

N° d'ordre : 15/2004-M/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) ALGER



FACULTE DE CHIMIE

MEMOIRE

Présentée pour l'obtention du diplôme de :

MAGISTER

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par :

M^{me} : BENTARZI épouse HANANA Yamina

Thème

***SYNTHESE ET CARACTERISATION DE QUELQUES
COMPOSES DE STRUCTURES THIAZOLONES DERIVES DES
MALEÏMIDES***

Soutenue publiquement le 27/ 06 / 2004, devant le jury composé de :

M^r M. MOUZALI	Professeur	U.S.T.H.B	Président
M^{me} B.N.KOLLI	Professeur	U.S.T.H.B	Directeur de mémoire
M^{me} Y.AKACEM	M.Conférence	U.S.T.H.B	Examinatrice
M^r M.AMARI	M.Conférence	U.S.T.H.B	Examineur
M^r N.YASSAA	M.Conférence	U.S.T.H.B	Examineur

DEDICACE

Je dédie ce travail qui a été réalisé à l'aide du bon Dieu que je remercie de m'avoir choisie le bon chemin en m'orientant vers le laboratoire de Madame le Professeur B.Kolli.

A :

La source d'amour, d'affection et la plus chère au monde, ma mère, que Dieu me la garde.

Mon cher père,

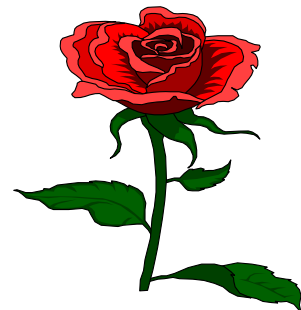
Mon marie qui a été toujours présent dans ce travail,

Ma sœur Fouzia,

Mes frères Mourad, Réda, Ali, Oussama,

Toutes mes amies en particulier Nawal, Nassima, Nabila.

Et tous ceux dont je dois amour et respect.



REMERCIEMENTS

*Le travail présenté dans ce mémoire a été réalisé au laboratoire de physico-chimie organique de la faculté de chimie de l'U.S.T.H.B. d'Alger dirigé par Madame le Professeur **Bellara Kofli**.*

Il m'est agréable de lui exprimer ma sincère gratitude de m'avoir accueillie au sein de son groupe de recherche et auquel elle a su transmettre son enthousiasme scientifique. Madame, ce document qui porte votre nom est un plaisir, voire une joie pour moi. Je vous remercie pour m'avoir guidée et permis de mener à bon terme ce travail.

*Monsieur **M. MOUZALI** me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je l'en remercie vivement.*

Un grand merci à :

*Madame **Y. Akacem**, Maître de conférences à l'U.S.T.H.B, qui m'a conseillée et encouragée, je suis heureuse de la compter parmi les membres du jury.*

*Monssieur **M. Amari**, Maître de conférences à l'U.S.T.H.B et Monsieur **N.Yassaa** Maître de conférences à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'honneur qu'ils me font en participant à ce jury.*

*Que tous mes amis et tous les membres du laboratoire de chimie organique structurale : **N. Khier**, **F. Abboub**, **N. Bennamane**, **S. Bakhta**, **R. Kaoua**, **L. Hammel** trouvent ici mes sincères remerciements pour leurs disponibilités, aide et l'ambiance chaleureuse et sympathique qu'ils ont su faire régner dans mon entourage, ainsi que **S. Bouzroua** pour l'aide et l'amitié. Je tient à exprimer toute mes reconnaissance à **Mr M. Amari** qui m'a fait bénéficier de ses compétences scientifiques.*

Enfin, mes remerciements vont à tous ceux et celles qui de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce modeste travail.

SOMMAIRE

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
PARTIE I :	
Mise au point bibliographique sur les maléïmides et les thiazoles	
A- La maléïmide et dérivés N-substitués.....	3
B-Les thiazoles.....	10
PARTIE II :	
ETUDE DU MECANISME REACTIONNEL.....	14
- Dureté absolue et mollesse absolue.....	16
- Etude théorique du mécanisme.....	19
Synthèse des thiazolones par action de la thiourée sur les maléïmides.....	23
I.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹ H.....	23
I.2- Résonance magnétique du ¹³ C d'écho spin J-modulé.....	27
I.3- Spectrométrie de masse.....	29
<i>Action de la N- méthyl thiourée sur les maléïmides.....</i>	<i>32</i>
II.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹ H.....	32
II.2- Résonance magnétique du ¹³ C d'écho spin J-modulé.....	33
II.3- Spectrométrie de masse.....	33
III- Action de la N- éthyl thiourée sur les maléïmides.....	35
III.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹ H.....	35
III.2- Résonance magnétique du ¹³ C d'écho spin J-modulé.....	37
III.3- Spectrométrie de masse.....	38

IV- Action de la N- phényl thiourée sur les maléïmides.....	39
IV.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹ H.....	39
IV.2- Résonance magnétique du ¹³ C.....	41
IV.3- Spectrométrie de masse.....	41
V- Action de la N-o-méthoxy phényl thiourée sur les maléïmides.....	43
V.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹ H.....	43
V.2- Résonance magnétique du ¹³ C.....	44
CONCLUSION GENERALE.....	46
PARTIE EXPERIMENTALE.....	48
BIBLIOGRAPHIE.....	53
ANNEXE.....	56

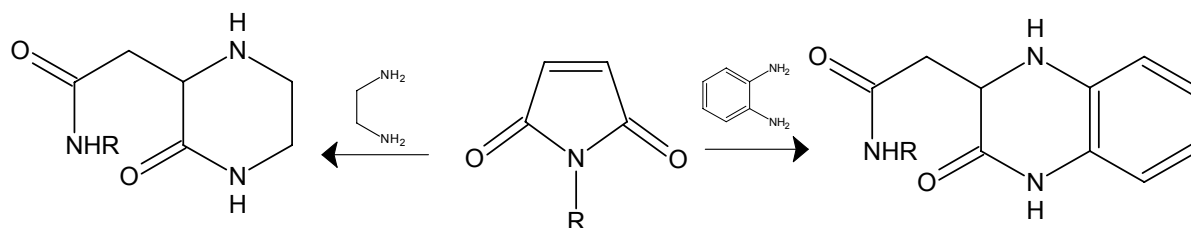
INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La chimie hétérocyclique a connu un essor considérable grâce à la l'intérêt que présentent les composés hétérocycliques sur le plan pratique et théorique. Cet intérêt est encore stimulé par la mise en évidence des activités pharmacologiques variées que présentent une grande majorité de ces composés.

De nombreuses séries hétérocycliques, utilisant les pyrones comme matière première, ont été synthétisées dans notre laboratoire. Parmi ces séries, nous citons les benzodiazépines, les benzimidazoles, les benzimidazolones ou quinoxalines (1-4).

Ces stratégies de synthèse ont été étendues récemment à la maléïmide (5-6). En effet, ce dérivé en présence de l'orthophénylène diamine ou les éthylènes diamine donne respectivement les structures tétrahydro quinoxalinone et pipérazinone selon le schéma ci dessous :



Les pipérazinones sont maintenant bien connus pour leur caractère peptidomimétique (7) et les quinoxalinones pour leurs propriétés antimicrobienne et anticancer (8).

Pour notre part, l'objectif que nous nous étions fixés était d'accéder par une méthode de synthèse efficace et peu coûteuse à des composés hétérocycliques de structure thiazolone ainsi que l'étude de leurs caractéristiques structurales.

En effet, les approches synthétiques évidentes de la maléïmide nous ont incité à rechercher d'autres voies de synthèse de composés hétérocycliques, par action sur ce composé de binucléophiles du type thiourée.

Les différentes réactions opérées dans des conditions douces nous ont permis d'accéder à de nouvelles structures thiazolones.

- Dans la première partie de notre travail, nous présenterons une mise au point bibliographique sur les maléïmides et les thiazoles, aussi bien d'un point de vue synthétique que des applications biologiques.

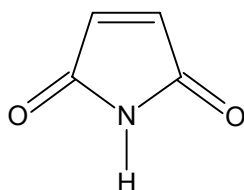
- La deuxième partie sera consacrée à la synthèse et la caractérisation des molécules de structures thiazolones par les différentes méthodes d'analyse spectrale (R.M.N ^1H , R.M.N ^{13}C , spectrométrie de masse).

- Nous terminerons ce travail par une conclusion générale et perspective.

***MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE
SUR LES MALEÏMIDES ET LES
THIAZOLES***

A- LA MALEÏMIDE ET DERIVES N- SUBSTITUES :

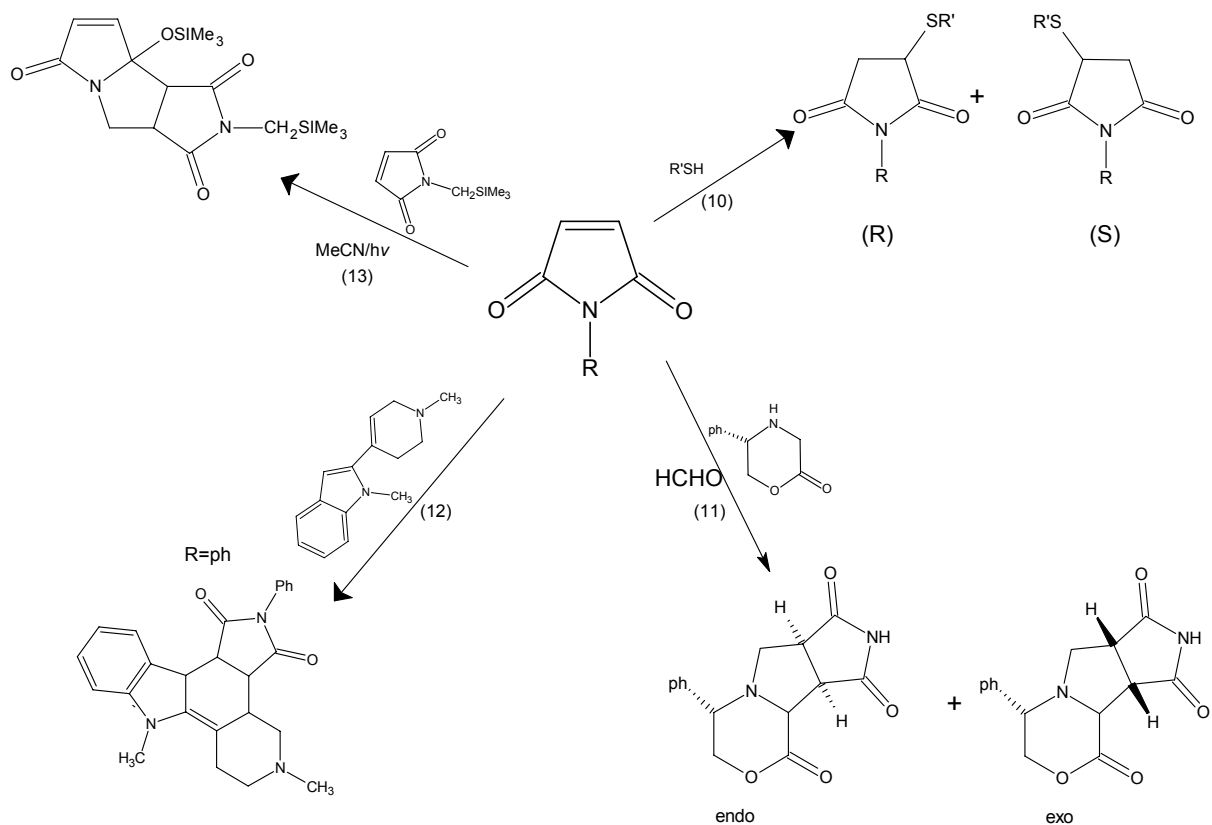
La maléïmide est un composé hétérocyclique à cinq chaînons, il se caractérise par la présence d'un atome d'azote et deux groupements carbonyles.



Maléïmide

Cet hétérocycle a été obtenu depuis longtemps (9) par oxydation du pyrrole au moyen de l'acide chromique.

Sur le plan de la réactivité, la maléïmide possède de grandes potentialités; elle a été employée comme précurseur dans de nombreuses réactions. Nous citons particulièrement la réactivité de la double liaison C=C siège des réactions d'addition (10), des réactions de condensation (11), des réactions de Diels-Alder (12) et des réactions photochimiques (13).

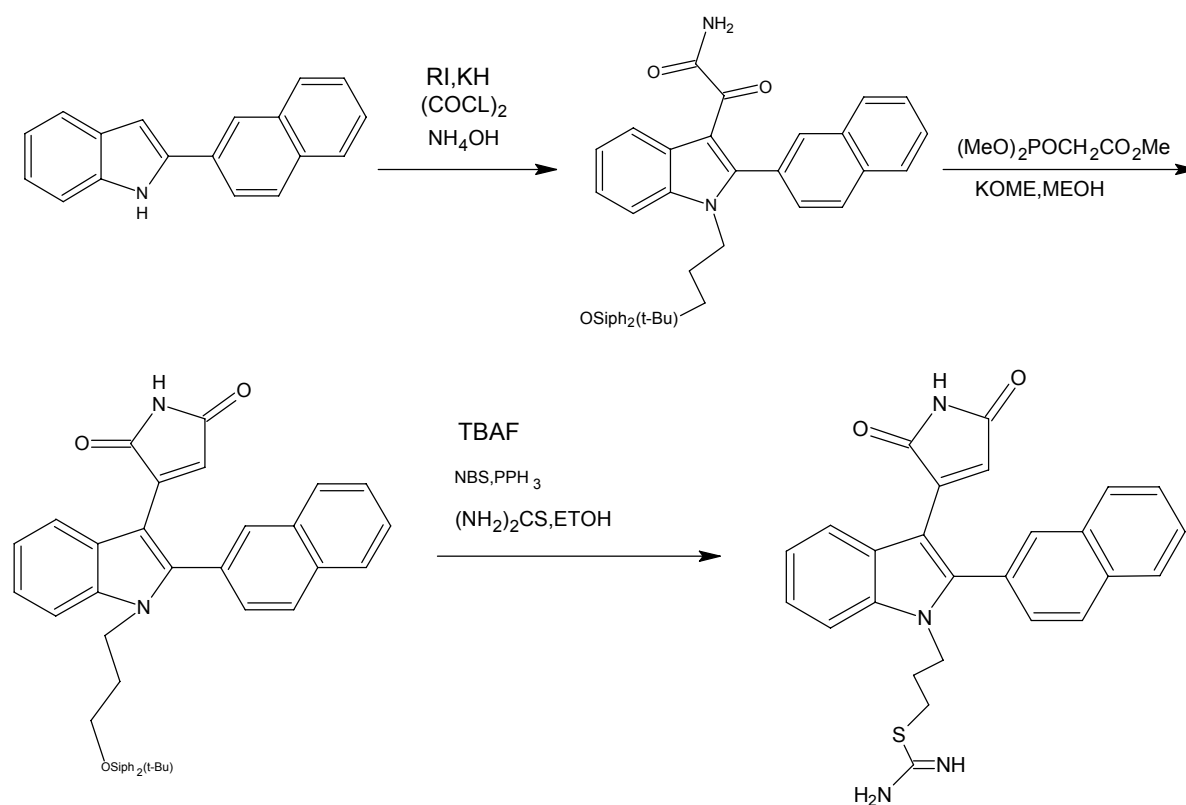


Sur le plan appliqué, la maléïmide possède d'importantes propriétés biologiques (14). Il a été constaté que les dérivés de la maléïmide comme le N-m-Chlorophényl maléïmide et le N-o-Chlorophényl maléïmide pouvaient être employés comme agent bactéricides (15).

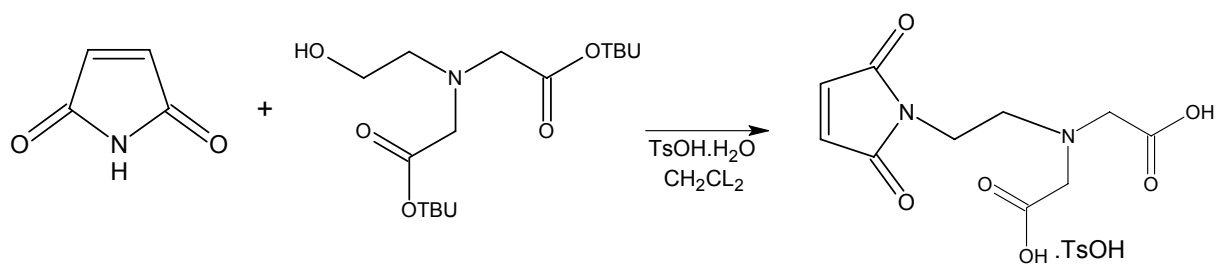
On la retrouve par ailleurs, comme motif dans la constitution du stéroïde synthétique, le Dexaméthasone (16) et dans la pro drogue Avicine (17), qui est un anti-métabolite de la glutamine (18).

D'un point de vue physiologique (19), la maléïmide peut d'une part, bloquer la croissance de fibroblastes et d'autre part, favoriser la croissance de ces cellules dans la culture de tissu conjonctif quand on opère à une concentration inférieure à 10^{-3} mol/l.

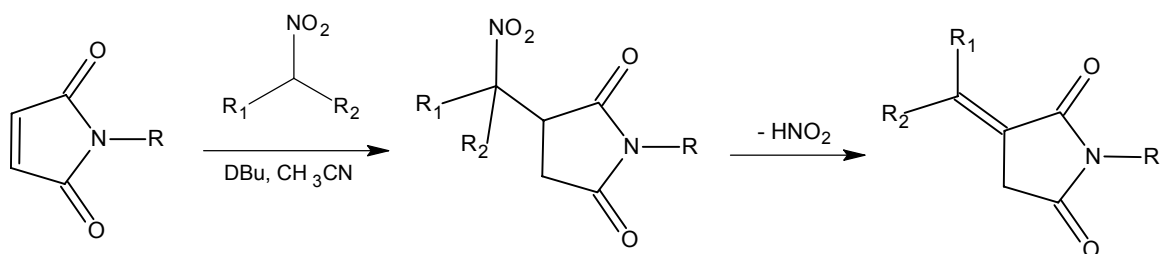
La présence de la maléïmide en position β du noyau indolique induit pour ce dernier dérivé des propriétés sédatives, spasmolytiques et vasodilatatrices (20) et aboutit à une nouvelles classe des inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC) possédant une activité anticancéreuse in vivo et in vitro (21).



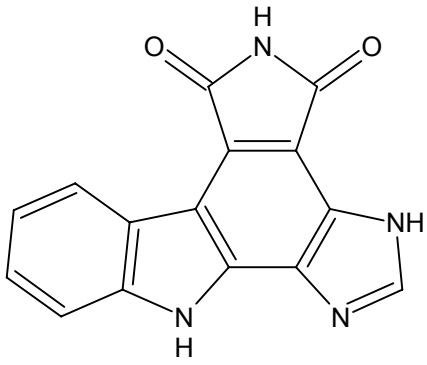
Récemment, la fonctionnalisation de la maléïmide a été réalisée par réaction de cette dernière avec le tertibutyl-2-{(2-bromoéthyl) [2-(tertbutoxy)-2-oxo éthyl] amino} acétate (22).



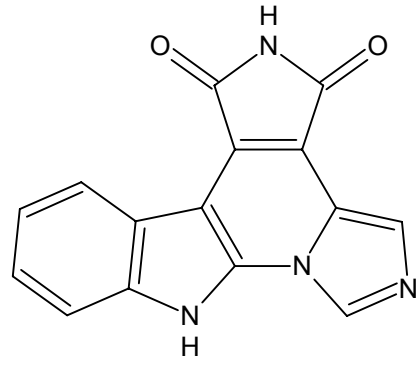
Par action des nitro alcanes, la maléïmide conduit à des succinimides connus pour leur effet dans le traitement de certaines formes d'épilepsie (23,24).



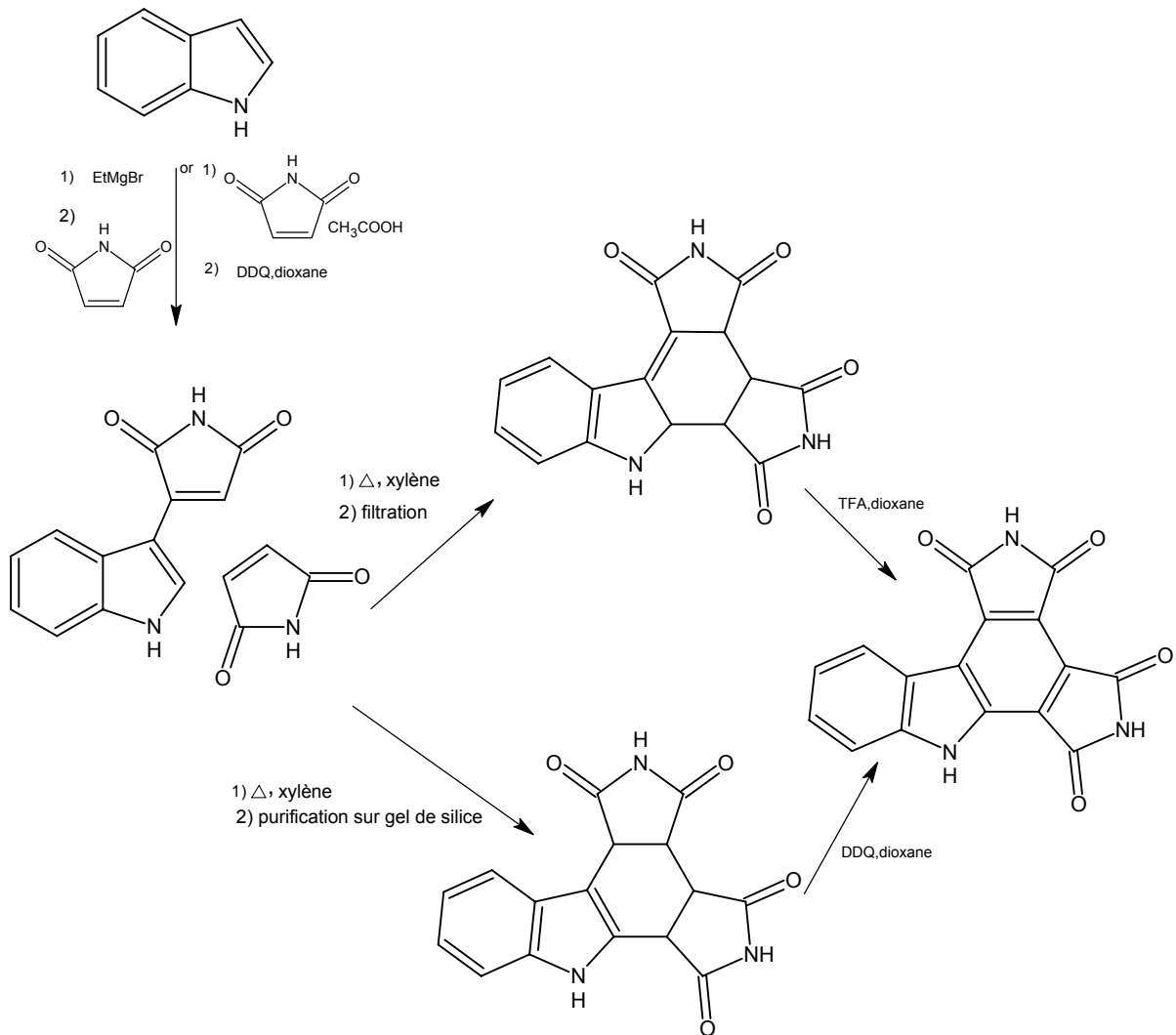
La faible inhibition des cellules cancéreuses par la granulaticimide et l'iso granulaticimide (25,26), constituées de trois noyaux condensés l'indole, l'imidazole et la maléïmide a encouragé et orienté récemment des recherches qui ont abouti à la substitution du noyau imidazole par un deuxième noyau maléïmide. Cette réaction est rendue possible grâce à la réactivité de la double liaison C=C de la maléïmide. Ce dernier motif confère aux composés ainsi obtenus une activité accrue par rapport à la granulaticimide et l'iso granulaticimide (27).



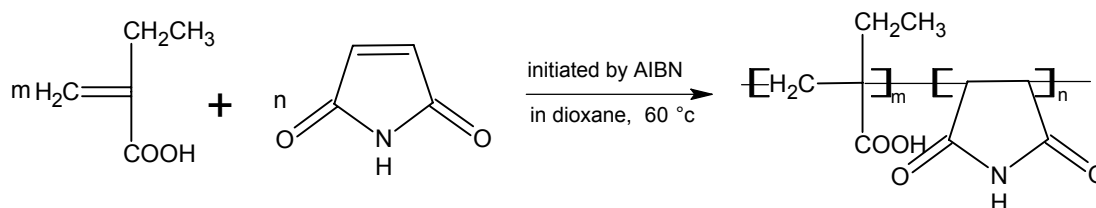
granulatinimide



isogranulatinimide

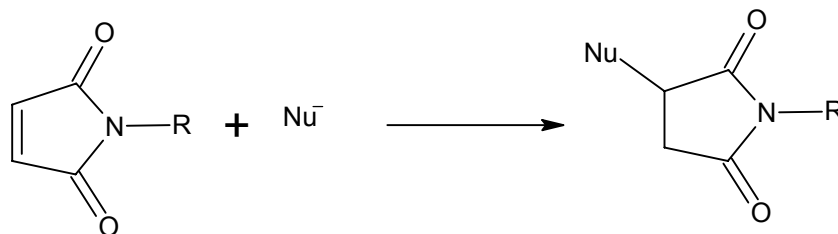


Sur le plan industriel, une synthèse récente de polymère, réalisée à partir de la maléïmide et l'acide 2-acrylique, a permis de montrer que la polymérisation s'est opérée au moyen de la double liaison C=C de la maléïmide (28).

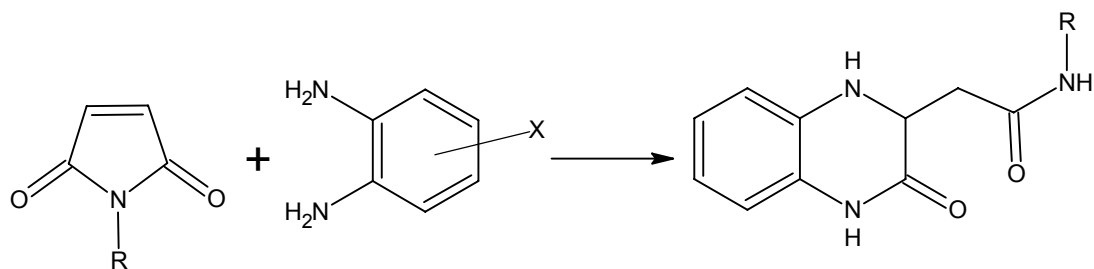


Ce copolymère a révélé une basse toxicité et un effet curatif sur le carcinome du poumon.

Tout les exemples que nous avons sélectionné dans notre recherche bibliographique montrent la réactivité importante de la maléïmide vis à vis des nucléophiles (24).



Des travaux récents (29,5), utilisant la maléïmide en présence de bi nucléophiles tel que les ortho phénylènes diamine ou les éthylènes diamine substitués, ont permis de constater l'ouverture de l'hétérocycle maléïmide selon le schéma suivant :



Partant de cette approche, nous avons voulu mettre à profit une stratégie complémentaire par l'emploi d'autres nucléophiles : la thiourée et les thiourée substituées, dans le but d'introduire l'atome de soufre conduisant à des structures thiazoles qui se distinguent par des propriétés biologiques et pharmacologique intéressantes.

B - LES THIAZOLES :

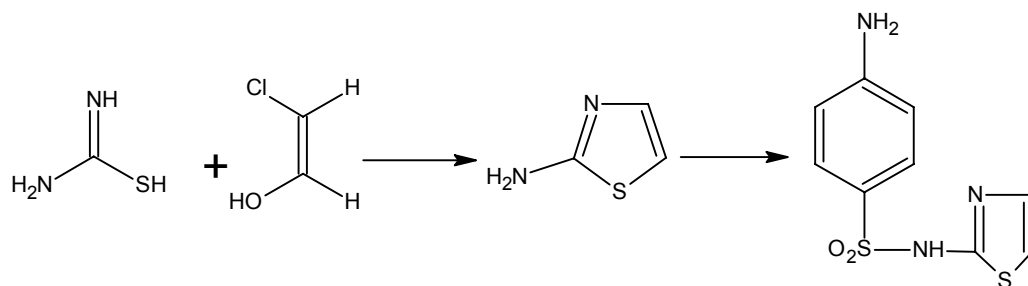
L'hétérocycle thiazole se retrouve dans la composition de nombreuses molécules biologiquement actives (30); il a fait l'objet de nombreuses études portant sur la relation structure-activité.

On le connaît, par exemple pour être un ligand des récepteurs d'estrogène (31), et représente une classe des antagonistes de récepteurs d'adénosine (32).

Quelques dérivés de thiazoles ont trouvé une application dans le développement et la préparation des drogues antibiotiques ou anti-inflammatoires.

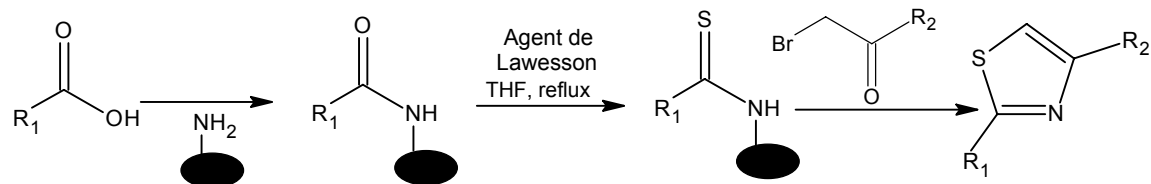
D'autres analogues structuraux sont largement employés comme fongicides, empêchant *in vivo* la croissance dans xanthomonas, comme ingrédients d'herbicides et en tant que médicaments schistosomicidal et anthelminthique (33).

Une des synthèses la plus connue du thiazole consiste à condenser la thiourée avec l'éthanal mono chloré ou des dérivés de structures voisines tels que l'acétate de dichloroéthyl ou de l'acétal mono chloré.

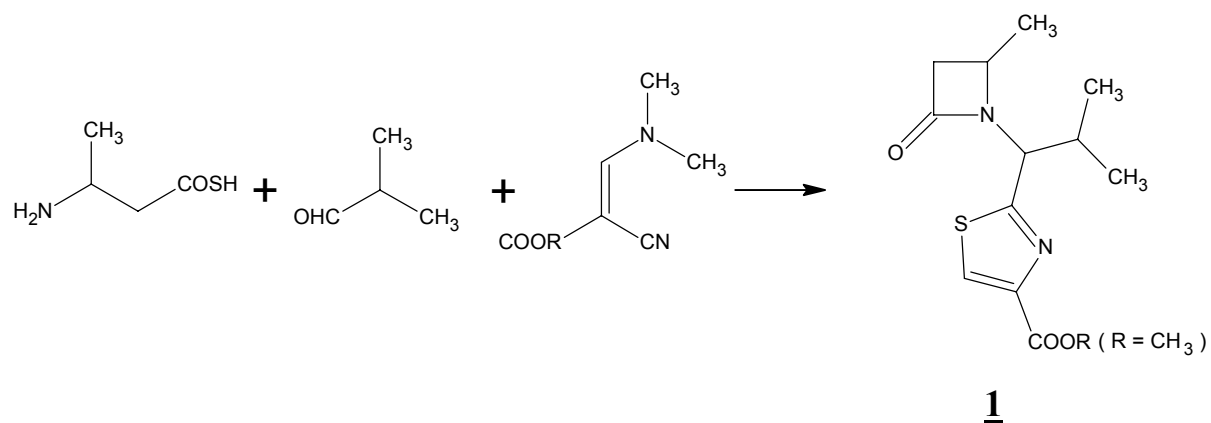


L'aminothiazole obtenu a servi dans l'obtention du sulfathiazole, possédant une activité contre le colibacille (34).

L'acide carboxylique, en présence d'une amine primaire et l' α -Bromo cétone, a permis d'accéder à des molécules de structures thiazoles (35) selon une technique simple utilisant le réactif de Lawesson.

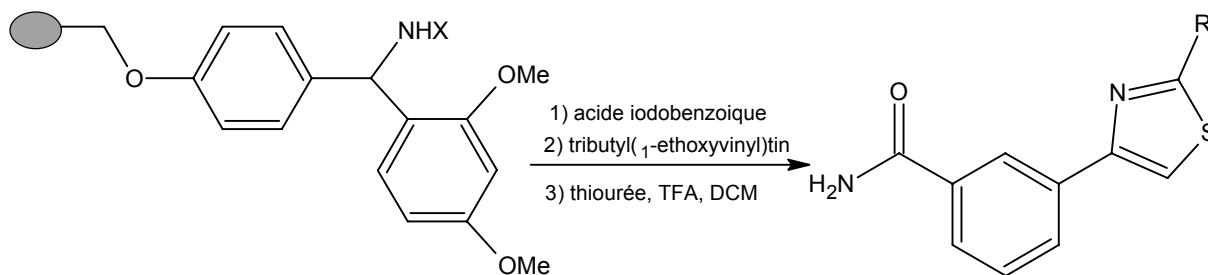


L'élaboration des thiazoles associés au cycle azétidine-2-one a été réalisée selon le schéma suivant (36) :

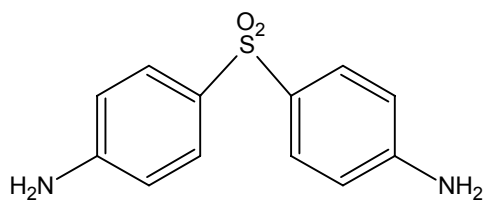


Les produits de cette classe, sont potentiellement utilisés comme inhibiteurs de protéases et comme antibiotiques.

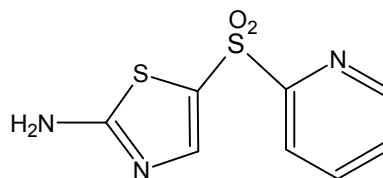
Récemment, une synthèse de thiazole substitué en position 2 et 4 a été réalisée en phase solide selon le schéma réactionnel suivant (38) :



Le dérivé 2 4-[(4-amino phényle) sulphonyl] aniline possède une activité antithrombocytopénie. Cependant la dose de thérapie intensive est limitée par les effets secondaires engendrés par l'utilisation de ce composé en chimiothérapie et radiothérapie. C'est ainsi que des modifications chimiques ont été apportées à ce composé afin d'éliminer ces effets secondaires. Dans ce but Kiyoshi Tsuji et al. ont développé la synthèse de 3 {5-(2-pyridyl sulphonyl)-2-thiazolamine} qui possède le profil pharmacologique de 2 sans effets secondaires (39).



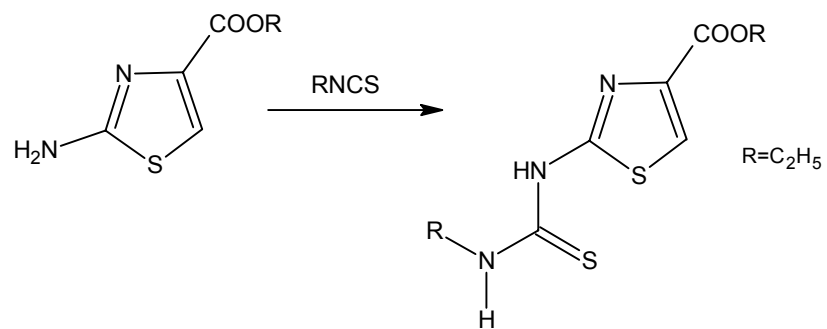
2



3

Enfin, nous avons relevé au cours de cette étude bibliographique que l'hétérocycle thiazole, obtenu par différentes techniques, présente à son tour de grandes potentialités synthétiques nous citons à titre d'exemple :

L'éthyle-2-amino thiazole-4-carboxylates qui permet l'accès aux structures thiazoles-2,4-disubstituées.



4

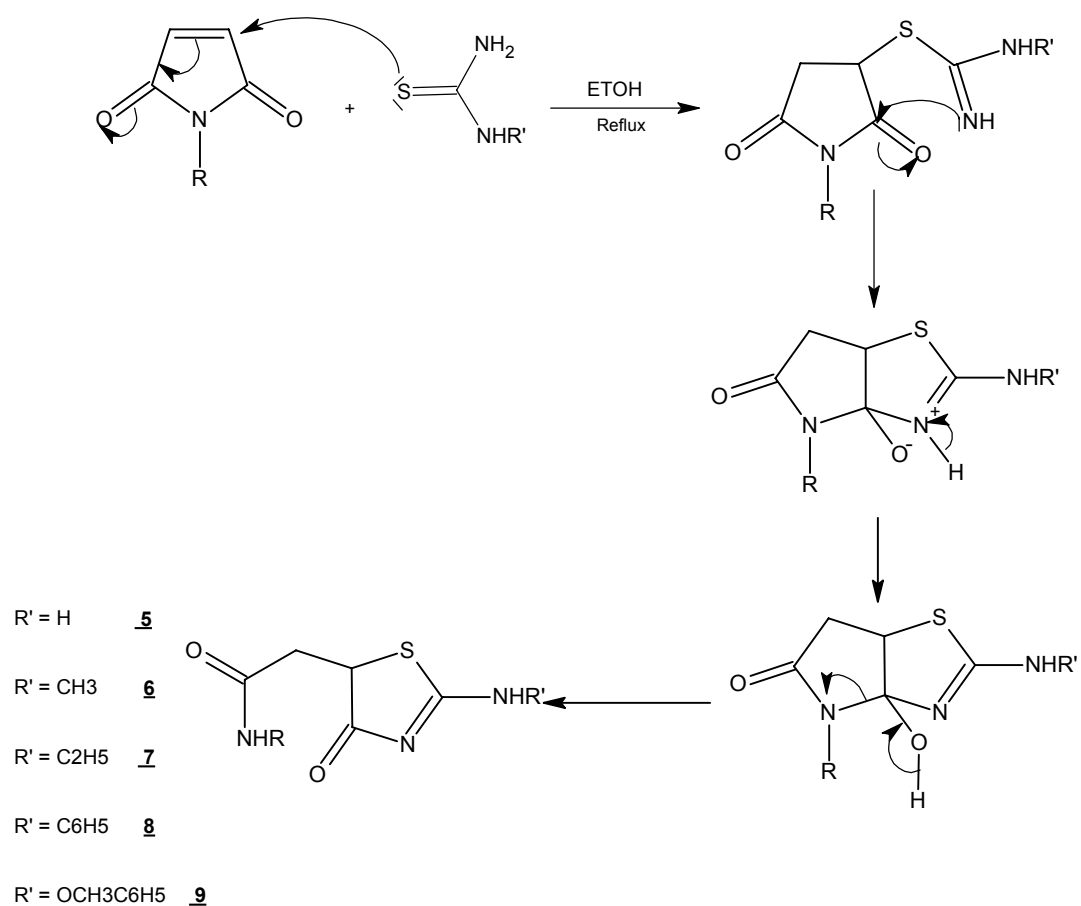
Les dérivés **4** qui se distinguent des dérivés **1** par la substitution sur le carbone 2 ont été trouvés être des anti tumoraux (37).

***SYNTHESE DE NOUVELLES
STRUCTURES THIAZOLONES PAR
ACTION DES THIOUREE SUR LES
MALEÏMIDES***

I- ETUDE DU MECANISME REACTIONNEL :

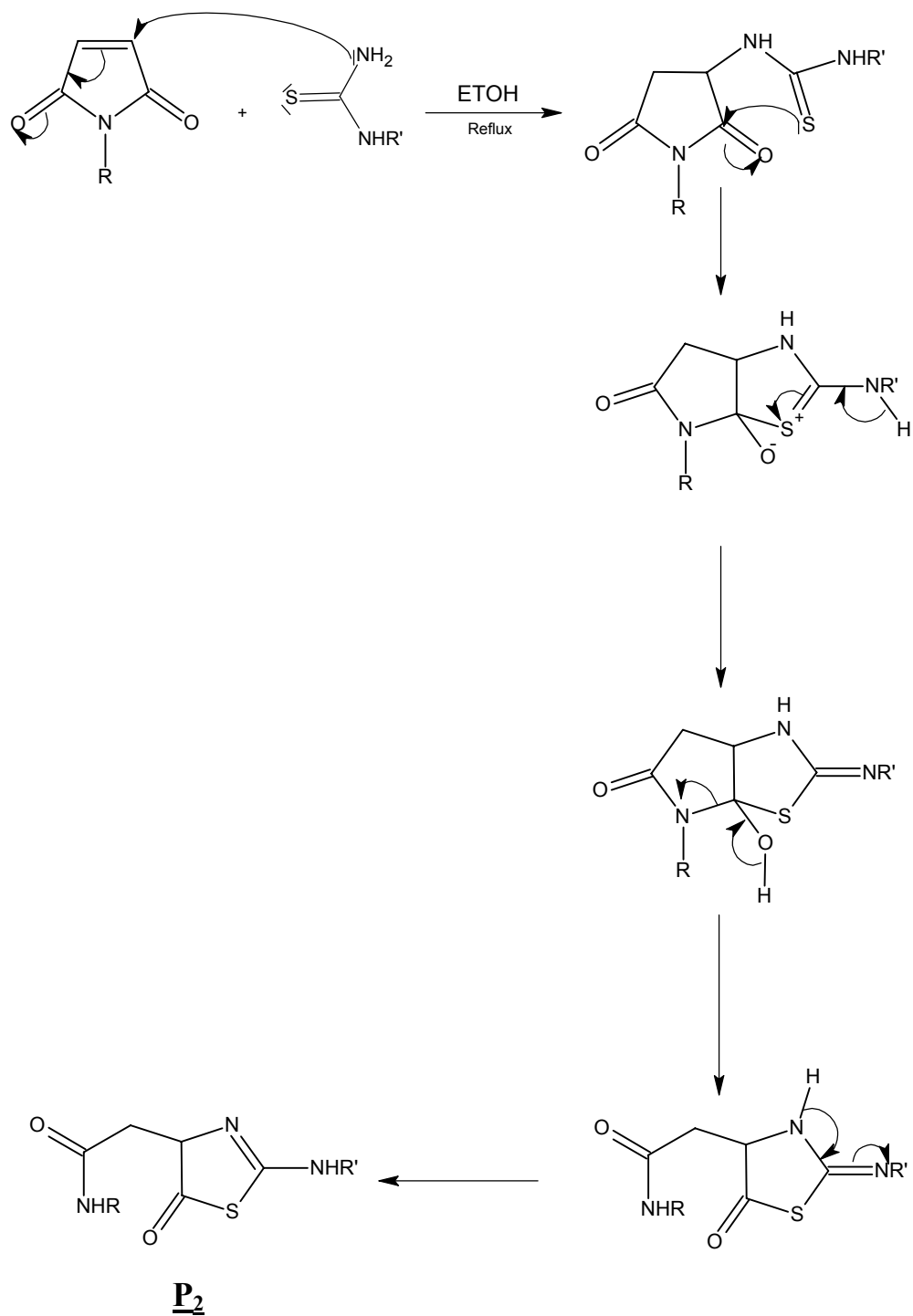
On sait que la première attaque nucléophile sur la maléïmide a lieu sur la double liaison C=C (5,24). L'emploi de la thiourée comme réactif laisse présager deux voies possibles dont l'une fait intervenir l'attaque nucléophile par le doublet libre de l'atome d'azote et l'autre par le doublet libre du soufre.

1^{ère} possibilité :



P₁

2^{eme} possibilité :



Nous remarquons que les deux voies décrites 1 et 2 conduisent respectivement à deux structures thiazolones isomères \underline{P}_1 et \underline{P}_2 .

Pour expliquer ce mécanisme, il est possible de définir une approche sur la base du caractère dur-mou des réactifs en interaction.

Dureté absolue et mollesse absolue :

Mulliken définissait l'électronégativité absolue d'un atome A d'une molécule neutre ou chargée par :

$$\chi = \frac{EI_{(A)} - AE_{(A)}}{2}$$

$EI_{(A)}$: énergie d'ionisation de A

$AE_{(A)}$: affinité électronique de A

Plus tard Pearson (40) définit la dureté absolue d'un atome A d'une molécule neutre ou chargée par :

$$\eta = \frac{EI_{(A)} + AE_{(A)}}{2}$$

Et la mollesse absolue :

$$\sigma = \frac{1}{\eta}$$

Lorsque deux espèces chimiques A+B forment une liaison, en plus du terme d'échange électronique, il y a gain d'énergie électrostatique à cause du flux d'électron allant de l'espèce la plus électropositive vers l'espèce la plus électronégative.

Si A est un acide de Lewis et B base de Lewis la portion de ce transfert de charge est donnée en première approximation par :

$$\Delta N = \frac{X_A - X_B}{2(\eta_A + \eta_B)}$$

Plus η_A et η_B sont petites (σ_A et σ_B grands), plus le transfert d'électrons de A vers B sera facile. Il en résultera une liaison A — B forte.

Pour des espèces non chargées et apolaire, la liaison A — B sera d'autant plus grande que la mollesse de A et B sont grandes. La mollesse d'un acide étant sa facilité à recevoir des électrons, la mollesse d'une base étant la facilité à en perdre.

Pour un acide et une base chargés $A^{\oplus} + B^{\ominus} \longrightarrow A \text{---} B$ l'interaction électrostatique qui s'établit entre eux sera fortement stabilisante sans impliquer d'échange électronique entre l'acide et la base.

Ce dernier cas nous montre comment dans les cas précédent A et B: (deux espèce molles et non chargées), par le processus de transfert facile d'électrons, sont capables de transférer facilement des e^- en créant une configuration à transfert de charge $A^{\oplus} + B^{\ominus}$ très stable, comme dans le cas de A^{\oplus} et B^{\ominus} .

Dans le cas d'un acide dur, A^{\oplus} et une base molle B: si B: n'a pas de dipôle fort, l'échange se résume à transférer un électron de B: vers A^{\oplus} on obtient la

configuration $A^- + B^+$ pour laquelle l'interaction électrostatique n'est pas meilleure que dans la configuration initiale $A^\oplus + B^-$. C'est pourquoi Pearson conclue aux interactions entre un acide et une base de Lewis comme étant stabilisantes, si elles se font entre un acide mou et une base molle ou bien entre un acide dur et une base dure.

Ces interactions restent faibles entre un acide mou et une base dure ou bien un acide dur et une base molle. Cette théorie est applicable aux composés stables et aux états de transition.

Dans le cas des dérivés **P₁** et **P₂**, objet de notre étude, la résonance magnétique du proton et du carbone 13 en J-modulé ou en découplage du proton ne nous permet pas de trancher entre les deux structures finales. En effet, le nombre de carbone quaternaires, tertiaires et primaires dans la structure **P₁** et **P₂** étant le mêmes, la R.M.N ¹³C ne nous a pas permis de distinguer les deux formes isomères.

De même, les protons des deux formes isomères étant de même nature, la RMN¹H n'a pas permis de lever l'ambiguïté structurale en question.

En spectrométrie de masse on observe les fragmentations d'une série homogène avec des ions fragments communs aux différents dérivés.

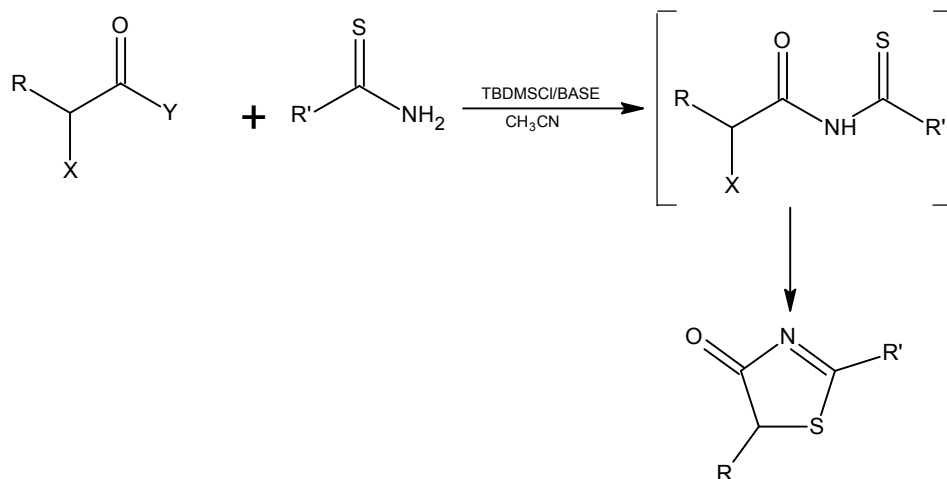
La réaction que nous décrivons pose donc un problème de régiosélectivité. En effet, les atomes S et N de la thiourée sont tous les deux théoriquement impliqués dans ce processus nucléophile. Cependant, si on considère le caractère dur-mou des réactifs nous relevons deux paramètres essentiels :

- L'atome de soufre, plus polarisable, est le plus apte aux interactions orbitales liées à l'interpénétration de son nuage électronique avec celui du substrat (double liaison de la maléïmide).

- La double liaison C=C du substrat a un caractère «mou »

Cette double observation milite en faveur de l'interaction entre le soufre, site nucléophile, et la double liaison, site électrophile (deux motifs relativement polarisables donc tous les deux « mous »).

On remarque bien que l'attaque du NH₂ est portée sur le carbonyle alors que l'atome de soufre déplace X (halogène).

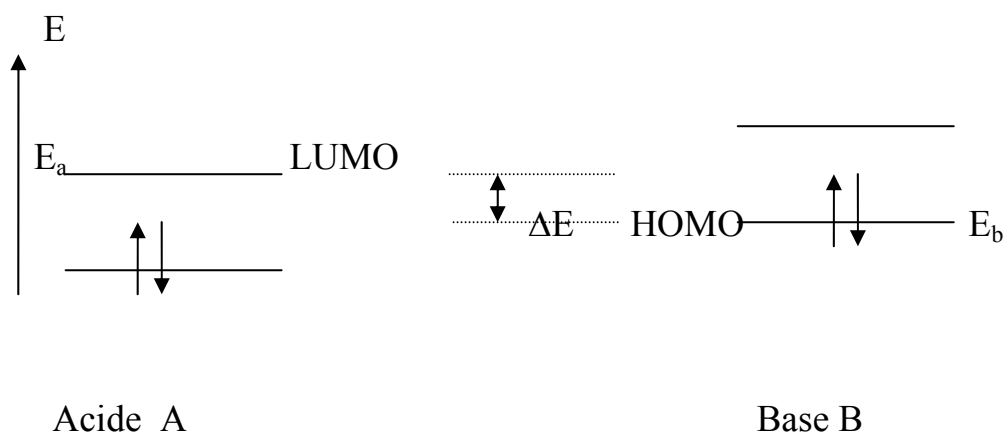


Etude théorique :

Une étude théorique au moyen de la méthode semi-empirique AM1 (42) sur les orbitales frontières des espèces étudiées (la maléimide et la thiourée) a été réalisée en collaboration avec Y.AKACEM et coll..

Les résultats obtenus ont permis d'étayer le mécanisme proposé ci-dessus.

L'énergie d'interaction entre un acide A et une base B est fonction des deux termes, (sans compter le terme de répulsion entre les orbitales moléculaires occupées des deux molécules), l'un représente l'énergie d'interaction électrostatique entre les deux molécules et l'autre évalue l'énergie d'interaction entre orbitales occupées dans une des molécules (la base) et orbitales vacantes de l'autre (l'acide). Ce type d'interaction dépend principalement de la différence d'énergie $\Delta E = E_a - E_b$, avec E_a énergie de la LUMO de l'acide et E_b énergie de la HOMO de la base.



Ce sont donc les orbitales frontières, la HOMO de la base et la LUMO de l'acide qui auront la contribution la plus importante.

Lorsque $\Delta E = E_a - E_b$ est grande, c'est le terme électronique qui l'emporte, la réaction se fera sous contrôle de charge. Cette situation se rencontre avec les acides et les bases « durs ».

Dans le cas où $\Delta E = E_a - E_b$ est faible, le terme décrivant les interactions électroniques devient petit devant celui de l'interaction des orbitales. Ainsi, la réaction se fera sous contrôle orbitalier ou orbitalaires. Cette situation se rencontre dans le cas des espèces « molles ».

C'est ce dernier cas qui est adapté à notre étude.

La régiosélectivité de la réaction est déterminée par l'analyse des orbitales frontières, la LUMO de la maléïmide et la HOMO de la thiourée.

Les calculs quantiques, au moyen de la méthode semi-empirique AM1(42) tiennent compte de trois situations :

- Les molécules considérées isolées.
- Les molécules en interaction formant un complexe.
- Approche des réactifs après protonation.

Ce dernier cas a été considéré dans le but de modéliser l'interaction avec le solvant (C_2H_5OH a été employé dans notre réaction).

a) Molécules isolées :

- L'expression de la LUMO de la maléïmide en fonction des orbitales de valence des atomes constituant la molécules a l'expression suivante:

$$\Psi_{LUMO} = - 0,512 (2P_z C_3) + 0,520 (2P_z C_4) + 0,362 (2P_z C_2) - 0,411(2P_z C_5) \\ + 0,371 (2P_z C_5) + 0,378 (2P_z O_2) - 0,371 (2P_z O_5)$$

Les carbones éthyléniques C₃ et C₄ ayant les plus grands coefficients de la LUMO représentent donc les sites électrophiles.

- La HOMO de la thiourée a l'expression suivante :

$$\Psi_{HOMO} = 0,942 (3P_y S) + 0,209 (3P_x S) + 0,09 (2SN)$$

Comme on peut le constater, c'est l'atome de soufre qui a la plus grande contribution dans la HOMO ; il constitue donc le site nucléophile, le plus favorable.

La variation d'énergie ΔE déduite des différents calculs effectués est $\Delta E = E_{LUMO} - E_{HOMO} = 9,15 \text{ ev}$.

b) L'interaction de la maléïmide avec la thiourée donne un complexe selon deux approches :

- L'approche de la maléïmide par l'atome de soufre donne toujours la contribution des orbitales du soufre la plus importante dans la HOMO de la thiourée avec un ΔE qui devient égal à 7,8 ev.

- L'approche par l'un des deux atomes d'azote :

Dans ce cas, c'est encore le poids de l'atome de soufre qui est le plus important dans l'expression de la HOMO. Cependant, la valeur calculée ΔE égal à 6,63 eV pourrait signifier un transfert de charge plus favorable.

c) Approche des réactifs après protonation :

La protonation d'un des oxygènes de la maléïmide : lors de la formation du complexe (H^+ cédé par le solvant EtOH protique), diminue l'écart HOMO–LUMO. L'approche par le soufre donne $\Delta E = 5,6$ eV et pour l'azote 5,5 eV.

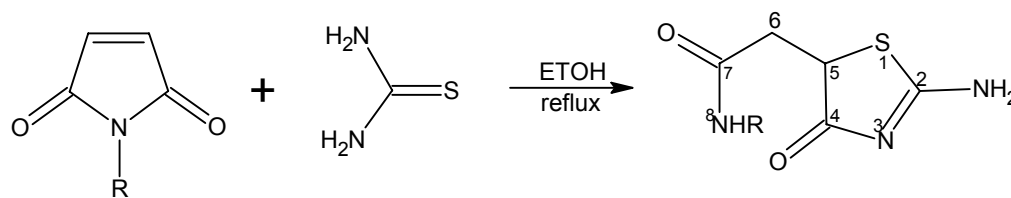
Le contrôle frontalier privilégie, dans ce cas également, l'attaque nucléophile par l'atome de soufre sur la double liaison de la maléïmide conduisant ainsi au dérivé **P₁**.

Une étude plus approfondie décrivant le schéma réactionnel (détermination des énergies d'activation mise en jeu dans les deux approches) pourrait compléter ces résultats.

Sur le plan expérimental, une analyse aux RX pourrait confirmer cette approche.

II - SYNTHÈSE DES THIAZOLONES PAR ACTION DE LA THIOURÉE SUR LES MALEIMIDES :

Dans l'éthanol, la maléïmide ou les maléïmides différemment substituées (la N-méthyl maléïmide, la N-éthyl maléïmide, et la N-phenyl maléïmide) réagissent avec la thiourée en quantités équimolaires, au reflux, sous agitation magnétique. La fin de la réaction est signifiée par la formation d'un précipité.



R = H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

5

R= H **5a**

R= CH₃ **5b**

R= C₂H₅ **5c**

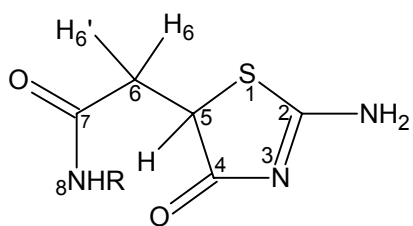
R= C₆H₅ **5d**

La structure **5** a été déterminée par analyse R.M.N ¹H, par analyse de R.M.N ¹³C en J-Modulé et par spectrométrie de masse.

II.1-Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹H :

Les spectres de R.M.N ¹H sont réalisés dans le DMSO-d₆ à 200MHz et 80 MHz.

Les déplacements chimiques (δppm) des différents protons relevés pour chaque structure **5**, sont portés sur le tableau II.1.



5

Déplacements chimiques en R.M.N ¹H du composé 5

composé	H ₅	H ₆	H _{6'}	H ₈	H (NH ₂)	H(R)		
						CH ₂	CH ₃	C ₆ H ₅
5a	4,23(1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,39(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,99(1H) dd J= 3Hz J= 16Hz	6,94 (1H) s 7,42(1H) s	8,67- 8,88 (2H) s	/	/	/
5b	4,24(1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,37(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,96(1H) dd J=3Hz J=16Hz	7,96(1H) large	8,73- 8,96 (2H) s	/	2,56(3H) d	/
5c	4,24 dd J=3Hz J=12Hz	2,35(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,95(1H) dd J=3Hz J=16Hz	8,01(1H) t	8,73- 8,88(2H) s	3,03- 3,08 (2H) m	0,99(2H) t	/
5d	4,35 dd j=3Hz j=12Hz	2,70(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,28(1H) dd J=3Hz J=16Hz	10,11(1H) s	8,78- 9,00(2H) s	/	/	7,03- 7,56(5H) m

Tableau II.1

Les signaux observés sur les différents spectres et leurs intégrations sont compatibles avec le nombre total de protons dans chaque molécule.

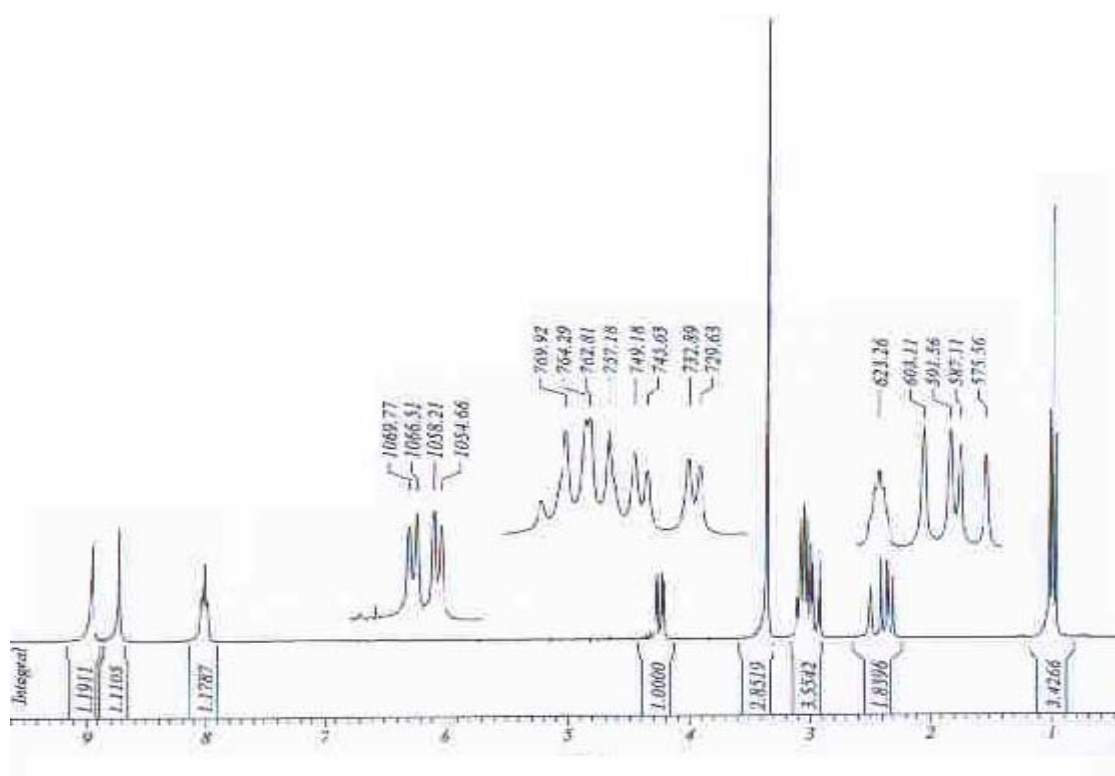
L'attribution des pics caractéristiques des différents protons entrant dans la constitution de ces structures a été faite sur la base des observations suivantes :

- Les signaux relatifs aux protons H₅ et H₆ montrent, par la position des déplacements chimiques et la multiplicité des pics, l'homogénéité structurale de toutes la série.

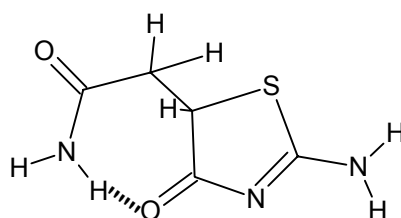
En effet, on observe sur tous les spectres le signal relatif au proton en 5 qui apparaît sous forme de doublet dédoublé (J=3Hz, J=12Hz) aux environs de 4,3ppm.

Cette multiplicité est due au couplage de ce proton avec les deux protons non équivalents portés par le carbone en position 6.

- Les deux protons en position 6 apparaissent chacun sous forme de deux doublets dédoublés à environ de 2,70ppm (J= 12Hz; 16Hz) et 3,28ppm (J= 3Hz; 16Hz).

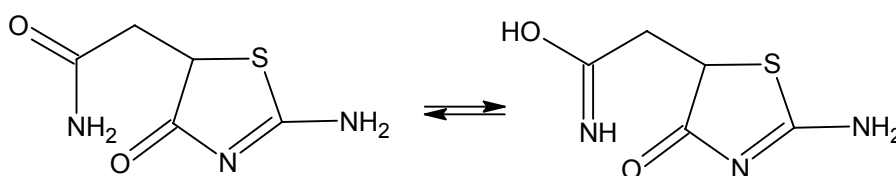


- Le proton NH de la fonction amide extra cyclique résonne entre 6,94 et 10,11 ppm sous forme d'un singulet pour **5b** et **5d** et apparaît sous forme d'un triplet pour **5c**. Dans le cas du dérivé **5a** (R=H) les deux protons du groupement amino apparaissent sous forme d'un singulet chacun, à 6,94 ppm et l'autre à 7,42 ppm. Cela peut s'expliquer par la non équivalence de ces deux protons. Cette hypothèse pourrait être étayée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet de l'oxygène du carbonyle en C₄ et l'un des hydrogènes du groupement NH₂.



5a

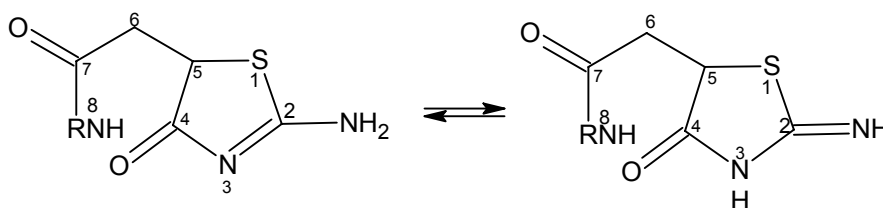
L'existence des formes tautomères de la fonction amine \rightleftharpoons imine ne peut être retenue à cause de l'absence d'un proton OH à champs faible.



Forme tautomère du composé 5a

- La variation des déplacements chimiques du proton N_8H de 6,94 à 10,11 ppm est manifestement liée à la nature du groupement R. C'est ainsi qu'on passe par exemple de 7,96 ppm pour le proton $NHCH_3$ à 10,11 ppm pour NHC_6H_5 qui est relativement acide à cause de la conjugaison du doublet libre de l'azote avec les doubles liaisons du groupement C_6H_5 .

- Les protons du groupement amine (NH_2) en position 2 apparaissent dans tous les cas sous forme d'un singulets chacun, l'un à environ 8,67 ppm et l'autre à environ 8,88 ppm. Cette observation suggère pour tous ces composés l'existence des formes tautomères amine \rightleftharpoons imine.



II.2- Résonance magnétique nucléaire du ^{13}C d'écho de spin J-Modulé :

En R.M.N ^{13}C , les déplacements chimiques sont fonction de l'état d'hybridation des différents carbones d'une structure donnée.

Nous avons réalisé nos spectres en méthodes d'écho spin J- Modulé qui, en plus de la distinction entre les différents carbones sp^3 , sp^2 et sp , nous permet de distinguer entre les signaux des carbones quaternaires et ceux des carbones tertiaires, secondaires et primaires (CH , CH_2 , CH_3) observés sur le spectre de R.M.N ^{13}C .

Le carbone quaternaire en position 2 et celui du groupement CH_2 auront des signaux positifs, alors que les carbones des groupements CH et CH_3 seront négatifs.

Nous reportons sur le tableau II.2 les valeurs des déplacements chimiques des carbones des dérivés thiazolones 5 enregistrés dans le DMSO-d₆ à 200 MHz.

Déplacements chimiques en R.M.N ¹³C du composé 5

composés	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	R		
						C _{CH3}	C _{CH2}	C _{arom}
<u>5a</u>	172,33	189,61	52,68	39,38	182,99	/	/	/
<u>5b</u>	166,75	185,02	49,02	36,00	175,17	22,50	/	/
<u>5c</u>	169,68	189,54	52,35	40,79	182,86	15,10	33,94	/
<u>5d</u>	169,15	189,40	52,17	39,97	182,79	/	/	119,52- 129,23

Tableau II.2

Interprétation :

- Les deux signaux 182 ppm et 189 ppm sont associés respectivement aux carbones des carbonyles en position C₇ et C₄.
- Le signal à 52 ppm correspondant à un carbone tertiaire est attribué au CH en position 5.
- Le signal à 39 ppm correspond au carbone du groupement méthylène en position 6.
- Le pic apparaissant à 169 ppm est attribué au carbone quaternaire en position 2.

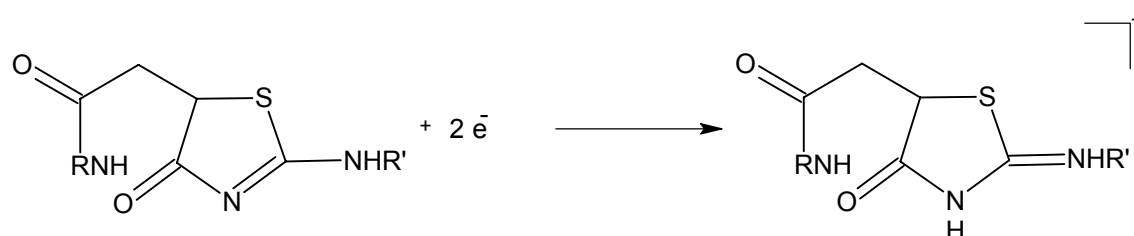
II.3 – spectrométrie de masse :

Afin d'apporter une preuve supplémentaire en faveur de la structure thiazolone nous avons réalisé les spectres de masse de ces dérivés.

La spectrométrie de masse est une méthode assez largement utilisée en chimie organique. Cette méthode permet notamment l'étude de la structure des composés organiques par l'examen des pics des différents fragments et l'abondance relative de ces entités chargées.

Dans les séries des composés thiazolones, objet de notre étude, la charge de l'ion moléculaire doit être portée par un hétéro atome.

Nous représentons l'ion moléculaire comme suit :



L'analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 ev montre pour tous les dérivés de cette série la présence de l'ion moléculaire M^+ , confirmant ainsi la formule brute attendue dans le cas de chaque dérivé (tableau II.3).

Composés	M^+	Formule brute
<u>5a</u>	173	$C_5H_7N_3O_2S$
<u>5b</u>	187	$C_6H_9N_3O_2S$
<u>5c</u>	201	$C_7H_{11}N_3O_2S$
<u>5d</u>	249	$C_{11}H_{11}N_3O_2S$

Tableau II.3

L'homogénéité structurale de cette série de dérivés est confirmée par les modes de fragmentation observés sur tous les spectres et qui sont pratiquement les mêmes, bien que le profil d'intensité des ions soit variable d'un dérivé à un

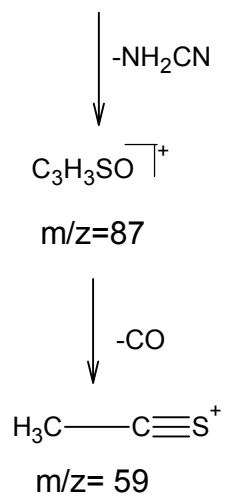
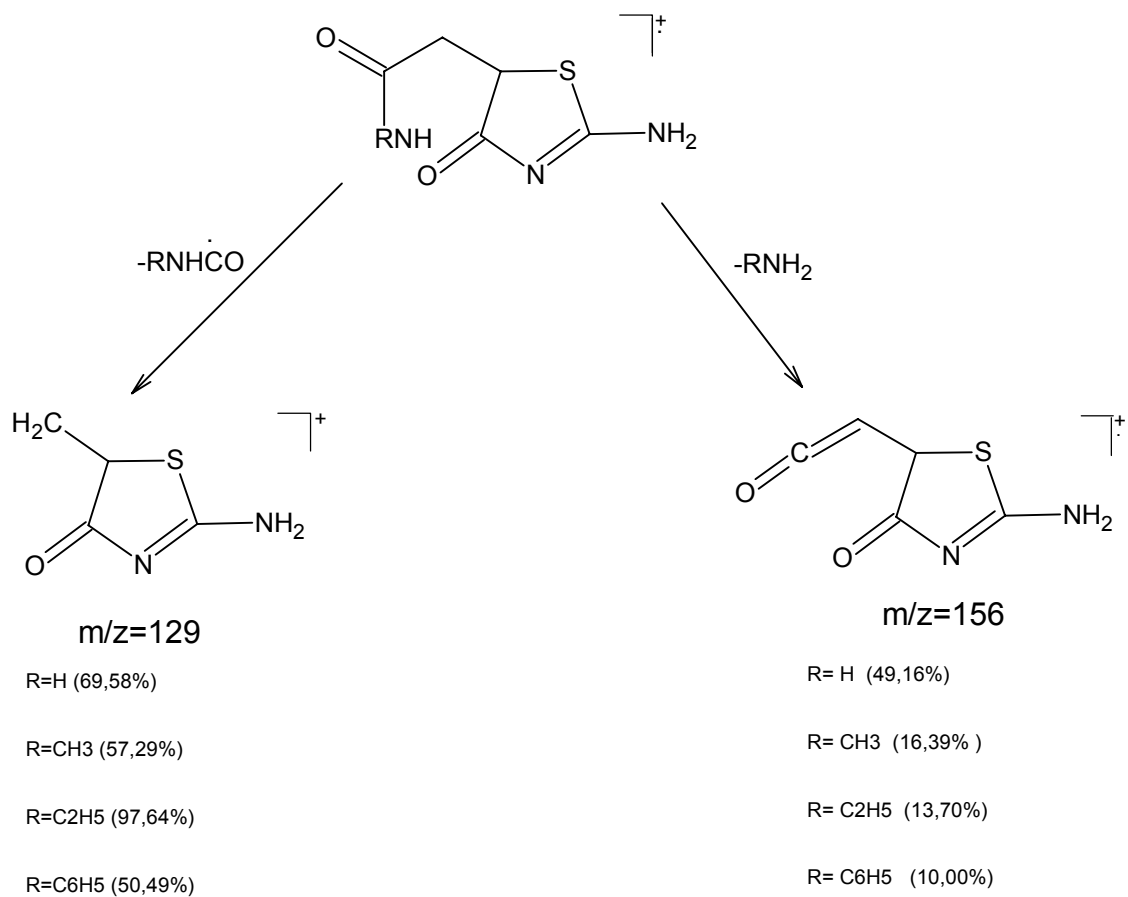
autre. C'est ainsi qu'on observe sur tous les spectres les pics de masse $m/z = 156, 129, 87, 59$.

Le pic de masse $m/z=156$ correspond à la fragmentation de la fonction amide en position 7 dans chaque composé de la série.

Le pic de masse 129 implique le départ de la fonction amide $RNHCO$ et celui $m/z = 87$ provient du précédent par élimination de la molécule neutre de cyanure d'amine NH_2CN .

Le fragment de masse 59 provient de l'ion $m/z=87$ par l'expulsion d'une molécule neutre de monoxyde de carbone.

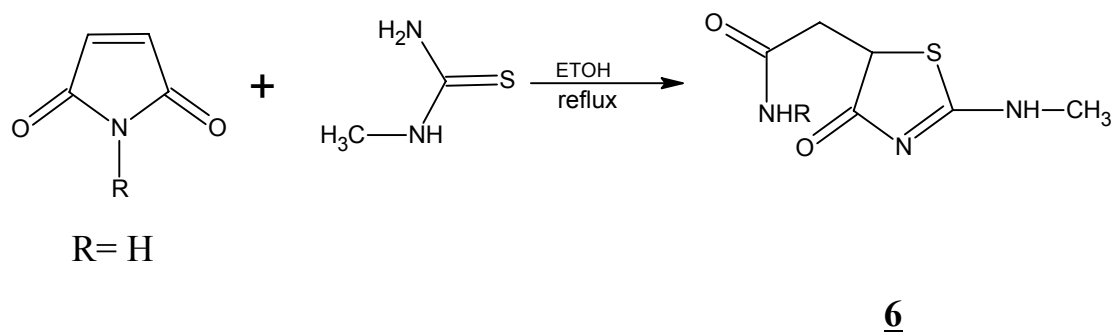
On constate que le mode de fragmentation se retrouve pratiquement sur tous les spectres, par contre les abondances relatives des pics homologues sont très différents et semblent être influencées par la nature de R en position 8.



Nous avons réalisé l'extension de la réaction précédente par l'emploi des thiourée substituées. En effet, ces derniers agents réagissent dans les conditions décrites au chapitre précédent pour conduire aux dérivés de structure 6

III.1- Action de la N-méthyl thiourée sur la maleimide :

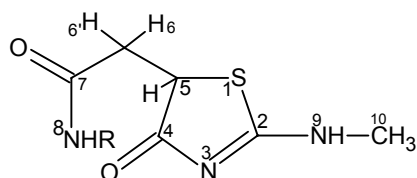
Nous obtenons le dérivé 6 selon la technique décrite en paragraphe I.



La structure du dérivé 6 a été déterminé par analyse : R.M.N ¹H, R.M.N ¹³C, et spectrométrie de masse.

III.1- Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹H :

Dans le tableau III.1, nous avons reporté les résultats enregistrés à 200 MHz dans le DMSO-d₆ comme solvant :



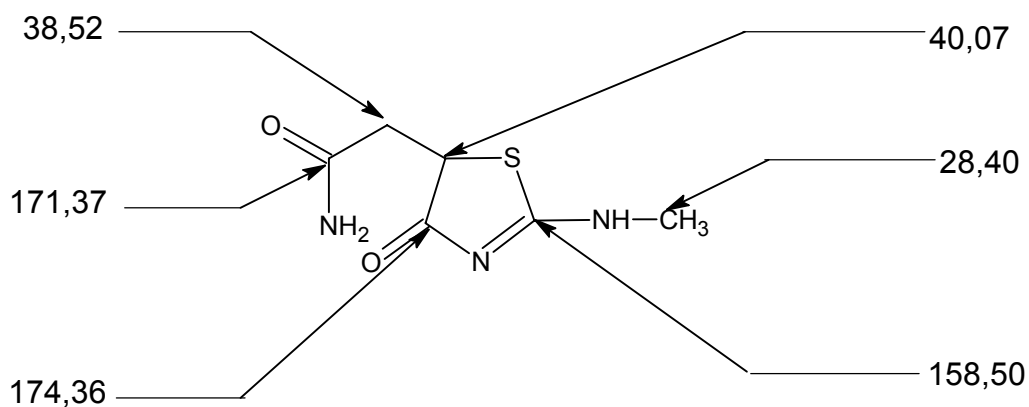
Déplacement chimique en R.M.N ^1H du composé 6

Composé	H ₅	H ₆	H _{6'}	H ₈	H ₉	H ₁₀
<u>6</u>	4,37(1H)	2,56(1H)	2,93(1H)	7,04-7,50	9,10	2,94
	dd	dd	dd	(2H)	(1H)	(3H)
	J= 3Hz	J=11Hz	J=3Hz	s	s	s
	J= 11HHz	J=16Hz	J=13Hz			

Tableaux III.1

III.2- Résonance magnétique du ^{13}C en J- Modulé :

Le spectre de (fig.14) réalisé dans le DMSO-d₆ comme solvant montre les déplacements chimiques en ppm des différents carbones de la structure 6.



6

Schéma III-2

III.3- Spectrométrie de masse :

On observe sur le spectre de masse (fig.15) sous impact électronique à 70 ev le pic de l'ion moléculaire $M^+ = 187$ confirmant la formule brute $C_6H_9N_3O_2S$.

Le pic de base à $m/z = 170$ provient du précédent par perte du groupement NH_3 .

Les fragmentations obtenues peuvent être illustrées par le schéma III.3 :

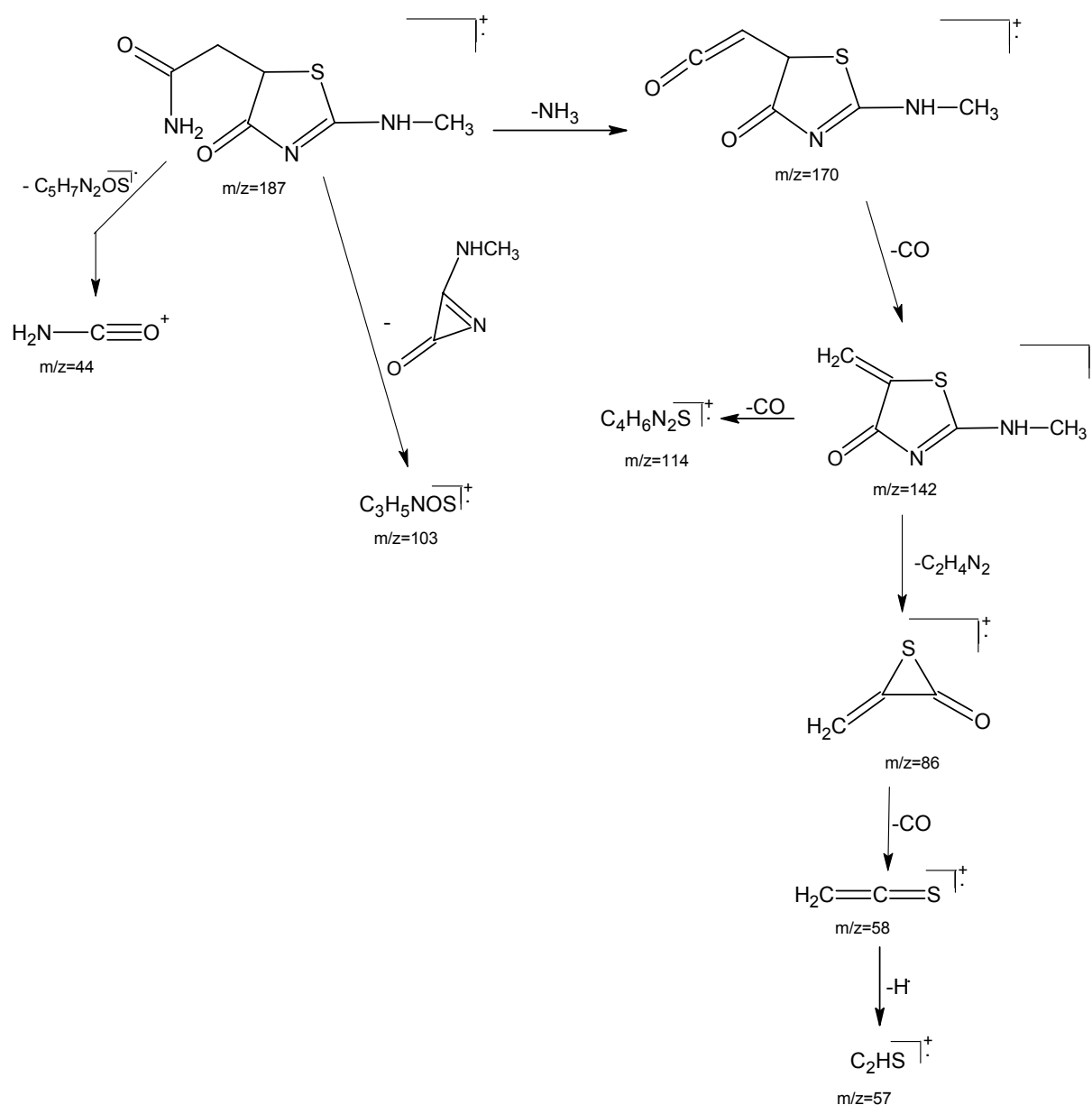
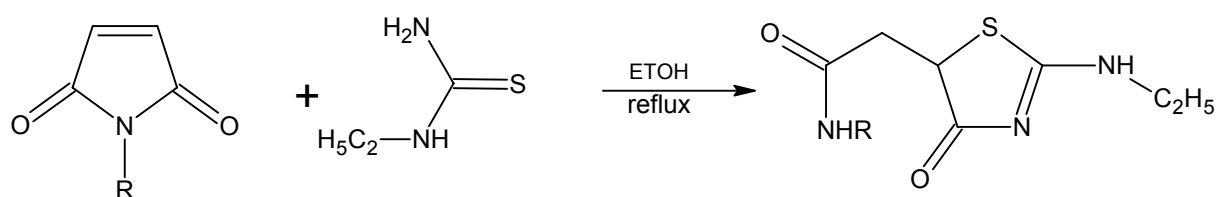


Schéma III.3

IV- Action de la N-éthyl thiourée sur les maléimides :

Nous avons utilisé quatre maléimides substitués ($R = H, R = CH_3, C_2H_5, C_6H_5$) et opéré dans les mêmes conditions que précédemment.



7

$R = H$ **7a**

$R = CH_3$ **7b**

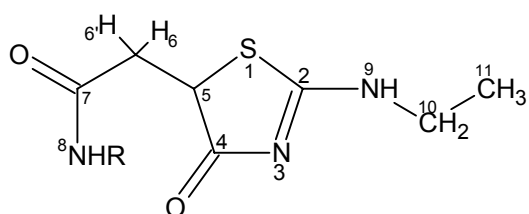
$R = C_2H_5$ **7c**

$R = C_6H_5$ **7d**

Les données spectroscopiques ci-dessous sont en bon accord avec la structure thiazolone **7** homologues de la molécule **6** précédemment étudiée.

IV.1 - Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N¹H :

Les caractéristiques spectrales en R.M.N¹H dans le DMSO-d₆ à 200 MHz et 300 MHz sont reportées dans le tableau IV.1.



7

Déplacements chimiques en R.M.N ¹H du composé 7

Composés	H ₅	H ₆	H _{6'}	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁	H(R)		
								CH ₃	CH ₂	C ₆ H ₅
<u>7a</u>	4,36(1H) dd J=3Hz J=10Hz	2,55(1H) dd J=10Hz J=16Hz	2,95(1H) dd J=3Hz J=16Hz	7,04- 7,48 (1H) s	9,10 (1H) s	3,56 (2H) q	1,04 (3H) t	/	/	/
<u>7b</u>	4,30 (1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,40(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,00(1H) dd J=3Hz J=16Hz	8,00 (1H) s	9,40 (1H) s	3,40 (2H) q	1,10 (3H) t	2,56 (3H) d	/	/
<u>7c</u>	4,42 (1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,48(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,30(1H) dd J=3Hz J=16Hz	7,98 (1H) s	9,25 (1H) s	3,05 (2H) q	1,10 (3H) t J=6Hz	0,98 (3H) t J=6Hz	3,40 (2H) m	/
<u>7d</u>	4,40 (1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,70(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,35(1H) dd J=3Hz J=16Hz	9,20 (1H) s	10,2 (1H) s	3,45 (2H) q	1,20 (3H) t	/	/	7,00- 7,60 (5H) m

Tableau IV.1

VI.2- Résonance magnétique nucléaire du ^{13}C d'écho de spin J-Modulé :

Les spectres R.M.N ^{13}C découplé, et le spectre R.M.N ^{13}C en J-Modulé enregistrés dans le DMSO- d_6 à 300 MHz et 200 MHz montrent les caractéristiques des éléments structuraux de la structure 7 (tableau IV.2) :

Déplacements chimiques en R.M.N ^{13}C du composé 7

Composés	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₁₀	C ₁₁	R		
								C _{CH3}	C _{CH2}	C _{arom}
<u>7a</u>	171,30	179,84	44,85	38,55	188,88	36,95	12,67	/	/	/
<u>7b</u>	170,31	179,02	51,32	38,75	187,45	31,48	13,53	26,35	/	/
<u>7c</u>	165,99	176,10	48,14	35,58	185,15	30,51	11,39	33,58	11,19	/
<u>7d</u>	174,00	184,57	56,32	44,45	193,55	44,17	19,74	/	/	124,44- 128,70- 134,10- 138,56- 144,21

Tableau IV.2

VI.3- Spectrométrie de masse :

Le spectre de masse du dérivé **7a** donne un pic à $m/z = 201$, qui représente le pic moléculaire de formule brute $C_8 H_{11} N_3 O_2 S$.

L'ion fragment $C H_2 N O^+$ $m/z = 44$ représente le pic de base (100%).

Les fragmentations obtenues peuvent être illustrées par le schéma IV.2.3

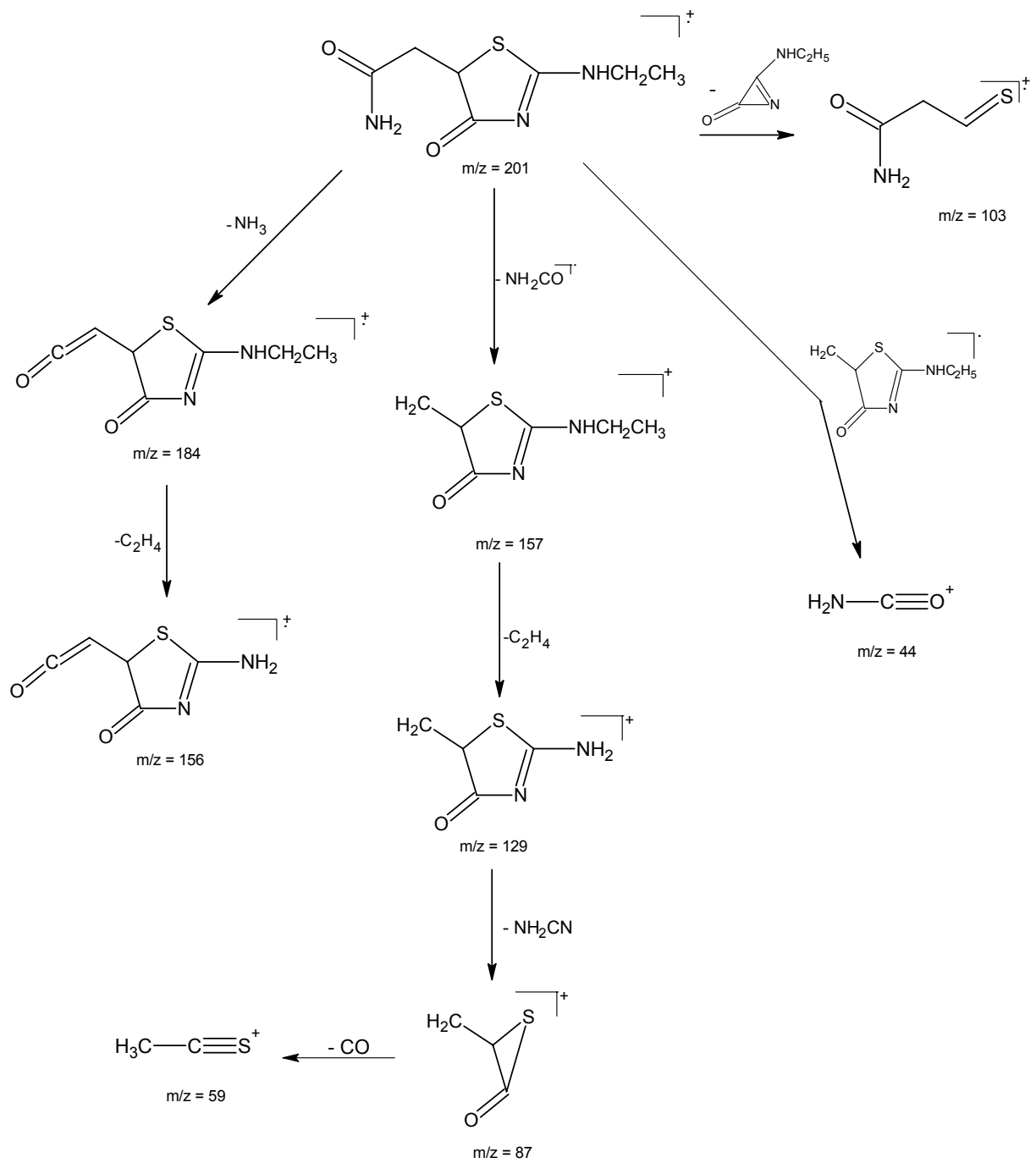
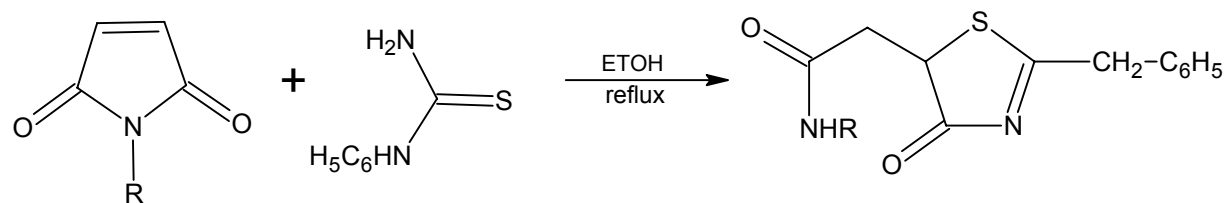


Schéma IV.3

V- Action de la N-phényl thiourée sur les maleimides :

Les maléimides réagissent avec la N-phényl thiourée dans les mêmes conditions opératoires décrites pour les dérivés 5.



8

R=H **8a**

R= CH₃ **8b**

R= C₂H₅ **8c**

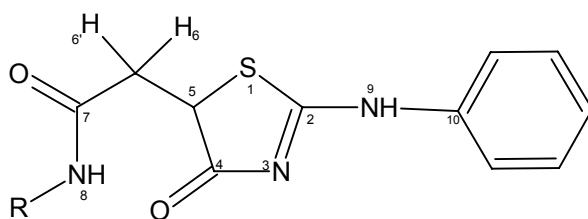
R= C₆H₅ **8c**

Les composés obtenus sont caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques : R.M.N ¹H, R.M.N ¹³C et par spectrométrie de masse sous impact électronique à 70 ev.

V.1 - Résonance magnétique nucléaire du proton R.M.N ¹H :

Les déplacements chimiques des protons des différents composés de la série sont relevés sur les spectres R.M.N ¹H, réalisés dans le DMSO-d₆ à 300 MHz et 80 MHz.

Ces données sont représentées sur le tableau V.1.



8

Déplacements chimiques en R.M.N ¹H du composé 8

composés	H ₅	H ₆	H _{6'}	H ₈	H ₉	H _{arom}	R	
							CH ₃	CH ₂
<u>8a</u>	4,34(1H) dd J=3Hz J= 11Hz	2,48(1H) dd J=11Hz J=16Hz	3,04(1H) dd J= 3Hz J=16Hz	7,63 (1H) s	11,62- 11,04 (1H) s	6,86- 7,45 (5H) s	/	/
<u>8b</u>	4,25(1H) dd J= 3Hz J=12Hz	2,47(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,98(1H) dd J= 3Hz J=16Hz	7,98 (1H) s	11,00- 11,60 (1H) s	6,98- 7,44 (5H) s	2,45 (3H) d	/
<u>8c</u>	4,35(1H) dd J= 3Hz J=12Hz	2,50(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,00(1H) dd J= 3Hz J=16Hz	8,00 (1H) t	11,15- 11,64 (1H) s	6,85- 7,64 (5H) s	1,02 (3H) t	3,00 (2H) m
<u>8d</u>	4,44(1H) dd J= 3Hz J=12Hz	2,80(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,89(1H) dd J= 3Hz J=16Hz	10,00 (1H) s	11,13- 11,70 (1H) s	6,95- 7,67 (10H) s	/	/

Tableau V.1

V.2- Résonance magnétique nucléaire du ^{13}C :

L'étude du spectre R.M.N ^{13}C , en découplage du proton, confirme la structure thiazolone. Nous reportons dans le tableau V.2, les δ ppm enregistrés à 300 MHz. Ces résultats sont conformes à la structure **8** attendue.

Déplacements chimiques en R.M.N ^{13}C du composé **8**

Composés	C ₁₀	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C _{areom}	R	
								C _{CH3}	C _{CH2}
8b	139,35	170,40	190,10	51,10	38,67	178,52	121,01- 122,23- 125,23- 129,64- 129,87	26,35	/
8c	139,34	169,09	190,13	51,14	38,75	178,53	120,99- 122,19- 125,22- 129,64- 129,87	15,48	34,35
8d	139,34	170	190	51,00	39,42	178	119,73- 121,04- 122,24- 124,03- 125,36- 129,42- 129,67- 129,90		

Tableau V.2

V.3-Spectrométrie de masse :

Seul le spectre de masse du composé **8a** à été réalisé, il est en faveur de la structure proposée. Le pic moléculaire apparaît à $m/z = 249$.

Le schéma V.3 indique le mode de fragmentation du composé **8a**.

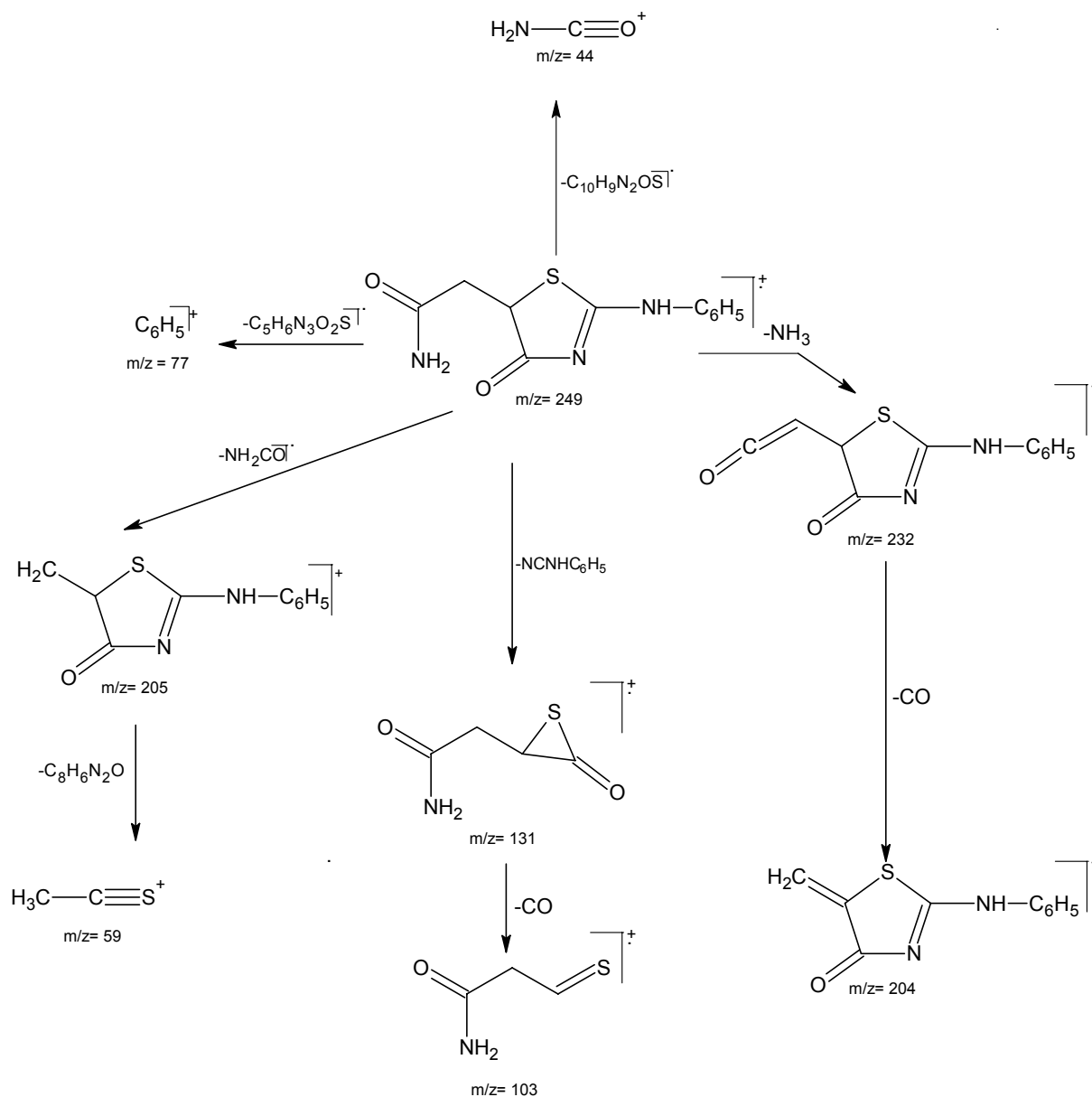
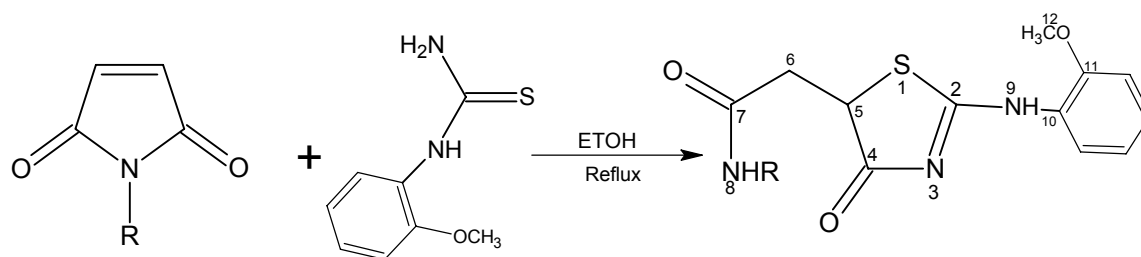


Schéma V.3

VI- Action de la N-o-méthoxy phényl thiourée sur les maléimides :

Les maléimides réagissent avec la N-méthoxy phényl thiourée pour conduire aux dérivés de structure **9**.



9

R=H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

R=H **9a**

R= CH₃ **9b**

R= C₂H₅ **9c**

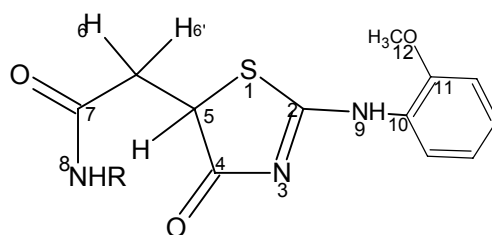
R= C₆H₅ **9d**

Les éléments structuraux des dérivés **9** ont été déterminés par analyse spectroscopique.

VI.1- Résonances magnétique nucléaire du proton R.M.N¹H :

Les spectres R.M.N¹H réalisés à 300MHz dans le DMSO-d₆ montrent à chaque fois les signaux attendus pour la structure considérée.

Les résultats spectroscopiques R.M.N¹H sont résumés dans le tableau VI.1



9

Déplacements chimiques en R.M.N ¹H du composé **9**

Composés	H ₅	H ₆	H _{6'}	H ₈	H ₉	H(OCH ₃)	H _{arom}	H(R)	
								CH ₃	CH ₂
<u>9a</u>	4,30(1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,49(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,95(1H) dd J=3Hz J=16Hz	7,77- 7,80 (2H) s	10,59- 11,57 (1H) s	3,72 (3H) s	6,90- 7,49 (4H) m	/	/
<u>9b</u>	4,31(1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,53(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,96(1H) dd J=3Hz J=16Hz	7,95 (1H) q	10,58- 11,60 (1H) s	3,72 (3H) s	6,89- 7,11 (4H) m	2,51 (3H) d	/
<u>9c</u>	4,20(1H) dd J=Hz J=Hz	2,48(1H) dd J=12Hz J=16Hz	2,90(1H) dd J=3Hz J=16Hz	8,00 (1H) t	10,48- 11,50 (1H) s	3,72 (3H) s	6,89- 7,10 (4H) m	1,01 (3H) t	3,00 (2H) m
<u>9d</u>	4,45(1H) dd J=3Hz J=12Hz	2,79(1H) dd J=12Hz J=16Hz	3,25(1H) dd J=3Hz J=16Hz	10,13 (1H) s	10,7 s	3,72 (3H) s	6,85- 7,56 m (9H)	/	/

Tableau VI.1

VI.2- Résonance magnétique du ¹³C :

L'étude du spectre R.M.N ¹³C, en découplage du proton, permet de mesurer le déplacement chimique avec précision pour chaque carbone.

Les résultats obtenus sont représentés dans le tableau VI.2.

Déplacements chimiques en R.M.N ¹³C du composé 9

composé	C ₂	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₁₀	C ₁₁	C ₁₂	C _{arom}	R	
										C _{CH3}	C _{CH2}
<u>9a</u>	171,69	190	56,17	38,76	181	134	152	47,29	112,79- 121,17- 123,56- 126,86	/	/
<u>9b</u>	169,91	190	56,18	38,86	180	135,45	152,36	47,48	112,79- 121,17- 123,53- 126,86	26,34	/
<u>9c</u>	169,33	190	56,16	38,92	180	135,99	152,33	47,43	112,78- 121,19- 123,54- 126,87	15,42	34,31
<u>9d</u>	168,61	194	56,15	39,39	180	139,35	152,39	47,24	112,79- 119,71- 120,87- 121,19- 123,64- 124,01- 126,98- 129,97	/	/

Tableau VI.2

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Nous nous étions proposés dans ce travail d'élaborer une stratégie de synthèse basée sur le caractère électrophile de la maléïmide (et dérivés N-substitués) et l'aspect nucléophile de la thiourée (et dérivés N-substitués).

Notre premier objectif a été d'appliquer cette idée à la synthèse des composés hétérocycliques de structure thiazolone.

Notre second objectif était de déterminer la structure précise des dérivés obtenus.

Il a été montré dans notre laboratoire que l'action de l'orthophénylène diamine, pour le quel les deux motifs nucléophiles (2NH_2) sont équivalents conduit à des structures quinoxalinones.

L'emploi de la thiourée qui présente deux atomes nucléophiles l'atome d'azote N et l'atome de soufre S, pose un problème de régiosélectivité.

Des résultats que nous avons obtenus au cours de notre travail, nous retiendrons en particulier :

- La même méthode de synthèse appliquée à la maléïmide et thiourée a été étendue aux maléïmides N-substitués et thiourée N-substituée permettant ainsi l'obtention d'une vingtaine de produits décrits pour la première fois.

- Toutes les réactions engagées ont conduit à un seul produit dont l'étude spectroscopique détermine à chaque fois la structure thiazolone mais ne permet pas de trancher entre deux isomères de position possibles (structure **P₁** ou structure **P₂**). Cependant, sur la base de considérations théoriques simples sur le caractère dur-mou des entités chimiques en interaction nous avons présagé l'attaque nucléophile du soufre de la thiourée sur la double liaison de la maléïmide, favorisant ainsi la structure **P₁**.

- Une étude théorique au moyen de la méthode AM1, réalisée par Y.Akacem et coll., a permis d'étayer notre hypothèse. En effet dans le cas de figure étudié, le recouvrement des orbitales frontière (la HOMO et la LUMO) a été trouvé maximal lorsque l'atome de soufre de la thiourée (coefficient de la HOMO = 0,942) et la double liaison de la maléïmide (coefficient de la LUMO = 0,52) sont les sites réactionnel en interaction.

Par conséquent, c'est l'atome de soufre qui est le centre le plus nucléophile sous contrôle frontalier (donc réagira en premier) et les deux atomes de carbone éthyléniques de la maléïmide sont les deux sites les plus électrophiles.

Les perspectives offertes par ce travail sont nombreuses, les plus intéressantes concernent le développement de stratégies de synthèse basées sur la réactivité potentielle des fonction amine et amide de ces structures.

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie expérimentale

Au cours de ce travail, l'appareillage suivant a été utilisé :

* Point de fusion :

Les point de fusion (PF) sont mesurés en tube capillaire sur un appareil Büchi 512. Ils sont donnés en C°.

* R.M.N ^1H et R.M.N ^{13}C :

Les spectres de R.M.N du proton ^1H et du carbone ^{13}C ont été réalisé en grande partie à la Faculté de chimie de l'USTHB sur un appareil Varian 300 MHz et enregistrés à 300 MHz dans le DMSO- d_6 .

Quelques spectres de R.M.N du proton ^1H et du carbone ^{13}C ont été enregistrés à 200 MHz et 80 MHz dans le solvant DMSO- d_6 sur un appareil Bruker de l'Université Paul Sabatier de Toulouse (France).

Les valeurs des déplacements chimiques (δ) sont données en ppm.

Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes ont été utilisées : s : singulet; d : doublet; dd : doublet dédoublé; t : triplet; q : quadruplet; m : multiplet.

*Spectrométrie de masse :

Les spectres de masse ont été enregistrés à l'université Paul Sabatier de Toulouse (France) sur un appareil Nermag R 10-10C quadruple mass spectrometer sous un impact électronique de 70 eV

1°)- Synthèse de la 2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl) acétamide : 5a

0,97g (0,01mol.) de maléïmide et 0,76g (0,01mol.) de la thiourée sont placés dans 20 ml d'éthanol puis porté à reflux sous agitation magnétique. Le solide formé est aussitôt filtré sur Buchner puis séché dans l'étuve.

PF = 234-236 °C Rdt = 62 %

2°)- Synthèse de la N-1-méthyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl) acétamide : 5b

Nous opérons dans les mêmes conditions que pour 5a. Nous isolons le dérivé 5b par remplacement de la maléïmide par la N-méthyl maléïmide.

PF = 198-200 °C Rdt = 63 %

3°)- Synthèse de la N-1-éthyl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl) acétamide : 5c

Le dérivé 5c a été obtenu selon la technique décrite pour 5a. On remplace ici la maléïmide par la N-éthyl maléïmide.

PF = 203-205 °C Rdt = 50 %

4°)- Synthèse de la N-1-phényl-2-(2-amino-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl) acétamide : 5d

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 5a, nous obtenons le composé 5d par remplacement de la maléïmide par la N-phényl maléïmide

PF = 227-228 °C Rdt = 75 %

5°)- Synthèse de la 2-[2-(méthyle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 6a

Dans 20ml d'éthanol on ajoute 0,97g (0,01mol.) de maléïmide et 0,90g (0,01mol.) de la N-méthyl thiourée. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. Le précipité ainsi obtenu est filtré, puis séché.

PF = 200-202 °C

Rdt = 65 %

6°)- Synthèse de la 2-[2-(éthyle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 7a

Le mélange de 0,97g (0,01mol.) de maléïmide et 1,04g (0,01mol.) de N-éthyl thiourée dans 20ml d'éthanol est porté à reflux sous agitation. La fin de la réaction est signifiée par la formation d'un précipité. Il est ensuite filtré et séché.

PF = 206-208 °C

Rdt = 50 %

7°)- Synthèse de la N-1-méthyl-2-[2-(éthyle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 7b

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 7a, nous obtenons le composé 7b, par remplacement de la maléïmide par la N-méthyl maléïmide.

PF = 210-208 °C

Rdt = 55 %

8°)- Synthèse de la N-1-éthyl-2-[2-(éthyle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 7c

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé **7a**, nous obtenons le composé **7c**, par remplacement de la maléïmide par la N-éthyl maléïmide

PF = 182-184 °C

Rdt = 45 %

9°)- Synthèse de la N-1-phényl-2-[2-(éthyle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 7d

Selon la même méthode opératoire que pour le dérivé **7a**, nous obtenons le composé **7d**, en remplaçant la maléïmide par la N-phényl maléïmide.

PF = 228-230 °C

Rdt = 55 %

10°)- Synthèse de la 2-[2-(phényle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide : 8a

A 0,97g (0,01mol.) maléïmide dans 20ml d'éthanol est ajouté 1,52g

(0,01mol.) de N-phenyl thiourée. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. Le précipité formé est filtré, puis séché.

PF = 232-234 °C

Rdt = 60 %

Nous obtenons, selon la technique décrite pour **8a**, les dérivés **8b**, **4c** et **8d** par remplacement de la maléïmide respectivement par la N-méthyl maléïmide, N-éthyl maléïmide, N-phényl maléïmide.

8b : N-1-méthyl-2-[2-(phényle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide :

PF = 248-250 °C

Rdt = 55 %

8c : N-1-éthyl-2-[2-(phényle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl] acétamide :

PF = 236-238 °C

Rdt = 50 %

8d : N-1- phényl-2-[2-(phényle amino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)]
acétamide :

PF = 228-230 °C

Rdt = 70 %

11°)- Synthèse de la 2-[2-(2-méthoxy anilino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)] acétamide : 9a

Dans 20ml d'éthanol, on mélange 0,50g (0,02 mol.) de maléïmide et 0,91g (0,02mol.) de N-(2-méthoxy phényle) thiourée. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. Le solide formé est filtré puis séché.

PF = 188-190 °C

Rdt = 50 %

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 9a nous obtenons le composés 9b, 9c, et 9d en remplaçant la maléïmide respectivement par la N-méthyl maléïmide, la N-éthyl maléïmide et la N-phényl maléïmide.

9b : N-1-méthyl-2-[2-(2-méthoxy anilino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)] acétamide :

PF = 163-165 °C

Rdt = 65 %

9c : N-1-éthyl-2-[2-(2-méthoxy anilino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)]
acétamide :

PF = 166-168 °C

Rdt = 64 %

9d : N-1-phényl-2-[2-(2-méthoxy anilino)-4-oxo-4,5-dihydro-1,3-thiazol-5-yl)]
acétamide :

PF = 216-218 °C

Rdt = 77 %

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

- [1]- B. Nedjar-Kolli, M. Hamdi and J. Pécher, *Synthetic Commun.* 20, 1579, **1990**.
- [2]- M. Fodili, M. Amari, B. Kolli, A.Robert, M. B. Flock and P. Legrel, *Synthesis*, 811, **1999**.
- [3]- M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann and J. Périé, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, 811, **2002**.
- [4]- L. Hammal, M. Amari, N. Khier, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann and J. Périé, *Heterocycles*, (sous presse).
- [5]- M. Amari *Thèse de doctorat es-sciences*, U.S.T.H.B, Alger, **2003**.
- [6]- N. Khier, *Mémoire de magister*, U.S.T.H.B, Alger, **2002**.
- [7]- a) F. Rübsam, R. Mazitschek, A. Giannis, *Tetrahedron*, 56, 8481-8487, **2000**.
- b) N.A. Petasis, Z.D. Patel, *Tetrahedron letters*, 41, 9607-9611, **2000**.
- [8]- a) A. Carta, P. Sanna, M. Loriga, M. Giovannasetzu, P. Lacola, R. Loddo, *IL Farmaco*, 57,19-25, **2002**.
- b) P. Sanna, A. Carta, M. Loriga, S. Zanneti, L. Sechi, *Il Farmaco*, 54, 161-168, **1999**.
- [9]- Plancher et Cattador, *Atti.Accad.Lincei*, 13, 489, **1904**.
- [10]- A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F.J. Freyand, B.M. Frey, *Tetrahedron letters*, 42,6511-6513,**2001**.
- [11]- M.G.B. Drew, L.M. Harwood, G. Park, D.W. Price, S.N.G.Tyler, *Tetrahedron*, 57, 5641-5648, **2001**
- [12]- U.C. Yoon, D.U. Kim, C.W. Lee, Y.S. Choi, Y.J.Lee, H.L. Ammon, *J.Am.Chem.Soc.*, 117, 2698, **1995**.
- [13]- a- J.L. Brocker, E. Elesterowics, A.J. Belk, K.N.J. Houk, *J.Am.Chem.Soc.*, 117,1847-1848, **1995**.

b- D. Andrew, D.J. Mastings, A.C.J. Weedon, *J.Am.Chem.Soc.*, 116, 10870-10882, **1997**.

[14]- Muller et al., *United States Patent*, 5, 658-940, **1997**.

[15]- M. Augstin, M. Koebler, G. Erfure, K.F.E. Weidner, *Ger.Pat.*, 113,839, **1975**.

[16]- A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F.J. Frey, B.M.Frey, *Tetrahedron Letters*, 42, 6511, **2001**.

[17]- C. Antczak, B. Bauvois, C. Monneret, J. Florent, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 9,2843-2848, **2001**.

[18]- H.N. Jayaramet et al., *Cancer Chem other, Rep.*, 59, 481, **1975**.

[19]- M.M. El-Merzabani, Y. Sakurai, *Chem. Pharm. Bull.*, 20, 2459, **1973**.

[20]- A. Lespanol, *Chimie des médicaments, ed° E.M.E, Tome III*, p. 81, **1974**.

[21]- R.T. Hendricks, D. Sherman, B. Strulovici, C.A Broka, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 5, 67-72, **1995**.

[22]- H. Dalton king, Gene M. Dubowchik, Michael A. Walker, *Tetrahedron Letters*, 43, 1987-1991, **2002**.

[23]- a) R. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 4895, **1951**.

b) *U.S. Pat.*, 2, 643-257, **1953**.

[24]- R. Ballini, G. Bosica, G. Cioci, D. Fiorini, M. Petrini, *Tetrahedron*, 59, 3603-3608, **2003**.

[25]- D. Curman, B. Cinel, D.E.Williams, N. Rundle, W.D Block, A.A. Goodarzi, J.R. Hutchins, P.R. Clarke, *J. Biol. Chem.*, 276, 17914-17919, **2001**.

[26]- Y. Wang, J. Li, R.N. Booher, A. Kraker, T. Lawrence, W.R. Leopold, Y. Sun, *Cancer Res.*, 61, 8211-8217, **2001**.

[27]- B. Hugon, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme, *Tetrahedron Letters*, 44, 3935-3937, **2003**.

[28]- Z. Zhu, L. Shi, J. Huang, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 12, 2843-2846, **2002**.

- [29]- M.M. Abelman, K.J. Fisher, E.M. Doeffler, P.J. Edwards, *Tetrahedron Letters*, 44, 1823, **2003**.
- [30]- J.R. Lewis, *Nat. Prod. Rep.*, 16, 389, **1999**.
- [31]- B.A. Fink, D.S. Mortensen, S.R. Stauffer, Z.D. Aron, J.A. Katzenellenbogen, *J. Am. Chem. Biol.*, 6,205, **1999**.
- [32]- J.E. Van Muijlwijk-Koezen, H.Timmerman, R.C. Vollinga, J.F. Von Drabbe Künzel, M. De Groote, S. Visser, A.P. Ijzerman, *J. Med. Chem.*, 44, 749, **2001**.
- [33]- J.V. Metzger, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry I*, Pergamon Press, 6,328, **1984**.
- [34]- A. Lespanol, *Chimie des médicaments, ed° E.M.E , Tome III*, p. 179, **1974**
- [35]- J.F. Pons, Q. Mishir, A. Nouvet, F. Brookfield, *Tetrahedron Letters*, 41, 4965-4968, **2000**.
- [36]- J. Kolb, B. Beck, A. Dömling, *Tetrahedron Letters*, 43, 6897-6901, **2002**.
- [37]- HI El-Subbagh, AM Al-Obaid, *Eur J. Med. Chem.*, 31, 1017-1021, **1996**.
- [38]- S. El Kazzouli, S. Berteina-Raboin, A. Mouaddib, G. Guillaumet, *Tetrahedron Letters*, 43, 3193-3196, **2002**.
- [39]- K. Tsuji, T. Ogino, N. Seki, M. Sawada, Y. Sudo, F. Nishigaki, T. Manda, M. Matsuo, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 8, 2473-2478, **1998**.
- [40]- Pearson, R.G., *J.Org. Chem.*, 54, 1423, 1989.
- [41]- Ihor E. Kopka, *Tetrahydron Letters*, 29, 3765-3768, **1988**.
- [42]- M.J.S. Dewar, et W. Thiel, *J.Am.Chem.Soc.*, 99, 4899, **1977**.

ANNEXE

Fig.1 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 80 MHz du composé 5a

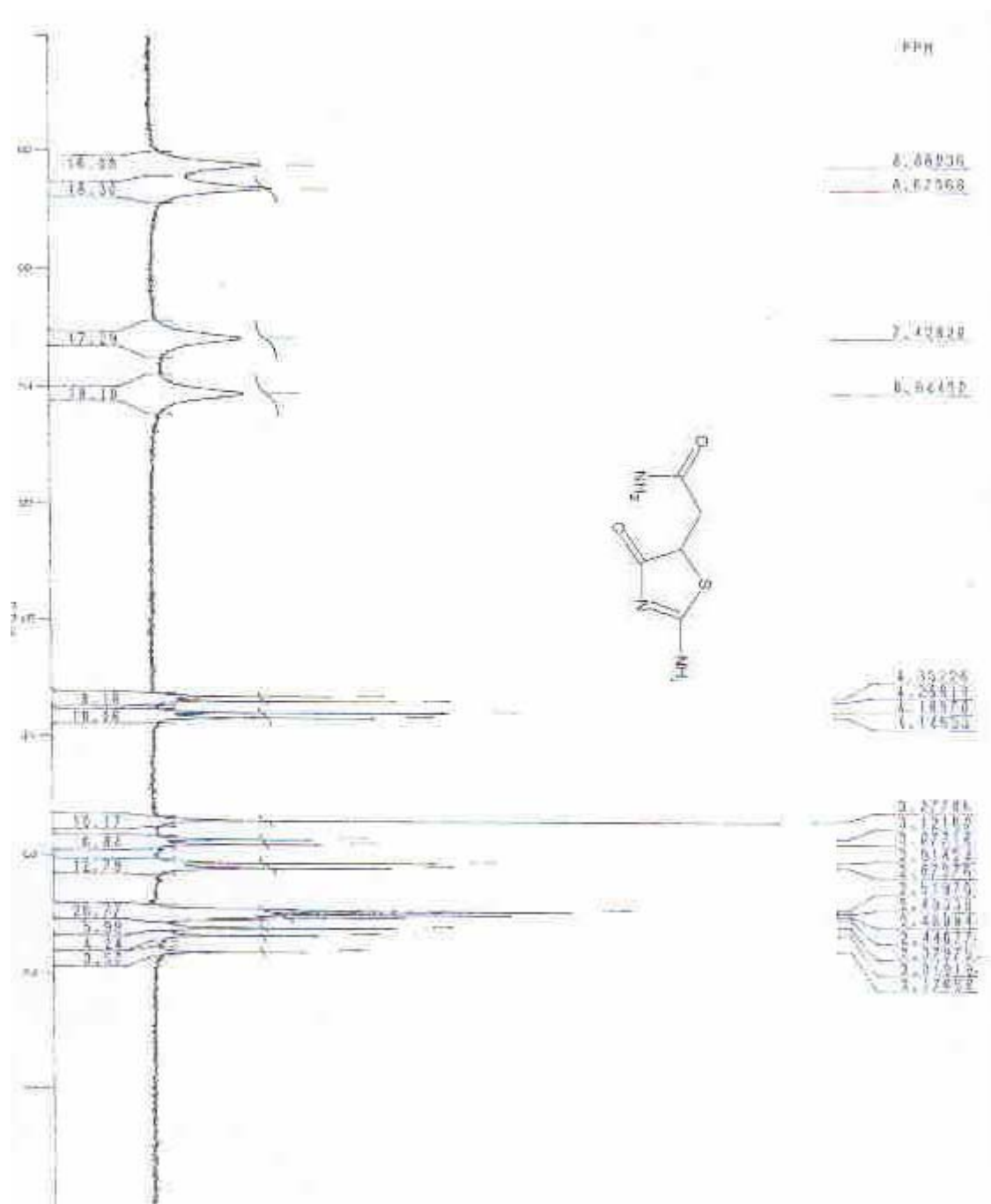


Fig.2 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 5a

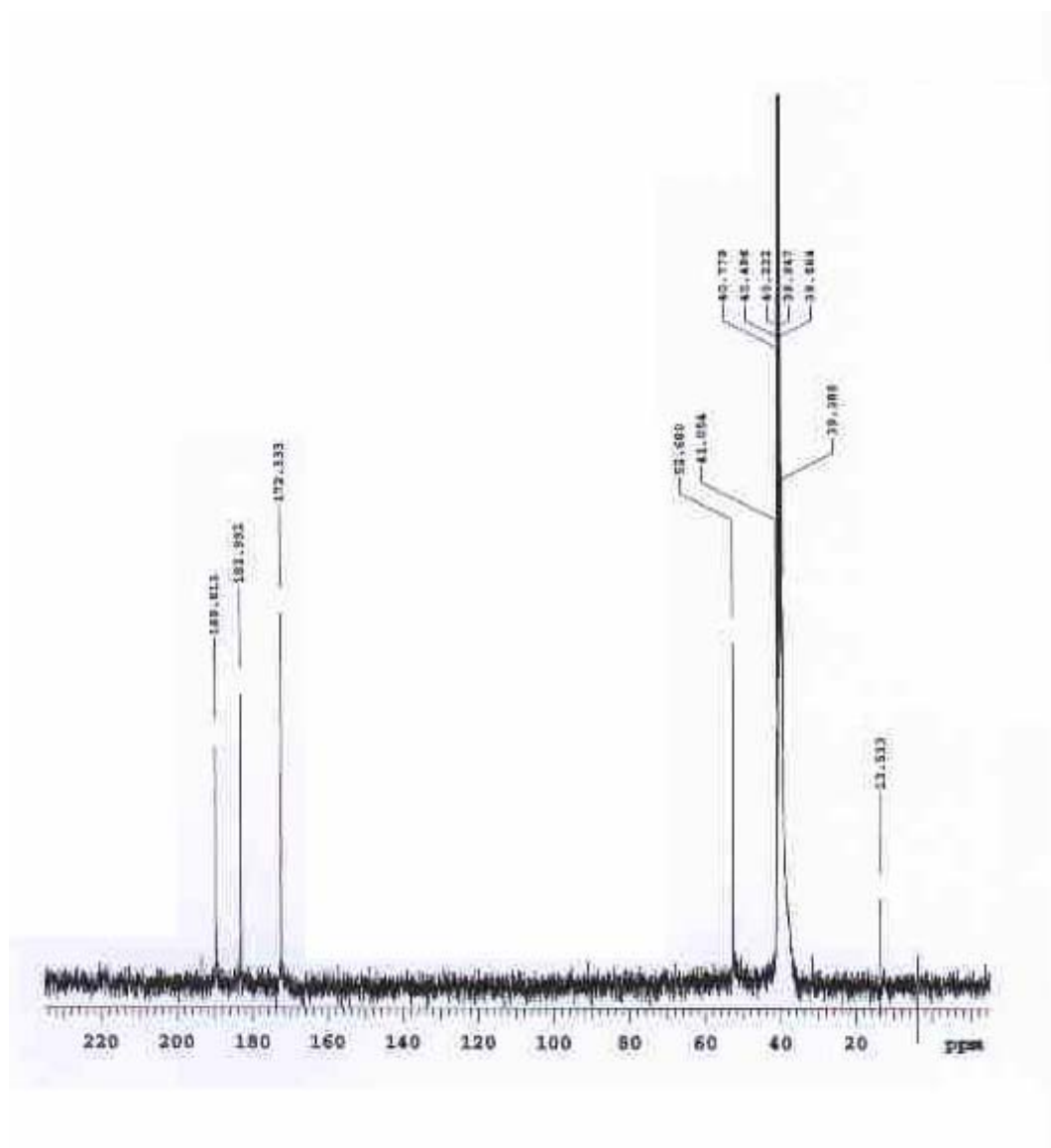
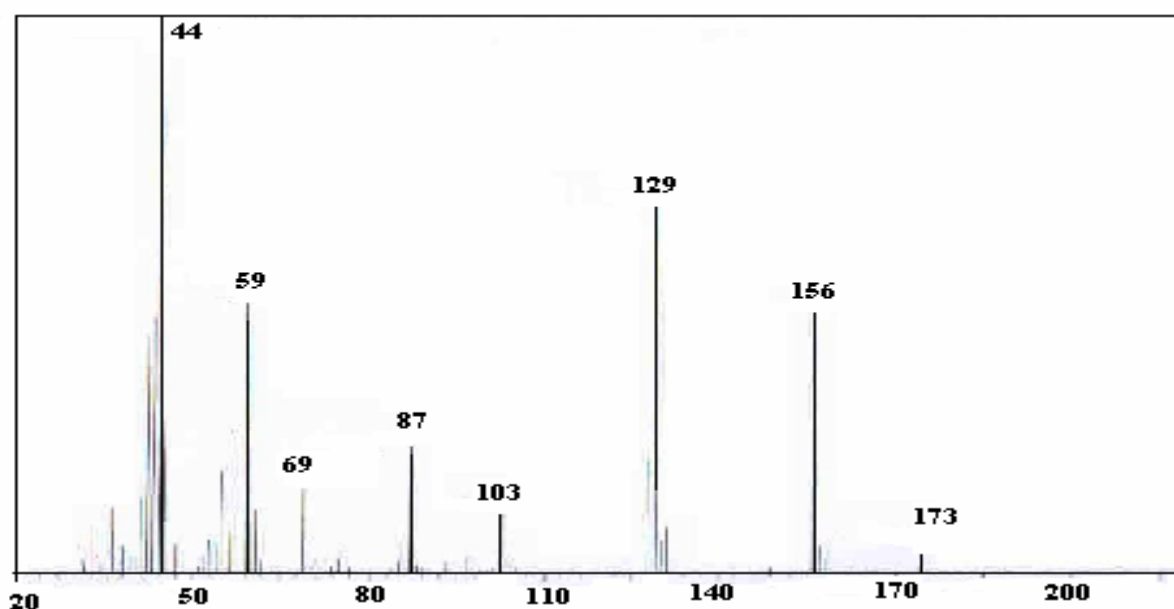


Fig.3 : Spectre de masse du composé 5a



30	5.880	31	2.460	32	8.069	33	3.578	34	2.150
35	4.385	36	12.389	37	1.895	38	5.135	39	3.465
40	3.508	41	14.003	42	43.568	43	46.861	44	100.000
45	28.294	46	4.074	47	5.686	48	1.499	51	1.669
52	3.621	53	6.460	54	6.178	55	18.783	56	3.923
57	7.908	58	25.707	59	49.337	60	45.380	61	11.765
62	2.306	69	15.916	70	6.305	71	2.787	72	1.712
74	1.739	75	2.758	76	4.612	77	1.202	84	0.976
85	2.263	86	7.748	87	24.248	88	1.880	89	1.117
93	2.177	97	3.508	98	1.583	101	0.990	102	2.843
103	11.229	104	2.588	105	1.103	128	20.969	129	69.584
130	5.979	131	8.571	149	0.962	156	49.160	157	4.979
158	2.701	173	5.233						

Fig.4 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé **5b**

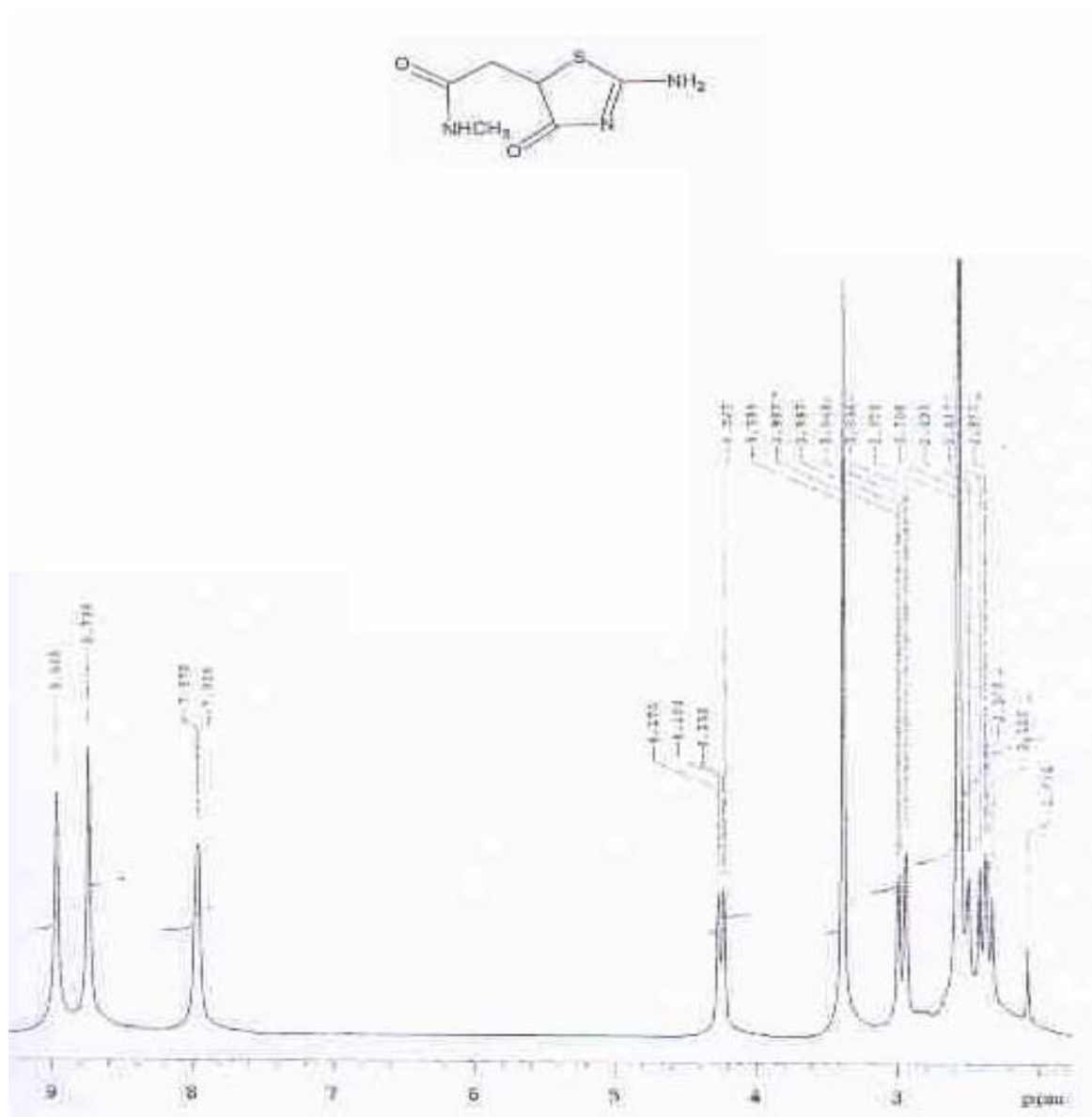


Fig.5 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 5b

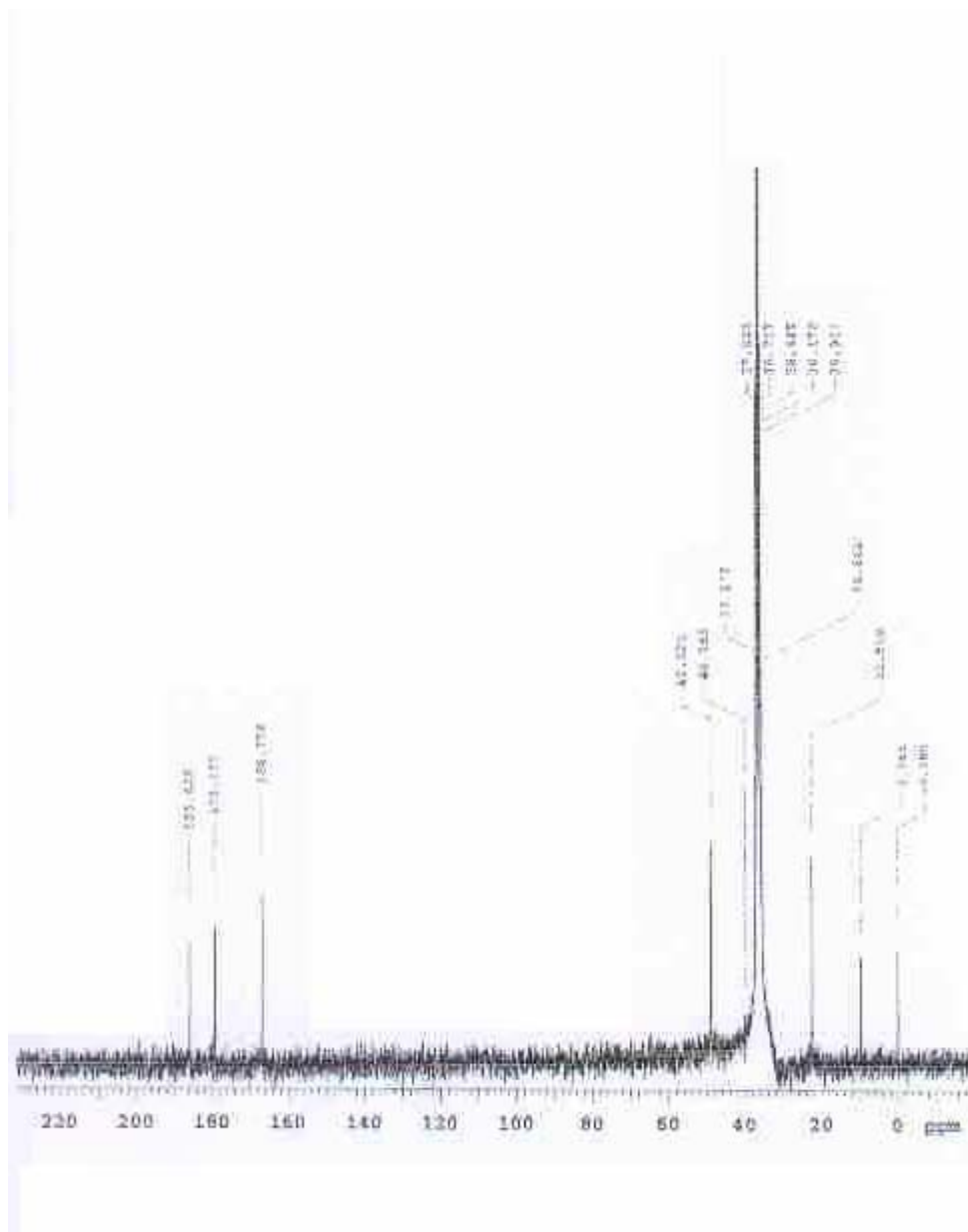
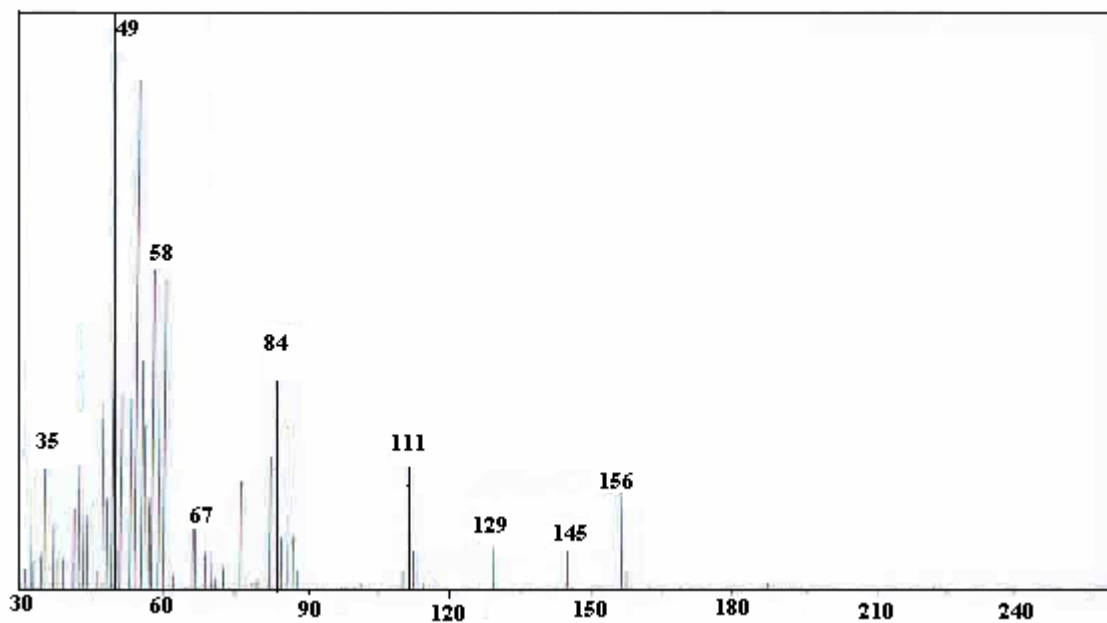


Fig.6 : Spectre de masse du composé **5b**



30	9.598	31	3.898	32	19.570	33	4.621	34	5.344
35	21.735	36	4.043	37	11.114	38	4.910	39	5.127
40	4.910	41	13.646	42	36.587	43	45.049	44	12.419
45	14.803	46	3.177	47	32.045	48	15.233	49	100.000
50	6.571	51	32.976	52	12.130	53	32.412	54	87.645
55	39.126	56	28.018	57	14.673	58	54.951	59	40.790
60	52.779	61	5.272	62	2.310	66	10.832	67	11.531
68	2.960	69	5.848	70	6.282	71	1.516	73	3.754
76	18.336	77	1.661	78	2.382	79	1.063	80	1.372
82	22.384	83	20.430	84	42.172	85	8.660	86	27.941
87	8.279	88	3.466	101	1.063	110	2.671	111	20.578
112	5.993	113	9.703	117	1.516	129	7.292	145	11.192
156	16.389	157	3.177	187	1.083				

Fig.7 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 5c

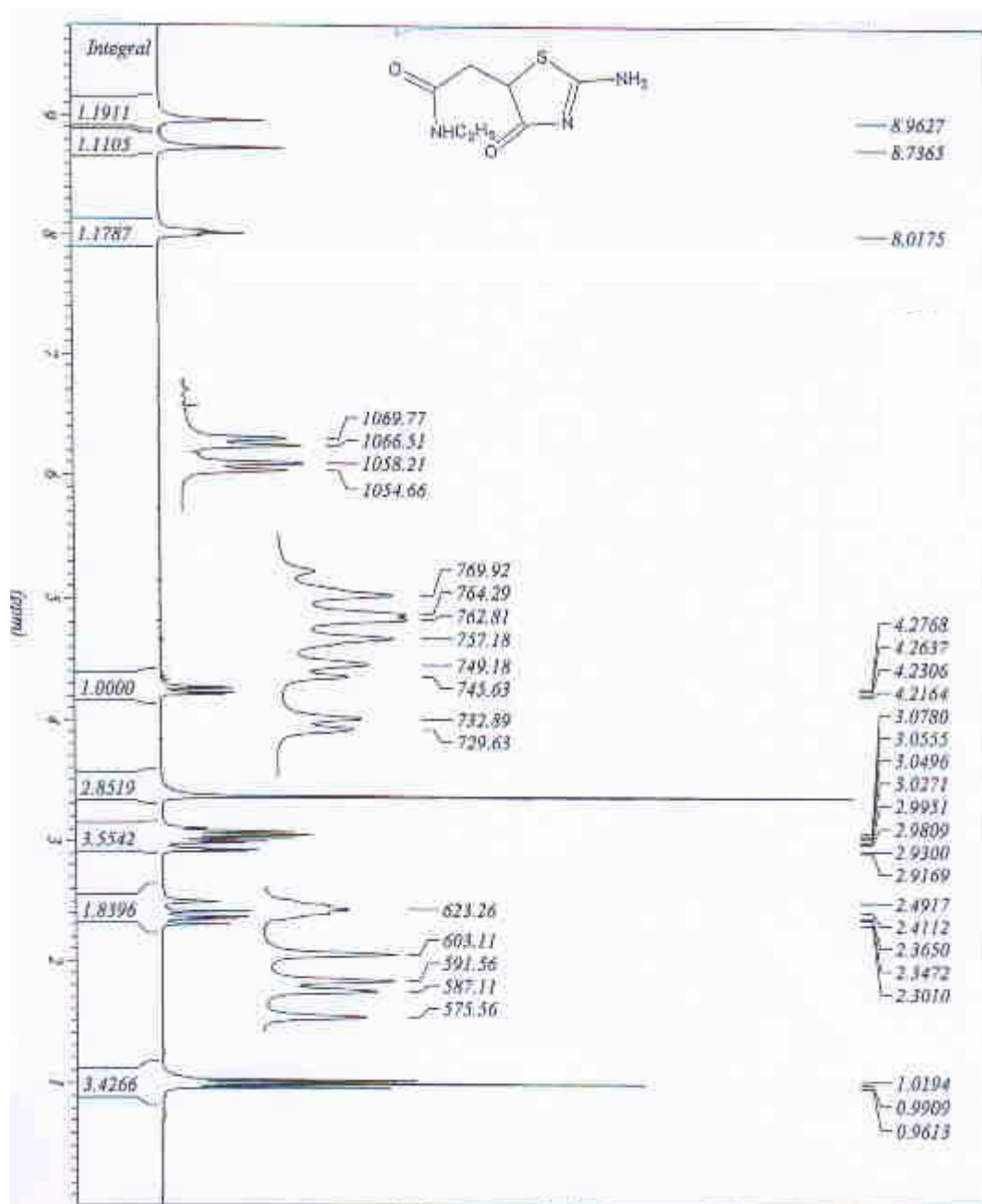


Fig.8 : Spectre R.M.N ^{13}C en J- Modulé dans le DMSO- d_6 à 200MHz du composé 5c

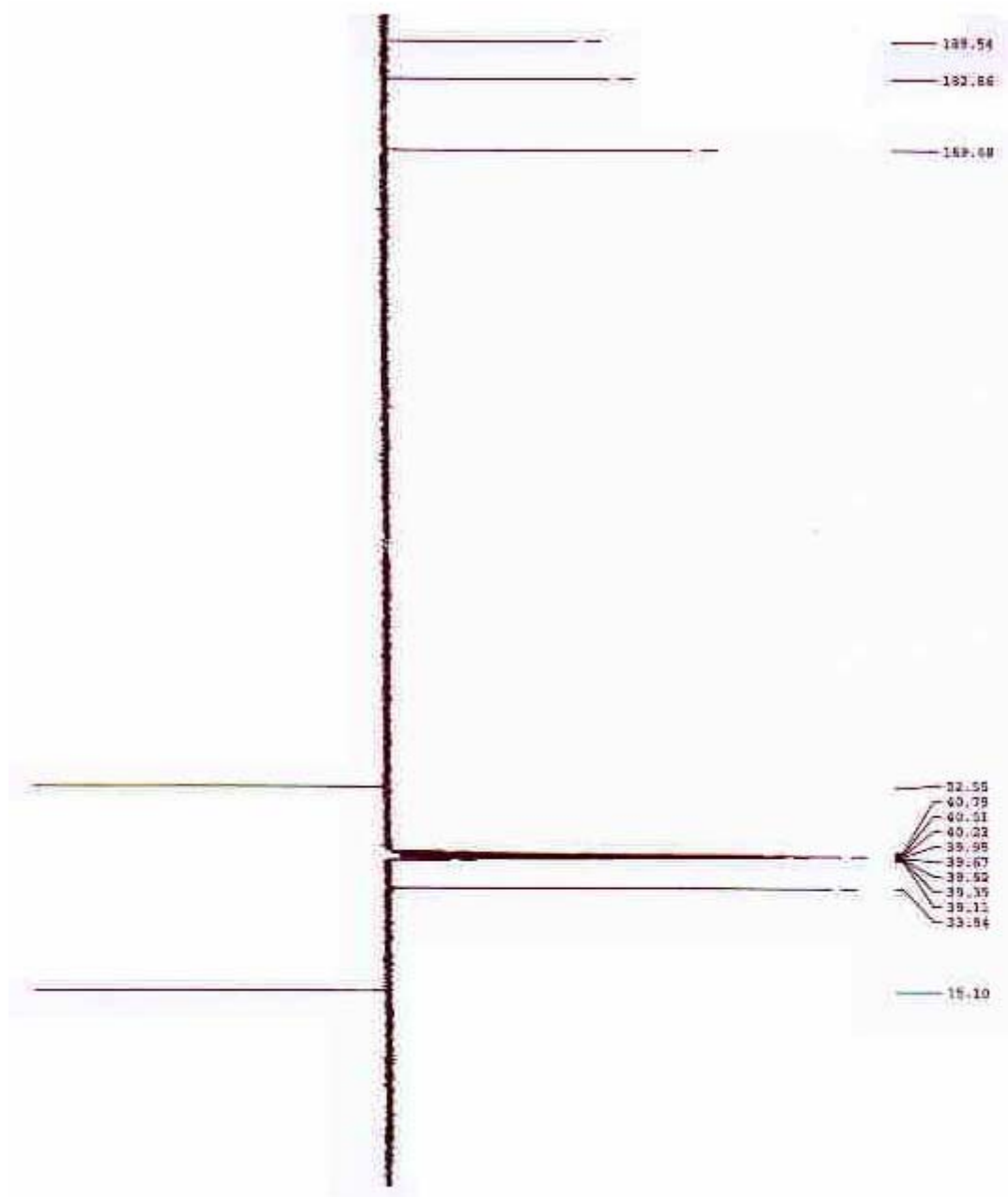
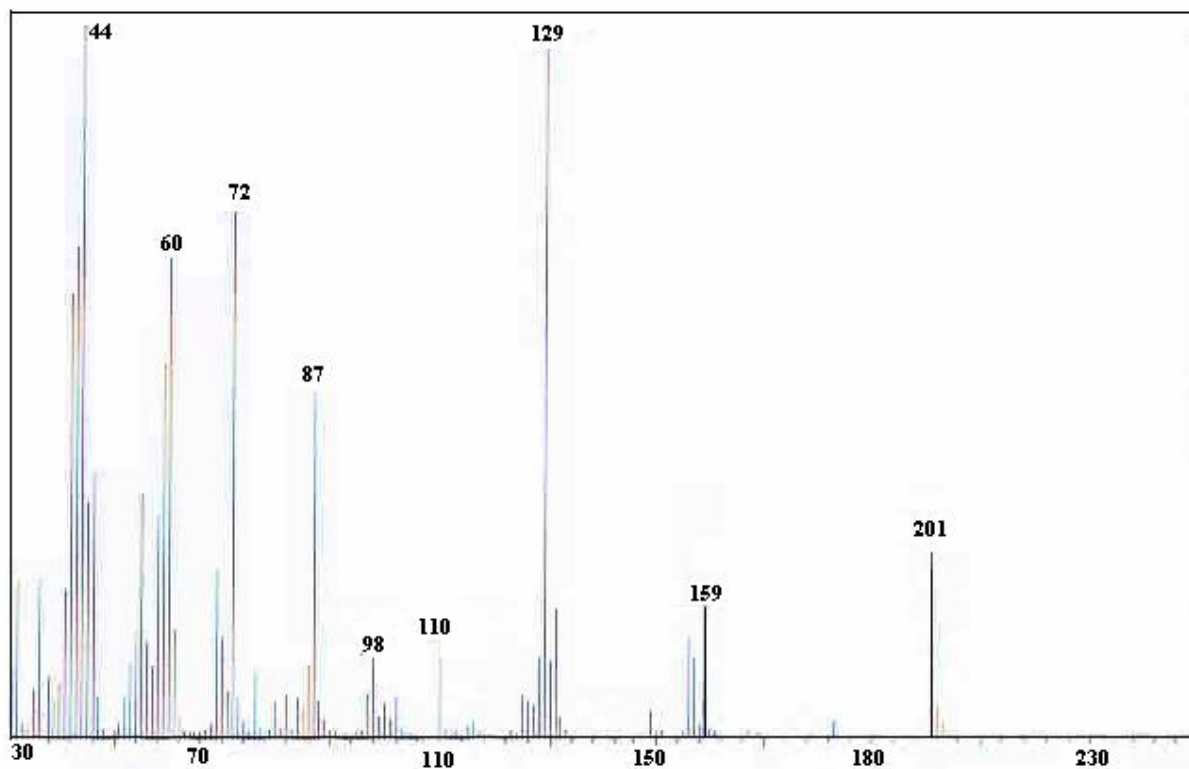


Fig.9 : Spectre de masse du composé 5c



30	39.854	31	10.016	32	27.022	33	2.364	34	7.050
36	22.340	37	2.374	38	8.522	39	5.130	40	7.757
41	20.852	42	62.665	43	69.327	44	100.000	45	33.310
46	37.359	47	6.059	48	1.551	49	2.244	50	6.704
53	10.740	54	14.925	55	34.652	56	13.404	57	10.093
58	11.379	59	82.519	60	87.750	61	15.201	62	3.013
68	2.319	69	23.411	70	13.810	71	6.022	72	74.482
73	5.408	74	2.637	76	8.992	77	1.898	78	1.792
80	4.534	81	1.476	82	6.444	83	5.353	85	3.977
86	10.228	87	49.388	88	6.911	89	2.801	97	6.609
98	11.823	99	3.118	100	1.610	101	2.961	102	6.950
103	1.792	110	12.847	111	1.596	115	1.988	116	2.425
125	6.521	126	4.855	127	4.908	128	11.464	129	87.648
130	11.040	131	18.084	132	3.088	149	3.825	156	13.706
157	11.194	158	2.154	159	18.621	160	1.582	183	2.470
201	25.143	202	4.037	203	2.103	250	1.461		

Fig.10 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 5d

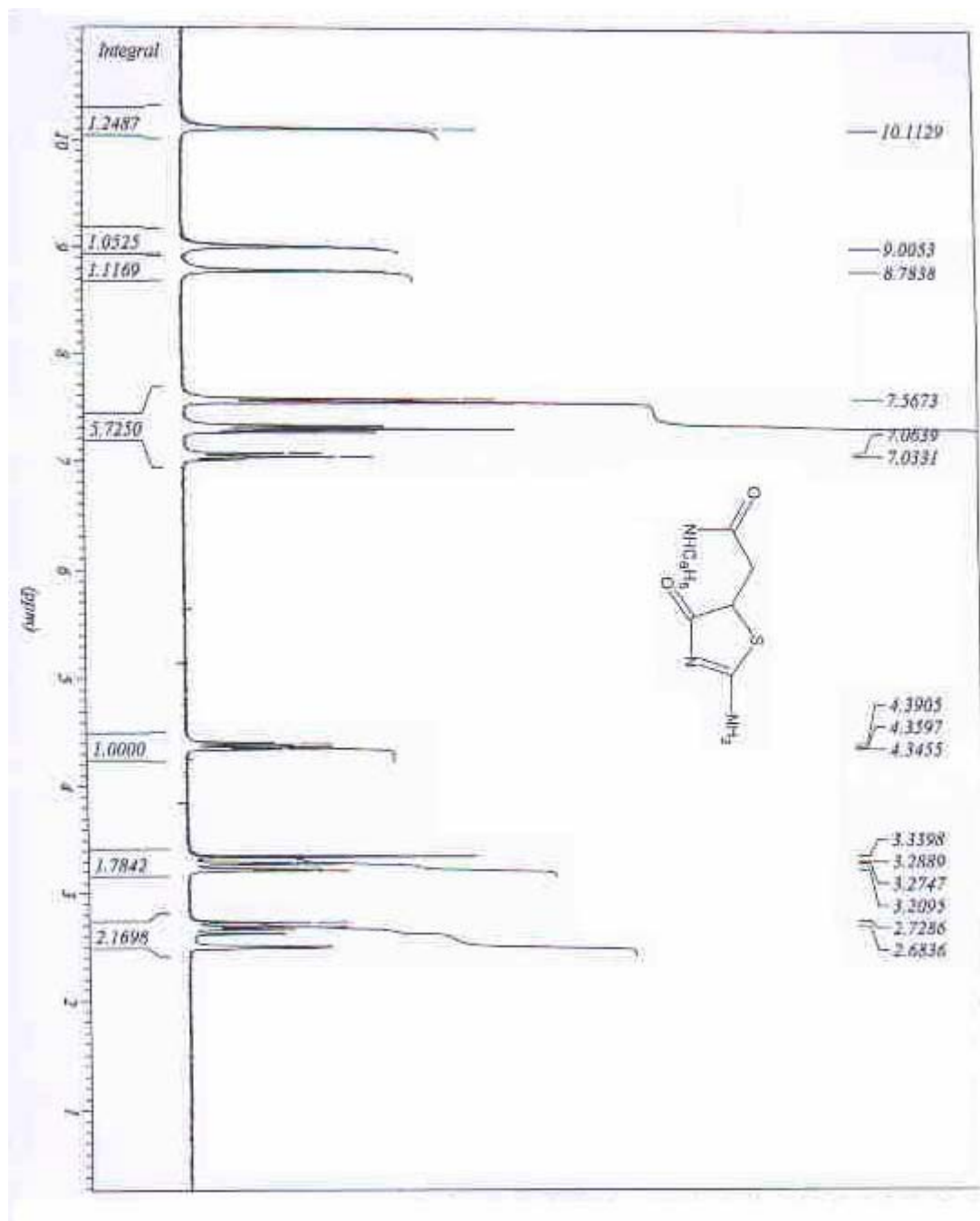


Fig.11 : Spectre R.M.N ^{13}C en J-Modulé dans le DMSO- d_6 à 200MHz du composé 5d

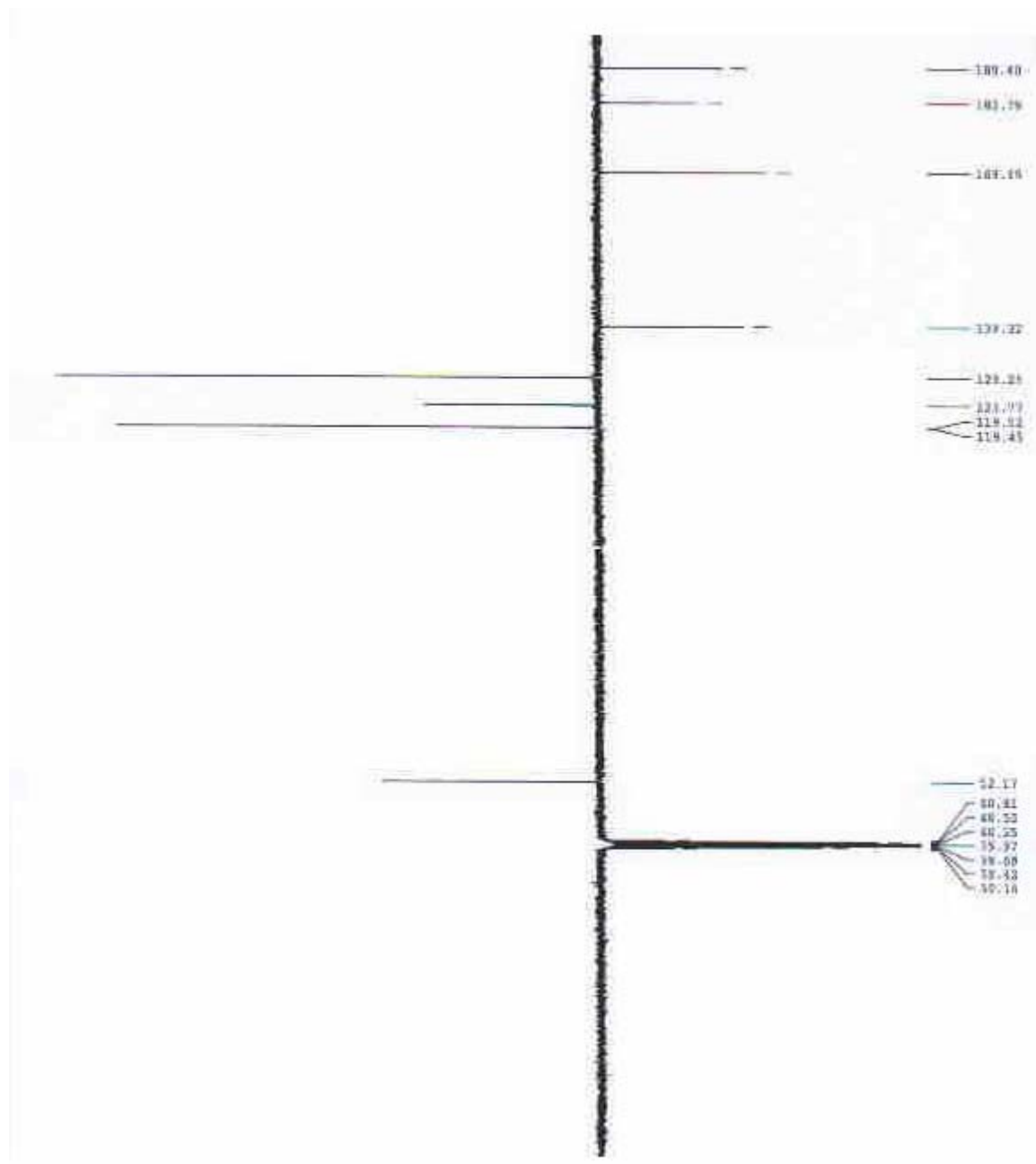
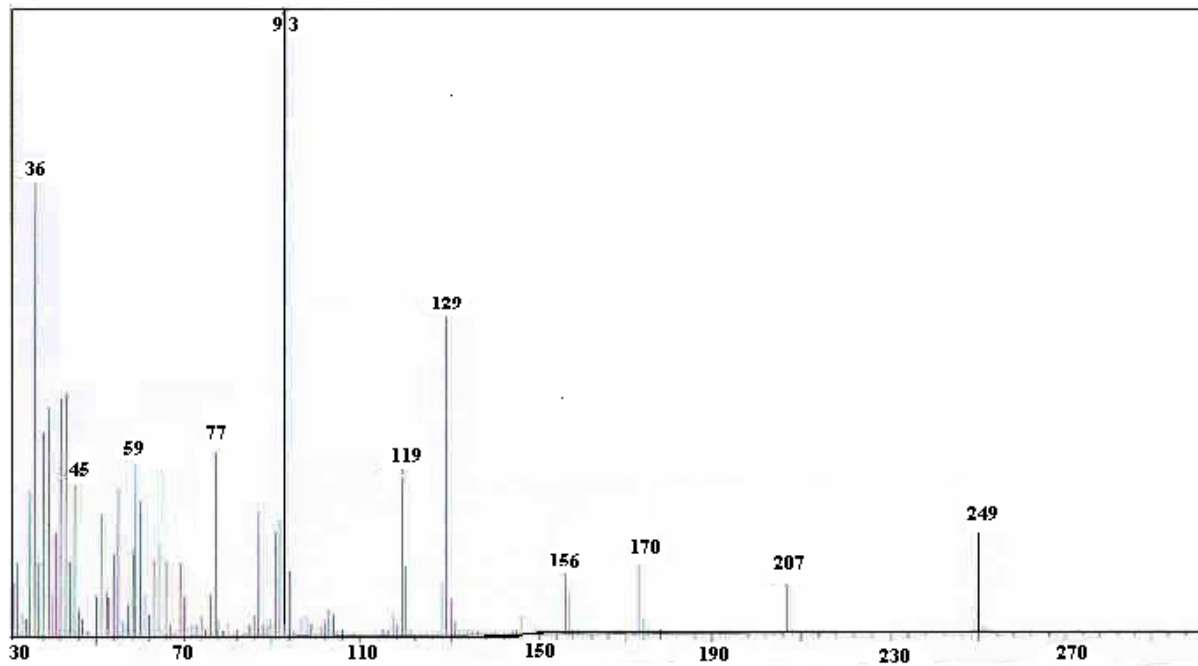


Fig.12 : Spectre de masse du composé **5d**



30	3.932	31	8.464	32	11.599	33	3.698	34	2.766
35	23.294	36	72.760	37	11.599	38	32.565	39	36.523
40	6.999	41	16.523	42	37.695	43	38.464	44	11.764
45	24.193	46	4.199	47	2.899	50	6.432	51	19.297
52	7.132	53	6.165	54	19.066	55	23.164	56	2.533
57	5.166	58	13.659	59	27.721	60	21.458	61	6.598
62	3.564	63	12.165	64	14.766	65	26.927	66	11.865
67	1.799	69	11.497	70	6.420	71	1.799	72	1.899
73	1.799	74	3.167	75	1.466	76	6.598	77	29.063
78	2.833	80	2.500	82	1.066	85	1.766	86	3.300
87	19.922	88	1.866	89	1.766	90	2.833	91	16.563
92	18.633	93	100.000	94	10.264	97	3.033	98	3.200
99	2.133	101	1.533	102	2.266	103	4.066	104	3.665
106	1.099	115	1.266	117	3.597	118	1.833	119	24.857
120	11.097	121	0.899	128	8.298	129	50.495	130	5.866
131	2.467	146	3.133	149	1.333	156	10.000	157	6.533
158	0.999	173	12.500	174	2.666	178	0.999	207	7.965
249	20.729	250	3.499	251	0.999				

Fig.13 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 6

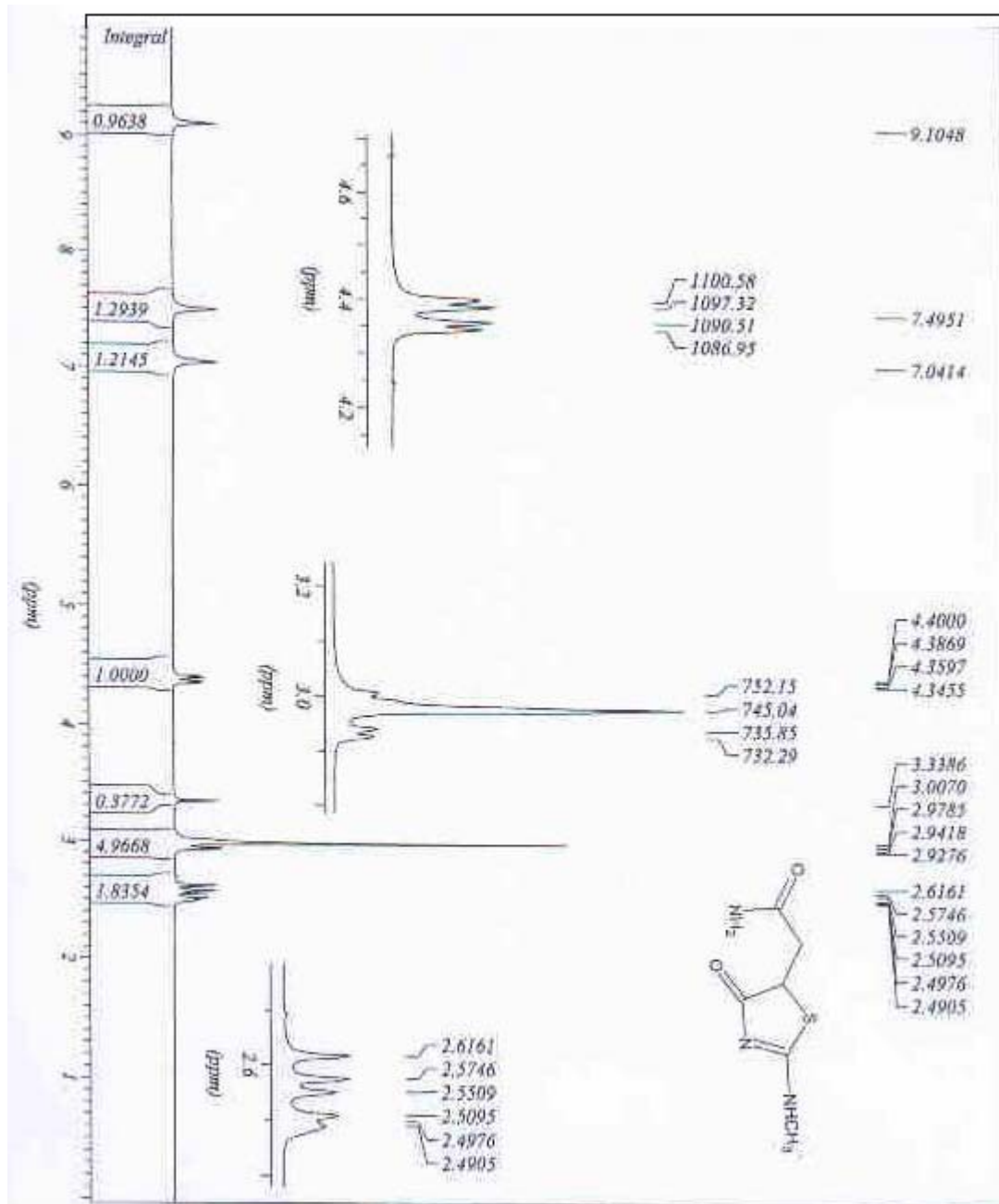


Fig.14 : Spectre R.M.N ^{13}C en J-Modulé dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 6

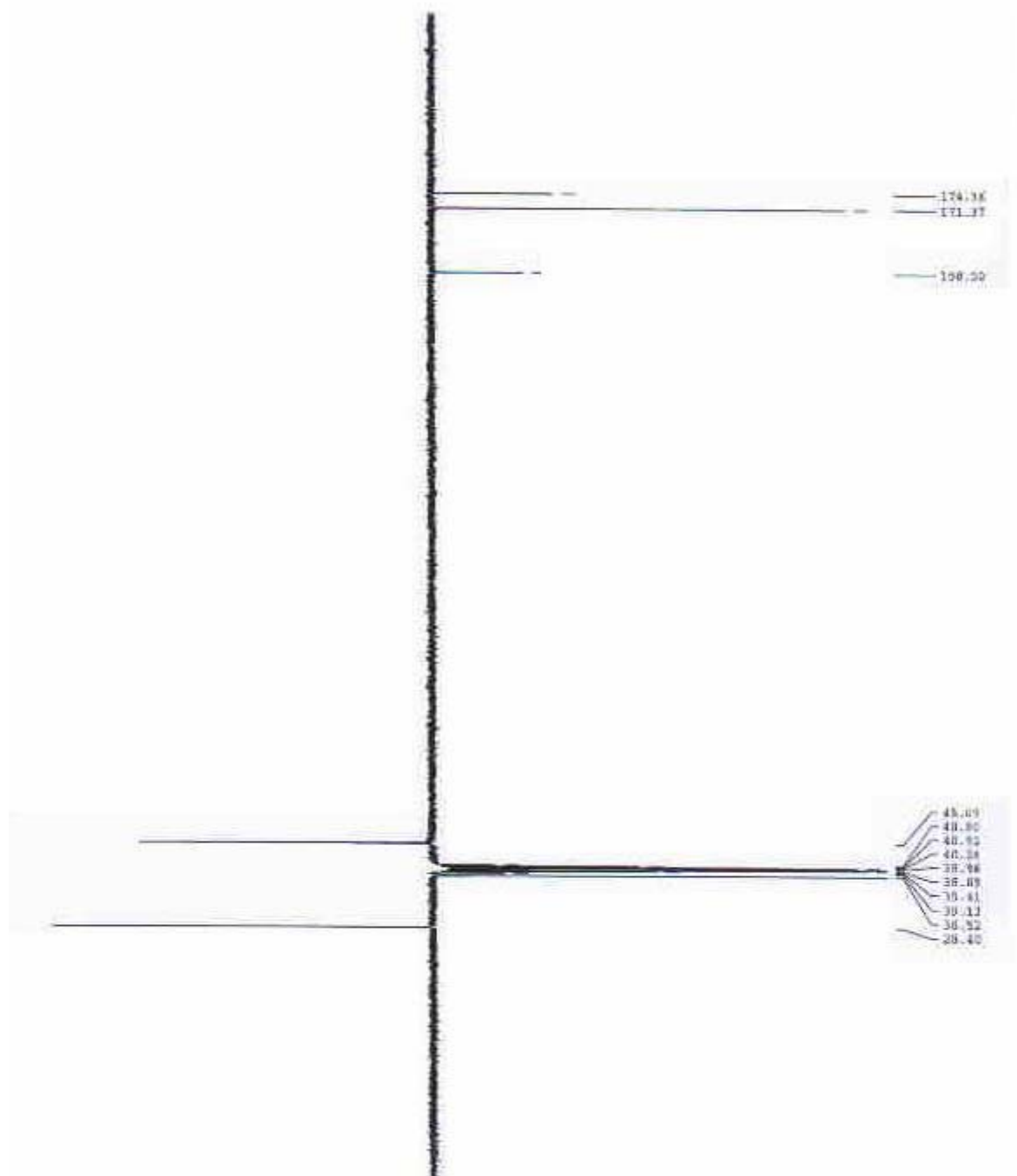
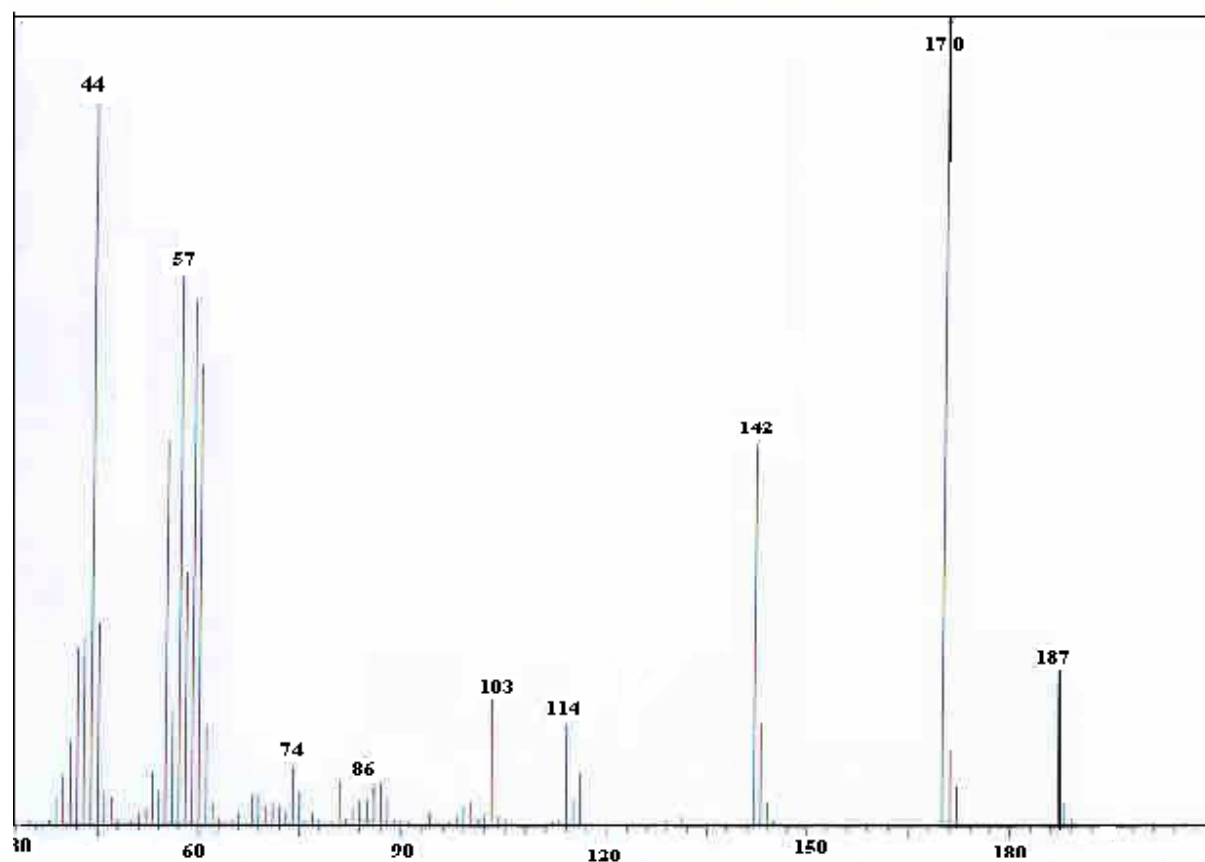


Fig.15 : Spectre de masse du composé 6



38	0.772	39	3.597	40	6.347	41	10.545	42	22.146
43	23.691	44	90.154	45	25.290	46	3.906	47	3.644
48	0.757	51	1.760	52	2.176	53	6.715	54	4.247
55	48.069	56	14.527	57	69.136	58	31.805	59	65.468
60	57.553	61	12.289	62	3.042	63	1.374	65	0.973
66	1.651	67	1.235	68	3.921	69	3.906	70	2.470
71	2.995	72	2.424	73	1.931	74	7.288	75	4.215
76	0.695	77	1.837	78	0.818	81	5.760	82	0.973
83	2.255	84	3.320	85	3.381	86	6.084	87	5.693
88	3.582	89	0.865	91	0.726	94	1.822	98	1.575
99	2.579	100	3.119	101	1.096	102	1.713	103	16.602
104	1.498	105	1.173	113	1.004	114	12.615	115	3.505
116	6.793	129	0.664	131	1.498	142	47.442	143	12.784
144	3.089	145	0.741	170	100.000	171	9.725	172	5.405
187	19.794	188	2.995	189	1.204				

Fig.16 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 7a

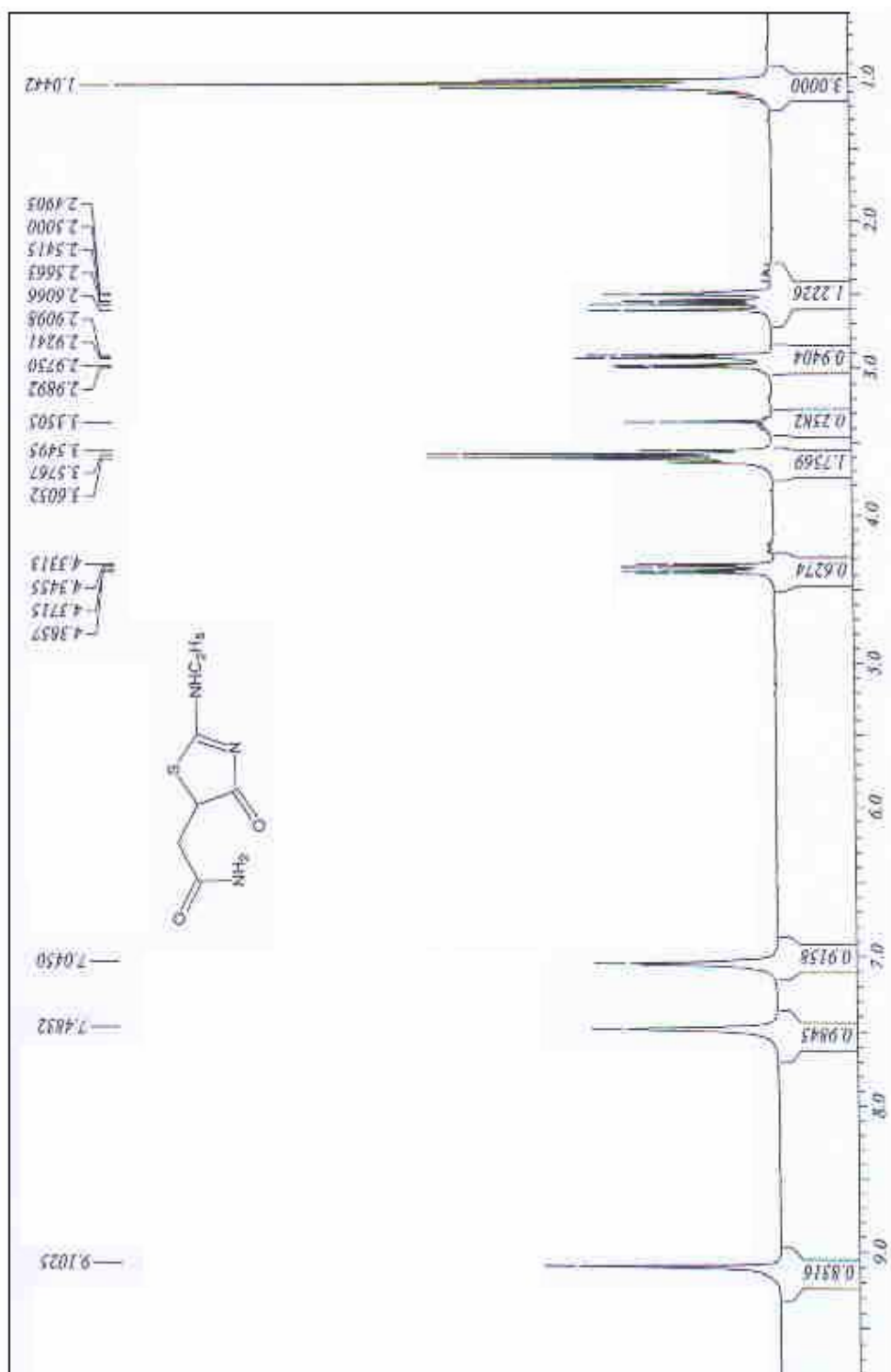


Fig.17 : Spectre R.M.N ^{13}C en J-Modulé dans le DMSO- d_6 à 200 MHz du composé 7a

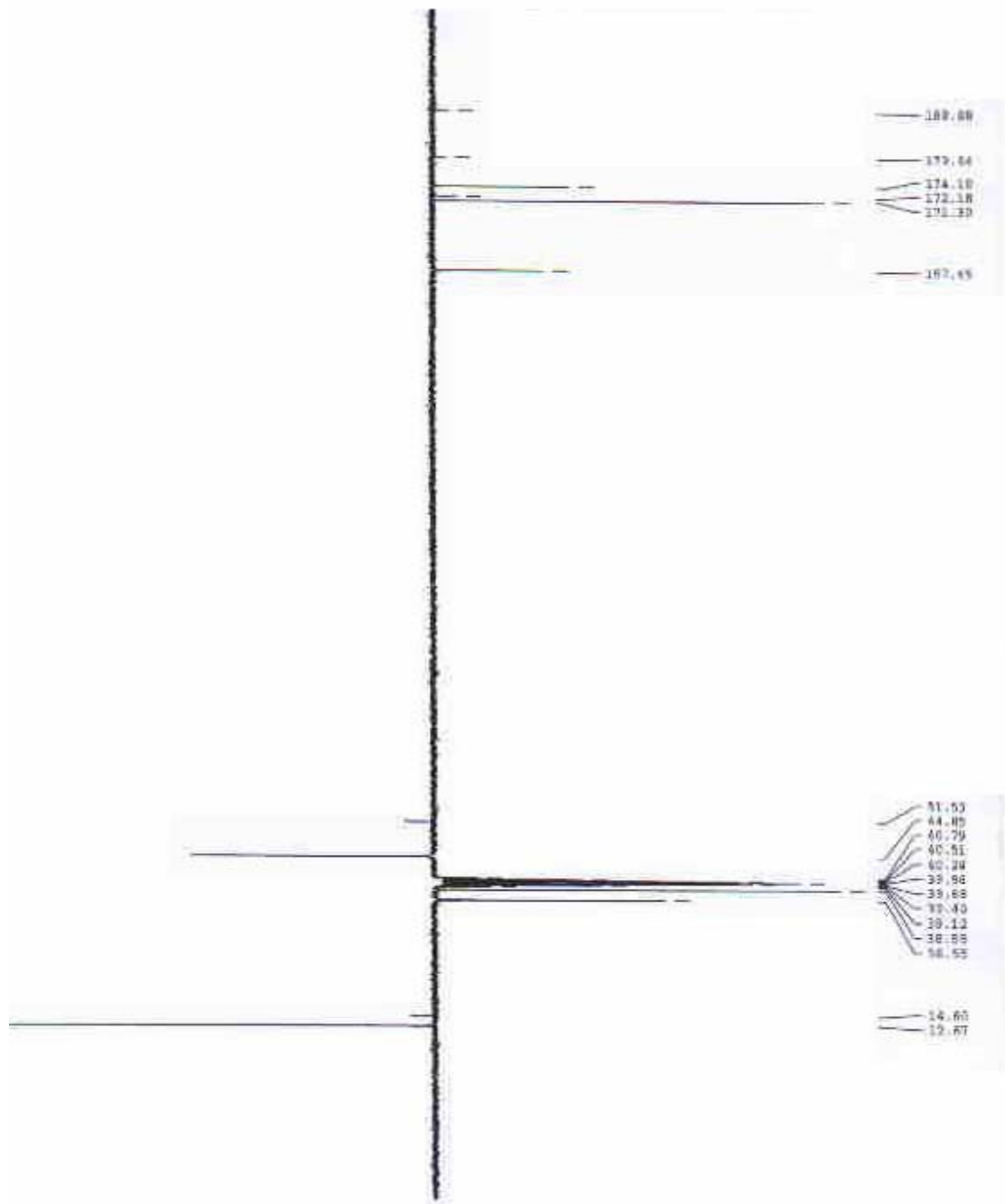
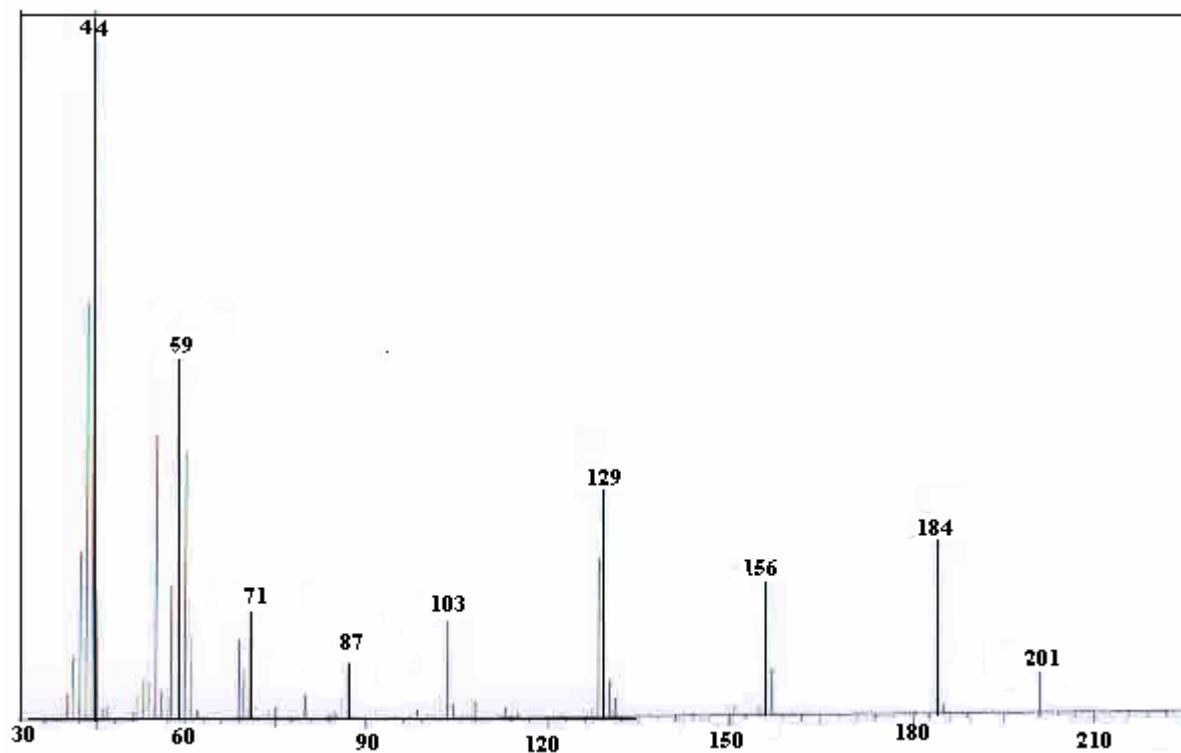


Fig.18 : Spectre de masse du composé 7a



38	0.347	39	2.252	40	3.379	41	0.535	42	22.178
43	55.032	44	100.000	45	17.220	46	1.301	47	1.675
48	0.073	50	0.098	51	0.900	52	3.078	53	5.281
54	4.831	55	37.599	56	3.577	57	2.075	58	17.645
59	40.010	60	35.423	61	11.262	62	0.949	63	0.372
64	0.024	65	0.249	69	10.584	70	6.482	71	14.741
72	1.474	73	0.024	74	0.949	75	1.450	76	0.049
77	0.024	80	3.103	82	0.049	84	0.572	85	0.748
86	2.702	87	7.809	88	0.374	92	0.073	95	0.423
97	0.347	98	1.000	99	0.147	100	0.347	101	0.423
102	2.951	103	12.714	104	1.802	105	0.773	108	2.227
113	1.225	114	0.247	115	0.648	123	0.247	127	0.973
128	21.225	129	30.112	130	5.081	131	2.553	140	0.049
141	0.147	148	0.049	149	0.024	151	1.425	155	1.174
156	20.425	157	6.161	158	0.222	182	0.298	183	0.049
184	24.005	185	1.350	186	0.247	195	0.049	201	6.457
202	0.024	240	0.049						

Fig.19 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 7b

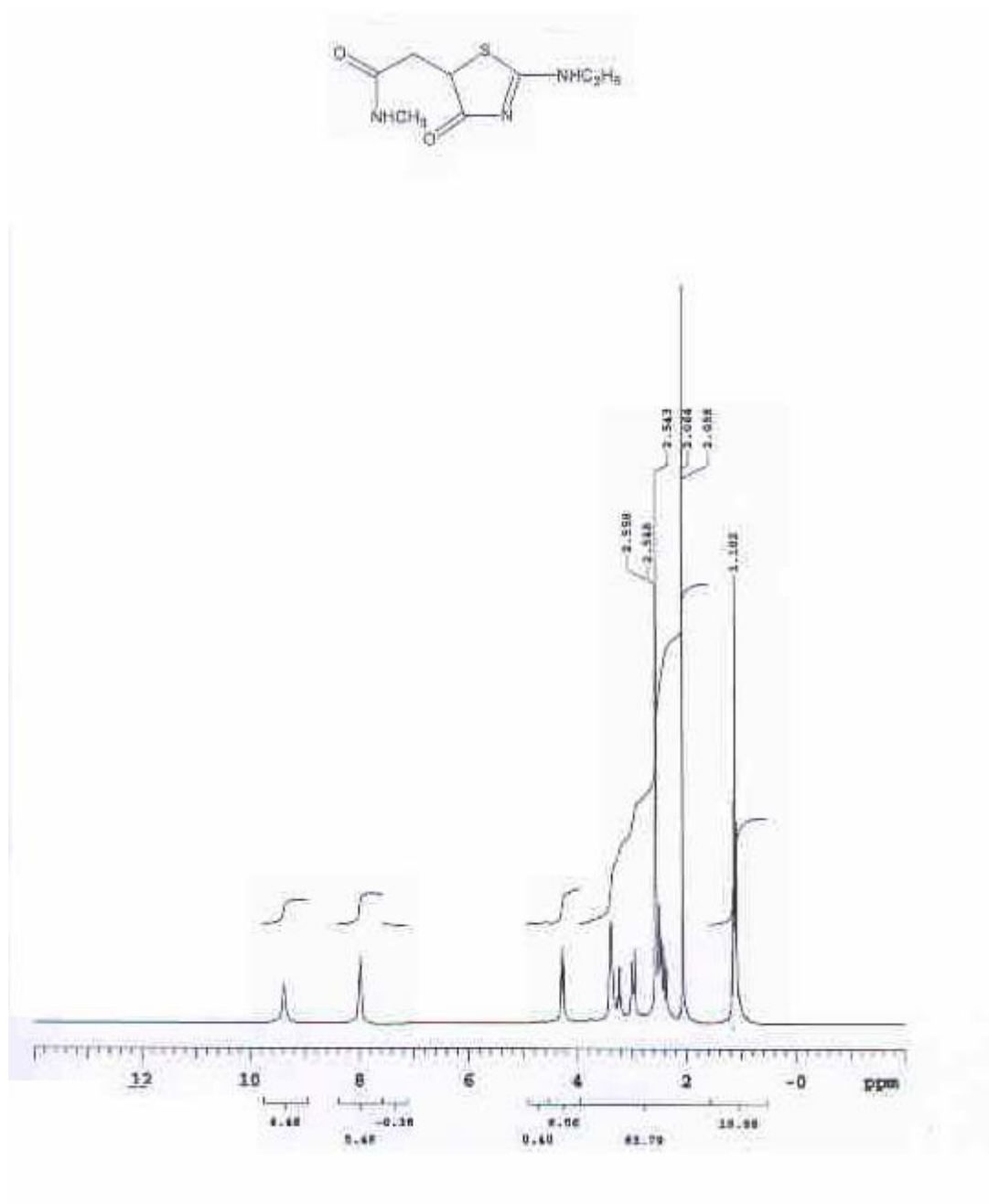


Fig.20 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 7b

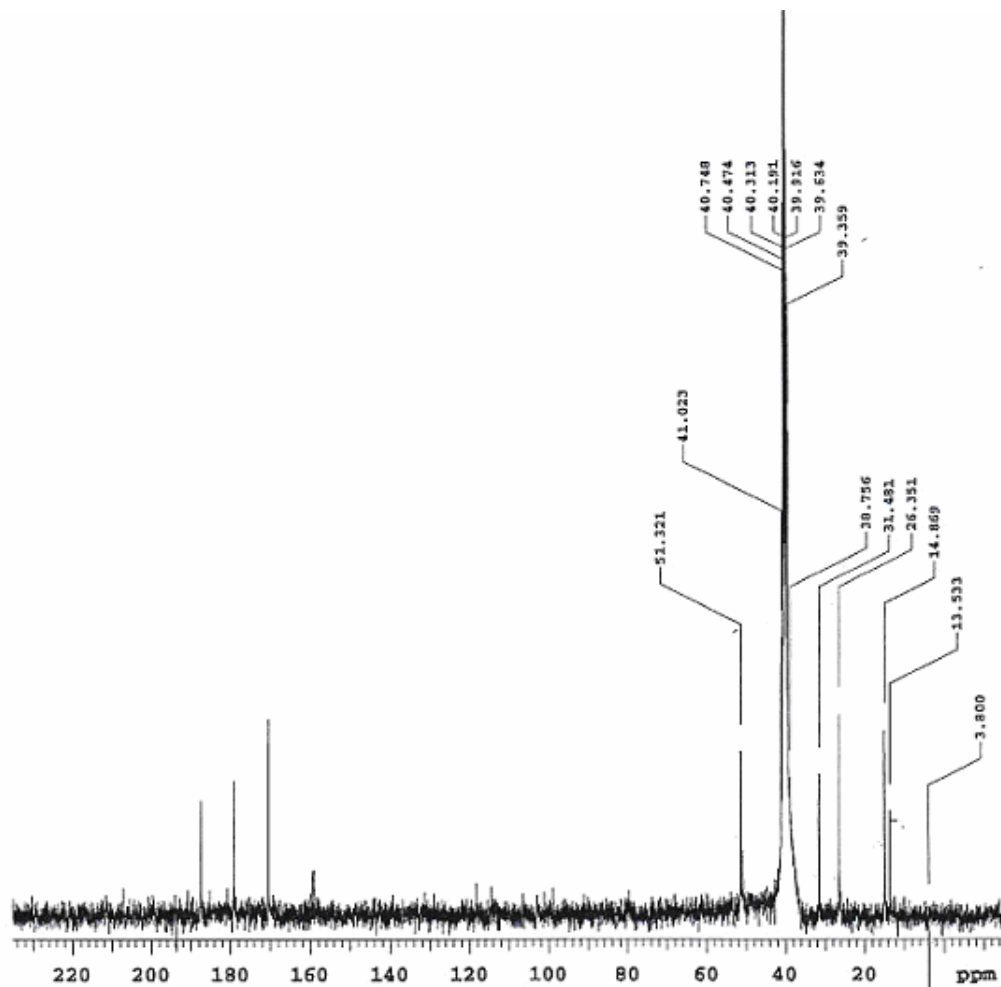


Fig.21 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 7c

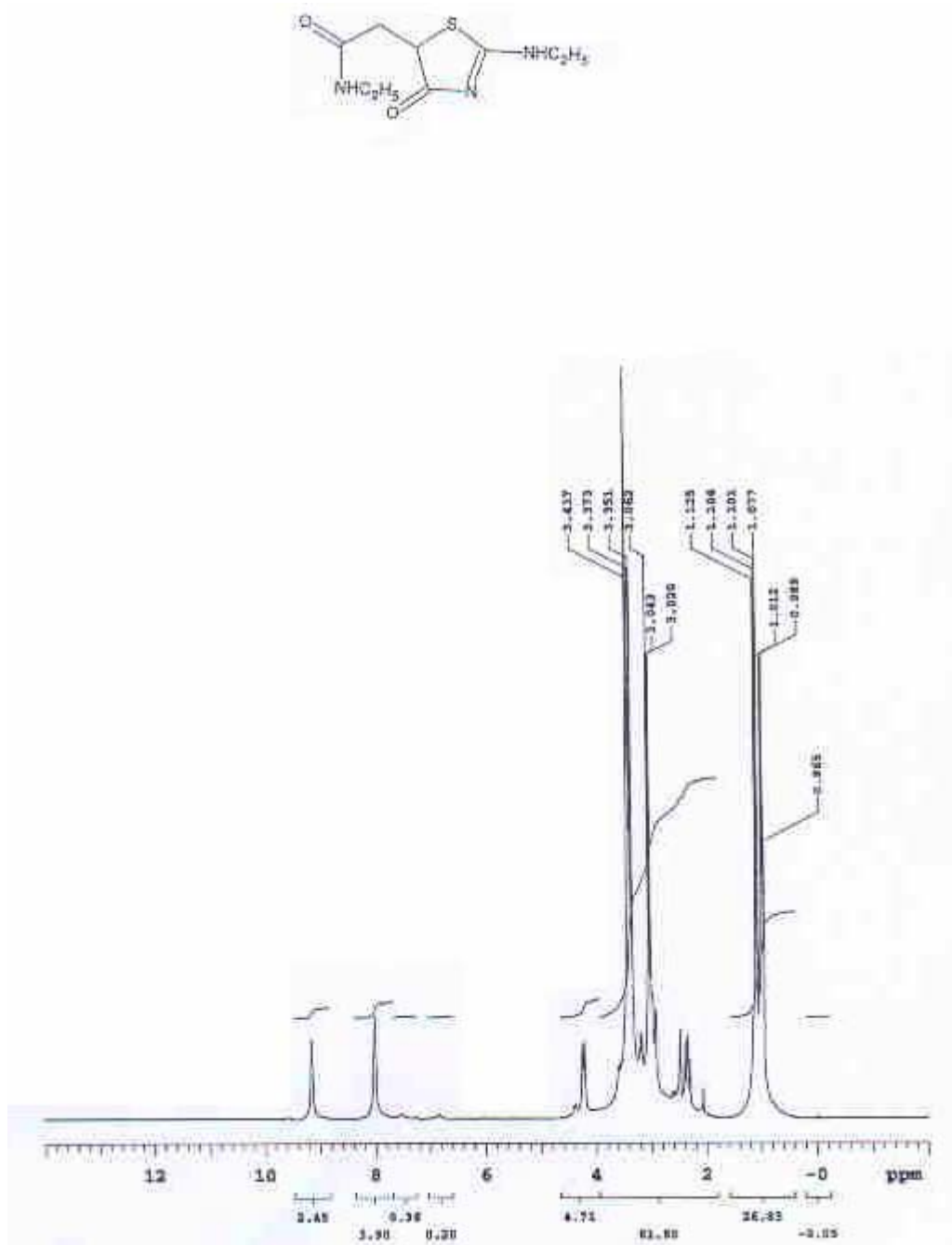


Fig.22 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300MHz du composé 7c

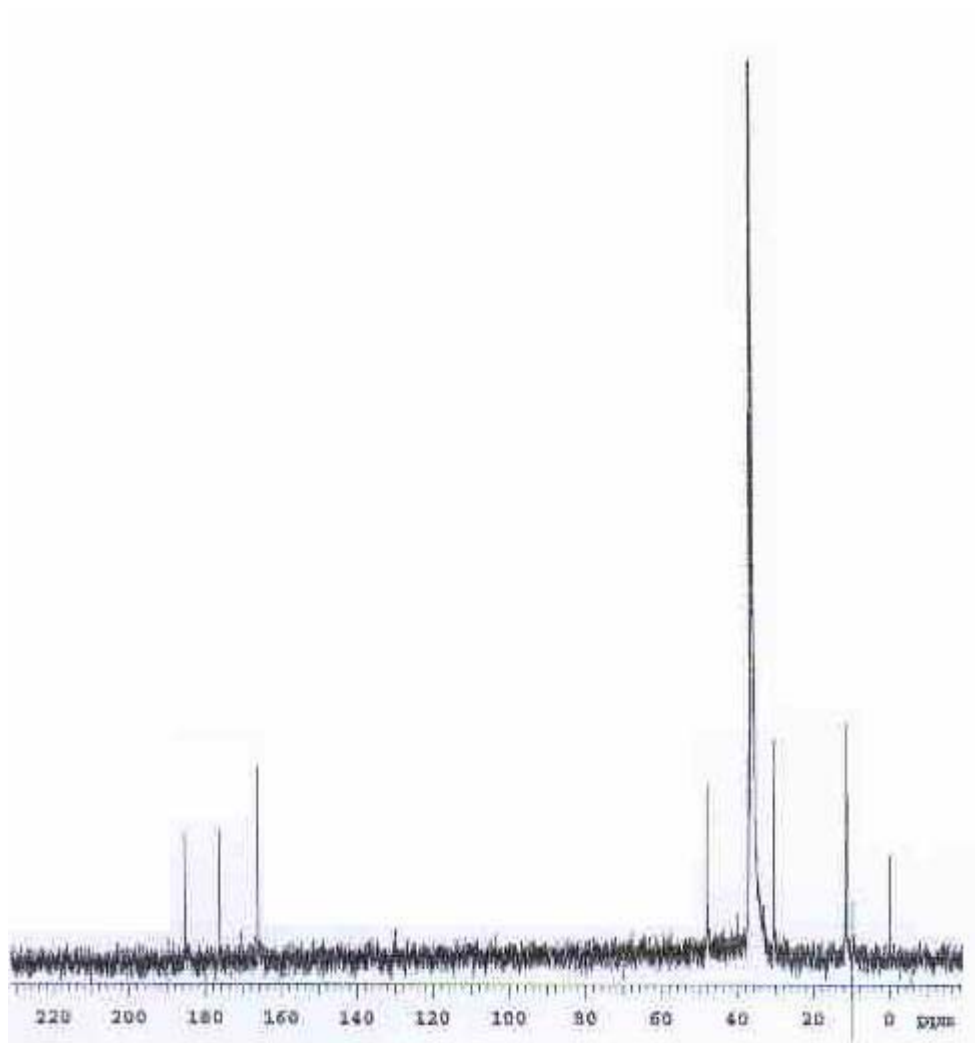


Fig.23 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO-d_6 à 300MHz du composé 7d

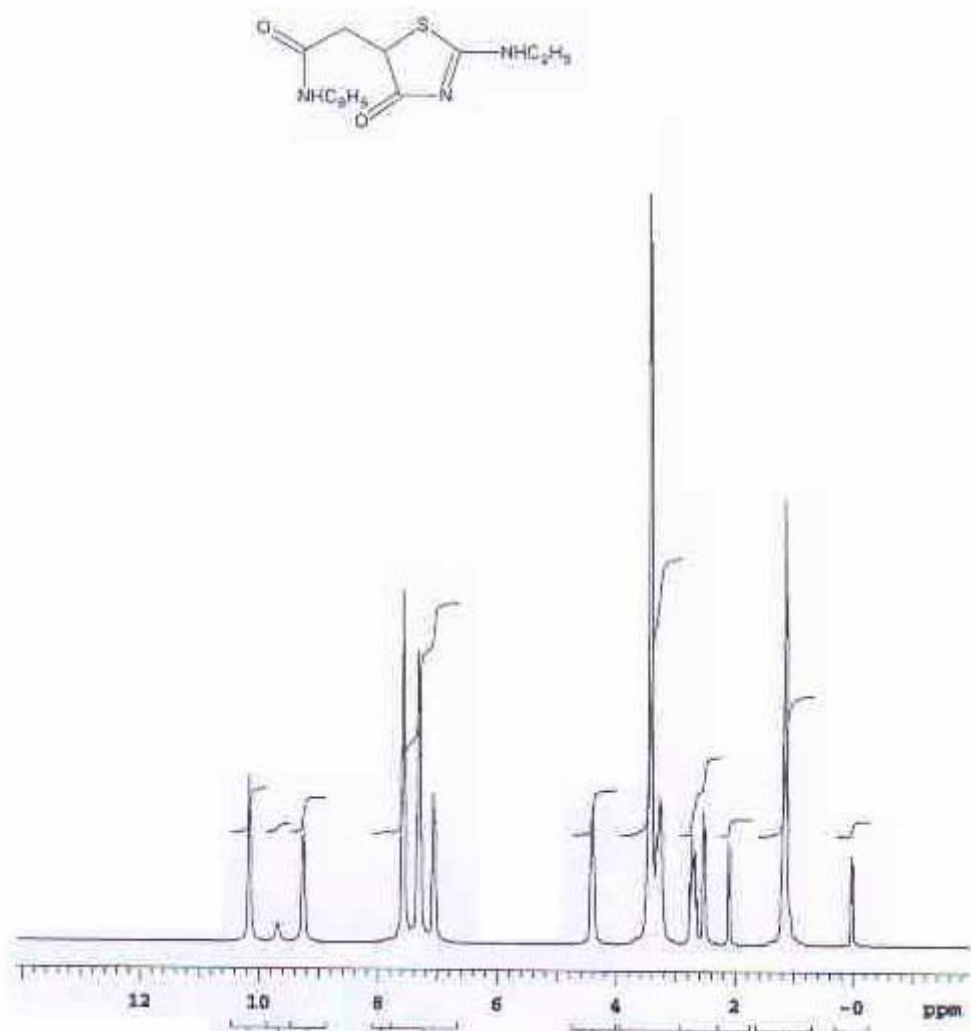


Fig.24 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 7d

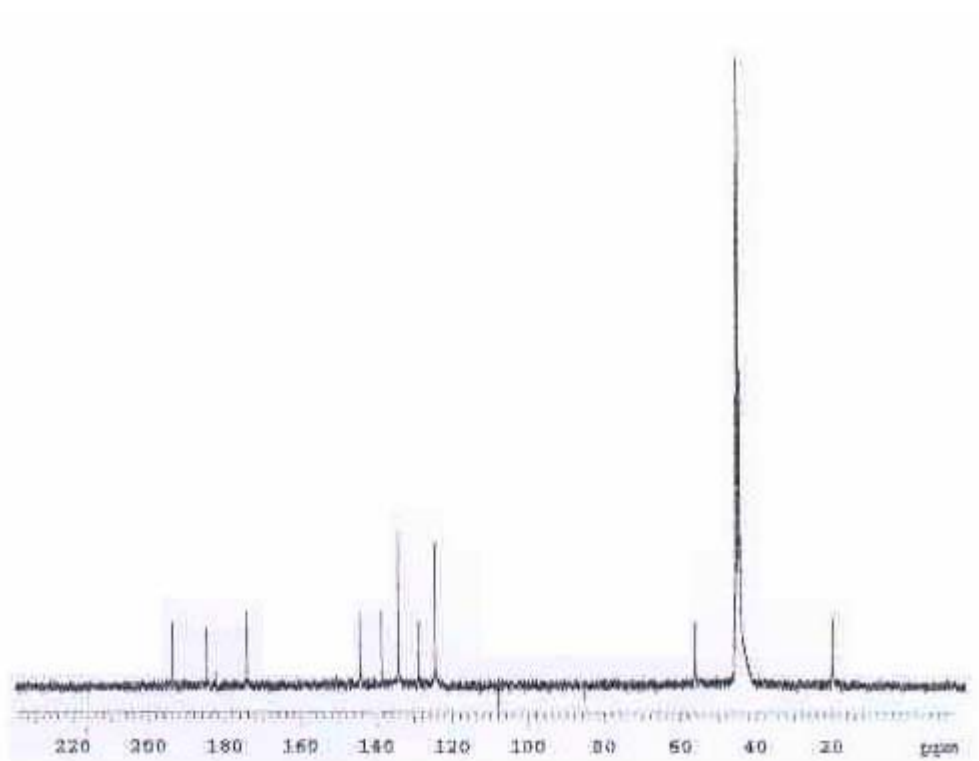


Fig.25 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 80 MHz du composé **8a**

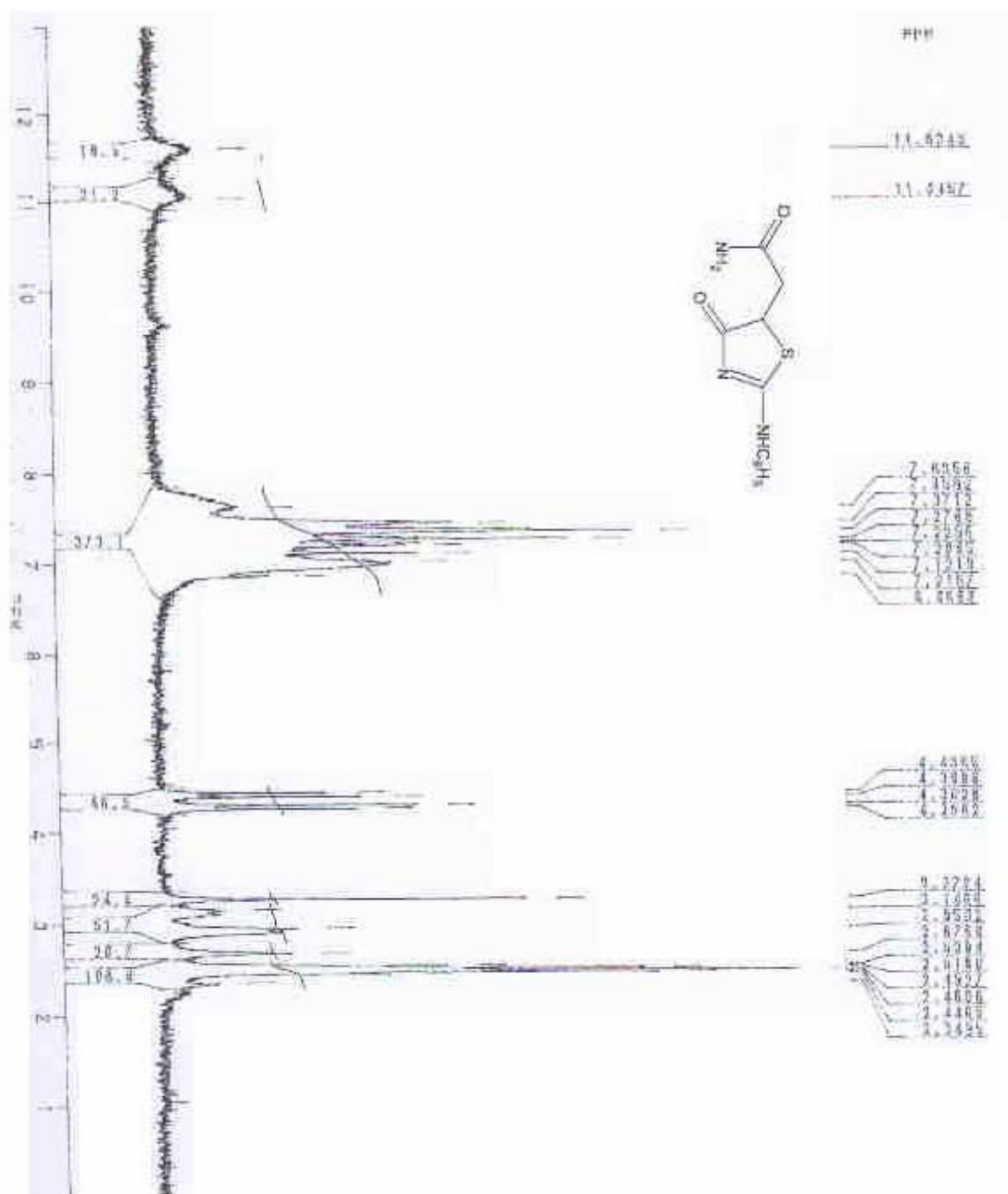
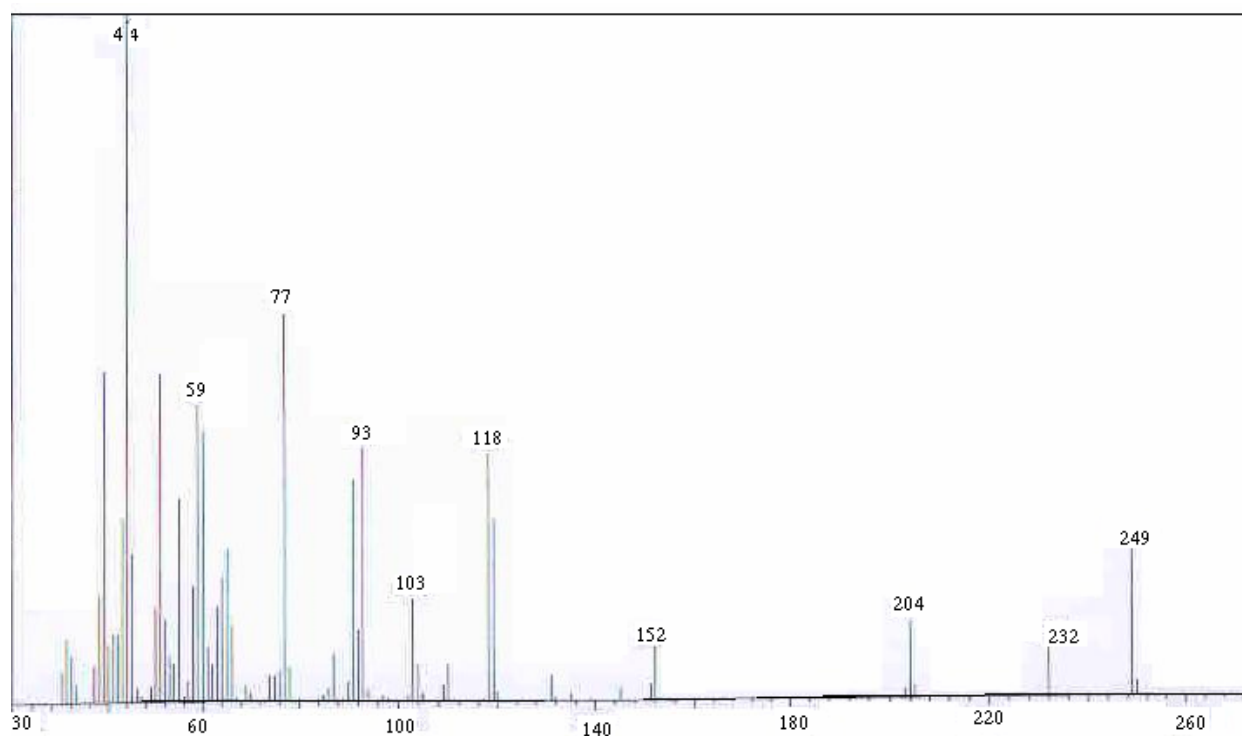


Fig.26 : Spectre de masse du composé 8a



30	4.717	31	9.339	32	6.932	33	2.597	37	5.197
38	15.786	39	48.214	40	8.471	41	10.004	42	10.004
43	26.758	44	100.000	45	21.559	46	2.214	49	2.407
50	14.056	51	47.649	52	12.035	53	6.835	54	5.679
55	29.842	57	3.272	58	16.942	59	43.325	60	39.564
61	7.989	62	5.486	63	13.953	64	18.099	65	22.330
66	11.066	69	2.311	74	3.850	75	3.947	76	4.428
77	56.111	78	5.004	86	2.118	87	7.028	90	2.983
91	32.437	92	10.587	93	36.969	94	1.732	103	15.015
104	5.390	109	2.501	110	5.872	118	36.198	119	26.664
131	3.850	145	1.829	151	2.311	152	7.893	204	11.160
205	1.732	232	7.893	249	23.298	250	2.407		

Fig.27 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé **8b**

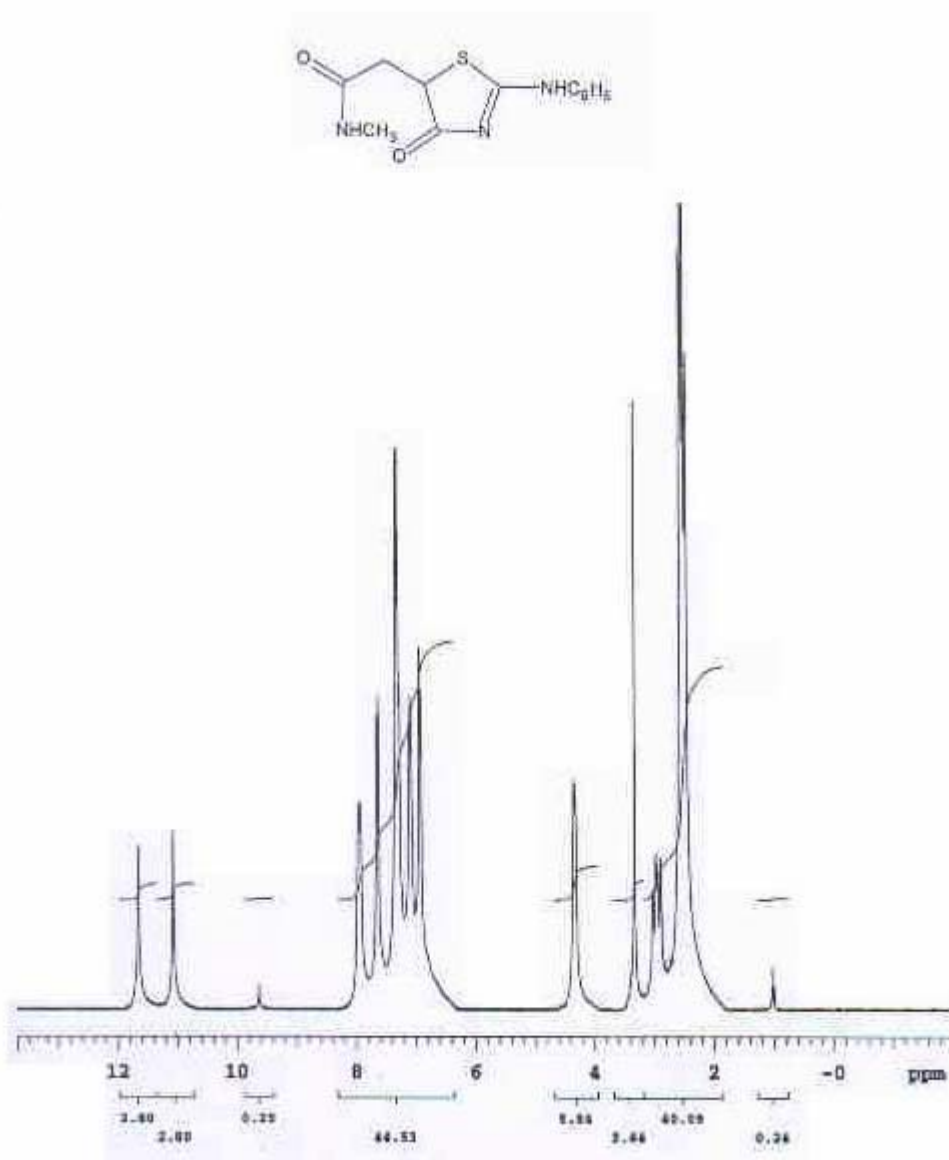


Fig.28 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé **8b**

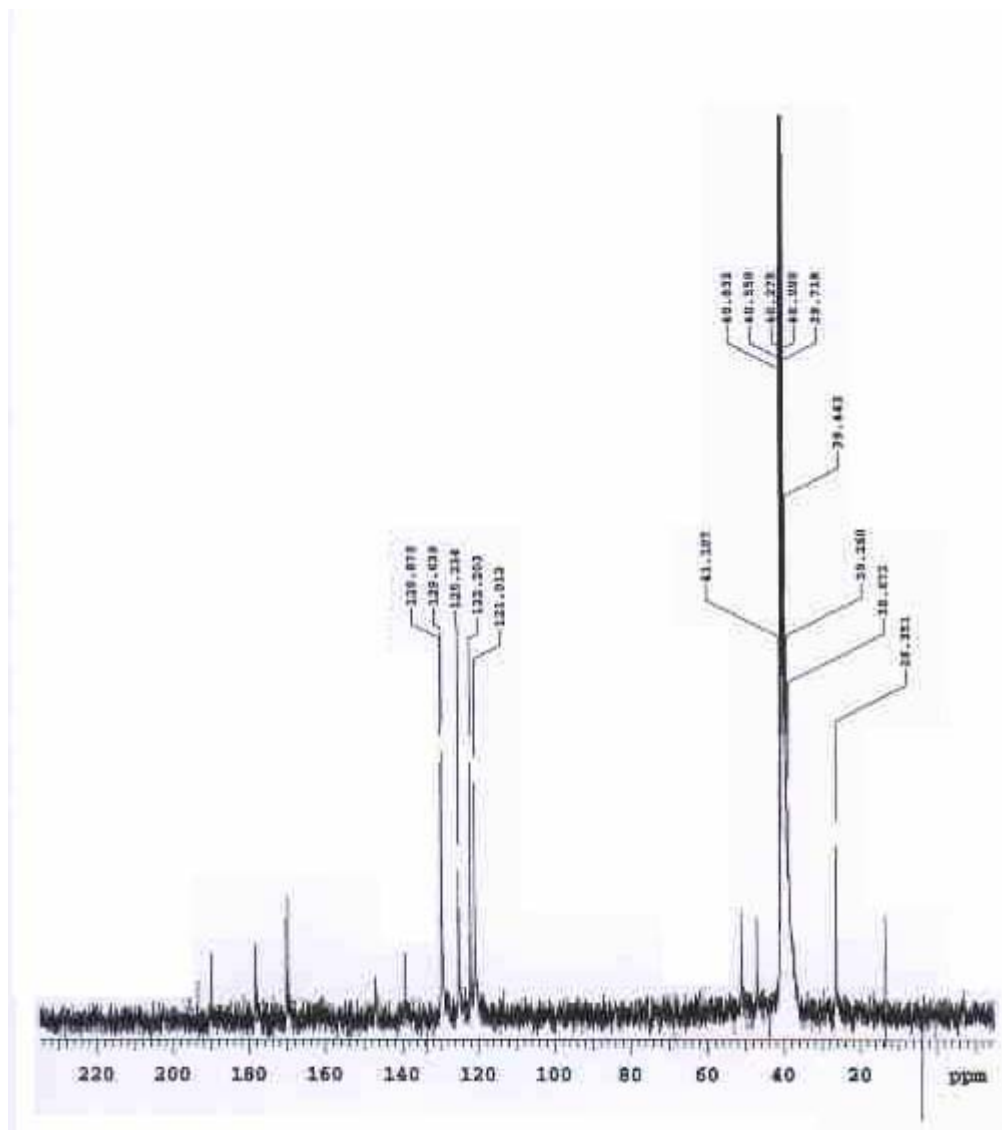


Fig.29 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 8c

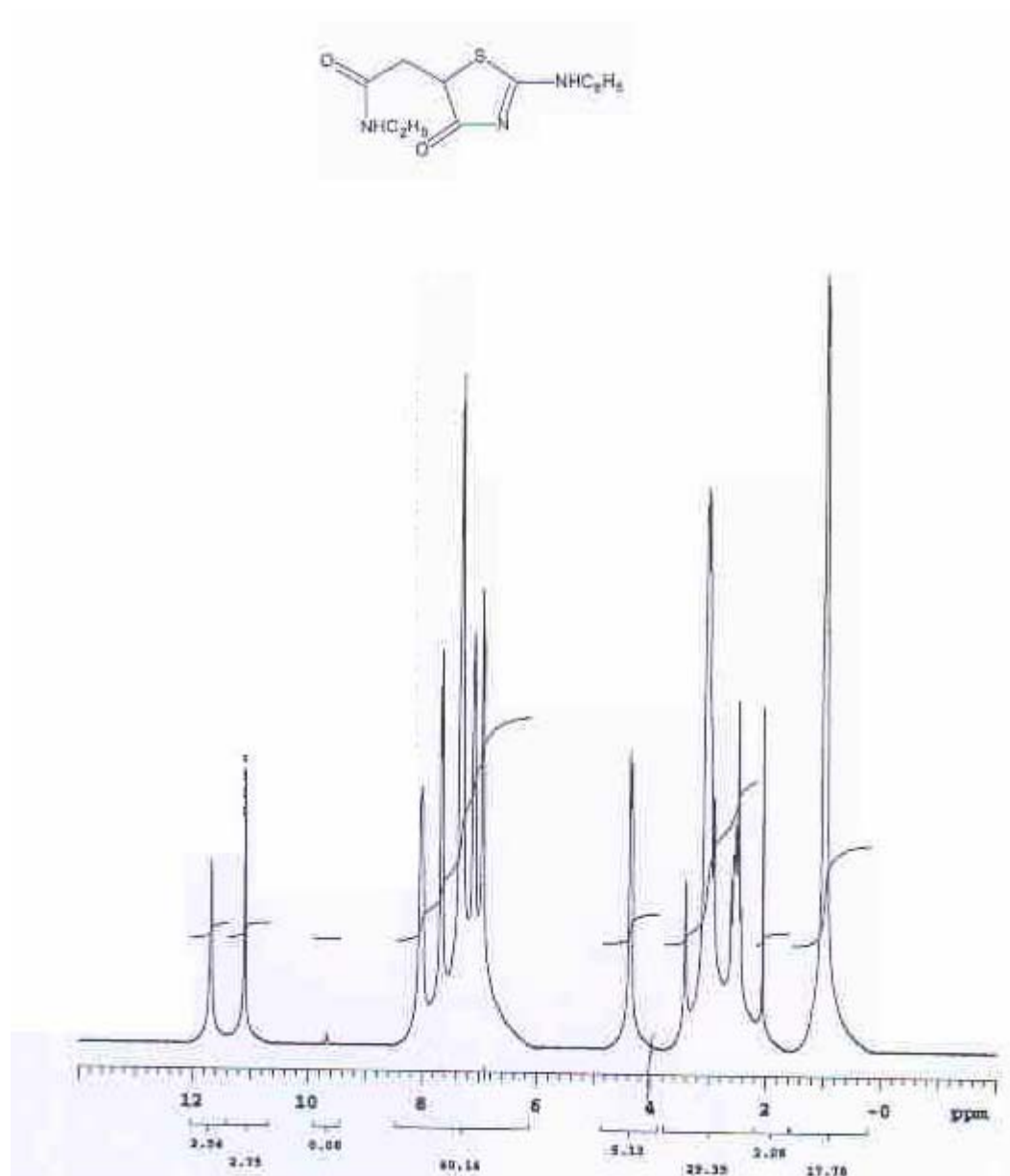


Fig.30 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé **8c**

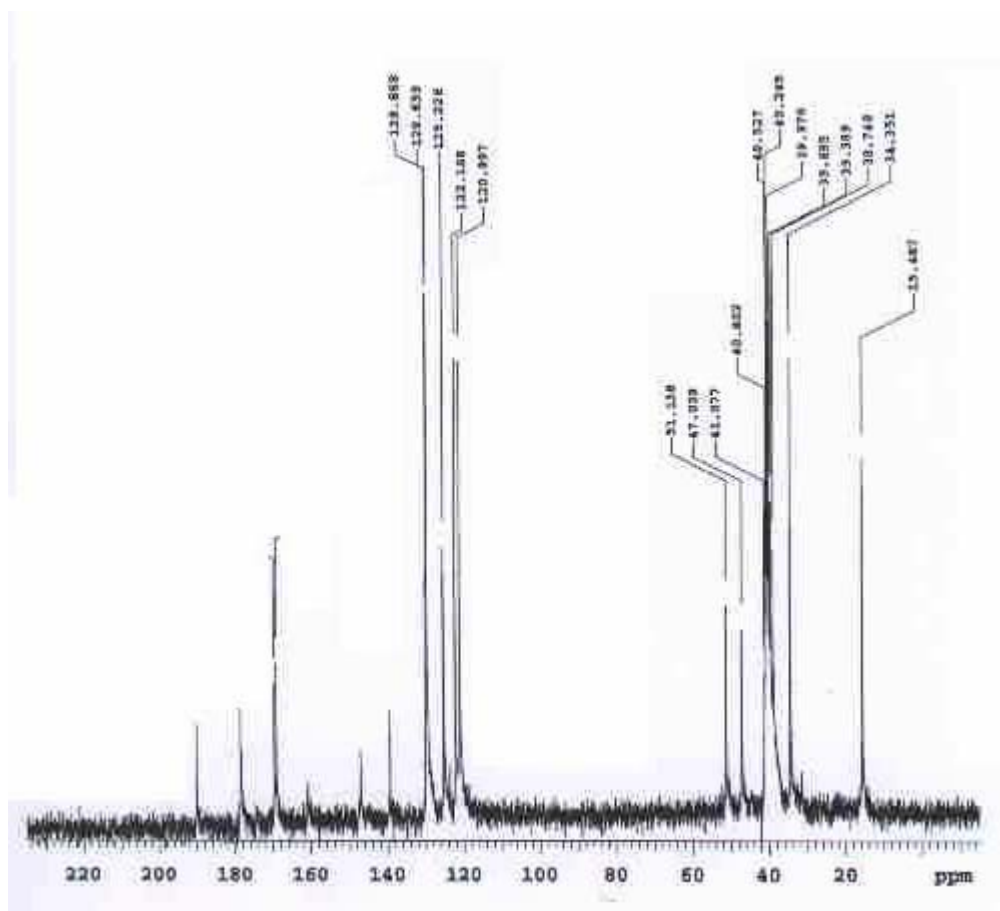


Fig.31 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300MHz du composé **8d**

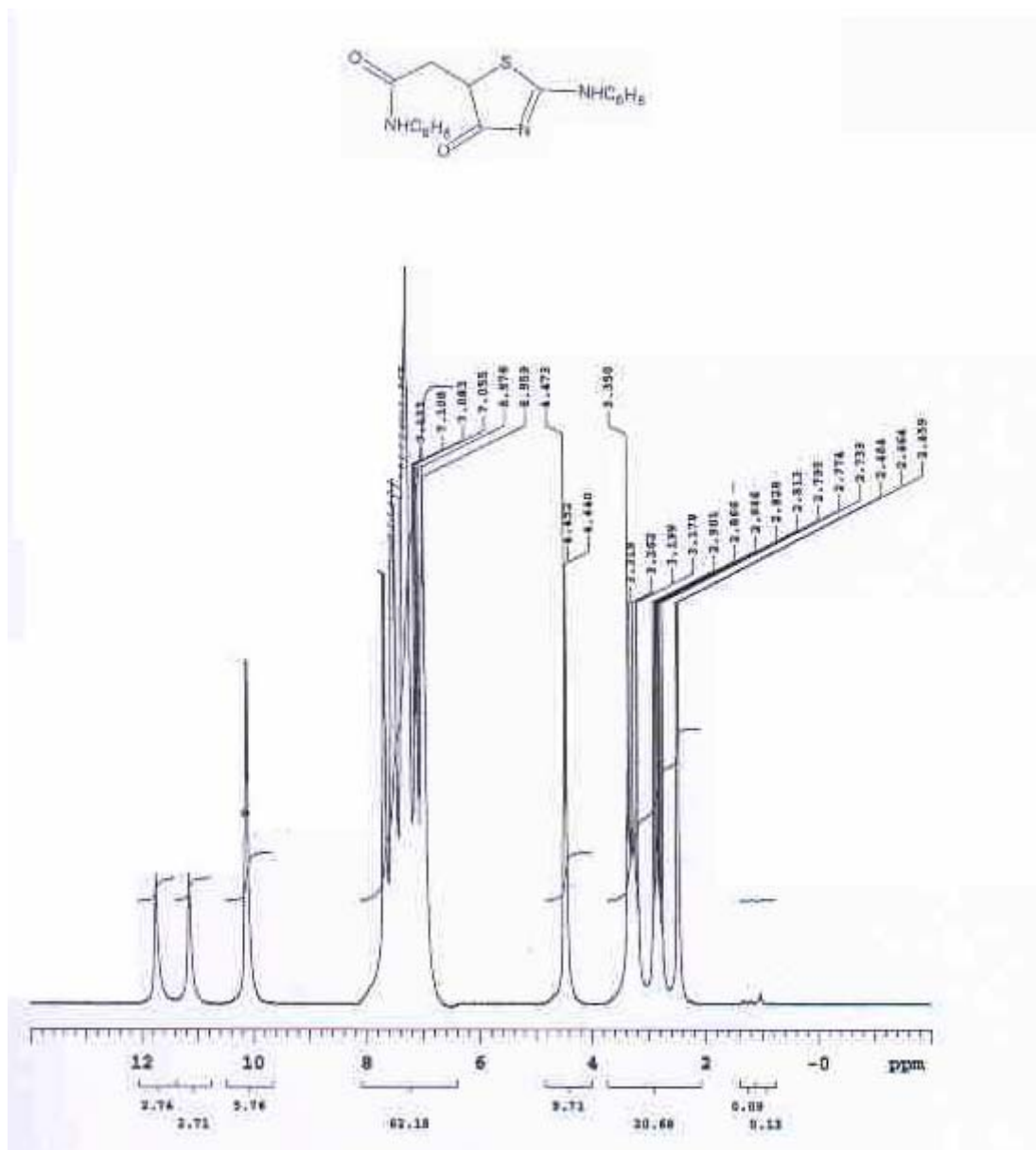


Fig.32 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé **8d**

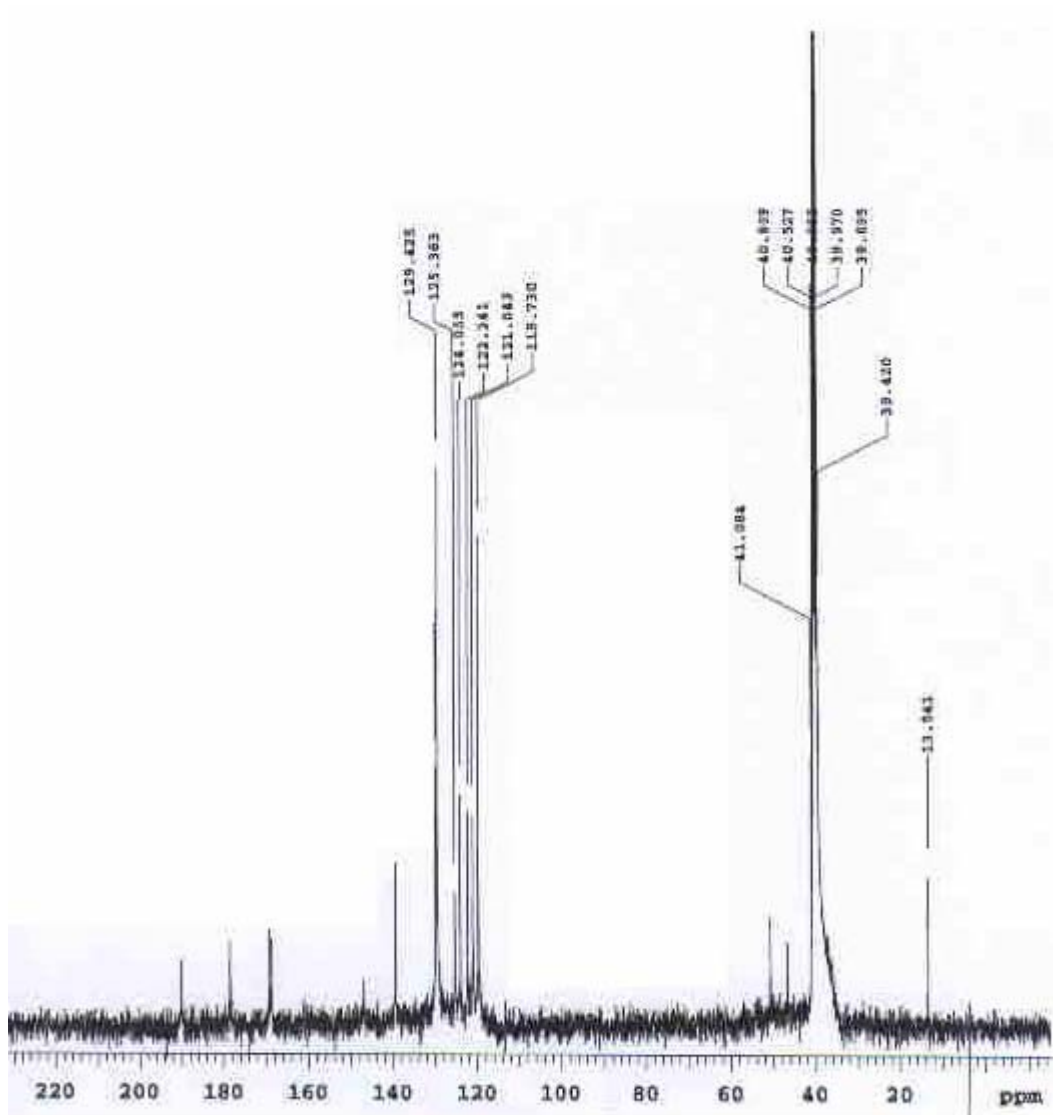


Fig.33 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 9a

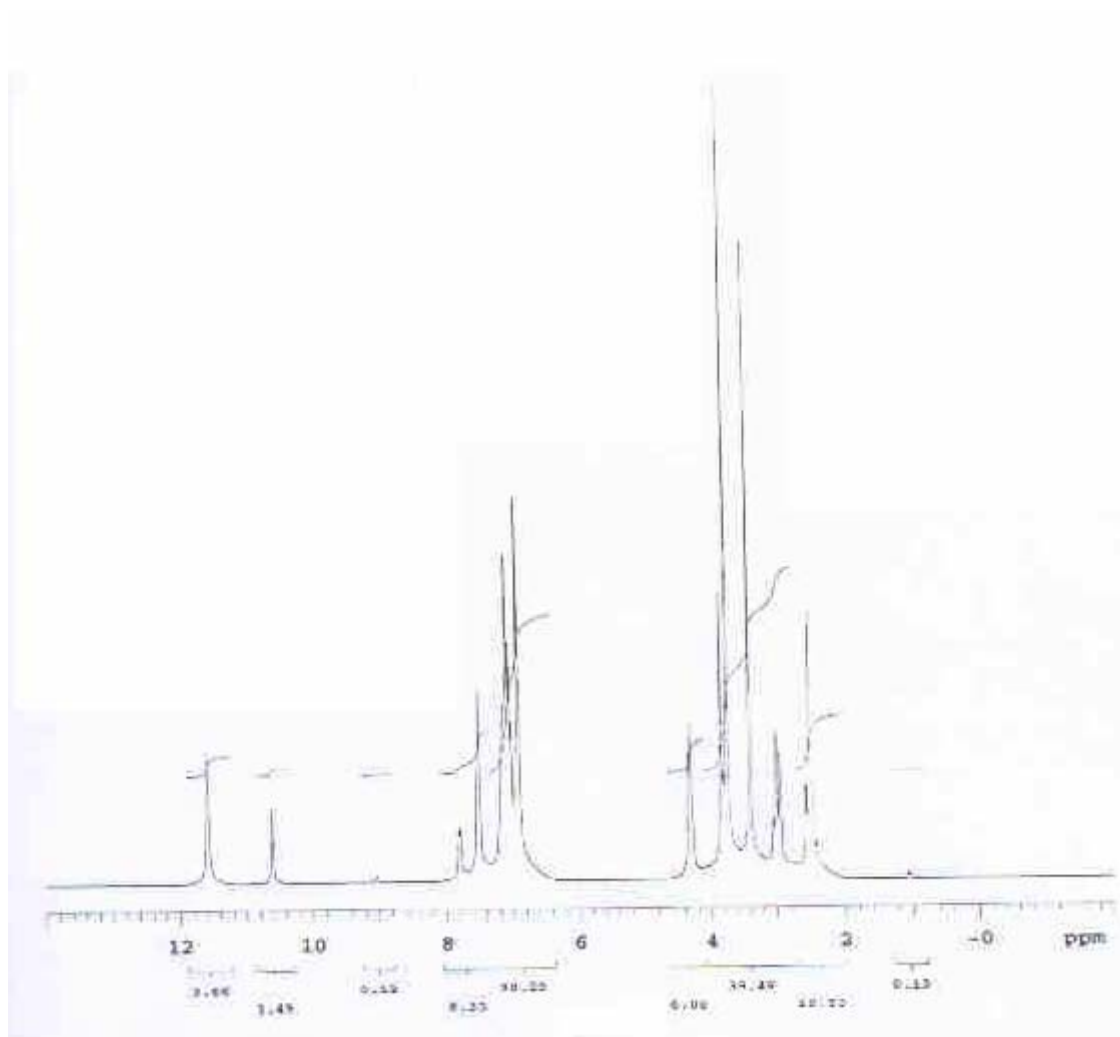


Fig.34 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 2a

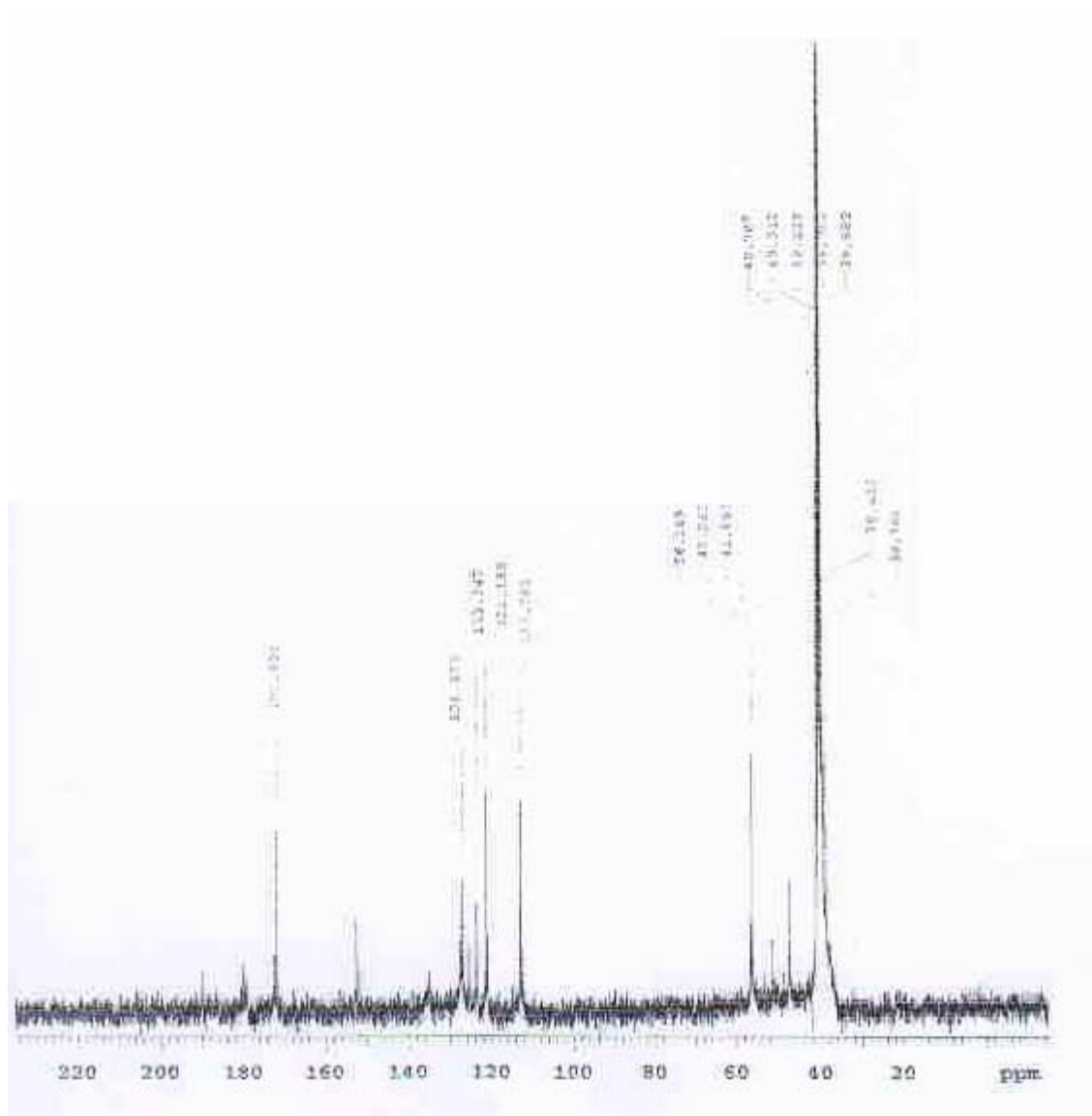


Fig.35 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 9b

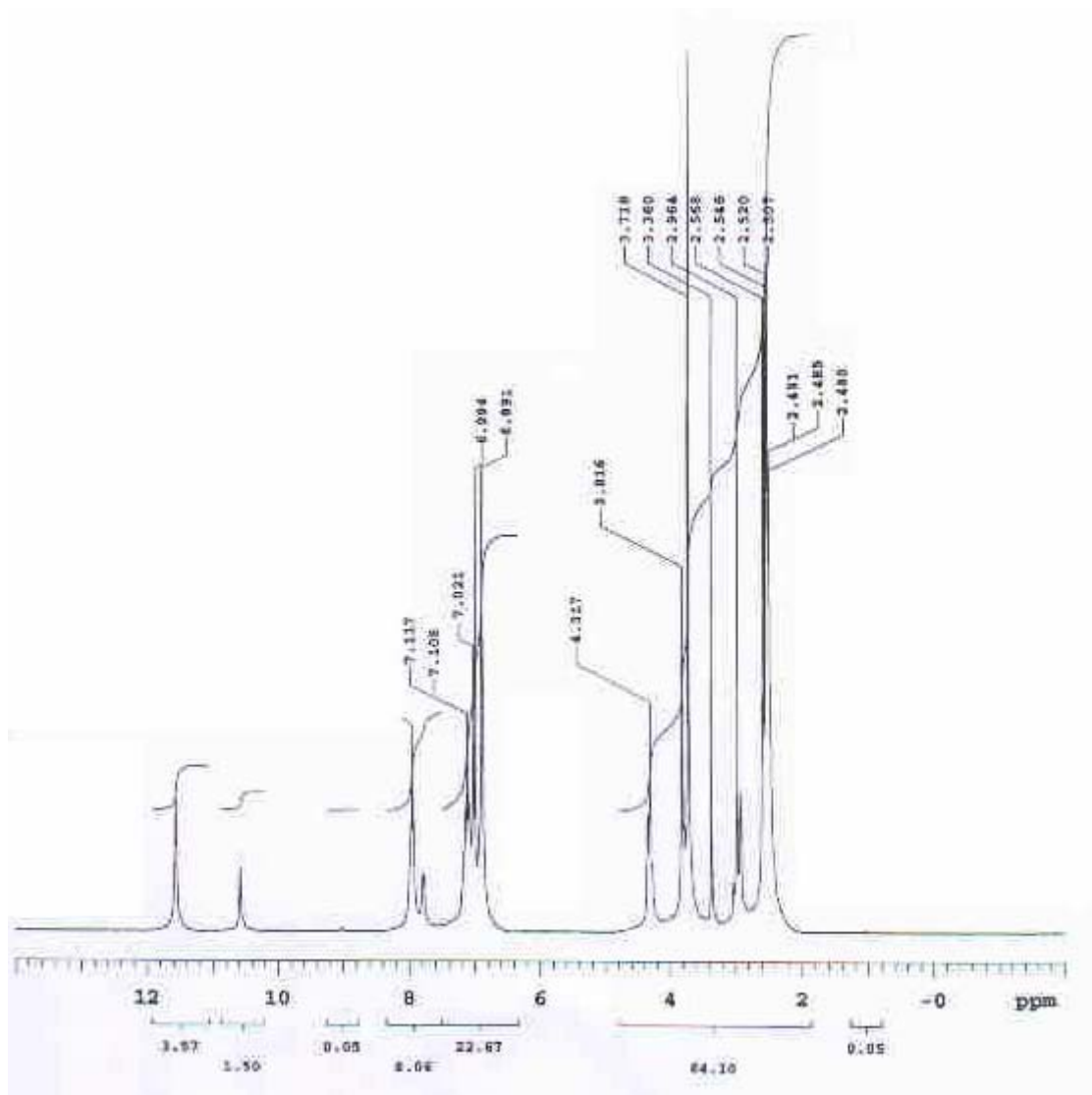


Fig.36 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 9b

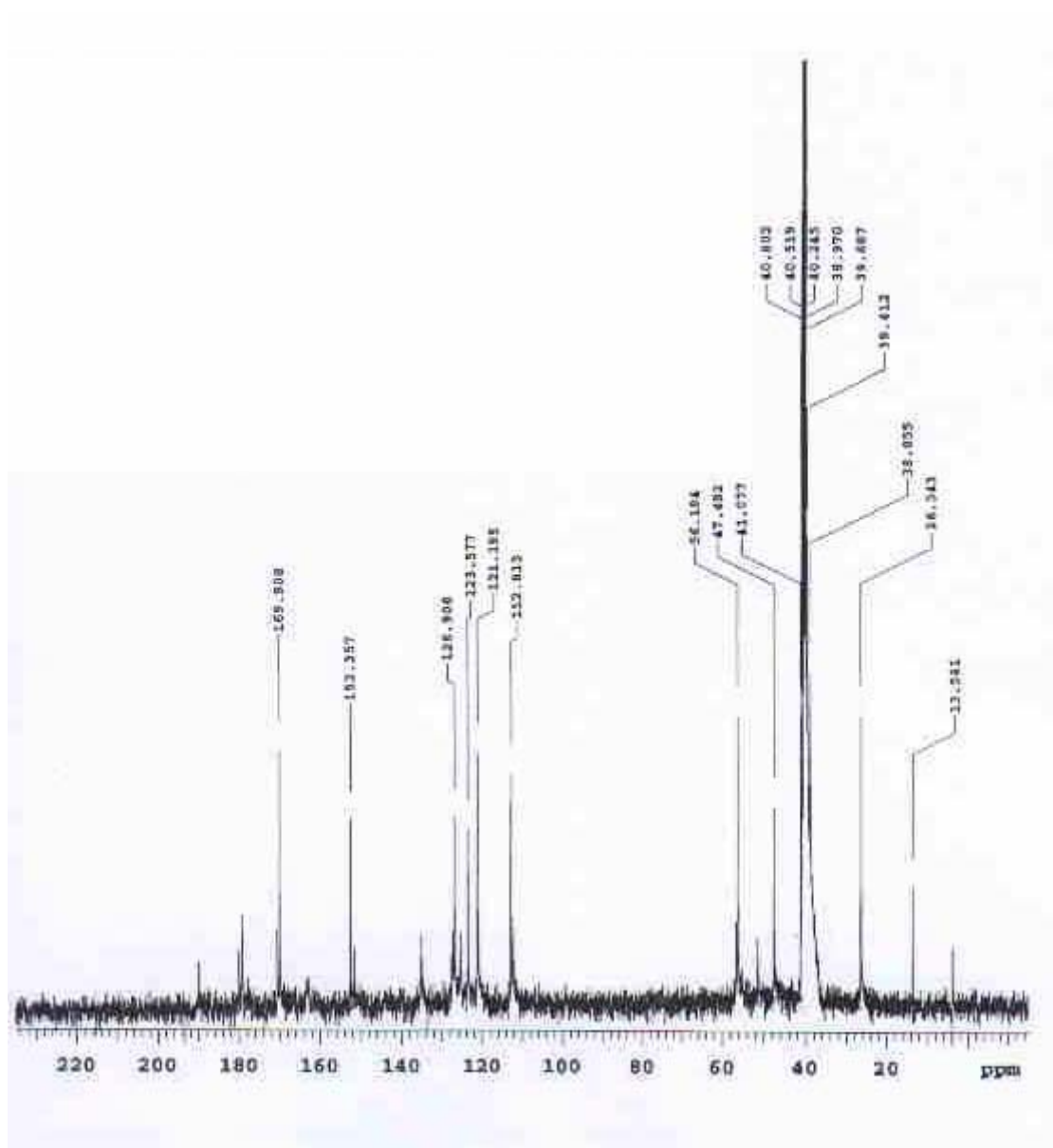


Fig.37 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 9c

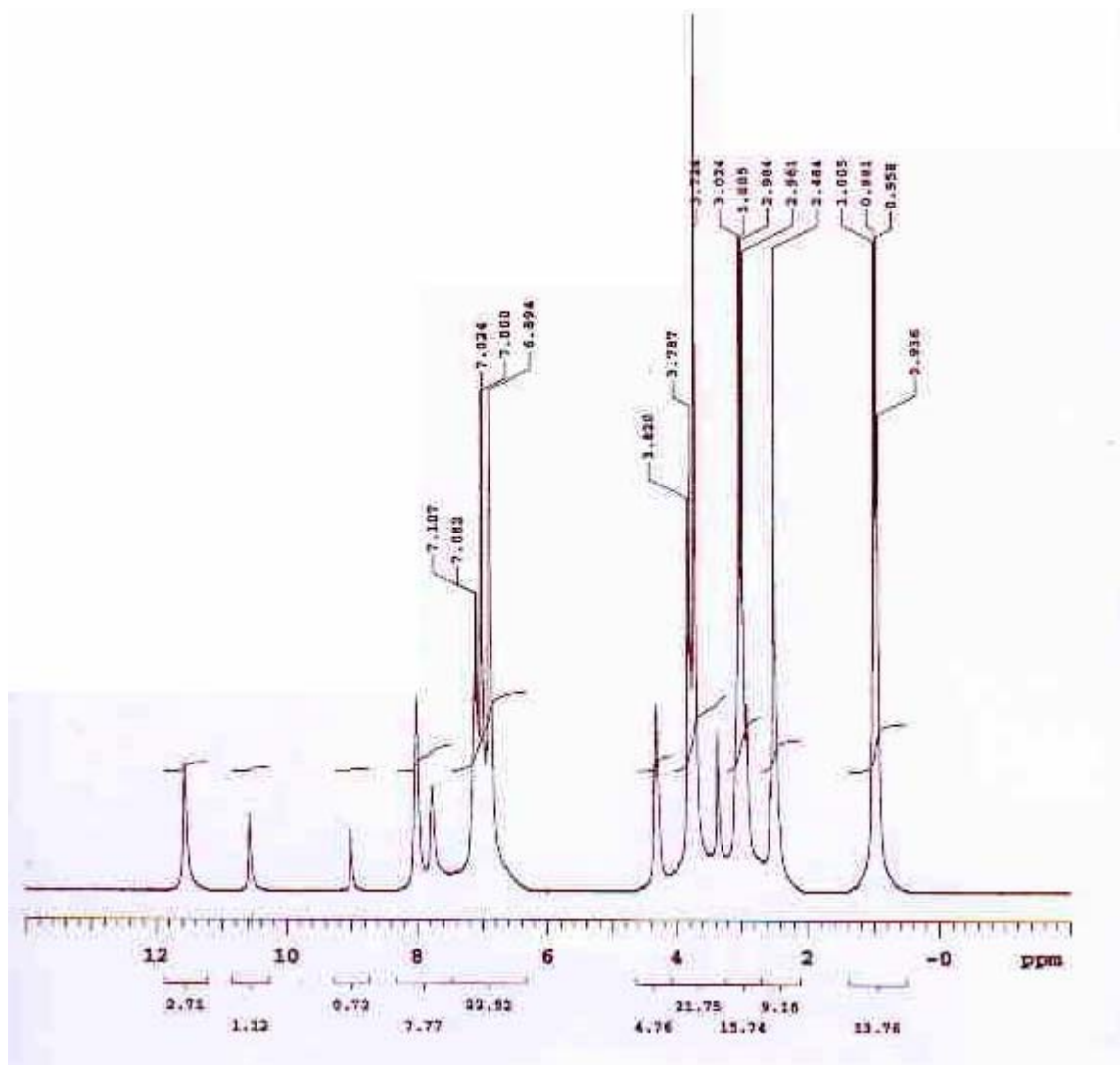


Fig.38 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 2c

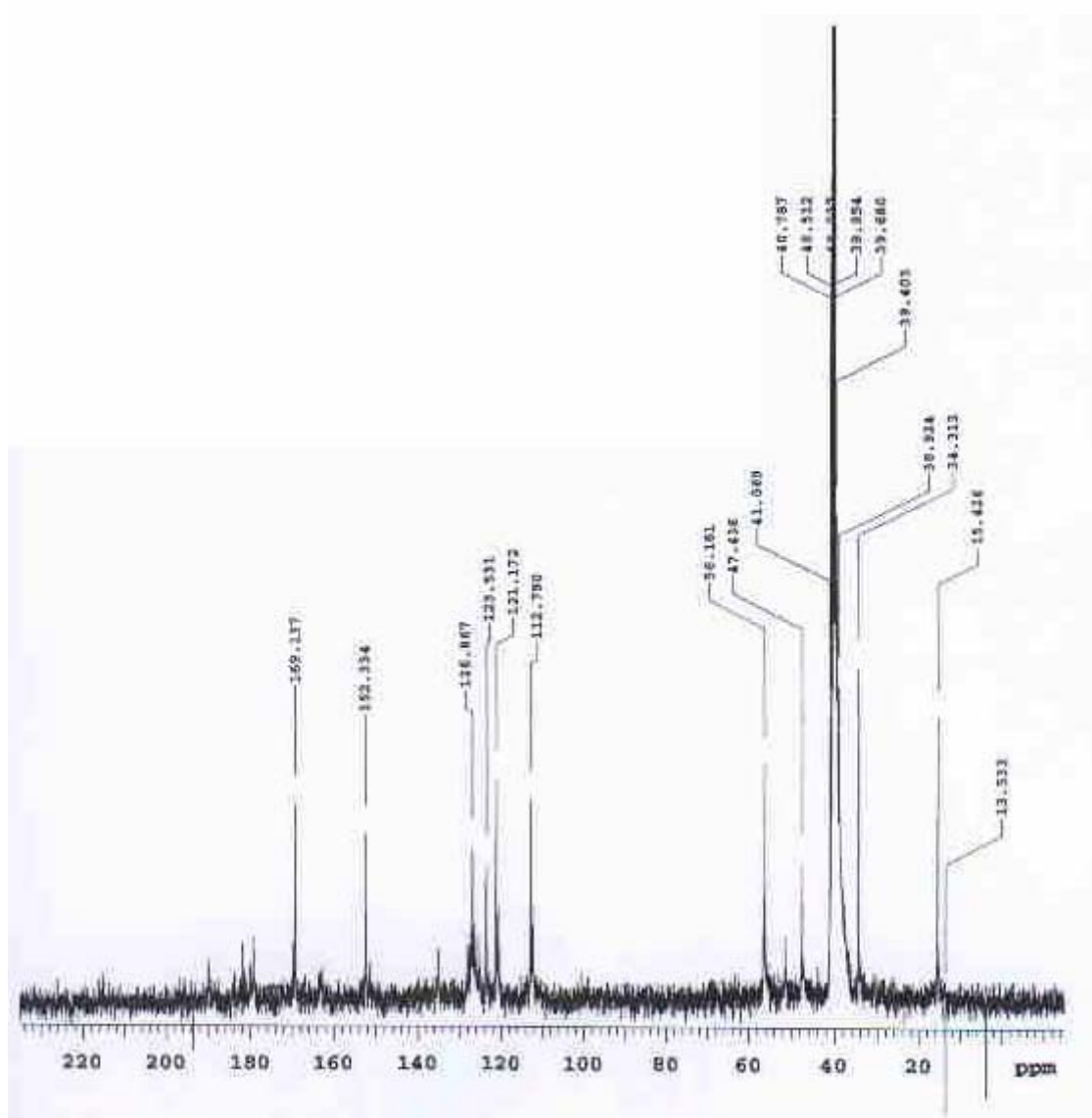


Fig.39 : Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 9d

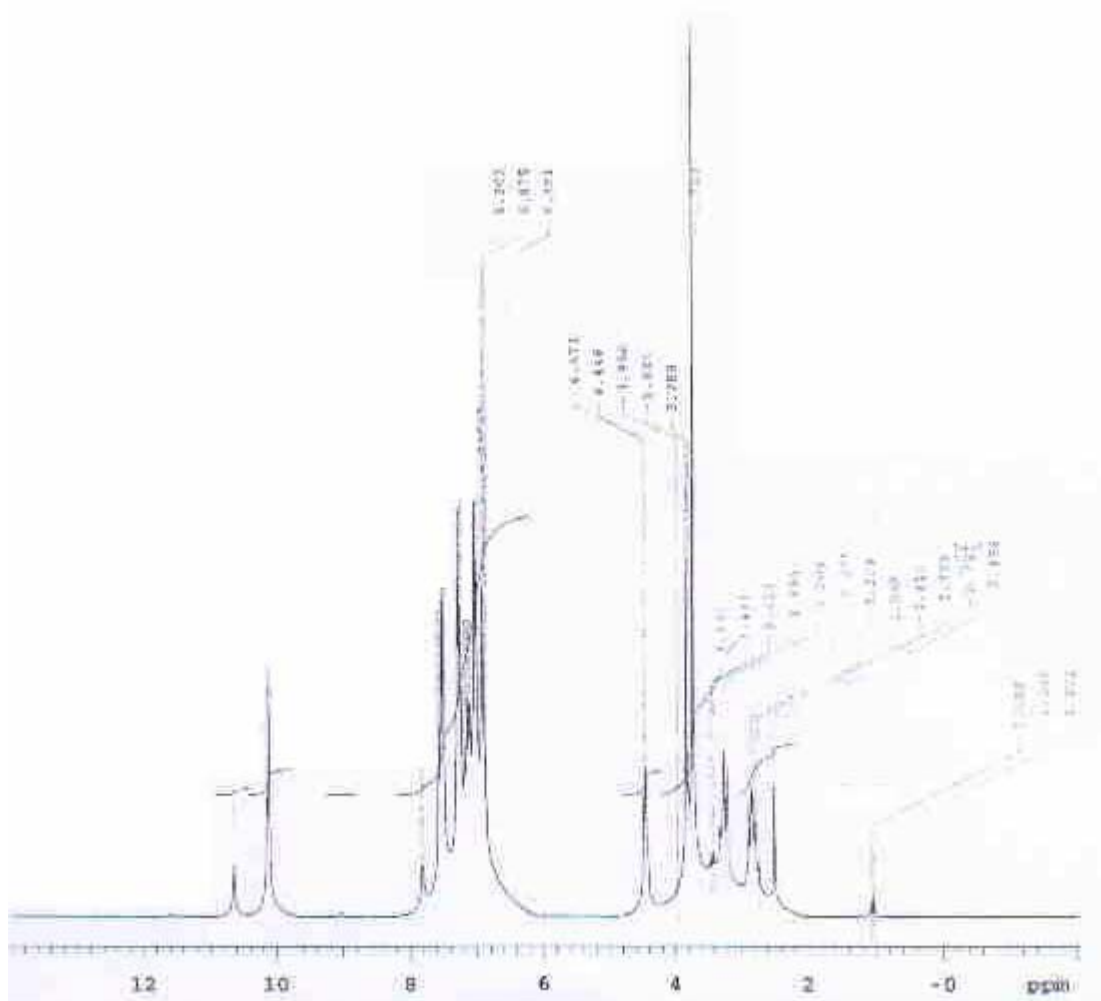


Fig.40 : Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 2c

