

N° d'ordre :FS / UMBB / 2019

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أمحمد بوقرة بومرداس
Université M'hamed Bougara de Boumerdès



Faculté des Sciences – Département de Chimie

Domaine : Science de la matière

Filière : Chimie

Spécialité : Chimie Organique

Mémoire de projet de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Présenté et soutenu par

Bougria Abderrahim

Le 17 juillet 2019

Thème

Synthèse et caractérisation spectroscopique de quelques molécules hétérocycliques d'intérêt biologique

M. M.HAMMADI	Professeur FS-UMBB	Président
Mme N. KHIER	Maitre de conférences B FS-UMBB	Promotrice
Mme H. GUEMMOUR	Maitre de conférences B FS-UMBB	Examinatrice
Mme B. DJEBARRI	Maitre de conférences B FS-UMBB	Examinatrice

Remerciements

Au terme de ce modeste travail, nous remercions ALLAH le temps puissant qui nous a donné du courage, la force et la volonté afin de pouvoir réaliser ce modeste travail.

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **M^{me} N. KHIER**, Maitre de conférence à l'UMBB, Je la remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience, et sa disponibilité durant ma préparation de ce mémoire.*

*Mes sincères et respectueux remerciements à **M. M. HAMMADI**, Professeur à l'UMBB, pour l'honneur de m'avoir fait en présidant le jury de ce mémoire.*

*Mes vifs remerciements aux membres de jury d'avoir accepté de consacrer de leur temps pour juger ce travail : **M^{me} H. GUEMMOUR**, Maitre de conférence à l'UMBB et **M^{me} B. DJEBARRI**, Maitre de conférence à l'UMBB leur critiques et suggestions contribueront à l'amélioration de ce manuscrit.*

Je tiens à remercier aussi tous les enseignants du département de chimie pour leurs soutiens et leurs aides.

Enfin, Je tiens à remercier tous ceux et celles qui ont contribué à finaliser ce modeste travail de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

Mon cher père.

Ma chère mère adorée qui s'est sacrifiée pour mon éducation et ma réussite et de lui dire que tu as été pour moi ma meilleure école et mon meilleur professeur, " MERCI" pour toutes les valeurs que tu m'as inculquées.

A mon cher frère

A mes très chères sœurs surtout ma chère sœur très proche Abla.

A mes amis : Mohamed, Ridha, Bilel et à ma meilleur amie proche pendant toute la période d'étude universitaire Imane.

A tout la promotion chimie organique.

Abréviations utilisée

RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
IR	Infrarouge
DMSO-d₆	Diméthylsulfoxyde deutérié.
CDCl₃	Chloroforme deutérié.
TMS	Tétraméthylsilane.
Ppm	partie par million.
OPDA	orthophénylènediamine
DCI	Dénomination Commun International.
δ	Déplacement chimique
¹H	Proton
¹³C	Carbone 13
Δ	Chauffage
J	Constante de couplage RMN
°C	Degré Celsius
MHz	Méga- Hertz
Me	Méthyle
Ph	Phényle
Min	Minute
Rdt	Rendement
T.fus.	Température de fusion
T.amb.	Température ambiante

Liste des tableaux

Tableau 1: les déplacements chimiques relevés de spectre de RMN ^1H12

Tableau 2: Les principales bandes d'absorption en cm^{-1}16

Tableau 3: les résultats d'indexation des différents signaux sur le spectre de RMN ^1H17

Tableau 4: Les déplacements chimiques relatifs à chaque proton.19

Tableau 5 : les bandes reportées du composé **4** en dispersion dans KBr.21

Liste des schémas

Schéma II. 1 : structure de quinoxalin-2-one.....	13
Schéma II. 2 : Les différents déplacements chimiques du chaque atome de carbone de composé <u>2</u>	14
Schéma II. 3 : Spectre IR en dispersion dans KBr du composé <u>2</u>	15
Schéma II. 4 : Les différents déplacements chimiques du chaque atome de carbone de composé <u>3</u>	18
Schéma II. 5 : Spectre IR en dispersion dans le KBr du composé <u>3</u>	18
Schéma II. 6 : Les différents déplacements chimiques du chaque atome de carbone de composé <u>4</u>	20
Schéma II. 7 : Spectre IR en dispersion dans le KBr du composé <u>4</u>	21

Résumé

Dans ce travail, nous avons étudié la réactivité de la maleimide vis-à-vis des diamines aromatiques, dans le but d'accéder à des séries de dérivés hétérocycliques condensés présentant le motif quinoxaline la stratégie employée repose sur le caractère binucléophile des réactifs qui oriente l'attaque sur le groupement carbonyle de la maleimide au lieu de réaliser une double addition.

L'étude des différentes réactions engagées dans ce sens, a permis de préciser les conditions opératoires conduisant aux dérivés voulus avec de bons rendements et de proposer les mécanismes réactionnels correspondants.

Les produits obtenus ont fait l'objet d'une étude spectroscopique complète par RMN ^1H , RMN ^{13}C , IR et spectrométrie de masse.

Abréviations

Liste des tableaux

Liste des schémas

Résumé

Introduction Generale..... 1

Chapitre I : Mise au point bibliographique.

I. Mise au point bibliographique.....	3
a. Réactions d'addition.....	3
b. Réaction de cycloaddition.....	4
c. Réactions photochimiques.....	7

Chapitre II : Synthèse et caractérisation spectroscopique.

Introduction	10
II.1 Réactivité de la maleimide vis-à-vis des diamines aromatiques.....	10
II.2 Action de l'orthophénylènediamine sur la maleimide.....	10
II.3 Mécanisme de la réaction.....	10
II.4 Etude spectoscopique.....	12
II.4.1 Etude spectroscopique en RMN ¹H	12
❖ Interprétation.....	13
II.4.2 Etude en RMN du ¹³C.....	14
❖ Interprétation.....	14
❖ Conclusion.....	15
II.4.3 Spectroscopie infrarouge	15
II.5 Action du 3,4-diaminotoluène.....	16
II.5.1 Caractérisation du dérivé 3 en RMN du ¹H.....	16
II.5.2 RMN du ¹³C	17
II.5.3 Spectrométrie infrarouge.....	18
II.6 Action de la 4-chloro-1,2-phénylènediamine.....	19
II.6.1 Caractérisation du dérivé 4 en RMN du ¹H.....	19
II.6.2 RMN du ¹³C	20
II.6.3 Spectrométrie infrarouge.....	21
❖ Conclusion.....	22

Chapitre III : Etude spectrale par spectrométrie de masse.

III.	Etude par spectrométrie de masse	23
III.1	Ions moléculaires M^+	23
III.2	Etude structurale	24
III.2.1	Ion moléculaire du composé : 2	24
III.2.2	Ion moléculaire du composé : 3	24
III.2.3	Ion moléculaire du composé : 4	24
III.3	Ions issus des mécanismes communs	25
III.3.1	Ion de masse M-45.....	25
III.3.2	Ion de masse M-58.....	25
III.3.3	Ion de masse M-146.....	26
III.3.4	Ion de masse M-153.....	27
III.4	Fragmentations spécifiques au dérivé 2	28
III.4.1	Ion de masse M-17.....	28
III.4.2	Ion de masse M-86.....	28
III.4.3	Ion de masse M-114.....	29
III.5	Fragmentations spécifiques au dérivé 3	29
III.5.1	Ion de masse M-88.....	29
III.5.2	Ion de masse M-101.....	30
III.5.3	Ion de masse M-115.....	30
III.5.4	Ion de masse M-128.....	31
III.6	Fragmentations spécifiques au dérivé 4.....	31
III.6.1	Ion de masse M-18.....	31
III.6.2	Ion de masse M-60.....	32
III.6.3	Ion de masse M-87.....	32
III.6.4	Ion de masse M-73.....	33
III.6.5	Ion de masse M-97.....	33
III.6.6	Ion de masse M-115.....	34
III.6.7	Ion de masse M-125.....	34
III.6.8	Ion de masse M-142.....	35
III.6.9	Ion de masse M-185.....	35

Table des matières

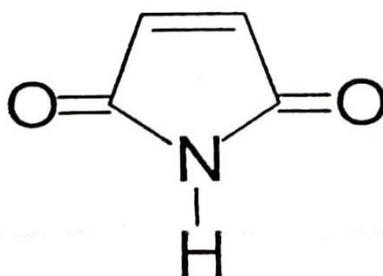
Partie expérimentale	36
1. Présentation du matériel utilisé.	36
2. Produits chimiques utilisés.	37
3. Synthèse de la 9a-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalin-2-one : 2	37
4. Synthèse de la 9a-hydroxy-6-méthyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalin-2-one : 3	38
5. Synthèse de 6-chloro-9a-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalin-2-one : 4	38
Bibliographie	39
Conclusion Générale	42
Annexe.	

Introduction Générale

La maleimide est un composé hétérocyclique très intéressant, elle a été obtenue pour la première fois en 1904 par placher et cattadore [1]. Connue sous le nom de butène imide ou bien imide maléique, la maleimide s'obtient industriellement en oxydant le pyrole au moyen de l'acide chromique [1].

C'est un produit employé dans la préparation des résines [2-4], des antimicrobiens [5] et de nombreux produits pharmaceutiques.

En synthèse organique la maleimide est à la base de nombreuses applications chimiques.



Maleimide

Les réactions décrites dans la littérature conduisent dans leur majorité à des produits d'addition sur la double liaison C=C. En revanche, la réactivité des fonctions carbonylées demeure encore, à notre connaissance, peu étudiée. C'est pourquoi nous nous sommes intéressés à l'étude de la fonctionnalisation des groupements carbonylés de ce composé.

Dans ce mémoire, nous présentons l'action régiospécifique des diamines aromatiques sur la maleimide. Ces réactions permettent d'isoler des produits de structure quinoxaline [6].

Ces derniers sont des synthons importants intervenant dans différents produits, naturels ou synthétiques, possédant des propriétés biologiques multiples [7-8].

Ils justifient leur présence en médecine pharmaceutique par leurs vertus thérapeutiques. En effet, ils sont utilisés en tant qu'antibiotiques, antiviraux et antiallergiques [9-11]. Ce sont d'excellents agents fongicides [11] et sont employés dans l'agriculture [9-10].

Les résultats de notre travail sont présentés en trois chapitres :

- Dans le chapitre **I**, nous présenterons une mise au point bibliographique récente sur la maleimide, sa réactivité et son application dans divers domaines biologiques.
- La synthèse et la caractérisation par les méthodes spectroscopiques des quinoxalines dérivés de la maleimide seront décrites dans le chapitre **II**.
- Dans le chapitre **III**, nous mettrons l'accent sur les modes de fragmentation par spectrométrie de masse à impact électronique, des différents produits synthétisés.

Chapitre I

Mise au point bibliographie

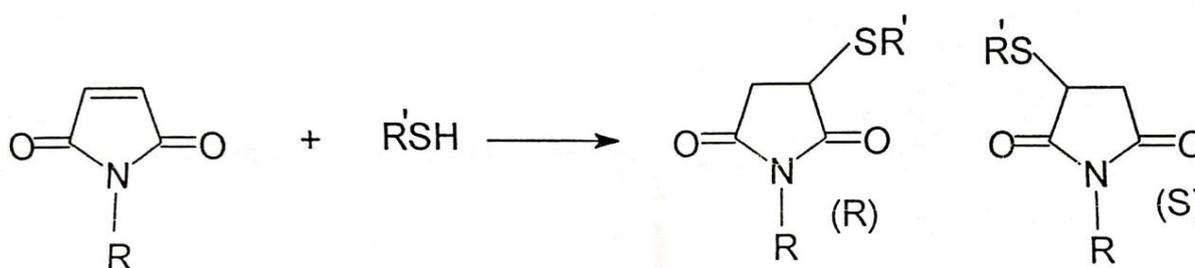
I. Mise au point bibliographique

Il ressort de nos recherches bibliographiques que de nombreux travaux ont été consacrés à l'étude du comportement chimique de la maleimide.

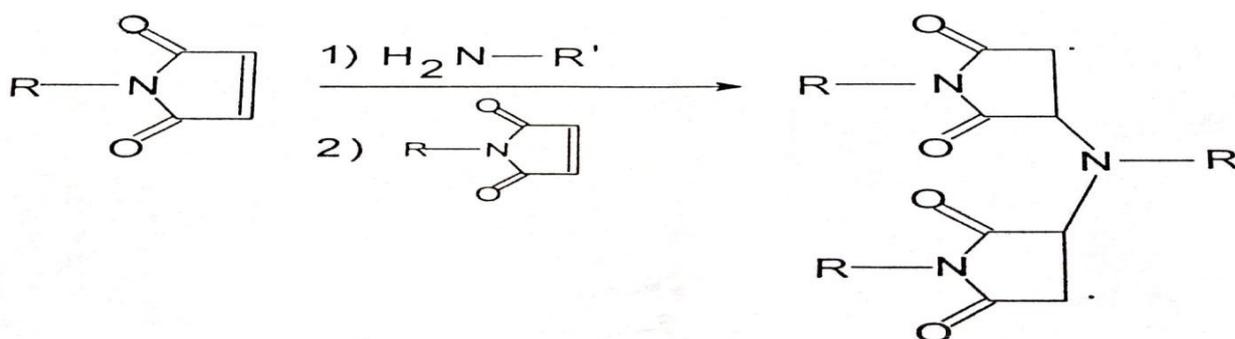
La quasi-totalité des dérivés isolés sont issus de la fonctionnalisation de la double liaison éthylénique qui permet l'accès par des voies chimiques variées à des composés organiques biologiquement actifs.

a. Réactions d'addition

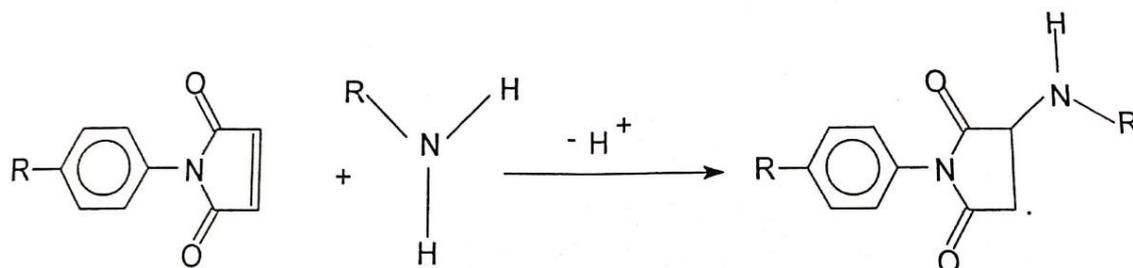
L'action des thiols sur la double liaison éthylénique de la maleimide donne des produits très utilisés en pharmacothérapie [12].



D'autres auteurs ont réalisé une double action des amines sur la maleimide pour synthétiser des résines qui se caractérisent par une grande stabilité thermique [2-4].

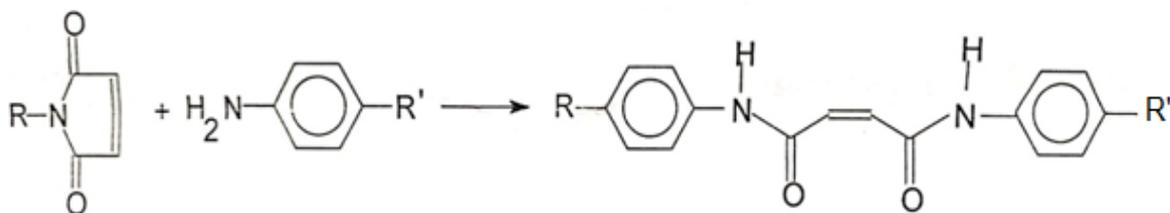


Nous notons qu'avec les amines aliphatiques les dérivés de la maleimide donnent des réactions d'addition-1,2 sur la double liaison C=C [14-15].

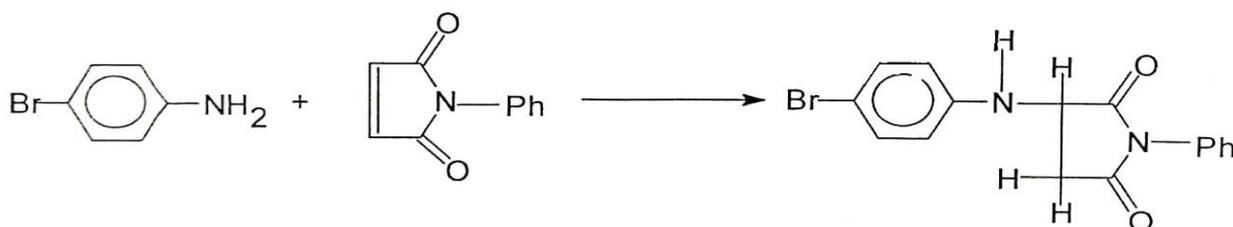


Dans le cas des amines aromatiques une controverse existe [16-17] :

- J. L. Hopewell et G. A. George obtiennent des produits d'addition sur les doubles liaisons C=O avec ouverture de l'hétérocycle maleimide.

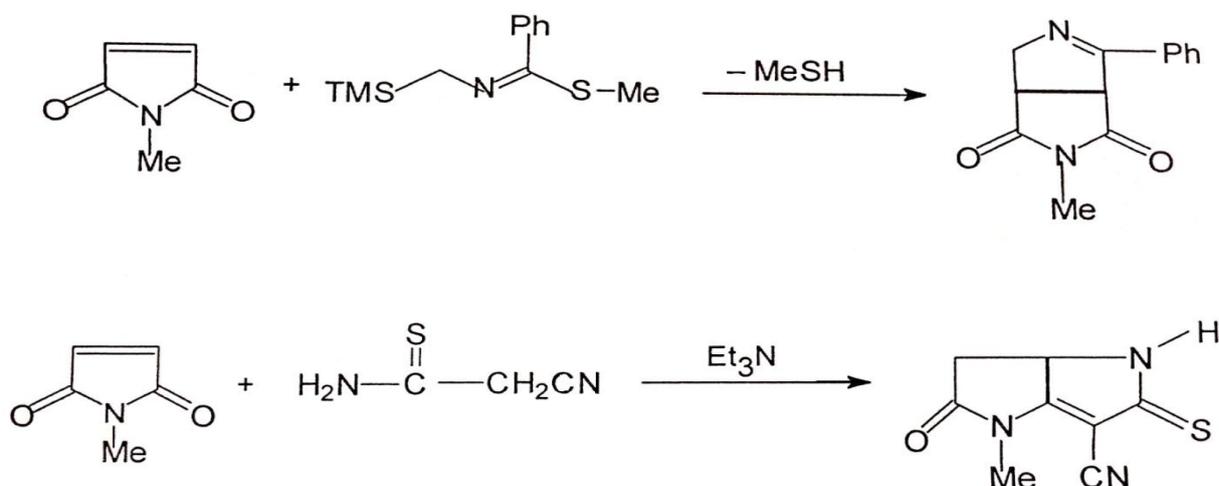


- Alors que W. Baker et W. D. Ollis [18] aboutissent à une simple réaction d'addition sur la double liaison éthylénique.

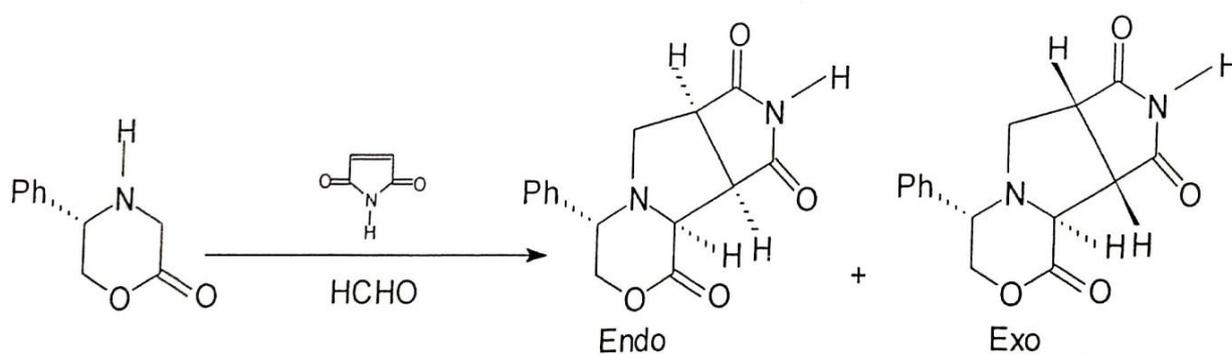


b. Réaction de cycloaddition

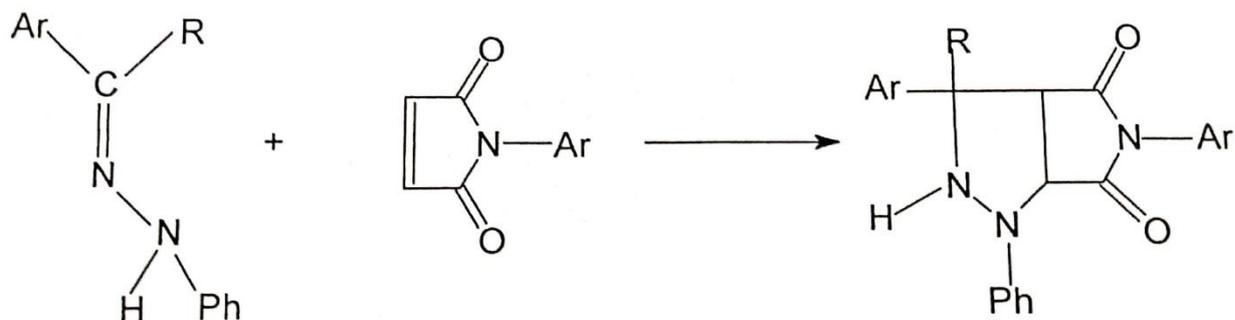
Basées sur la réactivité de la double liaison C=C, ces transformations réalisent de nombreuses hétérocyclisations telles que l'obtention des pyrrolopyrroles [19-22].



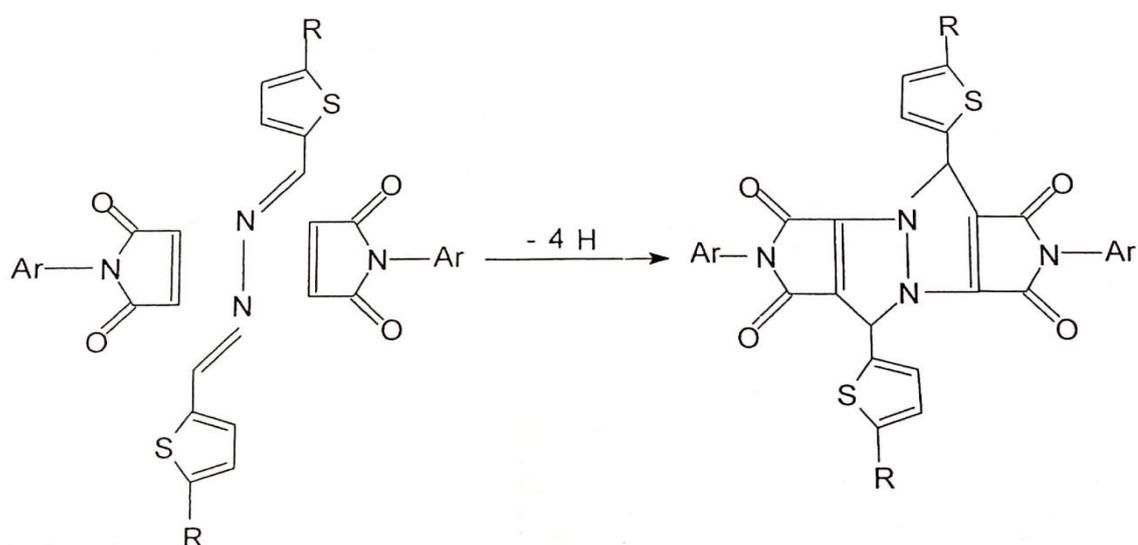
D'autres réactions de condensation utilisant la maleimide et la 5-phenyl-morpholin-2-one en présence du formaldéhyde ont conduit à des isomères hétérocycliques et condensés de stéréochimie différente [23-24].



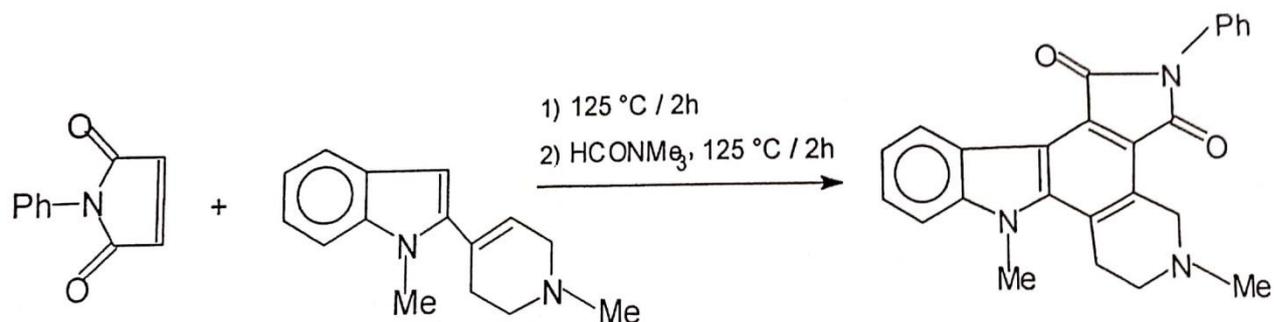
Une autre méthode mentionnée dans la littérature [25] conduit à des pyrazoles, utilisés comme anti pyrétiques [26-27], bactéricides, fongicides [28-29], ou agents antitumoraux [30-31].



Les N-aryl maleimide réagissent avec le 2-thenaldéhyde azine pour aboutir à des produits qui servent comme des agents antimicrobiens [5].

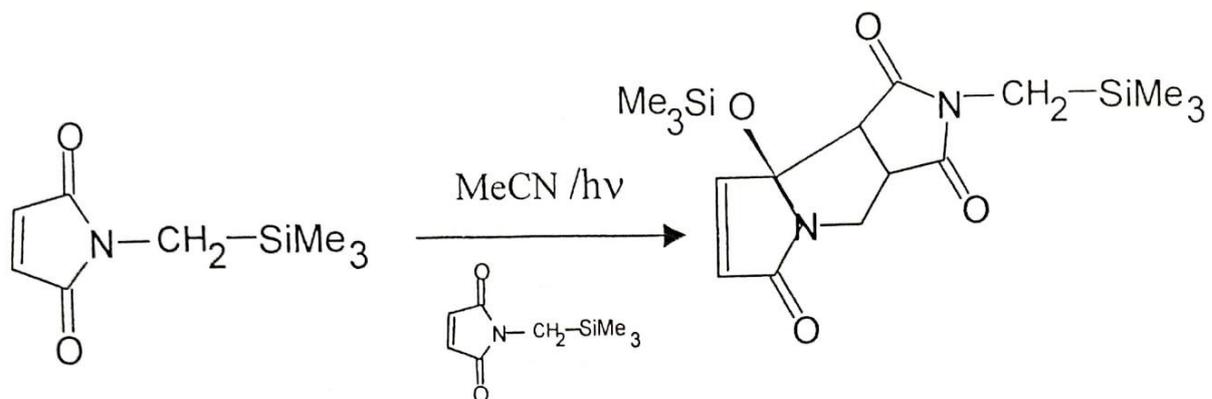


En 1968, D. Beck et Schenker [32] ont réalisé la synthèse de 1-méthyl-3-indolyle par une réaction de cycloaddition selon Diels-Alder. Le produit obtenu se distingue par ses propriétés biologiques intéressantes.

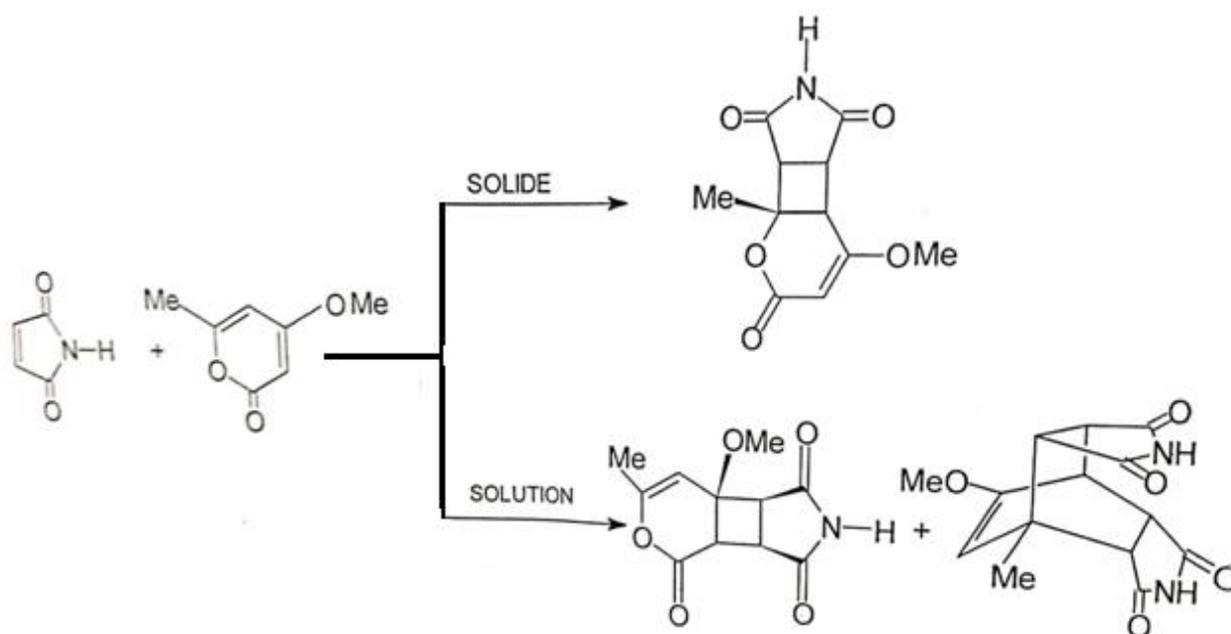


c. Réactions photochimiques

D'autres auteurs ont suivi la voie photochimique dans le but d'avoir des composés condensés utiles dans le domaine pharmaceutique [33-36].



L'interaction entre la maleimide et la 4-méthoxy-6-méthyle-2-pyrone en phase solide permet par une voie stéréosélectivité l'accès à des composés caractérisés par l'étude cristallographique comme étant des produits issus de l'addition sur les doubles liaisons [37].



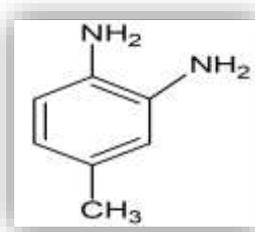
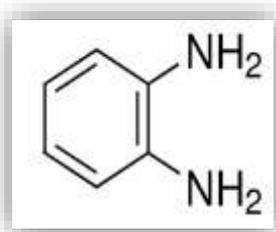
Chapitre II
Synthèse et caractérisation
spectroscopique

II. Introduction

Compte tenu des propriétés chimiques décrites pour la maleimide d'une part et les différentes réactions rapportées précédemment d'autre part, il nous a semblé intéressant de choisir pour nos réactions de nouvelles conditions opératoires en utilisant des réactifs binucléophiles dans le but d'éviter une addition sur la double liaison C=C et d'orienter l'attaque sur l'un des deux carbonyles de la maleimide. Cette stratégie devrait permettre d'accéder à des structures de type quinoxaline.

II.1 Réactivité de la maleimide vis-à-vis des diamines aromatiques

Nous avons utilisé dans cette étude trois diamines aromatiques :



L'orthophénylènediamine

la 3,4-diaminotoluène

la 4-chloro-1,2-phénylènediamine

Dans l'éthanol, la maleimide réagit avec le réactif sous agitation magnétique et à température ambiante pendant 24 heures. Nous avons isolé à chaque fois un solide avec des rendements allant de 60% pour X=Cl et à 70 % pour X= CH₃.

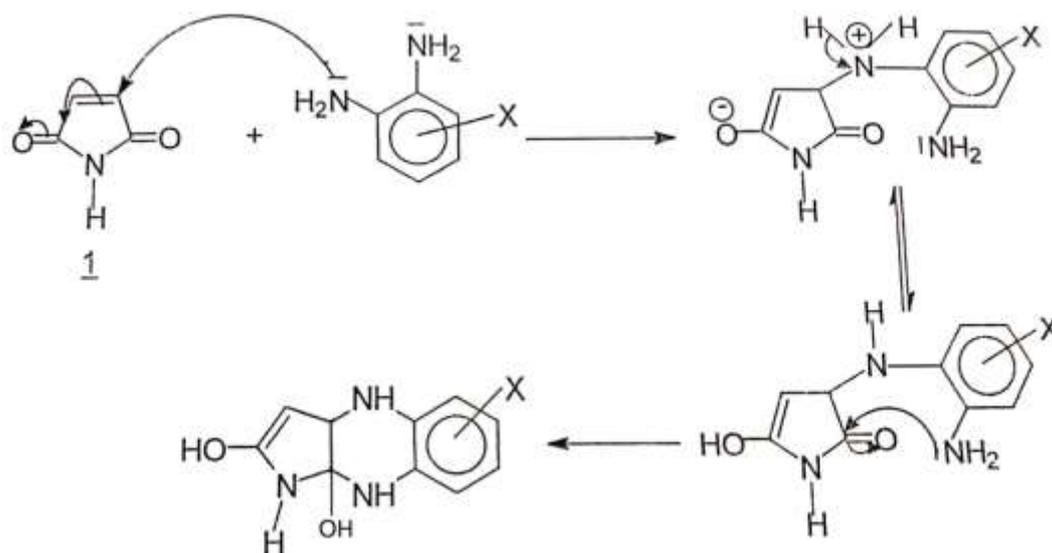
II.2 Action de l'orthophénylènediamine sur la maleimide

La pureté de notre produit a été confirmée par chromatographie sur couche mince, utilisant comme solvant de développement le mélange (dichloro méthane 2V / méthanol IV) qui donne une seule tache différente de celle du produit de départ.

II.3 Mécanisme de la réaction

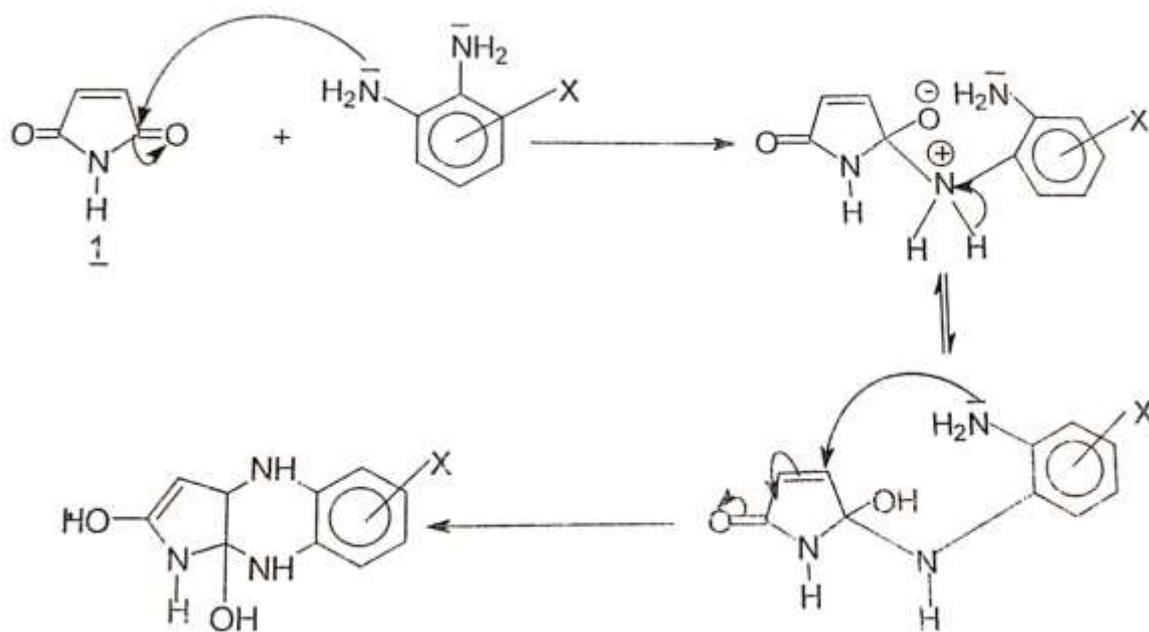
La structure de la maleimide nous impose d'envisager deux voies possibles d'attaque nucléophile. Au cours de la première étape de la réaction cette attaque se fait soit sur le carbone éthylénique (voie a), soit sur le carbone du carbonyle (voie b).

- **Voie a :** Attaque nucléophile sur le carbone de la double liaison éthylénique.



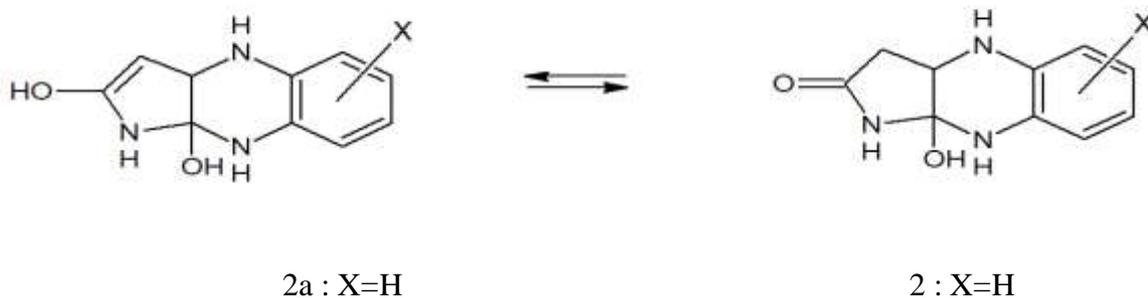
2a: X=H

- **Voie b :** Attaque nucléophile sur le carbone du carbonyle.



2a: X=H

Notons que les deux voies possibles conduisent au même dérivé **2** qui peut, par ailleurs, se présenter sous forme d'un équilibre tautomère **2a** \rightleftharpoons **2** :



II.4 Etude spectroscopique

II.4.1 Etude spectroscopique en RMN ^1H

Le spectre de RMN ^1H réalisé dans le DMSO-d_6 à 200 MHz montre les déplacements chimiques relevés dans le tableau 1 suivant :

Tableau 1: les déplacements chimiques relevés du spectre de RMN ^1H .

(PPM)	2,37	2,44	4,05- 4,13	5,75	6,56- 6,77	6,82	7,38	8,13
Multiplicité	dd (J=15,48 Hz) (J=8,59 Hz)	dd (J=15,48 Hz) (J=3,99 Hz)	m	s	m	s	s	s
Nombre de protons	1	1	1	1	4	1	1	1
Attribution	CH (3)	CH (3)	CH (3a)	NH (4)	C_6H_4	OH (9a)	NH (9)	NH (1)

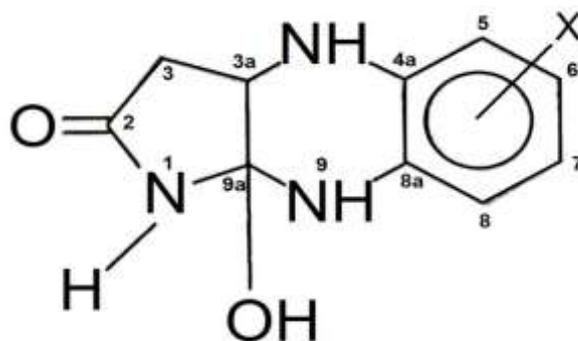


Schéma II. 1 : structure de quinoxalin-2-one

❖ Interprétation

Les signaux observés et les intégrations sont compatibles avec le nombre total de protons de la molécule.

- Les protons en position 3 donnent deux signaux à 2,37 et 2,44 ppm sous forme de doublets dédoublés ($J=15,48$ Hz, 8,59 Hz, 3,99 Hz)
- Le signal qui correspond au proton H (3a) apparaît à 4,05-4,13 ppm sous forme d'un multiplet.
- Le proton H₍₄₎ porté par l'azote apparaît à 5,75 ppm sous forme d'un singulet.
- Le multiplet observé à 6,65-6,77 ppm est attribuable aux protons portés par le cycle benzénique.
- Le signal qui apparaît à 6,82 ppm sous forme d'un singulet caractérise le proton de l'hydroxyle (OH).
- Deux autres singulets d'intensité un proton chacun apparaissent à 7,38 ppm et à 8,13 ppm caractérisent respectivement le proton NH en position 9 et le proton NH en position 1. Ces deux protons sont les plus déblindés.

II.4.2 Etude en RMN du ^{13}C : (DMSO) σ (ppm)

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone sont donnés par le schéma 2. Les attributions ont été facilitées par les données du spectre J- Modulé, enregistrés dans le DMSO-d_6 à 200 MHz qui sont en faveur de la structure du schéma 2 ci-dessous.

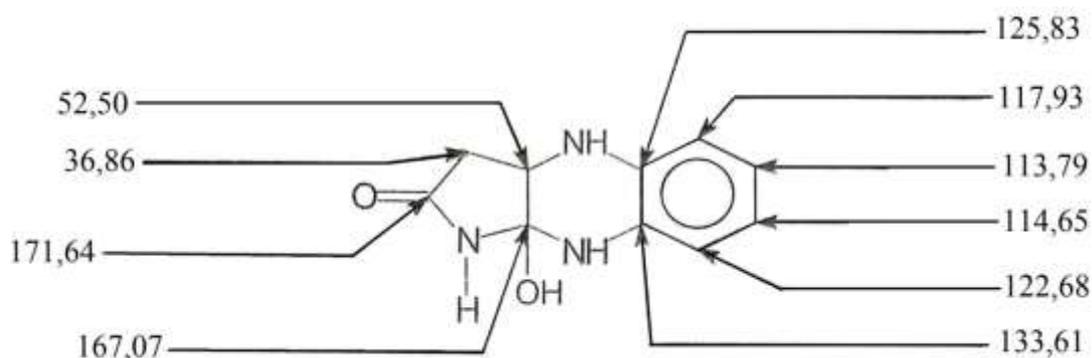


Schéma II. 2 : Les différents déplacements chimiques de chaque atome de carbone du composé 2

❖ Interprétation

Le spectre J-Modulé nous a permis d'identifier chaque type de carbone :

- Le carbone secondaire apparaît à 36,86 ppm qui est attribué au groupement méthylène (CH_2) en position 3.
- Dans le domaine des carbones tertiaires les signaux observés à : 52,50 ppm ; 113,79 ppm ; 114,65 ppm ; 117,93 ppm et 122,68 ppm sont attribuables respectivement aux carbones : $\text{C}_{(3a)}$, $\text{C}_{(6)}$, $\text{C}_{(7)}$, $\text{C}_{(5)}$, $\text{C}_{(8)}$.
- Les carbones quaternaires apparaissent à : 171,64 ppm ; 125,83 ppm ; 133,61 ppm et 167,07 ppm et sont attribuables respectivement aux carbones : $\text{C}_{(2)}$, $\text{C}_{(4a)}$, $\text{C}_{(8a)}$, $\text{C}_{(9a)}$.

❖ Conclusion :

Nous remarquons, sur la base de ces données que le produit se présente sous la seule forme tautomère 2, la forme 2a est donc exclue. La forme 2 est corroborée par les signaux observés sur les spectres de RMN :

- En RMN du proton les doublets à 2,37 et 2,44 ppm et le triplet à 4,13 ppm attribuables respectivement au CH₂ en position 3 et le CH en 3a.
- En RMN du ¹³C le signal à 36,86 ppm relatif au carbone secondaire en position 3.

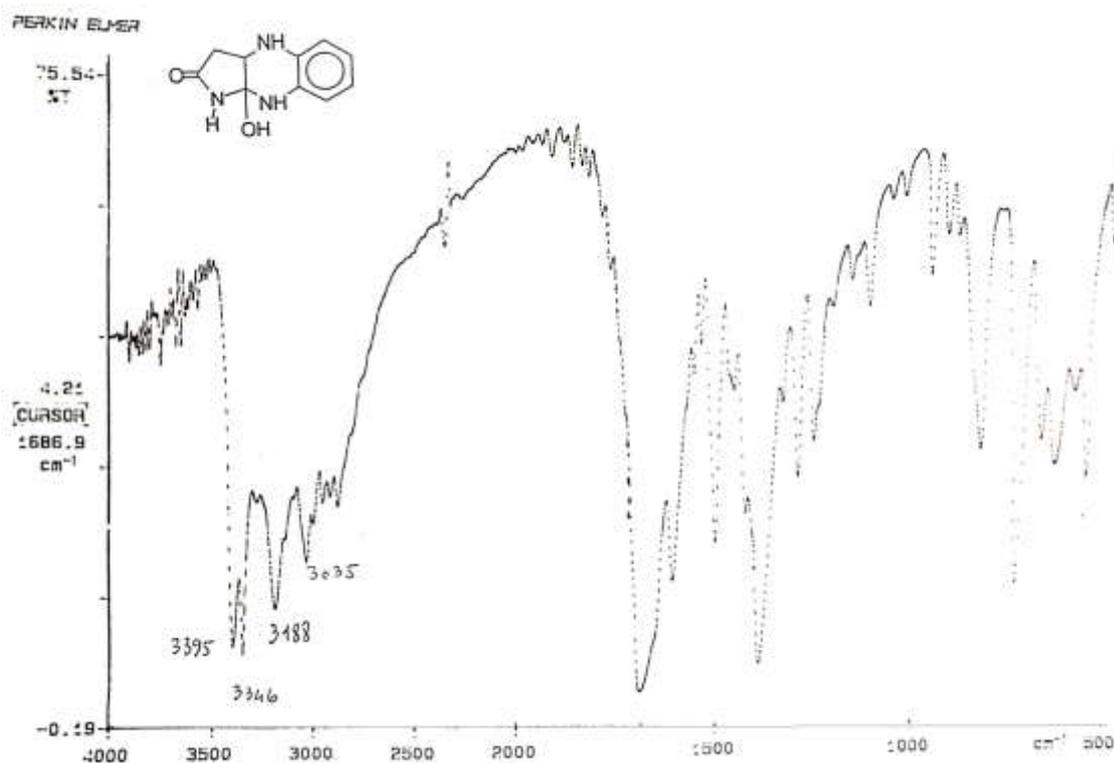
II.4.3 Spectroscopie infrarouge :

Schéma II. 3 : Spectre IR en dispersion dans KBr du composé 2

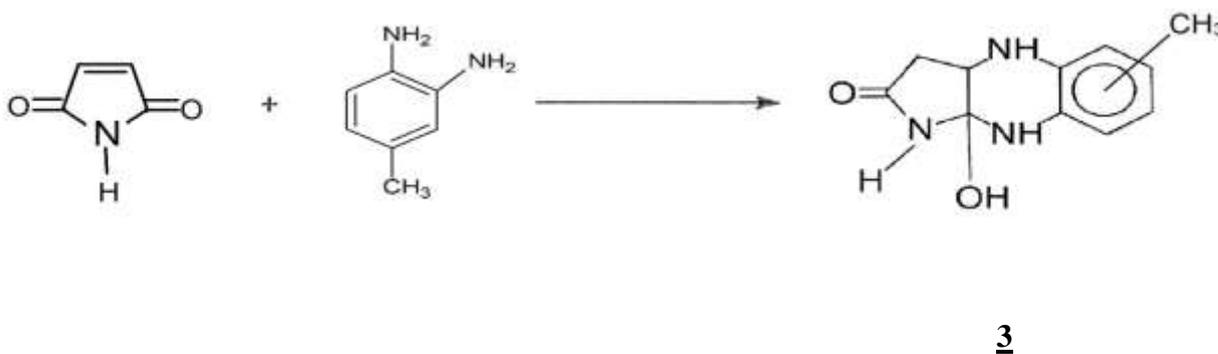
En suspension dans KBr, le spectre IR permet de noter les principales bandes d'absorption exprimées en cm^{-1} (tableau.2), la présence de ces bandes et en accord avec les observations précédentes.

Tableau 2: Les principales bandes d'absorption en cm^{-1} .

ν (cm^{-1})	1686	3188-3346	3395
ATTRIBUTIONS	$\nu_{\text{C=O}}$	ν_{NH}	ν_{OH}

II.5 Action du 3,4-diaminotoluène

Le 3,4-diaminotoluène réagit avec la maleimide dans les mêmes conditions opératoires que précédemment et conduit au dérivé 3.



Nous avons soumis le composé 3 à l'étude spectroscopique suivante :

II.5.1 Caractérisation du dérivé 3 en RMN du ^1H

L'indexation des différents signaux observés sur le spectre de RMN ^1H réalisé dans le DMSO_{d6} à 200 MHz, donne les résultats reportés dans le tableau 3. Ces résultats sont en accord avec la formule 3.

Tableau 3: les résultats d'indexation des différents signaux sur le spectre de RMN ^1H .

δ (ppm)	2,08	2,22	2,49	3,88- 3,92	5,65	6,44- 6,55	6,85	7,32	10,1
Multiplicité	S	dd (J=15,5 Hz) (J=8,77 Hz)	dd (J=15,5 Hz) (J=3,94 Hz)	m	S	m	S	S	S
Nombre de protons	3	1	1	1	1	3	1	1	1
Attribution	CH ₃ (6)	CH (3)	CH (3)	CH (3a)	NH (4)	C ₆ H ₃	OH (9a)	NH (9)	NH (1)

II.5.2 RMN du ^{13}C (DMSO), δ (ppm)

L'analyse du spectre RMN ^{13}C découplé réalisé dans le DMSO_{d6} à 200 MHz montre que chaque carbone de la structure **3** présente deux signaux. Ceci laisse supposer l'existence de couple diastéréoisomères.

Ce qui est prévisible, vu la présence de deux carbones asymétriques sur la structure proposée. Sauf que cette observation n'est pas appuyée par les résultats spectroscopiques du composé **2**. Ou on ne distingue pas clairement la présence des couples diastéréoisomères. Les résultats du spectre RMN ^{13}C découplé sont donnés par le schéma **3**.

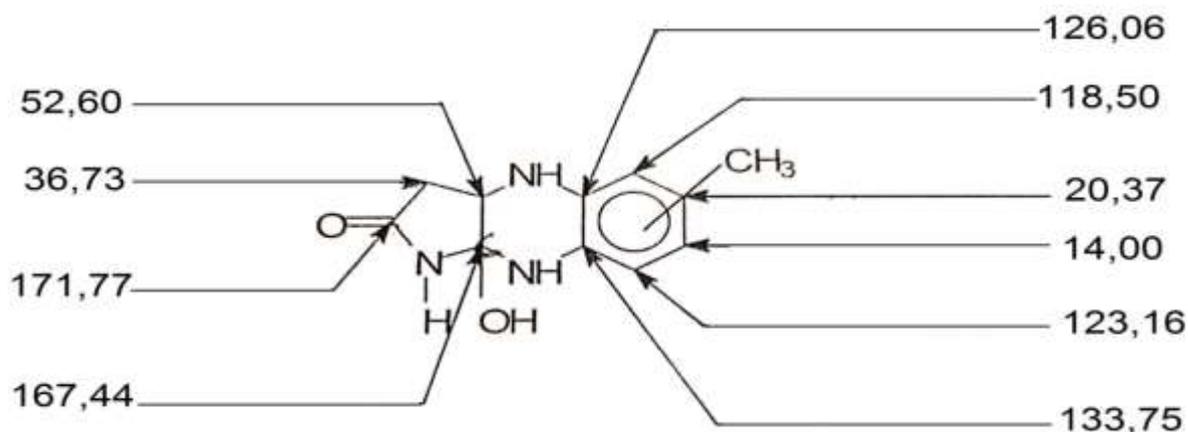


Schéma II. 4 : Les différents déplacements chimiques du chaque atome de carbone de composé **3**

II.5.3 Spectrométrie infrarouge

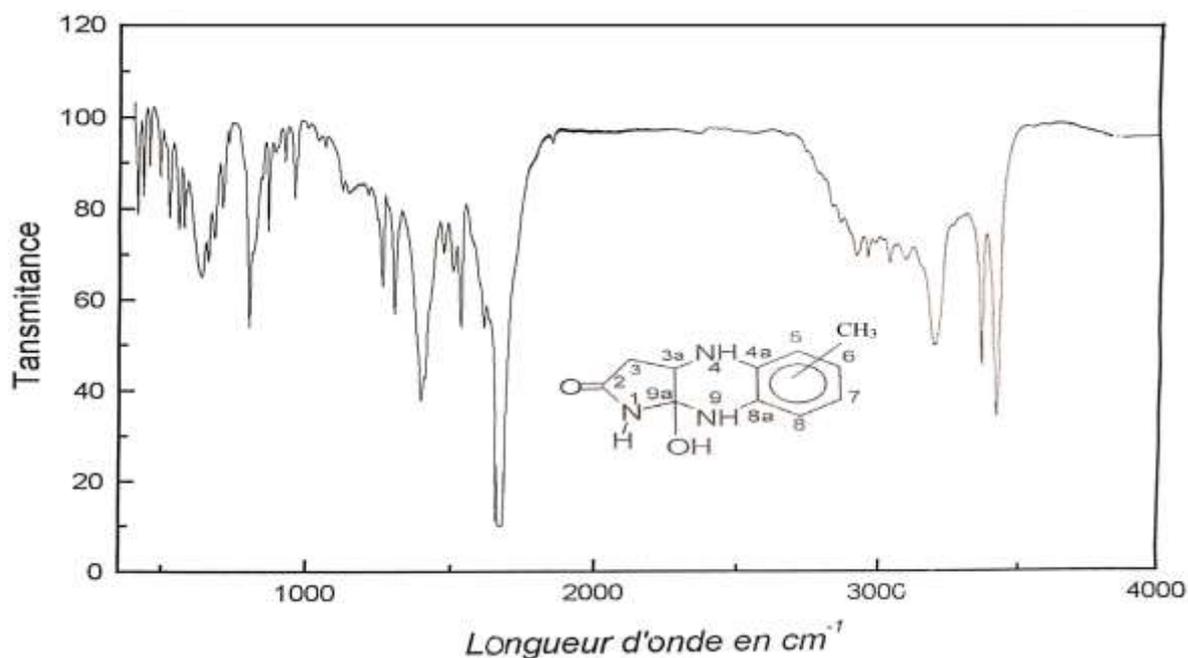


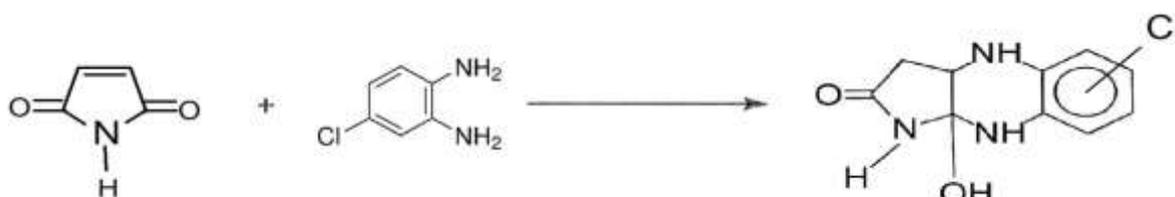
Schéma II. 5 : Spectre IR en dispersion dans le KBr du composé **3**

Réalisé en suspension dans KBr, le spectre du produit révèle la présence de bandes d'absorption relatives aux différentes fonctions suivantes :

- $\nu_{OH} = 3433 \text{ cm}^{-1}$
- $\nu_{NH} = 3200\text{-}3383 \text{ cm}^{-1}$
- $\nu_{CO} = 1666 \text{ cm}^{-1}$

II.6 Action de la 4-chloro-1,2-phénylènediamine

La maleimide réagit avec la 4-chloro-1,2-phénylènediamine en quantité équimolaire, sous agitation magnétique et à température ambiante, pour donner, après filtration, un solide de couleur violette.



II.6.1 Caractérisation du dérivé 4 en RMN du ^1H

Le spectre RMN ^1H du composé **4** est réalisé à 200MHz dans le DMSO_{d6} comme solvant. Les déplacements chimiques relatifs à chaque proton sont donnés dans le tableau 4 suivant:

Tableau 4: Les déplacements chimiques relatifs à chaque proton.

δ (ppm)	2,36	2,58	4,10- 4,17	6,11	6,66- 6,84	7,01	7,47	10,43
Multiplicité	dd (J=15,51 Hz) (J=8,58 Hz)	dd (J=15,51 Hz) (J=4,01 Hz)	m	s	m	s	s	s
Nombre de proton	1	1	1	1	3	1	1	1
Attribution	CH (3)	CH (3)	CH (3a)	NH (4)	C_6H_3	OH (9a)	NH (9)	NH (1)

II.6.2 RMN du ^{13}C ; (DMSO), δ (ppm)

Le spectre **RMN du ^{13}C** réalisé à 200 MHz dans le DMSO_{d6} comme solvant et le TMS comme référence interne donne les résultats suivants :

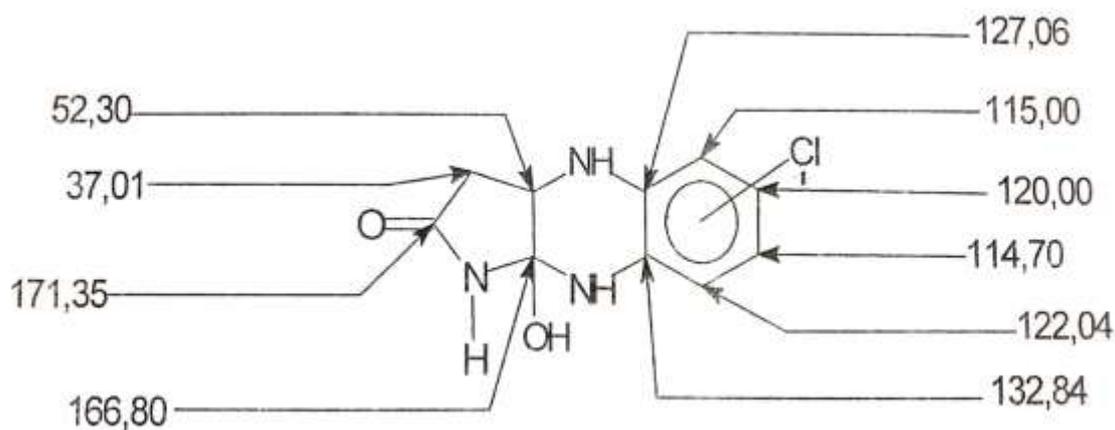


Schéma II. 4 : Les différents déplacements chimiques de chaque atome de carbone de composé **4**

II.6.3 Spectrométrie infrarouge

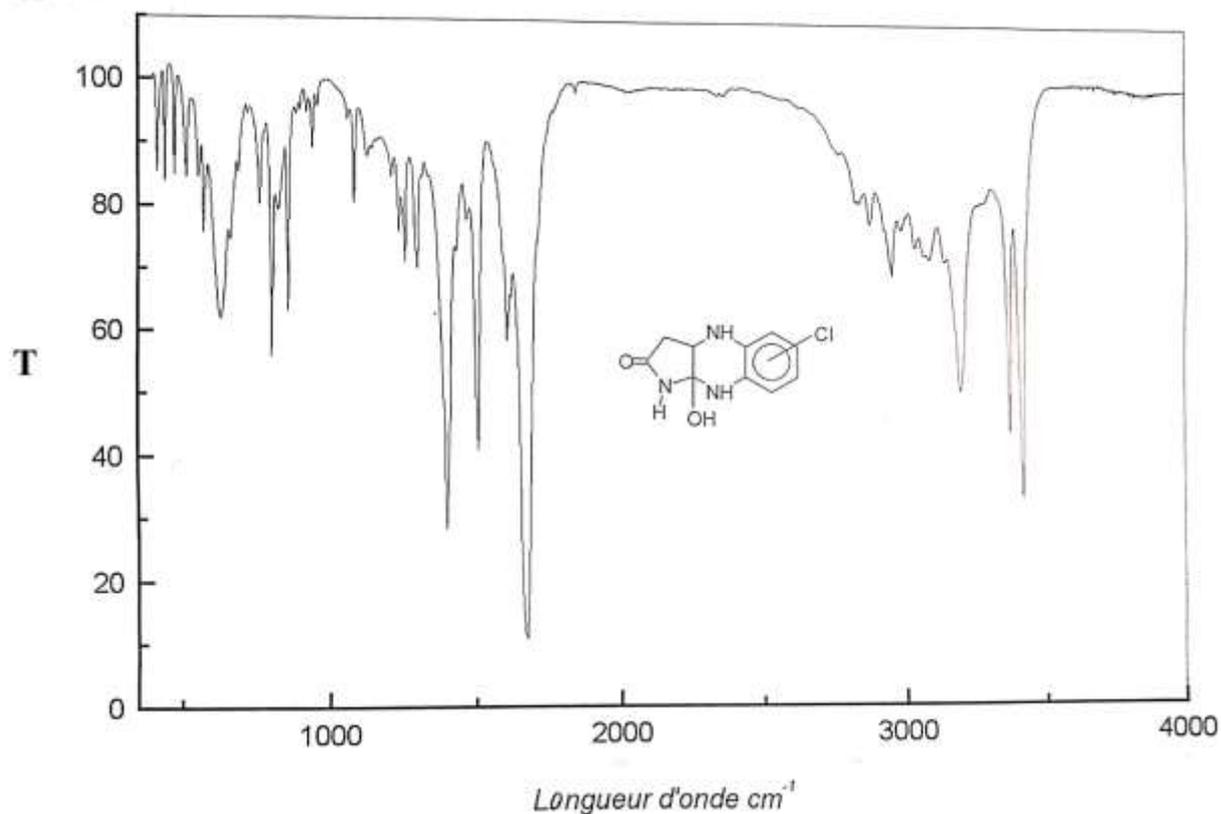


Schéma II. 7 : Spectre IR en dispersion dans le KBr du composé **4**

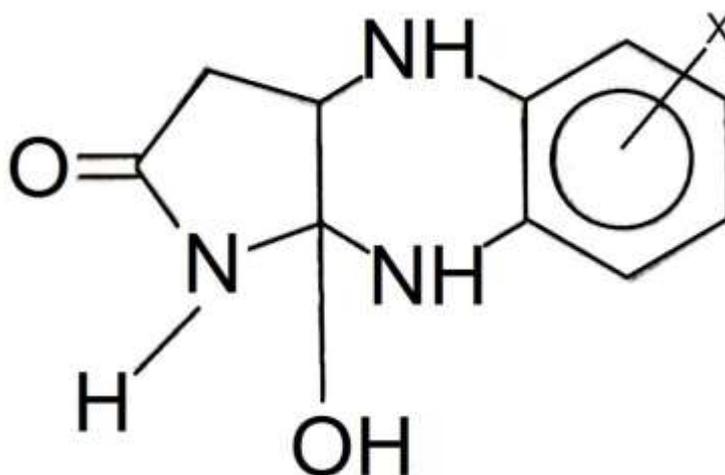
En infrarouge, l'enregistrement du spectre du composé **4** en dispersion dans KBr montre les bandes reportées sur le tableau 5.

Tableau 5 : les bandes reportées du composé **4** en dispersion dans KBr.

ν (cm ¹)	ν CO	ν NH	ν OH associé
Attribution	1674	3195-3344	3415

❖ Conclusion

Les résultats de cette étude, par la combinaison des méthodes spectrales de RMN ^1H , RMN ^{13}C et d'infrarouge, ont montré l'homogénéité structurale de cette série de composés chimiques possédant l'hétérocycle condensé quinoxaline et la présence exclusive d'une seule forme tautomère (**forme cétonique**).



La structure **3** présente deux carbones asymétriques et correspond théoriquement au mélange diastéréoisomères. Cependant l'étude détaillée des spectres RMN ^1H et RMN ^{13}C ne nous a pas permis de trancher clairement cette question, car les spectres n'ont pas été réalisés à haute résolution.

Chapitre III
Etude structurale par spectrométrie
de masse

III. Etude par spectrométrie de masse

Les produits **2**, **3** et **4** de structure quinoxaline condensée ont été étudiés en spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation par impact électronique à 70eV. On observe sur tous les spectres le pic de l'ion moléculaire M^+ confirmant ainsi la formule moléculaire de chaque dérivé.

Les spectres de ces composés présentent un grand nombre de pics, dont l'intensité et le nombre varient d'un composé à un autre selon la nature du substituant X. Nous n'avons retenu que les pics dont l'intensité est supérieure à 1%.

Cependant l'étude de ces spectres a montré une grande homogénéité dans la majorité des modes de fragmentation et réarrangement. Pour des raisons de commodité nous relevons respectivement les ions moléculaires, les ions issus des mécanismes communs aux trois dérivés puis les modes de fragmentations spécifiques à chaque dérivé.

III.1 Ions moléculaires M^+

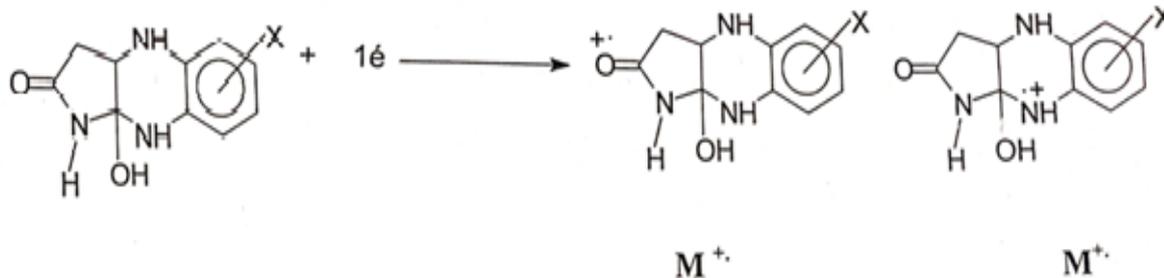
En premier lieu, nous rappelons que la molécule perd théoriquement l'électron qui se trouve dans l'orbitale moléculaire (OM) de plus haute énergie.

Sachant que les énergies relatives des électrons sont dans l'ordre suivant :

$n > \pi > \sigma$. Dans un composé qui ne contient ni électron n, ni électron π , l'électron qui sera arraché lors d'un bombardement électronique proviendra probablement de la liaison σ de plus haute énergie.

Dans la série des composés quinoxaline condensés au motif maleimide la charge doit être portée par l'hétéroatome « oxygène » ou bien « azote ».

Nous représentons donc l'ion moléculaire comme suit :



III.2 Etude structurale

Nous relevons sur les spectres de masse des composés 2, 3, 4 les pics de masses 205, 219 et 239.

III.2.1 Ion moléculaire du composé : 2

Le pic moléculaire M^+ apparait à $m/z = 205$ (11,969 %) , il est compatible avec la formule brute $C_{10}H_{11}O_2N_3$.Il est confirmé par la présence des pics à $(M+H)^+$, à $m/z = 206$ (100,00 %) et $(M+NH_4)^+$ à $m/z = 223$ (12,545 %) en ionisation chimique DCI / NH_3 .

III.2.2 Ion moléculaire du composé : 3

Le spectre de masse de ce composé, montre un pic d'intensité moyenne à la masse $m/z = 219$ (17,39%) qui correspond à l'ion moléculaire confirmant ainsi la formule brute $C_{11}H_{13}O_2N_3$ du composé 3, la masse moléculaire est aussi justifiée par le spectre d'ionisation chimique DCI / NH_3 , par la présence du pic à $m/z = 220$ (100,00 %) correspondant à $(M+H)^+$.

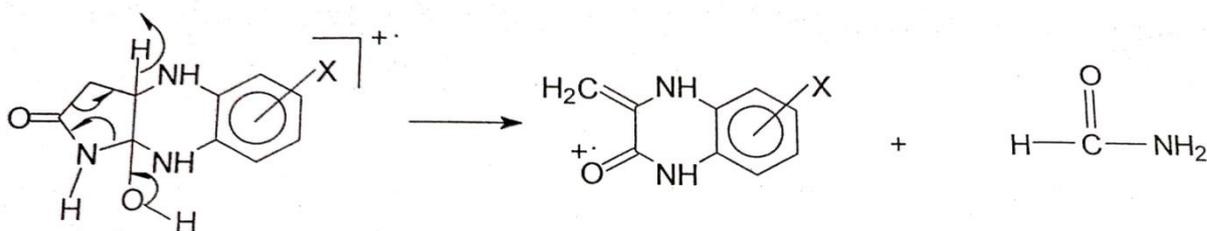
III.2.3 Ion moléculaire du composé : 4

L'ion moléculaire est obtenu à $m/z = 239$ mais avec une intensité négligeable (1,259 %). Par contre l'ion à $m/z = 240$ d'intensité égale à (36,184 %) correspond, lui à $(M+H)^+$ en ionisation chimique DCI / NH_3 confirmant ainsi la formule brute de notre composé $C_{10}H_{10}O_2N_3Cl$.

III.3 Ions issus des mécanismes communs

III.3.1 Ion de masse M-45

La formation du fragment ionique $C_9H_7N_2X^{1+}$ de masse M-45 implique le départ d'une molécule neutre selon le mécanisme suivant :



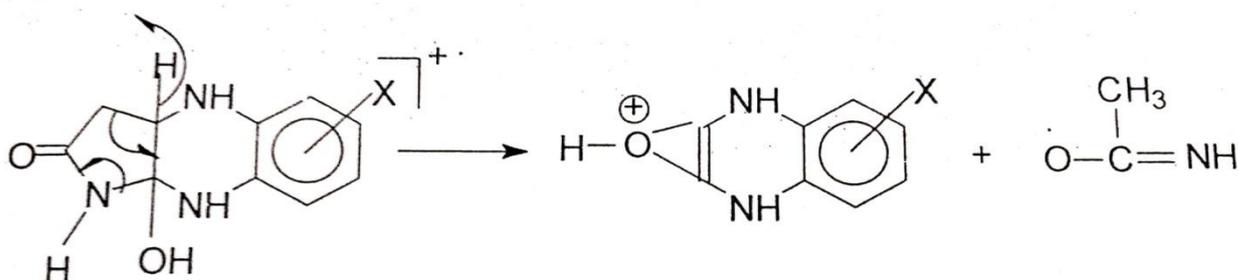
$$\underline{2} \text{ (X = H) ; m/e = 160 (46,673 \%)}$$

$$\underline{3} \text{ (X = CH}_3\text{) ; m/e = 147 (56,766 \%)}$$

$$\underline{4} \text{ (X = Cl) ; m/e = 194 (7,344)}$$

III.3.2 Ion de masse M-58

Le mécanisme conduisant à la formation du fragment ionique de masse M-58 pourrait être le suivant :

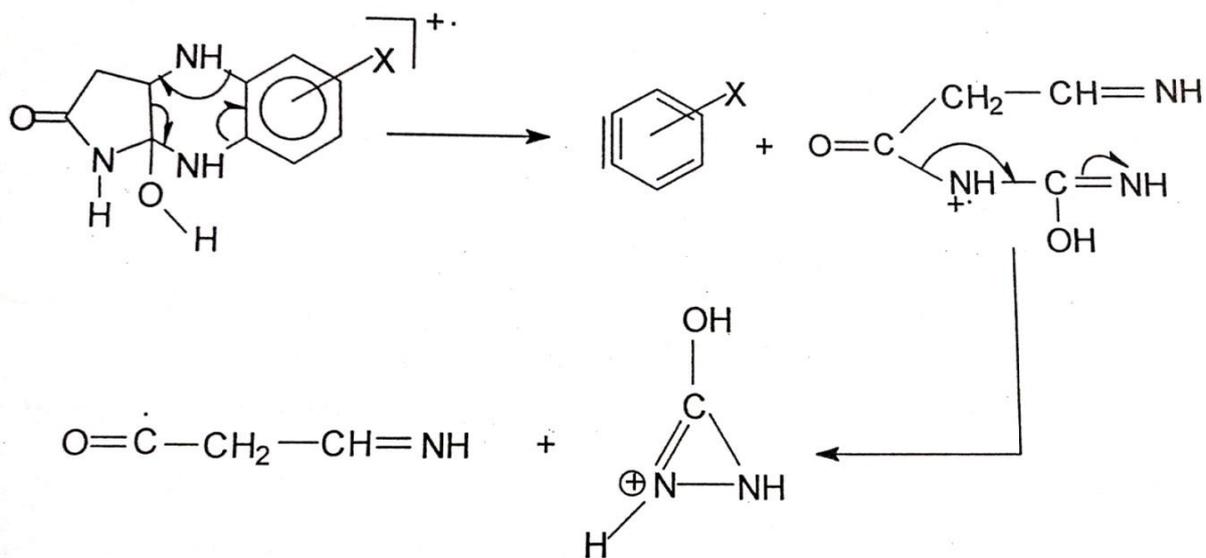


$$\text{(X=H) ; m/e = 147 (16,126 \%)}$$

$$\text{(X = CH}_3\text{) ; m/e = 161 (27,71 \%)}$$

III.3.3 Ion de masse M-146

Ce mécanisme met en jeu l'ouverture du cycle quinoxaline suivie d'un réarrangement.

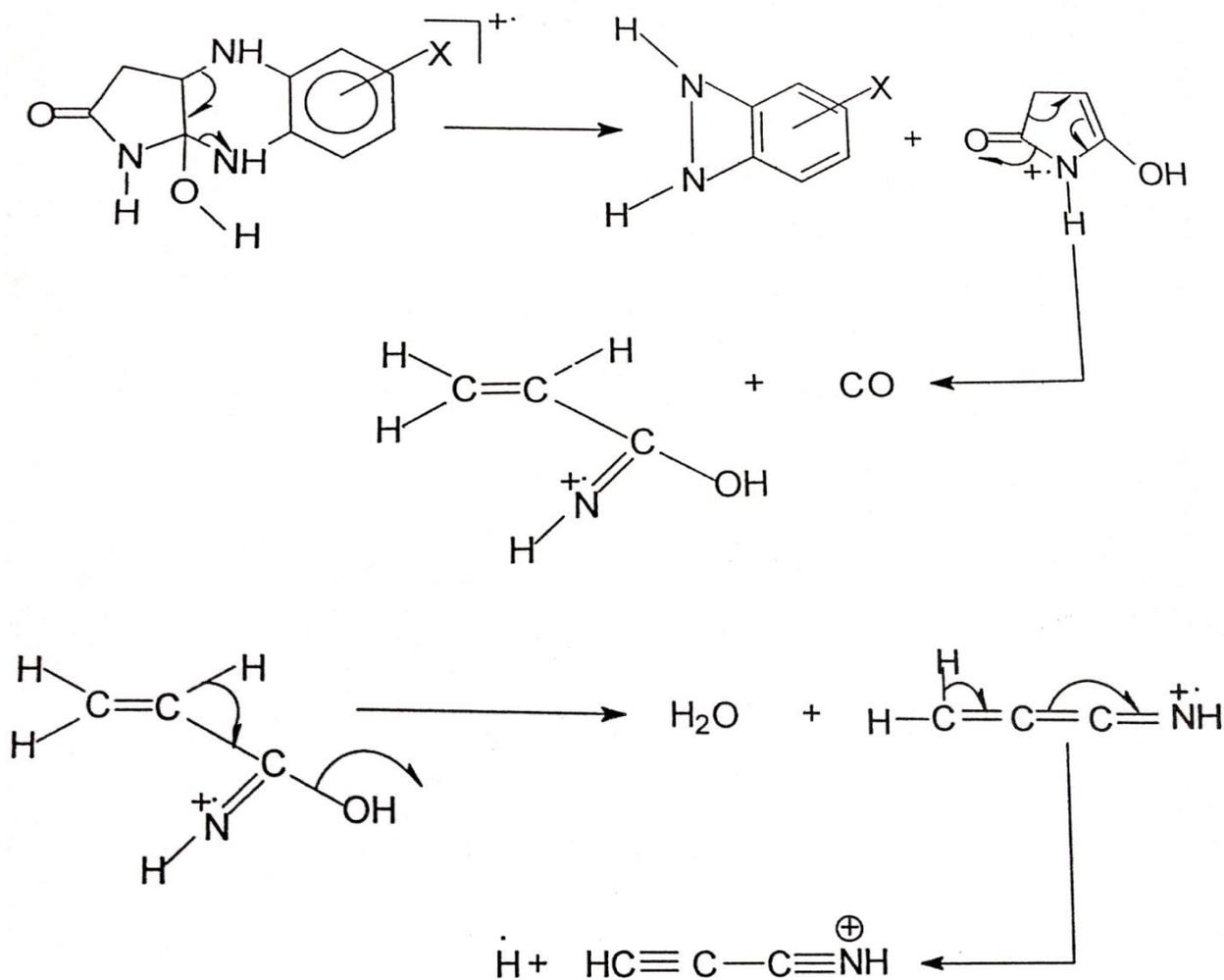


X = H ; m/e = 59 (15 ; 191 %)

X = CH₃ ; m/e = 59 (18,499 %)

III.3.4 Ion de masse M-153

Le mécanisme conduisant à la formation de ce fragment pourrait être le suivant :



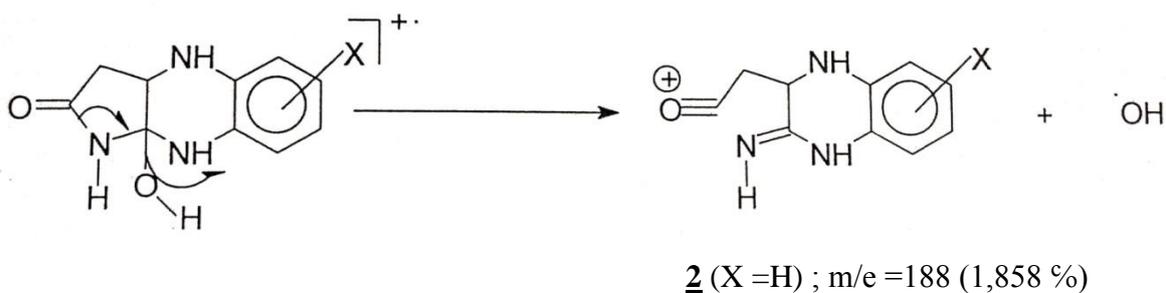
X = H ; m/e = 52 (8,802 %)

X = CH₃ ; m/e = 52 (7,389 %)

III.4 Fragmentations spécifiques au dérivé 2

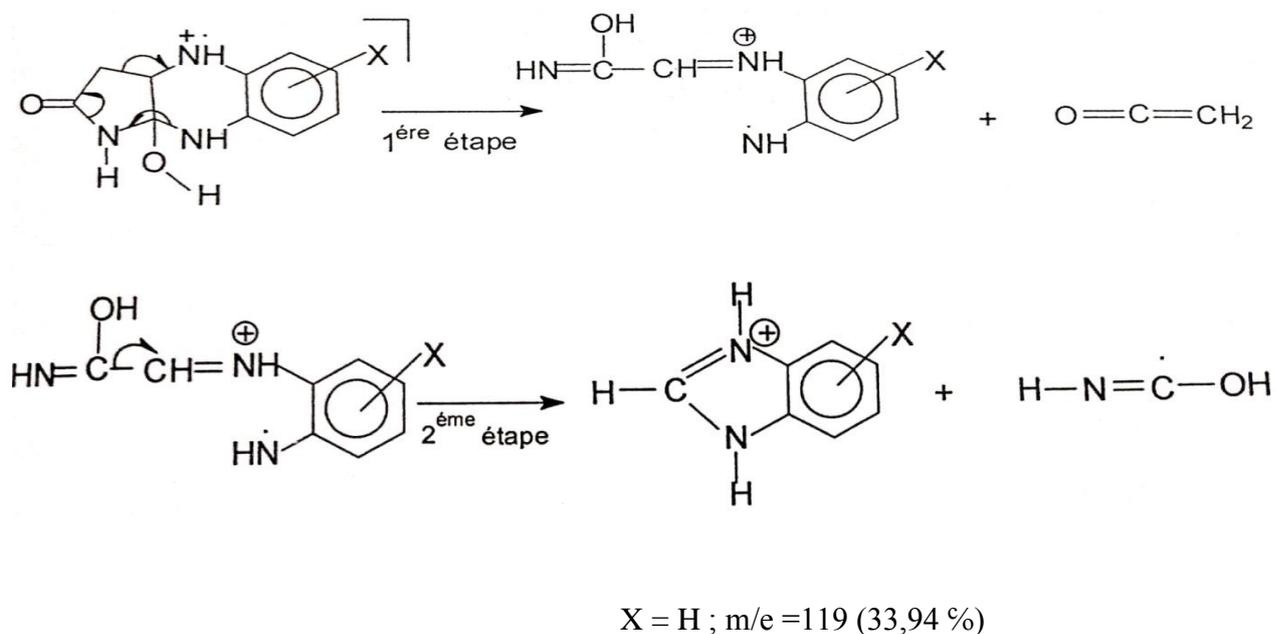
III.4.1 Ion de masse M-17

Ce pic correspond à une faible intensité, pour la formation de ce fragment nous proposons le mécanisme suivant:



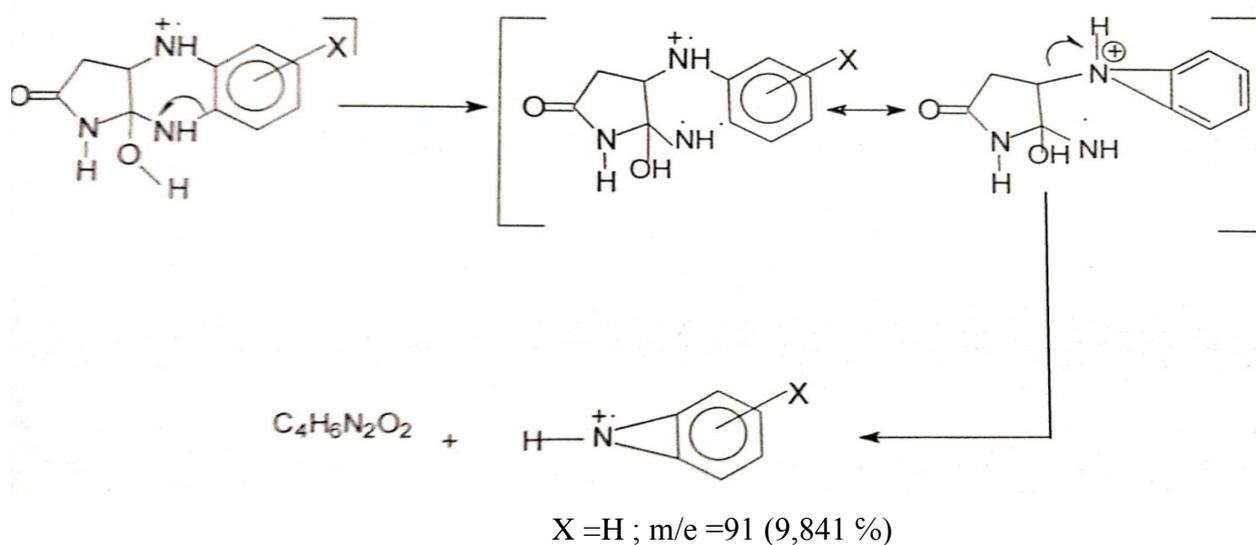
III.4.2 Ion de masse M-86

Le mécanisme conduisant à la formation du fragment ionique de masse M-86 conforme à celle de $C_7H_6N_2X^{1+}$. Impliquerait le passage par deux étapes :



III.4.3 Ion de masse M-114

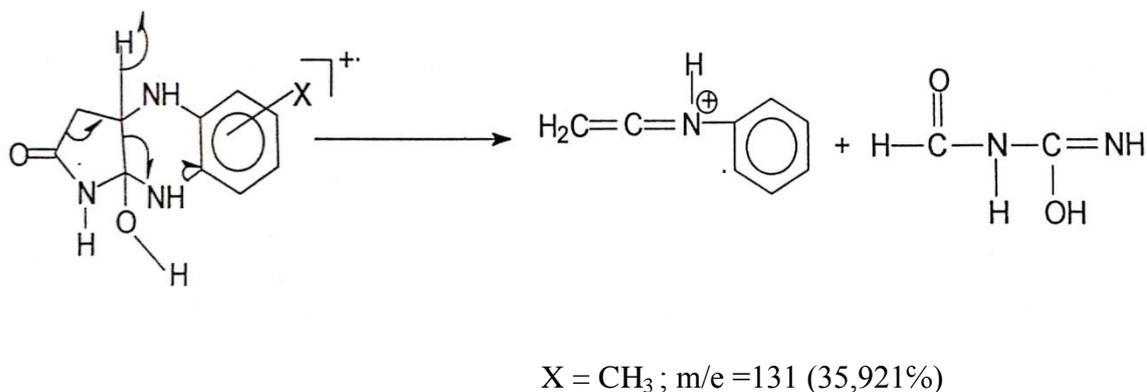
Le pic de masse 91 fait pensé à l'élimination d'une molécule dont la masse est égale à 114.



III.5 Fragmentations spécifiques au dérivé 3

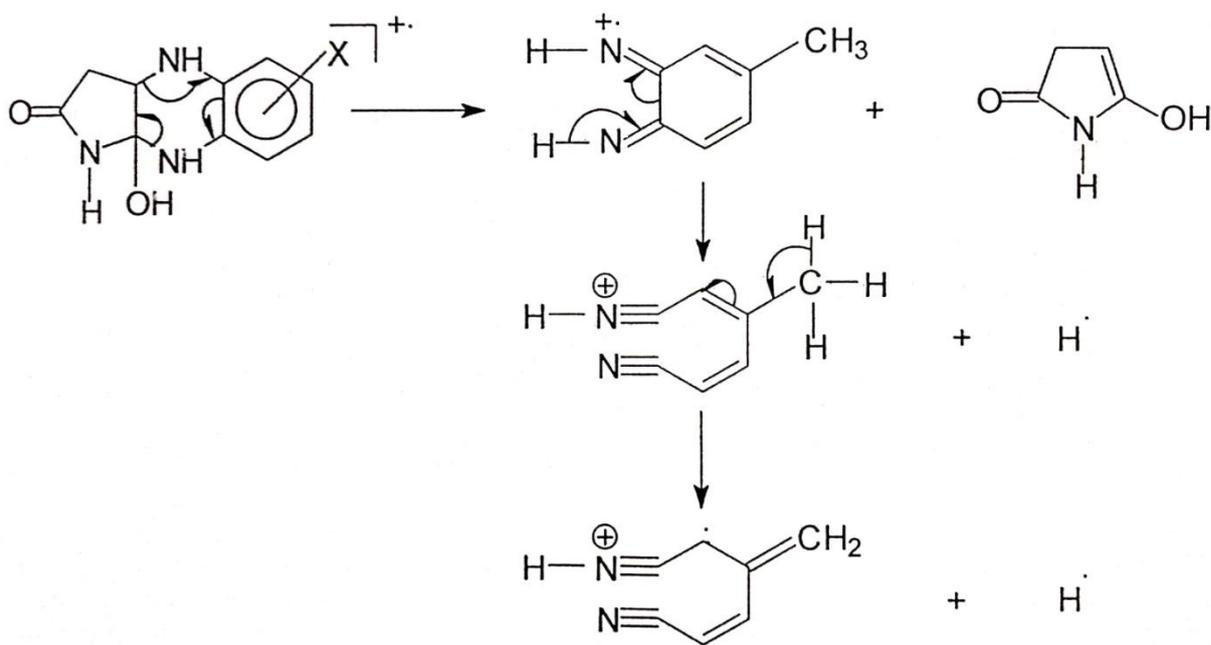
III.5.1 Ion de masse M-88

Le spectre de masse de notre produit montre un pic avec une intensité de 35,92 % à la masse 131, pour la formation de ce fragment nous proposons le mécanisme suivant :



III.5.2 Ion de masse M-101

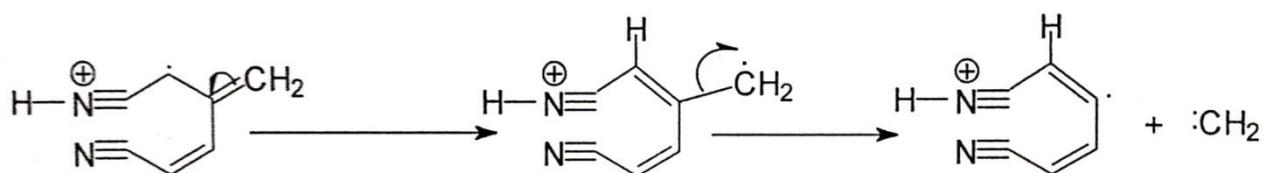
Pour aboutir au fragment ionique de formule $C_7H_6N_2^{1+}$. De masse M-101 = 118 trois étapes sont proposées :



X = CH₃; m/e = 118 (8,784 %)

III.5.3 Ion de masse M-115

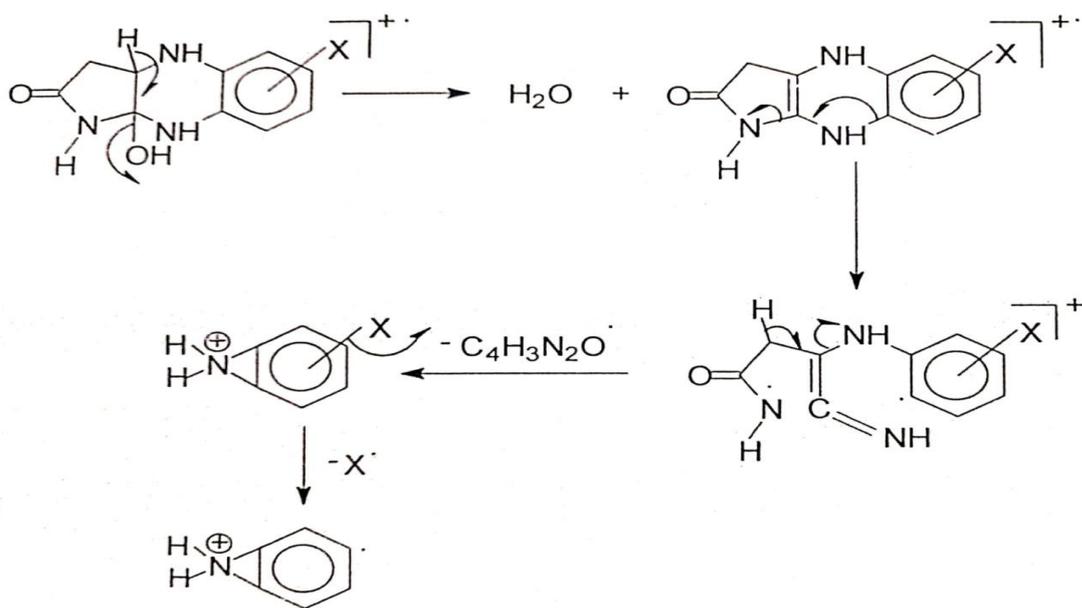
A partir de l'ion de masse 118 vu précédemment on peut aboutir au fragment ionique de formule $C_6H_4N_2^{1+}$.



X = CH₃; m/e = 104 (14,139 %)

III.5.4 Ion de masse M-128

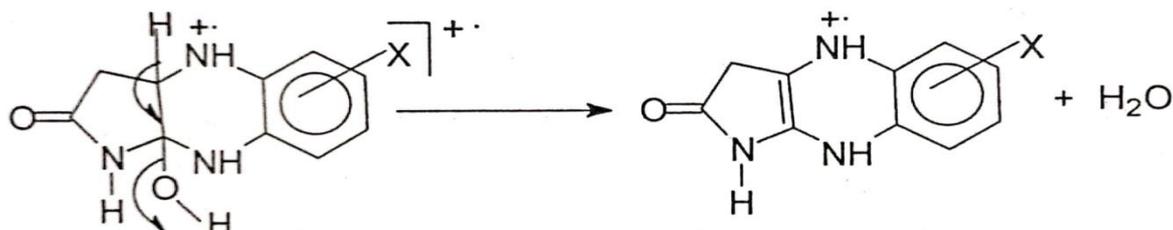
L'ion parent subit des fragmentations qui conduisent vraisemblablement à l'ion de masse $m/e = 91$ ci-dessous :



III.6 Fragmentations spécifiques au dérivé 4

III.6.1 Ion de masse M-18

Le mécanisme conduisant à la formation de cet ion implique le départ d'une molécule d'eau.

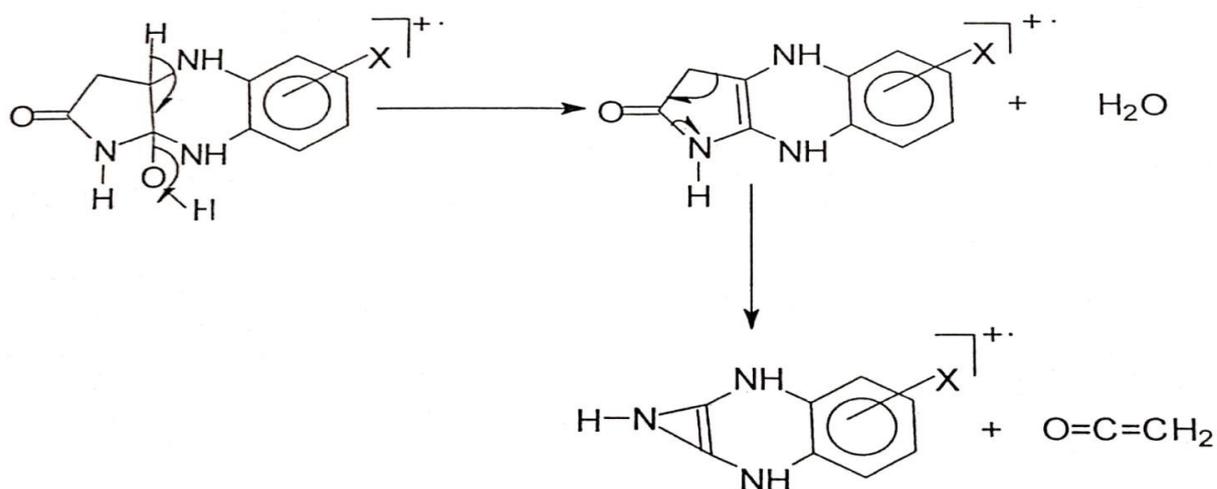


$$X = {}^{35}\text{Cl}; m/e = 221 (1,623 \%)$$

$$X = {}^{37}\text{Cl}; m/e = 223 (0,459 \%)$$

III.6.2 Ion de masse M-60

Le spectre de masse de notre composé montre un pic à la masse M-60, pour la formation de ce fragment, nous proposons le mécanisme suivant :

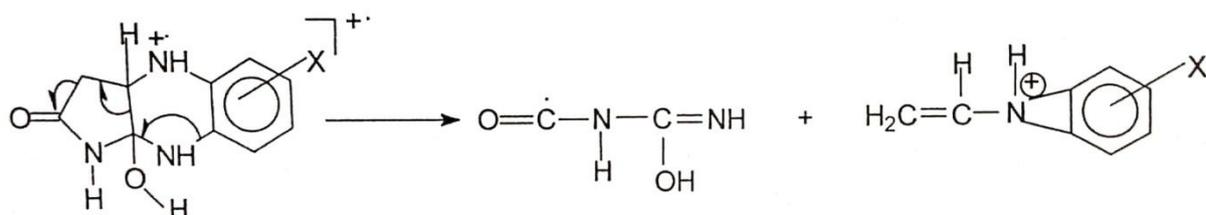


$$\text{X} = {}^{35}\text{Cl} ; m/e = 179 (6,184\%)$$

$$\text{X} = {}^{37}\text{Cl} ; m/e = 181 (4,430\%)$$

III.6.3 Ion de masse M-87

Le mécanisme conduisant à la formation du fragment ionique $\text{C}_8\text{H}_7\text{NCL}^+$ de masse M-87 impliquerait l'expulsion d'un radical de formule brute $\text{C}_2\text{H}_3\text{N}_2\text{O}_2^+$ à partir de l'ion moléculaire.

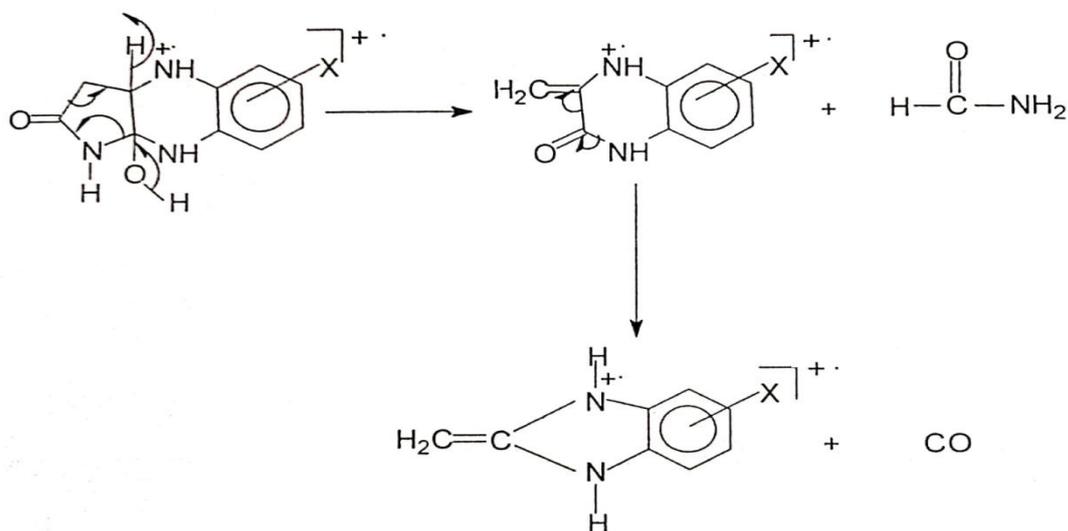


$$\text{X} = {}^{35}\text{Cl} ; m/e = 152 (12,476\%)$$

$$\text{X} = {}^{37}\text{Cl} ; m/e = 154 (3,875\%)$$

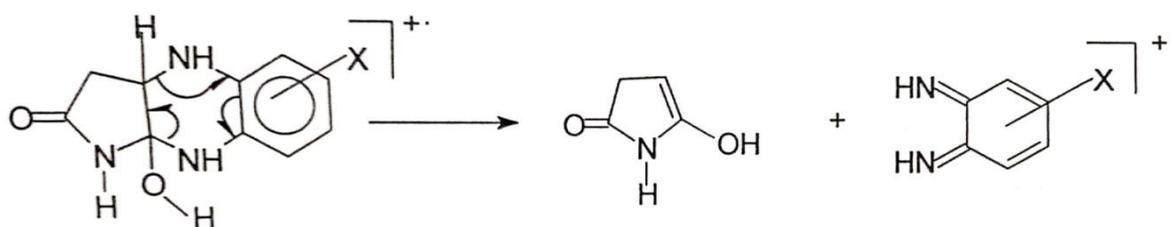
III.6.4 Ion de masse M-73

Le mécanisme conduisant à la de ce fragment implique le départ de deux molécules neutres.



III.6.5 Ion de masse M-97

Le mécanisme conduisant à la formation de ce fragment serait le suivant :



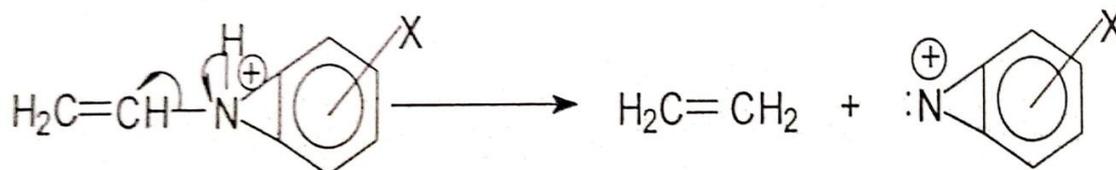
$$X = {}^{35}\text{Cl} ; m/e = 140 (1,089\%)$$

$$X = {}^{37}\text{Cl} ; m/e = 142 (31,549\%)$$

Ce fragment de $m/e = 140$ est accompagné du fragment $m/e = 142$ contenant l'isotope ${}^{37}\text{Cl}$. Ce dernier présente une intensité de 31,549 % et est donc relativement stable.

III.6.6 Ion de masse M-115

A partir de l'ion $C_8H_7NCl |^+$ vu précédemment, un autre départ d'un fragment de masse 28 est possible conduisant au fragment ionique de formule $C_6H_3NCl |^+$.

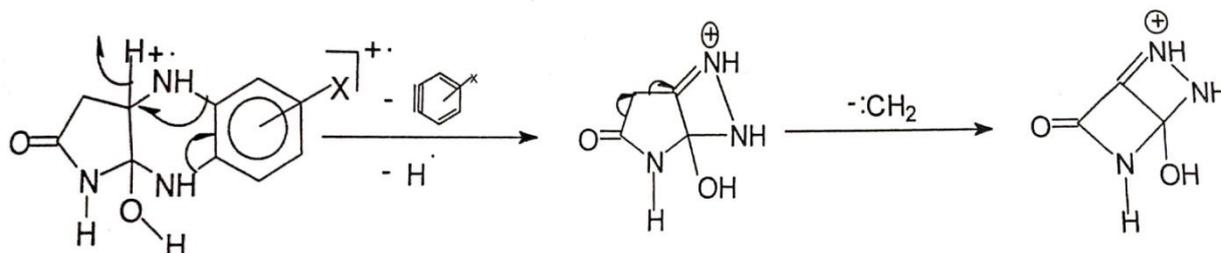


$X = ^{35}Cl$; $m/e=124$ (10,773%)

$X = ^{37}Cl$; $m/e=126$ (5,934%)

III.6.7 Ion de masse M-125

Le spectre de masse de notre composé montre un pic à la masse 114, pour la formation de ce fragment nous proposons le mécanisme suivant :

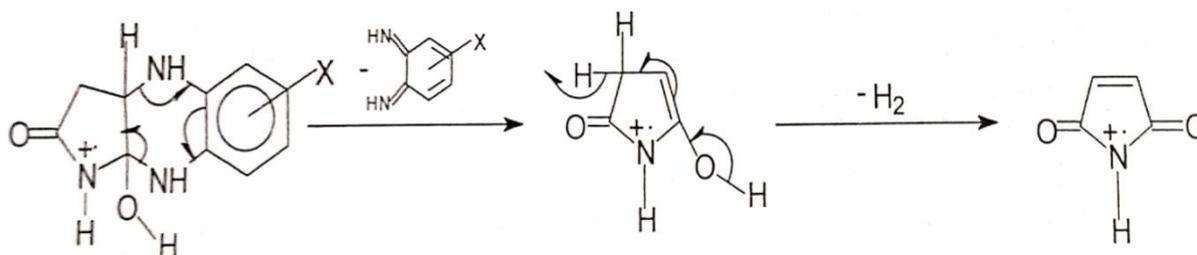


$X = ^{35}Cl$; $m/e=114$ (13,522%)

$X = ^{37}Cl$; $m/e=116$ (5,774%)

III.6.8 Ion de masse M-142

Le pic qui correspond au fragment $C_4H_3O_2N^+$ Est observé à la masse $M-124 = 97$ avec une intensité de 31.909 %, cette intensité élevée s'explique par la formation de l'ion maleimide stable.

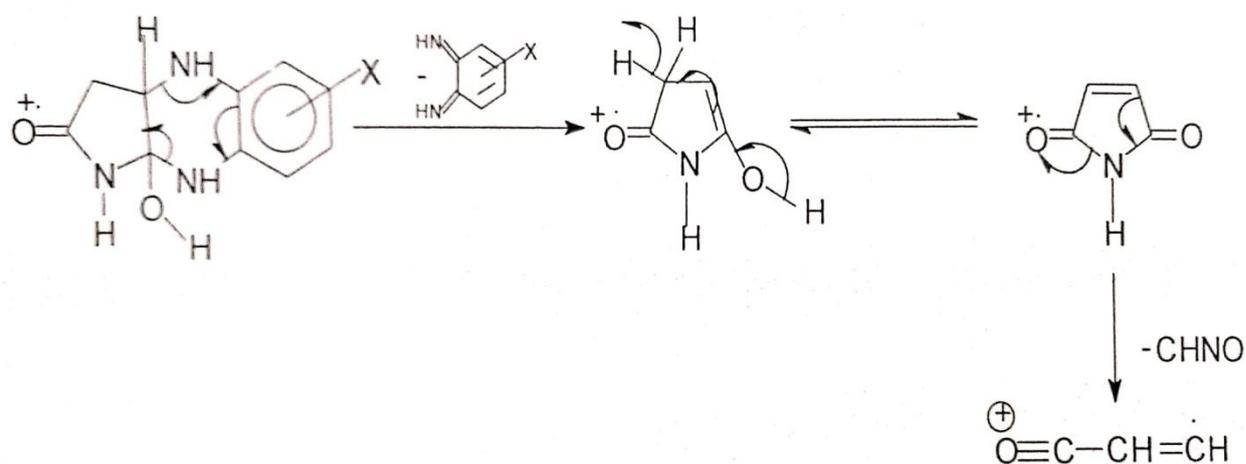


$X = {}^{35}\text{Cl}$; $m/e=97$ (31,909%)

$X = {}^{37}\text{Cl}$; $m/e=99$ (5,934%)

III.6.9 Ion de masse M-185

Le mécanisme de ce fragment se déroule comme suit :



$X = {}^{35}\text{Cl}$; $m/e=54$ (34,218%)

$X = {}^{37}\text{Cl}$; $m/e=56$ (4,925%)

Partie expérimentale

Partie expérimentale

Dans cette partie, nous allons nous intéresser à la synthèse de maléimide et l'o-phénylènediamine avec différents substituant, Les réactions sont effectuées en milieu acide.

1. Présentation du matériel utilisé :

- Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés à 300 MHz, sur un appareil Bruker AC 400.

Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) ou le diméthylsulfoxyde deutérié (DMSO-d_6) avec comme référence interne, le tétraméthylsilane (TMS).

- Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage (J) en Hertz (Hz). Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes :

S= singulet, d= doublet, t= triplet, m= multiple.

- Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 50 MHz dans le mode d'Echo spin J-modulé, à l'aide d'un appareil Bruker DPX 250.

Les produits ont été analysés dans chloroforme deutérié (CDCl_3) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO-d_6) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS).

- Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV ou par ionisation chimique positive en mode FAB (Fast Atome Bombardement i.e. Ionisation par Bombardement par des Atomes Accélérés).
- Les points de fusions ont été mesurés sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C, préalablement étalonné et ne sont pas corrigée.
- Les gouttes sont prises au moyen d'une pipette pasteur.

2. Produits chimiques utilisés

Tous les produits chimiques commerciaux et les solvants organiques ont été employés sans aucune purification ni distillation.

3. Synthèse de la 9a-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b]quinoxalin-2-one : 2

Dans 20 ml d'éthanol, on mélange 0,97g (0,01 mole) de maleimide et 1,08g (0,01 mole) de l'orthophénylènediamine. On laisse sous agitation et à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration sous vide, on récupère un solide marron qui a été recristallisé dans l'éthanol.

Rdt (%) = 68

F (°C) = 250



4. Synthèse de la 9a-hydroxy-6-méthyl-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalin-2-one : 3

Dans 20 ml d'éthanol, on dissout 0,97g (0,01 mole) de maleimide et 1,22g (0,01 mole) de 3,4-diaminotoluène. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 heures. Après filtration sous vide, On récupère un solide qui a été recristallisé dans l'éthanol.

Rdt (%) = 70

F (°C) = 260



5. Synthèse de 6-chloro-9a-hydroxy-2,3,3a,4,9,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[2,3-b] quinoxalin-2-one : 4

Dans 20 ml d'éthanol, on fait réagir 0,97g (0,01 mole) de maleimide avec 1,42g (0,01 mole) de 4-chloro-1,2-phénylènediamine. On laisse sous agitation et à température ambiante pendant 3 jours. Après évaporation du solvant, le produit obtenu est traité à l'éther, puis recristallisé dans l'éthanol.

Rdt (%) = 60

F (°C) = 180-185



BIBLIOGRAFIE

- [1]. Plancher et cattadore. Atti. Accad. Lincei. Vol. (13), pp.489, **(1904)**.
- [2]. D.Landman, Dev. Reint. Plast, Vol. (5), 39, **(1986)**.
- [3].D. Kumar, G.M. Fohlen, J. A. J. Packer.Polym. Sci. Polym. Chem. Vol. (21), 245,**(1983)**.
- [4]. R. F.Goddy,D. A.Delker, Anal. Chem. **(1960)**.
- [5].A. Ali El Emam, A. Mohamed. Moustafa, M.Hassan. Eisa, and M. Mohamed. El Kerdawy, Heterocycles, Vol. (24), 4, **(1986)**.
- [6].L. Hammal, Mémoire de Magister, U. S. T. H. B. Alger, **(1995)**.
- [7]. G. W. H. Cheeseman and E. S. G. Werstiuk, Adv. Heterocycles, Chem. Vol. (22), pp. 376-431, **(1978)**.
- [8]. N.Sato, Incomprehensive Heterocyclic Chemistry II ; A. R. Katritzky, C. W. Rees, E. F.V. Scriven, Eds. Pergamon, Oxford, Vol. (6), pp. 223-278,**(1996)**.
- [9]. Y. Ura, G. Sakata, K. Makino, Y. Kawamura, T.Ikai and Y. Kawamura, Ger. Offen, 3004770, 1980, Chem. Abstr. Vol. (94), 103421h, **(1981)**.
- [10]. W. C. Lumma, J. R,R. D. Hartman,W. S. Sarri, E. L. Engelhardt, V. J. Lotti and C.A. Stone, J. Med. Chem. Vol. (24), pp. 93, **(1981)**.
- [11]. Bernard Loev, John. H. Musser, Richard. E. Brown, Howard. Jones, Robert Kahen, Fu . Chih. Huang, Atul . Khandwala, Paula Sonnino-Goldman, and Mitchell J. Leibowitz, J. Med. Chem. Vol. (28), pp. 363-366, **(1985)**.
- [12]. A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F. J. Freyand, B. M. Frey, Tetrahedron letters, Vol. (40), pp. 6511-6513, **(2001)**.
- [13]. Kenzi Makino, Gozyosakata, and Katsushi Morimoto, Heterocycles, Vol. (23), 8, **(1985)**.
- [14].I. R. Dix, J. R. Ebden, N. J. Flint, P. Hodge, O. Dell, Polym. J. Vol. (31), pp. 647, **(1995)**.
- [15]. J. V. J. Crivello, Polym. Sci. Polym. Chem. Vol. (11), pp. 1185, **(1973)**.

- [16]. J. L. Hopewell, D. J. T. Hill, A. K. Whittaker, Polymer accompanying paper.
- [17]. Johrana, G. A. George, Polymer, Vol. (33), pp. 26679, 1992.
- [18]. W. Baker and W. D. Ollis, Quart Rev. Vol. (11), 15, (1957).
- [19]. All New Compounds reported herein gave satisfactory spectral and analytical results, Heterocycles, Vol. (23), 10, (1985).
- [20]. F. M. Abdel Galil, B. Y. Riad, S. M. Sherif and M. H. Elnagdi, Chem. Lett, pp. 1123, (1982).
- [21]. F. M. Abdel Galil, S. M. Sherif and M. H. Elnagdi, Heterocycles, Vol. (24), 12, pp. 2023, (1986).
- [22]. M. G. B. Drew, L. M. Harwood, D. W. Price, M. S. Choi, G. Pari, Tetrahedron Lett. Vol. (41), pp. 5077-5081, (2000).
- [23]. a- A. Rastelli, R. Gandoeli, M. S. J Amade, Org. Chem. Vol. (63), pp. 7425-7436, (1998).
- b- Sa. M. D., H. I. Lizo, W. S. Chung, S. Y. J. Chung, Org. Chem, Vol. (64), pp. 6710, (1999).
- [24]. Sami. S. Ghabrial and Hussein. H. Moharram, Heterocycles, Vol. (23), 5, (1985).
- [25]. W. E. Kirkpatrick, T. Okake, I. W. Hellyard, R. K. Robins, A. T. Dren and T. Novinson, J. Med. Chem, Vol. (20), pp. 386, (1977).
- [26]. S. M. Hecht, D. Werner, D.D. Traficante, M. Sundralinga, P. Prusiner and T. Sakurai, J. Org. Chem. Vol. (40), pp. 1815, (1975).
- [27]. R. J. W. Gremlyn, Internat. Pest. Control, Vol. (13), 12, (1971).
- [28]. S. Rich, « Fungicidal Chemistry » in Plant Pathology, Eds. J. G. Horsfall and A. Diamond, Vol. (2) Academic Press ; New York, pp. 588, (1960).
- [29]. A. Takamizawa et S. Hayashi, Jpn. Patent, pp. 267465, (1962).
- [30]. H. Reimlinger, E. De Ruiter et M. A. Peiren, Chem., Ber., 104, pp. 3961, (1971).
- [31]. D. Beck and K. Schenker. Helv. Chim. Acta., Vol. (51), pp. 260-261, (1968).
- [32]. U. C. Yoon, D. U. Kim, C. W. Lee, Y. S. Choi, Y. J. Lee, H. L. Ammon P. S. J. Am. Chem. Soc., Vol. (117), pp. 2698, (1995).

- [33]. O. Mitsunobo, *Synthesis*, Vol. (1), (1981).
- [34]. D. H. Rich, B. Gegellscen, A. Tong, A. Cheung, C. K. J. Buckner, *Med. Chem.*, Vol. (18), pp. 1004, (1975).
- [35]. G. O. Schenck, W. Hartmann, S. P. Mannsfeld, W. Metzner, Krauch, *Chem. Ber.*, Vol. (95), pp. 1642, (1962).
- [36]. a- J. L. Broker, E. Elesterowics, A. J. Belk, K. N. J. Houk, *Am. Chem. Soc.*, Vol. (117), pp. 1847-1848, (1995)
- b- D. Andwer, D. J. Mastinags, A. C. J. Weedon, *Am. Chem. Soc.*, Vol. (116), pp. 10870-10882, T. Suishu, T. Shimo, K. Somekawa, *Tetrahedron*, Vol. (53), pp. 3545-3556, (1997).
- [37]. Q. N. Porter, J. Baldas, *masse spectroscopy of heterocyclic compounds.*

Conclusion Générale

Au cours de ce travail ou sont associées constamment synthèses et analyses spectrale, nous pensons avoir atteint un certain nombre d'objectifs puisque l'ensemble de nos synthèses a été mené à terme et les produits finaux ont vu leurs éléments structuraux clairement précisés grâce à une étude spectroscopique complète.

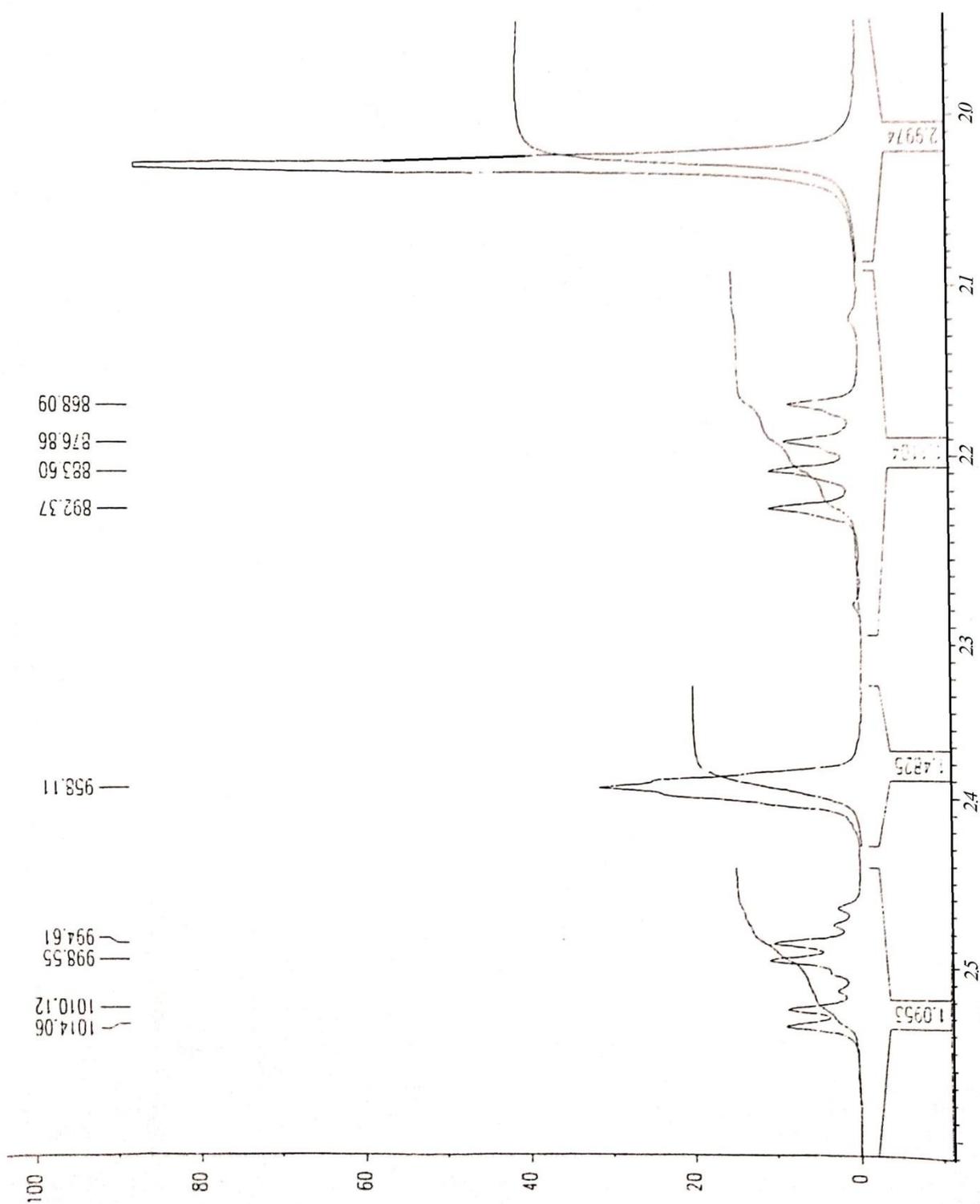
Le travail que nous avons effectué nous a permis d'isoler, dans des conditions simples, un certain nombre d'hétérocycles fonctionnalisés de la famille des quinoxalines. Ces dérivés sont obtenus par action de diamines aromatiques substituées sur la maleimide.

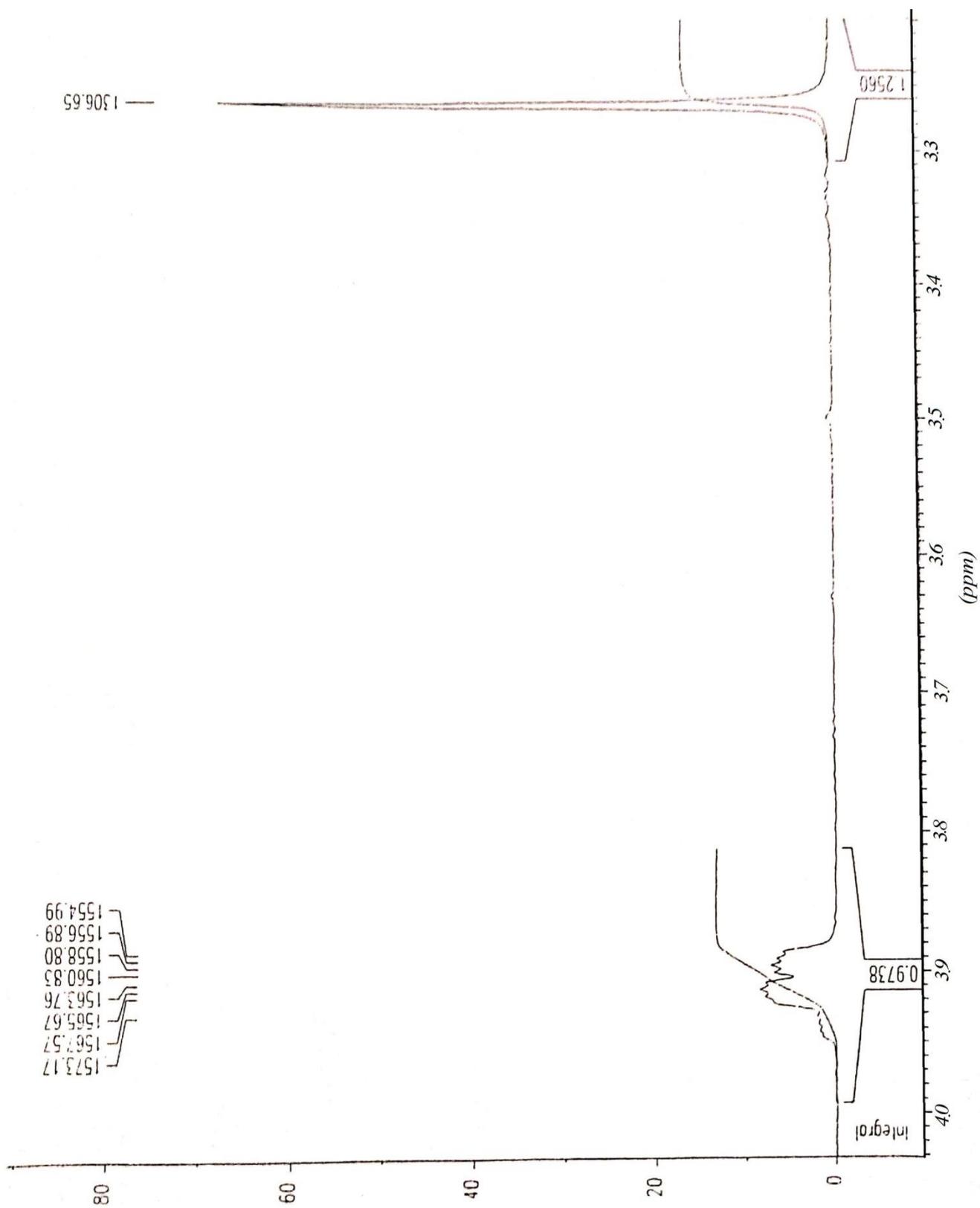
Le mécanisme réactionnel des différentes transformations a été à chaque fois étudié et précisé.

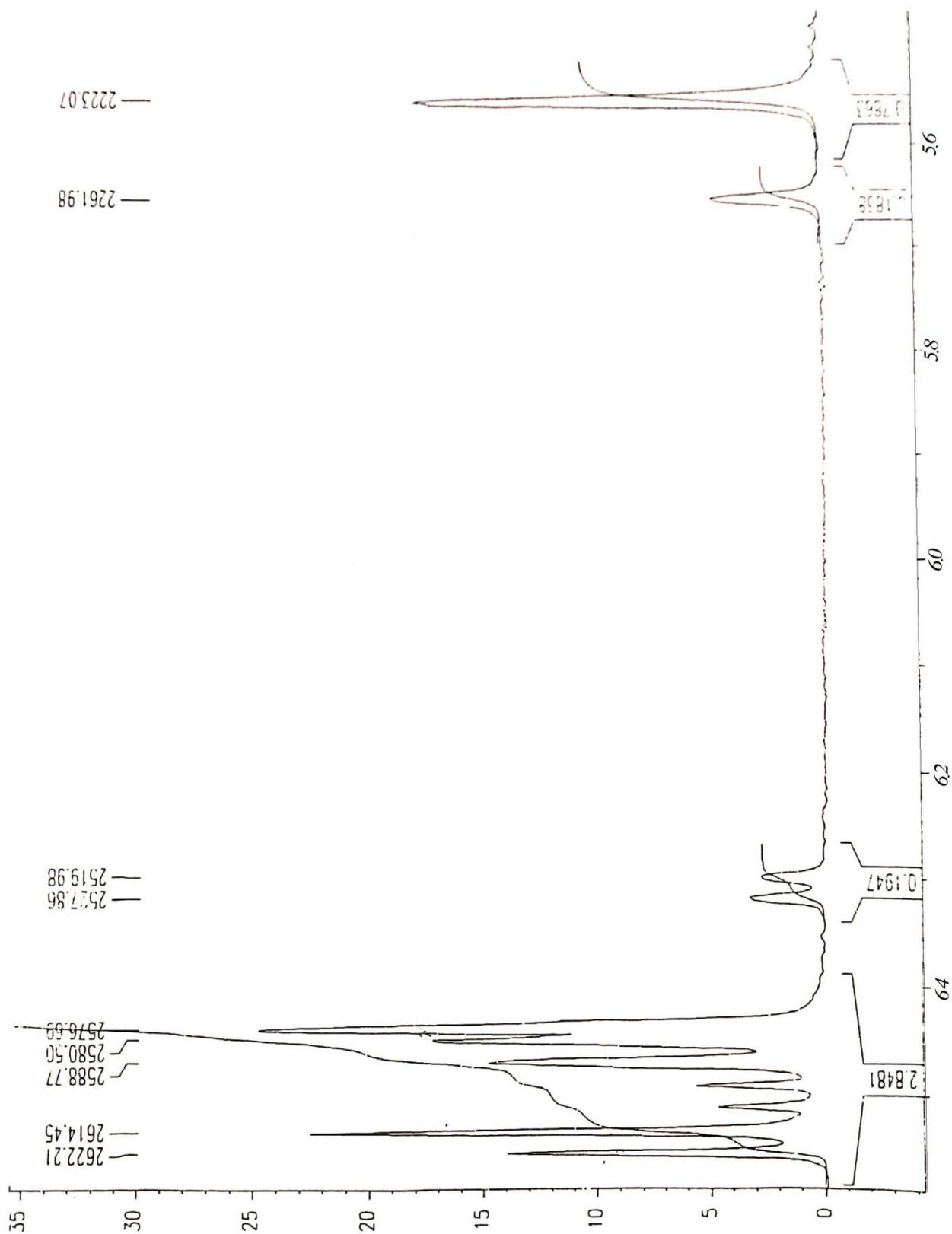
Les produits synthétisés ont fait l'objet d'une étude spectroscopique complète ; ce qui a permis d'établir la structure moléculaire de chaque composé.

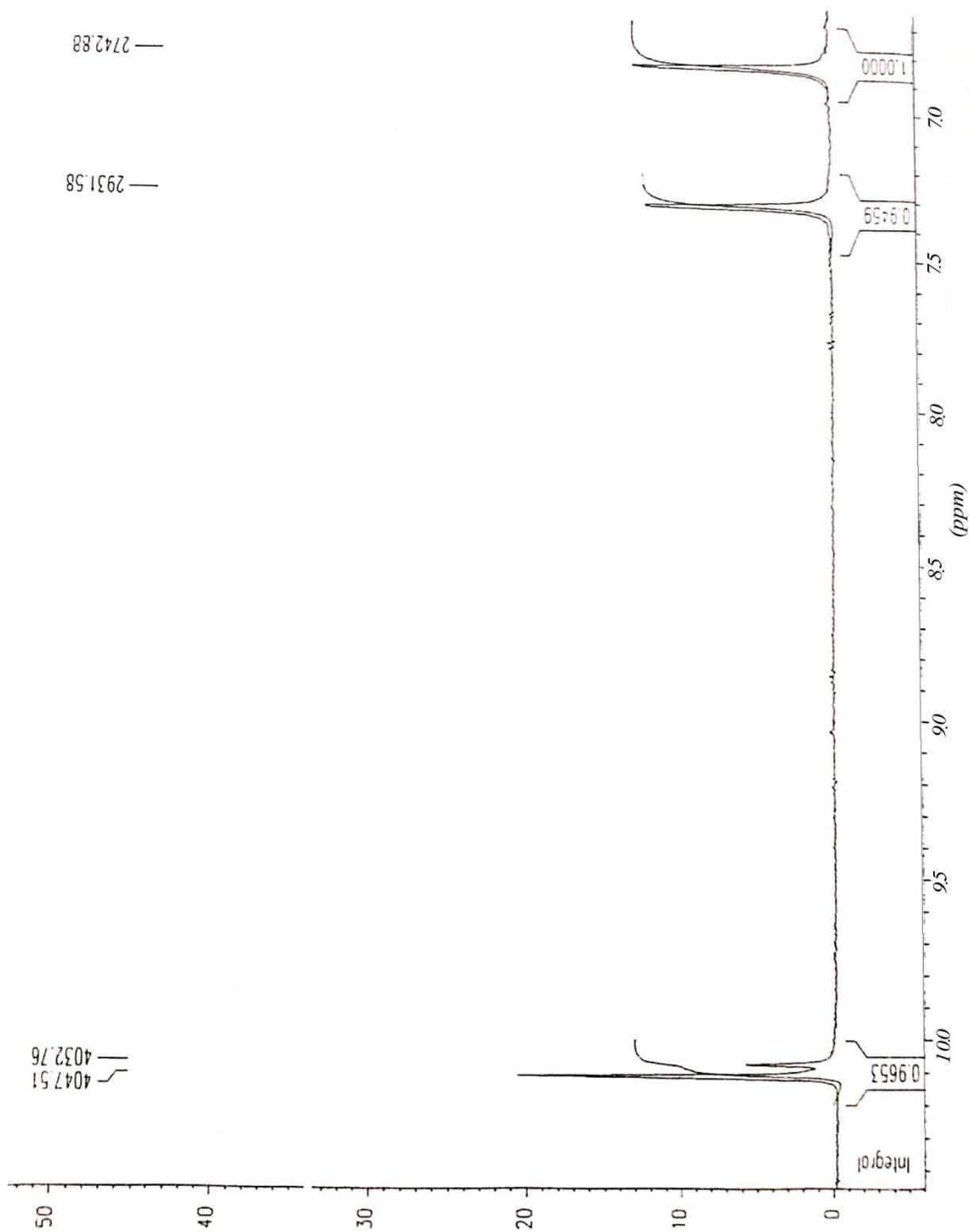
De par la nature polyfonctionnelle de ces dérivés, ils présentent une réactivité potentielle évidente. Ils serviront certainement de matière première à notre travail ultérieur en particulier dans la recherche de nouvelles molécules par réactions d'hétérocyclisation.

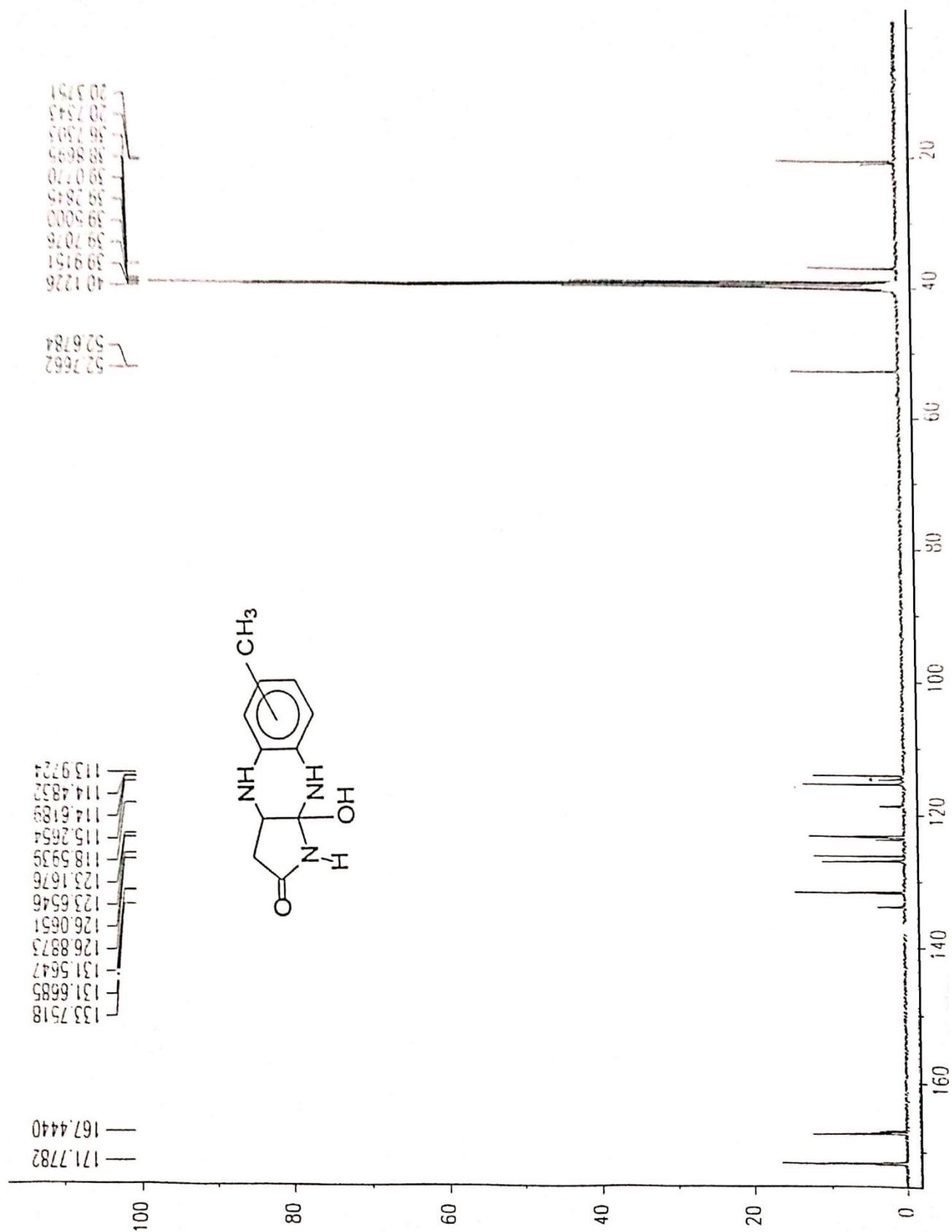
Annexes

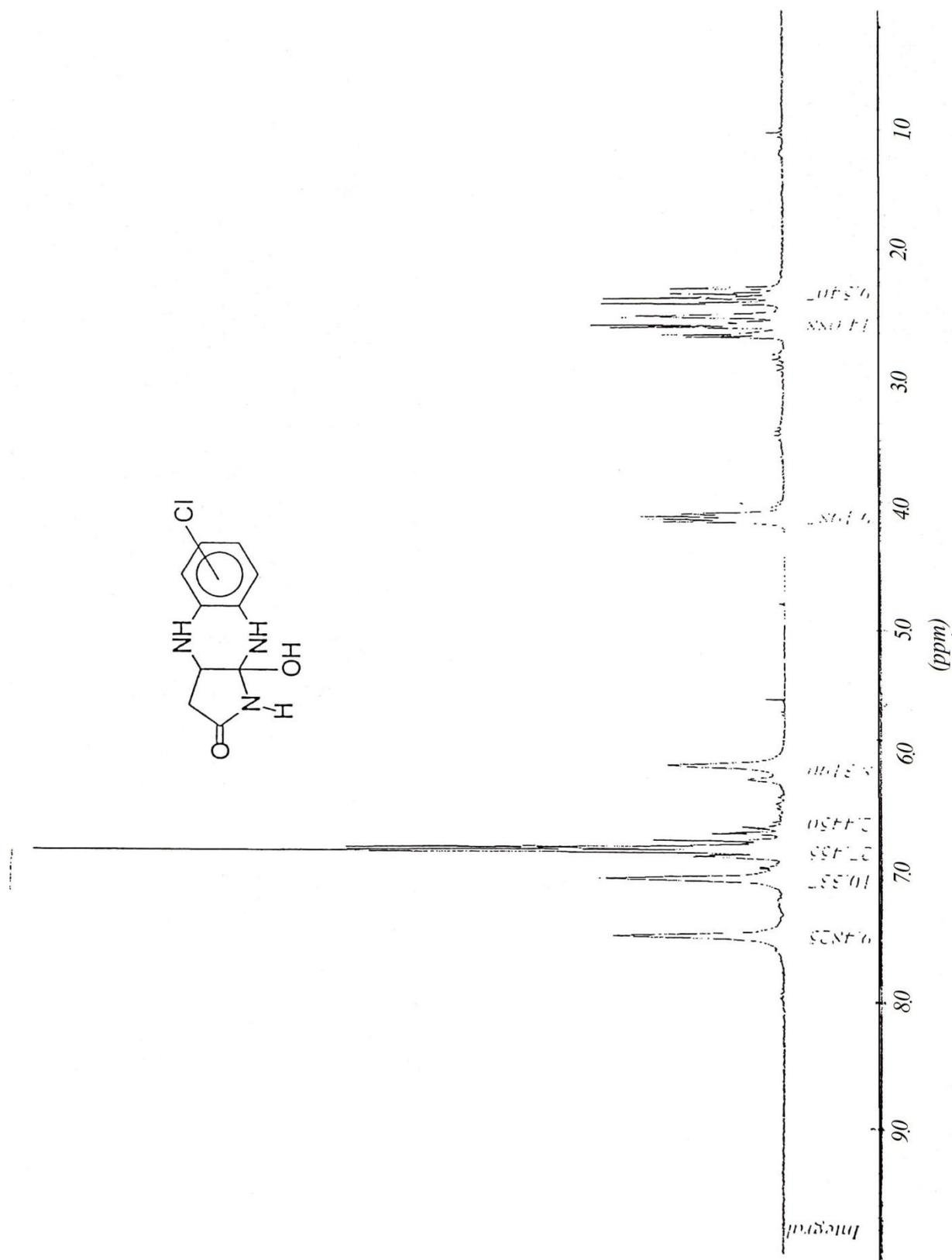
Suite du spectre RMN ^1H du composé **3**

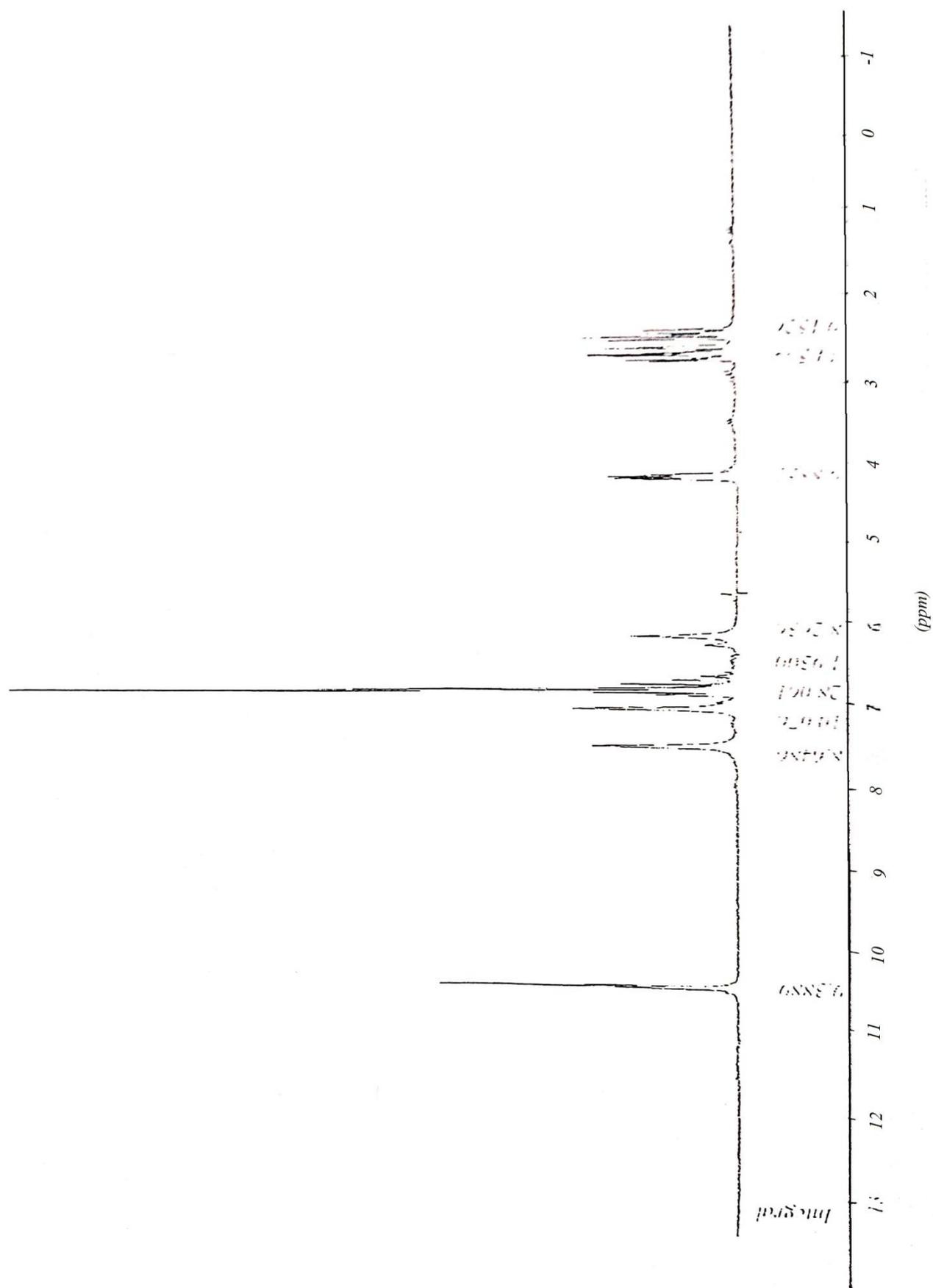
Suite du spectre RMN ^1H du composé 3

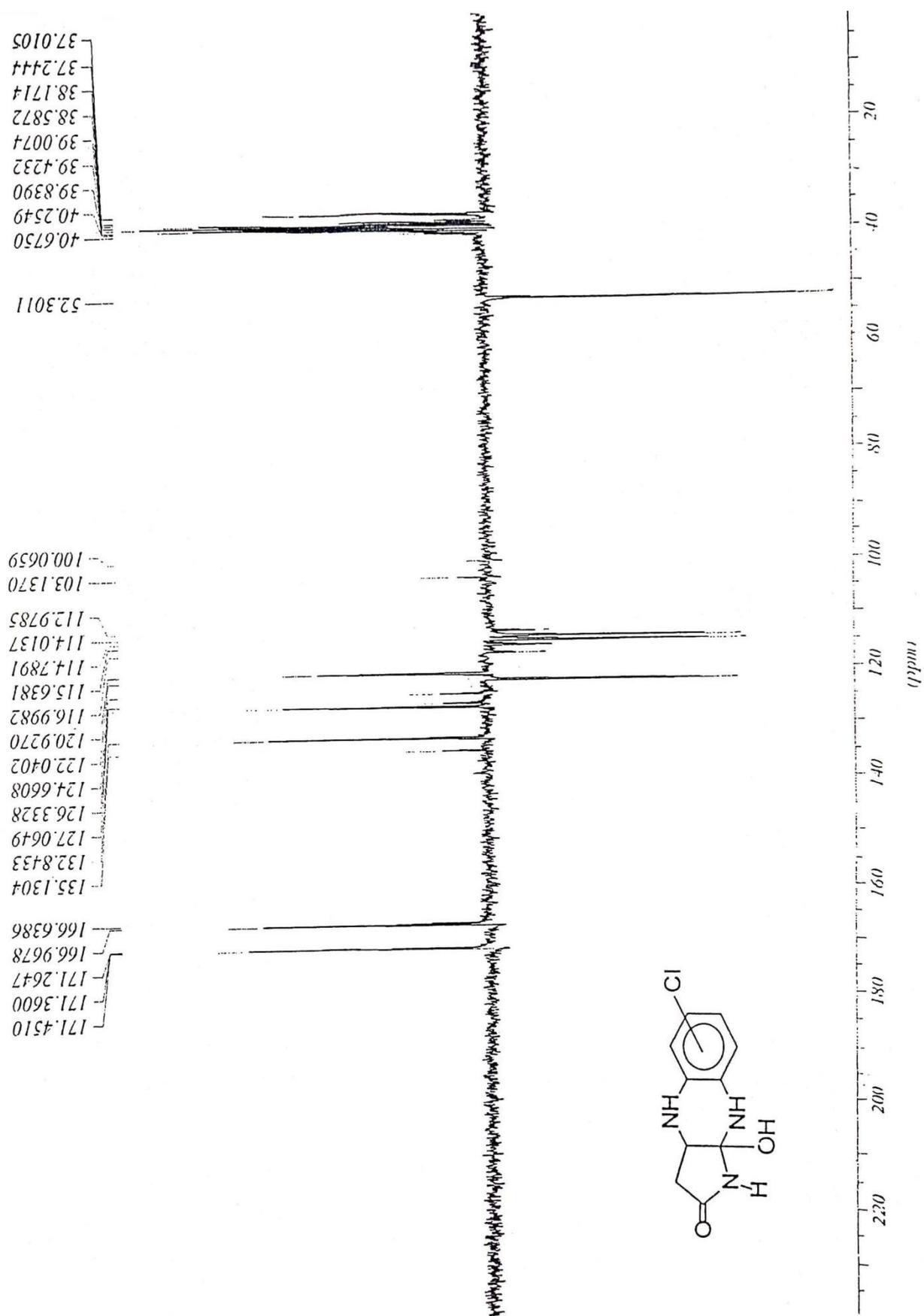
Suite du spectre RMN ^1H du composé 3

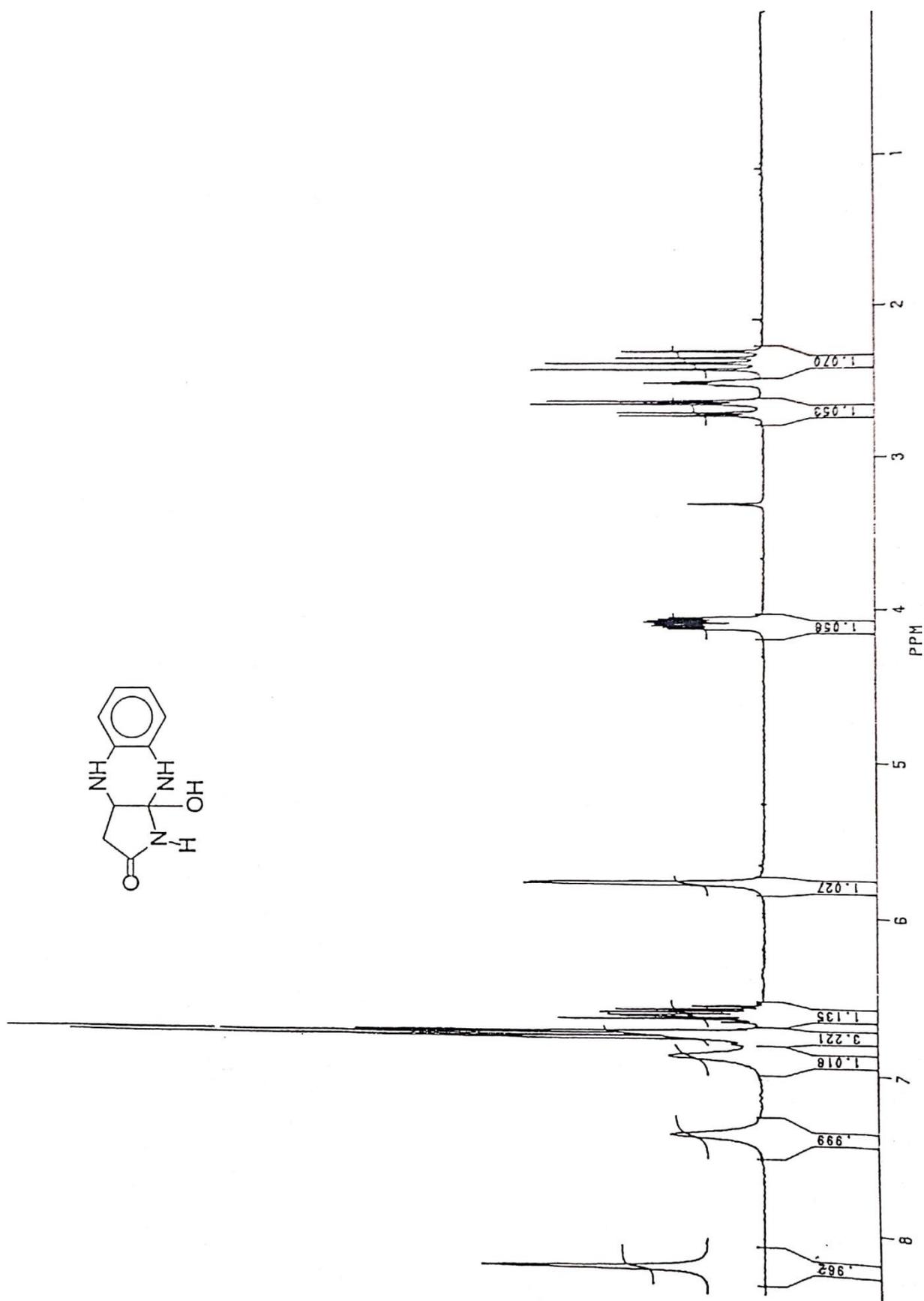
Suite du spectre RMN ^1H du composé 3

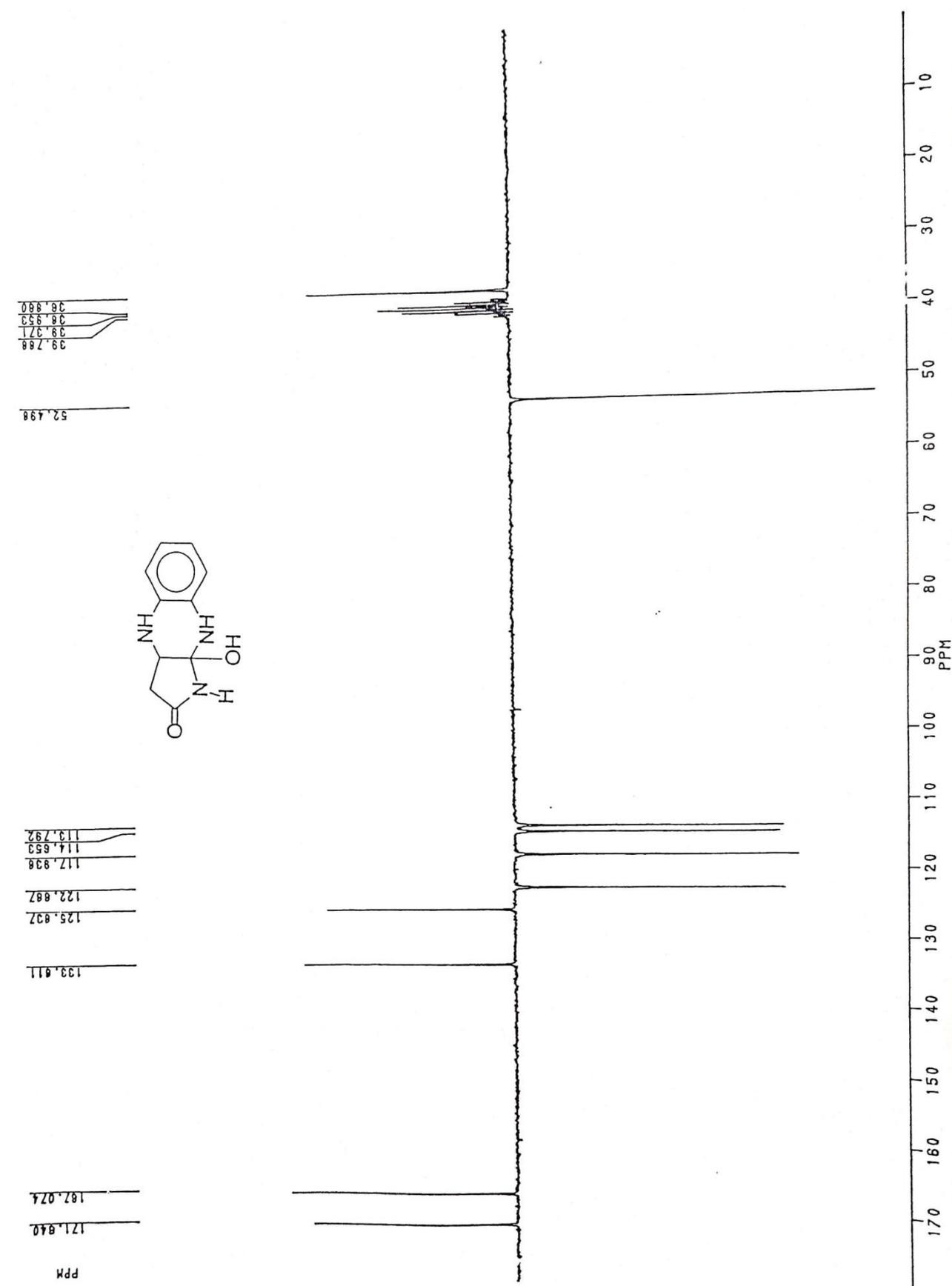
Spectre RMN ^{13}C découplé dans le DMSO-d₆ à 200MHz du composé 3

Spectre RMN ^1H dans le DMSO_{d_6} à 200 MHz du composé **4**

Suite du spectre RMN 1H du composé 4

Spectre RM N ^{13}C en J-modulé dans le DMSO_{d_6} à 200 MHz du composé **4**

Spectre RMN ^1H dans le DMSO_{d_6} à 200MHz du composé 2

Spectre RM N ^{13}C en J-modulé dans le DMSO_{d6} à 200 MHz du composé 2

Spectre RMN ^1H dans le DMSO-d_6 à 200 MHz du composé **3**