en contrôlant la température afin que celle-ci ne dépasse pas 60°C. La solution est filtrée à chaud, le filtrat est traité par extraction avec le diéthyldéther. La phase organique est séchée sur carbonate de sodium anhydre. Après avoir évaporé le solvant, on obtient 8 g de N-phénylhydroxylamine <sup>[14]</sup>

**Rdt** = 70 % , **Pf** = 81°C

**I-1 Synthèse du C, 4- bromo phényl N- phenylnitrone (1)**

A une solution de 4 g ( $3.66 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-phénylhydroxylamine dans 100 ml d'éthanol, on ajoute 6.78 g ( $3.66 \cdot 10^{-2}$  mole) de 4-bromobenzaldéhyde. Le mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Après un repos prolongé (24 heures) à l'abri de la lumière, on filtre la solution, le nitrone **1** est obtenu sous forme d'un solide blanc. Le nitrone une fois séché, est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

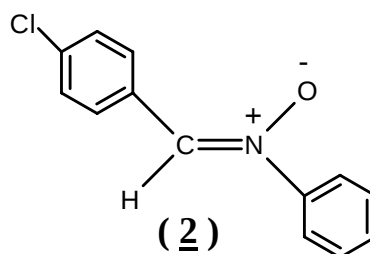
**Rdt** = 62.2 %      **Pf** = 159 - 160 °C



**I-2 Synthèse du C, 4- chloro phényl N- phénylnitrone (2)**

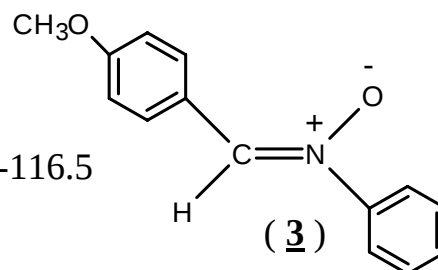
A une solution de 5.13 g ( $4.7 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-phénylhydroxylamine dans 100 ml d'éthanol , on ajoute 6.62 g ( $4.7 \cdot 10^{-2}$  mole) de 4-chlorobenzaldéhyde ;le mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures) à l'abri de la lumière, on filtre la solution, le nitrone **2** est obtenu sous forme d'aiguilles . Le nitrone une fois séché, est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

**Rdt** = 63.66 %      **Pf** = 154-155 °C

**I-3 Synthèse du C, 4-methoxy phényl N- phénylnitrone (3)**

A une solution de 8.3 g ( $7.6 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-phénylhydroxylamine dans 100 ml d'éthanol , on ajoute 10.35 g ( $7.6 \cdot 10^{-2}$  mole) de 4-methoxybenzaldéhyde ; le mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures) à l'abri de la lumière, on filtre la solution, le nitrone **3** est obtenu sous forme de cristaux de couleur jaune .Le nitrone une fois séché, est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

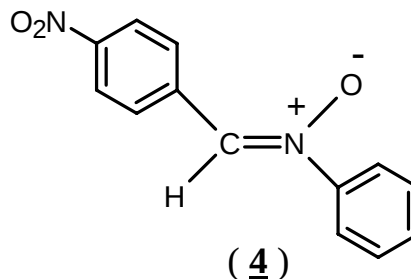
**Rdt** = 57.96 % ; **Pf** = 113-114 °C, litt<sup>[15]</sup>. 115,8-116.5

**I-4 Synthèse du C, 4- nitrophényl N- phénylnitrone (4)**

A une solution de 4.16 g ( $3.8 \cdot 10^{-2}$  mole) de N-phénylhydroxylamine dans 100 ml d'éthanol , on ajoute 5.76 g ( $3.8 \cdot 10^{-2}$  mole) de 4-nitrobenzaldéhyde ;le

mélange est porté à reflux pendant 6 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures) à l'abri de la lumière, on filtre la solution, le nitrone **4** est obtenu sous forme d'un solide de couleur jaune. Le nitrone une fois séché, est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

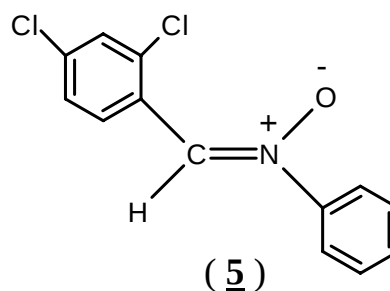
**Rdt** = 61.86 % ; **Pf** = 187-188 °C, litt<sup>[15]</sup>. 186,5°C



### **I-5 Synthèse du C, 2,4- dichloro phényl N- phenylnitrone ( 5 )**

A une solution de 8.47g ( $8.10 \cdot 10^{-2}$  mole ) de N-phénylhydroxylamine dans 100 ml d'éthanol , on ajoute 13.59g ( $8.10 \cdot 10^{-2}$  mole) de 2,4-dichlorobenzaldehyde ; le mélange est porté à reflux pendant 24 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures) à l'abri de la lumière, on filtre la solution, le nitrone **5** est obtenu sous forme d'un solide de couleur marron. Le nitrone une fois séché, est purifié par recristallisation dans l'éthanol.

**Rdt** = 41.36 % ; **Pf** = 79-80 °C

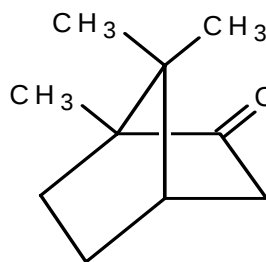


#### ➤ **Solvants utilisés :**

- Toluène ( Fluka ,99.5%)
- L'éthanol ( Fluka, 95%)
- Dichlorométhane ( Prolabo, 99.5%)
- Diéthyl éther ( Fluka, 99.5)
- Ether de pétrole (Prolabo,40-60 °C)
- Méthanol spectroscopique

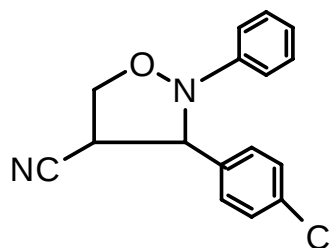
➤ **Produits utilisés**

- Camphre ( Cheminova 98 %)
- Nitrobenzène ( Fluka 99% )
- 4-Bromobenzaldehyde ( Fluka 98 %)
- 4-Chlorobenzaldehyde ( Fluka 98 %)
- 4-Méthoxybenzaldehyde ( Fluka 1,12 Kg/l)
- 4-Nitrobenzaldehyde ( Fluka >99 %)
- 2,4-Dichlorobenzaldehyde ( Fluka 97 %)
- Zinc en poudre ( Merck, 98 %)
- Chlorure d'ammonium (  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ) (Fluka, 98%)
- Sulfate de sodium (  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ) ( Lobosi )

**II- Action du C, 4-chlorophényl N phényl nitron sur une série d'alcènes:****II-1 Action sur l'acrylonitrile**

A une solution de 1 g ( $4.33 \cdot 10^{-3}$  mole) de nitron **2** dans 50 ml de toluène, on ajoute 0.23g ( $4.33 \cdot 10^{-3}$  mole) d'acrylonitrile dans 50 ml de toluène ; le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures), on chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 0.37 g d'un solide blanc. Le cycloadduit une fois séché, est purifié par recristallisation dans un mélange de solvants (20% dichlorométhane et 80 % pentane).

**Rdt** = 30 % ; **Pf** = 112 - 113 °C

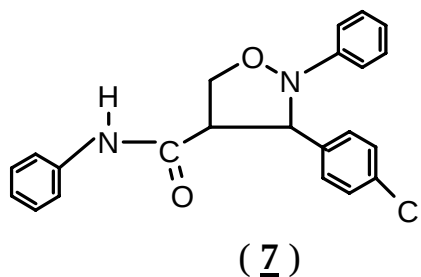


( 6 )

**II-2 Action sur le phénylacrylamide**

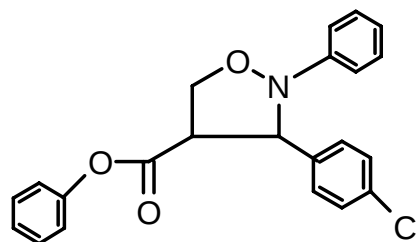
A une solution de 0.6g ( $2,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de nitrone 2 dans 50 ml de toluène, on ajoute 0.4g ( $2,6 \cdot 10^{-3}$  mole) de phénylacrylamide dans 50 ml de toluène ; le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures), on chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 0.46 g d'un solide de couleur marron. Le cycloadduit une fois séché, est purifié par recristallisation dans un mélange de solvants (20% dichlorométhane et 80 % pentane).

**Rdt** = 45 % ;    **Pf** = 107-108 °C

**II-3 Action sur l'acrylate de phényle**

A une solution de  $4,33 \cdot 10^{-3}$  mole de nitrone 2 dans 50 ml de toluène, on ajoute  $4,33 \cdot 10^{-3}$  mole d'acrylate de phényle dans 50 ml de toluène ; le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures), on chasse le solvant sous pression réduite. On obtient un liquide visqueux qui sera traité à chaud par un mélange de solvants (70 % pentane et 30% éther de pétrole).Après refroidissement ( 48 heures), on obtient 0.68g d'un solide de couleur jaune. Le cycloadduit une fois séché, est purifié par recristallisation dans un mélange de solvants (20% dichlorométhane et 80 % pentane).

**Rdt** = 42%    **Pf** = 94 - 96 °C

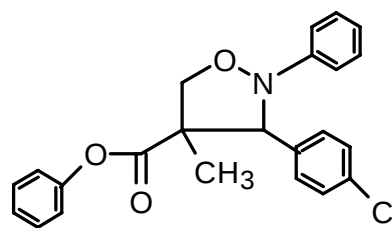


( 8 )

#### II-4 Action sur le méthacrylate de phényle

A une solution de 1g ( $4.33 \cdot 10^{-3}$  mole) de nitroène 2 dans 50 ml de toluène, on ajoute 0.7g ( $4.33 \cdot 10^{-3}$  mole) de méthacrylate de phényle dans 50 ml de toluène ; le mélange est porté à reflux pendant 12 heures. Après un repos prolongé ( 24 heures), on chasse le solvant sous pression réduite. On obtient 0.7g d'un solide blanc. Le cycloadduit une fois séché, est purifié par recristallisation dans un mélange de solvants (20% dichlorométhane et 80 % pentane).

**Rdt** = 39 % ;    **Pf** = 144 - 145 °C



( 9 )

➤ **Solvants utilisés :**

- Toluène ( Fluka ,99.5%)
- Dichlorométhane ( Prolabo, 99.5%)
- Pentane ( Fluka ,99.5%)
- Acétone ( Fluka ,99.5%)
- Acétate d'éthyle ( Fluka ,99.5%)
- Chloroforme ( Fluka , Spectroscopique)

➤ **Alcènes utilisés**

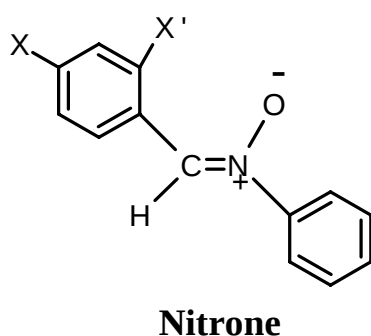
- Acrylonitrile ( Fluka , 99.5%, distillé )
- Phénylacrylamide ( Aldrich 99 % )
- Acrylate de phényle ( Lancaster 98 %)
- Méthacrylate de phényle ( Aldrich 90 %)

# *CONCLUSION*

## Conclusion

Dans la première étape de notre travail, nous avons tenté de synthétiser un cétonitrone, par condensation du camphre avec la N-phénylhydroxylamine, pour l'utiliser comme intermédiaire dans la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, pour l'obtention d'un produit naturel. La synthèse du cétonitrone par cette méthode n'a pas aboutie, à cause de l'encombrement stérique du camphre.

D'autre part, une série de nitrones a été synthétisée par condensation de la N-phénylhydroxylamine avec les dérivés du benzaldéhyde.



X = Br , X' = H

X = Cl , X' = H

X = CH<sub>3</sub>O , X' = H

X = NO<sub>2</sub> , X' = H

X = Cl , X' = Cl

L'étude spectroscopique des nitrones par UV - Visible, par FTIR et par RMN <sup>1</sup>H, a permis d'identifier leurs structures.

Une étude structurale par diffraction des rayons-X a montré que les nitrones **C, 4-chlorophényl N-phénylnitron** et **C, 4-méthoxyphényl N-phénylnitron** se présentent sous forme d'un seul stéréoisomère **Z**.

Dans la seconde partie de ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux hétérocycles à cinq chaînons, par une réaction de cycloaddition dipolaire-1,3 et cela, par action du **C,4-chlorophényl N-phénylnitron** sur une série d'alcènes

substitués, tels que l'acrylonitrile, le N-phénylacrylamide, l'acrylate de phényle et le méthacrylate de phényle, pour donner des isoxazolidines.

L'analyse par spectroscopie UV-Visible des isoxazolidines, montre une bande E intense vers 240 nm attribuée à la transition ( $\pi \longrightarrow \pi^*$ ).

L'analyse par spectroscopie infrarouge montre l'absence de la bande d'absorption vers  $1540\text{ cm}^{-1}$ , due à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}=\text{N}$  de la fonction nitro et l'apparition d'une bande d'absorption attribuée à la vibration d'élongation de la liaison  $\text{C}-\text{N}$  vers  $1080\text{ cm}^{-1}$ .

L'analyse élémentaire montre que les isoxazolidines **6**, **8** et **9** sont de pureté acceptable.

Une étude préliminaire par Chromatographie Liquide à Haute Performance (HPLC) de l'isoxazolidine **6**, nous a permis de déterminer le nombre d'isomères.

Les travaux de recherche futurs porteront sur la séparation des stéréo-isomères issus de la réaction de cycloaddition dipolaire-1,3, ainsi que l'étude des effets biologiques de ces isomères.

**Bibliographie**

- [1]- M.J. KAMLET, L.A.KAPLAN, J.Org.Chem., **(1956)**, **22**, 576-578.
- [2]-M. HEINENBERG, H. RITTER, Macromol. Chem. Phys., **(2000)**, 1792-1805.
- [3]- R.M. SILVERSTEIN, G.C. BASSLER, T.C. MORRILL, « Identification spectrométrique de composés organiques », Traduction de la 5<sup>e</sup> édition, John Wiley & Sons, Inc **(1991)**.
- [4]- FOLTING et al . Acta Cryst . **(1964)**, 1263
- [5]- BOYD et BOYD, J.Phys.Chem , **(1994)**, **98**, 11705
- [6]- Y. LIU, X.Wang, Y.-M.LIU, G.-Z.XU, Jiegou Huaxue, **(1990)**, **9**, 87.
- [7]- D.CHRISTENSEN, K.A. JORGENSEN, R.G. HAZELL, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **(1990)**, **9**, 2391-2397.
- [8]- Y. LIU, X.WANG, B.chen.G.XU, Jiegou Huaxue, **(1987)**, **6 (1)**, 17-19.
- [9]- D. DROUARD, S. PY, M.T. AVERBUCH, C. PHILOUZ, Y. VALLEE, Acta Cryst, **(2001)**, C57, 1079-1080.
- [10]- K.G. JENSEN, B. Jerslev, Acta Cryst, **(1969)**, B52, 916-925
- [11]- H.M.I. OSBORN, N. GEMMELL, L.M. HARWOOD, J. Chem. Soc., Perkin Trans. **1**, **(2002)**, 2419-2438.
- [12]-S. IWASA, H. MAEDA, K. NISHIYAMA, S.TSUSHIMA, Y. TSUKAMOTO, H. NISHIYAMA, Tetrahedron, **(2002)**, **58**, 8281-8287.
- [13]- M. CACCIARINI, F.M. CORDERO, C. FAGGI, A. GOTI, Molecules, **(2000)**, **5**, 637-647.
- [14]- B.S. FURNISS, A.J. HANNAFORD, P.W. G. SMITH, A.R. TATCHELL, VOGEL'S, Longman Groupe UK Limited **(1989)**, 955.
- [15]- A. ZEGHDAOUI, Thèse de doctorat à l'université de droit, d'économie et des sciences d'Aix Marseille III, **(1995)**.

**Bibliographie**

- [1]- A. PADWA, ed. "1,3 dipolar cycloadditions", Wiley and Sons, New York **(1984)**, vol **1**, 291-392.
- [2]- A. ZEGHDAOUI, Thèse de doctorat à l'université de droit, d'économie et des sciences d'Aix Marseille III, **(1995)**.
- [3]- M.O. JANUARIO-CHARMIER, Thèse de doctorat à l'université Blaise pascal Clermont-Ferrand, U.F.R. Recherche scientifique et technique, **(1993)**.
- [4]- E.J. FARNEFELD, A.J. PIKE, J. Org. Chem., **(1979)**, **44**, 835-839.
- [5]-a) J.J. TUFARIELLO, G.E. LEE, O.A. SENARATNE, M. AL-NURI, Tetrahedron Lett., **(1979)**, 4359-4362.
- b) J.J. TUFARIELLO, D.J.P. PINTO, A.S. MILOWSKY, D.V. REINHARDT, Tetrahedron Lett., **(1987)**, Vol. **28**, **45**, 5481-5484.
- [6]- J. HAMER, A. MACALUSO, Chem. Rev., **(1964)**, **64**, 473 .
- [7]- P. PFEIFFER, Annalen., **(1916)**, **72**, 411.
- [8]- K.B.G. TORSSELL, "Nitril Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis", VCH Publishers, **(1987)**, 75-94.
- [9]- J. THESING. W. SIRRENBURG, Chem. BER., **(1958)**, **91**, 1978-1980.
- [10]- K. FOLTING, W.N. LIPSCOMB, B. JERSLEV, Acta. Chem. Scand., **(1963)**, 2138.
- [11]- J. BJORGO, D.R. BOYD, D.C. NEIL et W.B. JENNINGS, J. Chem. Soc., Perkin I., **(1977)**, 254-259.
- [12]- F. BARROW, F.J. THORNEYCROFT, J. Chem. Soc., **(1939)**, 773.
- [13]- N. TAKLA, A. SALAMA, J. Chem. Soc. (C), **(1969)**, 2511.
- [14]- S. FRANCO, F.L. MERCHAN, P. MERINO, T. TEJERO, Synth. Commun., **(1995)**, **25**, 2275-2284.
- [15]- R. ZSCHIESCHE, H.V. REISSIG, Tetrahedron Lett., **(1988)**, **29**, 1685-1686.
- [16]- S.I. MURAHACHI, H. MITSUI, T. SHIOTA, T. TSUDA, S. WATANABE, J. Org. Chem., **(1990)**, **55**, 1736-1744.

- [17]-D.CHRISTENSEN, K.A.JORGENSEN, J.Org.Chem., **(1989)**, **54**, 126-131.
- [18]-J.J. TUFARILLO, G.E. LEE, J. Am. Chem. Soc., **(1980)**, **102**, 373-374.
- [19]-G.R. DELPIERRE, M.Q. LAMCHEN, Quart. Rev., **(1965)**, **19**, 329.
- [20]- H.E. DE LA MAR, G.M. COPPINGER, J. Org. Chem., **(1963)**, **28**, 1068.
- [21]- S.I. MURAHACHI, T. SHIOTA, Tetrahedron Lett., **(1987)**, **28**, 2383.
- [22]-R.W. MURAY, Magnetic Resonance in Chemistry, **(1991)**, **29**, 962-968.
- [23]-J.W. GORROD, N.J. GOODERHAM, Arch. Pharm. (Weinheim), **(1986)** ,  
**319**, 261.
- [24]- D. CHRISTENSEN, K.A. JORGENSEN, J. Org. Chem., **(1989)**, **54**, 126.
- [25]-D. R.BOYD, P.B. COULTER, N.D. CHARMA, W.B. JENNINGS, V.E.  
WILSON, Tetrahedron Lett., **(1985)**, **26**, 1673.
- [26]- Y. OGATA, Y. SAWAKI, J. Am. Chem. Soc., **(1973)**, **95**, 4687.
- [27]- T.D. LEE, J.F.W. KEANA, J. Org. Chem., **(1976)**, **41**, 3237.
- [28]-R. BONNETTI, R.F.C. BROWN, V.M.CLARC, I.O.SUTHERLAND, A.TODD,  
J.Chem.Soc. **(1959)**, 2094.
- [29]-R.KREHER, H.MORGENSTERN, Chem. Über., **(1982)**, **115**, 2679.
- [30]-G.E. UTZINGER, Liebigs. Ann., ( **1943**), **50**, 556.
- [31]-W.H. RESTETTER, T.R.GADEK, J.P.TANE, W.FROST, J.Ann. Chem. Soc.,  
**(1979)**, **101**, 2228.
- [32]-G.E. UTZINGER, R.A. REGENASS, Helv. Chem. Acta., **(1954)**, **37**, 1885-1892.
- [33]-D.ST.C. BLACK, V. MCLARK, R.S. THAKUR, LORD TODD, J. Chem. Soc.,  
Perkin I **(1976)**, 1951.
- [34]- R.BEHREND, K.LEUTCHS, Liebigs. Ann., **(1890)**, **257**, 223.
- [35]-H. RUPE, R. WITTEWER, Helv. Chem. Acta., **(1922)**, **5**, 217.
- [36]-J. THESING, H. MAYER, Chem. Ber., **(1956)**, **89**, 2159.
- [37]- R. BEHREND, E. KÖNIG, Liebigs. Ann., **(1891)**, **263**, 191.
- [38]-H. MITSUI, S.I. ZENKI, T. SHIOTA, S.I. MURAHASHI, J. Chem. Soc., Chem.  
Commun., **(1984)**, 874.
- [39]-C.E.GRIFFIN, N.F.HIPFINGER, B.L. SHAPIRO, Tetrahedron, **(1965)**, **21**, 2735.

- [40]-P. ERLICH, F. SACHS, Chem. Ber., **(1899)**, **32**, 2341.
- [41]-F. KROHNKE, Chem. Ber., **(1938)**, **71**, 2584.
- [42]- S.I. MURAHASHI, et al, Tetrahedron Lett, **(1983)**,1049.
- [43]-F. NERDEL, H. HULDSCHINSKY, Chem. Ber., **(1953)**, **86**, 1005.
- [44]-P.A.S.SMITH, J.E.ROBERTSON, J. Am. Chem. Soc., **(1962)**, 1197.
- [45]- F. KROHNKE, ANGEW, Chem., **(1963)**, **75**, 181.
- [46]-R.C. AZZAZM, Pro. Egypt. Acad. Soc., **(1953)**, **9**, 89.
- [47]-J.E. UTZINGER, F.A. REGENASE, Helv. Chem. Acta., **(1954)**, **37**, 1892.
- [48]-F. NERDEL, I. HULSCHISKY, Ber., **(1953)**, **86**, 1005.
- [49]-M.F. HAWTHORNE, D.D. STRAHM, J, Org. Chem., **(1957)**, **22**, 1263.
- [50]-N.F. HEPFINGER, C.E. GRIFFIN, Tetrahedron Lett., **(1963)**, **21**, 1365.
- [51]-A.H. WRAGG, T.S. STEVENS, J. Chem. Soc., **(1959)**, 461.
- [52]-P.A.S. SMITH, J.E. ROBERTSON, J. Am. Chem. Soc., **(1962)**, **84**, 1197.
- [53]-A.W. JOHNSON, J. Org. Chem., **(1963)**, **28**, 252.
- [54]- J.E. UTZINGER, Ann., **(1944)**, **50**, 556.
- [55]-J. THECHING, W. SIRRENBURG, Ber., **(1959)**, **92**, 1748.
- [56]- J.THECHING, W.SIRRENBURG, Ber., **(1958)**, **91**, 1979.
- [57]-R. BONNETTI, R.F.C. BROWN, V.M. CLARK, I.O. SUTHERLAND, A. TODD, J. Chem. Soc., **(1959)**, 2094.
- [58]-O. EXNER, Collection Czech, Chem.Comm., **(1951)**, **16**, 238; Chem. Abst., **(1953)**, 47, 5884.
- [59]-N.A. LEBEL, G.M.J.SLUSARCZUK, L.A.SPURLOK, J. Am. Chem. Soc., **(1962)**, **84**, 4360.
- [60]- J. THESING, H. MAYER, Ann., **(1957)**, **609**, 46.
- [61]-N.G. CLARKE, E.CAWKILL, Tetrahedron Lett., **( 1975)**, 2717.
- [62]-M.LM. PENNINGS, D.N. REINHOUDT, S. HARKEMA, G.J. VAN HUMMEL, J.Org.Chem., **(1982)**, **47**, 4419.
- [63]-G.E. UTZINGER, F.A. REGENASS, Helv. Chem. Acta., **(1954)**, **37**, 1892.

- [64]-L.A. NEIMAN, S.V. ZHUKOVA, Zh. Org. Khim., **(1974)**, **10**, 2175; Tetrahedron Lett., **(1973)**, 499.
- [65]-A.R. KATRITZKY, M. LAGOWSKI, "Chemistry of the heterocyclic N-Oxides", Academic press., London, **(1971)**.
- [66]-L.I. SMITH, Chem.Rev., **(1938)**, **23**,222.
- [67]-O.H. WEELER, P.H. GORE, J. Am. Chem. Soc., **(1956)**, **78**, 3363.
- [68]-V. BALIAH, V. CHANDRASEKHARAN NAIR, J.Indian.Chem.Soc., **(1989)**, **66**, 42-44.
- [69]-GOLDSTEIN, SOLO, DHAINAUT, A. TIZOT, A. RAIMAUD, E. LOCKHART, B. LESTAGE, PIERRE, "Nouveaux piègeurs de radicaux libres", 68<sup>eme</sup> Congrès de l'Acfas., **(2000)**.
- [70]-R.T. COUTTS, K.W. HINDMARSH, G.E. MYERS, Can. J. Chem., **(1970)**, **48**, 2392-2394.
- [71]-J.J.TUFARIELLO, G.B.MULLEN, J. Am. Chem. Soc., **(1978)**, **100**, 3638.
- [72]-A. DONDONI, G. DE LATHAUWER, D. PERRONE, Tetrahedron Lett., **(2001)**, **42**, 4819-4823.
- [73]-F.A. CAREY, R.J. SUNDBERG, Chimie Organique Avancé, Réactions et synthèse, (**tome 1**), Troisième édition, DE BOECK, LARCIER s.a., département DE BOECK Université Paris, Bruxelles,**(1997)**.
- [74]- F.A. CAREY, R.J. SUNDBERG, Chimie Organique Avancé, Réactions et synthèse, (**tome 2**). Troisième édition, DE BOECK, LARCIER s.a., département DE BOECK Université Paris, Bruxelles,**(1997)**.
- [75]-B. AVIJIT, S. ALPANA, J. Sci. Ind. Res., **(1986)**, **45**, 355.
- [76]- N.A. LEBEL, E.G. BANUCCI, J. Org. Chem., **(1971)**, **36**, 2440-2448.
- [77]-A. ZEGHDAOUI, Thèse de Magister à l'université des sciences et de la technologie « USTHB », **(1988)**.
- [78]-M. DIAZ, E. GUITIAN, L. CASTEDO, Synlett, **(2001)**, **7**, 1164-1166.
- [79]-M. MAEDA, F. OKAZAKI, M. MURAYAMA, Y. TACHIBANA, Y. AOYAGI, A; OHTA, Chem.Pharm.Bull., **(1997)**, **45**, 962-965.