

N° d'ordre : 11/2005-E/CH

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI
BOUMEDIENE (USTHB)**

FACULTE DE CHIMIE

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de

**DOCTORAT D'ETAT
EN : CHIMIE**

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Mokhtar FODILI

Sujet

**Etude en série hétérocyclique condensée :
Synthèse et caractérisation de nouvelles structures imidazoles,
pyrimidines et benzodiazépines substituées.**

Soutenue le 13/11/2005, devant la commission d'examen :

Mr. H. GUERMOUCHE,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Président
Mme. B.KOLLI,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Directeur thèse
Mr. B.Y. MEKLATI,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Examineur
Mr. ELKASHEF,	Professeur, Université d'Assiut, Egypte	Examineur
Mme. Y. AKACEM,	Maître de Conférences, Université H.Boumediène USTHB	Examineur
Mr. P. HOFFMANN,	Maître de Conférences, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examineur
Mr. M. FERKIOUI,	Docteur en Pharmacie, SAIDAL	Examineur

A mon père et à ma mère
Avec tout mon attachement et ma profonde gratitude

A ma femme qui m'a soutenu et encouragé, à mes trois enfants Lina, M.Rayan et
Tayeb ainsi qu'à toutes mes amis.

A mon frère T. Kouidri et sa famille
Pour son aide efficace et son appui moral durant mes années d'études.

A
Mes sœurs
Mes frères

REMERCIEMENT

Ce travail a été effectué au laboratoire de chimie organique Appliquée de la faculté de chimie de l'université Houari Boumédiène dirigé par Madame le Professeur Bellara NEDJAR-KOLLI.

J'exprime toute ma reconnaissance à Madame B. Kolli, pour les conseils et suggestions constants dont elle m'a fait profiter tout au long de ce travail, ainsi que pour l'aide précieuse et majeure qu'elle a apporté lors de la rédaction de ce manuscrit. Je voudrais également souligner ici ses qualités humaines de gentillesse, de compréhension et de patience. La disponibilité dont elle m'a toujours témoigné m'a permis de conserver un moral au beau-fixe.

J'exprime des remerciements respectueux à Monsieur M.H. GUERMOUCHE, Professeur à l'Université Houari Boumédiène d'avoir accepté la présidence de la Commission d'Examen.

Je remercie vivement Madame Y. AKACEM, Maître de Conférences à l'U.S.T.H.B., et Monsieur B.Y.MEKLATI, Professeur à l'U.S.T.H.B. et Directeur du Centre de Recherche de Physico-Chimie (CRAPC), de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je remercie également Messieurs le Professeur H.El-Kashef (Université d'Assiut, Egypte) et M. FERKIOUI, Docteur en pharmacie, Cadre à SAIDAL, d'avoir bien voulu juger ce travail et faire partie du jury.

Monsieur P.HOFFMANN, Maître de Conférences(Université Paul Sabatier de Toulouse) me fait le grand honneur de juger ce travail. Je le remercie aussi de m'avoir accueilli à Toulouse et de m'avoir aimablement aidé. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Je remercie vivement Monsieur J.J.PERIE, Professeur à l'Université Paul Sabatier de Toulouse pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et facilité le travail dans les meilleurs conditions.

J'exprime ma sincère reconnaissance à Monsieur le Professeur A.ROBERT, de l'Université de Rennes I m'a, conseillée et qui m'accueillie dans son laboratoire.

Il m'est particulièrement agréable d'exprimer ma profonde gratitude à Monsieur M. MULLIEZ Chargée de Recherche au C.N.R.S. à l'Université Paul Sabatier de Toulouse pour avoir suivi avec un grand intérêt ce travail durant mon séjour au laboratoire.

M.AMARI, Maître de Conférences à l'U.S.H.B. a su rendre ce travail agréable par ses conseils avisés et ses encouragement bienveillants.

J'associe dans ces remerciements toute l'équipe du laboratoire et en particulier Mme N. Benamane, L.Hammel, Sabine(Université Paul Sabatier de Toulouse) et Phillip Legrel de l'Université de Rennes I.

Je remercie enfin M. Mouffok, A. Ghezal, A. Amraoui, et K.Hachi pour leur collaboration dans la réalisation matérielle de la thèse.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
----------------------------	---

CHAPITRE I

I. 1 - Introduction.....	2
I. 2 - Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépines.....	2
I. 3 - Synthèse de nouvelles structures 1,5-benzodiazépines à partir du DHA	7
I.3.1 - Obtention des dérivés 19 (voie a).....	9
I.3.1.1 - RMN ¹ H et RMN ¹³ C.....	11
I.3.1.2 - Spectroscopie Infrarouge.....	12
I.3.1.3 - Spectrométrie de masse.....	13
I.3.1.4- Discussion sur le mécanisme de la réaction.....	14
I.3.2- Préparation des dérivés 21 (voie b).....	14
I.3.2.1- Analyse spectroscopique I .R.....	15
I.3.2.2- RMN ¹ H.....	16
I.3.2.3- RMN ¹³ C.....	17
I.3.2.4- Etude structurale en spectrométrie de masse.....	17
I.3.2.5- Discussion sur le mécanisme de la réaction.....	18
I.3.2.6- Conclusion.....	18
Partie Expérimentale.....	19
Bibliographie.....	24

CHAPITRE II

I. 1 - Introduction.....	25
II.2- Bromation des benzodiazépines 19	27
II.2.1- RMN ¹ H.....	27
II.2.2- RMN ¹³ C.....	28
II.3- Réactions d'alcoylation appliquées aux structures benzodiazépines 19	29
II.3.1- Etude structurale des produits d'alcoylation.....	33
II.3.1.1- Infrarouge.....	35
II.3.1.2- RMN ¹ H.....	36
II.3.1.3- RMN ¹³ C.....	38
II.3.1.4- Spectrométrie de Masse.....	38
II.3.2- Extension de la réaction par C.T.P.....	40
II.3.2.1- Infra-rouge.....	40
II.3.2.2- RMN ¹ H.....	41
II.3.2.3- RMN ¹³ C.....	42
II.3.3- Mécanisme réactionnel.....	42
II.4- Réaction d'acylation.....	43
II.4.1- Etude structurale des produits d'acylation.....	44
II.4.2- RMN ¹ H.....	45
II.4.3- RMN ¹³ C.....	47
II.4.4- Spectrométrie de masse.....	47
II.5- Réaction de benzylation.....	49
II.5.1- Infra-rouge.....	49
II.5.2- RMN ¹ H.....	49
II.5.3- RMN ¹³ C.....	50

INTRODUCTION

Les 2-pyrones hydroxylées occupent une place considérable dans le règne vivant. En effet, le motif 2-pyrone se retrouve dans de nombreux produits hétérocycliques naturels connus pour leurs vertus thérapeutiques.

Sur le plan chimique, la réactivité de ces dérivés a fait l'objet d'une attention particulière. En effet, ils interviennent comme précurseurs dans la synthèse de nombreux produits hétérocycliques condensés ou non. Parmi les réactions auxquelles ces composés donnent lieu et dont les mécanismes sont relativement bien établis, on peut citer les réactions d'addition nucléophile, de substitution radicalaire, des additions dipolaires ...

L'objectif de notre travail a été d'employer le DHA (acide déhydroacétique) et la TAL (lactone triacétique), deux pyrones hydroxylées, comme synthons, dans la synthèse de nouveaux motifs hétérocycliques du type benzodiazépine, imidazole, et pyrimidine condensés à divers autres hétérocycles.

Dans la démarche de synthèse adoptée, l'élaboration de ces séries de composés répond à la préoccupation d'obtenir des dérivés dont les analogues structuraux sont doués d'activité biologique intéressante.

Dans un premier chapitre, nous avons développé la synthèse de nouvelles structures 1,5-benzodiazépines à partir du DHA, des diamines primaires et des composés carbonylés. Ces synthèses impliquent, en premier lieu, le système β -cétoster de la pyrone qui donne, par réaction avec les diamines, les imines correspondantes. Ces dernières réagissent bien avec les composés carbonylés puis cycliseront ensuite en benzodiazépines en catalyse acide ou basique.

Les réactions d'alkylation des dérivés précédemment synthétisés seront décrites au chapitre II.

Des cétimines du DHA, originaux par la substitution sur l'azote de la fonction imine, ont été préparés au chapitre III dans le but d'élaborer de nouveaux produits associant les deux hétérocycles 2-pyrone et imidazole. Le tosylmethylisocyanide (TosMIC) a été utilisé ici comme réactif et un sel de bismuth comme catalyseur.

Nous présenterons dans le chapitre IV la synthèse de quelques dérivés de structure pyrimidine. Dans l'édification de ce type d'hétérocycle condensé nous avons procédé par deux voies de synthèse différentes :

La première synthèse utilise les pyrazolones dérivés du DHA. Ces derniers subissent l'attaque nucléophile des 2-aminothiazoles pour conduire, en une seule étape, aux dérivés désirés.

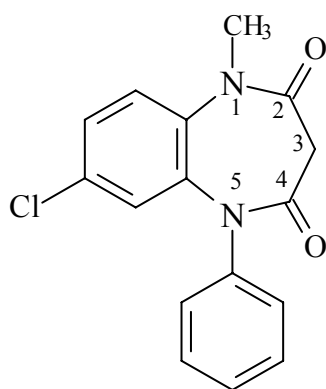
La deuxième voie consiste à condenser le 2-aminobenzimidazole sur le TAL dans divers alcools. Le noyau pyrimidine est obtenu par ouverture du cycle 2-pyrone puis estérification de l'acide obtenu suivi d'une cyclisation intramoléculaire.

CHAPITRE I

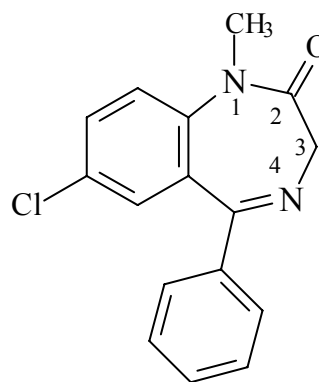
Synthèse de Nouvelles Séries de Structure 1,5 - Benzodiazépines

1.1)- INTRODUCTION

Les benzodiazépines constituent une classe très importante de composés bioactifs. En effet elles comptent parmi les médicaments du psychisme et sont largement utilisées dans le traitement des syndromes anxieux. Elles présentent des propriétés anti-convulsivantes, myorelaxantes, hypnotiques et sédatives [1-3]. Certaines de ces structures ont montré, en plus de leurs caractéristiques psychopharmacologiques des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [4] et d'autres ont été utilisées dans l'industrie comme colorants pour les fibres acryliques [5]. Les premières molécules de cette classe à avoir subi, avec succès, la sanction de l'utilisation pharmacologique sont de deux types : les 1,4- benzodiazépines et les 1,5-benzodiazépines. Elles ont une structure constituée d'un noyau benzénique condensé avec un hétérocycle diazoté à sept chaîons. Bien qu'ils diffèrent par la position de l'un des deux atomes d'azote, les 1,4 et 1,5- benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacologiques pratiquement identiques.



1,5-benzodiazépine
Clobazam



1,4-benzodiazépine
Diazépam ou valium

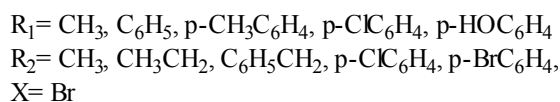
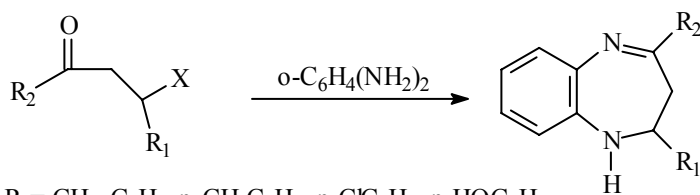
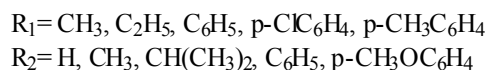
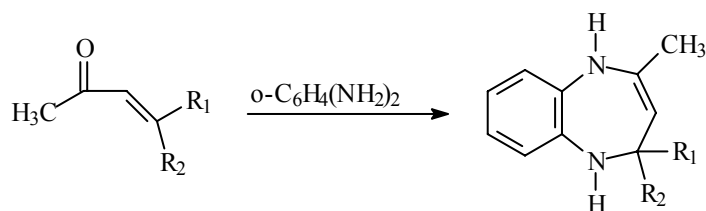
Depuis la découverte des propriétés pharmacologiques potentielles de la première benzodiazépine [6], il y a une cinquantaine d'années de cela de nombreuses voies de synthèses ont été développées, dans ce domaine, pour préparer de nouvelles molécules de structures analogues [7-9]. Parmi ces procédés de synthèse, un grand nombre a été récemment rapporté dans la littérature [10-14].

De nouvelles synthèses de structures pyrano-1,5-benzodiazépines ont été réalisées dans notre laboratoire [15,16]. Notre contribution, dans ce chapitre, consiste à développer la synthèse de deux nouvelles séries de produits de structure 1,5-benzodiazépine portant un résidu pyronyle.

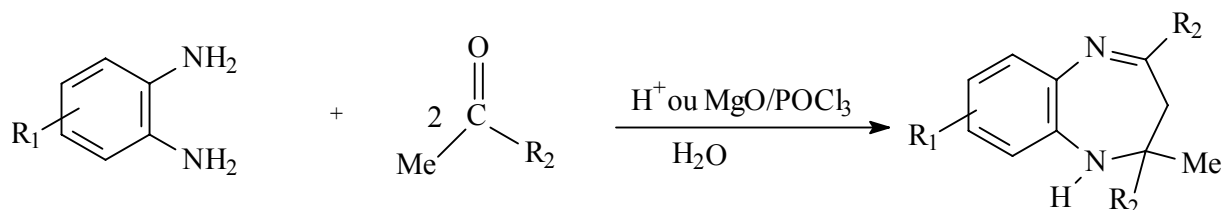
I.2)- Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépines.

La stratégie de synthèse consiste généralement à condenser l'orthophénylènediamine avec :

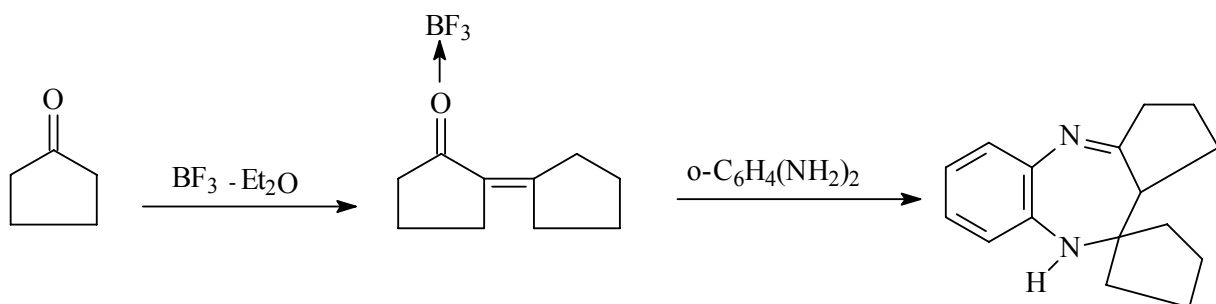
a)- Les composés carbonylés α, β insaturés ou les cétones β halogénées [17].



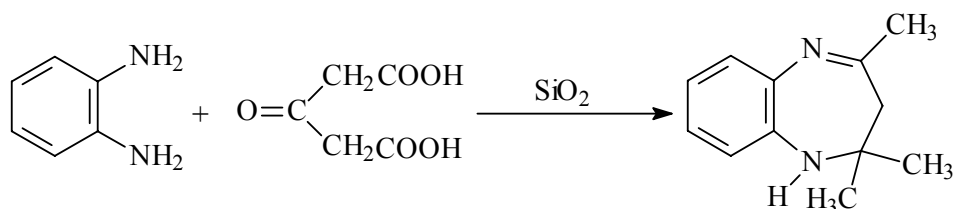
b)-Les cétones en catalyse acide [18] ou en présence de MgO/POCl₃ [10].



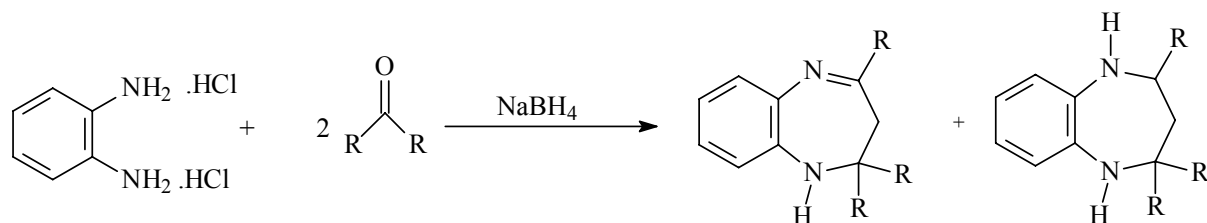
c)-Les cétones en présence de BF₃-éthérate [7].



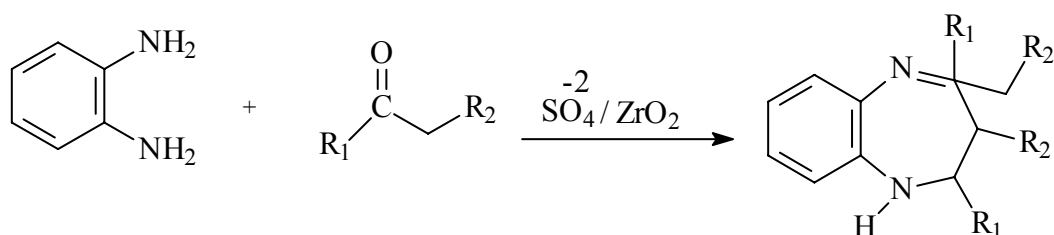
d)-Les cétones en présence de l'acide poly-phosphorique ou SiO₂ [9].



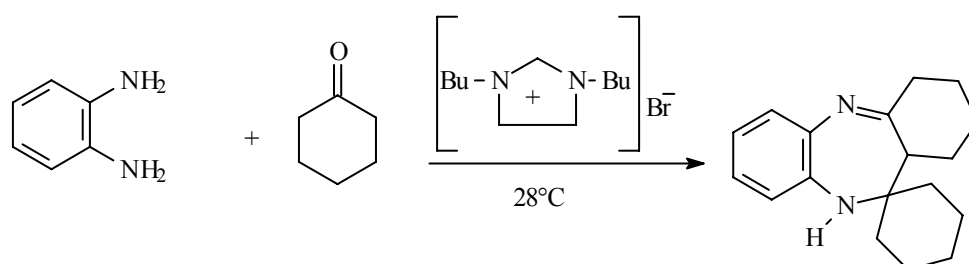
e)- Les cétones en présence de NaBH₄ [8].



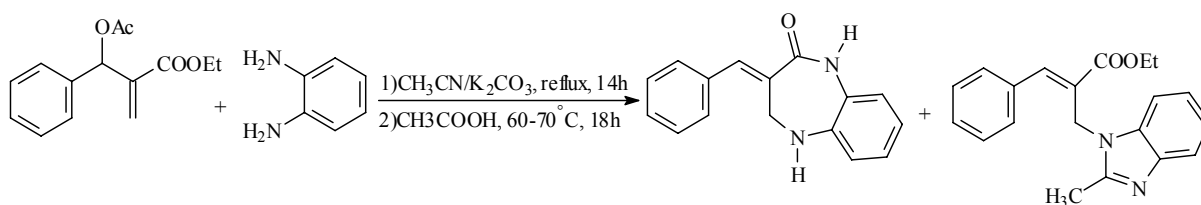
f)- Les cétones en présence de sulfate de zirconium [19].



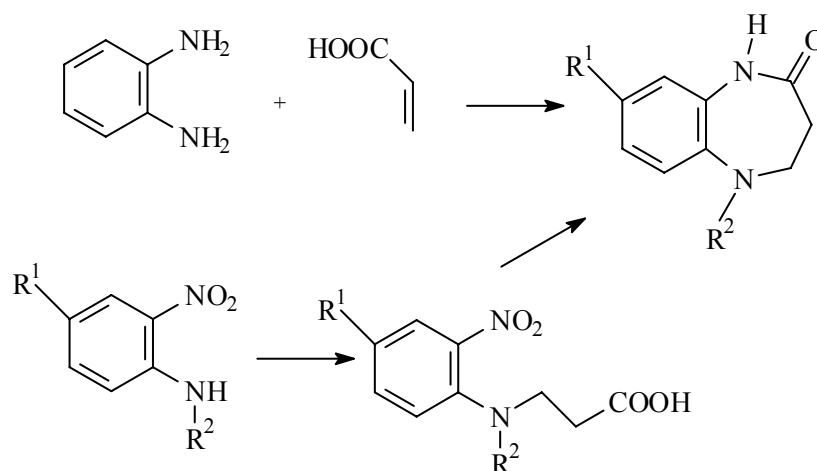
g)- Le noyau benzodiazépine a également été synthétisé à partir des mêmes réactifs par irradiation aux micro-ondes [20-21].



h)- Un mélange de 1,5- benzodiazépine et benzimidazole est obtenu par la réaction de Baylis-Hillman [22].



i) Une synthèse récente selon la même stratégie a été également rapportée[14].



L'étude portant sur les 1,5-benzodiazépines associées à l'hétérocycle 2-pyrone est l'un des axes principaux de notre laboratoire[15]. Notre approche consiste à accéder aux structures de type **4** par une réaction de Mannich-Pictet [23] dans laquelle l'énaminodihydro-2-pyrone **3** comporte deux des entités requises, le groupe NH₂ et l'hydrogène activé en position 3 schéma (I.1).

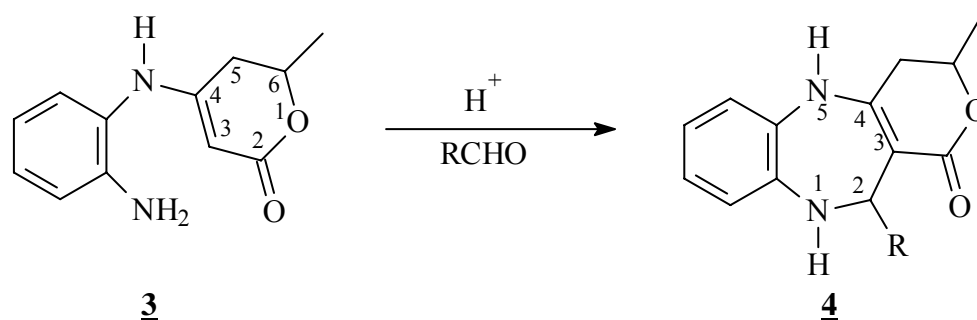


Schéma I.1

La mise en évidence, dans ce domaine, de composés actifs susceptibles de développements thérapeutiques nous a incité à rechercher d'autres voies d'accès aux benzodiazépines portant l'hétérocycle 2-pyrone. L'acide déhydroacétique, ayant plusieurs sites réactionnels, a été choisi dans cet objectif pour accéder aux nouvelles benzodiazépines **19** et **21**. Nous décrivons ces synthèses en I.2.

- Acide déhydroacétique, précurseur des 1,5-benzodiazépines

L'acide déhydroacétique a fait l'objet de quelques travaux dans la synthèse des 1,5-benzodiazépines. Nous citons ci-dessous les principales réactions rapportées dans la littérature :

a) La condensation d'une mole d'o-phénylènediamine avec une mole d'acide déhydroacétique dans divers alcools (MeOH, EtOH, PrOH, iPrOH, BuOH) donne un mélange

de 4 produits [24] dont la benzodiazépine **7** qui a été séparée par chromatographie sur colonne de silice.

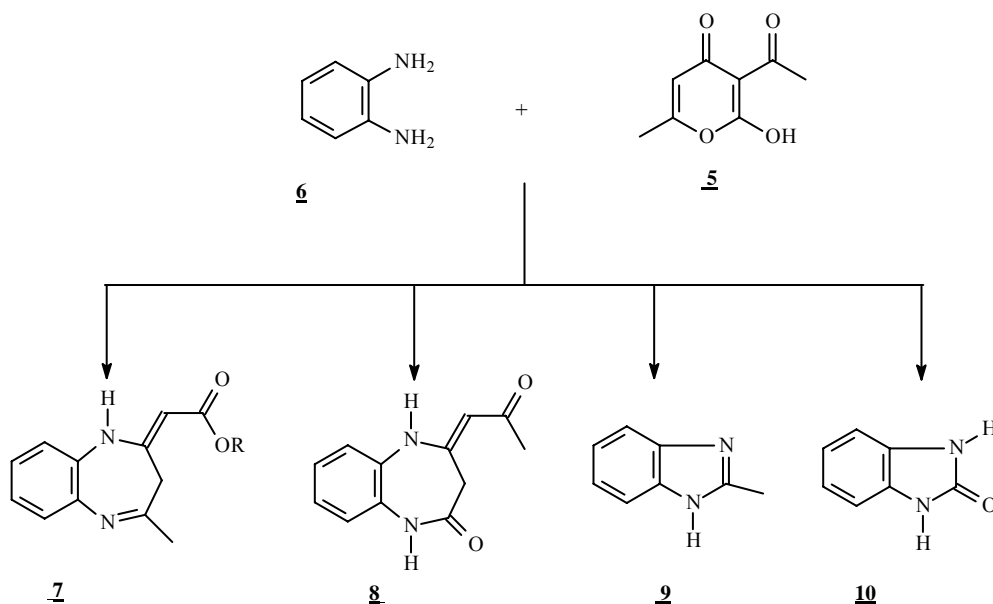


Schéma I.2

b) Par ailleurs, les pyrazolyl-pyrazolopyrane, dérivé de l'acide déhydroacétique, conduisent, par réaction de condensation avec l'oPDA [25], au mélange de deux dérivés différents dont l'un est une benzodiazépine **11**.

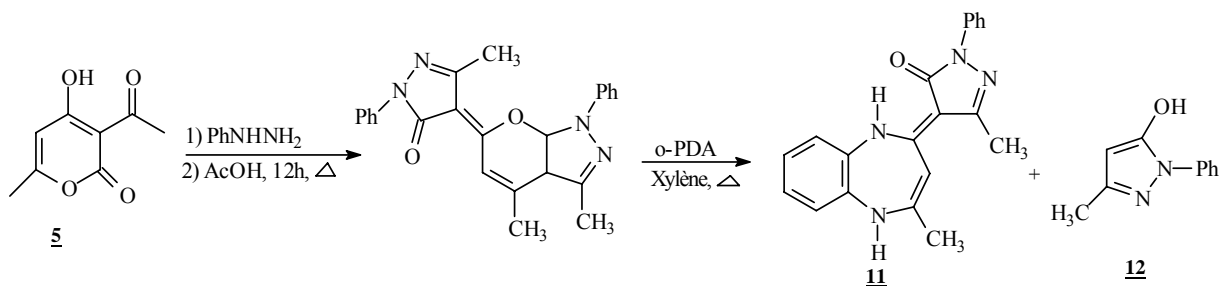


Schéma I.3

c) Il a été signalé récemment que l'action de l'ortho-phénylènediamine sur les cynamoyles, dérivés de l'acide déhydroacétique, aboutissaient aux composés de structure **13** [26].

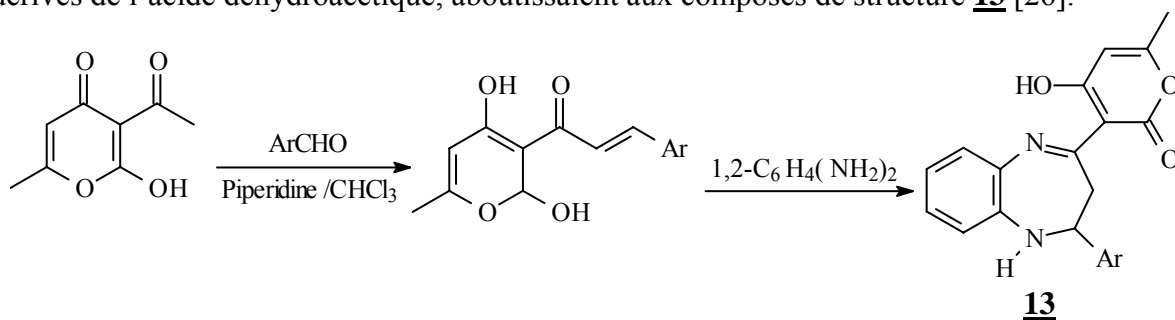


Schéma I.4

I.3)- SYNTHÈSE DE NOUVELLES STRUCTURES 1,5-BENZODIAZÉPINES À PARTIR DU DHA

Notre contribution consiste à rechercher des voies d'accès simples à des 1,5-benzodiazépines en partant des cétimines **17** (imines de l'acide déhydroacétique) dont la technique de synthèse est largement décrite [29].

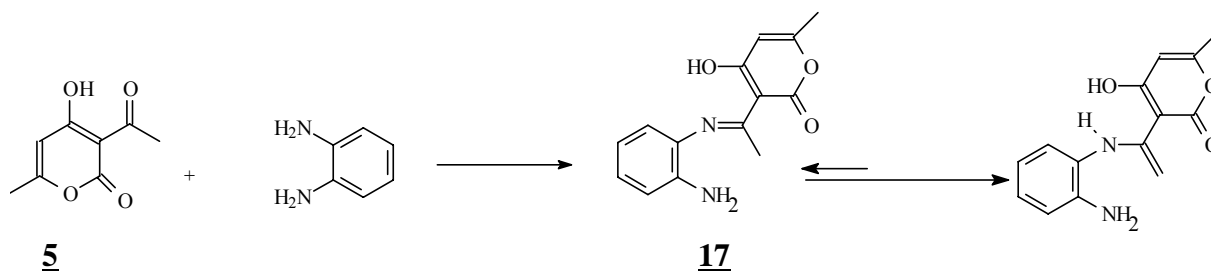


Schéma I.7

La cétimine ainsi obtenue sera traitée de deux manières différentes (a) et (b) conduisant à deux séries de produits 1,5-benzodiazépines **19** et **21** (schéma I.8). Les protons du CH₃ du groupement imine étant mobiles par hyperconjugaison, il est possible d'imaginer une cyclisation, sur ce site.

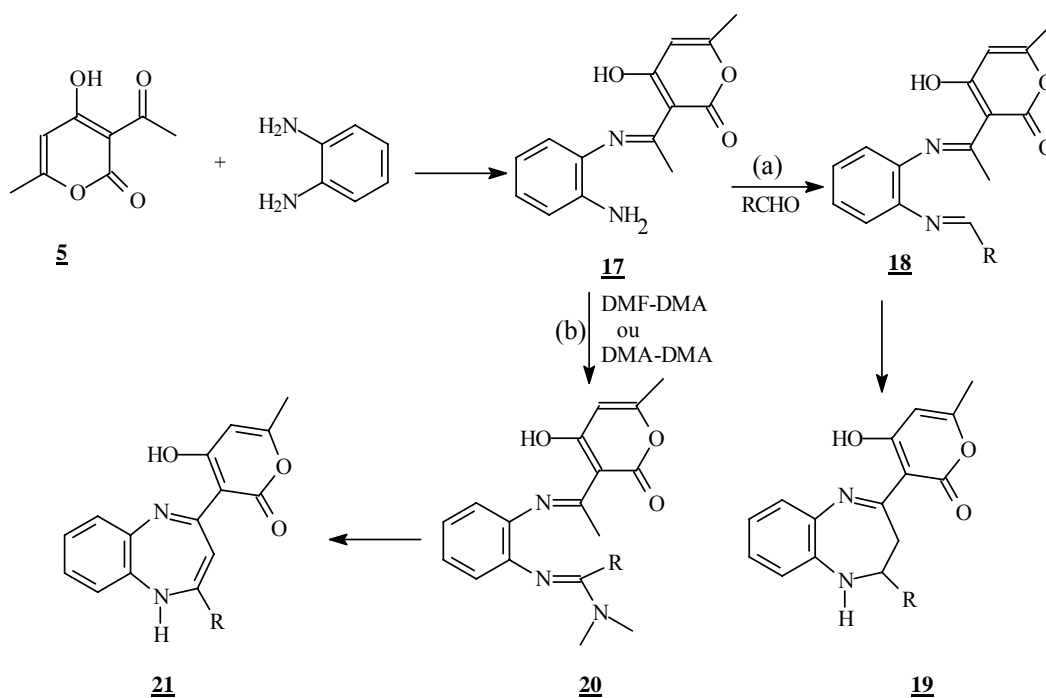


Schéma I.8

1.3.1)- Obtention des dérivés 19 (voie a).

Dans un premier temps, l'intermédiaire **17** est porté au reflux du toluène en présence de 1.5 équivalent de benzaldéhyde. Après 17 heures de chauffage, la diimine **18** précipite au refroidissement. Elle est isolée par filtration et rinçage au toluène. Les éléments structuraux de cet intermédiaire ont été caractérisés par RMN¹H dans CDCl₃

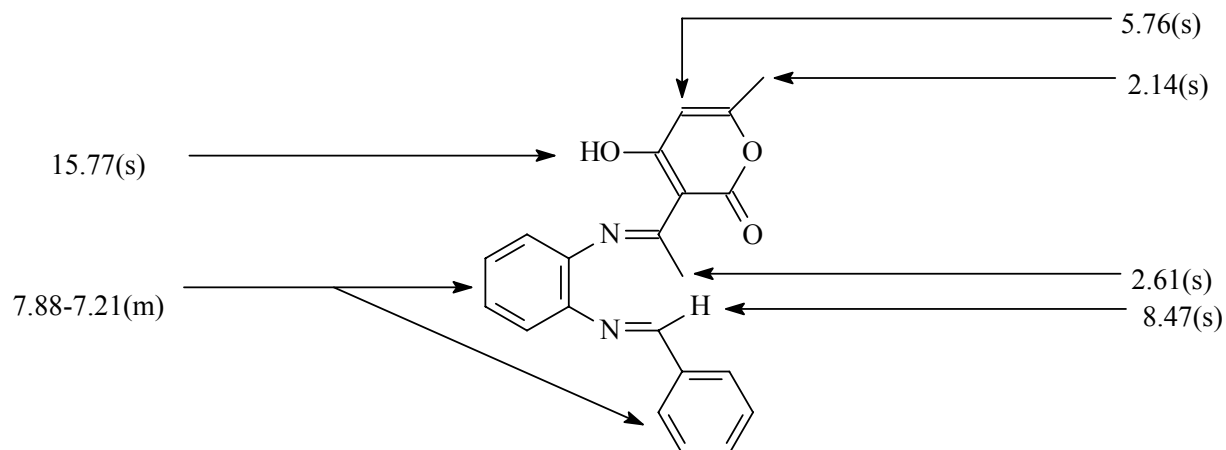


Schéma I.9

-Dans un deuxième temps, la diimine **18** est dissoute dans le méthanol et portée au reflux pendant 3 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est repris dans l'eau. La benzodiazépine **19** attendue précipite. Elle est filtrée et lavée abondamment à l'eau.

- Tous ces dérivés ont été soumis à une analyse spectroscopique détaillée. Dans le tableau suivant (Tableau I.1), nous résumons toutes les données physiques et l'analyse centésimales des composés **19**.

Tableau I.1 : Caractéristiques physiques des composés **19** :

Composé 19	R	T _{ps} (h)	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
					%C		%H		%N		%Br		%Cl	
					Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr
19a	C ₆ H ₅	6	79	226	72.83	73.34	5.20	5.37	8.09	8.18	-	-	-	-
19b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄	12	64	240	66.22	66.28	4.46	4.50	7.35	7.45	-	-	9.32	9.39
19c	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	12	73	235	59.30	59.23	4.00	4.14	6.58	6.68	18.80	18.71	-	-
19d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄	6	83	230	73.33	73.62	5.55	5.74	7.77	7.62	-	-	-	-
19e	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄	12	65	240	71.15	71.32	4.58	4.70	11.32	11.45	-	-	-	-
19f	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄	2	85	238	69.61	69.23	4.97	5.19	7.73	7.69	-	-	-	-
19g	<i>o</i> -HOC ₆ H ₄	2	83	238- 240	69.61	69.25	4.97	5.22	7.73	7.66	-	-	-	-
19h	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	2	88	240	70.21	70.28	5.31	5.74	7.44	7.31	-	-	-	-
19i	<i>p</i> -HO ₂ CC ₆ H ₄	12	65	280	67.69	67.75	4.61	6.67	7.18	7.25	-	-	-	-
19j	<i>p</i> -biPhe	6	84	268	76.77	76.70	5.21	5.30	6.63	6.73	-	-	-	-
19k	C ₆ H ₅ CH=CH	6	68	198	74.19	74.25	5.37	5.40	7.52	7.58	-	-	-	-

I.3.1.1)- RMN ^1H et RMN ^{13}C

Les données des spectres de RMN ^1H et RMN ^{13}C dans CDCl_3 à 200MHz confirment la structure du composé **19** schéma (I.10).

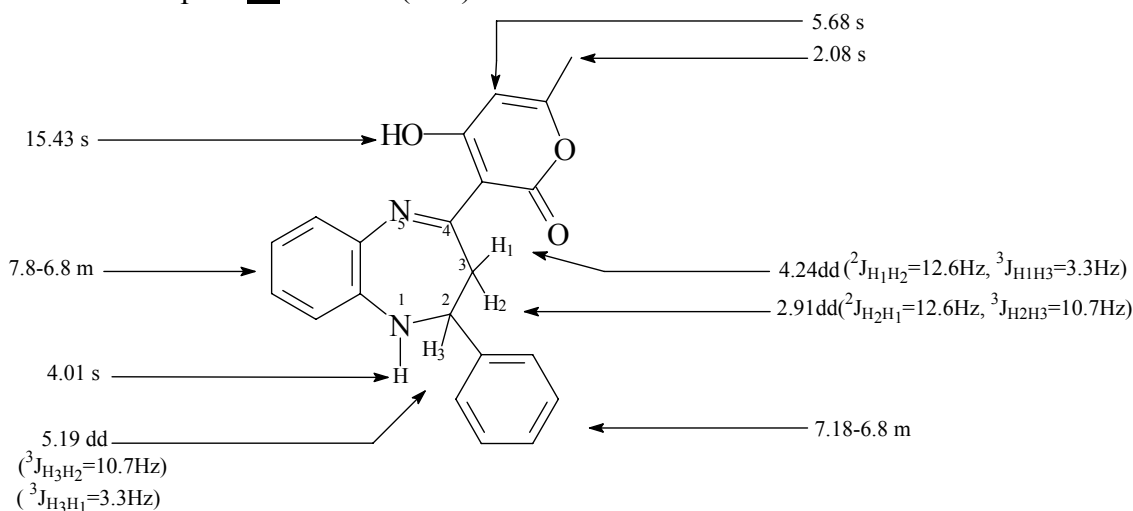


Schéma I.10

L'examen du spectre de RMN ^1H du composé **19a** indique :

- la disparition du signal attribuable aux protons du $-\text{CH}_3$ du groupement imine
- l'apparition d'un pic large attribuable au proton du NH en position 1.

En RMN ^{13}C , les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone du composé **19a** sont donnés par le schéma (I.11).

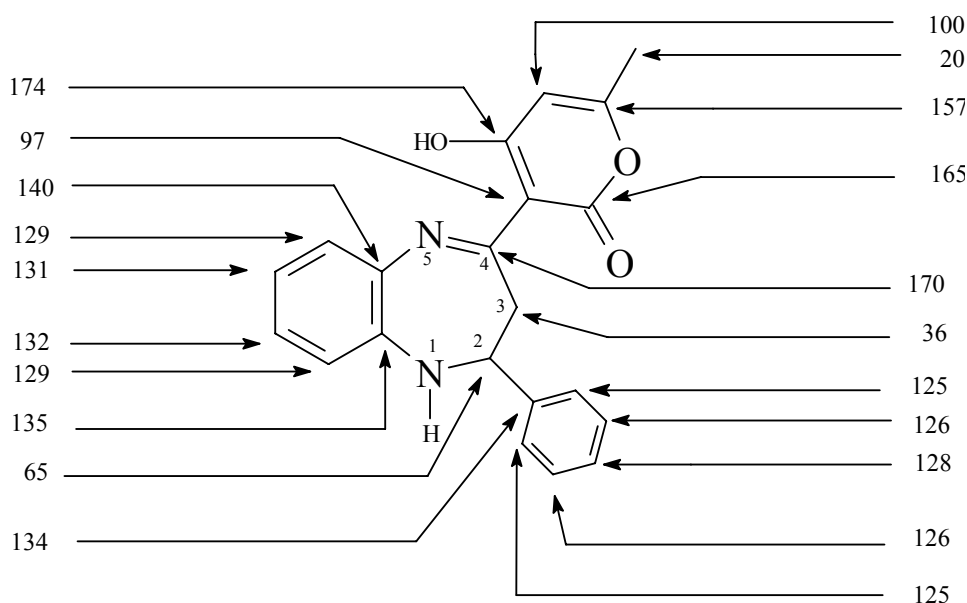


Schéma I.11

On remarque particulièrement la disparition du pic $-\text{CH}_3$ du groupement imine observé à environ 19 ppm et l'apparition d'un pic aux environs de 36 ppm compatible avec le $-\text{CH}_2$ en position 3 de la benzodiazépine **19a**.

1.3.1.2)- Spectroscopie Infra-rouge :

Sur tous les spectres IR, réalisés en suspension solide dans le Nujol, on observe une bande large aux environs de 3500cm^{-1} attribuable au $-\text{OH}$ du cycle pyronique et l'apparition d'un pic à environ $3350\text{-}3450\text{cm}^{-1}$ compatible avec le $-\text{NH}$ en position 1.

Tous les dérivés **19** sont obtenus par une cyclisation de l'intermédiaire **17** avec les aldéhydes aromatiques en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. Les déplacements chimiques RMN ^1H à 200MHz dans CDCl_3 et les bandes d'absorption IR des composés **19** sont résumés dans le tableau I.2.

Tableau I.2 : Données de $\bar{\nu}$ (cm^{-1}) et δ (ppm).

Composé 19	IR(Nujol) cm^{-1}	RMN ^1H ($\text{CDCl}_3+\text{CF}_3\text{COOH/TMS}$)
19b	3500-2500,3325, 1685, 1630	2.13(s, 3H, CH_3), 3.01(dd, 1H, $J=12,3$, 10.4, CH_2), 4.12(dd, 1H, $J=12.3$, 3.2, CH_2), 5.28(dd, 1H, $J=10.4$, 3.2, p- $\text{ClC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.91(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.80-7.30(m, 8H, arom), 15.60(s, 1H, OH)
19c	3500-2500, 3342, 1706,1648, 1602	2.16(s, 3H, CH_3), 3.09(dd, 1H, $J=12,6$, 10.3, CH_2), 4.12(dd, 1H, $J=12.6$, 3.0, CH_2), 5.27(dd, 1H, $J=10.3$, 3.0, p- $\text{BrC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.77(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.90-7.60(m, 8H, arom), 15.47(s, 1H, OH)
19d	3500-2400, 3355, 1702, 1648	2.07(s, 3H, CH_3), 2.25(s, 3H, p- CH_3), 2.85(dd, 1H, $J=12,4$, 10.9, CH_2), 4.01(s, 1H, NH), 4.22(dd, 1H, $J=12.4$, 3.2, CH_2), 5.15(dd, 1H, $J=10.9$, 3.2, p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.71(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.75-7.25(m, 8H, arom), 15.45(s, 1H, OH)
19e	3500-2500, 3338, 2231, 1690	2.16(s, 3H, CH_3), 3.23(dd, 1H, $J=12,5$, 9.9, CH_2), 3.99(dd, 1H, $J=12.5$, 3.4, CH_2), 5.41(dd, 1H, $J=9.9$, 3.4, p- $\text{NCC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.98(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.90-7.35(m, 4H, arom), 7.46(d, 2H, $J=8.4$, C_6H_4), 7.59(d, 2H, $J=8.4$, C_6H_4) 15.62(s, 1H, OH)
19f	3500-2500, 3320, 3225, 1660, 1635	2.12(s, 3H, CH_3), 3.25(dd, 1H, $J=12,3$, 8.9, CH_2), 3.95(dd, 1H, $J=12.3$, 3.4, CH_2), 5.03(dd, 1H, $J=8.9$, 3.0, p- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.82(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.31(s, 1H, NH), 6.60-7.30(m, 8H, arom), 9.44(s, 1H, OH), 15.57(s, 1H, OH)
19g	3500-2500, 3450, 3340, 1685, 1638	2.14(s, 3H, CH_3), 3.51(dd, 1H, $J=12,8$, 9.0, CH_2), 3.75(dd, 1H, $J=12.8$, 2.6, CH_2), 5.18(dd, 1H, $J=9.0$, 2.6, o- $\text{HOC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.66(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.04(s, 1H, NH), 6.50-7.10(m, 8H, arom), 9.54(s, 1H, OH), 15.49(s, 1H, OH)
19h	3400-2500, 3359, 3331, 1707, 1643	2.16(s, 3H, CH_3), 2.96(dd, 1H, $J=12,5$, 10.8, CH_2), 3.80(s, 3H, OCH_3), 4.03(s, 1H, NH), 4.29(dd, 1H, $J=12.5$, 3.0, CH_2), 5.24(dd, 1H, $J=10.8$, 3.0, p- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 5.76(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.80-7.40(m, 8H, arom), 15.49(s, 1H, OH)
19i	3400-2400, 3324, 1708, 1680, 1660	2.29(s, 3H, CH_3), 3.23(dd, 1H, $J=12,8$, 11.3, CH_2), 4.35(dd, 1H, $J=12.8$, 3.3, CH_2), 5.73(dd, 1H, $J=11.3$, 3.3, p- $\text{CO}_2\text{HC}_6\text{H}_4\text{CH}$), 6.18(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.70-7.35(m, 8H, arom), 14.41(s, 1H, OH)
19j	3300-2500, 3307, 1702, 1648, 1602	2.15(s, 3H, CH_3), 3.03(dd, 1H, $J=12,5$, 10.8, CH_2), 4.10(s, 1H, NH), 4.35(dd, 1H, $J=12.5$, 3.0, CH_2), 5.34(dd, 1H, $J=10.8$, 3.0, p-biPheCH), 5.77(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.85-7.65(m, 13H, arom), 15.51(s, 1H, OH)
19k	3500-2400, 3340, 1711, 1659, 1607	2.15(s, 3H, CH_3), 3.12(dd, 1H, $J=12,3$, 9.8, CH_2), 3.85(s, 1H, NH), 3.98(dd, 1H, $J=12.3$, 4.0, CH_2), 4.91(m, 1H, $J=15.8$, 9.8, 4.0, CH), 5.77(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.35(dd, 1H, $J=15.8$, 7.3, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$), 6.67(d, 1H, $J=7.3$, $\text{CH}=\text{CHC}_6\text{H}_5$), 6.85-7.4(m, 9H, arom), 15.49(s, 1H, OH)

I.3.1.3)- Spectrométrie de masse

L'étude par spectrométrie de masse des composés **19** indique pour chaque produit la masse de l'ion moléculaire. Nous avons examiné les spectres des produits afin d'élucider leurs principales voies de décomposition. Ainsi, dans le cas de tous les dérivés on observe le pic de l'ion moléculaire correspondant à la formule globale attendue.

Bien que le profil d'intensité des ions varie d'un dérivé à un autre, les modes de fragmentation observés sur les différents spectres sont pratiquement les mêmes.

Les spectres montrent les pics de masse ($M^+ - 15$) et ($M^+ - R$) et ($M^+ - 44$) attribués respectivement à la perte du radical méthyle en β de l'oxygène du cycle pyronique, l'éjection du radical R et l'élimination de CO_2 .

On remarque que la fragmentation des ions moléculaires se fait selon une deuxième filière qui correspond à la perte du radical pyronyle suivie de la contraction de l'ion benzodiazépine en ion benzimidazole par perte d'une molécule d'acétylène puis du radical R. Ces modes de fragmentation sont conformes à ceux des 2-pyrones [30] et benzodiazépines [31].

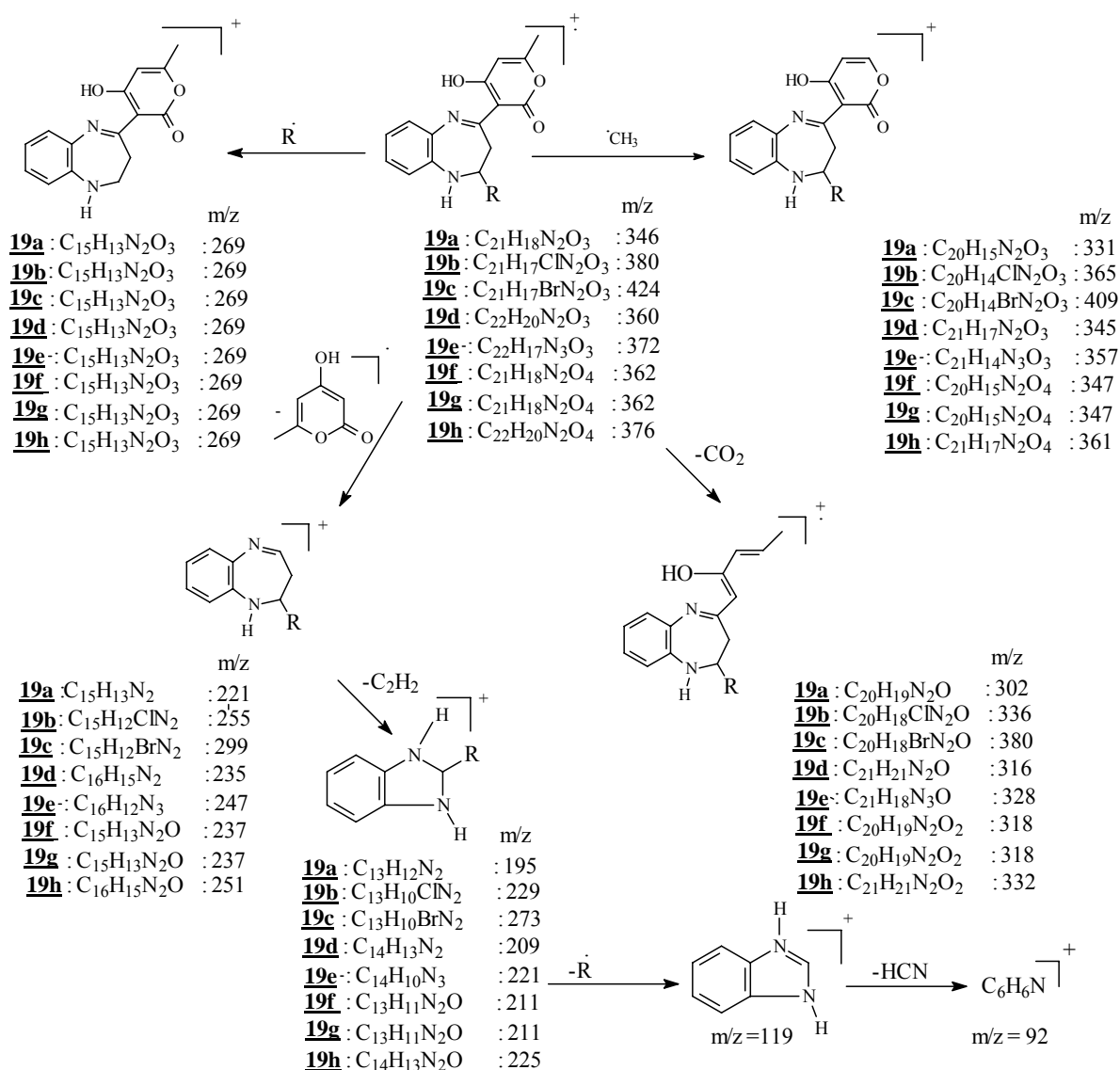


Schéma I.12

I.3.1.4)- Discussion sur le mécanisme de la réaction.

Compte tenu de la catalyse acide mise en jeu, on peut penser que la cyclisation se fait par interaction entre une extrémité aldiminium d'une part et la fonction énamine d'autre part schéma I.13.

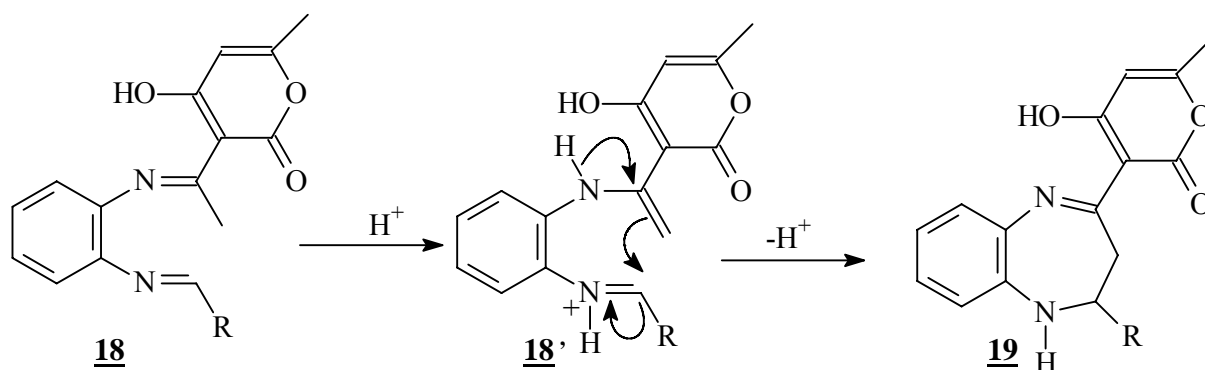


Schéma I.13

L'obtention de cette dihydrobenzodiazépine dans des conditions simples et non optimisées (rendement global plus de 60%) montre le bien fondé de notre hypothèse de travail concernant la mobilité, par hyperconjugaison, des hydrogènes du CH₃ qui a permis d'envisager le tautomère **18'** puis son hétéro cyclisation en produit **19**.

I.3.2)- Préparation des dérivés **21** (voie b)

Si on fait réagir pendant 6 heures le composé **17** avec 1.2 équivalent de diméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA : Me₂NCH(OMe)₂) ou de diméthylacétamide-diméthylacétal (DMA-DMA : Me₂NCCH₃(OMe)₂) au reflux dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique, on isole l'amidine **20a**, après avoir évaporé le solvant et repris le résidu à l'éther.

L'amidine **20a** représentée ci-dessous est caractérisée par les données RMN ¹H dans CDCl₃ :

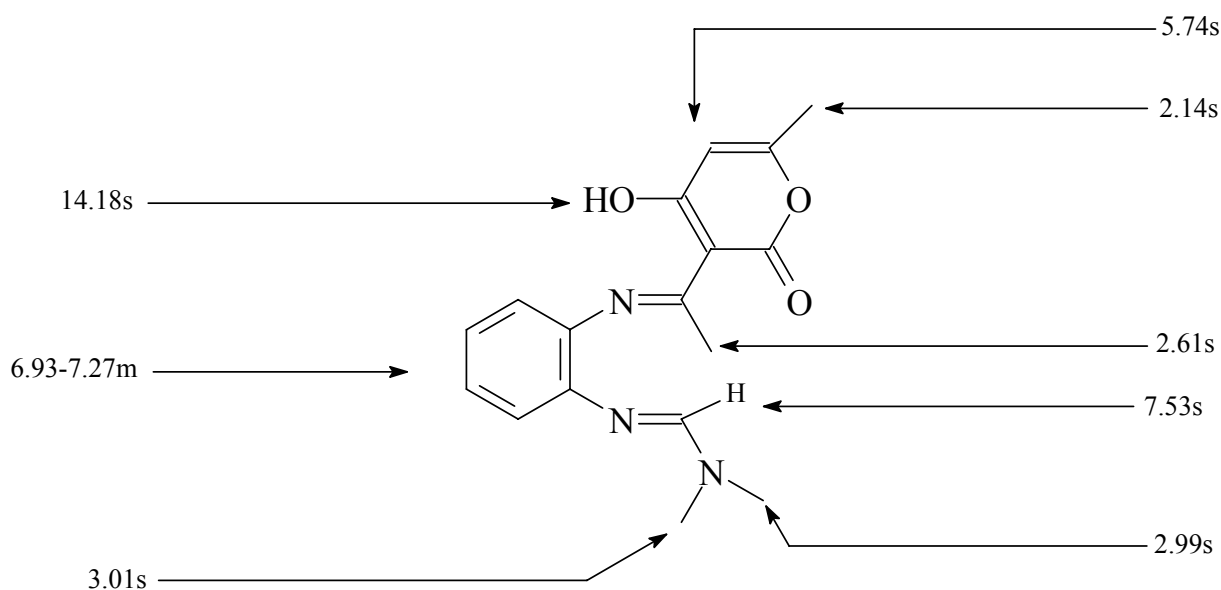
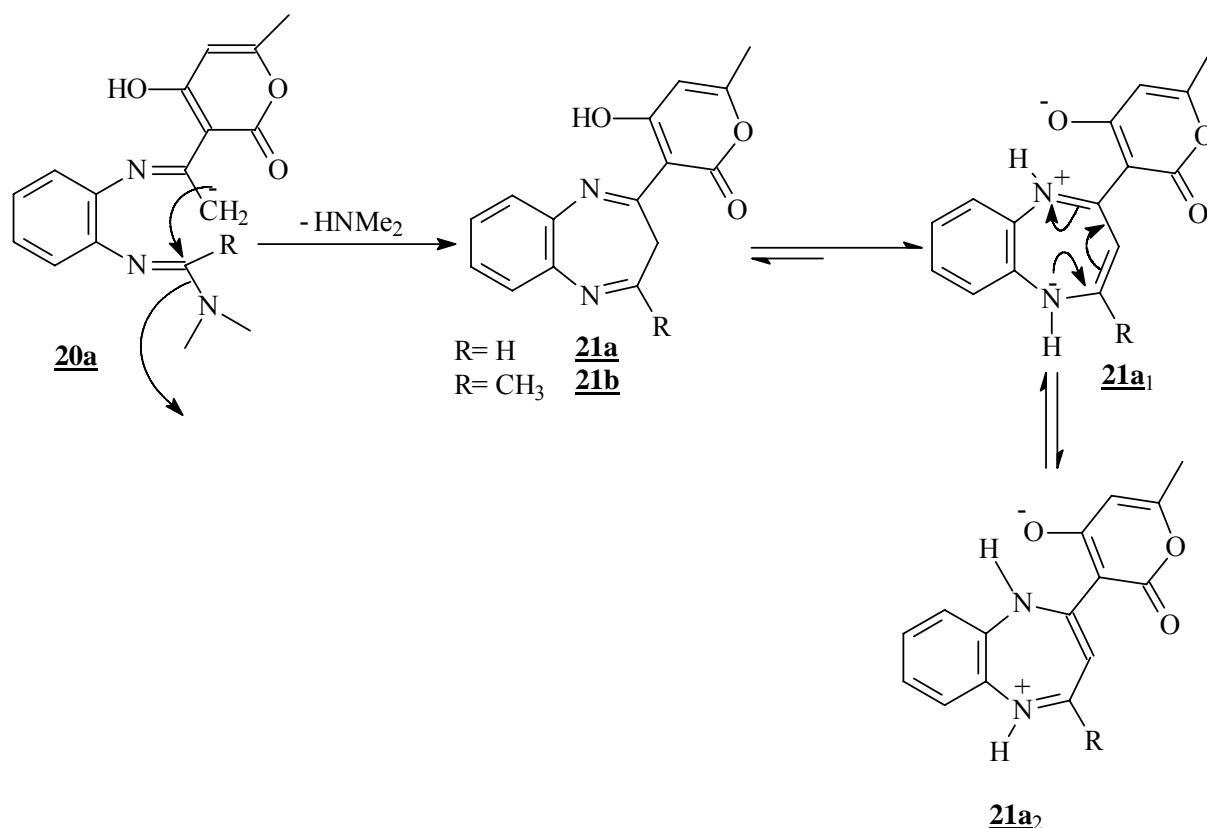


Schéma I.14

Lorsque le composé **20a** est porté à reflux dans le toluène en présence de triéthylamine pendant 6 heures, on observe, après refroidissement, le dépôt d'un précipité qui s'identifiera au produit **21a**. Celui-ci lavé au toluène puis à l'éther se présente sous l'aspect de micro cristaux d'un violet très sombre.



Dans ces conditions également, nous avons bien réalisé une réaction d'hétérocyclisation. Le produit obtenu a été caractérisé par IR, RMN ^1H et ^{13}C .

I.3.2.1)- Analyse spectroscopique I.R.

L'examen des spectres IR en solution dans le Nujol indique des bandes intenses à 3300cm^{-1} et à 3223cm^{-1} attribuables respectivement au groupement $-\text{OH}$ de la pyrone en position 4 et au $-\text{NH}$. Sur le tableau (I.3) ci-dessous sont résumées les caractéristiques physiques des composés **21**.

Tableau I.3 : Caractéristiques physiques des composés **21.**

Composé 21	R	Rdt(%)	P.F(°C)	IR(Nujol) cm^{-1}
21a	H	52	240	3300-2400, 3303,3223, 1698,1655
21b	CH_3	36	238	3300-2400 3303,3170, 1690,1651

Tableau I.3

I.3.2.2)-RMN ¹H :

Les données du spectre RMN ¹H du composé **21a** dans le DMSO₆ à 200MHz présentées ci-dessous font apparaître clairement que le système diméthylamino est absent. En plus des protons aromatiques, un système AB dédoublé centré à environ 6.08ppm est apparu (schéma I.16.)

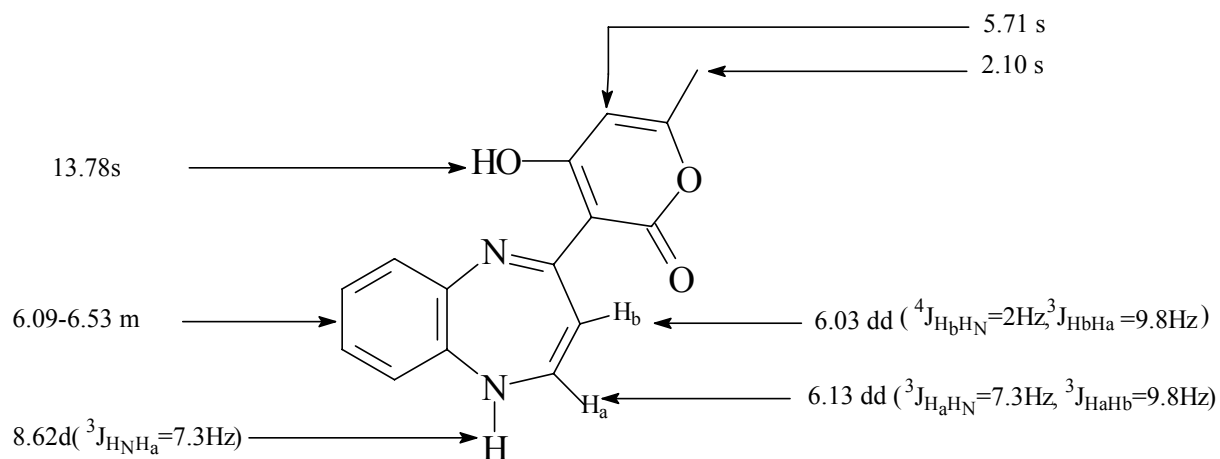


Schéma I.16

Les résultats spectroscopiques RMN ¹H des composés **21** sont résumés dans le tableau I.4

Tableau I.4 : Déplacements chimiques δ (ppm) en RMN ¹H :

Composé 21	R	RMN ¹ H (DMSO-d ₆ /TMS) δ (ppm), J(Hz)
21a	H	2.10(s, 3H, CH ₃), 5.71(s, 1H, CH=C), 6.03(dd, 1H, J=9.8, 2, N-CH=CH), 6.13(dd, 1H, J=9.8, 7.3, N-CH=CH), 6.09(m, 2H, arom), 6.53(m, 2H, arom), 8.62(d, 1H, J=7.3, NH), 13.78(s, 1H, OH).
21b	CH ₃	1.89(s, 3H, CH ₃), 2.21(s, 3H, CH ₃), 5.59(s, 1H, CH=C), 6.11(s, 1H, CH ₃ C=CH), 6.66(m, 2H, arom), 7.26(m, 2H, arom), 8.41(s, 1H, NH), 14.07(s, 1H, OH).

I.3.2.3)- RMN ¹³C :

Afin de faciliter la lecture des différents déplacements chimiques en RMN ¹³C, nous représentons les attributions des signaux observés dans le cas du composé **21a** (schéma I.17).

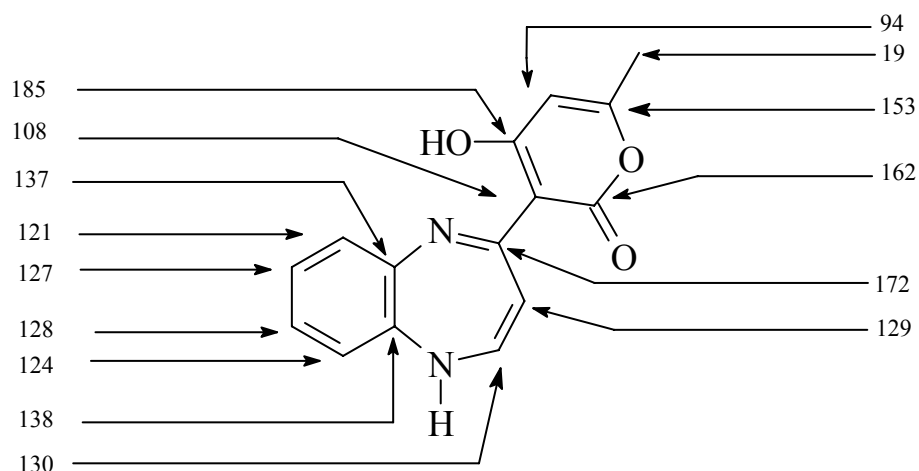


Schéma I.17

I.3.2.4)- Etude structurale en spectrométrie de masse :

La comparaison des fragments montre clairement l'existence d'ions benzodiazépines dont les modes de fragmentation sont identiques à ceux que nous avons observé dans le cas des dérivés **19**. En effet, nous relevons les trois filières ($M^+ - 15$) ; ($M^+ - \text{radical pyronyl}$) et ($M^+ - 44$) attribués respectivement à la perte du radical méthyle en β de l'hétéroatome du cycle pyronique, l'éjection du radical pyronyle suivi de la formation de l'ion benzimidazole et l'élimination de CO_2 .

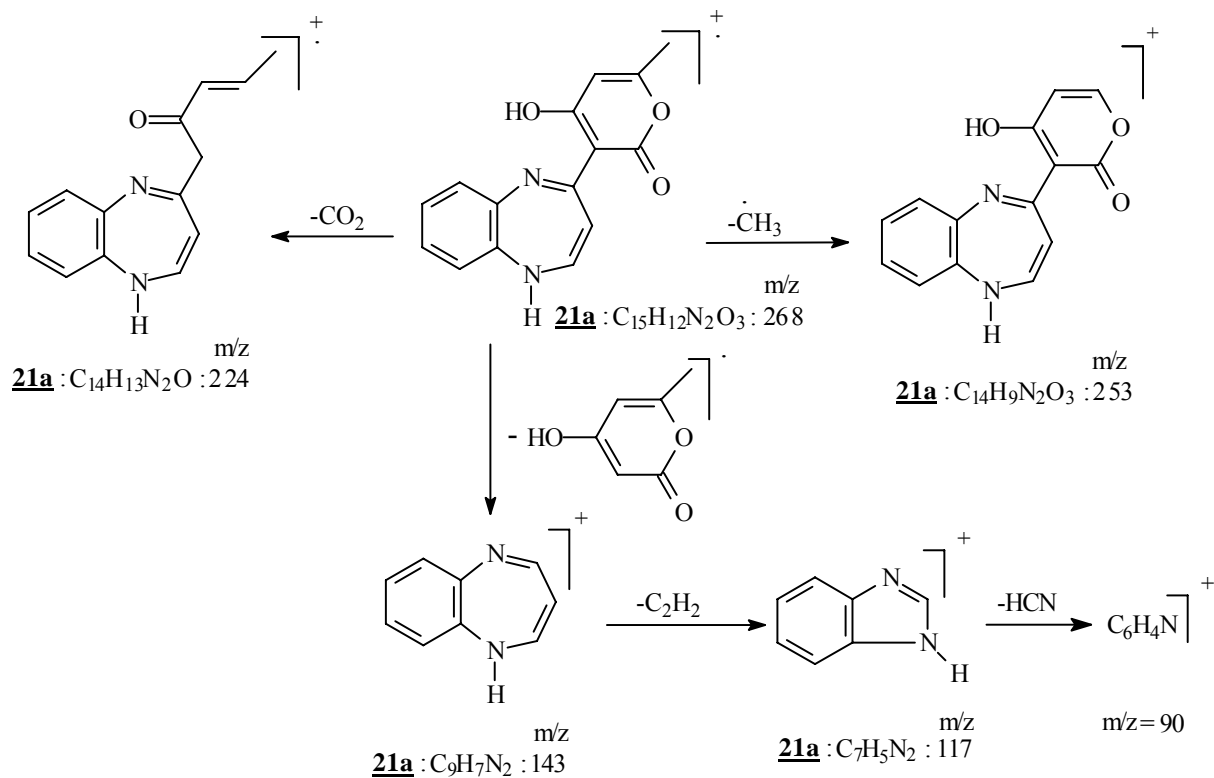


Schéma I.18

1.3.2.5)- Discussion sur le mécanisme de la réaction :

Les données RMN ^1H sont incompatibles avec la forme **21a₁** du schéma I.15 pour laquelle les deux protons du méthylène seraient équivalents et dont le déplacement chimique aurait été certainement vers les champs faibles. Par contre, la forme tautomère **21a₂** présente un système oléfinique qui est en bon accord avec le déplacement chimique observé pour un système AB. Les protons H_a et H_b sont couplés de façon mesurable avec le proton de l'amine ($^3J_{\text{HaHN}}=8\text{Hz}$ et $^4J_{\text{HbHN}}=2\text{Hz}$). La constante de couplage entre H_a et H_b est d'environ 10Hz. On observe donc globalement un système AB dédoublé. La couleur du composé est en bon accord avec la structure proposée puisqu'il est connu [32] que la forme monoprotonée des benzodiazépines est très fortement colorée contrairement à la forme neutre. Ici, on peut penser que le composé se présente sous une forme zwitterionique (ou présente une liaison hydrogène de type chélaté) du fait d'une protonation intramoléculaire possible de la fonction imine par le proton de l'hydroxyle.

1.3.2.6)- Conclusion :

Au cours de ce travail, nous avons montré que l'acide déhydroacétique et l'o-phénylénédiamine, deux produits commerciaux et bon marché, réagissent pour donner la monoimine **17** correspondante dans des conditions simples et avec de très bons rendements. L'utilisation de la fonction amine résiduelle de ce composé nous a permis d'accéder à un motif dihydrobenzodiazépine **19** et 1,5- benzodiazépine **21** porteurs d'un résidu pyronique dans des conditions opératoires très différentes. Ce travail sera donc développé dans ce sens afin de pouvoir réaliser des tests pharmacologiques et d'estimer l'intérêt de ces deux familles de composés originaux.

PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres de RMN ^1H ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC 200MHz et AC 300MHz les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (référence interne). Les conventions sont les suivantes :

s : singulet ; d : doublet ; t : triplet ; q : quadruplet ; m : multiplet

Les spectres RMN ^{13}C ont été effectués en J modulé sur un spectromètre Bruker AC 200MHz et 300MHz.

Les spectres infra-rouge sont enregistrés sur un spectrophotomètre à réseau Perkin Elmer 225, les composés étant en suspension solide dans le Nujol. Les résultats sont donnés en cm^{-1} .

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70Ev et / ou ionisation chimique par NH_3 .

Les points de fusion sont pris à l'aide d'un banc Köfler.

Composé 17 : 3-[1-(2-Aminophenylimino)-ethyl]-4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-one.

Dans un ballon de 50ml, on introduit 1.68g(0.01mole)d'acide déhydroacétique, 1.08g(0.01mole)d'orthophénylénédiamine et 25ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 1h. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité obtenu. Celui-ci est recristallisé dans l'éthanol pour donner le produit 17.

Rdt =90%, P.F($^{\circ}\text{C}$)=192 $^{\circ}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): 2.05(s, 3H, CH_3), 2.5(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-$), 5.7(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 3.9(s, 2H, NH_2), 6.6-7.2(m, 4H, arom), 14.88(s, 1H, OH).

Composé 18a : 3-{1-[2-(Benzylidene-amino)phenylimino]-ethyl}-4-hydroxy-6-methyl-pyran-2-one.

Dans un ballon de 50ml, on pèse 2.58g de 17 (0.01mole) puis on additionne 20ml de toluène et 1.06g de benzaldéhyde (0.01mole). On porte à reflux pendant 17h et en refroidissant, le produit de condensation précipite sous forme d'un solide gris 18a.

Rdt =80%, P.F($^{\circ}\text{C}$)=176 $^{\circ}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) : 2.14(s, 3H, CH_3), 2.61(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{N}-$), 5.76(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.47(s, 1H, PhCH), 7.88-7.21(m, 9H, arom), 15.77(s, 1H, OH).

Composé 19a : 4-hydroxy-6-méthyle -3-(2-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl)-2H-pyranone.

2.58g (0.01mole) du dérivé 17 sont placés dans 30ml de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide trifluoroacétique. On introduit goutte à goutte 1.59g (0.015mole) de benzaldéhyde. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique. Nous observons la formation d'un précipité jaune après 6h de réaction. Le rendement est de 79% P.F=226 $^{\circ}\text{C}$.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) :2.08(s,3H, CH_3), 2.91(dd,1H, J=12.6, 10.7, CH_2),3.85(s,1H, NH), 4.20(dd,1H, J=12.6, 3.3, CH_2),5.20(dd,1H, J=10.7,3.3, PhCH), 5.65(s,1H, $\text{CH}=\text{C}$),6.80-7.35(m, 9H, arom),15.52(s,1H,OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 200MHz) : 65(Ph- $\underline{\text{C}}\text{H}$), 36($\underline{\text{C}}\text{H}_2$), 100($\underline{\text{C}}\text{H}=\text{C}$), 20($\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 170($\text{CH}_2\underline{\text{C}}=\text{N}$), 157($\text{CH}=\underline{\text{C}}-\text{Me}$), 174($\text{HO}-\underline{\text{C}}=\text{C}-$), 125, 126, 128, 134($\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{arom}}$), 97($\text{HO}-\text{C}=\underline{\text{C}}-$), 129, 131, 132, 135, 140(C_{arom}), 165($\underline{\text{C}}=\text{O}$)

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M} =$ (calculée, trouvée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$) : 346.384, 346.385

Analyse Centésimale: calculée : C(72.83%), H(5.20%), N(8.09%)
trouvée : C(73.34%), H(5.37%), N(8.18%)

Composé 19b : 3-[2-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires, nous obtenons le composé **19b** avec un excès de p-chlorobenzaldéhyde (3équivalents) et avec un temps de précipitation de 12h.

Rdt=64%, P.F=240 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.13(s, 3H, CH₃), 3.01(dd, 1H, J=12,3, 10.4, CH₂), 4.12(dd, 1H, J=12.3, 3.2, CH₂), 5.28(dd, 1H, J=10.4, 3.2, p-ClC₆H₄CH), 5.91(s, 1H, CH=C), 6.80-7.30(m, 8H, arom), 15.60(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M} =$ (calculée, trouvée pour C₂₁H₁₇N₂ClO₃) : 380.829, 380.830

Analyse Centésimale: calculée : C(66.22%), H(4.64%), N(7.35%), Cl(9.39%)
trouvée : C(66.28%), H(4.50%), N(7.45%), Cl(9.39%).

Composé 19c : 3-[2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires, nous obtenons le composé **19c** avec un excès de p-bromobenzaldéhyde (3équivalents) et avec un temps de précipitation de 12h.

Rdt73% , P.F=235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.16(s, 3H, CH₃), 3.09(dd, 1H, J=12.6, 10.3, CH₂), 4.12(dd, 1H, J=12.6, 3.0, CH₂), 5.27(dd, 1H, J=10.3, 3.0, p-BrC₆H₄CH), 5.77(s, 1H, CH=C), 6.90-7.60(m, 8H, arom), 15.47(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M} =$ (calculée, trouvée pour C₂₁H₁₇BrN₂O₃) : 425.280, 425.282

Analyse Centésimale: calculée : C(59.30%), H(4.00%), N(6.58%), Br(18.80%)
trouvée : C(59.23%), H(4.14%), N(6.68%), Br(18.71%).

Composé 19d : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[2-(4-méthylphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-2H-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19a**, nous obtenons le composé **19d** avec un rendement de 83% ; P.F =230 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.07(s, 3H, CH₃), 2.25(s, 3H, p-CH₃), 2.85(dd, 1H, J=12,4, 10.9, CH₂), 4.01(s, 1H, NH), 4.22(dd, 1H, J=12.4, 3.2, CH₂), 5.15(dd, 1H, J=10.9, 3.2, p-CH₃C₆H₄CH), 5.71(s, 1H, CH=C), 6.75-7.25(m, 8H, arom), 15.45(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M} =$ (calculée, trouvée pour C₂₂H₂₀N₂O₃) : 360.411, 360.414

Analyse Centésimale: calculée : C(73.33%), H(5.55%), N(7.77%).
trouvée : C(73.62%), H(5.74%), N(7.62%).

Composé 19e : 4-[4-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-3-pyran-2-yl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-2-yl]benzotrile.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19b**, nous obtenons le composé **19e** avec un rendement de 65%, P.F=240 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.16(s, 3H, CH₃), 3.23(dd, 1H, J=12.5, 9.9, CH₂), 3.99(dd, 1H, J=12.5, 3.4, CH₂), 5.41(dd, 1H, J=9.9, 3.4, p-NCC₆H₄CH), 5.98(s, 1H, CH=C), 6.90-7.35(m, 4H, arom), 7.46(d, 2H, J=8.4, C₆H₄), 7.59(d, 2H, J=8.4, C₆H₄) 15.62(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₇N₃O₃): 371.394, 371.398

Analyse Centésimale: calculée : C(71.15%), H(4.58%), N(11.32%).

trouvée : C(71.32%), H(4.70%), N(11.45%).

Composé 19f : 4-hydroxy-3-[2-(4-hydroxy phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-6-methyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19a**, nous obtenons le composé **19f** avec un rendement de 85%, P.F=238 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.12(s, 3H, CH₃), 3.25(dd, 1H, J=12.3, 8.9, CH₂), 3.95(dd, 1H, J=12.3, 3.4, CH₂), 5.03(dd, 1H, J=8.9, 3.0, p-HOC₆H₄CH), 5.82(s, 1H, CH=C), 6.31(s, 1H, NH), 6.60-7.30(m, 8H, arom), 9.44(s, 1H, OH), 15.57(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculé, trouvée pour C₂₁H₁₈N₂O₄) : 362.384, 362.388

Analyse Centésimale: calculée : C (69.61%), H (4.97%), N (7.37%).

trouvée : C(69.23%), H(5.23%), N(7.69%).

Composé 19g : 4-hydroxy-3-[2-(2-hydroxy phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-6-methyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19a** nous obtenons le composé **19g** avec un temps de précipitation beaucoup plus court, 2h. Rdt =83%, P.F=238-240 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.14(s, 3H, CH₃), 3.51(dd, 1H, J=12.8, 9.0, CH₂), 3.75(dd, 1H, J=12.8, 2.6, CH₂), 5.18(dd, 1H, J=9.0, 2.6, o-HOC₆H₄CH), 5.66(s, 1H, CH=C), 6.04(s, 1H, NH), 6.50-7.10(m, 8H, arom), 9.54(s, 1H, OH), 15.49(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₁H₁₈N₂O₄) : 362.384, 362.390

Analyse Centésimale: calculée : C(69.61%), H(4.97%), N(7.37%).

trouvée : C(69.25%), H(5.22%), N(7.66%).

Composé 19h : 4-hydroxy-3-[2-(4-méthoxy phenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-6-methyl-2H-2-pyranone

Dans les mêmes conditions opératoires que **17g** nous obtenons le composé **17h** avec un rendement 88% et P.F=240 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.16(s, 3H, CH₃), 2.96(dd, 1H, J=12.5, 10.8, CH₂), 3.80(s, 3H, OCH₃), 4.03(s, 1H, NH), 4.29(dd, 1H, J=12.5, 3.0, CH₂), 5.24(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-CH₃OC₆H₄CH), 5.76(s, 1H, CH=C), 6.80-7.40(m, 8H, arom), 15.49(s, 1H, OH)

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₂₀N₂O₄): 376.411, 376.415

Analyse Centésimale: calculée : C (70.21%), H (5.31%), N (7.44%).

trouvée : C(70.28%), H(5.74%), N(7.31%).

Composé 19i : 4-[4-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-3-pyranil)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-2-yl]-benzoicacide.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19b** nous obtenons le composé **19i** avec un rendement 65% et P.F>280 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.29(s, 3H, CH₃), 3.23(dd, 1H, J=12.8, 11.3, CH₂), 4.35(dd, 1H, J=12.8, 3.3, CH₂), 5.73(dd, 1H, J=11.3, 3.3, p-CO₂HC₆H₄CH), 6.18(s, 1H, CH=C), 6.70-7.35(m, 8H, arom), 14.41(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₈N₂O₅) : 390.394, 390.397
Analyse Centésimale: calculée: C(67.69%), H(4.61%), N(7.18%).
trouvée : C(67.75%), H(4.67%), N(7.25%).

Composé 19j: 3-(2-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19a** nous obtenons le composé **19j** avec un rendement 84% et P.F=268 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.15(s, 3H, CH₃), 3.03(dd, 1H, J=12.5, 10.8, CH₂), 4.10(s, 1H, NH), 4.35(dd, 1H, J=12.5, 3.0, CH₂), 5.34(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-biPheCH), 5.77(s, 1H, CH=C), 6.85-7.65(m, 13H, arom), 15.51(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₇H₂₂N₂O₃) : 422.481, 422.485
Analyse Centésimale: calculée : C (76.77%), H (5.21%), N (6.63%).
trouvée : C (76.70%), H (5.30%), N (6.73%).

Composé 19k : 4-hydroxy-6-méthyl-3-{2-[(E)-2-phényl-1-éthényl]-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl}-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **19a** nous obtenons le composé **19k** avec un rendement 68% et P.F=198 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.15(s, 3H, CH₃), 3.12(dd, 1H, J=12.3, 9.8, CH₂), 3.85(s, 1H, NH), 3.98(dd, 1H, J=12.3, 4.0, CH₂), 4.91(m, 1H, J=15.8, 9.8, 4.0, CH), 5.77(s, 1H, CH=C), 6.35(dd, 1H, J=15.8, 7.3, CH=CHC₆H₅), 6.67(d, 1H, J=7.3, CH=CHC₆H₅), 6.85-7.4(m, 9H, arom), 15.49(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₀N₂O₃) : 372.422, 372.428
Analyse Centésimale: calculée : C (74.19%), H (5.37%), N (7.52%).
trouvée : C (74.25%), H (5.40%), N (7.58%).

Composé 20 : N¹-(2-[[1E)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène]amino}phényl)-N,N-diméthylimidoformamide.

Dans un ballon de 100ml, on fait réagir 2.58g(0.01mole) de **17** avec 1.19g(0.01mole) du diméthylacétal, N,N-diméthylformamide dans 60ml de dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique concentré. On chauffe à reflux pendant 6h. Après évaporation du solvant l'huile obtenu précipite à l'éther pour donner le produit **20** avec un rendement 72%, P.F=110-115 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz) : 2.14(s, 3H, C=C-CH₃), 2.16(s, 3H, N=C-CH₃), 2.99(s, 3H, NCH₃), 3.01(s, 3H, NCH₃), 5.74(s, 1H, C=CH₃), 6.93-7.27(m, 4H, arom), 7.53(s, 1H, N=CH), 14.18(s, 1H, OH).

Composé 21a : 3-(1H-1,5benzodiazépin-4-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans un ballon, on place 1g (3.2 . 10⁻³ mole) du produit **20a**. On additionne 30ml de toluène et 6 gouttes de triéthylamine. On porte à reflux pendant 6 heures. La benzodiazépine **21a** précipite par refroidissement sous forme d'un solide violet très foncé Rendement= 52% P.F=240 °C.

RMN ¹H (DMSO d₆, 200MHz) : 2.10(s,3H,CH₃),5.71(s,1H, CH=C),6.03(dd,1H,J=9.8,1.5,N-CH=CH),6.13(dd,1H, J=9.8,7.3, N-CH=CH), 6.09(m,2H, arom), 6.53(m, 2H, arom), 8.62(d,1H, J=7.3, NH), 13.78(s,1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO d₆, 200MHz) : 19(CH₃-C=CH), 130(CH_a=CH_b), 129(CH_a=CH_b), 94(CH=C-Me), 121, 124, 127, 128(CH_{arom}), 172(C=N-), 108(HO-C=C-), 185(HO-C=C-), 153(CH=C-Me), 137,138(C_{arom}), 162(C=O).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₅H₁₂N₂O₃): 268.084, 268.085

Analyse Centésimale: calculée : C(67.16%), H(4.47%), N(10.44%).
trouvée : C(67.51%), H(4.66%), N(10.29%).

Composé 21b:4-hydroxy-6-methyl-3-(2-methyl-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl)-2H-pyran-2-one

Dans un ballon de 50ml on introduit 2.58g (0.01mole) du composé **17**. On additionne 25ml de toluène puis un équivalent de N,N-diméthylacétamide diméthyl acétal et 6 gouttes de triéthylamine sous agitation. On porte le mélange réactionnel au reflux pendant 6h. Nous observons la formation d'un précipité sous forme d'un solide violet très foncé. Rendement=36%, P.F=238 °C

RMN ¹H (DMSO d₆, 200MHz) : 1.89(s, 3H, CH₃), 2.21(s, 3H, CH₃), 5.59(s, 1H, CH=C), 6.11(s, 1H, CH₃C=CH), 6.66(m, 2H, arom), 7.26(m, 2H, arom), 8.41(s, 1H, NH), 14.07(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₆H₁₄N₂O₃): 282.298, 282.299

Analyse Centésimale: calculée : C (68.07%), H(4.99%), N(9.95%).
trouvée : C(68.10%), H(5.01%), N(9.98%).

Bibliographie

- [1]- A.R. Katrizky ; C.W.Rees, Eds : *Pergamon* ; Oxford, vol. I p. 166, **1984**
- [2]- S. Garattini ; E. Mussini ; L.O. Randall, Eds : *Raven Press* ; New York, p. 27, **1973**
- [3]- (a) H. Schultz ; *Benzodiazépines* ; Springer : Heidelberg, **1982**.
(b) D. Barton ; W.D. Ollis, Eds : *Pergamon* ; Oxford, vol. 4 p.600, **1979**
- [4]- J.R. De Baun ; F. Pallos ; D.R. Baker ; *US Patent*, 3, 978, 227, **1976** ; Chem. Abstr. 86, 5498, **1977**
- [5]- R.C. Harris ; J.M. Straley ; *US Patent*, 1, 537, 757, Chem. Abstr. , 73 , 100054 W, **1968**
- [6]- L.H. Sternbach ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* , 10, 34, **1971**.
- [7]- J.A.L. Herbert ; H.J. Suschitzky, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*,1, 2657,**1974**.
- [8]- H.R. Morales ; A. Bulbarela ; R. Coutreras, *Heterocycles*, 24, 135,**1986**.
- [9]- D.I. Jung ; T.W. Choi ; Y.Y. Kim ; I.S. Kim ; Y.M. Park ; Y.G. Lu ; D.H. Jung, *Synth. Commun.* 29, **1999**.
- [10]- M.S. Balakrishna ; B. Kabodin, *Tetrahedron Lett.*, 42, 1127, **2001**.
- [11]- M. Curini ; F. Epifano M.C. Marcotulio ; O. Rosati, *Tetrahedron Lett.* 42, 3193, **2001**.
- [12]- B. K aboudin ; K. Navaee, *Heterocycles*, 55, 1443, **2001**.
- [13]- W. Zhong ; Y. Zhang ; X. Chen, *Tetrahedron Lett.* 42, 73, **2001**.
- [14]- T. Hussenether ; H. Hubner ; P. Gmeiner ; R. Troschutz, *Med. Chem.*12, 2625, **2004**.
- [15]- B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi, J.Pecher, *Synth. Commun.* , 20, 1579, **1990**.
- [16]- M. Amari ; B. Nedjar-Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.* , 11(1), 77, **2001**.
- [17]- P. Stahlofen ; W. Ried, *Chem. Ber.* 90, 815, **1959**.
- [18]- B. Insuasty ; R. Abonia ; J. Quiroga ; H. Meier, *J. Heterocyclic Chem.*, 30, 229, **1993**.
- [19]- B.M. Reddy ; P.M. Sreekanth, *Tetrahedron Lett.*, 44, 4447, **2003**.
- [20]- D.V. Jarikote ; S.A. Siddiqui ; R. Rajagopal ; T. Daniel ; R.J. Lahoti ; K.V. Srinivasan, *Tetrahedron Lett.* 44, 1835, **2003**.
- [21]- M. Pozarentzi ; J. Stephanidou- stephanatou ; C.A. Tsoleridis, *Tetrahedron Lett.* 43, 1755, **2002**.
- [22]- M.K. Jeong ; K.L. Young ; N.K. Jae, *Chem. Soc.* , 23, 1055-1056, **2002**.
- [23]- (a) C. Mannich ; W. Krosche, *Arch. Pharm.*, 250, 647, **1912**.
(b) A. Pictet ; T. Spengler, *Ber.*, 44, 2270, **1911**.
- [24]- M. El Abbassi ; B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani, *Tetrahedron Lett.*, 30, 7069, **1989**.
- [25] B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J. Fifani ; B. Garrigues ; M. Pierrot, *Indian J. Chem*, 42B, 2820-2827, **2003**.
- [26]- O. Prakash ; A. Kumar ; A. Sadana ; S.P. Singh, *Synth. Commun.* 32, 2663, **2002**.
- [27]- Y. Azuma ; A. Sato ; M. Morone, *Heterocycles*, 35, 599, **1993**.
- [28]- A. Strakov ; M. Sulica ; A. Egle, *PSR Zinat Akad. Vestis Kim. Ser.*, 615, **1970**.
- [29]- M.A. Qayyoom ; C.V. Ratnam, *Indian J. Chem*, 21B, 883, **1982**.
- [30]- M. Mailer ; G. Schaden ; R. Hansel, *Monatsh. Chem.*, 96, 1842, **1965**.
- [31]- (a) A. Trka ; A. Frigegerio, *Farmaco-Ed. Sci.*, 33, 885, **1978**.
(b) P.W.W. Hunter ; G.A. Webb, *Tétrahedron*, 28, 55, **1972**.
- [32]- D. Lloyd ; H.P. Cleghorn, *Heterocycles*, 17, 28, **1974**.

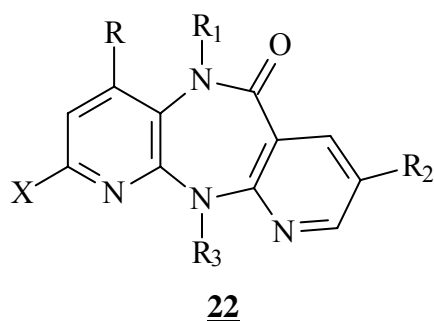
Chapitre II

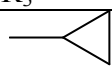
Réactions d'Alkylation des Dérivés de Structure 1,5-Benzodiazépines

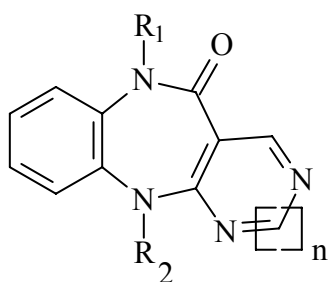
II.1)- INTRODUCTION

La corrélation structure - activité (SAR) introduite en thérapeutique et appliquée aux benzodiazépines a mis clairement en évidence l'importance des groupements pharmacophores sur le reste aromatique ou sur les atomes de l'hétérocycle diazépine. En effet l'activité biologique de nombreux dérivés de cette structure est soit induite soit modifiée (si le précurseur est actif) par l'introduction, par voie chimique, de nouveaux groupements ou fonctions. Nous citons à titre d'exemple :

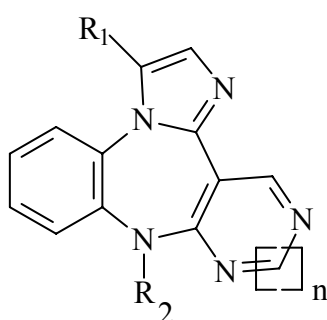
-Les modifications opérées sur la substitution de la nevirapine **22**, qui est l'un des plus efficaces inhibiteurs non nucléosidiques de la Transcriptase reverse HIV-1, et qui conduisent au dérivé **22a** dont la propriété inhibitrice HIV-1RT est relativement augmentée [1].



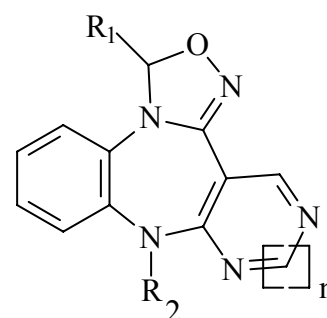
Nevirapine	R	R ₁	R ₂	R ₃	X
22a	CH ₃	H	H		H
22b	H	CH ₃	CH ₂ SC ₆ H ₅	C ₂ H ₅	Cl



23



24

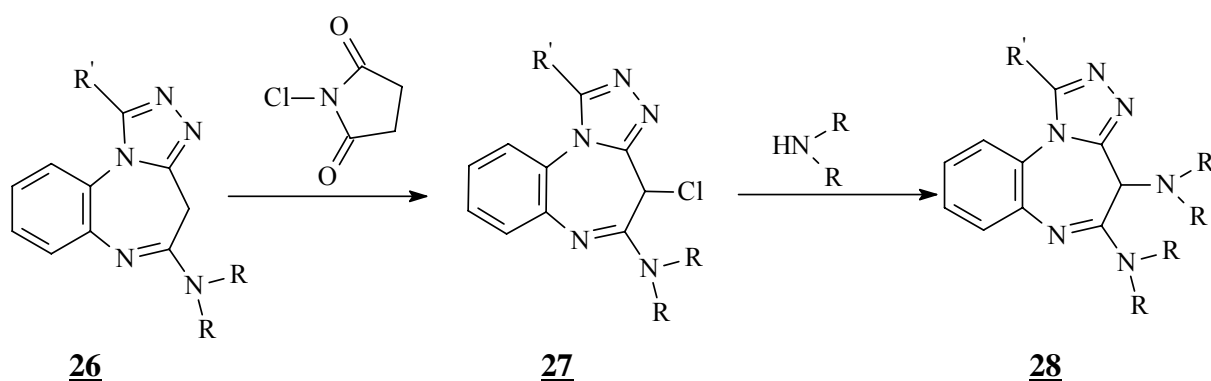


25

Par contre les analogues structuraux de la nevirapine, les composés **23**, **24**, et **25** dont le squelette est différent de la première ont montré un effet négatif de l'activité anti-HIV-1.

Le comportement biologique [2] de ces dérivés est attribué à la configuration électronique défavorable de leur motif pyrimido.

- Dans les molécules **27**, le substituant chlore abaisse l'activité analgésique de son précurseur **26** [3]



Composé	R'	N(R) ₂
26a , 28a	H	N(C ₂ H ₅) ₂
26b , 28b	H	N(C ₄ H ₅) ₂
26c , 28c	C ₆ H ₅	N(CH ₃) ₂

Il en est de même de l'introduction du groupement amino (dérivés **28**) qui diminue l'activité anti-inflammatoire pour **26c** ou l'activité analgésique pour **26a** et **26b**.

Par contre le remplacement du motif triazolo dans les dérivés **26** par le cycle imidazole produit des effets anti-pyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques remarquables.

De ces différents exemples, il ressort l'importance accordée aux modifications structurales des benzodiazépines aussi bien sur le plan chimique que biologique.

Partant de cette approche, nous avons envisagé dans un premier temps des réactions d'halogénéation par le N-bromo succinimide (NBS) ou le N-chloro succinimide (NCS) des structures décrite au chapitre I selon une technique décrite récemment [4].

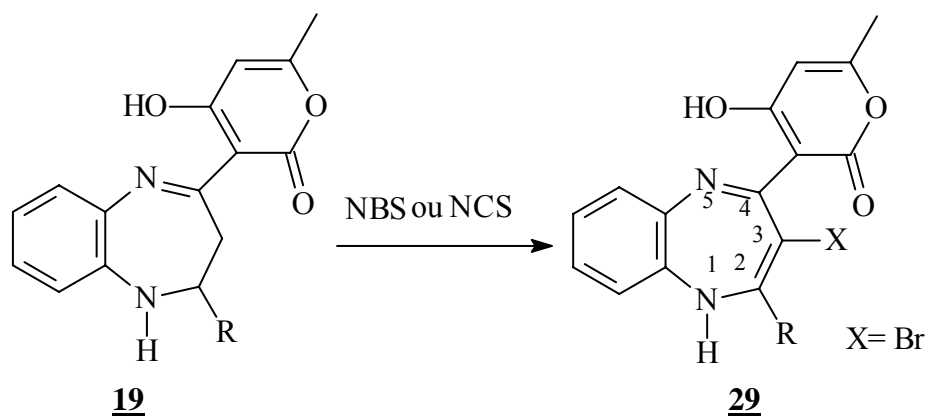


Schéma II.1

II.2)- Bromation des benzodiazépines 19 :

La benzodiazépine 29 a été facilement obtenue par réaction de composé 19 avec un excès de N-bromo succinimide dans CCl_4 chauffé à reflux durant 24h sous agitation et sous azote.

En ramenant le mélange réactionnel à la température ambiante, la suspension est filtrée. Le solide extrait au tétrachlorure de carbone est rincé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu cristallise dans l'éther pour donner un aspect blanc.

Tableau II.1 : Caractéristiques physiques des composés 29

Composé <u>29</u>	R	Rdt(%)	P.F(°C)	IR(Nujol) cm^{-1}
<u>29a</u>	C_6H_5	70	165	3500-2500, 3330, 1630
<u>29b</u>	p- ClC_6H_4	65	175	3400-2500, 3349, 1635
<u>29c</u>	p- BrC_6H_4	63	168	3460-2500, 3345, 1648
<u>29d</u>	p- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	60	200	3480-2500, 3355, 1640

II.2.1)- RMN ^1H :

L'étude du spectre RMN ^1H à 200MHz des dérivés 29 montre à chaque fois les signaux attendus pour la structure considérée. Nous relevons particulièrement :

- La disparition des deux signaux attribuables aux protons du CH_2 en position 3 et le proton du CH en position 2 dans la structure 19.

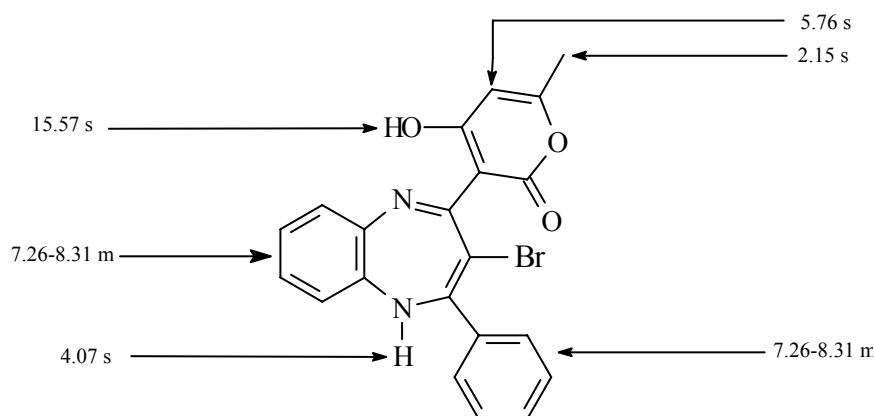


Schéma II.2

Les résultats spectroscopiques de RMN ^1H sont consignés dans le tableau II.2

Tableau II.2 : Caractéristiques spectrales RMN ^1H des dérivés 29.

Pdts <u>29</u>	R	RMN ^1H (CDCl ₃)/TMS
<u>29a</u>	C ₆ H ₅	2.15(s, 3H, CH ₃), 4.07(s, 1H, NH), 5.76(s, 1H, CH=C), 7.26-8.31(m, 9H, arom), 15.57(s, 1H, OH).
<u>29b</u>	p-ClC ₆ H ₄	2.14(s, 3H, CH ₃), 4.62(s, 1H, NH), 5.70(s, 1H, CH=C), 7.20-8.24(m, 8H, arom), 15.62(s, 1H, OH).
<u>29c</u>	p-BrC ₆ H ₅	2.18(s, 3H, CH ₃), 4.68(s, 1H, NH), 5.69(s, 1H, CH=C), 7.30-8.15(m, 8H, arom), 15.53(s, 1H, OH).
<u>29d</u>	p-CH ₃ C ₆ H ₅	2.12(s, 3H, CH ₃), 2.30(s, 3H, p-CH ₃ C ₆ H ₅), 4.75(s, 1H, NH), 5.73(s, 1H, CH=C), 6.80-7.30(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

II.2.2)- RMN ^{13}C :

L'analyse des spectres de RMN ^{13}C de ces composés est basée essentiellement sur les observations suivantes :

- la disparition de deux signaux attribuables aux carbones en position 2 et 3 dans les dérivés 19.
- l'apparition de deux signaux dus aux carbones quaternaires en position 2 et 3 dans les dérivés 29. Nous représentons le composé 29a à titre indicatif sur le schéma II.3.

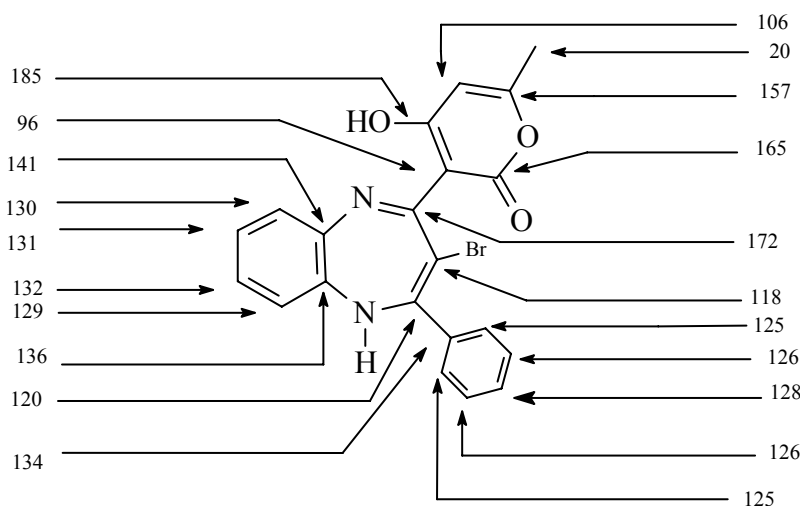


Schéma II.3

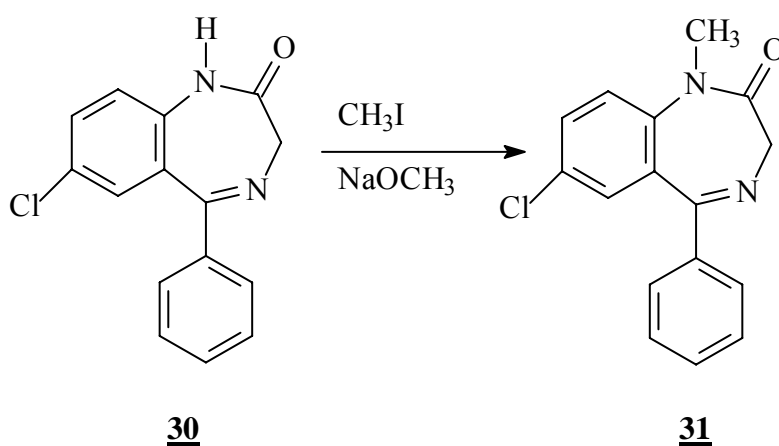
Mais les difficultés rencontrées aux cours de ces synthèses nous ont amené à infléchir nos efforts de synthèse vers des réactions d'alcoylation des dérivés 19 puisque le noyau

benzodiazépine dans lequel les atomes d'azote sont porteurs d'un groupement alcoyle est généralement connu pour son tropisme pour le système nerveux central [5-7].

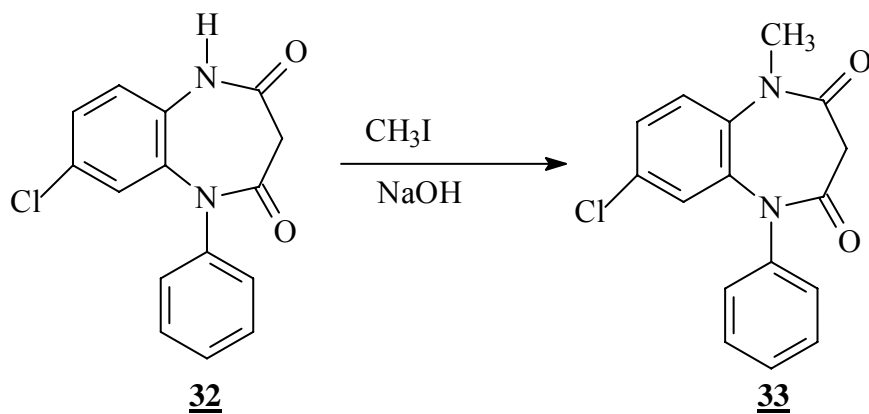
II.3)- Réactions d'alcoylation appliquées aux structures benzodiazépines 19.

Parmi les nombreuses possibilités de synthèse appliquées à ces structures, les réactions d'alkylations [8-10] ont particulièrement été développées. Ce choix a été souvent motivé par les propriétés pharmacologiques potentielles susceptibles d'être engendrées par de telles transformations

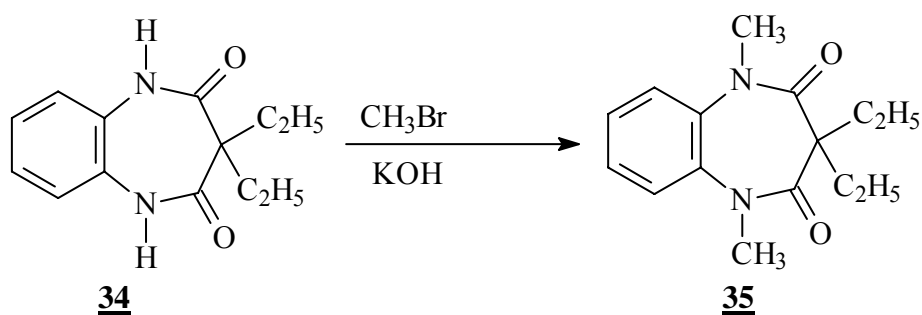
- L'accès au Valium* est possible par action de l'iodure de méthyle [11] sur la benzodiazépine 30



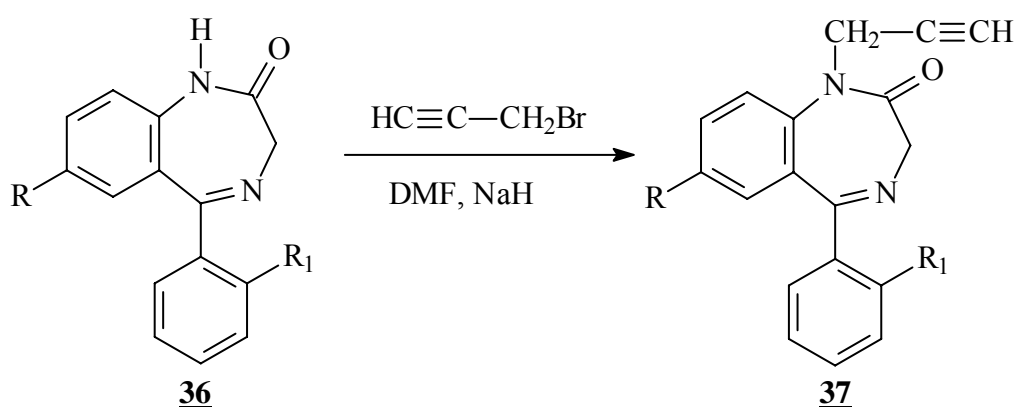
- La synthèse de l'urbanyl 33, connu pour son activité anxiolytique est obtenu par méthylation [12] de la benzodiazépine 32.



- Le composé 35 connu pour son activité analgésique est obtenu par dialkylation [13] de la benzodiazépine 34.

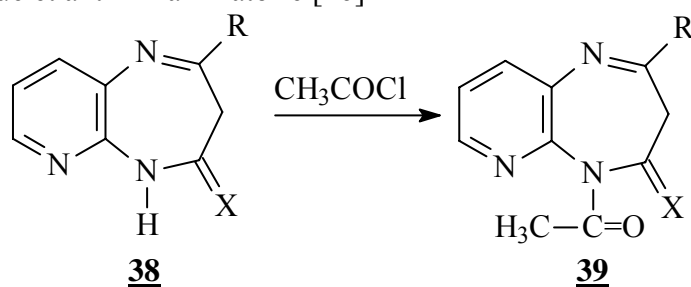


- L'alkylation des dérivés de type **36** par le bromure de propargyle dans le DMF, en présence de l'hydrure de sodium [14], conduit aux composé **37**. Ces composés agissent comme anti-convulsivants hypnotiques et sédatifs.



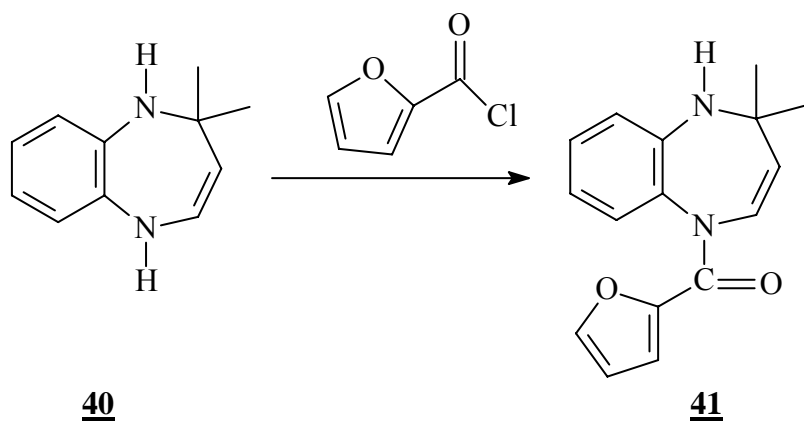
Généralement, les dérivés d'acylation des 1,5-benzodiazépines manifestent des propriétés psychotropes [5, 15].

- Les dérivés **39** obtenus par acylation des dérivés de type **38** manifestent une activité sédatif, anxiolytique et anti-inflammatoire [16]

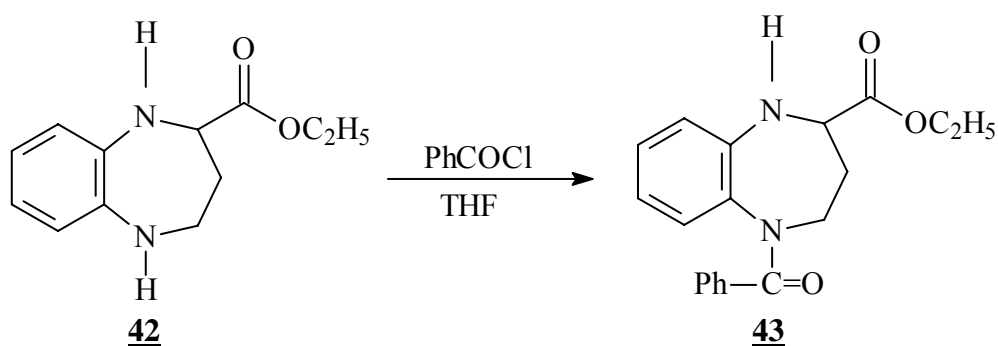


Leurs dérivés 7-oxo (X=O) agissent comme tranquillisants et anti-convulsivants [6].

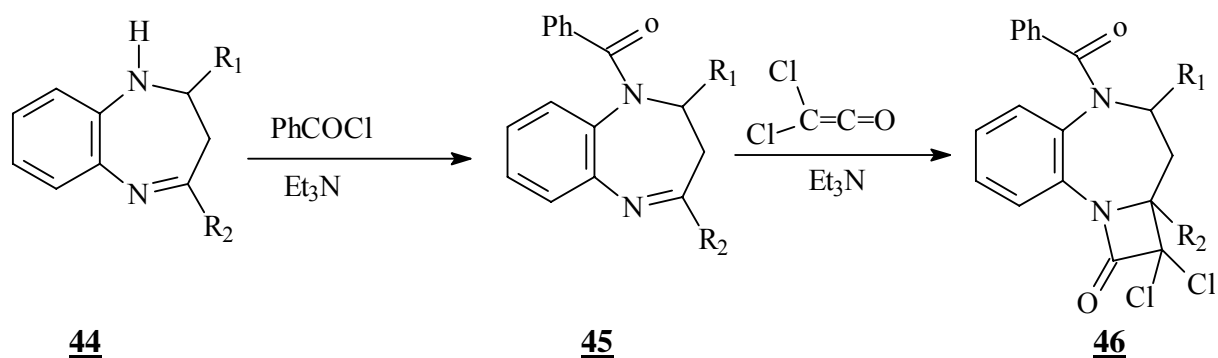
- Par ailleurs, la condensation du chlorure de furfural et du dérivé 1,5-benzodiazépine **40** conduit au dérivé **41** correspondant [17]. Ce dernier présente une importante activité anti-inflammatoire.



- L'acylation de la 1,5-benzodiazépine **42** par le chlorure de benzoyle, en présence de la triéthylamine [18] conduit au composé **43**. Ce composé est connu pour son activité analgésique et anti-convulsante.



- De même l'acylation de la benzodiazépine **44** par le chlorure de benzoyle en présence de la triéthylamine donne un seul dérivé de structure **45**. Ce dernier réagit avec le 2,2-dichlorocétène en présence de la triéthylamine [19] pour conduire à la structure **46**, qui possède d'intéressantes propriétés biologiques telles que : une activité antibactérienne, anti-inflammatoire et anti-ulcérate.



Les protocoles d'alkylation employés sont généralement de deux types :

1°) Les réactions se font dans un solvant organique en présence d'un catalyseur basique (NaH, NaOH, NaNH₂, NEt, pyridine) ou acide (H₂SO₄, HCl,.....) . Lorsque la réactivité des molécules en interaction est suffisante, l'utilisation d'un catalyseur n'est pas nécessaire.

2°) Alkylation en catalyse par transfert de phase (CTP) :

La catalyse par transfert de phase est actuellement une technique en expansion continue, elle trouve des applications dans presque tous les domaines de la synthèse organique.

Cette méthode utilise deux phases liquides non miscibles, une phase organique et une autre aqueuse, en présence d'un catalyseur jouant le rôle d'agent de transfert de phase.

- La Phase Organique.

Les solvants les plus employés pour ce type de réaction sont des solvants aprotiques tels que l'acétonitrile, le benzène, le toluène, le dichlorométhane, etc).

- La phase aqueuse.

Le milieu aqueux est une solution concentrée soit en sel (KI, KCN, KF,), soit en base. Dans ce dernier cas, on utilise généralement de la soude à 50% en poids par rapport à l'eau.

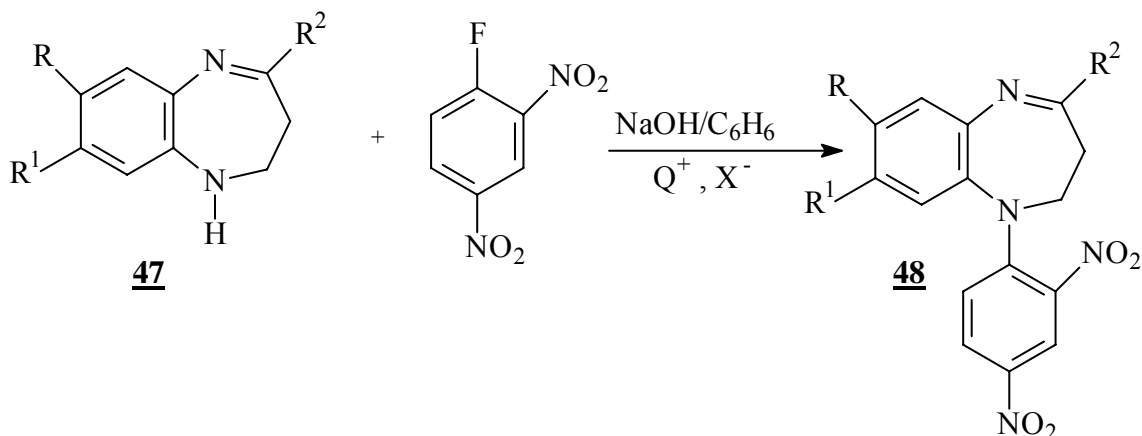
Parmi les catalyseurs utilisés, on citera les sels d'ammonium tels que le bromure de tétrabutylammonium (TBAB), l'hydrogène sulfate de tétrabutylammonium (TBAHSO₄) et le chlorure de triéthyl benzyl ammonium (TEBA).

La concentration en catalyseur varie de 1 à 10% en mole par rapport au substrat.

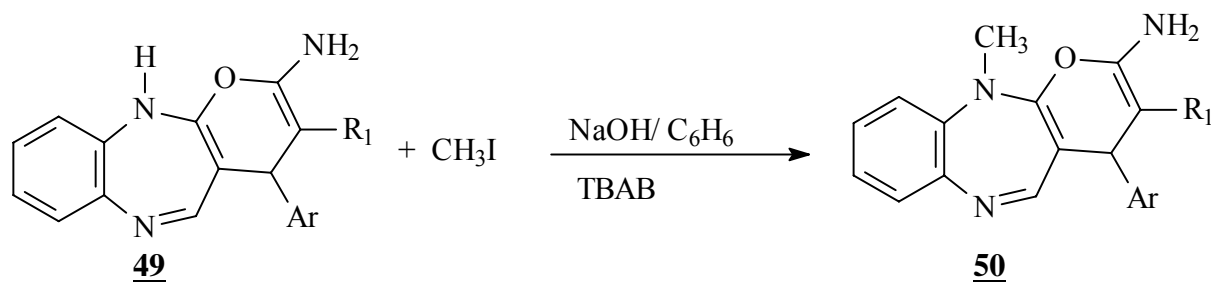
Cette technique présente le principal avantage d'être simple, facile à manipuler et conduit souvent à de bons rendements.

La littérature rapporte un certain nombre d'exemples de réactions d'alkylation des benzodiazépines en catalyse par transfert de phase.

L'alkylation d'une série de benzodiazépines de type **47** [20] conduit avec de bons rendements aux dérivés **48**

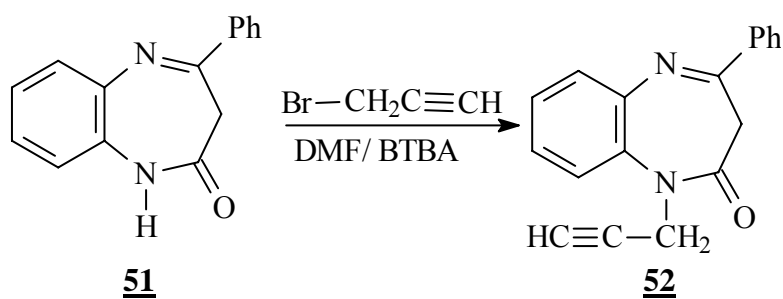


Le même type de réaction a été décrit dans le cas des dérivés **49** [21] en présence de (TBAB) et conduit aux dérivés **50**.



D'après cet exemple, ce type de réaction serait plus favorable à l'alkylation d'une amine secondaire.

La condensation du bromure de propargyle sur la 1,5-benzodiazépine **51** conduit à 90% de dérivé de monoalkylation **52** [22].



II.3.1)- Etude structurale des produits d'alcoylation.

L'alcoylation de la série de benzodiazépines [23] de structure **4** dont le caractère basique a fait l'objet d'une étude par spectrophotométrie (UV) [24] a permis de constater, que l'attaque de l'agent d'alcoylation est portée préférentiellement sur l'azote en position 5 si la réaction est réalisée dans l'éthanol en présence de RX [25] (voie a).

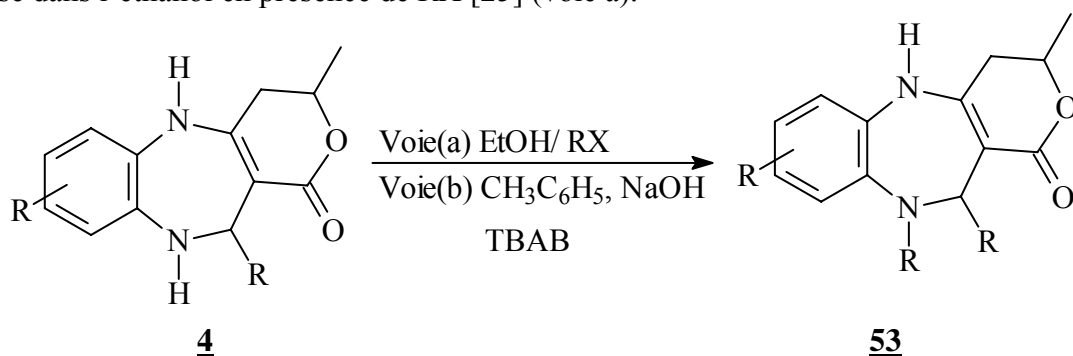


Schéma II.4

L'orientation de l'attaque n'est pas modifiée si on opère dans les conditions du transfert de phase utilisant le toluène comme solvant et NaOH (50%) en présence du bromure de tributylammonium comme catalyseur (voie b).

Les essais d'alkylations selon la première technique s'étant révélés infructueux, nous avons alkylé les dérivés **19** en catalyse par transfert de phase. Le procédé consiste à faire réagir à 60 °C, les benzodiazépines **19** avec un excès d'halogénure d'alkyle (iodure de méthyle et le bromure de propargyle), dans le toluène comme solvant, en présence de carbonate de potassium et d'une faible quantité de bromure de tétrabutylammonium (TBAB) 10% en mole par rapport au substrat.

Les réactions suivies par plaque , éluées avec le mélange hexane – acétone (3/2) durent généralement 24 heures. Après refroidissement, la couche organique est décantée. Le toluène est évaporé sous vide et le résidu obtenu est repris à l'éther de pétrole- éthanol 8/2. Les rendements sont entre 60 et 70%.

Les mêmes dérivés **19** seront ensuite soumis à des réactions d'acylation.

Les dérivés **19** sont caractérisés par plusieurs sites basiques, ils sont, de ce fait, susceptibles de suivre par réaction de monoalkoylation l'une des voies possibles correspondant à une N-alkoylation, une O-alkoylation ou à un mélange des deux schéma II.5.

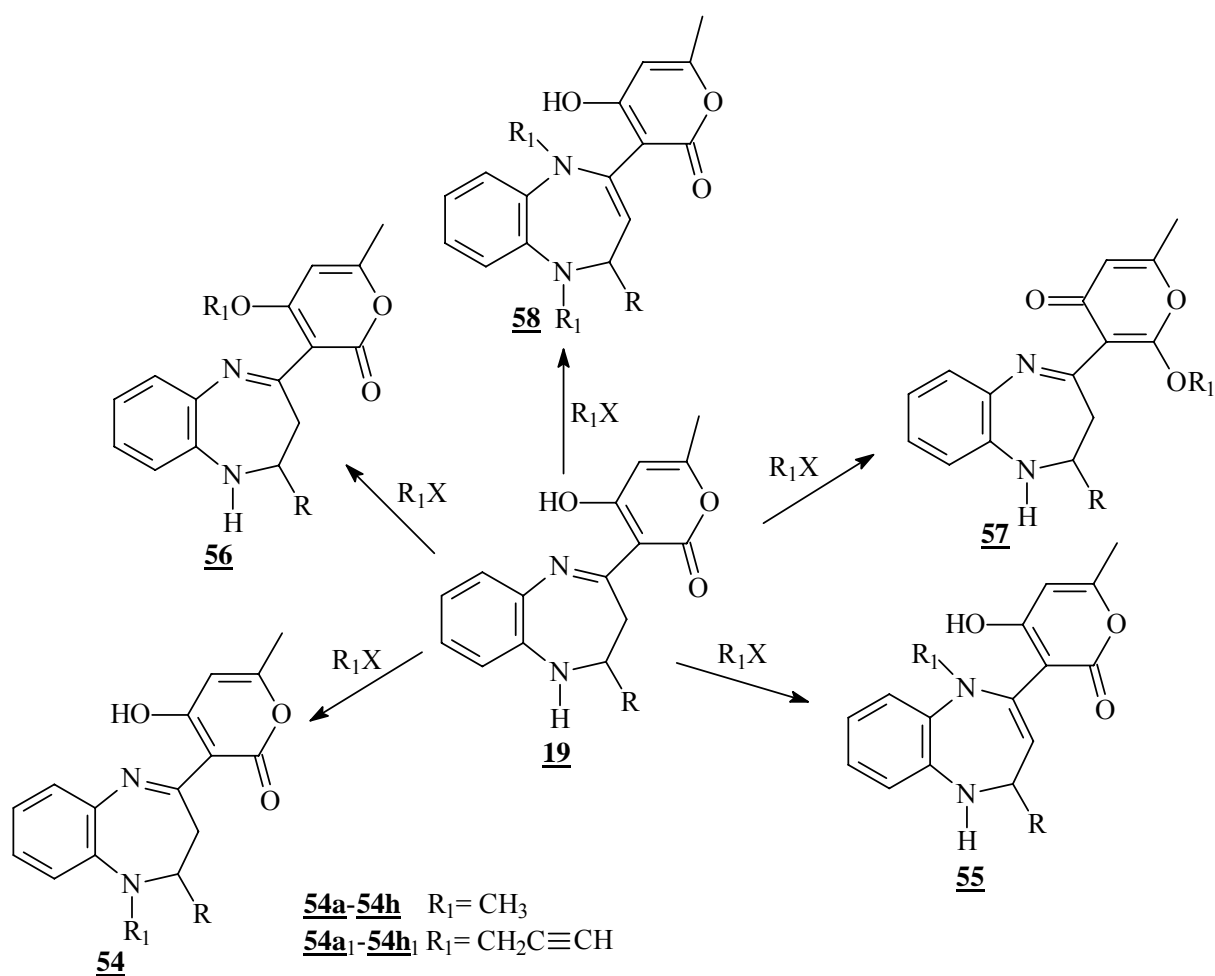


Schéma II.5

Les résultats obtenus révèlent que les dérivés formés dans tous les cas correspondent à des produits de monoalkylation. Nous avons constaté que les essais, d'obtention de dérivés de dialcoylation sont restés sans effet lorsqu'on opère avec un excès d'halogénure d'alkyle et en prolongeant le temps de réaction.

La structure de monoalcoylation a été confirmée sans ambiguïté par les résultats obtenus en I.R, RMN ¹H, RMN ¹³C, et spectrométrie de masse. Ces constatations nous permettent d'éliminer la structure **58** ou tout autre structure de dialcoylation simultanée sur l'azote et l'oxygène. Les caractéristiques physiques des composés **54** sont rassemblées dans le tableau II.3

Tableau II.3 : Caractéristiques physiques et Analyse centésimale des dérivés **54.**

Composé 54	R	R ¹	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
					%C		%H		%N		%Br		%Cl	
					Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr
54a	C ₆ H ₅	CH ₃	65	235	73.32	73.40	5.59	5.62	7.77	7.80	-	-	-	-
54b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		68	230	66.92	66.98	4.85	4.95	7.09	7.47	-	-	8.98	9.02
54c	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄		66	228	60.15	60.28	4.36	4.42	6.38	6.58	18.19	18.45	-	-
54d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄		70	220	73.78	73.87	5.92	6.02	7.48	7.65	-	-	-	-
54e	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄		62	265	71.67	71.83	4.97	5.08	10.90	11.03	-	-	-	-
54f	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄		69	250	70.20	70.35	5.36	5.55	7.44	7.64	-	-	-	-
54g	<i>o</i> -HOC ₆ H ₄		63	255	70.20	70.15	5.36	5.65	7.44	7.22	-	-	-	-
54h	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄		70	227	70.75	70.54	5.68	5.85	7.17	7.63	-	-	-	-

II.3.1.1)- Infrarouge :

Tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr montrent la disparition de la bande ν_{NH} pour les dérivés **54** habituellement observée entre 3320 et 3360cm⁻¹ dans la structure **19**. On signale que l'obtention des structures **56** et **57** de O-alkylation doit nécessairement être confirmée en infrarouge par la disparition des deux bandes ν_{OH} et $\nu_{\text{C=O}}$, or la présence de ces bandes aux environs de $\nu_{\text{OH}} = 3400\text{cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{C=O}} = 1630\text{cm}^{-1}$ permet d'éliminer la possibilité de former les dérivés **56** et **57**.

II.3.1.2)- RMN ¹H :

Les données des spectres RMN ¹H dans CDCl₃ à 300MHz du composé **54a** indique :

- La présence des signaux attribuables aux protons du CH₂ à environ 2.90 et 4.23 ppm permet d'éliminer la structure **55** du schéma II.5.
- L'absence du proton N-H habituellement observé à 5.19ppm, et l'apparition d'un singulet à environ 2.60ppm attribuable aux protons du CH₃.

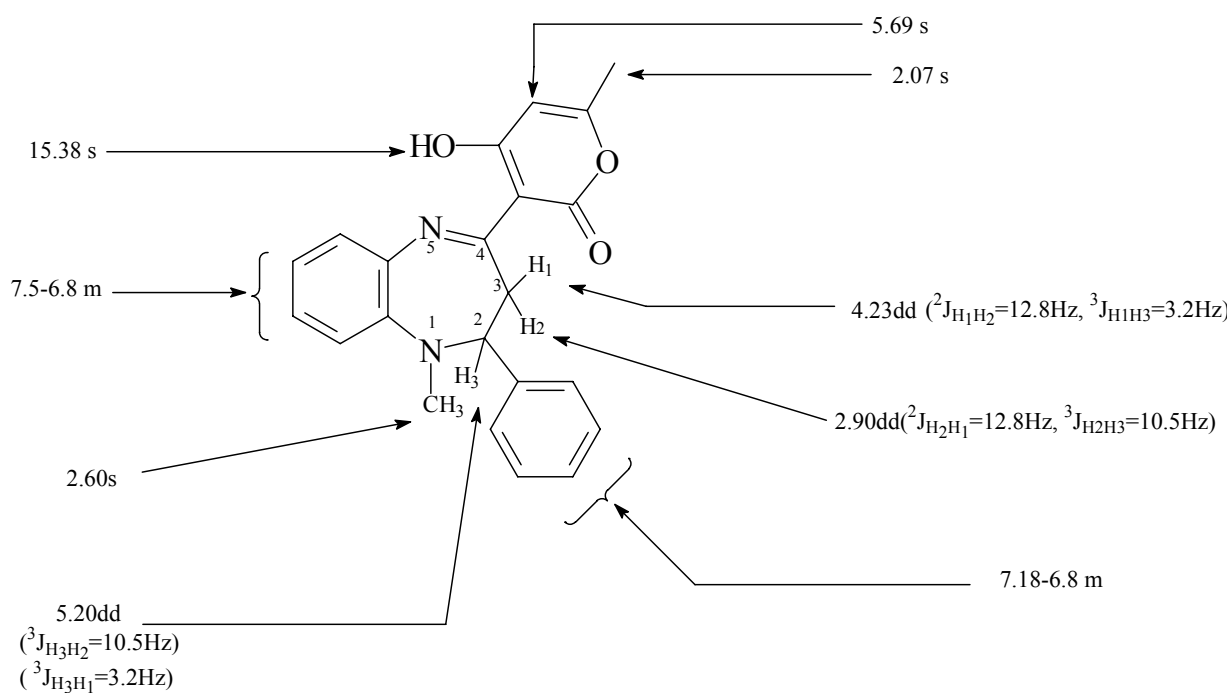


Schéma II.6

Les caractéristiques spectrales IR et RMN ¹H du composé **54** sont rassemblées dans le tableau II.4 :

Tableau II.4 : Caractéristiques spectrales IR et RMN ¹H du composé 54

Composé <u>54</u>	IR(KBr)cm ⁻¹		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)
	ν _{C=O}	ν _{OH}	
<u>54b</u>	1635	3500	2.15(s, 3H, CH ₃), 2.65(s, 3H, N-CH ₃), 3.03(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH ₂), 4.15(dd, 1H, J=12.8, 3.1, CH ₂), 5.23(dd, 1H, J=10.5, 3.1, p-ClC ₆ H ₄ CH), 5.95(s, 1H, CH=C), 6.80-7.35(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH)
<u>54c</u>	1638	3445	2.14(s, 3H, CH ₃), 2.60(s, 3H, N-CH ₃), 3.06(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH ₂), 4.10(dd, 1H, J=12.8, 3.1, CH ₂), 5.24(dd, 1H, J=10.5, 3.1, p-BrC ₆ H ₄ CH), 5.80(s, 1H, CH=C), 6.92-7.65(m, 8H, arom), 15.42(s, 1H, OH)
<u>54d</u>	1643	3450	2.09(s, 3H, CH ₃), 2.55(s, 3H, N-CH ₃), 2.28(s, 3H, p-CH ₃), 2.81(dd, 1H, J=12,6, 11.0, CH ₂), 4.25(dd, 1H, J=12.6, 3.2, CH ₂), 5.18(dd, 1H, J=11.0, 3.2, p-CH ₃ C ₆ H ₄ CH), 5.75(s, 1H, CH=C), 6.71-7.35(m, 8H, arom), 15.40(s, 1H, OH)
<u>54e</u>	1648	3500	2.18(s, 3H, CH ₃), 2.70(s, 3H, N-CH ₃), 3.25(dd, 1H, J=12,6, 10.0, CH ₂), 4.01(dd, 1H, J=12.6, 3.6, CH ₂), 5.45(dd, 1H, J=10.0, 3.6, p-NCC ₆ H ₄ CH), 6.02(s, 1H, CH=C), 6.85-7.45(m, 4H, arom), 7.42(d, 2H, J=8.2, C ₆ H ₄), 7.56(d, 2H, J=8.2, C ₆ H ₄) 15.58(s, 1H, OH)
<u>54f</u>	1650	3426	2.14(s, 3H, CH ₃), 2.60(s, 3H, N-CH ₃), 3.28(dd, 1H, J=12,5, 9.0, CH ₂), 3.98(dd, 1H, J=12.5, 3.4, CH ₂), 5.07(dd, 1H, J=9.0, p-HOC ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.63-7.35(m, 8H, arom), 9.40(s, 1H, OH), 15.54(s, 1H, OH)
<u>54g</u>	1645	3470	2.18(s, 3H, CH ₃), 2.68(s, 3H, N-CH ₃), 3.56(dd, 1H, J=12,6, 9.4, CH ₂), 3.80(dd, 1H, J=12.6, 2.8, CH ₂), 5.20(dd, 1H, J=9.4, 2.8, o-HOC ₆ H ₄ CH), 5.62(s, 1H, CH=C), 6.54-7.18(m, 8H, arom), 9.51(s, 1H, OH), 15.53(s, 1H, OH)
<u>54h</u>	1643	3475	2.13(s, 3H, CH ₃), 2.73(s, 3H, N-CH ₃) 3.00(dd, 1H, J=12,2, 10.5, CH ₂), 3.85(s, 3H, OCH ₃), 4.32(dd, 1H, J=12.2, 3.3, CH ₂), 5.30(dd, 1H, J=10.5, 3.3, p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH), 6.01(s, 1H, CH=C), 6.78-7.42(m, 8H, arom), 15.55(s, 1H, OH)

II.3.1.3)- RMN ^{13}C :

L'analyse RMN ^{13}C réalisée dans les conditions précédentes par la méthode J modulé, confirme la structure **54** par l'apparition du signal à 39ppm correspondant au N-CH₃. Il est donc clair que la structure est compatible avec la fixation du groupe méthyle sur le N-H schéma II.7.

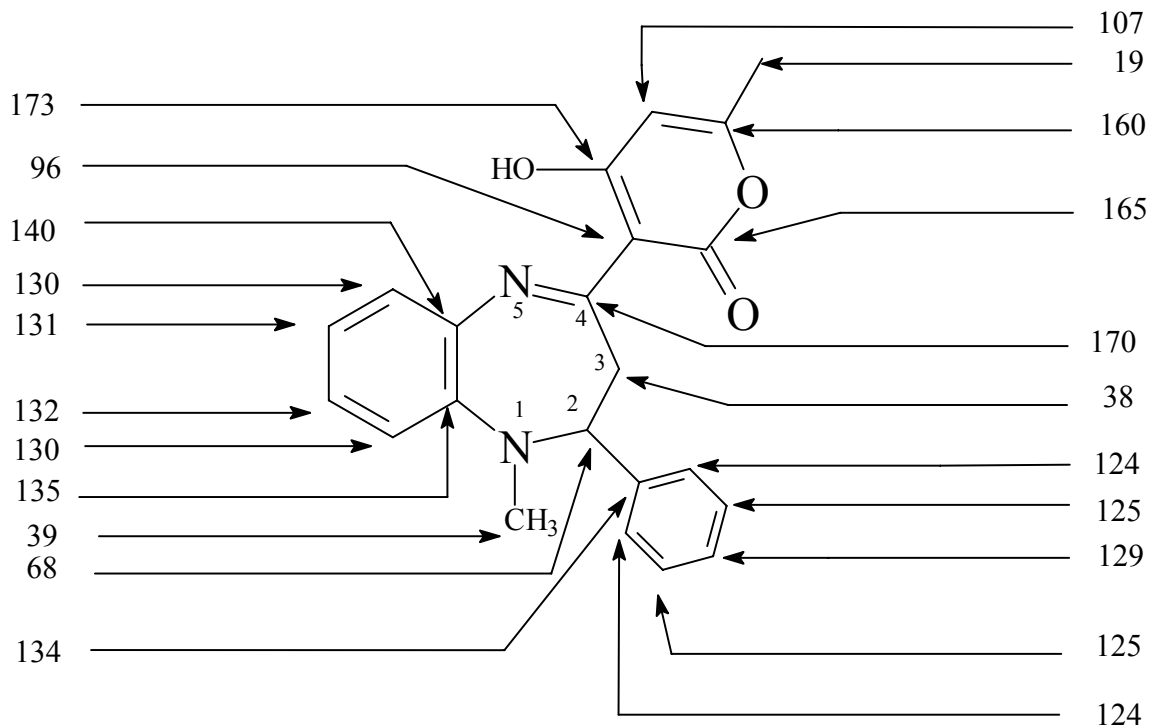


Schéma II.7

II.3.1.4)- Spectrométrie de Masse :

La structure de monométhylation a été confirmée sans ambiguïté par la présence de l'ion moléculaire $m/z = 360$ et de l'ion fragment à $m/z = 345$, issu de l'expulsion de CH₃ sur l'azote. En effet l'ion moléculaire subit en particulier quatre types de fragmentations.

- Perte du radical méthyl de la pyrone, suivie d'une élimination d'un radical méthyl sur l'azote
- Élimination d'une molécule de CO₂.
- Perte du radical phényle en 2 suivie de la perte d'un radical méthyl sur l'azote.
- Perte du radical pyrone en position 4, suivie d'une élimination d'acétylène, et formation de l'ion benzimidazole.

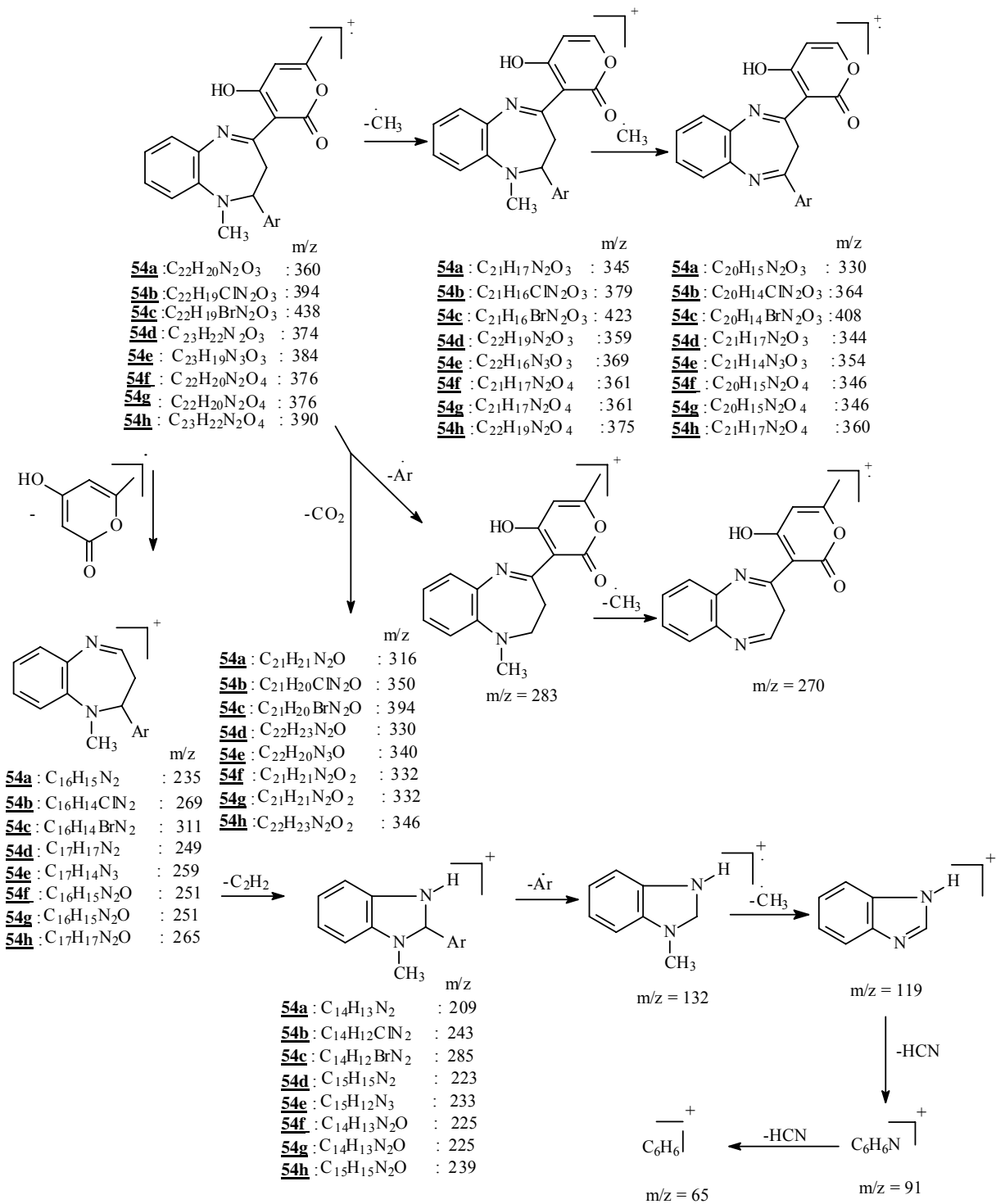


Schéma II.8

II.3.2)- Extension de la réaction par C.T.P. :

Nous avons utilisé le bromure de propargyle comme réactif dans le but d'étendre la réaction à d'autres types de réactifs.

Les caractéristiques physiques des composés synthétisés sont regroupées dans le tableau II.5

Tableau II.5 : Caractéristiques physiques des composés 54.

Composé <u>54</u>	R	R ¹	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
					%C		%H		%N		%Br		%Cl	
					Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr
<u>54a</u> ₁	C ₆ H ₅	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \\ \text{C} \\ \\ \text{CH} \end{array}$	65	230	74.98	75.01	5.24	5.30	7.27	7.35	-	-	-	-
<u>54b</u> ₁	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		67	225	68.82	68.91	4.57	4.76	6.69	7.83	-	-	8.46	8.87
<u>54c</u> ₁	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄		69	228	62.22	62.58	4.13	4.48	6.05	6.45	17.25	17.78	-	-
<u>54d</u> ₁	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄		70	220	75.36	75.87	5.57	6.01	7.03	7.45	-	-	-	-
<u>54e</u> ₁	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄		60	245	73.34	73.95	4.68	4.87	10.26	10.65	-	-	-	-
<u>54f</u> ₁	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄		62	218	71.99	72.11	5.03	5.57	7.00	7.30	-	-	-	-
<u>54g</u> ₁	<i>o</i> -HOC ₆ H ₄		58	224	71.99	72.48	5.03	5.70	7.00	7.45	-	-	-	-
<u>54h</u> ₁	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄		83	228	72.45	72.55	5.35	5.43	6.76	6.80	-	-	-	-

II.3.2.1)- Infra-rouge :

Tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr montrent la disparition de la bande ν_{NH} habituellement observé entre 3320 et 3360cm⁻¹ et l'apparition d'une bande à environ 2100cm⁻¹ attribuable au C≡C.

II.3.2.2)- RMN ¹H :

Les spectres ont été relevés à 300MHz dans CDCl₃. Les données confirment la structure **54** par l'absence du proton N-H habituellement observé à 5.19 ppm, et l'apparition de deux singulets l'un à environ 4.60 ppm et l'autre à 3.20 ppm attribuables respectivement au CH₂ et au HC≡C du groupement propargyl. Les données représentant les différents éléments structuraux sont réunis dans le tableau II.6.

Tableau II.6 : Analyses IR(ν_{cm-1}) et RMN ¹H (δ ppm) des dérivés **54.**

Composé 54	IR(KBr)cm ⁻¹		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)
	$\nu_{C=O}$	ν_{OH}	
54a₁	1635	3500	2.10(s, 3H, CH ₃), 2.94(dd, 1H, J= 12.4, CH ₂), 4.23(dd, 1H, J=12,4, 9.8, CH ₂), 5.24(dd, 1H, J=9.8, 3.3, C ₆ H ₄ CH), 4.66(s, 2H, CH ₂), 3.23(s, 1H, HC≡C), 5.67(s, 1H, CH=C), 6.85-7.35(m, 9H, arom), 15.55(s, 1H, OH)
54b₁	1638	3445	2.12(s, 3H, CH ₃), 2.92(dd, 1H, J= 12.0, CH ₂), 4.20(dd, 1H, J=12,0, 10.3, CH ₂), 5.20(dd, 1H, J=10.3, 3.0, p-ClC ₆ H ₄ CH), 4.60(s, 2H, CH ₂), 3.25(s, 1H, HC≡C), 5.69(s, 1H, CH=C), 6.80-7.40(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH)
54c₁	1645	3455	2.15(s, 3H, CH ₃), 2.97(dd, 1H, J= 12.5, CH ₂), 4.23(dd, 1H, J=12,5, 10.7, CH ₂), 5.21(dd, 1H, J=10.7, 3.4, p-BrC ₆ H ₄ CH), 4.63(s, 2H, CH ₂), 3.27(s, 1H, HC≡C), 5.71(s, 1H, CH=C), 6.84-7.45(m, 8H, arom), 15.53(s, 1H, OH).
54d₁	1650	3500	2.12(s, 3H, CH ₃), 2.30(s, 3H, p-CH ₃), 2.90(dd, 1H, J= 12.4, CH ₂), 4.25(dd, 1H, J=12,7, 10.5, CH ₂), 5.20(dd, 1H, J=10.5, 3.6, p-CH ₃ C ₆ H ₄ CH), 4.64(s, 2H, CH ₂), 3.25(s, 1H, HC≡C), 5.74(s, 1H, CH=C), 6.75-7.30(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).
54e₁	1648	3430	2.17(s, 3H, CH ₃), 2.96(dd, 1H, J= 12.7, CH ₂), 4.25(dd, 1H, J=12,7, 10.2, CH ₂), 5.24(dd, 1H, J=10.2, 3.6, p-NCC ₆ H ₄ CH), 4.65(s, 2H, CH ₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.75(s, 1H, CH=C), 7.48(d, 2H, J= 8.7, C ₆ H ₄), 7.62(d, 2H, J= 8.7 C ₆ H ₄), 6.83-7.41(m, 4H, arom), 15.54(s, 1H, OH)
54f₁	1653	3470	2.15(s, 3H, CH ₃), 2.98(dd, 1H, J= 12.8, CH ₂), 4.28(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH ₂), 5.21(dd, 1H, J=10.5, 3.3, p-HOC ₆ H ₄ CH), 4.66(s, 2H, CH ₂), 3.30(s, 1H, HC≡C), 5.70(s, 1H, CH=C), 9.53(s, 1H, p-OH), 15.53(s, 1H, OH).
54g₁	1643	3465	2.18(s, 3H, CH ₃), 2.30(dd, 1H, J= 12.4, CH ₂), 4.26(dd, 1H, J=12,4, 10.2, CH ₂), 5.20(dd, 1H, J=10.2, 3.5, o-HOC ₆ H ₄ CH), 4.61(s, 2H, CH ₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.74(s, 1H, CH=C), 9.58(s, 1H, o-OH), 15.52(s, 1H, OH).
54h₁	1638	3470	2.19(s, 3H, CH ₃), 3.85(s, 3H, p-OCH ₃), 2.99(dd, 1H, J= 12.5, CH ₂), 4.34(dd, 1H, J=12,5, 10.8, CH ₂), 5.27(dd, 1H, J=10.8, 3.6, p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH), 4.66(s, 2H, CH ₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.80(s, 1H, CH=C), 6.90-7.60(m, 8H, arom), 15.49(s, 1H, OH).

II.3.2.3)- RMN ^{13}C :

Le spectre RMN ^{13}C a été enregistré pour **54a₁** en J modulé. Les déplacements chimiques montrent la présence des pics à 38, 79, 74 ppm correspondant respectivement aux carbones $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{CH}$ du groupement propargylique schéma II.9.

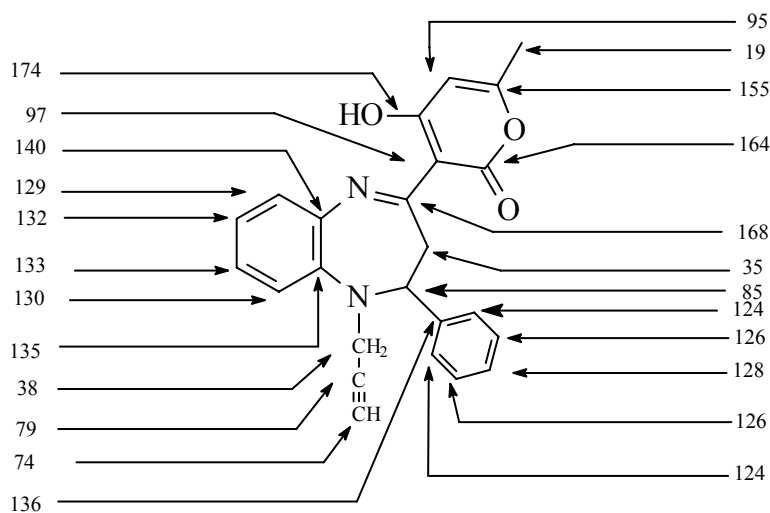


Schéma II.9

II.3.3)- Mécanisme réactionnel :

A la lumière des résultats obtenus, nous proposons le mécanisme réactionnel donné par le schéma II.10.

En milieu basique fort (NaOH 50%), la nucléophilie de l'azote en position 1 est suffisante pour permettre la substitution préférentielle sur ce site. Car la mobilité de l'hydrogène sur N_1 est à l'origine de la formation de N_1^- plus facilement alkylable dans ces conditions.

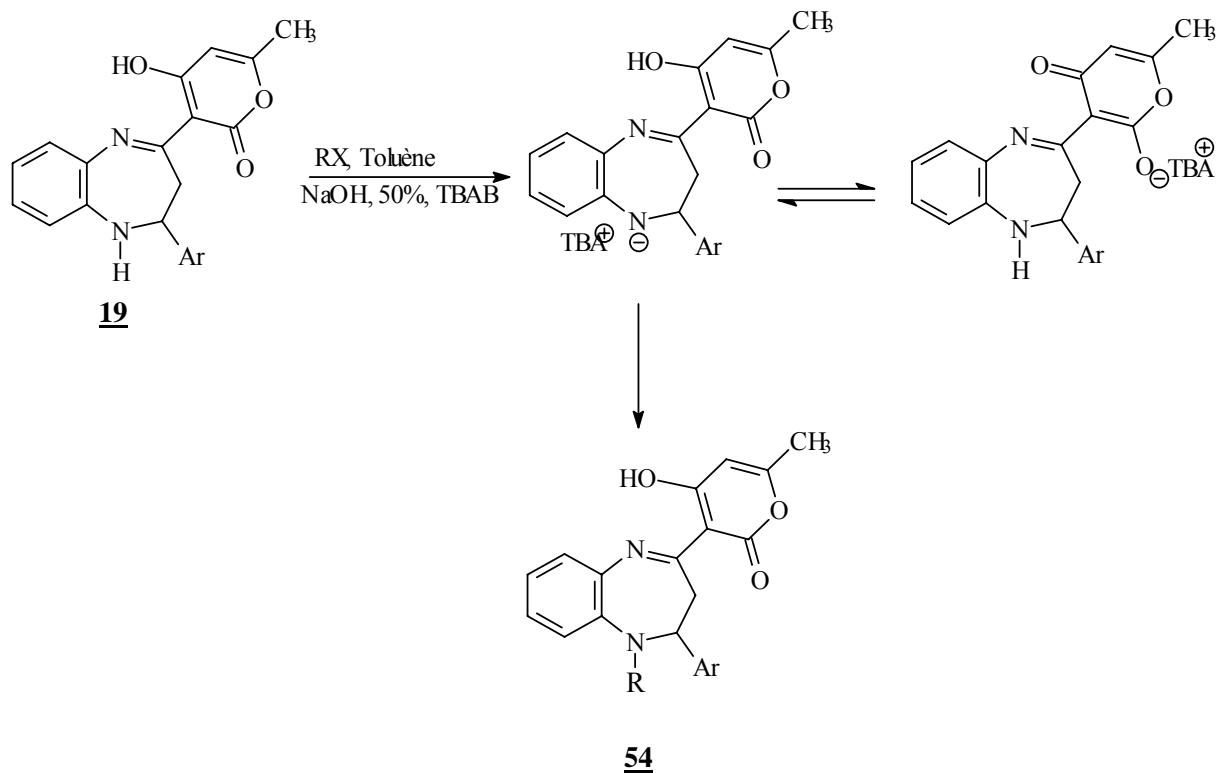


Schéma II.10

II.4)- Réaction d'acylation.

Nous avons examiné les possibilités de réactions d'acylation des dérivés **19**. Après plusieurs essais nous avons retenu de les conduire dans l'acétonitrile avec la triéthylamine ou la pyridine comme catalyseur.

Ces mêmes réactions menées avec un excès d'agent d'acylation et en l'absence de catalyseur et de solvant conduit au même dérivé mais avec des rendements plus faibles. Cette diminution de rendements pourrait s'expliquer par la formation de dérivés diacylés, qui seront éliminés lors de la recristallisation des composés **59**.

Par analogie avec les halogénures d'alkyles, les agents acylants pourraient aussi conduire à différents composés dont la structure est représentée schéma II.11.

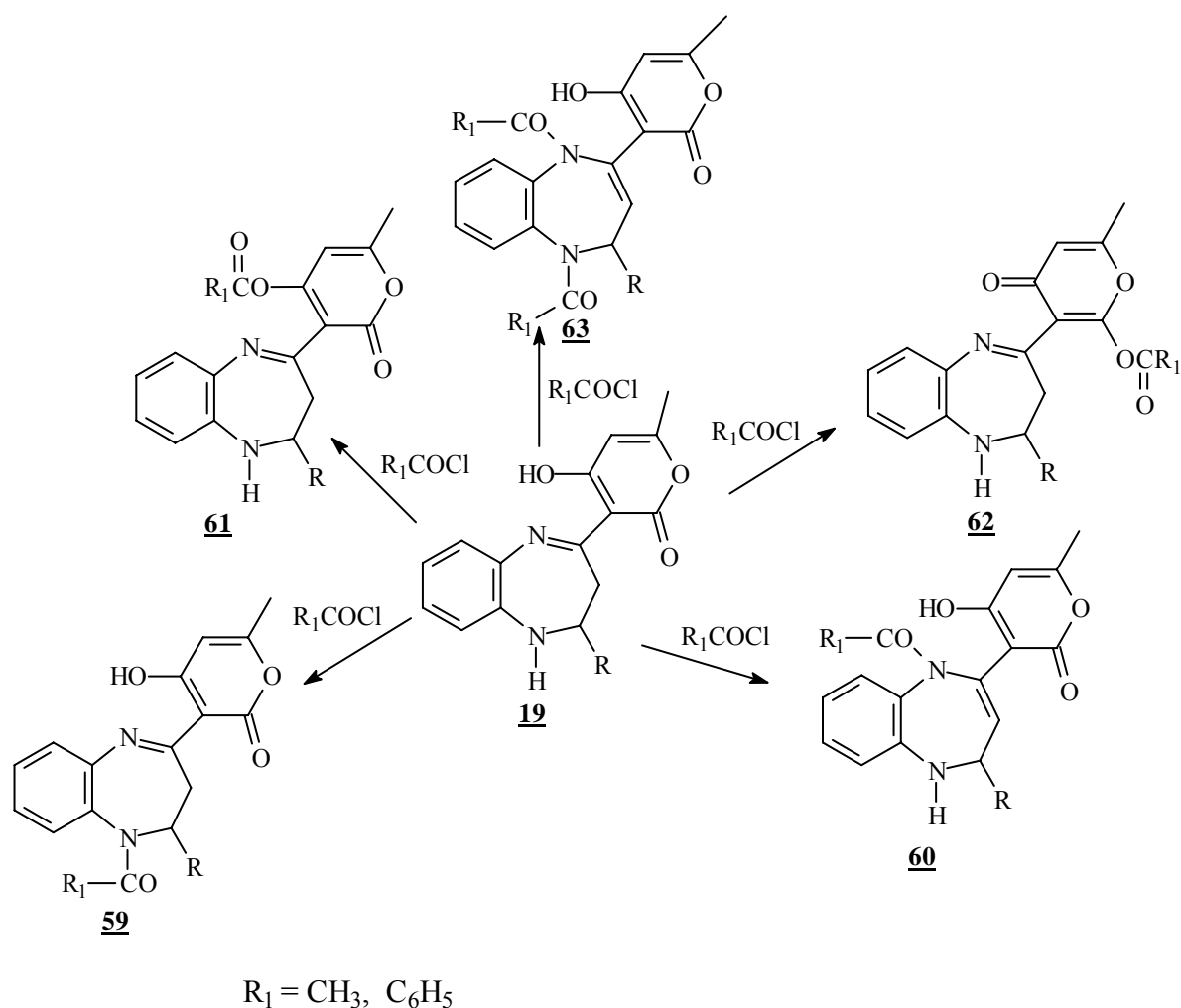


Schéma II.11

Les différentes études spectrales ont aussi permis d'exclure pour ce cas les dérivés de diacylation. On obtient dans chaque cas un seul produit de monoacylation.

Les spectres I.R montrent particulièrement pour chaque dérivé deux bandes d'absorption à environ 1670 cm^{-1} et 1630 cm^{-1} attribuables respectivement à la fréquence de vibration $\nu_{\text{C=O}}$ des groupements N-COCH₃ et le cycle pyrone en position 4 et la disparition de toute bande d'absorption du N-H.

Une bande large à environ 3500 cm^{-1} attribuable au OH du cycle pyrone est en faveur des formes N-acylées à savoir la structure **59** ou **60**.

Par contre en RMN ¹H la présence des signaux attribuables aux protons du CH₂ permet d'éliminer la structure **60**.

II.4.1)- Etude structurale des produits d'acylation.

L'action du chlorure d'acétyle sur les composés **19** conduit à de très bons rendements en dérivés de N-acylation. Les caractéristiques physiques sont données par le tableau II.7

Tableau II.7 : Caractéristiques physiques des composés 59

Composé 59	R	R ₁	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
					%C		%H		%N		%Br		%Cl	
					Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr	Calc	tr
59a	C ₆ H ₅	CH ₃	75	225	71.12	71.22	5.19	5.28	7.21	7.35	-	-	-	-
59b	<i>p</i> -ClC ₆ H ₄		64	210	65.32	65.40	4.52	4.61	6.62	6.70	-	-	8.38	8.50
59c	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄		70	220	59.11	59.25	4.09	4.15	5.99	6.08	17.09	17.15	-	-
59d	<i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄		77	235	71.62	71.75	5.51	5.59	6.96	7.11	-	-	-	-
59e	<i>p</i> -NCC ₆ H ₄		65	245	69.72	70.04	4.63	4.85	10.16	10.74	-	-	-	-
59f	<i>p</i> -HOC ₆ H ₄		74	230	68.31	68.75	4.98	5.17	6.93	7.11	-	-	-	-
59g	<i>o</i> -HOC ₆ H ₄		63	225	68.31	68.98	4.98	5.11	6.93	7.09	-	-	-	-
59h	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄		80	228	68.88	68.91	5.29	5.35	6.69	6.72	-	-	-	-

II.4.2)- RMN ¹H :

Les spectres ont été relevés à 300MHz dans CDCl₃. L'ensemble des données représentant les différents éléments structuraux sont réunis dans le tableau II.8 .

L'effet de NCOCH₃ se traduit sur le déplacement chimique du H₃ (δ= 5.85 ppm) dans le dérivé **59a** relativement au H₃ (δ= 5.19 ppm) dans le dérivé **19a** .

Cette observation montre l'effet marqué de C=O sur le proton H₃ voisin. Ce déplacement serait par conséquent en faveur de la forme **59a**. Les différents déplacements chimiques du composé **59a** sont rapportés dans le schéma II.12, à titre représentatif.

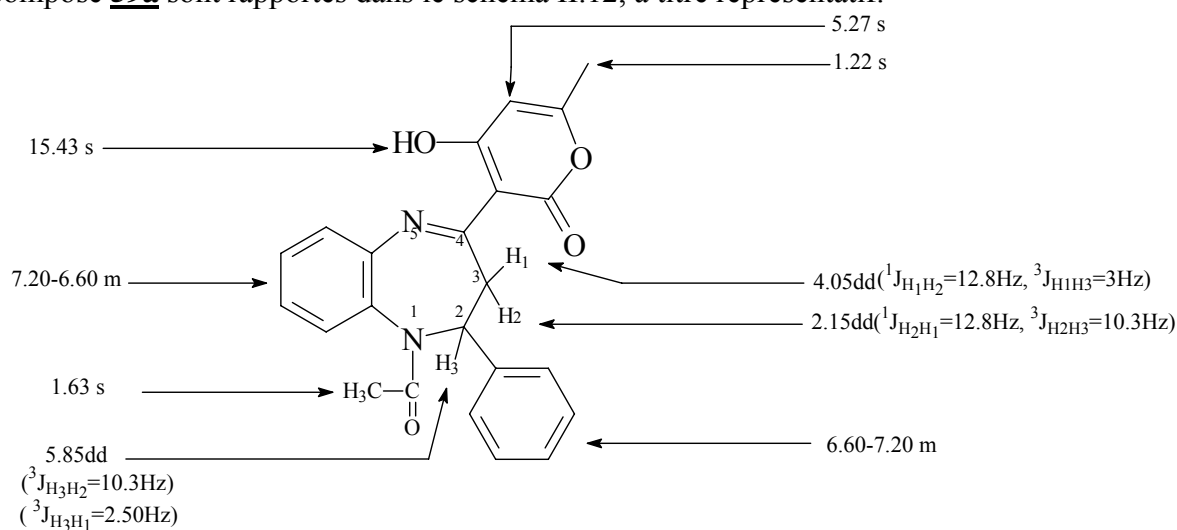


Schéma II.12

Tableau II.8 : Résultats spectroscopiques IR et RMN ¹H des composés 59.

Composé <u>59</u>	IR(KBr)cm ⁻¹		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)
	ν _{C=O}	ν _{OH}	
<u>59b</u>	1635 1665	3500	2.11(s, 3H, CH ₃), 2.68(s, 3H, NCOCH ₃), 3.73(dd, 1H, J=12.6, 10.3, CH ₂), 4.60(dd, 1H, J=12.6, 3.3, CH ₂), 6.73(dd, 1H, J=10.3, 3.3, p-ClC ₆ H ₄ CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 7.06-8.15(m, 8H, arom), 15.68(s, 1H, OH)
<u>59c</u>	1648 1670	3450	2.01(s, 3H, CH ₃), 2.20(s, 3H, NCOCH ₃), 2.70(dd, 1H, J=12.5, 9.8, CH ₂), 4.54(dd, 1H, J=12.5, 3.2, CH ₂), 6.30(dd, 1H, J=9.8, 3.2, p-BrC ₆ H ₄ CH), 5.82(s, 1H, CH=C), 7.24-8.20(m, 8H, arom), 15.70(s, 1H, OH)
<u>59d</u>	1650 1685	3458	1.78(s, 3H, CH ₃), 2.20(s, 3H, NCOCH ₃), 2.35(s, 3H, p-CH ₃), 2.76(dd, 1H, J=12.3, 10.4, CH ₂), 4.60(dd, 1H, J=12.3, 3.2, CH ₂), 6.45(dd, 1H, J=10.4, 3.2, p-CH ₃ C ₆ H ₄ CH), 5.75(s, 1H, CH=C), 7.21-8.25(m, 8H, arom), 15.57(s, 1H, OH)
<u>59e</u>	1655 1680	3500	2.08(s, 3H, CH ₃), 2.69(s, 3H, NCOCH ₃), 3.30(dd, 1H, J=12.8, 9.90, CH ₂), 4.65(dd, 1H, J=12.8, 3.4, CH ₂), 6.58(dd, 1H, J=9.90, 3.4, p-NCC ₆ H ₄ CH), 5.70(s, 1H, CH=C), 6.90-7.50(m, 4H, arom), 7.52(d, 2H, J=8.5, C ₆ H ₄), 7.62(d, 2H, J=8.5, C ₆ H ₄) 15.54(s, 1H, OH)
<u>59f</u>	1635 1690	3445	2.11(s, 3H, CH ₃), 2.35(s, 3H, NCOCH ₃), 2.75(dd, 1H, J=12.6, 9.6, CH ₂), 4.58(dd, 1H, J=12.6, 3.5, CH ₂), 6.50(dd, 1H, J=9.6, 3.5, p-HOC ₆ H ₄ CH), 5.65(s, 1H, CH=C), 6.70-7.40(m, 8H, arom), 9.35(s, 1H, OH), 15.50(s, 1H, OH)
<u>59g</u>	1638 1702	3475	2.09(s, 3H, CH ₃), 2.28(s, 3H, NCOCH ₃), 2.80(dd, 1H, J=12.8, 9.4, CH ₂), 4.50(dd, 1H, J=12.8, 2.8, CH ₂), 6.58(dd, 1H, J=9.4, 2.8, o-HOC ₆ H ₄ CH), 5.60(s, 1H, CH=C), 6.75-7.58(m, 8H, arom), 9.45(s, 1H, OH), 15.58(s, 1H, OH)
<u>59h</u>	1643 1678	3465	1.77(s, 3H, CH ₃), 2.25(s, 3H, NCOCH ₃) 2.70(dd, 1H, J=12.6, 9.8, CH ₂), 3.85(s, 3H, p-CH ₃ OC ₆ H ₅), 4.55(dd, 1H, J=12.6, 3.3, CH ₂), 6.40(dd, 1H, J=9.8, 3.3, p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 7.23-8.04(m, 8H, arom), 15.61(s, 1H, OH)

II.4.3)- RMN ¹³C :

L'examen des spectres de RMN ¹³C a permis de confirmer la structure **59** par la présence des pics à environ 23, 162 ppm correspondant respectivement aux carbones CH₃CO du groupement acétyle. Les valeurs des déplacements chimiques de chaque atome de carbone du dérivé **59a** sont regroupées dans le schéma II.13

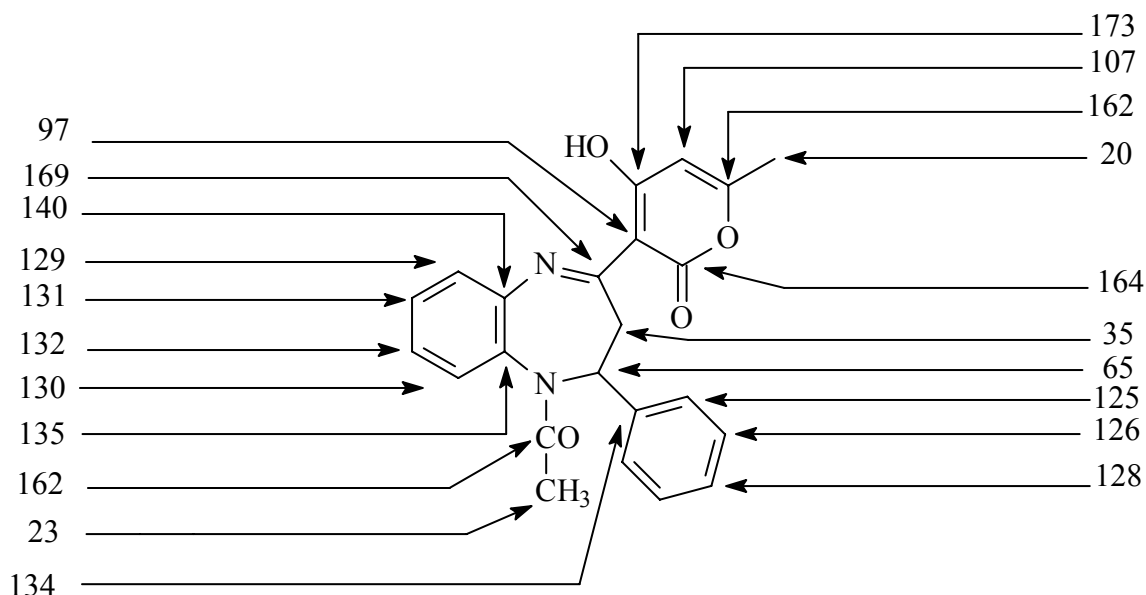


Schéma II.13

II.4.4)-Spectrométrie de masse :

La spectrométrie de masse confirme la pureté du produit de monoacylation. Le pic moléculaire est à $m/z = 388$. L'examen de ce spectre permet de retrouver les fragmentations principales observées pour les composés **59** à partir de l'ion moléculaire :

- perte d'une molécule de dioxyde de carbone et d'un radical pyrone. Ce dernier donne l'ion benzimidazole après élimination d'une molécule acétylène.
- éjection du radical acétyle suivi de la perte d'un radical méthyl.
- perte du radical phényle.

Les autres pics se répartissent selon les modes de fragmentations rapportés sur le schéma II.14.

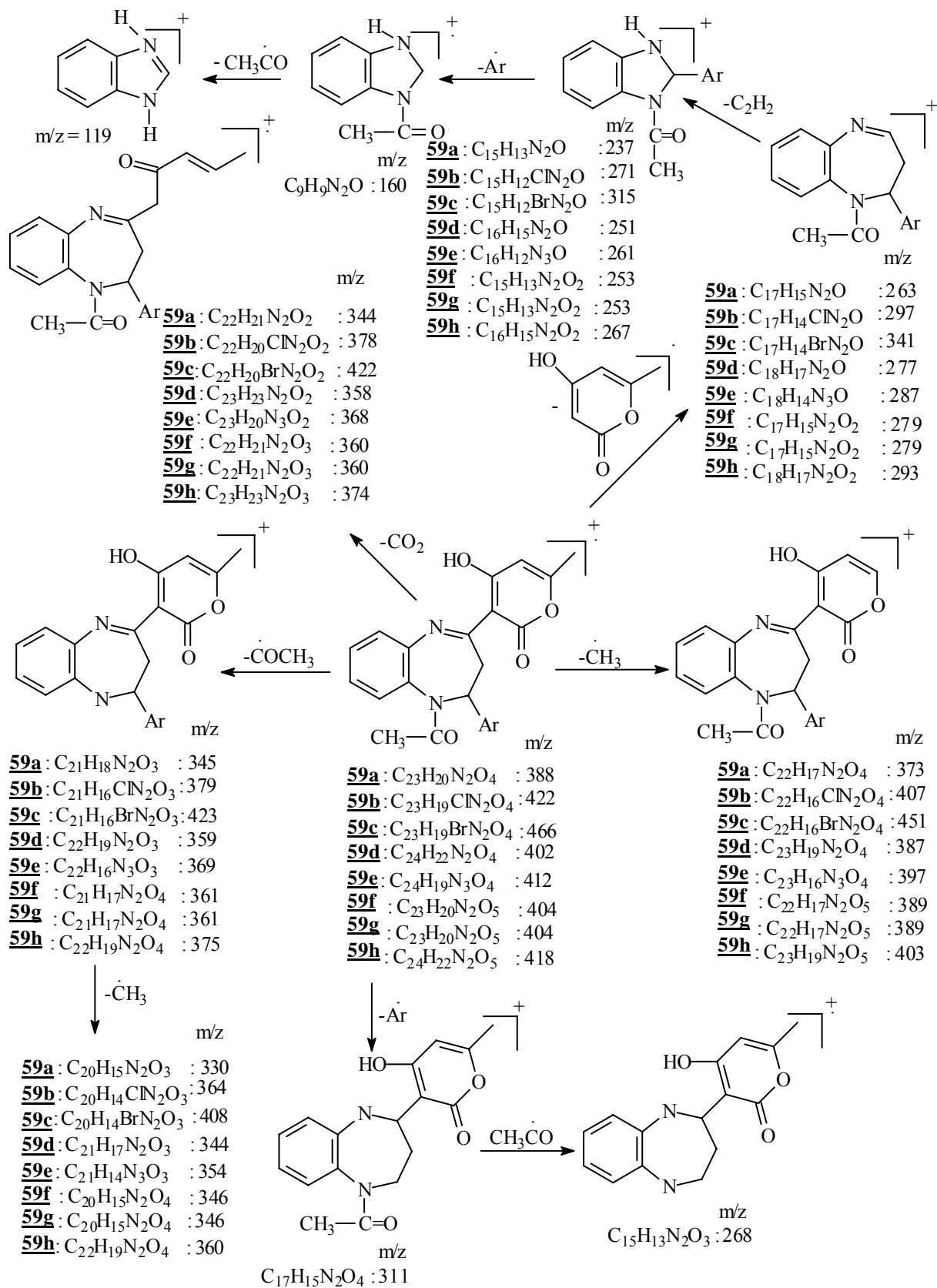


Schéma II.14

II.5)- Réaction de benzoylation.

Les dérivés obtenus dans ce cas sont également des produits de N-monoalcoylation dont les caractéristiques physiques sont portées dans le tableau II.9.

Tableau II.9 : Caractéristiques physiques des composés 59

Composé <u>59</u>	R	R ₁	P.F °C	Rdt	Formule brute	Masse M ⁺	
						calculée	trouvée
<u>59a</u> ₁	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	215	70	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₄	450.485	450.490
<u>59b</u> ₁	p-ClC ₆ H ₄		225	75	C ₂₈ H ₂₁ ClN ₂ O ₄	484.930	484.938
<u>59c</u> ₁	p-BrC ₆ H ₄		230	78	C ₂₈ H ₂₁ BrN ₂ O ₄	529.381	529.378
<u>59d</u> ₁	p-CH ₃ C ₆ H ₄		220	80	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₄	464.512	464.510
<u>59e</u> ₁	p-CNC ₆ H ₄		235	65	C ₂₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	475.495	475.501
<u>59f</u> ₁	p-HO-C ₆ H ₄		228	69	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	466.485	466.480
<u>59g</u> ₁	o-HO-C ₆ H ₄		230-235	65	C ₂₈ H ₂₂ N ₂ O ₅	466.485	466.487
<u>59h</u> ₁	p-MeOC ₆ H ₄		226	78	C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₅	480.511	480.515

II.5.1)- Infra-rouge :

Les composés obtenus se caractérisent en IR par deux bandes carbonyle situées vers 1635cm⁻¹ et 1600cm⁻¹ attribuables respectivement au cycle pyrone-2 et au groupement NCOC₆H₅.

II.5.2)- RMN ¹H :

La structure proposée est également en accord avec les données RMN ¹H réalisées dans le CDCl₃ à 300MHz. Les spectres de RMN ¹H montrent dans chaque cas la présence d'un produit unique.

Vu les conditions expérimentales, la position et la multiplicité des différents pics particulièrement les pics à environ 6.35 ppm attribuables au H₃, par analogie avec les cas précédents, sont en faveur de la structure 59. Les données IR et RMN ¹H sont réunies dans le tableau II.10.

Tableau II.10 : Les données IR et RMN ¹H de la structure 59.

Composé <u>59</u>	IR(KBr)cm ⁻¹		RMN ¹ H (CDCl ₃ +CF ₃ COOH)
	V _{C=O}	V _{OH}	
<u>59a₁</u>	1630 1600	3500	2.22(s, 3H, CH ₃), 2.90(dd, 1H, J=13.0, 11.2, CH ₂), 4.65(dd, 1H, J=13.0, 2.9, CH ₂), 6.35(dd, 1H, J=11.2, 2.9, C ₆ H ₅ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.8-7.5(m, 14H, arom), 15.50(s, 1H, OH)
<u>59b₁</u>	1638 1605	3440	2.23(s, 3H, CH ₃), 2.91(dd, 1H, J=13.2, 11.0, CH ₂), 4.65(dd, 1H, J=13.2, 2.8, CH ₂), 6.31(dd, 1H, J=11.0, 2.8, p-ClC ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-7.8(m, 13H, arom), 15.45(s, 1H, OH)
<u>59c₁</u>	1635 1610	3455	2.23(s, 3H, CH ₃), 2.90(dd, 1H, J=12.9, 11.2, CH ₂), 4.64(dd, 1H, J=12.9, 3.0, CH ₂), 6.29(dd, 1H, J=11.2, 3.0, p-BrC ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-7.9(m, 13H, arom), 15.45(s, 1H, OH)
<u>59d₁</u>	1643 1600	3500	2.23(s, 3H, CH ₃), 1.69(s, 3H, p-CH ₃ C ₆ H ₄), 2.93(dd, 1H, J=13.2, 10.8, CH ₂), 4.67(dd, 1H, J=13.2, 3.0, CH ₂), 6.33(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-CH ₃ C ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-8.1(m, 13H, arom), 15.55(s, 1H, OH)
<u>59e₁</u>	1648 1600	3438	2.22(s, 3H, CH ₃), 2.92(dd, 1H, J=12.9, 10.8, CH ₂), 4.65(dd, 1H, J=12.9, 3.2, CH ₂), 6.31(dd, 1H, J=10.80, 3.2, p-NCC ₆ H ₄ CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 6.80-7.50(m, 4H, arom), 7.54(d, 2H, J=8.8, C ₆ H ₄), 7.60(d, 2H, J=8.8, C ₆ H ₄) 15.50(s, 1H, OH)
<u>59f₁</u>	1635 1605	3475	2.23(s, 3H, CH ₃), 2.90(dd, 1H, J=13.1, 11.0, CH ₂), 4.66(dd, 1H, J=13.1, 2.9, CH ₂), 6.32(dd, 1H, J=11.0, 2.9, p-HOC ₆ H ₄ CH), 5.84(s, 1H, CH=C), 6.72-7.45(m, 13H, arom), 9.32(s, 1H, OH), 15.55(s, 1H, OH)
<u>59g₁</u>	1630 1600	3480	2.22(s, 3H, CH ₃), 2.92(dd, 1H, J=13.0, 11.3, CH ₂), 4.65(dd, 1H, J=13.0, 3.0, CH ₂), 6.31(dd, 1H, J=11.3, 3.0, o-HOC ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.71-7.45(m, 13H, arom), 9.30(s, 1H, OH), 15.58(s, 1H, OH)
<u>59h₁</u>	1640 1610	3500	2.23(s, 3H, CH ₃), 3.80(s, 3H, p-CH ₃ OC ₆ H ₄), 2.93(dd, 1H, J=13.2, 10.8, CH ₂), 4.66(dd, 1H, J=13.2, 3.0, CH ₂), 6.32(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-CH ₃ OC ₆ H ₄ CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-8.2(m, 13H, arom), 15.50(s, 1H, OH)

II.5.3)- RMN ¹³C :

Les données RMN ¹³C nous ont permis de déterminer la structure 59 par la présence de deux signaux de carbonyle l'un à environ 162 ppm et l'autre à 164 ppm attribuables respectivement au cycle pyrone-2 et au groupement NCOC₆H₅. Afin de faciliter les attributions des différents déplacements chimiques nous reportons les éléments structuraux du composé 59a₁ à titre indicatif schéma II.15

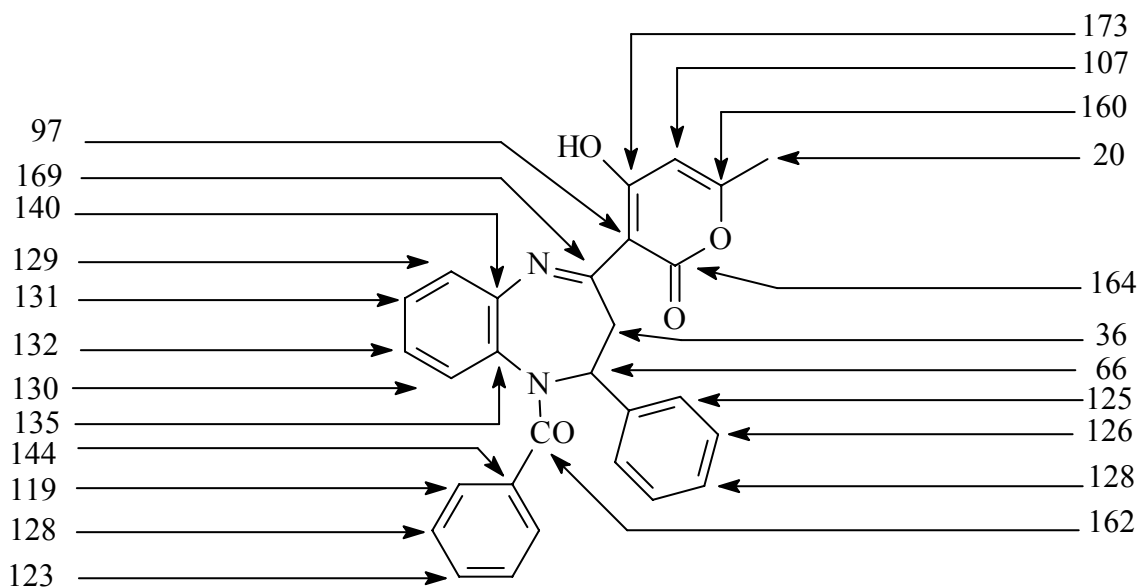


Schéma II.15

II.6) - Conclusion :

Nous avons dans cette partie isolée et caractérisé de nouveaux produits d'alcoylation. Nous avons constaté dans tous les cas l'obtention d'un seul dérivé d'alcoylation. C'est ainsi que nous avons pu mettre en évidence la réactivité de l'azote en 1 dans les réactions d'alcoylation envisagées.

La structure de monoalcoylation a été confirmée sans ambiguïté par les résultats spectroscopiques (IR, RMN ^1H , ^{13}C , spectrométrie de masse et analyse élémentaire).

Par ailleurs, et après de nombreux essais, nous avons observé que les alkylations par C.T.P conduisaient aux meilleurs rendements.

Les nouveaux composés décrits dans ce chapitre seront étudiés ultérieurement afin de vérifier l'influence structurale de la partie N-alcoylée sur l'activité neuroleptique issue des molécules de départ.

Partie expérimentale

Composé 29a : 3-(3-bromo-2-phenyl-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans un ballon rodé de 50ml, un mélange de 3.46g (0.01mole) du **19a** dissous dans (10ml) CCl_4 et 2.4g(0.013mole) de N-bromosuccinimide est chauffé à reflux durant 24h sous agitation et sous azote. Après refroidissement à température ambiante, la suspension est filtrée. Le solide est extrait par le tétrachlorure de carbone et lavé à l'eau, séché sur sulfate de magnésium puis évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est cristallisé par l'éther pour donner un solide blanc gris **29a** avec un rendement = 70%, P.F = 165 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) : 2.15(s, 3H, CH_3), 4.07(s, 1H, NH), 5.76(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.26-8.31(m, 9H, arom), 15.57(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{BrO}_3$) : 423.265, 423.270
Analyse Centésimale: calculée : C(59.59%), H(3.57%), N(6.61%), Br(18.87%)
trouvée : C(59.74%), H(3.66%), N(6.67%), Br(18.92%).

Les dérivés **29b-29d** ont été obtenus selon la technique décrite pour **29a**.

Composé 29b : 3-[3-bromo-2-(4-chlorophenyl)-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires, nous obtenons le composé **29b** avec un excès de N-bromosuccinimide (2 équivalents).

Rdt = 65%, P.F = 175 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) : 2.14(s, 3H, CH_3), 4.62(s, 1H, NH), 5.70(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.20-8.24(m, 8H, arom), 15.62(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{BrClO}_3$) : 457.704, 457.721
Analyse Centésimale: calculée : C(55.10%), H(3.08%), N(6.12%), Br(17.45%), Cl(7.74%)
trouvée : C(55.23%), H(3.17%), N(6.23%), Br(17.55%), Cl(7.88%)

Composé 29c : 3-[3-bromo-2-(4-bromophenyl)-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 68%, P.F = 180 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) : 2.18(s, 3H, CH_3), 4.68(s, 1H, NH), 5.69(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.30-8.15(m, 8H, arom), 15.53(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Br}_2\text{O}_3$) : 502.156, 502.172
Analyse Centésimale: calculée : C(50.23%), H(2.81%), N(5.58%), Br(31.82%)
trouvée : C(50.43%), H(3.11%), N(5.68%), Br(31.89%).

Composé 29d : 3-[3-bromo-2-(4-méthylphenyl)-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 60%, P.F = 200 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz) : 2.12(s, 3H, CH_3), 2.30(s, 3H, $\text{p-CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$), 4.75(s, 1H, NH), 5.73(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.80-7.30(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{BrO}_3$) : 437.291, 437.301

Analyse Centésimale: calculée : C(60.42%), H(3.91%), N(6.40%), Br(18.27%)
trouvée : C(60.55%), H(4.01%), N(6.62%), Br(18.36%).

Composé 54a : 4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-méthyl-2-phényl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl)-2H-pyran-2-one.

On porte pendant 20 minutes à 70 °C sous agitation énergique, le mélange de 3.46g (0.01mole) de dérivé **19a**, 1.3ml (0.02mole) d'iodure de méthyle dans 20ml de toluène, 3ml de soude aqueuse à 50% et 0.32g (10⁻³ mole) de bromure de tétrabutylammonium. La fin de la réaction est déterminée par C.C.M.. Après refroidissement, la couche organique est décantée, la solution aqueuse est extraite avec deux portions de 10ml de solvant de réaction.

Les solutions organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Le toluène est évaporé sous vide et l'huile obtenue est reprise à l'éther de pétrole – éthanol dans le rapport 8/2. Le solide est recristallisé dans l'éthanol. Rdt = 65%, P.F = 235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 2.07(s, 3H, CH₃), 2.60(s, 3H, N-CH₃), 2.90(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH₂), 4.23(dd, 1H, J=12.8, 3.1, CH₂), 5.20(dd, 1H, J=10.5, 3.1, p-ClC₆H₄CH), 5.69(s, 1H, CH=C), 6.80-7.18(m, 9H, arom), 15.38(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₂₀N₂O₃) : 360.406, 360.428

Analyse Centésimale: calculée : C(73.32%), H(5.59%), N(7.77%)
trouvée : C(73.40%), H(5.62%), N(7.80%).

Les dérivés **54b-54h** ont été obtenus selon la même technique que précédemment en utilisant respectivement comme substrats les composés **19b-19h**.

Composé 54b : 3-[2-(4-chlorophényl)-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 68%, P.F = 230 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 2.15(s, 3H, CH₃), 2.65(s, 3H, N-CH₃), 3.03(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH₂), 4.15(dd, 1H, J=12.8, 3.1, CH₂), 5.23(dd, 1H, J=10.5, 3.1, p-ClC₆H₄CH), 5.95(s, 1H, CH=C), 6.80-7.35(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₉ClN₂O₃) : 394.851, 394.865

Analyse Centésimale: calculée : C(66.92%), H(4.85%), N(7.09%), Cl(8.98%)
trouvée : C(66.98%), H(4.95%), N(7.47%), Cl(9.02%).

Composé 54c : 3-[2-(4-bromophényl)-1-méthyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 66% P.F = 228 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 2.14(s, 3H, CH₃), 2.60(s, 3H, N-CH₃), 3.06(dd, 1H, J=12.8, 10.5, CH₂), 4.10(dd, 1H, J=12.8, 3.1, CH₂), 5.24(dd, 1H, J=10.5, 3.1, p-BrC₆H₄CH), 5.80(s, 1H, CH=C), 6.92-7.65(m, 8H, arom), 15.42(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₉BrN₂O₃) : 439.302, 439.315

Analyse Centésimale: calculée : C(60.15%), H(4.36%), N(6.38%), Br(18.19%)
trouvée : C(60.28%), H(4.42%), N(6.58%), Br(18.45%).

Composé 54d : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[1-méthyl-2-(4-méthylphényl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl]-2H-pyran-2-one.

Rdt = 70%, P.F = 220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃,300MHz) : 2.09(s, 3H, CH₃), 2.55(s, 3H, N-CH₃), 2.28(s, 3H, p-CH₃), 2.81(dd, 1H, J=12,6, 11.0, CH₂), 4.25(dd, 1H, J=12.6, 3.2, CH₂), 5.18(dd, 1H, J=11.0, 3.2, p-CH₃C₆H₄CH), 5.75(s, 1H, CH=C), 6.71-7.35(m, 8H, arom), 15.40(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₂N₂O₃) : 374.432, 374.443

Analyse Centésimale: calculée : C(73.78%), H(5.92%), N(7.48%)
trouvée : C(73.87%), H(6.02%), N(7.65%).

Composé 54e : 4-[4-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl]benzonitrile.

Rdt = 62%, P.F = 265 °C.

RMN ¹H (CDCl₃,300MHz): 2.18(s, 3H, CH₃), 2.70(s, 3H, N-CH₃), 3.25(dd, 1H, J=12,6, 10.0, CH₂), 4.01(dd, 1H, J=12.6, 3.6, CH₂), 5.45(dd, 1H, J=10.0, 3.6, p-NCC₆H₄CH), 6.02(s, 1H, CH=C), 6.85-7.45(m, 4H, arom), 7.42(d, 2H, J=8.2, C₆H₄), 7.56(d, 2H, J=8.2, C₆H₄) 15.58(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₁₉N₃O₃) : 385.415, 385.425

Analyse Centésimale: calculée : C(71.67%), H(4.97%), N(10.90%)
trouvée : C(71.83%), H(5.08%), N(11.03%).

Composé 54f : 4-hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl]-6-methyl-2H-pyran-2-one.

Rdt= 69% et P.F= 250 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.14(s, 3H, CH₃), 2.60(s, 3H, N-CH₃), 3.28(dd, 1H, J=12,5, 9.0, CH₂), 3.98(dd, 1H, J=12.5, 3.4, CH₂), 5.07(dd, 1H, J=9.0, p-HOC₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.63-7.35(m, 8H, arom), 9.40(s, 1H, OH), 15.54(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée , trouvée pour C₂₂H₂₀N₂O₄) : 376.405, 376.411

Analyse Centésimale: calculée : C(70.20%), H(5.36%), N(7.44%)
trouvée : C(70.35%), H(5.55%), N(7.64%).

Composé 54g : 4-hydroxy-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl]-6-methyl-2H-pyran-2-one.

Rdt= 63% et P.F= 255 °C.

RMN ¹H (CDCl₃,300MHz) : 2.18(s, 3H, CH₃), 2.68(s, 3H, N-CH₃), 3.56(dd, 1H, J=12,6, 9.4, CH₂), 3.80(dd, 1H, J=12.6, 2.8, CH₂), 5.20(dd, 1H, J=9.4, 2.8, o-HOC₆H₄CH), 5.62(s, 1H, CH=C), 6.54-7.18(m, 8H, arom), 9.51(s, 1H, OH), 15.53(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₂₀N₂O₄) : 376.405, 376.423

Analyse Centésimale: calculée : C(70.20%), H(5.36%), N(7.44%)
trouvée : C(70.15%), H(5.65%), N(7.22%).

Composé 54h : 4-hydroxy-3-[2-(2-methoxyphenyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-4-yl]-6-methyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 70%, P.F= 227 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 2.13(s, 3H, CH₃), 2.73(s, 3H, N-CH₃) 3.00(dd, 1H, J=12.2, 10.5, CH₂), 3.85(s, 3H, OCH₃), 4.32(dd, 1H, J=12.2, 3.3, CH₂), 5.30(dd, 1H, J=10.5, 3.3, p-CH₃OC₆H₄CH), 6.01(s, 1H, CH=C), 6.78-7.42(m, 8H, arom), 15.55(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₂N₂O₄) : 390.432, 390.448
Analyse Centésimale: calculée : C(70.75%), H(5.68%), N(7.17%)
trouvée : C(70.54%), H(5.85%), N(7.63%).

Composé 54a₁ : 4-hydroxy-6-méthyl-3-(2-phényl-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl)-2Hpyran-2-one.

A une solution de 30ml de toluène contenant 3.46g (0.01mole) de **19a** et 2.36g (0.02mole) de bromure de propargyle, on ajoute 3ml de soude aqueuse à 50% et 0.32g (10⁻³mole) de bromure de tétrabutylammonium. Le chauffage à reflux est maintenu, sous agitation magnétique pendant 2heures. Après refroidissement, la couche organique est décantée, la solution aqueuse est extraite avec deux portions de 5ml de solvant de réaction. Les solutions organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Le toluène est évaporé sous vide et l'huile obtenue est reprise à l'éther de pétrole – éthanol dans le rapport 8/2. Le solide est recristallisé dans l'éthanol. Rdt = 65%, P.F = 230 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.22(s, 3H, CH₃), 2.90(dd, 1H, J=13.0, 11.2, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=13.0, 2.9, CH₂), 6.35(dd, 1H, J=11.2, 2.9, C₆H₅CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.8-7.5(m, 14H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₂₀N₂O₃) : 384.427, 384.438
Analyse Centésimale: calculée : C(74.98%), H(5.24%), N(7.27%)
trouvée : C(75.01%), H(5.30%), N(7.35%).

Les produits **54b₁-54h₁** ont été synthétisés suivant la technique décrite pour **54a₁** en utilisant comme substrats respectivement les composés **19b-19h**.

Composé 54b₁ : 3-[2-(4-chlorophényl)-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 67% P.F = 225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.12(s, 3H, CH₃), 2.92(dd, 1H, J= 12.0, CH₂), 4.20(dd, 1H, J=12,0, 10.3, CH₂), 5.20(dd, 1H, J=10.3, 3.0, p-ClC₆H₄CH), 4.60(s, 2H, CH₂), 3.25(s, 1H, HC≡C), 5.69(s, 1H, CH=C), 6.80-7.40(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₁₉ClN₂O₃) : 418.872, 418.865
Analyse Centésimale: calculée : C(68.82%), H(4.57%), N(6.69%), Cl(8.46%)
trouvée : C(68.91%), H(4.76%), N(7.83%), Cl(8.87%).

Composé 54c₁ : 3-[2-(4-bromophényl)-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-4-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 69%, P.F = 228 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.15(s, 3H, CH₃), 2.97(dd, 1H, J= 12.5, CH₂), 4.23(dd, 1H, J=12,5, 10.7, CH₂), 5.21(dd, 1H, J=10.7, 3.4, p-BrC₆H₄CH), 4.63(s, 2H, CH₂), 3.27(s, 1H, HC≡C), 5.71(s, 1H, CH=C), 6.84-7.45(m, 8H, arom), 15.53(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₁₉BrN₂O₃) : 463.323, 463.329
Analyse Centésimale: calculée : C(62.22%), H(4.13%), N(6.05%), Br(17.25%)
trouvée : C(62.58%), H(4.48%), N(6.45%), Br(17.78%).

Composé 54d₁ : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-methylphenyl)-1-(2-propynyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-2H-2-pyranone.

Rdt = 70%, P.F = 220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.12(s, 3H, CH₃), 2.30(s, 3H, p-CH₃), 2.90(dd, 1H, J= 12.4, CH₂), 4.25(dd, 1H, J=12,7, 10.5, CH₂), 5.20(dd, 1H, J=10.5, 3.6, p-CH₃C₆H₄CH), 4.64(s, 2H, CH₂), 3.25(s, 1H, HC≡C), 5.74(s, 1H, CH=C), 6.75-7.30(m, 8H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₅H₂₂N₂O₃) : 398.454, 398.459

Analyse Centésimale: calculée : C(75.36%), H(5.57%), N(7.03%)
trouvée : C(75.87%), H(6.01%), N(7.45%).

Composé 54e₁ : 4-[4-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-2-yl]benzotrile.

Rdt = 60%, P.F = 245 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.17(s, 3H, CH₃), 2.96(dd, 1H, J= 12.7, CH₂), 4.25(dd, 1H, J=12,7, 10.2, CH₂), 5.24(dd, 1H, J=10.2, 3.6, p-NCC₆H₄CH), 4.65(s, 2H, CH₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.75(s, 1H, CH=C), 6.83-7.41(m, 8H, arom), 15.54(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₅H₁₉N₃O₃) : 409.437, 409.441

Analyse Centésimale: calculée : C(73.34%), H(4.68%), N(10.26%)
trouvée : C(73.95%), H(4.87%), N(10.65%).

Composé 54f₁ : 4-hydroxy-3-[2-(4-hydroxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-6-methyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 62%, P.F = 218 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.15(s, 3H, CH₃), 2.98(dd, 1H, J= 12.8, CH₂), 4.28(dd, 1H, J=12,8, 10.5, CH₂), 5.21(dd, 1H, J=10.5, 3.3, p-HOC₆H₄CH), 4.66(s, 2H, CH₂), 3.30(s, 1H, HC≡C), 5.70(s, 1H, CH=C), 9.53(s, 1H, p-OH), 15.53(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₂₀N₂O₄) : 400.427, 400.424

Analyse Centésimale: calculée : C(71.99%), H(5.03%), N(7.00%)
trouvée : C(72.11%), H(5.57%), N(7.30%).

Composé 54g₁ : 4-hydroxy-3-[2-(2-hydroxyphenyl)-1-prop-2-ynyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-6-methyl-2H-pyran-2-one.

Rdt = 58%, P.F = 224 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.18(s, 3H, CH₃), 2.30(dd, 1H, J= 12.4, CH₂), 4.26(dd, 1H, J=12,4, 10.2, CH₂), 5.20(dd, 1H, J=10.2, 3.5, o-HOC₆H₄CH), 4.61(s, 2H, CH₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.74(s, 1H, CH=C), 9.58(s, 1H, o-OH), 15.52(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₂₀N₂O₄) : 400.427, 400.435

Analyse Centésimale: calculée : C(71.99%), H(5.03%), N(7.00%)
trouvée : C(72.48%), H(5.70%), N(7.45%).

Composé 54h₁ : 4-hydroxy-6-methyl-3-[2-(4-methoxyphenyl)-1-(2-propynyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-2H-2-pyranone.

Rdt = 83%, P.F = 228 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.19(s, 3H, CH₃), 3.85(s, 3H, p-OCH₃), 2.99(dd, 1H, J= 12.5, CH₂), 4.34(dd, 1H, J=12,5, 10.8, CH₂), 5.27(dd, 1H, J=10.8, 3.6, p-CH₃OC₆H₄CH), 4.66(s,

2H, CH₂), 3.28(s, 1H, HC≡C), 5.80(s, 1H, CH=C), 6.90-7.60(m, 8H, arom), 15.49(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₅H₂₂N₂O₄) : 414.453, 414.458
Analyse Centésimale: calculée : C(72.45%), H(5.35%), N(6.76%)
trouvée : C(72.55%), H(5.43%), N(6.80%).

Composé 59a : 3-(1-acetyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

On place en suspension dans 30 ml d'acétonitrile, 3.46g (0.01 mole) de dérivé **19a**. On ajoute 1.56g (0.02 mole) de chlorure d'acétyle et 6gouttes de triéthylamine (ou pyridine) et on porte le mélange à reflux pendant 6heures. Après évaporation du solvant, on obtient un solide blanc qui est recristallisé dans l'éthanol. Rdt= 75%, P.F = 225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃,300MHz) : 1.22(s, 3H, CH₃), 1.63(s, 3H, NCOCH₃), 2.15(dd, 1H, J=12.8, 10.3, CH₂), 4.05(dd, 1H, J=12.8, 2.50, CH₂), 5.85(dd, 1H, J=10.3, 2.50, p-ClC₆H₄CH), 5.27(s, 1H, CH=C), 6.60-7.20(m, 9H, arom), 15.43(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE , 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₀N₂O₄) : 388.416, 388.425
Analyse Centésimale: calculée : C(71.12%), H(5.19%), N(7.21%)
trouvée : C(71.22%), H(5.28%), N(7.35%).

Les dérivés **59b-59h** ont été obtenus selon la technique décrite pour **59a**.

Composé 59b : 3-[1-acetyl-2-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt= 64%, P.F= 210 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.11(s, 3H, CH₃), 2.68(s, 3H, NCOCH₃), 3.73(dd, 1H, J=12.6, 10.3, CH₂), 4.60(dd, 1H, J=12.6, 3.3, CH₂), 6.73(dd, 1H, J=10.3, 3.3, p-ClC₆H₄CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 7.06-8.15(m, 8H, arom), 15.68(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₁₉ClN₂O₄) : 422.861, 422.869
Analyse Centésimale: calculée : C(65.32%), H(4.52%), N(6.62%), Cl(8.38%)
trouvée : C(65.40%), H(4.61%), N(6.70%), Cl(8.50%).

Composé 58c : 3-[1-acetyl-2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt= 70%, P.F=220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.01(s, 3H, CH₃), 2.20(s, 3H, NCOCH₃), 2.70(dd, 1H, J=12.5, 9.8, CH₂), 4.54(dd, 1H, J=12.5, 3.2, CH₂), 6.30(dd, 1H, J=9.8, 3.2, p-BrC₆H₄CH), 5.82(s, 1H, CH=C), 7.24-8.20(m, 8H, arom), 15.70(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₁₉BrN₂O₄) : 467.312, 467.318
Analyse Centésimale: calculée : C(59.11%), H(4.09%), N(5.99%), Br(17.09%)
trouvée : C(59.25%), H(4.15%), N(6.08%), Br(17.15%).

Composé 59d : 3-[1-acetyl-2-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt= 77% et P.F= 235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 1.78(s, 3H, CH₃), 2.20(s, 3H, NCOCH₃), 2.35(s, 3H, p-CH₃), 2.76(dd, 1H, J=12,3, 10.4, CH₂), 4.60(dd, 1H, J=12.3, 3.2, CH₂), 6.45(dd, 1H, J=10.4, 3.2, p-CH₃C₆H₄CH), 5.75(s, 1H, CH=C), 7.21-8.25(m, 8H, arom), 15.57(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₂₂N₂O₄) : 402.443, 402.435

Analyse Centésimale: calculée : C(71.62%), H(5.51%), N(6.96%)
trouvée : C(71.75%), H(5.59%), N(7.11%).

Composé 59e : 4-[1-acetyl-4-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépin-2-yl]benzotrile.

Rdt= 65%, P.F= 245 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.08(s, 3H, CH₃), 2.69(s, 3H, NCOCH₃), 3.30(dd, 1H, J=12.8, 9.90, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=12.8, 3.4, CH₂), 6.58(dd, 1H, J=9.90, 3.4, p-NCC₆H₄CH), 5.70(s, 1H, CH=C), 6.90-7.50(m, 4H, arom), 7.45(d, 2H, J=8.5, C₆H₄), 7.58(d, 2H, J=8.5, C₆H₄) 15.54(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculé, trouvée pour C₂₄H₁₉N₃O₄) : 413.425, 413.430

Analyse Centésimale: calculée : C(69.72%), H(4.63%), N(10.16%)
trouvée : C(70.04%), H(4.85%), N(10.74%).

Composé 59f : 3-[1-acetyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt= 74% et P.F=230 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.11(s, 3H, CH₃), 2.35(s, 3H, NCOCH₃), 2.75(dd, 1H, J=12,6, 9.6, CH₂), 4.58(dd, 1H, J=12.6, 3.5, CH₂), 6.50(dd, 1H, J=9.6, 3.5, p-HOC₆H₄CH), 5.65(s, 1H, CH=C), 6.70-7.40(m, 8H, arom), 9.35(s, 1H, OH), 15.50(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₀N₂O₅) : 404.415, 404.425

Analyse Centésimale: calculée : C(68.31%), H(4.98%), N(6.93%)
trouvée : C(68.75%), H(5.17%), N(7.11%).

Composé 59g : 3-[1-acetyl-2-(2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt= 63% et P.F= 225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.09(s, 3H, CH₃), 2.28(s, 3H, NCOCH₃), 2.80(dd, 1H, J=12,8, 9.4, CH₂), 4.50(dd, 1H, J=12.8, 2.8, CH₂), 6.58(dd, 1H, J=9.4, 2.8, o-HOC₆H₄CH), 5.60(s, 1H, CH=C), 6.75-7.58(m, 8H, arom), 9.45(s, 1H, OH), 15.58(s, 1H, OH).

S.M(IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₀N₂O₅) : 404.415, 404.411

Analyse Centésimale: calculée : C(68.31%), H(4.98%), N(6.93%)
trouvée : C(68.98%), H(5.11%), N(7.09%).

Composé 59h : 3-[1-acetyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 80%, P.F= 228 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 1.77(s, 3H, CH₃), 2.25(s, 3H, NCOCH₃) 2.70(dd, 1H, J=12,6, 9.8, CH₂), 3.85(s, 3H, p-CH₃OC₆H₅), 4.55(dd, 1H, J=12.6, 3.3, CH₂), 6.40(dd, 1H, J=9.8, 3.3, p-CH₃OC₆H₄CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 7.23-8.04(m, 8H, arom), 15.61(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₄H₂₂N₂O₅): 418.442, 418.451
Analyse Centésimale: calculée : C(68.88%), H(5.29%), N(6.69%)
trouvée : C(68.91%), H(5.35%), N(6.72%).

Composé 59a₁ : 3-(1-benzoyl-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

A une suspension de 3.46g (0.01mole) de **19a** dans 20ml d'acétonitrile, on ajoute 2.30ml (0.02mole) de chlorure de benzoyle et 6 goutte de triéthylamine. On chauffe à reflux et sous agitation pendant 3 heures. On évapore à sec, le solide formé est recristallisé dans l'éthanol. Rendement = 70%, P.F= 215 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.22(s, 3H, CH₃), 2.90(dd, 1H, J=13.0, 11.2, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=13.0, 2.9, CH₂), 6.35(dd, 1H, J=11.2, 2.9, C₆H₅CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.8-7.5(m, 14H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₈H₂₂N₂O₄) : 450.485, 450.490
Analyse Centésimale: calculée : C(74.65%), H(4.92%), N(6.22%)
trouvée : C(74.73%), H(5.02%), N(6.58%).

Les produits **59b₁**-**59h₁** ont été obtenus suivant le protocole décrit dans le cas de **59a₁**

Composé 59b₁ : 3-[1-benzoyl-2-(4-chlorophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 75%, P.F = 225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.23(s, 3H, CH₃), 2.91(dd, 1H, J=13.2, 11.0, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=13.2, 2.8, CH₂), 6.31(dd, 1H, J=11.0, 2.8, p-ClC₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-7.8(m, 13H, arom), 15.45(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₈H₂₁ClN₂O₄) : 484.930, 484.938
Analyse Centésimale: calculée : C(69.35%), H(4.36%), N(5.78%), Cl(7.31)
trouvée : C(69.43%), H(4.28%), N(6.02%), Cl(7.48).

Composé 59c₁ : 3-[1-benzoyl-2-(4-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 78%, P.F = 230 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.23(s, 3H, CH₃), 2.90(dd, 1H, J=12.9, 11.2, CH₂), 4.64(dd, 1H, J=12.9, 3.0, CH₂), 6.29(dd, 1H, J=11.2, 3.0, p-BrC₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-7.9(m, 13H, arom), 15.45(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₈H₂₁BrN₂O₄) : 529.381, 529.378
Analyse Centésimale: calculée : C(63.53%), H(4.00%), N(5.29%), Br(15.09)
trouvée : C(63.61%), H(4.23%), N(5.45%), Br(15.35).

Composé 59d₁ : 3-[1-benzoyl-2-(4-methylphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 80%, P.F = 220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.23(s, 3H, CH₃), 1.69(s, 3H, p-CH₃C₆H₄), 2.93(dd, 1H, J=13.2, 10.8, CH₂), 4.67(dd, 1H, J=13.2, 3.0, CH₂), 6.33(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-CH₃C₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-8.1(m, 13H, arom), 15.55(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₉H₂₄N₂O₄) : 464.512, 464.510
Analyse Centésimale: calculée : C(74.98%), H(5.21%), N(6.03%)
trouvée : C(75.03%), H(5.13%), N(6.17%).

Composé 59e₁ : 4-[1-benzoyl-4-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazepin-2-yl]benzotrile.

Rdt = 65%, P.F = 235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.22(s, 3H, CH₃), 2.92(dd, 1H, J=12.9, 10.8, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=12.9, 3.2, CH₂), 6.31(dd, 1H, J=10.80, 3.2, p-NCC₆H₄CH), 5.85(s, 1H, CH=C), 6.80-7.50(m, 9H, arom), 7.42(d, 2H, J=8.8, C₆H₄), 7.60(d, 2H, J=8.8, C₆H₄) 15.50(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₉H₂₁N₃O₄) : 475.495, 475.501
Analyse Centésimale: calculée : C(73.25%), H(4.45%), N(8.84%)
trouvée : C(73.34%), H(4.55%), N(9.02%).

Composé 59f₁ : 3-[1-benzoyl-2-(4-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 69%, P.F = 228 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.23(s, 3H, CH₃), 2.90(dd, 1H, J=13.1, 11.0, CH₂), 4.66(dd, 1H, J=13.1, 2.9, CH₂), 6.32(dd, 1H, J=11.0, 2.9, p-HOC₆H₄CH), 5.84(s, 1H, CH=C), 6.72-7.45(m, 13H, arom), 9.32(s, 1H, OH), 15.55(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₈H₂₂N₂O₅) : 466.485, 466.480
Analyse Centésimale: calculée : C(72.09%), H(4.75%), N(6.01%)
trouvée : C(72.26%), H(4.53%), N(6.12%).

Composé 59g₁ : 3-[1-benzoyl-2-(2-hydroxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 65%, P.F = 230-235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.22(s, 3H, CH₃), 2.92(dd, 1H, J=13.0, 11.3, CH₂), 4.65(dd, 1H, J=13.0, 3.0, CH₂), 6.31(dd, 1H, J=11.3, 3.0, o-HOC₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.71-7.45(m, 13H, arom), 9.30(s, 1H, OH), 15.58(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₈H₂₂N₂O₅) : 466.485, 466.487
Analyse Centésimale: calculée : C(72.09%), H(4.75%), N(6.01%)
trouvée : C(72.38%), H(4.54%), N(6.17%).

Composé 59h₁ : 3-[1-benzoyl-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépine-4-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Rdt = 78%, P.F = 226 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.23(s, 3H, CH₃), 3.80(s, 3H, p-CH₃OC₆H₄), 2.93(dd, 1H, J=13.2, 10.8, CH₂), 4.66(dd, 1H, J=13.2, 3.0, CH₂), 6.32(dd, 1H, J=10.8, 3.0, p-CH₃OC₆H₄CH), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.7-8.2(m, 13H, arom), 15.50(s, 1H, OH).

$\overset{+}{M}$
S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₉H₂₄N₂O₅) : 480.511, 480.515 ().
Analyse Centésimale: calculée : C(72.49%), H(5.03%), N(5.83%)
trouvée : C(72.55%), H(5.19%), N(6.07%).

Bibliographie

- [1]- C. L. Cywin ; J.M. Klunder ; M. A. Hoermann, *J. Med. Chem.*, 41, 2972, **1998**.
- [2]- M. Di Braccio ; G. Grossi ; G. Roma ; *Eur. J. Med. Chem.*, 36, 935, **2001**.
- [3]- G. Grossi ; M. Di Braccio ; G. Roma ; *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 933, **2002**.
- [4]- O. Mansour ; B. Szymonsky ; F. Thomasson ; J.M. Morand ; M. Cussac, *J. Heterocyclic Chem.*, 38, 641, **2001**.
- [5]- L.V. Pribega ; V. Avramenko ; Z.F. Solomko ; A.N. Sipyagin, *Khim. Geterocycl. Sojedin*, 11, 19556, **1978**
- [6]- V.W. Babenburg ; H. Offermanns, *USA, Pat.*, 4, 008, 223, **1977**.
- [7]- A.V. Bogtsku ; S.A. Andromati ; Zh. Obshch, *Khim.*, 42(11), 2571, **1972**.
- [8]- A. Nawojski ; H. Liszkiewicz ; W. Nawrocka ; K. Ernest ; M.K. Szymanska, *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, 35 (1), 77, **1983**.
- [9]- K. Thomas, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 867, 640, **1978**.
- [10]- V. E. Marquez ; P.S. Liu ; J.S. Driscoll ; *U.S.A. , Pat.*, 4, 275, 057, 23, **1981**.
- [11]- L.H. Sternbach ; R.I. Fryer, *J. Org. Chem.*, 27, 3788, **1981**.
- [12]- S. Rosa ; O. Pirolla ; R. Maggi ; *La Chimica, L'industria*, 51, 479, **1969**.
- [13]- J. Buchi ; H. Dietrich ; E. Eich ; *Helv. Chim. Acta*, 39, 957, **1956**.
- [14]- T. Franco ; T. Renato ; M. Luigi, *Ger. Offen*, 2, 339, 790, **1974**.
- [15]- H.K. Weber ; A. Bauer, *Can. J. Chem.*, 992, 540, **1971**.
- [16]- D. Gold ; S.S. Vorm. Roessler, *Bull. Soc. Chim. Belg.*, 847, 951, **1977**.
- [17]- R.J. Debaun ; M.F. Pallos ; R.D. Baker, *U.S Patent 978*, 3, 227, **1976**.
- [18]- A. Nawojski ; W. Nawrocka ; H. Liszkiewicz ; M. Wilimowski, *J. Pharmacology and Pharmacy.*, 40, 471, **1988**.
- [19]- X. Jiaxi ; Z. Gang ; L. C. Wing , *Heteroatom Chemistry*, 12, 636, **2001**.
- [20]- E.M. Essassi ; M. Salem ; R. Zniber, *Heterocycles*, 23, 4, 799, **1985**.
- [21]- H. Abdel-Ghany ; A.M. El-Sayed ; A.A. Sultan ; A.K. El-Shafei, *Synthetic Communications*, 20, 893, **1990**.
- [22]- N.H. Ahabchane ; A. Keita ; E.M. Essassi, *Synthèse Organique et Organométallique*, 2, 519, **1999**.
- [23]- B. Nedjar-Kolli ; F. Abbache-Bessam ; N. Shahkarami ; A. Robert, *J. Soc. Alg. Chim.*, 4(1), 65, **1994**.
- [24]- F. Bessam ; B. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, 3(2), 137, **1993**.
- [25]- N. Shahkarami, *Memoire de Magistère, USTHB, Alger*, **1993**.

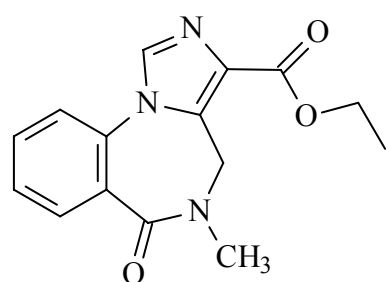
CHAPITRE III

Synthèse de Nouveaux Dérivés de Structure Imidazole

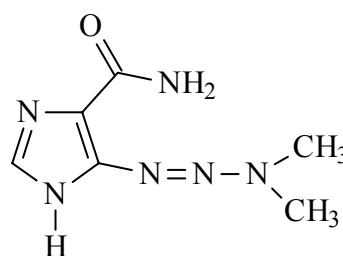
III.1)- INTRODUCTION

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la préparation de nouveaux systèmes bihétérocycliques associant les noyaux pyrone et imidazole, susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes. Nous avons essayé d'élaborer une méthodologie s'appuyant sur la réactivité du motif imino des dérivés de structures **65**. Notre idée a été d'employer le tosylméthylisocyanide (TosMIC) comme réactif. En effet, le TosMIC peut réagir avec les imines pour conduire à des imidazoles [1,2]. Nous présenterons dans un premier temps un aperçu non exhaustif de publications d'intérêt général sur les imidazoles aussi bien du point de vue de la synthèse que de l'activité biologique.

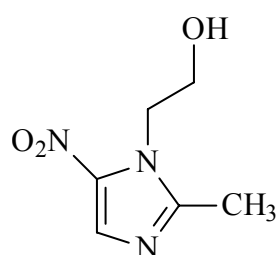
Le système imidazole se retrouve dans un grand nombre de composés connus pour leurs vertus thérapeutiques. Nous citons à titre d'exemple : un fongicide, le Flumazénil [3] ; un antinéoplasique, la Dacarbazine [4] ; un antibiotique, le Métronidazole [5] ; un agent antiulcéreux, la Cimétidine [6] ; un antihyperthroidon, et le Méthymazole [7] ; un hypnotique.



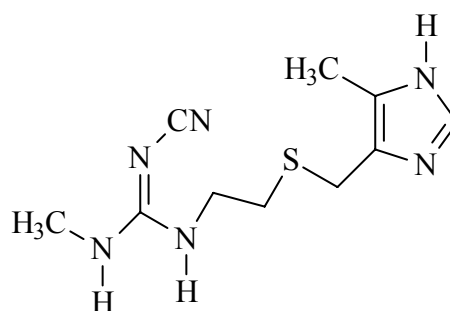
Flumazenil



Dacarbazine



Metronidazole

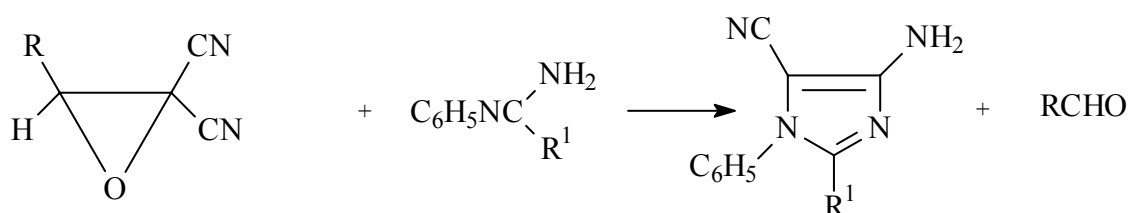


Cimetidine

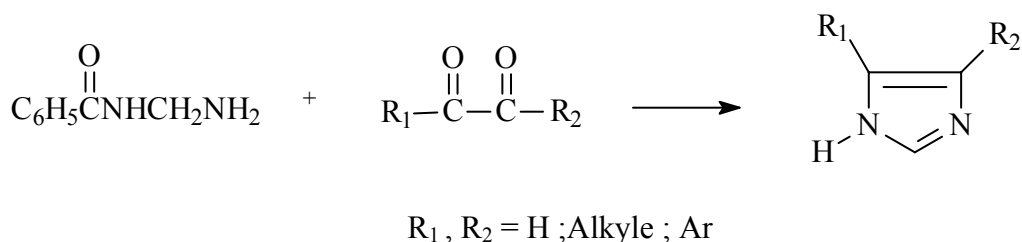
D'autres dérivés de structure imidazole interviennent en tant qu'inhibiteurs de protéine kinase [8], en tant qu'agents anti-inflammatoires oraux [9] et en tant qu'antagonistes de récepteur de l'angiotensine [10].

D'un point de vue synthétique, les imidazoles peuvent être obtenus généralement selon plusieurs stratégies différentes [11-14].

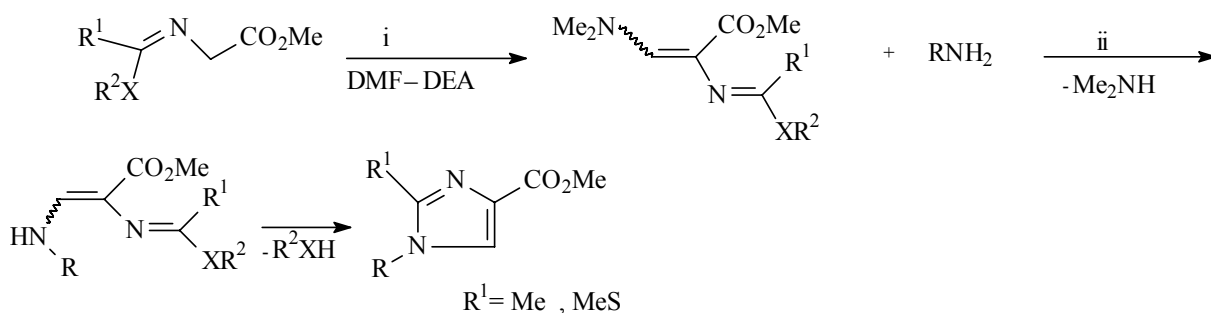
De nombreuses imidazoles ont été préparées à partir des réactifs binucléophiles azotés et des systèmes électrophiles divers [15].



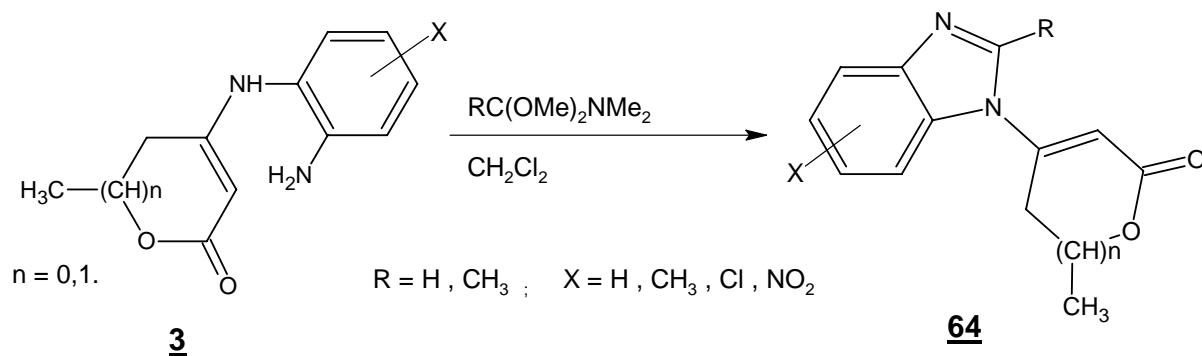
La synthèse de divers autres dérivés analogues selon la même approche [16] a été réalisée :



De nouveaux dérivés imidazole-4-carboxylates présentant une activité pharmacologique vis-à-vis du récepteur antagoniste d'angiotensine, ont été obtenus suivant le schéma réactionnel ci-dessous [17] :

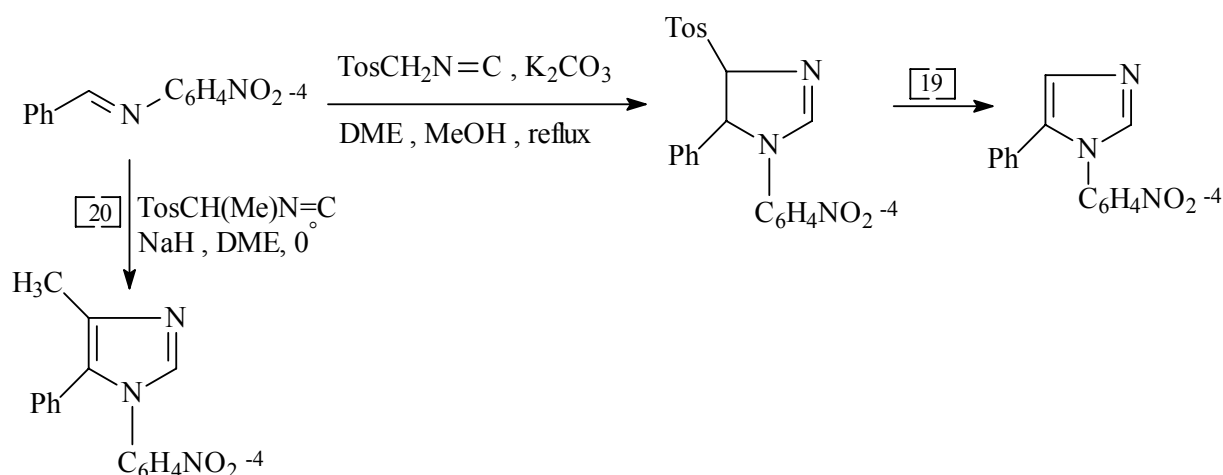


Une synthèse impliquant l'énaminopyrone et les diméthylamide-diméthyl-formamides (DMA-DMF) a été développée dans notre laboratoire (18) ; elle a permis d'isoler et de caractériser une série de produits de structure benzimidazole substituée par un pyronyle ou un tétronyle.

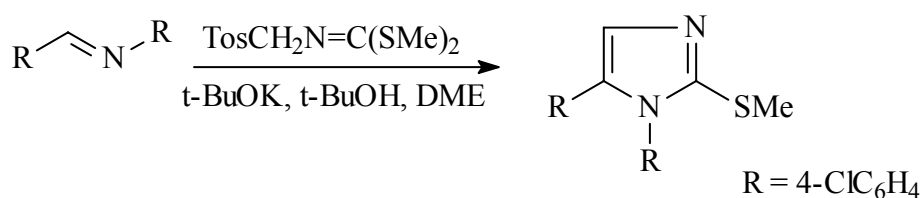


La synthèse des imidazoles par action du tosylméthylisocyanide (TosMIC) sur les aldimines, est une méthode assez utilisée [19, 20] ; elle consiste à faire réagir le TosMIC sur l'aldimine en présence d'une base base.

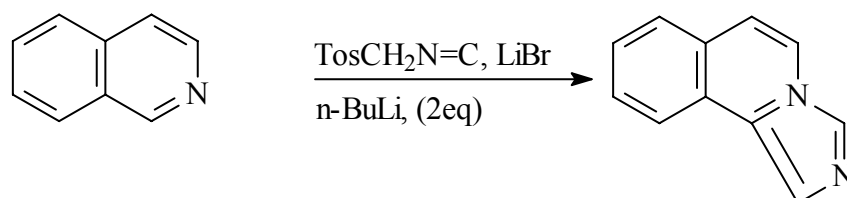
On doit souligner que ces produits s'obtiennent avec des rendements variables.



L'accès aux composés imidazoles 1, 2, 5-trisubstitués, est obtenu par l'utilisation d'un analogue du TosMIC (TosCH₂N=C(SCH₃)R avec R = C₆H₅, CH₃S) [21].



La réactivité de la double liaison intracyclique C=N des quinoléines, des isoquinoléines et des quinazolines [22] ainsi que des benzodiazépines [23] vis-à-vis du TosMIC conduit de façon analogue à la formation du cycle imidazole.



Une grande majorité d'imidazoles a été préparée, selon la même approche, par la réaction des aldimines dérivés des aldéhydes aromatiques (ou aliphatiques) et des amines aliphatiques (ou aromatiques) en présence du Tosmic [24-27].

Comme nous venons de voir, le Tosmic est un réactif de choix dans la synthèse des imidazoles à partir des aldimines. Cette réaction est catalysée par un acide de Lewis qui peut considérablement accélérer la réaction et éviter ainsi la décomposition du produit. Contrairement aux acides de Lewis classiques (AlCl₃, ZnCl₂, SnCl₄...) le Chlorure de Bismuth BiCl₃ et le triflate de Bismuth Bi(OTf)₃ sont stables dans un solvant protique tel que le méthanol qui a été choisi pour de nombreuses synthèses [28, 29]. De plus, le triflate de Bismuth permet de travailler dans l'eau [30].

Intéressés par ce type d'hétérocycles, nous avons essayé d'appliquer ces réactions aux dérivés **65** analogues des cétimines de structure **17** dont la synthèse a été décrite au chapitre I.

La technique consiste ici à faire réagir les cétimines **65**, utilisés comme matière première, avec le Tosmic en présence d'une base et d'un catalyseur (acide de Lewis).

III.2)- Obtention des cétimines du DHA

Nous avons formé, dans une première étape, les cétimines du DHA **65**, précurseurs des imidazoles visées, par action des amines primaires sur le DHA

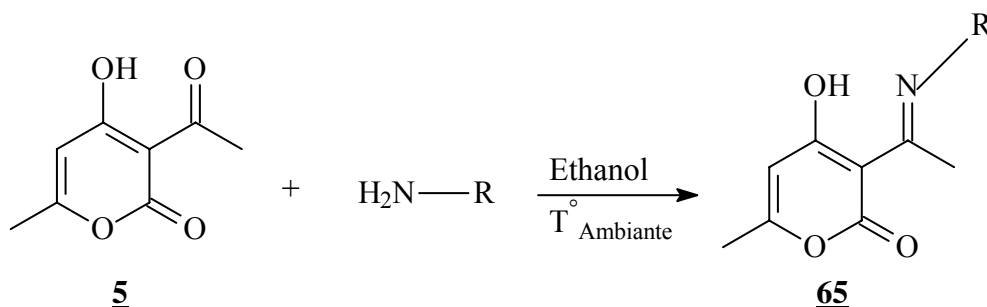


Schéma III.1

La réaction de l'acide déhydroacétique avec les amines primaires est connue depuis longtemps [31]. Une étude exhaustive d'une série d'amine primaires (RNH_2 ($\text{R} =$ méthyl, éthyl, phényl,)) en excès sur l'acide déhydroacétique montre que la réaction conduit directement à des 2-pyridones de formule **66**. La formation de ces dernières s'explique par la cyclisation des dérivés intermédiaires après l'ouverture du cycle pyranique [32]. Par contre la formation des imines de l'acide déhydroacétique **65** a été rapportée dans la littérature, en opposant des amines au DHA en quantité équimolaires [33].

L'attaque des amines primaires sur la position 4 du DHA n'a été signalée que récemment [34] ; elle permet l'obtention du composé **67**. La réaction dans ce cas, est réalisée en présence de l'acétate d'ammonium et au reflux du toluène.

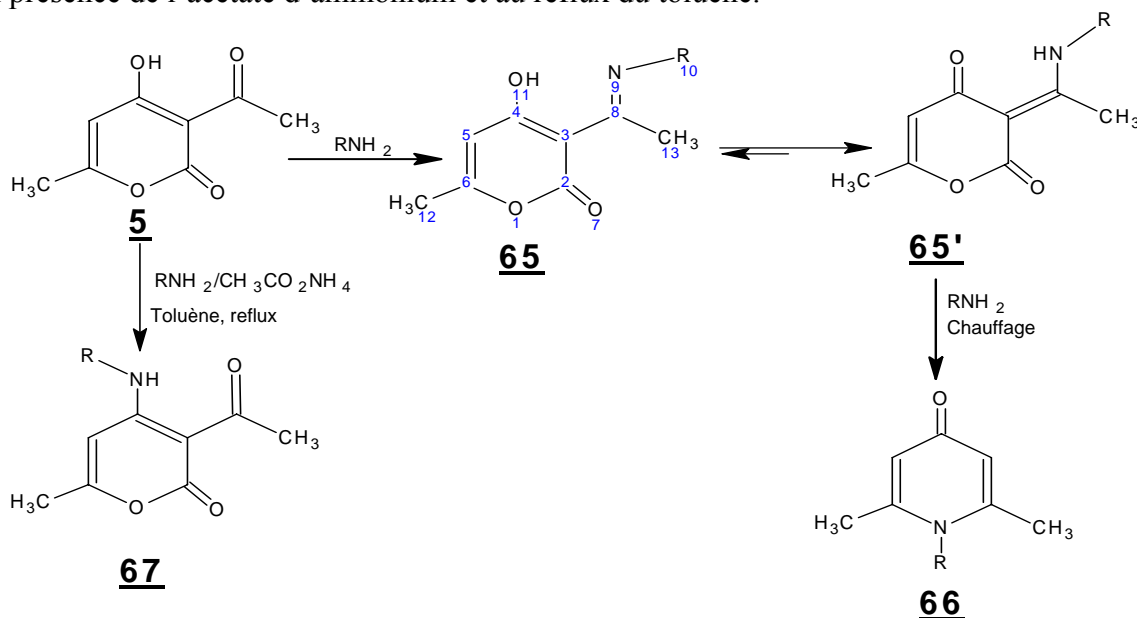


Schéma III.2

Les produits visés étant les cétimines de structure **65**, nous avons choisi de mener nos réactions dans l'éthanol selon les conditions décrites [33] pour l'obtention de leurs analogues structuraux.

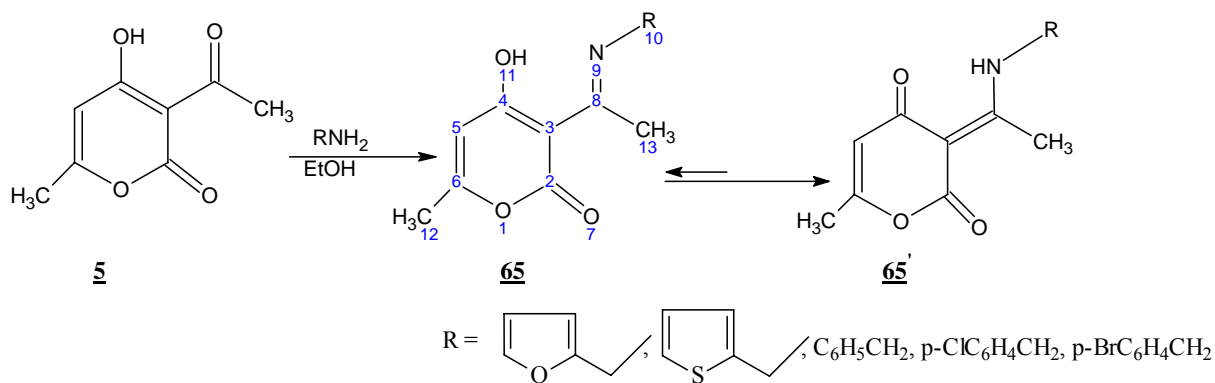


Schéma III.3

La fin de la réaction est signalée par la formation d'un précipité avec de bons rendements.

Les composés **65** (Tableau III.1) ont été obtenus sous forme de poudre blanche avec de bons rendements.

Tableau III.1 : Données physiques des composés 64.

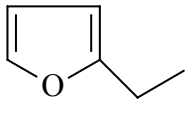
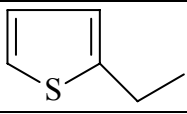
Composé 65	65a	65b	65c	65d	65e
R			$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
Rdt (%)	60	68	70	75	72
P.F(°C)	125	120	140	160	158

Ces composés ont été caractérisés par les méthodes spectroscopiques.

III.2.1) - RMN ¹H

L'interprétation des spectres RMN ¹H dans CDCl₃ à 300MHz de ces composés est représentée sur le tableau III.2.

Tableau III.2 : Déplacements chimiques en ppm des dérivés **65**.

Composé	R	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm)
65a		2.07(s, 3H, CH ₃), 2.50(s, 3H, CH ₃), 5.51(s, 1H, CH=C), 4.54(d, 2H, J=5Hz, CH ₂), 6.20(d, 2H, J=2Hz, arom), 7.26(m, 1H, J=3Hz, arom), 14.28(s, 1H, en 11).
65b		2.10(s, 3H, CH ₃), 2.54(s, 3H, CH ₃), 6.28(s, 1H, CH=C), 4.52(d, 2H, J=5Hz CH ₂), 6.25(d, 2H, J=2Hz, arom), 7.20(m, 1H, J=3Hz, arom), 14.30(s, 1H, en 11).
65c	C ₆ H ₄ CH ₂	2.06(s, 3H, CH ₃), 2.63(s, 3H, CH ₃), 4.62(d, 2H, J=5Hz, CH ₂), 5.63(s, 1H, CH=C), 7.18-7.29(m, 5H, arom), 14.40(s, 1H, en 11).
65d	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2.08(s, 3H, CH ₃), 2.68(s, 3H, CH ₃), 4.59(d, 2H, J=5Hz, CH ₂), 5.68(s, 1H, CH=C), 7.20-7.32(m, 4H, arom), 14.35(s, 1H, en 11).
65e	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	2.09(s, 3H, CH ₃), 2.65(s, 3H, CH ₃), 4.63(d, 2H, J=5Hz, CH ₂), 5.69(s, 1H, CH=C), 7.20-7.34(m, 4H, arom), 14.38(s, 1H, en 11).

La structure établie jusque là pour ces dérivés correspond au composé **65**. Nous remarquons sur les spectres RMN ¹H, un doublet aux environs de 4.54 ppm (J=5Hz) attribuable au CH₂ en α de l'imine des composés **65**, traduisant le couplage de celui-ci avec le proton sur l'azote.

Cette multiplicité des signaux due à un couplage avec l'atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote montre bien la présence de la forme tautomère **65**.

III.2.2) - RMN ¹³C

Afin de faciliter les attributions des différents déplacements chimiques nous avons réalisés nos spectres dans le chloroforme à 300 MHz en Echo de Spin modulé J. Nous présentons à titre indicatif les déplacements chimiques du composé **65a**, (Schéma III.4):

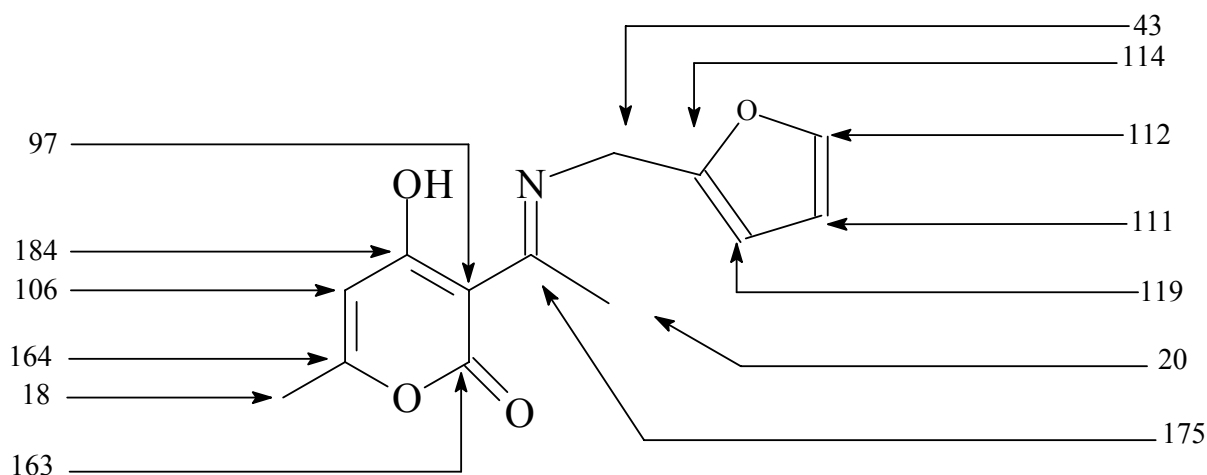
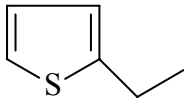


Schéma III.4

Les déplacements chimiques en RMN ^{13}C à 300MHz dans CDCl_3 des différents carbones des produits de type **65** sont résumés dans le tableau III.3.

Tableau III.3 : Déplacements chimiques des différents carbones.

Composé	65b	65c	65d	65e
R		$\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	$4\text{-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$	$4\text{-BrC}_6\text{H}_4\text{CH}_2$
C_2	162	162	163	163
C_3	96	97	97	96
C_4	184	184	184	185
C_5	108	107	107	107
C_6	164	164	165	164
C_8	175	176	175	177
C_{12}	18	19	18	17
C_{13}	20	20	21	20
R_{10}	$\text{C}_{(\text{CH}_2)}$	43	47	47
	C_{arom}	111, 113, 115, 118	120, 125, 127, 129	121, 126, 131, 134

L'étude des spectres RMN ^{13}C des composés **65**, confirme cette structure, mais ne peut trancher entre les deux tautomères **65** et **65'**, puisque les deux atomes de carbone sont du même type dans les deux structures.

III.2.3) - Spectroscopie Infra-rouge.

Les spectres de l'analyse I.R., réalisés dans des pastilles en KBr, laissent apparaître deux bandes d'absorption à 1580cm^{-1} et 1600cm^{-1} , attribuables aux doubles liaisons $\text{C}=\text{C}$ conjuguées. Les deux autres bandes à 1665cm^{-1} et 1690cm^{-1} correspondent respectivement aux deux groupements carbonyle ($\text{C}=\text{O}$) en position 2 et 4 de la lactone. Nous observons dans

chaque cas la présence d'une bande à environ 3200cm^{-1} attribuable au groupement N-H. Ces résultats, sont confirmant la présence de la forme tautomère **65'**.

Les dérivés de structure **65** ainsi synthétisés, présentent le site nucléophile $=\text{NR}$ et peuvent, de ce fait, jouer le rôle de précurseurs des composés imidazoles.

III.3) - Synthèse des imidazoles à partir des cétimines **65**

Les cétimines **65** réagissent bien avec le Tosmic, dans des conditions que nous avons déterminé, pour conduire à des structures imidazoles :

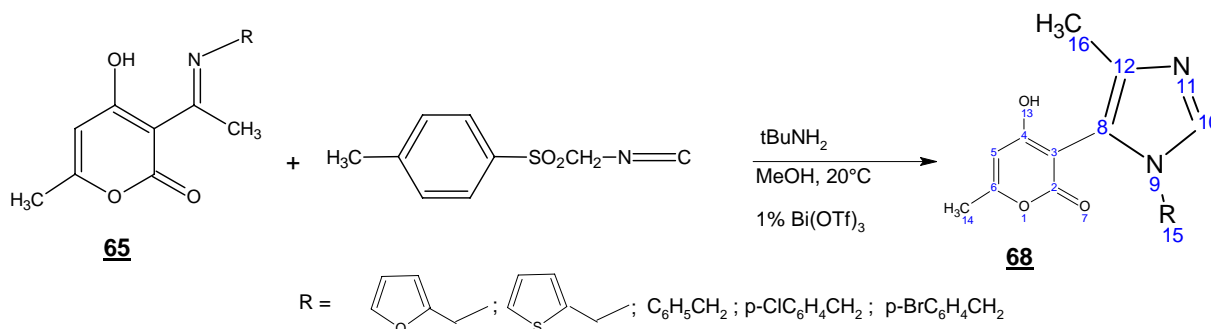


Schéma III.5

Afin de déterminer les meilleures conditions opératoires nous avons étudié le rôle des divers paramètres intervenant dans cette réaction.

- *Choix de la base :*

Deux bases ont été utilisées au cours de cette réaction : le K_2CO_3 ou la tertiobutylamine.

Avec K_2CO_3 dans le mélange méthanol/éther (8/2), la réaction conduite à température ambiante pendant 24 heures donne le composé **68**, après séparation sur colonne de gel de silice (éluant : AcOEt / CHCl_3 1/9) avec un rendement de 11%,

La réaction effectuée dans le méthanol en présence de la tertiobutylamine en excès à température ambiante pendant 24 heures conduit au même dérivé **68**, après purification sur colonne de gel de silice avec des rendements qui varie entre 60 et 73%. Nous avons donc adopté, dans notre travail, cette dernière approche.

- *Effet du catalyseur :*

Nous avons constaté que l'emploi d'un catalyseur améliore considérablement le rendement de la réaction. Nous avons testé deux catalyseurs : le BiCl_3 et le $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

La réaction opérée en présence de la tertiobutylamine, en utilisant 1% ou 10% molaire en BiCl_3 conduit à l'imidazole correspondante avec des rendements beaucoup moins importants que ceux obtenus en présence de 1% en $\text{Bi}(\text{OTf})_3$.

- Effet de la température et du temps de la réaction :

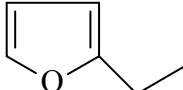
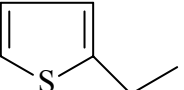
L'augmentation de la température et/ou le prolongement du temps de la réaction conduisent à des résultats inexploitable. La formation de ces derniers pourrait s'expliquer par la décomposition du complexe formé par l'interaction entre le substrat, le TosMIC et le catalyseur [34].

- Choix du solvant :

Les solvants protiques tel que le méthanol stabilisent le chlorure et le triflate de bismuth [28, 29].

Après plusieurs essais, nous avons constaté que les meilleurs rendements sont obtenus lorsque nous opérons avec les cétimines et le Tosmic en quantités équimolaires dans le méthanol, en présence de la tertibuthylamine en excès et en utilisant 1% molaire de triflate de Bismuth. Tous les dérivés **68** (Tableau III.4) ont été synthétisés dans ces conditions opératoires.

Tableau III.4 : Données physiques des composés **68.**

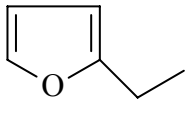
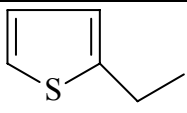
Composé	68a	68b	68c	68d	68e	
R			C ₆ H ₄ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	
Rdt (%)	60	70	65	68	73	
P.F(°C)	180	192	220	225	218-220	
Calculé	C	62.93	59.59	68.91	61.73	54.42
	H	4.93	4.67	5.44	4.57	4.03
	Cl	**	**	**	**	**
	Br	**	**	**	**	**
	N	9.79	9.27	9.45	8.47	7.47
Trouvé	C	62.89	59.64	68.87	61.69	54.39
	H	5.01	4.71	5.41	4.54	4.01
	Cl	**	**	**	**	**
	Br	**	**	**	**	**
	N	9.73	9.33	9.42	8.45	7.45

Tous les dérivés de type **68** sont caractérisés par une étude spectroscopique, RMN ¹H, ¹³C, IR et spectrométrie de masse en impact électronique.

III.3.1) - RMN ¹H :

Les données spectrales les produits **68** (RMN ¹H à 300MHz dans le CDCl₃ en présence de CF₃COOH) sont représentées sur le Tableau III.5 ci-dessous :

Tableau III.5 : Déplacements chimiques en RMN ¹H des composés **68**

Composé	R	RMN ¹ H (CDCl ₃) δ (ppm)
68a		2.16(s, 3H, CH ₃), 2.24(s, 3H, CH ₃), 6.23(s, 1H, CH=C), 5.16(s, 2H, CH ₂), 8.30(s, 1H, CH=N), 7.40(d, 1H, J=2Hz, arom), 6.37(m, 1H, J=2Hz, 3Hz, arom), 7.40(d, 1H, J=2Hz, arom) 15.40(s, 1H, OH).
68b		2.13(s, 3H, CH ₃), 2.30(s, 3H, CH ₃), 6.28(s, 1H, CH=C), 5.37(s, 2H, CH ₂), 8.23(s, 1H, CH=N), 7.35(d, 1H, J=2Hz, arom), 6.30(m, 1H, J=2Hz, 3Hz, arom), 7.55(d, 1H, J=2Hz, arom) 15.45(s, 1H, OH).
68c	C ₆ H ₄ CH ₂	2.28(s, 3H, CH ₃), 2.39(s, 3H, CH ₃), 5.23(s, 2H, CH ₂), 6.22(s, 1H, CH=C), 8.20(s, 1H, CH=N), 7.20-7.70(m, 5H, arom), 15.30(s, 1H, OH).
68d	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2.26(s, 3H, CH ₃), 2.40(s, 3H, CH ₃), 5.20(s, 2H, CH ₂), 6.25(s, 1H, CH=C), 8.23(s, 1H, CH=N) 7.25-7.80(m, 4H, arom), 15.45(s, 1H, OH).
68e	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂	2.27(s, 3H, CH ₃), 2.42(s, 3H, CH ₃), 5.22(s, 2H, CH ₂), 6.28(s, 1H, CH=C), 8.24(s, 1H, CH=N) 7.28-7.84(m, 4H, arom), 15.40(s, 1H, OH).

Les spectres de RMN ¹H montrent que la condensation du TosMIC a lieu sur la fonction imine de **65** ; cela se justifie essentiellement par deux observations :

- le déplacement chimique des protons du méthyle sur le carbone de l'imine, habituellement observé entre 2.50 et 2.68 ppm, se retrouve, pour les dérivés **68**, dans le domaine 2,24 - 2,40ppm. Ceci laisse présager la migration de ce groupement selon le mécanisme proposé au schéma III 7.

- l'apparition d'un pic aux environs de 8.23 – 8.30, compatible avec le proton en position 10 du noyau imidazole de la structure **68**.

III.3.2) - RMN ¹³C :

Dans les mêmes conditions que précédemment les spectres, en J modulé, de ces dérivés confortent l'hypothèse précédente ; ils montrent les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone de la structure **68**.

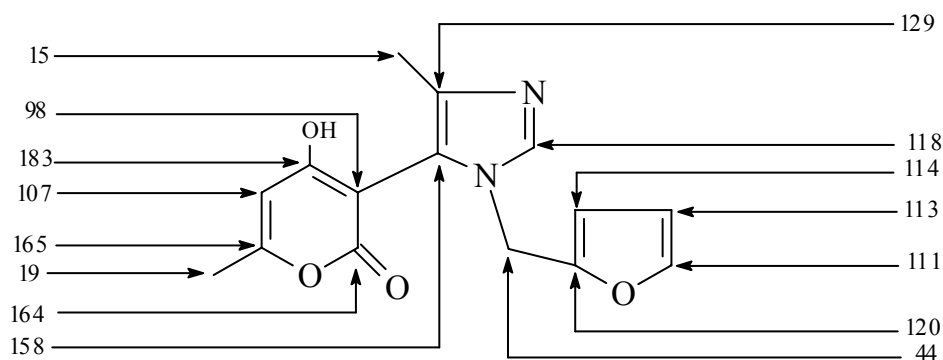


Schéma III.6 : déplacements chimiques du dérivé **68a**

Nous reportons sur le tableau III.6 les déplacements chimiques des différents carbones de la structure **68**.

Tableau III.6 : Déplacements chimiques en RMN¹³C du composé **68**

Composé	68b	68c	68d	68e
R		C ₆ H ₄ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	4-BrC ₆ H ₄ CH ₂
C ₂	164	163	164	163
C ₃	97	98	97	97
C ₄	184	183	185	185
C ₅	108	109	108	107
C ₆	165	164	165	165
C ₈	157	158	158	157
C ₁₀	117	118	119	118
C ₁₂	130	129	127	128
C ₁₄	20	19	19	20
C ₁₆	15	15.5	15.8	16
R ₁₅	C _(CH₂)	45	44	47.5
	C _{arom}	112, 114, 115, 120	121, 124, 127, 128	122, 125, 129, 130

L'examen des spectres de RMN ¹³C montre bien l'effet de la cyclisation des cétimines de l'acide déhydroacétique (les dérivés **65**), en imidazole **68** par l'apparition du signal à environ 118 ppm attribuable au carbone en position 10.

En plus, nous remarquons pour tous les dérivés **68** :

- la présence d'un pic aux environs de 15 ppm attribuable au carbone du groupement méthyle en position 12 (il se trouve à 20 ppm dans la structure **65**).
- La disparition du pic caractérisant le carbone quaternaire de l'imine **65**, habituellement observé aux environs de 175 ppm et l'apparition d'un signal à 158 ppm correspondant au carbone quaternaire en position 8.
- L'apparition d'un autre pic à environ 129 ppm attribuable au carbone quaternaire en position 12.

III.3.3) - Spectroscopie Infra-Rouge :

L'analyse Infra-rouge réalisée dans des pastilles en KBr, montre clairement :

- La présence d'une bande large aux environs de 3300 cm^{-1} attribuable au groupement hydroxyle.
- Une bande aux environs de 1635 cm^{-1} correspondant au C=O d'une lactone.
- L'apparition d'une bande aux environs 1665 cm^{-1} signale la présence de groupements C=N du cycle imidazole.

III.3.4) - Spectrométrie de masse :

L'analyse en spectrométrie de masse par impact électronique à 70 eV, indique pour tous les cas, l'ion moléculaire M^+ . L'étude de ces spectres a montré une homogénéité dans la majorité des fragmentations, bien que le profil d'intensité des ions varie d'un dérivé à autre.

Nous proposons ci-dessous (Schéma III.6) les profils de fragmentation des dérivés **68**.

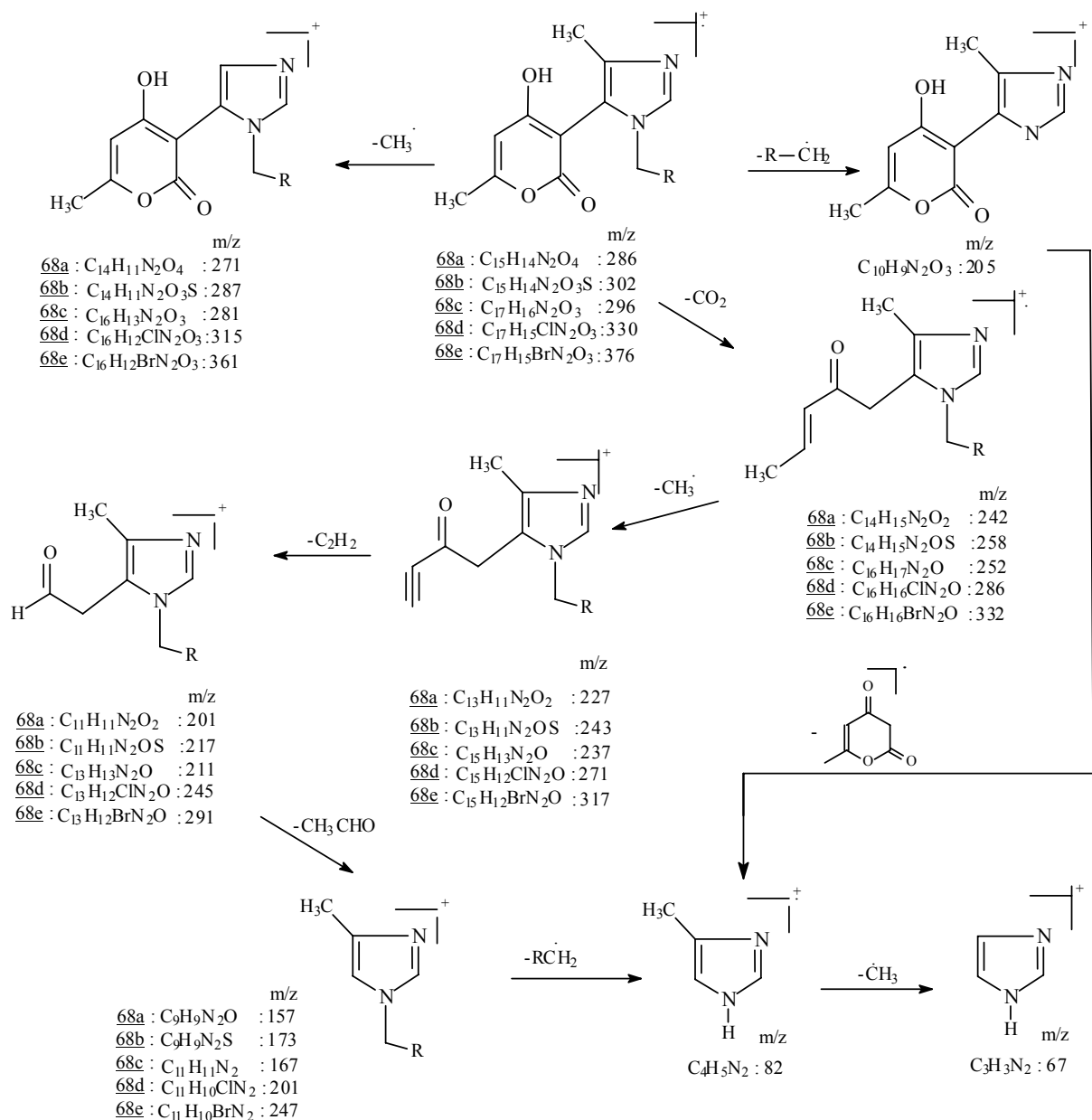


Schéma III.7

Après une étude des différentes fragmentations, nous constatons que les dérivés **68** se décomposent selon deux voies principales conduisant à des ions fragments imidazole caractérisés par le pic à $m/z = 82$ et $m/z = 67$.

- la première voie commence par une décarboxylation suivie par le départ du radical méthyle, par une molécule d'acétylène, une molécule d'acétaldéhyde et enfin des radicaux RCH_2 et CH_3 conduisant à l'ion imidazole.
- La deuxième voie est constituée de deux étapes :
L'élimination du radical $\text{CH}_2\text{-R}$ porté par l'atome d'azote en position 9 suivie d'un réarrangement de McLafferty permettant l'élimination du cycle pyronique, aboutissant ainsi directement à l'ion radical imidazole, $m/z = 82$.

III.3.5) - Discussion et mécanisme.

Le TosMIC réagit avec l'imine selon le mécanisme ci-dessous :

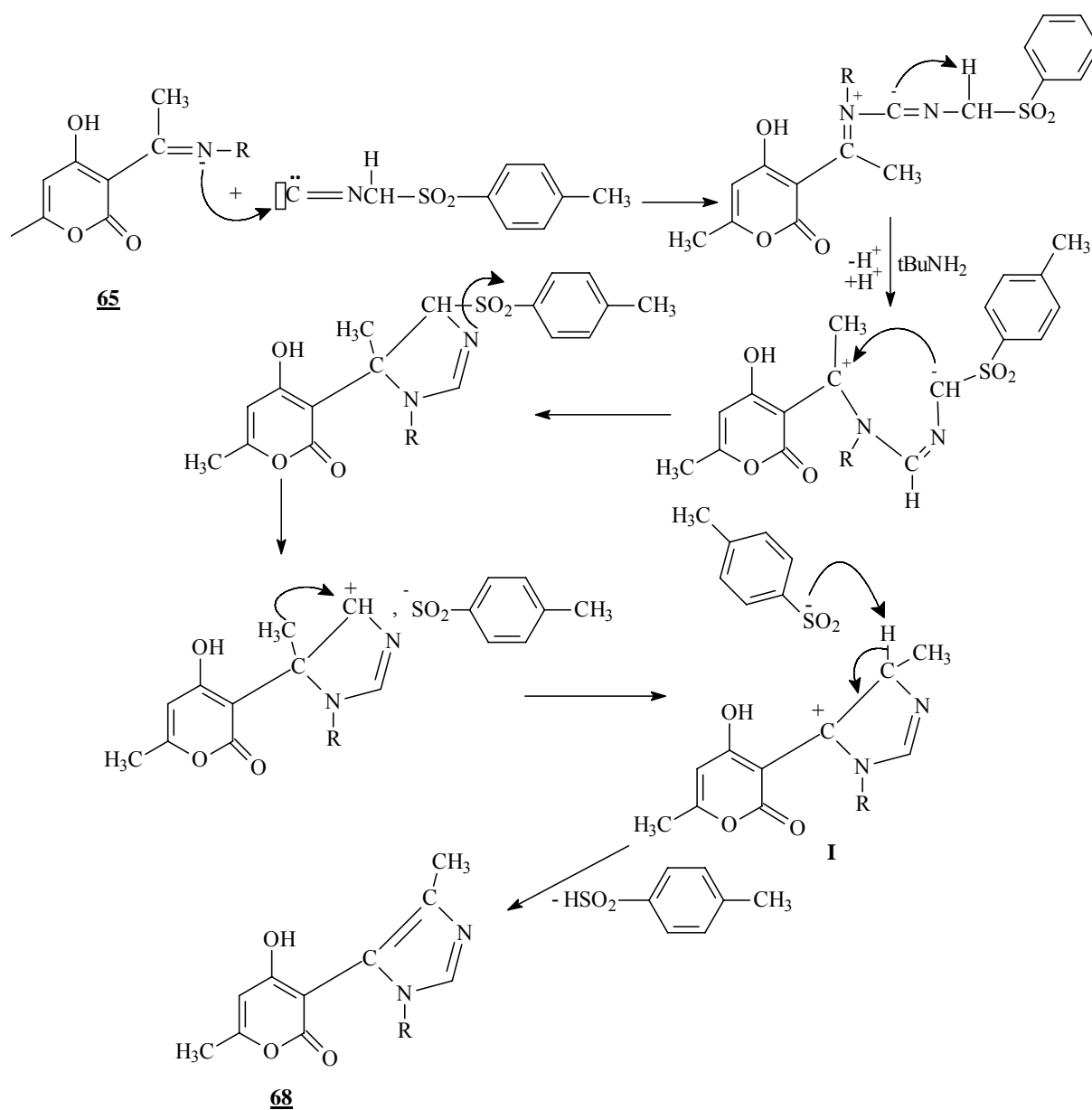


Schéma III.8

L'acide de Lewis a été employé dans le but d'accélérer la réaction par la complexation du TosMIC [34], car ce dernier peut se décomposer immédiatement après l'arrachement du proton de son CH₂ par la tertibutylamine. Le carbanion ainsi formé conduit après expulsion du reste H₃CC₆H₄SO₂⁻ à un premier carbocation. La transposition du groupement méthyle de la cétime précurseur, donne naissance à un second carbocation qui subit une déprotonation pour conduire au dérivé 68. Notons que la migration du groupement méthyle est rendue possible grâce à la position de ce dernier en α d'un carbocation stable car hybridé en sp².

III.4.)- Conclusion

La synthèse des composés imidazoles, nous a permis, dans un premier temps, de reprendre la réaction de condensation des amines primaires sur l'acide déhydroacétique et d'isoler quelques intermédiaires, originaux par la substitution sur la fonction imine. La réactivité de la double liaison C=N des cétimines de l'acide déhydroacétique vis-à-vis du TosMIC conduit comme pour les aldimines à la formation du motif imidazole. Le mécanisme original que nous avons proposé est en parfait accord avec la structure des nouveaux produits obtenus **68**. En effet, l'arrachement du proton du CH₂ du TosMIC par la tertiobutylamine et la transposition du groupement méthyle constituent les étapes clés de cette synthèse.

Partie expérimentale

Composé 65a : 3-[(2-furylméthyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-5-méthyl-2H-2-pyranone.

1.68g (10^{-2} mole) de l'acide déshydroacétique (DHA), 0.97g (10^{-2} mole) de furfurylamine et 40ml de éthanol sont agités, à température ambiante pendant 6h. La concentration de la solution, par évaporation partielle du solvant sous vide, donne un précipité : Ce dernier filtré et séché est obtenu avec un rendement de 60% et P.F : 125 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 300MHz) : 2.07(s, 3H, CH_3), 2.50(s, 3H, CH_3), 5.51(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.54(d, 2H, $J=5\text{Hz}$, CH_2), 6.20(d, 2H, $J=2\text{Hz}$, arom), 7.26(m, 1H, $J=3\text{Hz}$, arom), 15.45(s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300MHz) : 163(C en 2), 97(C en 3), 184(C en 4), 106(C en 5), 164(C en 6), 175(C en 8), 18(CH_3 en 12), 20(CH_3 en 13), 43(CH_2 en 10), 111, 112, 114, 119(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1665 cm^{-1} (C=O) ; 1690 cm^{-1} (C=O) ; 1580 cm^{-1} (C=C) ; 1600 cm^{-1} (C=C) ; 3200 cm^{-1} (N-H).

Spectroscopie de masse : $[\text{M}^+] = 247$

Composé 65b : 4-hydroxy-5-méthyl-3-[(2-thienylméthyl)ethanimidoyl]-2H-2-pyranone.

Le même protocole expérimentale que précédemment.

Rendement 68% ; P.F : 120 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 à 300MHz) ; 2.10(s, 3H, CH_3), 2.54(s, 3H, CH_3), 6.28(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 4.52(d, 2H, $J=5\text{Hz}$ CH_2), 6.25(d, 2H, $J=2\text{Hz}$, arom), 7.20(m, 1H, $J=3\text{Hz}$, arom), 15.50(s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300MHz) : 162(C en 2), 96(C en 3), 184(C en 4), 108(C en 5), 164(C en 6), 175(C en 8), 18(CH_3 en 12), 20(CH_3 en 13), 43(CH_2 en 10), 111, 113, 115, 118(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1660 cm^{-1} (C=O) ; 1695 cm^{-1} (C=O) ; 1575 cm^{-1} (C=C) ; 1595 cm^{-1} (C=C) ; 3210 cm^{-1} (N-H).

Spectroscopie de masse : $[\text{M}^+] = 263$

Composé 65c : 3-(benzylethanimidoyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyranone.

Le même mode opératoire de synthèse du composé **65a** à été utilisé pour obtenir :

Rendement 70% ; P.F : 140 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 à 300MHz) : 2.06(s, 3H, CH_3), 2.63(s, 3H, CH_3), 4.62(d, 2H, $J=5\text{Hz}$, CH_2), 5.63(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.18-7.29(m, 5H, arom), 15.20(s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300MHz) : 162(C en 2), 97(C en 3), 184(C en 4), 107(C en 5), 164(C en 6), 176(C en 8), 19(CH_3 en 12), 20(CH_3 en 13), 47(CH_2 en 10), 120, 125, 127, 129(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1670 cm^{-1} (C=O) ; 1700 cm^{-1} (C=O) ; 1580 cm^{-1} (C=C) ; 1590 cm^{-1} (C=C) ; 3200 cm^{-1} (N-H).

Spectroscopie de masse : $[\text{M}^+] = 257$

Composé 65d : 3-[(4-chlorobenzyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-5-méthyl-2H-pyranone.

Selon le même protocole expérimental que les précédents, nous obtenons le composé **65d** avec un rendement 75% ; P.F : 160 °C.

RMN ^1H (CDCl_3 à 300MHz) : 2.08(s, 3H, CH_3), 2.68(s, 3H, CH_3), 4.59(d, 2H, CH_2), 5.68(s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 7.20-7.32(m, 4H, arom), 15.25(s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300MHz) : 163(C en 2), 97(C en 3), 184(C en 4), 107(C en 5), 165(C en 6), 175(C en 8), 18(CH_3 en 12), 21(CH_3 en 13), 48(CH_2 en 10), 121, 126, 131, 134(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1665 cm^{-1} (C=O) ; 1700 cm^{-1} (C=O) ; 1575 cm^{-1} (C=C) ; 1580 cm^{-1} (C=C) ; 3215 cm^{-1} (N-H).

Spectroscopie de masse : $[\text{M}^+] = 291$.

Composé 65e : 3-[(4-bromobenzyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-5-methyl-2H-pyranone.

Par la même technique, nous obtenons le composé **65e** avec un rendement de 72%, P.F= 158°C.

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.09(s, 3H, CH₃), 2.65(s, 3H, CH₃), 4.63(d, 2H, CH₂), 5.69(s, 1H, CH=C), 7.20-7.34(m, 4H, arom), 15.30(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 163(C en 2), 96(C en 3), 185(C en 4), 107(C en 5), 164(C en 6), 177(C en 8), 17(CH₃ en 12), 20(CH₃ en 13), 47(CH₂ en 10), 122, 125, 130, 132(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1665 cm⁻¹(C=O) ; 1695 cm⁻¹(C=O) ; 1580 cm⁻¹(C=C) ; 1585 cm⁻¹(C=C) ; 3220cm⁻¹(N-H).

Spectroscopie de masse : [M⁺] = 336.

Composé 68a : 3-[1-(2-furylmethyl)-4-methyl-1-H-5-imidazolyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Ce dérivé a été synthétisé selon trois techniques :

a) - En présence K₂CO₃ :

Dans un ballon, on solubilise 2.47g (10⁻²mole) de composé **65a** et 1.95g (10⁻² moles) de tosylméthylisonitrile (TosMIC) et 2.76g (2.10⁻²mole) de K₂CO₃ dans 20ml d'un mélange de (MeOH/Ether : 14/6), on laisse la solution sous agitation à température ambiante pendant 24h. Cette réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince, le produit a été isolé après séparation sur colonne de gel de silice (éluant : CHCl₃/AcOEt : 9/1), le produit **68a** a été obtenu avec un faible rendement 11% et P.F : 180 °C.

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.16(s, 3H, CH₃), 2.24(s, 3H, CH₃), 6.23(s, 1H, CH=C), 5.16(s, 2H, CH₂), 8.30(s, 1H, CH=N), 7.40(d, 1H, J=2Hz, arom), 6.37(m, 1H, J=2Hz, 3Hz, arom), 7.40(d, 1H, J=2Hz, arom) 15.40(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 164(C en 2), 98(C en 3), 183(C en 4), 107(C en 5), 165(C en 6), 158(C en 8), 118(C en 10), 129(C en 12), 19(CH₃ en 14), 44(CH₂ en 15), 15(CH₃ en 16), 111, 113, 114, 120(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1635 cm⁻¹(C=O) ; 3300 cm⁻¹(OH) ; 1635 cm⁻¹(C=N) ; 1600 cm⁻¹(C=C).

Spectroscopie de masse : [M⁺] = 286.

Analyse Centésimale : calculée : C(62.93%), H(4.93%), N(9.79%)

trouvée : C(62.89%), H(5.01%), N(9.73%)

b) - En présence de la tertiobutylamine :

2.47g (10⁻²mole) de composé **65a** solubilisée dans 30ml de méthanol, on ajoute 1.95g (10⁻² moles) de tosylméthylisonitrile (TosMIC) et 3.65g (5moles) de la tertiobutylamine. Le mélange maintenu sous agitation pendant 24h à température ambiante. Cette réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince, le produit a été isolé après séparation sur colonne de gel de silice (éluant : CHCl₃/AcOEt : 9/1), le produit **68a** a été obtenu avec un rendement de 30%.

c) - En présence du sel de bismuth :

2.47g (10⁻²mole) de composé **65a** et 1.95g (10⁻² moles) de tosylméthylisonitrile et 0.0656g (10⁻³ moles) de triflate de bismuth et 3.65g (5moles) de la tertiobutylamine sont dissous dans 40ml de méthanol et placés, sous agitation magnétique, à température ambiante pendant 48h. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince, le produit **68a** a été isolé après séparation sur colonne de gel de silice(éluant : AcOEt / MeOH : 9/1), avec un rendement de 60%.

Composé 68b : 4-hydroxy-6-methyl-3-[4-methyl-1-(2-thienylmethyl)-1H-5-imidazolyl]-2H-2-pyranone.

Ce composé a été obtenu selon la même technique que précédemment avec un rendement de 70% et P.F : 192 °C.

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.13(s, 3H, CH₃), 2.30(s, 3H, CH₃), 6.28(s, 1H, CH=C), 5.37(s, 2H, CH₂), 8.23(s, 1H, CH=N), 7.35(d, 1H, J=2Hz, arom), 6.30(m, 1H, J=2Hz, 3Hz, arom), 7.55(d, 1H, J=2Hz, arom) 15.45(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 164(C en 2), 97(C en 3), 184(C en 4), 108(C en 5), 165(C en 6), 157(C en 8), 117(C en 10), 130(C en 12), 20(CH₃ en 14), 45(CH₂ en 15), 15(CH₃ en 16), 112, 114, 115, 120(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1638 cm⁻¹(C=O) ; 33100 cm⁻¹(OH) ; 1630 cm⁻¹(C=N) ; 1650 cm⁻¹(C=C).

Spectroscopie de masse : [M⁺] = 302.

Analyse Centésimale : calculée : C(59.59%), H(4.67%), N(9.27%)

trouvée : C(59.64%), H(4.71%), N(9.33%)

Composé 68c : 3-(1-benzyl-4-methyl-1H-5-imidazolyl)-4-hydroxy-6-mehtyl-2H-2-pyranone.

Le même protocole expérimentales, nous obtenons le composé **68c** avec un rendement de 65% et P.F : 220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.28(s, 3H, CH₃), 2.39(s, 3H, CH₃), 5.23(s, 2H, CH₂), 6.22(s, 1H, CH=C), 8.20(s, 1H, CH=N), 7.20-7.70(m, 5H, arom), 15.30(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 163(C en 2), 98(C en 3), 183(C en 4), 109(C en 5), 164(C en 6), 158(C en 8), 129(C en 12), 19(CH₃ en 14), 44(CH₂ en 15), 15.5(CH₃ en 16), 121, 124, 127, 128(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1640 cm⁻¹(C=O) ; 33200 cm⁻¹(OH) ; 1645 cm⁻¹(C=N) ; 1655 cm⁻¹(C=C).

Spectroscopie de masse : [M⁺] = 296.

Analyse Centésimale : calculée : C(68.91%), H(5.44%), N(9.45%)

trouvée : C(68.87%), H(5.41%), N(9.42%)

Composé 68d : 3-[1-(4-chlorobenzyl)-4-methyl-1H-5-imidazolyl]-4-hydroxy-6-mehtyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions expérimentales nous réalisons la synthèse du dérivé **68d** avec un rendement de 68% et P.F : 225 °C.

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.26(s, 3H, CH₃), 2.40(s, 3H, CH₃), 5.20(s, 2H, CH₂), 6.25(s, 1H, CH=C), 8.23(s, 1H, CH=N) 7.25-7.80(m, 4H, arom), 15.45(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 164(C en 2), 97(C en 3), 185(C en 4), 108(C en 5), 165(C en 6), 158(C en 8), 119(C en 10), 127(C en 12), 19(CH₃ en 14), 47(CH₂ en 15), 15.8(CH₃ en 16), 122, 129, 131, 132(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1650 cm⁻¹(C=O) ; 33150 cm⁻¹(OH) ; 1650 cm⁻¹(C=N) ; 1660 cm⁻¹(C=C).

Spectroscopie de masse : [M⁺] = 330.

Analyse Centésimale : calculée : C(61.73%), H(4.57%), N(8.47%)

trouvée : C(61.69%), H(4.54%), N(8.45%)

Composé 68e : 3-[1-(4-bromobenzyl)-4-methyl-1H-5-imidazolyl]-4-hydroxy-6-mehtyl-2H-2-pyranone.

Ce composé est caractérisé par son P.F= 218-220°C et un rendement de 73%

RMN ¹H (CDCl₃ à 300MHz) : 2.27(s, 3H, CH₃), 2.42(s, 3H, CH₃), 5.22(s, 2H, CH₂), 6.28(s, 1H, CH=C), 8.24(s, 1H, CH=N) 7.28-7.84(m, 4H, arom), 15.40(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 163(C en 2), 97(C en 3), 185(C en 4), 107(C en 5), 165(C en 6), 157(C en 8), 118(C en 10), 128(C en 12), 20(CH₃ en 14), 47.5(CH₂ en 15), 16(CH₃ en 16), 122, 129, 131, 132(C_{arom}).

I.R. (KBr) : 1648 cm^{-1} (C=O) ; 33155 cm^{-1} (OH) ; 1650 cm^{-1} (C=N) ; 1665 cm^{-1} (C=C).

Spectroscopie de masse : $[M^+] = 375$.

Analyse Centésimale : calculée : C(54.42%), H(4.03%), N(7.47%)
trouvée : C(54.39%), H(4.01%), N(7.45%)

Bibliographie

- [1]- H. Dijkstra ; R. Tenhave ; A. Vanleussen ; *J. Org. Chem.*, 63, 5332, **1998**
- [2]- C. Pinc ; J. Barrish ; E. Iwanowicz ; J. Lin ; M. Bednarz ; *Tetrahedron Lett.*, 2369, **1972**
- [3]- J. Heeres ; L. J. J. Backx ; J. H. Mostmanns ; J. Van Cutsem ; *J. Med. Chem.*, 22, 1003 **1979**
- [4]- Y.F. Shealy ; C. A. Krauth ; J. A. Montgomery ; *J. Org. Chem.*, 27, 2150, **1962**
- [5]- R. N. Brogden ; R. C. Heel ; T. M. Speigt ; *Drugs.*, 16, 387, **1978**
- [6]- R. W. Brimblecombe ; W. A. M. Duncan ; G. J. Durant ; C. Emmett ; C. R. Gamellin ; M. E. Parsons ; *J. Int. Med. Res.*, 3, 86, **1975**
- [7]- D. S. N Cooper ; *Engl. J. Med. Chem.*, 311, 1353, **1984**
- [8]- A. N. Rohrle ; H. Schmidhammer ; *Chim. Acta.*, 81, 1070, **1998**
- [9]- I. K. Khanna ; R. M. Weier ; Y. Y. Xiang ; X. D. Xu ; F. J. Koszyk ; P. W. Collins ; C.M. Kobolt ; A. W. Veenhuizen ; W. E. Perkins ; P. C. Isakson ; *J. Med. Chem.*, 40, 1634, **1997**
- [10]- H. Yanagisawa ; Y. Amemiya ; T. Kanasaki ; Y. Shimoji ; K. Fujimoto ; Y. Kitahara ; T. Sada ; M. Mizuno ; M. Ikeda ; S. Miyamoto ; Y. Furukawa ; H. Koike ; *J. Med. Chem.*, 39, 323-338, **1996**
- [11]- M. R. Grimmett ; A. R. Katritzky ; A. J. Boulton ; *Academic Press.*, 27, 241, **1980**
- [12]- R. J. Bochis ; L. E. Olen ; M. H. Fisher ; R. A. Reamer ; G. Wilks ; J. E. Taylor ; G. Olson ; *J. Med. Chem.*, 24, 1484, **1981**
- [13]- H. Galons ; I. Bergerat ; C. Combret ; M. Miocque ; *Synthesis.*, 1103, **1982**
- [14]- S. Podergajs ; B. Stanovnik ; M. Tisler ; *Synthesis.*, 263, **1984**
- [15]- J. L. Guinamant ; A. Robert ; *Tetrahedron.*, 42, 1169, **1986**
- [16]- A. Khalaj ; M. Ghafari ; *Tetrahedron Lett.*, 27, 5019, **1986**
- [17]- J. Stephane ; P. B. Jean ; *Tetrahedron Lett.*, 40, 8097, **1999**
- [18]- M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann and J. périé, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, 1, **2002**
- [19]- A. M. Van Leusen ; J. Wildeman ; O. H. Oldenziel ; *J. Org. Chem.*, 42, 1153, **1977**
- [20]- O. Pospel ; A. M. van Leusen ; *Heterocycles*, 7, 77, **1977**
- [21]- H. A. Houwing ; J. Wildeman ; A.M. van Leusen ; *Tetrahedron Lett.*, 143, **1976**
- [22]- S. P. J. M. Van Nispen ; C. Mensink ; A. M. van Leusen ; *Tetrahedron Lett.*, 21, 3723, **1980**
- [23]- R. Di Santo ; S. Masse ; M. Artico ; *Farmaco* 48, 209, **1993**
- [24]- Leusink, F. R. ; *Ph. D. These.* Groningen University., **1993**
- [25]- J. Moskal ; R. van Stralen ; D. Postma ; A. M. van Leusen ; *Tetrahedron Lett.*, 27, 2173, **1986**
- [26]- H. Sasaki ; T. Kitagawa ; *Chem. Ztg.*, 110, 256, **1986**
- [27]- O. H. Oldenziel ; *Ph. D. These.* Groningen University., **1975**
- [28]- B. Garrigues ; F. Gonzaga ; H. Robert ; J. Dubac. , *J. Org. Chem.*, 62, 4880, **1997**
- [29]- A. Oussaid ; R. Bookherroub ; V. Dejean ; B. Garrigues, *Phosphorus Sulfur and Silicon*, 167, 81, **2000**.
- [30]- C. Le Roux ; L. Ciliberti ; H. Laurent ; A. Laporterie ; J. Dubac. , *Synlett.*, 1249, **1998**
- [31]- A. P. Sedgwick ; N. Collie ; *J. Chem. Soc.*, 65, 399, **1895**
- [32]- H. Haintiger ; *Ber.*, 18, 152, **1882**
- [33]- B. Al-Saleh ; N. Al-Awadi ; H. Al-Kandari ; M. M. Abdel-Khalil ; H. Elnagdi. , *J. Chem. Res. Mini-print.*, 1, 201, **2000**.
- [34]- C. Ping, J. Barrish, E. Iwanowicz, J. Lin, M. Bednarz, *Tetrahedron Lett.*, 42, 4293, **2001**.

CHAPITRE IV

Synthèse de Quelques Dérivés de Structure Pyrimidine Condensée à d'Autres Hétérocycles

IV.1) - INTRODUCTION.

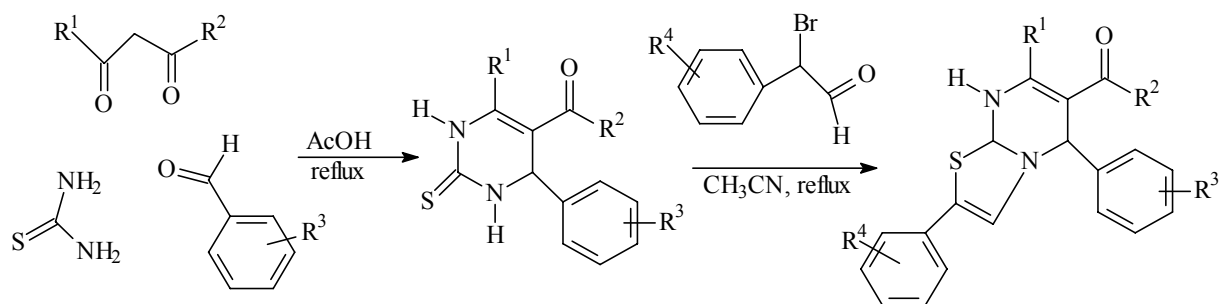
En poursuivant notre travail de synthèse des dérivés polyhétérocycliques au départ des 2-pyrones, nous avons exploré de nouvelles voies d'accès aux pyrimidines juxtaposés à d'autres hétérocycles. Notre choix repose essentiellement sur les propriétés de ces molécules. En effet les pyrimidines comptent parmi les composés hétérocycliques ayant reçu une grande attention grâce à leurs activités biologiques et pharmacologiques [1-3]. L'association du motif pyrimidine à d'autres hétérocycles pourrait apporter des modifications dans leurs spectres d'activité.

La synthèse des pyrimidines implique généralement les β -dicétones ou les cétones α,β -insaturées et les réactifs diamminés[4-7]. Dans notre cas, nous avons essayé d'accéder à des structures analogues possédant le motif pyrimidine suivant deux voies de synthèse utilisant comme précurseurs, deux dérivés de l'acide déhydroacétique, les composés **70** et **73** respectivement diacétopyrazole [8] et lactone triacétique. Dans un premier temps, nous rapportons les conditions réactionnelles, largement décrite dans la littérature, des pyrimidines et de leurs activités biologiques.

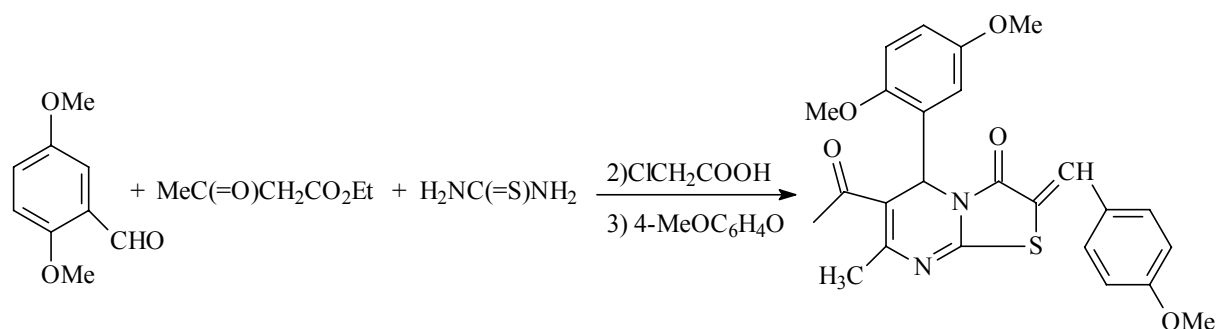
IV.2)- Aperçu bibliographique

Nous présentons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure pyrimidine dont l'intérêt biologique a motivé la recherche de synthèse de nouvelles molécules.

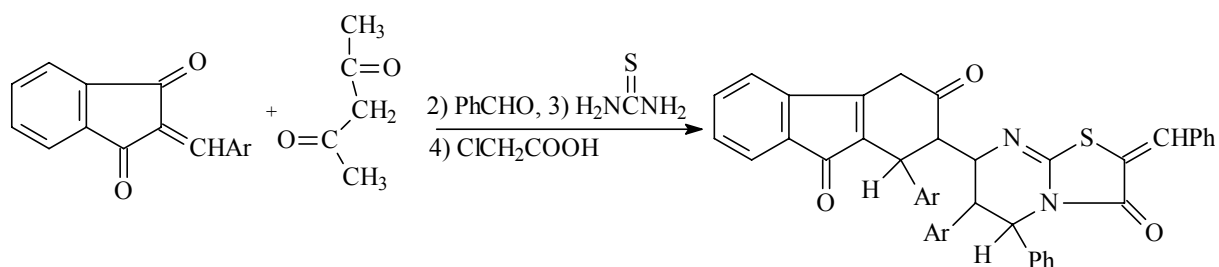
- Une synthèse de composés 5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidine a été réalisée, à partir de composés 1,3-dicarbonylés réagissant avec la thiourée en présence de benzaldéhydes substitués. La condensation de l'intermédiaire obtenu sur les α -bromo-phenylacétaldéhydes substitués aboutit aux dérivés pyrimidines [9].



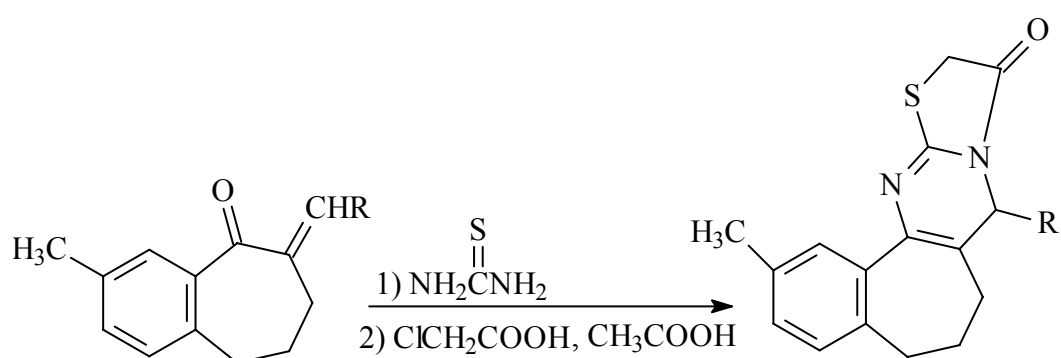
- Cette stratégie de synthèse est généralisée à divers autres réactifs dicarbonylés [10].



- De même une série de dihydrothiazolopyrimidines est obtenue selon la même approche de synthèse [11] précédemment mentionnée.

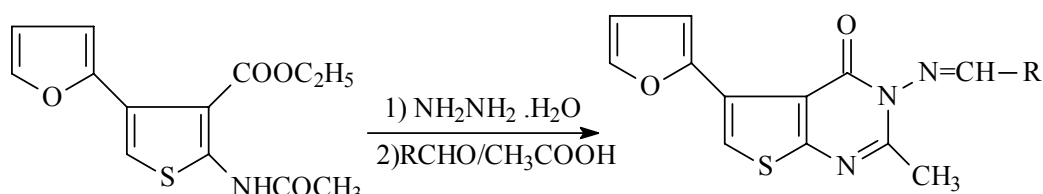


- L'obtention des thiazolopyrimidinebenzocycloheptenes, présentant une activité antimicrobienne, est réalisée selon le schéma réactionnel suivant [12] :



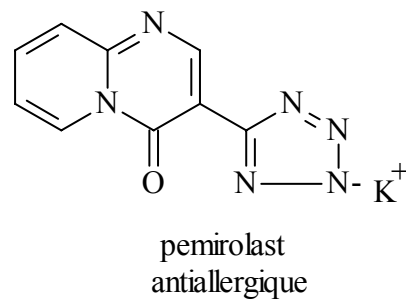
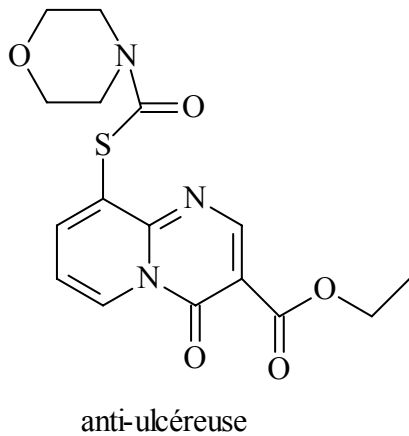
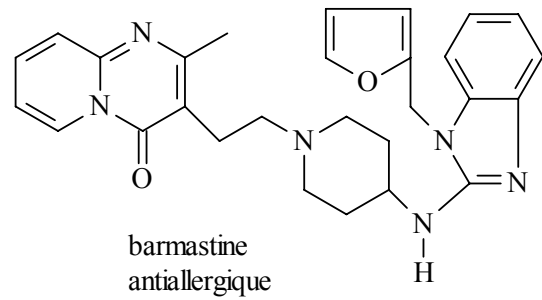
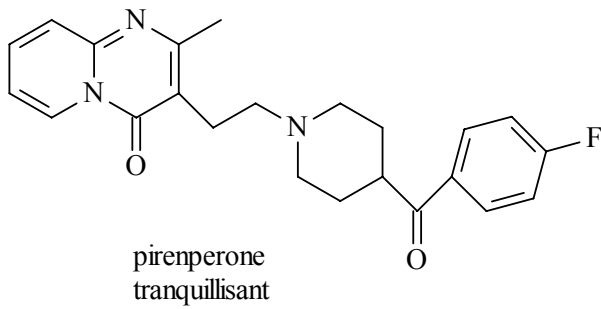
R= Ph, PhOMe, PhCl, PhMe, PhBr

- L'accès aux composés N-[5-(2-furanyl)-2-méthyl-4-oxo-4H-thieno[2,3-d]pyrimidin-3-yl]-carboxamides, possédant en particulier des propriétés antibactériennes se fait à partir du 2-acetylamido-4-(2-furanyl)-thiophène-3-carboxylic acid éthyl ester [13].

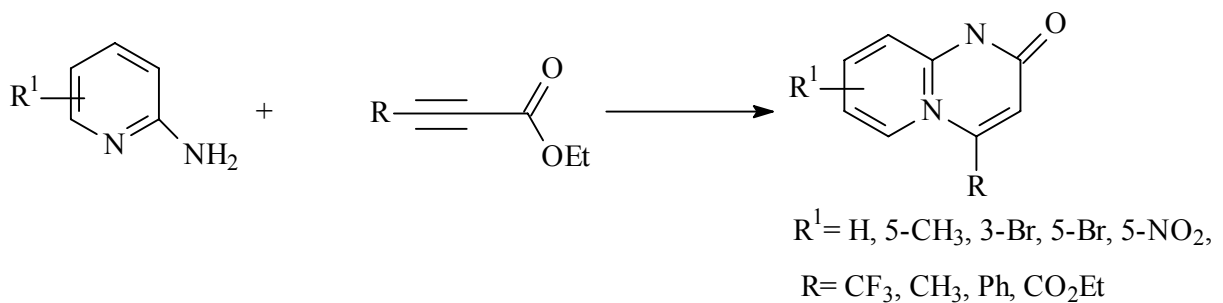


R= Phenyl, 4-Chlorophenyl, 2,4-Dichlorophenyl,
4-Fluorophenyl, 2-Furyl, 2-Thienyl

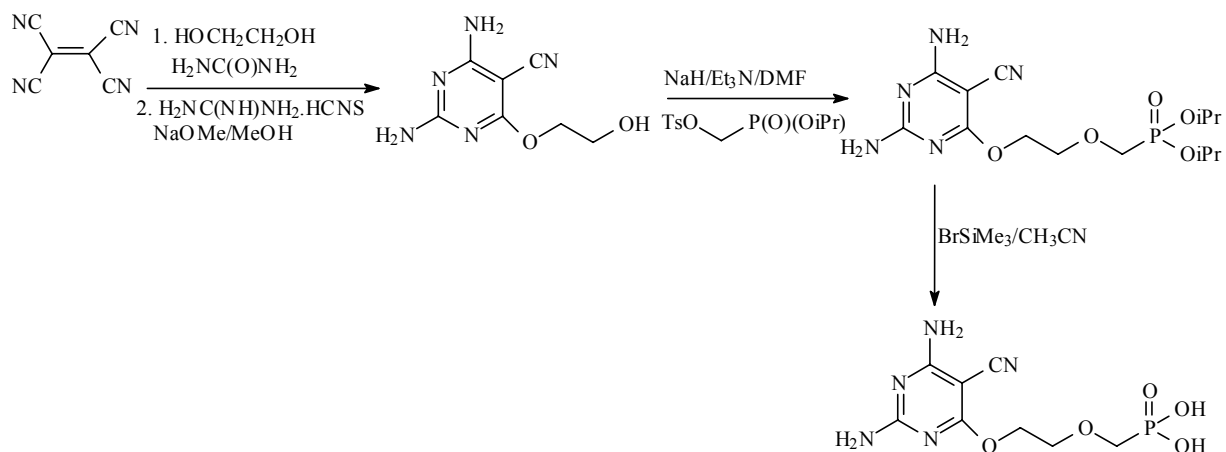
- Une étude sur la synthèse des analogues de la pyrido[1, 2-a]pyrimidine a été réalisée. Les dérivés obtenus ont révélé, des propriétés sédatives, anti-allergique et anti-ulcéreuse [14-17].



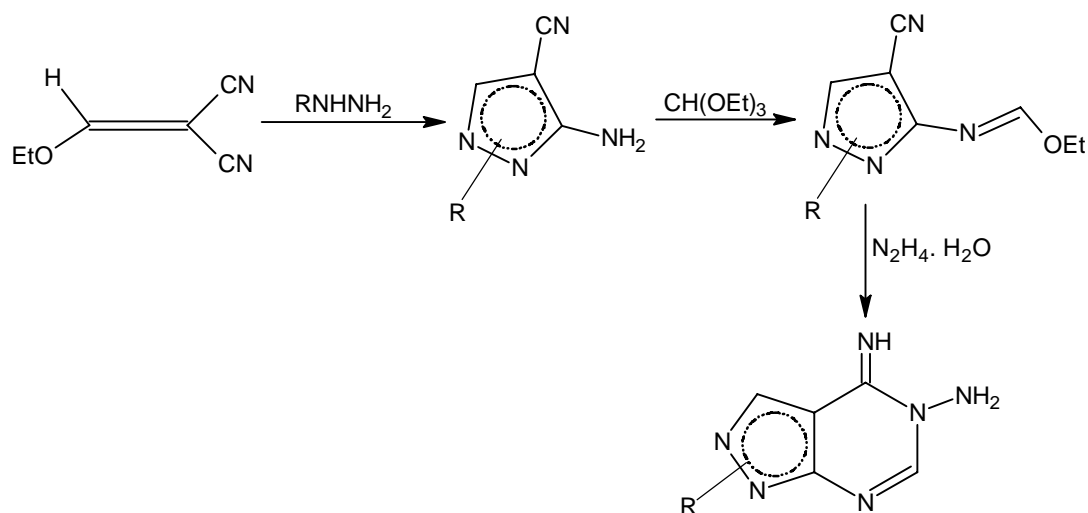
- La formation d'une structure pyridopyrimidine a été réalisée par condensation du 2-aminopyridine sur les alkynoates β -substitués [18].



- Les 2,4-diamino-5-cyano-6-[2-(phosphonmethoxy)ethoxy]-pyrimidines ont été préparés à partir des tétracyanoéthylènes selon une séquence réactionnelle indiquée sur le schéma ci-dessous. Ce dérivé présente une activité antivirale après tests biologiques [19].

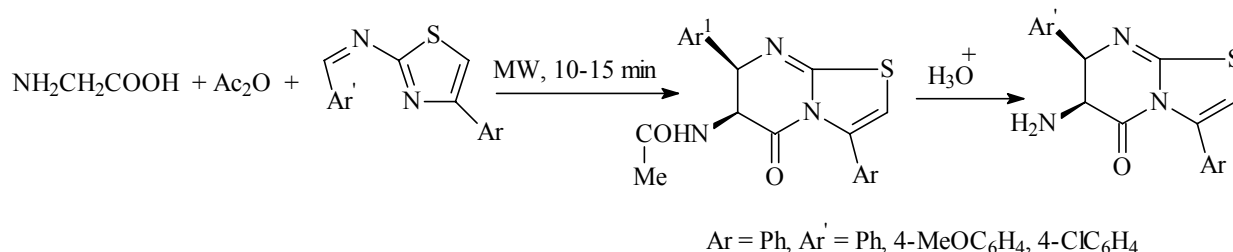


- La série 5-Amino-4-imino-1(2)-substituée-1(2)H-pyrazolo[3,4-d]pyrimidines a été obtenue selon la même approche de synthèse nécessitant, cependant, un plus grand nombre d'étapes réactionnelles [20].

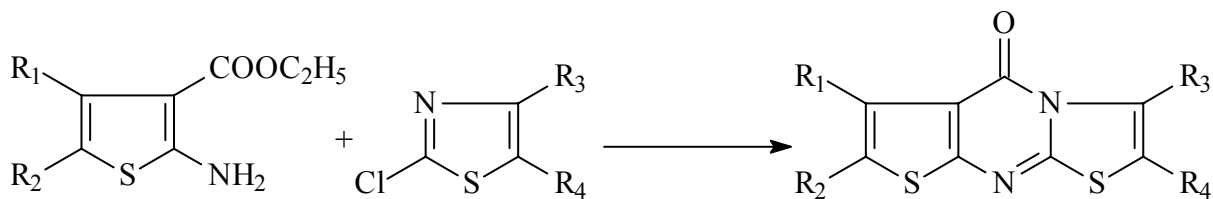


R = N¹-phényl, N¹-2-phényléthyl, N²-méthyl

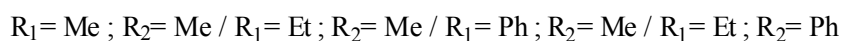
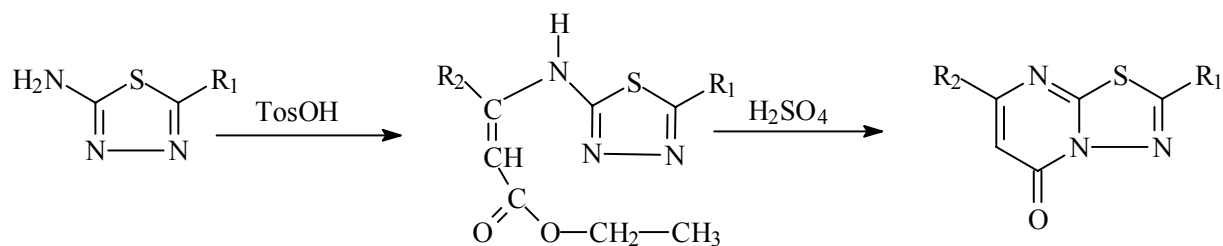
- L'intérêt de ces noyaux pyrimidines a encouragé d'autres auteurs à synthétiser des molécules condensées (pyrimidine – thiazole) par irradiation aux micro-ondes [21].



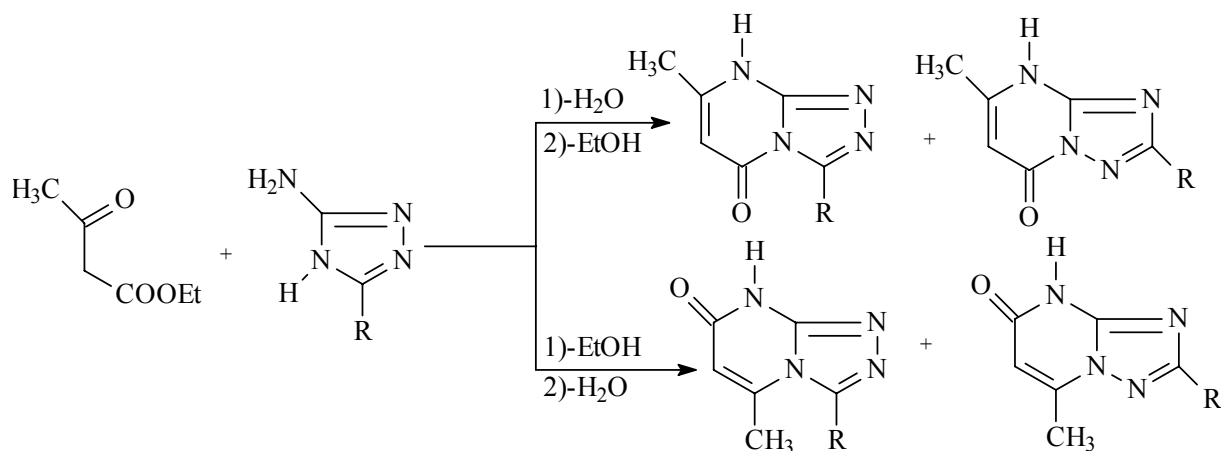
- L'action de l'aminothiazole sur des thiazoles substitués [22] conduit à des pyrimidines condensées. Ces dernières agissent comme analgésiques et anti-inflammatoires.



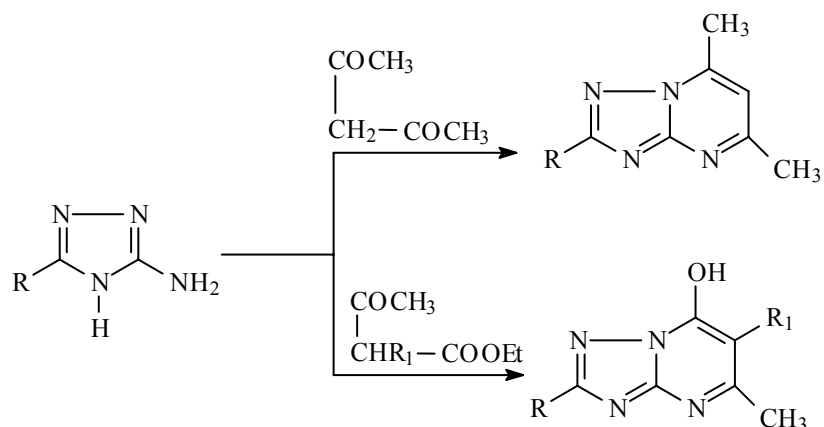
- Les tests d'activité antimicrobienne ont été effectués *in vitro* sur des thiadiazolopyrimidines synthétisées à partir des 2-aminothiadiazoles substituées et des β -céto-esters [23].



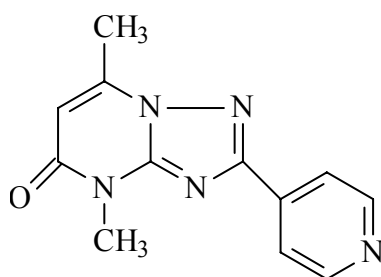
- Une synthèse analogue des 1,2,4-triazolo[4,3-a]pyrimidines a été effectuée, par condensation de β -céto-esters sur des 3-amino-1,2,4-triazoles[24].



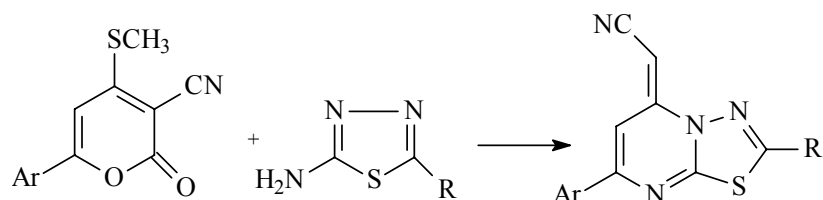
- La synthèse d'analogues de la 2-pyridyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines a été réalisée. Ces derniers produits présentent une activité antimicrobienne [25].



- Les 4,7-diméthyl-2-(4-pyridinyl)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5(4H)-one utilisé comme anti-inflammatoire [26], ont été préparées par action d'un ester β - carbonylé sur un 2-amino triazole.

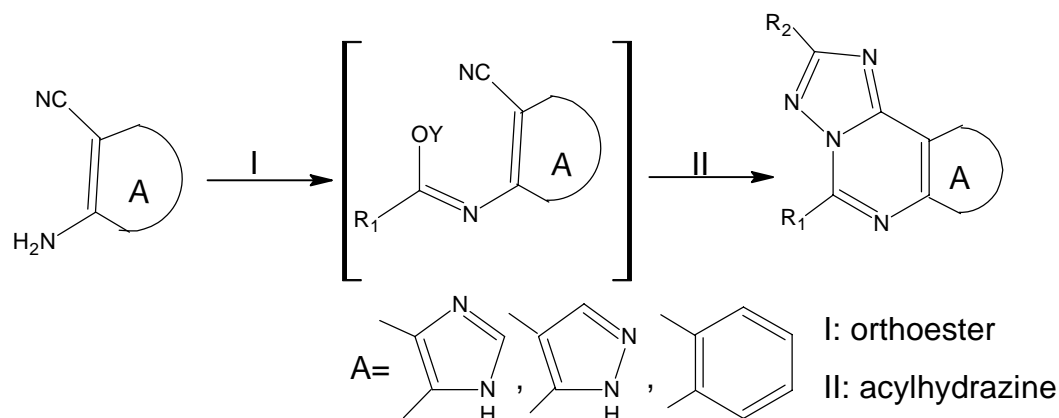


- Une synthèse récente utilisant la 2-pyrone et la 2-aminothiadiazole substituée a été signalé [27], elle donne accès à des produits présentant l'hétérocycle pyrimidine condensé au diazolothiazole.

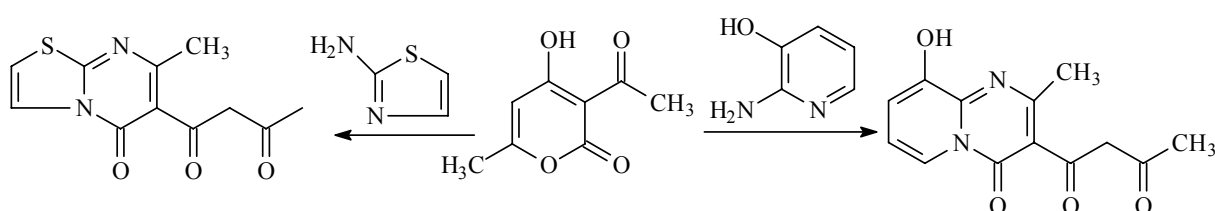


Ar = 3-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 4-CH₃OC₆H₄, 4-CH₃C₆H₄
R = H, SC₃H₇

- L'obtention d'une série des 1,2,4-triazolo[1,5-c]pyrimidines, présentant une activité pharmacologique vis-à-vis du récepteur de l'antagoniste du tricyclique adénosine A₃, est réalisé à partir des amines primaires aromatiques [28].



- L'acide déhydroacétique subit l'ouverture du cycle sous l'action d'agents binucléophiles. Cette réaction constitue une voie de synthèse des composés pyrimidiniques [29].



Connaissant le comportement chimique de l'acide déhydroacétique, cette réaction nous a inspiré l'idée de développer d'autres synthèses de composés pyrimidiniques à partir du même précurseur.

IV.3) - Synthèse des pyrimidines condensées à partir des dérivés du DHA

Ces dernières années, la synthèse des dérivés pyrimidines a pris un essor considérable en raison de leurs propriétés biologiques intéressantes.

La synthèse des nouveaux produits de structure pyrimidine étudiés dans le cadre de ce travail utilise, comme précurseurs, deux dérivés de l'acide déhydroacétique **70** et **73**. Les différentes réactions effectuées sont résumées dans le schéma général suivant :

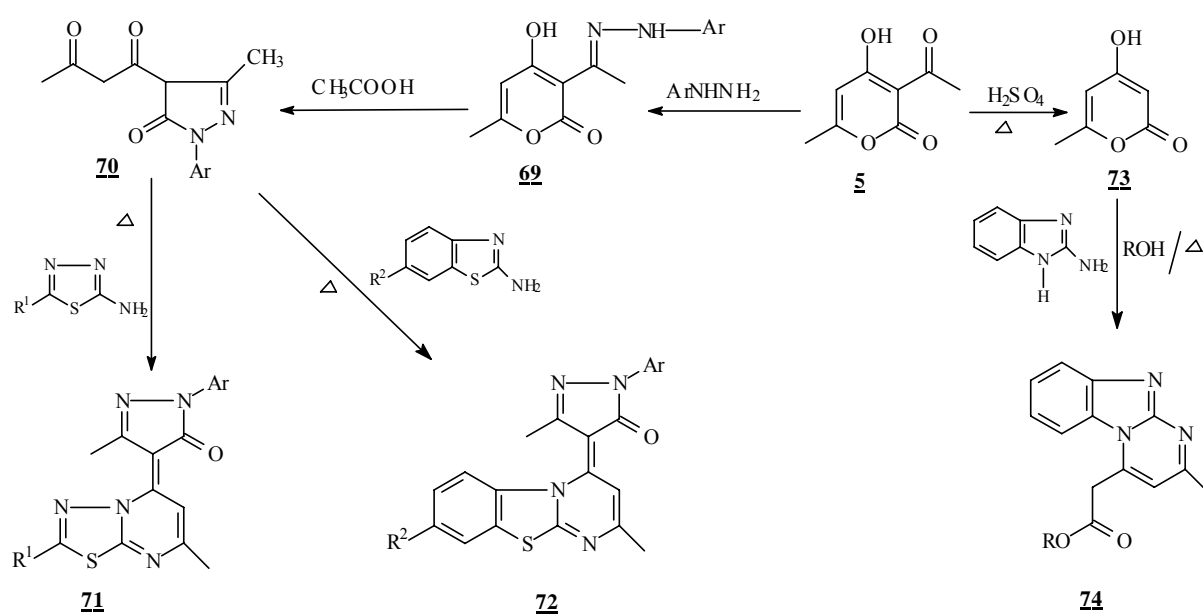
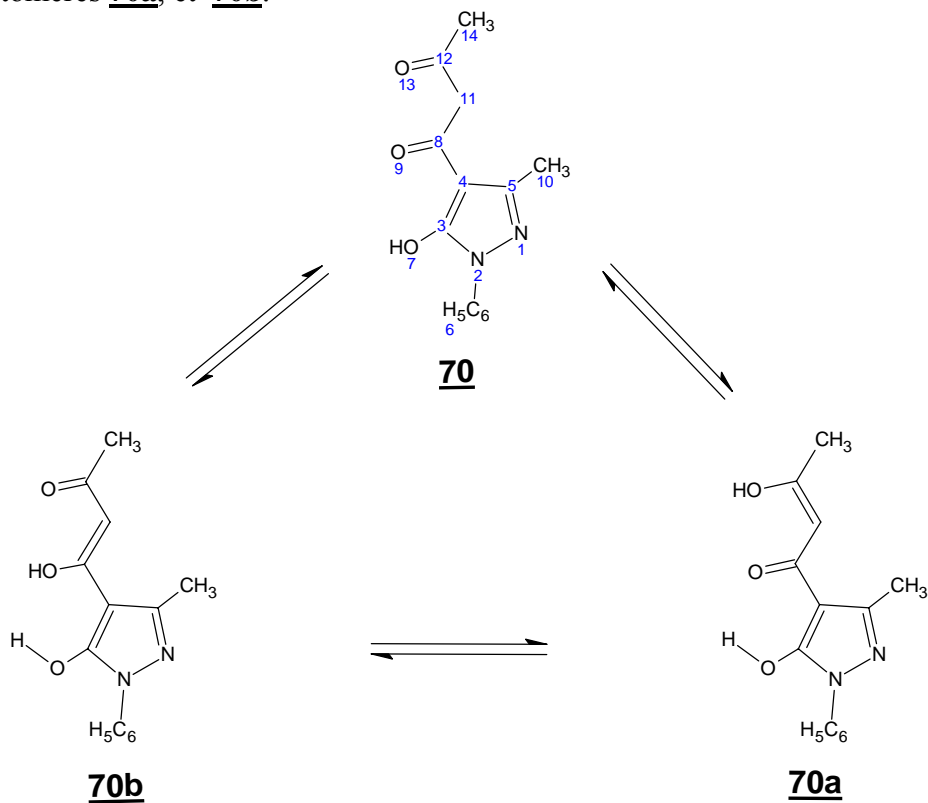


Schéma IV.1

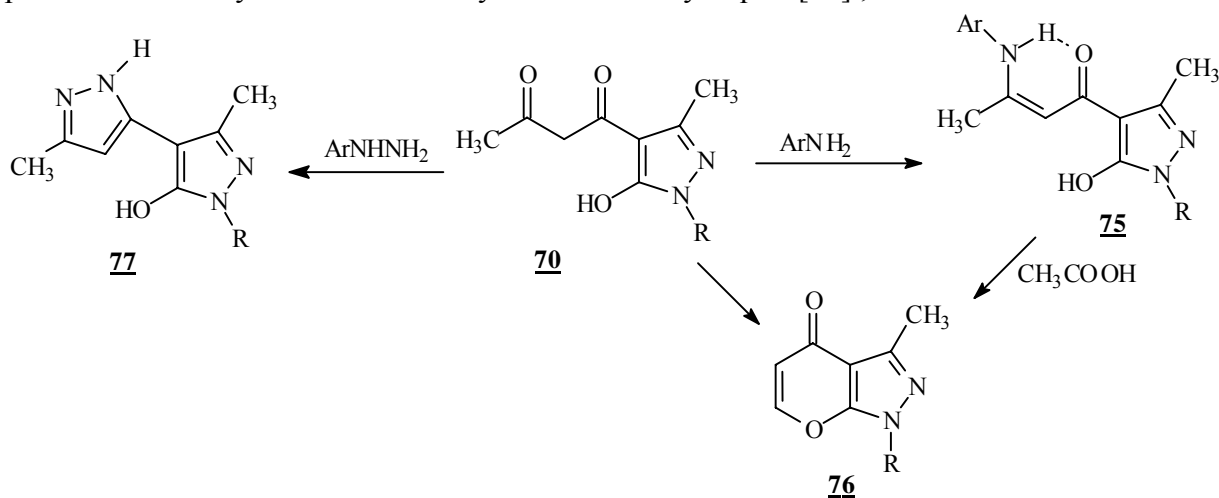
IV.3.1) - Obtention du dérivé **70**

Le produit 4-oxopyrano[2,3-c]pyrazole **76**, a été obtenu par traitement de la cétimine **69** dans de l'acide acétique, ce qui provoque l'ouverture du cycle pyronique selon une technique préalablement décrite [8] schéma IV.2

Nous remarquons que l'acétoacétyl-pyrazole **70**, se présente théoriquement sous deux formes tautomères **70a**, et **70b**.



Notre choix s'est porté sur la 4-acétoacétyl-3-méthylpyrazol-5-one **70**, pour son intérêt potentiel dans la synthèse de divers systèmes hétérocycliques [30] ; schématisé ci-dessous :



Ce composé a été caractérisé par les méthodes spectroscopiques de RMN ^1H , ^{13}C , et infra-rouge.

IV.3.2)-RMN ¹H :

L'étude du spectre RMN ¹H dans CDCl₃ à 300MHz du composé **70**, indique la présence de deux pics larges attribuables aux protons de l'hydroxyle. Ce spectre montre également que le composé existe sous deux formes tautomères **70** ↔ **70a** ou **70** ↔ **70b**, attestées particulièrement par la présence de deux singulets l'un à 3.87 d'intensité 2H et l'autre 5.72 ppm d'intensité 1H, dûs respectivement aux protons méthyléniques de la forme **70** et vinyliques de l'une des formes **70a** ou **70b**. Les déplacements chimiques relevés sur le spectre pour les deux tautomères sont résumés dans le tableau IV.1 :

Tableau IV.1 : Déplacements chimiques en RMN ¹H du composé **70**

Tautomère	CH ₃ (10)	CH ₃ (14)	CH ₂ (11)	CH(11)	OH	Harom
70	2.47	2.13	3.87	--	11.8	6.80-7.25
70a ou 70b	2.47	2.35	--	5.72	14.8	6.80-7.25

IV.3.3)-RMN ¹³C:

La structure du composé **70** est confirmée par son spectre RMN ¹³C, qui met en évidence les signaux attribués aux carbones méthyléniques et vinyliques des deux formes, respectivement à 59 et à 103 ppm. En effet, les différents signaux représentant les éléments structuraux des deux formes sont regroupés sur le tableau ci-dessous.

Tableau IV.2 : Déplacements chimiques en RMN ¹³C du composé **70**

Tautomère	C3	C4	C5	C8	C10	C11	C12	C14	Carom
70	158	100	146	189	15	59	180	30	115, 118, 121, 128
70a ou 70b	160	105	150	188	16	103	187	22	115, 118, 121, 128

IV.3.4)- Infra-rouge:

Sur tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr, apparaît une bande large aux environs de 3400 cm⁻¹ attribuable au OH en position 3 du cycle pyrazole et des bandes intenses à 1620 et 1720 cm⁻¹ attribuables aux groupements carbonyles. L'ensemble de ces résultats montrent bien la coexistence de la forme tautomère dicétone **70** avec l'une des deux formes **70a** ou **70b** mais il ne permet pas de trancher entre ces deux dernières.

IV.4)- Préparation des pyrimidines condensées 71 et 72 à partir du diacétopyrazole 70

La chaîne latérale α,β dicarboxylé du composé 70 préparé précédemment est indiquée pour la synthèse de nouveaux composés présentant le motif pyrimidine très connu pour ses propriétés biologiques intéressantes.

La méthode de synthèse que nous avons adopté ici consiste à construire l'hétérocycle pyrimidine à partir des aminothiadiazoles substitués et de l'acétoacétyl-pyrazole 70.

En effet, l'action des aminothiadiazoles ou les 2-aminobenzothiazoles sur 70, au reflux du butanol pendant 3 heures, a permis l'obtention sélective des structures 71 et 72 (schéma IV.4)

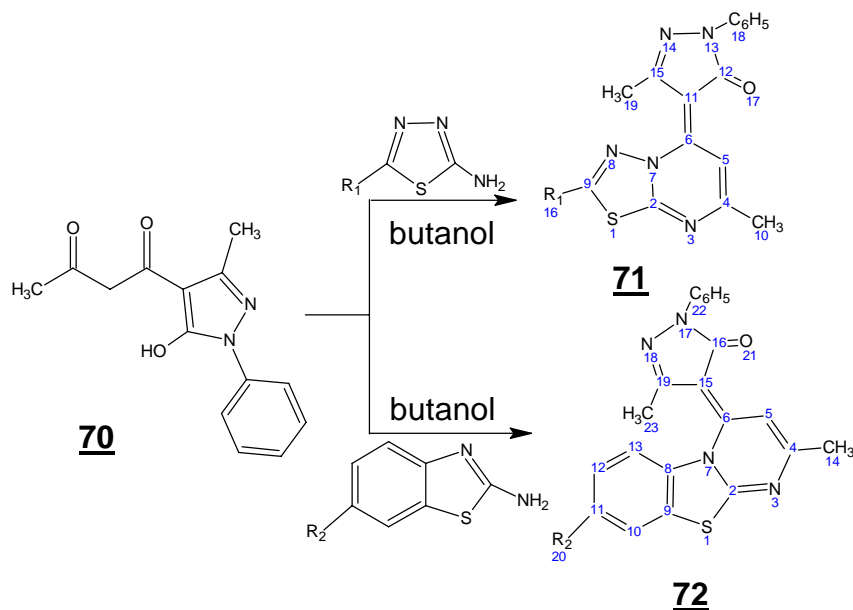


Schéma IV.4

IV.4.1)-Résultats :

Les structures 71 et 72 sont caractérisées par différentes méthodes spectroscopiques : I.R., RMN du proton et du carbone 13 et par spectrométrie de masse en impact électronique à 70 eV.

Nous représentons sur le tableau IV.3, les rendements et points de fusions de tous les dérivés de structures 71 et 72.

Tableau IV.3 : Rendements et points de fusion des composés 71 et 72.

Composé	<u>71a</u>	<u>71b</u>	<u>71c</u>	<u>71d</u>	<u>71e</u>	<u>71f</u>	<u>72a</u>	<u>72b</u>	<u>72c</u>	<u>72d</u>
R ₁	H	CH ₃	CH ₃ CH ₂	HS	CH ₃ S	CH ₃ CH ₂ S	-	-	-	-
R ₂	-	-	-	-	-	-	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃ CH ₂ O	Cl
Rdt(%)	55	60	68	50	65	70	45	55	65	68
PF(°C)	205	220	227	212	235	238-240	250	265	268-270	245

IV.4.2)-RMN ¹H :

Les spectres de RMN ¹H à 300MHz des produits **71** et **72**, réalisés dans CDCl₃ en présence de l'acide trifluoroacétique, sont compatibles avec les structures proposées.

Tableau IV.4 : Déplacements chimiques en RMN ¹H du composé **71** et **72**

Composé	R ¹	R ²	RMN ¹ H (CDCl ₃ + CF ₃ COOH) δ(ppm)
71a	H	-	2.44(s, 3H, H ₁₉), 2.49(s, 3H, H ₁₀), 7.01(s, 1H, H ₉), 7.42(s, 1H, H ₅), 7.23-7.86(m, 5H, arom).
71b	CH ₃	-	2.39(s, 3H, H ₁₉), 2.50(s, 3H, H ₁₀), 2.07(s, 3H, H ₁₆), 7.96(s, 1H, H ₅), 7.35-7.54(m, 5H, arom).
71c	CH ₃ CH ₂	-	2.40(s, 3H, H ₁₉), 2.80(s, 3H, H ₁₀), 1.40(t, 3H, J= 7Hz, CH ₃ CH ₂), 3.30(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH ₃ CH ₂), 7.92(s, 1H, H ₅), 7.31-7.68(m, 5H, arom).
71d	HS	-	2.52(s, 3H, H ₁₉), 2.70(s, 3H, H ₁₀), 7.20(s, 1H, H ₅), 7.36-7.51(m, 5H, arom).
71e	CH ₃ S	-	2.35(s, 3H, H ₁₉), 2.44(s, 3H, H ₁₀), 2.76(s, 3H, CH ₃ S), 7.42(s, 1H, H ₅), 7.05-8.09(m, 5H, arom).
71f	CH ₃ CH ₂ S	-	2.36(s, 3H, H ₁₉), 2.54(s, 3H, H ₁₀), 1.44(t, 3H, J= 7Hz, CH ₃ CH ₂ S), 3.35(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH ₃ CH ₂ S), 7.45(s, 1H, H ₅), 7.05-8.07(m, 5H, arom).
72a	-	CH ₃	2.58(s, 3H, H ₂₃), 2.77(s, 3H, H ₁₄), 3.26(s, 3H, H ₂₀), 8.75(s, 1H, H ₅), 7.45-8.30(m, 8H, arom).
72b	-	CH ₃ O	2.76(s, 3H, H ₂₃), 3.23(s, 3H, H ₁₄), 3.95(s, 3H, CH ₃ O), 8.78(s, 1H, H ₅), 7.44-8.74(m, 8H, arom).
72c	-	CH ₃ CH ₂ O	2.73(s, 3H, H ₂₃), 3.20(s, 3H, H ₁₄), 1.43(t, 3H, J= 7Hz, CH ₃ CH ₂ O), 4.32(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH ₃ CH ₂ O), 8.71(s, 1H, H ₅), 7.30-8.28(m, 8H, arom).
72d	-	Cl	2.78(s, 3H, H ₂₃), 3.26(s, 3H, H ₁₄), 8.79(s, 1H, H ₅), 7.22-8.36(m, 8H, arom).

Nous remarquons sur les spectres RMN ¹H, pour tous les dérivés obtenus :

- la disparition de deux singulets habituellement observés à 3.87 et 5.72 ppm et correspondants respectivement aux protons méthylénique et vinylique des formes tautomères du composé **70**.
- L'apparition d'un singlet à 7.20-8.79 ppm, attribuable au proton pyrimidinique en position 5.

IV.4.3)-RMN ¹³C :

L'analyse RMN ¹³C réalisée dans les conditions précédentes, par la méthode d'Echo de spin modulé J, confirme les structures **71** et **72** par l'apparition de deux signaux dus aux carbones quaternaires en position 4 et 6 dans ces dernières. Ces résultats sont représentés par les données du composé **71a** sur le schéma ci-dessous :

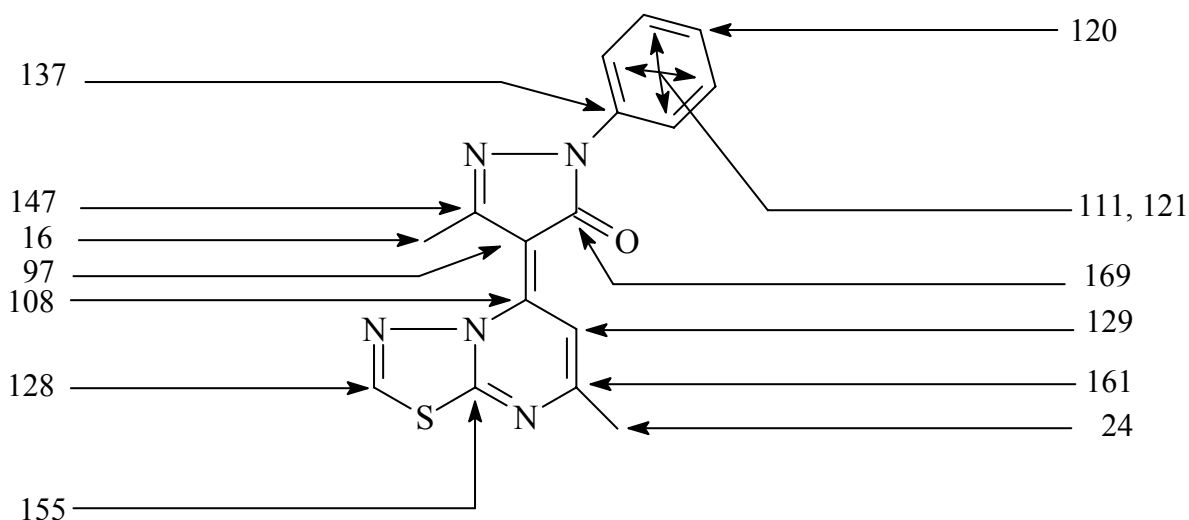


Schéma IV.5

Comme les dérivés de type **72**, ne sont pas très solubles dans les différents solvants deutériés et qu'il faut un temps d'accumulation beaucoup plus long en RMN ^{13}C , dans certains cas, les signaux des carbones quaternaires sont difficilement observables sur les spectres.

IV.4.4)-Spectrométrie de masse :

Les composés **71** étant de structure pyrazolylidèthiadiazolo-pyrimidine, c'est à dire constitués de trois hétérocycles condensés, il se dégage plusieurs voies possibles de fragmentations.

Nous proposons ci-dessous deux voies de fragmentations possibles du dérivé **71** :
 Dans une première étape, nous observons l'élimination d'une molécule d'acétonitrile suivi d'une déshydratation dans la seconde étape pour chaque voie.

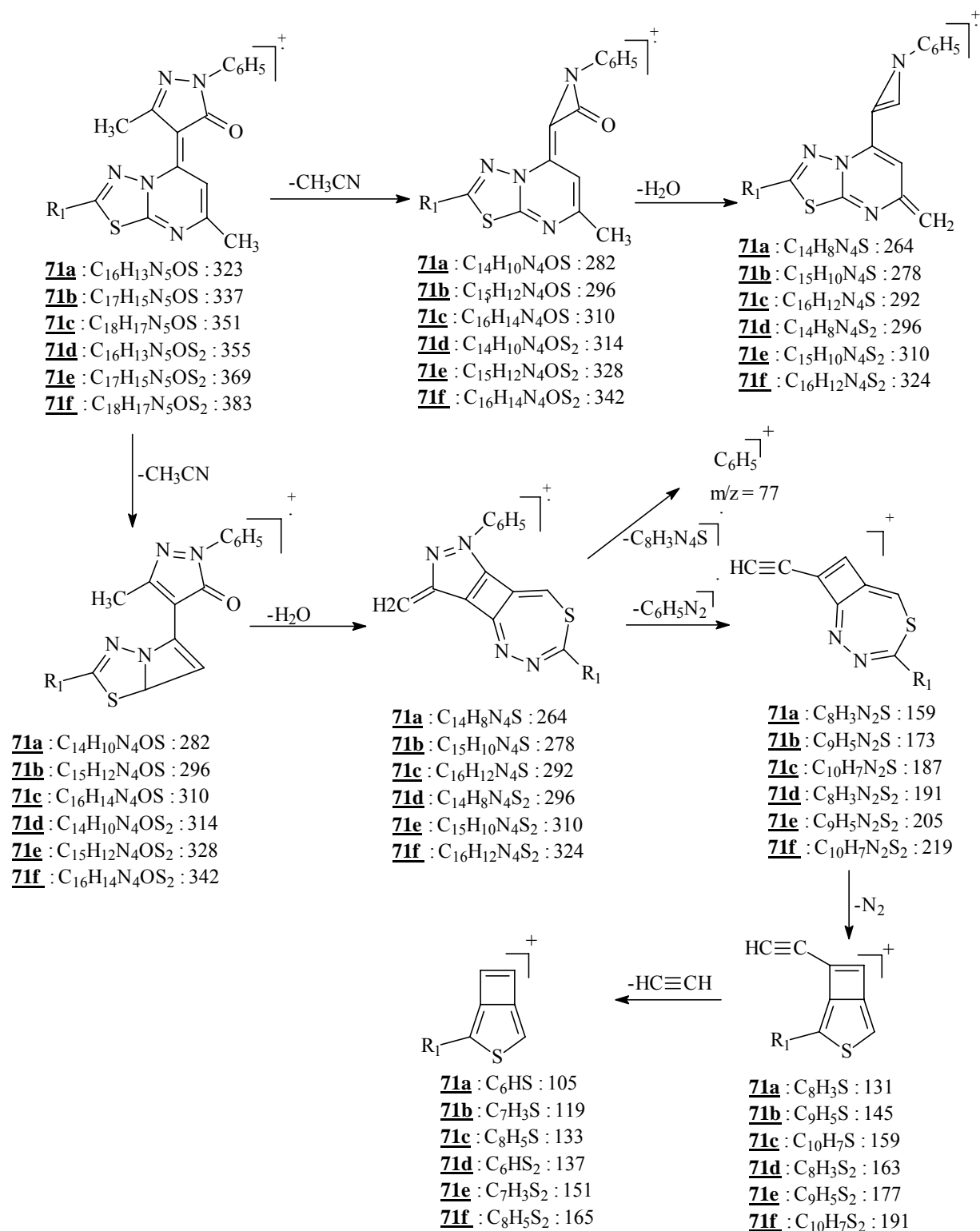


Schéma IV.6

IV.4.5) - Discussion :

L'interprétation des résultats spectroscopiques nous permet de proposer le mécanisme réactionnel suivant pour la formation des pyrazolylidènethiazolopyrimidines (schéma IV.7).

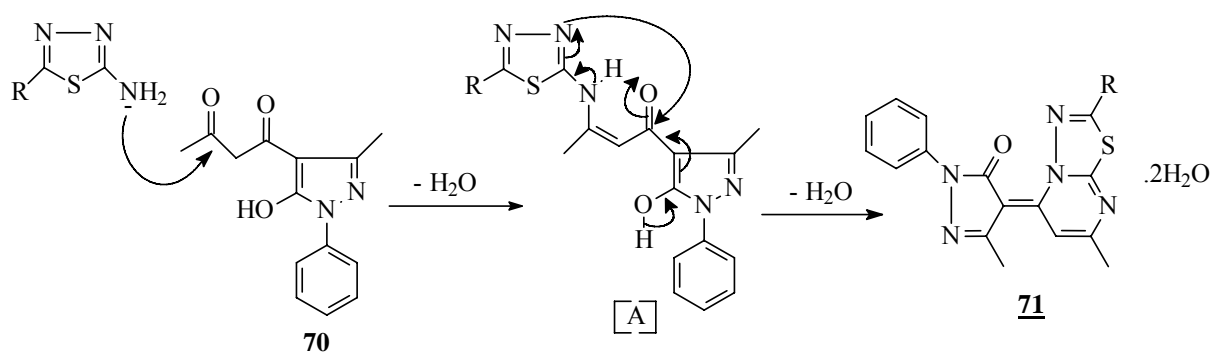


Schéma IV.7

Dans une première étape, il se forme l'intermédiaire [A] par l'attaque nucléophile du doublet libre du NH_2 suivi de l'élimination d'une molécule d'eau. L'intermédiaire ainsi formé subit un réarrangement des doubles liaisons par perte d'une deuxième molécule d'eau.

L'exploitation des spectres RMN ^1H et carbone 13 de ces produits permet de préciser la voie d'attaque nucléophile en confirmant la structure **71** attendue. Cette nouvelle réaction permet de préparer en une seule étape et de façon sélective de nombreux composés de la série pyrimidine condensée.

IV.5)- Synthèse des pyrimidines de structure **74** à partir du TAL (triacétic lactone).

Nous décrivons ici la préparation de nouveaux produits associant l'hétérocycle benzimidazole aux pyrimidines. Pour accéder à ces derniers dérivés nous avons examiné l'action du 2-aminobenzimidazole sur la 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one. La littérature abonde en études d'ouverture du cycle pyranique [31-38] par action d'amines primaires aliphatiques et aromatiques sur 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one (TAL), nous a orienté à ce comportement vis-à-vis des amines considérées.

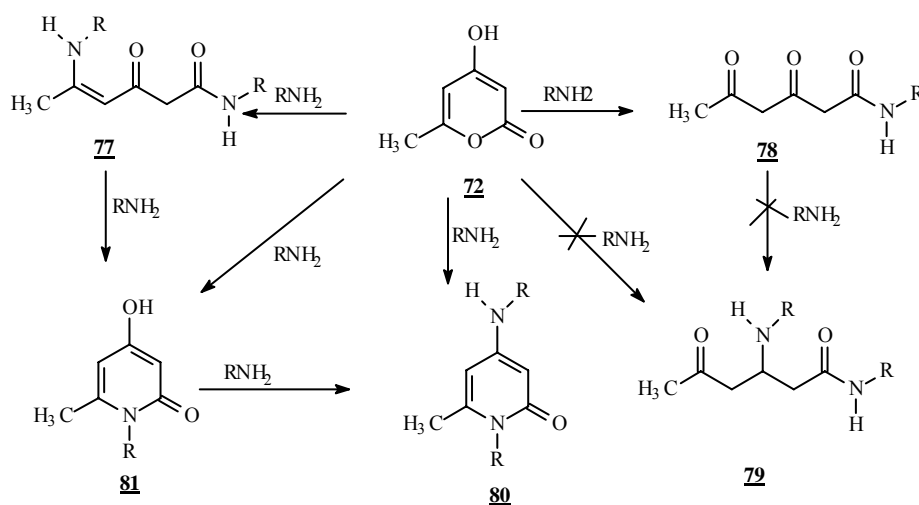


Schéma IV.8

Le produit **80** signalé comme intermédiaire éventuel par Kiang [34] pour l'obtention de **79**, n'a pas été isolé par contre les composés **78** et **81** obtenus à partir des amines aliphatiques et aromatiques [38] ont été séparés et isolés.

Pour notre part, nous avons fait réagir le 2-aminobenzimidazole sur la 4-hydroxy-6-méthylpyran-2-one. La réaction, conduite à reflux dans différents alcools pendant des durées variées a permis d'isoler à chaque fois un produit qui s'identifie au dérivé **74**, dont la pureté a été vérifiée à chaque fois par analyse élémentaire et par spectrométrie de masse.

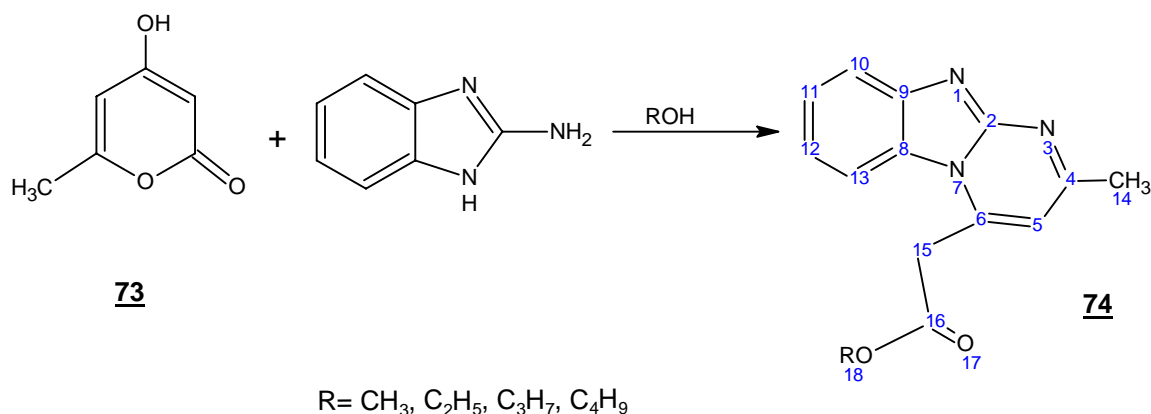


Schéma IV.9

IV.5.1)- Résultats :

La structure des composés **74** a été établie sur la base des données spectrales (RMN ¹H, RMN ¹³C, IR, et spectrométrie de masse).

Nous représentons sur le tableau ci-dessous, tous les dérivés obtenus :

Tableau IV.5 : Rendements et points de fusion des composés **74**

Composé	74a	74b	74c	74d
R	CH ₃	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉
Rdt (%)	70	68	55	50
P.F. (°C)	198	204	235-237	240

On note que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant ROH utilisé dans la réaction. Ainsi lorsque le nombre de carbones du groupement R augmente les rendements deviennent faibles, cela pourrait s'expliquer par l'augmentation de l'effet donneur de R qui sepercute sur le caractère électrophile du C=O.

IV.5.2)- RMN ¹H :

Tableau IV.6 : Déplacements chimiques en RMN ¹H des composés 74

Composé	R	RMN ¹ H(CDCl ₃ + CF ₃ COOH), δ ppm
<u>74a</u>	CH ₃	2.78(s, 3H, CH ₃ en 4), 3.81(s, 3H, R= CH ₃ O), 3.91(s, 2H, CH ₂ en 6), 7.28(s, 1H, CH en 5), 7.37-8.03(m, 4H, arom).
<u>74b</u>	C ₂ H ₅	2.63(s, 3H, CH ₃ en 4), 1.22(t, 3H, J= 7Hz R= CH ₃ CH ₂ O), 3.78(m, 2H, J= 7et 5Hz, R= CH ₃ CH ₂ O), 3.86(s, 2H, CH ₂ en 6), 7.19(s, 1H, CH en 5), 7.09-7.81(m, 4H, arom).
<u>74c</u>	C ₃ H ₇	2.81(s, 3H, CH ₃ en 4), 1.23(t, 3H, J= 7Hz R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ O), 3.90(s, 2H, CH ₂ en 6), 1.75(m, 2H, R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ O), 4.24(t, 2H, J= 6.4Hz, R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ O), 7.28(s, 1H, CH en 5), 7.05-7.87(m, 4H, arom).
<u>74d</u>	C ₄ H ₉	2.72(s, 3H, CH ₃ en 4), 0.84(t, 3H, J= 7Hz R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O), 1.10(m, 4H, R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O), 4.34(m, 2H, J= 7 et 5Hz, R= CH ₃ CH ₂ CH ₂ CH ₂ O), 3.87(s, 2H, CH ₂ en 6), 7.07(s, 1H, CH en 5), 7.08-7.83(m, 4H, arom).

L'examen des spectres RMN ¹H montre que le cycle pyronique a subi une modification structurale lors de la réaction ; cela se justifie par l'absence, pour tous les dérivés obtenus, des deux signaux aux environs de 5.86ppm et 6.14 ppm, correspondants aux protons éthyléniques en position 3 et 5, et du pic large à 14 ppm attribuable au groupement OH.

De plus l'apparition d'un singulet plus blindé à 7.28 ppm est compatible avec le proton pyrimidinique en position 5 dans la structure 74. La présence des signaux dus aux protons de la fonction ester prouve le bien fondé de notre hypothèse sur la modification structurale du TAL.

IV.5.3)- RMN ¹³C.

L'analyse RMN ¹³C a été réalisée dans CDCl₃ à 300MHz par la méthode J modulé. Le tableau IV.8 ci-dessous représente les déplacements chimiques en ppm des différents carbones des produits de type 74.

Tableau IV.7 : Déplacements chimiques en RMN ¹³C des composés 74

Cps	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₈	C ₉	C ₁₄	C ₁₅	C ₁₆	C _(R)	C _{arom}
<u>74a</u>	155	147	110	159	125	131	17	38	168	51	113,115,121
<u>74b</u>	154	147	112	155	125	130	17	38	168	25,61	115,116,120
<u>74c</u>	155	148	113	160	126	129	16	38	169	20, 25, 67	114,116, 121
<u>74d</u>	154	147	111	160	125	131	17	38	167	19, 25, 30, 65	115,116,119

Nous notons sur leurs spectres de RMN ^{13}C , la présence d'un signal à 167-169 ppm, correspondant au carbonyle des groupes esters ainsi que l'apparition des signaux à 154, 147, et 155-160 ppm correspondants aux carbones quaternaires en position 2, 4 et 6. Nous remarquons donc que les signaux observés en RMN ^1H et ^{13}C , corroborent la structure **74**.

IV.5.4)- Infra-rouge :

L'analyse en infra-rouge réalisée dans des pastilles en KBr, montre clairement la présence d'une bande aux environs de $1720\text{-}1738\text{ cm}^{-1}$ correspondant au carbonyle des groupes esters dans la structure **74**.

IV.5.5)-Spectrométrie de masse :

Les composés **74** ont été soumis à une analyse spectroscopique de masse par impact électronique à 70 eV. Dans tous les cas nous observons la présence du pic de l'ion moléculaire M^+ . L'examen des spectres de masse de ces différents composés nous permet de proposer les principaux processus probables de fragmentation que nous schématisons ci-dessous :

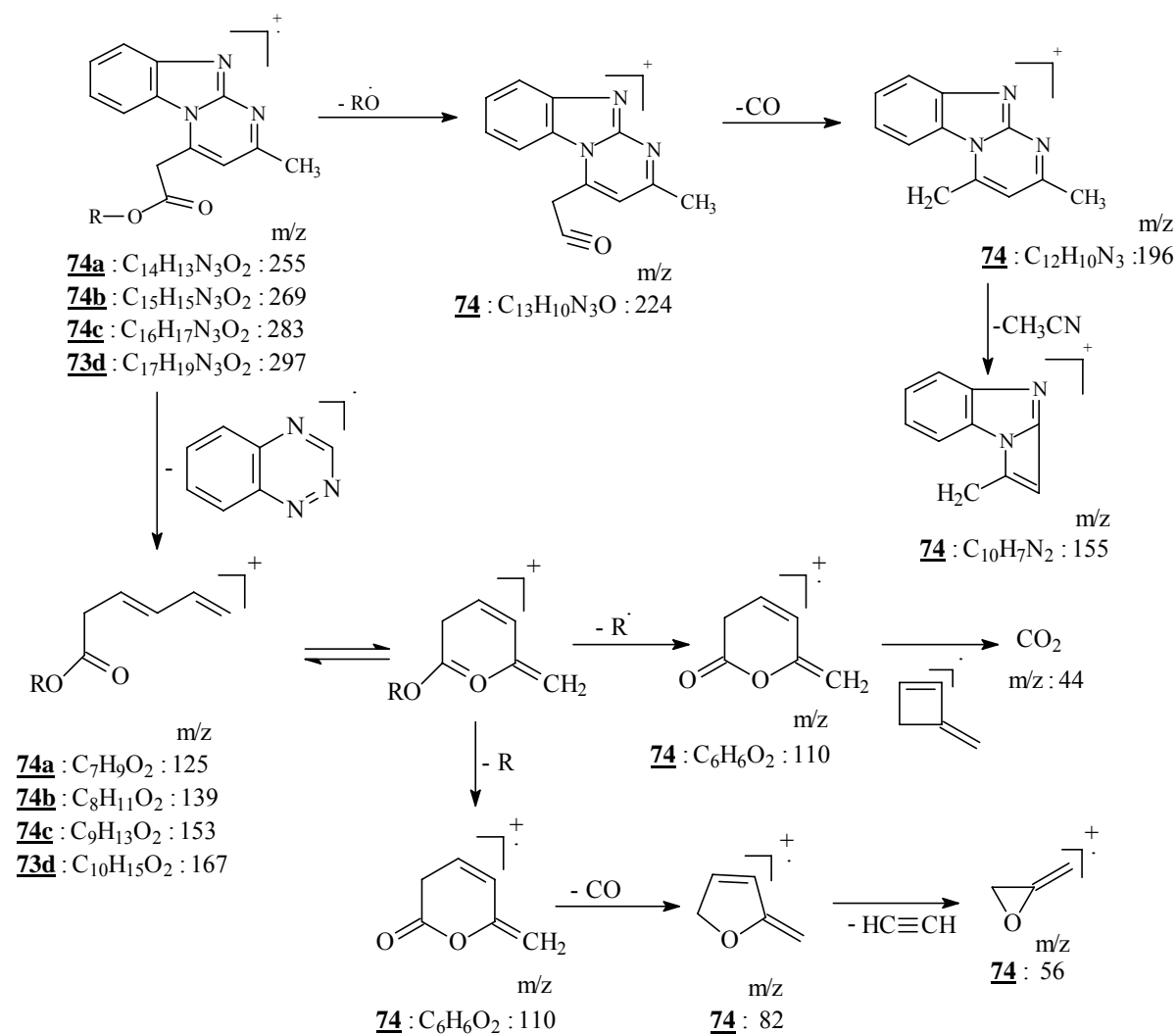


Schéma IV.10

IV.5.6)-Discussion :

Les résultats obtenus à l'issue de cette étude nous ont permis de proposer le mécanisme de formation des composés **74** schéma IV.11. La 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one, chauffée à reflux dans différents alcools pendant 24h donne un précipité par refroidissement, qui s'identifie au dérivé **74**. La formation de ces derniers composés peut être expliquée par une attaque initiale de l'atome d'azote du groupe amino sur le carbone C₆ de la 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one (TAL). L'intermédiaire [B] ainsi formé par ouverture du cycle pyronique donne un deuxième intermédiaire [C] par une réaction d'estérification en présence de l'alcool employé comme solvant. La cyclisation de [C] implique l'attaque de l'azote intracyclique pour conduire au composé **74**.

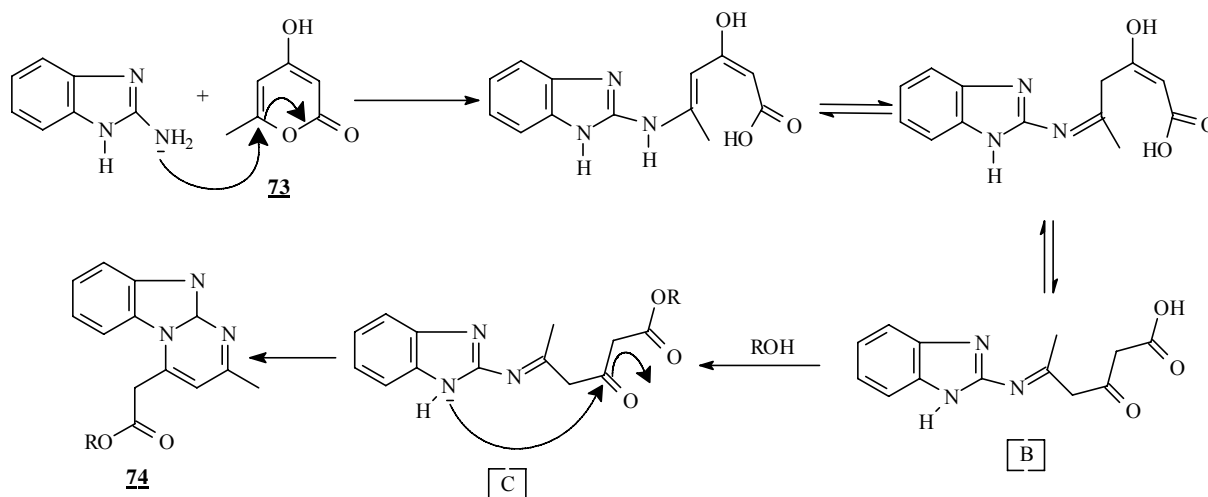


Schéma IV.11

Nous avons observé, par ailleurs, que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant utilisé ; plus la température d'ébullition du solvant de la réaction est élevée, plus le rendement de la réaction d'estérification augmente.

IV.6)-Conclusion :

Les différentes réactions étudiées dans ce chapitre nous ont permis d'accéder à trois séries de produits hétérocycliques possédant le motif pyrimidine. Ces réactions ont été conduites selon deux voies de synthèse différentes

- La condensation des aminothiazoles et aminobenzothiazoles sur le β -diacétopyrazole **70** conduit en une seule étape à de nouveaux dérivés **71** et **72** possédant le motif pyrimidine avec de bons rendements.

- L'ouverture du cycle pyronique du 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **73** en présence de l'aminobenzimidazole dans différents alcools pendant des durées variées, évolue par une réaction d'estérification vers le noyau pyrimidine condensé au benzimidazole **74**. Nous avons constaté que les rendements des réactions étudiées dépendent de la nature du solvant utilisé. Les résultats obtenus permettent de confirmer l'intérêt de l'acide déhydroacétique et de ses dérivés pour la synthèse de nouveaux composés pyrimidiniques.

Partie expérimentale

Composé 69 : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1E)-N-phényléthanehydrazonoyl]-2H-pyran-2-one.

Dans un ballon de 100ml on pèse 1.68g (0.01mole) d'acide déhydroacétique. On additionne 30ml d'éthanol puis 1.08g (0.01mole) de phénylhydrazine sous agitation. On porte le mélange réactionnel au reflux pendant 1 heure. Après refroidissement de la solution, on a la formation d'un précipité jaune qu'on récupère par filtration sous vide. Recristallisation dans l'éthanol.

Rendement = 85%, P.F= 200-200 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.60(CH₃, s, en 8), CH₃(CH₃, s, en 6), 5.60(CH, s, en 5), 6.90-7.45(m, 5H, arom).

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1700\text{cm}^{-1}$, $\nu_{N-H} = 3200\text{cm}^{-1}$

S.M = [M⁺] = 258

Composé 70 : 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-1H-pyrazol-4-yl)butane-1,3-dione.

A une solution de 50ml de l'acide acétique contenant 1.29g (0.005mole) de **69**. Le chauffage à reflux est maintenu, sous agitation magnétique pendant 3 heures. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'acétonitrile, on recueille une poudre jaune.

Rendement = 73%, P.F= 101 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.47^{a,b,c}(CH₃, s, en 10), 2.13^a(CH₃, s, en 14), 2.35^{b,c}(CH₃, s, en 14), 3.87^a(CH₂, s, en 11), 5.72^{b,c}(CH, s, en 11), 6.80-7.25(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 158^a(C₃), 100^a(C₄), 146^a(C₅), 189^a(C₈), 15.04^a(C₁₀), 54^a(C₁₁), 180^a(C₁₂), 30.58^a(C₁₄), 115, 118, 121, 128(C_{arom}).

160^{b,c}(C₃), 105^{b,c}(C₄), 150^{b,c}(C₅), 188^{b,c}(C₈), 15.44^{b,c}(C₁₀), 96^{b,c}(C₁₁), 187^{b,c}(C₁₂), 22,29^{b,c}(C₁₄).

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1620\text{cm}^{-1}$, 1720cm^{-1} , $\nu_{OH} = 3400\text{cm}^{-1}$.

S.M = [M⁺] = 258.

Composé 71a : (4E)-5-méthyl-4-(7-méthyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ylidène)-2-phényl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

1.01g (10⁻²mole) de 2-amino-1,3,4-thiadiazole et 2.58g (10⁻²mole) diacétoacétylpyrazole sont portés à reflux et sous agitation dans 40ml de n-butanol. Après deux heures de chauffage, le solvant de la réaction est réduit de moitié. Le produit est filtré, puis recristallisé dans l'éthanol.

Rendement = 55%, P.F= 205 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.44(s, 3H, en 15), 2.49(s, 3H, en 4), 7.01(s, 1H, en 5), 7.42(s, 1H, en 9), 7.23-7.86(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 155(C₂), 161(C₄), 129(C₅), 108(C₆), 128(C₉), 24(C₁₀), 97(C₁₁), 169(C₁₂), 147(C₁₅), 16(C₂₅), 111, 120, 121, 137(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : M⁺ = (calculée, trouvée pour C₁₆H₁₃N₅OS) : 323.374, 323.382

Analyse Centésimale: calculée : C(59.43%), H(4.05%), N(21.66%)

trouvée : C(59.51%), H(4.11%), N(21.73%)

Les dérivés **71b-71f** ont été obtenus selon la technique décrite pour **71a**.

Composé 71b : (4E)-4-(2,7-dimethyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Rendement = 60%, P.F= 220 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.39(s, 3H, en 15), 2.50(s, 3H, en 4), 2.07(s, 3H, en 9), 7.96(s, 1H, en 5), 7.35-7.54(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 154(C₂), 160(C₄), 130(C₅), 108(C₆), 127(C₉), 20(C₁₀), 96(C₁₁), 167(C₁₂), 147(C₁₅), 25(C₁₆), 1(C₁₉), 112, 120, 122, 137(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₇H₁₅N₅OS) : 337.400, 337.414

Analyse Centésimale: calculée : C(60.52%), H(4.48%), N(20.76%)

trouvée : C(60.59%), H(4.53%), N(20.83%)

Composé 71c : (4E)-4-(2-ethyl-7-methyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Rendement = 68%, P.F= 227 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.40(s, 3H, en 15), 2.80(s, 3H, en 4), 1.40(t, 3H, J= 7Hz, CH₃CH₂), 3.30(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH₃CH₂), 7.92(s, 1H, en 5), 7.31-7.68(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 158(C₂), 162(C₄), 130(C₅), 107(C₆), 128(C₉), 20(C₁₀), 95(C₁₁), 166(C₁₂), 148(C₁₅), 26(R=CH₃CH₂), 25(CH₃CH₂), 18(C₂₅), 112, 121, 123, 138(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₈H₁₇N₅OS) : 351.427, 351.433

Analyse Centésimale: calculée : C(61.52%), H(4.88%), N(19.93%)

trouvée : C(61.59%), H(4.92%), N(20.01%)

Composé 71d : (4E)-4-(2-mercapto-7-methyl-5H-[1,3,4]thiadiazolo [3,2-a]pyrimidin-5-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Rendement = 50%, P.F= 212 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.52(s, 3H, en 15), 2.70(s, 3H, en 4), 7.20(s, 1H, en 5), 7.36-7.51(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 155(C₂), 167(C₄), 133(C₅), 109(C₆), 127(C₉), 24(C₁₀), 95(C₁₁), 171(C₁₂), 148(C₁₅), 17(C₂₅), 113, 123, 129, 133(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₆H₁₃N₅OS₂) : 355.440, 355.448

Analyse Centésimale: calculée : C(54.07%), H(3.69%), N(19.70%)

trouvée : C(54.13%), H(3.72%), N(19.82%)

Composé 71e : (4E) -5-methyl-4- [7-methyl-2- (methylthio) -5H- [1,3,4]thiadiazolo [3,2-a] pyrimidin-5-ylidene]-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Rendement = 65%, P.F= 235 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.35(s, 3H, en 15), 2.44(s, 3H, en 4), 2.76(s, 3H, CH₃S), 7.42(s, 1H, en 5), 7.05-8.09(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 157(C₂), 162(C₄), 130(C₅), 112(C₆), 126(C₉), 18(C₁₀), 93(C₁₁), 165(C₁₂), 147(C₁₅), 14(C₂₅), 24(CH₃S), 114, 123, 128, 139(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₁₇H₁₅N₅OS₂) : 369.466, 369.470

Analyse Centésimale: calculée : C(55.26%), H(4.09%), N(18.96%)

trouvée : C(55.38%), H(4.13%), N(19.03%)

Composé 71f : 4E)-4-[2- (ethylthio) -7-methyl -5H- [1,3,4]thiadiazolo [3,2-a] pyrimidin-5-ylidene]-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Rendement = 70%, P.F= 238-240 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.36(s, 3H, en 15), 2.54(s, 3H, en 4), 1.44(t, 3H, J= 7Hz, CH₃CH₂S), 3.35(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH₃CH₂S), 7.45(s, 1H, en 5), 7.05-8.07(m, 5H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 161(C2), 164(C4), 127(C5), 109(C6), 130(C9), 19(C10), 94(C11), 165(C12), 148(C15), 28(R=CH₃CH₂), 24(CH₃CH₂), 16(C25), 113, 123, 125, 139(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : M^+ = (calculée, trouvée pour C₁₈H₁₇N₅OS₂) : 383.493, 383.497

Analyse Centésimale: calculée : C(56.37%), H(4.47%), N(18.26%)

trouvée : C(56.51%), H(4.57%), N(19.38%)

Composé 72a : (4E)-4-(2,8-dimethyl-4H-pyrimido[2,1-b] [1,3] benzothiazol-4-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

On porte à reflux dans le butanol 1.64g(0.01mole) de 6-methyl-1,3-benzothiazol-2-amine et 1.68g(0.01mole) diacétoacétylpyrazole **70** pendant trois heures. Après évaporation du solvant de la réaction, sous pression réduite, le produit **72a** est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/éthanol 99 :1).

Rendement = 45%, P.F= 250 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.58(s, 3H, en 19), 2.77(s, 3H, en 4), 3.26(s, 3H, en 11), 8.75(s, 1H, en 5), 7.45-8.30(m, 8H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 154(C2), 160(C4), 126(C5), 111(C6), 21(C14), 100(C15), 163(C16), 148(C19), 23(R₂= CH₃), 14(C23), 142(C8), 143(C9), 138(C11), 136(C22), 117, 120, 123, 125, 129, 130(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : M^+ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₈N₄OS) : 386.471, 386.479

Analyse Centésimale: calculée : C(68.37%), H(4.69%), N(14.50%)

trouvée : C(68.45%), H(4.74%), N(14.61%)

Les produits **72b-72d** ont été obtenus suivant le protocole décrit dans le cas de **71a**

Composé 72b : (4E)-4-(8-methoxy-2-methyl-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazol-4-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one.

Rendement = 55%, P.F= 265 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.76(s, 3H, en 19), 3.23(s, 3H, en 4), 3.95(s, 3H, CH₃O), 8.78(s, 1H, en 5), 7.44-8.74(m, 8H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 155(C2), 159(C4), 126(C5), 110(C6), 20(C14), 100(C15), 160(C16), 148(C19), 56(R₂= CH₃O), 15(C24), 141(C8), 143(C9), 137(C11), 135(C23), 115, 120, 124, 125, 129, 131(C_{arom}).

S.M (IE, 70ev) : M^+ = (calculée, trouvée pour C₂₂H₁₈N₄O₂S) : 402.470, 402.478

Analyse Centésimale: calculée : C(65.65%), H(4.51%), N(13.92%)

trouvée : C(65.73%), H(4.68%), N(14.01%)

Composé 72c : (4E)-4-(8-ethoxy-2-methyl-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazol-4-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Rendement = 65%, P.F= 268-270 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.73(s, 3H, en 19), 3.20(s, 3H, en 4), 1.43(t, 3H, J= 7Hz, CH₃CH₂O), 4.32(m, 2H, J= 7 et 5Hz, CH₃CH₂O), 8.71(s, 1H, en 5), 7.30-8.28(m, 8H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 153(C2), 161(C4), 127(C5), 111(C6), 19(C14), 97(C15), 163(C16), 145(C19), 24(R₂= CH₃CH₂O), 65(R₂= CH₃CH₂O), 15(C25), 140(C8), 142(C9), 136(C11), 135(C24), 112, 118, 123, 125, 129, 132(Carom).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₃H₂₀N₄O₂S) : 416.497, 416.502

Analyse Centésimale: calculée : C(66.33%), H(4.84%), N(13.45%)

trouvée : C(66.71%), H(5.03%), N(13.67%)

Composé 72d : (4E)-4-(8-chloro-2-methyl-4H-pyrimido[2,1-b][1,3]benzothiazol-4-ylidene)-5-methyl-2-phenyl-2,4-dihydro-3H-pyrazol-3-one

Rendement = 68%, P.F= 245 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.78(s, 3H, en 19), 3.26(s, 3H, en 4), 8.79(s, 1H, en 5), 7.22-8.36(m, 8H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 153(C2), 160(C4), 127(C5), 112(C6), 20(C14), 98(C15), 165(C16), 148(C19), 16(C23), 141(C8), 143(C9), 135(C11), 137(C22), 116, 120, 123, 125, 129, 129(Carom).

S.M (IE, 70ev) : $\overset{+}{M}$ = (calculée, trouvée pour C₂₁H₁₅ClN₄OS) : 406.889, 406.893

Analyse Centésimale: calculée : C(61.99%), H(3.72%), N(13.77%)

trouvée : C(62.07%), H(3.78%), N(13.82%)

Composé 73 : 4-hydroxy-6-méthyl-pyran-2-one.

168.14g (1mole) d'acide déhydroacétique dissous dans 500ml d'acide sulfurique à 95% sont placés dans un réacteur à agitation mécanique puis soumis à un chauffage progressif jusqu'à 120 °C. Cette température est maintenue pendant 90 minutes. Le mélange est ensuite versé sur 2kg de glace. Le précipité formé est filtré, lavé jusqu'à faible acidité des eaux de lavage puis recristallisé dans l'eau.

Rendement = 85%, P.F= 187 °C.

RMN ¹H (DMSO, 300MHz) : 2.22(s, 3H, CH₃), 5.27(d, J= 2.5, 1H en 3), 6.00(d, J= 2.5, 1H, en 5), 11.0(large, 1H, OH).

IR (KBr): $\nu_{C=O}$ = 1660cm⁻¹, 1720, $\nu_{C=C}$ = 1590cm⁻¹, 1630cm⁻¹, ν_{OH} = 3300cm⁻¹

Composé 74a : methyl (2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-yl)acetate.

On chauffe à reflux pendant 15 à 30 heures, 1.26g(0.01mole) de 4-hydroxy-6-méthyl pyran-2-one **73** et 1.33g (10⁻² mole) de 2-aminobenzimidazole dans différents alcools. Après refroidissement de la solution, on a la formation d'un précipité blanc qu'on récupère par filtration sous vide.

Rendement = 70%, P.F= 198 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.78(s, 3H, CH₃ en 4), 3.81(s, 3H, R= CH₃O), 3.91(s, 2H, CH₂ en 6), 7.28(s, 1H, CH en 5), 7.37-8.03(m, 4H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 155(C2), 147(C4), 110(C5), 159(C6), 125(C8), 131(C8), 17(C14), 38(C15), 168(C16), 51(CH₃O), 113,115,121(Carom).

Masse DIC (NH₃): [M + H]⁺ = 255.

IR(KBr) : 1720cm⁻¹ ($\nu_{C=O}$).

Analyse Centésimale: calculée : C(65.87%), H(5.13%), N(16.46%)
trouvée : C(65.79%), H(5.05%), N(16.35%).

Nous avons synthétisé avec la même technique les dérivés **73b- 73e**.

Composé 74b : ethyl (2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-yl)acetate.

Rendement = 68%, P.F= 204 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.63(s, 3H, CH₃ en 4), 1.22(t, 3H, J= 7Hz R= CH₃CH₂O), 3.78(m, 2H, J= 7et 5Hz, R= CH₃CH₂O), 3.86(s, 2H, CH₂ en 6), 7.19(s, 1H, CH en 5), 7.09-7.81(m, 4H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 154(C2), 147(C4), 112(C5), 155(C6), 125(C8), 130(C9), 17(C14), 38(C15), 168(C16), 25(CH₃CH₂O), 61(CH₃CH₂O) 115,116,120(Carom).

Masse DIC (NH₃): [M + H]⁺ = 269.

IR(KBr) : 1725cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Analyse Centésimale: calculée : C(66.90%), H(5.61%), N(15.60%)
trouvée : C(66.79%), H(5.53%), N(15.45%).

Composé 74c : propyl (2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-yl)acetate

Rendement = 55%, P.F= 235-237 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.81(s, 3H, CH₃ en 4), 1.23(t, 3H, J= 7Hz R= CH₃CH₂CH₂O), 3.90(s, 2H, CH₂ en 6), 1.75(m, 2H, R= CH₃CH₂CH₂O), 4.24(t, 2H, J= 6.4Hz, R= CH₃CH₂CH₂O), 7.28(s, 1H, CH en 5), 7.05-7.87(m, 4H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 155(C2), 148(C4), 113(C5), 160(C6), 126(C8), 129(C9), 16(C14), 38(C15), 169(C16), 25(CH₃CH₂CH₂O), 20(CH₃CH₂CH₂O), 67(CH₃CH₂CH₂O) 114,116,121(Carom).

Masse DIC (NH₃): [M + H]⁺ = 283.

IR(KBr) : 1735cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Analyse Centésimale: calculée : C(67.83%), H(6.05%), N(14.83%)
trouvée : C(67.65%), H(5.93%), N(14.45%).

Composé 74d : butyl (2-methylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-4-yl)acetate.

Rendement = 50%, P.F= 240 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz) : 2.72(s, 3H, CH₃ en 4), 0.84(t, 3H, J= 7.4Hz R= CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.31(m, 2H, R= CH₃CH₂CH₂CH₂O), 1.65(m, 2H, R= CH₃CH₂CH₂CH₂O), 4.34(m, 2H, J= 7 et 5Hz, R= CH₃CH₂CH₂CH₂O), 3.87(s, 2H, CH₂ en 6), 7.07(s, 1H, CH en 5), 7.08-7.83(m, 4H, arom).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz) : 154(C2), 147(C4), 111(C5), 160(C6), 125(C8), 131(C9), 17(C14), 38(C15), 167(C16), 25(CH₃CH₂CH₂CH₂O), 19(CH₃CH₂CH₂CH₂O), 30(CH₃CH₂CH₂CH₂O), 65(CH₃CH₂CH₂CH₂O), 115,116,119(Carom).

Masse DIC (NH₃): [M + H]⁺ = 297.

IR(KBr) : 1733cm⁻¹ (ν_{C=O}).

Analyse Centésimale: calculée : C(68.67%), H(6.44%), N(14.13%)
trouvée : C(68.70%), H(6.63%), N(14.43%).

Bibliographie

- [1]- H. L. Yale, E. R. Spitzmiller, *US Patent* 3, 898, 224, [CA 83, 179105], **1975**.
- [2]- H. L. Yale, *US Patent* 3, 929, 787, [CA 84, 105645], **1976**.
- [3]- H. L. Yale, J. T. Sheehan, *US Patent* 4, 022, 897, [A87, 85040], **1997**.
- [4]- K. A. Potts, R. Dugas, C. R. Surapaneni, *J. Heterocycl. Chem.* 10, 821, **1973**.
- [5]- V. A. Chuiguk, A. M. Khmaruk, *Ukr. Khim. Zh.* 41, 186, [CA83, 9972], **1975**.
- [6]- A. M. Khmaruk, Y. M. Volovenko, V. A. Chuiguk, *Ukr. Khim. Zh.* 38, 262, [CA 76, 153698], **1972**.
- [7]- J. R. H. Sawyer, D. G. Wibberley, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1138, **1973**.
- [8]- S. Gelin, B. Chantegrel, A. I. Nabi, *J. Org. Chem.* 48, 4078-4082, **1983**.
- [9]- J. Wichmann, G. Adem, S. Kolczewski, V. Mutel, T. Woltering, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 9, 1573, **1999**.
- [10]- M. M. F. Ismail, Al-Azhar, *J. Pharma. Sciences*, 23, 1, **1999**.
- [11]- M. A. Salama, S. A. El-Essa, *Indian J. Chem*, 38B, 739, **1999**.
- [12]- V. Peesapati, K. Anuradha, P. Sreelakshmi, *Synth. Commun.* 29(24), 4381, **1999**.
- [13]- R. V. Chambhare, B. G. Khadse, A. S. Bobde, R. H. Bahekar, *Europ. J. Med. Chem.* 38, 89, **2003**.
- [14]- R. L. Smith, R. J. Barrett, E. J. Sanders-Bush, *J. Pharmacol.* 275, 1050, **1995**.
- [15]- F. Awouters, J. Vermeire, F. Smeyers, P. Vermote, R. Van Beek, C. J. E. Niemegeers, *Drug Dev. Res.* 8, 95, **1986**.
- [16]- S. Matsutani, Y. Mizushima, *Eur. Pat. Appl. EP* 89-102635 19890216, **1989**.
- [17]- Y. Yanagihara, H. Kasai, T. Kawashima, T. Shida, *Jpn. J. Pharmacol.* 48, 91, **1988**.
- [18]- G. C. B. Harriman, S. Chi, M. Zhang, A. Crowe, R. A. Bennett, I. Parsons, *Tetrahedron Lett.* 44, 3659, **2003**.
- [19]- D. Hockova, A. Holy, M. Masojdkova, G. Andrei, R. Snoeck, E. D. Clercq, J. Balzarini, *Bioorg. Med. Chem.* 12, 3197, **2004**.
- [20]- P. G. Baraldi, H. El-Kashef, A. -R. Farghaly, P. Vanelle, F. Fruttarolo, *Tetrahedron* 60, 5093, **2004**.
- [21]- L. D. S. Yadav, S. Dubey, B. S. Yadav, *Tetrahedron* 59, 5411, **2003**.
- [22]- F. Russo, A. Santagati, M. Santagati, A. Caruso, M. G. Leone, A. Felice, M. Amico-Roxas, *Eur. J. Med. Chem.* 24, 91, **1989**.
- [23]- G. Kornis, P. J. Marks, C. G. Chidester, *J. Org. Chem.*, 45, 24, 4861, **1980**.
- [24]- C. F. Mainkur, *Ger. Pat.* 951, 992, [CA53, 4314], **1956**.
- [25]- V. J. Ram, D. S. Kushwaha, L. Mishra, *Indian J Chem*, 28B, 242, **1989**.
- [26]- R. E. Chipkin, J. T. Witkowschi, *PCT Int. Appl. WO* 85 (02), 846, **1985**.
- [27]- V. J. Ram, P. Srivastava, A. Goel, *Tetrahedron* 59, 7141, **2003**.
- [28]- T. Okamura, Y. Kurogi, K. Hashimoto, H. Nishikawa, Y. Nagao, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 2443, **2004**.
- [29]- B. Djerrari, E. M. Essassi, J. Fifani, B. Garrigues, *C. R. Chimie* 5, 177, **2002**.
- [30]- A. Bendaas, M. Hamdi, N. Sellier, *J. Heterocyclic Chem.*, 36, 1291, **1999**.
- [31]- A. P. Sedgwick, N. Collie, *J. Chem. Soc.* 65, 399, **1985**.
- [32]- J. D. Edwards, J. E. Page, M. Pianka, *J. Chem. Soc.* 29, 520, **1964**.
- [33]- C. S. Wang, J. P. Easterly, *Tetrahedron* 27, 2581, **1971**.
- [34]- A. K. Kiang, S. F. Tan, W. S. Wong, *J. Chem. Soc.* 73, 2721, **1977**.
- [35]- M. Hamdi, *These de Doctorat Es-Sciences, Université d'Alger*, **1975**.
- [36]- J. A. Villan, G. A. Reynolds, J. Alessi, S. Chie Chang, *J. Heterocycl. Chem.* 1971, **1979**.
- [37]- M. Hamdi, V. Hérault, *C. R. Acad. Sci. Paris*, 73, 284, **1977**.
- [38]- S. Castillo, M. Ouadami, V. Hérault, *Bull. Soc. Chim. France*, 257, **1982**.

CONCLUSION

Ce travail avait pour objectif principal, l'élaboration de nouveaux hétérocycles à partir des 2- pyrones dont les potentialités synthétiques sont remarquables. Le DHA et la TAL ont été utilisés dans ce but.

En nous basant sur des analogies structurales avec des séries de composés présentant des activités biologiques intéressantes, nous avons élaboré un programme visant des molécules hétérocycliques pouvant faire l'objet d'applications potentielles intéressantes.

Les résultats essentiels suivants ont été obtenus :

Nous avons mis au point deux méthodes de synthèse généralisées et très rentables de deux séries de composés de structure benzodiazépine **19** et **21** possédant un substituant 2-pyronyl. Les structures et mécanismes de formation de ces dérivés sont décrits en détail. De par les fonctions qu'ils portent, ces produits promettent des propriétés chimiques considérables et ouvrent la voie à de nombreuses possibilités de synthèses. Partant de cette approche, nous avons mis en évidence que le site 3 de ces dérivés peut être le siège d'une halogénéation par la NBS ou la NCS. Les produits ainsi obtenus peuvent faire l'objet de réactions de substitution de l'halogène par divers groupements.

L'alkylation des dérivés **19** et **21** a permis d'accéder de façon spécifique aux produits de monoalkylation sur l'azote en position 1.

Comme les cétimines du DHA sont faciles d'accès, nous avons synthétisé quelques uns de ces dérivés originaux par la substitution sur la fonction imine. Cette dernière, siège de la réaction avec le TosMIC, a conduit à des imidazoles. La structure **68** de ces dérivés est rationalisée sur la base de considérations mécanistiques appropriés.

Enfin, nous avons décrit deux voies d'accès à des structures de type pyrimidine :

α) Les β -diacétopyrazoles **70** ont servi dans l'élaboration, en une seule étape, des dérivés **71** et **72** possédant le motif pyrimidine condensé avec des aminothiazoles dans le composé **71** et avec des aminobenzothiazoles dans le composé **72**.

β) Le TAL subit l'ouverture du cycle en présence de l'aminobenzimidazole. L'acide carboxylique qui en résulte est estérifié par l'alcool (utilisé ici comme solvant) avant l'étape finale d'hétérocyclisation en pyrimidine condensée au benzimidazole .

Au cours de ce travail, le choix des voies de synthèse s'est opéré sur la base d'un éventuel développement des produits obtenus en vue d'applications industrielles. C'est pourquoi nous nous sommes attachés à préciser les conditions expérimentales permettant de nous situer au plus près de la faisabilité industrielle.

Dans l'immédiat, nous avons voulu déterminer l'intérêt de ces produits en terme d'applications biologiques. Un grand nombre a été soumis à des tests sur un certain nombre de cibles biologiques selon des techniques automatisées. Ce travail, est en voie de réalisation à l'université de Strasbourg.