

Tél : (212) 5 35 35 60 80 ; Tél : (212) 5 35 60 29 53 ; Fax : (212) 5 35 60 82 14 ; Site web www.fst-usmba.ac.ma

Fiche de présentation de la thèse

Nom et prénom : BENSOUMANE Yahya

Titre de la thèse : Hémisynthèse de Nouveaux Hétérocycles à Base du Trans Anéthole et leurs Applications: Inhibition de la Corrosion du Cuivre.

Spécialité : Chimie Moléculaire Bioactive

Formation Doctorale : Sciences de Génie de la Matière, de la Terre et de la Vie

Directeurs de la thèse :

- Pr. El Mestafa EL HADRAMI,
- Pr. Abdesselam BAOUID

Lieu de réalisation des travaux

- Laboratoire de Chimie Organique Appliquée, Faculté des Sciences et Techniques de Fès.
- Laboratoire de Chimie Moléculaire, Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech.

Rapporteurs autres que l'encadrant

- Pr. **Mohamed ESSABER**, Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech
- Pr. **Mostafa KHOULI**, Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal
- Pr. **Said CHAKROUNE**, Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Examineur

- Pr. **Safia SABIR**, Faculté des Sciences et Techniques de Fès
- Pr. **Abdeslem BEN TAMA**, Faculté des Sciences et Techniques de Fès

Publications:

- **Synthesis, characterization, theoretical and electrochemical studies of pyrazoline derivatives.**

Y. Ben Soumane, A. Baouid, E.M. El Hadrami, A. Ben-Tama, M. Maatallah, M. Saadi, L. EL Ammari, R. Idouhli and M. Berraho.

Mediterranean Journal of Chemistry (2021), 11(1), 10-22.

<http://dx.doi.org/10.13171/mjc10902011121522ybs>

- **5-(4-Methoxyphényl)-4-methyl-1-phenyl-3-p-tolyl-1h-pyrazole**

Y. Ben Soumane, M. Loughzail, A. Baouid, E. M. El Hadrami, A. Ben Tama and M. Driss

IUCrData. (2017). 2, x171626.

<https://doi.org/10.1107/S2414314617016261>.

- **(4S,5R)-3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1h-pyrazole**

Y. Ben Soumane, A. Baouid, E. M. El Hadrami, L. El Ammari, M. Saadi and M. Berraho.

IUCrData.(2016). 1, x161022.

<https://doi.org/10.1107/S2414314616010221>.

Communications:

- **Hemisynthes of newheterocyclicsystems: 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines on trans anthole**

Y. Ben soumane, L. Haimmad, M. Adardour, E.M. Elhadrami, A. Baouid and A. Ben Tama.

Trans Mediterranean Colloquium on Heterocyclic Chemistry IX (TRAMECH-IX), Faculté des Sciences, Fès, Maroc, 22-25 Novembre 2017.

- **Synthèse et caractérisation des nouvelles pyrazolines.**

Y. Ben soumane, L. Haimmad, E.M. El Hadrami, A. Baouid and A. Ben Tama.

Rencontre nationale : molécules bioactives et matériaux organiques, FST Fès, le 27 Mars 2017.

- **Hémisynthèse de nouveaux dérivés pyrazoliques à partir du trans anéthole.**

Y. Ben soumane, L. Haimmad, E.M. El Hadrami, A. Baouid and A. Ben Tama.

6^{ème} Symposium International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales (SIPAM5), Faculté des Sciences et Techniques, Marrakech, Maroc, 16-18 Mars 2017.

- **Hemisynthesis the new heterocyclic base of trans anethole.**

Y. Ben Soumane, E.M. El Hadrami, A. Baouid and A. Ben Tama.

5^{ème} Journée Nationale sur la Chimie Verte, Faculté des Sciences de Tétouane, 4-5 novembre 2016.

- **Synthèse des nouveaux systèmes hétérocycliques à partir de trans anéthole.**

Y. Ben Soumane, E.M. El Hadrami, A. Baouid and A. Ben Tama.

1^{ère} Rencontre Internationale de Chimie Moléculaire, Chimiométrie et Applications (RICMCA 2014), Faculté des Sciences et Techniques, Béni-Mellal, Maroc, April 21-23, 2016

- **Hemisynthesis the new heterocyclic base of trans anethole.**

Y. Ben Soumane, M. Adardour, M. Loughzail, E.M. El Hadrami, A. Ben Tama and A. Baouid

5TH Spanish and Morocco Symposium on Chemistry Organic (SMSOC-5), Faculté des Sciences et Technique, Mohammadia, Maroc, 10-12 Mars 2016.

- **Cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrilimines sur le trans anéthole.**

Y. Ben Soumane, M. Adardour, E.M. El Hadrami, A. Baouid et A. Ben Tama.

Journées Scientifiques Outils d'Innovation pour la Valorisation des Systèmes Hétérocycliques et des Plantes Médicinales et Aromatique. Faculté des Sciences Dhar El Mahraz, Fès, Maroc, 5-6 Juin 2015.

- **Cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes de nitrile sur le trans anéthole.**

Y. Ben Soumane, M. Adardour, E.M. El Hadrami et A. Baouid.

1^{er} Forum de la recherche scientifique (FRS 2015), Thème «Echanges est pluridisciplinarité». Faculté des Sciences Semlalia, Marrakech, Maroc, 3-5 Juin 2015.

- **Contribution à la valorisation du trans anéthole via des réactions de cycloaddition.**

Y. Ben Soumane, M. Adardour, M. Loughzail, E.M. El Hadrami et A. Baouid

Symposium International: Règne Végétal : Source de médicaments, nutraceutiques et cosmétiques, Faculté des Sciences Rabat et l'International Organization for Chemical Sciences in Development (IOCD), Marrakech, Maroc, 07-10 April 2015.

- **Contribution à la valorisation du trans anéthole via des réactions de cycloaddition.**

Y. Ben Soumane, M. Adardour, M. Loughzail, E.M. El Hadrami et A. Baouid.

1^{er} Congrès International : Substances Naturelles et Modélisation : Applications thérapeutique, Environnementale et Développement Durable (CISNEM 2014), Faculté Polydisciplinaire, Taza, Maroc, 15- 16, Décembre 2014.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé en collaboration avec le laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès et le Laboratoire de Chimie Moléculaire de la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech. Ce mémoire porte sur l'hémisynthèse de composés hétérocycliques pentagonaux et l'évaluation électrochimique de l'efficacité inhibitrice de corrosion de ces différents produits sur le cuivre.

Dans un premier temps, nous avons synthétisé à partir du trans anéthole, principal constituant de l'huile essentielle des plantes de l'anis vert et étoilé, via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires de nouveaux systèmes hétérocycliques. Les divers composés synthétisés appartiennent aux familles des oxazoliniques et des pyrazoliniques. Toutes les structures ont été identifiées par les méthodes spectroscopiques telles que la RMN ^1H , la RMN ^{13}C et la masse à haute résolution (SMHR). De plus, les structures de certaines molécules ont été confirmées expérimentalement par le biais de la spectroscopie Infrarouge (IR) et la cristallographie de la diffraction des rayons X.

Dans un deuxième temps, nous avons élaboré une étude théorique qui se base sur les différentes méthodes de calcul telles que la DFT, les orbitales moléculaires BV et HO, de l'énergie ponctuelle afin d'identifier les molécules produites expérimentalement. Les résultats théoriques obtenus sont en très bon accord avec les analyses expérimentales réalisées auparavant.

Enfin, nous avons réalisé une étude électrochimique de certains dérivés pyrazoliniques préparés dans le but d'évaluer leur pouvoir inhibiteur de corrosion sur le cuivre en milieu salin (3%) de NaCl. Cette évaluation s'est opérée, à une concentration de 10^{-3}M , via l'estimation de l'efficacité inhibitrice (EI). L'étude électrochimique a montré que ces dérivés pyrazoliniques possèdent une efficacité d'inhibition élevée atteignant 80% contrairement à beaucoup d'inhibiteur d'origine naturelle.

Mots-clés : Pyrazolines / Oxazolines / Hémi-synthèse / Cycloaddition 1,3-Dipolaire / Activité Anticorrosive / DFT.

THESIS ABSRACT

The work presented in this thesis was carried out in collaboration between the laboratory of Applied Organic Chemistry at the College of Sciences and Techniques of Fez and the Laboratory of Molecular Chemistry at the College of Sciences Semlalia of Marrakech. This thesis focuses on the hemisynthesis of pentagonal heterocyclic compounds and the electrochemical evaluation of the corrosion inhibiting efficiency of these different products on copper.

First, we have synthesized from the trans anéthole contained in the essential oils of green and star anise plants, via 1,3-dipolar cycloaddition reactions of new heterocyclic products. The various compounds obtained by these reactions belong to the families of oxazolinics and pyrazolinics. All structures were identified by spectroscopic methods such as ^1H NMR, ^{13}C NMR, and high resolution mass spectroscopy (HRMS). In addition, the structures of some of these molecules have been confirmed experimentally through infrared spectroscopy (IR) and X-ray diffraction crystallography.

Secondly, we performed a theoretical study based on different methods such as the DFT, LUMO/HOMO, and Single Point Energy calculation in order to identify the molecules produced experimentally. The theoretical results obtained are in very good agreement with the experimental analyzes carried out previously.

Finally, we carried out an electrochemical study of certain pyrazoline derivatives obtained in order to measure their corrosion inhibiting power on copper in a saline environment (3%) of NaCl. The inhibitory power of these derivatives was measured, at a concentration of 10^{-3} M, by measuring and calculating the inhibitory efficiency. Electrochemical study has shown that these pyrazole derivatives have a high inhibition efficiency of up to 80% unlike many naturally occurring inhibitors.

Keywords: Pyrazolines / Oxazolines / Hemisynthesis / 1,3-Dipolar Cycloaddition / Anticorrosive Activity / DFT.

ملخص الأطروحة

تم تنفيذ العمل المقدم في هذه الأطروحة بالتعاون بين مختبر الكيمياء العضوية التطبيقية في كلية العلوم والتقنيات بفاس مع مختبر الكيمياء الجزيئية بكلية العلوم السملالية بمراكش. تعنى هاته الدراسة بدراسة التركيب الجزيئي والتقييم الكهرو-كيميائي لقدرة المركبات الحلقية الغير متجانسة الخماسية على كبح تآكل النحاس.

أولاً، قمنا بتخليق من بنية مفروق الأنيثول الموجود في الزيوت الأساسية لليانسون الأخضر والنجمي من خلال تفاعلات الإضافة الحلقية 1,3 ثنائية القطبية مركبات الحلقية الغير متجانسة الخماسية. تنتمي مختلف المركبات المحصل عليها خلال هاته التفاعلات الحلقية 1,3 ثنائية القطبية إلى عائلتي الأوكسازولين والبيرازولين. وقد تم التعرف على جميع البنى الكيميائية عن طريق التقنيات الطيفية كمطيفية الرنين المغناطيسي النووي باستخدام نظائر الهيدروجين 1 والكربون 13. بالإضافة إلى ذلك، تم التأكد من بعض هاته البنى أيضاً تجريبياً من خلال التحليل الطيفي بالأشعة تحت الحمراء والأشعة السينية.

ثانياً، أجرينا دراسة نظرية تتوخى التعرف على الجزيئات المنتجة تجريبياً ومدى مطابقتها للتحليلات الطيفية المنجزة تجريبياً. و من بين التقنيات النظرية المعتمدة: نظرية الكثافة الوظيفية، نظرية وضع المدارات الجزيئية (أعلى مدار جزيئي مشغول/أدنى مدار جزيئي غير مشغول)، كذلك حساب طاقة النقطة المتفردة. قد تبين بشكل جلي توافق النتائج النظرية التي تم الحصول عليها بشكل جيد جداً مع التحليلات التجريبية التي أجريت سابقاً.

أخيراً، أجرينا دراسة كهروكيميائية لمختلف المنتجات الحلقية غير المتجانسة التي تم الحصول عليها من أجل قياس قدرتها على كبح تآكل النحاس في أوساط مالحة ذات تركيز (3%) من كلوريد الصوديوم. خلال هاته الدراسة الكهروكيميائية، تم قياس قوة كبح التآكل لهذه المنتجات الحلقية غير المتجانسة، بتركيز $10^{-3}M$ ، عن طريق قياس وحساب كفاءة الكبح. أظهرت نتائج الدراسة أن هاته المركبات البيرازولية تمتلك كفاءة كبح عالية قد تصل إلى 80% على عكس العديد من كوابح التآكل الطبيعية.

الكلمات المفتاحية : البيرازولين/الأوكسازولين / التفاعلات الحلقية-1,3 ثنائية القطبية / فاعلية كابحة للتآكل / نظرية الكثافة الوظيفية/الكهرو-كيميائي.

REMERCIEMENTS

Les travaux de thèse présentés dans ce document ont été réalisés au Laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté des Sciences et Techniques, Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fès en collaboration avec le Laboratoire de Chimie Moléculaire de la Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad de Marrakech.

Je tiens avant tout à remercier du fond de mon cœur le Professeur **El Mestafa EL HADRAMI**, Vice-Doyen de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, d'avoir mis sa confiance en moi et de m'accueillir au sein du Laboratoire de Chimie Organique Appliqué afin de poursuivre mes études doctorales. Je le remercie de m'avoir initié à ce sujet de thèse et supervisé cette recherche. Je retiendrai la qualité de son accompagnement scientifique, sa volonté de partager ses connaissances, son ouverture d'esprit, ses conseils judicieux et précieux. Sans oublier son côté humain où ses encouragements et sa sympathie ont fait de cette recherche une expérience inoubliable et enrichissante.

Mes sincères remerciements vont également au Professeur **Abdesslam BAOUID**, du Laboratoire de Chimie Moléculaire de la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech, qui m'a accueilli, chapoté et guidé lors des réalisations expérimentales au sein de son laboratoire. J'estime hautement la clarté des explications ainsi que son aide active et ses critiques constructives. De même, l'impact de sa sympathie, sa gentillesse et ses encouragements ont autant été importants que son aide scientifique et surtout dans les moments de doute.

Mes remerciements vont également à Monsieur **Abdeslam BEN-TAMA** du Laboratoire de Chimie Organique Appliqué de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, pour l'intérêt qu'il a toujours porté à mon travail et surtout d'avoir mis à ma disposition un large réseau de collaborateurs qui m'ont aidé lors de cette recherche. Sans oublier son apport scientifique et surtout ses conseils précieux qu'il n'a cessé de me fournir tout au long de cette recherche et d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse.

Je tiens également à témoigner toute ma reconnaissance au Professeur **Mohamed ESSABER**, Professeur à la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech, en acceptant d'être rapporteur et membre du jury de ce travail de recherche.

Mes remerciements s'adressent aussi au Professeur **Mostafa KHOULI**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Béni Mellal, pour l'honneur qu'il me fait en prenant la charge de rapporteur et membre du jury.

De même, mes remerciements s'adressent aussi au Professeur **Said CHAKROUNE**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès, pour l'honneur qu'il me fait en prenant la charge de rapporteur et membre du jury.

J'associe à ces remerciements Mme **Safia SABIR**, Professeur à la Faculté des Sciences et Techniques de Fès pour avoir accepté d'examiner mon travail et membre du jury.

Je tiens à remercier Mr **Mohamed MAATALLAH**, Professeur du Laboratoire de Chimie Moléculaire de la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech pour sa contribution à l'étude de la modélisation chimique computationnelle et de m'avoir permis d'approfondir mes connaissances en chimie théorique.

J'exprime toute ma gratitude aux Professeurs **Abdessalam ABOUELFIDA** et **Rachid IDOUHLI** du Laboratoire Physico-Chimie des Matériaux et Environnement, au sein de la Faculté des Sciences Semlalia, Université Cadi Ayyad de Marrakech, pour la contribution scientifique qu'ils ont apporté à ce travail de recherche dans le domaine de l'électrochimie et surtout la réalisation des tests d'inhibition de corrosion.

Mes remerciements s'adressent, également, aux Professeurs **Miguel JULVE** et **Salah-Eddine STIRIBA** à l'Institut des Sciences Moléculaires de l'Université de Valence en Espagne pour avoir ouvert leur laboratoire à nos analyses spectroscopiques en mettant à notre disposition leurs appareils de RMN et SMHR. De même, les centres d'analyse et de la caractérisation (CAC) de Marrakech et de Fès.

Ma reconnaissance va envers les Professeurs **Mohamed SAADI**, **Lahcen EL AMMARI** du Laboratoire de Chimie Appliquée des Matériaux au sein du Centre des Sciences des Matériaux de la Faculté des Sciences à l'Université Mohammed V de Rabat et le Professeur **Mohamed DRISS** du Laboratoire de Matériaux et Cristallochimie de la Faculté des Sciences de Tunis à l'Université Tunis ElManar, pour avoir tous mis à notre disposition leurs laboratoires aux analyses de nos structures cristallines par diffraction des rayons X.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude aux Professeurs **Moha BERRAHO** du Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles, « Unité Associé au CNRST (URAC16) » et

Mohamed LOUGHZAIL du Laboratoire de Chimie Moléculaire de la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech, pour la réalisation du dépouillement et l'identification des structures cristallines.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de ma recherche et qui m'ont aidé à produire ce mémoire, surtout le **Dr. Othman AIT MAATALLAH**, de la R&D TruePower d'avoir mis à ma disposition son consulting et expertise scientifique.

Je remercie chaleureusement tous les professeurs qui ont participé à ma formation aussi bien tous les fonctionnaires du Département de Chimie de la Faculté des Sciences et Techniques de Fès et de la Faculté des Sciences Semlalia de Marrakech. Idem, j'adresse mes remerciements à tous mes collègues et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je remercie aussi mes collègues doctorants et stagiaires pour leurs encouragements.

Enfin, Je tiens à exprimer ma gratitude à toute ma famille pour le soutien qu'elle n'a point cessé de me procurer et particulièrement à mes parents, ma femme et mes enfants qui ont toujours fait preuve d'un support et patience exemplaires lors de mes absences et/ou mes rentrées tardives. Ils ont été la source d'énergie où je puisais mes forces pour continuer le chemin pendant les périodes difficiles que j'ai rencontrées tout au long de cette mission.

Liste des abréviations

CCM :	Chromatographie sur couche mince
P.F :	Point de fusion
Rdt :	Rendement
IR :	Infra-rouge
RX :	Rayons X
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
DEPT :	Augmentation sans Déformation par Transfert de Polarisation. (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer)
NaCl :	Chlorure de sodium
KBr :	Bromure de potassium
CDCl ₃ :	Chloroforme deutéré
TMS :	Tétraméthylsilane
δ :	Déplacement Chimique
ppm :	Partie par million
s :	Singulet
d :	Doublet
t :	Triplet
q :	Quadruplet
m :	Multiplet
J :	Constante de couplage
SMHR :	Spectroscopie de Masse à Haute Résolution
Et ₃ N :	Triéthylamine
ν :	Elongation
β :	Déformation angulaire
EI :	Ionisation électronique
FAB :	Bombardement par atomes rapides
E _{corr} :	Potentiel de corrosion
i _{corr} :	Densité du courant de corrosion

DFT : Théorie de la Fonctionnelle Densité
 Ψ : Fonction d'onde
LUMO : Orbitale moléculaire basse vacante
HOMO : Orbitale moléculaire haute occupée
E : Energie totale du système
H : Opérateur Hamiltonien
B₃LYB : fonctionnelle hybride Becke-3-Lee-Yang-Parr
PES : Surface totale d'énergie potentielle
 η : Dureté chimique
S : Souceur
 χ : Electronegativité
 μ : Potentiel chimique
I : Energie d'ionisation
A : Affinité électronique
MEP : Potentiel moléculaire électrostatique

Liste des Figures

Figure 1 : La structure du trans anéthole.....	6
Figure 2 : Exemples des monoterpènes.....	7
Figure 3 : Exemples des sesquiterpènes.....	8
Figure 4 : Exemples des composés aromatiques.....	9
Figure 5 : Montage d'hydrodistillation	10
Figure 6 : Montage de la technique de distillation par entrainement à la vapeur d'eau	11
Figure 7 : Montage de la technique d'extraction par CO ₂ supercritique.....	13
Figure 8 : Hydrodistillation assistée par micro-ondes.....	14
Figure 9 : Précurseurs de l'arylhydrazono-β-acétoglyoxylates d'éthyle.....	51
Figure 10 : Précurseurs des α-chloroarylidènes phénylhydrazones	53
Figure 11 : Précurseurs des arylhydrazono-β-acétoglyoxylates d'éthyle	55
Figure 12 : Précurseurs des hydrazono-α-bromoglyoxylates d'éthyle.....	56
Figure 13 : Précurseurs des oxydes de nitrile.....	57
Figure 14 : Les étapes réactionnelles des phénomènes de la corrosion	68
Figure 15 : Corrosion généralisée	69
Figure 16 : Corrosion localisée	70
Figure 17 : Spectre de RMN ¹ H (300 MHz) pris dans CDCl ₃ du produit 90a	86
Figure 18 : Spectre de RMN ¹³ C et DEPT 135 (75 MHz) pris dans CDCl ₃ du produit 90a ...	87
Figure 19 : Spectre de la spectroscopie de masse à haute résolution du produit 90a	88

Figure 20 : Ortep du cycloadduit5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole 90b	89
Figure 21 : Ortep du cycloadduit5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole 90b	89
Figure 22 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 91a	92
Figure 23 : Spectre de RMN ^{13}C (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 91a	93
Figure 24 : Ortep de 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-3-p-tolyl-1H-pyrazole 91a ..	94
Figure 25 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 92a	96
Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 92a	97
Figure 27 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 93a	98
Figure 28 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 93a	99
Figure 29 : Spectre de masse à haute résolution du produit 93a	100
Figure 30 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 94a	119
Figure 31 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 94a	120
Figure 32 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 95a	121
Figure 33 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit 95a	121
Figure 34 : Structures des cycloadduits 90a-c	139
Figure 35 : Les géométries optimisées des structures cycloadduits 90 au niveau théorique	139
Figure 36 : Ortep de 5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole	141
Figure 37 : Le diagramme orbital moléculaire HOMO et LUMO.....	143
Figure 38 : Carte du potentiel électrostatique moléculaire de 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole	145

Figure 39 : Structures des cycloadduits 90	146
Figure 40 : Tracés de polarisation potentiodynamique pour le cuivre immergé dans du NaCl à 3,0% sans et avec des inhibiteurs (T = 20°C; concentration des inhibiteurs = 10^{-3}M)	147
Figure 41 : Mécanisme d'inhibition des molécules inhibitrices sur la surface du cuivre en solution NaCl.....	149

Liste des Schémas

Schéma 1 : Préparation de la molécule d'anéthole.....	16
Schéma 2 : Préparation de la molécule de trans anéthole	17
Schéma 3 : Structure de résonance des dipôles-1,3.....	27
Schéma 4 : Action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur la benzalmalononitrile	30
Schéma 5 : Action des C-méthoxycarbonyl-N-arylnitrilimines sur le X-éthène	30
Schéma 6 : Action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur les acides acryliques	31
Schéma 7 : Cycloaddition des diarylnitrilimines avec la (R)-Carvone	31
Schéma 8 : Action de la diarylnitrilimine sur la 1,3,3-triméthyl-2-méthylén-lindoline.....	32
Schéma 9 : Action de la diphénylnitrilimine sur la 1,2-dihydronaphtalène.....	32
Schéma 10 : Action de la diphénylnitrilimine sur la 6-arylméthylène-6,7,8,9-tétrahydro-5H-benzocycloheptén-5-one.....	33
Schéma 11 : Action des diarylnitrilimines sur l'indénone	33
Schéma 12 : Action des nitrilimines sur des alcynes acétyléniques.....	34
Schéma 13 : Action des diarylnitrilimines sur des cyclopentadiénones	34
Schéma 14 : Action des diphénylnitrilimine sur la 3-méthylène-3H-2-furanone	35
Schéma 15 : Synthèse des systèmes hétérocycliques à partir des oxydes de nitrile	36
Schéma 16 : Action des oxydes de nitrile sur des cyclopropènes	37
Schéma 17 : Action des oxydes de nitrile sur des allénoates	37
Schéma 18 : Action des oxydes d'arylonitrile sur le 1,1-diaryl-2-isopropylidène-3-méthylènenecycloproane.....	38

Schéma 19 : Synthèse des systèmes oxazoliques	38
Schéma 20 : Préparation des glycosyl-isoxazoline et glycosyl-isoxazoles	39
Schéma 21 : Synthèse des isoxazoles.....	39
Schéma 22 : Action de l'oxyde de nitrile sur tétrahydro-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-3-carbonitriles	40
Schéma 23 : Action de l'oxyde de nitrile sur des dérivés de la 1,5-benzothiazépine.....	40
Schéma 24 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,4-diazépine	41
Schéma 25 : Action de l'oxyde de mésitonitrile sur les 1,4-diazépines.....	41
Schéma 26 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,2-benzodiazépine	42
Schéma 27 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,4-benzodiazépine	42
Schéma 28 : Action des oxydes d'arylonitrile sur le thiocamphre.....	43
Schéma 29 : Formaton du 1-Méthyl-4-phényl-3H-1,5-benzodiazépin-2-one.....	43
Schéma 30 : Synthèse des diarylnitrilimines.....	45
Schéma 31 : Synthèse des β -aroyphénylhydrazines.....	46
Schéma 32 : Synthèse des α -chloroarylidènesphénylhydrazinones	46
Schéma 33 : Synthèse des N-aryl-C-éthoxycarbonyl-nitrilimines	48
Schéma 34 : Synthèse des oxydes de nitrile.....	49
Schéma 35 : Action des diarylnitrilimines sur le trans anéthole	85
Schéma 36 : Réaction des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur le trans anéthole 1	95
Schéma 37 : Action des derivees des arylaldoximes sur le trans anéthole 1	118

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Représentation et classification des dipôles-1,3 de type allylique.....	28
Tableau 2 : Représentation et classification des dipôles-1,3 de type allényle-propargyle	29
Tableau 3: Caractéristiques des β -aroylphénylhydrazines 84	46
Tableau 4: Caractéristiques des α -chloroarylidènephénylhydrazones 85	47
Tableau 5 : Caractéristiques des composés 86	48
Tableau 6 : Caractéristiques des composés 87	48
Tableau 7 : Caractéristiques des composés 88	50
Tableau 8: Caractéristiques des β -aroylphénylhydrazines 84	52
Tableau 9: Caractéristiques des α -chloroarylidènephénylhydrazones 85	54
Tableau 10 : Caractéristiques des composés 86	55
Tableau 11 : Caractéristiques des composés 87	56
Tableau 12 : Rendements des produits 90a-c et 91a-c	85
Tableau 13 : Données cristallographiques et affinement de la structure du composé 90b	90
Tableau 14 : Données cristallographiques et affinement de la structure du composé 90c	91
Tableau 15 : Rendements des produits 92 et 93	95
Tableau 16 : Rendements des produits 94 et 95	118
Tableau 17 : Energies relatives des structures d'isomères aux niveaux de la théorie B3LYP	139
Tableau 18 : Energies relatives des isomères 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole dans différents solvants	140

Tableau 19 : Données des Rayons-X et longueurs de liaison calculées de cycloadduit 90b	141
Tableau 20 : Données de rayons-X et calcul théorique des angles de cycloadduit 90b	142
Tableau 21 : Energie orbitale frontière calculée, électronégativité, dureté et douceur de 90b	144
Tableau 22 : Paramètres de polarisation du cuivre en milieu NaCl sans et avec inhibiteurs	148

Sommaire

INTRODUCTION GENERALE	1
PREMIERE PARTIE	4
APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE TRANS ANETHOLE, LES REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES ET PHENOMENE DE LA CORROSION	4
Chapitre I.....	5
APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES HUILES ESSENTIELLES ET LE TRANS ANETHOLE	5
Introduction	6
I. GENERALITES SUR LES HUILES ESSENTIELLES ET LES METHODES D'EXTRACTION	6
I.1. Définition	6
I.2. Composition chimique des huiles essentielles	7
II. MODE D'EXTRACTION DES HUILES ESSENTIELLES	9
II.1. Hydrodistillation.....	9
II.2. Entraînement à la vapeur d'eau	10
II.3. Expression à froid.....	11
II.4. Extraction par fluide supercritique	11
II.5. Extraction par micro-onde	13
III. GENERALITE SUR LE TRANS ANETHOLE	14
III.1. Description	14
III.2. Source du trans anéthole	14

III.3. Synthèse du trans anéthole	15
III.4. Propriétés pharmacologiques du trans anéthole	17
Conclusion	17
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	18
CHAPITRE II	24
APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE	24
Introduction	25
I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITION	25
I.1. Les dipôles-1,3	26
II. REACTIVITE DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE.....	30
II.1. Réactivité des nitrilimines	30
II.2. Réactivité des oxydes de nitrile	35
III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE	43
III.1. Synthèse des précurseurs des nitrilimines	43
III.2. Synthèse des oxydes de nitriles	49
Conclusion	50
DONNEES EXPERIMENTALES	51
I. PREPARATION DES DIARYLNITRILIMINES	51
I.1. Synthèse des arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle	51
I.2. Préparation des α -chloroarylidènes phénylhydrazones.....	52
II. PREPARATION DES N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES	54
II.1. Synthèse des arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle.....	54

II.2. Synthèse des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle.....	55
III. PREPARATION DE L'OXYDE DE NITRILE	56
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	58
Chapitre III	66
APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PHENOMENE DE LA CORROSION	66
Introduction	67
I. MORPHOLOGIE DE LA CORROSION.....	68
I.1. Corrosion généralisée.....	69
I.2. Corrosion localisée.....	69
II. METHODES DE PREVENTION ET LUTTE CONTRE LA CORROSION	71
II.1. Strategie et contrôle de corrosion	71
II.2. Inhibiteurs de corrosion	72
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77
DEUXIEME PARTIE	81
SYNTHESE DE NOUVEAUX PYRAZOLINES, OXAZOLINES, ETUDE THEORIQUE ET DE L'INHIBITION DE LA CORROSION	81
CHAPITRE I	82
SYNTHESE DES PYRAZOLINES A BASE DU TRANS ANETHOLE	82
Introduction	83
I. CONDENSATION DES NITRILIMINES SUR LE TRANS ANETHOLE.....	84
I.1. L'action des diarylnitrilimines sur le trans anéthole.....	84
I.2. Condensation des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines avec le trans anéthole.....	94
Conclusion	100
DONNEES EXPERIMENTALES	102

I. CONDENSATION DES DIARYLNITRILIMINES SUR LE TRANS ANETHOLE...	102
II. CONDENSATION DES N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES AVEC LE TRANS ANETHOLE.....	107
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	114
CHAPITRE II.....	116
SYNTHESE DES ISOXAZOLINES A BASE DU TRANS ANETHOLE	116
Introduction	117
I. ACTION DES OXYDES DE NITRILE SUR LE TRANS ANETHOLE 1.....	117
Conclusion.....	122
DONNEES EXPERIMENTALES	123
I. CONDENSATION DES OXYDES DE NITRILE AVEC LE TRANS ANETHOLE 1	124
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	131
CHAPITRE III	133
APPROCHE THEORIQUE DES DERIVES PYRAZOLIQUES ET ETUDE ELECTROCHIMIQUE DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION SUR LE CUIVRE	133
Introduction	134
I. APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE	134
I.1. Equation de Schrödinger.....	134
I.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)	137
II. CALCUL DFT ET STRUCTURE ELECTRONIQUE	138
II.1. Optimisation des composés	138
II.2. Comparaison entre les résultats des rayon-X et étude théorique du produit 5-(4- méthoxyphényle)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole.....	141

II.3. Orbitales moléculaires du produit 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole	142
II.4. Potentiel électrostatique moléculaire	145
III. ETUDES DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION DE DIFFERENTS PYRAZOLES SUR LE CUIVRE DANS NaCl	146
Conclusion	149
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	151
CONCLUSION GENERALE	154
ANNEXES :	158
Annexe A	159
Annexe B	160

INTRODUCTION GENERALE

Les plantes produisent naturellement des substances actives permettant de se protéger des insectes, des maladies ou à des attaques extérieures. L'homme a eu recours aux plantes pour se parfumer et aussi pour se soigner sans connaître réellement leurs propriétés. L'odeur caractéristique des plantes est due à la présence de composés, volatils à température ambiante, souvent appelés les **huiles essentielles**. Ces composés n'ont réellement été découverts qu'au moyen âge et ceci grâce aux premières distillations et plus tard, grâce aux progrès de la science et tout particulièrement la chimie.

Dans ce mémoire, nous nous sommes intéressés à l'un des constituants de l'huile essentielle provenant de l'anis vert connu sous le nom d'anéthole comportant deux isomères géométriques **cis** et **trans**. Le trans anéthole est le principal constituant responsable du parfum et des arômes des plantes anisées ainsi que des propriétés biologiques de la plante. Le trans anéthole est très répandu dans le règne végétal surtout dans le fenouil et la badiane. L'abondance des huiles essentielles contenant le trans anéthole, y compris celui de l'anis, est souvent exploitée dans les préparations culinaires et dans l'élaboration industrielle telle que les parfums et les médicaments.

A ce propos, notre travail consiste à synthétiser de nouveaux produits hétérocycliques pentagonaux à partir du trans anéthole et valoriser ces produits dans le domaine industriel. Pour aboutir à cette finalité, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des nitrilimines et des oxydes de nitrile avec le trans anéthole conduisant à un grand nombre de nouveaux composés hétérocycliques pentagonaux pyrazoliniques et isoxazoliniques ayant des structures homologues à celles utilisées en bio-

pharmacologie et en inhibition de la corrosion. Cette dernière a fait l'objet de notre champ d'application à savoir l'inhibition de la corrosion du cuivre dans un milieu salin tel que l'eau de mer.

Cette étude a été consolidée par une réalisation expérimentale mettant en jeu des cycloadduits majoritaires obtenus à partir des diarylnitrilimines. Les structures des cycloadduits ont été confirmées par des analyses expérimentales et théoriques avant d'être assujettis aux tests d'inhibition de la corrosion du cuivre pour l'évaluation de leur efficacité.

Ce mémoire est divisé en deux parties l'une comporte des aperçus bibliographiques et l'autre s'intéresse à l'étude expérimentale et théorique de nouveaux hétérocycles ainsi que leurs valorisations.

La première partie de ce mémoire sera scindée en trois chapitres dont le premier chapitre comportera un aperçu bibliographique sur les huiles essentielles, les principales méthodes d'extraction utilisées avant de clôturer par un aperçu sur le trans anéthole qui est le substrat, c.à.d le produit de départ, de notre recherche scientifique. Le second chapitre sera entamé par un rappel bibliographique sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires vis-à-vis des sites dipolarophiles Carbone-Carbone, Carbone-Azote, Carbone-Soufre et Carbone-Oxygène. En même temps, le problème de la chimiosélectivité et de la régiosélectivité de ces réactions sera étudié. Ensuite, nous décrirons les différentes méthodes de préparation des divers précurseurs de dipôles-1,3 choisis tels que les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines, les diarylnitrilimines et les oxydes de nitrile. Enfin, le troisième chapitre portera sur l'aperçu bibliographique concernant le phénomène de la corrosion à savoir sa morphologie et son procédé de formation. De même, ce chapitre s'intéresse aux différentes méthodes de la prévention et la lutte contre la corrosion des métaux et en particulier la méthode utilisant des inhibiteurs chimiques.

La deuxième partie sera divisée en trois chapitres décrivant le comportement du trans anéthole vis-à-vis des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires, l'étude théorique et électrochimique des cycloadduits préparés.

Tout d'abord, le premier chapitre portera sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines et des diarylnitrilimines vis-à-vis du trans anéthole. Ensuite, le second chapitre sera dédié aux réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des oxydes de nitrile avec le trans anéthole. Enfin, le troisième chapitre de cette deuxième partie mettra les résultats obtenus expérimentalement par les réactions de condensation 1,3-dipolaires des diarylnitrilimines avec le trans anéthole sous la loupe de l'étude théorique, ainsi que l'étude électrochimique du comportement à la corrosion du cuivre en présence des dérivés pyrazoliniques dans un milieu à 3% NaCl afin de reproduire les conditions de salinité de l'eau de mer.

Finalement, la conclusion générale résumera la synthèse des travaux effectués, les résultats obtenus et les éventuelles perspectives de recherche et d'applications industrielles prometteuses pour ces dérivés pyrazoliniques.

PREMIERE PARTIE

APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE TRANS ANETHOLE, LES

REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES ET

PHENOMENE DE LA CORROSION

Chapitre I

APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES HUILES ESSENTIELLES ET LE TRANS ANETHOLE

Introduction

Le premier chapitre de cette première partie fait appel à un aperçu bibliographique sur les huiles essentielles, les principales méthodes d'extraction de ces huiles et sur le trans anéthole 1 (Figure 1) que nous avons choisi comme substrat de base (produit de départ) pour cette recherche scientifique. Le nom systématique de trans anéthole est le trans-1-méthoxy-4-(prop-1-enyl)benzène.

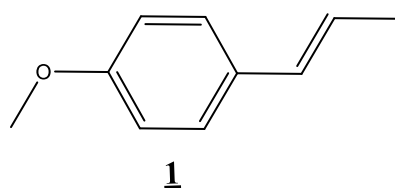


Figure 1 : La structure du trans anéthole

I. GENERALITES SUR LES HUILES ESSENTIELLES ET LES METHODES D'EXTRACTION

I.1. Définition

Les huiles essentielles sont des substances extraites des plantes aromatiques et médicinales qui se sont formées par un métabolisme secondaires [1-3]. Elles sont connues également sous le nom d'huiles volatiles. Ce sont des substances odorantes huileuses, volatiles, peu solubles dans l'eau, plus ou moins solubles dans l'alcool et dans l'éther, incolores ou jaunâtres et inflammables [4]. De même, ils sont liquides à température ambiante et volatiles, ce qui les différencie des huiles dites « fixes ».

Du fait que les huiles essentielles possèdent des propriétés et des modes d'utilisation très vastes, elles sont très répandues en phytothérapie [2]. Elles peuvent être extraites de la matière végétale par différents méthodes. En général, le choix de la méthode d'extraction

dépendra de la nature du matériel à traiter (graines, feuilles, tiges, bourgeons, fruits) et de la nature des composés à récupérer car certaines huiles sont fragiles aux températures élevées [5].

I.2. Composition chimique des huiles essentielles

Les huiles essentielles contiennent deux familles de produits de terpènes à savoir les monoterpènes et les sesquiterpènes qui sont prépondérants dans la plupart des essences et les composés aromatiques dérivés du phénylpropane [6-7].

I.2.1. Monoterpènes

Les monoterpènes sont des molécules constituées par deux unités isoprène (C_5H_8) dont la masse moléculaire n'est pas trop élevée. Ces composés sont généralement cités comme l'un des facteurs dominants responsables des activités biologiques de l'huile essentielle [8]. Les monoterpènes extraits des huiles essentielles existent sous plusieurs formes et peuvent être acyclique comme le 2,6-diméthyl-octane **2**, monocycliques (pulegone **3**) ou bicycliques (carane **4**) (Figure 2).

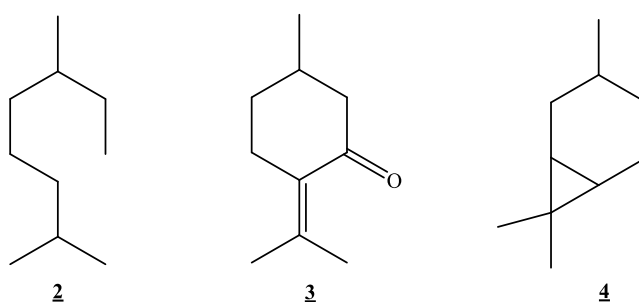


Figure 2 : Exemples des monoterpènes

I.2.2. Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont des composés possédant trois isoprènes. Ces composés sont des agents aromatisants et parfumants importants dans les produits alimentaires, les boissons, les

cosmétiques et les produits pharmaceutiques [9]. Ils existent dans la nature sous forme d'hydrocarbures nitrés ou d'hydrocarbures oxygénés tels que les alcools, les carbonyles, les acides et les lactones. D'un point de vue structurel, les sesquiterpènes se manifestent dans des structures de formes acycliques, monocycliques bicycliques et tricycliques (β -Aryophyllène, β -Bisabolène, Farnésol, Acétate de Cédryle) comme l'illustre la Figure 3.

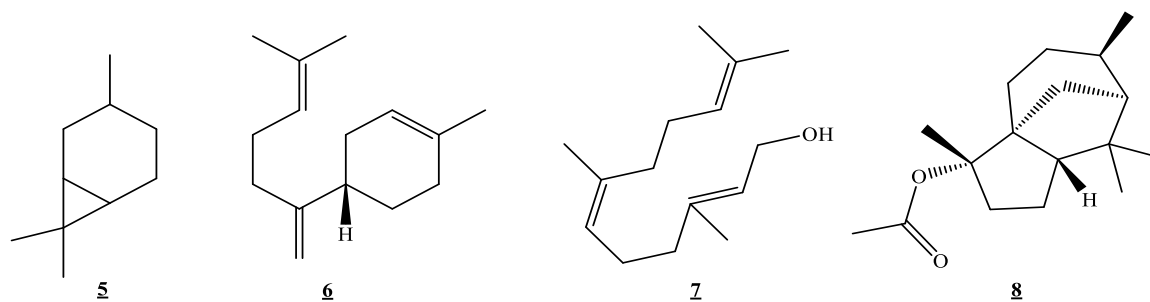


Figure 3 : Exemples des sesquiterpènes

I.2.3. Composés aromatiques

Les composés aromatiques dérivés du phénylpropane sont caractérisés par des odorants bien connus à savoir le trans anéthole, l'eugénol, l'estragole et bien d'autres [10]. Les composés aromatiques issus du phénylpropane sont beaucoup moins fréquents que les terpènes. Ils peuvent être des composés oxygénés, azotés ou soufrés.

Les composés aromatiques oxygénés comprennent des phénols (chavicol, eugénol), des aldéhydes (cinnamaldéhyde), des alcools (alcool cinnamique), des dérivés méthoxyphénols (anéthole, estragole) et des méthylènedioxybenzènes (myristicine, safrole) [6]. Tandis que d'autres composés tels que les glucosinolates et les dérivés d'isothiocyanate, caractéristiques des métabolites secondaires de diverses plantes, sont des composés aromatiques soufrés et azotés.

De plus, les composés aromatiques qui sont majoritairement présentes dans les huiles essentielles extraites des plantes de la famille des alliées possèdent les structures illustrées dans la Figure 4 [11] (Anéthole 1, Eugénole 9, Cinnamaldéhyde 10, Vanilline 11 et Safrole 12).

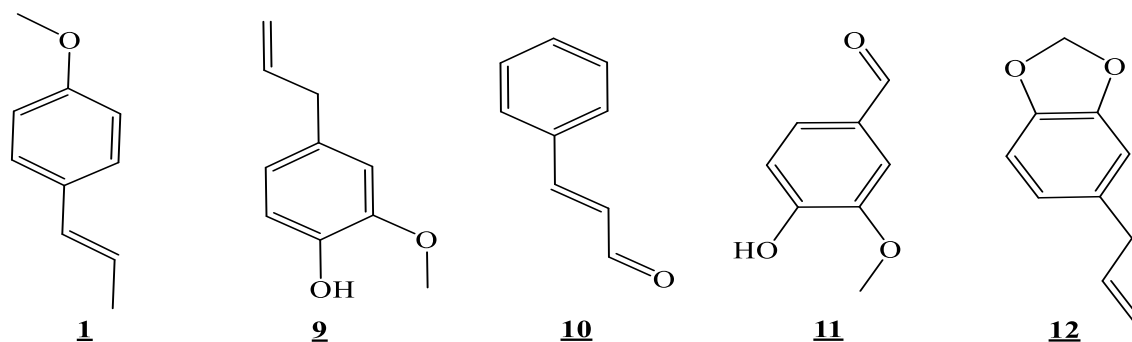


Figure 4 : Exemples des composés aromatiques

II. MODE D'EXTRACTION DES HUILES ESSENTIELLES

Les huiles essentielles sont extraites par des procédés de faibles rendements ne dépassant pas 1%. Ce sont des substances fragiles, rares et précieuses. Malgré qu'il y ait plusieurs méthodes d'extraction. Par exemple, seules trois méthodes sont autorisées par la pharmacopée pour obtenir des huiles essentielles à usage thérapeutiques à savoir, l'entraînement à la vapeur d'eau, la distillation sèche et l'expression à froid pour les huiles essentielles des péricarpes des plantes du genre Citrus [12].

II.1. Hydrodistillation

L'hydrodistillation est la méthode la plus simple et la plus anciennement utilisée pour l'obtention d'une huile essentielle de qualité [13]. Cette technique est basée sur le contact direct d'eau et de la matière végétale qui sont toutes les deux chauffées dans un ballon. Ce chauffage provoque la pénétration de l'eau dans la matière végétale afin d'extraire les huiles essentielles. Ensuite, les extraits sont condensés dans un réfrigérant. L'huile essentielle étant hydrophobe et souvent moins dense que l'eau, flotte dans la majorité des cas sur la surface (Figure 5). Puis

elle est recueillie après décantation. Dans un laboratoire, l'extraction des huiles essentielles se fait en général par le biais d'un appareil de Clevenger qui est un système équipé d'une cohobe.

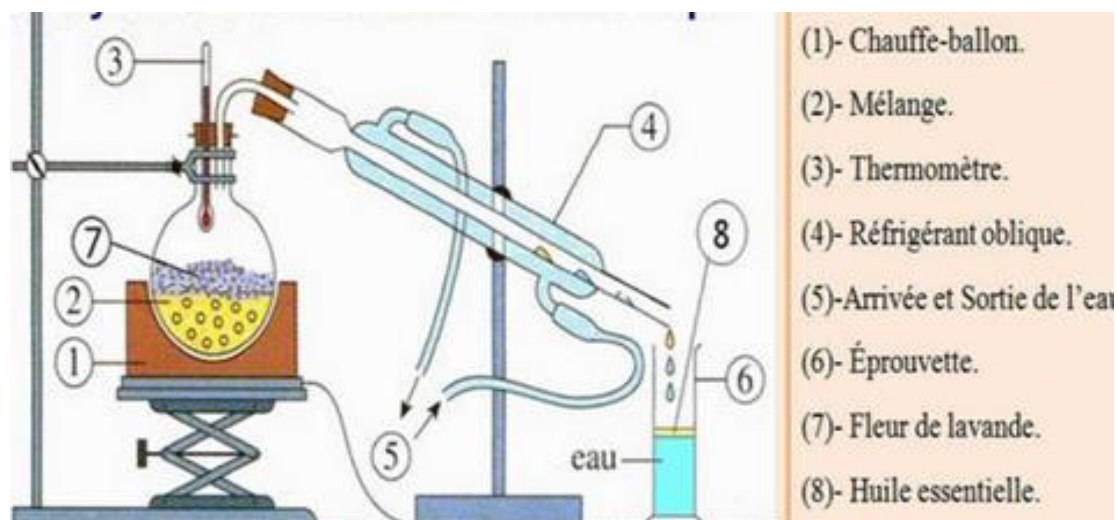


Figure 5 : Montage d'hydrodistillation

II.2. Entraînement à la vapeur d'eau

Il est parmi les procédés les plus efficaces et officielles pour l'extraction des huiles essentielles. Cette méthode consiste à faire passer un courant de vapeur d'eau dans une cuve contenant la plante. Sous l'action de cette vapeur et de la chaleur, les huiles essentielles volatiles se libèrent. Ensuite cette vapeur d'eau et d'huile essentielle passe dans un serpentin refroidi de l'extérieur par de l'eau. Cette manière de refroidissement des extraits est adoptée afin d'éviter le contact direct entre l'eau et la matière végétale, puis entre l'eau et les molécules aromatiques. Il est important de noter que l'absence de contact direct avec l'eau préserve les extraits de certains phénomènes d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile. C'est ce point-là, qui permet de distinguer cette technique et celle de l'hydrodistillation (Figure 6).

La durée requise afin d'extraire l'huile essentielle est très variée, pouvant atteindre plusieurs heures selon le matériel utilisé et la matière végétale qui est l'objet du traitement. La durée de la distillation exerce son influence non seulement sur le rendement mais également

sur la composition de l'extrait. Le distillat se sépare donc en deux phases distinctes, la phase huileuse et la phase aqueuse condensée que l'on appelle l'eau florale ou hydrolat [14,16]. Les parties insolubles sont séparées de l'eau par décantation pour donner l'huile essentielle [15, 16].

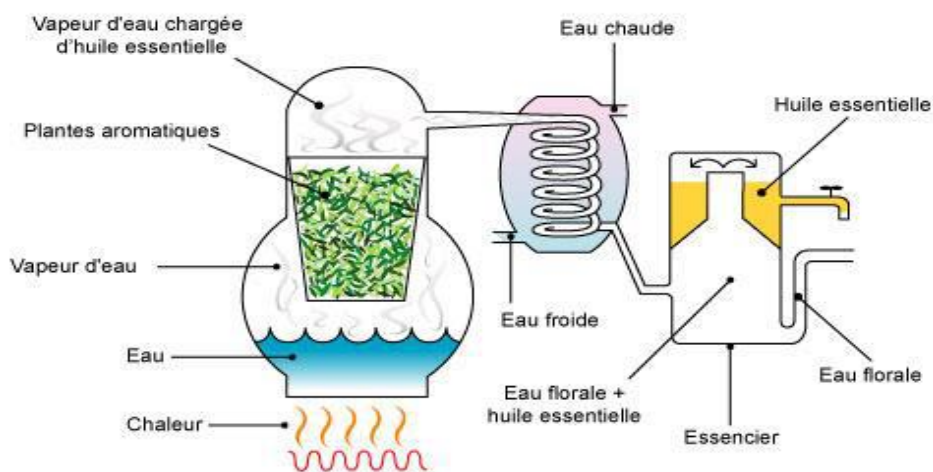


Figure 6 : Montage de la technique de distillation par entraînement à la vapeur d'eau

II.3. Expression à froid

L'expression à froid est le procédé le plus ancien et le plus simple mais aussi le plus limité. Cette méthode se fait sans chauffage. Il est réservé à l'extraction des composés volatils dans les péricarpes des hespéridés ou encore d'agrumes qui ont une très grande application dans l'industrie des parfums et des cosmétiques. De plus, cette technique permet de limiter l'oxydation en conservant les antioxydants naturels présents dans la fraction non volatile de l'essence. Le produit final obtenu est appelé essence car il n'a subi aucune modification chimique lors de son procédé d'extraction.

II.4. Extraction par fluide supercritique

A cause des précautions de la santé humaine et l'environnement contre les risques que peuvent poser les produits chimiques, l'utilisation des solvants organiques pour extraire les

huiles essentielles est soumise à des restrictions de plus en plus fortes [17]. Il devient alors urgent de proposer des substances alternatives aux solvants organiques traditionnellement utilisés dans les procédés d'extraction ou de purification de la matière végétale.

L'extraction par fluide supercritique s'effectue en séparant l'huile essentielle de la matière végétale en exploitant les propriétés physico-chimiques des fluides supercritiques. En effet, un fluide supercritique se caractérise par la viscosité d'un gaz et la densité d'un liquide, ce qui fait de lui un bon solvant. Il s'avère que le choix du liquide supercritique le plus judicieux n'est rien d'autre que le dioxyde de carbone (CO_2) [18]. Les conditions d'extraction du dioxyde de carbone supercritique sont supérieures à la température critique (T_c) de $31,4^\circ\text{C}$ et à la pression critique (P_c) de 74 bars. De plus, le dioxyde de carbone est inerte, non inflammable et non-toxique. En dehors des applications radioactives, il est chimiquement stable [19]. Ce qui fait du CO_2 le fluide supercritique le plus utilisé.

Le dioxyde de carbone supercritique pénètre dans le végétale à l'état liquide, puis extrait les huiles essentielles à l'état gazeux [20]. L'importance de cette technique est la facilité d'élimination et de recyclage du CO_2 à de basses températures d'extraction qui ne sont pas agressives vis-à-vis des constituants les plus fragiles. Le cycle d'extraction par CO_2 supercritique s'effectue en entraînant les molécules odorantes dans un séparateur. Puis, la pression est abaissée afin de séparer le CO_2 de l'extrait. Ensuite, le CO_2 devient alors gazeux et recircule jusqu'à l'extraction totale de la matière première aromatique. Les molécules odorantes précipitent au fond du séparateur avant d'être recueillies (Figure 7).

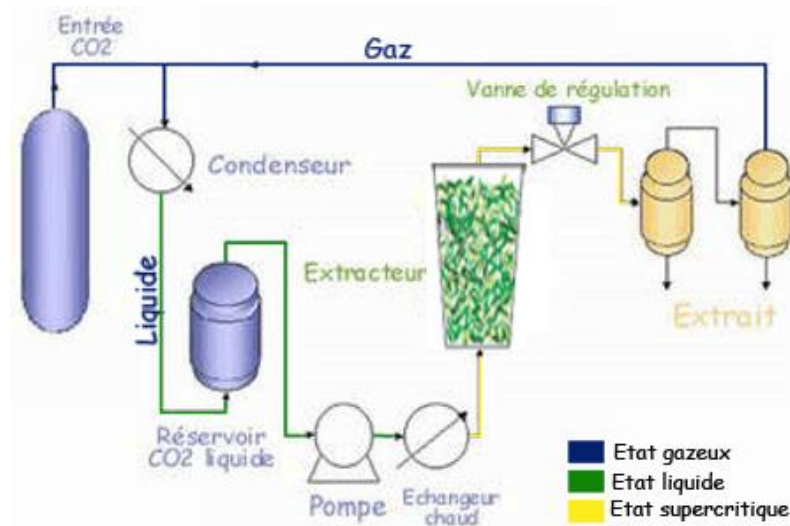


Figure 7 : Montage de la technique d'extraction par CO₂ supercritique

II.5. Extraction par micro-onde

L'extraction par micro-onde est une technique basée sur l'interaction des rayonnements micro-ondes avec la matière végétale. Les micro-ondes sont des ondes situées dans une plage de fréquence comprise entre 300 MHz et 30 GHz. L'extraction par micro-onde est devenue très présente durant ces dernières années pour des fins analytiques. Dans ce type de procédure, la plante est trempée dans un solvant polaire ou apolaire afin d'extraire respectivement les molécules polaires ou les composés apolaires (Figure 8). L'utilité de cette méthode réside dans la diminution du temps de distillation et l'obtention d'un bon rendement [21-22].

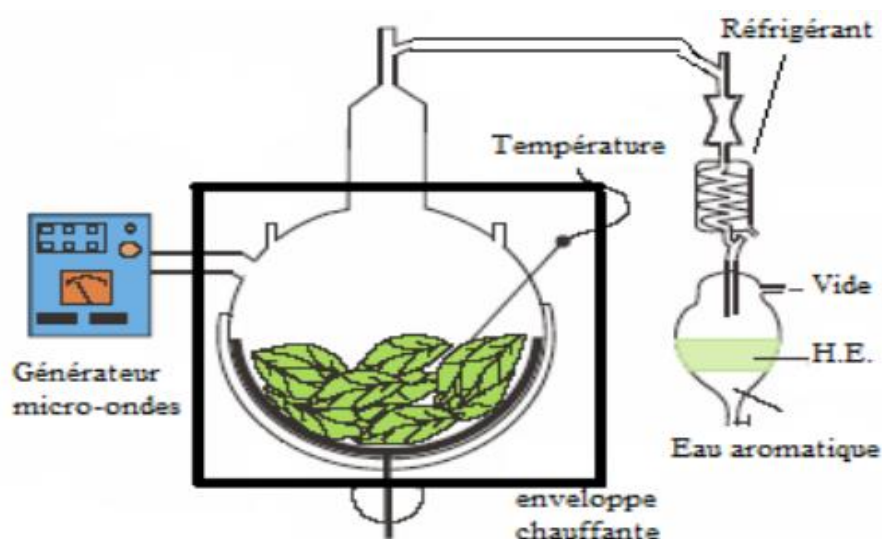


Figure 8 : Hydrodistillation assistée par micro-ondes

III. GENERALITE SUR LE TRANS ANETHOLE

III.1. Description

L'anéthole est un produit organique liquide de la famille des phénylpropènes. Il est incolore, hydrophobe et possède un goût clairement sucré à savoir treize fois plus sucré que le sucre [23]. Le goût ressenti est agréable même avec des concentrations élevées, il est largement utilisé comme agent de masquage des produits de base tels que le savon de toilette, dentifrice, rince-bouche et d'autres produits cosmétiques [23-24].

III.2. Source du trans anéthole

L'anéthole existe sous forme de deux isomères géométriques cis et trans. Seul l'isomère trans est prépondérant dans les plantes [25]. L'isomère cis n'a pas de saveur anisée [26]. C'est une composition existante dans de nombreuses huiles essentielles extraites de plantes aromatiques et médicinales. Au moins une vingtaine de plantes sont pourvues connues. Les plus communes sont l'anis vert et la badiane (anis étoilé) dont les caractères aromatiques sont connus depuis des millénaires [27-29].

III.2.1. Anis vert

L'anis vert est une plante annuelle à feuilles duveteuses, à fleurs jaunes en ombelles et à graines striées de couleur gris-vert. A l'âge adulte, la plante peut atteindre 60 cm de hauteur. L'Anis est originaire de l'est du bassin méditerranéen et d'Afrique du Nord. Il est cultivé pour ses graines qui sont dotées de propriétés médicinales et culinaires. Parfois, il est retrouvé à travers les champs mais il n'est pas indigène. L'huile essentielle d'anis vert est constituée de 70-90% d'anéthole, avec de l'estragole et d'autres terpènes. L'extrait de la plante est aussi composé de furanocoumarines, flavonoïdes, acides gras, stérols et protéines [28,30].

III.2.2. Anis étoilé

L'anis étoilé ou la badiane est un fruit cueilli d'un arbre d'environ 10 m de hauteur dit badianier. D'origine asiatique, les badianiers sont très répandus en Chine, en Inde et au Vietnam. Ils poussent aussi dans les régions tropicales, subtropicales et dans certaines régions d'Amérique du Nord. C'est un arbre à feuilles persistantes effilées, à fleurs jaune-vert pâle et à fruits en forme d'étoile qui est utilisé pour l'extraction. L'huile essentielle de l'anis étoilé contient environ 85% d'anéthole, du méthyle-chavicol et du safrol, composants recelant des propriétés antibactériennes [29].

III.3. Synthèse du trans anéthole

L'extraction de l'anéthole à partir de l'Anis vert n'est pas suffisante pour subvenir à la demande industrielle. C'est pour cela que l'industrie a recours à sa synthèse à partir de l'anisole, qui lui-même est un réactif synthétisé à partir du phénol, selon une succession de réactions. La première réaction est une substitution électrophile aromatique effectuée par le chlorure de propionyle en présence du chlorure d'aluminium comme catalyseur sur l'anisole. La deuxième réaction est une réaction d'halogénéation catalytique suivie d'une réaction de

déshydratation conduisant à la formation des deux isomères cis-trans anéthole comme c'est illustrées dans le Schéma 1 [31].

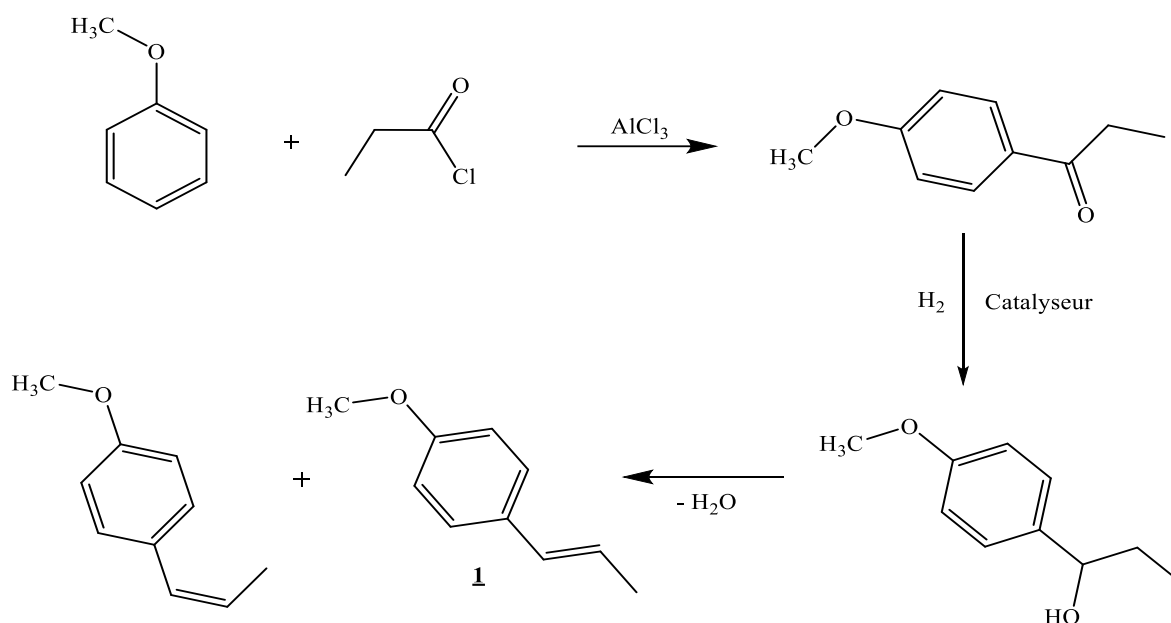


Schéma 1 : Préparation de la molécule d'anéthole

De même, le trans anéthole peut être également préparé à partir de l'action du Bromométhane sur le 4-Bromophénol en présence d'une base telle que l'hydroxyde de sodium. Ensuite, le produit organométallique est préparé dans un milieu parfaitement anhydre par l'action du magnésium métallique sur le 4-bromoanisole. L'action de l'organomagnésien sur le propanal conduit en présence du chlorure d'ammonium au 4-propyl(1-hydroxy)phénol. Ce dernier subit une déshydratation en milieu acide et sous l'effet de la chaleur conduisant à la formation du trans anéthole (Schéma 2).

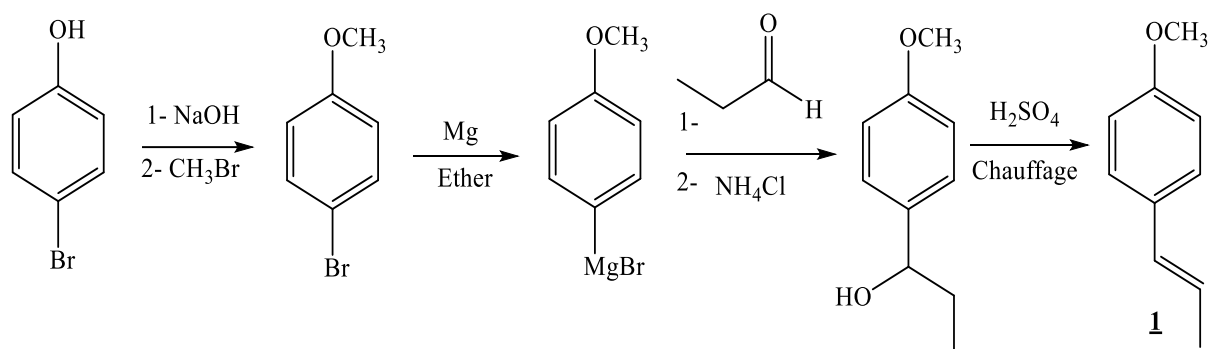


Schéma 2 : Préparation de la molécule de trans anéthole

III.4. Propriétés pharmacologiques du trans anéthole

Le parfum de l'anis est dû à la molécule de trans anéthole. Cette dernière représente l'ingrédient actif de l'huile essentielle de l'anis et possède plusieurs propriétés pharmacologiques à savoir des propriétés anticarcinogènes [32-33], gastroprotectrices [34-35], anti-oxydantes [36-37], antithrombotiques [38], antimicrobiennes [39] et des propriétés antivirales [40-42]. De même, le trans anéthole **1** possède une activité anti-inflammatoire [43-44].

Conclusion

Dans ce chapitre nous avons fait appel aux données de la littérature sur les huiles essentielles et les différentes méthodes de leur extraction. Le choix du trans anéthole comme cible pour notre travail s'inspire de notre recherche bibliographique sur l'anéthole et préférentiellement sur ses activités pharmacologiques à large spectre. Dans le but de contribuer à la valorisation des huiles essentielles, nous nous sommes intéressés à la synthèse de nouveaux dérivés à base d'anéthole via des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire dans le but d'élargir son spectre d'activités.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Li J., Ye F., Lei L., Zhao G., Combined effects of octenylsuccination and oregano essential oil on sweet potato starch films with an emphasis on water resistance. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018, 115, 547–553.
- [2] Zhou Y., Sun S., Bei W., Zahi M.R., Yuan, Q., Liang, H., Preparation and antimicrobial activity of oregano essential oil Pickering emulsion stabilized by cellulose nanocrystals. *Int. J. Biol. Macromol.* 2018,112, 7–13.
- [3] Dutra T. V., Castro J. C., Menezes J. L., Ramos T. R., do Prado I. N., Machinski M., Filho B. A. de A., Bioactivity of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil against *Alicyclobacillus* spp. *Ind Crops Prod.* 2019, 129,345–349.
- [4] Soualeh N., Soulimani R. Huiles essentielles et composés organiques volatils, rôles et intérêts. *Phytotherapie* 2016, 14(1), 44–57.
- [5] Cui H., Zhang C., Li C., & Lin L. Antibacterial mechanism of oregano essential oil. *Ind Crops Prod.* 2019, 139, 1–8.
- [6] Kurkin V.A., Phenylpropanoids from medicinal plants: distribution, classification, structural analysis, and biological activity. *Chem. Nat. Compd.* 2003, 39, 123–153.
- [7] Cao J.-Q., Guo S.-S., Wang Y., PangX., Geng Z.-F., Du S.-S.Toxicity and repellency of essential oil from *Evodia lenticellata* Huang fruits and its major monoterpenes against three stored-product insects. *Ecotox Environ Safe.* 2018, 160, 342–348.
- [8] Habtemariam S., Antidiabetic potential of monoterpenes: a case of small molecules punching above their weight. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 19, 1–4.

- [9] Morshedloo M.R., Craker L.E., Salami A., Nazeri V., Sang H., Maggi F. Effect of prolonged water stress on essential oil content, compositions and gene expression patterns of mono- and sesquiterpene synthesis in two oregano (*Origanum vulgare* L.) subspecies. *Plant Physiol. Biochem.* 2017, 111, 119–128.
- [10] Kurkin VA. Phenylpropanoids from medicinal plants: distribution, classification, structural analysis, and biological activity. *Chem Nat Compd.* 2003; 39, 123–53
- [11] Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar. Biological effects of essential oils - A review. *Food Chem. Toxicol.* 2008, 46(2), 446–475.
- [12] Desmares C., Laurent A., Delerme C. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles: Contribution pour l'évaluation de la sécurité des produits cosmétiques contenant des huiles essentielles. Agence Française Sécurité Sanit Des Prod Santé (Afssaps). Fr. 2008.
- [13] Satrani B., Farah A., Talbi M. Effet de la distillation fractionnée sur la composition chimique et l'activité antimicrobienne des huiles essentielles du Myrte (*Myrtus communis* L.) du Maroc. *Acta Bot. Gall.* 2006, 153(2), 235–242.
- [14] Benjilali B. Extraction des plantes aromatiques et médicinales cas particulier de l'entraînement à la vapeur d'eau et ses équipements. Manuel pratique. Huiles essentielles : de la plante à la commercialisation. 2004, 17-59.
- [15] Garnero J. Phytothérapie-aromathérapie. *Encycl. Méd. Nat.* 1991, 20.
- [16] Belaiche P. Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. L'aromatogramme Tome I, Edition Maloine. 1979.

- [17] Carvalho R.N., Moura L.S., Rosa P.T.V., Meireles M.A.A. Supercritical fluid extraction from rosemary (*Rosmarinus officinalis*): Kinetic data, extract's global yield, composition, and antioxidant activity. *J Supercrit Fluids*. 2005, 35(3), 197–204.
- [18] Yepez B., Espinosa M., López S., Bolaños G. Producing antioxidant fractions from herbaceous matrices by supercritical fluid extraction. *Fluid Ph. Equilibria*. 2002, 194-197 (002), 879–884.
- [19] Wang L., Weller C.L. Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends Food Sci. Technol*. 2006, 17(6), 300–312.
- [20] Dos Santos L.C., Flores J.C.J., Scopel E., Pontes P.V., Ribeiro A.P.B., Zabot G.L., Martínez J. integrated supercritical co₂ extraction and fractionation of passion fruit (*Passiflora edulis* Sims) by-products. *J Supercrit Fluids*. 2020, 168, 105-108.
- [21] Pal C.B.T., Jadeja G.C. Microwave-assisted extraction for recovery of polyphenolic antioxidants from ripe mango (*Mangifera indica* L.) peel using lactic acid/sodium acetate deep eutectic mixtures. *Food Sci Technol Int*. 2019, 26(1), 1–15.
- [22] Das S., Mandal S.C. effect of process parameters of microwave assisted extraction (mae) on natural product yield from onion peel. *Int J Pharm Sci Res*. 2015, 6(8), 3260-3275.
- [23] Marinov V., Valcheva-Kuzmanova S. Review on the pharmacological activities of anéthole. *Scr. Sci. Pharm*. 2015, 2(2), 14–19.
- [24] Martini M-C., Seiller M. Actifs et additifs en cosmétologie 1999.
- [25] Carteau D. Photochimie du trans-anéthole. Bordeaux 1, 2006.
- [26] Szejtli J. Introduction and general overview of cyclodextrin chemistry. *Chem Rev*. 1998, 98, 1743–1754.

- [27] Kwiatkowski Paweł and Pruss A., Masiuk H., Mnichowska-Polanowska M., Kaczmarek M., Giedrys-Kalemba S., Dołkegowska B. The effect of fennel essential oil and trans-anethole on antibacterial activity of mupirocin against *Staphylococcus aureus* isolated from asymptomatic carriers. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019, 36, 308–314.
- [28] Przygodzka M., Zieliński H., Ciesarová Z., Kukurova K., Lamparski G. Effect of selected spices on chemical and sensory markers in fortified rye-buckwheat cakes. *Food Sci. Nutr.* 2016, 4, 651–660.
- [29] Kosalec I., Pepeljnjak S., Kuštrak D. Antifungal activity of fluid extract and essential oil from anise fruits (*Pimpinella anisum* L., Apiaceae). *Acta Pharm.* 2005, 55, 377–85.
- [30] Vieira J.N., Gonçalves C.L., Villarreal J.P.V., Gonçalves V.M., Lund R.G., Freitag R.A., Silva A.F., Nascente P.S. Chemical composition of essential oils from the apiaceae family, cytotoxicity, and their antifungal activity in vitro against candida species from oral cavity. *Braz J Biol.* 2018, 79(3), 1–6.
- [31] Padmashree A., Roopa N., Semwal AD., Sharma GK., Agathian G., Bawa AS. Star-anise (*Illicium verum*) and black caraway (*Carum nigrum*) as natural antioxidants. *Food Chem.* 2007, 104, 59-66.
- [32] Ritter A.M.V., Domiciano T.P., Verri W.A., Zarpelon A.C., da Silva L.G., Barbosa C.P. Antihypernociceptive activity of anethole in experimental inflammatory pain. *Inflammopharmacology.* 2013, 21, 187–197.
- [33] Tok F., Abas B.I., Çevik O., Koçyiğit-Kaymakçioğlu B. Design, synthesis and biological evaluation of some new 2-Pyrazoline derivatives as potential anticancer agents. *Bioorg Chem.* 2020, 102, 104063.
- [34] Tanveer M., Wagner C., ul Haq M.I., Ribeiro N.C., Rathinasabapathy T., Butt M.S. Spicing

up gastrointestinal health with dietary essential oils. *Phytochem Rev.* 2020, 1–21.

[35] Patra J.K., Das G., Bose S., Banerjee S., Vishnuprasad C.N., del Pilar Rodriguez-Torres M., et al. Star anise (*Illicium verum*): Chemical compounds, antiviral properties, and clinical relevance. *Phyther Res.* 2020, 34, 1248–1267.

[36] Ahmed A.F., Shi M., Liu C., Kang W. Comparative analysis of antioxidant activities of essential oils and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds from Egypt and China. *Food Sci Hum Wellness.* 2019, 8, 67–72.

[37] Luis Â., Sousa S., Wackerlig J., Dobusch D., Duarte A.P., Pereira L., et al. Star anise (*Illicium verum* Hook. f.) essential oil: Antioxidant properties and antibacterial activity against *Acinetobacter baumannii*. *Flavour Fragr J.* 2019, 34, 260–270.

[38] Seo E, Kang P, Seol GH. Trans-anethole prevents hypertension induced by chronic exposure to both restraint stress and nicotine in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018, 102, 249–253.

[39] Wiecezyńska J., Cavoski I. Antimicrobial, antioxidant and sensory features of eugenol, carvacrol and trans-anethole in active packaging for organic ready-to-eat iceberg lettuce. *Food Chem.* 2018, 259, 251–260.

[40] Tognolini M., Ballabeni V., Bertoni S., Bruni R., Impicciatore M., Barocelli E. Protective effect of *Foeniculum vulgare* essential oil and anethole in an experimental model of thrombosis. *Pharmacol Res.* 2007, 56, 254–260.

[41] Astani A., Reichling R., Schnitzler P. Evid. Screening for Antiviral Activities of Isolated Compounds from Essential Oils. *Based Complement. Alternat. Med.* 2011. 1–8.

[42] Cermelli C., Fabio A., Fabio G., & Quaglio P. Effect of Eucalyptus Essential Oil on Respiratory Bacteria and Viruses. *Curr Microbiol*, 2007. 56(1). 89–92

[43] Janet M., Fatemeh A., Jalal Z., Bitra M., Narges Z., Khodadoustan A., Janahmadi M., Anethole, a Medicinal Plant Compound, Decreases the Production of Pro-Inflammatory TNF- α and IL-1 β in a Rat Model of LPS-Induced Periodontitis. *Iran J Pharm Res.* 2014. 13(4). 1319–

1325.

[44] Ponte EL., Sousa PL., Rocha MV., Soares PM., Coelho-de-Souza AN., Leal-Cardoso JH., Assreuy AM. Comparative study of the anti-edematogenic effects of anethole and estragole. *Pharmacol Rep.* 2012. 64(4). 984–90.

CHAPITRE II

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITION 1,3-DIPOLAIRES DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE

Introduction

Notre travail est basé sur les réactions de cycloadditions 1,3-dipolaires. Dans ce chapitre, nous donnons un rappel concernant ce type de réactions. Dans un premier temps, nous présentons un aperçu bibliographique sur la réactivité des dipôles-1,3 vis-à-vis des différents sites dipolarophiles surtout le problème de la chimiosélectivité, de la régiosélectivité et/ou stéréosélectivité de ces réactions. Ensuite, nous décrivons l'élaboration des dipôles-1,3 notamment les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines, les diarylnitrilimines et les oxydes de nitrile.

I. RAPPEL BIBLIOGRAPHIQUE SUR LES REACTIONS DE CYCLOADDITION

La chimie hétérocyclique est devenue le centre d'intérêt d'une grande communauté de chimistes expérimentateurs et théoriciens qui s'intéressent aux hétérocycles. Ces derniers constituent le squelette de base d'une grande variété de composés d'intérêt chimique, biologique, pharmacologique et industriel [1-3]. La découverte des dipôles-1,3 revient à Curtius en 1883 qui a découvert en 1883 l'ester diazoacétique [4-5]. Dès lors, les réactions de cycloaddition ont beaucoup évolué et une grande variété de dipôles-1,3 a été mise au point [6-7]. Actuellement, les réactions de cycloaddition sont parmi les méthodes les plus efficaces pour la synthèse des cycles et hétérocycles à partir de petits fragments. Parmi les réactions de cycloaddition, nous distinguons, entre autres [8-12]:

- Les réactions de cycloaddition [2+1],
- Les réactions de cycloaddition [2+2],
- Les réactions de cycloaddition [4+1],

- Les réactions 1,3-dipolaires ou cycloaddition [3+2],
- Les réactions cycloaddition [4+2] connues sous le nom de Diels-Alder.

La réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire est l'une des méthodes les plus efficaces pour la synthèse des composés hétérocycliques pentagonaux d'intérêt pharmacologique très intéressant [13-16]. L'efficacité d'une telle réaction dépend surtout de la nature des substituants présents sur le dipôle et le sur le dipolarophile. Les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont également essentielles pour la synthèse des produits naturels comme les dérivés du sucre, les β -lactames, les aminoacides et les alcaloïdes [17-20].

I.1. Les dipôles-1,3

Les dipôles-1,3 sont très réactifs vis-à-vis des liaisons multiples Carbone-Carbone, Carbone-Azote, Carbone-Oxygène et Carbone-Soufre. Ils sont préparés in situ car ils ont une forte tendance à se dimériser. Actuellement, le contrôle de la chimie, de la régiosélectivité, de la diastérisélectivité et de l'énantiosélectivité pour les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires est en plein développement.

Les dipôles-1,3 possèdent quatre électrons π répartis sur 3 atomes voisins. Chaque dipôle présente au moins une structure de résonance où les charges opposées sont en position 1,3. C'est cette caractéristique structurale qui a conduit à l'appellation de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire [21]. Elle met en jeu deux entités chimiques possédant des électrons délocalisés respectivement sur trois et deux centres adjacents : le dipôle-1,3 et le dipolarophile. Les dipôles-1,3 peuvent être divisés en deux types [22]:

- Dipôle-1,3 de type allylique qui est caractérisé par 4 électrons dans trois orbitales atomiques P_z parallèles et perpendiculaires au plan du dipôle. Ce type de dipôle-1,3 est coudé et l'atome centrale **b** peut être soit l'azote N, soit l'oxygène O (schéma 3).

- Dipôle-1,3 de type allényle-propargyle qui possède une orbitale P localisée dans un plan orthogonal à l'orbitale moléculaire de l'anion allényle. Cette orbitale n'est pas directement introduite dans la structure de résonance et dans les réactions des dipôles. Le type anion allényle-propargyle est de structure linéaire avec l'atome central **b** est limité à un azote N (Schéma 3).

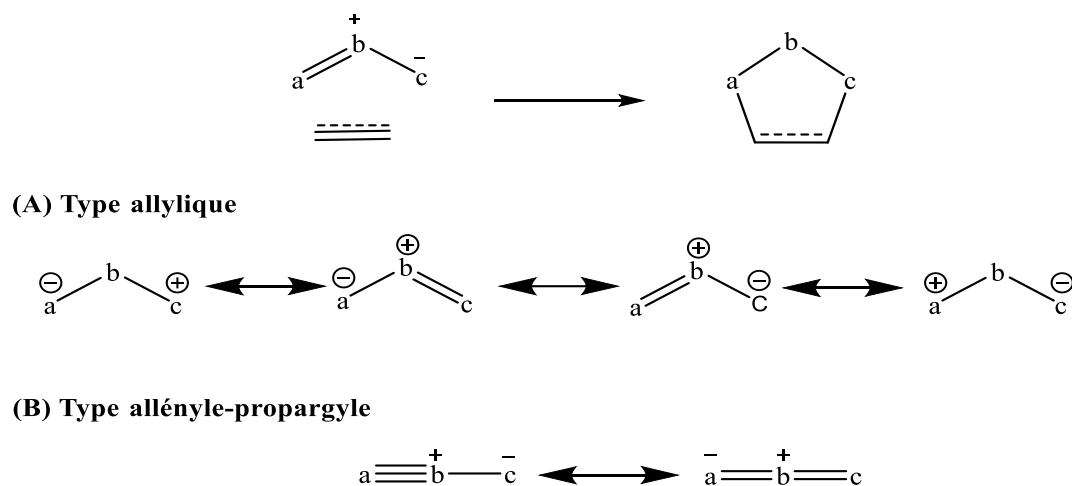


Schéma 3 : Structure de résonance des dipôles-1,3

En fait, neuf dipôles-1,3 de type allylique et six dipôles-1,3 de type allényle-propargyle peuvent être préparés. La représentation et la classification des dipôles-1,3 sont introduites dans le Tableau 1 et le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 1 : Représentation et classification des dipôles-1,3 de type allylique

Type allylique			
L'azote comme atome central			
	$\longleftrightarrow$		Ylures d'azométhines
	$\longleftrightarrow$		Imines d'azométhines
	$\longleftrightarrow$		Nitrones
	$\longleftrightarrow$		Azimines
	$\longleftrightarrow$		Composés azoxy
	$\longleftrightarrow$		Nitroalcanes
L'oxygène comme atome central			
	$\longleftrightarrow$		Ylures de carbonyle
	$\longleftrightarrow$		Imines de carbonyle
	$\longleftrightarrow$		Oxydes de carbonyle

Tableau 2 : Représentation et classification des dipôles-1,3 de type allényle-propargyle

Type allényle-propargyle			
Betaines nitrilium			
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}=\text{N}^{\oplus}=\text{C}$	Ylures de nitrile
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}=\text{N}^{\oplus}=\text{N}$	Imines de nitrile
$\text{—C}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}=\text{N}^{\oplus}=\text{O}$	Oxydes de nitrile
Betaines diazonium			
$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}=\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{C}}}$	Diazoalcanes
$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}=\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{N}}}$	Azotures
$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}\text{—}\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}$	$\longleftrightarrow$	$\text{N}\equiv\text{N}^{\oplus}=\overset{\ominus}{\underset{\cdot\cdot}{\text{O}}}$	Protoxyde d'azote

Les travaux de Houk ont, par la suite, facilité énormément les capacités de prédiction de la réactivité et de la sélectivité des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires. Ses études ont permis de prédire et d'expliquer la régio, la diastéréo et l'énantiosélectivité dans ce type de réactions [23,24].

Les nitrilimines et les oxydes de nitriles ont été classés parmi les dipôles-1,3 les plus réactifs [19] vis-à-vis des sites dipolarophiles Carbone-Carbone, Carbone-Azote, Carbone-Oxygène et Carbone-Soufre. A ce propos, nous nous sommes intéressés à l'étude de la réactivité des diarylnitrilimines, des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines et des oxydes de nitriles vis-à-vis de notre support le trans anéthole **1**.

II. REACTIVITE DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE

II.1. Réactivité des nitrilimines

L'action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur la benzalmalononitrile dans le benzène en présence de la triéthylamine conduit à la formation d'un seul cycloadduit comme illustré dans le Schéma 4. Cette réaction montre une régiosélectivité totale puisque le sens de l'addition du dipôle est unique [25].

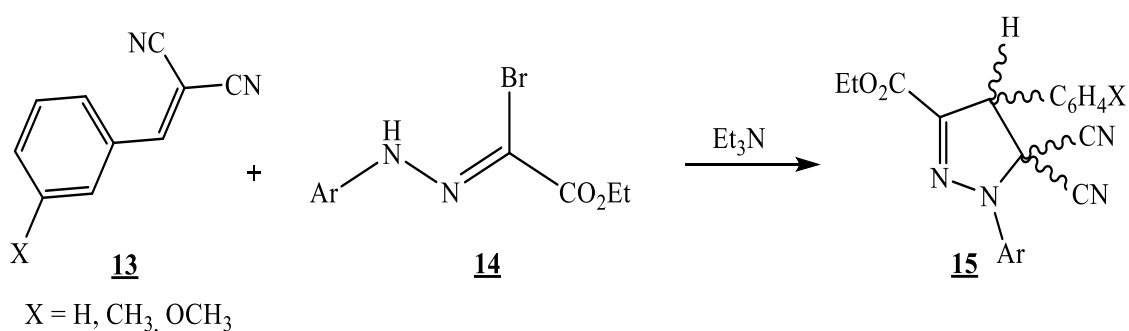


Schéma 4 : Action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur la benzalmalononitrile

Molteni et Ponti ont étudié l'action des C-méthoxycarbonyl-N-arylnitrilimines sur le X-éthène. Ils ont abouti au fait que dans la grande majorité des cas, cette réaction est régiosélective (Schéma 5) avec la prédominance d'un seul régioisomère [26,27].

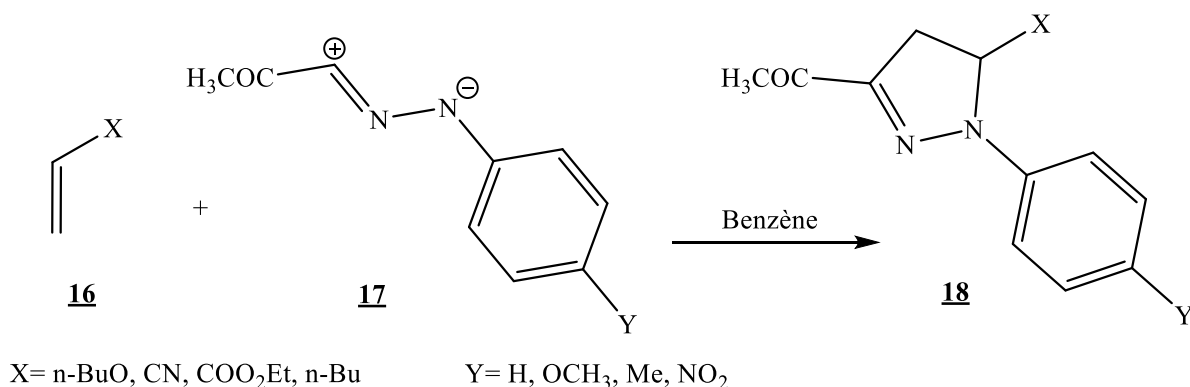


Schéma 5 : Action des C-méthoxycarbonyl-N-arylnitrilimines sur le X-éthène

La réaction des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines par des dérivés d'acides acryliques conduit à un seul régioisomère avec un bon rendement (Schéma 6). La réaction est à la fois péri et régiosélective [28].

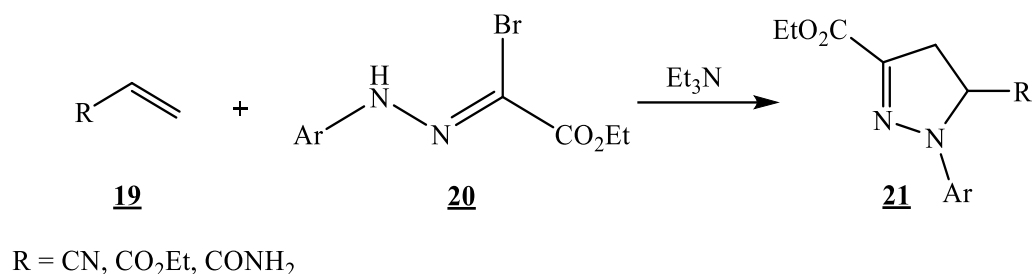


Schéma 6 : Action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur les acides acryliques

Oubella et al. ont décrit la cycloaddition des diarylnitrilimines avec la (R)-Carvone pour l'obtention de nouveaux dérivés pyrazoliques (Schéma 7). La réaction a montré une péri-sélectivité et une régiosélectivité et a révélé une haute diastéréosélectivité [29,30].

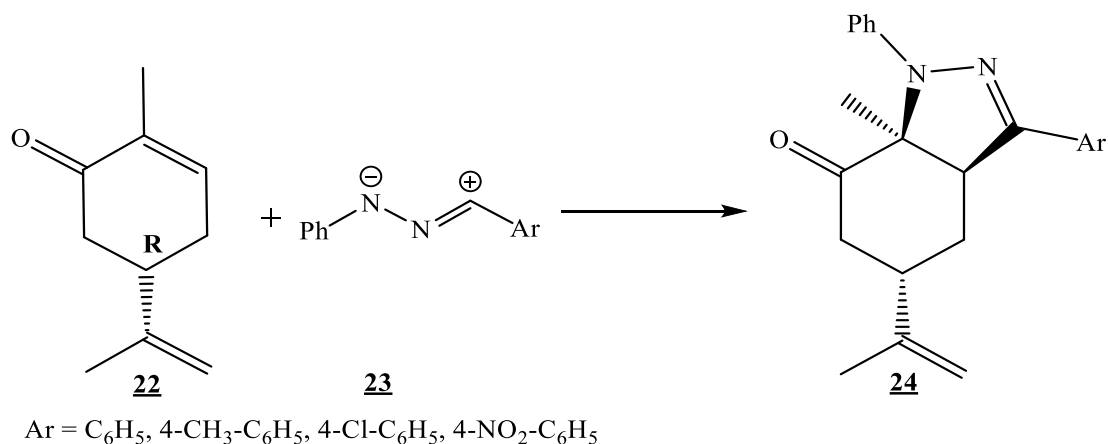


Schéma 7 : Cycloaddition des diarylnitrilimines avec la (R)-Carvone

En 2014, l'équipe de Dadiboyena [31] a présenté la synthèse de pyrazoline spiranique par condensation de 1,3,3-triméthyl-2-méthylén-lindoline **25** avec la diarylnitrilimine générée in situ à partir de l'hydrazone **26** en présence de la triéthylamine (Schéma 8). Cette réaction montre une régiosélectivité totale puisque le sens de l'addition du dipôle est unique.

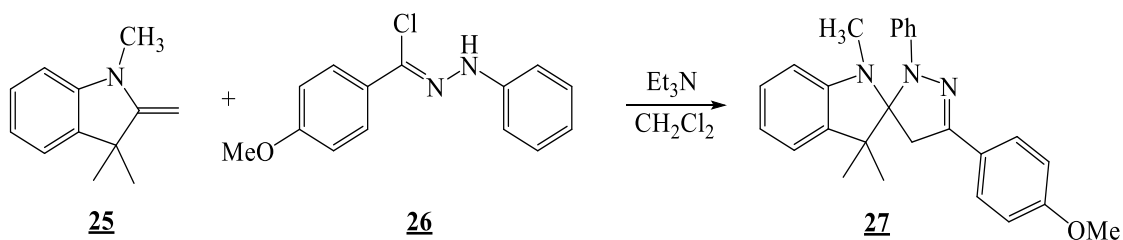


Schéma 8 : Action de la diarylnitrilimine sur la 1,3,3-triméthyl-2-méthylén-lindoline

De même, Huisgen [32] a obtenu un seul régioisomère en réagissant la diphénylnitrilimine (DPNI) avec la 1,2-dihydronaphtalène non substituée en position 1. La réaction est alors totalement régiosélective. Contrairement à Kitane et al. [33] qui ont isolé deux régioisomères après condensation du même dipôle-1,3 avec les 1,2-dihydronaphtalènes différemment substitués par des groupements alkyles ou aryles en position 1 (Schéma 9).

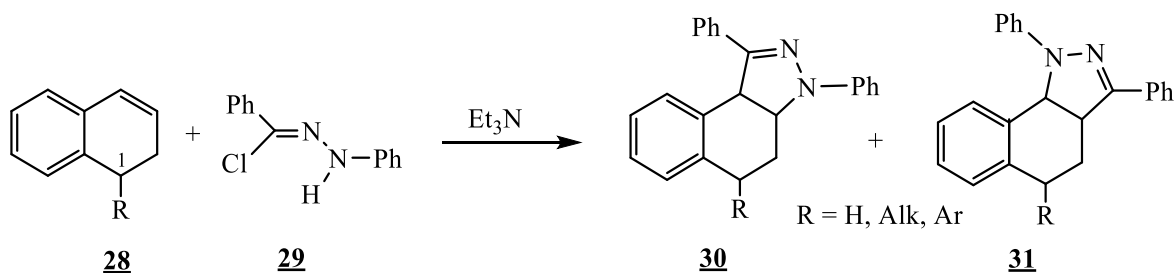


Schéma 9 : Action de la diphénylnitrilimine sur la 1,2-dihydronaphtalène

La réaction de condensation de la diphénylnitrilimine avec la 6-arylméthyl-6,7,8,9-tétrahydro-5H-benzocycloheptén-5-one [34] présentant une double liaison exocyclique sur le cycloheptanone conduit à un seul cycloadduit **33** (Schéma 10), ce qui montre que l'addition est régiosélective vis-à-vis de la double liaison exocyclique Carbone-Carbone de l'énone.

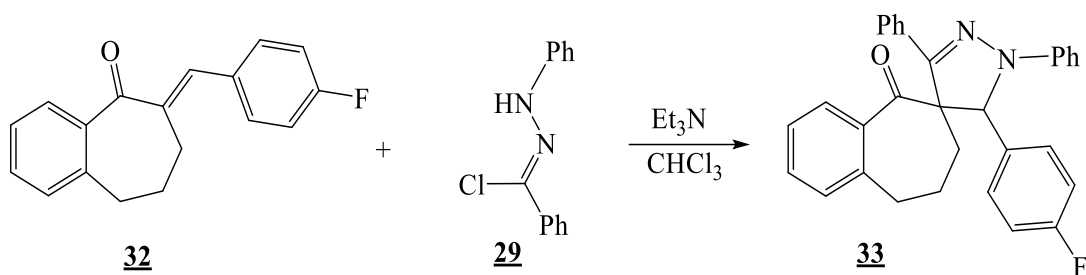


Schéma 10 : Action de la diphenylnitrilimine sur la 6-arylméthylèn-6,7,8,9-tétrahydro-5H-benzocycloheptén-5-one

L'étude de la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des nitrilimines avec l'indénone réalisée par Jalbout et al. [35], montre que seule la double liaison Carbone-Carbone du cycle à cinq chaînons est affectée par ce dipôle. Dans tous les cas, ils ont obtenu deux produits dont le composé **35** est largement majoritaire (Schéma 11). Par conséquent cette réaction est périsélective et non régiosélective.

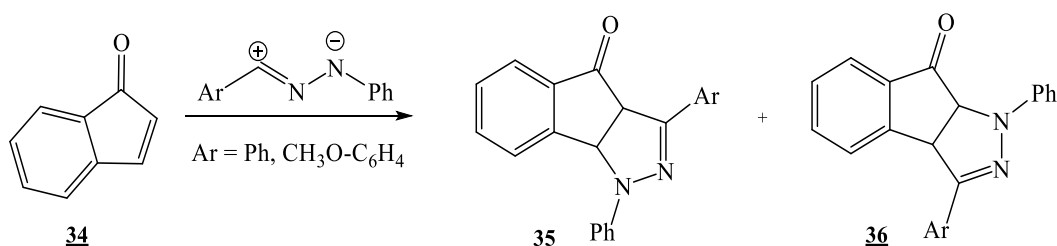


Schéma 11 : Action des diarylnitrilimines sur l'indénone

Dans le même contexte, Bonini et al. ont isolé deux isomères pyrazoliniques à partir des alcynes acétyléniques **37** et des nitrilimines [36]. Ce résultat montre que l'action des nitrilimines sur la triple liaison Carbone-Carbone est non régiosélective (Schéma 12).

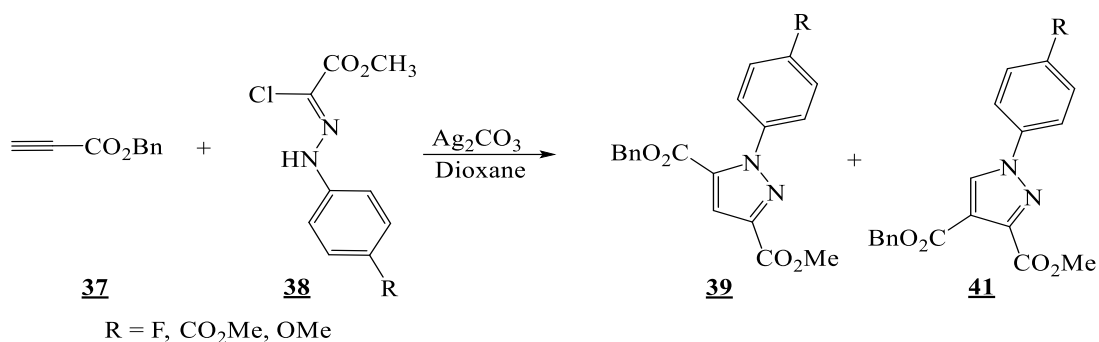


Schéma 12 : Action des nitrilimines sur des alcynes acétyléniques

Yavari et al. ont montré que la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des diarylnitrilimines avec les deux doubles liaisons C=C du groupement cyclopentadiénone de 7,9-bis (alcoxycabonyl)-8H-cyclopent[a]acénaphthylène-8-ones **41** est régiosélective. Cette réaction de cycloaddition a été effectuée à reflux dans l'acétonitrile en présence de la triéthylamine. Elle conduit avec de bons rendements à l'obtention d'un mélange de dérivés bis-dihydropyrazol hexacycliques symétriques **42** et asymétriques **43** à des proportions respectives de 3:2 (Schéma 13). La stéréochimie des produits a été élucidée par des études cristallographiques aux rayons X [37].

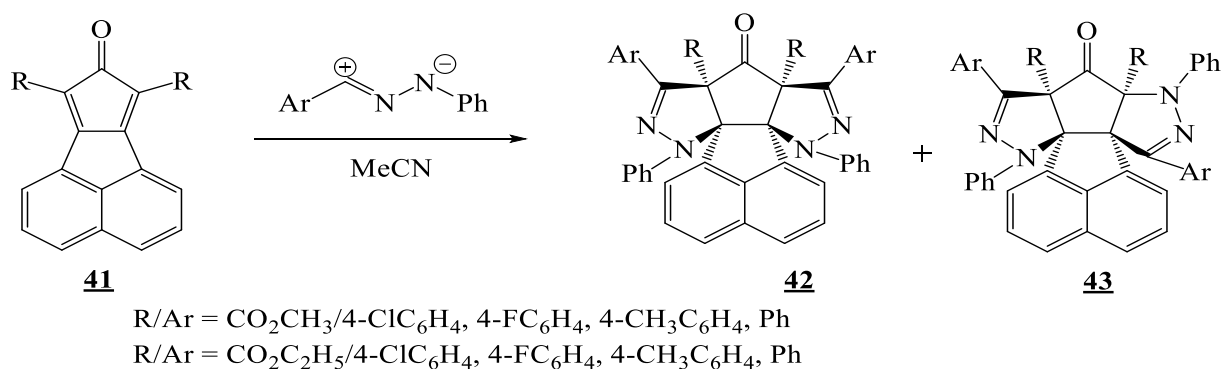


Schéma 13 : Action des diarylnitrilimines sur des cyclopentadiénones

Dans certains cas, les cycloadduits obtenus par les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des nitrilimines sur des sites dipolarophiles peuvent présenter un problème de stabilité qui dépend de la nature des substituants accolés aux sites dipolarophiles. En effet, Stverkova et al. [38] ont montré que lors de la condensation de la diphénylnitrilimine avec la 3-méthylène-3H-2-furanone substituée par un groupement X, la stabilité du cycloadduit dépend de la nature de ce groupement. Pour X= H, mauvais groupement partant, le cycloadduit **45** obtenu est stable. Par contre, lorsque X= SO₃Me ou CO₂Ph, bons groupements partants, le cycloadduit **45** subit une transposition pour conduire finalement au produit **46** (Schéma 14).

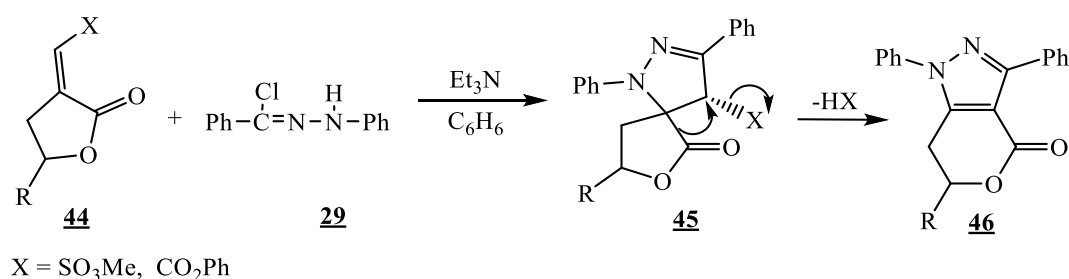


Schéma 14 : Action des diphénylnitrilimine sur la 3-méthylène-3H-2-furanone

II.2. Réactivité des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile réagissent d'une façon hautement régiosélective avec des doubles et/ou triples liaisons Carbone-Carbone, Carbone-Azote, Carbone-Soufre et Carbone-Oxygène. Ces oxydes **47** conduisent à la synthèse des systèmes hétérocycliques homologues à certains composés présentant des cycles isoxazoles, isoxazolines, oxadiazoles, oxadiazolines, dioxazoles et/ou oxathiazoles biologiquement actifs (Schéma 15).

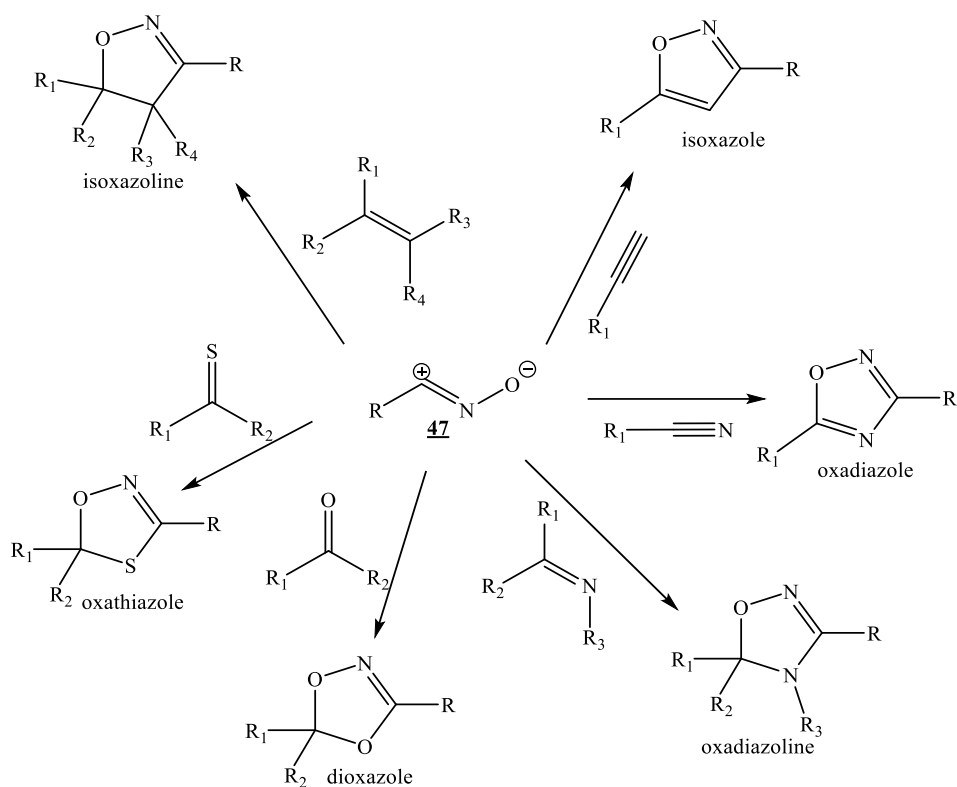


Schéma 15 : Synthèse des systèmes hétérocycliques à partir des oxydes de nitrile

Bolesov et al. [38] ont montré que les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des cyclopropènes non activés avec les oxydes de nitrile sont régiosélectives. Ils obtiennent, par perte du groupement phényle lié au site d'attaque, l'isoxazoline 51. Par contre, Chen et al. [39] ont répété la même réaction avec le cyclopropène 1,1-diester et ont constaté que la réaction est toujours régiosélective mais cette fois, l'isoxazole 50 est obtenu par l'ouverture du cycle propanique (Schéma 16).

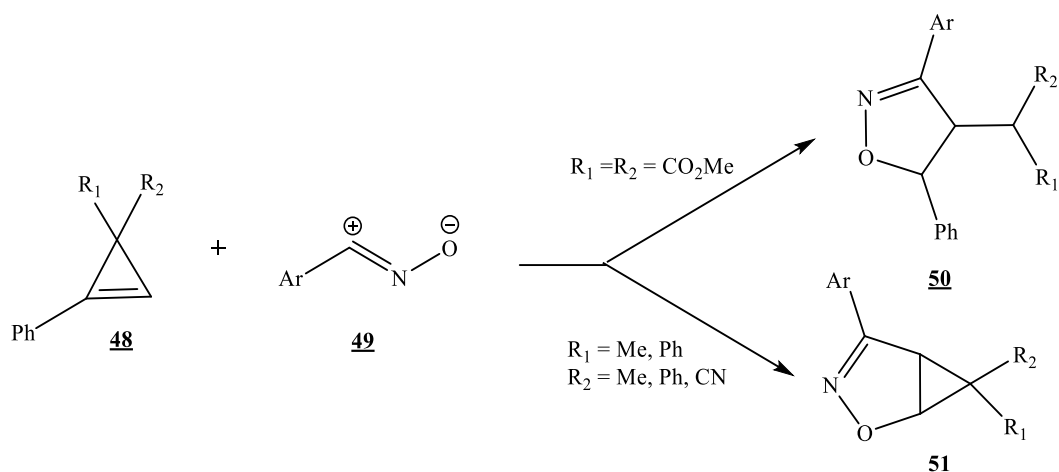


Schéma 16 : Action des oxydes de nitrile sur des cyclopropènes

De même, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'allénoate 52 avec les oxydes de nitrile en présence de triéthylamine et le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) conduit directement un cycloadduit spirobiisoxazoline 53 (Schéma 17). La configuration de la spirobiisoxazoline a été déterminée sans ambiguïté sur la base de la spectroscopie de diffraction des rayons X [40].

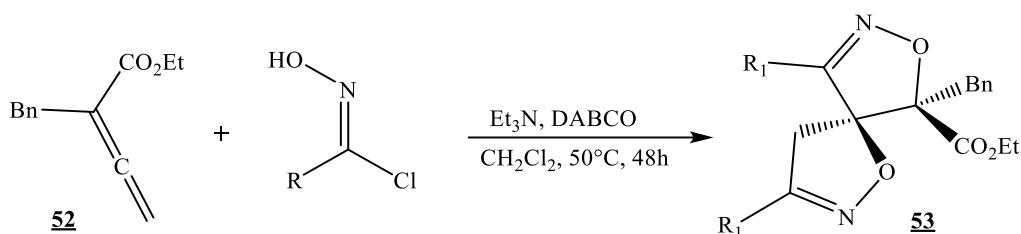


Schéma 17 : Action des oxydes de nitrile sur des allénoates

Un résultat similaire est observé en condensant les oxydes d'arylonitrile sur le 1,1-diaryl-2-isopropylidène-3-méthylènegcyclopropane 54. Seule, la double liaison exocyclique Carbone-Carbone la moins substituée et qui est affectée par le dipôle conduisant à la formation d'un monocycloadduit instable qui se réarrange pour donner l'hétérocycle 55. La réaction est à la fois péricisélctive et régiosélctive [41] (Schéma 18).

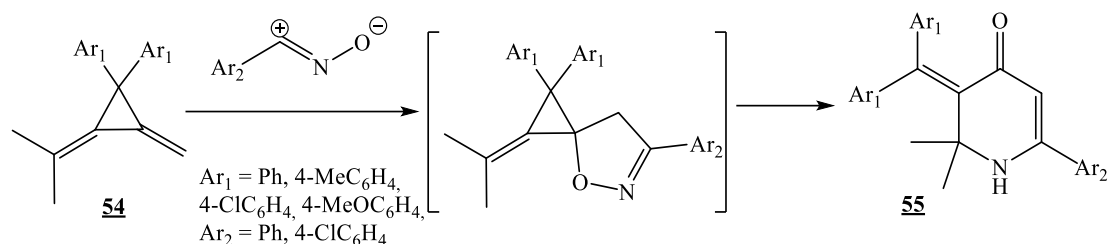


Schéma 18 : Action des oxydes d'arylonitrile sur le 1,1-diaryl-2-isopropylidène-3-méthylènegyclopropane

Récemment, Schmidt et al. [42] ont obtenu deux régioisomères en effectuant la condensation de l'oxyde de nitrile soit avec le 4,4,4-trifluorométhylbut-2-ynoate d'éthyle ou avec une variété de 4,4,4-trifluorométhylcrotonates d'éthyle différemment substituée en position 2 avec des groupements partants (Schéma 19).

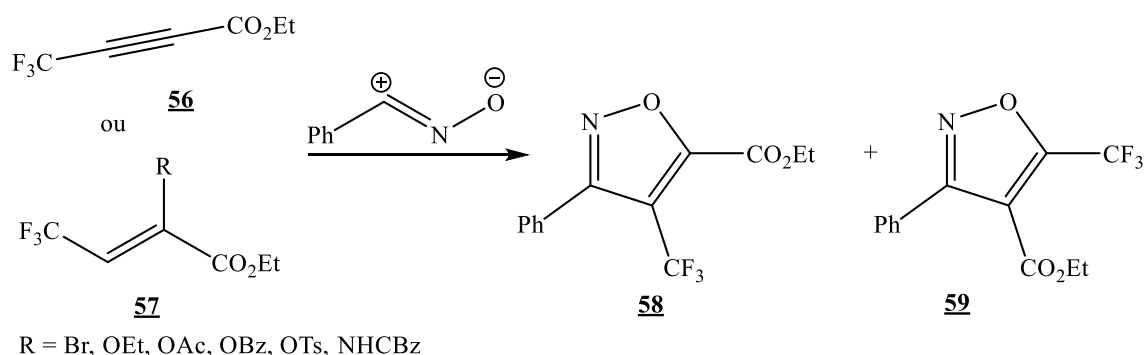


Schéma 19 : Synthèse des systèmes oxazoliques

En 2013, notre équipe [43] ont préparé avec de bons rendements une série de nouvelles glycosyl-isoxazoline et glycosyl-isoxazoles par une cycloaddition 1,3-dipolaire d'une série des oxydes de nitrile avec une variété des O-allyl-glycosyles et de O-propargyl-glycosyles. Dans tous les cas, la réaction est régiosélective (Schéma 20).

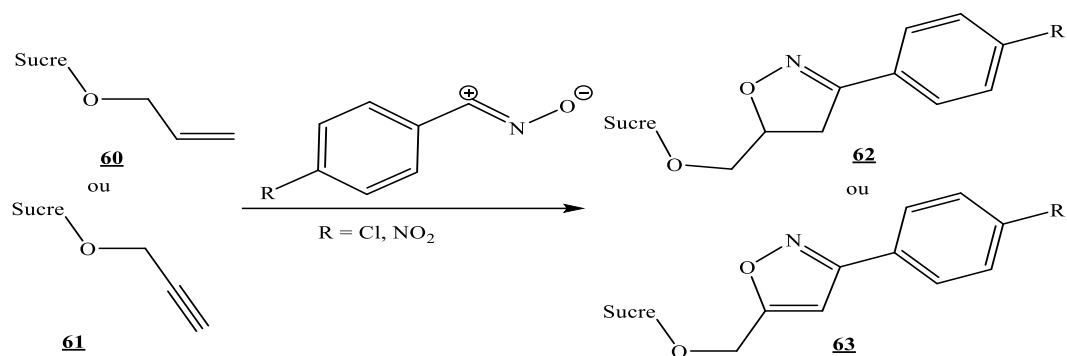


Schéma 20 : Préparation des glycosyl-isoxazolines et glycosyl-isoxazoles

Dans le même contexte, Kumar et al. [44] ont synthétisé des isoxazoles par condensation du 1-éthynyl-2,5-diméthoxy-4-méthylbenzène **64** avec des oxydes de nitrile générés in situ. La réaction est régio et chimiosélective (Schéma 21).

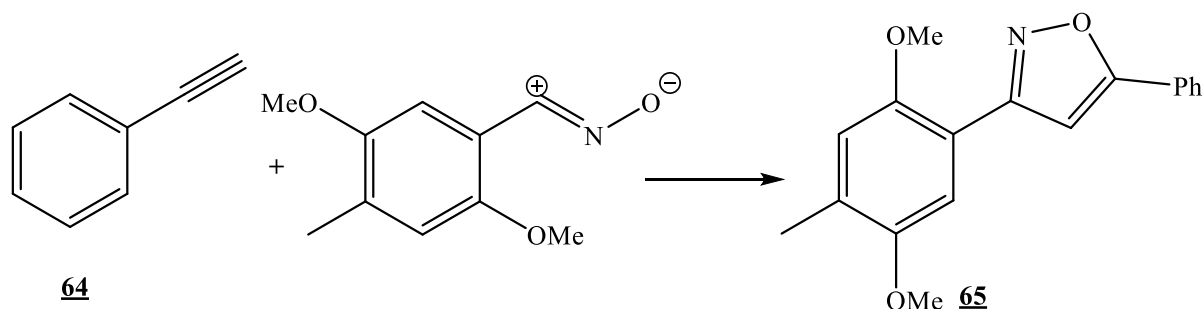


Schéma 21 : Synthèse des isoxazoles

Les oxydes de nitrile se condensent aussi sur des triples liaisons Carbone-Azote, permettant d'obtenir avec de bons rendements des systèmes oxadiazoles. Comme c'est décrit par Almansour et al. [45] lorsqu'ils ont fait réagir des tétrahydro-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-3-carbonitriles avec l'oxyde de nitrile. Ils ont montré que la réaction est péricélective et régiosélective. Le seul cycloadduit **67** formé correspond à l'attaque de la triple liaison Carbone-Azote par le dipôle (Schéma 22). La réaction est totalement péricélective et régiosélective même avec un excès d'oxyde de nitrile.

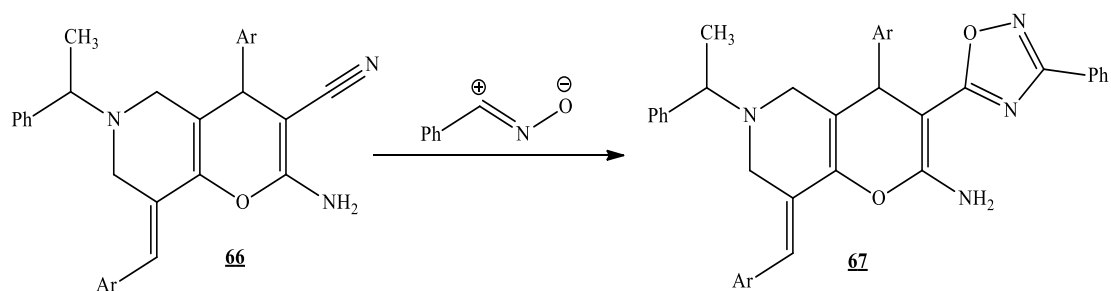


Schéma 22 : Action de l'oxyde de nitrile sur tétrahydro-4H-pyrano[3,2-c]pyridine-3-carbonitriles

La condensation 1,3-dipolaire de l'oxyde de nitrile, généré in situ à partir du chlorure de benzoxyhydroxylamine et la triéthylamine, avec les dérivés de la 1,5-benzothiazépine, montre que la réaction correspondant à la fusion de l'oxadiazole sur l'hétérocycle de départ est totalement périselective et régiosélective [46]. La double liaison Carbone-Carbone exocyclique n'est pas affectée l'oxyde de nitrile (Schéma 23).

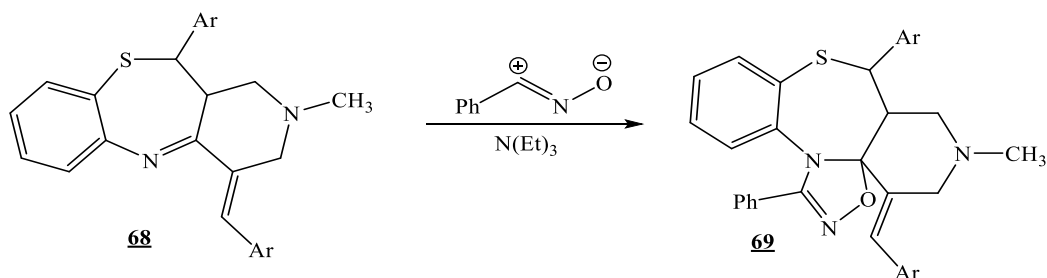


Schéma 23 : Action de l'oxyde de nitrile sur des dérivés de la 1,5-benzothiazépine

Hasnaoui et al. [47] ont isolé un seul produit **71** en effectuant les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des oxydes de nitrile sur la 1,4-diazépine **70**. Dans tous les cas, l'addition se fait uniquement sur la double liaison Carbone-Azote de la 1,4-diazépine **70** quelle que soit la quantité du dipôle utilisée (Schéma 24). La réaction est totalement périselective et régiosélective.

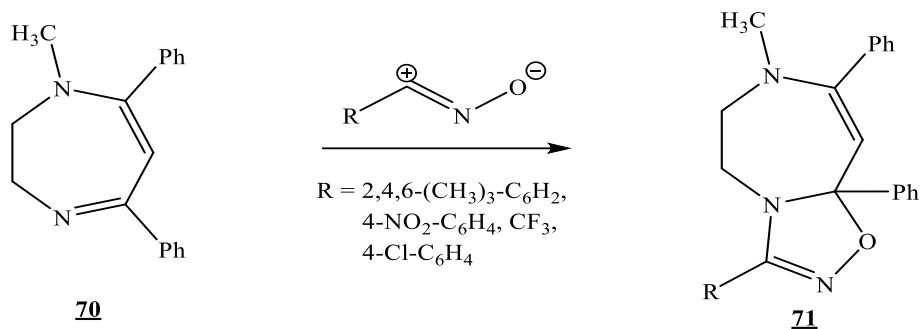


Schéma 24 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,4-diazépine

La même équipe de recherche [48] a obtenu, en condensant l'oxyde de mésitonitrile sur les 1,4-diazépines méthylée en position 7, deux cycloadduits. Le monocycloadduit minoritaire **73** résulte de la condensation du dipôle sur la double liaison Carbone-Azote. Le bicycloadduit majoritaire **74** provient de la condensation l'oxyde de mésitonitrile sur la double liaison Carbone-Carbone exocyclique issue d'une isomérisation de la $C=C$ intracyclique du produit **73** (Schéma 25). La réaction est complètement régiosélective.

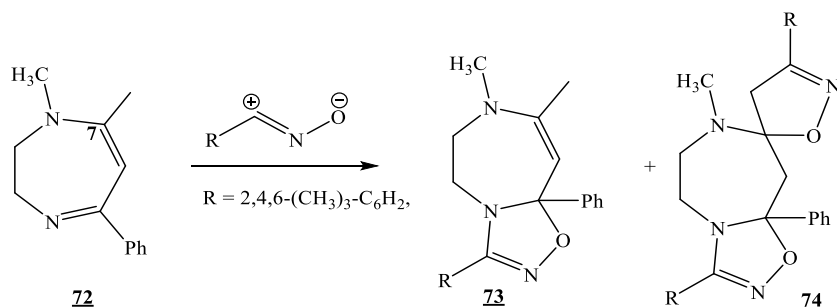


Schéma 25 : Action de l'oxyde de mésitonitrile sur les 1,4-diazépines

La compétition entre la réactivité des doubles liaisons Carbone-Carbone et Carbone-Azote de la benzodiazépine vis-à-vis des oxydes de nitrile a été évoquée par Beltrame et al. [49]. Ils ont obtenu deux monocycloadduits résultant de la condensation du dipôle sur les deux sites dipolarophiles Carbone-Carbone et Carbone-Azote de la 1,2-Benzodiazépine (Schéma 26). Le bicycloadduit n'a jamais été isolé.

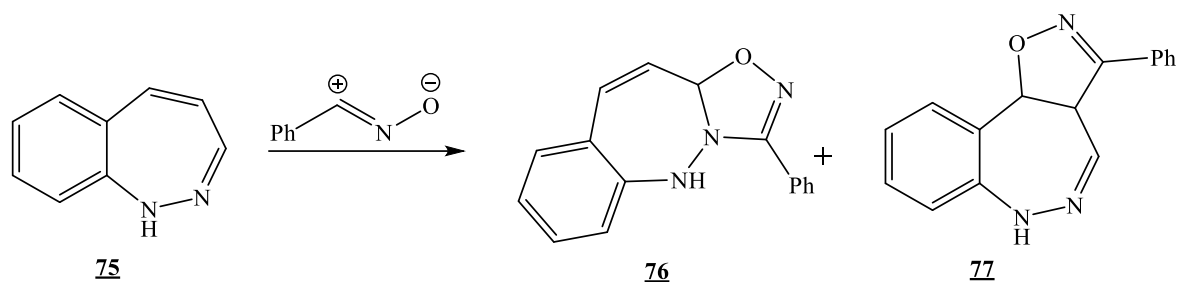


Schéma 26 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,2-benzodiazépine

Tandis que d'autres auteurs [50] ont obtenu un seul type de monocycloadduit **79** résultant de l'addition des oxydes de nitrile sur la double liaison Carbone-Carbone de la 1,4-Benzodiazépine **78** quelle que soit la quantité du dipôle utilisée (Schéma 27). La réaction est totalement périclélective et régiosélective.

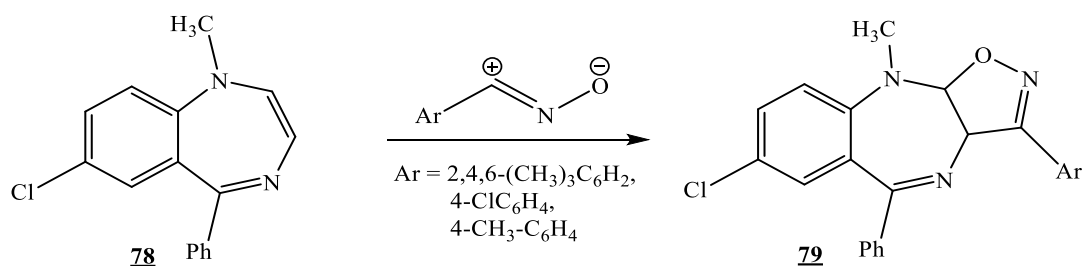


Schéma 27 : Action des oxydes de nitrile sur la 1,4-benzodiazépine

Les oxydes de nitrile peuvent se condenser aussi facilement sur les sites dipolarophiles Carbone-Soufre permettant d'obtenir, avec de bons rendements, des oxathiazoles. En effet, la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire des oxydes d'arylonitrile avec le thiocamphre aboutit à la formation du produit oxathiazolique **82** (Schéma 28). La réaction est totalement régiosélective [51].

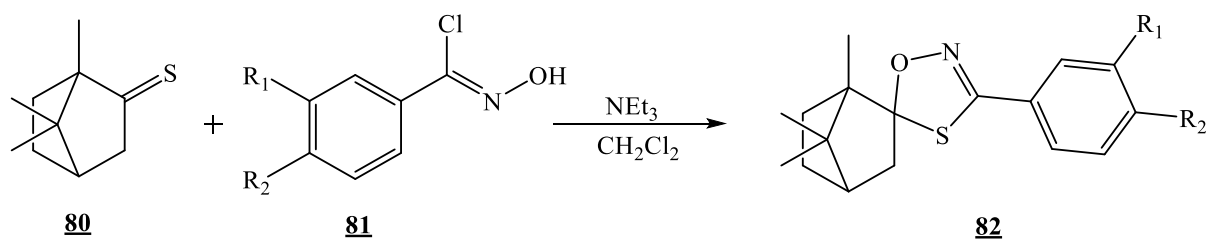


Schéma 28 : Action des oxydes d'arylonitrile sur le thiocamphre

La condensation de la 1-Méthyl-4-phényl-3H-1,5-benzodiazépin-2-thione **81** avec les oxydes de nitrile conduit à la formation du 1-Méthyl-4-phényl-3H-1,5-benzodiazépin-2-one **82** et des isothiocyanates. L'obtention de la 1-Méthyl-4-phényl-3H-1,5-benzodiazépin-2-one **82** pourra être expliquée par l'instabilité du cycloadduit issu de l'addition du dipôle sur la double liaison Carbone-Soufre, qui subit une ouverture du cycle oxathiazolique avec formation du groupement oxo, puis migration du groupement aryle vers l'azote et finalement l'élimination de l'isothiocyanate (Schéma 29) [52].

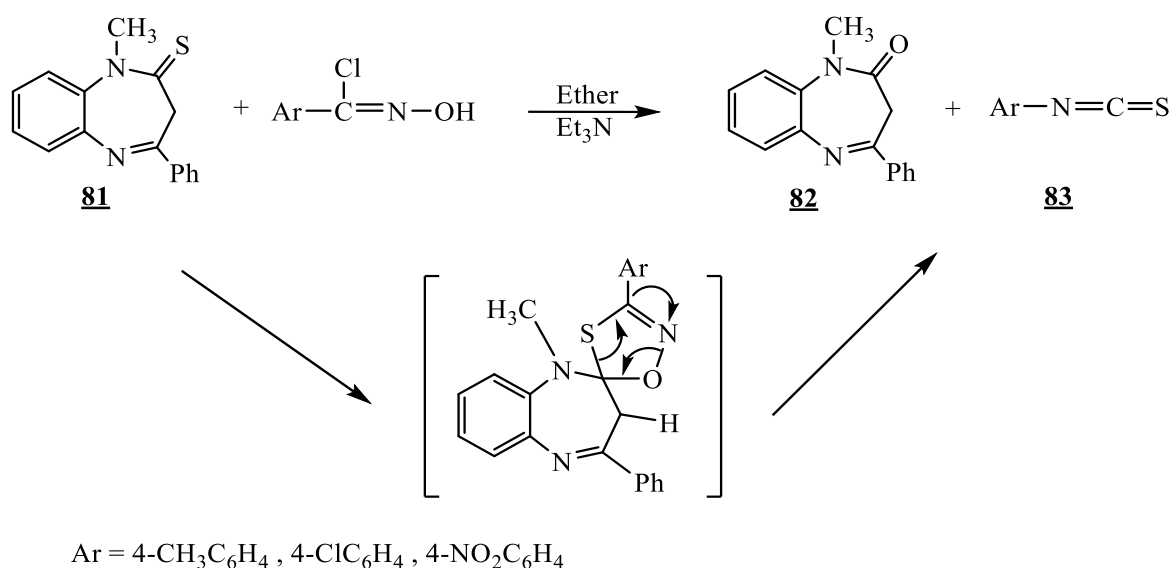


Schéma 29 : Formation du 1-Méthyl-4-phényl-3H-1,5-benzodiazépin-2-one

III. SYNTHÈSE DES PRECURSEURS DES NITRILIMINES ET DES OXYDES DE NITRILE

III.1. Synthèse des précurseurs des nitrilimines

Les nitrilimines se caractérisent par leur forte réactivité avec les dipolarophiles dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. Elles se dimérisent très facilement si elles ne sont pas

piégées par un dipolarophile. Pour cela, nous étions astreints à les préparer in-situ à partir de leurs précurseurs correspondants en présence d'une base telle que la triéthylamine.

III.1.1. Synthèse des précurseurs des diarylnitrilimines

L'étude de la réactivité des diarylnitrilimines a été considérablement étudiée depuis 1962 par Huisgen et al. [53]. Ils ont bien décrit la synthèse des diphénylnitrilimines. Par analogie avec les diphénylnitrilimines, les diarylnitrilimines sont préparés in-situ, sous agitation à température ambiante, à partir de leurs précurseurs par déshydrohalogénéation au moyen d'une base telle que la triéthylamine (schéma 30).

En se basant sur les travaux de Huisgen [32,53] et l'étude effectuée par Laude et al. [54], nous pouvons retenir les résultats suivants:

- Le dipôle dévoile deux formes limites en octet (A) et (B) dont la participation à l'état fondamental a pour conséquence une compensation partielle des charges (schéma 30).
- Pour les deux formes limites à sextet (C) et (D), il est difficile de localiser un centre nucléophile et un centre électrophile car la charge positive et la charge négative peuvent s'échanger (Schéma 30).

La forme limite (C) peut servir comme une représentation commode des diarylnitrilimines dans la réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire [53].

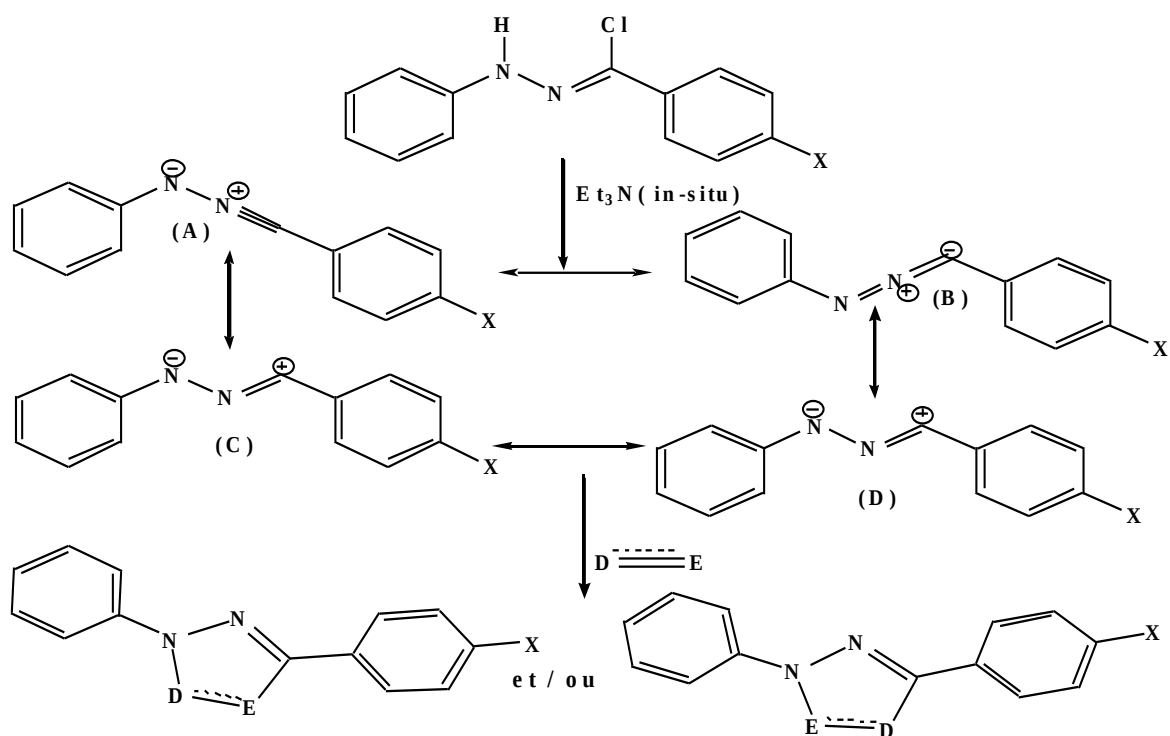


Schéma 30 : Synthèse des diarylnitrilimines

De notre part, nous avons adopté le mode opératoire décrit par Huisgen, puis par Laude et Daou pour la préparation des précurseurs des diarylnitrilimines [53-55].

La synthèse de ces précurseurs se fait en deux étapes. Tout d'abord, nous avons effectué la préparation des β -aryphénylhydrazines **84**. Ensuite, nous les avons traités par le pentachlorure de phosphore dans l'éther diéthylique anhydre pour aboutir aux α -chloroarylidènesphénylhydrazines **85**.

III.1.1.1. Préparation des β -aryphénylhydrazines

La synthèse des β -aryphénylhydrazines **84** se fait dans la pyridine anhydre utilisée comme solvant de réaction en condensant, à température ambiante, le chlorure d'aroyle avec la phénylhydrazine (Schéma 31).

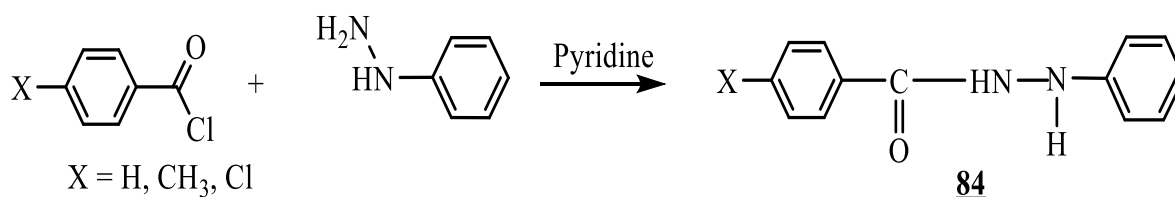


Schéma 31 : Synthèse des β-aroylphénylhydrazines

III.1.1.2. Préparation des α-aroylphénylhydrazines

Pour préparer les α-chloroarylidènesphénylhydrazinones **85**, nous avons repris la méthode préconisée par Pechmann et al. [56]. Elle consiste à faire réagir la β-aroylphénylhydrazine **84** avec le pentachlorure de phosphore dans l'éther diéthylique anhydre (Schéma 32).

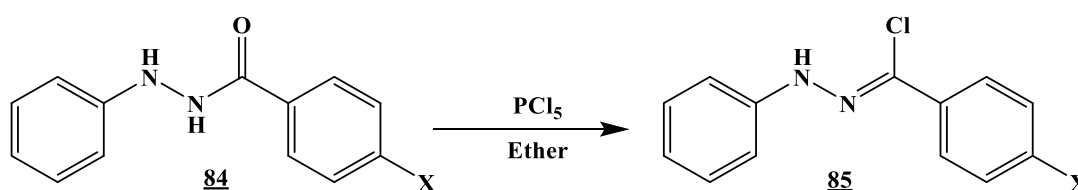


Schéma 32 : Synthèse des α-chloroarylidènesphénylhydrazinones

Les caractérisations physico-chimiques des composés **84** et **85** sont identiques à celles décrites dans la littérature. Ces caractéristiques sont reportées dans les Tableau 3 et Tableau 4.

Tableau 3: Caractéristiques des β-aroylphénylhydrazines **84**

Produits	Rendement (%)	Point de fusion (°C) (Ethanol)	Aspect
84a	80	171-172	Cristaux blancs
84b	80	167-168	Cristaux blancs
84c	65	185-186	Cristaux blancs

Tableau 4: Caractéristiques des α -chloroarylidènephénylhydrazones **85**

Produits	Rendement (%)	Point de fusion (°C) (Ethanol)	Aspect
85a	50	131-132	Cristaux blancs
85b	45	129-131	Cristaux blancs
85c	45	147-148	Cristaux jaune clair

III.1.2. Synthèse des N-aryl-C-éthoxycarbonyl-nitrilimines

Les précurseurs des nitrilimines ont été préparés pour la première fois par Bowack et al. [57] en couplant les chlorures de diazonium correspondants avec l' α -Chloroacétylacétate d'éthyle **86** en présence d'Acétate de sodium. Les rendements obtenus étaient faibles.

En modifiant les conditions opératoires, Huisgen et al. [58] ont préparé les précurseurs **87**, avec des rendements moyens, par condensation des sels de diazonium correspondants avec le diazoacétate d'éthyle, mais cette méthode ne permet pas de préparer le précurseur **87a** (R = CH₃). Par ailleurs, Sharp et Hamilton [59] ont décrit une méthode de préparation plus simple donnant des rendements relativement meilleurs.

Nous avons donc adopté la méthode de Hamilton et Sharp pour la préparation de nos précurseurs. Elle consiste à les préparer à partir des sels de diazonium de l'aniline substituée en position para par le groupement attracteur ou donneur d'électrons (R = NO₂, Cl, CH₃) et de l'acétylacétate d'éthyle en présence de l'acétate de sodium par simple agitation à température ambiante. L'hydrazone **86** obtenue est ensuite traitée par le brome en présence d'acétate de sodium dans l'acide acétique pour aboutir aux précurseurs désirés **87** (Schéma 33).

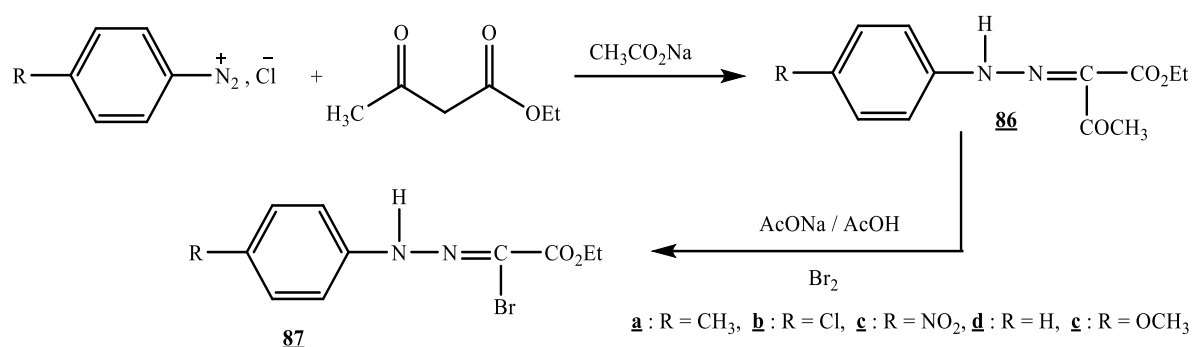


Schéma 33 : Synthèse des N-aryl-C-éthoxycarbonyl-nitrilimines

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés **86** et **87** (*Tableau 5* et *Tableau 6*) sont analogues à celles décrites par Sharp et Hamilton [51].

Tableau 5 : Caractéristiques des composés **86**

Produits	Rendement dans la littérature (%)	Rendement obtenu (%)	Point de fusion (C°)/(éthanol)	Aspect
86a	76	72	73	Cristaux jaunes
86b	84	79	82	Cristaux jaunes
86c	92	89	122	Cristaux jaunes
86d	--	70	65	Cristaux jaunes
86e	--	65	--	Cristaux marron

Tableau 6 : Caractéristiques des composés **87**

Produits	Rendement dans la littérature (%)	Rendement obtenu (%)	Point de fusion obtenu (C°)/(éthanol)	Aspect
87a	64	60	93	Cristaux Verdâtres
87b	75	73	128	Cristaux jaunes
87c	85	80	200	Cristaux jaunes
87d	--	30	85	Cristaux jaunes
87e	--	15	--	Cristaux marron

III.2. Synthèse des oxydes de nitriles

Les oxydes de nitrile constituent une famille de dipôles-1,3 particulièrement réactive. Ils peuvent réagir avec des liaisons multiples : carbone-carbone et carbone-hétéroatome (azote, soufre et oxygène). Ils permettent d'accéder à une variété d'hétérocycliques pentagonaux.

Werner et al [60] ont réalisé la synthèse du premier oxyde de nitrile à savoir l'oxyde de benzonitrile ($R=H$). Cette méthode de synthèse est la plus utilisée dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire. La préparation de l'oxyde benzonitrile consiste à la chloration de la benzaldoxime (Schéma 34).

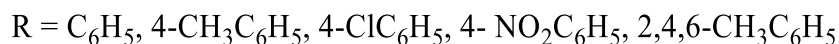
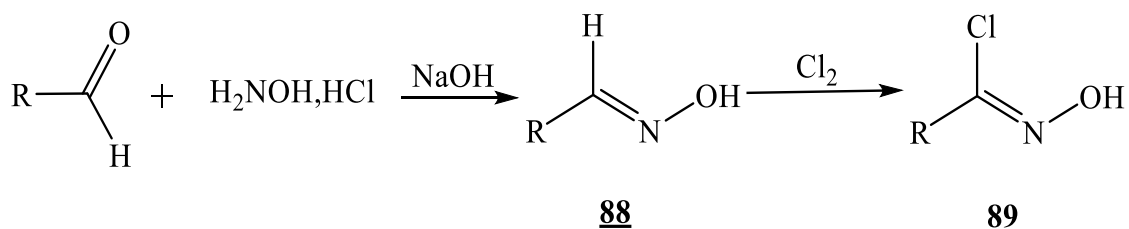


Schéma 34 : Synthèse des oxydes de nitrile

Les oxydes de nitrile ne sont pas suffisamment stables. Ils sont générés in-situ, par simple agitation à température ambiante, à partir de l'oxime chloré correspondant en présence de la triéthylamine.

Pour notre part, nous avons repris la synthèse de certains oxydes de nitrile afin de les engagés dans des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire avec notre support de base l'anéthole 1.

Les caractéristiques physico-chimiques des produits synthétisés sont homologues à celles décrites dans la littérature (Tableau 7) [62,63].

Tableau 7 : Caractéristiques des composés 88

Produits	Rendement (%)	Point de fusion (°C)/(Ethanol)	Aspects
<u>88a</u>	75	70-73	Cristaux jaune clair
<u>88b</u>	80	80-83	Cristaux jaunes
<u>88c</u>	90	123-125	Cristaux jaunes
<u>88d</u>	72	-	Blanc
<u>88e</u>	68	-	Blanc

Conclusion

Dans ce deuxième chapitre, nous avons effectué une recherche bibliographique sur les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des nitrilimines et des oxydes de nitriles. Nous avons remarqué lors de ces réactions que la stabilité ou non stabilité des cycloadduits dépend de la nature des substituants accolés aux sites dipolarophiles. Nous avons aussi abordé la question de la chimiosélectivité, la régiosélectivité et la stéréosélectivité de ces réactions et qui a montré leurs complexités. Par la suite, nous avons décrit les différentes étapes de préparation des précurseurs des dipôles-1,3 tels que les nitrilimines et les oxydes de nitrile. Ces dipôles sont destinés à être engagés dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires avec le trans anéthole 1 pour la préparation des systèmes hétérocycliques de types pyrazolines et isoxazolines.

DONNEES EXPERIMENTALES

Les points de fusion, non corrigés, ont été pris en capillaires sur un appareil Buchi 510. Les spectres de RMN ont été enregistrés sur un appareil Bruker 300 MHz. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm, le TMS étant pris comme référence interne, et le deutériochloroforme comme solvant. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Jéol JMS DX 300. Les colonnes de chromatographies ont été réalisées sur gel de silice 60F 254 (Merck).

I. PREPARATION DES DIARYLNITRILIMINES

I.1. Synthèse des arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle

Dans un ballon tricol de 250 mL muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à boules, on place une solution de 100 mmoles de la phénylhydrazine fraîchement distillée dans 50 mL de la pyridine sèche. On ajoute lentement, pendant 30 minutes, 50 mmoles de chlorure d'aroyle, tout en maintenant une forte agitation à température ambiante pendant 20 minutes. Le mélange est versé ensuite dans 500 mL d'eau distillée et agité pendant une heure pour précipiter le α -aroylphénylhydrazines (Figure 9). Après filtration sous vide, le précipité est lavé plusieurs fois avec de l'eau distillée afin d'enlever les traces de la pyridine, puis séché et recristallisé dans l'éthanol pour isoler le produit. Les caractéristiques physico-chimiques des composés **84** sont reportées dans le Tableau 13.

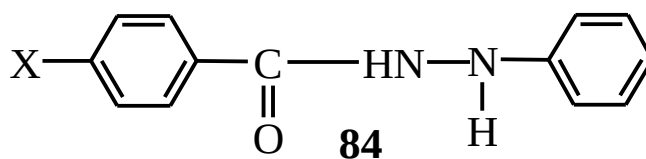


Figure 9 : Précurseurs de l'arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle

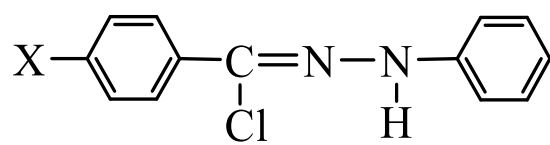
Tableau 8: Caractéristiques des β -aroylphénylhydrazines **84**

Produits	Rendement (%)	Point de fusion (°C) (Solvant de recristallisation)	Aspect
84a	80	171-172 (Ethanol)	Cristaux blancs
84b	80	167-168 (Ethanol)	Cristaux blancs
84c	65	185-186 (Ethanol)	Cristaux blancs

I.2. Préparation des α -chloroarylidènes phénylhydrazones

Dans un ballon tricol de 250 mL muni d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant à boules surmonté d'un tube à garde CaCl_2 , on place un mélange homogène de 50 mmol des β -aroylphénylhydrazines **84** et 75 mmol de pentachlorure de phosphore finement broyés. Puis on ajoute 75 mL d'éther diéthylique anhydre. Le mélange est chauffé à léger reflux durant 12 heures. Après refroidissement, on additionne lentement, tout en agitant, une solution de 15 g de phénol dans 25 mL d'éther diéthylique anhydre. Une fois l'addition est terminée, on évapore environ 2/3 du solvant. Tout en agitant et avec beaucoup de précautions, on ajoute goutte à goutte 25 mL de méthanol. Le solvant est ensuite réduit à moitié avant d'être abandonné à 0°C dans le réfrigérateur pendant une nuit. Le solide formé est filtré, lavé avec le méthanol pour éliminer l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction puis recristallisé dans l'éthanol pour sa purification (Figure 10). Les caractéristiques physico-chimiques des composés **85** sont reportées dans le

Tableau 9.



85

Figure 10 : Précurseurs des α -chloroarylidènes phénylhydrazones

Tableau 9: Caractéristiques des α -chloroarylidènephénylhydrazones **85**

Produits	Rendement (%)	Point de fusion (°C) (Solvant de recristallisation)	Aspect
85a	50	131-132 (Ethanol)	Cristaux blancs
85b	45	129-131 (Ethanol)	Cristaux blancs
85c	45	147-148 (Ethanol)	Cristaux jaune clair

II. PREPARATION DES N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES

II.1. Synthèse des arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle

Une quantité de 0,1 mol d'aniline (ou para substitué) est dissoute dans un mélange de 50 ml d'eau et 25 ml d'acide chlorhydrique concentré (par chauffage si c'est nécessaire). La solution obtenue est refroidie par addition de glace, puis diazotée par 0,1 mol de nitrite de sodium dissout dans 15 ml d'eau. La solution de diazonium est versée rapidement dans un mélange contenant 0.1 mol d'acétate d'éthyle, 75 mL d'éthanol, 0.335 mol d'acétate de sodium et 500 mL d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité mécaniquement pendant quatre heures, le solide formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol (Figure 11). Les caractéristiques physico-chimiques des composés **86** sont reportées dans le

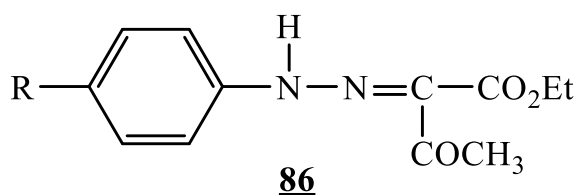
Tableau 10.

Figure 11 : Précurseurs des arylhydrazono- β -acétoglyoxylates d'éthyle

Tableau 10 : Caractéristiques des composés **86**

Produits	Rendement dans la littérature (%)	Rendement obtenu (%)	Point de fusion obtenu(C°)/(éthanol)	Aspect
86a	76	72	73	Cristaux jaunes
86b	84	79	82	Cristaux jaunes
86c	92	89	122	Cristaux jaunes
86d	--	70	65	Cristaux jaunes
86e	--	65	--	Cristaux marron

II.2. Synthèse des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle

Une quantité de 0,037 mol de brome est dissoute dans 10 mL d'acide acétique avant d'être ajoutés à un mélange de 50mL d'acide acétique, 27 mL d'anhydride acétique, 0,09 mol d'acétate de sodium et 0,037 mol de l'hydrazone préparée précédemment **86**. L'addition est effectuée goutte à goutte durant 45 minutes et à une température comprise entre 0 et 5°C. Après l'addition, la solution est versée dans 400 ml d'eau, agitée pendant une heure, puis abandonnée au réfrigérateur pendant une nuit. Le solide formé est filtré puis recristallisé dans l'éthanol (Figure 12). Les caractéristiques physico-chimiques des composés **87** sont reportées dans le

Tableau **11**.

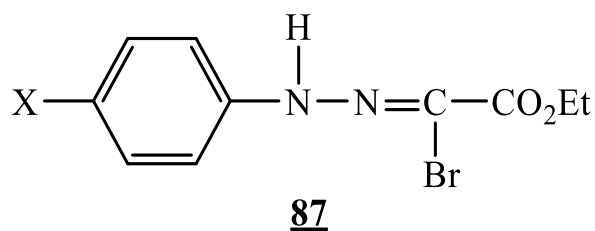


Figure 12 : Précurseurs des hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle

Tableau 11 : Caractéristiques des composés **87**

Produits	Rendement dans la littérature (%)	Rendement obtenu (%)	Point de fusion obtenu (C°)/(éthanol)	Aspect
<u>87a</u>	64	60	93	Cristaux Verdâtres
<u>87b</u>	75	73	128	Cristaux jaunes
<u>87c</u>	85	80	200	Cristaux jaunes
<u>87d</u>	--	30	85	Cristaux jaunes
<u>87e</u>	--	15	--	Cristaux marron

III. PREPARATION DE L'OXYDE DE NITRILE

Du chlore gazeux, préparé à partir du permanganate de potassium et l'acide chlorhydrique concentré, est barboté dans une solution de 20 mmoles d'oxime de benzaldéhyde para substitué dans 10 mL d'eau et 100 mL d'acide chlorhydrique concentré à une température inférieure à 5°C. Le mélange réactionnel est agité à 5°C pendant 3 heures puis extrait avec un mélange eau-éther diéthylnique. La phase organique est séparée, séchée sur sulfate de sodium anhydre, puis évaporée à température ambiante. Les chlorures d'arylcaboxyhydroxamoyles **89** sont obtenus en solution dans l'éther diéthylnique (Figure 13).

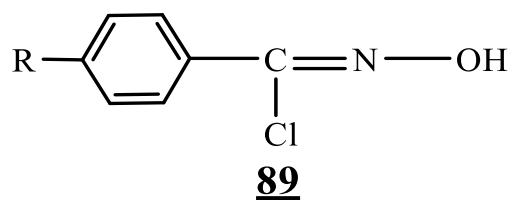


Figure 13 : Précurseurs des oxydes de nitrile

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Keri Rangappa S., Chand K., Budagumpi S., Sasidhar B.S., Patil, Siddappa A.N., Bhari M. An overview of benzo[b]thiophene-based medicinal chemistry. *Eur J Med Chem.* 2017, 138, 1002-1033.
- [2] Ali E.M.H., Abdel-Maksoud M.S., Chang-Hyun Oh. Thieno[2,3-d]pyrimidine as a promising scaffold in medicinal chemistry: recent advances. *Bioorg. Med. Chem.* 2019, 27(7), 1159-1194.
- [3] Campos K.R., Coleman P.J., Alvarez J.C., Dreher S.D., Garbaccio R.M., Terrett, N.K., Tillyer, R.D., Truppo, M.D., Parmee, E.R. The importance of synthetic chemistry in the pharmaceutical industry. *Science J.* 2019, 363(6424), 1-8.
- [4] Curtius T. Ueber die Einwirkung von salpetriger Säure auf salzsauren Glycocolleäther. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1883, 16, 2230-2231.
- [5] Shinde A.R. A New Route Synthesis and Characterization of Novel Spiro-Heterocyclic Compounds from Semicarbazones. *IJUT - int. j. univers. sci. technol.* 2018, 03(04), 193-198.
- [6] Reissig H.U., Breugst M., Die Huisgen-Reaktion-Meilensteine der 1,3-Dipolaren Cycloaddition. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2020, 132, 12389-12404.
- [7] Diels O., Alder K. Syntheses in the hydroaromatic series. I. Addition of "diene" hydrocarbons. *Justus Liebigs Ann Chem.* 1928, 460, 98-122.
- [8] Klier L., Tur Fernando., Poulsen P.H., Jørgensen K.A. Asymmetric cycloaddition reactions catalysed by diarylprolinol silyl ethers. *Chem. Soc. Rev.* 2017, 46, 1080-1102.

- [9] Diels O., Alder K. Synthesen in der hydro-aromatischen Reihe, II. Mitteilung Über Cantharidin Ber Deut Chem Ges. 1929, 62, 554-562.
- [10] Lee-Ruff E., Mladenova G. Enantiomerically pure cyclobutane derivatives and their use in organic synthesis. Chem Rev. 2003, 103, 1449-1484.
- [11] Nakamura M., Isobe H., Nakamura E. Cyclopropenone acetals Synthesis and reactions. Chem Rev. 2003, 103, 1295-1326.
- [12] Denmark SE., Thorarensen A. Tandem $[4+2]/[3+2]$ Cycloadditions of Nitroalkenes. Chem Rev. 1996, 96, 137-66.
- [13] Gupta S., Banu R., Ameta C., Punjabi P. B. Emerging Trends in the Syntheses of Heterocycles Using Graphene-based Carbocatalysts: An Update. Top Curr Chem. 2019, 377, 13.
- [14] Padwa A., Haffmanns G., Tomas M. Generation of azomethine ylides via the desilylation reaction of immonium salts. J. Org. Chem. 1984, 49(18), 3314-3322.
- [15] Padwa A. Generation and utilization of carbonyl ylides via the tandem cyclization-cycloaddition method. Acc. Chem. Res. 1991, 24(1), 22-28.
- [16] Maiuolo L., Algieri V., Olivito F., De Nino A. Recent Developments on 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions by Catalysis in Green Solvents. Catalysts. 2020, 10(1), 1-27.
- [17] De Shong P., Leginus J.M., Lander Jr SW. A stereoselective approach to the synthesis of allylic and homoallylic amines. J. Org. Chem. 1986, 51, 574-576.

- [18] Kametani T., Chu S-D., Honda T. Chiral synthesis of 3-[(R)-1-hydroxyethyl]-4-oxoazetidin-2-yl acetate using an asymmetric 1,3-bipolar cycloaddition reaction. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* 1988, 1, 1593-1597.
- [19] Annunziata R., Cinquini M., Cozzi F., Raimondi L. Stereoselective intramolecular nitronc cycloadditions to chiral allyl ethers. *Tetrahedron*. 1987, 43, 4051-4056.
- [20] Ali SKA., Khan J.H., Wazeer MIM. The regiochemistry and stereochemistry of 1, 3-dipolar cycloaddition of cyclic nitrones. *Tetrahedron*. 1988, 44, 5911-5920.
- [21] Padwa A. Intramolecular 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Angew Chemie Int Ed English*. 1976, 15, 123-36.
- [22] Gothelf K V, Jørgensen KA. Asymmetric 1, 3-dipolar cycloaddition reactions. *Chem. Rev.* 1998, 98, 863-910.
- [23] Houk KN., Sims J., Watts CR., Luskus LJ. Origin of reactivity, regioselectivity, and periselectivity in 1, 3-dipolar cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7301-7315.
- [24] Houk K.N., Sims J., Duke R.E., Strozier R.W., George J.K. Frontier molecular orbitals of 1, 3 dipoles and dipolarophiles. *J. Am. Chem. Soc.* 1973, 95, 7287-7301.
- [25] Hassaneen H.M., Algharib M.S., Farag A.M., Shawali A.S. Direct Synthesis of Pyrazoles via reaction of C-ethoxycarbonyl-N-arylnitrilimines with benzalmalononitriles and some α -cyanocinnamic acid derivatives. *J Für Prakt Chemie*. 1988, 330, 558-562.
- [26] Molteni G., Ponti A. The Nitrilimine–Alkene Cycloaddition Regioselectivity Rationalized by Density Functional Theory Reactivity Indices. *Molecules*. 2017, 22(2), 202.

- [27] Molteni G., Ponti A., Orlandi, M. Uncommon aqueous media for nitrilimine cycloadditions. I. Synthetic and mechanistic aspects in the formation of 1-aryl-5-substituted-4,5-dihydropyrazoles. *New J. Chem.* 2002, 26, 1340-1345.
- [28] Ezmirly ST., Shawali AS. The regioselectivity in the reactions of N-aryl-C-ethoxycarbonylnitrilimines with acrylic acid derivatives. *J Heterocycl Chem.* 1988, 25, 257-263.
- [29] Oubella A., Ait Itto My Y., Auhmani A., Riahi A., Robert A., Daran J.C., Morjani H. Parish, C.A., Esseffar M. Diastereoselective synthesis and cytotoxic evaluation of new isoxazoles and pyrazoles with monoterpenic skeleton. *J. Mol. Struct.* 2019, 119, 126924
- [30] Ríos-Gutiérrez M., Domingo Luis R., Esseffar M., Oubella, A., Ait Itto M. Y. Unveiling the Different Chemical Reactivity of Diphenyl Nitrilimine and Phenyl Nitrile Oxide in [3+2] Cycloaddition Reactions with (R)-Carvone through the Molecular Electron Density Theory. *Molecules.* 2020, 25(5), 1085.
- [31] Dadiboyena S., Valente EJ., Hamme II AT. Synthesis and tautomerism of spiro-pyrazolines. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 2208-2211.
- [32] Huisgen R. 1,3-dipolar cycloadditions. Past and future. *Angew Chemie Int Ed English.* 1963, 2, 565-598.
- [33] Kitane S., Kabula T., Vebrel J., Laude B. Regioselectivity and specificity in cycloaddition of diphenylnitrilimine. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1217-1218.
- [34] Riyadh S.M., Farghaly T.A. Effect of solvent on the regioselective synthesis of spiropyrazoles. *Tetrahedron.* 2012, 68, 9056-9060.

- [35] Jalbout A.F., Jiang Z., Abou-Rachid H., Benkaddour N.N. On the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of indenone with N--N--C dipoles: density functional theory calculations. *Spectrochim Acta Part A Mol Biomol Spectrosc.* 2004, 60, 603-609.
- [36] Bonini B.F., Franchini M.C., Gentili D., Locatelli E., Ricci A. 1,3-Dipolar cycloaddition of nitrile imines with functionalized acetylenes: Regiocontrolled Sc (OTf) 3-catalyzed synthesis of 4-and 5-substituted pyrazoles. *Synlett.* 2009, 2009, 2328-2332.
- [37] Yavari I., Parisa R., Safaei M. Dual 1,3-dipolar cycloaddition of nitrilimines with cyclopenta[a]acenaphthylen-8-ones. A synthesis of hexacyclic bis-dihydropyrazoles. *Monatsh. Chem.* 2020, 151, 1121-1129.
- [37] Štverková S., Žák Z., Jonas J. 1, 3-dipolar cycloaddition of diphenylnitrilimine to substituted dihydro-3-methylene-2 (3H)-furanones. *Liebigs Ann.* 1995, 1995, 477-480.
- [38] Bolesov I.G., Ignatchenko A.V., Bovin N.V., Prudchenko P.V. L.S. Surmina, Plemenkov V.V., Petrovskii P.V. IV Romanov II Mel'nik. *Zh Org Khim.* 1990, 26, 102.
- [39] Chen S., Ren J., Wang Z. A highly regioselective tandem 1,3-dipolar cycloaddition of cyclopropene 1, 1-diesters and nitrile oxides: synthesis of highly functionalized isoxazoles. *Tetrahedron.* 2009, 65, 9146-9151.
- [40] Li W., Shang X., Liu K., Zhang Z., Xu, X., Li, P. Direct access to spirobiisoxazoline via double 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with allenolate. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 895-898.
- [41] Stepanov A.V., Larina A.G., Boitsov V.M., Molchanov A.P., Gurzhiy V.V., Starova G.L. Reactions of 1,1-diaryl-2-isopropylidene-3-methylenecyclopropanes with C,N-diarylnitrones and nitrile oxides. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3411-3415.

- [42] Schmidt M.A., Katipally K., Ramirez A., Soltani O., Hou X., Zhang H., et al. Synthesis of ethyl 3-phenyl-4-(trifluoromethyl) isoxazole-5-carboxylate via regioselective dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3994-3997.
- [43] Gaamoussi I., Fichtali I., Ben Tama A., Armentano D., De Munno G., Julve M., El Hadrami El. Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1, 2-isoxazoles and glycosyl-1, 2-isoxazolines prepared via 1,3-dipolar cycloaddition. *J. Mol. Struct.* 2013, 1048, 130-137.
- [44] Kumar P.R., Behera M., Raghavulu K., Shree A.J., Yennam S. Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1, 3-dipolar cycloaddition reaction as key step. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 4108-4113.
- [45] Almansour A.I., Kumar R.S., Arumugam N., Sriram D. A solvent free, four-component synthesis and 1, 3-dipolar cycloaddition of 4 (H)-pyrans with nitrile oxides: Synthesis and discovery of antimycobacterial activity of enantiomerically pure 1, 2, 4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 53, 416-423.
- [46] Kumar R.R., Perumal S. A facile synthesis and highly atom economic 1,3-dipolar cycloaddition of hexahydropyrido [3,4-c][1 5] benzothiazepines with nitrile oxide: stereoselective formation of hexahydro [1,2,4]oxadiazolo[5,4-d]pyrido[3,4-c][1,5] benzothiazepines. *Tetrahedron.* 2007, 63, 7850-7857.
- [47] Hasnaoui A., Baouid A., Lavergne J-P. Synthèses de 1,2,4-triazolo[4,3-d][1,4] diazépines et de 1,2,4-oxadiazolo [4,5-d][1,4] diazépines par cycloaddition dipolaire-1,3. *J. Heterocycl Chem.* 1991, 28, 73-76.
- [48] Baouid A., Elhazazi S., Hasnaoui A., Compain P., Lavergne J-P., Huet F. Highly peri-, regio-and diastereoselective 1, 3-dipolar cycloaddition of mesitonitrile oxide to 1, 7-dimethyl-

2, 3-dihydro-1 H-1, 4-diazepines: unexpected one-step formation of a new triheterocyclic framework. *New J. Chem.* 2001, 25, 1479-1481.

[49] Beltrame P.L., Castelli A., Pasquantonio M.Di., Canetti M., Seves A. Influence of interfacial agents on the physicochemical characteristics of binary polyethylene/polyamide 6 and ternary polyethylene/polypropylene/polyamide 6 blends. *J. Appl. Polym. Sci.* 1996, 60, 579-590.

[50] Benelbaghdadi R., Hasnaoui A., Lavergne J-P. Syntheses de nouveaux composes biheterocycliques a partir du diazepam. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 1997, 106, 813-815.

[51] Feddouli A., Ait Itto My Y., Hasnaoui A., Villemin D., Jaffrès P-A., Santos JS-DO., et al. One pot diastereoselective synthesis of new chiral spiro-1,3,4-thiadiazoles and 1,4,2-oxathiazoles from (1R)-thiocamphor. *J. Heterocycl Chem.* 2004, 41, 731-735.

[52] Nabih K., Baouid A., Hasnaoui A., Compain P. Synthese de nouveaux systemes heterocycliques à partir des 1, 5-benzodiazepines. *Moroccan J. Heterocycl. Chem.* 2002, 1 (1), 55-59.

[53] Huisgen R. Kinetics and mechanism of 1, 3-dipolar cycloadditions. *Angew Chemie Int Ed English.* 1963, 2, 633-645.

[54] Laude B., Soufiaoui M., Arriau J. 1,3-dipolar cycloadditions. II. addition of diarylnitrilamines to n-methylindole. Experimental study and interpretation testing. *Chem. Informationsd.* 1978, 9.

[55] Daou B., Soufiaoui M. Nouvelle voie de synthèse d'arylpyrazolo-[4,3-c]-quinoleines via la cycloaddition dipolaire-1,3. *Tetrahedron.* 1989, 45 (3), 351-361.

- [56] Pechmann H.V., Seeberger L. Ueber die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf s-Benzoylphenylhydrazin. Ber. or Chem. Ber. 1894, 27, 2121-2125.
- [57] Bowack D.A., Lapworth A. Hydrazino-halides derived from oxalic acid. J. Chem. Soc. Trans. 1905, 87, 1854-1869.
- [58] Huisgen R., Koch H-J. Die Kupplung aromatischer mit aliphatischen Diazoverbindungen. Justus Liebigs Ann. Chem., 1955, 591, 200-231.
- [59] Sharp D.B., Hamilton C.S. Derivatives of 1,2,4-Triazole and of Pyrazole. J. Am. Chem. Soc. 1946, 68, 588-591.
- [60] Werner A, Buss H. Ueber benzhydroximsäurechlorid. Berichte Der Dtsch Chem. Gesellschaft. 1894, 27, 2193-2201.
- [61] Liu K-C., Shelton B.R., Howe R.K.A particularly convenient preparation of benzohydroximinoyl chlorides (nitrile oxide precursors).J. Org.Chem. 1980, 45, 3916-3918.
- [62] Grundmann C., Dean J.M. Nitrile Oxides.V. Stable Aromatic Nitrile Oxides 1, 2. J. Org. Chem. 1965, 30, 2809-2812.

Chapitre III

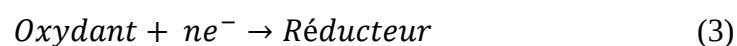
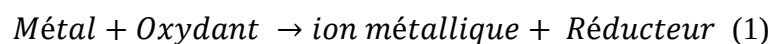
APERCU BIBLIOGRAPHIQUE SUR LE PHENOMENE DE LA CORROSION

Introduction

La corrosion est un des facteurs les plus critiques provoquant la dégradation des infrastructures vieillissantes telles que les structures onshore, offshore et sous-marines et qui a de lourdes conséquences sur l'économie, l'écologie et la sécurité des humains [1-4]. D'un point de vue scientifique, la corrosion est une interaction physico-chimique irréversible entre un métal et son environnement conduisant à une modification des propriétés du métal. En effet, la corrosion d'un matériau entraîne une dégradation significative de la fonction du métal et provoque une dissolution et une détérioration de ses propriétés physiques et chimiques [5]. Il est important de rappeler que la corrosion n'est que le résultat de l'interaction entre le métal et les agents agressifs compris dans son environnement. Cette interaction peut avoir lieu dans des milieux secs ou humides [6].

Dans ce qui suit, nous nous intéressons uniquement qu'à la corrosion dans les milieux humides. Dans ce cas-là, il existe deux types de corrosion à savoir celle de type électrochimique et celle de type biochimique caractérisé par la présence de colonies de bactéries anaérobiques vivant dans des eaux contenant des sulfates [7].

La corrosion résulte d'un échange d'électrons entre le métal et l'environnement suivant la réaction d'oxydoréduction (Eq 1). Cette réaction électrochimique peut être décomposée en deux équations chimiques à savoir l'équation d'oxydation (Eq 2) et l'équation de réduction (Eq 3)



En réalité, la corrosion ne se résume pas à une équation d'oxydoréduction seulement. En effet, elle s'explique par le processus illustré dans la Figure 14 où plusieurs phénomènes y interviennent à savoir :

- le transfert de masse ou transport de matière entre la solution et la surface du métal via la migration, la diffusion et la convection.
- le transfert de charges qui se déroule à la surface proche du métal souvent appelée « double couche électrique ».
- les déshydratations, des complexations ou des échanges de protons sont des réactions chimiques qui peuvent intervenir avant ou après le transfert des électrons.
- les phénomènes de surface tels que l'adsorption où l'oxydant se fixe sur la surface du métal et la désorption le réducteur s'en détache.

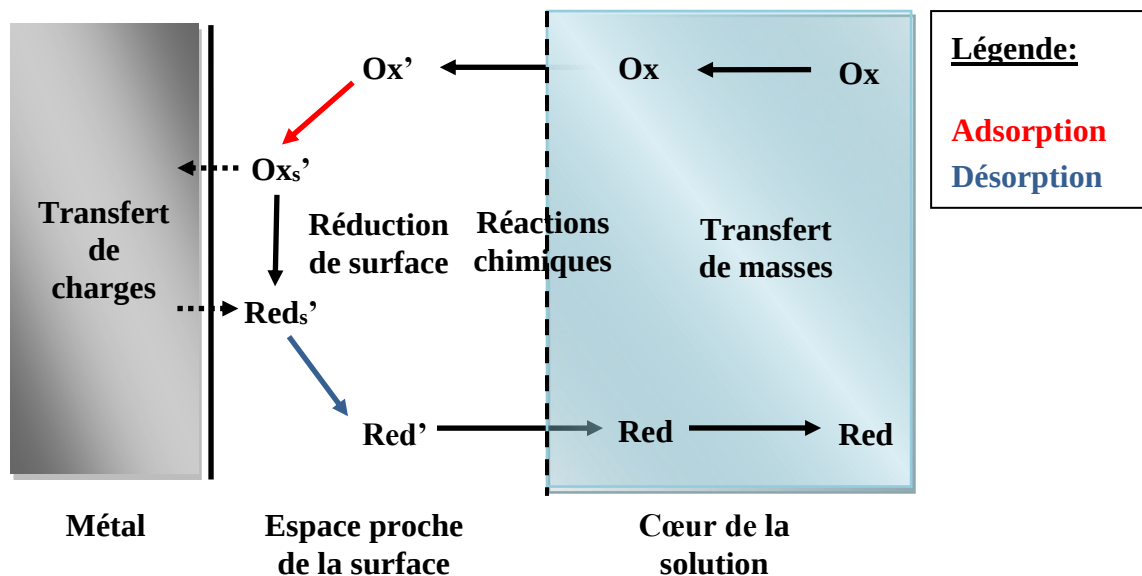


Figure 14 : Les étapes réactionnelles des phénomènes de la corrosion

I. MORPHOLOGIE DE LA CORROSION

La dégradation du métal dû à la corrosion engendre des changements de morphologie de celui-ci et dépend en grande partie de la géométrie et des propriétés physico-chimiques de

l'environnement [8,9]. On peut classer la morphologie de la corrosion en deux grandes familles en l'occurrence : la corrosion généralisée et la corrosion localisée [10].

I.1. Corrosion généralisée

La corrosion généralisée dite aussi « uniforme » est une perte de matière plus ou moins régulière sur toute la surface du métal. Cette forme de corrosion du métal se développe dans des milieux acides [11]. Ce type de corrosion est aisément détectable par la mesure de la perte du poids ou par l'observation de la diminution de l'épaisseur du métal. De même la corrosion affecte l'ensemble de la surface du métal en contact avec l'environnement. On parle de corrosion uniforme lorsque toute la surface du métal en contact avec la solution est attaquée de la même façon. Elle se traduit par une dissolution uniforme de la surface métallique en contact avec l'agent agressif comme l'indique la Figure 15.

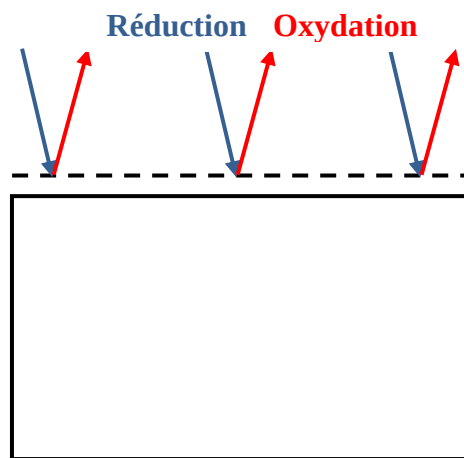


Figure 15 : Corrosion généralisée

I.2. Corrosion localisée

La corrosion localisée est une perte de matière répartie sur la surface du métal d'une façon irrégulière. Cette forme de corrosion provient de l'hétérogénéité du métal et des fissures micro-structurelles irrégulières tout au long du métal qui favorisent ce type de corrosion non

uniforme [12]. Ce type de corrosion est aisément observable par la présence de creux spatialement distribués et endommagement de la surface du métal comme illustré dans la Figure 16. La corrosion localisée diffère de la corrosion généralisée uniforme car on distingue clairement les endroits où elle se déroule. Le métal, dans le cas de la corrosion localisée, présente des zones qui sont sièges de comportements anodiques et cathodiques. En pratique, la corrosion localisée se déroule dans des lieux spécifiquement anodiques d'une surface ou structure métallique [11].

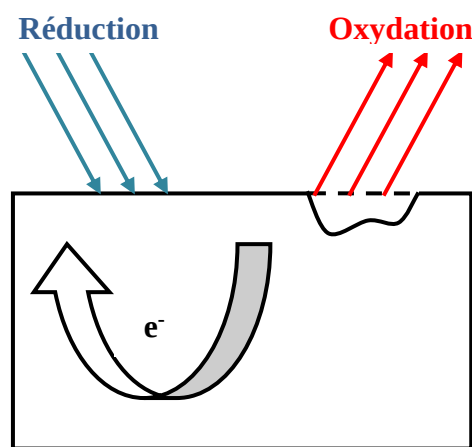


Figure 16 : Corrosion localisée

La corrosion localisée apparait sous différentes formes [11]:

- La corrosion galvanique,
- La corrosion par piqures,
- La corrosion caverneuse,
- La corrosion filiforme,
- La corrosion par frottement,
- Erosion,

II. METHODES DE PREVENTION ET LUTTE CONTRE LA CORROSION

Tout matériau utilisé dans l'industrie évolue dans un environnement plus ou moins agressif. Pour cela, il est nécessaire d'envisager sa durabilité en ayant à l'esprit les moyens de prévention et lutte contre la corrosion [13,14].

II.1. Strategie et contrôle de corrosion

Il existe plusieurs méthodes pouvant être utilisées afin de protéger les systèmes métalliques contre la corrosion. Ces méthodes sont classifiées selon :

- la protection thermodynamique,
- la protection cinétique,
- la protection de barrière,
- la conception de structure,
- le contrôle environnemental,
- le contrôle métallurgique,

Ces méthodes de protection ont pour objectif idéal de préserver la pérennité des métaux et de les protéger de la dégradation due à la corrosion. Cependant, il est plus judicieux et réaliste de se fixer l'objectif de ralentir la vitesse de corrosion et de maximiser la durée de vie du métal [13].

Les procédés de prévention et lutte contre la corrosion utilisés couramment comprennent [11,13]:

- les revêtements protecteurs organiques et métalliques,
- des alliages résistants à la corrosion,
- des matières plastiques et polymères,

- les inhibiteurs de la corrosion,

Dans ce qui suit, nous nous intéresserons uniquement qu'à la prévention contre la corrosion par l'usage d'inhibiteurs.

II.2. Inhibiteurs de corrosion

L'utilisation d'inhibiteurs chimiques afin de prévenir et lutter contre la corrosion constitue un domaine de recherche très riche. En effet, un grand nombre d'études scientifiques ont été consacrées à ce sujet du fait que les applications sont très vaste [15-21]. D'après l'Association Nationale des Ingénieurs de Corrosion (NACE) aux USA, un inhibiteur de corrosion est une substance qui retarde la corrosion lorsqu'elle est ajoutée en faible concentration à un environnement de manière continue ou intermittente [22,23].

De ce fait, un inhibiteur de corrosion introduit dans un milieu corrosif doit abaisser la vitesse de corrosion du métal sans en affecter les caractéristiques physicochimiques et en étendant sa durée de vie. Il est évidemment préférable que l'inhibiteur doit également être stable à la température d'utilisation et efficace à faible concentration. Les inhibiteurs de corrosion peuvent être classés selon plusieurs critères :

- Leur nature
- Leurs réactions électrochimiques
- Leurs mécanismes d'action interfaciale

II.2.1. Nature des molécules inhibitrices

Lorsqu'on s'intéresse à la nature des inhibiteurs, on distingue deux types à savoir les inhibiteurs organiques et les inhibiteurs inorganiques.

- **Les inhibiteurs organiques**

Les inhibiteurs de corrosion de nature organique qui peuvent être susceptibles de ralentir la vitesse de corrosion contiennent des hétéroatomes susceptibles d'échanger des électrons avec le métal. Dans la littérature, la majorité des inhibiteurs organiques de corrosion contenant des hétéroatomes tels que O, N, S et des liaisons multiples sont d'excellents inhibiteurs [24].

- **Les inhibiteurs inorganiques**

Les inhibiteurs inorganiques ou minéraux ioniques sont utilisés d'une manière générale dans des milieux voisins de la neutralité, alcalins et plus rarement en milieu acide [25]. Ces composés ioniques se dissocient en solution et ce sont leurs produits ioniques à savoir les anions ou cations qui assureront les phénomènes d'inhibition. Les anions sont les principaux inhibiteurs inorganiques de corrosion car ils réagissent totalement avec les métaux. Tandis que les cations inhibiteurs de corrosion tels que le Ca^{2+} , Zn^{2+} et Ce^{3+} une fois réagis avec de l'hydroxyde OH^- deviennent insolubles et ne réagissent pas complètement avec le métal. En effet, les anions inhibiteurs de corrosion les plus connus sont les oxo-anions de types XO_4^{n-} tels que les chromates, molybdates, phosphates et silicates [26-28]. Cependant les inhibiteurs inorganiques tels que les ions de chromate CrO_4^{2-} et les nitrites NO_2^- , présentent des caractéristiques de toxicités élevées et sont de plus en plus abandonnés [11].

II.2.2. Inhibiteurs Electrochimiques

Les inhibiteurs électrochimiques sont des composés chimiques qui interagissent avec la surface des métaux par des réactions électrochimiques d'oxydoréduction afin de lutter contre la corrosion en essayant de neutraliser les réactions d'oxydoréduction (Eq1-Eq3).

En ce qui concerne les inhibiteurs électrochimiques, nous pouvons distinguer trois groupes selon les comportements électrochimiques mis en jeu [11]:

- Inhibiteurs Cathodiques : ils ralentissent les réactions de réduction (Eq 3) en diminuant la diffusion ou la concentration de l'oxygène O_2 et les protons H^+ . Ceci a pour conséquences la diminution de la densité de courant de dissolution du métal et la diminution du potentiel de corrosion.
- Inhibiteurs Anodiques : ils ralentissent les réactions d'oxydation (Eq 2) en formant un film protecteur autour du métal. Ceci a pour conséquences la diminution de la densité de courant de dissolution du métal et l'augmentation du potentiel de corrosion.
- Inhibiteurs Mixtes : ils agissent comme des inhibiteurs anodiques et cathodiques. Par conséquent, ils diminuent simultanément la vitesse des réactions d'oxydoréduction (Eq 1). Ceci a pour conséquences la diminution de la densité de courant de dissolution du métal et un très petit changement de potentiel de corrosion.

II.2.3. Mécanisme d'action interfaciale

L'inhibition par action interfaciale protège le métal en agissant sur sa surface et en créant ainsi une interface qui joue le rôle de bouclier et s'interpose entre le métal et l'agent agressif. Ces actions interfaciales se manifestent de trois manières à savoir par adsorption, passivation et précipitation.

- L'inhibition par adsorption se fait par le piégeage de l'inhibiteur sur la surface du métal en créant un complexe « Inhibiteur-Métal ». Ce complexe constitue l'interface protectrice empêchant l'agent agressif d'attaquer le métal et par suite, il empêche la corrosion du métal. En effet, ces inhibiteurs utilisent les fonctions actives polaires ($-COOH$, $-NH_2$, $-SO_3H$, ...) et/ou les doublets non liants des atomes O, N, S, ou P [11,27]. Tous ces centres actifs sont susceptibles d'échanger des électrons avec le métal afin de créer le complexe Inhibiteur-Métal qui résiste à la corrosion.

- L'inhibition par passivation se fait de façon spontanée par formation d'un film protecteur dû à l'oxydation. En effet, les oxydes et hydroxydes utilisés dans de tels procédés sont insolubles ce qui permet de ralentir la vitesse de corrosion. Il s'avère que la plupart des inhibiteurs par passivation sont de nature minérale oxydante. La littérature indique que l'ion de chromate CrO_4^{2-} est l'inhibiteur passivant par excellence [29]. Par contre, son efficacité est altérée par son caractère toxique.
- L'inhibition par précipitation est une conversion chimique qui modifie la structure superficielle du métal pour mieux améliorer sa résistance à la corrosion. En effet, les inhibiteurs de précipitation sont des composés qui causent la formation de précipités sur la surface du métal à protéger. Cette catégorie comprend les sels de métaux divalents tels que le zinc, les phosphates et ses dérivés (polyphosphates et phosphonates) et finalement les chromates.

Conclusion

La corrosion d'un métal est un procédé complexe qui combine plusieurs facteurs à la fois. L'inhibition se fait donc en choisissant la stratégie adéquate selon le cas. Certains préfèrent neutraliser l'adsorption et d'autres préfèrent créer des films protecteurs par passivation ou précipitation. Dans d'autres situations, le choix de l'inhibiteur est assujéti à respecter les contraintes écologiques et les régulations sanitaires. Notre but est de chercher et synthétiser à partir de substances naturelles un inhibiteur dont la nature, les propriétés électrochimiques et son interaction interfaciale soient compatibles avec les normes internationales écologiques et qui ne modifient pas la structure du métal.

De ce fait, nous écarterons l'inhibition par précipitation qui modifie la structure superficielle du métal. De plus, nous éviterons l'inhibition par passivation à cause de ses effets toxiques. C'est pour cette raison que nous nous sommes intéressés aux inhibiteurs de corrosion par adsorption. Ces derniers sont généralement de nature organique et présentent des comportements électrochimiques de type cathodique, anodique ou mixte. Dans cette vision, nous proposons d'effectuer une hémisynthèse de composés organiques hétérocycliques, connus pour leur durabilité [30], et qui favorisent le mécanisme d'adsorption et nous accorderons une préférence à l'obtention d'inhibiteurs présentant un comportement cathodique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Wong EWC., Cho N-K, others. An advanced technique to predict time-dependent corrosion damage of onshore, offshore, nearshore and ship structures: Part I= generalisation. *Int J Nav Archit Ocean Eng* 2020, 12, 657–666.
- [2] El Ibrahim B., Jmiai A., Bazzi L., El Issami S. Amino acids and their derivatives as corrosion inhibitors for metals and alloys. *Arab J Chem.* 2020, 13, 740–771.
- [3] Fateh A., Aliofkhazraei M., Rezvanian AR. Review of corrosive environments for copper and its corrosion inhibitors. *Arab J Chem.* 2020, 13, 481–544.
- [4] Bassey I. Recent Advances in Computational Design of Organic Materials for Corrosion Protection of Steel in Aqueous Media. *Dev Corros Prot* 2014, 125–148.
- [5] De Beer D., Stoodley P., Roe F., Lewandowski Z. Effects of biofilm structures on oxygen distribution and mass transport. *Biotechnol Bioeng.* 1994, 43, 1131–1138.
- [6] Beranger G., Mazille H. Corrosion and anticorrosion. Industrial practice, Corrosion et anticorrosion. *Pratique industrielle.* 2002.
- [7] Videla HA., Herrera LK. Microbiologically influenced corrosion: looking to the future. *Int Microbiol.* 2005, 8, 169.
- [8] Madasamy P., Mukunthan M., Chandramohan P., Mohan TVK., Sylvanus A., Natarajan E., et al. Influence of bend geometry on flow accelerated corrosion under neutral pH conditions. *Eng Fail Anal.* 2021, 122, 105127.
- [9] Hou Y., Lei D., Li S., Yang W., Li C-Q. Experimental investigation on corrosion effect on mechanical properties of buried metal pipes. *Int J Corros.* 2016, 2016, 1-13.
- [10] Garcia MP., de Souza J., Glover C., Ansell P., Williams G., Mantovani GL., et al. Global and Local Corrosion of Welded Joints of High-Strength Low-Alloy Automotive Steel.

- Corrosion. 2021, 77, 564–76.
- [11] Landolt D. Corrosion et chimie de surfaces des métaux. PPUR presses polytechniques. 2003, 12.
 - [12] Zhang C., Huang G., Liu Q. Research on local corrosion behavior of thermo-mechanically affected zone in dissimilar AA2024/7075 friction stir welds. *Intermetallics*. 2021, 130, 107081.
 - [13] Normand B. Prévention et lutte contre la corrosion: Une approche scientifique et technique. PPUR presses polytechniques. 2004.
 - [14] Koch GH., Brongers MPH., Thompson NG., Virmani YP., Payer JH. Corrosion cost and preventive strategies in the United States. 2002.
 - [15] Lgaz H., Saha SK., Chaouiki A., Bhat KS., Salghi R., Shubhalaxmi., Banerjee P., Ali I H., khan M. Chung III-M. Exploring the potential role of pyrazoline derivatives in corrosion inhibition of mild steel in hydrochloric acid solution: Insights from experimental and computational studies. *Constr Build Mater* 2020, 233, 117320.
 - [16] Singh P., Nath M. A Concise Account on Eco-friendly Synthetic Strategies for Pyrazole Heterocycles. *Curr Green Chem*. 2019, 6, 198–209.
 - [17] Seddik N Ben., Raissouni I., Draoui K., Aghzzaf AA., Chraka A., Aznag B., et al. Calcite, the main corrosion inhibitor contained in the raw clay (Rhassoul) of brass in 3% NaCl medium. *Mediterr J Chem*. 2019, 9, 236–48.
 - [18] Saqalli L., Galai M., Gharda N., Sahrane M., Ghailane R., Touhami ME., et al. Corrosion Inhibition of Carbon Steel by Anthraquinones Derivatives in 1.0 M HCl: Electrochemical and Quantum Calculations. *Int J Electrochem Sci*. 2018, 13, 5096–119.
 - [19] Selatnia I., Sid A. 1-Formyl-3-Phenyl-5-Aryl-2-Pyrazoline Derivatives as Corrosion Inhibitors of Steel in Acidic Medium : Computational Simulations Study. *J New Technol*

- Mater. 2018, 8, 120–5.
- [20] Lgaz H., Salghi R., Chaouiki A., Jodeh S., Bhat KS. Pyrazoline derivatives as possible corrosion inhibitors for mild steel in acidic media: A combined experimental and theoretical approach. Cogent Eng. 2018, 5, 1441585.
- [21] Goswami A., Koskey S., Mukherjee T., Chyan O. Study of pyrazole as copper corrosion inhibitor in Alkaline post chemical mechanical polishing cleaning solution. ECS J Solid State Sci Technol. 2014, 3, 293.
- [22] Aliofkhazraei M. Corrosion Inhibitors, Principles and Recent Applications. BoD Books on Demand. 2018.
- [23] Hausler RH. CORROSION INHIBITION THEORY AND PRACTICE, NACE REFERENCE 7. R H Hausler, Ed Publ 1988 by NACE, 208 1988.
- [24] Goyal M., Kumar S., Bahadur I., Verma C., Ebenso EE. Organic corrosion inhibitors for industrial cleaning of ferrous and non-ferrous metals in acidic solutions: A review. J Mol Liq. 2018, 256, 565–73.
- [25] Refaey SAM., Abd El Rehim SS. Inhibition of chloride pitting corrosion of tin in alkaline and near neutral medium by some inorganic anions. Electrochim Acta. 1997, 42, 667–74.
- [26] Malau V., Hakiki W. Chromate and Molybdate Inhibitors Effects on Corrosion Charateristic of API 5L Grade B in a Brine Water Solution Containing 8% NaCl. Key Eng. Mater. 2021, 892, 115–23.
- [27] Ait Addi B., El Ibrahimi B., Ait Addi A., Shaban A., Ait Addi E-H., Hamdani M. Assessment of Corrosion Inhibition Performance and Adsorption Thermodynamics of Hydrogen Phosphate (HPO_4^{2-}) and Molybdate (MoO_4^{2-}) Oxyanions on Tin in Maleic Acid. Electroanalysis. 2021, 33, 804–19.

- [28] Li B., Trueman BF., Rahman MS., Gagnon GA. Controlling lead release due to uniform and galvanic corrosion: an evaluation of silicate-based inhibitors. *J Hazard Mater.* 2021, 407, 124707.
- [29] Abd El Wanees S., Nooh S., Farouk A., Abd El Haleem SM. Corrosion inhibition of aluminum in sodium hydroxide solutions using some inorganic anions. *J Dispers Sci Technol.* 2021, 42, 1–16.
- [30] Verma DK., Dewangan Y., Dewangan AK., Asatker A. Heteroatom-based compounds as sustainable corrosion inhibitors: an overview. *J Bio-and Tribo-Corrosion.* 2021, 7, 1–18.

DEUXIEME PARTIE

SYNTHESE DE NOUVEAUX PYRAZOLINES, OXAZOLINES, ETUDE

THEORIQUE ET DE L'INHIBITION DE LA CORROSION

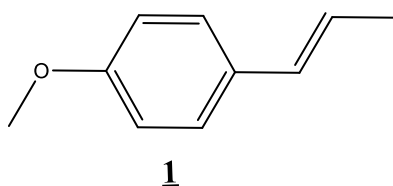
CHAPITRE I

SYNTHESE DES PYRAZOLINES A BASE DU TRANS ANETHOLE

Introduction

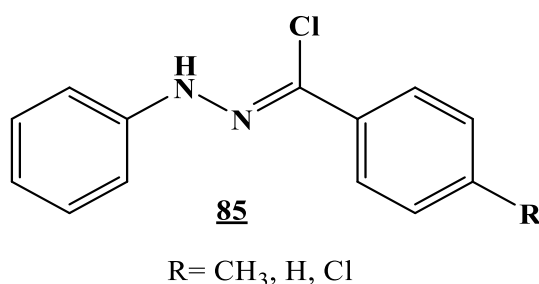
Dans ce premier chapitre de la deuxième partie de ce travail, nous mettrons en évidence la réactivité des nitrilimines vis-à-vis de la double liaison Carbone-Carbone en position α du cycle aromatique du trans anéthole pour permettre l'accès à la synthèse d'une diversité d'hétérocycles pentagonaux.

Aussi, nous expliciterons les résultats obtenus par les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des différents dipôle-1,3 telles que les diarylnitrilimines et les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur le trans anéthole **1**. Nous décrirons le chemin d'accès à la synthèse d'une diversité d'hétérocycles pentagonaux. Par conséquent, nous examinerons et discuterons la régiosélectivité de ces réactions.

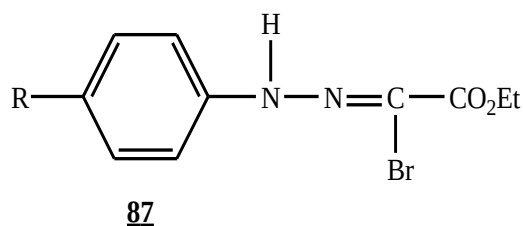


Les dipôles-1,3 que nous avons utilisés lors de cette recherche sont :

- les diarylnitrilimines issus in situ à partir des précurseurs **85**,



- les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines préparées in situ à partir des précurseurs **87**.



a : R = CH₃, **b** : R = Cl, **c** : R = NO₂, **d** : R = H, **e** : R = OCH₃

I. CONDENSATION DES NITRILIMINES SUR LE TRANS ANETHOLE

Rappelons que les nitrilimines constituent une classe de dipôles-1,3 très réactifs vis-à-vis des liaisons multiples Carbone-Carbone et Carbone-Hétéroatome (N, O, S). Avec les sites dipolarophiles Carbone-Carbone, ces réactions permettent l'obtention des hétérocycles pentagonaux dérivés de pyrazoles et/ou de pyrazolines [1-6]. Pour notre part, nous avons examiné les réactions de condensation 1,3-dipolaires des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines et des diarylnitrilimines sur le trans anéthole **1**.

I.1. L'action des diarylnitrilimines sur le trans anéthole

Dans ce travail, nous avons réalisé des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des diarylnitrilimines, générées in-situ à partir de leurs précurseurs à savoir l' α -chloroarylidène phénylhydrazones **85a-c** [7] dans le chloroforme en présence d'une base telle que la triéthylamine, sur le trans anéthole **1**. Ces réactions se passent sous agitation à température ambiante pendant deux jours.

Le mélange réactionnel est ensuite chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange hexane/acétate d'éthyle. Un seul régioisomère **90a-c** est obtenu avec des rendements compris entre 54 à 67% (Tableau 12). Nous avons également isolé des traces de nouveaux produits **91a-c** formés à partir des régioisomères **90a-c** par élimination de deux

atomes d'hydrogènes au niveau du cycle à cinq chaînons aboutissant à un hétérocycle aromatique (Schéma 35).

Tableau 12 : Rendements des produits **90a-c** et **91a-c**

Radical	Produits	
	90	91
R = CH ₃	58%	7%
R = H	67%	10%
R = Cl	54%	8%

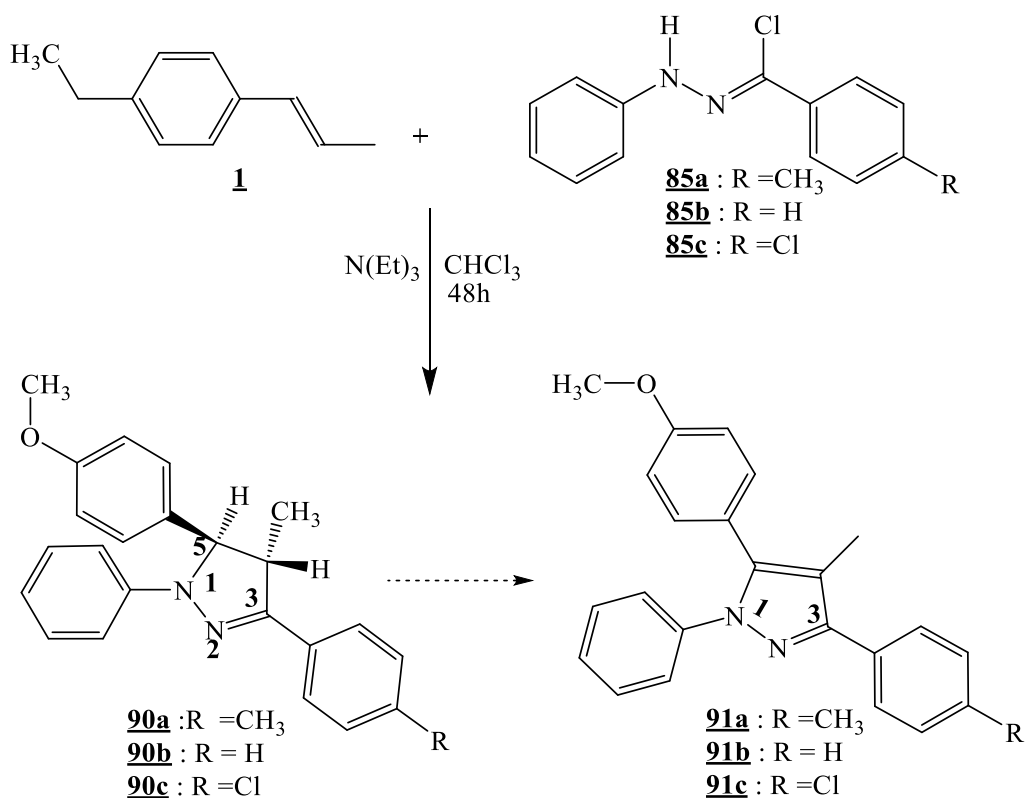


Schéma 35 : Action des diarylnitrilimines sur le trans anéthole

La détermination des structures des cycloadduits obtenus **90a-c** a été réalisée à partir des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C et de spectroscopie de masse à haute résolution.

Les spectres de RMN ¹H des cycloadduits **90a-c** pris dans le CDCl₃ possède un multiplet. En effet, la Figure 17 représentant le cycloadduit **90a** possède un multiplet compris entre 3,41 et 3,49 ppm correspondant au proton lié au carbone 4 et un doublet compris entre

4,81 et 4,86 ppm dû à l'atome hydrogène porté par le carbone 5 du cycle pyrazole. Le pic sous forme de doublet compris entre 1,45 et 1,50 ppm est attribué aux protons du groupement méthyle en position 4 du cycle à cinq chaînons. Le singulet qui apparaît entre 3,79 et 3,87 ppm correspond aux protons du groupement méthoxy. Les protons des cycles aromatiques résonnent vers 6,83 et 7,73 ppm.

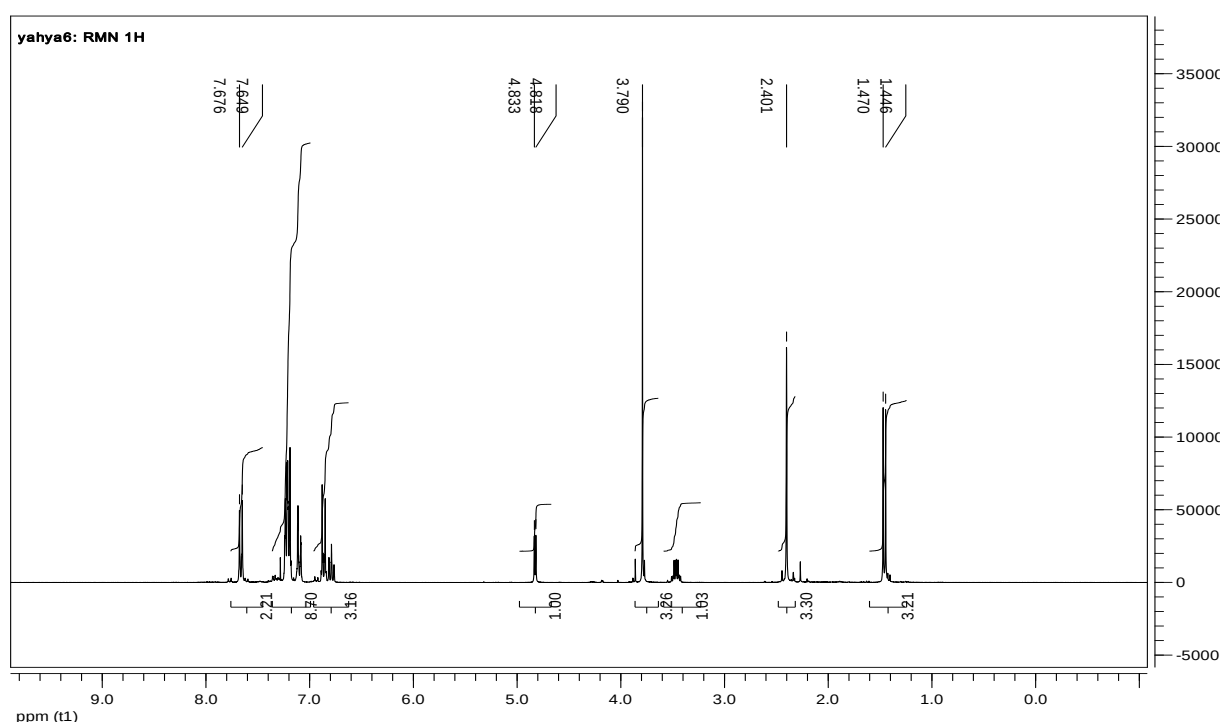


Figure 17 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **90a**

Les spectres de RMN ^{13}C (normale et DEPT) des cycloadduits **90a-c** sont pris également dans le CDCl_3 .

Dans la Figure 18 représentant le produit **90a**, nous notons un signal le déplacement δ vers 19 ppm correspondant au carbone du groupement méthyle en position 4 du cycle pyrazole. Nous relevons la présence d'un signal vers 51,23 ppm assigné au carbone en position 4 hybridé sp^3 . De même, on note la présence d'un pic à δ 51,22 ppm dû au carbone du groupement méthoxy. Le carbone tertiaire en position 5 du pyrazole apparaît vers δ 72,3 ppm. Les carbones aromatiques résonnent entre 113,77 et 129,71 ppm.

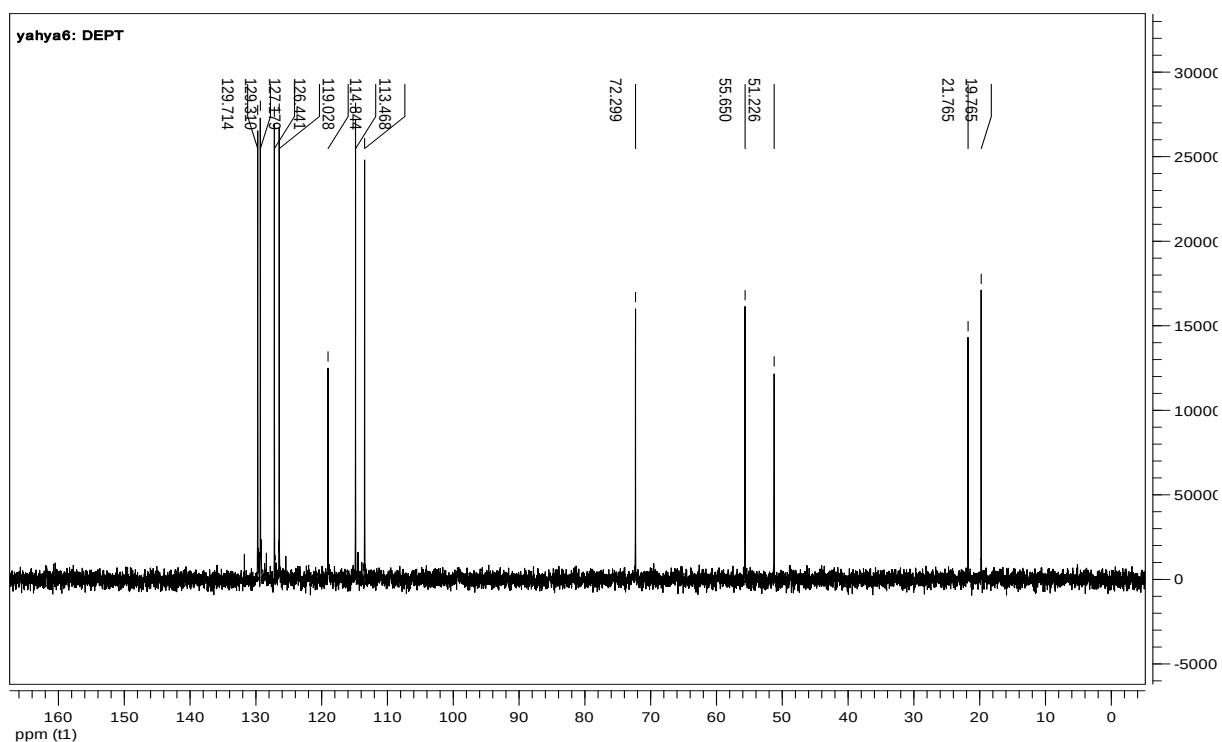
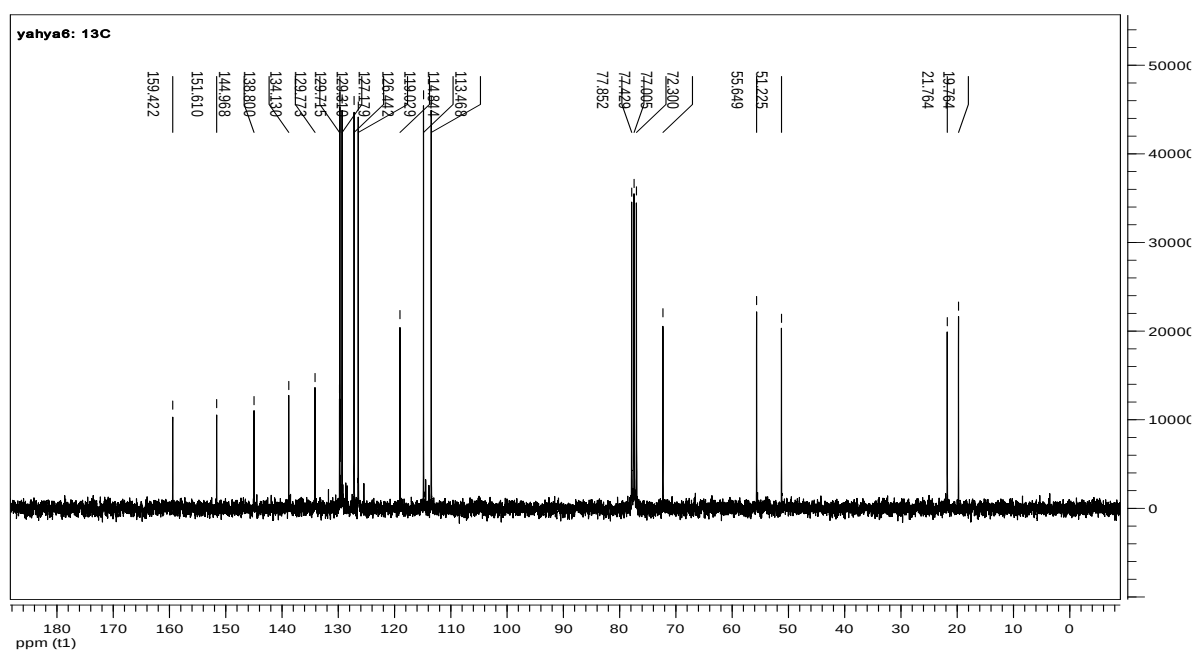


Figure 18 : Spectre de RMN ^{13}C et DEPT 135 (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **90a**

Les spectres de masse à haute résolution des cycloadduits **90a** présentent des pics parents à $m/z = 343.1805$, 357.1961 et 377.1415 correspondant respectivement aux pics des

ions moléculaires des cycloadduits **90a-c**. Le spectre de masse à haute résolution du produit **90a** est illustrée dans la Figure 19.

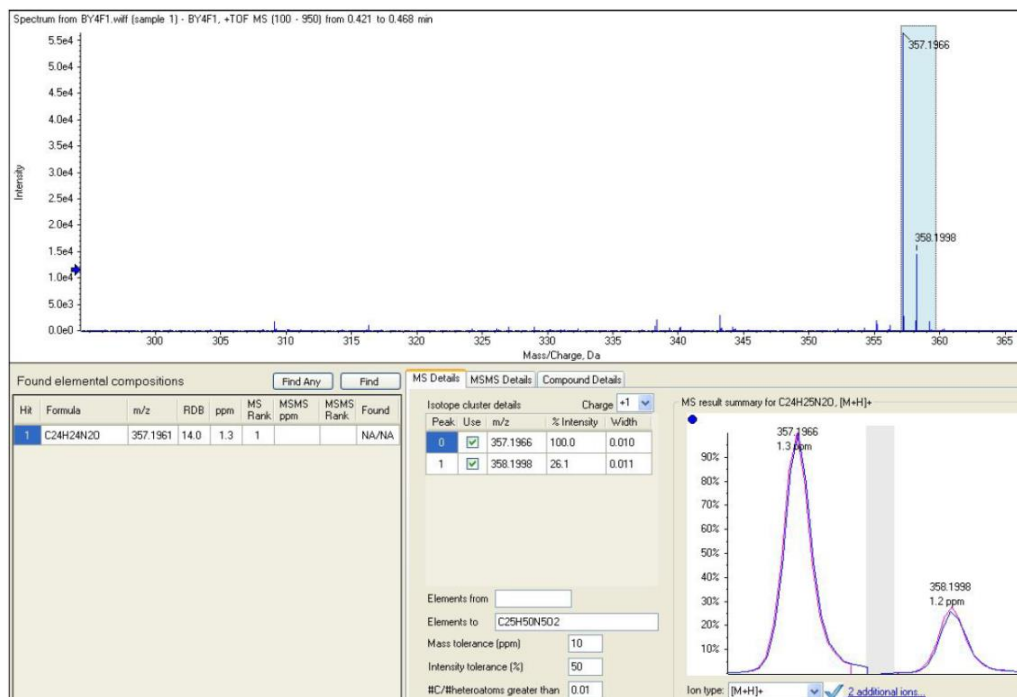


Figure 19 : Spectre de la spectroscopie de masse à haute résolution du produit **90a**

L'étude cristallographique par diffraction aux rayons-X des produits **90b** et **90c** a permis de confirmer la structure et de déterminer la stéréochimie exacte de ces cycloadduits [8,9]. Cette étude cristallographique montre une excellente stéréosélectivité de la réaction de condensation des diarylnitrilimines avec conservation de la stéréochimie du trans anéthole **1** comme l'illustrent les Figure 20 et Figure 21.

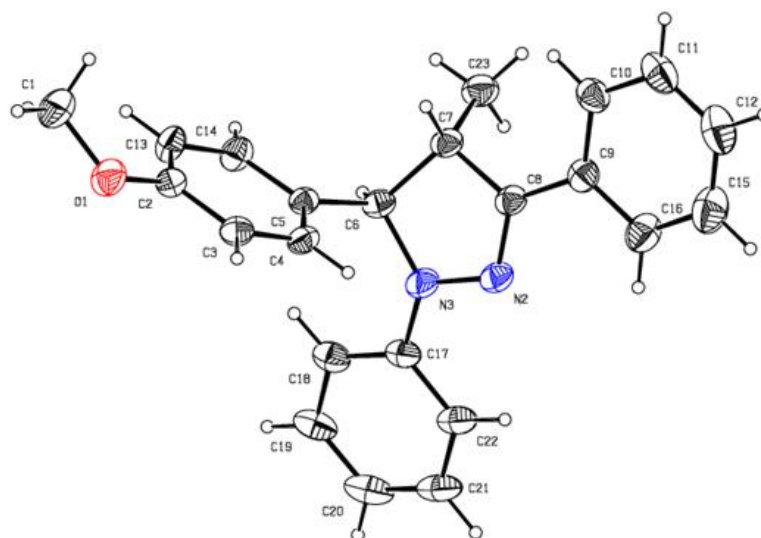


Figure 20 : Ortep du cycloadduit5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole **90b**

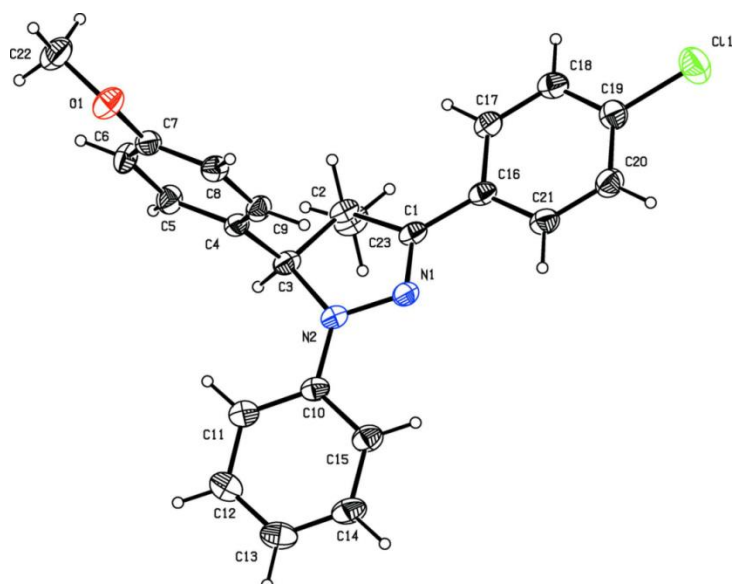


Figure 21 : Ortep du cycloadduit5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole **90b**

Ces structures cristallines confirment l'exactitude des structures **90b** et **90c**. Un résumé des données cristallographiques et du raffinement de la structure sont reportés dans les Tableau 13 et Tableau 14 ci-dessous.

Tableau 13 : Données cristallographiques et affinement de la structure du composé **90b**

Formule chimique	C ₂₃ H ₂₂ N ₂ O
la masse molaire	342.42
Température (K)	296
λ (Å)	0.71073
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, P 21/c
Dimensions de la cellule unitaire	
a (Å), b (Å), c (Å)	19.093(5), 9.110(2), 11.056(3)
β (°)	92.562(10)
Volume (Å ³)	1921.1(9)
Z, Densité calculée (Mg/m ³)	4
Type de rayonnement	Mo K α
F(000)	728
Taille du cristal (mm)	0.36 × 0.27 × 0.20
Gamme θ pour la collecte de données (°)	2.1 to 26.4
Indices limitatifs	$-23 \leq h \leq 23$, $-11 \leq k \leq 11$, $-13 \leq l \leq 13$
Réflexions collectées / uniques	2099/3912 [R _{int} = 0.074]
Méthode de raffinement	Full-matrix least-squares on F ₂
réflexions / contraintes / paramètres	3912/0.034 (4)/238
Indices R finaux [$I > 2 \sigma(I)$]	0.054, 0.140
S	1.02
$\Delta\rho_{\max}$, $\Delta\rho_{\min}$ (e Å ⁻³)	0.13, -0.12

Tableau 14 : Données cristallographiques et affinement de la structure du composé **90c**

Formule chimique	C ₂₃ H ₂₁ ClN ₂ O
la masse molaire	376.87
Système cristallin, groupe d'espace	Monoclinique, P2 ₁ /c
Température (K)	298
a, b, c (Å)	19.564 (16), 9.127 (8), 11.001 (10)
β (°)	94.88 (4)
V (Å ³)	1957 (3)
Z	4
Type de rayonnement	Mo Kα
μ (mm ⁻¹)	0.21
Taille de cristal (mm)	0.30 × 0.26 × 0.17
Diffractomètre	Bruker X8 APEX
Correction d'absorption	Multi-scan (SADABS; Sheldrick, 2003)
T _{min} , T _{max}	0.658, 0.747
Nombre de mesures, indépendant et observé [I > 2σ (I)] réflexion	16805, 3988, 1917
R _{int}	0.065
(sin θ/λ) _{max} (Å ⁻¹)	0.625
R[F ₂ > 2σ (F ₂)], wR(F ₂), S	0.049, 0.123, 0.97
No. de réflexions	3988
No. de paramètre	246
H-atome traitement	H-atomeparamètresconstraints
ρ _{max} , Δ ρ _{min} (e Å ⁻³)	0.15, _0.22

La détermination des structures des cycloadduits **91a-c** a été établie à partir des données spectrales de RMN ¹H, ¹³C et de spectroscopie de masse à haute résolution.

En effet, le spectre de RMN ^1H pris dans le CDCl_3 du produit **91a**, illustré dans la Figure 22, révèle la disparition de deux signaux correspondant aux protons des carbones de positions 4 et 5 du cycle pyrazolique. De même, les protons du groupement méthyle en position 4 du cycle pentagonal sont déblindés, à cause de la double liaison, et apparaît à δ 2,3 ppm.

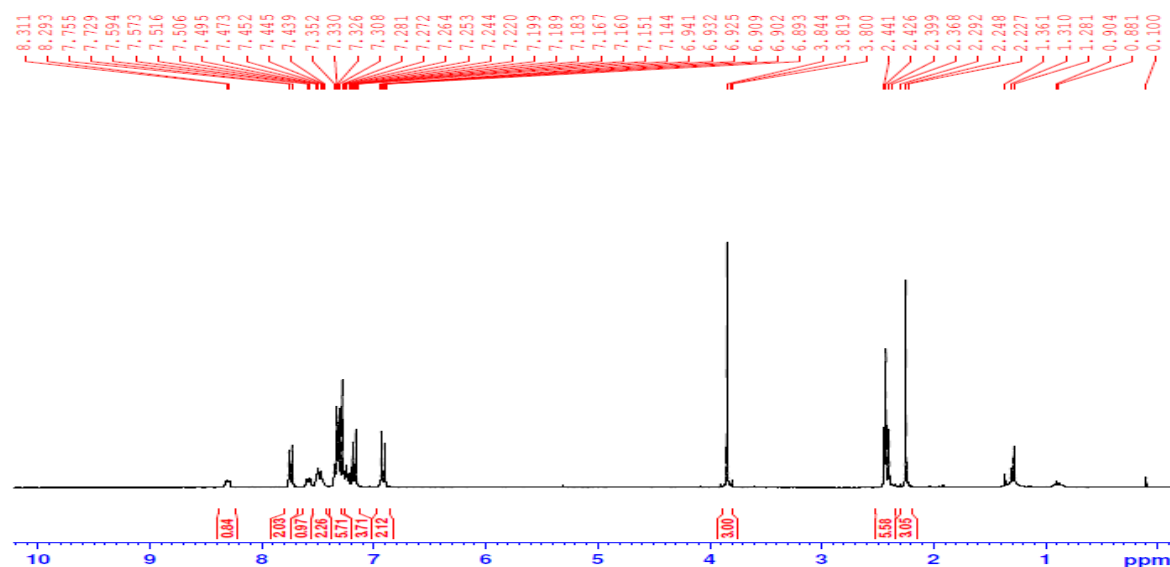


Figure 22 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **91a**

Les spectres de RMN ^{13}C (normale et DEPT) des produits **91a-c** sont pris également dans le CDCl_3 . Dans la Figure 23 représentant le produit **91a**, nous notons la présence d'un signal vers δ 10 ppm correspondant au carbone du groupement méthyle en position 4 du cycle pyrazolique. Le signal vers δ 21,3 ppm est assigné au carbone en position 4. De même, nous notons la présence d'un pic vers δ 55,22 ppm correspondant au groupement méthoxy. Les carbones aromatiques résonnent entre δ 113,77 et 159,71 ppm.

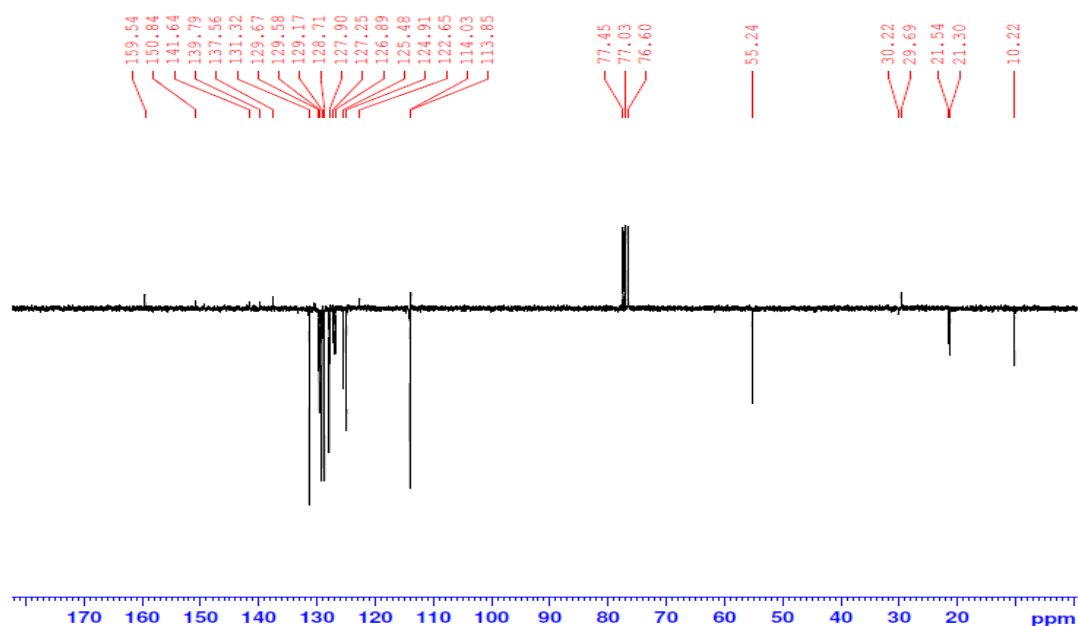


Figure 23 : Spectre de RMN ^{13}C (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **91a**

Pour confirmer notre structure et enlever toute ambiguïté concernant l'élimination des deux atomes d'hydrogènes, nous avons fait appel à une étude cristallographique par diffraction aux rayons X du composé **91a** comme indiqué sur la Figure 24. L'analyse cristallographique montre une élimination de deux atomes d'hydrogène en positions 4 et 5 du cycle pyrazolique [10]. L'analyse quantitative du cycloadduit **91a** montre que sa structure cristalline est orthorhombique.

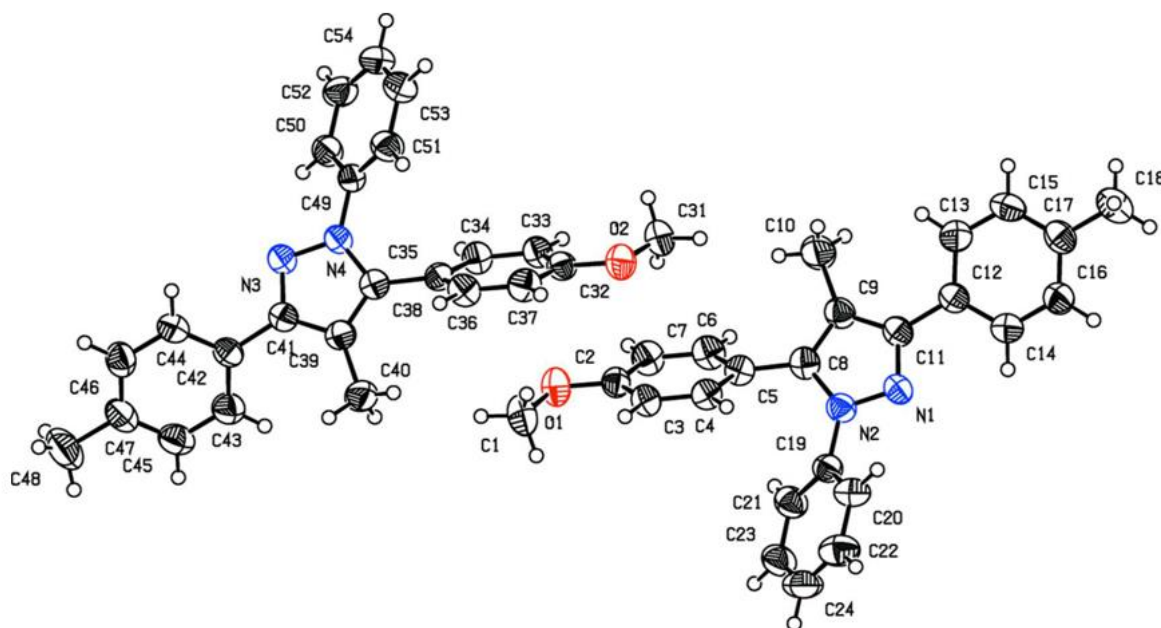


Figure 24 : Ortep de 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-3-p-tolyl-1H-pyrazole **91a**

Le composé **91a** cristallise avec deux molécules indépendantes (**A** et **B**) dans l'unité asymétrique. Les cycles phényle, p-tolyle et p-méthoxyphényle sont inclinés vers le cycle pyrazole de 42,5 (2), 17,68 (19) et 52,20 (19), respectivement, pour la molécule **A**, et de 39,5 (2), 40,77 (19) et 59,76 (18) pour la molécule **B**. Dans l'unité asymétrique, le cycle pyrazole de la molécule **A** fait un angle dièdre de 3,7 (2) avec celui de la molécule **B**. Dans le cristal, les deux molécules indépendantes sont liées entre elles par une liaison hydrogène C-H...O [10].

I.2. Condensation des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines avec le trans anéthole

Nous avons effectué les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines, générées in-situ à partir des N-arylhyrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle **87** sur le trans anéthole **1** dans le chloroforme comme solvant en présence de la triéthylamine [11-12]. Le mélange réactionnel est mis sous agitation à température ambiante pendant deux jours. Une fois la réaction est terminée, le mélange réactionnel est chromatographié sur une colonne de gel de silice avec comme éluant hexane/acétate d'éthyle.

Nous avons isolé à l'état pur deux nouveaux régioisomères **92a-e** et **93a-c**. Dans tous les cas, le cycloadduit **92** est obtenu à des proportions majoritaires par rapport au cycloadduit **93** (

Tableau 15). Par contre, dans le cas de l'action des précurseurs **87d** (R=H) et **87e** (R=OCH₃) sur le trans anéthole **1**, nous avons obtenu un seul et unique régioisomère **92d** et **92e** comme l'indique le Schéma 36.

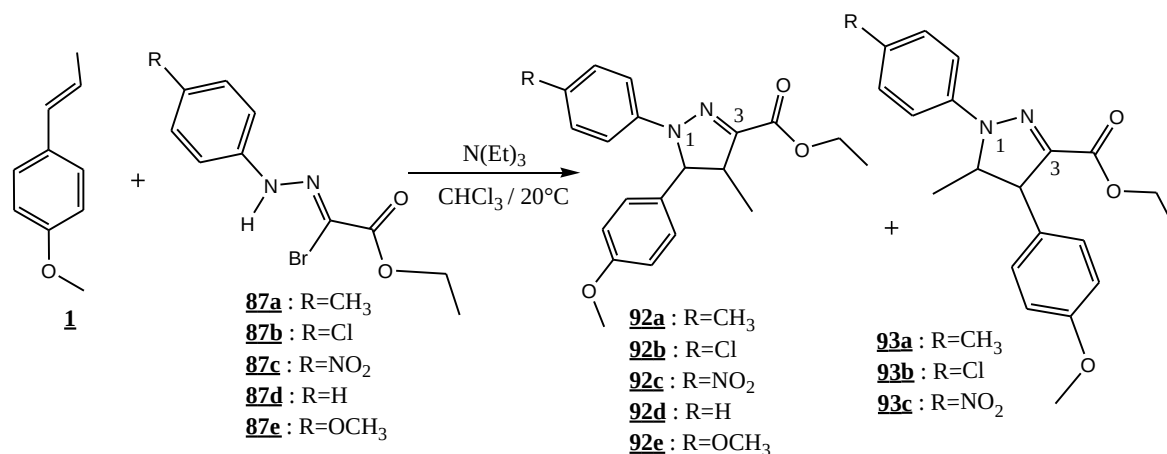


Schéma 36 : Réaction des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur le trans anéthole **1**

Tableau 15 : Rendements des produits **92** et **93**

Radical	Cycloadduits	
	92	93
R = CH ₃	55%	9%
R = Cl	52%	7%
R = NO ₂	40%	8%
R = H	55%	-
R = OCH ₃	20%	-

En ce qui concerne l'établissement de la structure des cycloadduits synthétisés, nous avons eu recours aux méthodes spectroscopiques de RMN ¹H, ¹³C (en mode normal et DEPT), de spectroscopie de masse à haute résolution et d'infrarouge IR.

Le spectre de RMN ^1H à 300 MHz des composés **92a-e** présente un triplet, un quadruplet, un doublet et un singulet. A titre d'exemple, la Figure 25 représentant le produit **92a** présente un triplet vers δ 1,35 ppm ($J = 6,9$ Hz) et un quadruplet vers 4,32 ppm ($J = 2$ Hz) correspondant respectivement aux protons des groupements méthyle et méthylène du groupe éthoxycarbone. Le doublet à 1,41 ($J = 7,2$ Hz) correspond au méthyle lié à l'hétérocycle à cinq chaînons. On relève un singulet à 3,66 ppm qui correspond au groupement méthoxy et un signal sous forme d'un doublet résonnant à environ 4,8 ppm ($J = 5,7$ Hz) dû au déplacement chimique du proton en position 5 du pyrazole de **92**.

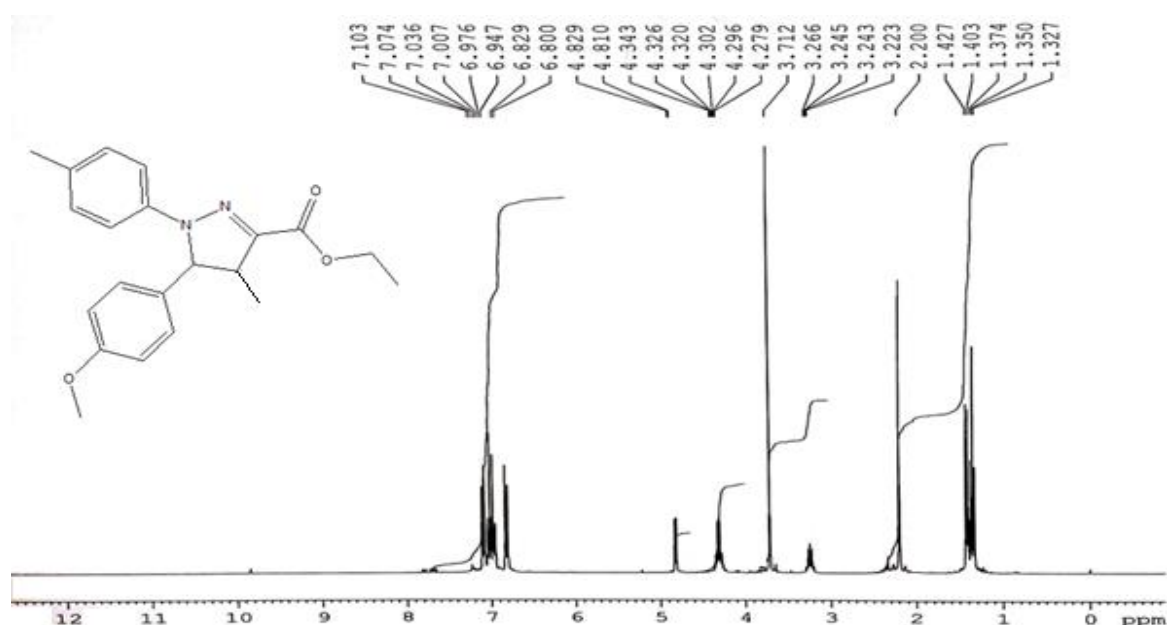


Figure 25 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **92a**

Les spectres de RMN ^{13}C des composés **92a-e** en mode APT pris également dans le CDCl_3 . Dans la Figure 26 représentant le composé **92a**, nous notons la présence de deux signaux à un déplacement chimique vers 50,19 et à 73,42 ppm correspondant respectivement aux carbonestertiaires hybridés sp^3 C4 et C5. Le signal à δ 55,16 ppm est attribué au carbone du groupement méthoxy. Les deux signaux à δ 14,3 et 60,72 ppm correspondent respectivement aux carbones desgroupements méthyles de l'éthoxycarbone.

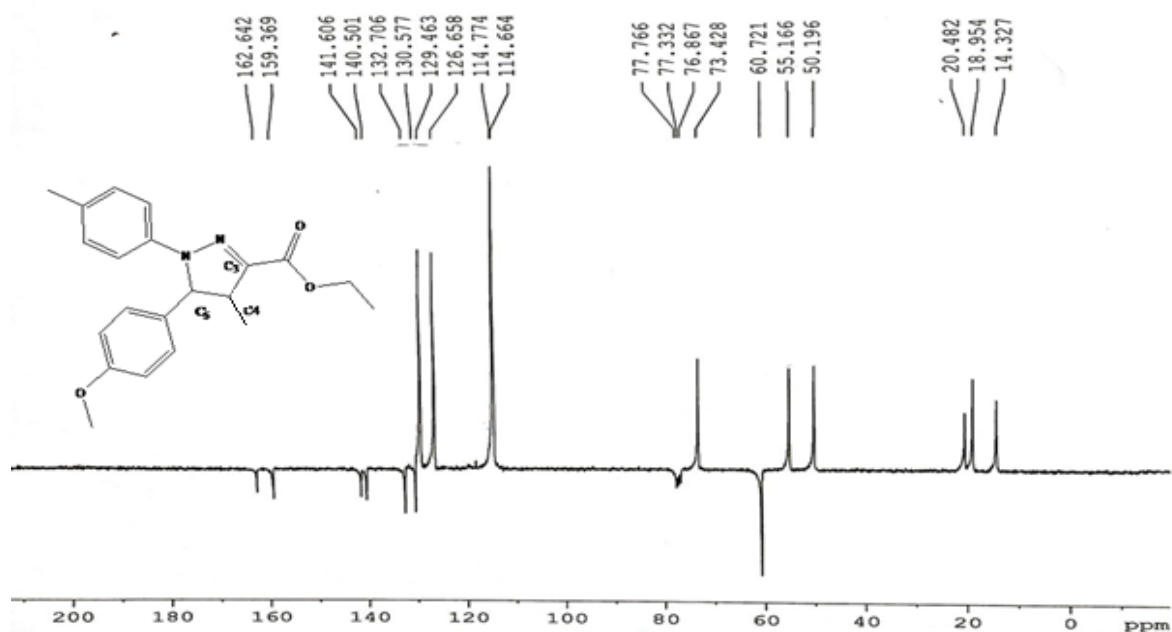


Figure 26 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **92a**

La structure des cycloadduits **93a-c** a été établie par les données spectrales de RMN ^1H et ^{13}C .

En effet, les spectres de RMN ^1H à 300 MHz du composé **93a**, comme l'illustre bien la Figure 27, présentent principalement un triplet vers δ 1,30 ppm et un quadruplet vers δ 4,14 ppm assignés respectivement aux protons des groupements méthyle et méthylène du de l'éthoxycarbonyl. Le singulet à δ 3,70 ppm est attribué au groupement méthoxy lié au noyau aromatique. Un signal sous forme d'un doublet à δ 3,93 ppm ($J=3,6$ Hz) et un multiplet à δ 4,35 ppm sont attribués respectivement aux protons en position 4 et 5 du cycle pentagonal. Les différents protons aromatiques résonnent entre 6,70 et 7,02 ppm.

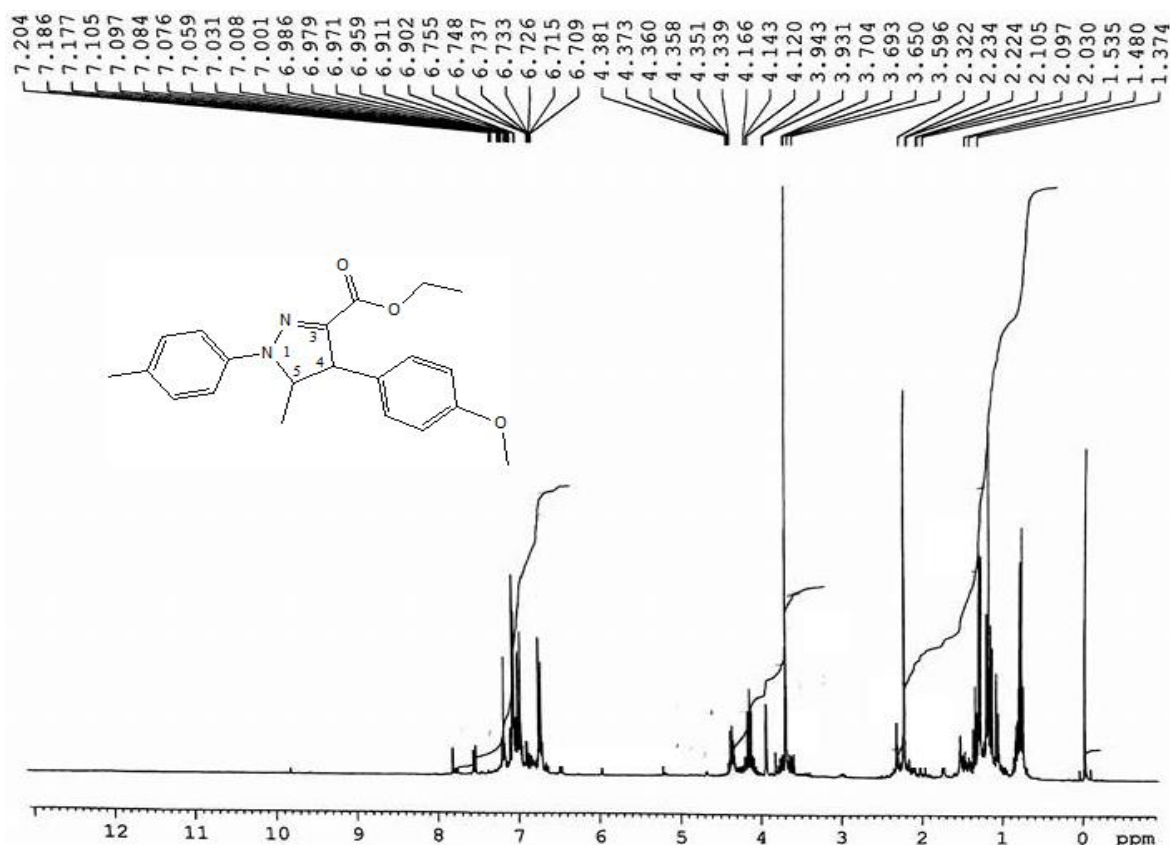


Figure 27 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **93a**

Dans le spectre de RMN ^{13}C en mode APT du produit **93a** pris également dans CDCl_3 , comme l'illustre bien la Figure 28, nous notons principalement la présence d'un pic vers un déplacement chimique vers 55,24 ppm attribué au carbone du groupement méthoxy. Les deux signaux à δ 56,71 ppm et à δ 66,34 ppm correspondent respectivement au carbone tertiaire en position 4 et au carbone en position 5 du cycle à cinq chaînons.

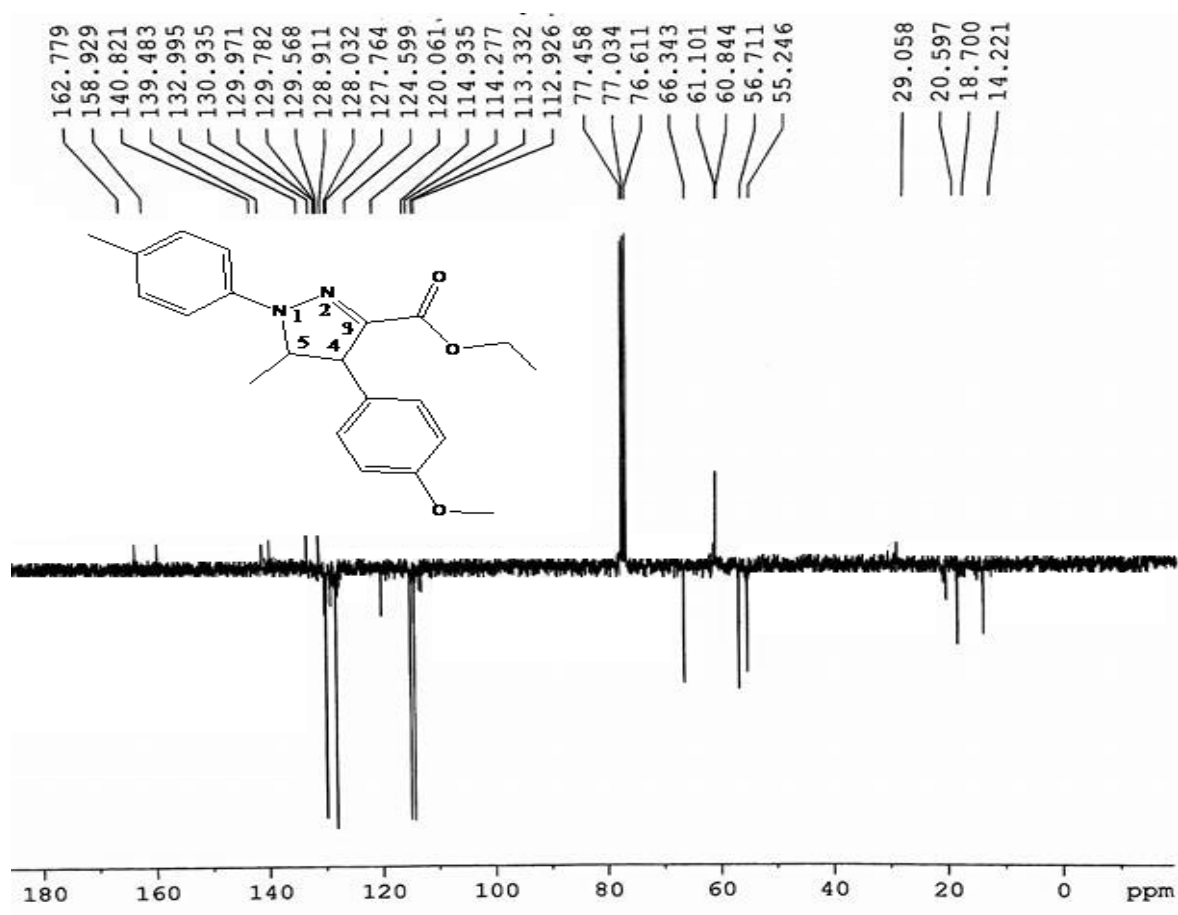


Figure 28 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **93a**

Le spectre de masse à haute résolution du produit **93a** illustré sur la Figure 29 présente le pic de l'ion moléculaire du produit à m/z 353.1860.

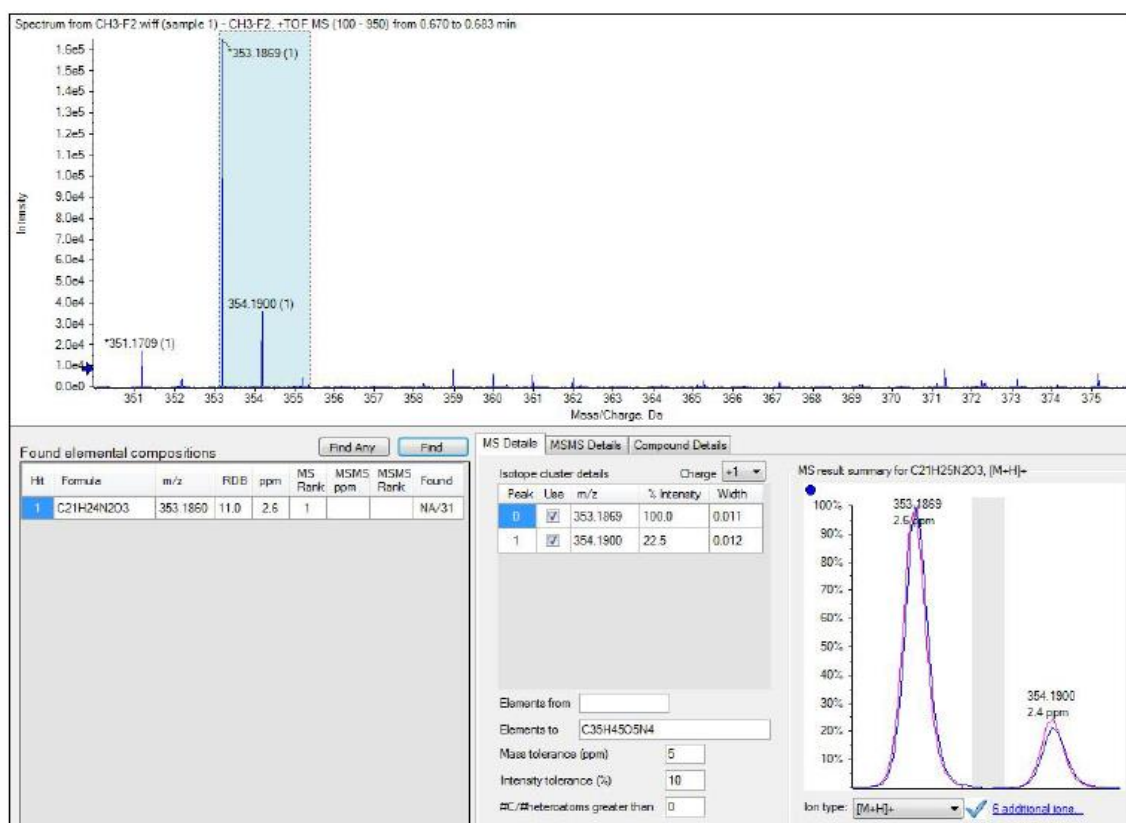


Figure 29 : Spectre de masse à haute résolution du produit **93a**

Du fait que l'action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur le trans anéthole **1** a donné deux cycloadduits dont l'un est majoritaire, nous pouvons conclure que ces réactions sont hautement régiosélectives.

Conclusion

Dans ce premier chapitre, nous avons synthétisé de nouveaux dérivés pyrazolines à base de produit naturel par les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des diarylnitrilimines et des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines vis-à-vis du trans anéthole **1**. Avec les diarylnitrilimines, nous avons obtenu un seul régioisomère qui peut subir une déshydrogénation conduisant à une aromatisation au niveau du cycle pentagonal. Par contre, avec les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines, nous avons obtenu deux régioisomères dont l'un est largement

majoritaire. D'où l'aspect hautement régiosélectif de ces réactions. De même, l'action des diarylnitrilimines sur le trans anéthole 1 est une réaction stéréosélective.

DONNEES EXPERIMENTALES

Les spectres de RMN ont été réalisés à température ambiante avec l'appareil Brüker AC avec les fréquences 300 MHz pour le hydrogène et 75,5 MHz pour le carbone avec le tetraméthylsilane (TMS) comme référence interne et le deutériochloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au TMS.

La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Les spectres du ^{13}C réalisés sont des spectres découplés du proton.

Les colonnes de chromatographies ont été réalisées sur gel de silice 60F 254 (Merck), les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de gel de silice déposé sur aluminium.

Les points de fusion des solides ont été mesurés sur un Banc Kofler.

Les spectres de masse en impact électronique ont été réalisés sur un spectromètre de masse à haute résolution (SMHR) et ont été enregistrés en mode positif avec l'ionisation électronique (EI) (70 eV) ou bombardement par atomes rapides (FAB) au service de spectrométrie de masse de l'Université de Valence en Espagne et les données sont rapportées en m/z (intensité à 100%).

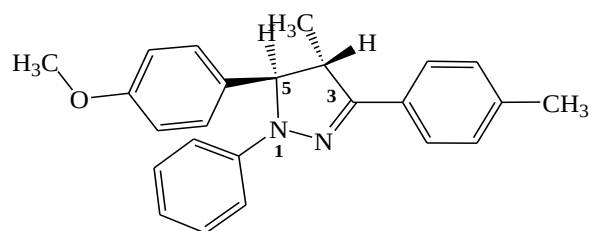
Les spectres d'absorption infrarouge (IR) des produits en pastilles avec du bromure de potassium (KBr) ont été effectués par un appareil mono faisceau de longueur d'onde entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les bandes sont exprimées en cm^{-1} et leurs caractéristiques sont indiquées comme suit: ν (élongation), β (déformation angulaire).

I. CONDENSATION DES DIARYLNITRILIMINES SUR LE TRANS ANETHOLE

Procédure générale :

A une solution de 0.01 mole du trans anéthole **1** et 1.01 mole de l' α -chloro-arylidène phénylhydrazonedans 20 mL du chloroforme, on ajoute lentement goutte à goutte 5 mL de triéthylamine contenue dans 5 mL du chloroforme. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 48 heures. Le résidu obtenu est ensuite lavé avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré puis concentré sous pression réduite pour éliminer le solvant et l'excès de la triéthylamine. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant un gradient hexane-acétate d'éthyle pour isoler **90a-90e** et **91a-91c**:

- Pour R = CH₃,



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-3-p-tolyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole 90a

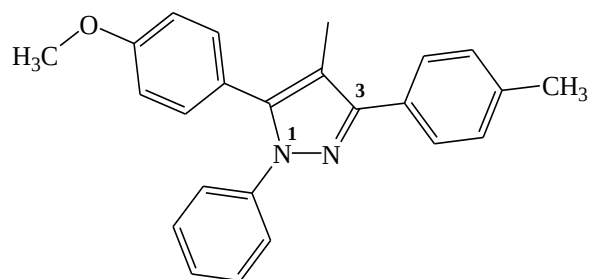
Solide vert. PF: 155-156°C (éthanol). Rendement: 58 %.

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1.45 (d, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃-C-4), 2.40 (s, 3H, CH₃-Ar), 3.42 (m, 1H, H-C-4), 3.79 (s, 3H, O-CH₃), 4.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H-C-5), 6.64-7.68 (m, 13H, Ar-H).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) δ ppm: 19.76 (CH₃-C-4), 21.76 (CH₃-Ar), 51.22 (H-C-4), 55.65 (O-CH₃), 72.30 (H-C-5), 113.47, 114.84, 119.03, 126.44, 127.18, 129.31, 129.71, 129.77, 134.13, 138.80, 144.97, 151.61 (C=, HC=), 159.42 (C=N).

SMHR [M+H]⁺m/z 357.1961, calculé théorique pour C₂₄H₂₅N₂O, 357.1922.

- Pour R = CH₃



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-3-(p-tolyl)-1H-pyrazole 91a

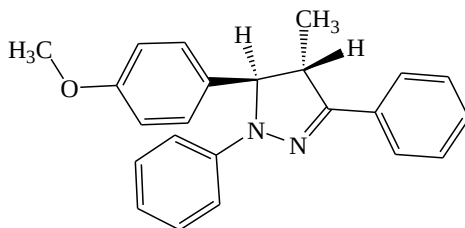
Solide blanc. PF: 163-164°C (éthanol). Rendement: 7 %.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 2.40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3.42 (m, 1H, H-C-4), 3.79 (s, 3H, O- CH_3), 4.82 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C-5), 6.64-7.68 (m, 13H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 10.22 ($\text{CH}_3\text{-C-4}$), 21.76 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 55.65 (O- CH_3), 113.85, 122.65, 124.91, 125.48, 127.25, 127.90, 128.71, 129.17, 129.67, 134.13, 131.50, 139.97, 141.61, 150.84 (C= , HC=), 159.54 (C=N).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 355.1961, calcul théorique pour $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}$, 355.1922.

- Pour R = H



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole 90b

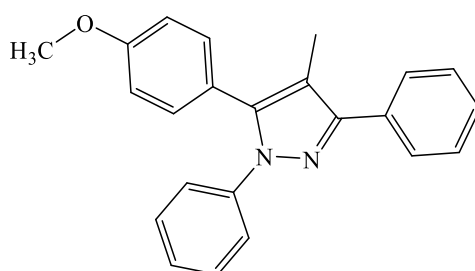
Aspect : Solide vert. PF: 97-99°C (éthanol). Rendement: 67%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.48 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 3.49 (m, 1H, H-C-4), 3.80 (s, 3H, O- CH_3), 4.86 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H, H-C-5), 6.78-7.83 (m, 14H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 19.75 ($\text{C}\text{H}_3\text{-C-4}$). 51.14 (HC-4), 55.67 (O-CH_3), 72.39 (HC-5), 113.57, 114.89, 119.24, 126.47, 126.54, 127.18, 128.68, 128.75, 128.80, 129.02, 129.35, 132.61, 134.01, 144.85, 151.42 (C= , HC=), 159.47 (C=N).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 343.1805, calcul théorique pour $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$, 343.1766.

- Pour R =H



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-1H-pyrazole 91b

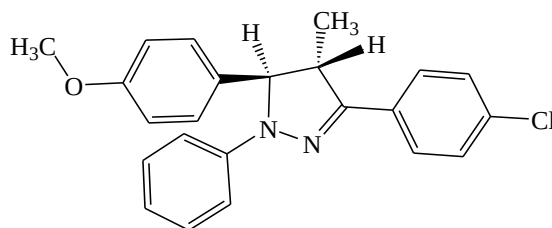
Aspect : Solide vert. PF: 112-113°C (éthanol).Rendement: 10%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.12 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 3.86 (s, 3H, O-CH_3), 6.65-7.91 (m, 14H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 22.75 ($\text{CH}_3\text{-C-4}$). 55.87 (O-CH_3), 113.57, 114.89, 119.24, 126.10, 126.25, 126.54, 128.48, 128.66, 129.24, 129.35, 129.65, 130.39, 131.31, 136.73, 146.35, 155.72 (C= , HC=), 159.47 (C=N).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 341.1805, calcul théorique pour $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}$, 341.1766.

- Pour R = Cl



3-(4-Chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole

90c

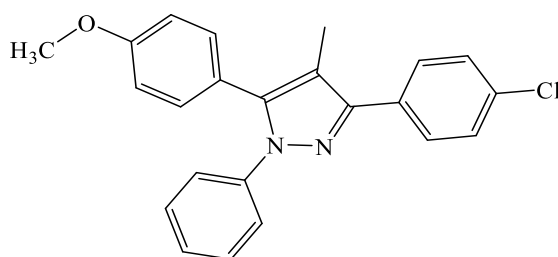
Aspect : Solide vert. PF: 153-154°C (éthanol). Rendement: 54%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1.42 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 3.41 (m, 1H, H-C-4), 3.77 (s, 3H, O- CH_3), 4.81 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, H-C-5), 6.72-7.60 (m, 13H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 14.60 ($\text{CH}_3\text{-C-4}$), 45.93 (H-C-4), 50.61 (O- CH_3), 67.42 (H-C-5), 108.55, 109.87, 114.42, 122.07, 122.54, 124.16, 124.33, 126.09, 128.68, 129.33, 139.53, 145.19 (C= , HC=), 154.47 (C=N).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 377.1415, calcul théorique pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}$, 377.1376.

- Pour X=Cl



3-(4-Chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1-phényl-1H-pyrazole 91c

Aspect : Solide vert. PF: 123-124°C (éthanol). Rendement: 8 %.

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2.35, (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 3.82 (s, 3H, O- CH_3), 6.62-7.88 (m, 13H, Ar-H).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz) δ ppm: 19.20 ($\text{CH}_3\text{-C-4}$), 53.44 (O- CH_3), 112.35, 113.44, 115.68,

124.07, 125.24, 126.35, 126.85, 127.10, 127.80, 128.55, 139.25, 140.55, 147.19 ($\underline{\text{C}}=$, $\text{HC}=\underline{\text{C}}$), 155.25) ($\underline{\text{C}}=\text{N}$).

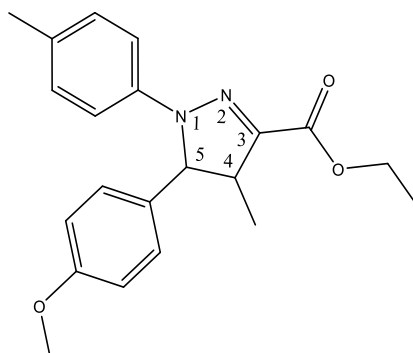
SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 375.1415, calcul théorique pour $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{ClN}_2\text{O}$, 375.1376.

II. CONDENSATION DES N-ARYL-C-ETHOXYCARBONYLNITRILIMINES AVEC LE TRANS ANETHOLE

Mode opératoire générale:

A une solution de 0.01 mole du trans anéthole **1** et 1.01 mole de l'hydrazono- α -bromoglyoxylates d'éthyle **87a-87e** dans 20 mL du chloroforme, on ajoute lentement goutte à goutte 5 mL de triéthylamine contenue dans 5 mL du chloroforme. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante durant 48 heures. Le résidu obtenu est ensuite lavé avec de l'eau, séché sur sulfate de sodium anhydre, filtré puis concentré sous pression réduite pour éliminer le solvant et l'excès de la triéthylamine. Le résidu est chromatographié sur gel de silice avec comme éluant un gradient hexane-acétate d'éthyle pour isoler **92a-92e** et **93a-93c**:

- Pour $\text{R} = \text{CH}_3$



**5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1-p-tolyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate
d'éthyle **92a****

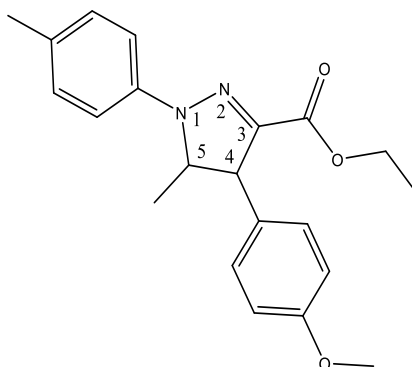
Aspect : liquide jaune. Rendement: 55%.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,35 (t, 3H, $\text{J}=6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,41 (d, 3H, $\text{J}=7,2$ Hz, $\text{CH}_3\text{-C-4}$), 2,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,24 (m, 1H, CH-4) , 3,71(s, 3H, OCH_3), 4,31 (q, 2H, $\text{J}=2$ Hz, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,82 (d, 1H, $\text{J}=5,7$ Hz, N-CH-5), 6,80-7,10 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 14,32 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18,95 ($\text{CH}_3\text{-4}$), 20,48 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 50,19 (N-CH-5), 55,16 (OCH_3), 60,72 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 73,42 (CH-CH_3), 114,66, 114,77, 126,65, 129,65 (CH=C-Ar), 130,57 (C-CH_3), 132,70 (C-CH), 140,50 (C-N), 141,60 (C=N), 159,36 (C=O), 159,36 (C-OCH_3).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 353.1860, Calcul théorique : 353.1820.

- Pour $\text{R} = \text{CH}_3$



4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-1-p-tolyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle

93a

Aspect : liquide jaune. $M = 336.42 \text{ g.mol}^{-1}$. Rendement = 9%.

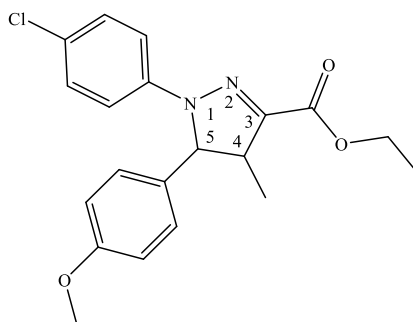
RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm) : 1,37 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,44 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-5}$), 2,20 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,70 (s, 3H, OCH_3), 3,93 (d, 1H, $\text{J}=3,6$ Hz, CH-4), 4,14 (q, 2H, $\text{J}=6,9$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,35 (m, 1H, N-CH-5), 6,70-7,10 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm) : 14,32 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18,95 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 20,48 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 50,19 (C-4), 55,16 (OCH_3), 60,72 ($\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 73,42 (C-5), 114,66, 114,77, 126,65, 129,65 (CH=C, C-Ar),

130,93 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$), 132,99 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}$), 139,48 ($\underline{\text{C}}\text{-N}$), 140,82 ($\underline{\text{C}}\text{=N}$), 158,92 ($\underline{\text{C}}\text{=O}$), 162,77($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 353.1860, Calcul théorique : 353.1820.

- Pour R = Cl



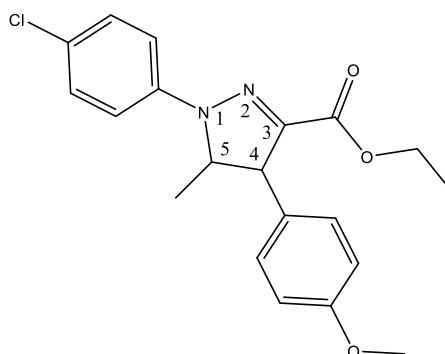
5-(4-Méthoxyphényle)-4-méthyl-1-p-chlorophényle-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 92b

Aspect: liquide jaune. M= 356,84 g.mol⁻¹.Rendement : 52%.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,35 (t, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,42 (d, 3H, $\underline{\text{CH}}_3\text{-C-4}$), 3,24 (m, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-4}$), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 4,30 (q, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$), 4,80 (d, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{-5}$), 6,80-7,10 (m, 8H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14,32 ($\underline{\text{CH}}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18,95 ($\underline{\text{CH}}_3\text{-4}$), 50,39 (N- $\underline{\text{CH}}\text{-5}$), 55,29 (OCH_3), 61,12 ($\underline{\text{CH}}_2\text{-O}$), 73,17 ($\underline{\text{CH}}\text{-CH}_3$), 114,70; 115,78; 126,58; 128,88 ($\underline{\text{CH}}\text{=C-Ar}$), 126,20 ($\underline{\text{C}}\text{-Cl}$), 131,970 ($\underline{\text{C}}\text{-CH}$), 141,17 ($\underline{\text{C}}\text{-N}$), 142,88 ($\underline{\text{C}}\text{=N}$), 159,41 ($\underline{\text{C}}\text{=O}$), 162,45 ($\underline{\text{C}}\text{-OCH}_3$).

- Pour R = Cl



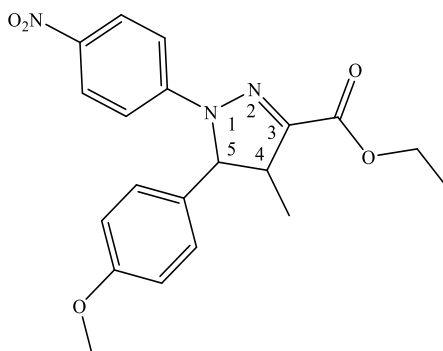
4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-1-p-chlorophényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 93b

Aspect: liquide jaune. M= 356.87 g.mol⁻¹. Rendement : 7%.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,30 (t, 3H, CH₃CH₂O), 1,36 (d, 3H, CH₃-C₅), 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,96 (d, 1H, CH-₄), 4,14 (q, 2H, CH₃-CH₂-O), 4,32 (m, 1H, N-CH-₅), 6,70-7,20 (m, 8H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14,18 (CH₃CH₂O), 18,55 (CH₃-C-₅), 55,25 (C₄), 57 (OCH₃), 61,05 (CH₃-CH₂-O), 66,19 (C₅), 114,37; 115,96; 127,99.; 129,39 (CH=C-Ar), 126,35 (C-Cl), 132,45 (C-CH), 140,47 (C-N), 142,21 (C=N), 159,05 (C=O), 162,45 (C-OCH₃).

- Pour R = NO₂



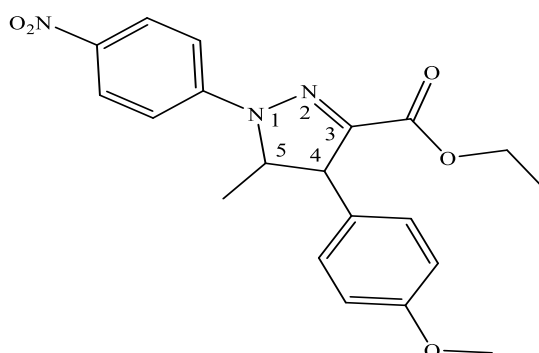
5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1-p-nitrorophényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 92c

Aspect : liquide jaune. M= 367.39 g.mol⁻¹.Rendement: 40%.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,15 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,38 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 3,24 (m, 1H, CH-CH_3), 3,65 (s, 3H, OCH_3), 4,25 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,84 (d, 1H, CH-_5), 6,70-8,00 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 14,20 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18,78 (CH_3CH), 50,87 (CH-CH_3), 55,24 (OCH_3), 61,51 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 72,60 (CH-N), 113,76, 114,90, 125,34, 126,43 (CH=C-Ar), 131,05 (C-CH), 140,96 (C-NO_2), 146,81 (C-N), 147,48 (C=N), 159,66 (C=O), 161,79 (C-OCH_3).

- Pour $\text{R} = \text{NO}_2$



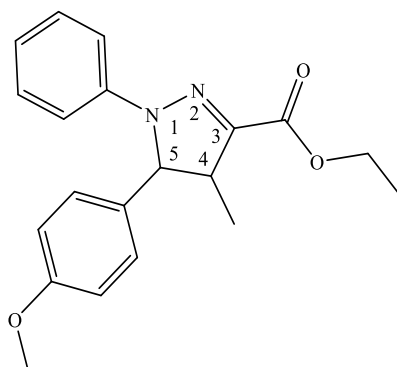
4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-1-p-nitrophényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 93c

Aspect : liquide jaune. $M = 367.39 \text{ g.mol}^{-1}$. Rendement : 8%.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,22 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,36 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 3,69 (s, 3H, OCH_3), 3,03 (d, 1H, CH-_4), 4,17 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-O}$), 4,38 (m, 1H, N-CH-_5), 6,70-8,15 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 14,11 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18,67 ($\text{CH}_3\text{-C-}_5$), 55,27 (C_4), 57,45 (OCH_3), 61,53 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 65,76 (C_5), 113,56, 114,45, 125,80, 127,94 (CH=C-Ar), 131,33 (C-CH), 141,08 (C-NO_2), 146,03 (C-N), 146,87 (C=N), 159,30 (C=O), 161,79 (C-OCH_3).

- Pour R = H



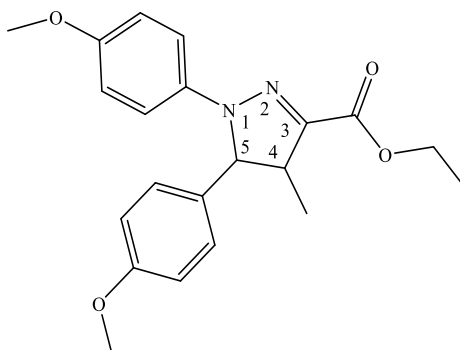
5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1-p-phényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 92d

Aspect : liquide jaune. M= 322.4009 g.mol⁻¹. Rendement : 55%.

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,35 (t, 3H, CH₃CH₂O), 1,45 (d, 3H, CH₃-C₅), 3,25 (m, 1H, CH-CH₃), 3,76 (s, 3H, OCH₃), 4,31 (q, 2H, CH₂-O), 4,84 (d, 1H, N-CH-₅), 6,80-7,10 (m, 9H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 14,34 (CH₃CH₂O), 18,92 (CH₃-C-₅), 50,21 (CH-CH₃), 55,24 (OCH₃), 61,11 (CH₃-CH₂-O), 73,13 (C₅), 114,66, 116,24, 121,23, 126,60, 128,94 (CH=C-Ar), 132,51 (C-CH), 142,21 (C-N), 142,59 (C=N), 159,32 (C=O), 162,55 (C-OCH₃).

- Pour R = OCH₃



1,5-Di(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole-3-carboxylate d'éthyle 92e

Aspect : liquide jaune. $M = 356,84 \text{ g.mol}^{-1}$. Rendement : 20%.

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,31 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,40 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 3,45 (m, 1H, CH-CH_3), 3,72, 3,65 (s, 6H, $2(\text{OCH}_3)$), 4,27 (q, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 5,03 (d, 1H, N-CH_5), 6,80-7,10 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 13,39 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 16,62 (CH_3CH), 47,48 (CH-CH_3), 54,15, 54,56 (2OCH_3), 59,89 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 75,49 (CH-N), 112,60, 112,94, 117,03, 127,32 (CH=C-Ar), 118,29 (C-CH), 130,67 (C-N), 142,42 (C=N), 157,07, 158,39, 162,45 ($2(\text{C-OCH}_3)$), 161 (C=O).

Spectroscopie IR :

L'analyse IR des produits 92a-92e et 93a-93c est presque identique et contient les bandes caractéristiques suivantes :

$\nu_{\text{CH}} = 3100\text{-}2900 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=O}} = 1730\text{-}1700 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C=C}} = 1600\text{-}1400 \text{ cm}^{-1}$

$\nu_{\text{C-O}} = 1300\text{-}1100 \text{ cm}^{-1}$

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Molteni G., Ponti A. The Nitrilimine–Alkene Cycloaddition Regioselectivity Rationalized by Density Functional Theory Reactivity Indices. *Molecules*. 2017, 22(2), 202.
- [2] Molteni G., Ponti A., Orlandi, M. Uncommon aqueous media for nitrilimine cycloadditions. I. Synthetic and mechanistic aspects in the formation of 1-aryl-5-substituted-4,5-dihydropyrazoles. *New J. Chem.* 2002, 26, 1340-1345.
- [3] Oubella A., Ait Itto M. Y., Auhmani A., Riahi A., Robert A., Daran J.C., Morjani H. Parish, C. A., Esseffar M. Diastereoselective synthesis and cytotoxic evaluation of new isoxazoles and pyrazoles with monoterpenic skeleton. *J. Mol. Struct.* 2019, 1198, 1-8.
- [4] Ríos-Gutiérrez M., Domingo Luis R., Esseffar M., Oubella, Ali; Ait Itto My Y. Unveiling the Different Chemical Reactivity of Diphenyl Nitrilimine and Phenyl Nitrile Oxide in [3+2] Cycloaddition Reactions with (R)-Carvone through the Molecular Electron Density Theory. *Molecules*. 2020, 25(5), 1085.
- [5] Dadiboyena S., Valente E.J., Hamme II AT. Synthesis and tautomerism of spiro-pyrazolines. *Tetrahedron Lett.* 2014, 55, 2208-2211.
- [6] Kitane S., Kabula T., Vebrel J., Laude B. Regioselectivity and specificity in cycloaddition of diphenylnitrilimine. *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 1217-1218.
- [7] Pechmann H.V., Seeberger L. Ueber die Einwirkung von Phosphorpentachlorid auf s-Benzoylphenylhydrazin. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1894, 27, 2121-2125.
- [8] Ben Soumane Y., Baouid A., El Hadrami E.M., El Ammari L., Saadi M., Berraho M. (4S, 5R)-3-(4-Chlorophenyl)-5-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1-phenyl-4,5-dihydro-1H-pyrazole. *IUCrData*. 2016, 1:x161022.

- [9] Ben Soumane Y., Baouid A., El Hadrami E.M., Idouhli R., El Ammari L., Ben Tama A., Maatallah M., Berraho M., Saadi M. Synthesis, characterization, theoretical and electrochemical studies of pyrazoline derivatives. *Mediterr. J. Chem.* (2021), 11(1), 10-22.
- [10] Ben Soumane Y., Loughzail M., Baouid A., El Hadrami E.M., Ben Tama A., Driss M. 5-(4-Methoxyphenyl)-4-methyl-1-phenyl-3-p-tolyl-1H-pyrazole. *IUCrData*. 2017, 2:x171626.
- [11] Huisgen R., Koch H-J. Die Kupplung aromatischer mit aliphatischen Diazoverbindungen. *Justus Liebigs Ann. Chem.*, 1955, 591, 200-231.
- [12] Sharp D.B., Hamilton C.S. Derivatives of 1,2,4-Triazole and of Pyrazole. *J. Am. Chem. Soc.* 1946, 68, 588-591.

CHAPITRE II

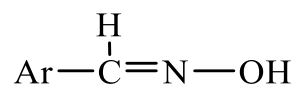
SYNTHESE DES ISOXAZOLINES A BASE DU TRANS ANETHOLE

Introduction

Dans ce deuxième chapitre, nous avons mis en évidence la réactivité des oxydes de nitriles vis-à-vis de la double liaison carbone-carbone en position α du cycle aromatique du trans anéthole **1** dans le but de synthétiser de nouveaux dérivés isoxazoliniques.

Les oxydes de nitriles constituent une classe de dipôle-1,3 très réactive dans les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires. Ils sont, particulièrement, très réactifs vis-à-vis des liaisons doubles Carbone-Azote, Carbone-Carbone, Carbone-Soufre et Carbone-Oxygène conduisant à la formation des hétérocycles pentagonaux [1-12].

Nous allons décrire les résultats obtenus par les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des oxydes de nitrile sur le trans anéthole **1**. Les précurseurs des oxydes de nitrile **89a-e** utilisés lors de cette recherche sont:



88

a : Ar=4-NO₂C₆H₄, **b** : Ar=4-ClC₆H₄, **c** : Ar=4-CH₃C₆H₄,
d: Ar=C₆H₅, **e** : Ar=2,4,6-CH₃C₆H₄

I. ACTION DES OXYDES DE NITRILE SUR LE TRANS ANETHOLE **1**

La condensation des 4-arylaldoximes avec le trans anéthole **1** est effectuée dans le chloroforme en présence d'hypochlorite de sodium (eau de javel), à une température entre 0 et 5°C et sous agitation, durant 48 heures. Dans tous les cas, nous avons obtenu deux nouveaux régioisomères **94a-94e** et **95a-95e** avec des proportions distinctes (Schéma 37). Les cycloadduits **94a-94e** sont légèrement majoritaire par rapport aux cycloadduits **95a-e** (Tableau 16).

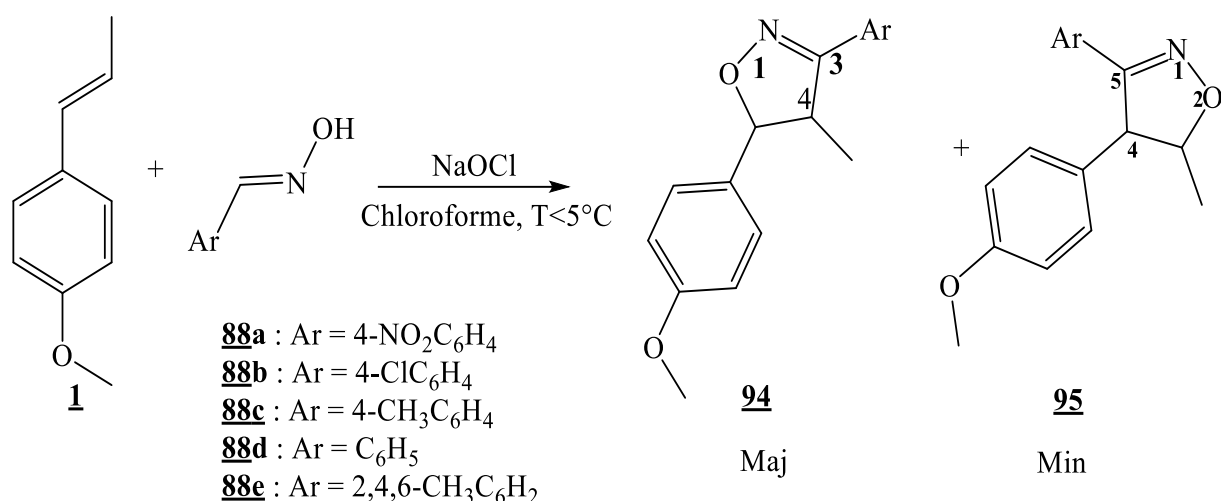


Schéma 37 : Action des dérivés des arylaldoximes sur le trans anéthole **1**

Tableau 16 : Rendements des produits **94** et **95**

Radical	Cycloadduits	
	94	95
Ar = 4-NO ₂ C ₆ H ₄	47%	35%
Ar = 4-ClC ₆ H ₄	52%	27%
Ar = 4-CH ₃ C ₆ H ₄	44%	24%
Ar = C ₆ H ₅	32%	18%
Ar = 2,4,6-CH ₃ C ₆ H ₂	36%	20%

Les structures des produits de cycloaddition obtenus **94a-94e** et **95a-95e** ont été établies à partir des spectres de RMN ¹H, ¹³C normal et ATP dans le CDCl₃ et de la spectroscopie de masse à haute résolution.

Le spectre de RMN ¹H des cycloadduits **94a-94e** et en particulier du produit **94a** illustré sur la Figure 30 présente les signaux caractéristiques suivants :

Les dipôles-1,3 que nous avons utilisés lors de cette recherche sont :

- Un doublet à déplacement chimique vers 5,22 ppm attribué au proton en position 4 du cycle à cinq chaînons

- Un signal multiplet à δ 3,70 ppm correspondant au proton en position 5 du cycle à cinq chaînons.
- Undoublet à δ 1,39 ppm attribué au méthyle en position 5 de cycle pentagonal
- Unsingulet à δ 3,82 ppm qui correspond aux protons du groupement méthoxy.

Dans le spectre de RMN ^{13}C du produit **94a** (Figure 31), on retrouve principalement deux pics à δ 50,38 ppm et à δ 91,45 ppm correspondant aux carbones tertiaires en positions 4 et 5 de l'isoxazoline. De même, le carbone du groupement méthoxy apparaît à δ 55,75 ppm et celui du groupement méthyle à δ 18,29 ppm.

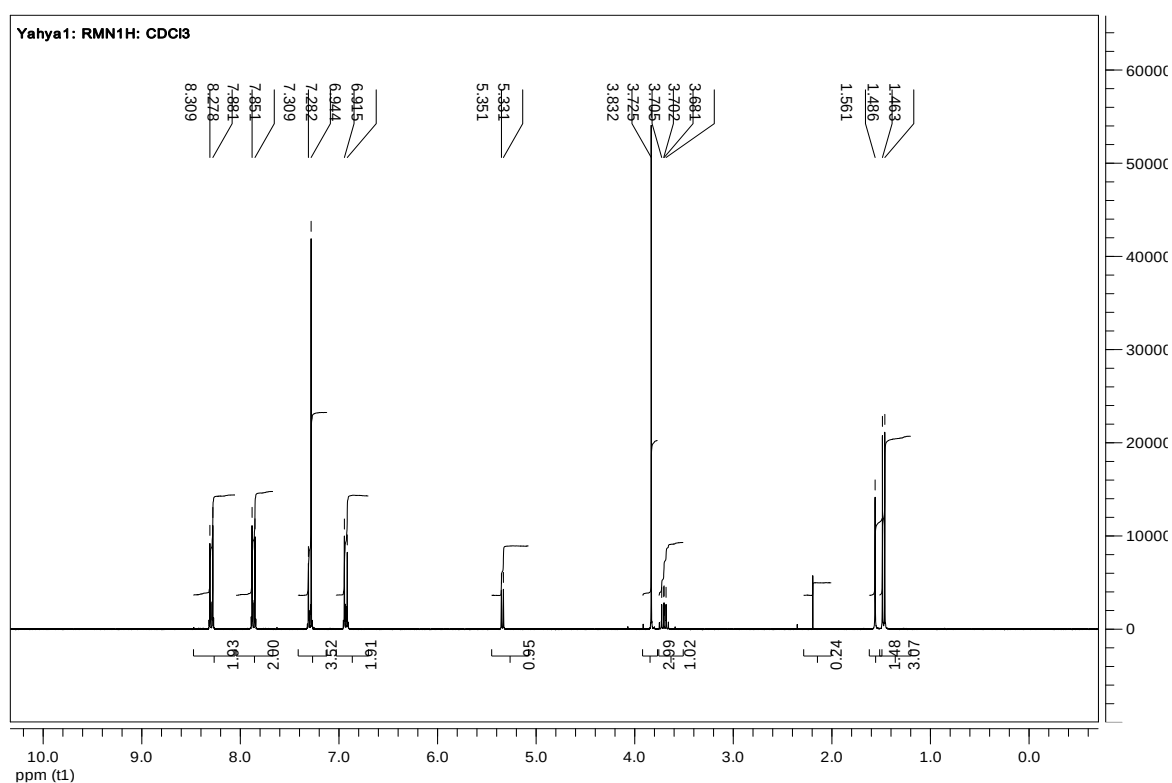


Figure 30 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **94a**

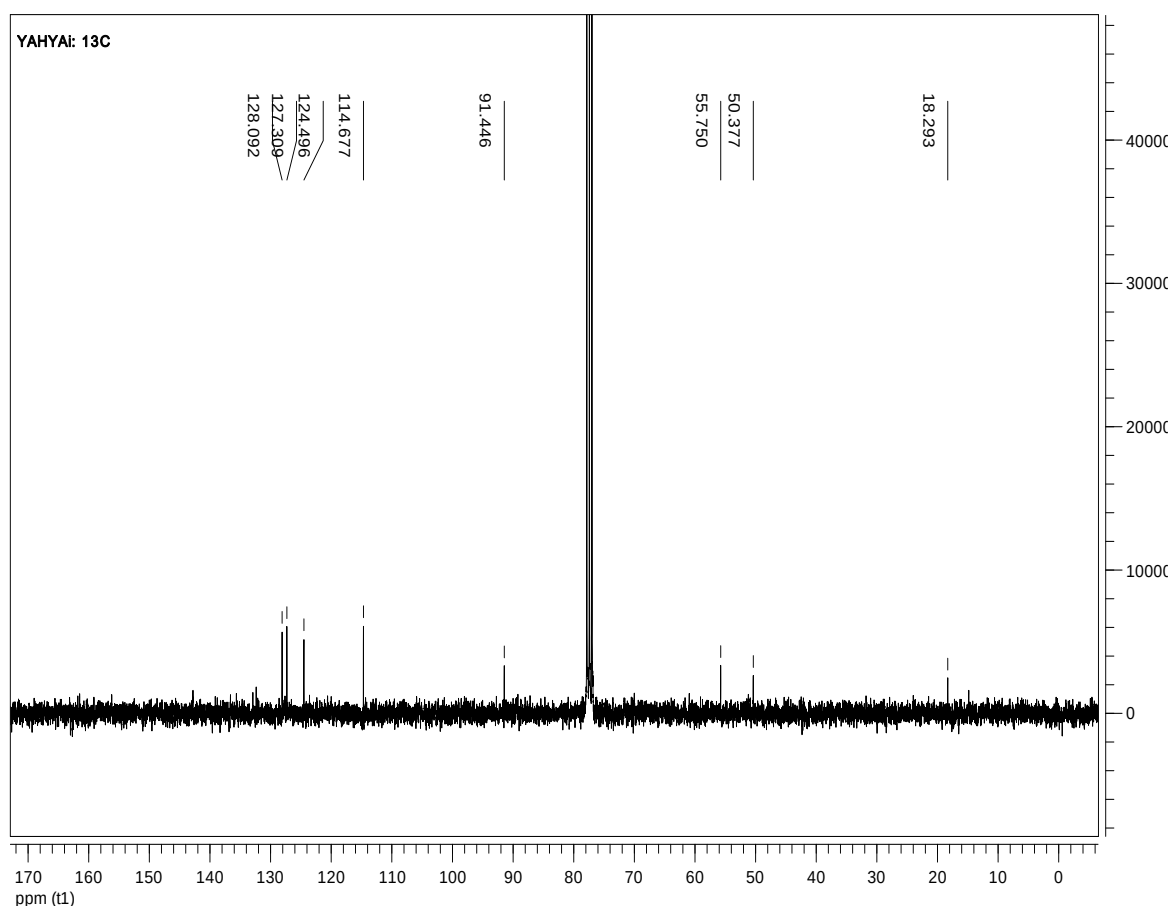


Figure 31 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **94a**

Le spectre de RMN ^1H des cycloadduits **95a-95e** et en particulier celui du produit **95a** illustré sur la Figure 32 présente les signaux caractéristiques suivants :

- Un doublet à δ 4,14 ppm, $J = 6,3$ Hz, attribué au proton en position 4 de cycle à cinq.
- Un multiplet à δ 4,52 correspondant au proton en position 5 de l'oxazole.
- Un doublet à δ 1,39 ppm ($J = 6,3$ Hz) assigné aux protons du groupement méthyle en position 5 de l'hétérocycle
- Un singulet à δ 3,83 ppm attribué aux protons du groupement méthoxy.
- Un multiplet qui apparaît entre 6,70 et 7,80 ppm est attribué aux protons des cycles aromatiques.

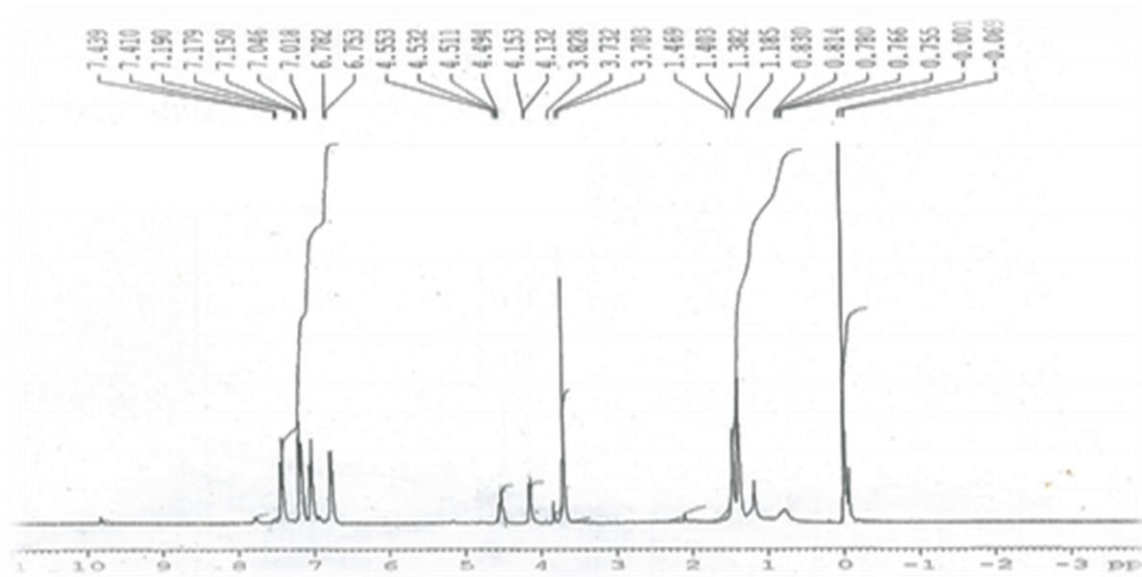


Figure 32 : Spectre de RMN ^1H (300 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **95a**

Dans le spectre de RMN ^{13}C du produit **95a** illustré par la Figure 33, nous notons principalement deux signaux à un déplacement chimique vers 60,46 ppm et 87,17 ppm attribués aux carbones en positions 4 et 5 de l'oxazole. Les signaux relatifs aux carbones des groupements méthyle et méthoxy apparaissent respectivement à δ 20,56 ppm et à 55,29 ppm.

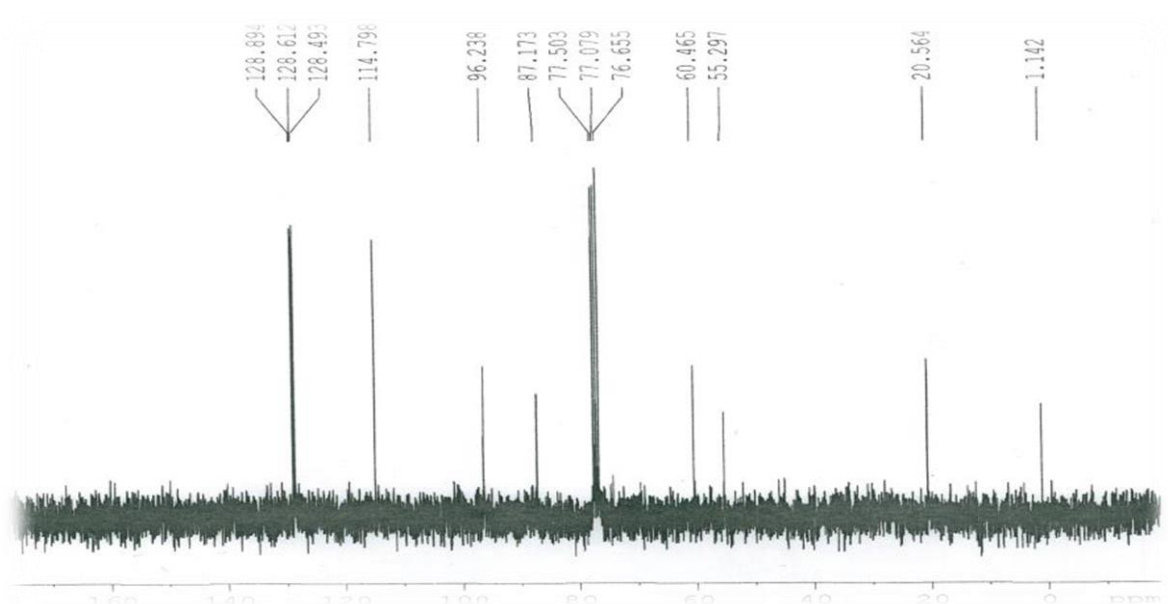


Figure 33 : Spectre de RMN ^{13}C (75 MHz) pris dans CDCl_3 du produit **95a**

Nous notons que les analyses spectrales des RMN ^1H et ^{13}C des composés synthétisés **95b-95d** présentant des caractéristiques semblables à celle de **95a**.

Les spectres de masse à haute résolution des cycloadduits **95a-95e** confirment les ions moléculaires des structures proposées.

Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons décrit la synthèse de nouveaux dérivés d'isoxazoline **94a-94e** et **95a-95e** par des réactions de condensation 1,3-dipolaires des oxydes de nitrile avec le trans anéthole **1**. Dans tous les cas, nous avons obtenu deux régioisomères dont l'un est légèrement majoritaire. Par conséquent, ces réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires sont non régiosélectives.

DONNEES EXPERIMENTALES

Les spectres de RMN ont été réalisés à température ambiante sur un appareil Brüker AC 300 MHz pour le proton et 75,5 MHz pour le carbone avec TMS comme référence interne et le deutérochloroforme comme solvant. Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) par rapport au TMS. La multiplicité des signaux est indiquée comme suit : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet). Les spectres **RMN** du ^{13}C réalisés sont des spectres découplés du proton.

Les colonnes de chromatographies ont été réalisées sur gel de silice 60F 254 (Merck), les chromatographies sur couches minces ont été réalisées sur des plaques de gel de silice déposé sur aluminium.

Les points de fusion des solides ont été mesurés sur un Banc Kofler

Les spectres de masse en impact électronique ont été réalisés sur un spectromètre de masse à haute résolution (SMHR) et ont été enregistrés en mode positif avec l'ionisation électronique (EI) (70 eV) ou bombardement par atomes rapides (FAB) au service de spectrométrie de masse de l'Université de Valence en Espagne et les données sont rapportées en m/z (intensité à 100%).

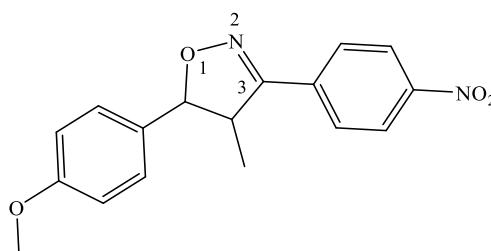
Les spectres d'absorption infrarouge (IR) des produits en pastilles avec du bromure de potassium (KBr) ont été effectués par un appareil mono faisceau de longueur d'onde entre 4000 et 400 cm^{-1} . Les bandes sont exprimées en cm^{-1} et leurs caractéristiques sont indiquées comme suit: ν (élongation), β (déformation angulaire).

I. CONDENSATION DES OXYDES DE NITRILE AVEC LE TRANS ANETHOLE

1

A une solution de 1,98 mmoles du trans anéthole 1 et de 1,98 mmoles du précurseur de l'oxyde de nitrile 89 dans le chloroforme (20 mL), maintenue sous agitation à une température entre 0 et 5°C, on ajoute goutte à goutte de la solution d'hypochlorite de sodium. Une fois l'addition terminée, on laisse le mélange réactionnel sous agitation durant 48h. Après élimination du solvant sous pression réduite, le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (éluant : hexane/acétate d'éthyle 9/1). Après séparation, nous avons isolé deux régioisomères 94a-94e et 95a-94e.

- Pour Ar = 4-NO₂C₆H₄



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-3-(4-nitrophényl)-4,5-dihydroisoxazole 94a

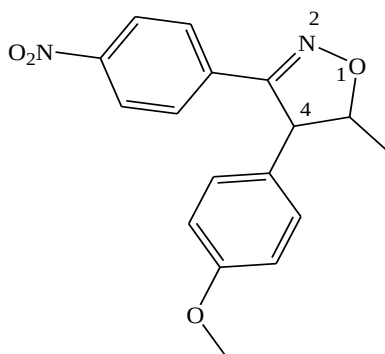
Etat physique solide jaune. PF: 112-113°C (éthanol). Rendement: 47%

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,44 (d, 3H, CH₃-C-5), 3,82 (s, 3H, OCH₃), 5,22 (d, 1H, CH-4), 3,70 (m, 1H, N-CH-5), 6,80-7,30 (m, 8H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 18,29 (CH₃-C-5), 50,38 (C-4), 55,75 (OCH₃), 91,45 (C-5), 111,68, 124,50, 127,31, 128,09 (CH=C, C-Ar).

SMHR [M+H]⁺ m/z 312.1149, calcul théorique pour C₁₇H₁₆N₂O₃, 312.1110.

- Pour Ar = 4-NO₂C₆H₄



4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-3-(4-nitrophényl)-4,5-dihydroisoxazole 95a

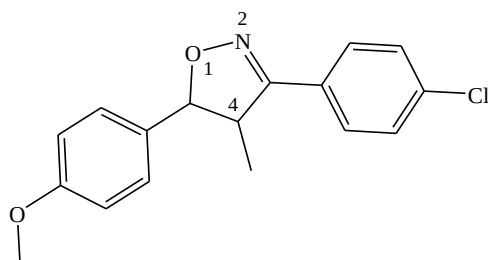
Etat physique solide blanc. PF: 132-133°C (éthanol).Rendement:35%

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,39 (d, 3H, CH₃-C5), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,14 (d, J= 6,3 Hz, 1H, CH-4), 4,52 (m, 1H, N-CH-5), 6,70-7,75 (m, 8H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃),δ (ppm): 20,56 (CH₃-C-5), 60,46 (C-4), 55,29 (OCH₃), 87,17 (C-5), 91,44, 114, 124,49, 127,31, 128,09 (CH=C, C-Ar).

SMHR [M+H]⁺ m/z312.1149, calcul théorique pour C₁₇H₁₆N₂O₃, 312.1110.

- Pour R = 4- ClC₆H₄



3-(4-Chlorophényl)-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-4,5-dihydroisoxazole 94b

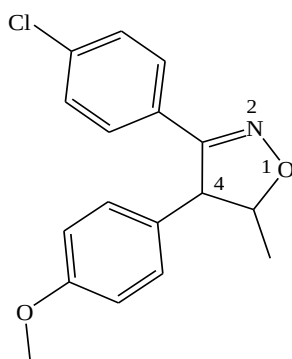
Etat physique blanc. PF: 127-128°C (éthanol).Rendement:52%

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,34 (d, 3H, CH₃-C5), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 5,25 (d, 1H, CH-4), 3,76 (m, 1H, N-CH-5), 6,85-7,50 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 18,44 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 51,20 (C-4), 55,65 (OCH_3), 92,15 (C-5), 114,34, 124,68, 127,45, 127,80 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 301.0909, calcul théorique pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$, 301.0870.

- Pour $\text{R} = 4\text{-ClC}_6\text{H}_4$



3-(4-Chlorophényl)-4-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-4,5-dihydroisoxazole 95b

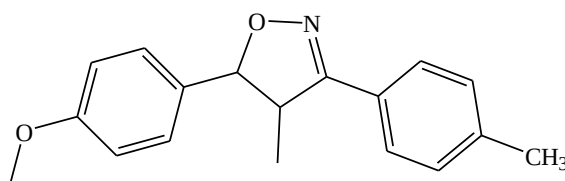
Etat physique solide blanc. PF: 141-142°C (éthanol). Rendement: 27%

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,34 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C5}$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,15 (d, $J = 6,5$ Hz, 1H, CH-4), 4,48 (m, 1H, N-CH-5), 6,60-7,75 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 19,50 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 61,62 (C-4), 55,88 (OCH_3), 86,65 (C-5), 90,86, 115, 123,40, 127,44, 127,48 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 301.0909, calcul théorique pour $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{ClNO}$, 301.0870.

- Pour $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazole 94c

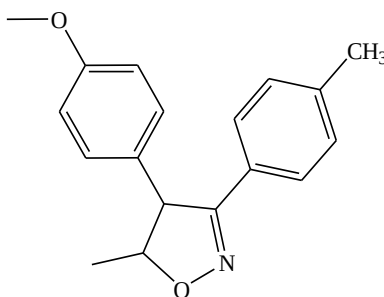
Etat physique liquide. Rendement: 44%

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,32 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 2,34 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 5,35 (d, 1H, CH-4), 3,72 (m, 1H, N-CH-5), 6,75-7,45 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 18,62 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 21,46 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 51,86 (C-4). 55,64 (OCH_3), 92,25 (C-5), 113,66, 124,86, 127,70, 127,98 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 281.1455, calcul théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 281.1416.

- Pour $\text{R} = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$



4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazole 95c

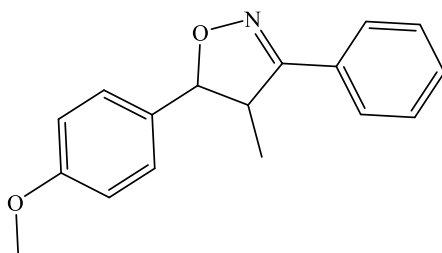
Etat physique liquide. Rendement: 24%

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,29 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_5$), 2,35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 4,15 (d, 1H, CH-4), 4,48 (m, 1H, N-CH-5), 6,60-7,75 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 19,24 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 21,42 ($\text{CH}_3\text{-Ar}$), 60,85 (C-4), 55,85 (OCH_3), 88,30 (C-5), 91,32, 116,02, 123,87, 127,86, 127,88 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+ m/z$ 281.1455, calcul théorique pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, 281.1416.

- Pour R = C₆H₅



5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-3-(p-tolyl)-4,5-dihydroisoxazole 94d

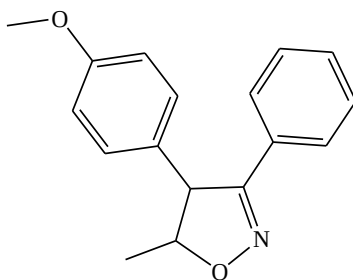
Etat physique liquide. Rendement: 32%

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,41 (d, 3H, CH₃-C₅), 3,81 (s, 3H, OCH₃), 5,27 (d, 1H, CH-4), 3,73 (m, 1H, N-CH-5), 6,85-7,30 (m, 8H, H-Ar).

RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm): 18,45 (CH₃-C-5), 50,32 (C-4), 55,67 (OCH₃), 91,565 (C-5), 111,78, 123,90, 127,45, 128,25 (CH=C, C-Ar).

SMHR [M+H]⁺ m/z 267.1298, calcul théorique pour C₁₇H₁₇NO₂, 267.1259.

- Pour R = C₆H₅



4-(4-Méthoxyphényl)-5-méthyl-3-phényl-4,5-dihydroisoxazole 95d

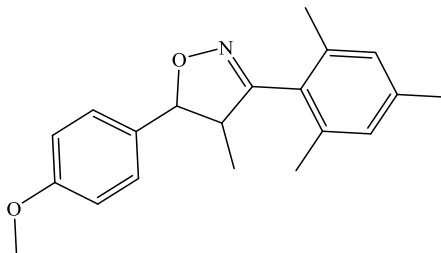
Etat physique liquide. Rendement: 18%

RMN ¹H (CDCl₃), δ (ppm): 1,42 (d, 3H, CH₃-C₅), 3,83 (s, 3H, OCH₃), 4,12 (d, J= 6,5 Hz, 1H, CH-4), 4,52 (m, 1H, N-CH-5), 6,65-7,75 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 19,50 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 61,62 (C-4), 55,88 (OCH_3), 86,65 (C-5), 90,86, 115, 123,40, 127,44, 127,48 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 267.1298, calcul théorique pour $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, 267.1259.

- Pour $\text{R} = 2,4,6\text{-(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_2$



3-Mésityl-5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-4,5-dihydroisoxazole **94e**

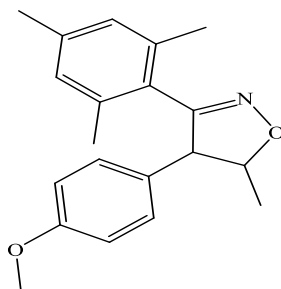
Etat physique liquide. Rendement: 36%

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,18 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C-5}$), 2,44 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 4,95 (d, 1H, CH-4), 3,32 (m, 1H, N-CH-5), 6,75-7,45 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 17,62 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 21,46 (para- $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 23,43 (ortho- $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 51,46 (C-4), 55,84 (OCH_3), 93,25 (C-5), 114,50, 125,22, 127,20, 127,45 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 309.4129, calcul théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 309.4090.

- Pour $\text{R} = 2,4,6\text{-(CH}_3\text{)C}_6\text{H}_2$



3-Mésityl-4-(4-méthoxyphényl)-5-méthyl-4,5-dihydroisoxazole **95e**

Etat physique liquide. Rendement: 20%

RMN ^1H (CDCl_3), δ (ppm): 1,15 (d, 3H, $\text{CH}_3\text{-C5}$), 2,32 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4.42 (d, 1H, CH-4), 4,43 (m, 1H, N-CH-5), 6,65-7,75 (m, 8H, H-Ar).

RMN ^{13}C (CDCl_3), δ (ppm): 19,14 ($\text{CH}_3\text{-C-5}$), 20,82 (para- $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 22,45 (ortho- $\text{CH}_3\text{-Ar}$), 62,80 (C-4), 56,05 (OCH_3), 87,90 (C-5), 90,72, 117,52, 123,25, 124,84, 126,98 (CH=C , C-Ar).

SMHR $[\text{M}+\text{H}]^+$ m/z 309.4129, calcul théorique pour $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NO}_2$, 309.4090.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Li W., Shang X., Liu K., Zhang Z., Xu, X., Li, P. Direct access to spirobiisoxazoline via double 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with allenolate. *Org. Biomol. Chem.* 2018, 16, 895-898.
- [2] Stepanov A.V., Larina A.G., Boitsov V.M., Molchanov A.P., Gurzhiy V.V., Starova G.L. Reactions of 1,1-diaryl-2-isopropylidene-3-methylenecyclopropanes with C,N-diarylnitrones and nitrile oxides. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3411-3415.
- [3] Schmidt M.A., Katipally K., Ramirez A., Soltani O., Hou X., Zhang H., Synthesis of ethyl 3-phenyl-4-(trifluoromethyl) isoxazole-5-carboxylate via regioselective dipolar cycloaddition. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 3994-3997.
- [4] Gaamoussi I., Fichtali I., Ben Tama A., Armentano D., De Munno G., Julve M., El Hadrami E.M.. Synthesis, characterization and X-ray structure of glycosyl-1, 2-isoxazoles and glycosyl-1,2-isoxazolines prepared via 1, 3-dipolar cycloaddition. *J. Mol. Struct.* 2013, 1048, 130-137.
- [5] Kumar P.R., Behera M., Raghavulu K., Shree A.J., Yennam S. Synthesis of novel isoxazole-benzoquinone hybrids via 1,3-dipolar cycloaddition reaction as key step. *Tetrahedron Lett.* 2012, 53, 4108-4113.
- [6] Almansour A.I., Kumar R.S., Arumugam N., Sriram D. A solvent free, four-component synthesis and 1,3-dipolar cycloaddition of 4 (H)-pyrans with nitrile oxides: Synthesis and discovery of antimycobacterial activity of enantiomerically pure 1,2,4-oxadiazoles. *Eur. J. Med. Chem.* 2012, 53, 416-423.
- [7] Kumar R.R., Perumal S. A facile synthesis and highly atom economic 1,3-dipolar cycloaddition of hexahydropyrido [3,4-c][1,5] benzothiazepines with nitrile oxide:

stereoselective formation of hexahydro [1,2,4] oxadiazolo [5, 4-d] pyrido [3,4-c][1,5] benzothiazepines. *Tetrahedron*. 2007, 63, 7850-7857.

[8] Hasnaoui A., Baouid A., Lavergne J-P. Synthèses de 1,2,4-triazolo [4,3-d][1,4] diazépines et de 1,2,4-oxadiazolo [4,5-d][1, 4] diazépines par cycloaddition dipolaire-1,3. *J. Heterocycl Chem*. 1991, 28, 73-76.

[9] Baouid A., Elhazazi S., Hasnaoui A., Compain P., Lavergne J-P., Huet F. Highly peri-, regio and diastereoselective 1,3-dipolar cycloaddition of mesitronitrile oxide to 1,7-dimethyl-2, 3-dihydro-1H-1,4-diazepines: unexpected one-step formation of a new triheterocyclic framework. *New J. Chem*. 2001, 25, 1479-1481.

[10] Beltrame P.L., Castelli A., Pasquantonio M.Di., Canetti M., Seves A. Influence of interfacial agents on the physicochemical characteristics of binary polyethylene/polyamide 6 and ternary polyethylene/polypropylene/polyamide 6 blends. *J. Appl. Polym. Sci*. 1996, 60, 579-590.

[11] Benelbaghdadi R., Hasnaoui A., Lavergne J-P. Syntheses de nouveaux composes biheterocycliques a partir du diazepam. *Bull. Soc.Chim. Belg*. 1997, 106, 813-815.

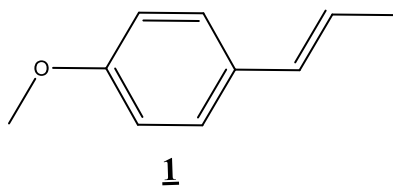
[12] Feddouli A., Ait Itto My Y., Hasnaoui A., Villemin D., Jaffrès P-A., Santos JS-DO., et al. One pot diastereoselective synthesis of new chiral spiro-1,3,4-thiadiazoles and 1,4,2-oxathiazoles from (1R)-thiocamphor. *J.Heterocycl Chem*. 2004, 41, 731-735.

CHAPITRE III

APPROCHE THEORIQUE DES DERIVES PYRAZOLIQUES ET ETUDE ELECTROCHIMIQUE DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION SUR LE CUIVRE

Introduction

Dans ce chapitre, notre objectif est d'expliquer théoriquement la formation de cycloadduits obtenus expérimentalement lors des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des diarylnitrilimines générées in situ à partir de leurs précurseurs en présence de la triéthylamine avec le trans anéthole **1**.



Avant d'entamer les résultats obtenus par les calculs quantiques, nous présentons tout d'abord un aperçu théorique des méthodes utilisées pour le traitement des réactions de cycloaddition [2+3]. Parmi ces méthodes, nous introduirons la résolution de l'équation de Schrödinger par la Théorie de la Fonctionnelle Densité (DFT) en adoptant l'approximation de Hohenberg et l'approximation des orbitales moléculaires à savoir l'analyse de l'orbitale moléculaire basse vacante (LUMO), l'orbitale moléculaire haute occupée (HOMO) et le potentiel électrostatique moléculaire. Ces cycloadduits sont utilisés dans des tests de corrosion afin de vérifier leurs pouvoirs d'une inhibition.

I. APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. Equation de Schrödinger

En mécanique quantique, l'état d'un système à N noyaux et n électrons est décrit par une fonction d'onde Ψ satisfaisant l'équation de Schrödinger [1-2]

$$H \Psi = E \Psi$$

Ψ : Fonction d'onde qui contient toutes les informations du système.

E : Energie totale du système.

H : Opérateur Hamiltonien défini par la somme de cinq termes.

- Energie cinétique des électrons :

$$T_e = - \sum_{k=1}^n \frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_k^2$$

- Energie potentielle des noyaux :

$$V_n = - \sum_{k=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon} \frac{Z_A}{r_{kA}}$$

- Energie potentielle de la répulsion électrons-électrons V_{ee} :

$$V_{ee} = \sum_{k=1}^n \sum_{j>k}^n \frac{e^2}{4\pi\epsilon} \frac{1}{r_{jk}}$$

- Energie cinétique des noyaux: (T_n)

$$T_n = - \sum_{A=1}^N \frac{\hbar^2}{2M_A} \nabla_A^2$$

- Energie potentielle d'attractions électrons-noyaux : (V_{en})

$$V_{en} = \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{e^2}{4\pi\epsilon} \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

En unité atomique: $\hbar = e^2/4\pi\epsilon = m_e = 1$, l'opérateur Hamiltonien $\mathbf{H}$ devient :

$$\mathbf{H} = -\frac{1}{2} \sum_{k=1}^n \nabla_k^2 - \sum_{k=1}^n \sum_{A=1}^N \frac{Z_A}{r_{kA}} + \sum_{k=1}^n \sum_{j>k}^n \frac{1}{r_{jk}} - \frac{1}{2} \sum_{A=1}^N \frac{1}{M_A} \nabla_A^2 + \sum_{A=1}^N \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}$$

La résolution exacte de cette équation n'est possible que pour l'atome d'hydrogène et les systèmes hydrogénoïdes. Pour les systèmes polyélectroniques, il est difficile de résoudre ces systèmes. Pour les systèmes polyélectroniques, ces systèmes sont difficiles à résoudre. Il est donc nécessaire de faire quelques approximations telles que l'approximation de Born–Oppenheimer [3-4] et l'approximation orbitale afin de résoudre l'équation de Schrödinger d'une manière non-analytique ou numérique en utilisant soit les méthodes semi-empirique, soit

les méthodes ab-initio telles que la méthode de Hartree-Fock [5-6], Hartree-Fock-Roothaan ou post-Hartree-Fock [7]. Dans ces méthodes, un système à n électrons est décrit par une fonction d'onde qui dépend de $4n$ variables ($3n$ variables d'espace et n variables de spin).

Les propriétés moléculaires qui peuvent être calculées par la résolution de l'équation de Schrödinger sont multiples. On peut citer entre autres les:

- Structures et énergies moléculaires,
- Énergies et structures des états de transition,
- Fréquences de vibration,
- Spectres IR et Raman,
- Propriétés thermochimiques,
- Énergies de liaison,
- Chemins réactionnels,
- Charges atomiques,
- Déplacements chimiques en RMN,
- Affinités électroniques et potentiels d'ionisation.

Afin d'obtenir des résultats bien précis pour des systèmes de grandes tailles, il est nécessaire d'adopter une autre approche de calcul à savoir la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT). Cette méthode consiste à réduire le nombre de variables en remplaçant la fonction d'onde par une fonctionnelle appelée « densité électronique » $\Psi(x, y, z)$ qui dépend uniquement de 3 variables.

I.2. Théorie de la fonctionnelle de densité (DFT)

La théorie de la fonctionnelle de densité (DFT) repose sur les théorèmes fondamentaux de Hohenberg et Kohn (1964) [8-12] qui établissent une relation entre l'énergie de l'état fondamental et la densité électronique [13-15].

La DFT est une performante alternative aux méthodes basées sur l'approximation de Hartree-Fock à base de fonctions d'onde. Cette méthode s'appuie sur l'idée que l'énergie d'un système électronique peut s'exprimer uniquement à l'aide de la densité électronique $\rho(r)$, ce qui signifie que l'énergie électronique E est une fonctionnelle de la densité $\rho(r)$.

$$E = F[\rho]$$

$$\rho(r) = \sum_{i=1}^N n_i |\Psi(r)|^2$$

Avec n_i le taux d'occupation de la fonction d'onde i .

Le logiciel « Gaussian 09 » a été utilisé pour effectuer l'optimisation géométrique complète des molécules [16]. En effet, l'optimisation de l'état fondamental de l'énergie puis la détermination de la fréquence vibratoire ont été réalisées à l'aide de la DFT avec la fonction de corrélation d'échange Becke-3-Lee-Yang-Parr (B3LYP) [17-18] et en particulier ses variétés à savoir l'ensemble de bases 6-31G (d, p) et 6-311 + G (d, p). L'étude de ces réactions a été effectuée en tenant en compte l'absence et la présence de chaque solvant parmi le chloroforme, le dichlorométhane et le benzène en utilisant le modèle CPCM [19-20] mis en œuvre en « Gaussian 09 ».

II. CALCUL DFT ET STRUCTURE ELECTRONIQUE

II.1. Optimisation des composés

Les structures de tous les isomères possibles des composés **90a-c** des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires du trans anéthole **1** et des diarylnitrilimines ont été étudiées théoriquement. Notre objectif est d'explorer le PES totale afin de trouver les conformères énergétiques les plus bas. Il est important de noter que l'absence de fréquence imaginaire pour les structures optimisées correspond aux positions minimales locales sur la surface totale d'énergie potentielle (PES) [21].

Les structures ont été entièrement optimisées d'abord au niveau B3LYP / 6-31G (d, p) puis elles ont été optimisées au niveau théorique B3LYP / 6-311 + G (d, p) élevé dans le but de confirmer notre étude théorique.

Pour chaque composé **90a-c** (

Figure **34**), nous avons localisé et optimisé trois conformères sur la surface totale d'énergie potentielle. L'absence de valeurs de nombre d'onde imaginaires suite au calcul des fréquences vibratoires harmoniques confirme que toutes les conformations optimisées correspondent à des minimas d'équilibre sur la surface totale d'énergie potentielle. Les géométries optimisées des structures obtenues sont représentées sur la Figure 35 et leurs énergies relatives sont reportées dans le Tableau 17.

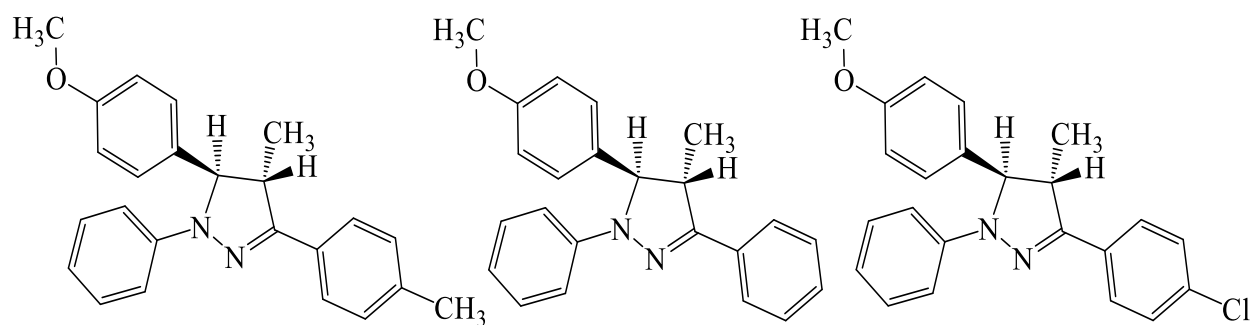


Figure 34 : Structures des cycloadduits **90a-c**

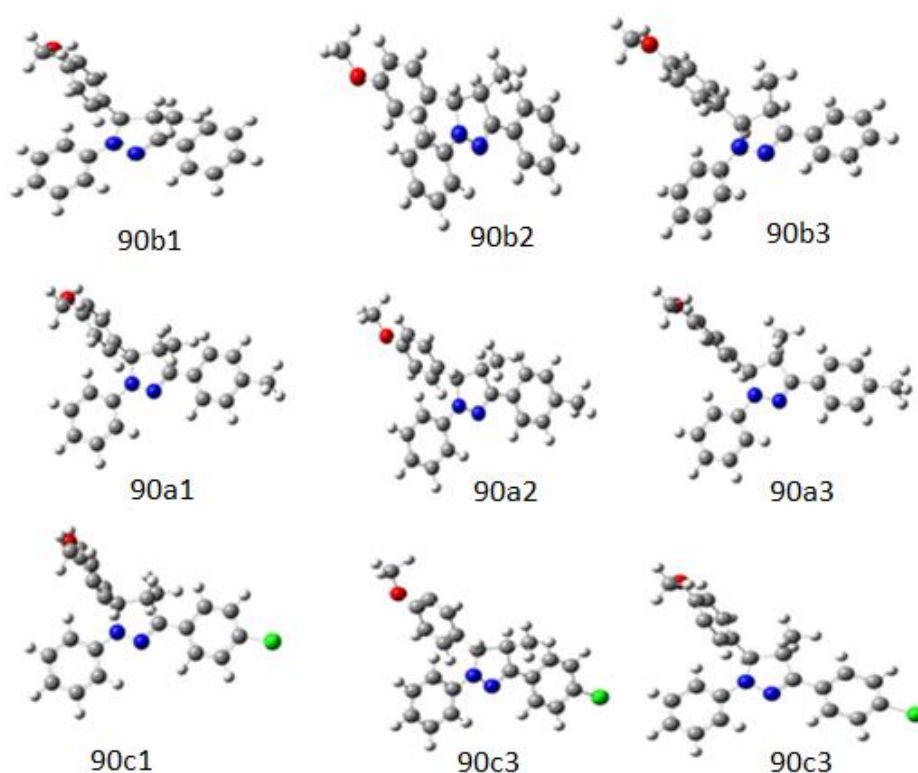


Figure 35 : Les géométries optimisées des structures cycloadduits **90** au niveau théorique

Tableau 17 : Energies relatives des structures d'isomères aux niveaux de la théorie B3LYP

Composé	Isomères	$\Delta E(\text{KJ/mol})$	
		B3LYP/6-31G(d,p)	B3LYP/6-311+G(d,p)
R=CH ₃	90a1	0.00	0.00
	90a2	0.48	0.60
	90a3	8.10	9.33

R=H	90b1	0.00	0.00
	90b2	0.64	0.76
	90b3	8.4	9.65
R=Cl	90c1	0.00	0.00
	90c2	0.50	0.67
	90c3	8.40	9.62

A première vue, nous constatons que les différences d'énergie entre les différents isomères sont extrêmement faibles comme l'indique la table 9. Ensuite, si nous changeons le radical, H avec CH₃ ou Cl, le minimum global **90a1** et **90c1** conservent le même arrangement structural que celui de **90b1**. La structure trans est toujours privilégiée conformément aux résultats expérimentaux malgré la très faible différence d'énergie d'environ 9 kJ / mol. De plus, nous avons examiné l'effet du solvant sur le produit des isomères **90b** en utilisant la base 6-311 + G(d,p). En conséquence, l'isomère **90b1** conserve le même arrangement structural dans la présence et l'absence de solvant comme l'indique le Tableau 18.

Tableau 18 : Energies relatives des isomères 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5- dihydro-1H-pyrazole dans différents solvants

$\Delta E(\text{KJ/mol})$ [B3LYP / 6-311+G (d, p)]			
R=H	b1	b2	b3
Phase gazeuse	0.00	4.8	9.66
CH ₂ Cl ₂	0.00	4.8	9.83
CHCl ₃	0.00	4.8	9.83
C ₆ H ₆	0.00	4.8	9.71

II.2. Comparaison entre les résultats des rayon-X et étude théorique du produit 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole

La structure du minimum global **90b** est comparable à celle déterminée expérimentalement [22]. Les distances et les angles de liaison optimisés sont très similaires aux paramètres expérimentaux illustrés dans la Figure 36. Cette similarité consolide les résultats que nous avons obtenus expérimentalement. Les paramètres géométriques expérimentaux et calculés sont répertoriés dans les Tableau 19 et

Tableau 20. Pour plus de détails sur les longueurs et angles de liaisons calculés et obtenus par rayons X, des tables sont listées dans les annexes **A** et **B**.

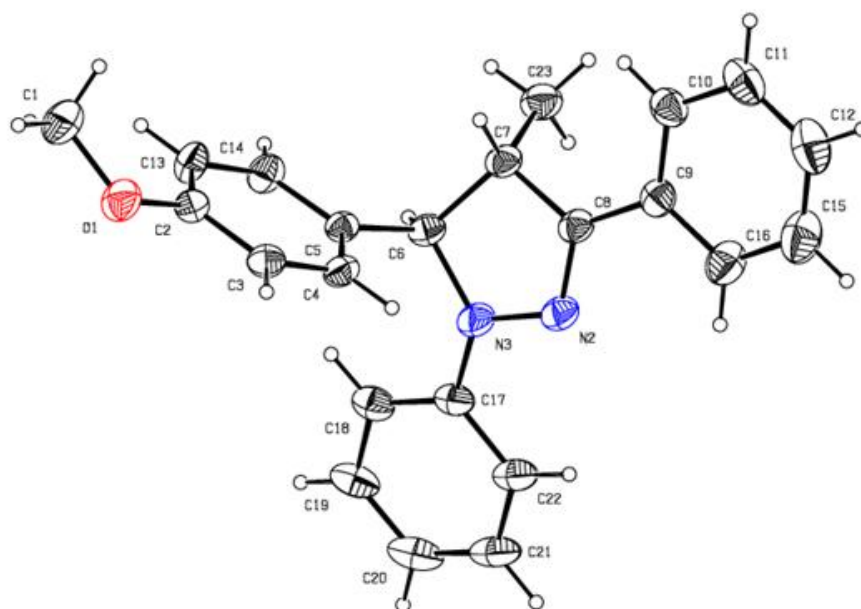


Figure 36 : Ortep de 5-(4-Méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole

Tableau 19 : Données des Rayons-X et longueurs de liaison calculées de cycloadduit **90b**

Longueurs de liaison	Rayon-X (Å)	Calc (B3LYP/6-311+G(d,p)) (Å)
N2—N3	1.370 (2)	1.362
N3—C7	1.471 (2)	1.475
C7—C8	1.538 (2)	1.558
C8—C9	1.505 (2)	1.523
N2—C9	1.298 (2)	1.293

Tableau 20 : Données de rayons-X et calcul théorique des angles de cycloadduit **90b**

Angle de liaison	Rayon-X (°)	Calc (B3LYP/6-311+G(d,p)) (°)
N2—N3—C7	112.49 (13)	112.52
N3—C7—C8	101.83 (13)	101.15
C7—C8—C9	101.61 (14)	101.05
C8—C9—N2	113.12 (16)	112.43
C9—N2—N3	108.86 (15)	109.96

II.3. Orbitales moléculaires du produit 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole

La stabilité chimique de la molécule peut être estimée à partir de l'écart énergétique entre l'orbitale moléculaire occupée la plus élevée (HOMO) et l'orbitale moléculaire inoccupée la plus basse (LUMO). Ces énergies orbitales HOMO et LUMO reflètent respectivement le don

d'électrons et la capacité d'acceptation d'électrons des molécules. De plus, la bande interdite d'énergie est un autre paramètre qui permet de prédire la réactivité chimique de la molécule et explique les mécanismes réactionnels d'une réaction chimique. Ainsi, afin d'avoir une idée sur les énergies et les distributions électroniques de notre composé **90b**, les deux orbitales moléculaires les plus hautes (HOMO, HOMO-1) et les deux orbitales moléculaires inoccupées les plus basses (LUMO, LUMO+1) du composé **90b** sont représentées sur la Figure 37. De même, et ses détails les caractéristiques de la réactivité chimique de ce composé sont répertoriés dans le Tableau 21. Dans ce cas, l'orbitale moléculaire la plus occupée et la plus inoccupée sont bien localisées sur le noyau benzénique qui porte le groupement méthoxy avec une densité électronique élevée sur les atomes d'azote et le cycle benzénique auquel elles sont liées. Les HOMO-1 et LUMO+1 sont localisées dans la région la plus proche de l'oxygène.

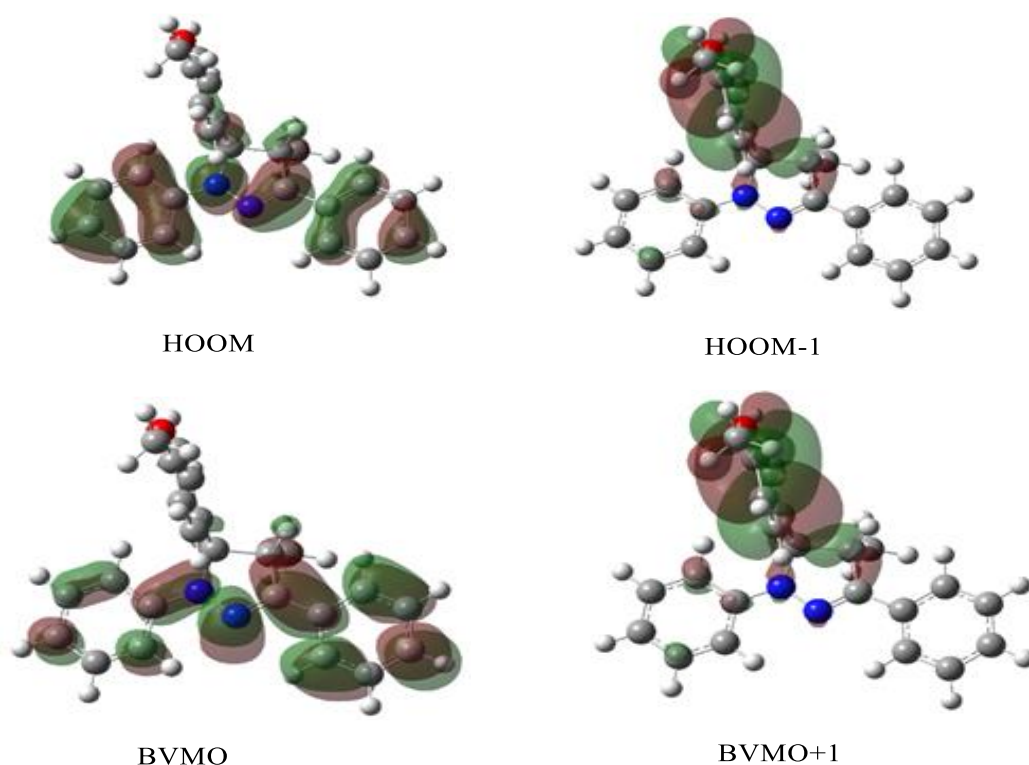


Figure 37 : Le diagramme orbital moléculaire HOMO et LUMO

Les descriptions de la réactivité chimique du composé **90b** sont regroupées dans la table 13. Ces descriptions de la réactivité chimique telles que la dureté chimique (η), la douceur (S), l'électronégativité (χ) et le potentiel chimique (μ) sont définies comme suit:

$$\eta = (I - A)/2$$

$$S = \eta/2$$

$$\chi = (I + A)/2$$

$$\mu = -(I + A)/2$$

Où I et A sont l'énergie ionisée et l'affinité électronique du composé. ($I = -E_{HOMO}$ and $A = -E_{LUMO}$).

Puisque l'HOMO est lié à la capacité de don d'électrons, il est important pour les études de corrosion [23]. Tandis que, la LUMO concerne la capacité à accepter des électrons. Une LUMO de faible valeur indique que l'inhibiteur peut placer une charge négative supplémentaire sur la surface métallique. En effet, l'énergie de l'HOMO est de -5,14 eV et les énergies de la LUMO-1 de -1,48 eV et la valeur de l'écart d'énergie déterminée est de 3,66 eV.

Tableau 21 : Energie orbitale frontière calculée, électronégativité, dureté et douceur de **90b**

Paramètres	B3LYP/6-311+G(d,p)
E_{HOMO} (eV)	-5.14
E_{LUMO} (eV)	-1.48
Potentiel d'ionisation (I) (eV)	5.14
Affinité électronique (A) (eV)	1.48
Écart (eV)	3.66
Dureté (η_c) (eV)	1.83
Douceur (S) (eV)	0.27
Electronégativité globale (χ) (eV)	3.31
potentiel chimique	-3.31

II.4. Potentiel électrostatique moléculaire

Nous nous sommes également intéressés par la représentation des surfaces de potentiel moléculaire électrostatique (MEP) correspondant à notre produit **90a**. La MEP est utile pour visualiser la polarité relative et les sites actifs et réactifs de la molécule. Elle est particulièrement importante pour l'estimation et l'identification des sites réactifs pour une attaque nucléophile ou électrophile. Les valeurs du potentiel électrostatique sont représentées par différentes couleurs à la surface de la molécule. Le rouge indique les régions à potentiel électrostatique le plus électronégatif, les régions bleues représentent le potentiel électrostatique le plus positif et les régions vertes représentent les régions à potentiel nul.

La surface du produit **90a** a été tracée sur le minimum absolu situé sur le PES total optimisé en utilisant B3LYP / 6-311 + G (d, p) comme indiqué sur la Figure 38. La carte MEP de notre composé indique que la région riche en électrons est située sur le cycle à cinq chaînons surtout sur la liaison Azote-Azote et le cycle de benzène lié à l'atome d'azote. Par contre, les régions relativement positives entourent la molécule, en particulier sur les atomes d'hydrogène extérieurs, montrant que la réactivité électrophile est possible.

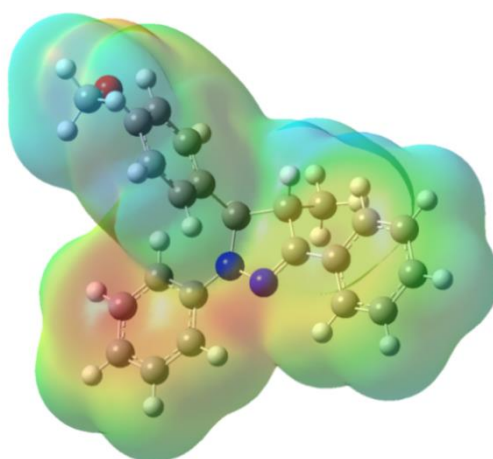


Figure 38 : Carte du potentiel électrostatique moléculaire de 5-(4-méthoxyphényl)-4-méthyl-1,3-diphényl-4,5-dihydro-1H-pyrazole

III. ETUDES DU POUVOIR INHIBITEUR DE CORROSION DE DIFFERENTS PYRAZOLES SUR LE CUIVRE DANS NaCl

Le cuivre est l'un des métaux les plus utilisés en industries agroalimentaire, pétrochimique et en électricité. Il s'avère que plusieurs fermes éoliennes et plateformes pétrolières sont basées dans la mer. Par conséquent, ces constructions métalliques subissent les effets néfastes de la corrosion et en particulier le câblage en cuivre. Ceci a de lourdes retombées économiques et peut créer des risques pour le capital humain qui y travaille. C'est pour cela que nous avons choisi l'étude du pouvoir inhibiteur de corrosion de nos cycloadduits sur le cuivre dans un milieu salin semblable à l'eau de mer.

Dans cet axe, nous étudierons le pouvoir inhibiteur de corrosion des cycloadduits **90** sur le cuivre pour les applications maritimes. Pour cela, nous effectuerons les tests dans des conditions similaires à celle de l'eau de mer à savoir un degré de salinité de 3% de NaCl à température ambiante. Nous avons préparé une solution qui contient de l'eau salé à 3% avec 10^{-3} M d'inhibiteurs potentiels **90** (Figure 39).

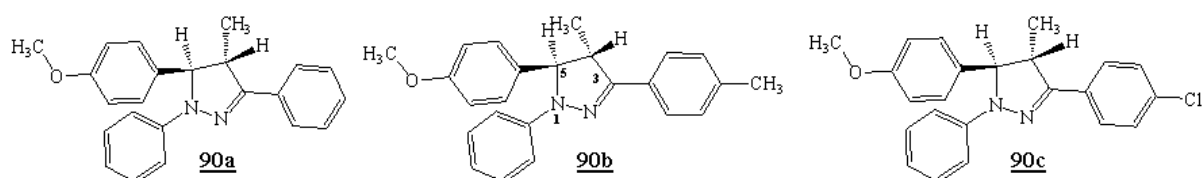


Figure 39 : Structures des cycloadduits **90**

Les courbes de mesure de polarisation potentiodynamique du cuivre dans une solution à 3% de NaCl sans et avec les inhibiteurs à 20°C sont illustrées dans la figure 35. Les paramètres cinétiques électrochimiques correspondants tels que le potentiel de corrosion (E_{corr}), la densité du courant de corrosion (i_{corr}), les pentes anodique et cathodique de Tafel (b_a , b_c) et l'efficacité d'inhibition ($\eta\%$). L'efficacité d'inhibition a été calculée en utilisant l'équation suivante [24-25]:

$$\eta(\%) = \frac{i'_{corr} - i_{corr}}{i'_{corr}} \times 100$$

Où i'_{corr} et i_{corr} sont respectivement les densités de courant de corrosion sans et avec inhibiteurs. Tous ces cycloadduits diminuent plus au moins les valeurs de la densité de courant de corrosion ce qui reflète un comportement inhibiteur de corrosion. L'écart par rapport au blanc en donne une idée sur l'intensité du pouvoir inhibiteur de chaque cycloadduit. De plus, les cycloadduits dont les radicaux $R=CH_3$ et $R=Cl$ sont décalés vers les valeurs négatives du potentiel de corrosion ce qui indique leur caractère d'inhibition cathodique. Par contre, le cycloadduit de radical $R=H$ se déplace vers les valeurs positives de potentiel de corrosion indiquant un comportement d'inhibition anodique. Ainsi, le cycloadduit **90c** présente un pouvoir inhibiteur largement supérieur aux autres **90a** et **90b** et un comportement cathodique ce qui fait de lui un candidat excellent pour inhiber la corrosion du cuivre (Figure 40).

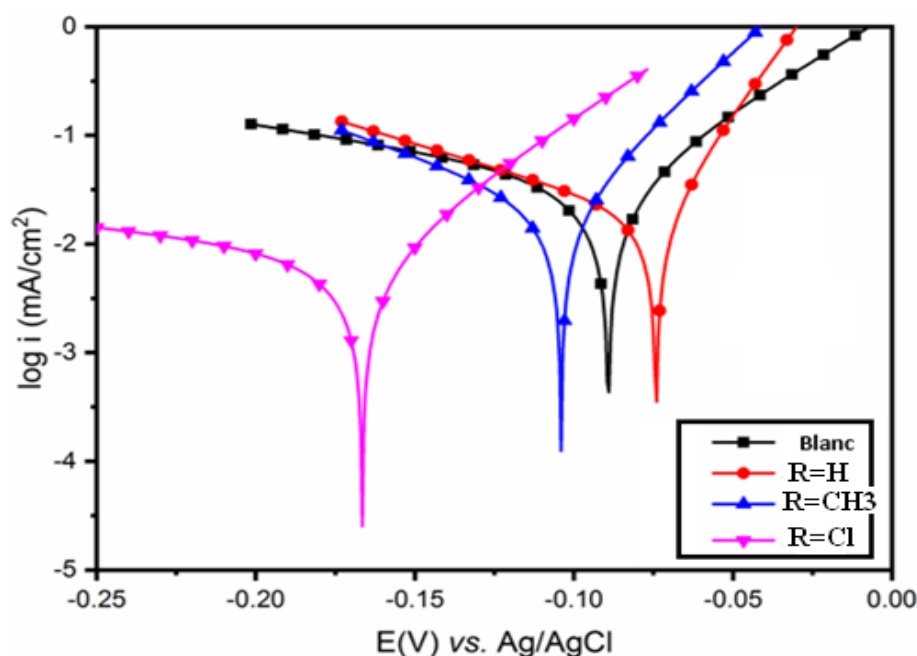


Figure 40 : Tracés de polarisation potentiodynamique pour le cuivre immergé dans du NaCl à 3,0% sans et avec des inhibiteurs ($T = 20^{\circ}C$; concentration des inhibiteurs = $10^{-3}M$)

Les résultats de la mesure des paramètres cinétiques électrochimiques ainsi que le calcul des pentes anodique et cathodique de Tafel (b_a , b_c) et l'efficacité d'inhibition ($\eta\%$) sont rapportées dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Paramètres de polarisation du cuivre en milieu NaCl sans et avec inhibiteurs

Conc. (10^{-3}mol/L)	E_{corr} (mVvs.Ag/AgCl))	i_{corr} ($\mu\text{A/cm}^2$)	b_a (mV/dec)	b_c (mV/dec)	η (%)
Blanc	-89	38.87	58	218	---
<u>90a</u>	-104	21.18	37	95	45.50
<u>90b</u>	-74	17.84	25	112	46.38
<u>90c</u>	-166	07.75	52	310	80.06

Les résultats montrent que l'ajout d'inhibiteurs a amené la densité du courant de corrosion à des valeurs inférieures par rapport à la solution à blanc. En présence des produits **90a** et **90b**, l'efficacité d'inhibition est inférieure à 50%. En présence du produit **90c**, la courbe cathodique a été caractérisée en limitant la densité de courant de diffusion [26-27]. Les données expérimentales ont montré que les produits **90a** et **90b** sont surpassés par le produit **90c**. Ceci confirme notre prédiction qu'il se présente comme un excellent candidat pour l'inhibition de la corrosion du cuivre.

Puisque la présence d'électrons π et d'hétéroatomes aromatiques tels que les atomes d'oxygène et d'azote est commune aux trois composés, la différence d'efficacité d'inhibition est alors causée par le radical utilisé. Le composé **90c** possède un radical de chlore qui se caractérise par son effet électroattracteur inductif et son effet électrodonneur mésomère. Par contre, les composés **90a** et **90b** sont caractérisés par leurs effets électrodonneurs inductifs.

Le mécanisme d'adsorption des composés **90** sur la surface du cuivre dans un milieu NaCl à 3% est représenté sur la figure 36. La première étape d'adsorption de molécules sur la

surface du cuivre implique le remplacement des molécules d'eau principalement adsorbées en surface (Eq 1) [28]. Dans le cas présent, la haute densité électronique, localisée sur les atomes d'azote, d'oxygène et le cycle benzénique lié (Figure 41), explique que la capacité du donneur d'électrons de ces composés conduit à une adsorption chimique de l'inhibition à la surface du cuivre.

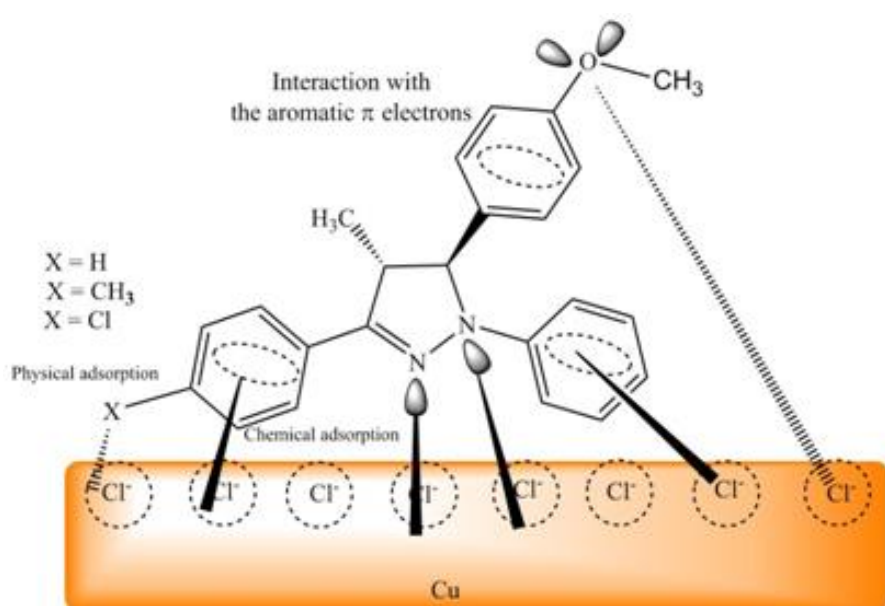
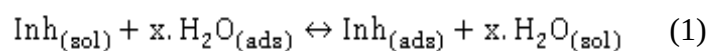


Figure 41 : Mécanisme d'inhibition des molécules inhibitrices sur la surface du cuivre en solution NaCl

Conclusion

Les calculs de la DFT sur les dérivés pyrazoliniques ont été réalisés en utilisant la méthode B3LYP en particulier ses variétés à savoir l'ensemble de bases 6-31G (d, p) et 6-311 + G (d, p) de sorte à obtenir, dans un premier temps, la géométrie optimisée à l'état fondamental des différents composés ainsi que leurs propriétés électroniques. La comparaison entre les

prédictions théoriques et les données expérimentales collectées a révélé une correspondance satisfaisante.

L'étude électrochimique utilisant ces cycloadduits comme inhibiteur de corrosion du cuivre dans 3% de NaCl est menée afin de reproduire les conditions de l'eau de mer. Les résultats électrochimiques obtenus ont montré que l'efficacité d'inhibition est considérablement améliorée.

Le produit **90c** représente un inhibiteur naturel exceptionnel à haute efficacité par rapport à d'autres inhibiteurs verts rapportés dans la littérature ainsi que d'autres produits pyrazoliniques que nous avons testés.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Schrödinger E. An undulatory theory of the mechanics of atoms and molecules. *Phys. Rev.* 1926, 28, 1049-1070.
- [2] Matta C.F., Lombardi O., Jaimes Arriaga J. Two-step emergence: the quantum theory of atoms in molecules as a bridge between quantum mechanics and molecular chemistry. *Found. Chem.* 2020, 22, 107-129.
- [3] Zhou G., Nebgen B., Lubbers N., Malone Walter F., Niklasson Anders M.N. , Tretiak S. GPU-Accelerated Semi-Empirical Born Oppenheimer Molecular Dynamics using PyTorch. *J. Chem. Theory Comput.* 2020, 16 (8), 4951-4962.
- [4] La Rana A., Rossi P., The blossoming of quantum mechanics in Italy: the roots, the context and the first spreading in Italian universities (1900–1947). *The European Physical Journal.* 2020, 1-21.
- [5] Chen Y., Zhang L., Wang H., EW. Ground State Energy Functional with Hartree-Fock Efficiency and Chemical Accuracy. *The Journal of Physical Chemistry A.* 2020, 124(35), 7155-7165.
- [6] Qin X., Liu J., Hu W., Yang J. Interpolative Separable Density Fitting Decomposition for Accelerating Hartree-Fock Exchange Calculations within Numerical Atomic Orbitals. *J. Phys. Chem. A.* 2020, 124(27), 5664-5674.
- [7] Roothaan CCJ. New developments in molecular orbital theory. *Rev. Mod. Phys.* 1951, 23, 69.
- [8] Parr RG., Yang W. Density functional theory of atoms and molecules. Oxford Univ Press. 1989, 1, 989.

- [9] Bartolotti L.J., Flurchick K. An introduction to density functional theory. *Rev. Comput. Chem.* 1996, 7, 187-260.
- [10] St-Amant A. Density Functional Methods in Biomolecular Modeling. *Rev. Comput. Chem.* 1996, 217.
- [11] Ziegler T. Approximate density functional theory as a practical tool in molecular energetics and dynamics. *Chem. Rev.* 1991, 91, 651-667.
- [12] Baerends E.J., Gritsenko O.V. A quantum chemical view of density functional theory. *J. Phys. Chem. A* 1997, 101, 5383-5403.
- [13] Hohenberg P., Kohn W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.* 1964, 136(B), 864.
- [14] Hedin L., Lundqvist B.I. Explicit local exchange-correlation potentials. *J. Phys. C. Solid State Phys.* 1971, 4, 2064.
- [15] Keller J. On the formulation of the Hohenberg--Kohn--Sham theory. *Int J Quantum Chem.* 1986, 30, 767--768.
- [16] Frisch M.J., Trucks G.W., Schlegel H.B., Scuseria G.E., Robb M.A., Cheeseman J.R., Gaussian v16 {R}evision {C}. 01. 2016.
- [17] Hartley D., Kidd H. *Agrochemicals Handbook*, Royal Society Chemistry. 1983.
- [18] Graf E. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Fifth Compl. Revis. Edit. Vol.'s A 3 and A 4 Ed's W. Gerhartz (executive), Y. St. Yamamoto (Senior Ed.), FT Campbell, R. Pfefferkorn und JF Rounsaville. VCH Verlagsges. Weinheim 1985, A 3= 578 S., A 4= 584 S., geb., je Band DM 430, *Pharm Unserer Zeit.* 1987, 16, 63.
- [19] Barone V., Cossi M. Quantum calculation of molecular energies and energy gradients in solution by a conductor solvent model. *J Phys Chem A.* 1998, 102, 1995-2001.
- [20] Cossi M., Barone V. Time-dependent density functional theory for molecules in liquid solutions. *J. Chem Phys.* 2001, 115, 4708-4717.

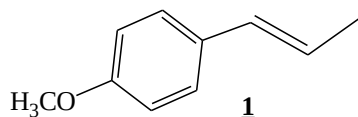
- [21] Murray J.S., Sen K. Molecular electrostatic potentials: concepts and applications. Elsevier. 1996.
- [22] Ben Soumane Y., Baouid A., El Hadrami E.M., Idouhli R., El Ammari L., Ben Tama A., Maatallah M., Berraho M., Saadi M. Synthesis, characterization, theoretical and electrochemical studies of pyrazoline derivatives. *Mediterr. J. Chem.* 2021, 11(1), 10-22
- [23] Beytur, M., Turhan Irak, Z., Manap, S., Yüksek, H. Synthesis, characterization and theoretical determination of corrosion inhibitor activities of some new 4,5-dihydro-1H-1,2,4-Triazol-5-one derivatives. *Heliyon.* 2019. 5(6), 1-8.
- [24] Idouhli R., N'Ait Ousidi A., Koumya Y., Abouelfida A., Benyaich A., Auhmani A., Electrochemical studies of monoterpenic thiosemicarbazones as corrosion inhibitor for steel in 1M HCl. *Int. J. Corros.* 2018, 2018, 1-15.
- [25] Singh A., Talha M., Xu X., Sun Z., Lin Y. Heterocyclic corrosion inhibitors for J55 steel in a sweet corrosive medium. *ACS Omega.* 2017, 2, 8177-8186.
- [26] Idouhli R., Koumya Y., Khadiri M., Aityoub A., Abouelfida A., Benyaich A. Inhibitory effect of Senecio anteuphorbium as green corrosion inhibitor for S300 steel. *Int. J. Ind. Chem.* 2019, 10, 133-143.
- [27] Deyab M.A., Guibal E. Enhancement of corrosion resistance of the cooling systems in desalination plants by green inhibitor. *Sci. Rep.* 2020, 10, 1-13.
- [28] Idouhli R., Oukhrib A., Koumya Y., Abouelfida A., Benyaich A., Benharref A. Inhibitory effect of Atlas cedar essential oil on the corrosion of steel in 1M HCl. *Corros. Rev.* 2018, 36, 373-384.

CONCLUSION GENERALE

Le travail que nous avons présenté dans ce mémoire apporte une contribution au développement de la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques des familles pyrazoliniques et oxazolines. Ces composés sont semblables à des molécules ayant des propriétés pharmacologiques et anticorrosives intéressantes.

Dans le premier chapitre, de la première partie, nous avons présenté un aperçu bibliographique sur les huiles essentielles, leurs différentes méthodes et techniques d'extraction ainsi que des généralités sur le trans anéthole 1.

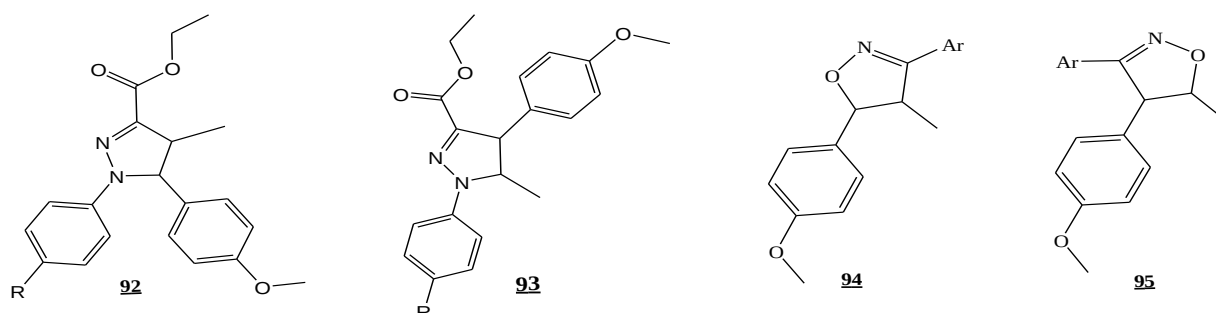
Le deuxième chapitre a rassemblé, dans un contexte plus général, les principaux travaux bibliographiques concernant les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires des nitrilimines et des oxydes de nitrile sur les différents dipolarophiles. Ensuite, nous avons décrit les différentes méthodes de préparation des divers précurseurs des dipôles-1,3 choisis à savoir les oxydes de nitrile, les diarylnitrilimines et les N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines.



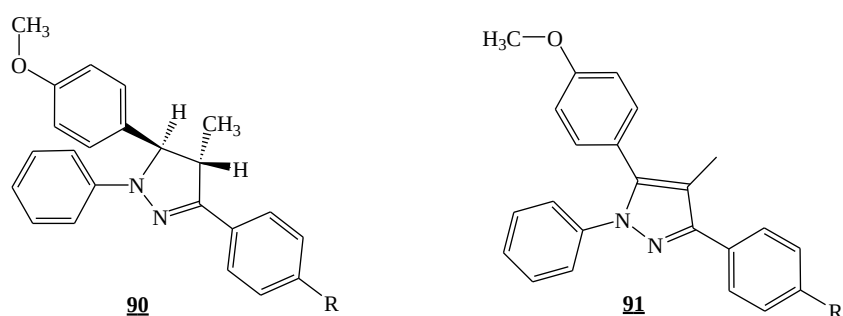
Le troisième chapitre a regroupé les différents phénomènes et mécanismes qui régissent le procédé de la corrosion des métaux. Il a comporté aussi les différentes stratégies de prévention et lutte contre la corrosion en particulier les inhibiteurs chimiques.

Dans les deux premiers chapitres de la deuxième partie, nous avons présenté dans le cadre des réactions de cycloaddition 1,3-dipolaires de trans anéthole 1 avec les deux types de dipôle les nitrilimines et les oxydes de nitrile. En effet, la condensation des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines d'une part, et les oxydes de nitrile d'autre part, avec le substrat 1 a donné respectivement deux types de régioisomères (92a-e, 93a-c) et (94a-e, 95a-e).

Pour l'action des N-aryl-C-éthoxycarbonylnitrilimines sur le trans anéhole est une réaction hautement sélective et l'action des oxydes de nitrile est non régiosélective.



En revanche, la condensation des diarylnitrilimines sur notre dipolarophile **1** conduit à un seul monocycloadduit **90a-c** qui à son tour donne un produit aromatique **91a-c** par une élimination de deux atomes d'hydrogène au niveau du cycle à cinq chaînons, cette réaction est une réaction régiosélective et stéréosélective.



Le dernier chapitre a été consacré à l'étude théorique des réactions de condensation 1,3-dipolaires des diarylnitrilimines avec le trans anéhole **1** en utilisant différentes méthodes de la chimie computationnelle. De même, les produits synthétisés ont été exposés à des tests électrochimiques pour estimer leur efficacité d'inhibition qui a atteint 80%. Il est à noter que ces produits sont caractérisés par la non-toxicité, une stabilité thermique et une dégradation difficile.

En industrie, le coût de la corrosion est estimé entre 3 à 4% du PIB des pays industrialisés. Aussi, le coût s'élève à environ 3.7 milliards de dollars dans l'industrie de raffinement du pétrole uniquement et à 1.7 milliards de dollars dans les gazoducs. De plus, l'énergie éolienne représentait 63% des investissements européens dans les énergies renouvelables dans l'année 2018, en particulier les parcs éoliens offshore qui exposent ses plates-formes et leurs parties submersibles dans l'eau de mer telles que les ancres, les amarres et les câbles électriques à la corrosion du cuivre. Non seulement la corrosion détériorerait les structures, mais elle impose plusieurs défis en matière de sécurité et d'environnement qui présentent des risques pour la vie humaine. Par conséquent, la mise en œuvre de stratégies de contrôle et de gestion de la corrosion est l'une des clés pour réaliser d'énormes économies et prévenir et mitiger les risques sur la vie humaine. Dans cette optique, nous pensons que les pyrazolines obtenus dans cette recherche se manifestent comme étant d'excellents inhibiteurs respectueux de la nature pour leur efficacité d'inhibition, non-toxicité, stabilité thermique et faible dégradations.

D'autre part, nous pensons que cette thèse ouvre de nouvelles voies et perspectives de recherche en palliant ses limitations à savoir l'étude du pouvoir biologique et pharmacologique de ces produits. De plus, nous souhaitons élargir cette recherche en explorant l'éventuelle activité anticorrosive de ces produits sur d'autres métaux et alliages et dans différentes conditions opérationnelles.

Nous suggérons de continuer notre travail sur la réactivité de notre substrat **1** afin de préparer des composés ayant des structures homologues à celles des molécules biologiquement actives. Nous prévoyons engager notre substrat dans des réactions de cycloaddition [2+3] avec d'autres types de dipôles-1,3 moins utilisés comme les ylures d'azote, les nitrones et les azides. Ainsi, nous espérons développer davantage notre sujet, sur ses divers aspects

fondamental et appliqué. De même, nous suggérons de procéder aux tests biologiques et à l'évolution réactive des divers produits synthétisés.

ANNEXES :

Annexe A

Longueurs liaison (Å)	Rayon-X	Calc (B3LYP/6- 311+G(d,p))	Longueurs de liaison (Å)	Ray-X	Calc (B3LYP/6- 311+G(d,p))
O1—C1	1.373 (2)	1.364	C11—H11	0.9300	1.083
O1—C22	1.401 (2)	1.421	C12—C13	1.368 (4)	1.392
N2—C9	1.298 (2)	1.293	C12—H12	0.9300	1.084
N2—N3	1.370 (2)	1.362	C13—C14	1.379 (4)	1.397
N3—C16	1.395 (2)	1.393	C13—H13	0.9300	1.084
N3—C7	1.471 (2)	1.475	C6—C5	1.382 (3)	1.395
C22—H22A	0.9600	1.088	C6—H6	0.9300	1.081
C22—H22B	0.9600	1.095	C5—H5	0.9300	1.084
C22—H22C	0.9600	1.095	C14—C15	1.370 (3)	1.387
C1—C6	1.366 (3)	1.399	C14—H14	0.9300	1.084
C1—C2	1.369 (2)	1.397	C15—H15	0.9300	1.082
C2—C3	1.382 (2)	1.395	C16—C21	1.383 (3)	1.405
C2—H2	0.9300	1.081	C16—C17	1.388 (3)	1.407
C3—C4	1.390 (2)	1.393	C21—C20	1.384 (3)	1.392
C3—H3	0.9300	1.084	C21—H21	0.9300	1.081
C4—C5	1.371 (2)	1.400	C20—C19	1.360 (3)	1.392
C4—C7	1.509 (2)	1.520	C20—H20	0.9300	1.084
C7—C8	1.538 (2)	1.558	C19—C18	1.375 (3)	1.395
C7—H7	0.9800	1.094	C19—H19	0.9300	1.081
C8—C9	1.505 (2)	1.523	C18—C17	1.390 (3)	1.389
C8—C23	1.533 (2)	1.539	C18—H18	0.9300	1.084
C8—H8	0.9800	1.092	C17—H17	0.9300	1.080
C9—C10	1.455 (3)	1.464	C23—H23A	0.9600	1.093
C10—C11	1.381 (3)	1.404	C23—H23B	0.9600	1.091
C10—C15	1.389 (3)	1.407	C23—H23C	0.9600	1.093
C11—C12	1.372 (3)	1.393			

Annexe B

Angles (°)	Rayons-X	Cal (B3LYP/ 6-331+G(d,p))	Angles (°)	X-Ray	Cal (B3LYP/ 6-331+G(d,p))
C1—O1—C22	117.60 (16)	118.59	C10—C11—H11	119.4	120.03
C9—N2—N3	108.86 (15)	109.96	C13—C12—C11	120.6 (2)	120.29
N2—N3—C16	120.28 (15)	121.10	C13—C12—H12	119.7	120.10
N2—N3—C7	112.49 (13)	112.52	C11—C12—H12	119.7	119.60
C16—N3—C7	125.75 (15)	126.34	C12—C13—C14	118.9 (2)	119.40
O1—C22—H22A	109.5	110.40	C12—C13—H13	120.6	120.29
O1—C22—H22B	109.5	110.41	C14—C13—H13	120.6	120.29
H22A—C22—H22B	109.5	109.47	C1—C6—C5	120.00 (17)	119.76
O1—C22—H22C	109.5	109.82	C1—C6—H6	120.0	121.08
H22A—C22—H22C	109.5	109.30	C5—C6—H6	120.0	119.15
H22B—C22—H22C	109.5	109.32	C4—C5—C6	121.90 (17)	121.33
C6—C1—C2	119.38 (18)	119.47	C4—C5—H5	119.0	119.71
C6—C1—O1	124.63 (17)	124.65	C6—C5—H5	119.0	118.94
C2—C1—O1	115.99 (17)	115.86	C15—C14—C13	120.9 (3)	120.48
C1—C2—C3	120.52 (17)	119.98	C15—C14—H14	119.5	119.59
C1—C2—H2	119.7	118.69	C13—C14—H14	119.5	119.92
C3—C2—H2	119.7	121.31	C14—C15—C10	120.4 (2)	120.72
C2—C3—C4	120.84 (16)	121.27	C14—C15—H15	119.8	120.42
C2—C3—H3	119.6	119.01	C10—C15—H15	119.8	118.84
C4—C3—H3	119.6	119.71	C21—C16—C17	119.40 (18)	118.87
C5—C4—C3	117.33 (17)	118.16	C21—C16—N3	120.44 (18)	120.38
C5—C4—C7	120.92 (16)	121.92	C17—C16—N3	120.14 (18)	120.73
C3—C4—C7	121.49 (15)	119.86	C16—C21—C20	120.1 (2)	120.16
N3—C7—C4	112.32 (14)	113.38	C16—C21—H21	119.9	120.47
N3—C7—C8	101.83 (13)	101.15	C20—C21—H21	119.9	119.35
C4—C7—C8	113.10 (13)	113.77	C19—C20—C21	120.6 (2)	120.99
N3—C7—H7	109.8	109.48	C19—C20—H20	119.7	120.06
C4—C7—H7	109.8	108.91	C21—C20—H20	119.7	118.94
C8—C7—H7	109.8	109.88	C20—C19—C18	119.8 (2)	118.77
C9—C8—C23	112.71 (15)	111.74	C20—C19—H19	120.1	120.60
C9—C8—C7	101.61 (14)	101.05	C18—C19—H19	120.1	120.61
C23—C8—C7	113.18 (15)	112.75	C19—C18—C17	120.6 (2)	121.14
C9—C8—H8	109.7	111.85	C19—C18—H18	119.7	119.92
C23—C8—H8	109.7	109.57	C17—C18—H18	119.7	118.93
C7—C8—H8	109.7	109.64	C16—C17—C18	119.4 (2)	120.05
N2—C9—C10	121.31 (17)	121.79	C16—C17—H17	120.3	119.14
N2—C9—C8	113.12 (16)	112.43	C18—C17—H17	120.3	120.80
C10—C9—C8	125.56 (16)	125.71	C8—C23—H23A	109.5	110.46
C11—C10—C15	118.04 (19)	118.23	C8—C23—H23B	109.5	111.41
C11—C10—C9	121.29 (18)	120.91	H23A—C23—H23B	109.5	110.65
C15—C10—C9	120.62 (18)	120.84	C8—C23—H23C	109.5	110.46
C12—C11—C10	121.1 (2)	120.85	H23A—C23—H23C	109.5	108.09
C12—C11—H11	119.4	119.10	H23B—C23—H23C	109.5	108.26