

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
FACULTE DE CHIMIE



Thèse

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

En : **CHIMIE**

Spécialité : **Chimie Organique Appliquée**

Par : **Bouaziz Omar**

Sujet :

***OBTENTION ET CARACTERISATION DES MOLECULES
HETEROCYCLIQUES A PARTIR DE MOTIFS COMMERCIAUX
ET NATURELS***

Soutenue publiquement le 05 Décembre 2015 devant le jury composé de :

M/ BRAHIMI Meziane	Professeur	(USTHB)	Président du jury
M^r. AMARI Mohamed	Maitre de conférences-A	(USTHB)	Directeur de thèse
M/ LAHRACH Mokhtar	Professeur	(U-Djelfa)	Examineur
M/ CHERITI Abdelakrim	Professeur	(U-Bachar)	Examineur
M/ TOUATI Abdelkader	Professeur	(ENS-Kouba)	Examineur
M/ RACHEDI Yahia	Professeur	(USTHB)	Examineur
M^{lle}/ BADACHE Leila	Professeur	(USTHB)	Invitée

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique et de substances naturelles **COSNA** de l'université de Djelfa (**UZAD**) dirigé par Monsieur le Professeur **M.B. Lahrach**.

Un grand merci, est adressé à mon directeur de Thèse, **Monsieur Amari Mohamed**, MCA à l'USTHB pour m'avoir encadré et soutenu durant ces années. Ainsi de m'avoir fait partager ses connaissances sur la synthèse des hétérocycles, et pour les conseils et suggestions dont il m'a fait profiter tout au long de ce travail.

Je remercie très sincèrement les membres du jury d'avoir accepté de lire et d'estimer ce travail. A ce titre, Je remercie vivement Monsieur le Professeur. **Brahimi. M** pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury. Que Messieurs **Lahrach. M.B** Professeur à l'université de Djelfa, **Touati. A.E.K** Professeur à l'E.N.S de Kouba, **Cheriti. A.E.K** Professeur à l'université de Bachar trouvent ici ma considération, pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer mon travail.

Je n'oublie pas non plus Monsieur. **Rachedi Yahia** Professeur à l'USTHB, d'avoir examiné mon mémoire de Magister et de continuer à me faire l'honneur en examinant cette fois-ci le présent travail de mon Doctorat.

Je remercie également Madame. **Badache Leila** Professeur à l'U.S.T.H.B, de m'avoir honoré de sa présence dans ce jury.

Monsieur le Professeur **Fodili. M** retrouve toute l'expression de ma reconnaissance pour ses conseils et son soutien qu'il m'a réservé.

Comment ne pas citer tous **les membres de ma famille** avec qui j'ai partagé pendant ces années des bons et des mauvais moments, et qui m'ont montré la voie de travailler dans une bonne ambiance, ainsi pour leur soutien, ses encouragements et ainsi de leur aide chacun à sa manière.

Parallèlement, je veux laisser graver noir sur blanc toute l'admiration et le respect que j'ai pour **ma mère**, en lui disant que j'avais la chance d'avoir la meilleure maman du monde. Je lui dis, aussi, si je suis ton phare dans la vie comme tu le dis souvent, tu es le soleil qui éclaire la mienne.

J'adresse mes meilleurs sentiments à tous mes amis et collègues, en citant essentiellement les Messieurs : **Gharib, Talhi, Dahmane, Aliani**... qui m'ont supporté et aidé à fond.

Je remercie chaleureusement **l'équipe du laboratoire COSNA** (Djelfa) sans exception pour leur patience.

Mes remerciements en fin vont également à **tous** ceux qui ont contribué de près ou de loin, pour réussir ce travail.

LISTE DES ABREVIATIONS

Mots Clés :

γ -butyrolactones, Enaminones, Benzimidazoles, Benzimidazolones, Benzimidazolothiones.

Remarque importante : Nous n'avons pas utilisé de motifs naturels dans ce travail.

Liste des abréviations :

Les composés sont désignés par un chiffre arabe souligné et écrit en caractère italique en gras.

Les références bibliographiques, désignées par un chiffre arabe placé entre crochets sont regroupées en fin de chaque chapitre.

Les abréviations et notations particulières utilisées dans ce manuscrit sont explicitées ci-dessous :

ABL : AcétylButyroLactone

Ac : Groupement Acétyle (CH_3CO)

AcO : Groupement Acétate (CH_3CO_2)

Ar : Groupement Aromatique

APTS : Acide Para-Toluène Sulfonique

Bn : Benzyl ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$ -)

BNZ : Benzène (C_6H_6)

BTC : Bis(trichlorométhyl)carbonate ($\text{O}=\text{C}(\text{OCCl}_3)_2$)

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDI : Carbonyldiimidazole

DCM : Dichlorométhane (CH_2Cl_2)

DHA : Acide déhydroacétique

DMC : Diméthylcarbonate ($(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CO}$)

DMF-DMA : *N,N*-diméthylformamide-diméthylacétal ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$)

DMSO : Diméthylsulfoxyde ($(\text{CH}_3)_2\text{CS}$)

DRX : diffraction aux rayons X

E^+ : Electrophile

Et : Groupement éthyle (CH_3CH_2)

EtO : Groupement éthoxy ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$)

EtOH : éthanol ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$)

Et_2O : éther diéthylique ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$)

FAB : Ionisation par Bombardement des Atomes Accélérés (Fast Atom Bombardment)

HCV : Hepatite C Virus (Virus de type Hépatite C)

IE : impact électronique

iPr : Isopropyle ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$)

J : Constante de couplage

Me : Groupement méthyle (CH_3)

MeO : Groupement méthoxy (CH_3O)

MeOH : méthanol (CH_3OH)

MeCN : Acétonitrile (CH_3CN)

MO : micro-ondes

m/e : masse/charge
Nu⁻ : Nucléophile
Nb : nombre
n-But : n-Butanol (C₄H₇OH)
o-PDA : orthophénylènediamine
Pf : point de fusion
Ph : Groupement phényle
POCl₃ : oxyde de trichlorure de phosphate
PPA : acide polyphosphorique
RX : rayon X
Rdt : Rendement
RMN¹H : Résonance Magnétique Nucléaire du Proton
RMN¹³C : Résonance Magnétique Nucléaire du Carbone
SM : spectrométrie de masse
SCO : sulfure carbonyle
T. Amb : Température Ambiante
TEA : triéthylamine (NEt₃)
THF : Tétrahydrofurane
TMS : tétraméthylsilane (Si(CH₃)₄)
THF : tétrahydrofurane
TMS : triméthylsilane
t-But : tertibutyle (C(CH₃)₃)
UV : Ultra-violet

Les symboles couramment utilisés sont listés ci-dessous :

Δ : Chauffage
δ : déplacement chimique
ppm : Partie par million
°C : Température en degré Celsius
éq : Equivalent
g : Gramme
h : Heure
Hz : Hertz
jr : Jour
L : ligand
M : Molaire (concentration en moles par litre)
mg : Milligramme
MHz : Méga Hertz
m : massif ou multiplet
min : Minute
ml : Millilitre
mmol : Millimole
mol : Mole
s : singulet
t : triplet
% : pourcentage

-SOMMAIRE-

Remerciements

Liste des abréviations

Introduction générale

CHAPITRE I : Synthèse des énaminones.....	9
I.1. Introduction.....	10
I.2. Synthèse des précurseurs énaminones <u>2</u>	12
I.3. Critères du choix du produit de départ <u>1</u>	12
I.4. Rappel bibliographique du composé <u>1</u>	13
I.5. Obtention des énaminones <u>2</u>	22
I.6. Caractérisation des énaminones <u>2</u>	22
a. Caractérisation par RMN ¹ H.....	23
b. Caractérisation par RMN ¹³ C.....	24
c. Caractérisation par Spectrométrie de Masse.....	25
I.7. Mécanisme réactionnel.....	29
I.8. Discussion.....	29
I.9. Conclusion.....	30
I.10. Partie expérimentale.....	31
I.11. Références bibliographiques.....	35
 CHAPITRE II : Synthèse des benzimidazoles.....	 39
II.1. Introduction.....	40
II.2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des benzimidazoles.....	41
II.3. Synthèse des benzimidazoles <u>3</u>	48
II.4. Caractérisation spectrale de <u>3</u>	48
a. RMN ¹ H.....	49
b. RMN ¹³ C.....	49
c. Analyse de <u>3</u> par spectrométrie de masse.....	51
II.5. Discussion du mécanisme réactionnel.....	52
II.6. Conclusion.....	57
II.7. Partie expérimentale.....	58
II.8. Références bibliographiques.....	62
 CHAPITRE III : Synthèse des benzimidazolones et benzimidazolothiones.....	 66
III.1. Introduction.....	67
III.2. Aperçu bibliographique.....	67
III.3. Aperçu sur les voies d'obtention.....	69
III.4. Résultats et discussion.....	72
III.4.1. Synthèse des benzimidazolones <u>4</u>	73
III.4.2. Caractérisation spectrale des composés <u>4</u>	73
a. En RMN ¹ H.....	74
b. En RMN ¹³ C.....	75
c. En spectrométrie de masse.....	77
III.5. Discussion.....	79
III.6. Mécanisme réactionnel.....	80
III.7. Synthèse des benzimidazolothiones <u>5</u>	81
III.7.1. Introduction.....	81
III.7.2. Aperçu bibliographique.....	82
III.7.3. Modes d'obtention des benzimidazolothiones.....	84

III.8. Résultats et discussion	85
III.8.1. Synthèse des benzimidazolothiones <u>5</u>	85
III.8.2. Détermination structurale des benzimidazolothiones <u>5</u>	86
a. Identification par RMN ¹ H	86
b. Identification par RMN ¹³ C	88
c. Identification par spectrométrie de masse	90
III.9. Discussion	91
III.10. Mécanisme réactionnel	92
III.11. Conclusion	93
III.12. Partie expérimentale.....	84
III.13. Références bibliographiques.....	99

CHAPITRE IV : Etude d'hétérocyclisation de l'énaminone 2 sous l'action d'aldéhydes

aromatiques.....	102
IV.1. Introduction	103
IV.2. Rappel bibliographique	104
IV.3. Aperçu bibliographique de la synthèse des benzodiazépines	105
IV.4. Résultats et discussion.....	108
IV.4.1. Obtention des composés imines <u>6</u>	109
IV.4.2. Caractérisation spectroscopique	110
a. Par RMN ¹ H	110
b. Par RMN ¹³ C	112
c. Par spectrométrie de masse.....	113
IV.4.3. Discussion.....	117
IV.4.4. Mécanisme réactionnel	118
IV.5. Conclusion	119
IV.6. Partie expérimentale	120
IV.7. Références bibliographiques.....	123
Conclusion générale.....	125

Introduction générale

INTRODUCTION GENERALE :

Les composés hétérocycliques interviennent dans notre consommation quotidienne et dans la composition de notre environnement vital ; ce qui explique les efforts consentis par les chimistes durant les dernières décennies pour leur obtention ainsi que celle d'analogues pour leurs actions biomimétiques.

L'objectif de notre travail est la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques différemment fonctionnalisées. Ces hétérocycles sont des motifs importants intervenant dans différents produits naturels ou synthétiques et possédant des propriétés multiples. Ils justifient leur présence dans différentes applications en raison de leurs vertus thérapeutiques et industrielles textiles; antibiotiques, anti-tumorales, antivirales, dans l'agriculture avec les pesticides, ainsi que l'industrie avec les polymères et les colorants. Ce travail se focalisera essentiellement sur une étude de synthèse d'hétérocycles à cinq chaînons, diazotés en position 1 et 3, appelés communément Benzimidazole.

Dans la première étape du premier chapitre, nous présenterons une mise au point bibliographique sur les énaminones et le 2-acétylbutyrolactone. Dans la seconde étape, nous étudierons la réaction de condensation de diamines aromatiques sur le 2-acétylbutyrolactone, suivi d'une caractérisation spectroscopique des énaminones ainsi formés.

Dans le deuxième chapitre, l'action de l'aldéhyde masqué (N,N-diméthylformamide diméthylacétal) sur les énaminones forme des intermédiaires réactionnels, qui par leur hétérocyclisation intramoléculaire, nous donnent des composés de structure benzimidazole. Evidemment, cela est précédé par une bibliographie détaillée des benzimidazoles.

Dans le troisième chapitre, nous avons réalisé une étude approfondie de la réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire des énaminones qui, en présence de réactifs électrophiles (triphosgène et disulfure de carbone) conduisent à des molécules de structures benzimidazolone et benzimidazole-thione. La caractérisation par les différentes méthodes spectrales a été systématique.

Une étude de cyclisation des composés en présence d'aldéhydes aromatiques avec l'objectif d'accéder à une structure à sept chaînons, type benzodiazépine, a été effectué et présentée dans le quatrième chapitre. La stratégie de synthèse devrait permettre un contrôle de la configuration géométrique (Z, E) afin de pouvoir accéder à une gamme étendue d'hétérocycles à nombre de chaînons divers.

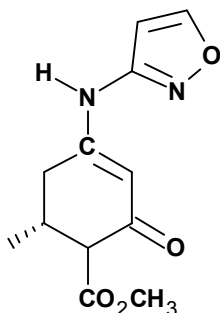
Nous terminons ce travail par une conclusion générale.

Premier chapitre
(Synthèse des Enaminones)

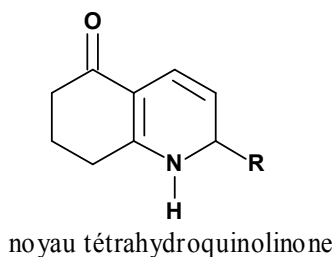
I.1. Introduction :

Depuis des années, les énaminones font l'objet d'un grand intérêt pour leur importance, en tant qu'intermédiaires dans la synthèse des différentes molécules hétérocycliques aux activités variées et en particulier pour leurs propriétés biologiques potentielles qui en découlent [1-5]. Il est notamment possible de citer :

L'isoxazole-énamine qui est décrit comme un agent antiépileptique. [6]



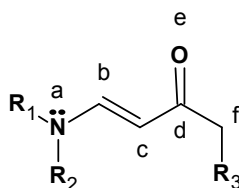
Le squelette tétrahydroquinolinone est un système énamine hétérocyclique qui intervient dans la constitution de nombreux produits naturels comme des alcaloïdes isolés du milieu batracien ou marin. [7]



Dans le domaine pharmaceutique, les énamines sont utilisés comme agents anti-cancer [8], anti-microbien [9], anti-inflammatoire [10], ainsi que dans différentes activités thérapeutiques [11-13].

D'un point de vue structure chimique, les énamines sont définies comme un ensemble de composés organiques possédant un système conjugué commun : $\text{N}-\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$. Autrement dit, ce sont des fonctions ambidentes combinant la réactivité d'une énamine avec celle d'une cétone α, β -insaturée.

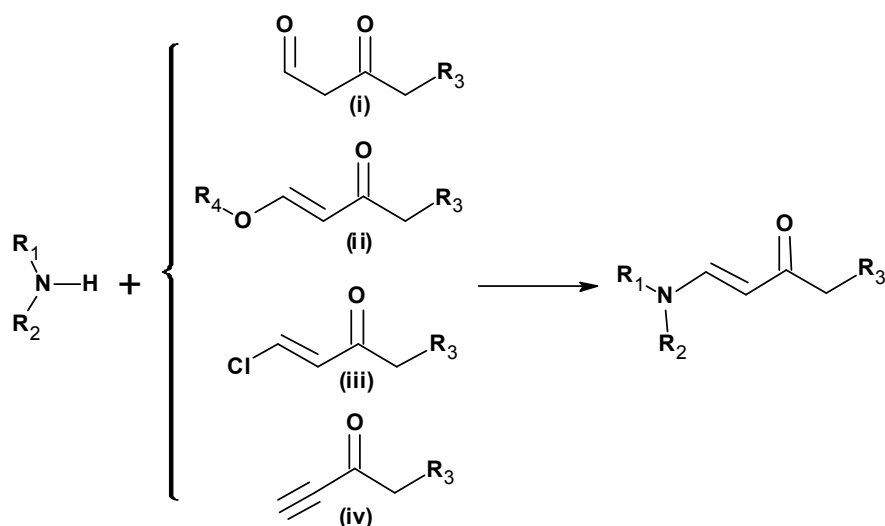
A ce titre, elles possèdent quatre sites nucléophiles (**a**, **c**, **e** et **f**) et deux sites électrophiles (**b** et **d**), rendant leur réactivité chimique particulièrement variée et délicate. [14]



La réactivité relativement remarquable de cette fonction chimique a incité les chercheurs à plus d'efforts pour l'exploiter dans plusieurs domaines. Toutefois, de nombreuses revues regroupent les principaux travaux qui ont été réalisés.

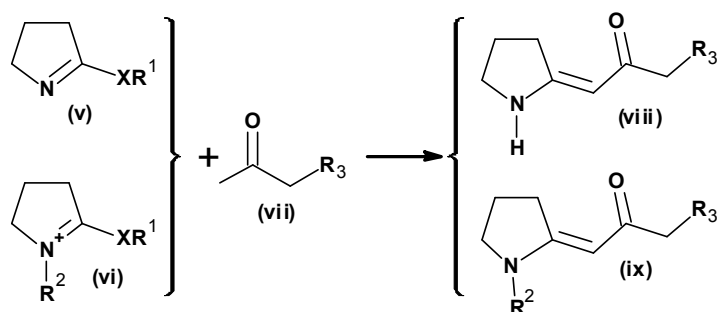
Parmi les multiples méthodes employées pour leurs synthèses [15], nous reportons les trois méthodes qui de notre avis peuvent être considérées comme principales :

1. L'attaque nucléophile d'une amine sur un composé 1,3-dicarbonylé (i) ; sur un vinylogue d'ester (ii) ; de chlorure d'acide (iii) ou sur une cétone acétylénique (iv) (figure 1).



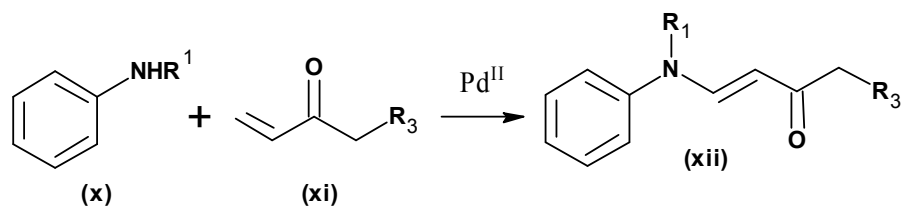
(figure 1)

2. La réaction d'une imine (v) ou d'un sel d'iminium *S*- ou *O*-substitué (vi) avec un groupement méthylène activé (vii). Cette procédure est particulièrement intéressante dans la préparation d'énaminones cycliques de type (viii) et (ix) (figure 2).



(figure 2)

3. L'addition sous conditions oxydantes, d'une amine (x) sur un accepteur de type Mickael (xi), en présence d'une quantité catalytique d'un sel de Plomb. Seules les anilines *N*-substituées (xii) réagissent convenablement dans ces conditions (figure 3).

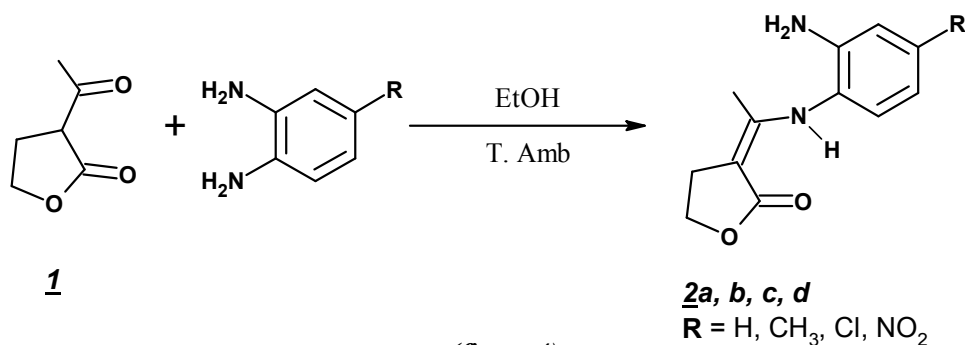


(figure 3)

Sur le plan de la réactivité chimique, les énamines sont capables de réagir avec une large gamme de nucléophiles ou d'électrophiles en présence d'une catalyse oxydante ou réductrice. Dans la plupart des cas, elles interviennent dans la synthèse d'hétérocycles à divers chaînons.

I.2. Synthèse des précurseurs énamines 2 :

Avant de rapporter les résultats que nous avons obtenu dans la synthèse des énamines 2 (figure 4) ; il nous a paru intéressant de donner quelques caractéristiques de la réactivité chimique du produit de départ 1, tout en précisant les critères de notre choix pour ce dernier.

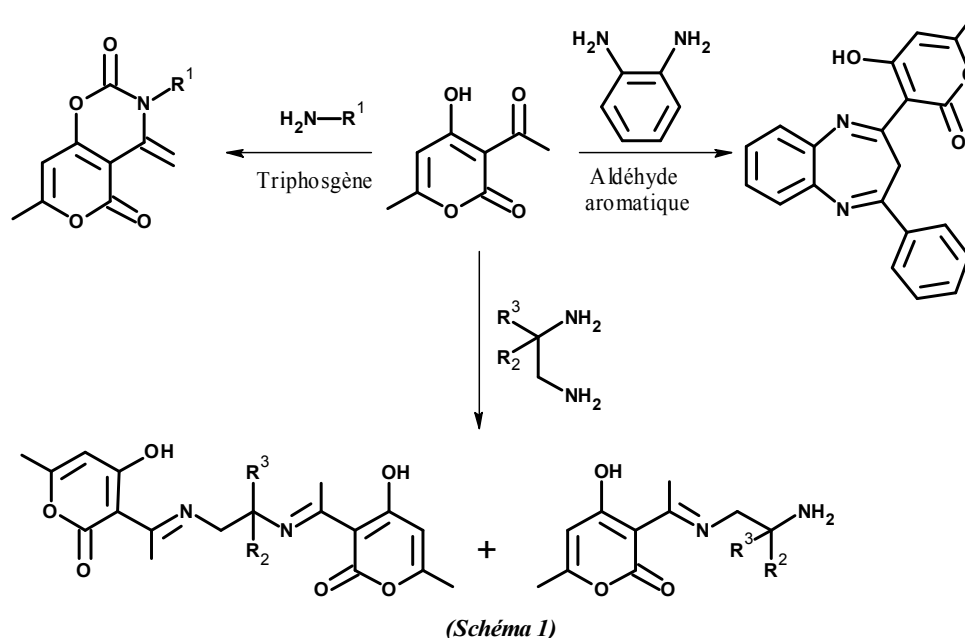


(figure 4)

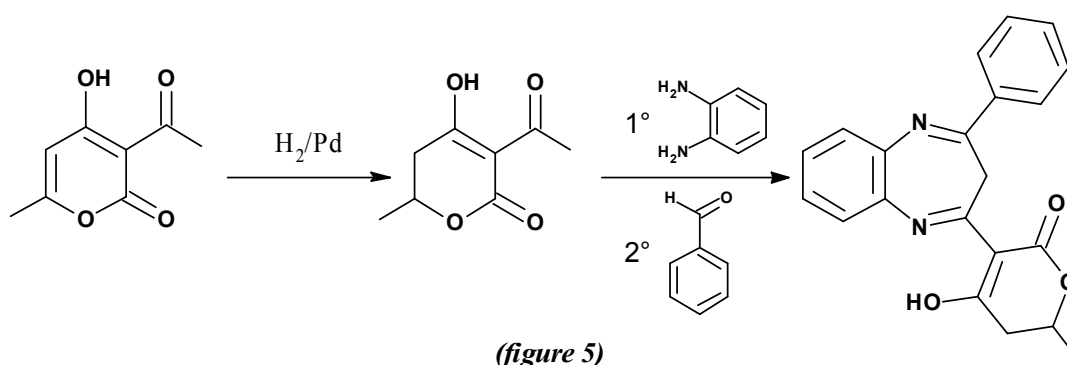
I.3. Critères du choix du produit de départ 1.

La synthèse d'hétérocycles à partir de motifs simples et peu coûteux a toujours été notre souci majeur. Toutes les molécules que nous avons obtenu sont de tailles variant entre cinq et sept chaînons et à fonctions diverses, comme indiqué ci-dessous :

En opposant les 1,2-diamines aromatiques, aliphatiques et les monoamines primaires à l'acide déhydroacétique (DHA), nous a permis d'obtenir différentes structures (Schéma 1). [16]



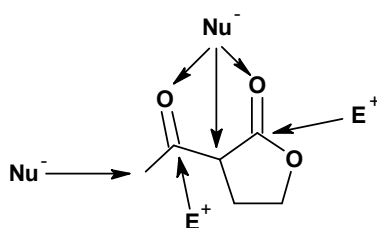
Par ailleurs, en reproduisant l'hydrogénation catalytique du DHA [17], nous avons réussi à accéder à de nouvelles molécules pyrano-1,5-benzodiazépines (figure 5). [18]



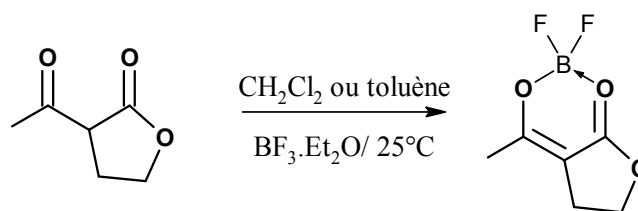
Dans cet objectif de continuité, nous avons opté pour la molécule 2-acétylbutyrolactone. Ce composé intervient dans la synthèse de molécules biologiquement actives, tels que ; les anti-inflammatoires, analgésiques et anti-pyrétiques. [19]

I.4. Rappel bibliographique du composé 1 (α -acétyl- γ -butyrolactone) :

La 2-acétylbutyrolactone ou encore α -acétyl- γ -butyrolactone 1 est une entité polyfonctionnelle, réunissant à la fois une cétone énolisable, un ester pentacyclique et un proton acide entre ces deux fonctions chimiques. Ce caractère multifonctionnel rend la réactivité chimique de cette molécule intéressante.

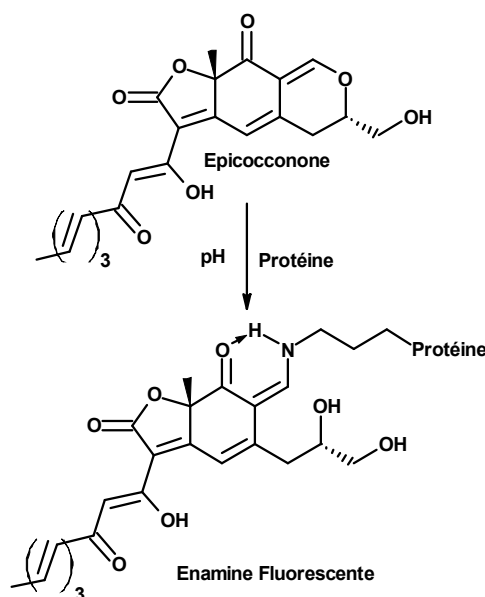


Par effet semblable aux composés 1,3-dicarbonylés, le proton acide en position α des deux groupements attracteurs des deux carbonyles voisins contribue à la résonance étendue entre les oxygènes dans le composé **1**. Cela augmenterait la densité électronique autour des deux atomes d'oxygène des carbonyles et par conséquent leur nucléophilie. C'est pour cette raison peut être, qu'il est utilisé comme ligand bidentate. [20]



Le composé **1** peut être défini comme un ester de type β -céto-ester renfermant le motif γ -butyrolactone. Il est présent dans la constitution de quelques produits naturels et il est utilisé dans la préparation de molécules synthétiques. [21-23]

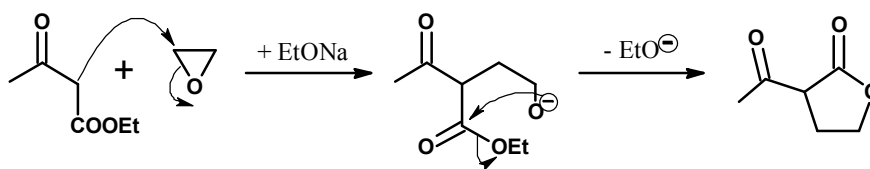
Par exemple, l'épicocconone est un produit naturel tricyclique de la famille des azaphilones isolé en 2003 d'un champignon *Epicoccum nigrum*. Ce composé a la particularité de se fixer aux résidus lysine des protéines, conduisant à la formation d'une énamine fluorescente. Cette réaction réversible en fonction du pH, fait de ce composé un excellent marqueur de protéines compatible avec une analyse par spectrométrie de masse. [24]



Egalement, d'après nos recherches bibliographiques, l'exploitation du β -cétoester **1** comme précurseur en synthèse organique a été très peu décrite, malgré son importance synthétique, voire biologique, pour ce qui nous concerne.

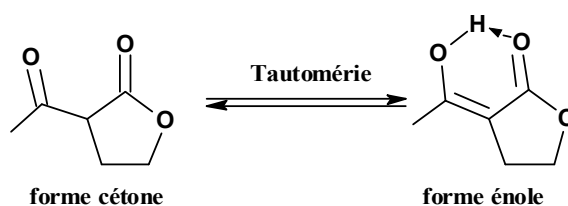
Parmi les synthèses essentielles décrites dans la littérature en vue d'obtenir l'acétylbutyrolactone, celle mettant en réaction l'acétoacétate d'éthyle et l'époxyde d'éthylène est la plus indiquée

(Schéma 2). [25]



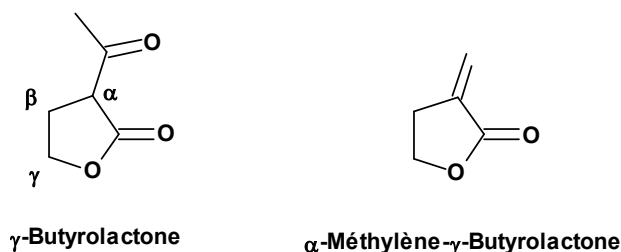
(Schéma 2)

En revanche, l'analyse par résonance magnétique nucléaire du proton de la structure **1** montre un équilibre tautomère entre la forme cétonique et la forme énolique. La forme énolique est confirmée par la présence d'une large bande à 15.2 ppm attribuée facilement au groupement -OH. [26]

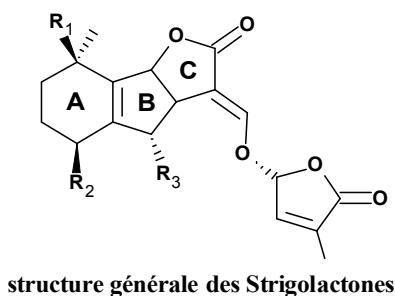


En réalité, le substrat **1** sous sa forme solide, est une γ -butyrolactone munie d'un groupement acétyle en position α [27]

Mais, c'est sous sa forme α -méthylène- γ -butyrolactone qu'on retrouve comme constituant dans un certain nombre de produits naturels aux activités biologiques remarquables. [28]

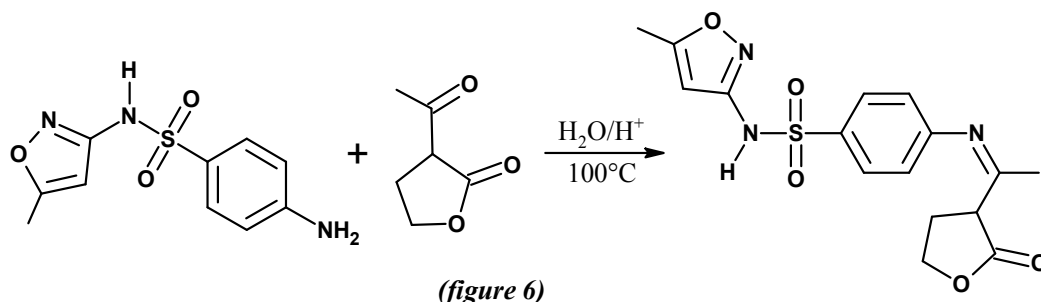


On citera comme exemple, les lactones tricycliques ortho-condensées présentant le motif structural tricyclique ABC qui se retrouve dans les strigolactones, hormones naturelles permettant, entre autres, la germination de nombreuses plantes. [29]



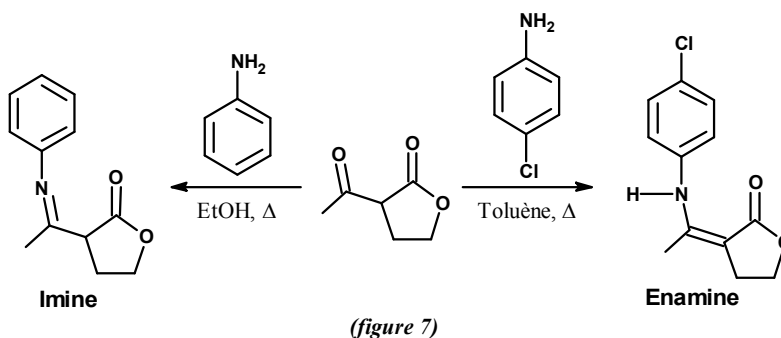
structure générale des Strigolactones

Par ailleurs, la 2-acétylbutyrolactone est utilisée comme réactif dans le dosage d'antibiotiques par des analyses spectrofluorométriques [30, 31]. L'imine formé à partir de l'antibiotique sulfaméthoxazole est un produit jaune fluorescent qui montre deux longueurs d'onde d'excitation et d'émission respectivement à 355 et 335nm dans le méthanol (figure 6). [32]

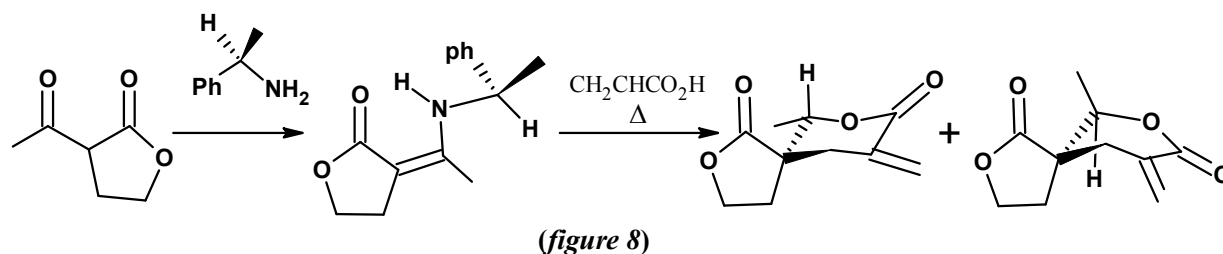


A titre indicatif, on peut citer quelques exemples qui montrent la réactivité différente de l'acétylbutyrolactone **1** :

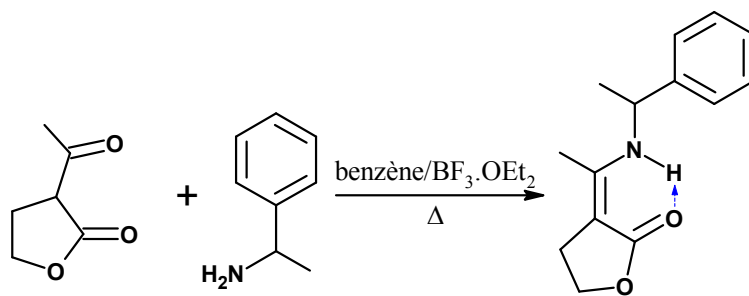
L'opposition de l'aniline au composé **1** dans l'éthanol à reflux conduit à une imine. [33] Tandis que par un chauffage durant 24 heures dans le toluène mène à une énamine (figure 7), [34] avec préservation du cycle lactonique.



La 2-acétylbutyrolactone peut subir une conversion qui fournit le motif α -méthylène- γ -butyrolactone correspondant, suivant une réaction de type d'addition de Michael, en passant par des énaminolactones chiraux (figure 8). [35]

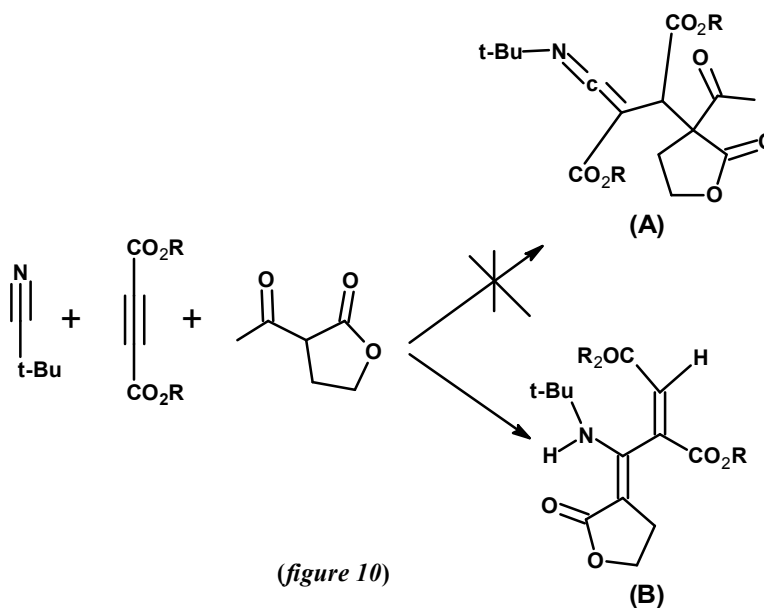


L'interaction entre la 2-acétylbutyrolactone et la phényléthylamine, au reflux dans le benzène et par catalyse de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mène à une énamine sans ouverture du cycle furanique (figure 9). [36]



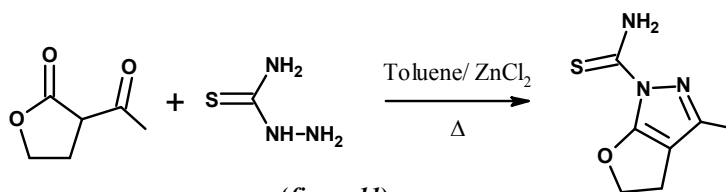
(figure 9)

La réaction du 2-acétylbutyrolactone avec l'isonitrile et l'acétylène di-esterifié ne fournit pas comme habituellement les cétimines : (A). [37] Mais, elle forme les α -méthylène- γ -butyrolactone : (B) (figure 10). [38]



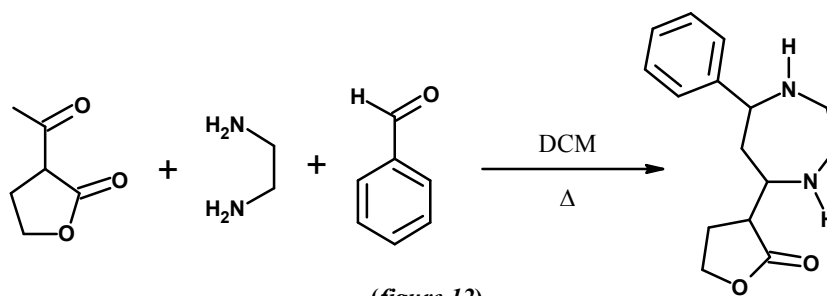
(figure 10)

L'action de réactifs binucléophiles sur la molécule 1 a été signalée récemment. Le thiosemi-carbazide forme une structure condensée furano-pyrazole (figure 11). [39]



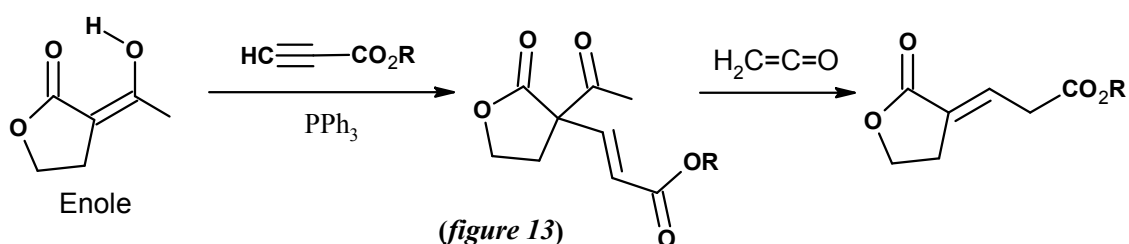
(figure 11)

Egalement, l'éthylène-diamine réagit avec le même réactif de départ 1 en formant une structure hétérocyclique condensée furanodiazépine (figure 12). [40]



(figure 12)

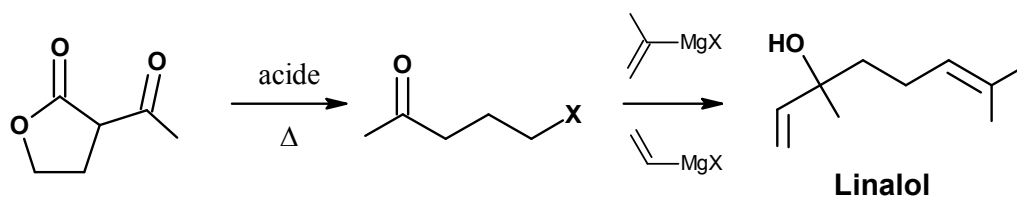
Sous sa forme énolique, le composé **1** réagit avec le propynoate d'alkyle et le triphényl-phosphine pour conduire aux structures comportant le motif α -méthylène- γ -butyrolactone tel que mentionné ci-dessous (figure 13). [41]



(figure 13)

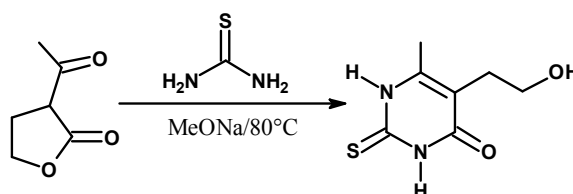
Par contre, l'ouverture du cycle lactonique peut être théoriquement, provoquée par des attaques nucléophiles sur le carbonyle de l'ester au moyen d'un chauffage dans un milieu acide.

En parfumerie par exemple, l'acétylbutyrolactone **1** est employé dans la préparation du linalol, produit odorant d'origine végétal ou synthétique, dont le processus permet l'ouverture du cycle furanique (figure 14). [42]



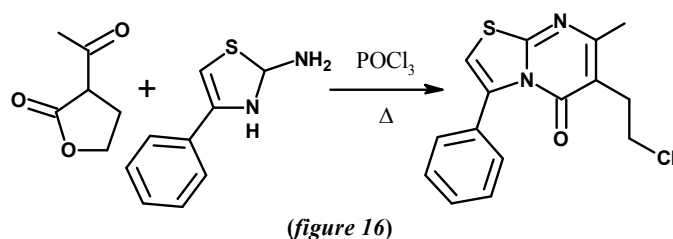
(figure 14)

La molécule cyclique **1** s'ouvre sous l'action de la thiourée, en se convertissant lors d'une double condensation en une structure thiouracyle, dans des conditions réactionnelles adéquates (figure 15). [43]

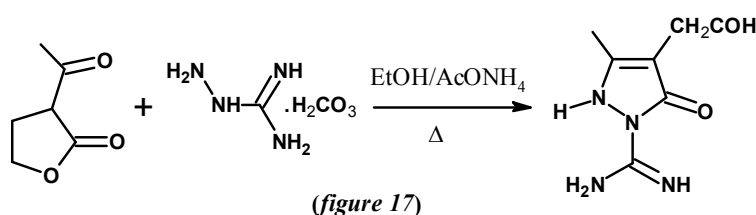


(figure 15)

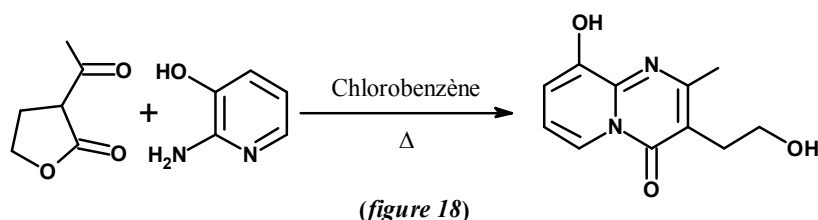
L'action des thiazolamines sur le produit de départ **1** provoque l'ouverture de son cycle donnant accès aux thiazolo[3, 2a]pyrimidinones (*figure 16*). [44]



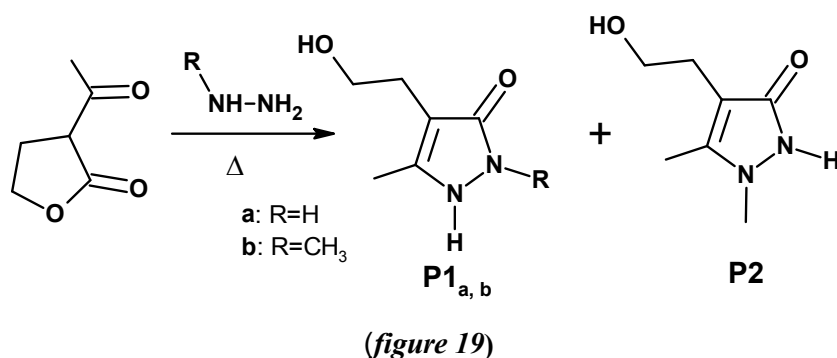
L'amino-guanidine bicarbonique permet également l'ouverture du cycle γ -lactone par chauffage, en présence d'acétate d'ammonium en formant une pyrazolone (*figure 17*). [45]



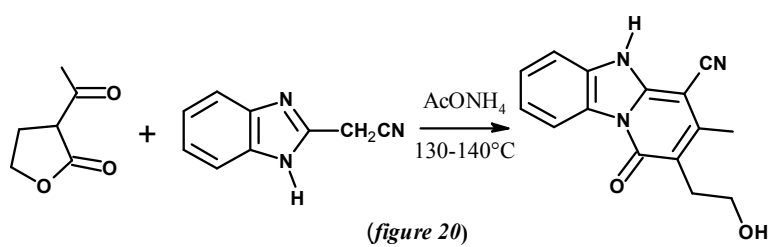
La mise en suspension du 2-acétylbutyrolactone et la 2-amino-3-hydroxypyridine dans le chlorobenzène, le converti en 9-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)-2-méthyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-one (*figure 18*). [46]



La condensation de 2-acétylbutyrolactone avec les hydrazines n'est pas régiosélective. Puisqu'en présence de l'hydrazine, elle donne une pyrazolone **P1_a** et avec la N- méthylhydrazine, elle conduit à un mélange de deux produits pyrazolones (**P1_b** et **P2**) où l'isomère **P2** est minoritaire (*figure 19*). [47]



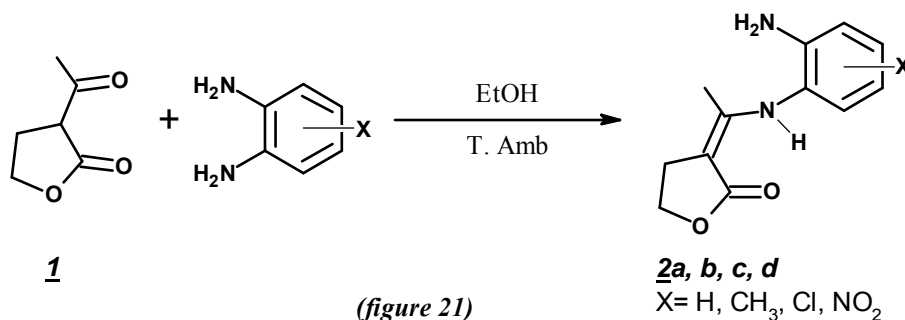
Une molécule pyrido[1, 2-a]benzimidazole a été obtenue par action d'une benzimidazole sur le composé γ -butyrolactonique **1** (*figure 20*). [48]



Résultats & Discussion

I.5. Obtention des énaminones 2 :

Par analogie avec les résultats que nous avons obtenus et cités plus haut. [16b, 17-18], nous avons étudié la réaction de condensation des diamines aromatiques différemment substituées sur la 2-acétylbutyrolactone (*figure 21*). Dans chaque cas, nous avons isolé un seul produit avec un rendement variant entre 75 et 95%.



Le tableau 1 présente les résultats obtenus dans la synthèse des énaminones 2.

Tableau 1 : Propriétés physico-chimiques des dérivés 2

Dérivé	Rendement (%)	Aspect	Point de fusion (C°)
2a	99	Blanc	191-193
2b	79	Brun	195-197
2c	75	Mauve	204-206
2d	84	Jaune	207-209

D'après ce tableau, on constate que le point de fusion augmente régulièrement avec la masse molaire de cette structure ; de fait que ces composés possèdent des propriétés d'interactions intra et intermoléculaires similaires.

Mais, les valeurs des rendements de la réaction, nous donnent une idée sur la réactivité des o-PDA sur l'acétylbutyrolactone 1. On remarque que l'o-PDA (X=H) est très réactif vis-à-vis de 1 et fournit un rendement presque quantitatif. L'effet électronique des substituants CH₃ et Cl présents dans l'o-PDA influe qualitativement sur la réactivité des deux groupements NH₂ de l'o-PDA, créant ainsi une compétitivité entre les deux NH₂ qui réduit le rendement de la réaction.

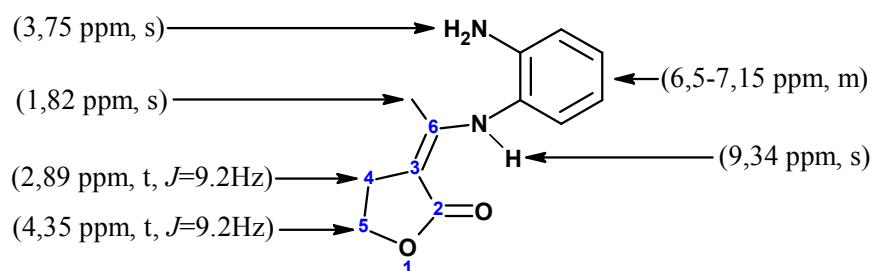
Par ailleurs, la présence du NO₂ dans l'o-PDA favorise sélectivement par son effet attracteur, la réactivité du groupement NH₂ en position méta.

I.6. Caractérisation des énaminones 2 :

Les énaminones 2 sont caractérisées par RMN du proton, du carbone 13 et par spectrométrie de masse.

d. Caractérisation par RMN ^1H :

Nous constatons sur tous les spectres des composés **2**, particulièrement, la disparition du signal du proton du carbone asymétrique en position 3 du cycle lactonique de **1** et l'apparition du signal de l'hydrogène de l'amine secondaire vers 9,34 ppm. Afin de faciliter les attributions des déplacements chimiques, nous présentons à titre d'exemple le dérivé **2a**.



Ainsi, les caractéristiques spectrales RMN ^1H sont en bon accord avec les structures proposées. Les déplacements chimiques des différents protons sont rassemblés dans le tableau 2.

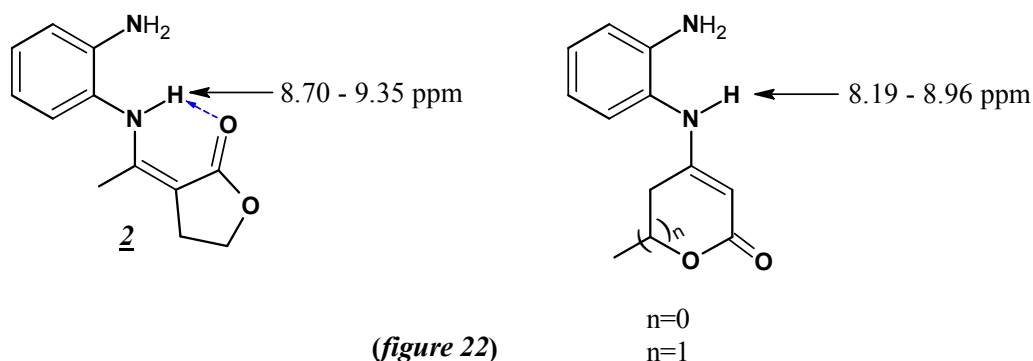
Tableau 2 : Caractéristiques spectrales RMN ^1H des dérivés **2**

Dérivé	X	RMN ^1H à 300MHz, δ (ppm)
2a	H	1.82 (s, 3H, CH ₃); 2.89 (t, 2H, $J=9.2\text{Hz}$, CH ₂ (4)), 4.35 (t, 2H, $J=9.2\text{Hz}$, CH ₂ (5)); 6.50-7.15 (m, 4H, arôm); 3.75 (s, 2H, NH ₂); 9.34 (s, 1H, NH)
2b	CH ₃	1.20 et 1.71(s, 3H, CH ₃); 2.43 (t, 2H, $J=8.9\text{Hz}$, CH ₂ (4)), 3.81 (t, 2H, $J=8.9\text{Hz}$, CH ₂ (5)); 7.02-7.85 (m, 3H, arôm); 2.93 (s, 2H, NH ₂); 8.70 (s, 1H, NH)
2c	Cl	1.82 (s, 3H, CH ₃); 2.91 (t, 2H, $J=11.2\text{Hz}$, CH ₂ (4)) 4.37 (t, 2H, $J=11.2\text{Hz}$, CH ₂ (5)) 6.50-7.20 (m, 3H, arôm); 4.00 (s, 2H, NH ₂); 9.25 (s, 1H, NH)
2d	NO ₂	2.05 (s, 3H, CH ₃); 3.13 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH ₂ (4)) 4.58 (t, 2H, $J=7.5\text{Hz}$, CH ₂ (5)) 6.50-7.40 (m, 3H, arôm); 3.99 (s, 2H, NH ₂); 9.53 (s, 1H, NH)

On note, cependant deux observations importantes : La variation des δ_{CH_3} est due au champ magnétique induit par le noyau benzénique diversement substitué. Les déplacements chimiques de ces protons sont

signalés entre 1.20 ppm et 2.05 ppm lorsqu'on passe du groupement donneur CH₃ au groupement attracteur NO₂.

Le proton NH de la fonction énamine dans **2** est plus déblindé que le proton NH présent dans les énamines obtenus antérieurement [**16b**], représentés ci-contre.

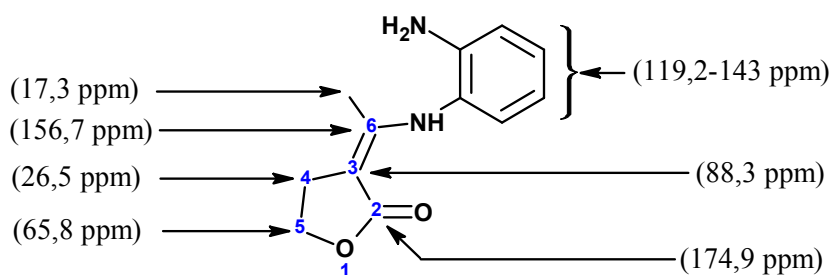


Ce déblindage peut s'expliquer par l'existence d'une liaison hydrogène entre le NH et le C=O de la fonction énamine de la structure **2**.

e. Caractérisation par RMN ¹³C :

En RMN du carbone 13, nous avons utilisés la méthode d'écho spin J-modulé. Cette technique permet de distinguer clairement les carbones primaires et tertiaires des carbones secondaires et quaternaires.

Sur la base des données RMN ¹³C, nous résumons les déplacements chimiques des carbones dans les différents composés comme suit :



Les signaux obtenus par la RMN du carbone 13 sont regroupés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques spectrales RMN ^{13}C à 50 MHz, δ (ppm) des dérivés **2**

Dérivé Attribution	2a	2b	2c	2d
OCH ₂	65.8	65.1	65.8	65.4
CH ₂	26.5	26.3	26.2	26.7
=C< (3)	88.3	88.9	89.5	91
C=O (ester)	174.9	174.6	174.6	174.2
=C< (6)	156.7	157.4	157.4	155.3
CH ₃ (énaminique)	17.3	17.7	17.1	17.9
CH ₃ (benzénique)	/	21.3	/	/
C (arom)	119.2	116.7	115.3	113
	124.4	119.3	118.8	125.8
	126.7	122.2	123.6	125.4
	127.8	128.7	130.1	125.5
	128.2	138.5	133.4	136.3
	143	143.9	144.9	153

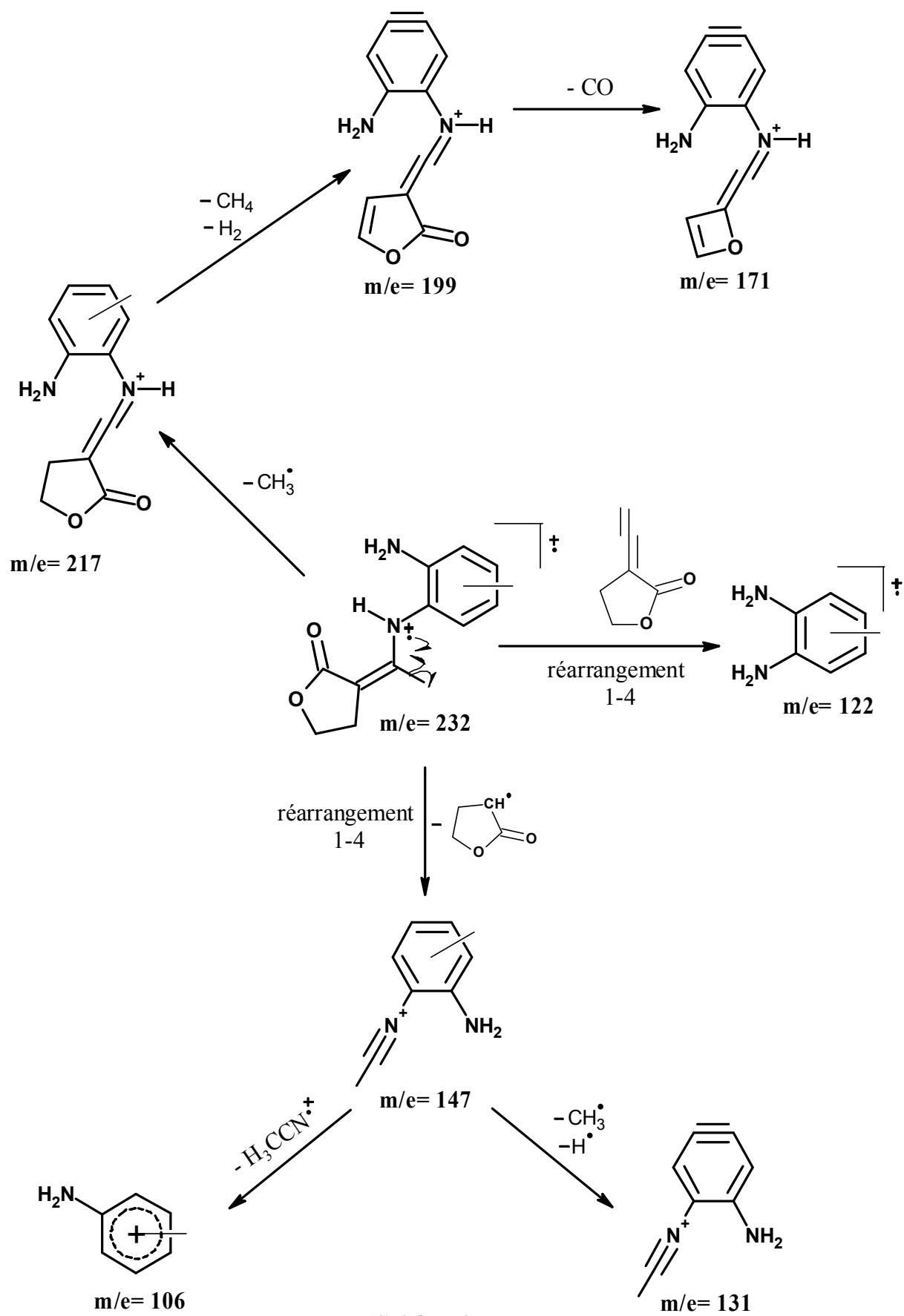
La structure **2** est élucidée, en particulier, par la disparition du signal de C=O en position 3 et l'observation de deux nouveaux pics compatibles avec les carbones quaternaires >C=C< en positions 3 et 6, apparaissant respectivement aux environs de 88.3~91.00 ppm et 155.30~157.40 ppm.

f. Caractérisation par Spectrométrie de Masse.

L'étude par spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70eV confirme les résultats proposés, essentiellement par l'apparition dans chaque cas du pic moléculaire (**M⁺**).

Le mode de fragmentation des composés **2** peut s'expliquer, en interprétant à titre indicatif le spectre de masse du dérivé **2b** (Schéma 3).

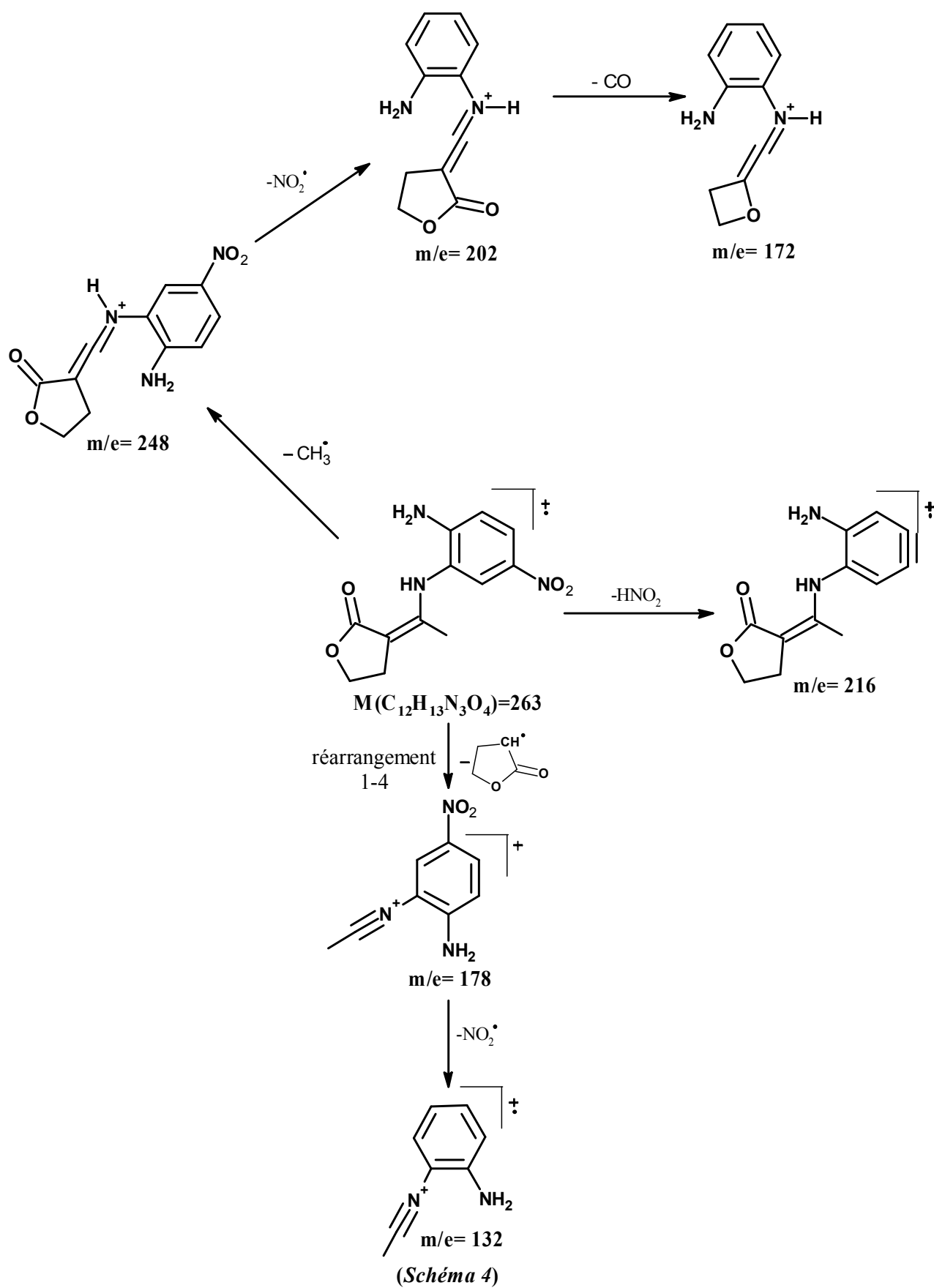
- Le pic **m/e=217** (10%) correspond au départ du radical méthyle **-CH₃** de l'ion moléculaire;
- L'élimination simultanée d'une molécule de méthane (**-CH₄**) et d'hydrogène (**-H₂**) à partir du fragment **m/e=217** donne un fragment à **m/e=199** (5%), qui à son tour par décarbonylation (**-CO**) conduit au pic **m/e=171** (15%);
- Le pic **m/e=147** (100%) est issu de l'élimination du radical furanone (**-C₆H₆O₂**) à partir de l'ion moléculaire **m/e=232** (50%);
- Le pic **m/e=122** (9%) apparait après l'élimination de la molécule (**-C₆H₆O₂**).
- Le pic à **m/e=106** (12%) est obtenu lors de l'éjection d'une molécule acétonitrile (**-CH₃CN**), de l'ion **m/e=147**.



(Schéma 3)

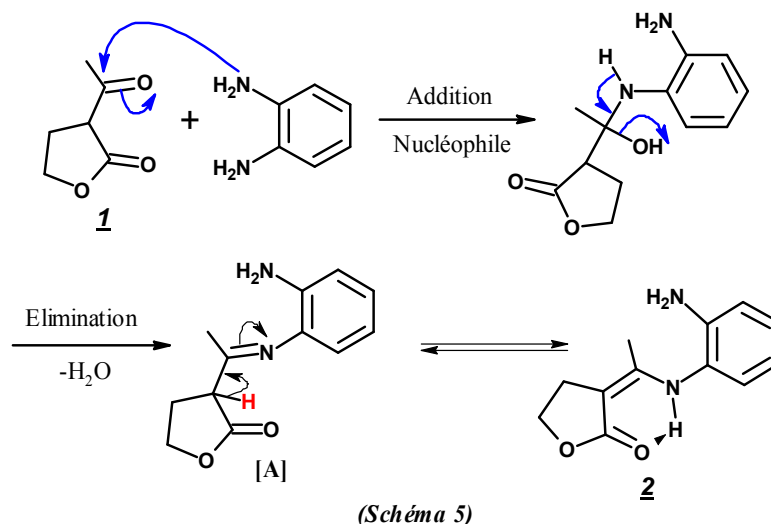
Alors pour le dérivé **2d** (*Schéma 4*), le pic moléculaire $M^+=263$ (30%) mène successivement aux fragments de masse $m/e=178$ (100%) et **132** (52%) après l'éjection du radical lactone ($C_4H_5O_2\cdot$) suivi du départ du radical ($-NO_2\cdot$) ;

- L'éjection du radical méthyle ($-CH_3\cdot$) de l'ion moléculaire conduit à la masse $m/e=248$ (32%), qui à son tour libère le radical ($-NO_2\cdot$) pour laisser apparaître un pic à $m/e=202$ (25%). Ce dernier pic par une décarbonylation donne le pic à $m/e=172$ (14%) ;
- Le pic $m/e=216$ (15%) peut s'expliquer par l'élimination d'une molécule d'acide nitrique (HNO_2) à partir de l'ion moléculaire.



I.7. Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme proposé pour la formation de la structure 2, s'explique dans une première étape par une réaction d'addition nucléophile de l'amine primaire de l'orthophénylènediamine sur le carbonyle de l'acétyle en position 3 du produit de départ 1. L'élimination d'une molécule d'eau dans une seconde étape favorise la formation d'une imine. La présence du proton mobile en α des deux groupements attracteurs un carbonyle et une imine présents dans l'intermédiaire réactionnel engendre un équilibre favorable au composé 2 (Schéma 5).

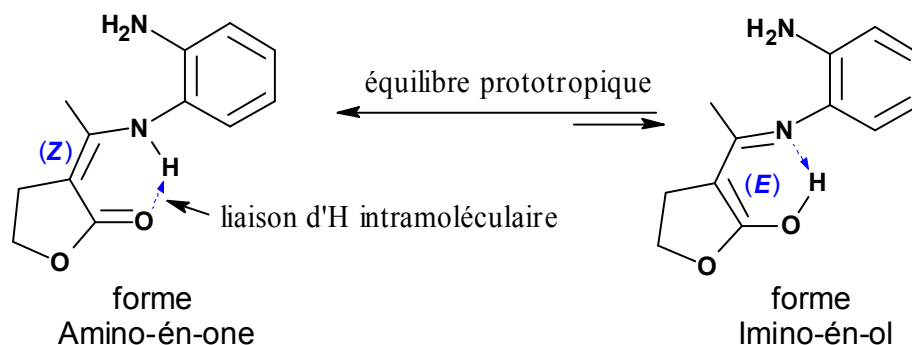


I.8. Discussion :

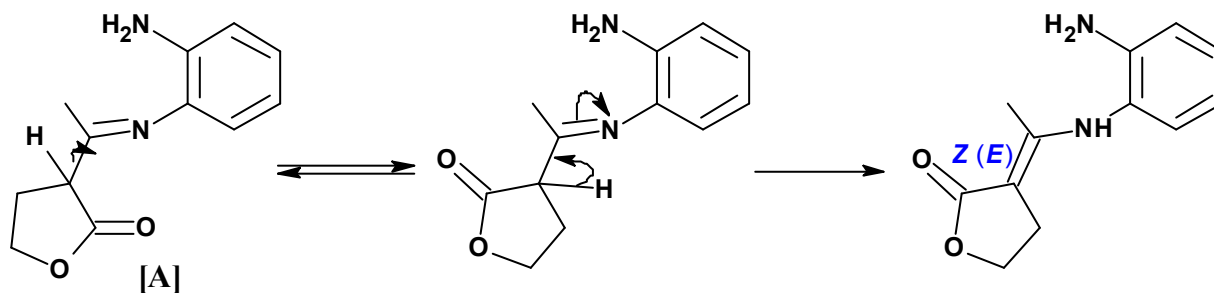
Les conditions opératoires douces nous ont permis de préserver le cycle lactone. Car, il s'ouvre facilement, comme on l'a signalé en bibliographie. On se retrouve dans ce cas, en présence de deux cycles liés par un groupement imine $\text{C}=\text{N}$ autour duquel, les deux cycles se repoussent sous l'effet stérique.

Après élimination d'une molécule d'eau, la mobilité du proton existant entre $\text{C}=\text{N}$ et $\text{C}=\text{O}$ dans l'intermédiaire [A] est déterminante dans l'établissement stéréo-géométrique de 2, en fonction de la compétition entre son acidité thermodynamique et son acidité cinétique.

D'une part, la structure énamine 2 peut exister sous la forme d'un équilibre prototropique entre la forme amino-ènone de configuration géométrique (*Z*) et l'imino-énol de configuration (*E*). L'équilibre est déplacé favorablement vers la première forme qui est la plus stable, en concordance avec la littérature. [48]



D'autre part, l'observation de la prédominance d'équilibre du point de vue stéréo-isomérisie géométrique de **2** pourrait nous permettre de proposer une forme géométrique de configuration « *E* », qui serait obtenu après rotation autour de la liaison C₃-C₆ présente dans l'intermédiaire **[A]** comme suit :



I.9. Conclusion :

Dans la première partie de ce travail, nous avons simplement fait réagir une 1, 2-diamine aromatique sur une lactone à cinq chaînons ayant un groupement acétyle en position 3. Evidemment, on aboutit à l'imine correspondante par condensation d'une amine primaire sur un carbonyle.

Cette dernière caractérisée par les différentes méthodes d'analyses spectrales, RMN ¹H, RMN ¹³C et de spectrométrie de masse, s'avère une structure énamine, sans ouverture du cycle lactone. Cela, nous a laissé supposer, en proposant les différentes formes géométriques de l'énamine obtenue, que sa réactivité éventuelle pourrait aboutir à des structures à cinq et à sept chaînons.

Partie Expérimentale

I.9. Partie expérimentale:

a. *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).

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= massif.

Les spectres RMN ^{13}C ont été enregistrés à 50MHz dans le mode d'Echo spin J-modulé, à l'aide d'un appareil Bruker DPX 250. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutérié (CDCl_3) ou le diméthylsulfoxyde (DMSO-d_6).

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 Atom Bombardment 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 corrigées.

Les gouttes sont prises au moyen d'une pipette pasteur.

b. *Produits chimiques utilisés :*

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

Le produit de départ, 2-acétylbutyrolactone **1** est un réactif liquide de formule brute $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_3$. Il est commercialisé par le laboratoire Merck. C'est un produit moyennement peu couteux (100ml/41,20€), destiné pour la synthèse organique. Sa pureté est de 98-99%.

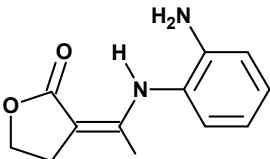
Sa masse molaire vaut 128,12g/mol et sa densité est de 1,19g/ml à 25°C. Le point d'ébullition est égal à 107-108°C et la solubilité dans l'eau à 20°C est de 200g/L.

L'orthophénylènediamine (o-PDA) est un réactif en poudre blanc-marron de formule chimique $\text{C}_6\text{H}_8\text{N}_2$. C'est un produit de synthèse intéressant qui est vendu par le laboratoire Sigma-Aldrich (500g/112,5€). Sa masse molaire vaut 108,14g/L. Sa pureté est de 99,5%. Le point de fusion est égal à 98-102°C.

Les rendements de la réaction sont calculés à partir des produits bruts.

Certains produits ont été recristallisés juste avant de procéder à l'analyse.

c. Mode d'obtention des énamines 2 :

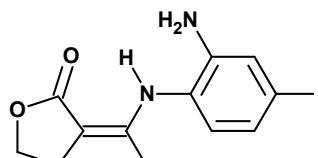
Dérivé « 2a » : 3-{1-[2-aminophényl-amino]éthylidène}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 95% pf = 191-193°C. M(C₁₂H₁₄N₂O₂)= 218 Aspect : solide blanc

Un mélange équimolaire composé de 1ml de l'acétylbutyrolactone **1** et 1.08g de l'orthophénylènediamine est dissout dans 15 à 20ml d'éthanol. Le mélange réactionnel ainsi formé est maintenu sous agitation magnétique à température ambiante jusqu'à l'apparition d'un précipité. La filtration sous vide permet l'obtention d'un solide blanc.

R.M.N. ¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ/ppm : 1.82 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, J=9.2Hz, CH₂(4)), 4.35 (t, 2H, J=9.2Hz, CH₂(5)), 6.50-7.15 (m, 4H, arom), 3.75 (s, 2H, NH₂), 9.34 (s, 1H, NH).

R.M.N. ¹³C (DMSO-d₆, 50MHz), δ/ppm : 17.3 (CH₃), 26.5 (CH₂(4)), 65.8 (CH₂(5)), 88.3 (C-3), 156.7 (C-6), (C-arom):119.2; 124.4; 126.7; 127.8; 128.2; 143, 174.9 (C=O).

S.M. (EI, 70eV) : M=218 (ion moléculaire).

Dérivé « 2b » : 3-{1-[(2-amino-4-méthylphényl)amino]éthylidène}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 79% pf = 195-197°C M(C₁₃H₁₆N₂O₂)= 232 Aspect : solide brun

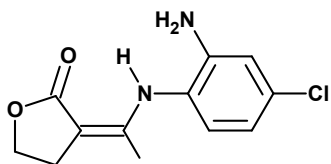
Un mélange équimolaire constitué de 1ml de l'acétylbutyrolactone **1** et 1,12g de para-méthylorthophénylènediamine, est traité dans les mêmes conditions opératoires que **2a**. La filtration sous vide permet l'obtention d'un produit brun.

R.M.N. ¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ/ppm : 1.41 et 1.71 (s, 3H, CH₃), 2.40 (t, 2H, J=8.9Hz, CH₂(4)), 3.80 (t, 2H, J=8.9Hz, CH₂(5)), 7-7.8 (m, 3H, arom), 2.93 (s, 2H, NH₂), 8.70 (s, 1H, NH).

R.M.N. ¹³C (DMSO-d₆, 50MHz), δ/ppm : 17.7 (CH₃(6)), 21.3 (CH₃(arom)), 26.3 (CH₂(4)), 65.1 (CH₂(5)), 88.9 (C-3), 157.4 (C-6), (C-arom):116.7; 119.3; 122.2; 128.7; 138.5; 143.9, 174.6 (C=O).

S.M. (EI, 70eV) : M=232 (ion moléculaire).

Dérivé « 2c » : 3-{1-[(2-amino-4-chlorophényl)amino]éthylidène}dihydrofuran-2(3H)-one



Rdt = 75%

pf = 204-206°C

$M(C_{12}H_{13}ClN_2O_2) = 252$

Aspect : solide mauve

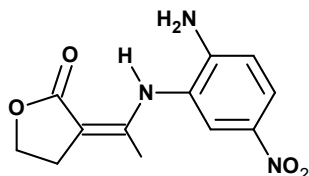
Un mélange équimolaire constitué de 1ml de l'acétylbutyrolactone **1** et 1,31g de para-chloro-orthophénylènediamine, est traité dans les mêmes conditions opératoires que **2a**. La filtration sous vide permet l'obtention d'un produit mauve. Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à une DRX.

R.M.N. 1H (DMSO- d_6 , 300MHz) : 1.82 (s, 3H, CH₃) ; 2.91 (t, 2H, J=11.2Hz, CH₂(4)), 4.37 (t, 2H, J=11.2, CH₂(5)) ; 6.5-7 (m, 3H, arom) ; 4.00 (s, 2H, NH₂) ; 9.25 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz), δ/ppm : 17.1 (CH₃), 26.2 (CH₂(4)), 65.8 (CH₂(5)), 89.5 (C-3), 157.4 (C-6), (C-arom):115.3; 118.8; 123.6; 130.1; 133.4; 145.9, 174.6 (C=O).

S.M. (EI, 70eV) : M=252 (ion moléculaire).

Dérivé « 2d » : 3-{1-[(2-amino-4-nitrophényl)amino]éthylidène}dihydrofuran-2(3H)-one



Rdt = 84%

pf = 207-209°C

$M(C_{12}H_{13}N_3O_4) = 263$

Aspect : solide jaunâtre

Un mélange équimolaire constitué de 1ml de l'acétylbutyrolactone **1** et 1,41g de para-nitro-orthophénylènediamine, est traité dans les mêmes conditions opératoires que **2a**. La filtration sous vide permet l'obtention d'un produit jaunâtre. Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à une DRX.

R.M.N. 1H (DMSO- d_6 , 300MHz) : 2.05 (s, 3H, CH₃), 3.13 (t, 2H, J=7.5Hz, CH₂(4)), 4.58 (t, 2H, J=7.5Hz, CH₂(5)), 6.5-7.4 (m, 3H, arom), 3.99 (s, 2H, NH₂), 9.5 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz), δ/ppm : 17.9 (CH₃), 26.7 (CH₂(4)), 65.4 (CH₂(5)), 91 (C-3), 155.3 (C-6), (C-arom):113; 125.4; 125.5; 125.8; 136.3; 153, 174.2 (C=O).

S.M. (EI, 70eV) : M=263 (ion moléculaire).

Références Bibliographiques

- [1]. D. S. Cox, H. Gao, S. Raje, K. R. Scott, N. D. Eddington, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, 52, 45–150.
- [2]. N. D. Eddington, D. S. Cox, M. Khurana, N. N. Salama, J. P. Stables, S. J. Harrison, A. Negussie, R. S. Taylor, U. Q. Tran, J. A. Moore, *Eur. J. Med. Chem.* **2003**, 38, 49-64.
- [3]. I. O. Edafiogho, K. V. Ananthalakshmi, S. B. Kombian, *Bioorgan. Med. Chem.* **2006**, 14, 5266–5272.
- [4]. K. V. Ananthalakshmi, I. O. Edafiogho, S. B. Kombian, *Neuroscience.* **2006**, 141, 345-56.
- [5]. M. S. Al-said, M. M. Ghorab, M. Higgins, A. T. D. Kostova, A. A. Shahat, *Biomedical. Research.* **2015**, 26 (1): 7-12 (ISSN 0970-938X, <http://www.biomedres.info>)
- [6]. P. Cruz, E. Diez-Barra, A. Loupy, F. Langa, *Tetrahedron. Lett.* **1996**, 37, 1113-1116.
- [7]. Thèse de doctorat de Julie Moreau, *Université de Rennes I*, **2009**, N° d'ordre : 39hh, page 210.
- [8]. V. V. Kouznetsov, A. Vladimir, R. Rojas, Y. Fernando, M. Vargas, P. Leonor, M. Gupta, *Letters in Drug Design & Discovery.* **2012**, 9, 680-686.
- [9]. S. Eswaran, A. V. Adhikari, I. H. Chowdhury, N. K. Pal, K. D. Thomas, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3374-83.
- [10]. E. W. Chia, A. N. Pearce, M. V. Berridge, L. Larsen, N. B. Perry, C. E. Sansom, C. A. Godfrey, L. R. Hanton, G. L. Lu, M. Walton, W. A. Denny, V. L. Webb, B. R. Copp, J. L. Harper, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 9432-42.
- [11]. M. M. Ismail, M. M. Ghorab, E. Noaman, Y. A. Ammar, H. I. Heiba, M. Y. Sayed, *Arzneimittelforschung.* **2007**, 56, 301-8.
- [12]. M. M. Ghorab, F. A. Ragab, S. I. Alqasoumi, A. M. Alafeefy, S. A. Aboulmagd, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 171-8.
- [13]. M. Sankaran, C. Kumarasamy, U. Chokkalingam, P. S. Mohan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7147-51.
- [14]. (a) H. M. C. Ferraz, E. R. S. Gonçalo, *Quím. Nova.* **2007**, 30, 957. (b) H. M. C. Ferraz, F. L. C. Pereira. *Quím. Nova.* **2004**, 27, 89.
- [15]. (a) V. Sridharan, C. Avendano, J. C. Menendez, *Synlett.* **2007**, 2133-2142 ; (b) R. Kaur Vohra, J. L. Renaud, C. Bruneau, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2005**, 70, 1943 ; (b) R. Kaur Vohra, J. L. Renaud, C. Bruneau, *Collect. Czech. Chem. Comm.* **2005**, 70, 1943. (c) G. Negri, C. Kascheres, A. J. Albert. *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, 41, 461 ; (d) A. S. Karpov, J. Muller, *Synthesis.* **2003**, 2815-2826 ; (e) L. L. Wei, R. P. Hsung, H. M. Sklenicka, A. I. Gerasuto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 8, 1517.
- [16]. (a) O. Bouaziz, M. Fodili, M. Amari, *Rev. Sci. Tech. Dév, ANDRU.* **2010**, 6(1), 29 ; (b) M. Amari, Doctorat d'Etat, (2003) *USTHB*. Alger, Algérie ; (c) M. Fodili, M. Amari, A. Robert, M. Baudy-Floc'h, P. Le Grel, *Synthesis.* **1999**, 5, 811.
- [17]. M. Amari, B. Bolli, *J. Soc. Alg. Chim.* **2001**, 11(1), 77.
- [18]. O. Bouaziz, F. Abboub, N. Khier-Bayou, M. Fodili, P. Hoffmann, M. Amari, *C. R. Chimie.* **2012**, 15, 774-778.
- [19]. (a) Thèse de Doctorat de Camille de Floch, *Université Paris-Est. France.* **2011**, N° ordre: 2011PEST1098, page 12; (b) M. M. Rammah, M. Othman, M. B. Rammah, *J. Soc. Chim. Tunisie.* **2008**, 10, 11-21; (c) E. Rafiee, A. Azad, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 2756–2759; (d) S.M. Sabry, *J. Pharm.Biomed. Anal.* **2006**, 40, 1057–1067; (e) H. G. Bonacorso, D. B. Martins, M. A. P. Martins, N. Zanatta, A. F. C. Flores, *Synthesis.* **2005**, 809–813; (f) S. M. Sabry, M. Abdel-Hady, M. Elsayed, O.T. Fahmy, H. M. Maher, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2003**, 32, 409–423; (g) K. Takayama, M. Iwata, H. Hisamichi, Y. Okamoto, M. Aoki, A. Niwa, *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1050–1059.
- [20]. (a) B. Stefane, S. Polanc, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 63, 10902–10913; (b) B. Stefane, S. Polanc, *New. J. Chem.* **2002**, 26, 28–32.

- [21]. (a) S. K. Yousuf, D. Mukherjee, L. Mallikharjunrao, S. C. Taneja, *Org. Lett.* **2011**, 13, 576-579 (b) P. V. Kumar, K. M. Reddy, V. R. Rao, *Indian. J. Chem.* **2010**, 49B, 838-839; (c) S. Martinet, A. Méou, P. Brun, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 14, 2306-2311; (d) F. Hiromichi, M. Kenichi, K. Ozora, O. Yusuke, K. Yasuyuki, *Org. Lett.* **2007**, 9(9), 1687-1690; (e) M. Liao, S. Dong, G. Deng, J. Wang, *Tetrahedron. Lett.* **2006**, 47, 4537-4540; (f) T. Komutkul, P. Tuchinda, S. Prabpai, P. Kongsaree, V. Reutrakul, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 61, 5311-5321; (g) F. Garzino, A. Méou, P. Brun, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 8, 1410-1414.
- [22]. (a) M. C. Bagley, K. Chapaneri, J. W. Dale, X. Xiong, J. J. Bower, *Org. Chem.* **2005**, 70, 1389-1399; (b) M. Linas-Brunet, M. D. Bailey, E. Ghiro, V. Gorys, T. Halmos, M. Poirier, J. Rancourt, N. Goudreau, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6584-6594; (c) V. B. R. Mopuru, K. R. Muntha, G. Duvvuru, M. M. Madugula, C. Cristelle, B. Bernard, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, 51(4) 458-459.
- [23]. (a) S. Yaragorla, R. Muthyala, *Arkivoc.* **2010**, 10, 178-184 ; (b) B. Dhotare, A. Chattopadhyay, *Tetrahedron. Lett.* **2005**, 46, 3103-3105 ; (c) L. A. Garbe, R. Tressi, *Helv. Chim. Acta.* **2004**, 87, 180-196 ; (d) Kamimura, N. Murakami, F. Kawahara, K. Yokota, Y. Omata, K. Matsura, Y. Oishi, R. Morita, H. Mitsudera, H. Suzukawa, A. Kakehi, M. Shirai, H. Okamoto, *Tetrahedron. Lett.* **2003**, 59, 9537-9546.
- [24]. A. Boulangé, P. A. Peixoto, X. Franck, *Chemistry-A European Journal.* **2011**, 17, 10241-10245.
- [25]. (a) W. Wang, S. W. Zhang, M. P. Li, Y. Y. Ren, *Chemical. Papers. VERSITA.* **2013**, 67(6), 624-630 ; (b) V. Semak, A. Bohac, M. Salisova, G. Addova, P. Danko, *Chemical. Papers. VERSITA.* **2008**, 62(3), 275-280 ; DOI :10.2478/s11696-008-0023-1 ; www.springerlink.com.
- [26]. S. Asghari, S. Ramezani, *Acta. Chim. Slov.* **2007**, 54, 225-228.
- [27]. (a) S. Gil, M. Parra, P. Rodriguez, J. Segura, *Mini-Reviews in Organic Chemistry.* **2009**, 6, 345-358 ; (b) M. Seitz, O. Reiser, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 285-292.
- [28]. (a) A. Albrecht, L. Albrecht, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747-2766 ; (b) R. R. A. Kitson, A. Millemaggi, R. J. K. Taylor, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9426-9454 ; (c) J. A. Murphy, R. Tripoli, T. A. Khan, U. W. Mali, *Org. Lett.* **2005**, 7, 3287 ; (d) V. C. Pham, J. Ma, S. J. Thomas, Z. Xu, S. M. J. Hecht, *J. Nat. Prod.* **2005**, 68, 1147 ; (e) C. Marti, E. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 2209.
- [29]. (a) X. Xie, K. Yoneyama, D. Kusumoto, Y. Yamada, T. Yokota, T. Takeuchi, K. Yoneyama, *Phytochemistry.* **2008**, 69, 427-431; (b) A. J. Humphrey, A. M. Galster, M. H. Beale, *Nat. Prod. Rep.* **2006**, 23, 592-614.
- [30]. (a) M. C. Mahedero, T. G. Diaz, S. G. Pascual, *Talanta.* **2002**, 57, 1-6; (b) Z. F. Luo, L. Y. Zhang, C. B. Huang, Z. T. Pan, *Fenxi Shiyanshi.* **2000**, 19, 27-29.
- [31]. S. M. Sabry, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* **2006**, 40, 1057-1067.
- [32]. T. Ozawa, S. Nagaoka, *J. Pharm. Soc. Japan.* **1975**, 75, 1405-1407.
- [33]. E. S. A. M. Badawey, T. Kappe, *Eur. J. Med. Chem.* **1997**, 32, 815-822.
- [34]. N. S. Barta, A. Brode, J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 6201-6206.
- [35]. H. Krawczyk, *Tetrahedron. Asymmetry.* **2006**, 17, 908-915.
- [36]. Asghari et Ramezani, *Acta. Chim. Slov.* **2007**, 54, 225-228.
- [37]. I. Yavari, F. N. mohammadian, *J. Chem. Res.* **2000**, (S), 218-219.
- [38]. S. Asghari, L. Mohammadi. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, 47, 4297-4299.
- [39]. P. V. Kumer, K. M. Reddy, R. Rao, *Indian Journal of Chemistry*, **2010**, 49B, 836-839.
- [40]. H. Fujioka, K. Murai, O. Kubo, Y. Ohba, Y. Kita, *Org. Lett.* **2007**, 9 (9), 1687-1690.
- [41]. B. KongKathip. N. KongKathip, J. Sookkho, *Sci. Soc. Thailand.* **1992**, 18, 239.
- [42]. (a) Y. Kuwayama, *Yakugaku Zasshi*, **1962**, 82, 1028 ; (b) M. Kawanishi, *Tanabe Seiyaku Kenkyu Nempo.* **1958**, 3 page n° 4.
- [43]. Gevers et Vander Haeghen , *bulletin européen des brevets Belges et européens*, Année **2000** N°: 0773947, page n°5.
- [44]. (a) S. V. Druzhinin, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 63, 7753-7808 ; (b) H. G. Bonacorso, D. B. Martins, M. A. P. Martins, N. Zanatta, A. F. C. Flores, *Synthesis.* **2005**, 809-813.

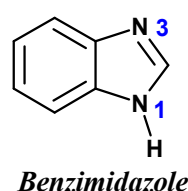
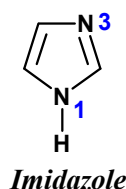
- [45]. (a) E. Badaweyl, T. Kappe. *Eur J. Med. Chem.* **1997**, 32, 815-822 ; (b) E. Badawey, T. Kappe. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, 30, 327-332.
- [46]. D. Zimmermann, Y. L. Janin, L. Brehm, H. B. Osborne, B. Ebert, T. N. Johansen, U. Madsen, P. K. Larsen. *Eur. J. Med. Chem.* **1999**, 34, 967–976.
- [47]. H. Zhanga, Y. Suna, X. Chena, C. L, Baiwang Sun. *Spectrochimica. Acta.* **2010**, 76A, 464-469.
- [48]. (a) A. A. Hassan, *Int. J. Org. Chem*, **2014**, 4, 68-81.<http://dx.doi.org/10.4236/ijoc.2014.41009>; (b) A. Skotnicka, E. Kolehmainen, P. Czeleń, A. Valkonen, R. Gawinecki, *Int. J. Mol. Sci.* **2013**, 14, 4444-4460; doi:10.3390/ijms14034444.

Deuxième chapitre

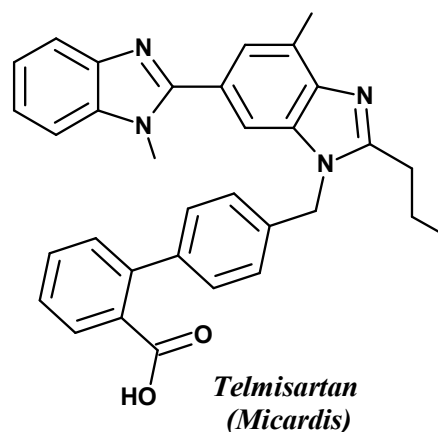
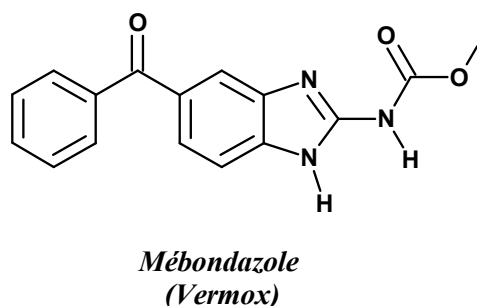
(Synthèse des Benzimidazoles)

II.1. Introduction :

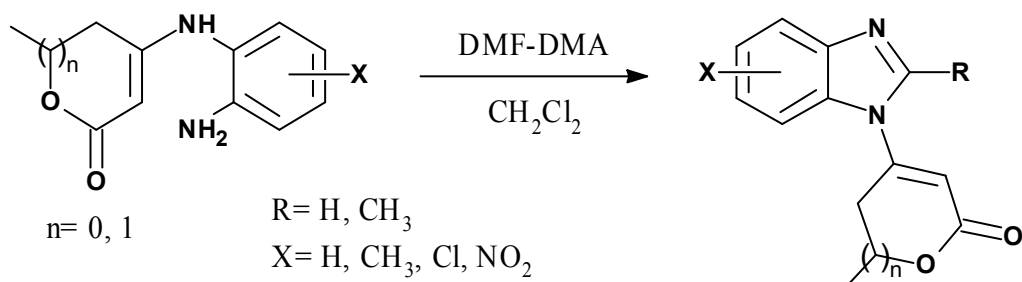
Les benzimidazoles se comptent parmi les composés hétérocycliques à cinq chaînons azotés en positions 1 et 3. Une classe à laquelle appartiennent plus d'un cinquième des médicaments les plus vendus au monde. [1] Ils possèdent une structure comportant un noyau imidazole fusionné en position 4 et 5 à un noyau aromatique. La présence d'un azote de type pyridine et celle d'un azote de type pyrrole lui confère à la fois des caractères basiques et acides.



Cette structure est présente dans de nombreux composés biologiquement actifs possédant des propriétés variées. [2] On les retrouve comme des antiparasitaires (Mébondazole), des inhibiteurs de la pompe à proton du système gastrique ou encore dans les traitements contre l'hypertension (Telmisartan). [3]



Dans des travaux antérieurs [4], Amari. M a contribué à la préparation de ces structures en partant de synthons intervenant dans différents produits naturels ayant des activités biologiques multiples. La stratégie a été basée sur l'action d'un réactif à fonction d'aldéhyde masquée (DMF-DMA) sur deux types d'énaminone obtenue à partir de deux lactones, l'acide tétronique et de la 2-pyrone pour aboutir à deux structures benzimidazoles (*figure 1*).

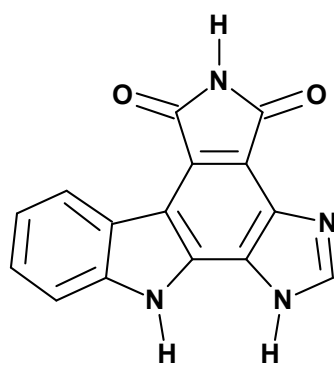


(figure 1)

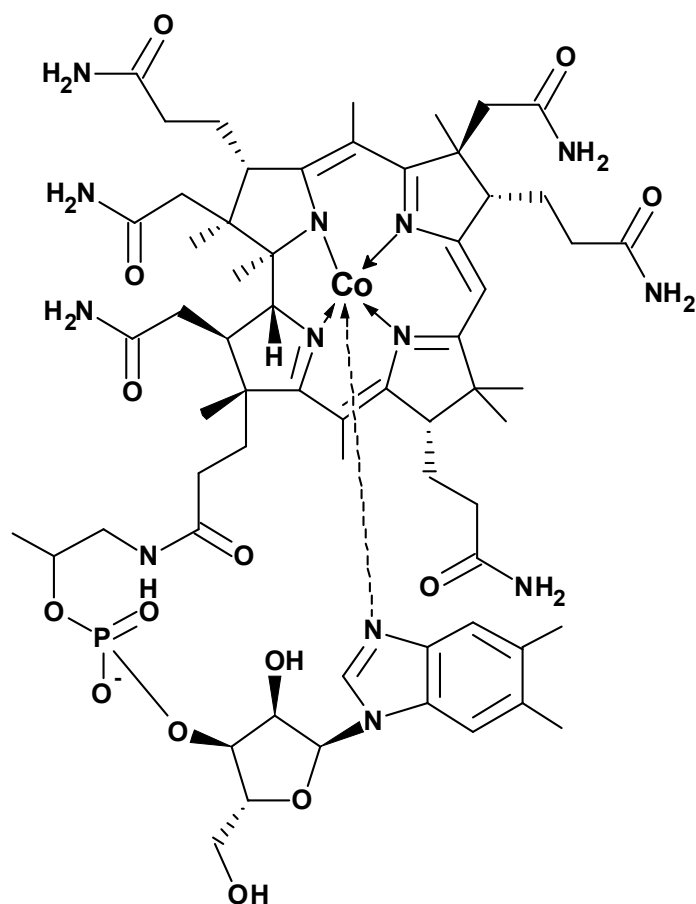
II.2. Aperçu bibliographique sur la synthèse des benzimidazoles :

Bien que plus rare à l'état naturel, le motif benzimidazole est tout de même présent au sein de notre organisme comme ligand du cobalt dans la vitamine B12. [5] On le retrouve aussi dans certains alcaloïdes comme la Granulatimide, isolés à partir d'un organisme marin, l'ascidie brésilienne *Didemnum granulatum*.

[6]

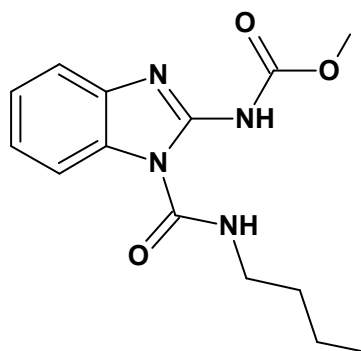


Granulatimide



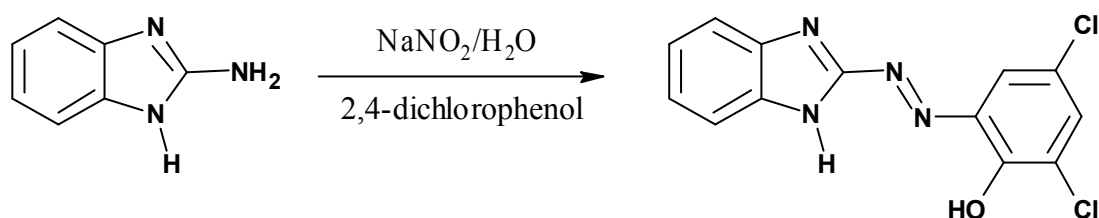
Vitamine B12

De plus, les benzimidazoles font partie des agents fongicides, comme le Bénomyl qui est utilisé dans la conservation des agrumes, bananes et pommes. On l'utilise aussi dans la protection des arbres fruitiers, le blé, la vigne, les melons, les haricots et les betteraves. [7]



Bénomyl

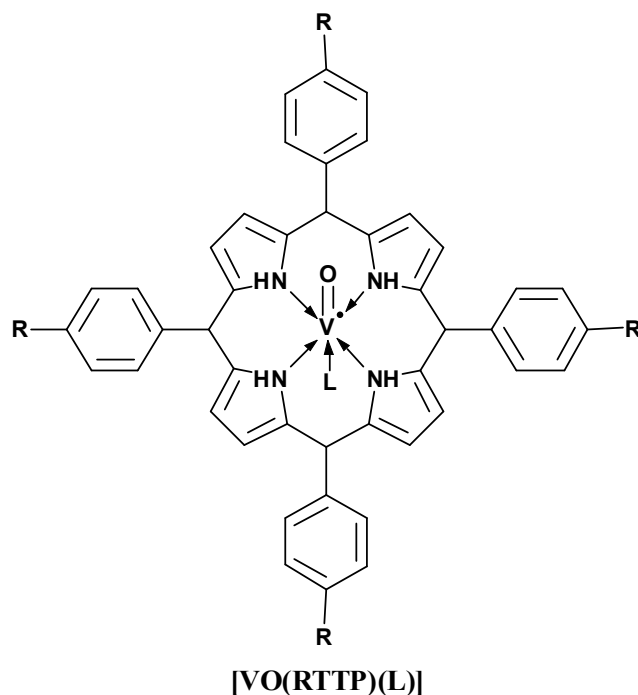
D'autre part, les benzimidazoles interviennent dans la formation des ligands azoïques, $-N=N-$, fonction présente dans plusieurs molécules biologiques (*figure 2*). [8]



(figure 2)

Ligand azoïque

Ou encore, comme ligands axiaux pour la préparation d'une variété de complexes de type oxo-vanadium hexa-coordonateur $[VO(RTTP)(L)]$. L'étude du comportement électrochimique de certaines molécules complexes a révélé une activité antibactérienne positive. [9]



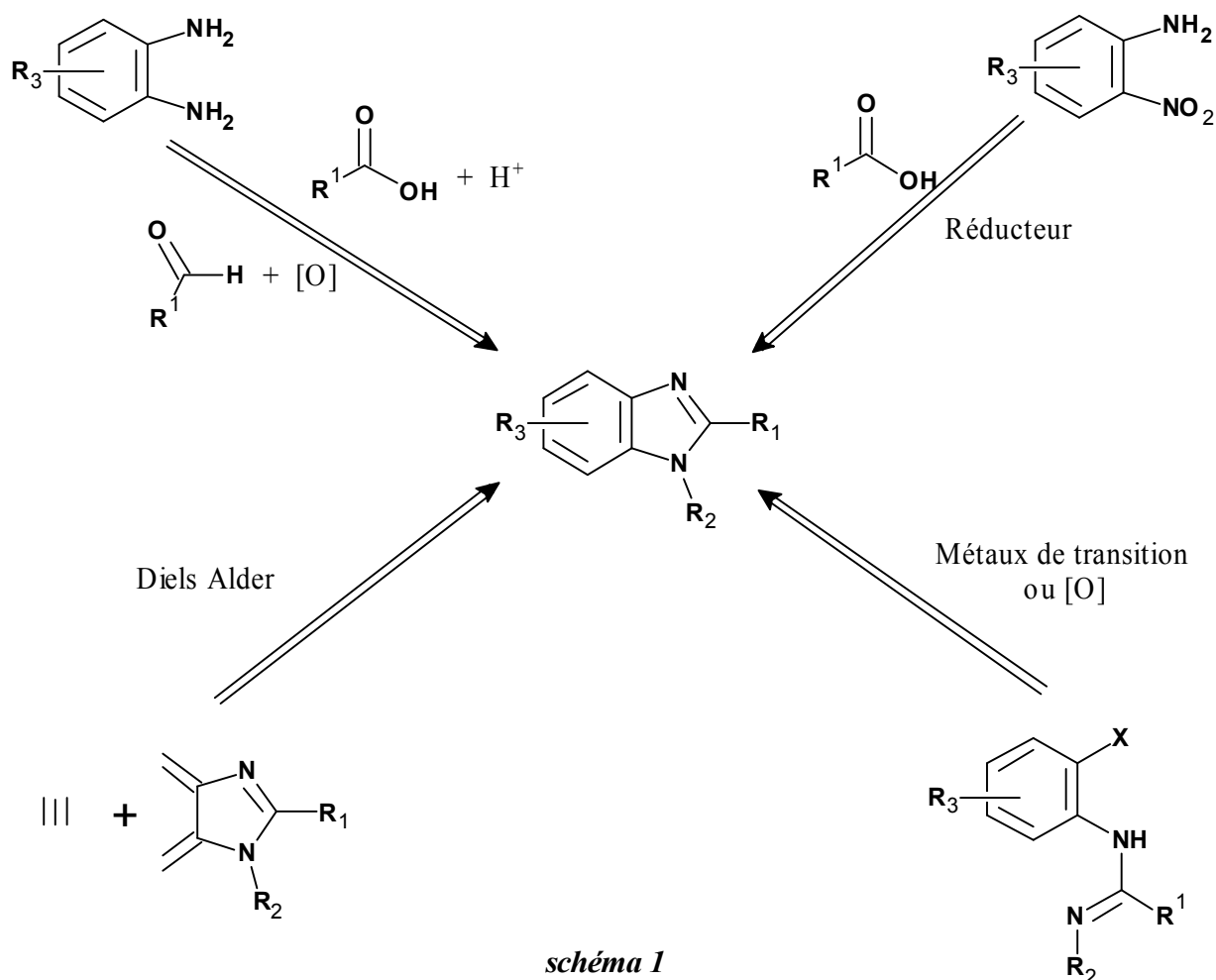
Avec (L): noyau benzimidazole alkylé en 2

L'emploi des benzimidazoles en médecine thérapeutique comme molécules aux activités pharmacologiques variées tel que des agents anticancéreux, antiviraux, antibactériens, antifongiques, antihelminthiques, anti-inflammatoires et antihistaminiques a été également dénombré en littérature. [10]

Les benzimidazoles ne présentent pas seulement des activités biologiques, ils sont employés également comme intermédiaires réactionnels dans des synthèses importantes. [11] Dès lors, de nombreuses méthodes de synthèses permettant de constituer des bibliothèques diversifiées de benzimidazoles ont été mises au point depuis le début du 20^{ème} siècle jusqu'à nos jours. Nombre d'entre elles ont pour produit de départ une orthophénylène diamine. [12]

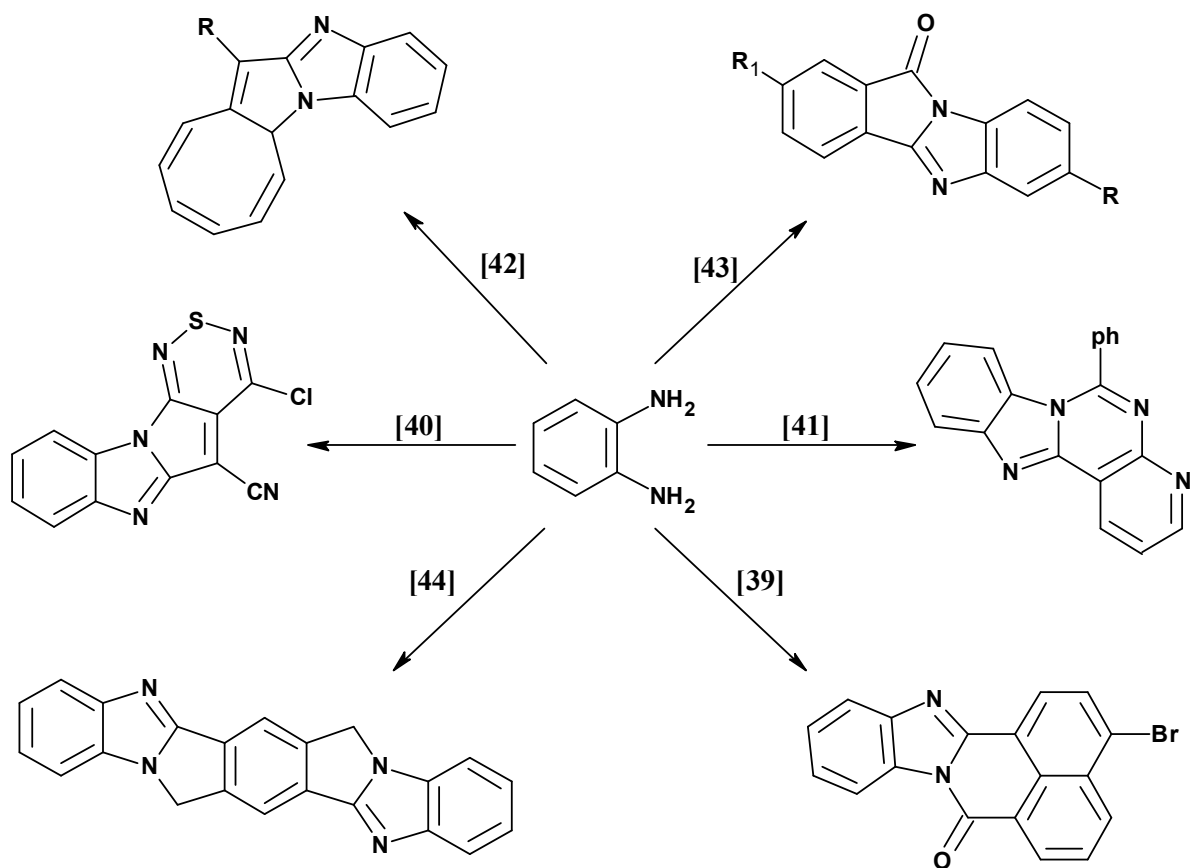
Parmi les grandes voies d'accès permettant l'obtention de cette structure, nous citons à titre d'exemple (*Schéma 1*), les stratégies traditionnelles qui se font soit à partir de 1, 2-diaminobenzène ou de 2-nitroaniline en présence d'acides carboxyliques [13-24], de leurs dérivés ou d'aldéhydes [25-30], ou bien en partant de *N*-phényl-amidine ou *N*-phénylamide en présence d'oxydant ou de métaux de transition. [31-35]

En plus, on peut citer l'utilisation de réactifs à base de rhodium permettant la synthèse du motif benzimidazole via une réaction d'hydroformylation [36], ou encore la réaction de Diels-Alder entre un diène issue d'imidazole spécifique et un diénophile. [37] Bien qu'assez efficaces, ces méthodes restent limitées à un petit nombre de substrats et ne sont pas générales.



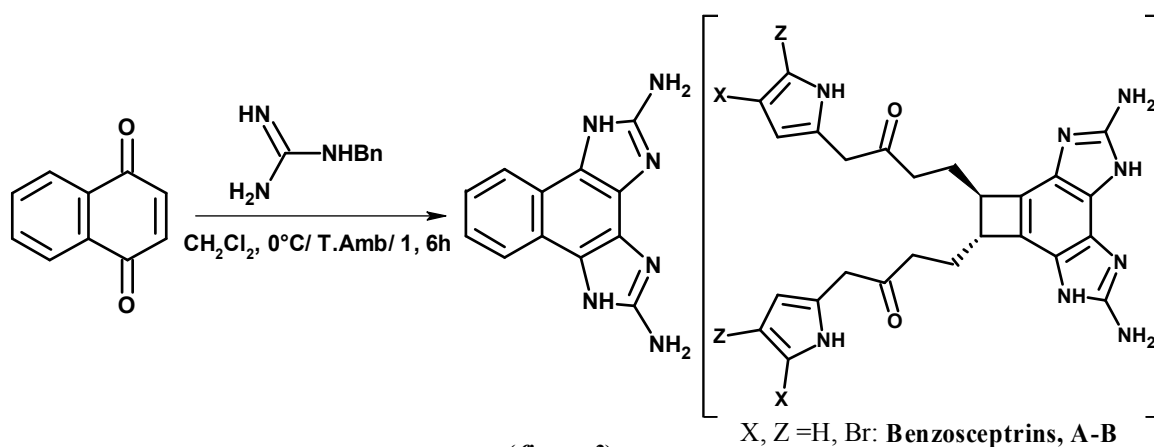
Un travail récent [38], présente les différentes stratégies synthétiques conduisant au fragment benzimidazole, inclus dans les squelettes de divers systèmes poly-hétérocycliques. La classification de ceux-ci est basée essentiellement sur le nombre de chaînons du cycle et le nombre d'hétéroatomes renfermé dans la structure de base. [39-44]

Sur le *schéma 2*, on expose les quelques voies d'obtention, dont l'orthophénylène diamine est le substrat de choix employé pour ces processus.



(Schéma 2)

Une étude a été recensée dans une nouvelle approche synthétique pour l'obtention de 2-aminobenzimidazoles, via l'interaction entre la benzoquinone et les dérivés de la guanidine. [45] Cette méthode a été employée pour l'accès simple aux premiers analogues de benzosceptin, structure typique d'alcaloïdes marins (figure 3).

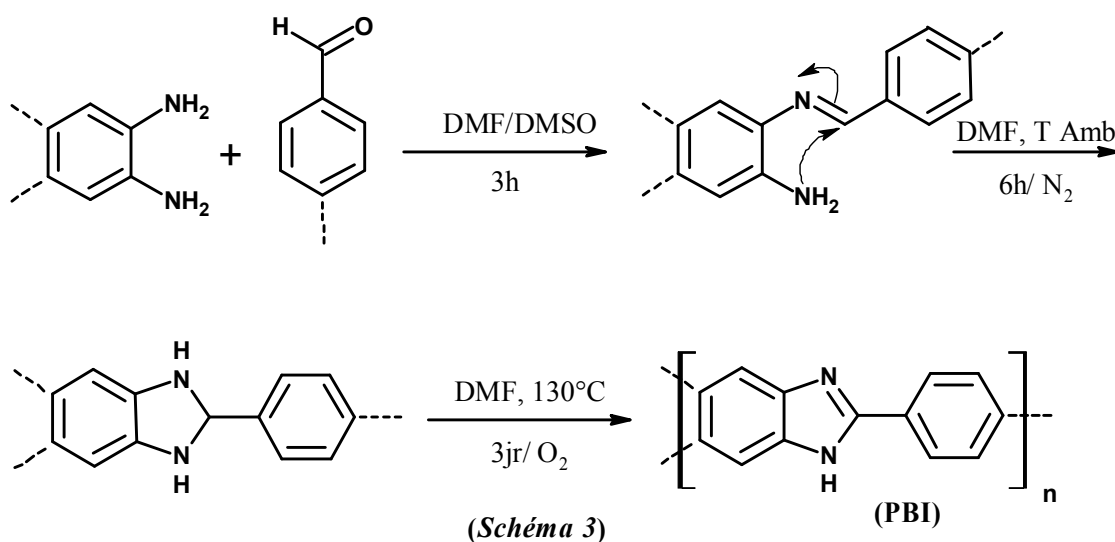


(figure 3)

Comme matière hautement stable chimiquement et thermiquement, les polymères de type poly(benzimidazole), notés « PBI » ont trouvé une grande variété d'applications, tel que son exploitation

dans la constitution des composants électroniques, automobiles, résines structurales et les réfractaires des fours. [46]

Plus récemment [47-57], une série de ce polymère poreux (PBI) a été synthétisé afin de l'utiliser dans le domaine du stockage et séparation de gaz. Car, cette appréciable matière possède une surface spécifique importante de type BET qui peut atteindre 637 m²/g. Cependant, la stratégie de préparation est une réaction de condensation entre divers substrats polyaminés et polyaldéhydes (*Schéma 3*). [58]

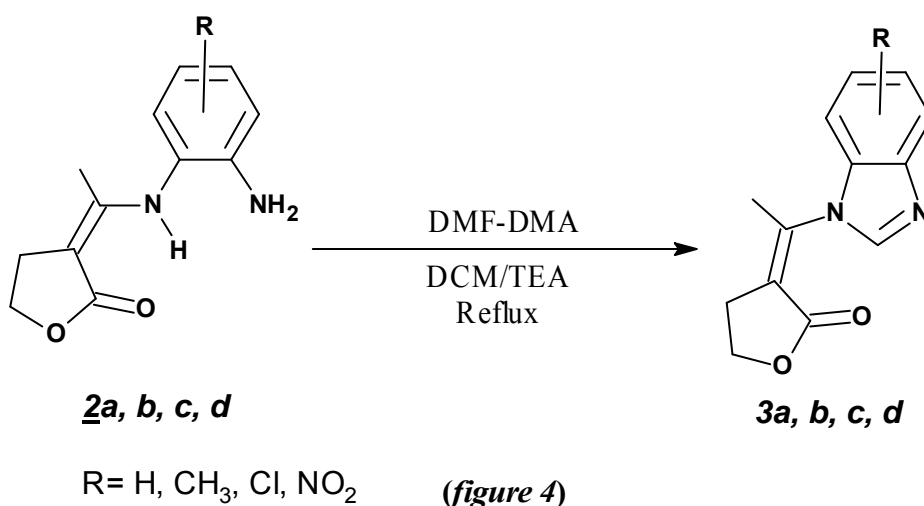


Ces quelques exemples choisis parmi tant d'autres illustrent l'importance de ces structures et expliquent le développement des méthodes de préparations aussi nombreuses que variées. Ceci nous a incité à contribuer à l'obtention de ce motif de molécules par un mode opératoire efficace et simple et qui peut-être une extension à d'autres travaux déjà publiés. [4]

Résultats & Discussion

II.3. Synthèse des benzimidazoles 3 :

Dans cette partie de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de molécules benzimidazoles originales [59], par réaction des énaminones 2 avec le N,N-diméthyl-formamide diméthylacétal. Ce réactif est considéré en synthèse organique comme un agent d'alkylation doux [4], parce qu'il possède deux groupements faiblement nucléophiles (OCH₃, N(CH₃)₂). Le mélange réactionnel chauffé au reflux du dichlorométhane, forme dans chaque cas la benzimidazole correspondante avec de bons rendements (*figure 4*).



Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Rendements et points de fusion des dérivés 3

Dérivé	Rendement (%)	Aspect	Point de fusion (C°)
<i>3a</i>	80	jaune	173-175
<i>3b</i>	65	Brun	202-204
<i>3c</i>	70	Marron	207-209
<i>3d</i>	50	Jaunâtre	213-215

II.4. Caractérisation spectrale de 3 :

Tous les dérivés 3 sont caractérisés par une étude spectroscopique RMN ¹H et ¹³C et leurs spectres sont réalisés dans le DMSO-d₆. L'étude spectrométrique de masse est réalisée par impact électronique à 70 eV.

d. RMN ^1H et ^{13}C :

L'étude en résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone 13 montre, par la similitude des signaux, une homogénéité structurale des molécules 3.

Leurs données spectrales RMN sont répertoriées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Caractérisation spectrale RMN ^1H , RMN ^{13}C des dérivés 3.

Dérivé	R	RMN ^1H (ppm)	RMN ^{13}C (ppm)
<u>3a</u>	H	1.82 (s, 3H, CH ₃) 2.89 (t, 2H, $J=9.4\text{Hz}$, CH ₂) 4.34 (t, 2H, $J=9.4\text{Hz}$, OCH ₂) 9.33 (s, 1H, N=CH-N) 6.5-7.2 (m, 4H, arom)	CH ₃ : 16.95 OCH ₂ , CH ₂ : 26.03, 64.14 C=O : 173.96 N-CH=N : 152.86 =C<(du cycle) : 87.99 =C<(extracyclique) : 155.91 C arom : 115.5, 118.5, 124.3, 125.8, 127.8, 143
<u>3b</u>	CH ₃	1.25 (s, 1H, CH ₃) 1.82 (s, 1H, CH ₃) 2.90 (t, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, CH ₂) 4.36 (t, 2H, $J=8.7\text{Hz}$, OCH ₂) 9.30 (s, 1H, N=CH-N) 6.5-7.25 (m, 3H, arom)	CH ₃ : 17, 23.8 OCH ₂ , CH ₂ : 26.8, 66.7 C=O : 173.4 N-CH=N : 152.5 =C<(du cycle) : 88.1 =C<(extracycle) : 155.97 C arom : 116, 119.4, 124.4, 126.2, 128.9, 144.5
<u>3c</u>	Cl	1.78 (s, 1H, CH ₃) 2.87 (t, 2H, $J=9.0\text{Hz}$, CH ₂) 4.33 (t, 2H, $J=9.0\text{Hz}$, OCH ₂) 9.21 (s, 1H, N=CH-N) 6.5-6.95 (m, 3H, arom)	CH ₃ : 17.7 OCH ₂ , CH ₂ : 27.9, 66.7 C=O : 175.2 N-CH=N : 153.5 =C<(du cycle) : 89.4 =C<(extracycle) : 156.6 C arom : 116.8, 119.4, 123, 130.4, 134.6, 145.3
<u>3d</u>	NO ₂	2.12 (s, 1H, CH ₃) 2.73 (t, 2H, $J=8.8\text{Hz}$, CH ₂) 4.40 (t, 2H, $J=8.8\text{Hz}$, OCH ₂) 9.18 (s, 1H, N=CH-N) 6.5-7.0 (m, 3H, arom)	CH ₃ : 14.8 OCH ₂ , CH ₂ : 26.9, 63.5 C=O : 172.4 N-CH=N : 153.3 =C<(du cycle) : 91.6 =C<(extracycle) : 155.9 C arom : 113.6, 123.4, 124.9, 125.6, 135.4, 152.6

Cependant, le squelette benzimidazole 3 a été révélé essentiellement par :

- L'apparition d'un nouveau signal sous forme singulet vers 9.30 ppm aisément affecté au proton N-CH=N ;
- La disparition des signaux des protons de l'amine primaire et celui de l'amine secondaire, ordinairement observés respectivement aux environs de 4 ppm et 9.35 ppm ;

- L'apparition d'un nouvel signal sur le spectre RMN ^{13}C aux environs de 153.5 ppm, qui est attribué au carbone de l'imine N-CH=N .

On constate que les signaux des protons des deux groupements méthylènes du cycle lactonique dans 2 et 3, n'ont pas subi un changement de déplacements chimiques remarquables. Cela, nous permet de conclure, que lors de la réaction d'hétérocyclisation, le cycle lactone ne s'ouvre pas.

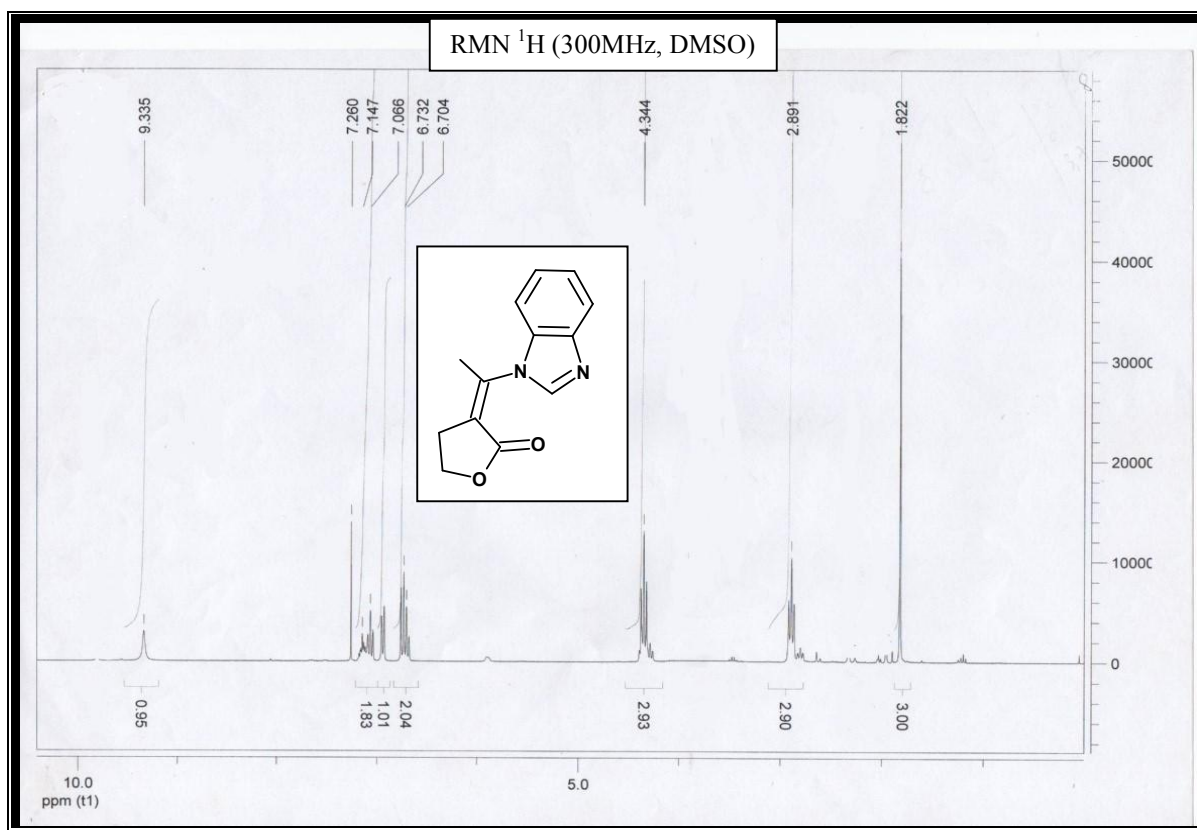


Figure 5 : Spectre RMN ^1H correspondant au dérivé 3a

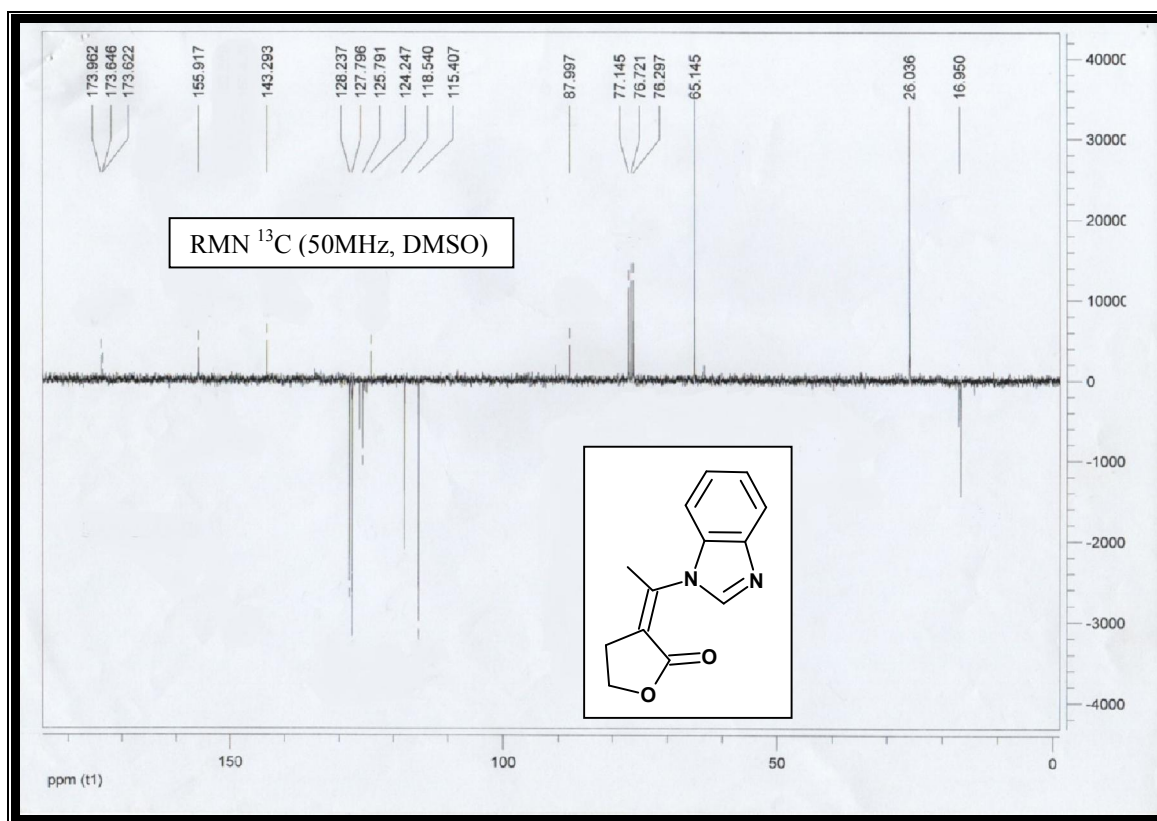
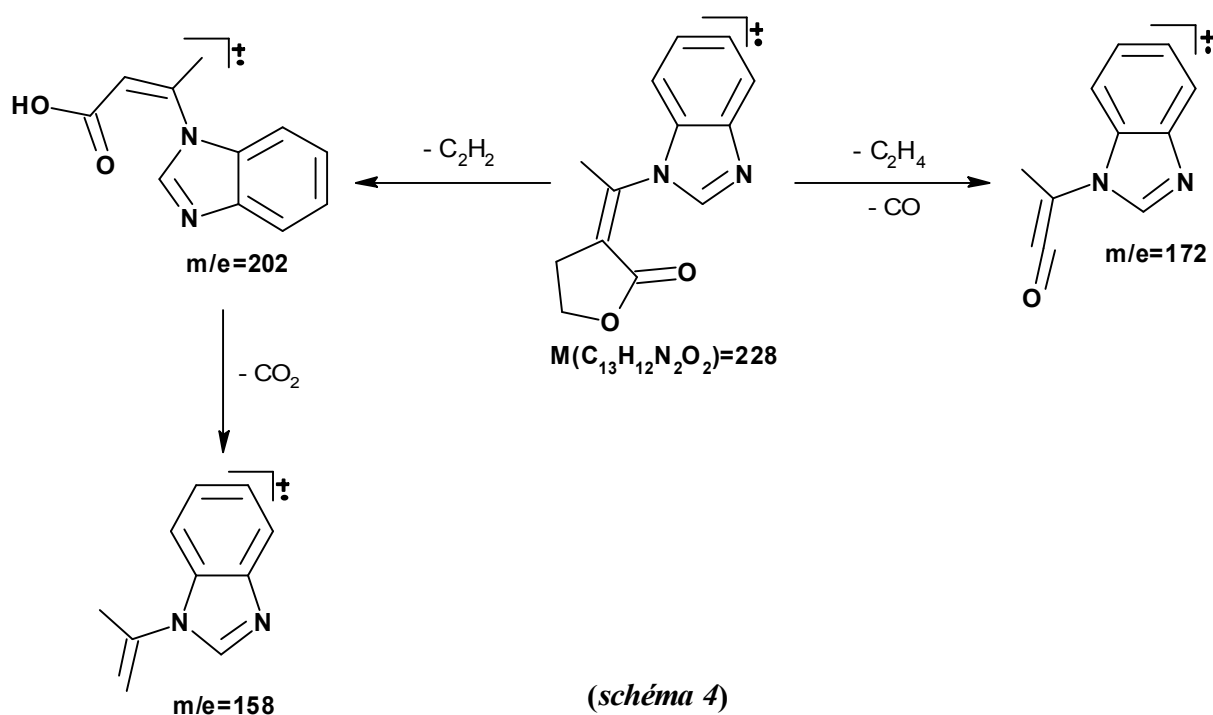


Figure 6 : Spectre RMN ^{13}C correspondant au dérivé **3a**

e. Analyse de **3 par spectrométrie de masse :**

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à la masse de l'ion moléculaire attendue pour chacun des produits. Toutefois, on peut noter l'élucidation de la structure du dérivé **3a**. Elle peut se décomposer selon deux voies de fragmentations proposées sur le *schéma 4*.



On constate que la molécule 3 subit :

- Une élimination d'une molécule d'acétylène forme un ion de masse **m/e=202**, qui à son tour, donne un ion **m/e=158**, après décarboxylation ;
- La deuxième voie de fragmentation est interprétée par deux éliminations simultanées d'une molécule d'éthylène et une décarbonylation.

On remarque, que le cycle benzimidazole ne subit aucune fragmentation. Ce qui est conforme avec la littérature, car c'est un noyau stable et il est caractéristique dans la fragmentation d'hétérocycles à plus de cinq chaînons, en particulier, pour les 1, 5-benzodiazépines.

II.5. Discussion du mécanisme réactionnel :

La formation des benzimidazoles 3 peut être expliquée par le mécanisme décrit sur le schéma 5.

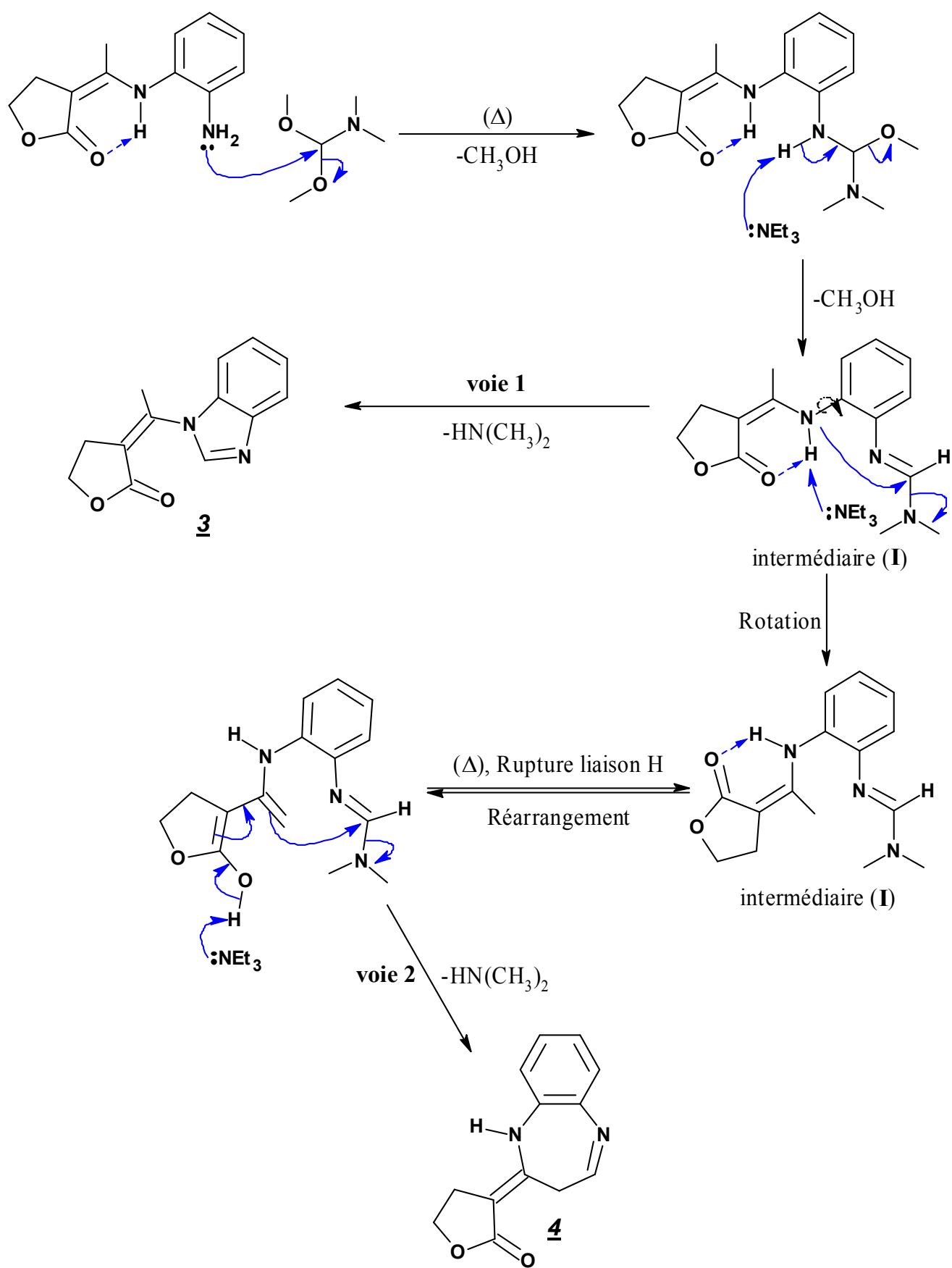


Schéma 5

Dans le chemin réactionnel proposé, le départ d'un premier groupement méthylate, mauvais groupement partant, est assuré par le chauffage au reflux qui facilite l'élimination de $-OCH_3$ en formant une première molécule de méthanol.

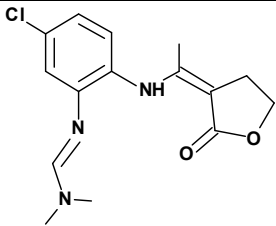
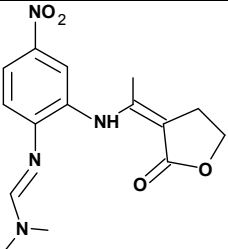
En suite, le déroulement de la réaction se poursuit grâce à l'intervention de la triéthylamine qui va arracher le second proton d'amine, dont l'éjection d'une deuxième molécule méthanolique conduit à l'imine correspondante (**I**).

À partir de cette étape, la réaction d'hétérocyclisation peut se faire, soit par action de l'atome d'azote (voie 1), soit par l'action de l'atome de carbone de l'acétylimine (voie 2).

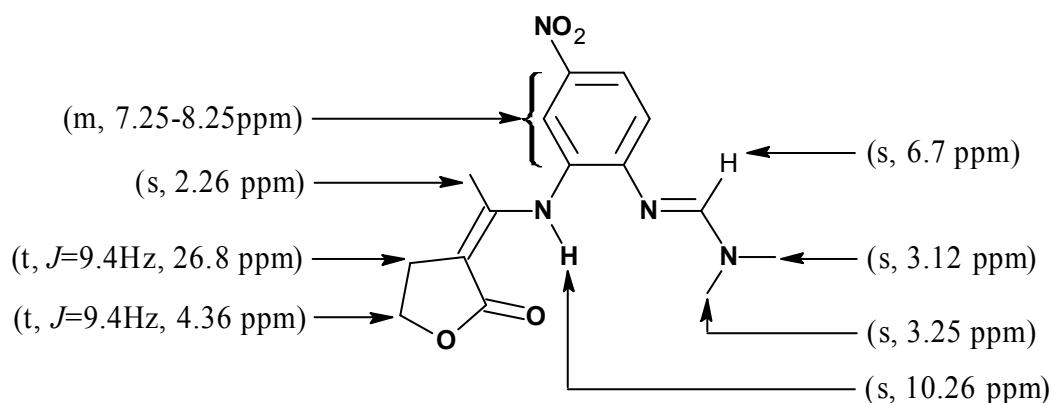
- Au moyen de la triéthylamine (TEA) mise en jeu, on arrache le proton de l'amine pour permettre à l'atome d'azote une attaque nucléophile sur le carbone de l'imine, qui est faiblement électrophile à cause de la présence du groupement donneur $-N(CH_3)_2$ (voie 1).
- Sous l'effet du chauffage et en présence de la base (TEA), l'intermédiaire réactionnel peut subir une rotation autour de la liaison entre l'atome d'azote et le carbone du noyau benzénique. Ce conformère se transformerait d'un système conjugué énamine-énol à un système plus conjugué énamine-énol par une éventuelle hyperconjugaison de l'hydrogène du méthyle de l'acétylimine en position 3 de la lactone.
- L'examen des spectres RMN 1H de tous les composés obtenus permet d'observer vers 9.3 ppm un nouveau signal sous forme singulet attribuable au proton $N-CH=N$, et la disparition des signaux des protons d'amines ($-NH_2$ et $>N-H$) compatibles avec les énamines **2**, ordinairement observés consécutivement aux environs de 4 ppm et 9.5 ppm. Ceci est un indicateur fort d'obtention de la structure benzimidazole **3**. Par ailleurs, l'absence de signal d'intensité 2H compatible avec le groupement méthylène (CH_2) formé selon la voie 2, prouve que la structure benzodiazépine **4** ne se réalise pas dans ces conditions.

Pour élargir notre discussion mécanistique, nous avons réussi à isoler deux produits, intermédiaires réactionnels **I_c** et **I_d**. ces deux composés ont été soumis à une recristallisation dans l'éthanol et analysés, en particulier par une radiocristallographie X. Le tableau qui suit résume quelques propriétés physiques de ces intermédiaires.

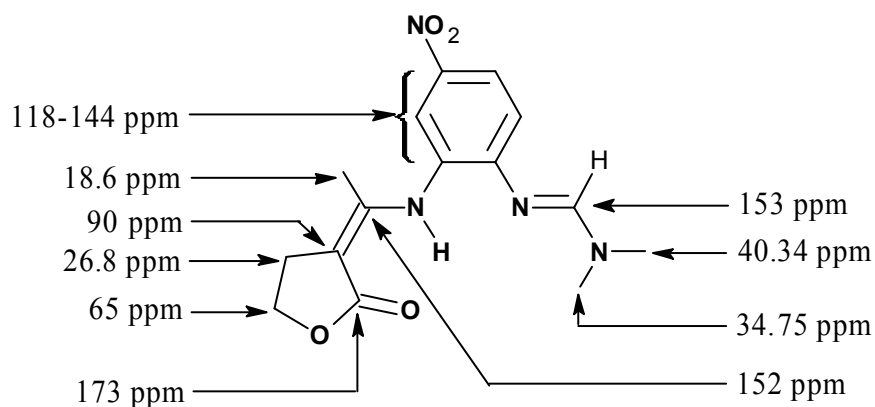
Tableau 3 : Quelques propriétés physiques des intermédiaires I_c et I_d

Notation	Structure	Aspect	Pf (°C)	Rdt (%)	Solubilité
I_c		Marron brillant	160/161	20	$CHCl_3$
I_d		Rouille Brillant	180/181	40	$CHCl_3$

L'analyse RMN 1H à 300MHz, nous permet de présenter les attributions des déplacements chimiques de différents groupements dans le cas de l'intermédiaire I_d , comme ci-contre :



Les différents signaux du spectre RMN du carbone 13 concordent bien avec la structure présentée.



En plus, afin d'élucider convenablement cette structure, l'analyse cristallographique aux rayons-X des deux intermédiaires **I_c** et **I_d** montre clairement l'existence d'une liaison H intramoléculaire entre NH et C=O de l'énaminone. Ce qui confère à cette structure une configuration géométrique « **Z** ».

La *figure 7* représente les monocristaux **I_c** et **I_d**.

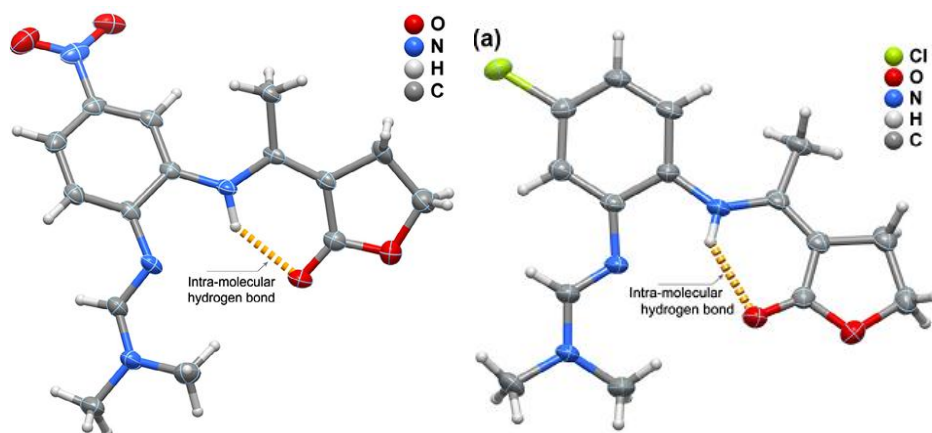


Figure 7 : RX de la structure des intermédiaires **I_c** et **I_d**

Pour étayer notre discussion mécanistique, on s'est appuyé sur la théorie de Baldwin qui tient compte de trois facteurs dans la corrélation entre la facilité de cyclisation et les critères stéro-électroniques de l'état de transition.

Selon Baldwin, la taille du cycle à former (3 à 7 chaînons), l'état d'hybridation du carbone au niveau du site de la réaction et la relation (endocyclique ou exocyclique) entre la liaison qui réagit et le cycle qui se forme, expliquent l'aboutissement de la réaction de cyclisation.

Sur la base de cette théorie, nos intermédiaires réactionnels présentent un carbone hybridé en sp^2 avec une liaison exocyclique $N=CHN(CH_3)_2$ et une liaison endocyclique ayant un site nucléophile N hybridé en sp^3 (ph-NH-lactone).

Il est important de signaler que cet état est peu considéré par rapport à cette règle de Baldwin. [60]

Nos conditions considérées originales, expliquent la difficile obtention de la structure benzimidazole.

Par ailleurs, il est important de signaler que, nous n'avons pas pris en considération le filtrat du mélange réactionnel, qui pourrait contenir la structure benzodiazépine, même sous forme de traces.

Ce qui nous aurait permis de discuter la stéro-sélectivité de formation entre un hétérocycle à cinq chaînons et un éventuel hétérocycle à sept chaînons.

II.6. Conclusion :

Ces résultats cristallographiques attirent notre attention sur la position des substituants Cl et NO₂ du benzène par rapport à la fonction énamine présents dans **I_c** et **I_d**. L'intermédiaire **I_c** montre une situation subtile de l'atome de chlore par sa présence en position para sur le benzène par rapport à la fonction énamine. L'atome de chlore est resté assez longtemps un inconnu dans son influence sur la réactivité de l'orthophénylènediamine.

Cet atome représente par ses propriétés électroniques la limite entre son effet inductif attracteur et son effet mésomère donneur par rapport à l'atome de carbone, au regard de son électronégativité et de son volume. Cela nous laisse affirmer que lors de la condensation de l'o-PDA sur l'acétylbutyrolactone **1**, présenté dans le premier chapitre de ce travail, c'est le groupement -NH₂ en para de Cl qui se condense sur le carbonyle de l'acétyle en 3 de **1**.

Concernant l'intermédiaire **I_d**, la position méta du groupement NO₂ par rapport à la fonction énamine est justifiée par ses propriétés électroniques d'effets inductifs et mésomères.

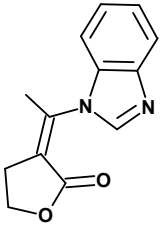
Pour finir, nous avons obtenu une structure benzimidazole originale **3** et isolé deux intermédiaires réactionnels. Ces molécules pourraient en perspective, nous offrir de nouvelles structures hétérocycliques.

Partie Expérimentale

II.7. Partie expérimentale :

Mode opératoire d'obtention des benzimidazoles 3 :

Les composés benzimidazoles 3 sont obtenus selon les modes opératoires rapportés ci-dessous:

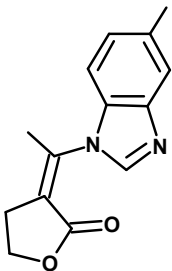
Dérivé « 3a » : 3-[1-(1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 80% pf = 173-175°C. M(C ₁₃ H ₁₂ N ₂ O ₂)= 228 Aspect : solide jaune

Un équivalent du composé 2a (0.3g) et un équivalent de DMF-DMA sont mélangés dans 10 à 15ml de dichlorométhane. La solution est portée à reflux pendant 15 heures en présence d'une catalyse de 6 gouttes de triéthylamine. Le produit final est obtenu après évaporation sous vide puis un traitement à l'éther. Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à l'analyse RMN ¹H & ¹³C.

R.M.N. ¹H (DMSO d₆, 300MHz) δ/ppm : 1.82 (s, 3H, CH₃), 2.89 (t, 2H, J=9.4Hz, (CH₂(4))), 4.34 (t, 2H, J=9.4Hz, (CH₂(5))), 9.33 (s, 1H, N=CH-N), 6.5-7.2 (m, 4H, arom).

R.M.N. ¹³C (DMSO d₆, 50MHz) δ/ppm : 16.95 (CH₃), 26.03 (CH₂), 65.14 (OCH₂), 173.96 (C=O), 152.86 (N-CH=N), 87.99 (C-3), 155.91 (C-6), (C-arom) : 115.5; 118.5; 124.3; 125.8; 127.8; 128.5; 143.

S.M. (EI, 70eV) : M=228 (ion moléculaire).

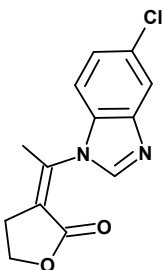
Dérivé « 3b » : 3-[1-(5-méthyl-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 65% pf = 202-204°C. M(C ₁₄ H ₁₄ N ₂ O ₂)= 242 Aspect : solide brun

Produit obtenu de la même manière que celle de 3a, avec un temps de reflux de 10 heures.

Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à l'analyse RMN ¹H & ¹³C.

R.M.N. ¹H (DMSO d₆, 300MHz) δ/ppm: 1.25 (s, 1H, CH₃(6)), 1.82 (s, 1H, CH₃(arom)), 2.90 (t, 2H, J=8.7Hz, CH₂(4)), 4.36 (t, 2H, J=8.7Hz, CH₂(5)), 9.30 (s, 1H, N=CH-N), 6.5-7.25 (m, 3H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) δ /ppm: 17 ($\text{CH}_3(6)$), 23.8 ($\text{CH}_3(\text{arom})$): 26.8 (CH_2), 66.7 (OCH_2), 173.4 (C=O), 152.5 (N-CH=N), 88.1 (C-3), 155.97 (C-6), (C-arom) : 116; 119.4; 124.4; 126.2; 128.9; 144.5.
S.M. (EI, 70eV) : $\text{M}=242$ (ion moléculaire).

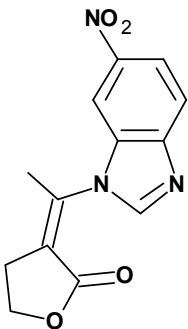
Dérivé « 3c » : 3-[1-(5-chloro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 70% pf = 207-209°C. $\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2) = 262$ Aspect : solide marron

Produit obtenu de la même manière que celle de **3a**, avec un temps de reflux de 14 heures. Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à l'analyse RMN ^1H & ^{13}C .

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 300MHz) δ /ppm: 1.78 (s, 1H, CH_3), 2.87 (t, 2H, $\text{J}=9.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2(4)$), 4.33 (t, 2H, $\text{J}=9.0\text{Hz}$, $\text{CH}_2(5)$), 9.21 (s, 1H, N=CH-N), 6.5-6.95 (m, 3H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50Hz) δ /ppm: 17.7 (CH_3), 27.9 (CH_2), 66.7 (OCH_2), 175.2 (C=O), 153.5 (N-CH=N), 89.4 (C-3), 156.6 (C-6), (C-arom) : 116.8; 119.4; 123; 130.4; 134.6; 145.3

S.M. (EI, 70eV) : $\text{M}=262$ (ion moléculaire).

Dérivé « 3d » : 3-[1-(5-nitro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 50% pf = 213-214°C. $\text{M}(\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4) = 273$ Aspect : solide jaunâtre

Produit obtenu de la même manière que celle de **3a**, avec un temps de reflux de 10 heures. Produit recristallisé dans l'éthanol avant de procéder à l'analyse RMN ^1H & ^{13}C .

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 300MHz) δ /ppm: 2.12 (s, 1H, CH_3); 2.73 (t, 2H, $\text{J}=8.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2(4)$), 4.40 (t, 2H, $\text{J}=8.8\text{Hz}$, $\text{CH}_2(5)$), 9.18 (s, 1H, N=CH-N), 6.5-7 (m, 3H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) δ/ppm : 14.8 (CH_3), 26.9 (CH_2), 63.5 (OCH_2), 172.4 ($\text{C}=\text{O}$), 153.3 ($\text{N}-\text{CH}=\text{N}$), 91.6 ($\text{C}-3$), 155.9 ($\text{C}-6$), ($\text{C}-\text{arom}$): 113.6; 123.4; 124.9; 125.6; 135.4; 152.6.

S.M. (EI, 70eV) : $M=273$ (ion moléculaire).

Tableau des données cristallographiques :

Les données cristallographiques ont été collectées sur un Diffractomètre type APEX-II, Bruker-AXS au moyen des radiations sur graphite monochromateur en Mo-K_α . Les détails sont compilés dans le tableau suivant.

Tableau 4 : Données cristallographiques des intermédiaires I_c et I_d :

	I_c		I_d	
	calculée	reportée	calculée	reportée
Formule chimique	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$	$\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_4\text{O}_4$
Masse molaire	307.77	307.77	318.33	318.33
Système cristallin	monoclinique	monoclinique	monoclinique	monoclinique
Groupe spatial	P 21/c	P 21/c	P 21/c	P 21/c
D_x (g/cm^3)	1.407	1.407	1.378	1.378
a [$\text{\AA}$]	14.176	14.176	17.223	17.223
b [$\text{\AA}$]	18.067	18.067	12.009	12.009
c [$\text{\AA}$]	11.4847	11.4847	7.4580	7.4580
α [$^\circ$]	90	90	90	90
β [$^\circ$]	98.851	98.851	95.879	95.879
γ [$^\circ$]	90	90	90	90
Z	8	8	4	4
μ [mm^{-1}]	0.271	0.271	0.102	0.102
F(000)	1296.0	1296.0	672.0	672.0
F(000')	1297.66	/	672.32	/
hkl_{max}	17, 21, 13	17, 21, 13	20, 14, 8	20, 14, 8
T [K]	150	/	180	/
λ (Mo-K_α) [$\text{\AA}$]	0.71073	0.71073	0.71073	0.71073
précision de C-C [$\text{\AA}$]	/	0.0075	/	0.0052
N_{ref}	5310	5296	2779	2751
$T_{\text{min}}, T_{\text{max}}$	0.943, 0.968	0.558, 0.746	0.985, 0.998	0.623, 0.745
T_{min}'	0.922	/	0.980	/
R, wR2 (reflections)	0.0790 (4297)	0.2493 (5296)	0.0871 (1575)	0.1649 (2751)
S	/	1.293	/	1.095
N_{par}	/	385	/	214

Références Bibliographiques

- [1]. E. J. Martin, R. E. Critchlow, *J. Comb. Chem.* **1999**, 1, 32-45.
- [2]. A. Spasov, I. Yozhitsa, L. Bugaeva, V. Anisimova, *Pharm. Chem. J.* **1999**, 33, 232-243.
- [3]. (a) Y. Yan, Z. Liu, J. Zhang, R. Xu, X. Hu, G. Liu, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, 21, 4189-4192 ; (b) M. Goebel, G. Wolber, P. Markt, B. Staels, T. Unger, U. Kintscher, R. Gust, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 5885-5895; (c) A. J. Battershill, L. Scott, *J. Drugs.* **2006**, 66, 51 ; (d) G. V. Navarrete, L. Yépez, A. C. Hernández, A. Tapia, F. L. Hernández, R. Cedillo, J. González, A. F. Martínez, M. G. Martínez, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 4615-4622; (e) R. W. Ruth, J. C. William, D. I. John, R. C. Michael, P. Kristine, D. S. Ronald, B. M. W. M. T. Pieter, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 625.
- [4]. (a) M. Amari, Doctorat d'Etat, *USTHB. Alger, Algérie.* **2003**; (b) M. Amari, M. Fodili, P. Hoffmann, J. Perie, *J. Heterocycl. Chem.* **2002**, 39, 811-816; (e) M. Amari, K. Bolli, *J. Soc. Alg. Chim.* **2001**, 11, 77-84.
- [5]. (a) S. Ramineni, K. R. Kumar, P. V. V. Satyanarayana, *Green and Sustainable Chemistry*, **2014**, 4, 33-37, <http://dx.doi.org/10.4236/gsc.2014.41006>; H. A. Barker, R. D. Smyth, H. Weissbach, J. I. Toohey, J. N. Ladd, B. E. Volcani, *J. Biol. Chem.* **1960**, 235, 480-488.
- [6]. R. Britton, J. H. H. L. de Oliveira, R. J. Andersen, R. G. S. Berlinck, *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 254-255.
- [7]. Laboratoires Cassenne, *British Patent.* **1969**; 1,152, 814 ; *Chem. Abstr.* **1970**, 72, 12729u. [8]. (a) J. K. Al-adilee, B. A. Hatem, *Journal of Advances in Chemistry.* **2015**, 11(3), 3412-3424 ; (b) w. Nawrock , M. Zimecki , *Arch . pharm ; Weinhein ,* **1998** , 331 , 249.
- [9]. (a) L. S. Harer, M. S. Bhatia, *Chem. Sci. Trans.* **2015**, 4(1), 1-16 ; (b) G. D. Bajju, V. K. Ashu, G. Devi, *Chem. Sci. Trans.* **2015**, 4(2), 1-10 ; (c) A. Tavman, C. Sayil, *J. Serb. Chem. Soc.* **2015**, 80(1), 45-51.
- [10]. (a) A. Kamal, A. B. Shaik, S. Polepalli, B. G. Kumar, V. S. Reddy, R. Mahesh, S. Garimella, N. Jain, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, 1-38, doi:[http:// dx.doi.org/ 10.1016/ j.bmc. 2015.01.004](http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2015.01.004); (b) V. Vajja, S. Radhika, S. K. Farzana, K. Sravanthi, S. G. Divya, S. M. Kumar, *Int. J. Bio.Pharm. Res.* **2013**, 4(12), 1187-1189 ; (c) C. P. Rathod, R. M. Rajurkar, S. S. Thonte, *Indo American J. Pharma. Res.* **2013**, 3(2), 2231-6876.
- [11]. (a) Y. Bai, J. Lu, Z. Shi, B. Yang, *Synlett.* **2001**, 544 ; (b) E. Hasegawa, A. Yoneoka, K. Suzuki, T. Kato, T. Kitazume, K. Yangi, *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 55, 12957.
- [12]. (a) R. D. Carpenter, P. B. De Berdt, K. S. Lam, M.J. Kurth, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 907-914 ; (b) P. L. Beaulieu, Y. Bousquet, J. Gauthier, J. Gillard, M. Marquis, G. McKercher, C. Pellerin, S. Valois, G. Kukolj, *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 6884-6892 ; (c) F.M. Rivas, A. J. Giessert, S. T. Diver, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 1708-1711.
- [13]. E. Alcalde, I. Dinares, L. P. Garcia, T. Roca, *Synthesis.* **1992**, 4, 395-398, [http:// dx. doi. Org/ 10.1055/s-1992-26121](http://dx.doi.org/10.1055/s-1992-26121).
- [14]. V. S. Padalkar, V. D. Gupta, K. R. Phatangare, V. S. Patil, P. G. Umape, N. Sekar, *Green Chemistry Letters and Reviews.* **2012**, 5(2), 139-145, [http://dx.doi.org/ 10.1080/ 17518253. 2011. 585666](http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2011.585666).
- [15]. R. R. Nagawade, D. B. Shinde, *Chin.Chem. Lett.* **2006**, 17(4), 453-456.
- [16]. M. Kidwai, A. Jahan, D. Bhatnagar, *J.Chem.Sc.* **2012**, 122(4), 607-612, [http:// dx. doi. org/10. 1007/s12039-010-0095-7](http://dx.doi.org/10.1007/s12039-010-0095-7).
- [17]. P. Sun, Z. Hu, *J.Heterocycl.Chem.* **2006**, 43(3), 773-775, [http://dx.doi .org/ 10.1002/ jhet. 5570430338](http://dx.doi.org/10.1002/jhet.5570430338).
- [18]. B. Sadeghi, M. G. Nejad, *J.Chem.* **2013**, Article ID: 581465.
- [19]. R. Trivedi, S. K. De, R. A. Gibbs, *J. Mol.Cat A: Chemical.* **2006**, 245(1-2), 8-11, [http:// dx. doi.org /10.1016/j.molcata.2005.09.025](http://dx.doi.org/10.1016/j.molcata.2005.09.025).
- [20]. R. G. Jacob, L. G. Dutra, C. S. Radatz, S. R. Mendes, G. Perin, E. Lenardao, *Tetrahedron. Lett.* **2009**, 50(13), 1495-1497, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.01.076>.

- [21]. R. K. Kumar, P. V. V. Satyanarayana, S. B. Reddy, *Archives of Applied Science Research*. **2012**, 4(3), 1517-1521.
- [22]. C. Mukhopadhyay, P. K. Tapaswi, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 49(43), 6237-6240, [http:// dx. doi. org/10.1016/j.tetlet.2008.08.041](http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.08.041).
- [23]. K. Bahrami, M. M. Khodaei, F. Naali, *Synlett*. **2009**, 4, 569-572, [http://dx. doi.org/ 10.1055/s-0028-1087911](http://dx.doi.org/10.1055/s-0028-1087911).
- [24]. B. Karami, S. Khodabakhshi, Z. Haghighijou, *Chem. Pap.* **2012**, 66, 684, [http://dx.doi. org/10.2478/s11696-012-0152-4](http://dx.doi.org/10.2478/s11696-012-0152-4).
- [25]. A. Pramanik, R. Roy, S. Khan, A. Ghatak, S. Bhar, *Tetrahedron. Lett.* **2014**, 55, 1771, [http:// dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.125](http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.125).
- [26]. L. Wang, J. Sheng, H. Tian, *Synt. Comm.* **2004**, 34(23), 4265-4272, [http:// dx. doi. org/ 10. 1081/SCC-200039340](http://dx.doi.org/10.1081/SCC-200039340).
- [27]. A. Loupy, A. Petit, J. Hamelin, *Synthesis*. **1998**, 9, 1213-1234, [http://dx. doi.org/ 10.1055/s-1998-6083](http://dx.doi.org/10.1055/s-1998-6083).
- [28]. G. V. Reddy, V. V. V. N. S. Ramarao, B. Narsaiah, *Synt. Comm*, **2002**, 32(16), 2467-2476, <http://dx.doi.org/10.1081/SCC-120003394>.
- [29]. G. Penieres, I. Bonifas, G. Lopez, *Synt. Comm.* **2000**, 30(12), 2191-2195, [http:// dx. doi. org/ 10.1080/00397910008087397](http://dx.doi.org/10.1080/00397910008087397).
- [30]. K. Bougrin, A. Loupy, A. Petit, *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 57(1), 163-168, [http:// dx. doi. org/ 10.1016/S0040-4020\(00\)00992-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00992-3).
- [31]. P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, S. Otokesh, M. Baghbanzadeh, *Tetrahedron. Lett.* **2006**, 47, 2557-2560.
- [32]. (a) K. Zhu, J. H. Hao, C. P. Zhang, J. Zhang, Y. Feng, H. L. Qin, *Rsc. Adv.* **2015**, 5, 11132-11135, doi: 10.1039/C4RA15765F ; (b) M. A. Weidner-Wells, K. A. Ohemeng, V. N. Nguyen, S. F. Spano, M. J. Macielag , H. M. Werblood, B. D. Folen, G. C. Webb, J. F. Barrett, D. Hlasta, *J. Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, 11, 1545-1548; (c) S. C. Austen, J. M. Kane, *J. Heterocycl. Chem.* **2001**, 38, 979-980.
- [33]. S. M. Sondhi, N. Singh, A. Kumar, O. Lozach et L. Meijer, *J. Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 3758-3765.
- [34]. V. Ojha, S. Jujhar, D. S. Bhakuni, *Ind. J. Chem.* **1991**, 30B, 324-327.
- [35]. R. P. Srivastava, S. K. Singh, S. Abuzar et S. Sharma, *Indian. J. Chem.* **1993**, 32B, 1035-1038.
- [36]. T. Usha Rani, M. S. Rao et V. M. Reddy, *Ind. J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 6, 259-263.
- [37]. D. Anastasiou, E. M. Campi, H. Chaouk, W. R. Jackson, *Tetrahedron.* **1992**, 48, 7467-7478.
- [38]. C. Neochoritis, D. Livadiotou, S. J. Stephanidou, C. A. Tsoleridis, *Tetrahedron. Lett.* **2007**, 48, 2275-2277.
- [39]. K. M. Dawood, B. F. Abdel-Wahab. *Arkivoc*. **2010**, (i), 333-389.
- [40]. W. Jiang, J. Tang, Q. Qi, Y. Sun, H. Ye, D. Fu, *Dyes. Pigm.* **2009**, 80, 279.
- [41]. P. A. Koutentis, C. W. Rees, *J. Chem. Soc, Perkin Trans.* **2000**, 1, 2601.
- [42]. G. Suma, R. H. Bahekar, A. R. R. Rao, *Org. Prep. Proced. Int.* **2000**, 32, 99.
- [43]. N. Abe, N. Ishikawa, T. Hayashi, Y. Miura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, 63, 1617.
- [44]. H. Al-Khathlan, H. Zimmer, *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, 25, 1047.
- [45]. M. Q. Tran, L. Ermolenko, P. Retailleau, T. B. Nguyen, A. Al-Mourabit, *Org. Lett.* **2013**, 1-4, dx.doi.org/10.1021/ol403672p.
- [46]. P. E. Cassidy, R. J. Wallace, T. M. Aaminabhavi, *Polymer*. **1986**, 27, 1131.
- [47]. E. W. Neuse, M. S. Loonat, *Macromolecules*. **1983**, 16, 128.
- [48]. M. Ueda, M. Sato, A. Mochizuki, *Macromolecules*. **1985**, 18, 2723.

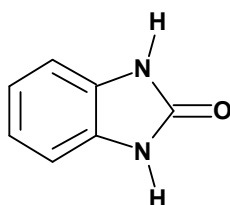
- [49]. M. G. Rabbani, H. M. El-Kaderi, *Chem. Mater.* **2011**, 23, 1650.
- [50]. M. G. Rabbani, H. M. El-Kaderi, *Chem. Mater.* **2012**, 24, 1511.
- [51]. T. C. Zhao, Q. Y. Cheng, D. Zhou, T. Wang, B. H. Han, *J. Mater. Chem.* **2012**, 22, 1509.
- [52]. X. J. Zhang, N. Bian, L. J. Mao, Q. Chen, L. Fang, A. D. Qi, B. H. Han, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, 213, 1575.
- [53]. M. G. Rabbani, T. E. Reich, R. M. Kassab, K. T. Jackson, H. M. El-Kaderi, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 1141.
- [54]. M. G. Rabbani, A. K. Sekizkardes, O. M. El-Kadri, B. R. Kaafarani, H. M. El-Kaderi, *J. Mat. Chem.* **2012**, 22, 25409.
- [55]. H. Yu, M. Tian, C. Shen, Z. Wang, *Polym. Chem.* **2013**, 4, 961.
- [56]. S. Altarawneh, S. Behera, P. Jena, H. M. El-Kaderi, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 3571.
- [57]. A. K. Sekizkardes, T. Islamoglu, Z. Kahveci, H. M. El-Kaderi, *J. Mater. Chem.* **2014**, 2A, 12492.
- [58]. Y. Cui, Y. Zhao, T. Wang, B. Han, *Chin. J. Chem.* **2015**, 33, 131-136.
- [59]. O. Bouaziz, M. Amari, R. Bachar, N. Khier, M. Fodili, F. A. Almeida Paz, O. Talhi, A.M.S. Silva, *Tetrahedron. Lett.* **2015**, 56, 1020-1024.
- [60]. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advancer Organic Chemistry*, 3^d edition, Plenum Press, **1990**, Belgium.

Troisième Chapitre

(Synthèse des Benzimidazolones & Benzimidazolothiones)

III.1. Introduction:

Les benzimidazolones sont des composés hétérocycliques diazotés sur lesquels est fixé un groupement carbonyle entre les deux atomes d'azotes. Cette particularité de structure leur confère une place considérable dans différents domaines. Par exemple, en chimie médicinale, cette structure présente diverses activités biologiques comme anti-HIV [1], anti-tumorales [2] et antiulcéreuses [3] ainsi que d'autres propriétés pharmacologiques variées [4-7].



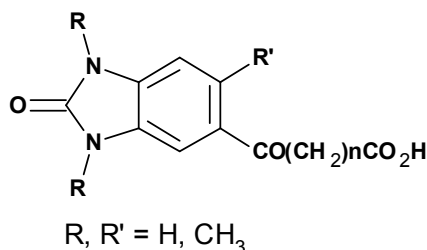
Noyau benzimidazolone

Cet intérêt pour les benzimidazolones est motivé par la continuité de nos résultats publiés antérieurement [8], ce qui nous permettra de réaliser une étude comparative de la réactivité des énamines obtenus à partir de différentes lactones.

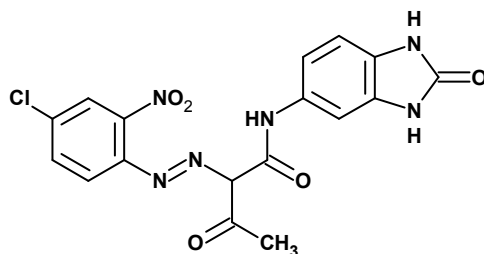
III.2. Aperçu bibliographique :

Le traitement du diabète mellites de type II (en anglais, Type II Diabetes Mellitus: T2DM) peut s'effectuer par administration de molécules dont le principe actif a une structure benzimidazolone. [9]

Les dérivés homologues à la structure ci-dessous sont utilisés comme agents phytopharmaceutiques. Car, ils stimulent la croissance et la floraison des plantes et particulièrement ils augmentent le rendement et la résistance des plantes à coton. [10] Alors que, les structures fixant un motif glycoside ou un noyau pipéridine sur l'atome d'azote peuvent réduire efficacement la croissance bactérienne. [11]

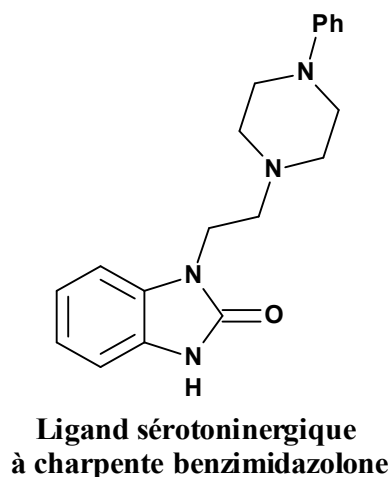
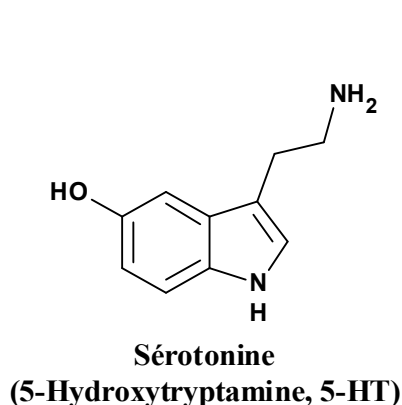


Parallèlement à cela, les benzimidazolones peuvent contribuer dans l'industrie des colorants, par la formation de quelques pigments de type azoïques. [12]

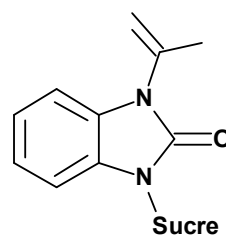
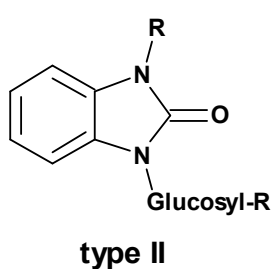
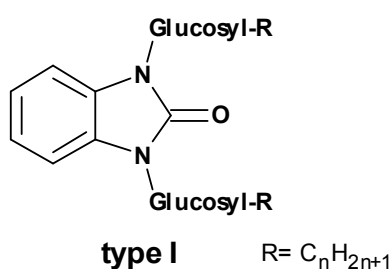


Pigment Orange 36

Egalement, ils interviennent dans la préparation d'une nouvelle génération de ligands sérotoninergiques à charpente benzimidazolone, 5-HT₇ (5-hydroxytryptamine ou la sérotonine, qui est une neurohormone appartenant aux neurotransmetteurs monoaminés). [13]



En 2008, la littérature a dénombrée les travaux de recherche, consacrés à la synthèse d'une nouvelle classe de benzimidazolones-*N*-carbohydratés. Cette famille de molécules est essentiellement caractérisée par des propriétés tensioactives intéressantes. [14] Ci-dessous sont présentés les différents types de structures de base de ces molécules surfactantes.



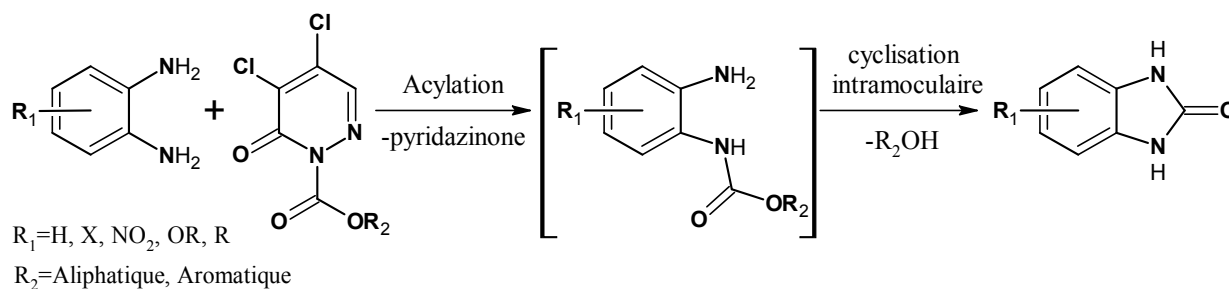
De plus, les benzimidazolones peuvent servir d'intermédiaires intéressants en synthèse organique. [15, 16]

III.3. Aperçu sur les voies d'obtention :

Habituellement, la méthode directe pour former la structure de base consiste à la fixation d'un carbonyle entre deux fonctions d'amine situées en position 1, 2. Cependant, il fallait chercher des sources d'agents de carbonylation qui peuvent servir à cette stratégie, telle que le phosgène [17], urée [18], diméthylcarbonate (DMC) [19], chloroformate d'éthyle (ClCO₂Et) [20], carbonyldiimidazole (CDI) [21], disuccinimidocarbonate (DSC) [22], triphosgène (BTC) [23], sulfure carbonyle (SCO) [24], monoxyde de carbone (CO) [25] ou le dioxyde de carbone (CO₂). [26]

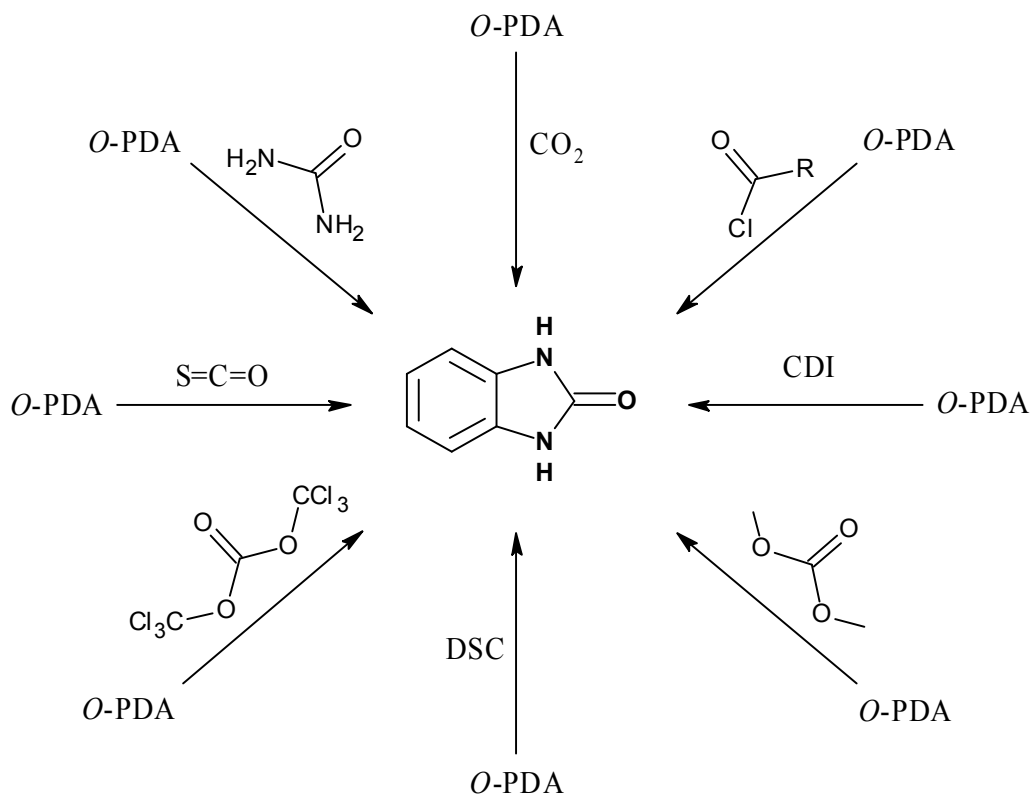
Ces méthodes exigent souvent un catalyseur couteux, une source gazeuse de monoxyde de carbone polluant et nocif, des réactifs sensibles à l'humidité, des étapes de réactions compliquées et lentes avec des températures élevées. Or, développer des générateurs de groupements carbonyles stables et faciles à manipuler est de grande importance en synthèse organique, tout en respectant l'environnement, donc domaine de la chimie verte.

Dans ce sens, une méthode simple et efficace a été récemment rapportée. [27] Elle permet la préparation de benzimidazolones en une seule étape, via la carbonylation de l'o-PDA grâce au 2-phénoxy-carbonyl-4,5-dichloropyridazinone (source verte de CO). Cela s'explique par une acylation de l'une des deux fonctions amines de l'o-PDA, suivie d'une cyclisation intramoléculaire, avec des rendements modérés à excellents (*figure 1*).



(figure 1)

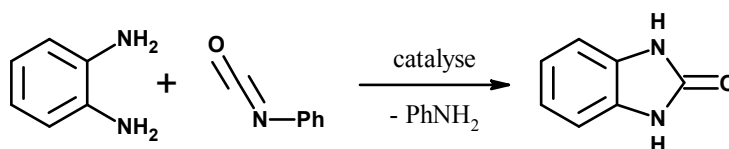
Nous résumons sur Le schéma 1, l'essentiel des différentes voies d'obtention.



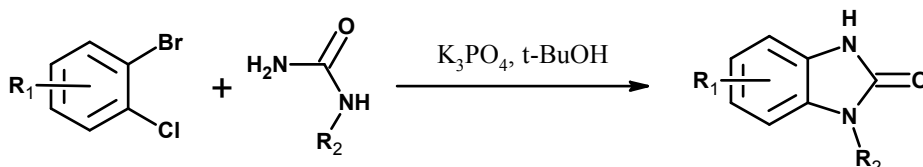
voies directes d'obtention

(Schéma 1)

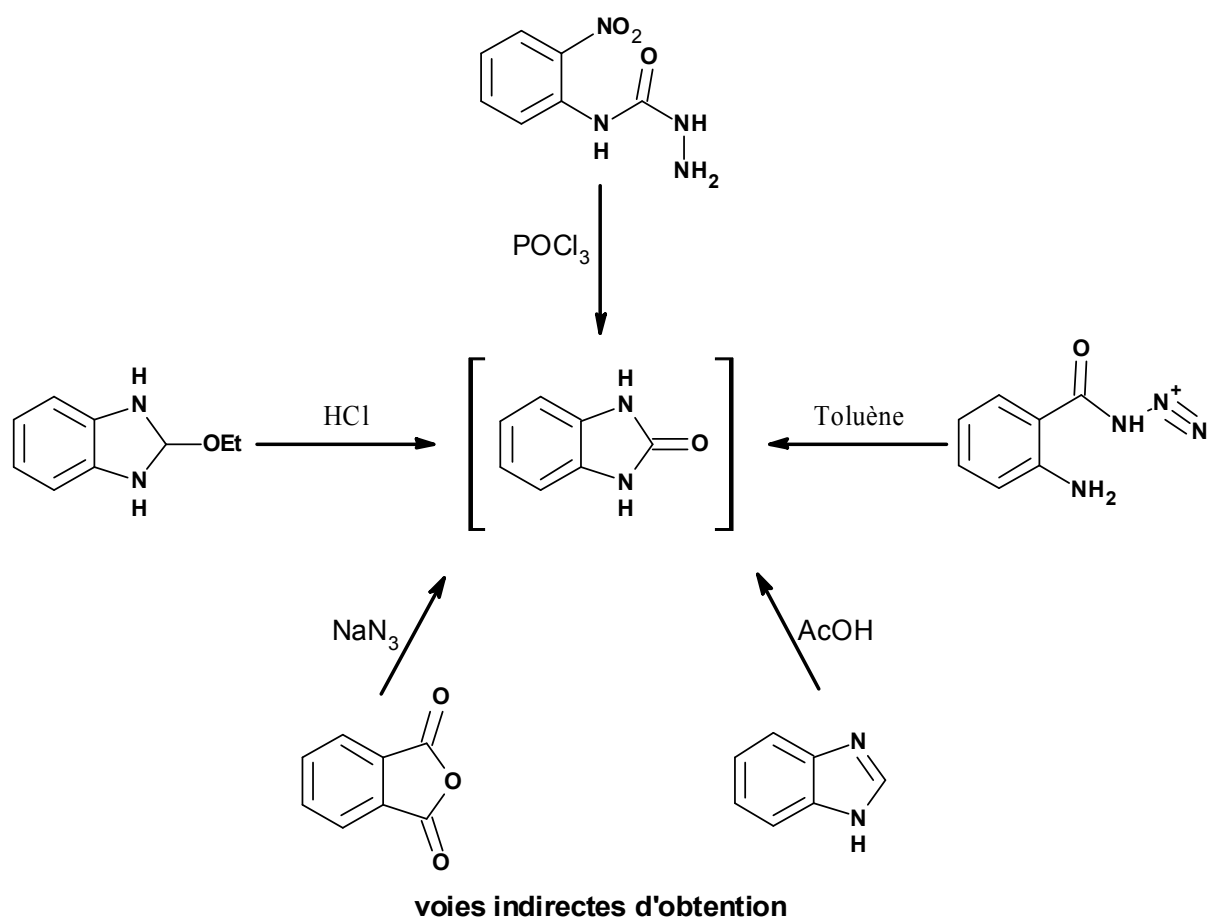
Une autre nouvelle approche a été recensée [28]; elle donne accès au motif benzimidazolone, par réaction de cyclocarbonylation de l'o-PDA au moyen d'isocyanate et en présence de $\text{La}[\text{N}(\text{SiMe}_3)_2]_3$, comme catalyseur.



Aussi, une réaction régiosélective donne le fragment benzimidazolone par interaction entre l'urée monosubstituée et un aromatique 1, 2-dihalogéné. [29]

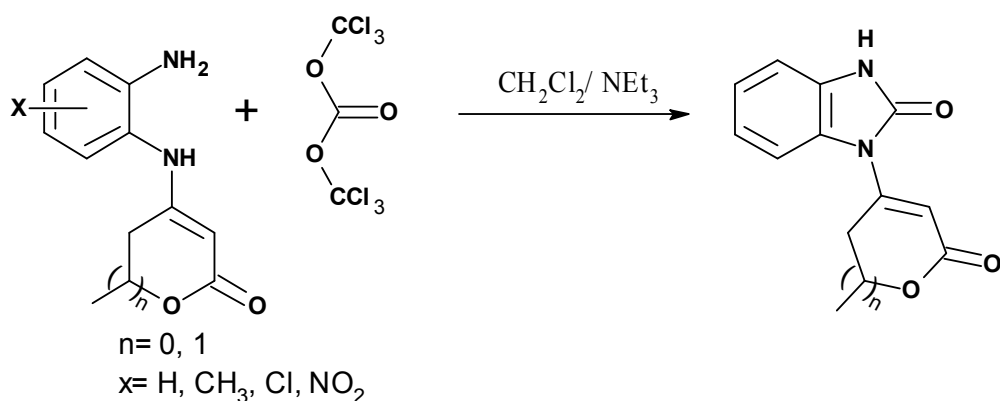


En ce qui concerne les méthodes indirectes [30-34], les benzimidazolones peuvent être obtenues suivant la conversion de divers intermédiaires comme présentés ci-dessous (Schéma 2).



(Schéma 2)

Relativement aux travaux antérieurs [35] (figure 2), nous nous sommes proposé de synthétiser des analogues incorporant un noyau butyrolactone en remplacement de la 2-furanone et de la 2-pyrone. De la même manière, la stratégie a pour but de fixer un groupement carbonyle entre les deux atomes d'azote des énamionones 2 (figure 3), où le protocole d'obtention est bien détaillé dans la partie expérimentale.



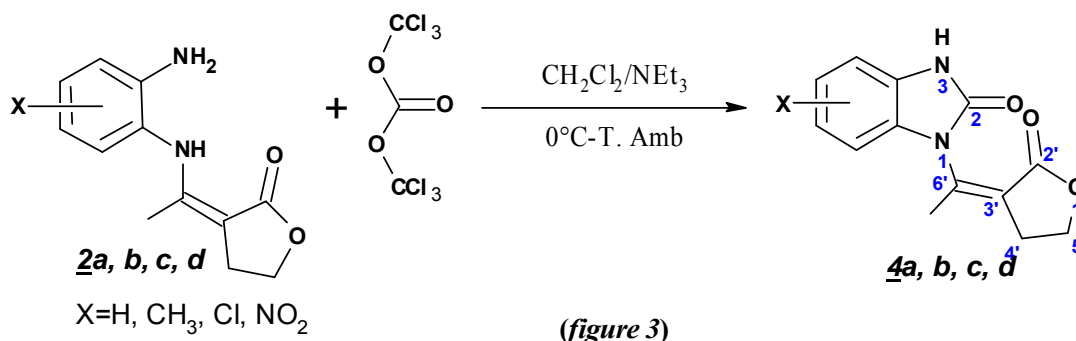
(figure 2)

Résultats & Discussion

III.4. Résultats obtenus et discussion :

III.4.1. Synthèse des benzimidazolones 4 :

Notre équipe s'intéresse notamment à l'utilisation des lactones comme produits de départ pour la synthèse des hétérocycles diazotés à cinq chaînons aux propriétés biologiques éventuelles. [36-38] Dans ce sens de continuité, une stratégie élégante de production des composés 4 a été réalisée. La réaction conduisant aux composés 4 est une cyclocarbonylation des énamines 2 au moyen de triphosgène (*figure 3*), qui est un agent de carbonylation de choix. Car, il renferme un site électrophile très réactif et en même temps il représente une forme non toxique et ami de l'environnement.



Le protocole expérimental suivi nous conduit à chaque fois au même squelette benzimidazolone, avec des rendements satisfaisants. Les différents résultats pour les produits 4 sont réunis dans le tableau ci-dessous (*tableau 1*).

Tableau 1 : Résultats obtenus des dérivés 4

Dérivé	Substituant-X	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
<i>4a</i>	H	65	223-225
<i>4b</i>	CH ₃	60	129-130
<i>4c</i>	Cl	52	235-236
<i>4d</i>	NO ₂	55	242-243

III.4.2. Caractérisation spectrale des composés 4 :

Afin de confirmer les différentes structures obtenues, une étude en RMN du proton, du carbone 13 ainsi qu'en spectrométrie de masse dans le mode de FAB ont été effectuées.

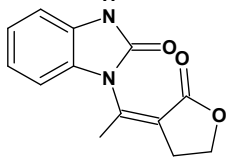
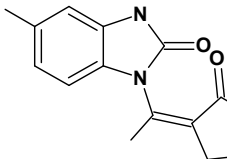
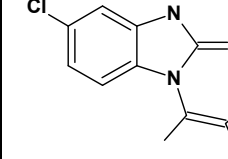
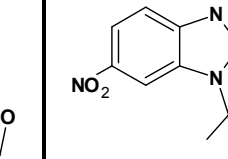
Toutes les structures des produits formés présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires, confirmant la cyclocarbonylation des énamines 2 en benzimidazolones attendus 4 par opposition au triphosgène (BTC : Bis(Trichlorométhyl)Carbonate).

d. En RMN ^1H : On observe, particulièrement :

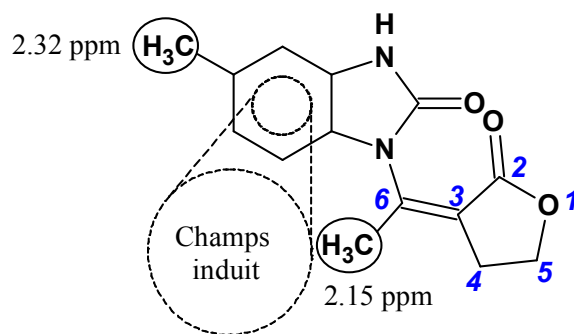
- ❖ Un signal, déblindé, sous forme d'un singulet d'intensité 1H, situé vers 9,33 ppm caractéristique de l'amide NH-CO ;
- ❖ L'absence du signal correspondant aux deux protons de l'amine aromatique $-\text{NH}_2$ de 2, usuellement observé vers 3,75 ppm.

Nous rassemblons, dans le tableau 2, toutes les données spectrales tirées des spectres correspondant aux différents dérivés 4, dans l'ordre (multiplicité, J/ MHz, δ /ppm).

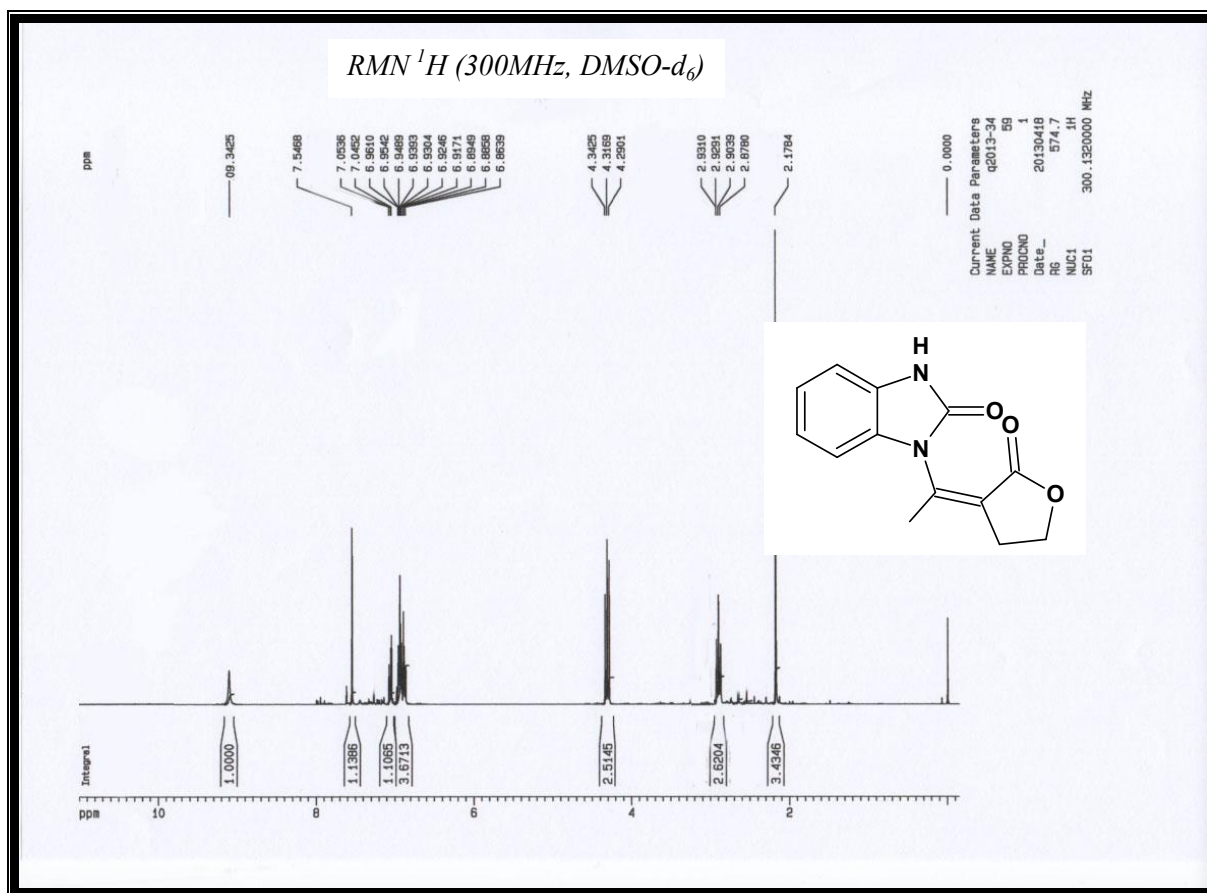
Tableau 2 : RMN ^1H (300MHz, DMSO- d_6) des dérivés 4

attribution				
	4a	4b	4c	4d
NH	s, 9.34	s, 9.33	s, 9.25	s, 9.34
CH₂	t, J= 7.9Hz, 2.74	t, J= 7.9Hz, 2.7	t, J= 7.9Hz, 2.78	t, J= 7.9Hz, 2.75
OCH₂	t, J= 7.9Hz, 4.38	t, J= 7.9Hz, 4.33	t, J= 7.9Hz, 4.31	t, J= 7.9Hz, 4.36
CH₃ éthylénique	s, 2.49	s, 2.15	s, 2.18	s, 2.19
H_{arom}	m, 6.9-7.8	m, 6.8-7.75	m, 7.15-7.8	m, 7.5-8.5
CH₃ arom	/	s, 2.32	/	/

D'après ce tableau, nous constatons dans le cas de la structure 4b, que le signal des protons du CH₃ aromatique est observé vers 2.32 ppm et celui des protons du CH₃ éthyléniques en 6 est situé à 2.15 ppm. Cet écart de déplacement chimique peut s'interpréter par l'influence du champ induit du noyau benzénique sur les protons du groupement méthyle (effets du courant de cycle dans le benzène).



(figure 4)



e. En RMN ^{13}C :

L'examen du spectre réalisé dans le DMSO- d_6 à 50MHz indique l'obtention du motif benzimidazolone, notamment, par l'apparition d'un nouveau signal à 151.5 ppm, attribuable au carbonyle en 2 du cycle imidazolone. Ce signal est moins déblindé en comparaison avec celui du γ -butyrolactone ordinairement observé aux environs de 174 ppm.

En plus, il a été possible de noter:

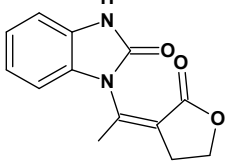
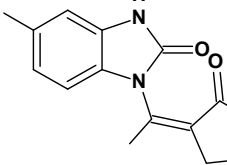
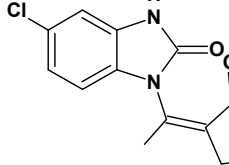
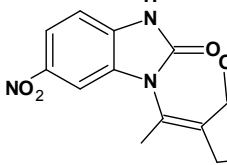
- ❖ L'apparition de deux signaux attribuables aux protons méthylènes -CH₂ en 4' et 5' respectivement à 2.7 ppm et 4.3 ppm ;
- ❖ un signal d'intensité 3H du groupement méthyle en 6' apparaît aux environs de 2.3 ppm. Ce groupement présent dans 2 apparaît aux environs de 1,7 ppm.
- ❖ Et la présence simultanée des signaux caractéristiques des carbones quaternaires en position 3' et 6', consécutivement vers 123 ppm et 136 ppm ;

Ces constatations permettent de conclure de la préservation du fragment α -méthylène- γ -butyrolactone.

On remarque que l'effet électronique des substituants du noyau benzénique n'influe pas notablement sur les déplacements chimiques de différents groupements des produits 4.

Les résultats de la RMN ¹³C enregistrée à 50 MHz, sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3 : RMN ¹³C (50MHz, DMSO-d₆) des dérivés 4

Attribution				
	<i>4a</i>	<i>4b</i>	<i>4c</i>	<i>4d</i>
CO _{amide}	151.5	151.5	151.8	152
CO _{ester}	173.96	173.93	174	174
CH ₂	26.25	26.1	26.5	26.3
OCH ₂	63.74	63.82	63.92	63.86
CH ₃ éthylénique	19.25	19.26	19.24	19.76
C _{3'}	122.91	123	122.92	123
C _{6'}	136.56	136.72	136.67	136.89
C _{arom}	108, 109, 120, 121, 128, 129	108, 109, 120, 121, 128, 129	108, 109, 120, 121, 128, 129	108, 109, 120, 121, 128, 129
CH ₃ arom	/	17.5	/	/

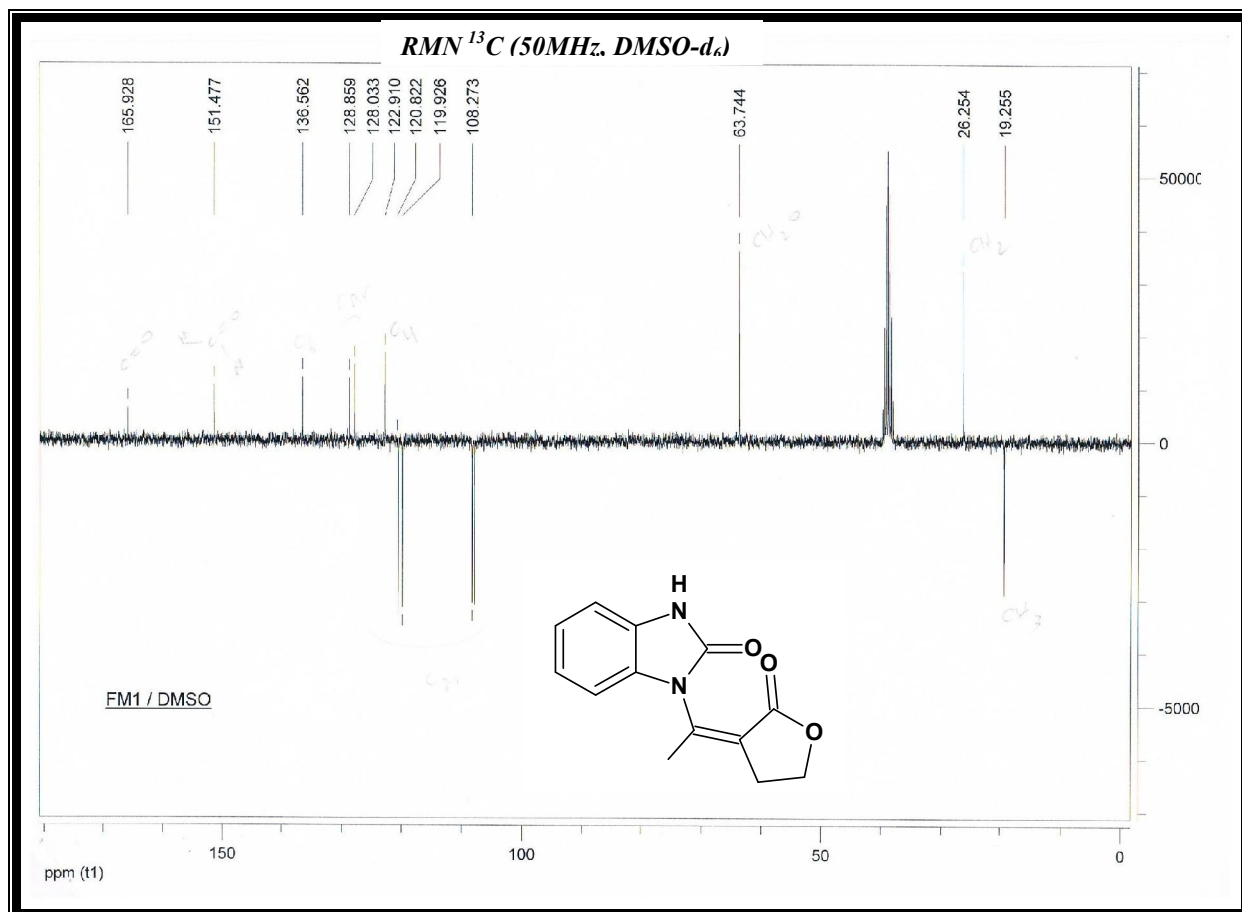


Figure 6: spectre de RMN ^{13}C en spin j-modulé correspondant au dérivé **4a**

f. En spectrométrie de masse :

L'analyse par spectrométrie de masse a été effectuée dans le mode de FAB. Les chimistes organiciens utilisent plus couramment le mode EI, plus puissant. Pour ce faire, on a jugé utile d'introduire une brève présentation du FAB.

Le mode d'ionisation dans la technique de FAB est assez doux par rapport à celui de l'impact électronique. Cette méthode est adaptée à l'étude des échantillons organiques (sels organiques, polymères, organométalliques par exemple) et surtout biologiques (peptides, protéines, saccharides...). L'échantillon se dépose sur un substrat appelé matrice (glycérol, thioglycérol, alcool 2-nitrobenzylique, diéthanolamine ...) et se présente à l'état solide ou visqueux (liquide).

Le principe de fonctionnement utilise un faisceau d'atomes neutres (Argon ou Xénon) de grande énergie cinétique pour l'ionisation de substances non volatiles, ionisées ou non, et l'ionisation s'effectue à température ambiante et fournit des ions pseudo-moléculaires souvent de type $[\text{M}+\text{H}]^+$ en mode positif ou $[\text{M}-\text{H}]^-$ en mode négatif. [39] Cette importante technique a l'avantage de subir très peu d'ions fragments.

Le spectre de masse est en bon accord avec la formule brute de chaque structure. Le pic de l'ion moléculaire compatible avec le composé benzimidazolone, apparaît sous forme protonée ($M+H$)=**245** (100%). Toutefois, il peut subir les fragmentations rassemblées sur le *schéma 3*.

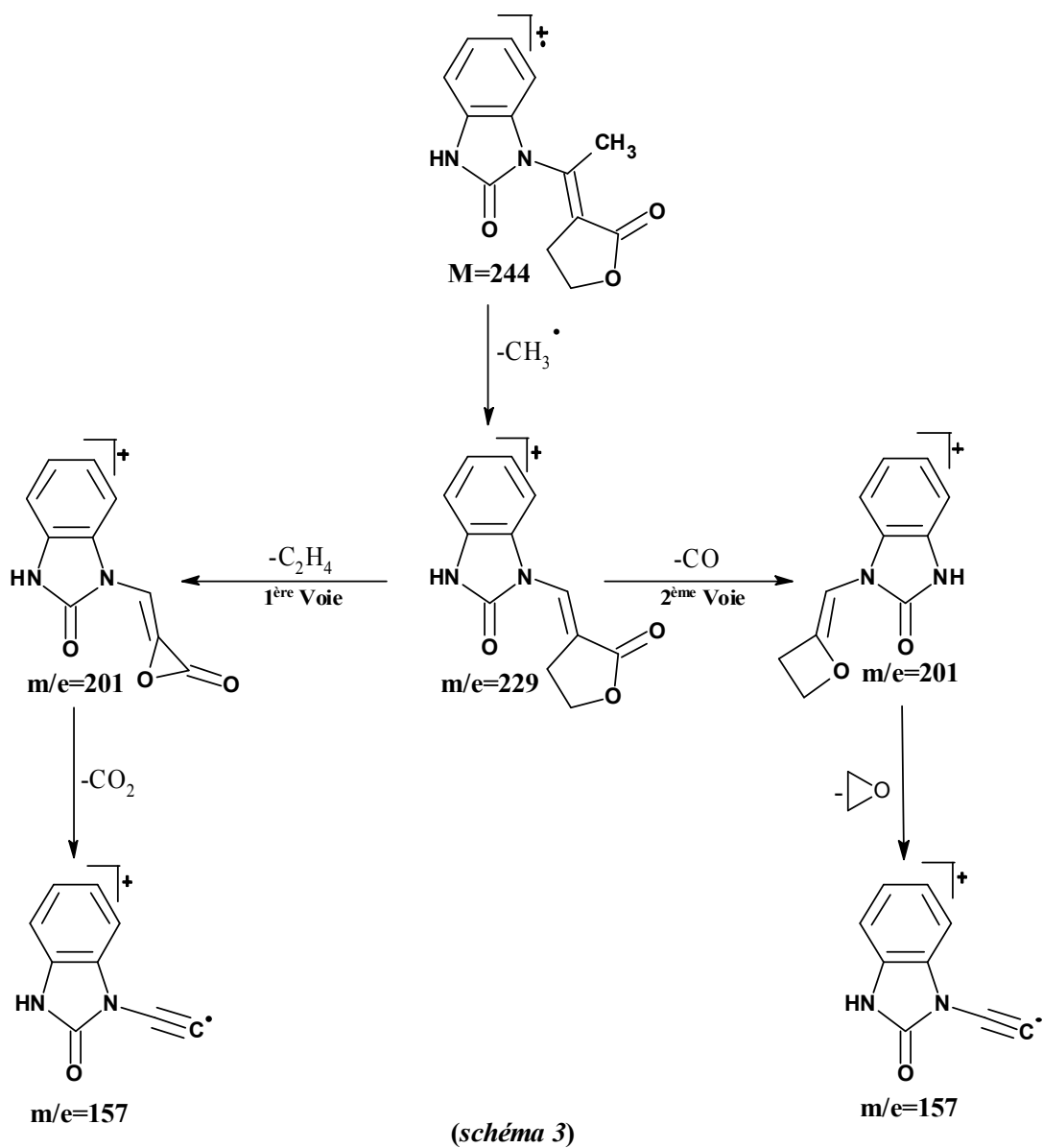
L'éjection d'un radical méthylique ($-CH_3^{\cdot}$) de l'ion moléculaire conduit à l'ion fragment m/e =**229** (6%). Ce dernier peut se décomposer selon deux voies possibles proposées comme suit :

1^{ère} voie :

Une décarbonylation ($-CO$) du fragment m/e =**229** conduit au pic de masse m/e =**201** (9%), qui à son tour permet de passer à un autre fragment caractéristique à m/e =**157** (11%), par de l'élimination d'une molécule époxyde ($-C_2H_4O$) ;

2^{ème} voie :

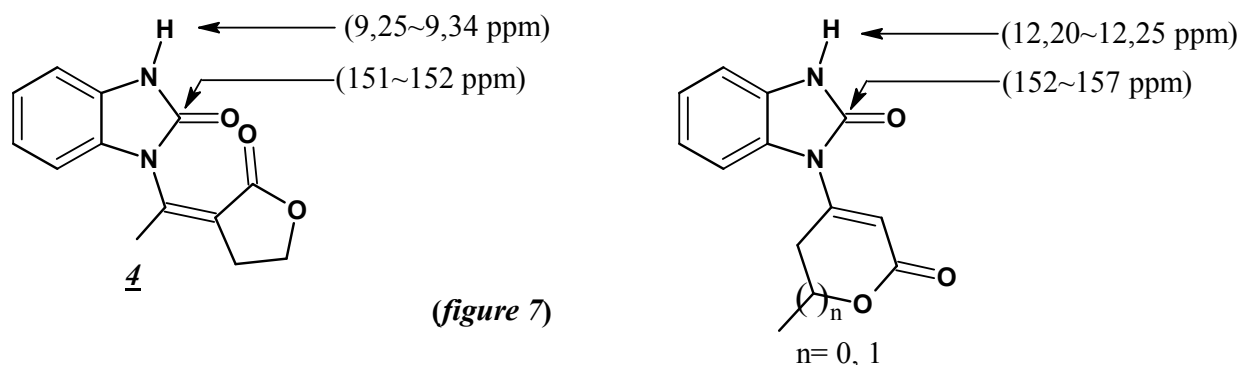
La soustraction d'une molécule d'éthylène (C_2H_4) en partant de l'ion m/e =**229** nous donne un pic à m/e =**201** (9%). Cet ion poursuit sa décomposition par une décarboxylation ($-CO_2$) pour engendrer un autre ion de masse m/e =**157** (11%).



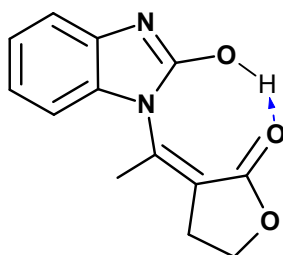
III.5. Discussion :

Par comparaison des données spectrales RMN de la molécule benzimidazolone **4** avec celles de l'autre série de benzimidazolones décrites dans la littérature [8, 35], il convient de noter que dans le cas de la structure **4**, le signal du proton d'amine secondaire en 3 apparaît vers 9,25~9,34 ppm et le carbone du carbonyle en position 2 apparaît aux environs de 151~152 ppm. Par contre, pour les benzimidazolones préparés à partir de la 2-pyrone ou de l'acide tétronique (*figure 3*), le proton fixé sur l'atome d'azote en 3 est plus déblindé autour de 12,20~12,25 ppm, alors que le carbone en 2 est situé entre 152~157 ppm.

Cette constatation peut s'expliquer, dans le cas des molécules de type 4, par le fait que le carbonyle en 2 est un électro-attracteur par mésomérie qui va diminuer la densité électronique autour du proton en 3 et provoque ainsi le déblindage. Concernant l'autre structure benzimidazolone, le déblindage accentué du proton NH en position 3, vers 12.20 ppm, peut nous laisser proposer qu'il existe une faible interaction intermoléculaire dans notre structure 4 (figure 7). Car, on sait qu'en RMN ^1H , les déplacements chimiques des protons intervenants dans la liaison hydrogène intermoléculaire sont plus affectés par leur environnement que les liaisons intramoléculaires.

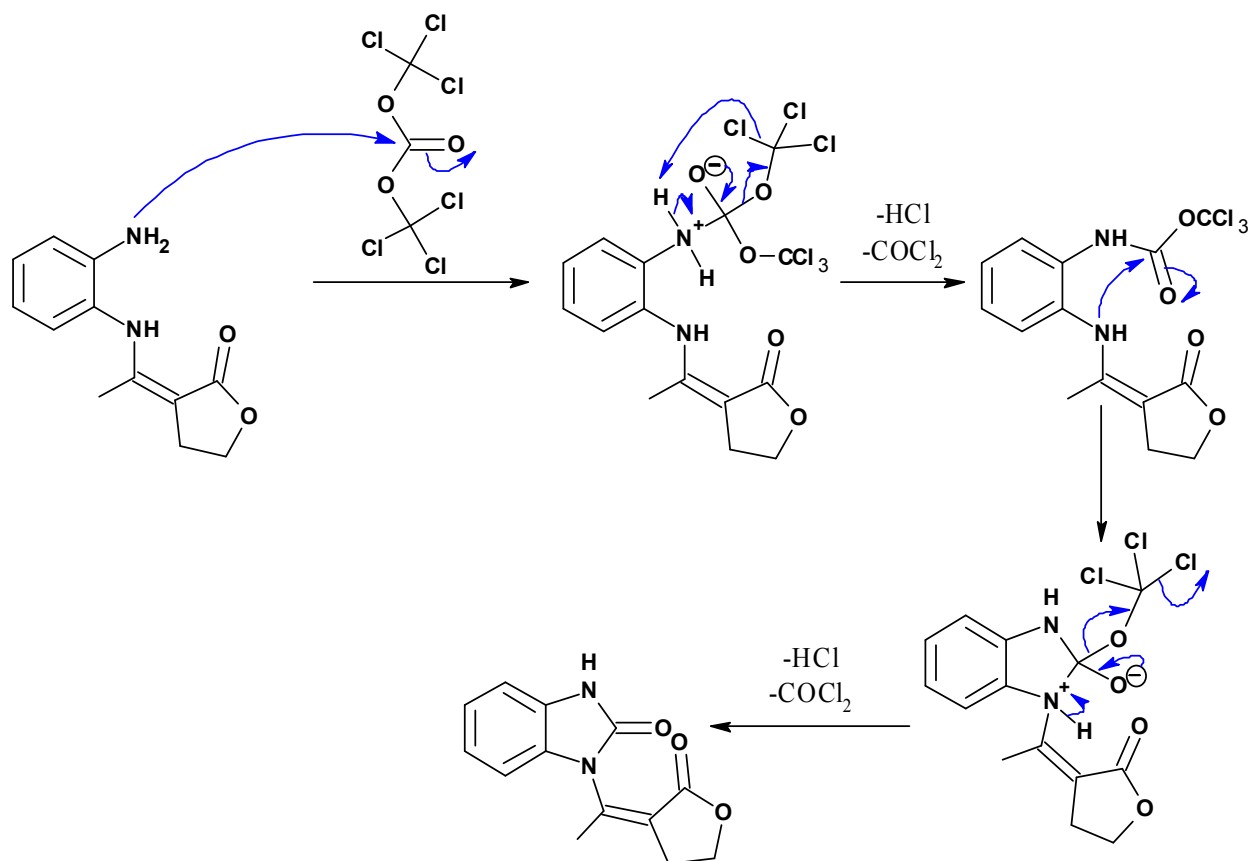


L'exploitation de ces résultats à titre comparatif avec ceux obtenus, ultérieurement [8, 35], nous permettent de suggérer une éventuelle structure de 4, qui présente une liaison hydrogène intramoléculaire.



III.6. Mécanisme réactionnel :

Les résultats spectroscopiques obtenus, nous permettent d'envisager le mécanisme réactionnel suivant dans la formation des benzimidazolones (schéma 4).



(schéma 4)

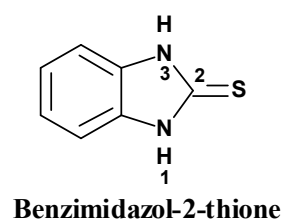
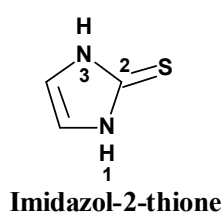
Dans une première étape, une molécule de triphosgène réagit sur les énamines 2 en libérant une molécule de phosgène. L'hétérocyclisation de l'intermédiaire formé, libère à son tour une deuxième molécule de phosgène.

Ces molécules de phosgènes libérées réagissent par le même mécanisme réactionnel avec les énamines restants en solution. Et c'est pour cela, que le triphosgène est mis en solution en quantité 1/3 équivalent par rapport aux énamines.

III.7. Synthèse des benzimidazolothiones 5 :

III.7.1. Introduction :

D'un point de vue structure chimique, la molécule de base du motif benzimidazolothione est un cycle benzénique accolé à l'imidazol-2-thione. Il portait auparavant la dénomination 2-mercaptobenzimidazole ou 2-thiazolo-benzimidazole et actuellement il est connu sous la nomenclature benzimidazole-2-thione.

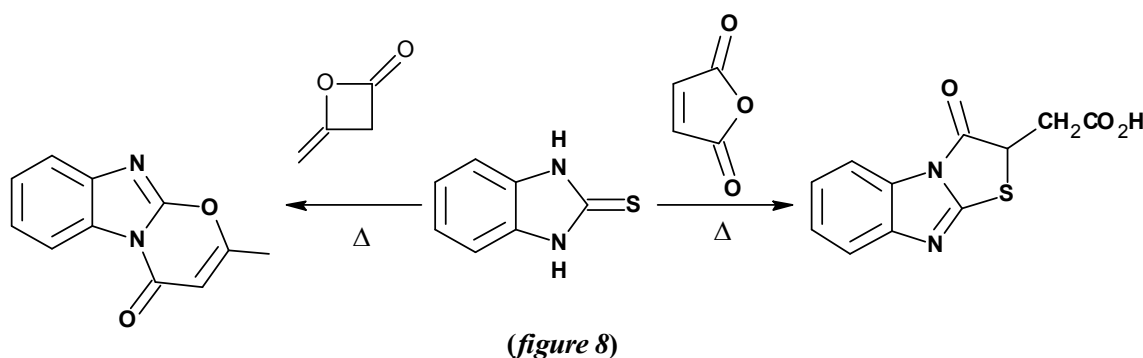


III.7.2. Aperçu bibliographique :

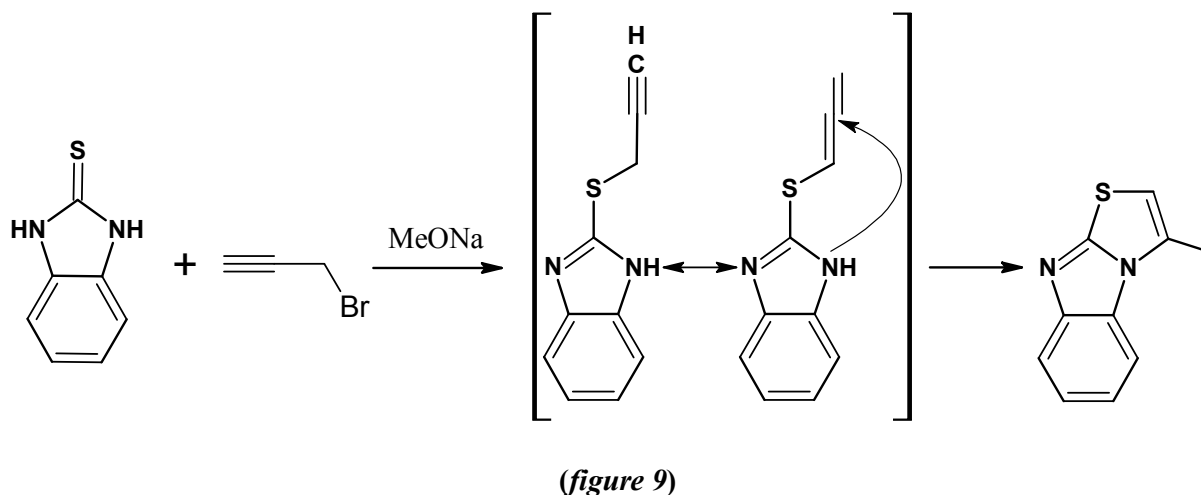
Les travaux publiés dans la littérature la plus récente révèlent un intérêt grandissant pour les hétérocycles de type benzimidazolothiones, du fait de leurs applications, dans divers domaines [40], tels qu'agents antiulcéreux [41], antiseptiques [42], analgésiques [43], antimicrobiens. [44]

Dans le domaine industriel ils sont employés à titre d'exemple, comme agents anticorrosifs [45], adsorbants de type métaux lourds [46], ainsi que ligands en chimie de coordination. [47, 48]

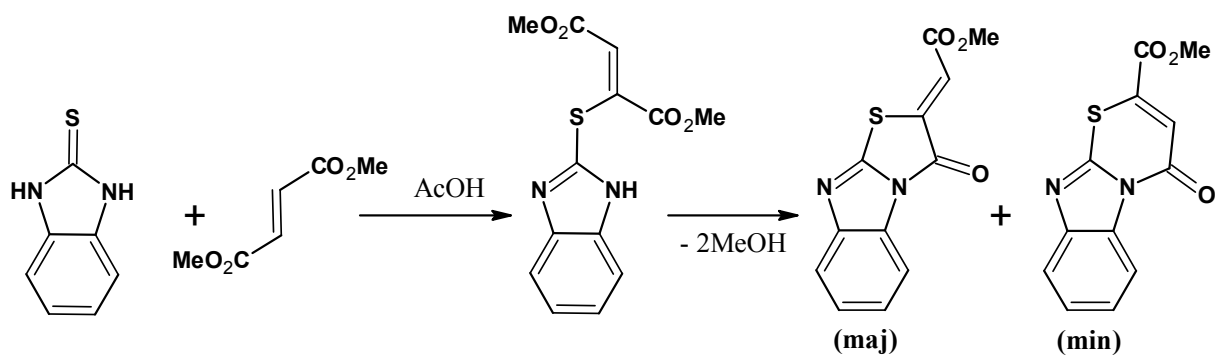
Signalons en plus que, le motif benzimidazolothione peut réagir dans divers cas comme réactif pour se transformer en d'autres types d'hétérocycles, telle que l'action sur l'anhydride maléique ou de l'oxétan-2-one, par exemple (figure 8). [49]



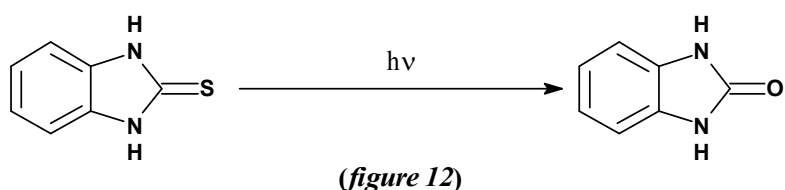
L'action de bromure de propargyle sur les benzimidazolothiones conduit à une structure condensée thiazolo-benzimidazole (figure 9). [50]



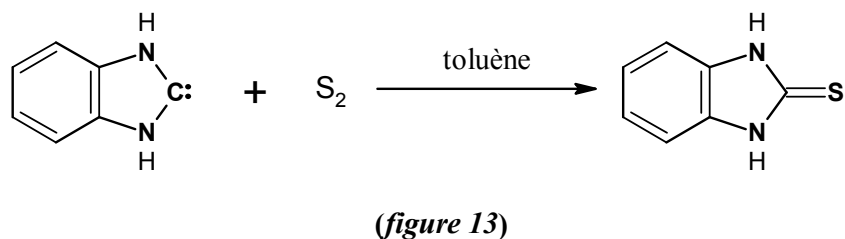
L'opposition des benzimidazolothiones au diméthyl-acétylène-dicarboxylate (DMAD) forme deux produits, dont l'un est majoritaire (thiazolone-benzimidazole). [51]



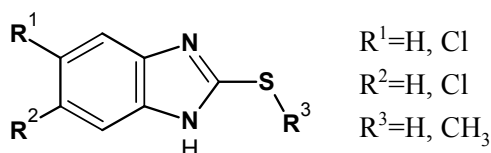
L'irradiation a permis la conversion de la benzimidazolothione en benzimidazolone. [52]



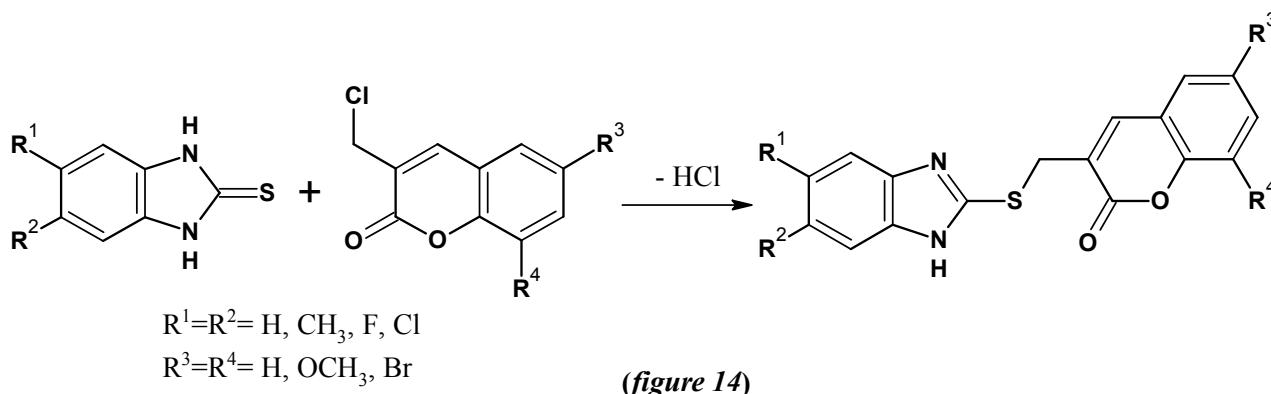
La formation de la benzimidazole-2-thione a été signalée comme indicateur pour piéger un carbène d'une benzimidazole en utilisant le soufre dans du toluène. [53]



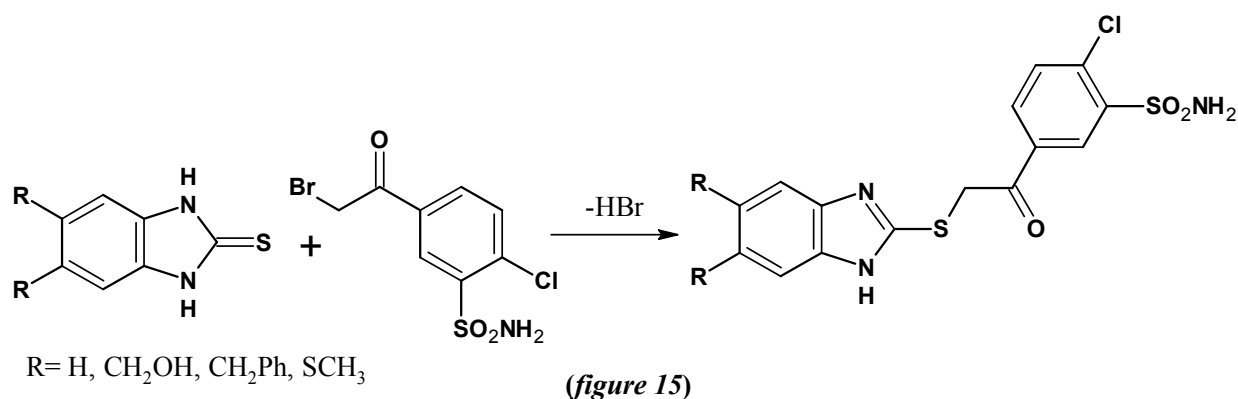
L'étude de l'activité anti-protozoaire a été réalisée en utilisant des molécules benzimidazole-2-thiones alkylées sur l'atome de soufre, en comparaison avec la molécule Metronidazole. [54]



On cite qu'une molécule benzimidazole-2-thione réagit avec une coumarine substituée pour former le pont S-CH₂ entre-elles et fournissent une importante molécule à activité anti HCV (Hépatite C Virus). [55]



La fonctionnalisation chimique de la benzimidazole-2-thione par une benzosulfonamide génère une molécule inhibitrice d'enzyme type anhydrase carbonique (carbonic anhydrases). [56]



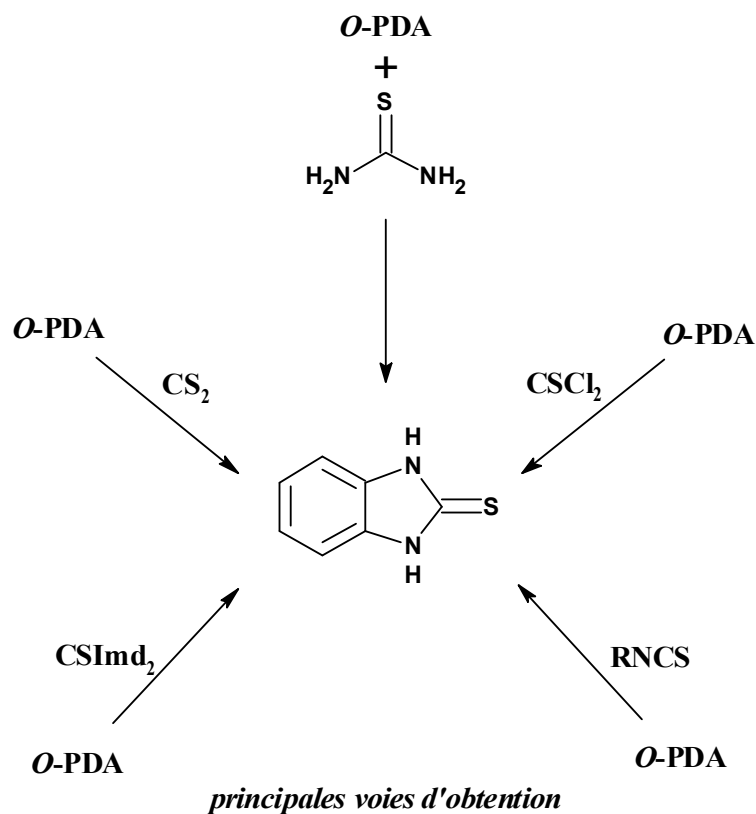
III.7.3. Modes d'obtention des benzimidazolothiones:

Par analogie aux molécules benzimidazolones, le squelette benzimidazole-2-thione représente une structure semblable, avec une substitution de l'atome d'oxygène du carbonyle par un atome de soufre. En effet, le mode de synthèse du noyau benzimidazole-2-thione, est globalement, le même que celui des benzimidazolones.

Différentes méthodes de synthèse ont été décrites, dans la littérature en utilisant des voies directes ou indirectes. Nous citerons dans ce qui suit, les méthodes les plus utilisées (Schéma 5).

En général, le noyau benzimidazole-2-thione est directement accessible via la réaction d'*o*-PDA avec soit :

- ❖ Le disulfure de carbone, CS₂ [57];
- ❖ Le thio-phosgène, CSCl₂ [58];
- ❖ Le thio-carbonyl-di-imidazole, CSImd₂ [59];
- ❖ La thio-urée [60];
- ❖ L'isothiocyanate, RNCS [28]



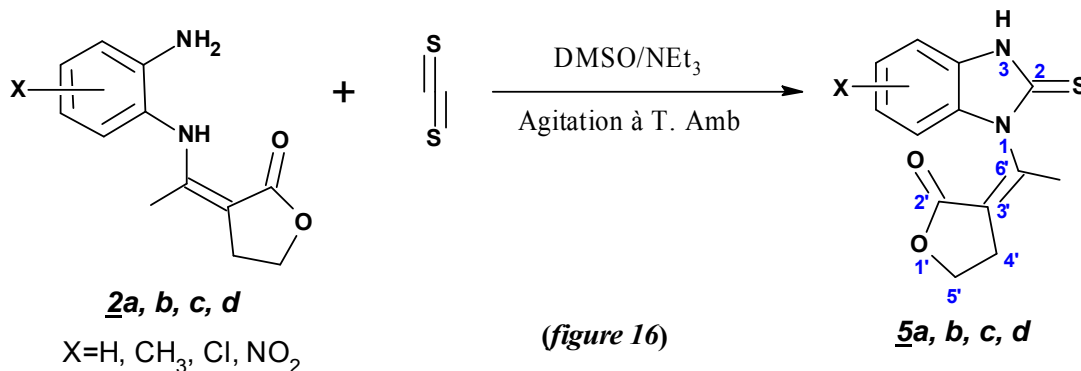
(Schéma 5)

III.8. Résultats et discussion :

III.8.1. Synthèse des benzimidazolothiones 5 :

Afin d'enrichir la série des composés benzimidazole-2-thiones cités dans la littérature et obtenus à partir de diamines aromatiques différemment fonctionnalisées. Nous avons envisagé la réaction de condensation des nouveaux composés énamminones 2 avec le disulfure de carbone (*figure 16*).

Par cette approche, nous avons réussi à isoler facilement des composés d'une nouvelle structure benzimidazole-2-thione 5. [61] Ces résultats sont obtenus par l'action du disulfure de carbone sur les énamminones 2 dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) en présence d'une catalyse basique, la triéthylamine, sous agitation magnétique et à température ambiante.



Les résultats obtenus pour les dérivés **5** sont rapportés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Propriétés physico-chimiques de dérivés **5**

Dérivé	Substituant-X	Aspect	Rdt (%)	Pf (C°)
5a	H	blanc	62	225-226°
5b	CH ₃	beige	55	234-235
5c	Cl	mauve	40	231-232
5d	NO ₂	jaune	85	242-244

III.8.2. Détermination structurale des benzimidazolothiones **5**:

Les composés **5** ont été déterminés en résonance magnétique du proton dans le DMSO à 200MHz. Sur leurs spectres, on observe, en particulier, la présence du signal d'intensité 1H aux environs de 12 ppm correspondant à l'hydrogène du groupement thioamide (HNC=S) et l'absence des deux pics des deux groupements NH et NH₂ de l'énaminones **2**.

Sur les spectres RMN ¹³C, il apparaît un nouveau pic aux environs de 167 ppm, correspondant sans équivoque au carbone de la fonction thioamide.

Les résultats obtenus sont détaillés comme suit :

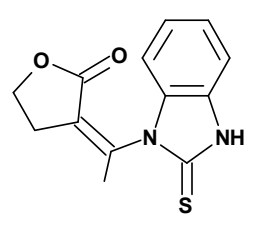
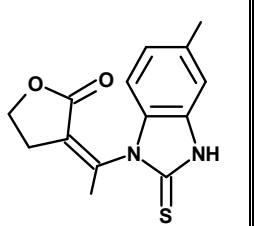
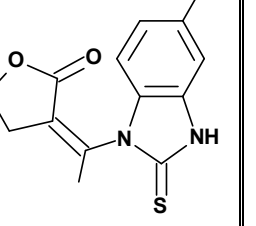
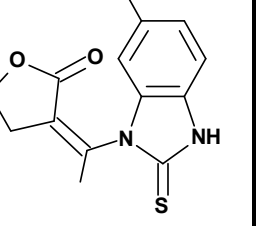
d. Identification par RMN ¹H :

En résonance magnétique nucléaire du proton, on observe :

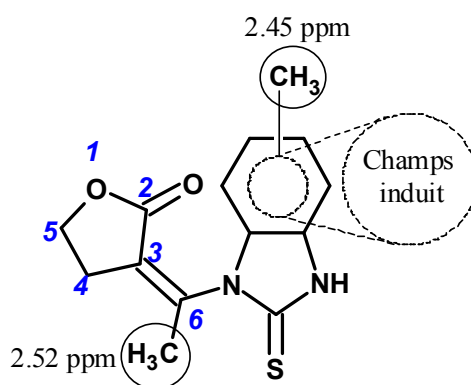
- ❖ Un signal large vers les champs faibles (~12 ppm) est caractéristique du proton du groupement HNC=S ;
- ❖ Un multiplet d'intensité 4H pour le dérivé **5a** et 3H pour les dérivés **5b-5d** apparaît dans chaque cas, dans le domaine des aromatiques ;
- ❖ Deux triplets vers 2.35 ppm et 4 ppm ayant chacun une intensité 2H, avec une constante de couplage J³=7.6 Hz correspondent successivement aux méthylènes en 4' et 5' ;
- ❖ Un signal d'intensité 3H situé entre 2.25 et 2.45 ppm est caractéristique du méthyle en 6'.

Dans le tableau suivant, sont rassemblés les résultats spectroscopiques obtenus du composé **5**.

Tableau 5 : RMN ¹H (200MHz, DMSO-d₆) des dérivés 5

attribution				
	<i>5a</i>	<i>5b</i>	<i>5c</i>	<i>5d</i>
NH	s, 12.84	s, 11.81	s, 12.3	s, 11.5
CH ₂	t, J= 7.6Hz, 2.34	t, J= 7.6Hz, 2.65	t, J= 7.6Hz, 2.32	t, J= 7.6Hz, 2.34
OCH ₂	t, J= 7.6Hz, 4.07	t, J= 7.6Hz, 4.37	t, J= 7.6Hz, 4.09	t, J= 7.6Hz, 4.07
CH ₃ éthylénique	s, 2.27	s, 2.52	s, 2.25	s, 2.27
H _{arom}	m, 6.7-7.2	m, 6.5-7.5	m, 6.5-7.25	m, 6.95-7.2
CH ₃ arom	/	s, 2.45	/	/

Contrairement au cas de la structure 4b (figure 4, 75), le signal des protons de CH₃(6) éthyléniques dans la structure 5b est observé un peu plus déblindé autour de 2.52 ppm par comparaison avec celui des protons du CH₃ aromatique situé aux environs de 2.45 ppm. Car, le groupement méthylique en 6 se trouve en présence d'un groupement thiocarbonyle (C=S) plus polaire, (figure 17).



(figure 17)

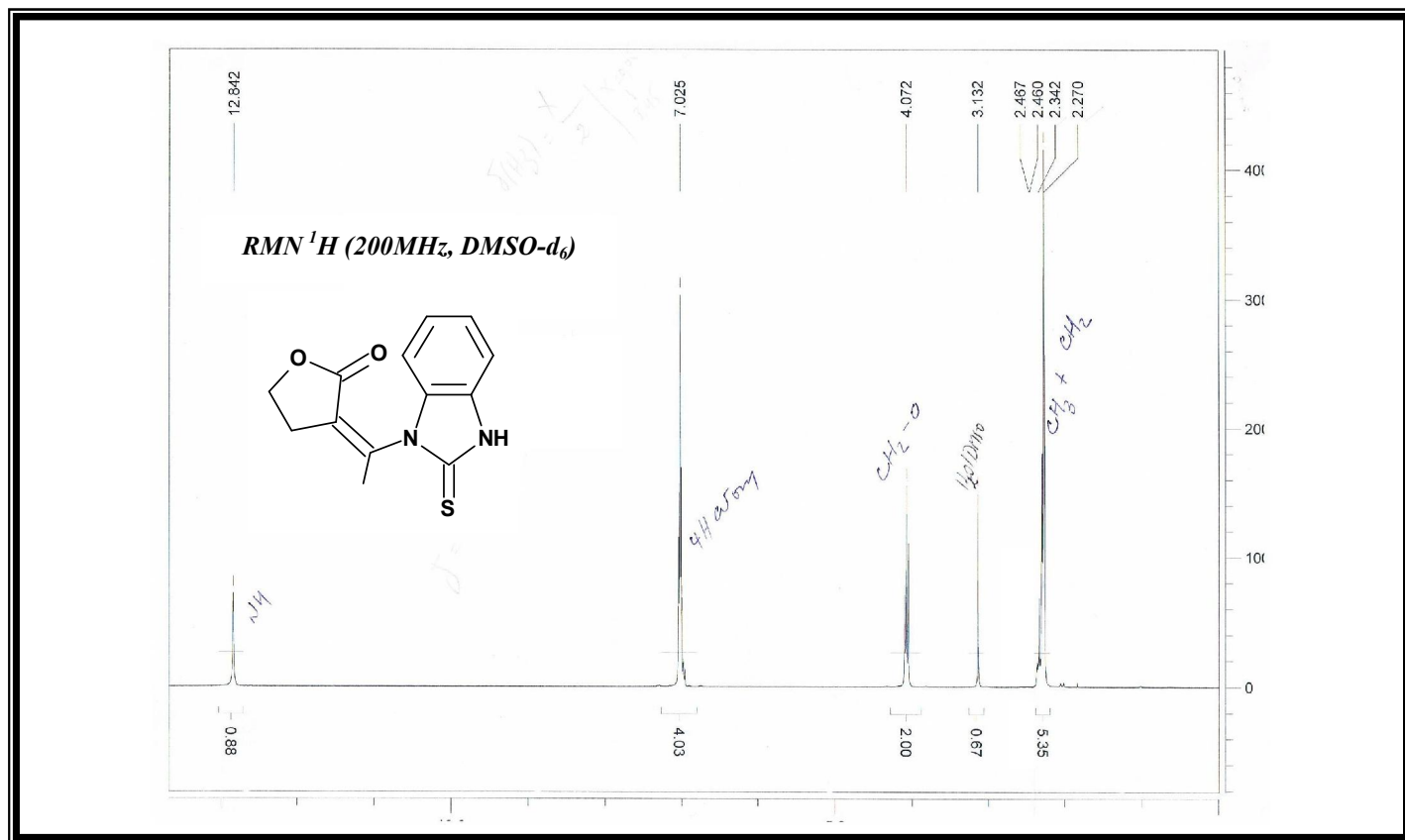


Figure 18 : spectre RMN ^1H correspondant au dérivé **5a**

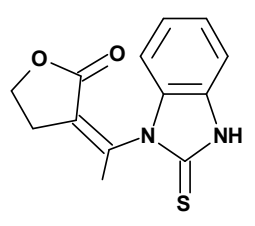
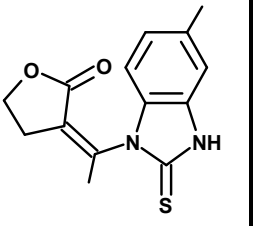
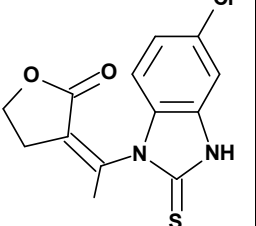
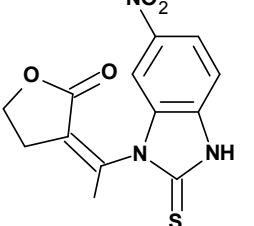
e. Identification par RMN ^{13}C :

En RMN ^{13}C , on observe :

- ❖ Un signal caractéristique du carbone quaternaire de thiocarbonyle en 2 situé à 167 ppm;
 - ❖ Un signal caractéristique du carbone quaternaire du carbonyle furanique en 2' situé à 171 ppm;
 - ❖ Un pic caractérisant le carbone méthylique en position 6' situé aux environs de 16.5 ppm ;
- Deux pics situés vers 140 ppm et 123.5 ppm caractérisant les deux carbones quaternaires de la double liaison $>\text{C}=\text{C}<$ en positions 3' et 6' ;
- ❖ Deux signaux situés autour de 26.5 ppm et 65 ppm correspondant respectivement aux carbones éthylènes en positions 4' et 5'.

Nous rapportons dans le tableau qui suit, les résultats spectraux des dérivés **5**.

Tableau 6 : RMN ^{13}C (75MHz, DMSO- d_6) des dérivés 5

attribution				
	<i>5a</i>	<i>5b</i>	<i>5c</i>	<i>5d</i>
CS thioamide	166.13	166.1	166.15	167
CO ester	169.27	169.25	167	171.05
CH₂	26.75	26.46	26.78	27
OCH₂	64.7	64.95	64.89	65
CH₃ éthylénique	16.56	16.59	16.61	16.57
C_{3'}	122.74	124.86	121.5	123.5
C_{6'}	123.5	140.37	142	140.78
C_{arom}	109, 110, 126, 130, 132, 141	104, 109, 122, 124, 138, 142	101, 107, 120, 121, 125, 131	105, 107, 120, 127, 132, 140
CH₃ arom	/	17	/	/

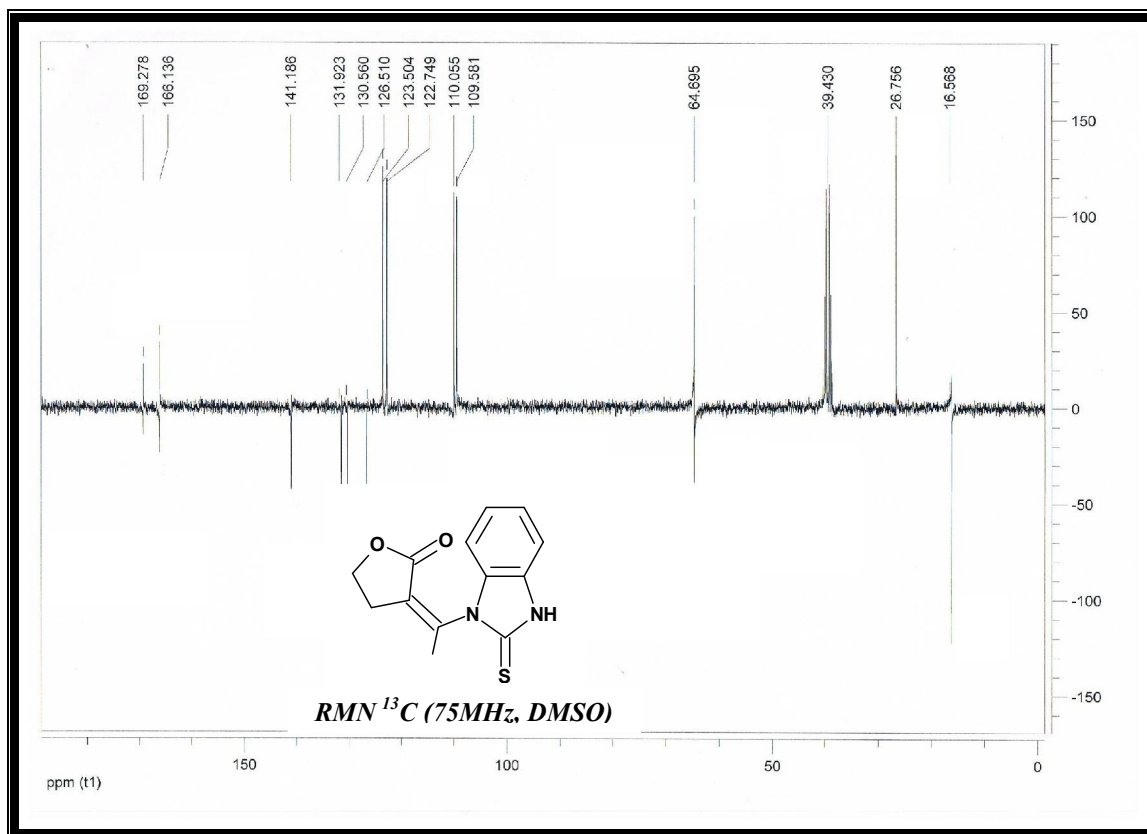


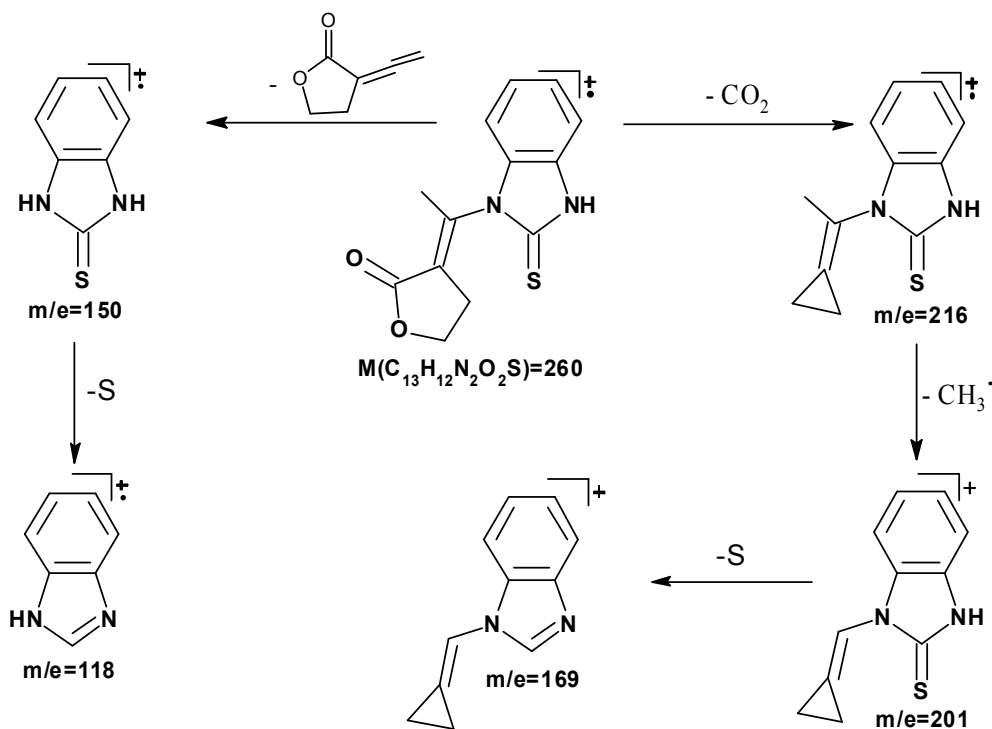
Figure 19 : spectre RMN ^{13}C correspondant au dérivé **5a**

f. Identification par spectrométrie de masse :

En spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70 eV; les structures sont élucidées par les voies de décompositions indiquées sur le *schéma* 6.

Le pic moléculaire apparaît clairement sur le spectre à $\text{M}^+=260$ (57%). En plus, nous pouvons observer, les masses des pics caractéristiques suivants :

- Un pic parent caractéristique à $\text{m/e}=216$ (100%) a été obtenu par une décarboxylation ;
- Un réarrangement 1-4 permet l'élimination de la molécule lactone ($-\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_2$) pour conduire au fragment de masse $\text{m/e}=150$ (85%); qui à son tour permet d'aboutir à un pic benzimidazole caractéristique à $\text{m/e}=118$ (17%) par perte d'un soufre ($-\text{S}$) conformément à la littérature [62] ;
- Un pic caractéristique à $\text{m/e}=201$ (90%) est issue par la rupture d'un méthyle ($-\text{CH}_3$) à partir de $\text{m/e}=216$. En suite, selon les auteurs [62], l'éjection d'un atome de soufre ($-\text{S}$) en partant de $\text{m/e}=201$ donne conformément un fragment benzimidazole à $\text{m/e}=169$ (25%).

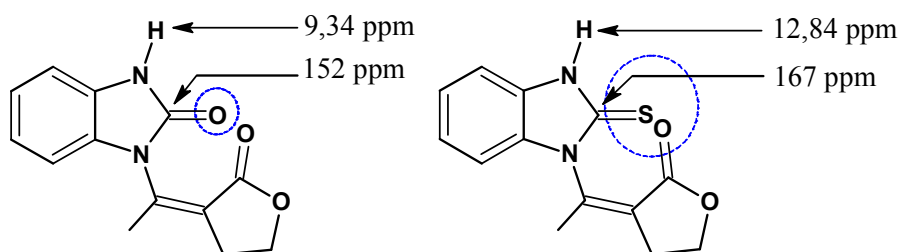


III.9. Discussion :

S'agissant de la série des molécules 5 (figure 3), le déplacement chimique du proton en position 3 est signalé aux environs de 12,30 ppm et le carbone du thiocarbonyle se trouve aux environs de 167 ppm. Nous constatons que le déblindage du proton peut se traduire par la densité électronique autour du soufre (élément volumineux) qui est plus élevée en comparaison avec celle autour de l'oxygène. Ceci pourrait augmenter la mobilité du proton en 3 dans l'équilibre

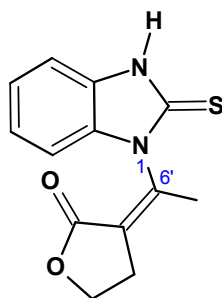
(HN-C=S ↔ N=C-SH) et donc son déblindage ; conséquent vers les champs faibles.

Cet effet peut aussi nous orienter à la considération d'existence de liaison hydrogène intermoléculaire plus importante dans 5 que dans 4.



(figure 20)

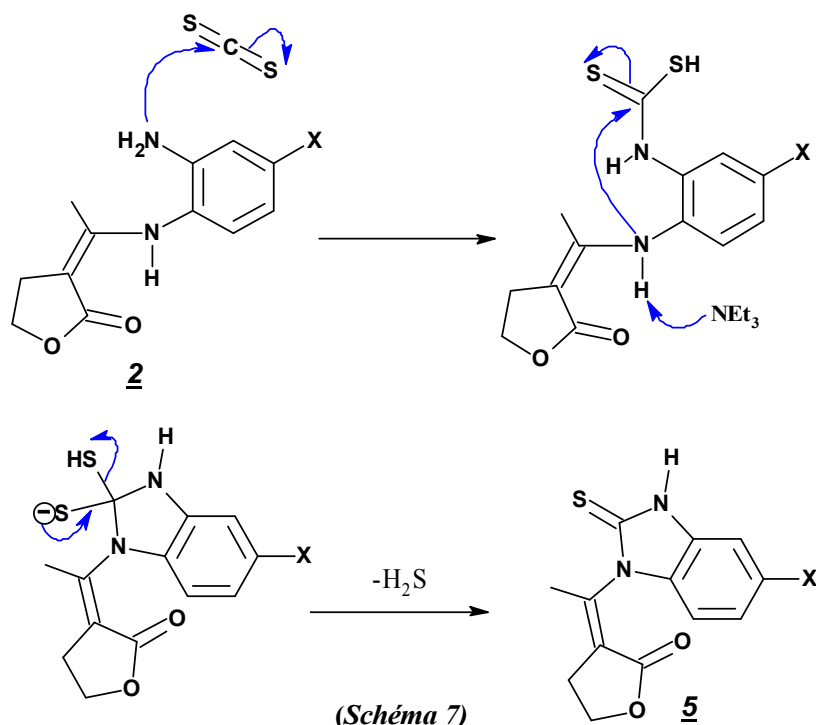
D'un point de vue stéréochimique, nous pouvons proposer une disposition spatiale de la structure 5, si on tient compte de la taille relativement volumineuse de l'atome de soufre. Celui-ci peut provoquer des répulsions électroniques avec l'atome d'oxygène du carbonyle du cycle lactone pour favoriser éventuellement une forme plus stable, comme suit :



Cela, suppose que le degré de liberté de rotation autour de la liaison $N_1-C_{6'}$, est moindre que ceux présents dans les structures benzimidazole 3 et benzimidazolone 4.

III.10. Mécanisme réactionnel :

Les résultats spectroscopiques obtenus ont permis de proposer le mécanisme réactionnel comme schématisé ci-dessous. La réaction d'obtention de la structure de base débute par l'attaque nucléophile de l'amine $-NH_2$ sur le carbone électrophile de CS_2 pour aboutir à l'intermédiaire mercapto correspondant. En suite, le départ d'une molécule de H_2S qui est un bon groupement partant, est induit par la condensation du second atome d'azote sur le même carbone du thiocarbonyl (centre électrophile) pour fournir le composé 5 (Schéma 7).



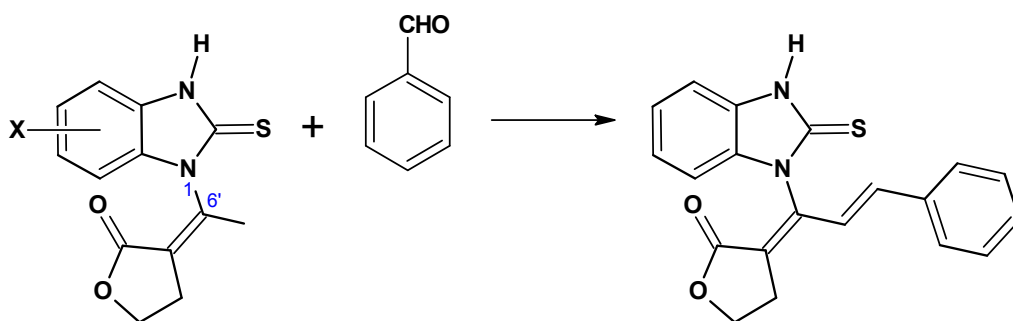
III.11. Conclusion :

Ces modes opératoires simples et bien établis, nous ont permis de produire des composés originaux de structures benzimidazolone 4 et benzimidazolothione 5, avec des rendements variables.

L'étude détaillée par la caractérisation spectroscopique de ces deux structures, nous a confirmé les sites électrophiles et nucléophiles à travers les déplacements chimiques de différents groupements fonctionnels présents.

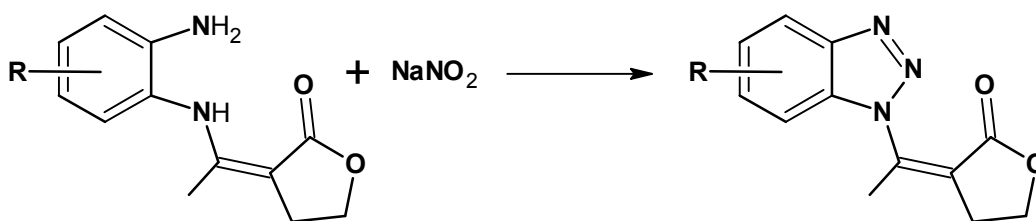
Parallèlement, nous avons pu avoir une vision probable de la disposition spatiale des deux cycles constituant les deux structures. La structure 5 offre moins de rotamères que la structure 4 à cause de la répulsion électronique entre l'atome S de C=S et l'atome de l'oxygène du carbonyle du cycle lactone.

Dans le cadre de perspective, nous souhaitons dans le futur de fonctionnaliser cette structure, par exemple par réaction de condensation en présence d'aldéhydes aromatiques (*figure 21*).



(figure 21)

Par ailleurs, nous travaillons à élargir nos résultats pour compléter la série hétérocyclique à cinq chaînons, comme les benzotriazoles (*figure 22*).



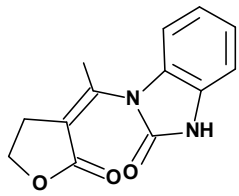
(figure 22)

Partie Expérimentale

III.12. Partie expérimentale :

Les produits susmentionnés ont été synthétisés selon les procédures expérimentales décrites ci-dessous.

a. Procédure d'obtention des benzimidazolones 4:

<i>4a : 1-[1-(2-oxooxolan-3-ylidene)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one</i>	
	$C_{13}H_{12}N_2O_3$ M= 244 solide jaune

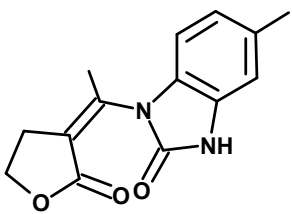
Un mélange constitué du composé 2a (1éq, 0.01moles), de la triéthylamine (2éq, 0.02moles) et de 20ml de dichlorométhane, est maintenu sous agitation rigoureuse dans un bain de glace. On le rajoute, en suite, par fraction 0.33 équivalent de triphosgène, en continuant l'agitation durant trois heures. Après lavage à l'eau et l'extraction au dichlorométhane on élimine les traces d'eau par le sulfate de sodium anhydre. L'évaporation du solvant fournit un produit jaune solide.

Aspect : produit solide jaune, Rdt = 65%, pf = 223-225°C.

R.M.N. 1H (DMSO d_6 , 300MHz) : 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.74 (2t, 2H, J=8Hz, CH_2), 4.38 (2t, 2H, J=8Hz, OCH_2), 9.34 (s, 1H, NH), 6.9-7.8 (m, 4H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) : 19.25 (CH_3), 26.25 (CH_2), 63.74 (OCH_2), 151.5 ($C=O$ (amide)), 174 ($C=O$ (ester)), 123 (C-3), 136.5 (C-6), (C-arom): 108;109; 110; 120; 121; 122.

S.M. (FAB) : M+H=245 (ion moléculaire).

<i>4b : 5-methyl-1-[1-(2-oxooxolan-3-ylidene)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one</i>	
	$C_{14}H_{14}N_2O_3$ M= 258 solide jaune

Produit obtenu selon la même procédure décrite pour le dérivé 4a.

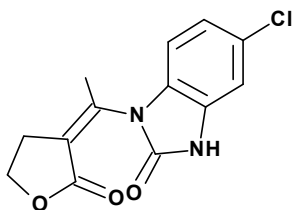
Aspect : produit solide jaune, Rdt = 60%, pf = 129-130°C.

R.M.N. 1H (DMSO d_6 , 300MHz) : 2.35 (s, 3H, CH_3 (6)), 2.4 (s, 3H, CH_3 (arom)), 2.75 (t, 2H, J=8Hz, CH_2), 4.4 (t, 2H, J=8Hz, OCH_2), 9.28 (s, 1H, NH), 7.4-7.8 (m, 3H, arôm).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) : 19.25 (CH_3 (arom)), 18.7 (CH_3 (6)), 25.23 (CH_2), 64.45 (OCH_2), 152 ($C=O$ (amide)), 174 ($C=O$ (ester)), 123 (C-3), 137 (C-6), (C-arom): 108; 109; 110; 120; 121; 122.

S.M. (FAB) : M+H=259 (ion moléculaire).

4c : 5-chloro-1-[1-(2-oxooxolan-3-ylidene)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one



$C_{13}H_{11}ClN_2O_3$

M = 278

solide jaune

Produit obtenu selon la même procédure décrite pour le dérivé **4a**.

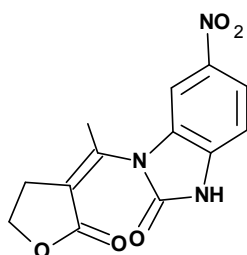
Aspect : produit solide jaune, Rdt = 52%, pf = 235-236°C.

R.M.N. 1H (DMSO d_6 , 300MHz) : 2.36 (s, 3H, CH_3), 2.69 (t, 2H, $J=8Hz$, CH_2), 3.98 (t, 2H, $J=8Hz$, OCH_2), 9.35 (s, 1H, NH), 6.96-7.89 (m, 3H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) : 19.15 (CH_3), 26 (CH_2), 65.23 (OCH_2), 152 ($C=O$ (amide)), 174 ($C=O$ (ester)), 123 (C-3), 137(C-6), (C-arom): 108; 109; 110; 120; 121; 122.

S.M. (FAB) : $M+H=279$ (ion moléculaire).

4d : 5-nitro-1-[1-(2-oxooxolan-3-ylidene)ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one



$C_{13}H_{11}N_3O_5$

M = 289

solide jaune

Produit obtenu selon la même procédure décrite pour le dérivé **4a**.

Aspect : produit solide jaune, Rdt = 55%, pf = 242-243°C.

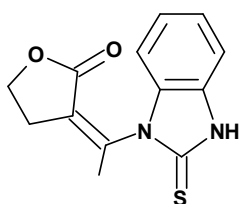
R.M.N. 1H (DMSO d_6 , 300MHz) : 2.49 (s, 3H, CH_3), 2.74 (t, 2H, $J=8Hz$, CH_2), 4.38 (t, 2H, $J=8Hz$, OCH_2), 9.34 (s, 1H, NH), 6.9-7.8 (m, 4H, arom).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 50MHz) : 19.12 (CH_3), 26.45 (CH_2), 65 (OCH_2), 152 (amide), 174 ($C=O$ (ester)), 124 (C-3), 137(C-6), (C-arom): 108; 109, 110, 120;121; 122.

S.M. (FAB) : $M+H=259$ (ion moléculaire).

b. Procédure d'obtention des benzimidazolothiones 5:

5a : 3-[1-(2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)-one



$C_{13}H_{12}N_2O_2S$

M = 260

solide blanc

Un mélange du composé **2** (1éq, 0.3g), de disulfure de carbone (1éq, 0.08ml + un excès de 6 gouttes avec pipette pasteur) et de 15 à 20 ml de DMSO est agité rigoureusement à température ambiante durant 48 heures. La réaction est catalysée par 6 gouttes de triéthylamine.

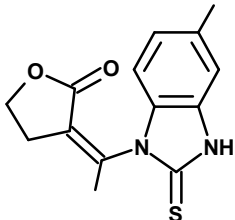
La solution ainsi obtenue est versée lentement par fraction dans l'eau glacée avec agitation continue. Après filtration sur papier filtre et séchage à température ambiante on obtient un produit solide blanc.

Aspect : produit blanc, Rdt = 62%, pf = 225-226°C.

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 200MHz) : 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.34 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2(4)$), 4.07 (t, 2H, $J=7.6\text{Hz}$, $\text{CH}_2(5)$), 7.02 (m, 4H, arom), 12.84 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 75MHz) : 16.56 (CH_3), 26.75 (CH_2), 64.69 (OCH_2), 169.27 (C=O), 166.13 (C=S), 123.5 (C-3), 141.18 (C-6), (C-arom): 109.58; 110.05; 122.74; 126.51; 130.56; 131.92.

S.M. (EI, 70eV) : $M=260$ (ion moléculaire).

5b: 3-[1-(5-méthyl-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)one	
	$\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ $M=274$ solide beige

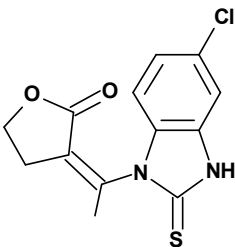
Produit obtenu selon le même protocole décrit pour le dérivé **5a**.

Aspect : produit beige, Rdt = 55%, pf = 234-235 °C.

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 200MHz) : 2.45 (s, 3H, $\text{CH}_3(\text{arom})$), 2.32 (s, 3H, $\text{CH}_3(6)$), 2.65 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, CH_2), 4.37 (t, 2H, $J=7.8\text{Hz}$, OCH_2), 6.5-7.5 (m, 3H, arom), 11.81 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 75MHz) : 16.59 ($\text{CH}_3(6)$), 17 ($\text{CH}_3(\text{arom})$), 26.46 (CH_2), 64.95 (OCH_2), 169.23 (C=O), 166.1 (C=S), 124.86 (C-3), 140.37 (C-6), (C-arom): 104.3; 109.1; 122.37; 124.31; 137.67; 141.83.

S.M. (EI, 70eV) : $M=274$ (ion moléculaire).

5c: 3-[1-(5-chloro-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)one	
	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ $M=294$ solide mauve

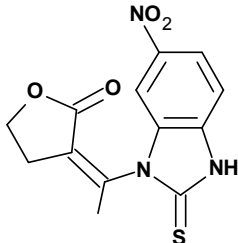
Produit obtenu selon le protocole décrit pour le dérivé **5a**.

Aspect : produit mauve, Rdt = 40%, pf = 231-232°C.

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 200MHz) : 2.25 (s, 3H, CH_3), 2.32 (t, 2H, $J=7.69\text{Hz}$, CH_2), 4.09 (t, 2H, $J=7.69\text{Hz}$, OCH_2), 6.5-7.25 (m, 3H, arom), 12.3 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 75MHz) : 16.61 (CH_3), 26.78 (CH_2), 64.89 (OCH_2), 167 ($\text{C}=\text{O}$), 166.15 ($\text{C}=\text{S}$), 121.5 ($\text{C}-3$), 142 ($\text{C}-6$), ($\text{C}-\text{arom}$): 101.15; 107.3; 119.79; 120.06; 125.26; 131.02.

S.M. (EI, 70eV) : $M=294$ (ion moléculaire).

<i>5d : 3-[1-(5-nitro-2-thioxo-2,3-dihydro-1H-benzimidazol-1-yl)éthylidene]dihydrofuran-2(3H)one</i>	
	$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $M=305$ solide jaune

Produit obtenu selon le protocole décrit pour le dérivé 5a.

Aspect : produit jaune, Rdt = 85%, pf = 242-244°C.

R.M.N. ^1H (DMSO d_6 , 200MHz) : 2.27 (s, 3H, CH_3), 2.34 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, CH_2), 4.07 (t, 2H, $J=7.7\text{Hz}$, OCH_2), 6.95-7.2 (m, 3H, arom), 11.49 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO d_6 , 75MHz) : 16.57 (CH_3), 27.08 (CH_2), 65 (OCH_2), 171.05 ($\text{C}=\text{O}$), 167 ($\text{C}=\text{S}$), 123.55 ($\text{C}-3$), 140.78 ($\text{C}-6$), ($\text{C}-\text{arom}$): 105.01; 107.29; 119.74; 127.27; 132; 140.36.

S.M. (EI, 70eV) : $M=305$ (ion moléculaire).

Références Bibliographiques

- [1]. M. L. Barreca, A. Rao, L. D. Luca, N. Iraci, A. M. Monforte, G. Maga, E. D. Clercq, C. Pannecouque, J. Balzarini, A. Chimirri, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 1956–1960.
- [2]. G. A. Khodarahmi, C. S. Chen, G. H. Hakimelahi, C. T. Tseng, J. W. Chern, *J. Iran. Chem. Soc.* **2005**, 2, 124–134.
- [3]. M. Bianchi, A. Butti, S. Rossi, F. Barzaghi, V. Marc-aria, *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* **1983**, 18, 495–501.
- [4]. E. Badarau, F. Suzenet, A. J. Bojarski, A. L. Finaru, G. Guillaumet, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1600–1603.
- [5]. H. Omura, M. Kawai, A. Shima, Y. Iwata, F. Ito, T. Masuda, A. Ohta, N. Makita, K. Omoto, H. Sugimoto, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 3310–3314.
- [6]. R. Palin, A. Bom, J. K. Clark, L. Evans, H. Feilden, A. K. Houghton, P. S. Jones, B. Montgomery, M. A. Weston, G. Wishart, *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1828–1847.
- [7]. S. Singh, C. A. Syme, A. K. Singh, D. C. Devor, R. J. Bridges, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2001**, 296, 600–611.
- [8]. M. Amari, M. Fodili, B. N. Kolli, P. Hoffmann, P. Perié, *J. Heterocyclic. Chemi*, **2002**, 39.
- [9]. W. G. Liu, F. Lau, K. Liu, H. B. Wood, G. C. Zhou, Y. L. Chen, Y. Li, T. E. Akiyama, G. Castriota, M. Einstein, *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 8541–8554.
- [10]. M. N. Kosyakovskaya, A. V. Gordeeva, C. S. Kadyrov, *Khimiya. Geterotsiklicheskikh. Soedinenii.* **1970**, 3, 386–389.
- [11]. J. J. Vira, D. R. Patel, N. V. Bhimani, P. V. Ajudia, *Der Pharma Chem.* **2010**, 2, 178–183; *Int. J. Mol. Sci.* **2012**, 13.
- [12]. R. Perrin, J. P. Scharff, *Chimie. Industrielle.* MASSON Paris. **1995**, 1, 904–905.
- [13]. Thèse de Doctorat de Eduard Badarau, *Université d'Orléans France.* **2009**, 2009ORLE2002, 1–333.
- [14]. B. Lakhri, A. Benksim, M. Massoui, E. M. Essassi, V. Lequart, N. Joly, D. Beaupère, A. Wadouchi, P. Martin, *Carbohydrate Research.* **2008**, 343(3), 421–433.
- [15]. W. B ; Yi, F. Luan, J. M. Xiu, L. Q. Jiang, C. Cai, *Adv. Mat. Res.* **2014**, 651–655.
- [16]. N. Barbero, M. Carril, R. SanMartin, E. Domínguez, *Tetrahedron. Lett.* **2008**, 64, 7283–7288.
- [17]. T. Patonay, L. Hegedus, F. Mogyorodi, L. Zolnai, *Synth. Commun.* **1994**, 24, 2507–2513.
- [18]. (a) M. Zhang, S. Imm, S. Bhn, L. Neubert, H. Neumann, M. Biller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3905 ; (b) K. E. Schwiebert, D. N. Chin, J. C. MacDonald, G. M. Whitesides, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 4018–4029.
- [19]. F. Yue, B. Toshihide, O. Yoshio, *J. Catal.* **2001**, 197, 91–97.
- [20]. (a) A. Porzelle, M. D. woodrow, N. C. O. Tomkinson, *Org. Lett.* **2010**, 12, 812 ; (b) M. S. Singh, P. Singh, S. Singh, *Indian. J. Chem.* **2007**, 46, 1666–1671.
- [21]. J. S. R. Babu, T. R. Sankar, K. S. Babu, J. Latha, *Der. Pharma. Chemica.* **2014**, 6(5), 58–63.
- [22]. K. Takeda, H. Ogura, *Synth. Commun.* **1982**, 12, 213–217.
- [23]. (a) J. Q. Weng, X. H. Liu, H. Huang, C. X. Tan, *Chem. J. Molecules*, **2012**, 17, 989 ; (b) C. E. Houlden, G. C. Lloyd-Jones, K. I. Booker-Milburn, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3090 ; (c) K. F. McClure, Y. A. Abramov, E. R. Laird, J. T. Barberia, W. L. Cai, T. J. Carty, S. R. Cortina, D. E. Danley, A. J. Dipesa, K. M. Donahue, *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 5728.
- [24]. J. J. D'Amico, R. W. Fhrhop, F. G. Bollinger, W. E. Dahl, *J. heterocycl. Chem*, **1986**, 23, 641.
- [25]. X. Wang, G. Ling, Y. Xue, S. Lu, *Eur. J. Org. Chem*, **2005**, 8, 1675.
- [26]. (a) B. Yu, H. Y. Zhang, Y. F. Zhao, S. Chen, J. L. Xu, L. D. Hao, Z. M. Liu, *ACS. Catal*, **2013**, 3, 2076–2082 ; (b) T. Kimura, K. Kamata, N. Mizuno, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6700.
- [27]. E. R. Ki, R. K. Bo, H. S. Gi, J. Y. Hyo, J. Y. Yong, *SynLett*, **2015**, 14, 1–19.

- [28]. Y. Jing, R. T. Liu, Y. H. Lin, X. G. Zhou, *Sci. Chin. Chem.* **2014**, 57(8), 1-33.
- [29]. J. B. Ernst, N. E. S. Tay, N. T. Jui, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2014**, 16(14), 3844-3846.
- [30]. Sandmeyer, *Chem. Ber.*, **1886**, 19, 2654.
- [31]. Harrison, Smith, *J. Chem. Soc.* **1959**, 3157.
- [32]. M. R. Devi, J. M. Rao, V. R. Srinivasan, *Synth. Commun.* **1990**, 20, 15, 2301-2312.
- [33]. Maffei, Bettinetti, *Ann. Chem. Rom.* **1959**, 49.
- [34]. E. R. Cole, G. Crank, *Aust. J. Chem.* **1986**, 339, 2, 295-301.
- [35]. M. Amari, Doctorat d'Etat. *USTHB.* **2003**, Alger, Algérie.
- [36]. S. Haraldsdottir, E. Guolaugdottir, K. Ingolfssdottir, H. M. Ogmundsdottir, *Planta. Med.* **2004**, 70, 1098-1100.
- [37]. K. C. Kumar, K. Müller, *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 817-820.
- [38]. G. T. Tan, S. Lee, I. S. Lee, J. Chen, P. Leitner, J. M. Besterman, A. D. Kinghorn, J. M. Pezzuto, *Biochem. J.* **1996**, 314, 993-1000.
- [39]. E. Constantin. P. Traldi. D. Favretto. A. Schnell. *Spectrométrie de Masse : Principes et Applications. Technique et Documentation Lavoisier.* **1996**, 2ème édition.
- [40]. Z. S. Wu, Z. W. An, X. B. Chen, P. Chen, *Org. Lett.* **2012**, 15, 1456-1459.
- [41]. J. Mossner, A. H. Holscher, R. Herz, A. Schneider, *Aliment. Pharmacol. Ther.* **1995**, 9, 321-326.
- [42]. D. S. Dalal, N. S. Pawar, P. P. Mahulikar, *Org. Prep. Proced. Int.* **2005**, 37, 539-545.
- [43]. S. Kankala, R. K. Kankala, P. Gundepaka, N. Thota, S. Nerella, M. R. Gangula, H. Guguloth, M. Kagga, R. Vadde, C. S. Vasam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 1306-1309.
- [44]. B. Proksa, M. Turdiková, M. Ertik, K. Miroslav, T. Preizingerová, J. Fуска, *Biotechnol. Appl. Biochem.* **1997**, 25, 169-172.
- [45]. F. X. Perrin, J. Pagetti, *Corros. Sci.* **1998**, 40, 1647-1662.
- [46]. J. C. Moreira, L. C. Pavan, Y. Gushikem, *Microchim. Acta.* **1990**, 102, 107-115.
- [47]. S. R. Batton, R. Robson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1461.
- [48]. F. Sbaï, K. Chkirate, R. Regragui, E. M. Essassi, M. Pierrot, *Acta. Cryst.* **2003**, C59, 334.
- [49]. A. McKillop, G. C. A. Bellinger, P. N. Preston, A. V. Davidson, T. J. King, *Tetrahedron. Lett.* **1978**, 2621.
- [50]. T. I. Yaronshinko, A. S. Nakhmanovich, L. I. Larina, V. N. Elakhina, S. V. Amosova, *Chem. Hetero Comp.* **2008**, 44(9), 1129.
- [51]. J. J. Wade, *J. Org. Chem.* **1979**, 44(11), 1816.
- [52]. W. Kirmse, *Chemistry of carbenes, Academic Press, N-Y, London*, **1964**.
- [53]. A. Rivera, M. A. Navarro, J. Rios-Motta, *Heterocycles.* **2008**, 7, 1651-1658.
- [54]. J. Valdez, R. Cedillo, A. Hernandez-Campos, L. Yépez, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 2221-2224.
- [55]. J. R. Hwu, R. Singha, S. C. Hong, Y. H. Chang, A. R. Das, I. Vliegen, E. De-Clerq, J. Neyts, *Antiviral. Research*, **2008**, 77, 157-162.
- [56]. E. Capkauskaitė, L. Banauskienė, D. Golovenko, E. Manakova, S. Grazulis, Stumkevičius, D. Matulis, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 7353-7364.
- [57]. R. A. Donia, J. A. Shotton, L. O. Bentz, G. E. P. Smith, *J. Org. Chem.* **1949**, 14, 952-961.
- [58]. W. A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1290-1309.
- [59]. D. Yang, Y. C. Chen, N. Y. Zhu, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1577-1580.
- [60]. A. Singh, A. C. Rana, *Int. J. Pharm. Tech. Res.* **2010**, 2(3), 1969-1977.
- [61]. O. Bouaziz, M. Amari, R. Bachar, N. Khier, M. Fodili, F. A. Almeida Paz, O. Talhi, A.M.S. Silva, *Tetrahedron. Lett.* **2015**, 56, 1020-1024.
- [62]. C. K. L. Denis, L. TL Michael, C. D. Don, *Can. J. Chem.* **1974**, 52(13), 2359-2366.

Quatrième Chapitre

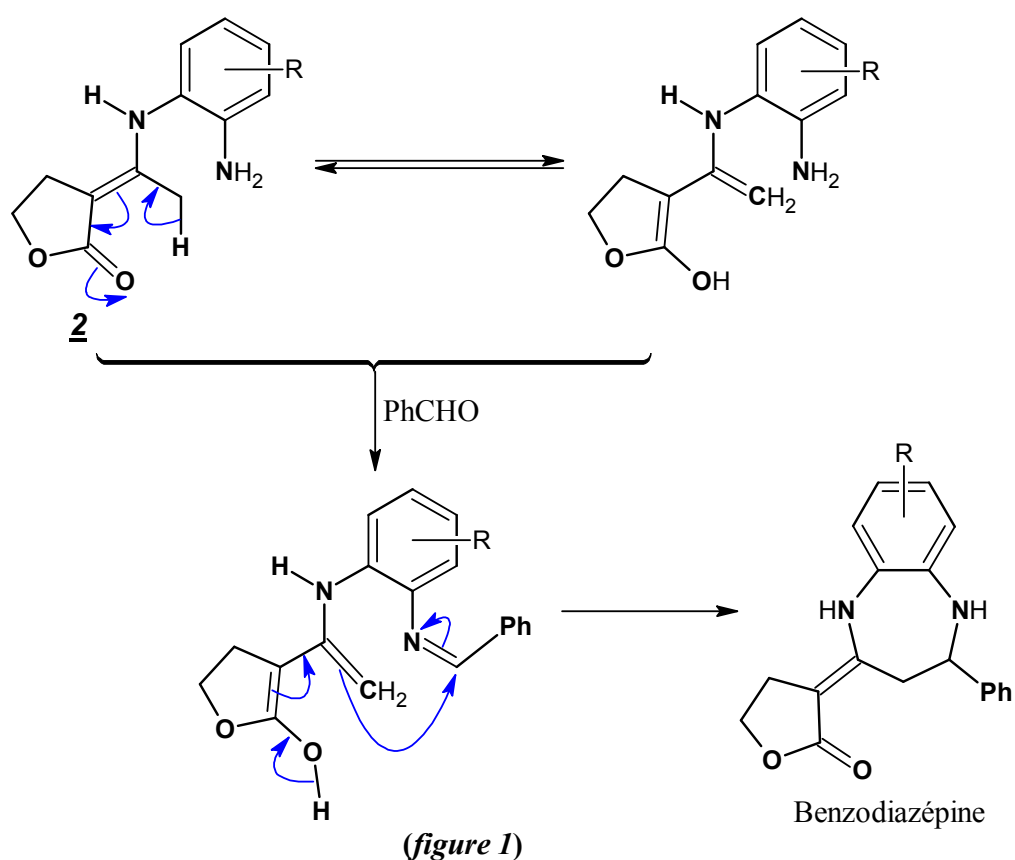
(Etude d'hétérocyclisation des énamines sous l'action d'aldéhydes aromatiques)

IV.1. Introduction :

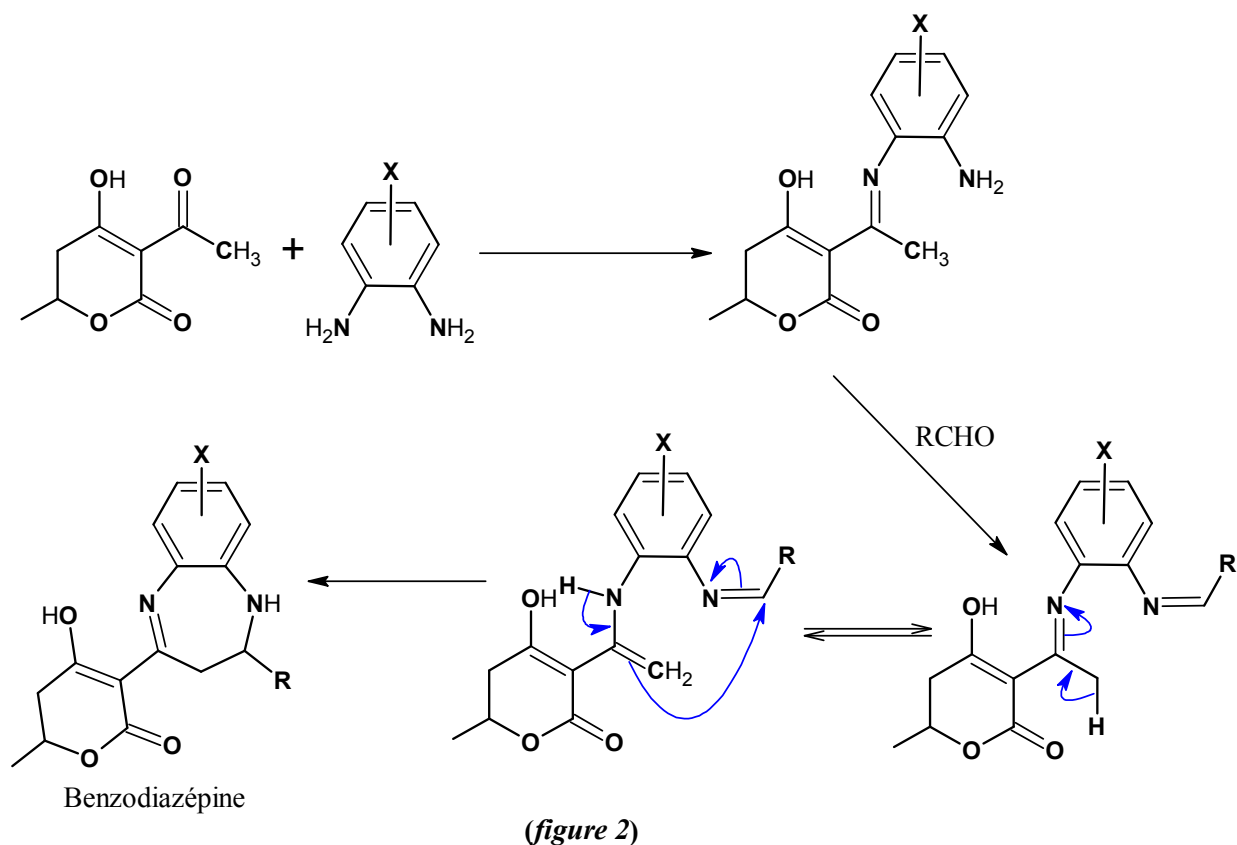
La structure énamine 2 opposée à des réactifs possédant des sites électrophiles nous a donnée jusqu'à maintenant, trois types de composés hétérocycliques à cinq chaînons. Evidemment, cela nous a nécessité une étude de caractérisation détaillée de tous les produits isolés, pour comprendre le comportement chimique des intermédiaires dans les différentes étapes réactionnelles et confirmer leurs structures finales.

Ce qui nous a laissé penser que nous pouvions élargir cette étude par un mécanisme réactionnel similaire pour aboutir à une nouvelle série hétérocyclique de type benzodiazépine.

Pour réaliser cet objectif, il faudrait exploiter la possible mobilité de l'hydrogène du méthyle en position 6, par effet d'hyperconjugaison dans 2, comme suit :



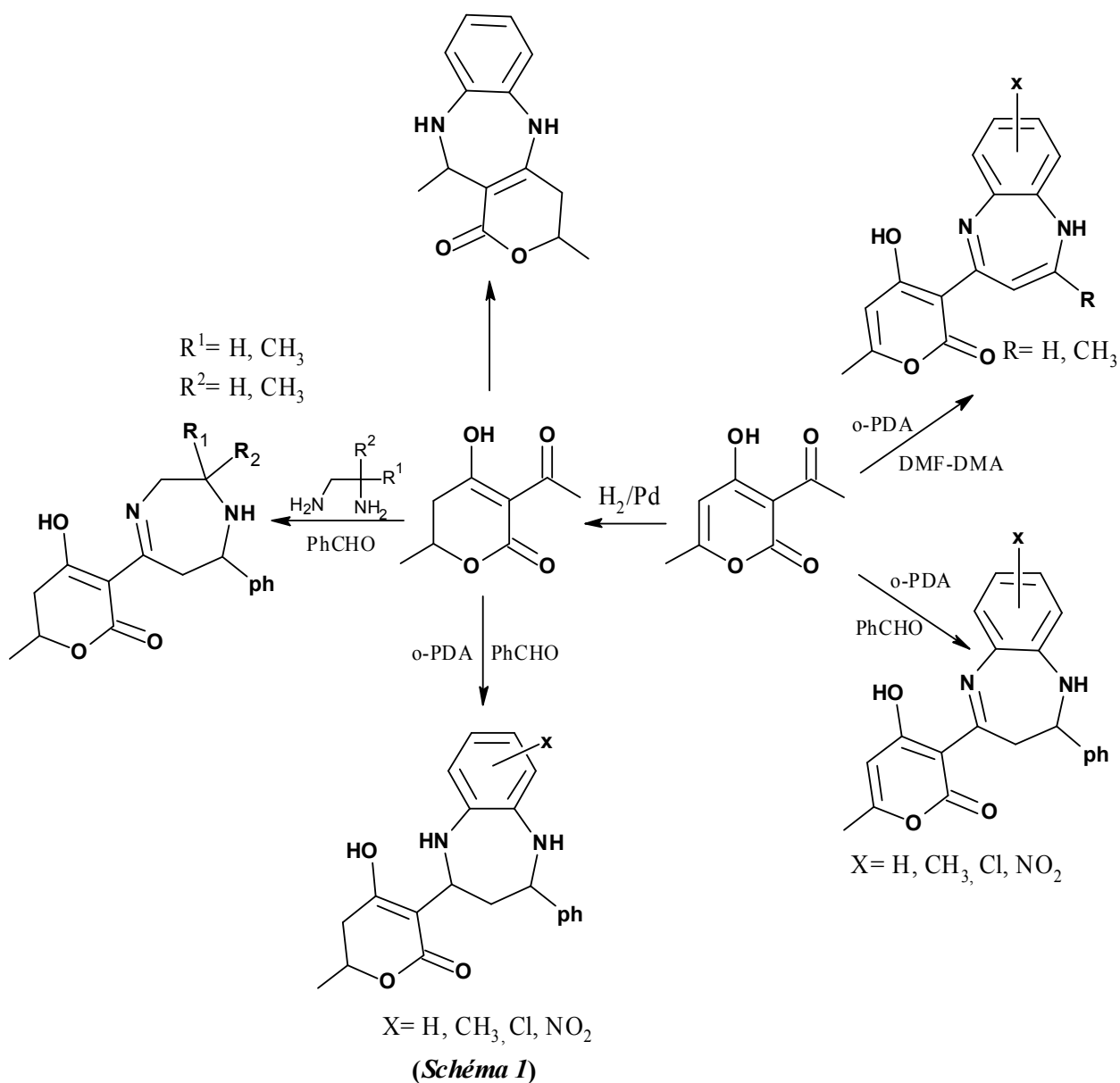
En considérant cette éventualité, nous sommes théoriquement en présence des conditions de la réaction de Mannich, qui nous ont permis d'aboutir aux résultats présentés ci-contre : [1]



IV.2. Rappel bibliographique :

L'entité benzodiazépine constitue une classe hétérocyclique importante. Car, son intérêt se trouve non seulement dans leurs actions thérapeutiques, en tant que drogues, anti-anxiété, anti dépressive, sédatrice, analgésique et hypnotique [2-5], mais également, elle intervient comme pigments dans l'industrie des fibres acryliques. [6] A travers la condensation de motifs multiples par voie synthétique tel que : oxadiazolo-, oxazino-, et furano-benzodiazépine [7-10], laisse cette famille de molécule toujours d'actualité dans des domaines d'applications aussi différents que variés.

La molécule benzodiazépine occupe une place considérable dans notre axe de recherche sur la synthèse des hétérocycles à divers chaînons. Ci-dessous, figurent les composés parmi ceux qui ont été produits (Schéma 1). [1, 11-14]



En effet, dans ce chapitre, nous allons étudier la réactivité des énaminones **2** par opposition aux aldéhydes aromatiques et d'envisager leur comportement dans les conditions réactionnelles choisies pour une hétérocyclisation en structure finale.

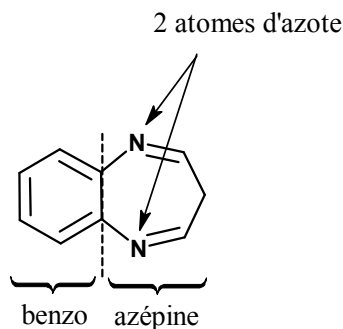
Pour ce faire, avant de présenter nos résultats obtenus le long de cette partie, nous rappelons brièvement ci-dessous un survol bibliographique sur le mode de synthèse de benzodiazépines.

IV.3. Aperçu bibliographique de la synthèse des benzodiazépines :

La structure générale des benzodiazépines comporte trois parties importantes :

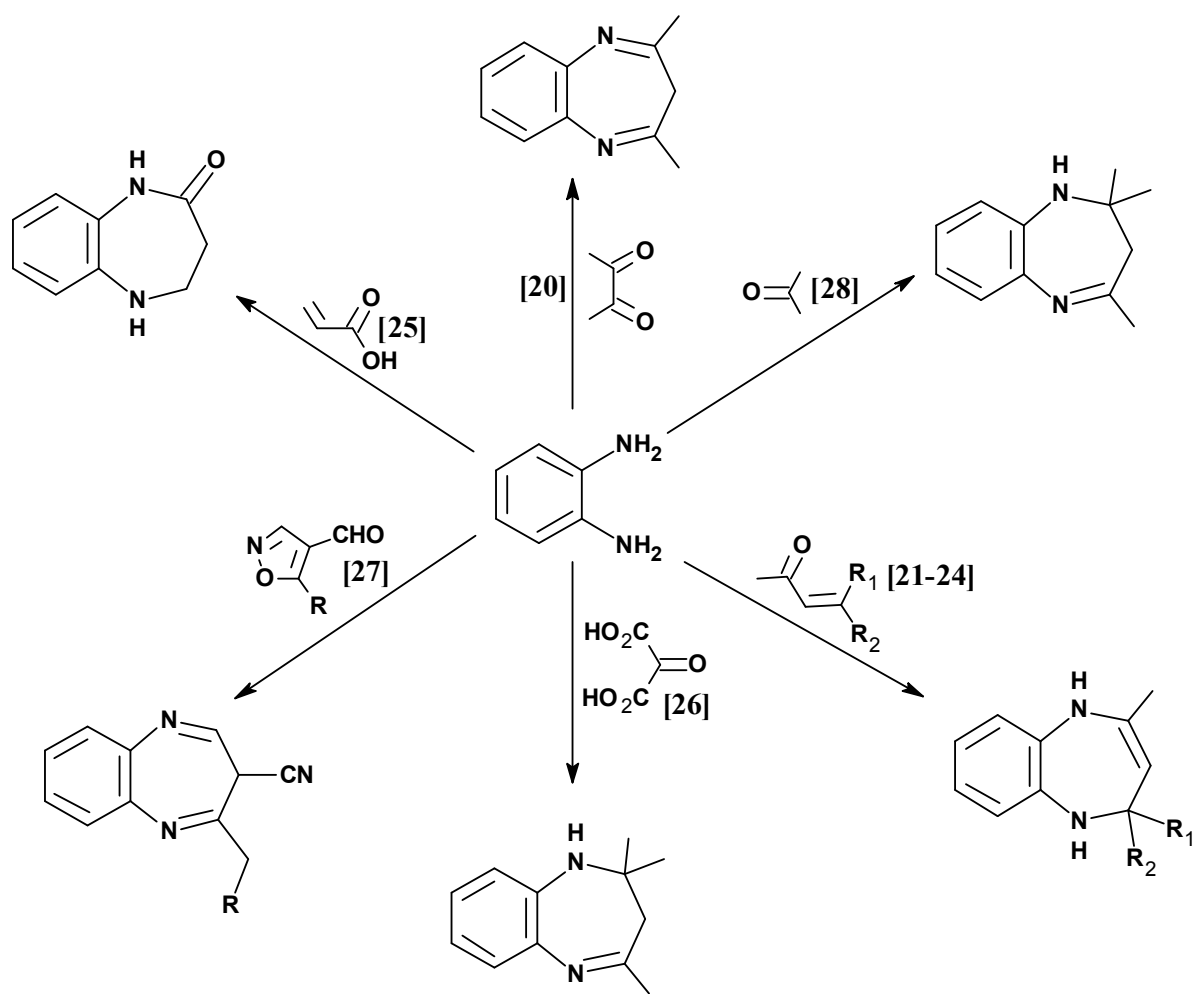
- Un cycle benzénique (benzo) ;
- Deux atomes d'azotes (diaz) ;
- Et un cycle azoté à sept chaînons (azépine).

Globalement, les deux atomes d'azote sont en position 1, 4 ; mais certains composés plus récents portent d'autres types de structures : 1, 2 ou 1, 5 par exemple.



Il existe de nombreuses méthodes de synthèse pour engendrer ce type de molécules. C'est pourquoi, dans ce qui suit, nous ne dénombrons que les principales réactions d'obtention des benzodiazépines décrites dans la littérature.

La stratégie de synthèse des 1,5-benzodiazépines consiste généralement en l'action de l'ortho-phénylène diamine sur des composés 1, 3-dicarbonylés [15], carbonylés- α , β -éthyléniques (Chalcones) [16] ou acétyléniques [17], les acétals [18] et les imidates. [19] En voici ci-dessous quelques voies de synthèse choisies à titre d'exemple (*Schéma 2*). Il est important de noter que l'orthophénylène diamine est le produit principal utilisé comme matière première dans toutes ces voies.



(Schéma 2)

Résultats & Discussion

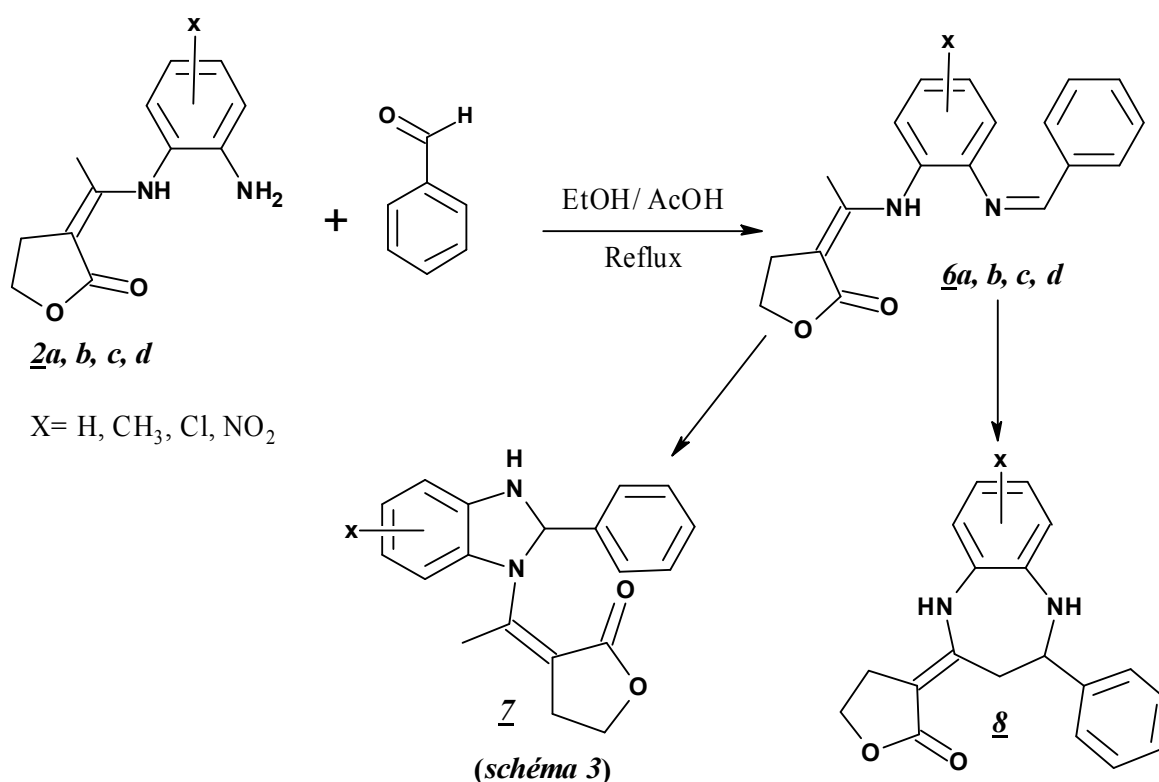
IV.4. Résultats et discussion:

IV.4.1. Obtention des composés imines 6 :

Il est certain que l'énaminone 2 opposé aux aldéhydes aromatiques dans l'éthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique conduit à l'intermédiaire imine 6 (Schéma 3).

Ce fait supposerait l'hétérocyclisation intramoléculaire de cet intermédiaire pour former une des deux structures possibles benzodiazépine et/ou benzimidazoline.

Ces cas de figures sont explicités dans le schéma 3.



Dans chaque tentative, nous avons obtenu un précipité sous forme d'une poudre jaune. Les composés 6 ont été identifiés sur la base des données spectrales enregistrés. Les résultats obtenus des composés 6 sont reportés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Résultats obtenus des dérivés 6

Dérivé	Substituant-X	Aspect	Rendement (%)	Point de fusion (°C)
6a	H	Jaune clair	65	130-131
6b	CH ₃	Jaunâtre	40	133-134
6c	Cl	Jaune foncé	35	137-138
6d	NO ₂	jaune	30	140-141

Les rendements dépendent de la nature électronique des substituants benzénique (X). Ils sont bons pour un effet nullaire (X=H), moyens sous l'effet d'un donneur (X=CH₃) et faibles sous l'effet d'un attracteur inductif ou mésomère (X=Cl, NO₂).

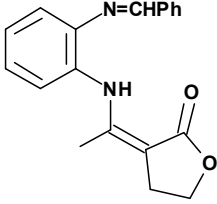
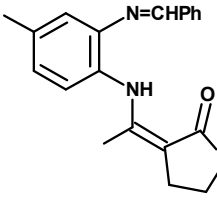
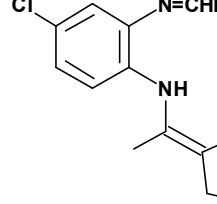
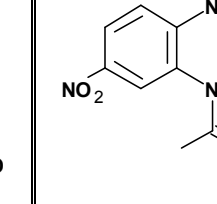
IV.4.2. Caractérisation spectroscopique :

L'enregistrement à 300MHz dans le DMSO a permis d'attribuer les déplacements chimiques de chaque proton et de carbone de chaque composé analysé. Les produits obtenus donnent des spectres de RMN du proton et du carbone 13 avec une bonne résolution.

d. Par RMN ¹H :

Le tableau 2, présente l'ensemble des résultats obtenus correspondant aux dérivés 6. Ils sont en bon rapport de conformité avec la structure proposée.

Tableau 2 : RMN ¹H (300MHz, DMSO-d₆) des dérivés 6

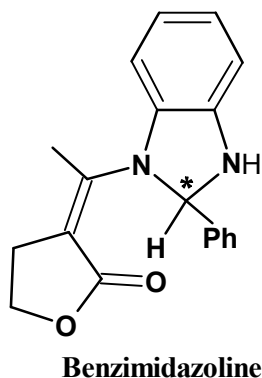
attribution				
	6a	6b	6c	6d
>NH	s, 10.35	s, 10.65	s, 11.25	s, 10.38
N=CH	s, 8.77	s, 8.10	s, 7.90	s, 8.19
CH₂	t, J= 7.7Hz, 2.87	t, J= 7.7Hz, 2.77	t, J= 7.7Hz, 2.65	t, J= 7.7Hz, 2.55
OCH₂	t, J= 7.7Hz, 4.26	t, J= 7.7Hz, 4.38	t, J= 7.7Hz, 3.48	t, J= 7.7Hz, 4.27
CH₃ éthylénique	s, 2.27	s, 2.21	s, 2.23	s, 2.25
H_{arom}	m, 7.25-8.25	m, 6.7-7.75	m, 7-7.85	m, 7.35-8.15
CH₃ arom	/	s, 2.19	/	/

La disparition du signal des protons NH₂ confirme la condensation de l'amine primaire de 2 avec le carbonyle de l'aldéhyde. Le groupement imine N=CH, est signalé par un singulet vers 8,77 ppm. Alors que les aromatiques donnent un massif de huit protons allant de 6.5 à 8 ppm.

Les groupements du cycle lactone ne signalent aucun changement de déplacement chimique particulier pour nous laisser suggérer une ouverture du cycle lactonique.

La présence du signal d'intensité 3H aux environs de 2.25 ppm, nous laisse penser que le méthyle en position 6 dans la structure 2, n'a pas réagi pour former la structure benzodiazépine supposée. Car s'il y'avait une hétérocyclisation à sept chaînons, le groupement CH₃ aurait été converti en CH₂.

Le pic aux environs de 8.20 ppm, nous laisse suggérer une hétérocyclisation à cinq chaînons comme suit :



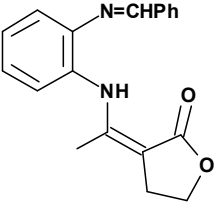
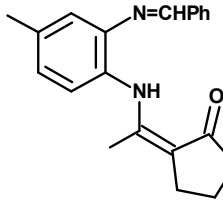
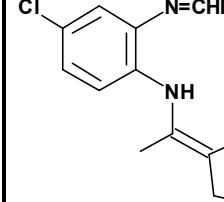
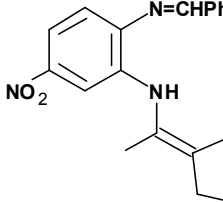
Cela éventualité créerait un centre asymétrique (R, S) en position 2 du pentacycle et coexisterait avec la double liaison extracyclique de la lactone, qui prend toujours la configuration « Z », pour former un couple de diastéréoisomère (S, Z) et (R, Z). Donc, le proton en 2 aurait fourni un signal sous forme de deux pics d'intensité différente en rapport avec le pourcentage de chaque diastéréoisomère.

Donc, l'analyse RMN du proton, nous permet de dire que les produits **7** et **8** ne sont pas obtenus dans les conditions opératoires choisies.

e. Par RMN ^{13}C :

L'analyse en résonance magnétique du carbone 13 a été réalisée en écho spin J-modulé afin de distinguer la nature des différents carbones (primaires, secondaires, tertiaires, quaternaires). Les résultats obtenus de RMN ^{13}C correspondant aux dérivés **6**, sont rassemblés dans le tableau 3.

Tableau 3 : RMN ^{13}C (50MHz, DMSO- d_6) des dérivés **6**

attribution				
	6a	6b	6c	6d
N=CH	159	158	160	159
CO	172	171	172	172
CH₂	26	26	27	26
OCH₂	65	64	65	64
CH₃ éthylénique	18	19	17	17
C_{3'}	91	91	90	90
C_{6'}	152	152	153	151
C_{arom}	116, 118, 120, 124, 126, 131, 128, 134, 142, 161	116, 118, 121, 123, 126, 131, 128, 134, 142, 160	120, 124, 125, 129, 131, 132, 137, 143, 144, 158	116, 121, 123, 127, 130, 132, 136, 141, 143, 145
CH₃ arom	/	20	/	/

Sur tous les spectres RMN ^{13}C , on retrouve des pics compatibles aux carbones qui constituent la structure correspondante à la condensation de l'énaminone **2** sur les aldéhydes. En particulier, la présence du pic aux environs de 159 ppm, champs faible, qui est compatible avec le carbone de l'imine de la structure non cyclisée **6**.

f. Par spectrométrie de masse :

Les spectres de la masse dans le mode de l'impact électronique à 70eV confirment l'existence de l'ion moléculaire. L'examen des spectres, nous a permis de proposer les fragmentations possibles sur la base des pics observés (*Schéma 2 & 3*).

Par exemple, le dérivé **6c** (*schéma 4*) est caractérisé, en particulier, par les pics intenses résultants des ruptures de premier niveau selon trois voies principales:

1) Première voie :

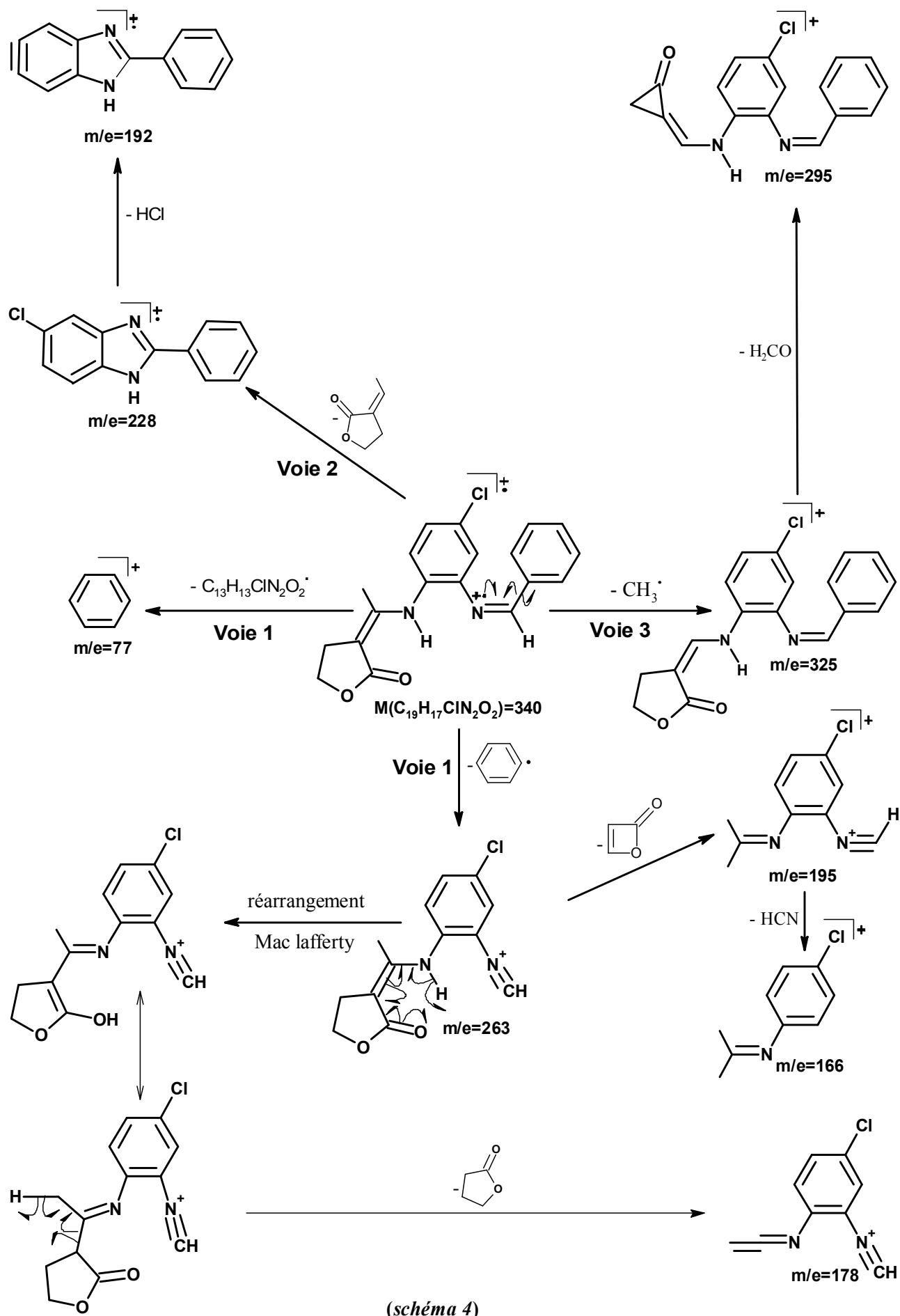
- ❖ Le pic de l'ion benzénique à $m/e=77$ (21%) est obtenu par l'éjection du radical $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2^\cdot$;
- ❖ L'éjection d'un noyau benzénique donne le pic à $m/e=263$ (31%). Ce dernier fragment se décompose à son tour suivant deux voies différentes :
 - a) L'élimination de lactone $\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2$ conduit à l'ion de masse $m/e=195$ (3%). En suite, cet ion se convertit en un pic intense caractéristique à $m/e=166$ (48%) par perte d'un acide cyanhydrique.
 - b) L'ion $m/e=263$ (31%) après un réarrangement de Mac Lafferty, perd une molécule γ -lactone ($-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) pour se transformer en un fragment de masse $m/e=178$ (22%).

2) deuxième voie :

- ❖ L'éjection de la molécule α -méthylène- γ -butyrolactone ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_2$) ramène au pic de base $m/e=228$ (100%). Ce dernier par élimination d'une molécule de HCl génère un fragment de masse $m/e=192$ (19%) ;

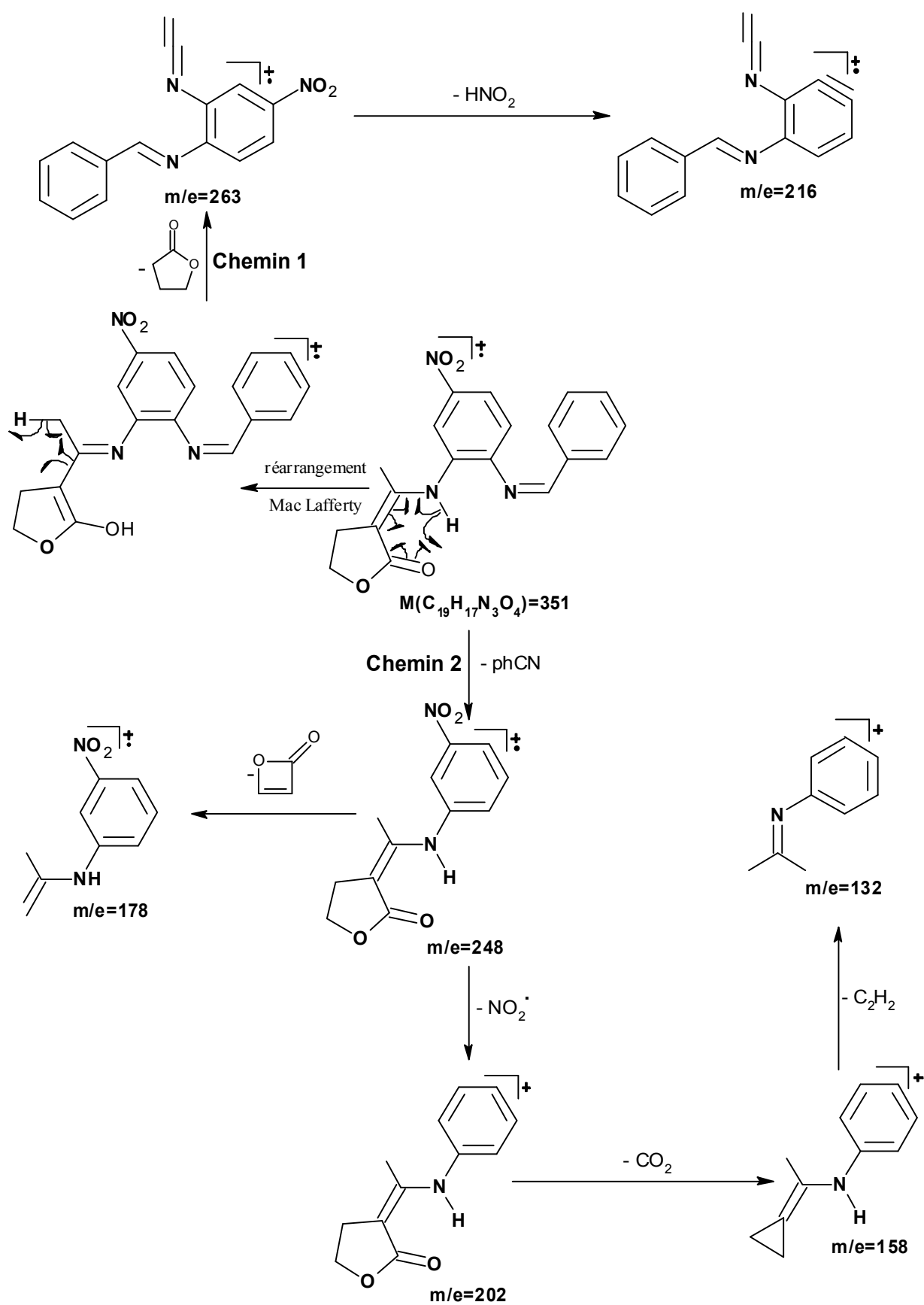
3) troisième voie :

- ❖ La rupture de $-\text{CH}_3^\cdot$ de l'énamine conduit au pic caractéristique $m/e=325$ (38%);
- ❖ Suivi de l'élimination d'une molécule de formaldéhyde (H_2CO), nous donne un ion $m/e=295$ (13%).



Pour le dérivé **6d** (*schéma 3*), le pic moléculaire n'apparaît pas sur le spectre de masse peut-être qu'il est instable. Il se décompose suivant deux chemins principaux :

- 1) Un réarrangement de Mac Lafferty permet le départ d'un γ -Lactone ($-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2$) pour conduire au pic à $m/e=263$ (38%). La fragmentation de celui-ci en éliminant une molécule d'acide nitrique ($-\text{HNO}_2$) conduit au pic $m/e=216$ (13%) ;
- 2) L'élimination d'un cyanobenzyle ($-\text{PhCN}$) aboutit au pic à $m/e=248$ (19%). Ce dernier poursuit sa fragmentation selon deux voies secondaires caractéristiques:
 - a) L'éjection d'une β -Lactone ($-\text{C}_3\text{H}_2\text{O}_2$) forme le fragment à $m/e=178$ (100%);
 - b) Le départ du radical ($-\text{NO}_2^\cdot$) fait apparaître le pic à $m/e=202$ (22%). Une décarboxylation en partant de ce dernier, suivie par la perte d'un acétylène ($-\text{C}_2\text{H}_2$) conduisent successivement aux pics $m/e=158$ (24%) et $m/e=132$ (75%).



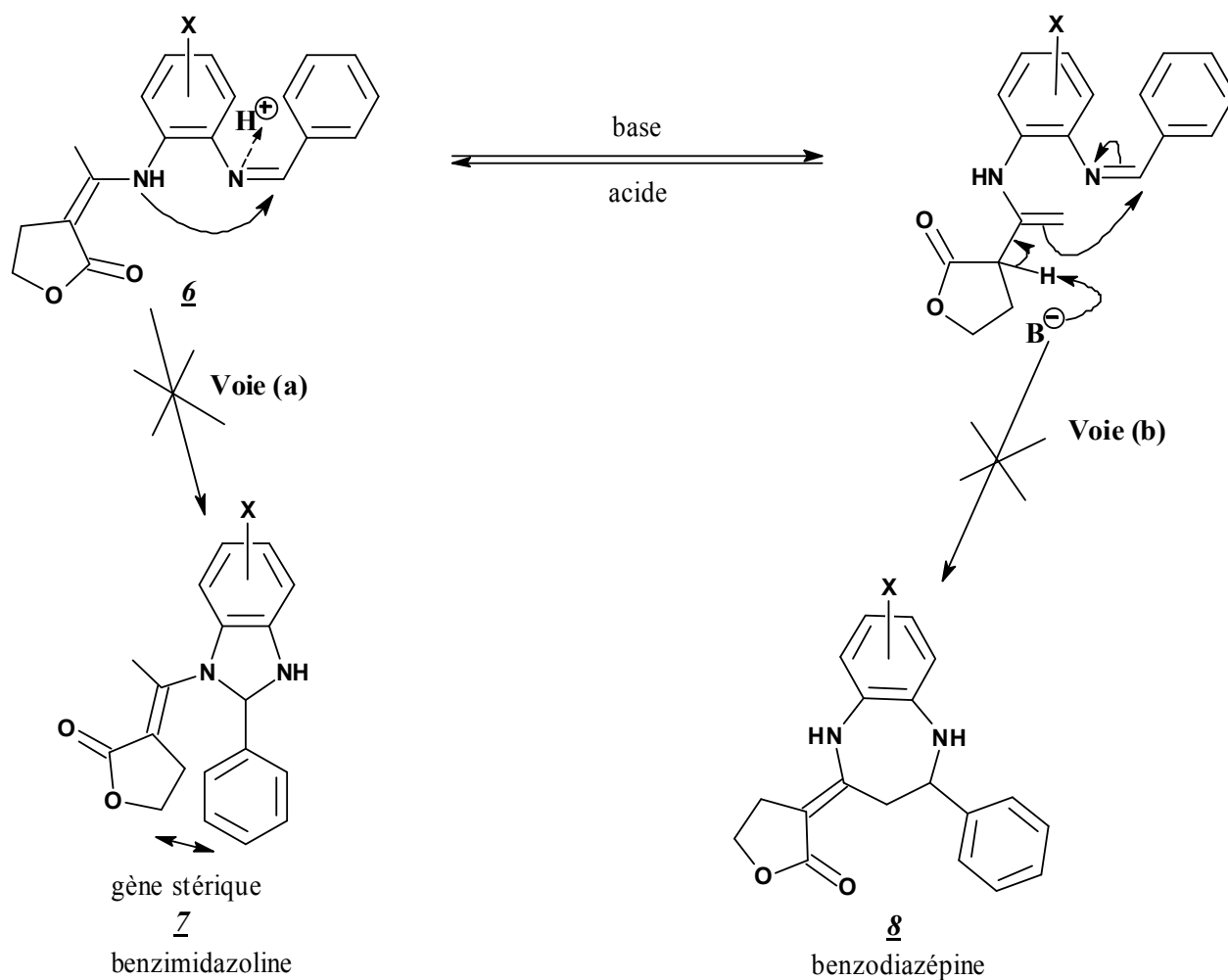
(schéma 5)

IV.4.3. Discussion :

L'intermédiaire 6 possède deux sites relativement nucléophiles, qui sont le doublet libre de l'amine secondaire et le carbone du groupement méthyle en 6, du fait de la mobilité de son hydrogène.

Cela, nous a laissé supposer, deux cyclisations qui peuvent intervenir par compétition, selon deux voies différentes (*schéma 6*). Cette réaction d'hétérocyclisation intramoléculaire aurait été possible si l'un des deux sites nucléophiles de 6 avait réagi sur le carbone de l'imine, site électrophile.

Pourtant, nous avons varié les conditions opératoires pour activer les interactions entre les sites nucléophiles et électrophiles.



(schéma 6)

Les essais effectués, en changeant le milieu catalytique du basique NEt_3 à l'acide H_2SO_4 et CH_3CO_2H , n'ont pas eu un effet sur la cyclisation dans le solvant éthanol, qui est un solvant protique.

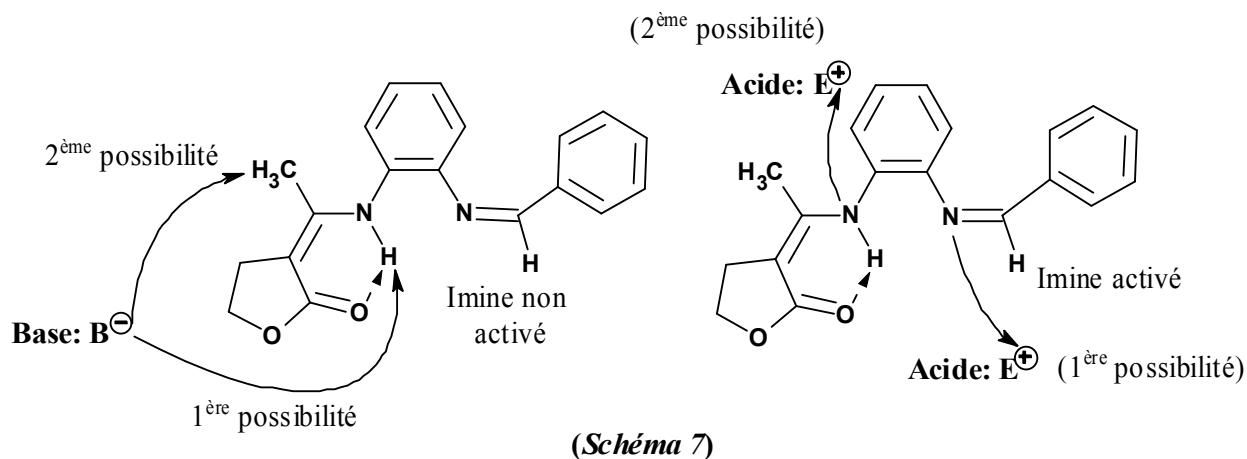
Ce dernier point, nous a laissé penser à utiliser un solvant aprotique tel que le toluène en milieu acide et basique, mais le résultat est infructueux. C'est pour dire que la théorie HSAB, basée sur les interactions dure-dure et mou-mou, ne répond pas probablement à notre situation.

Par contre, on peut trouver une réponse à notre souci, en tenant compte de la théorie de Baldwin, qui considère une cyclisation intra ou intermoléculaire en fonction de la position favorable *Endo* des sites réactifs et de l'effet de l'encombrement stérique.

Par conjugaison de ses deux théories, nous pouvons expliquer nos résultats par les effets d'encombrement stérique du groupement phényle présent dans **6** entre le C=O et le N-H de la fonction énamine, qui impose à cette structure une forme géométrique (*Z*) stable.

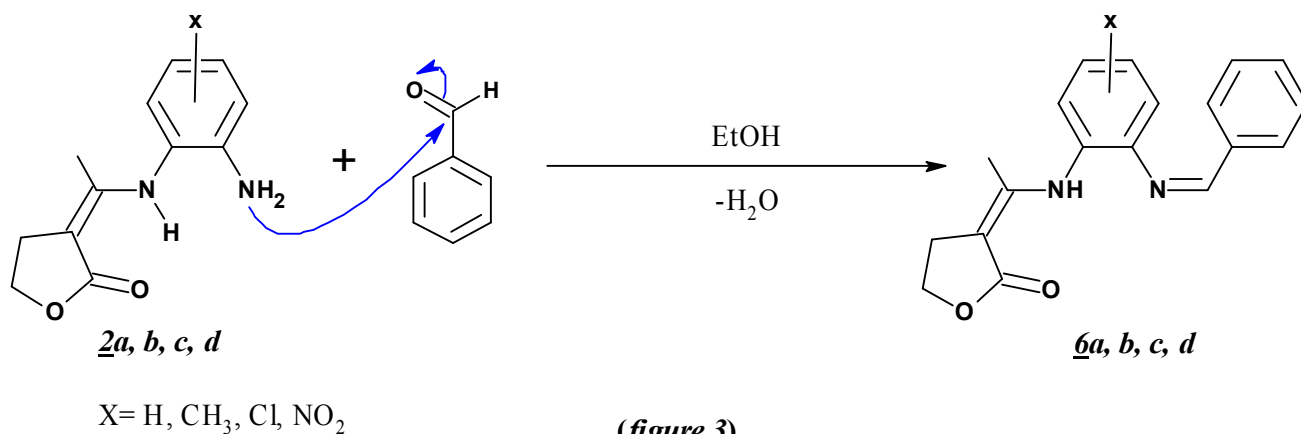
Ce qui réduit considérablement la réactivité du groupement NH de l'énamine sur le site électrophile de C=N de l'imine ; rendant ainsi la cyclisation en structure benzimidazoline **7**, impossible dans les conditions choisies.

Sous l'action du même effet de la stabilité du pont de cette liaison hydrogène, le groupement CH₃ en position 6 subit une diminution conséquente sur la mobilité de ces protons. Ce qui rend sa nucléophilie nulle, dans ces conditions. Nous schématisons la réactivité de **6**, comme suit :



IV.4.4. Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme probable d'obtention des intermédiaires **6**, est celui décrit ci-dessous. La réaction suivie dans ce processus ne s'interprète que par une réaction classique de condensation. Elle est le résultat de l'action d'une amine primaire sur un carbonyle avec élimination d'une molécule d'eau. Ce qui correspond à la préparation d'une base de schiff intéressante.



IV.5. Conclusion :

Dans ce chapitre, nous avons tenté d'isoler les structures cibles de type 7 et/ou 8, par l'action d'aldéhydes aromatiques sur les énamines 2 différemment fonctionnalisées. Mais dans les conditions expérimentales adoptées, nous avons abouti à chaque fois à la même structure non-cyclisée 6 qui a été mise en évidence par les méthodes d'analyse habituelles : RMN ^1H , ^{13}C et SM.

Les composés ont été isolés avec des rendements allant de 30% à 65%. Ces valeurs sont en fonction de l'effet électronique des substituants du noyau benzénique.

Dans chaque tentative d'hétérocyclisation de 6 en composés désirés de structure 7 ou 8, l'effet de l'encombrement stérique du groupement benzénique peut-être considéré comme un facteur majeur de répulsion, qui défavorise l'hétérocyclisation.

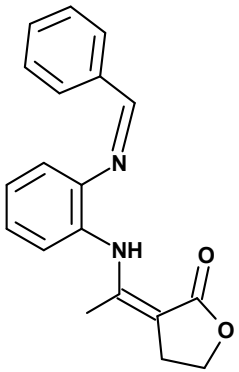
On est certain que la forte liaison d'hydrogène présente dans 6 empêche l'hétérocyclisation. Car l'amine secondaire est bloquée et ne peut intervenir sur le carbone de l'imine pour fournir la structure benzimidazoline 7.

De la même façon elle bloque le carbonyle lactonique qui, s'il est engagé dans la formation d'un système conjugué avec le CH_3 en 6' du cycle lactonique aboutirait à la structure benzodiazépine 8.

Partie Expérimentale

IV.6. Partie expérimentale :

Mode d'obtention des composés 6 : Les composés 6 ont été synthétisés selon les procédures décrites ci-dessous

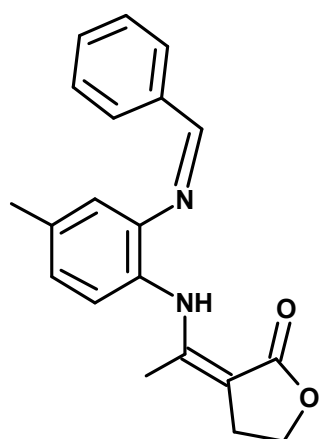
« 6a » : 3-{1-[(2-{[phenylmethylidene]amino}phenyl)amino]ethylidene}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 65% pf = 130-131°C. M(C₁₉H₁₈N₂O₂)= 306 Aspect : solide jaune

Dans un ballon de 25 ml muni d'un barreau aimanté sont introduits : un équivalent (0.5 g) de l'énaminone 2a, un équivalent de benzaldéhyde et 10 à 15ml d'éthanol. L'ensemble est porté à reflux après l'ajout de 6 gouttes de la triéthylamine (6 gouttes avec pipette pasteur). Au bout de trois heures un précipité est apparu, qui est filtré et rincé à l'éthanol.

R.M.N.¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ/ppm : 2.27 (s, 1H, CH₃), 2.87 (t, 2H, J=7.6Hz, CH₂), 4.27 (t, 2H, J=7.6Hz, OCH₂), 8.77 (s, 1H, N=CH), 7.25-8.25 (m, 9H, arom), 10.65 (s, 1H, NH).

R.M.N.¹³C (DMSO-d₆, 50MHz), δ/ppm : 18.7 (CH₃), 26 (CH₂), 65 (OCH₂), 172.8 (C=O), 159.3 (N=CH), 91 (C-3), 151.8 (C-6), (C-arom): 115.8 ; 118 ; 120 ; 123.8 ; 126.5 ; 131 ; 127.8 ; 134 ; 141.8 ; 161.

S.M. (EI, 70eV) : M=306 (ion moléculaire).

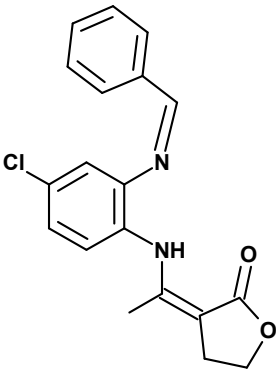
« 6b » : 3-{[(4-methyl-2-{[phenylmethylidene]amino}phenyl)amino]ethylidene}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 40% pf = 133-134°C. M(C₂₀H₂₀N₂O₂)= 320 Aspect : solide jaune

Produit obtenu de la même façon que celle de 6a, avec un temps de reflux de quatre heures.

R.M.N.¹H (DMSO-d₆, 300MHz), δ/ppm : 2.19 (s, 1H, CH₃(6)), 2.21 (s, 1H, CH₃(arom)), 2.77 (t, 2H, J=7.6Hz, CH₂), 3.48 (t, 2H, J=7.6Hz, OCH₂), 8.10 (s, 1H, N=CH), 6.70-7.75 (m, 8H, arom), 10.35 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz), δ/ppm : 18.7 ($\text{CH}_3(6)$), 19.9 ($\text{CH}_3(\text{arom})$), 26.8 (CH_2), 64.5 (OCH_2), 171.8 (C=O); 158.5 (N=CH), 91.3 (C-3), 152 (C-6), (C-arom): 116 ; 118 ; 121 ; 123 ; 126 ; 131 ; 128 ; 134 ; 142 ; 160.

S.M. (EI, 70eV) : $\text{M}=320$ (ion moléculaire).

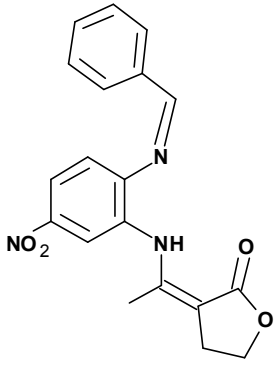
« 6c » : 3-{1-[(4-chloro-2-{[phenylmethylidene]amino}phenyl)amino]ethylidene}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 35% pf = 137-138°C. $\text{M}(\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2)= 340$ Aspect : solide jaune

Produit obtenu de la même façon que celle de **6a**, avec un temps de reflux de quatre heures.

R.M.N. ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ/ppm : 2.23 (s, 1H, CH_3), 2.65 (t, 2H, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, CH_2), 3.39 (t, 2H, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, OCH_2), 7.91 (s, 1H, N=CH), 7.00-7.85 (m, 8H, arom), 11.25 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz), δ/ppm : 17.59 (CH_3), 27 (CH_2), 65.35 (OCH_2), 172.73 (C=O), 160 (N=CH), 90.63 (C-3), 153.4 (C-6), (C-arom): 120; 124; 125; 129; 131; 132; 137; 143; 144.

S.M. (EI, 70eV) : $\text{M}=340$ (ion moléculaire).

« 6d » : 3-{1-[(4-nitro-2-{[phenylmethylidene]amino}phenyl)amino]ethylidene}dihydrofuran-2(3H)-one	
	Rdt = 30% pf = 140-141°C. $\text{M}(\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_4)= 351$ Aspect : solide jaune

Produit obtenu de la même façon que celle de **6a**, avec un temps de reflux de sept heures.

R.M.N. ^1H (DMSO- d_6 , 300MHz), δ/ppm : 2.25 (s, 1H, CH_3), 2.55 (t, 2H, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, CH_2), 4.26 (t, 2H, $\text{J}=7.6\text{Hz}$, OCH_2), 8.19 (s, 1H, N=CH), 7.35-8.15 (m, 8H, arom), 10.38 (s, 1H, NH).

R.M.N. ^{13}C (DMSO- d_6 , 50MHz), δ/ppm : 17.47 (CH_3), 26.74 (CH_2), 64.73 (OCH_2), 171.64 (C=O), 159.25 (N=CH), 91 (C-3), 151.5 (C-6); (C-arom): 116 ; 121 ; 123 ; 127 ; 130 ; 132 ; 136 ; 141 ; 143.

S.M. (EI, 70eV) : $\text{M}=351$ (ion moléculaire).

Références Bibliographiques

- [1]. O. Bouaziz, F. Abboub, N. Khier-Bayou, M. Fodili, P. Hoffmann, M. Amari, *CRC. France*. **2012**, 15, 774-778.
- [2]. E. M. Hadac, E. S. Dawson, J. W. Darrow, E. E. Sugg, T. P. Lybrand, L. J. Miller. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 850-863.
- [3]. J. R. De-Baun, F. M. Pallos, D. R. Baker, *U.S. Patent* 3, 978, 227, **1976**; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 5498d
- [4]. H. Schutz, *Springer. Heidelberg*. **1982**.
- [5]. J. K. Landquist. A. R. Katritzky, C. W. Rees, *Eds. Pergamon. Oxford*. **1984**, 1, 166.
- [6]. R. C. Harris, J. M. Straley, *U.S. Patent*. **1968**, 1, 537, 757; *Chem. Abstr.* **1970**, 73. 100054w.
- [7]. A. M. El-Sayed, H. A. Ghany, A. M. M. El-Saghier, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3561.
- [8]. M. Essaber, A. Baouid, A. Hasnaoui, A. Benharref, J. P. Lavergne, *Synth. Commun.* **1998**, 28, 4097.
- [9]. J. X. Xu, H. T. Wu, S. Jin, *Chin. J. Chem.* **1999**, 17, 84.
- [10]. K. V. V. Reddy, P. S. Rao, D. Ashok, *Synth. Commun.* **2000**, 30, 1825.
- [11]. O. Bouaziz, M. Fodili, M. Amari, *Rev. Sci. Tech. Dév. ANDRU*. **2010**, 6(1), 29.
- [12]. O. Bouaziz, M. Fodili, B. Guarrigues, M. Amari, *J. Mar. Chim. Hétérocycl.* **2009**, 8, (1), 1-9.
- [13]. (a) M. Amari, Doctorat d'Etat, (**2003**) *USTHB*. Alger, Algérie ; (b) M. Amari, B. Bolli, *J. Soc. Alg. Chim.* **2001**, 11(1), 77.
- [14]. M. Fodili, M. Amari, A. Robert, M. Baudy-Floc'h, P. Le Grel, *Synthesis*. **1999**, 5, 811.
- [15]. E. Miller, R. Haller, K. W. Metz, *Ann.* **1966**, 697, 193.
- [16]. C. A. Archer, L. H. Sternbach, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 747.
- [17]. Z. F. Solomko, A. N. Kost, *Chem. Heterocyclic Compounds*. **1975**, 21, 1231.
- [18]. A. Furuhashi, K. Aoki, M. Sugimoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 2157.
- [19]. E. M. Essassi, Ph. Viallefont, R. Zniber, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1986**, 797.
- [20]. J. Theine, G. Steimmig, *Ber.* **1907**, 40, 955.
- [21]. P. Stahlofen, W. Ried, *Chem. Ber.* **1959**, 90, 815.
- [22]. (a) M. A. P, Martins, G. M, Siquera, A. F. C, Flores, G. Clor, N. Zanatta, *quimica. Nova*. **1994**, 17, 240; (b) M. A. P, Martins, G. M, Siquera, A. F. C, Flores, G. Clor, N. Zanatta, *quimica. Nova*. **1994**, 17, 298; (c) G. H. Bonacorso, T. Sandra, B. D. Arci, W. P. Alexandre, W. N. Zanatta, A. P. Marcos, *Terrohedron. krrers*. **1996**, 37(51), 9155 - 9156.
- [23]. R. Rodríguez, B. Insuasty, R. Abonía, J. Quiroga, *Arkivoc*. **2004**, (xiii), 67 – 71.
- [24]. M. Kodomari, T. Noguchi, T. Aoyama, *Synth. Commun.* **2004**, 34(10), 1783–1790.
- [25]. V. J. Heisey, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 71, 1949.
- [26]. D. Jung, T. W. Choi, Y. Y. Kim, I. S. Kim, Y. M. Park, Y. G. Lee, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 1941.
- [27]. N. Nishimura, H. Hisamitsu, M. Sugiura, I. Maeba, *Carbohydrate Research*. **2000**, 329, 681–686.
- [28]. M. Tajbakhsh, *J. Molecular Catalysis A: Chemical*. **2006**, 247, 213–215.

Conclusion Générale

CONCLUSION GENERALE :

Tout au long de ce travail, nous avons décrit la synthèse de nouvelles molécules hétéro-pentacycliques diazotés différemment fonctionnalisées et associées au motif α -méthylène- γ -butyrolactone. Comme ce dernier se retrouve dans la constitution de molécules naturelles et synthétiques dotées d'activités variées, cela nous laisse espérer que les molécules isolées seraient potentiellement intéressantes, dans au moins, un domaine d'application.

Notre stratégie de synthèse est basée sur l'obtention d'hétérocycles tout en préservant le cycle butyrolactone de son ouverture. Cette fragilité nous a obligés à réaliser nos réactions dans des conditions douces.

Dans une première étape, l'opposition de l'o-PDA différemment substitué à l'acétylbutyro-lactone **1** forme les énamines **2**. Caractérisés par une étude de diffraction RX, on a montré que **2** présente la liaison hydrogène (NH---O=C) qui favorise le stéréo-isomère Z. Dans la seconde étape, les composés **2** ainsi obtenus ont pu servir comme réactifs de choix dans la synthèse d'hétérocycles diazotés à cinq chaînons et différemment fonctionnalisés. Ce résultat s'explique par une condensation de **2** avec des molécules à caractère électrophile (DMF-DMA, BTC et CS₂) en formant des intermédiaires, qui par une cyclisation intramoléculaire, on aboutit aux produits finaux. Nous avons réussi à isoler un intermédiaire qui a été soumis à une analyse RX, pour expliquer par la stéréochimie le mécanisme de cyclisation.

Dans le quatrième chapitre, nous avons opposé aux molécules **2** des aldéhydes aromatiques et dans chaque cas, nous obtenons des intermédiaires diimines, type base de Schiff. Nous avons tenté leur hétérocyclisation, en faisant varier la nature du solvant et de la catalyse. Cela, ne nous a pas permis d'accéder au but souhaité.

On peut dire que cette dernière partie, qui consiste à trouver les bonnes conditions opératoires de cyclisation de ces intermédiaires diimines, est une perspective annoncée.