

**UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE HOUARI  
BOUMEDIENE (USTHB)**

**FACULTE DE CHIMIE**

**THESE**

Présentée à l'USTHB pour l'obtention du grade de :

**Docteur Es-Sciences**

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Mention : Chimie

Par

**Mohamed AMARI**

Intitulée :

**« Nouvelles approches synthétiques en série hétérocyclique :  
Accès à de nouvelles structures benzimidazoles, benzimidazolones,  
benzodiazépines, quinoxalinones, pipérazinones et oxazinones »**

Soutenue le 02 Mars 2003 devant la commission d'examen :

Mr. B.Y. MEKLATI,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Président
Mme. B. KOLLI,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Directeur de thèse
Mr. J.J. PERIE,	Professeur, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examineur
Mr. H. GUERMOUCHE,	Professeur, Université H.Boumediène USTHB	Examineur
Mr. H. ELKASHEF,	Professeur, Université d'Assiut, Egypte	Examineur
Mr. S. HACINI,	Professeur, Université Es-Sénia, Oran	Examineur
Mr. P. HOFFMANN,	Maître de Conférences, Université Paul Sabatier, Toulouse	Examineur

## REMERCIEMENTS

Les recherches qui font l'objet de ce mémoire ont été effectuées au laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté de Chimie de l'Université Houari Boumédiène dirigé par Madame le Professeur Bellara NEDJAR-KOLLI .

En cette occasion, je profite pour lui exprimer toute ma gratitude et en sachant que je ne saurais trop la remercier pour son aide permanente et ses précieux conseils d'une part et d'autre part pour la confiance qu'elle a placée en moi et l'ambiance conviviale qu'elle a su créer au sein du laboratoire malgré les conditions difficiles que traverse notre société en général.

J'exprime des remerciements respectueux à Monsieur B.Y.MEKLATI, Professeur à l'Université Houari Boumédiène et Directeur du Centre de Recherche de Physico-Chimie (CRAPC), qui m'a fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Je suis très heureux de témoigner ma gratitude à Monsieur J.J.PÉRIÉ, Professeur à l'Université Paul Sabatier Toulouse, d'une part pour avoir accepté de juger ce travail et d'autre part pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et facilité le travail par son soutien scientifique, matériel et moral.

J'exprime mes profonds remerciements à Messieurs les Professeurs M.H.GUERMOUCHE (USTHB), H.El-Kashef ( Université d' Assiut, Egypte), S.HACINI (Université Es-sénia, Oran) et Pascal HOFFMANN, Maître de Conférences (Université Paul Sabatier de Toulouse), pour l'honneur qu'ils me font en acceptant de juger ce travail.

Mes remerciements vont également à Monsieur le Professeur A. ROBERT de l'Université de Rennes I qui m'a accueilli dans son laboratoire et beaucoup aidé.

Il m'est agréable, en cette occasion, d'adresser mes remerciements les plus vifs pour leur soutien et amitié à Mokhtar, Angélique, Laurent, Rémi, Lamouri, Samia, les membres du laboratoire du Professeur J.J.Périé et Phillip Legrel de l'Université Rennes I.

Je ne saurais omettre tous mes collègues du laboratoire pour leur collaboration fructueuse et pour l'atmosphère amicale qu'ils ont su créer et entretenir au sein de notre équipe.

Je dédie enfin ce travail à ma femme F.Zohra qui m'a soutenu et encouragé, à mes parents, à mes trois enfants Maïssa, Lina et Aïmen ainsi qu'à toute ma famille.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION GENERALE</b> .....	1
<b>CHAPITRE I</b>	
I - Introduction.....	2
I.1 – Mise au point bibliographique sur les lactones.....	2
I.2 – Réaction de la dihydropyrone <b>1</b> avec les diamines.....	4
I.2.1 - Rappel bibliographique.....	4
I.2.2 - Résultats et discussion.....	7
I.2.2.1 - R.M.N du proton.....	7
I.2.2.2 - R.M.N. du carbone 13.....	8
I.2.3 – Mécanisme et Réactivité.....	8
I.3 - Synthèse d'énaminones à partir de l'acide tétronique.....	9
I.3.1 – Caractérisation des énamines <b>4</b> .....	10
I.3.2 – R.M.N. du proton.....	10
I.3.3 – R.M.N. du carbone 13.....	10
I.4 – Action des diamines sur le produit d'hydrogénation en C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub> du DHA.....	10
I.4.1 – Hydrogénation de l'acide déhydroacétique.....	10
I.4.2 – Etude spectroscopique de <b>6</b> .....	12
I.4.2.1 – R.M.N. H <sup>1</sup> .....	12
I.4.2.2 – R.M.N. du carbone 13.....	13
I.4.2.3 – Etude spectroscopique de masse.....	13
I.4.3 – Réaction de réduction de l'acétyle en position 3 de la 2-pyrone <b>7</b> .....	14
I.4.3.1 – R.M.N. H <sup>1</sup> .....	15
I.4.3.2 – R.M.N. du carbone 13.....	15
I.4.3.3 – Etude spectrométrique de masse.....	15
I.5 – Action de l'orthophénylènediamine substitué sur <b>6</b> .....	16
I.5.1 – Etude spectroscopique RMN H <sup>1</sup> .....	17
I.5.2 – R.M.N. C <sup>13</sup> .....	17
I.5.3 – Spectroscopie Infra-rouge.....	18
I.5.4 – Conclusion.....	18
I.6 – Synthèse des structures de type 1,5-benzodiazepine.....	18
I.6.1 – Obtention des pyranobenzodiazepines.....	20
I.6.2 – Synthèse des furanobenzodiazepines à partir de l'acide tétronique.....	21
I.6.2.1 – R.M.N. H <sup>1</sup> .....	21
I.6.2.2 – R.M.N. du carbone 13.....	22
I.6.2.3 – Etude spectrométrique de masse.....	22
I.7 – Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazepines à partir du D.H.A.....	24
I.7.1 - Hétérocyclisation du composé <b>12</b> .....	25
I.7.2 - Analyse spectroscopique I.R.....	25
I.7.3 - R.M.N. H <sup>1</sup> .....	25
I.7.4 - R.M.N. C <sup>13</sup> .....	26
I.8 – Obtention de la structure pyrano-1,5-benzodiazepine à partir de <b>8</b> .....	27
I.8.1 – Synthèse stéréospécifique des pyranobenzodiazépine.....	28
I.8.2 – Spectroscopie I.R.....	28
I.8.3 – Spectroscopie RMN H <sup>1</sup> .....	29
Conclusion.....	30

Bibliographie.....	31
Partie Expérimentale.....	33

## CHAPITRE II

II.1 - BENZIMIDAZOLES.....	42
II.1.1 – Aperçu bibliographique.....	42
II.1.2 – Résultats.....	45
II.1.3 – Analyse Spectroscopique.....	46
II.1.3.1 - R.M.N du proton.....	46
II.1.3.2 – R.M.N. du carbone 13.....	47
II.1.3.3 –Spectrométrie de masse.....	47
II.1.3.4 – Résultats de l'étude par R.X.....	49
II.1.4 – Discussion.....	49
II.2 – BENZIMIDAZOLONES.....	52
II.2.1 – Aperçu bibliographique.....	52
II.2.2 – Résultats.....	54
II.2.3 – Analyse Spectroscopique.....	55
II.2.3.1 - R.M.N du proton.....	55
II.2.3.2 – R.M.N. du carbone 13.....	56
II.2.3.3 –Etude en spectrométrie de masse.....	57
II.2.3.4 – Analyse élémentaire.....	59
II.2.4 – Discussion.....	60
Bibliographie.....	62
Partie Expérimentale.....	64

## CHAPITRE III

III.1 - QUINOXALINONES.....	70
III.1.1 – Introduction.....	70
III.1.2 – Aperçu bibliographique.....	70
III.1.3 – Synthèse des quinoxalinones.....	73
III.1.4 – Résultats.....	74
III.1.5 – Caractérisation spectroscopique des dérivés de type <b>21</b> .....	74
III.1.5.1 - R.M.N du proton.....	74
III.1.5.2 – R.M.N. du carbone 13.....	76
III.1.5.3 –Spectrométrie de masse.....	77
III.1.5.4 – Analyse élémentaire.....	78
III.1.6 – Discussion.....	78
III.2 – PIPERAZINONES.....	82
III.2.1 – Introduction.....	82
III.2.2 – Rappels bibliographiques.....	82
III.2.3 – Synthèse des pipérazinones.....	85
III.2.4 – Résultats.....	85

III.2.5 – Caractérisation spectroscopique des dérivés de type <b>22</b> .....	86
III.2.5.1 - R.M.N du proton.....	86
III.2.5.2 - R.M.N. du carbone 13.....	87
III.2.5.3 - Analyse centésimale.....	88
III.2.5.4 - Spectrométrie de masse.....	88
III.2.6 – Discussion.....	89
III.3 – Action des aminophenols sur les maleimides.....	92
III.3.1 – R.M.N. du proton.....	92
III.3.2 – R.M.N. du carbone 13.....	93
III.3.3 – Spectroscopie Infra-rouge.....	94
III.3.4 – Spectrométrie de masse.....	94
Conclusion.....	95
Bibliographie.....	96
Partie Expérimentale.....	97

## CHAPITRE IV

IV – PYRANOOXAZIN-2-ONE.....	102
IV.1 – Introduction.....	102
IV.2 – Aperçu bibliographique.....	102
IV.3 – Synthèse de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-(alkylethanimidoyle)-2H-2-pyranone.....	104
IV.3.1 – Résultats.....	105
IV.3.2 – Caractérisation spectroscopique des dérivés de type <b>24</b> .....	105
IV.3.2.1 - R.M.N du proton.....	105
IV.3.2.2 – R.M.N. du carbone 13.....	107
IV.3.2.3 – Spectroscopie Infra-rouge.....	107
IV.4 – Synthèse de Oxazinones.....	108
IV.4.1 – Résultats.....	108
IV.4.1.1 - R.M.N du proton.....	108
IV.4.1.2 - R.M.N. du carbone 13.....	109
IV.4.1.3 - Spectrométrie de masse.....	110
IV.4.2 – Discussion.....	112
Conclusion.....	115
Bibliographie.....	116
Partie Expérimentale.....	117
CONCLUSION.....	121

## I. Introduction

Dans cette partie nous nous sommes intéressés à la synthèse des structures 1,5-benzodiazépines au départ de quatre lactones différentes : l'acide tétronique, la 5,6-dihydropyrone, l'acide déhydroacétique et son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

Il a été montré dans notre laboratoire que la 5,6-dihydropyrone dérivé de l'acide déhydroacétique, après formation d'intermédiaire énamine, conduit selon une réaction de Mannich aux structures pyranobenzodiazépines avec de bons rendements.

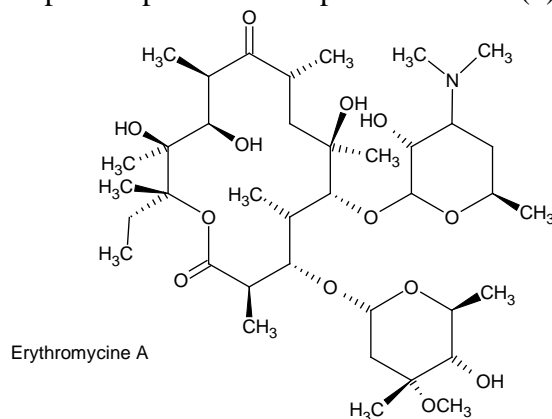
Afin de compléter cette étude, il nous a paru intéressant d'étendre cette synthèse à partir de phénylènediamines substituées et de l'appliquer à d'autres lactones, en particulier l'acide tétronique. Nous développerons ensuite les conditions d'hétérocyclisation, l'analyse des intermédiaires réactionnels obtenus par réaction des phénylènediamines avec l'acide déhydroacétique (DHA) et son homologue hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, selon deux procédés différents.

Nous en dégagerons ensuite quelques conclusions en termes de réactivité.

### I.1 / Mise au point bibliographique sur les lactones.

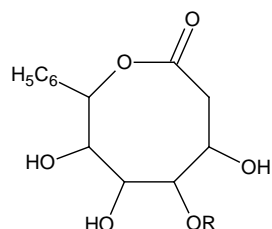
Les lactones sont des composés naturels polymorphes d'une extrême diversité et également d'une grande complexité. Suivant la taille du cycle lactone, on distingue trois classes qui sont les grandes ou macrocycliques (plus de 11 chaînons), les moyennes (de 8 à 11 chaînons) et les petites lactones de taille inférieure à 8 chaînons.

L'erythromycine A (1) est un exemple illustratif de lactone macrocyclique. Appartenant à la famille des polyethers ionophores, c'est une molécule de 14 chaînons ayant 10 carbones asymétriques sur le cycle lactone. Molécule couramment utilisée en médecine humaine, c'est un antibiotique inhibiteur de la biosynthèse protéique agissant au niveau ribosomique (2). Sa synthèse totale a été réalisée pour la première fois par Woodward (3).



La cytovaricine, autre lactone macrocyclique plus complexe comporte 21 carbones asymétriques. C'est aussi un antibiotique isolé en 1981 d'un champignon (4) et dont la synthèse totale a été réalisée par Evans (5).

La classe des lactones de taille moyenne est aussi abondamment fournie. Elle prend une importance considérable en chimie organique depuis l'isolement et la caractérisation de lactones biologiquement actives. Un certain nombre de revues a été publié sur ce sujet (6). Deux lactones à huit chaînons (Gonioheptolides A et B) ont été isolées de *Goniothalamus giganteus* (Annonaceae) et montrent une activité anticancéreuse (7).



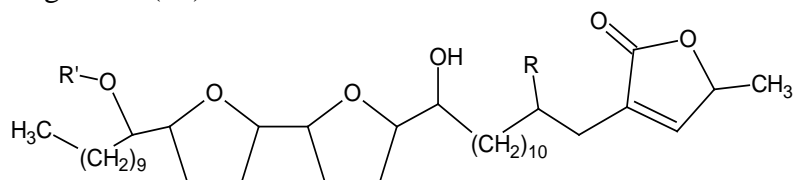
Gonioheptolide A (R = Me)

Gonioheptolide B (R = Et)

Ces dernières années la botcinolide, isolée de framboises de Géorgie, montre des propriétés herbicides (8).

Les lactones de taille moyenne seraient les plus difficiles à synthétiser. La réaction de cyclisation serait défavorisée par des facteurs entropiques (9) (les longues chaînes possèdent une grande mobilité). G. Rousseau a réalisé une étude détaillée de la synthèse de ces composés (10) et il en a synthétisé certains par iodolactonisation (10b).

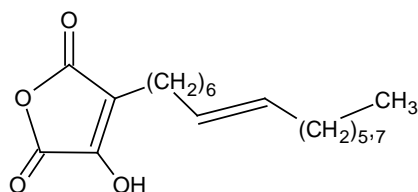
Les petites lactones, plus proches de nos préoccupations ont aussi révélé des activités biologiques intéressantes. Les buténolides lactones insaturées à cinq chaînons (11) sont des exemples assez représentatifs. Nous citerons l'Uvaricine et la Ballatacine. Ce sont des agents antitumoraux extraits des plantes appartenant à la famille des Annonaceae. On dénombre plus de trente molécules apparentées que l'on regroupe sous l'appellation d'Annaceous Acétogénines (12).



R = OH, R' = H. Ballatacine

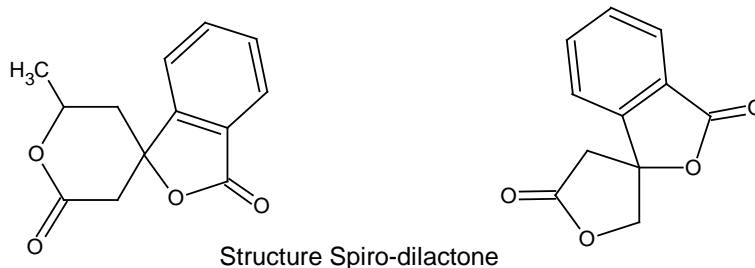
R = H, R' = Ac. Uvaricine

De même, le 2-alkenyl-3-hydroxy-2,4-diène-4-olide, extrait de plante ombellifère *Lomatium dissectum*, est une molécule possédant une activité antimicrobienne (13).



Une revue sur la synthèse, la relation structure-réactivité et l'activité biologique a été consacrée aux  $\alpha$ -pyrones et coumarines (14). On relève que certaines  $\alpha$ -pyrones, lactones insaturées à six chaînons, ont une activité fongicide, une action sur le muscle cardiaque ou sont des motifs intégrés dans les stéroïdes tels que le Scyllaren A et la Bufatollin (14).

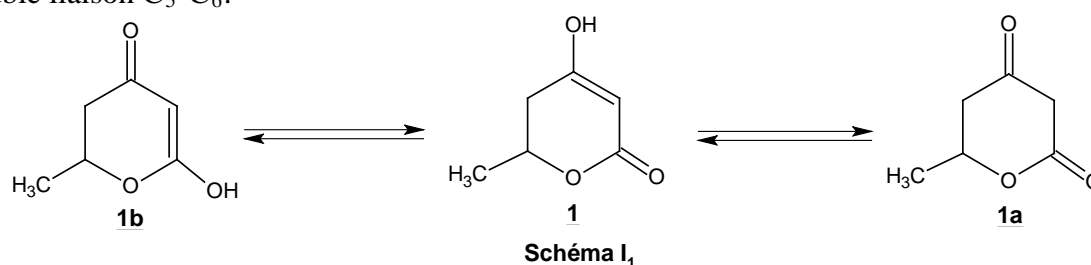
Très récemment, Wei Zhang (15) a obtenu de nouvelles structures spiro-lactone-lactame par condensation de l'acide tétronique sur la 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.



Structure Spiro-dilactone

Ce survol bibliographique permet de centrer l'intérêt porté aux  $\alpha$ -pyrones, composés de départ de nombreuses synthèses dans notre laboratoire.

De même, nous avons choisi l'acide tétronique comme molécule de départ, afin d'élargir notre voie de synthèse et de comparer la réactivité de différents types de lactones. Ces composés sont particulièrement intéressants comme synthons ou motifs intervenant dans la structure de molécules d'intérêt biologique. La synthèse de la 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone est obtenue, soit par lactonisation de composés  $\alpha$ -cétoester, soit par désacétylation de l'acide déhydroacétique (DHA), suivie d'hydrogénation catalytique. Les travaux de A.I. Scott et al (16) d'une part et A. Ceruti, P. Annstadi (17) d'autre part ont constitué une référence de base pour le choix des meilleurs paramètres de la saturation de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.



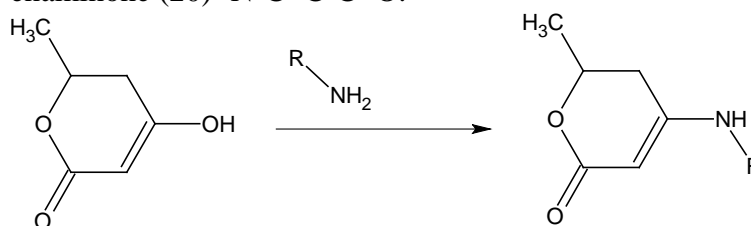
Une étude quantique de type semi-empirique (18) a montré que la forme dione **1a** est la plus stable parmi les trois formes en phase gazeuse. Par contre, en solution les interactions soluté-solvant et soluté-soluté favorisent la forme énolique de **1** par création de liaisons hydrogène, celles-ci compensant partiellement le coût entropique.

Notons que les mêmes calculs montrent que dans **1** les atomes C<sub>2</sub> et C<sub>4</sub> sont fortement chargés positivement dans les solvants hydroxylés et peuvent donc être le siège d'attaque nucléophile, le sommet 4 étant le plus favorisé.

Par contre, la 2-pyrone hydrogénée en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> et portant un acétyle en position 3 obtenue par hydrogénation catalytique de l'acide déhydroacétique (19) est moins favorable aux attaques nucléophiles en position 4.

## I.2 / Réaction de la dihydropyrone **1** avec les diamines.

L'action des diamines aromatiques sur la dihydropyrone **1**, conduit à des composés possédant le système énamine (20) -N=C=C=O.



### I.2.1 / Rappel bibliographique

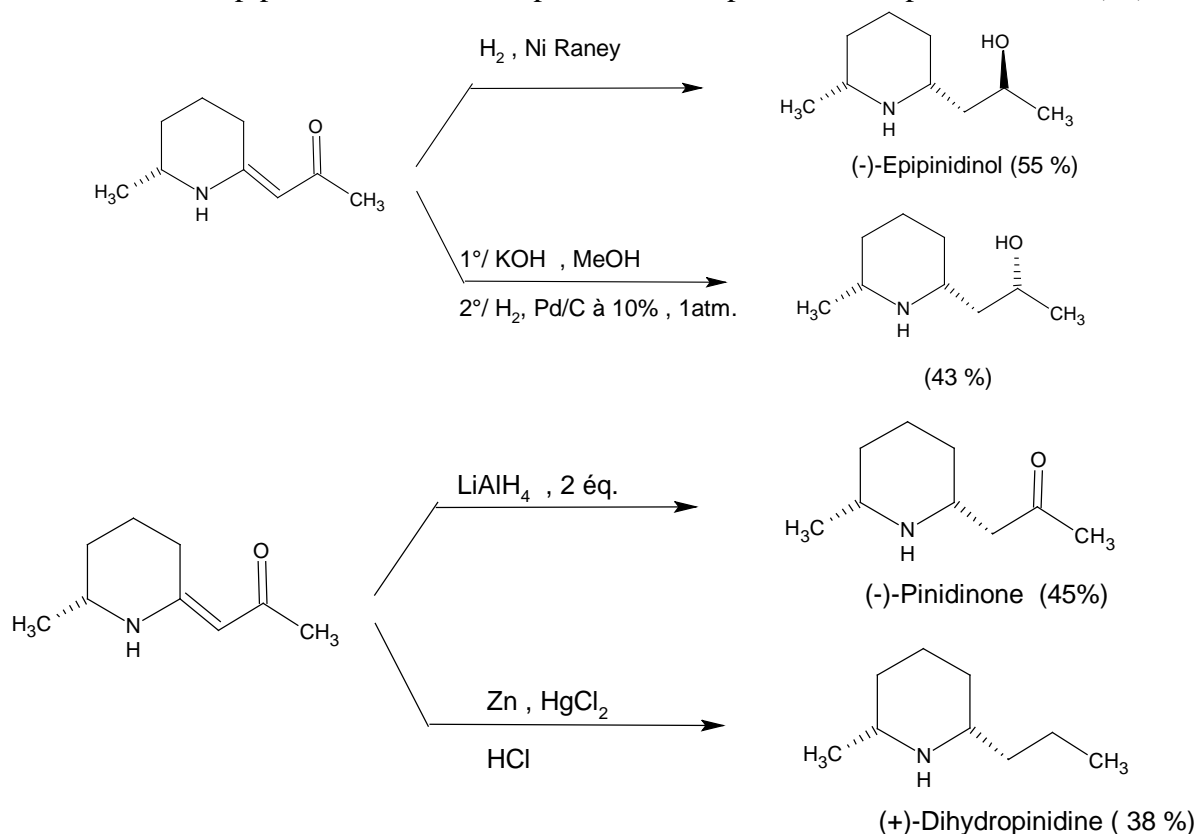
Ces dérivés, qui servent généralement de synthons, présentent simultanément des propriétés nucléophile de l'énamine et électrophile de l'énone (20).

En général, ces composés sont obtenus par action d'amines primaires ou secondaires sur des molécules 1,3-dicarbonylés en milieu azéotropique, permettant l'élimination de l'eau formée (21-22).

Très récemment, la synthèse d'énaminones en solution aqueuse a été mentionnée (23). Elle simplifie les conditions opératoires tout en conduisant à des produits purs avec de bons rendements et sans catalyse acide.

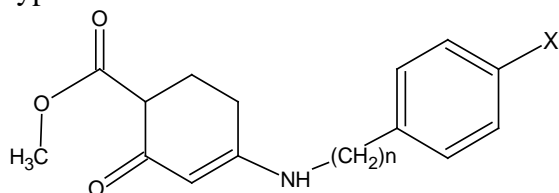
Les énaminones sont connues comme des pro-drogues potentielles du fait qu'elles peuvent libérer des amines primaires biologiquement actives (24).

D'ailleurs, une étude de réduction diastéréosélective d'énaminone cyclique a été réalisée, aboutissant à des pipéridines substituées présentes dans plusieurs composés naturels (25).



Généralement les énaminones secondaires ont une activité anticonvulsive ; Scott et al ont identifié quelques relations entre la structure et l'activité biologique (26) :

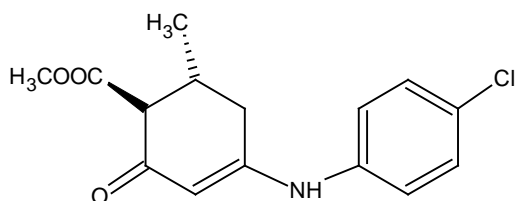
i \- le groupe amine secondaire doit être séparé du noyau aromatique au plus par deux unités méthylène de type :



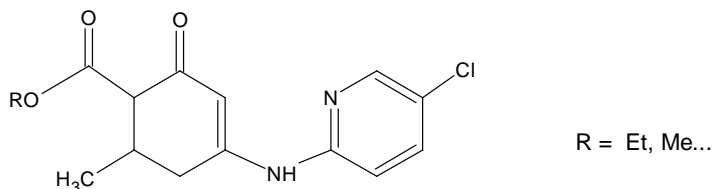
ii \- la présence d'un groupe carbométhoxy augmente l'activité biologique

iii \- l'énaminone cyclique est généralement plus active.

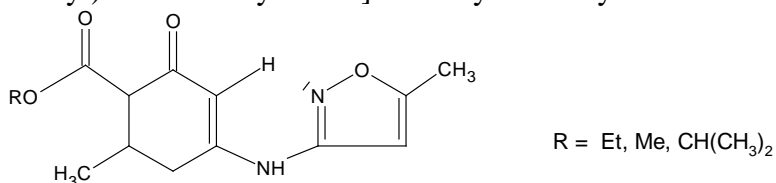
Il a été décrit, dernièrement, dans la série d'énaminones, que le dérivé 4-carbométhoxy-5-méthylcyclohexane-1,3-dione, nommé D.M.5, présente une grande activité dans le traitement de l'épilepsie (6).



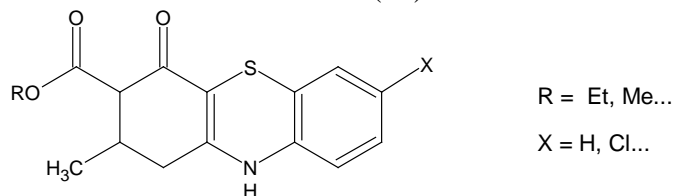
Ce dérivé était précédemment connu comme un anticonvulsif autant que l'alkyl 4-(5'-chloro-2'-pyridinyl) amino-6-méthyl-2-oxocyclohex-3-énoate



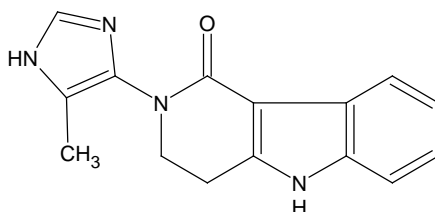
et l'alkyl 4-[(5'-méthyl)-3'-isoxazolylamino]-6-méthyl-2-oxocyclohex-3-énoate (26-28).



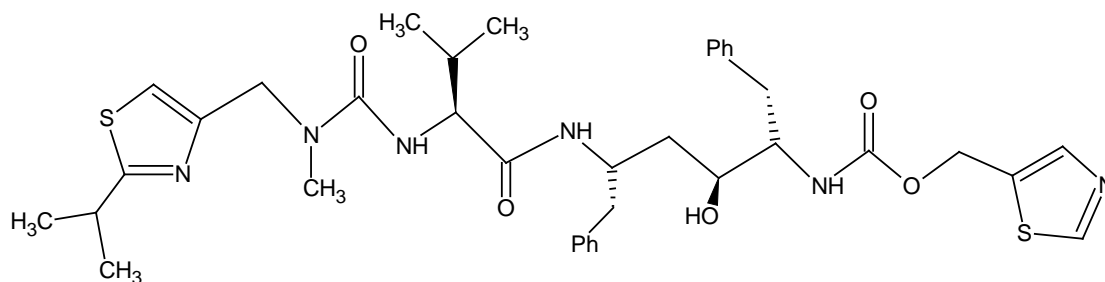
En se basant sur la relation structure-fonction de ces derniers composés (figure ci-dessus) qui forment un système tricyclique par l'établissement d'une liaison hydrogène entre l'hétéroatome et l'hydrogène éthylénique (26-28), il a été possible d'aboutir à des énamines cycliques possédant une activité anticonvulsive (29).



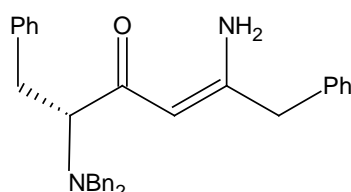
Il est décrit dans la littérature que les énamines cycliques possèdent une activité pharmacologique variée, comme fongicide, antipsychotique ou anti-protazoaire (30). L'antimicrobien, Alosetron, possède un système énamine cyclique, qui lui confère un rôle important dans le blocage des transformations métaboliques (31).



Le Ritonavir (Norvir) est un inhibiteur H.I.V.1 protéase, approuvé récemment dans le traitement des infections H.I.V. (32).



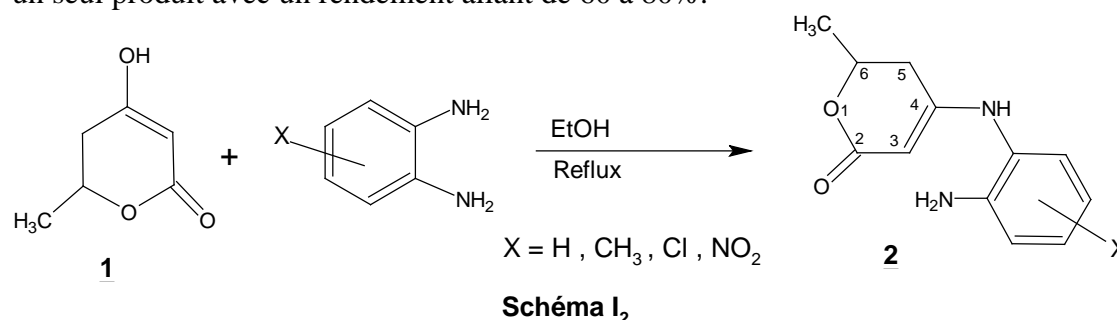
La rétrosynthèse de ce dernier a abouti à l'énaminone ci-dessous (33), ce qui dénote l'intérêt porté à la structure énamino cyclique ou linéaire.



### I.2.2 / Résultats et discussion

Par analogie avec la réaction des dihydropyrones **1** en présence d'amines primaires et secondaires en général (34), nous avons opposé la dihydropyrone **1** à des diamines aromatiques primaires différemment substituées.

Dans les conditions opératoires choisies pour chacune des amines étudiées, nous avons isolé un seul produit avec un rendement allant de 60 à 80%.



### Caractérisation spectroscopique des énaminoes **2**

#### I.2.2.1 / R.M.N. du proton.

Nous prendrons comme point de départ le fait que les composés étudiés ont tous le même squelette de base. Ceci se traduit par des signaux communs, dans tous les spectres, ayant même allure et dus principalement aux hydrogènes du méthyle en 6, du méthylène en 5 et à l'hydrogène en 6. Ce dernier couplé avec le CH<sub>3</sub> en 6 et le CH<sub>2</sub> en 5 donne lieu dans tous les cas à un multiplet à 4.30-4.64 ppm.

Nous remarquons également dans les régions 1.21-1.51 ppm un doublet (J = 6 Hz) attribuable aux protons du CH<sub>3</sub> en 6. Le couplage des deux protons du CH<sub>2</sub> en 5 avec l'hydrogène du carbone asymétrique 6 donne un signal sous forme de multiplet dans la région 2.37-2.72 ppm.

Les autres raies correspondent aux protons restants de la molécule ; leur nombre ainsi que leur position, dépendent de la nature du groupement X porté par le noyau benzénique.

Les déplacements chimiques  $\delta$ (ppm) des protons dans les différents composés sont résumés comme suit (Tableau I<sub>1</sub>) :

**Tableau I<sub>1</sub>**: Déplacements chimiques du proton dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz des dérivés **2**.

Composés	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H arom.	H (NH)	H (NH <sub>2</sub> )	H (X=CH <sub>3</sub> )
<b>2a</b> (X=H)	4.31	2.49-2.54	4.36-4.49	1.33	6.53-7.05	8.19	4.92	/
<b>2b</b> (X=CH <sub>3</sub> )	4.27	2.16-2.19	4.34-4.50	1.32	6.37-6.82	8.21	4.90	2.51
<b>2c</b> (X=Cl)	4.26	2.43-2.53	4.38-4.47	1.32	6.53-6.97	8.30	5.28	/
<b>2d</b> (X=NO <sub>2</sub> )	4.26	2.44-2.61	4.43-4.52	1.34	6.80-7.97	8.44	6.60	/

Cette étude systématique du proton montre l'homogénéité structurale de toute la série. L'examen des déplacements chimiques  $\delta_H$  des différents protons montre que les  $\delta_H$  du proton en  $\alpha$  de l'azote et du proton de l'azote énamine se trouvent sensiblement dans le même domaine quelque soit la nature du substituant.

### I.2.2.2 / R.M.N. du carbone 13.

Afin de faciliter l'interprétation des spectres et la mesure des déplacements chimiques avec précision de chaque carbone, nous avons utilisés la méthode d'Echo de spin modulé J. Cette dernière sert à différencier les signaux des carbones primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires.

Nous reportons sur le tableau I<sub>2</sub> les déplacements chimiques  $\delta_H$  (ppm) des différents carbones de la structure **2**.

**Tableau I<sub>2</sub>** : Déplacements chimiques du carbone dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz (ppm).

Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>7'</sub>
<b>2a</b>	167.19	82.04	159.06	33.57	70.95	20.44	144	122	116	127	127	116	
<b>2b</b>	167.35	81.86	159.30	33.57	70.89	20.43	144	120	116	137	127	117	20.89
<b>2c</b>	167.22	82.56	158.94	33.49	70.96	20.40	147	121	114	115	131	129	
<b>2d</b>	167.55	83.77	159.27	34.09	71.56	20.90	152	121	114	125	136	126	

L'exploitation de ces résultats, nous permet de comparer les déplacements chimiques de C<sub>3</sub> dans les quatre dérivés étudiés.

On voit clairement, en passant de **2b** (X= CH<sub>3</sub>) pour lequel  $\delta_{C_3} = 81.876$  ppm à **2d** (X = NO<sub>2</sub>),  $\delta_{C_3} = 83.77$ , que le déblindage de l'atome C<sub>3</sub> est fonction de la nature de X.

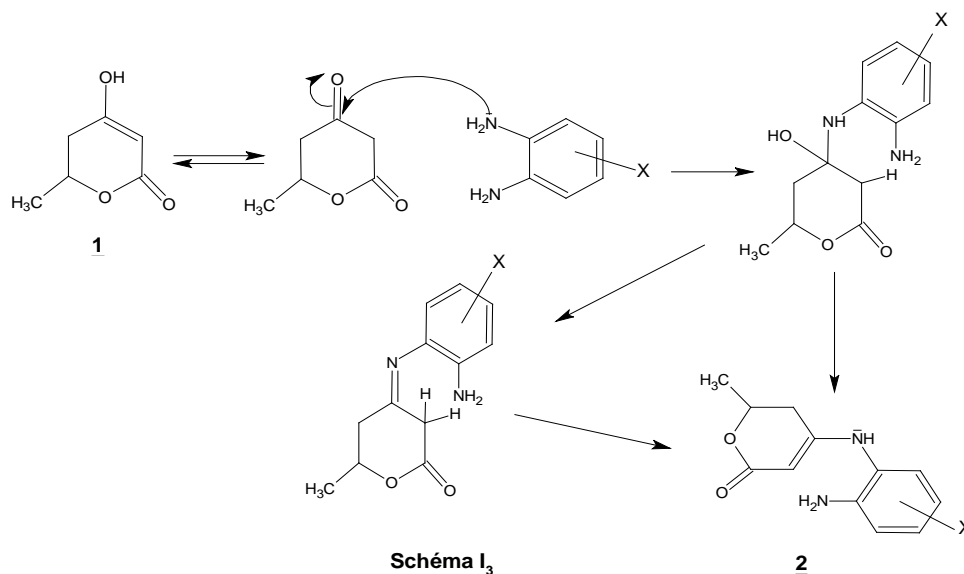
Lorsque X = NO<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> est vraisemblablement peu nucléophile. Ce qui explique le ralentissement des réactions d'hétérocyclisation de ce dérivé.

### I.2.3 / Mécanisme et Réactivité.

La structure des produits obtenus, tous de type **2** quelques soit X donneur ou attracteur d'électron montre qu'un seul groupement amino réagit.

Comme indiqué précédemment, le carbone en position 4 est plus électrophile que celui de la position 2 (carbone du carbonyle de la fonction ester est moins réactif), la réaction ayant bien entendu lieu sous la forme cétonique, même si celle-ci est minoritaire dans l'éthanol, solvant utilisé.

Le schéma réactionnel est le suivant :



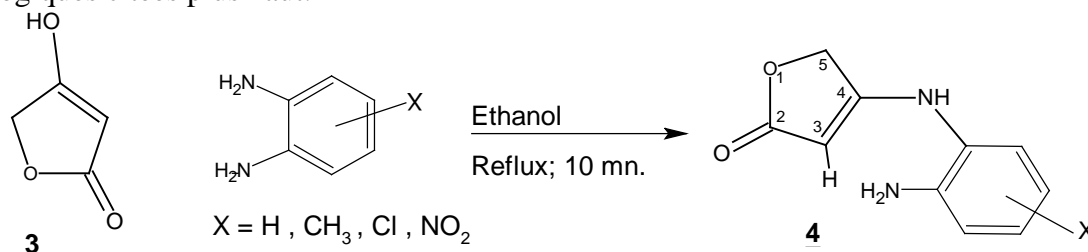
Le produit **2** isolé correspond à la structure donnant lieu à la conjugaison la plus étendue, celle-ci étant plus réduite dans l'imine qui résulte de la déshydratation classique de la carbinolamine intermédiaire.

Aucune réaction ultérieure du composé **2** n'est observée bien que le groupement amino libre puisse à priori réagir sur l'un des deux sites électrophiles 2 et 4 : il est vraisemblablement pensable que les contraintes géométriques sont trop grandes pour qu'une telle réaction soit observée.

En ce qui concerne la position du groupement X dans les composés de type **2**, celle-ci doit dépendre de la nature de ce groupement X donneur ou attracteur d'électrons, cet effet déterminant le pouvoir nucléophile de l'atome d'azote donnant lieu à attaque. Ainsi un X donneur d'électrons doit être positionné en position para du  $\text{-NH-C=C-C=O}$  dans le produit, un X attracteur est en position méta. Cette remarque reste à appuyer par une analyse radiocristallographique RX.

### I.3 / Synthèse d'énaminones à partir de l'acide tétronique.

Dans le but d'élargir cette série d'énaminones, nous avons étudié la réaction de condensation des diamines aromatiques différemment substituées sur l'acide tétronique. Ce dérivé commercial est choisi pour son analogie structurale avec **1** et pour ses propriétés biologiques citées plus haut.



Dans les mêmes conditions opératoires, nous pouvons dire que l'acide tétronique est plus réactif que la 5,6-dihydro-2-pyrone **1** ; et de la même manière, nous avons isolé un seul produit, dans chaque cas, avec un rendement variant entre 80 et 90%.

### I.3.1 / Caractérisation des énaminones **4**.

#### I.3.2 / R.M.N. du proton.

Nous remarquons dans tous les spectres des composés **4**, la présence de signaux similaires dus principalement aux atomes d'hydrogène du méthylène en 5 et à l'hydrogène éthylénique en 3.

Les déplacements chimiques des différents protons sont consignés dans le tableau suivant :

**Tableau I<sub>3</sub>** : Déplacements chimiques du proton dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200MHz.

Composés	H <sub>3</sub>	H <sub>5</sub>	H (NH <sub>2</sub> )	H arom.	H (NH)	H (X=CH <sub>3</sub> )
<b>4a</b> (X=H)	4.55	4.81	5.01	6.54-7.07	8.71	/
<b>4b</b> (X=CH <sub>3</sub> )	4.51	4.4.79	4.93	6.38-6.94	8.60	2.18
<b>4c</b> (X=Cl)	4.58	4.81	5.26	6.54-7.06	8.69	/
<b>4d</b> (X=NO <sub>2</sub> )	4.64	4.88	6.62	6.70-7.98	8.96	/

On note, cependant une légère variation des  $\delta_{H_3}$  en fonction du substituant X, relativement au  $\delta_{H_3}$  dans les énaminones **2**.

On observe pour cet hydrogène une augmentation de son déplacement chimique de 4.51 ppm à 4.64 ppm, lorsque le substituant passe du donneur CH<sub>3</sub> au groupement attracteur NO<sub>2</sub>.

#### I.3.3 / R.M.N. du carbone **13**.

Nous avons utilisés la méthode d'Echo de spin modulé J.

Sur la base des données R.M.N.<sup>13</sup>C, nous résumons les déplacements chimiques des carbones dans les différents composés comme suit :

**Tableau I<sub>4</sub>** : Déplacements chimiques du carbone dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz (ppm).

Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>1'</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>7'</sub>
<b>4a</b>	174.76	81.04	166.55	67.35	142	/	116	126	124	115	
<b>4b</b>	174.81	80.71	166.93	67.29	142	122	117	136	124	116	20.74
<b>4c</b>	174.69	81.55	166.44	67.37	144	123	115	126	130	114	
<b>4d</b>	174.49	82.41	166.46	67.41	150	121	114	121	136	124	

L'identification de tous les pics permet de confirmer les structures proposées.

Nous remarquons que le déblindage de C<sub>3</sub>, en passant de **4b** (X = CH<sub>3</sub>) au **4d** (X = NO<sub>2</sub>), est du même ordre de grandeur que pour les dérivés **2**.

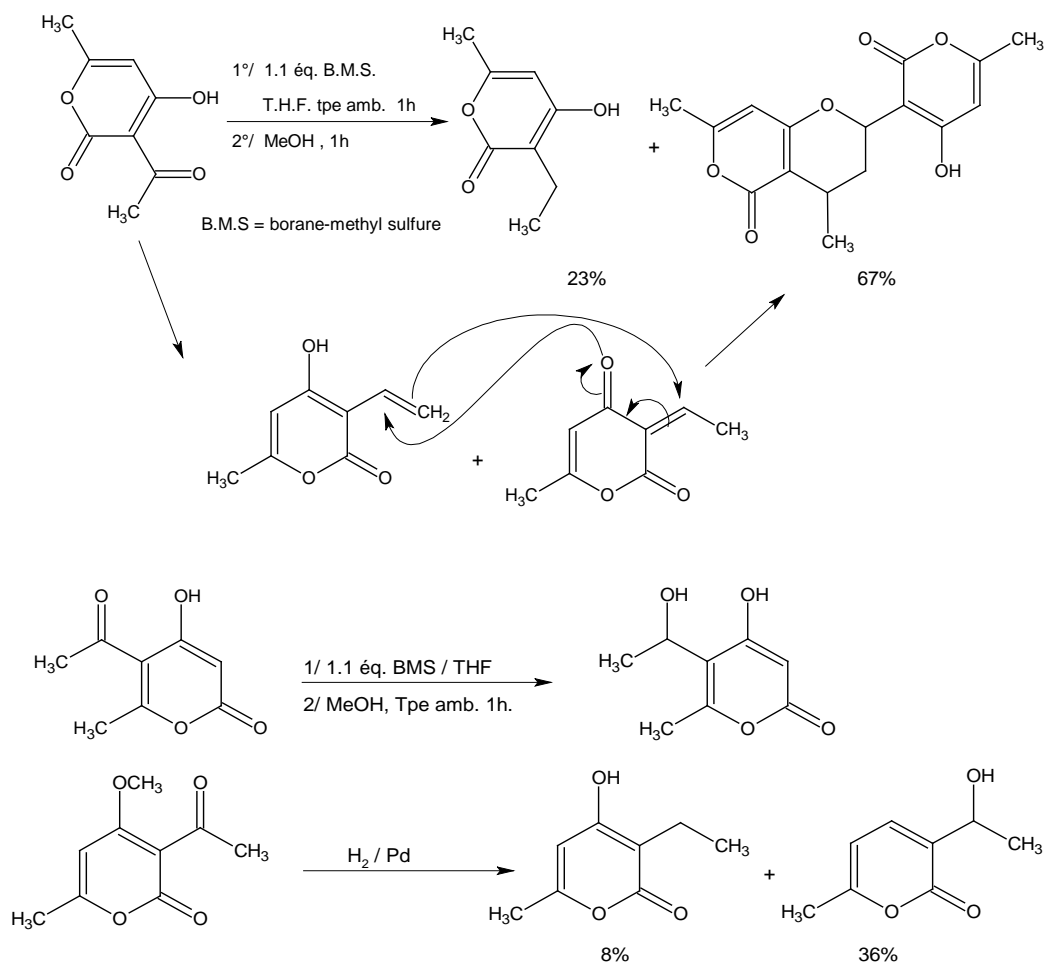
### I.4 / Action des diamines sur le produit d'hydrogénation en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> du DHA.

En complément aux réactions faites sur la dihydropyrrone **1** et l'acide tétronique **3**, nous avons cherché à développer des réactions équivalentes à partir de la forme réduite de l'acide déhydroacétique (DHA). Notre objectif était de mettre en évidence une éventuelle réaction d'hétérocyclisation.

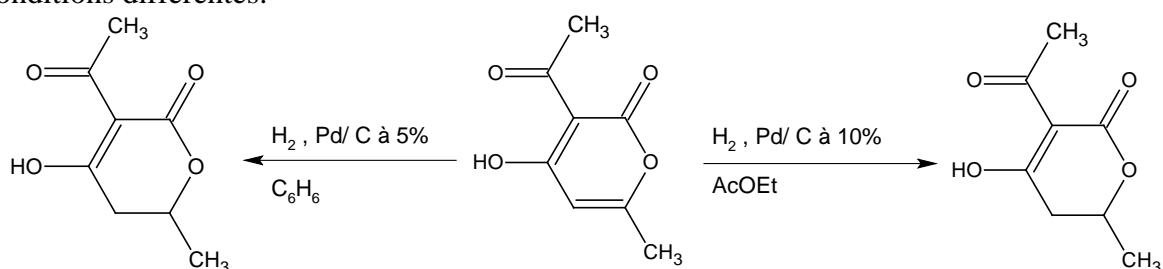
#### I.4.1 / Hydrogénation de l'acide déhydroacétique

Différentes conditions opératoires ont été employées pour étudier l'hydrogénation de l'acide déhydroacétique (17,35-36). Les auteurs obtiennent selon le cas, soit le composé mono- hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> soit le mélange des dérivés monohydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> et le dihydrogéné par réduction de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> et du carbonyle de l'acétyle en position

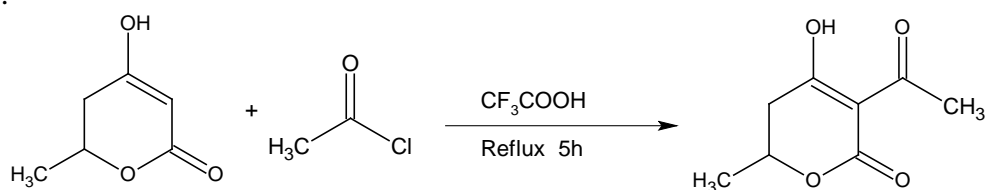
3. D'autre part une étude plus récente (37), d'hydrogénation du DHA et ses dérivés a permis d'accéder à des structures  $\alpha$ -pyrones carbinol et  $\alpha$ -pyrones condensés.



Certains auteurs (38-39) obtiennent l'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> dans des conditions différentes.

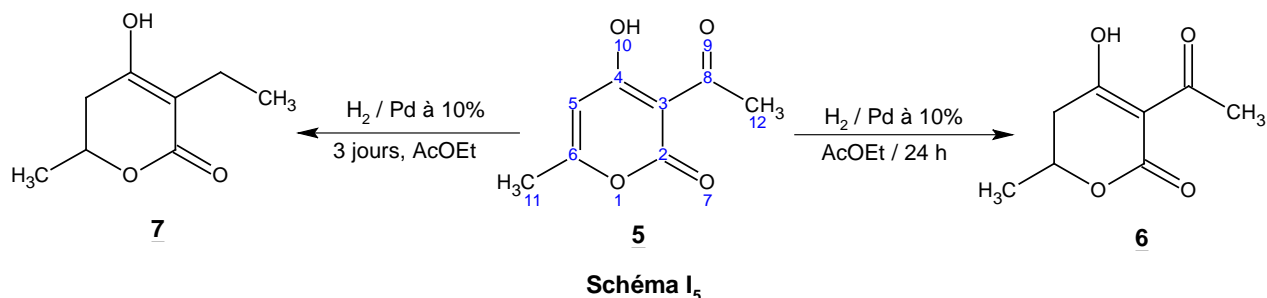


Récemment, l'acide déhydroacétique hydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> a été obtenu avec un bon rendement (82%), par acétylation directe de la 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one (40).



Nous avons repris ces techniques d'hydrogénation et avons constaté que les résultats décrits n'étaient pas reproductibles.

Afin de définir les limites de réduction de la seule double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, nous avons réalisé, à température ambiante, de nombreux essais qui nous ont permis de constater que le produit **6** était obtenu de façon spécifique et avec un bon rendement après 24 heures sous une pression d'hydrogène de 6 bars. Ce produit subit à son tour la réduction de l'acétyle en 3 pour se transformer de façon quantitative en dérivé **7** après 3 jours de réduction dans les mêmes conditions.

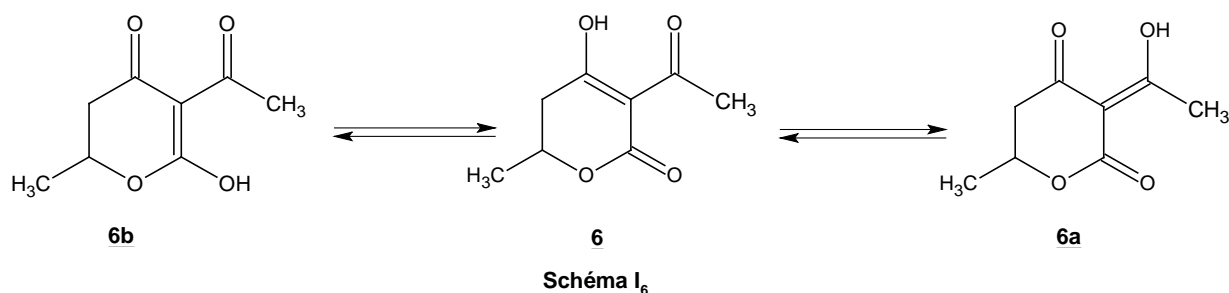


#### I.4.2 / Etude spectroscopique de **6**.

##### I.4.2.1 / RMN <sup>1</sup>H.

Le spectre de R.M.N. H<sup>1</sup> dans CDCl<sub>3</sub> à 200 MHz montre particulièrement le dédoublement à 1.47 ppm attribué au CH<sub>3</sub> en 6, l'apparition de deux multiplets à 2.65 ppm pour l'un et à 4.55 ppm pour l'autre attribuables respectivement au CH<sub>2</sub> en position 5 et au CH en position 6. Ces signaux montrent clairement que l'hydrogénation s'est effectuée sur la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

D'autre part, l'étalement du spectre R.M.N. <sup>1</sup>H dans le domaine 1-5 ppm montre l'existence d'une forme tautomère de **6**.



L'étude du spectre, nous permet d'écarter la structure **6b**, car dans ce domaine, 1-5 ppm, on ne devrait pas s'attendre à de grandes variations de déplacement chimique des protons du CH<sub>3</sub> de l'acétyle en 3, en comparaison avec la structure **6** alors qu'on observe une variation des déplacements chimiques de 2.62 à 2.18 ppm. La présence d'un singulet à 2.18 ppm en conforme rapport d'intégration avec le doublet à 1.50 ppm, attribuables respectivement au CH<sub>3</sub> de l'acétyle et au CH<sub>3</sub> en position 6, est en faveur de la structure **6a**.

Les déplacements chimiques relevés sur le spectre pour les deux tautomères sont résumés dans les tableaux suivants.

+ **Tableau I<sub>5</sub>** : R.M.N. <sup>1</sup>H à 200 MHz dans CDCl<sub>3</sub> de **6**.

δ (ppm)	1.47	2.62	2.67	4.55
Multiplicité	d, (J = 6.3 Hz)	s	m	m
Nbre de H	3H	3H	2H	1H
Attribution	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> (acétyle)	CH <sub>2</sub> (5)	CH (6)

+ **Tableau I<sub>6</sub>** : R.M.N. <sup>1</sup>H à 200 MHz dans CDCl<sub>3</sub> de **6a**.

δ (ppm)	1.50	2.18	2.67	4.55
Multiplicité	d, (J = 6.3 Hz)	s	m	m
Nbre de H	3H	3H	2H	1H
Attribution	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> (acétyle)	CH <sub>2</sub> (5)	CH (6)

Le spectre de R.M.N. <sup>1</sup>H a permis de doser les deux formes notamment par l'intégration des pics relatifs au CH<sub>3</sub> en 6. Ces deux isomères se trouvent dans le rapport 34/66.

#### I.4.2.2 / R.M.N. du carbone 13.

L'étude du spectre R.M.N. <sup>13</sup>C, en découplage du proton, confirme l'existence de l'acide déhydroacétique hydrogéné sous deux formes tautomères par la présence de deux pics à 39.44 ppm et 44.44 ppm attribuables au carbone du CH<sub>2</sub> et deux autres pics à 70.35 ppm et 72.56 ppm attribuables au carbones de CH en 6. Ces pics sont caractéristiques d'une hydrogénation catalytique partielle du DHA en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>.

Donc le spectre de R.M.N. <sup>13</sup>C du dérivé **6** qui nous intéresse ici montre que cette forme, bien que majoritaire, se trouve en équilibre tautomère avec **6a**.

En effet, les différents signaux représentant les éléments structuraux des deux formes sont relevés sur le tableau ci-dessous.

**Tableau I<sub>7</sub>** : Caractéristiques spectrales en RMN <sup>13</sup>C de **6** et **6a**.

Tautomère	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>4</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	CH <sub>3</sub> (6)	CH <sub>3</sub> (acétyle)	C <sub>(énol)</sub>	C <sub>(C=O)</sub>
<b>6</b>	164	103	195	39 (J=130Hz)	70 (J=150Hz)	21 (J=128Hz)	27	/	202
<b>6a</b>	175	101	190	44 (J=128Hz)	73 (J=148Hz)	24 (J=130Hz)	31	194	/

#### I.4.2.3 / Etude en spectrométrie de masse.

On observe sur le spectre de masse à impact électronique à 70 eV le pic de l'ion moléculaire M<sup>+</sup>. m/e = 170 confirmant ainsi l'hydrogénation du DHA. Le spectre montre les pics de masse (M<sup>+</sup> - 18) ; (M<sup>+</sup> - 45) attribués respectivement à l'élimination d'une molécule d'eau et à la perte d'une molécule de dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub> + H<sup>+</sup>) conformément à ce qui est habituellement observé dans le cas des pyrones.

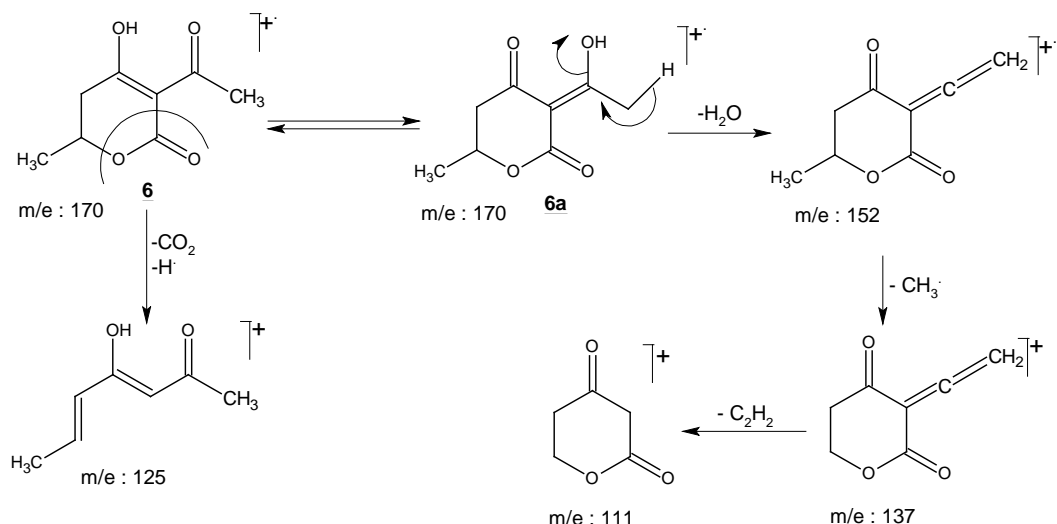
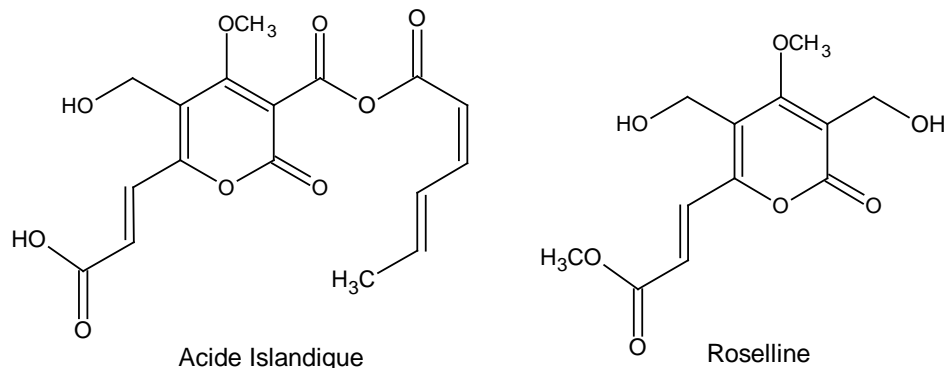


Schéma I<sub>7</sub>

### I.4.3 / Réaction de réduction de l'acétyle en position 3 de la 2-pyrone : 7.

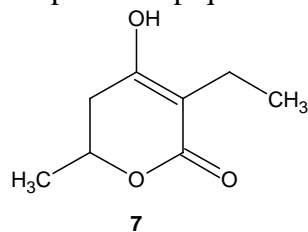
La plupart des dérivés pyroniques utilisés dans le domaine thérapeutique portent un substituant en position 3, comme par exemple l'acide Islandique (41-42) et le Roselline (43-44) qui sont des mycotoxines utilisés respectivement comme cytotoxiques et antibactériens.



Il est donc légitime d'envisager, de fixer en cette position sur le squelette de base un groupement autre que H susceptible d'apporter une contribution à l'activité de la molécule (34,45), en particulier une fonction alcool.

Pour cela, nous avons étudié les meilleures conditions opératoires d'obtention d'une fonction alcool en 3 par hydrogénation catalytique de l'acétyle en 3 du cycle pyronique. Ces dernières sont détaillées dans la partie expérimentale.

Le composé 7 est soumis à une étude spectroscopique



### I.4.3.1 / R.M.N. $^1\text{H}$ .

L'analyse du spectre, réalisé dans le DMSO  $d_6$  à 250 MHz, confirme l'hydrogénation simultanée de l'acide déhydroacétique en  $\text{C}_5\text{-C}_6$  et de l'acétyle en 3.

Les signaux sous forme d'un triplet à 0.99 ppm et d'un quadruplet à 2.15 ppm attribuables aux  $\text{CH}_3$  et  $\text{CH}_2$  de l'éthyle en 3, du produit obtenu par réduction de l'acétyle, montrent qu'en fait l'alcool intermédiaire se déshydrate, l'alcène correspondant étant réhydrogéné.

De même, la présence d'un doublet à 1.28 ppm attribuable au  $\text{CH}_3$  en 6, est due à un couplage entre les protons du  $\text{CH}_3$  et le proton du carbone 6, caractéristique de la réduction de la double liaison  $\text{C}_5\text{-C}_6$ .

Les résultats spectroscopiques R.M.N.  $^1\text{H}$  sont résumés dans le tableau suivant :

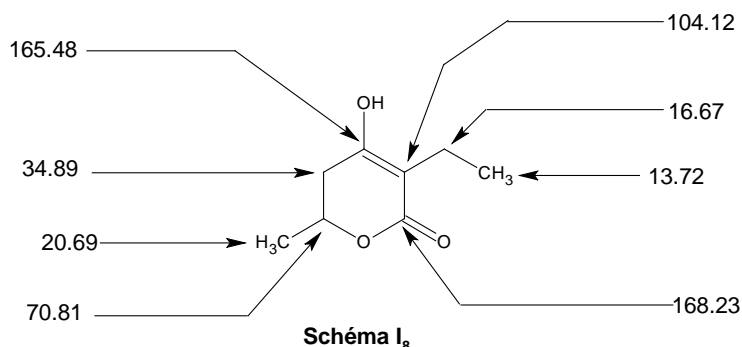
**Tableau I<sub>8</sub>**: Données spectrales en RMN  $^1\text{H}$  de **7**.

$\delta$ ( ppm )	Nbre de protons	Multiplicité	Attribution
0.99	3H	t (J = 7.4 Hz)	$\text{CH}_3$ (éthyle)
1.28	3H	d (J = 6.3Hz)	$\text{CH}_3$ (6)
2.15	2H	q (J = 7.3 Hz)	$\text{CH}_2$ (éthyle)
2.44	2H	d (J = 6.3 Hz)	$\text{CH}_2$ (5)
4.36	1H	sext. (J = 6.3 Hz)	CH (6)
10.49	1H	s	OH

### I.4.3.2 / R.M.N. $^{13}\text{C}$ .

Nous avons étudié le spectre du composé **7**, en découplage total ; chaque carbone donne lieu à une seule raie qui permet de mesurer son déplacement chimique avec précision et en J modulé permettant une attribution précise de chaque carbone.

Les résultats obtenus en R.M.N.  $^{13}\text{C}$  sont représentés par le schéma I<sub>8</sub> suivant :



### I.4.3.3 / Spectrométrie de masse.

Dans un premier temps, nous avons utilisé la spectrométrie de masse à impact électronique à 70 eV.

L'interprétation des spectres de masse est basée sur l'examen de la région du signal ayant la plus grande masse correspondant au pic de l'ion moléculaire. Pour le composé **7**, on observe un pic à 157 correspondant à l'ion  $\text{MH}^{+}$  résultant de la protonation de la molécule. Ce phénomène est particulièrement fréquent dans les alcools et les amines.

Les fragmentations obtenues peuvent être illustrées par le schéma I<sub>9</sub> de la figure suivante :

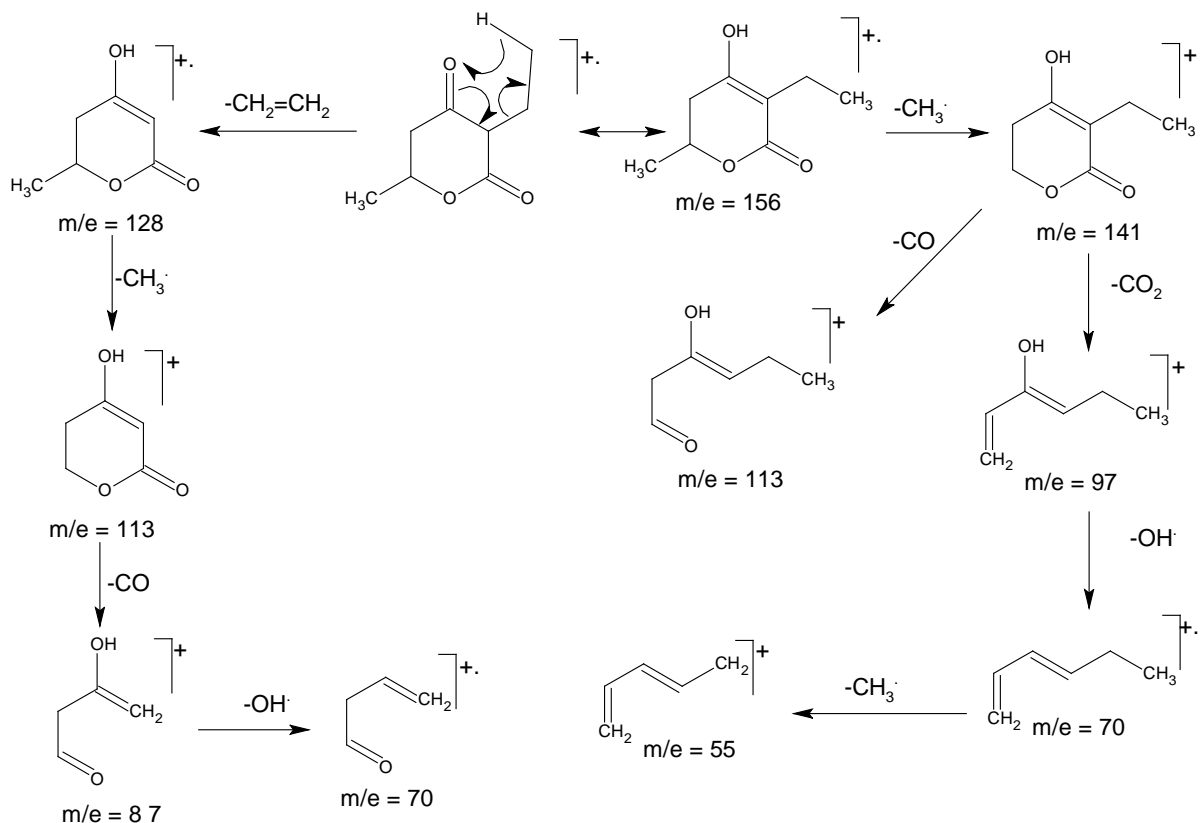


Schéma I<sub>9</sub>

### I.5 / Action de l'orthophénylènediamine substitué sur **6**

L'action des diamines aromatiques sur la 3-acétyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone dans l'éthanol donne un précipité, exception faite pour l'orthophénylènediamine, qui forme après évaporation sous vide une masse huileuse. Cette dernière traitée à l'éther donne une poudre blanche.

Sur le plan de la réactivité, notons que l'amine primaire utilisée peut attaquer par addition nucléophile le carbone en position 4, comme cela a été confirmé récemment par d'autres auteurs (46). Comme nous l'avons montré précédemment une autre réaction possible est une condensation sur le carbonyle de l'acétyle en 3 conduisant à l'imine correspondante.

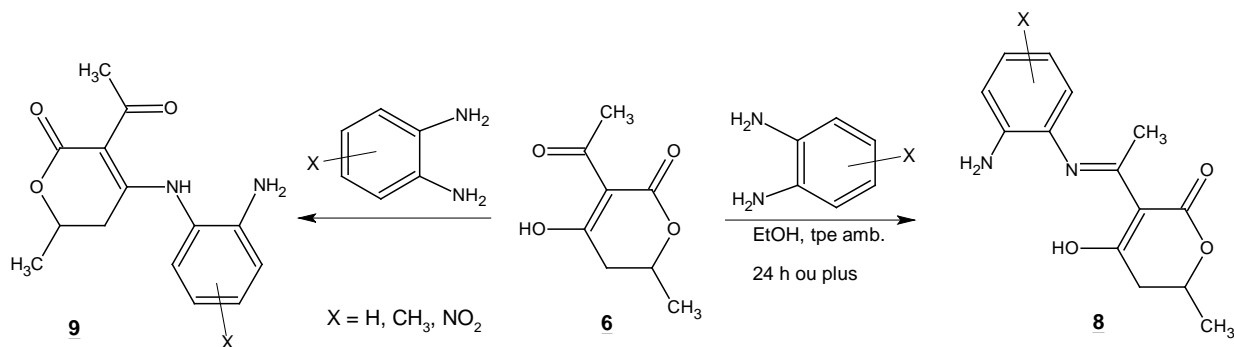


Schéma I<sub>10</sub>

Dans l'un ou l'autre cas, une réaction ultérieure d'hétérocyclisation est envisageable. Les produits de réactions ont été caractérisés par I.R., R.M.N.  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

### I.5.1 / Etude spectroscopique R.M.N. $^1\text{H}$ .

Les spectres sont réalisés à 200 MHz dans  $\text{CDCl}_3$ .

L'étude du spectre RMN  $^1\text{H}$  du composé **8a** ( $\text{X} = \text{H}$ ), indique la présence d'un pic large dans la région des champs faibles attribuable au proton de l'hydroxyle en 4.

Les déplacements chimiques relevés sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau I<sub>9</sub>** : RMN  $^1\text{H}$  de **8a** dans  $\text{CDCl}_3$  à 200 MHz.

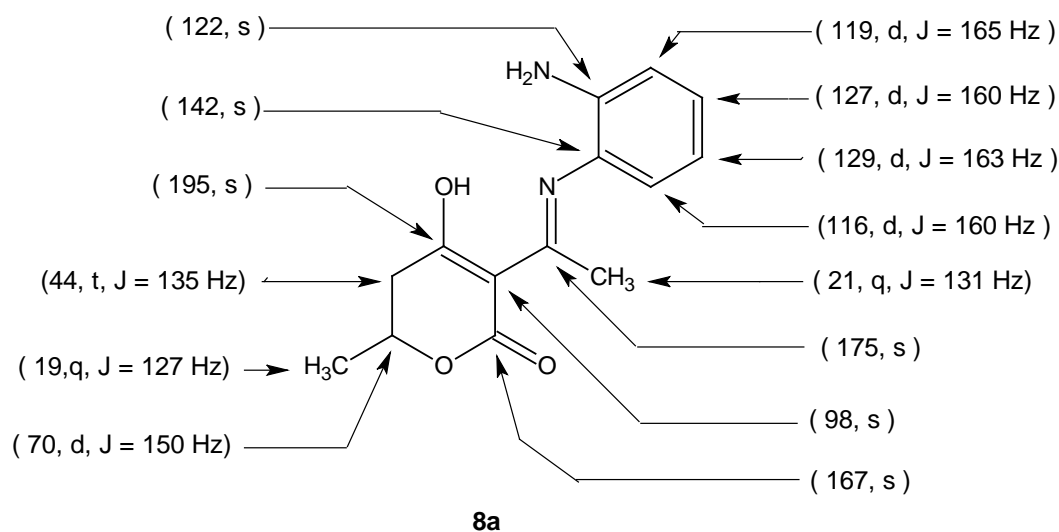
$\delta$ (ppm)	1.40	2.40	2.50	3.55	4.50	6.80-7.25	15.30
Multiplicité	d, $J=6\text{Hz}$	s	m	s	m	m	s
Nbre de H	3	3	2	2	1	4	1
Attribution	$\text{CH}_3$ (6)	$\text{CH}_3$ (acétyle)	$\text{CH}_2$ (5)	$\text{NH}_2$	$\text{CH}$ (6)	$\text{C}_6\text{H}_4$	$\text{OH}$

### I.5.2 / R.M.N. $^{13}\text{C}$ .

Les éléments relevés en RMN  $\text{C}^{13}$  confirment la structure **8**.

On observe particulièrement la disparition du pic  $\text{C}=\text{O}$  de l'acétyle en position 3 habituellement observé à 202 ppm et l'apparition d'un pic aux environs de 175 ppm compatible avec le carbone de l'imine dans **8**. Les autres pics ne subissent pas de déplacement notable par rapport à la référence où  $\text{R} = \text{H}$ .

Les déplacements chimiques relatifs à chaque carbone sont donnés dans le schéma suivant :



**Schéma I<sub>11</sub>**

De la même manière, l'action de deux diamines aromatiques, distinctes par la nature électronique de  $\text{X}$ , sur le composé **6** a permis d'obtenir des structures de type **8**.

Nous en reportons dans le tableau I<sub>10</sub>, les résultats spectroscopiques de RMN  $^1\text{H}$  à 200 MHz dans le  $\text{DMSO}-d_6$ .

**Tableau I<sub>10</sub> : RMN <sup>1</sup>H à 200 MHz dans le DMSO d<sub>6</sub>.**

Composé	δ (ppm)	Nombre de H	Multiplicité	Attribution
<b>8b</b> (X = CH <sub>3</sub> )	1.34	3H	d ; (J = 6.23 Hz)	CH <sub>3</sub> en 6
	2.21	3H	s	CH <sub>3</sub> (acétimine)
	2.32	3H	s	CH <sub>3</sub> (arom.)
	2.53	2H	m	CH <sub>2</sub> en 5
	4.48	1H	m	CH en 6
	5.17	2H	s	NH <sub>2</sub>
	6.63-6.89	3H	m	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b>8c</b> (X = NO <sub>2</sub> )	1.42	3H	d ; (J = 6.3 Hz)	CH <sub>3</sub> en 6
	2.37	3H	s	CH <sub>3</sub> (acétimine)
	2.52	2H	m	CH <sub>2</sub> en 5
	4.57	1H	m	CH en 6
	4.69	2H	s	NH <sub>2</sub>
	7.20-7.32	3H	m	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

### I.5.3 / Spectroscopie Infra-rouge.

Sur tous les spectres I.R, réalisés dans des pastilles en KBr, apparaît une bande large aux environs de 3400 cm<sup>-1</sup> attribuable au OH en position 4 du cycle pyronique. Dans la zone des amines primaires, deux bandes de vibrations symétrique et antisymétrique à 3370-3300 cm<sup>-1</sup> et une bande intense à 1700-1640 cm<sup>-1</sup> attribuable à la fonction imine.

### I.5.4 / Conclusion.

Les conditions opératoires adoptées ne nous ont pas permis d'accéder à une attaque du groupement amino sur la position 4 du cycle pyronique. Par ailleurs la seule attaque observée se fait sur le groupement acétyle et non sur la position 4, contrairement à ce qui a été précédemment indiqué (46). Le groupement acétyle de la position 3 s'avère donc plus réactif que le groupement carbonyle de la position 4, dont par ailleurs la concentration est moindre du fait de l'équilibre tautomère qui est en faveur de la forme pyrone hydroxylée.

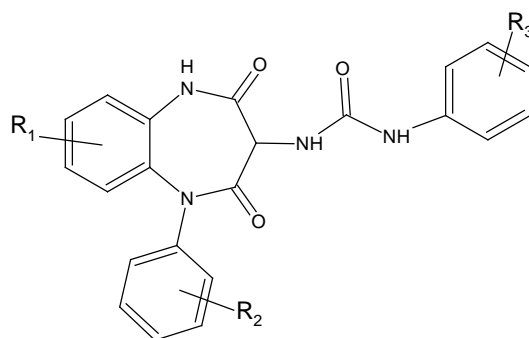
### I.6 / Synthèse des structures de type 1,5-benzodiazepine.

Notre laboratoire a contribué à la synthèse de composés originaux de type pyranobenzodiazepine (47,48). Ces composés sont susceptibles de présenter des propriétés biologiques intéressantes.

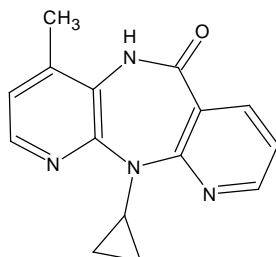
Les remarquables propriétés biologiques des benzodiazépines, dans un premier temps, en tant que substances psychotropes font de ces molécules l'objet de recherche d'actualité dans différentes applications.

Pour ne citer que quelques exemples, indiquons :

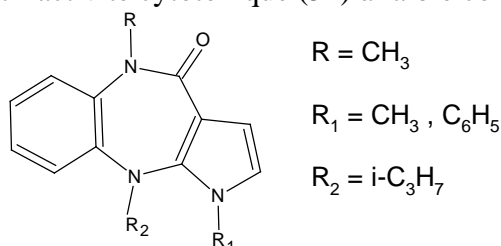
- Une étude très récente de synthèse d'une série 5-phenyl-3-ureidobenzodiazepine-2,4-diones a permis de préciser les éléments structuraux responsables des activités antagonistes vis à vis des récepteurs de C.C.K. (cholecystokinine). Cette dernière est une hormone peptidique gastro-intestinale et qui agit en tant que neuro-transmetteur-neuro-modulateur dans le système nerveux central et périphérique (49).



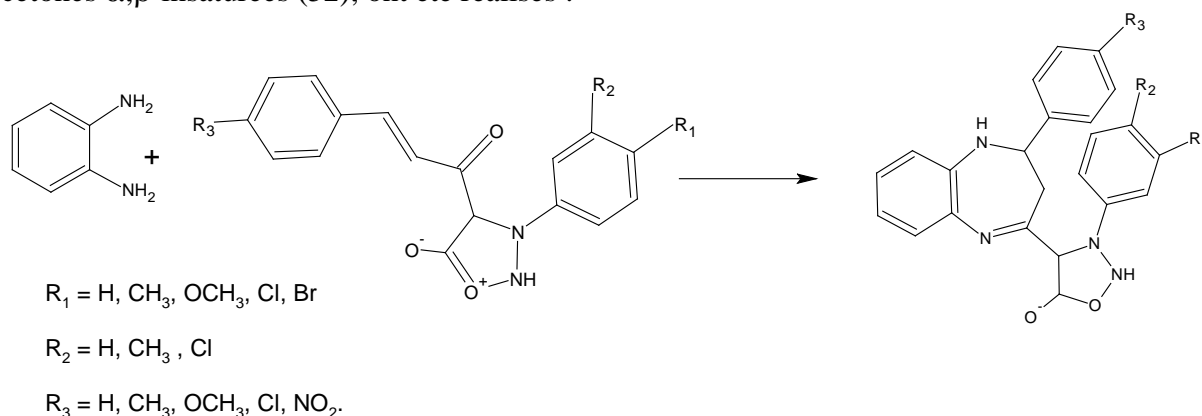
- Un autre exemple est celui de la nevirapine, la première benzodiazépine agrémentée dans le traitement d'infections H.I.V.1, comme molécule non-nucléosidique (50).



- Une étude de synthèse d'analogues de la Nevirapine a été réalisée, montrant que ces nouveaux dérivés, génèrent l'activité cytotoxique (51) à faible concentration

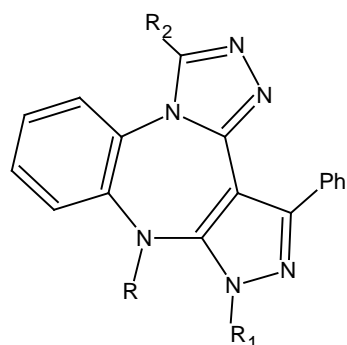


Les tests d'activité antimicrobienne in vitro de 1,5-benzodiazépine, synthétisé à partir de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (52), ont été réalisés :



L'évaluation biologique a révélée pour le dérivé (R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> =H et R<sub>3</sub> = Cl) une grande activité d'inhibition sélective. Selon la position de l'atome de chlore : en position para, le composé est actif contre la bactérie E.Coli. La structure correspondant à l'atome de chlore en position méta donne lieu à une activité contre *Candida bacillus* (52).

L'élaboration de nouveaux systèmes hétérocycliques 1,5-benzodiazépine a permis d'aboutir à des pyrazolo[4,3-c][1,5]-benzodiazépines et des pyrazolo[4,3-]triazolo[4,3-a][1,5]benzodiazépines . Ces derniers présentent une activité anti-tumorale (53).



$R = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5.$

$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2\text{-CH=CH}_2.$

$R_2 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$

### I.6.1 / Obtention des pyranobenzodiazépines.

Une voie d'accès directe des pyranobenzodiazépines au moyen d'une réaction de Mannich a été proposée (47). Cette dernière est d'utilisation courante dans la synthèse organique ; elle oppose un composé à un ou plusieurs hydrogènes mobiles à un aldéhyde et une amine primaire ou secondaire. Le composé **2** engagé dans ce type de réaction comporte deux entités requises pour cette réaction, le groupe  $\text{NH}_2$  et l'hydrogène activé en position 3.

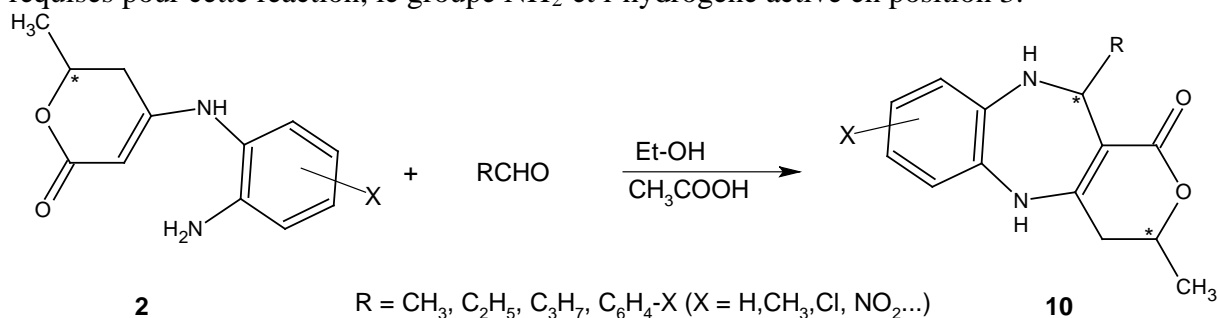
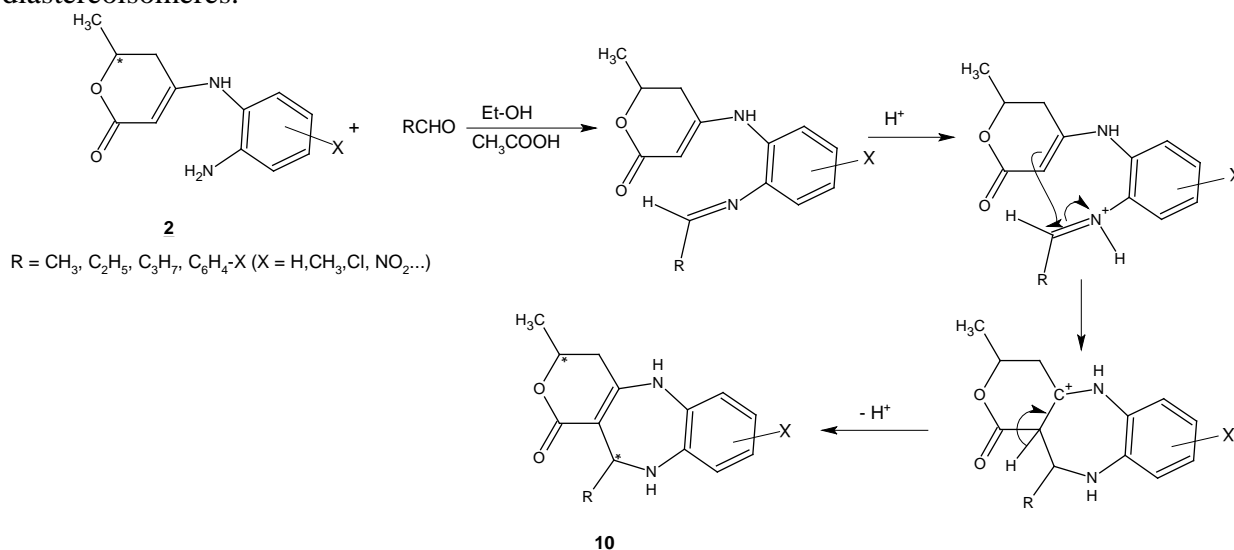


Schéma I<sub>12</sub>

Il est important de noter que la 2-pyrone de l'énaminone **2**, contient un centre asymétrique. Elle a été mise en œuvre sous forme de mélange racémique. Les produits de la réaction de Mannich comportent donc deux centres asymétriques ; il se forme par suite deux couples de diastéréoisomères.



Cette observation est confirmée par une étude de R.M.N. du proton et HPLC (54) qui montre que les deux diastéréoisomères sont en proportions sensiblement équivalentes.

### I.6.2 / Synthèse des furanobenzodiazépines à partir de l'acide tétronique.

Nous avons choisi l'acide tétronique pour son analogie structurale avec la 2-pyrone et pour ses propriétés biologiques citées plus haut. Dans un second lieu, l'énaminone **4** obtenue à partir de l'acide tétronique, ne contient pas de centre d'asymétrie, ce qui nous permettra de contourner la formation de couples de diastéréoisomères observée dans le cas de la 2-pyrone. En utilisant les mêmes conditions opératoires que pour **10** à quelques exceptions qu'on relèvera dans la partie expérimentale, nous avons synthétisé les dérivés **11** :

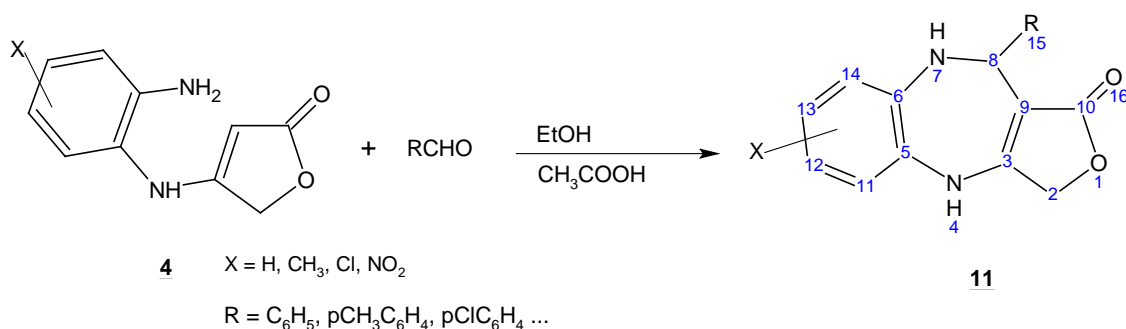


Schéma I<sub>13</sub>

Les benzodiazépines **11** possèdent bien un seul carbone asymétrique et sont obtenues avec un rendement variant entre 70% et 80%.

Ces dernières sont caractérisées par différentes méthodes spectroscopiques.

#### I.6.2.1 / RMN <sup>1</sup>H.

Relevés à 200MHz dans le DMSO d<sub>6</sub>, les spectres de résonance magnétique nucléaire du proton de ces dérivés **11** montrent à chaque fois les signaux attendus pour la structure considérée.

Les résultats spectroscopiques de la RMN <sup>1</sup>H sont consignés dans le tableau I<sub>11</sub>.

**Tableau I<sub>11</sub> :** RMN <sup>1</sup>H des furanobenzodiazépines **11**.

Pdts	<b>11a</b>	<b>11b</b>	<b>11c</b>	<b>11d</b>	<b>11e</b>	<b>11f</b>
R	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> mCH <sub>3</sub>	
X	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>
H <sub>(2)</sub>	4.89 ; s	4.87 ; s	4.90 ; s	4.92 ; s	4.88 ; s	4.86 ; s
N <sub>(4)</sub> H	9.75 ; s	9.70 ; s	9.87 ; s	10.23 ; s	9.75 ; s	9.65 ; s
H <sub>arom.</sub>	6.58-7.23 ; m	6.43-7.24 ; m	6.69-7.22 ; m	7.19-7.89 ; m	6.80-7.90 ; m	5.78-7.10 ; m
N <sub>(7)</sub> H	5.98; d ; J=4Hz	5.97; d ; J=4Hz	6.27; d ; J=4Hz	6.84; d ; J=4Hz	5.96; d ; J=4Hz	5.84 ; d ; J=4Hz
H <sub>8</sub>	5.08; d ; J=4Hz	5.06; d ; J=4Hz	5.08; d ; J=4Hz	5.14; d ; J=4Hz	5.03; d ; J=4Hz	5.00 ; d ; J=4Hz
H <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>	/	s ; 2.05	/	/	/ s ; 2.20	s ; 2.10 s ; 2.20

Pdts	<b>11g</b>	<b>11h</b>	<b>11i</b>	<b>11j</b>	<b>11k</b>	<b>11l</b>	<b>11m</b>
R	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> pOCH <sub>3</sub>			C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> pCl		C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> o-OH	
X	H	CH <sub>3</sub>	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
H <sub>(2)</sub>	4.88 ; s	4.85 ; s	4.92 ; s	4.89 ; s	4.87 ; s	4.92 ; s	4.91 ; s
N <sub>(4)</sub> H	9.72 ; s	9.65 ; s	10.20 ; s	9.81 ; s	9.73 ; s	9.82 ; s	9.89 ; s
H <sub>arom.</sub>	6.59-7.09 ; m	6.42-7.08 ; m	6.77-7.88 ; m	6.59-7.27 ; m	6.42-7.28 ; m	6.48- 6.92; m	6.32- 6.99 ; m
N <sub>(7)</sub> H	5.91;d ;J=4Hz	5.84;d ;J=4Hz	7.23;d ;J=4Hz	6.02;d ;J=4Hz	5.94;d ;J=4Hz	9.75 ; s	9.75 ; s
H <sub>8</sub>	5.04;d ;J=4Hz	5.00;d ;J=4Hz	5.10;d ;J=4Hz	5.08;d ;J=4Hz	5.04;d ;J=4Hz	5.35 ; s	5.13 ; s
H <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>	/	2.06 ; s	/	/	2.06 ; s	/	2.01 ; s
	3.66 ; s	3.67 ; s	3.67 ; s	/	/		/
H <sub>(OH)</sub>	/	/	/	/	/	5.35 ; s	5.13 ; s

Remarque : pour les composés **11l** et **11m**, nous avons la présence d'un singulet à 9.75 ppm attribuable au proton en N<sub>7</sub>-H habituellement observé aux environs de 5.90 ppm, cette particularité est due probablement à la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre l'hydrogène en N<sub>7</sub> et le doublet libre de l'atome d'oxygène de l'hydroxyle, ce qui provoque un déblindage du proton N<sub>7</sub>-H et annule le couplage entre les protons H<sub>7</sub> et H<sub>8</sub>. De même, la présence d'un singulet d'intensité 2H à 5.35 ppm pour **11l** et 5.13 ppm pour **11m**, nous a incité à deutérier les solutions **11l** et **11m** et à les analyser en RMN. Après interprétation des spectres, nous remarquons que les protons en position 8 et celui de l'hydroxyle phénolique possèdent exactement le même déplacement chimique.

#### I.6.2.2 / RMN <sup>13</sup>C.

Les spectres sont réalisés en J modulé. Les résultats sont en conformité avec les structures proposées et donnés dans la partie expérimentale. Afin de faciliter les attributions des différents déplacements chimiques nous nous proposons de représenter le composé **11d** à titre indicatif.

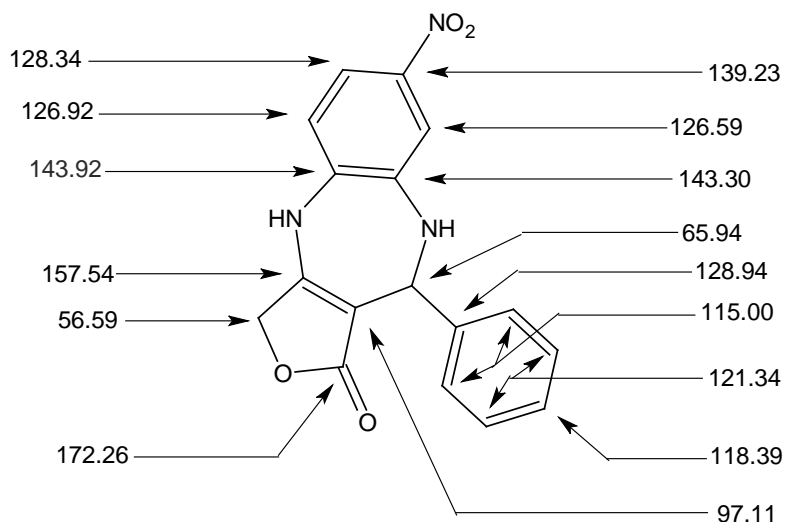


Schéma I<sub>14</sub>

#### I.6.2.3 / Etude structurale en spectrométrie de masse.

L'étude par spectrométrie de masse à ionisation chimique indique pour chaque produit la masse moléculaire. On remarque dans tous les cas la présence d'un pic M+1 correspondant à l'ion moléculaire protoné et un autre à M+18 dû à l'ion adduit [M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>].

L'utilisation de la spectrométrie de masse en vue de la détermination de la structure benzodiazépine (55), pyrones (38) ou pyranobenzodiazépine (47) a été signalée pour un certain nombre de composés. Nous décrivons ici les spectres des composés **11** en mode d'ionisation par impact électronique. Parmi les décompositions les plus fréquentes, nous citerons les fragmentations  $\alpha$ .

Le schéma I<sub>15</sub> indique les principaux fragments du composé **11**.

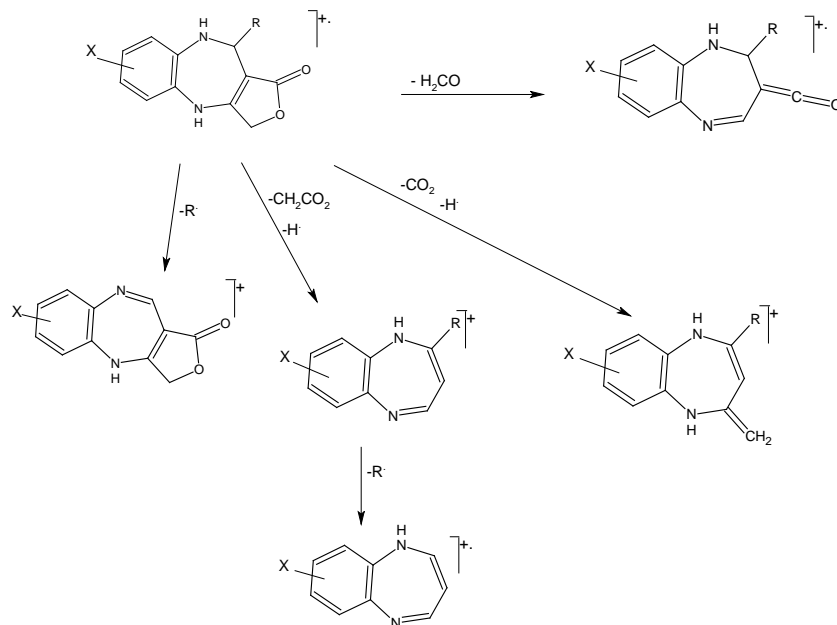


Schéma I<sub>15</sub>

Nous avons comparé les spectres des produits afin d'élucider leurs principales voies de décomposition. Ainsi, la comparaison des fragments montre clairement l'existence d'ions benzodiazépine correspondant à la partie commune à tous les dérivés **11**.

Les pics de masse 116 et 115 correspondent respectivement à l'ion stable du benzimidazole provenant de la contraction du cycle benzodiazépine et à l'ion stable de l'indole. Ces ions sont systématiquement observés sur les spectres des benzodiazépines (55), présenté sur le schéma I<sub>16</sub>.

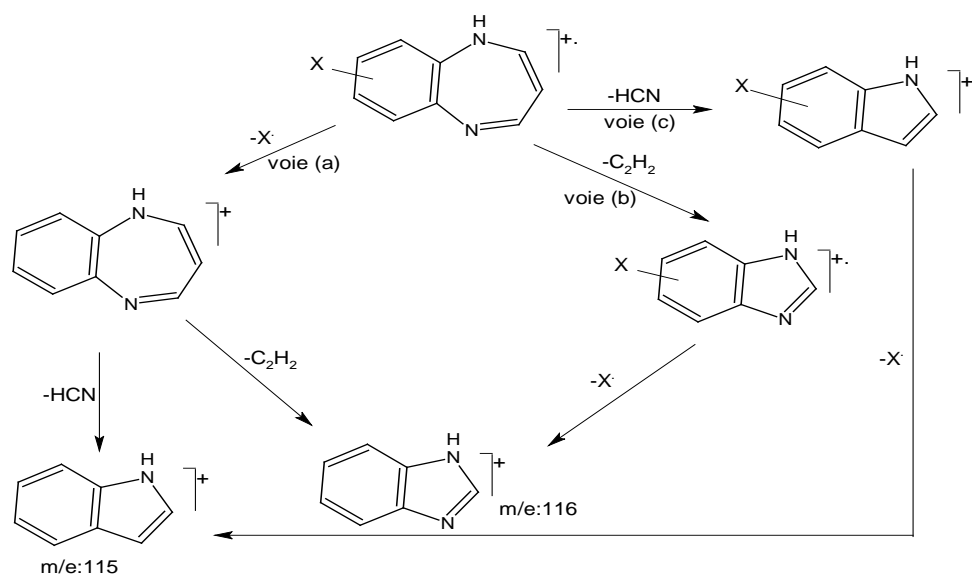


Schéma I<sub>16</sub>

En effet les différentes voies de fragmentations aboutissent au même résultat mais la nature du substituant X est déterminant dans le choix de la voie de fragmentation. Quand X est H ou CH<sub>3</sub>, la voie (b) est favorisée, c'est à dire le départ de C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> précède celui de X alors que nous observons l'effet inverse quand la substitution du phényle est X = Cl et NO<sub>2</sub> voie (a). Sur les différents spectres de masse, nous ne relevons aucune fragmentation selon la voie (c).

### I.7 / Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazépines à partir du D.H.A.

Dans un premier temps, notre but est de comparer la réactivité du composé **5** (DHA) avec ses dérivés hydrogénés **6** et **7** vis-à-vis des diamines primaires. Pour cela, nous avons opposé le DHA à des diamines aromatiques primaires différemment substituées.

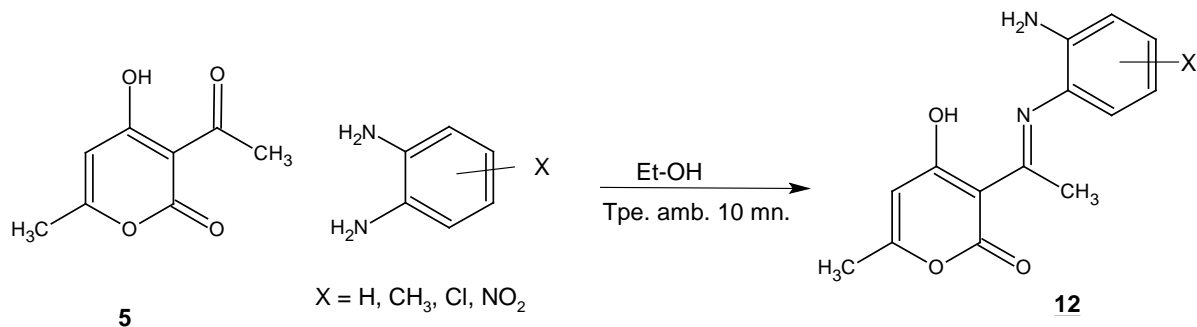


Schéma I<sub>17</sub>

Les composés **12** sont caractérisés par I.R. et RMN <sup>1</sup>H. Les résultats spectroscopiques sont donnés dans la partie expérimentale. Ces derniers indiquent que la réaction de condensation est préférentielle sur le carbone de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique en conformité avec la littérature (56-58)

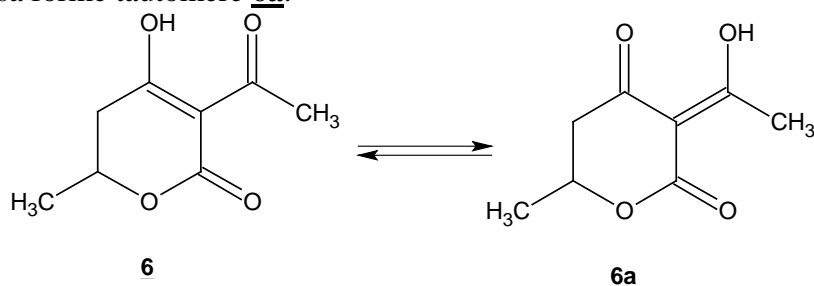
Les résultats obtenus, donnent lieu à plusieurs remarques relatives à la réactivité des composés étudiés.

Nous remarquons, sur le plan expérimental, que le temps de réaction du DHA avec les diamines, c'est-à-dire le temps de précipitation de **12** est beaucoup plus court. Le composé **5** est donc plus réactif vis-à-vis des diamines que son homologue dihydrogéné en C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, la réaction nécessite dans ce cas au moins 24 heures.

La comparaison des structures **5** (DHA) et **6** (homologue du DHA hydrogéné en 5,6) dans leur réaction vis-à-vis des diamines, donnant les intermédiaires successifs **12** et **8**, fait apparaître les caractéristiques suivantes :

-La réactivité du groupement acétyle est dans les deux cas nettement supérieure à celle du groupement cétonique (en équilibre avec la forme énol) en position 4.

-la réaction est beaucoup plus rapide avec l'acétyle du composé **5** que celui du composé **6**. Nous l'avons montré précédemment, l'hydrogénation de **5** en **6** donne lieu à un produit en équilibre avec sa forme tautomère **6a**.



Comme **6a** est une forme non réactive, on conçoit que la réaction de la diamine avec **6** soit ralentie par rapport à **5**.

### I.7.1 / Hétérocyclisation du composé **12**.

Les composés **12** possèdent plusieurs sites d'attaque fonctionnels. Le groupement  $\text{CH}_3$  de l'acétimine en 3 du cycle pyronique peut en milieu basique, donner lieu à un carbone nucléophile.

Cette réaction a fait l'objet d'une étude détaillée dans notre laboratoire, permettant l'accès à de nouvelles structures 1,5-benzodiazépines **13** en présence d'aldéhydes aromatiques (48) :

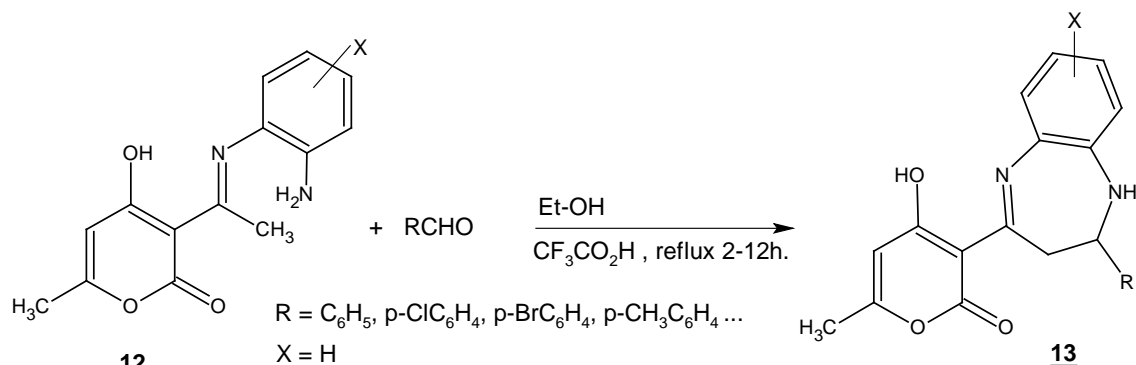


Schéma I<sub>19</sub>

Dans le même esprit de continuité de notre travail, nous avons pensé à une hétérocyclisation intramoléculaire par l'attaque nucléophile du doublet libre du  $\text{NH}_2$  sur le carbone en position 4 du cycle pyronique.

Nos tentatives de cyclisations au reflux de différents solvants (MeOH, EtOH, Toluène) en milieu acide n'ont pas donné le résultat attendu.

Par contre, nous avons repris la réaction par l'utilisation d'un séparateur d'eau du type Dean-Stark dans le toluène en présence d'acide paratoluènesulfonique, afin de protoner l'imine.

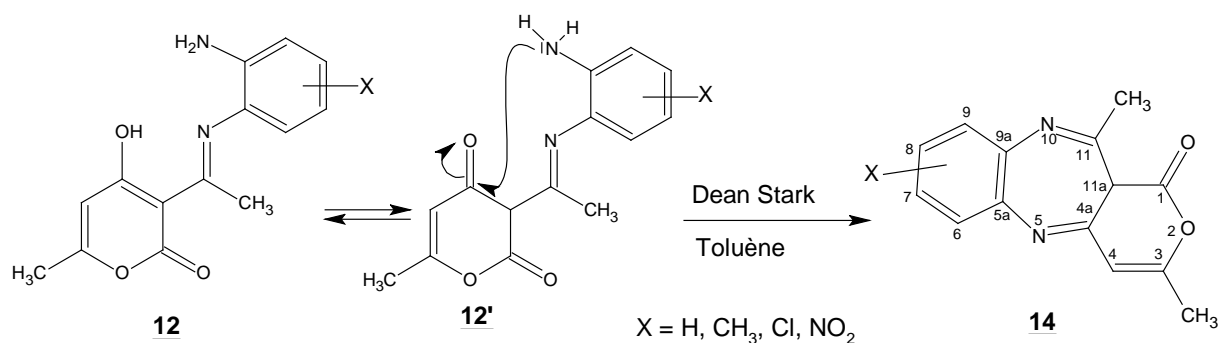


Schéma I<sub>20</sub>

Dans ces conditions, nous avons bien réalisé une réaction d'hétérocyclisation. Les produits obtenus ont été caractérisés par I.R. et R.M.N.<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

### I.7.2 / Analyse spectroscopique I.R.

L'analyse spectroscopique IR dans pastilles en KBr de ces dérivés, indique des bandes intenses à  $1780\text{ cm}^{-1}$ - $1690\text{ cm}^{-1}$  attribuables aux groupements carbonyle et imine.

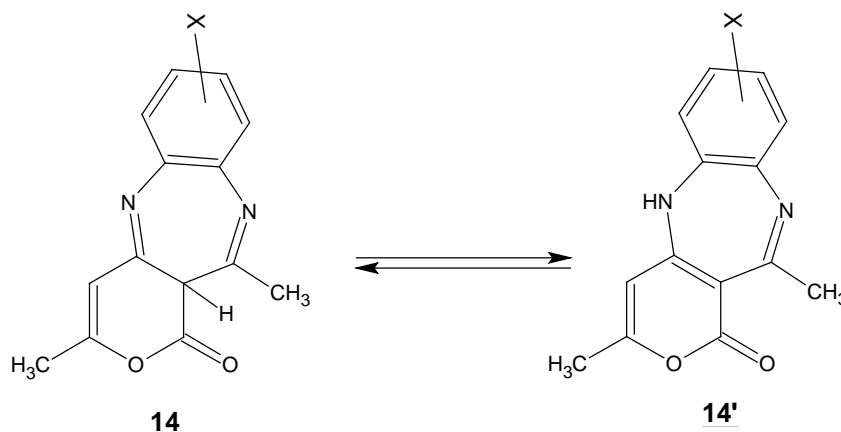
### I.7.3 / RMN <sup>1</sup>H.

Les résultats spectroscopiques RMN <sup>1</sup>H à 200 MHz dans le DMSO d<sub>6</sub> sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau I<sub>12</sub> : Déplacements chimiques des protons des dérivés 14.**

Composés	$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Nbre de H	Attribution
<b><u>14a</u></b> X = H	2.22	s	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	2.56	s	3H	CH <sub>3</sub> (acétimide)
	5.34	s	1H	CH en 11a
	5.94	s	1H	CH en 4
	7.18-7.54	m	4H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b><u>14b</u></b> X = CH <sub>3</sub>	2.10	s	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	2.29	s	3H	CH <sub>3</sub> (arom.)
	2.52	s	3H	CH <sub>3</sub> (acétimide)
	5.27	s	1H	CH en 11a
	5.83	s	1H	CH en 4
	6.94-7.34	m	3H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b><u>14c</u></b> X = Cl	2.13	s	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	2.49	s	3H	CH <sub>3</sub> (acétimide)
	5.21	s	1H	CH en 11a
	5.94	s	1H	CH en 4
	7.08-7.50	m	3H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
<b><u>14d</u></b> X = NO <sub>2</sub>	2.23	s	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	2.64	s	3H	CH <sub>3</sub> (acétimide)
	5.29	s	1H	CH en 11a
	6.03	s	1H	CH en 4
	7.68-7.44	m	3H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

La disparition du pic large d'intensité 2H, dans la zone 3.80-6.89 ppm, de NH<sub>2</sub> libre et du pic de OH habituellement observé vers les champs faibles à 15 ppm est un indice d'hétérocyclisation pour tous les composés. De même l'apparition d'un pic aux environs de 5.30 ppm et d'intensité 1H laisse supposer deux formes tautomères possibles dans le produit.

**Schéma I<sub>21</sub>**

#### I.7.4 / RMN <sup>13</sup>C.

Nous avons étudié la structure du composé **14d** par résonance magnétique nucléaire du carbone 13 afin de trancher entre les deux formes proposées.

Le spectre non découplé « off resonance » laisse apparaître deux doublets à 89 ppm et 101 ppm indiquant ainsi la présence de deux carbones tertiaires. De même la présence de deux pics à 165 ppm et 171 ppm attribuables aux carbones d'imines.

Ces résultats sont en faveur de la forme tautomère **14**.

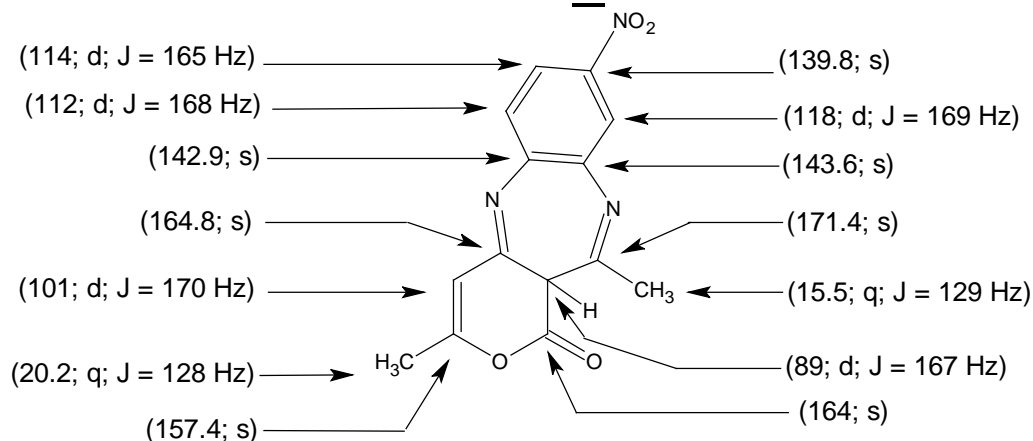


Schéma I<sub>22</sub>

### I.8 / Obtention de la structure pyrano-1,5-benzodiazépine à partir de **8**

Par analogie aux hétérocyclisations que nous venons de décrire, nous avons cherché à savoir si le même type de réaction était possible dans le cas de l'intermédiaire **8**, obtenu par condensation de diamines aromatiques sur le dérivé 3-acétyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **6**.

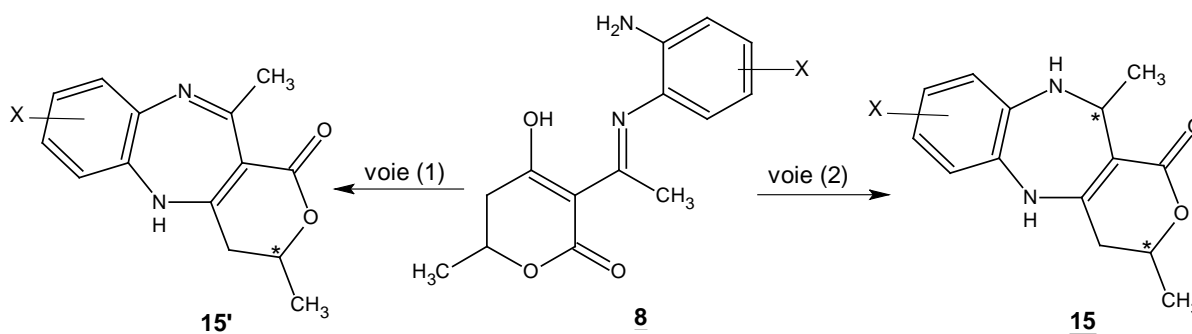


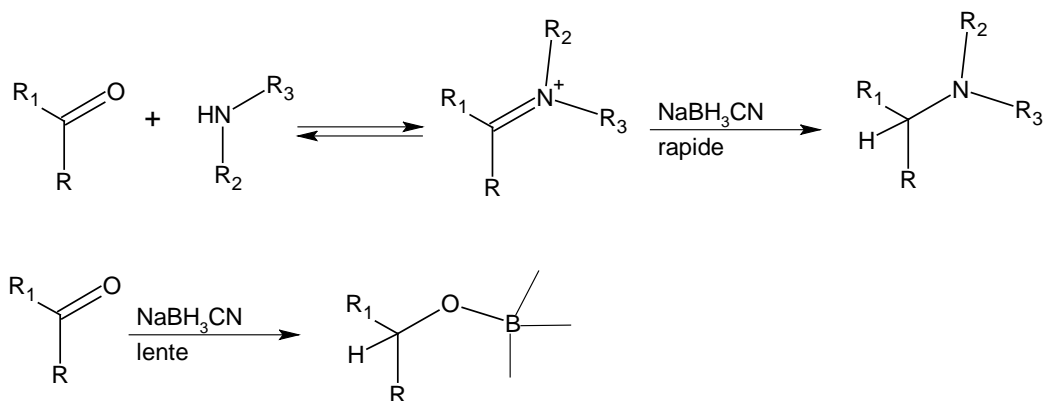
Schéma I<sub>23</sub>

Dans ce cas, la réaction d'hétérocyclisation a vraisemblablement lieu, mais nous n'avons pas réussi à isoler de composé à structure définie. En particulier par spectrométrie de masse, on met en évidence la formation de polymères.

Pour contourner ce type de difficulté, nous avons cherché à empêcher la formation d'une diimine trop réactive dans ce cas, en opérant dans des conditions d'amination réductive.

De par la nature des deux fonctions en interaction, il est possible de réaliser une amination réductive de **8** en présence de cyanoborohydrure de sodium pour conduire aux dérivés de type **15**.

Le cyanoborohydrure de sodium comme agent réducteur est très stable en milieu acide pH = 3 (59). De plus, il est largement utilisé parce qu'il réduit une variété de groupes fonctionnels avec une sélectivité remarquable. Plusieurs réductions sélectives résultent de l'observation que l'ion iminium est réduit plus rapidement que le groupe carbonyle (59,60).



Les résultats obtenus sont décrits dans le paragraphe suivant :

### I.8.1 / Synthèse stéréospécifique des pyranobenzodiazépines

La réaction de Mannich employée dans notre laboratoire pour la synthèse des pyranobenzodiazépines (34,47) n'est pas stéréospécifique. Les deux diastéréoisomères obtenus peuvent être séparés par chromatographie ou recristallisation fractionnée (54). Et comme l'activité biologique d'une molécule est étroitement liée à sa pureté optique, le choix dans ce cas des conditions d'amination réductrice, peut présenter l'avantage de conduire à des composés sous forme d'un seul diastéréoisomère.

Au composé **8** dissout dans du méthanol, on ajoute 0.3 équivalent de cyanoborohydrure de sodium sous agitation magnétique et à température ambiante. La réaction est maintenue à pH = 5-6 par addition de HCl 5N pendant 3 heures.

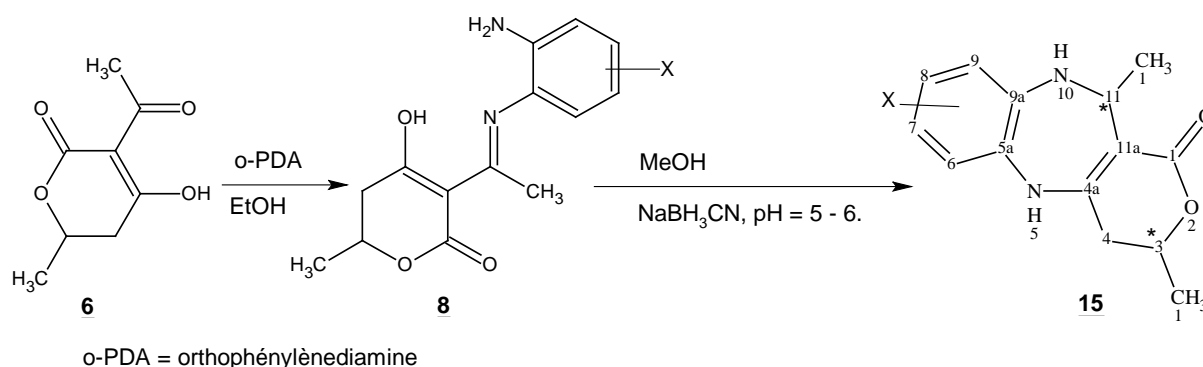


Schéma I<sub>24</sub>

Alors que dans la structure **8**, la trop grande rigidité du système empêche la réaction d'hétérocyclisation, celle-ci devient possible dès que l'imine a été réduite. Dans ces conditions, l'accès à la benzodiazépine est réalisé.

Ces produits, caractérisés par spectroscopie s'identifient à la structure **15**.

### I.8.2 / Spectroscopie I.R.

Les spectres réalisés dans KBr indiquent la présence de bandes caractéristiques des fonctions amine secondaire aux environs de  $3350\text{ cm}^{-1}$ , la bande intense aux environs de  $1670\text{ cm}^{-1}$  attribuable aux groupements de type carbonyle.

### I.8.3 / Spectroscopie RMN $^1\text{H}$

Les déplacements chimiques des protons des différents composés sont relevés sur les spectres RMN  $^1\text{H}$ , réalisés dans le DMSO  $d_6$  à 200 MHz. Toutes les données sont représentées sur le tableau ci-dessous :

**Tableau I<sub>13</sub> : Attribution des protons de la structure 15.**

Composés	$\delta$ (ppm)	Multiplicité	Nbre de H	Attribution
<b><u>15a</u></b> X = H	1.05	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	1.35	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 11
	2.55	m	2H	CH <sub>2</sub> en 4
	4.35	m	1H	CH en 3
	4.55	m	1H	CH en 11
	5.60	d ; J = 8 Hz	1H	NH en 10
	6.7 – 7.2	m	4H	C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
	8.80	s	1H	NH en 5
<b><u>15b</u></b> X = CH <sub>3</sub>	1.07	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	1.39	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 11
	2.53	m	2H	CH <sub>2</sub> en 4
	3.01	s	3H	CH <sub>3</sub> en 7
	4.36	m	1H	CH en 3
	4.57	m	1H	CH en 11
	5.63	d ; J = 8 Hz	1H	NH en 10
	6.7 – 6.98	m	3H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
8.83	s	1H	NH en 5	
<b><u>15c</u></b> X = NO <sub>2</sub>	1.04	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 3
	1.37	d ; J = 8 Hz	3H	CH <sub>3</sub> en 11
	2.49	m	2H	CH <sub>2</sub> en 4
	4.32	m	1H	CH en 3
	4.51	m	1H	CH en 11
	5.67	d ; J = 8 Hz	1H	NH en 10
	6.7 – 7.2	m	3H	C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>
	9.11	s	1H	NH en 5

Cette réaction est intéressante puisqu'elle permet d'accéder aux dérivés 15 sous forme d'un diastéréoisomère unique. Cette constatation est faite sans équivoque sur les spectres de RMN  $^1\text{H}$  particulièrement dans la zone des déplacements chimiques  $\delta$  des CH<sub>3</sub> et H en position 3 et 11 successivement pour lesquels on observe les pics caractéristiques d'un seul diastéréoisomère

Après confirmation de la structure des composés 15, il est intéressant de noter finalement que les benzodiazépines, obtenues par réaction de Mannich à partir des structures de type énamine 2, donnent lieu à deux couples de diastéréoisomères. Par contre la formation de 15 dans les conditions d'amination réductrice donne lieu à un seul.

## Conclusion

Cette étude nous montre que la réactivité de l'acide tétronique vis à vis des diaminobenzènes différemment substitués est similaire à celle de la dihydropyrone **1**; il conduit aux énamines **4** avec de bons rendements. Ces dernières peuvent être facilement transformées en furanobenzodiazépines **11** selon les mêmes conditions décrites pour **2**.

L'hydrogénation catalytique couramment utilisé dans notre laboratoire nous a permis de réaliser la réaction de réduction sélective de l'acide déhydroacétique. On obtient ainsi le dérivé **6** par réduction de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> et le dérivé **7** par réduction simultanée de la double liaison C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> et de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique.

L'action des diamines aromatiques sur le composé **7** n'a pas abouti.

Par contre les composés **5** et **6** réagissent sur les diamines de la même manière c'est à dire par condensation sur le carbonyle de l'acétyle en 3 pour former successivement les intermédiaires **12** et **8**, avec un temps de réaction différent. Ce dernier point s'explique par le carbonyle de l'acétyle dans le dérivé **6** qui se trouve engagé dans un système plus conjugué, donc moins réactif que dans le composé **5**.

Nous avons constaté que les dérivés **8** et **12** ont des comportements chimiques différents malgré leur similitudes structurales. En effet, ils conduisent respectivement aux produits d'hétérocyclisation **14** et **15** suivant des conditions opératoires très différentes.

## Bibliographie

- 1/- D.E. Can ; W.D. Celmier ; J.W. Westley, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 3594-3600.
- 2/- E.F. Gale ; E. Cundliffe ; P.E. Reynolds and M.H. Waring, "The molecular basis of antibiotic action", 1<sup>st</sup> ed. Wiley N.Y. (**1972**), 332-341.
- 3/- R.B. Woodward ; E. Logush ; K. Sakan ; G. Rousseau, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 3210-3215
- 4/- T. Kihara ; H. Kusakabe ; G. Nakamura ; T.Sakurai ; K.J. Isono, *Antibiot.*, **1981**, 34, 1073-1074.
- 5/- D.A. Evans ; S.W. Kaldar ; T.K.Jones ; J. Clardy et T.J. Stout, *J. Am .Chem. Soc.*, **1990**, 112, 7001-7031.
- 6/a- C.J. Roxburgh, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 10749.  
b- D.A. Avans ; A.B. Holmes, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 9131.
- 7/- X.P. Fang ; J.E. Anderson ; X.X. Quiu ; J.F. Koylowski ; C.J. Chang ; J.J. McLanghlin, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 1563-1570.
- 8/- H.G. Culter ; J.M. Jacyno ; J.S. Harwood ; D.Dulik ; P.D. Goodrich ; R.G. Roberts, *Biosci.Biotech.Biochem.*, **1993**, 57, 1980.
- 9/- J. Sicher, *Prog.Stereochem.*, **1962**, 3, 202.
- 10/a- G. Rousseau, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10, 2777-2849.  
b- B. Simonot ; G. Rousseau, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5912-5919.
- 11/a- J. Hanessian, *Aldrichimica.Acta*, **1989**, 22, 1, 3-15.  
b- Y. Nagao ; W.M Dai ; M.Ochiai ; M.Shiro, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 5211-5217.
- 12/- a- D. Cortes ; S.H. Myint ; M. LeBoeuf ; A. Cave, *Tetrahedron Lett.*, **19991**, 32, 6133-6134  
b- F. Lieb ; M.Nanfon ; U. Wachendorff-Neuman; D. Wendisch, *Planta Med.*, **1990**, 56, 317- 319.  
c- L. Born ; F. Lieb ; J.P. Lorentzen ; H. Moeschler ; M. Noufon ; R. Sölnner ; D.Wendisch, *Planta Med.*, **1990**, 56, 317-319.  
d-Y. Fujimoto ; T. Eguchi ; K. Kakinuma ; N. Ikekawa ; M. Sahai ; Y.K. Gupta, *Chem. Pharm. Bull.*, **1988**, 36, 4802-4806.  
e- Z.M. Gu ; X.P. Fang ; M.J. Rieser ; Y.H. Hui ; L.R. Miesbauer ; D.L. Smitch ; K.V. Wood ; J.L. McLaughlin, *Tetrahedron*, **1993**, 49, (4), 747-754.
- 13/- C.B. Vanwagenen ; J.H. Cardellina, *Tetrahedron*, **1986**, 42, (4), 1117-1122.
- 14/- J.Stauton, BARTON, "Comprehensive organic Chemistry" T4 : Ed. Pergamon, **1979** p. 629-658.
- 15/- Wei Zhang, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2523-2527.
- 16/- A.I. Scott ; H. Guilfold ; D. Skingle, *Tetrahedron*, **1971**, 27, 3039.
- 17/- A. Ceruti ; P. Amistaldi, *Ann. Chem.*, **1972**, 62, 11.
- 18/- B. Nedjar ; M. Hamdi ; J. Périe ; V. Herault, *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, 15, 1153.
- 19/- M. Amari ; B.N. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, **2001**, 11(1), 77-84.
- 20/- J.V. Greenhill, *Chem. Soc. Rev.*, **1977**, 6, 277.
- 21/- J.V. Greenhill, *J. Chem. Soc.C*, **1971**, 2699.
- 22/- P.G. Baraldi ; D. Simoni ; S. Manfredini, *Synthesis*, **1983**, 902.
- 23/- H.A. Stefani ; I.M. Costa ; D.O. Silva, *Synthesis*, **2000**, 11, 1526-1528.
- 24/a- V.H. Naringrekav ; V.J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **1990**, 79, 138-147.  
b- H. Bundgaard, in:H.Bundgaard (Ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam, **1985**, pp. 1-92.
- 25/- S. Fréville ; P. Delbecq, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4609-4611.
- 26/- K.R.Scott ; I.O. Edafioho ; E.L. Richardson ; V.A. Farrar ; J.A. Moore, *J. Med. Chem.*

- 1993**, 36, 1947.
- 27/- D.X. Cox ; J. Du ; K.R. Scott ; H. Gao ; N.D. Eddigton, J. Chromatogr. B, **2000**, 749, 191-196.
- 28/a- I.O. Edafiogho ; C.N. Hinko ; H. Chang ; J.A. Moore, J. Med. Chem., **1992**, 35, 2798.  
 b- K.R.Scott ; G.O. Rankin ; J.P. Stables ; M.S. Alexander ; I.O.Edafiogho, J. Med. Chem., **1995**, 38, 4033.  
 c- R.R. Roberts ; I.O. Edafiogho ; K.R. Scott, U.S. patent N°5,580,894, **1996**.
- 29/- M.L. Laws ; R.R. Roberts ; J.M. Nicholson ; R. Butcher, Bioorg. Med. Chem., **1998**, 6, 2289-2299.
- 30/- M. Fujita ; I. Susumo ; A. Ota ; K. Nobuharu ; K. Yamamoto ; J. Iwao, J. Med. Chem., (**1990**), 33, 1898.
- 31/- A.R. Knaggs ; K.M. Cable ; R.J.P. Cannell ; G.N. Wells, Tetrahedron Lett., **1995**, 36, 3, 477-480.
- 32/- D.J.Kempf ; K.C. Marsh ; J.F. Denissen ; E. McDonald ; E. Vasavanonda ; C.A. Flentge, Proc. Natl. Acad. Sci., U.S.A., **1995**, 92, 2484.
- 33/- A.R. Haight ; T.L. Stuk ; J.A. Menzia ; T.A. Robbins, Tetrahedron Lett., **1997**, 38, 24, 4191.
- 34/- B.N. Kolli, « Thèse d'Etat » **1982**, Université (USTHB) d'Alger.
- 35/- Gordon, N. Walker, J. Am. Chem. Soc., **1956**, 3201.
- 36/- H. Stetter ; C.W. Shelhammer, Ann. Chem., **1957**, 58, 605.
- 37/- T. Shimizu ; S. Hiranuma ; T. Watanabe, Heterocycles, **1993**, 36, 11, 2445-2450.
- 38/- B. Nedjar-Kolli ; M. Hamdi ; J. Perie ; V. Herault, J. Heterocycl. Chem., **1981**, 18, 543-547.
- 39/- W.A. Ayer ; V.J.D. Figueroa, Can. J. Chem., **1983**, 63, 1161-1165.
- 40/- I.P. Lokot ; F.S. Pashkovsky ; F.A. Lakhvich, Tetrahedron, **1999**, 55, 4783-4792.
- 41/- Y. Fujimoto ; H.Tsunoda ; J. Uzawa ; T.Tatsuno, J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1982**, 83.
- 42/- Y. Fujimoto ; T. Kihara ; H. Tsunoda ; T. Tatsuno ; K. Matsumoto ; H. Hirokawa, Chem. Pharm. Bull., **1984**, 32, 1583.
- 43/- M.S.R. Nair ; S.T. Carey, Tetrahedron Lett., **1975**, 3517.
- 44/- M.S.R. Nair, Phytochemistry, **1976**, 15, 1090.
- 45/- Thomas, M.Harris, J. Org. Chem., **1970**, 1329.
- 46/- B. Al-Salah ; N. Al-Awadi ; H. Al-Kandari ; M.M. AbdelKhalik ; H. Elnagdi, J. Chem. Res. Miniprint, **2000**, 1, 201-214.
- 47/- B.N. Kolli ; M. Hamdi ; J. Pecher, Synthetic Comm., **1990**, 20, 1579.
- 48/- M. Fodili ; M.Amari ; B.N. Kolli ; A. Robert ; M. Baudy-Floch ; P. Legrel, Synthesis, **1999**, 5, 811.
- 49/- A. Ursini ; A.M. Capelli ; R.A.E.Carr ; P. Cassara, J. Med. Chem., **2000**, 43, 3596-3613.
- 50/- K.D. Hargrave ; J.R. Proudfoot ; K.R. Grozinger, J. Med. Chem., **1991**, 34, 2231.
- 51/- M. DiBraccio ; G. Grossi ; G. Roma ; L. Vargin ; M. Mura ; M.E. Morongin, Eur. J. Med. Chem., **2001**, 36, 935-949.
- 52/- J.R. Kavali ; B.V. Badami, IL Farmaco, **2000**, 55, 406-409.
- 53/- N.H. Ahabchane ; S.Ibrahimi ; M. Salem ; E.M. Essassi ; S. Amzazi ; A. Benjouad, C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie, **2001**, 4, 917-924.
- 54/- N.S. Mohammed Brahim, « Thèse Magister », **1993** Université (USTHB) d'Alger.  
 L. Hammal, « Thèse Magister », **1995**, Université (USTHB) d'Alger.
- 55/a- A. Trka ; A. Frigegerio, Farmaco-Ed., Sci., **1978**, 33, 885.  
 b- P.W. W.Hunter ; G.A. Webb, Tetrahedron, **1972**, 28, 5573.
- 56/- D.R. Gupta ; R.S. Gupta, J. Indian. Chem. Soc., **1965**, 42(12), 873-874.

- 57/- A.A. Akhrem ; A.M. Moiseenkov ; F.A. Lakhvich ; S.P. Smul'skii ; V.A. Petukhov, *Izv Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim.*, **1972**, 4, 917-923.
- 58/- F. Filira ; M. Acampora, *Gazz. Chim. Ital.*, **1977**, 107(9-10), 479-485.
- 59/- R.F. Borch ; H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91, 3996.
- 60/- R.F. Borch ; M.D. Bernstein ; H.D. Durst, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 2897.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur spectromètre Bruker AC200 et AC250 ; les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les multiplicités de spin sont données comme suit : d = doublet ; t = triplet ; q = quadruplet ; qui = quintuplet ; m = massif. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été effectués en mode J modulé sur spectromètre Bruker AC200. Les spectres Infra rouge ont été réalisés sur un spectromètre Perkin-Elmer 883. Les valeurs caractéristiques sont données en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV et / ou par ionisation chimique par  $\text{NH}_3$ .

Les points de fusion ont été pris sur un appareil : Buchi 512.

Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice 60F254.

**Composé 2a:** 4-(2-aminoanilino)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

A une solution éthalonique de 20ml contenant (0.01 mole) de **1**, nous ajoutons 1.08g (0.01mole) d'orthophenylenediamine. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 30 minute. Après refroidissement de la solution, on a la formation d'un précipité blanc qu'on récupère par filtration sous vide. Recristallisation dans l'éthanol.

Rendement : 75%, mp 202-204°C, i.r 1655(C=O); 3320(NH); 3360-3440(NH<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  nmr(DMSO,200MHz) :  $\delta$  1.33(d, J=6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.49-2.54(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.31(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.38-4.49(m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 4.91(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.53-7.04(m,4H,Ar); 8.17(s,1H,NH)  
 $^{13}\text{C}$  nmr  $\delta$ : 20.43(C<sub>(6)</sub>H<sub>3</sub>); 33.56(C<sub>5</sub>); 70.94(C<sub>6</sub>); 82.04(C<sub>3</sub>); 115.34,115.90(Ar-C); 122.12(C-NH<sub>2</sub>); 127.14-127.41(Ar-C); 143.79(Ar-C-N); 159.05(C<sub>4</sub>); 167.62(C<sub>2</sub>).

**Composé 2b:** 4-(2-aminométhylanilino)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement : 70%, mp 135-137°C, i.r 1660(C=O); 3300(NH); 3340-3400(NH<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  nmr(DMSO,200MHz) :  $\delta$  1.32(d, J=6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.47-2.52(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.26(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.40-4.44(m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 4.89(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.37-6.82(m,3H,Ar); 8.21(s,1H,NH)  
 $^{13}\text{C}$  nmr  $\delta$ : 20.42(C<sub>(6)</sub>H<sub>3</sub>); 20.82((Ar-CH<sub>3</sub>)); 33.56(C<sub>5</sub>); 70.89(C<sub>6</sub>); 81.86(C<sub>3</sub>); 115.54,116.82(Ar-C); 119.75(C-NH<sub>2</sub>); 127.-127.93(Ar-C); 136.53(Ar-C) 143.53(Ar-C-N); 159.30(C<sub>4</sub>); 167.35(C<sub>2</sub>).

**Composé 2c:** 4-(2-aminochloroanilino)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement : 66%, mp 158-160°C, i.r 1670(C=O); 3320(NH); 3320-3390(NH<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  nmr(DMSO,200MHz) :  $\delta$  1.32(d, J=6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.41-2.53(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.26(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.38-4.47(m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 5.28(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.53-7.05(m,3H,Ar); 8.30(s,1H,NH)  
 $^{13}\text{C}$  nmr  $\delta$ : 20.39(C<sub>(6)</sub>H<sub>3</sub>); 33.49(C<sub>5</sub>); 70.96(C<sub>6</sub>); 82.43(C<sub>3</sub>); 114.18,115.17(Ar-C); 121(C-NH<sub>2</sub>); 127.01,136.53(Ar-C) 145.37(Ar-C-N); 158.94(C<sub>4</sub>); 167.22(C<sub>2</sub>).

**Composé 2d:** 4-(2-amino-5-nitroanilino)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement : 60%, mp 198-200°C, i.r 1660(C=O); 3340(NH); 3340-3380(NH<sub>2</sub>).

$^1\text{H}$  nmr(DMSO,200MHz) :  $\delta$  1.25(d, J=6Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); 2.44-2.60(m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.26(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.43-4.52(m, 1H, C<sub>6</sub>-H); 6.60(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>); 6.80-7.97(m,3H,Ar); 8.44(s,1H,NH)  
 $^{13}\text{C}$  nmr  $\delta$ : 20.80(C<sub>(6)</sub>H<sub>3</sub>); 34.02(C<sub>5</sub>); 71.59(C<sub>6</sub>); 83.77(C<sub>3</sub>); 121.38(C-NH<sub>2</sub>); 124.52, 124.57,125(Ar-C), 135.89(Ar-C-N), 151.55(Ar-C), 159.27(C<sub>4</sub>), 167.55(C<sub>2</sub>).

**Composé 4a:** 4-(2-aminoanilino)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement : 70%, mp 217-219°C, i.r 1670(C=O); 3330(NH); 3350-3380(NH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H nmr(DMSO,200MHz) : δ 4.26(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.81(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.02(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.53-7.07(m,4H,Ar) ;8.70(s,1H,NH) <sup>13</sup>C nmr δ : 67.35(C<sub>5</sub>); 81.04(C<sub>3</sub>); 115.50,116.19,124.00,126.45(Ar-C), 142.18(Ar-C-N), 166.55(C<sub>4</sub>), 174.76 (C<sub>2</sub>).

**Composé 4b:** 4-(2-amino-4-methylanilino)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement : 75%, mp 225-227°C, i.r 1670(C=O); 3320(NH); 3340-3360(NH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H nmr(DMSO,200MHz) : δ 2.18(s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.51(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.79(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.93(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.37-6.93(m,3H,Ar) ;8.60(s,1H,NH) <sup>13</sup>C nmr δ : 20.74(C<sub>(4)</sub>H<sub>3</sub>), 67.28(C<sub>5</sub>); 80.71 (C<sub>3</sub>); 115.93,117.02 (Ar-C), 121.56(Ar-C<sub>2</sub>), 124.17(Ar-C), 135.67 (Ar-C<sub>4</sub>), 142.10(Ar-C-N), 166.93 (C<sub>4</sub>), 174.81 (C<sub>2</sub>).

**Composé 4c:** 4-(2-amino-4-chloroanilino)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement : 65%, mp 233-235°C, i.r 1680(C=O); 3310(NH); 3320-3360(NH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H nmr(DMSO,200MHz) : δ 4.58(s, 1H, C<sub>3</sub>-H); 4.81(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.26(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.54-7.06(m,3H,Ar) ;8.69(s,1H,NH) <sup>13</sup>C nmr δ : 67.38(C<sub>5</sub>); 81.55 (C<sub>3</sub>); 114.36,115.45 (Ar-C), 121.56(Ar-C-N),125.63(Ar-C), 130.39 (Ar-C<sub>2</sub>), 143.86 (Ar-C<sub>4</sub>), 166.25 (C<sub>4</sub>), 174.69 (C<sub>2</sub>).

**Composé 4d:** 4-(2-amino-4-nitroanilino)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement : 60%, mp 250-252°C, i.r 1680(C=O); 3330(NH); 3330-3350(NH<sub>2</sub>).

<sup>1</sup>H nmr(DMSO,200MHz) : δ 4.64(s, 1H, C<sub>3</sub>-H), 4.88(s, 2H, CH<sub>2</sub>), 6.62(s,large, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.76-7.95(m,3H,Ar) ;8.96(s,1H,NH) <sup>13</sup>C nmr δ : 67.41(C<sub>5</sub>); 82.41 (C<sub>3</sub>); 113.76,121.17 (Ar-C), 122.55(Ar-C-N),123.69(Ar-C), 135.56 (Ar-C<sub>2</sub>), 149.72(Ar-C<sub>4</sub>), 166.46 (C<sub>4</sub>), 174.48 (C<sub>2</sub>).

**Composé 6:** 3-acétyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone.

Dans un autoclave en acier inoxydable nous introduisons 16,8g ( 0,1mole ) de DHA,1g de catalyseur (charbon palladié à 10%) et 20 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est soumis à une pression d'hydrogène de 5 bars et laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Par filtration à chaud du catalyseur et évaporation du solvant, on recueille une huile qui, purifiée sur colonne de silice avec le chloroforme comme éluant, donne un produit qui cristallise sous forme d'aiguilles oranges. Rendement= 90 % ; F (°C) = 76.

**Tautomère 6 :** RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,47 (3H, d, J= 6,32 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 2,62 (3H, s, CH<sub>3</sub> de l'acétyle); 2,67 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 4,56 (1H, m, J= 6,31 Hz, CH en 6); 15,20 (1H, s, OH). RMN <sup>13</sup>C : 20,62 (q, J= 128 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 26,60 (q, J= 131Hz, CH<sub>3</sub> de l'acétyle); 39,44 (t, J= 131Hz, C en 5); 70,35 (d, J= 148 Hz, C en 6); 103,44 (s, C en 3); 164,48 (s, C en 2); 195,21 (s, C en 4); 201,26 (s, C=O de l'acétyle).

**Tautomère 6a :** RMN <sup>1</sup>H : 1,49 (3H, d, J= 6,28 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 2,18 (3H, s, CH<sub>3</sub> de l'acétyle); 2,67 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 4,56 (1H, m, J= 6,31 Hz, CH en 6); 15,20 (1H, s, OH). RMN <sup>13</sup>C : 24,16 (q, J= 128 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 30,92 (q, J= 130 Hz, CH<sub>3</sub> de l'acétyle); 44,44 (t, J=130 Hz, C en 5); 72,56 (d, J= 150 Hz, C en 6); 101,16 (s, C en 3); 174,71 (s, C en 2); 190,24 (s, C en 4); 193,81 (s, C de l'énol).

**Composé 7:** 5,6-Dihydro-3-éthyl, 4-hydroxy-6-méthyl, 2-pyrone.

Nous introduisons 16,8g (0,1mole) de DHA, 2g de catalyseur (charbon palladié à 10 %) et 20 ml d'acétate d'éthyle dans un autoclave en acier inoxydable. Le mélange est soumis à une pression d'hydrogène de 6 bars, en continu pendant 3 jours avec agitation et à température

ambiante. Après filtration à chaud du charbon et évaporation du solvant, on récupère une poudre blanche. Recristallisation dans l'éthanol. Rendement= 85 % ; F (°C)= 132 .

RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,51 (3H, d, J= 6,3 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 1,60 (3H, t, J= 9,3 Hz, CH<sub>3</sub> de l'éthyle); 2,64 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 3,24 (2H, q, J= 9,3 Hz, CH<sub>2</sub> de l'éthyle); 4,61 (1H, m, CH en 6); 14,6 (1H, s, OH).

RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 14,15 (q, J= 128 Hz, CH<sub>3</sub> de l'éthyle); 25,42 (q, J= 130 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 40,74 (t, J= 128 Hz, CH<sub>2</sub> de l'éthyle); 45,36 (t, J= 130 Hz, C en 5); 73,65 (d, J= 150,4 Hz, C en 6); 96,10 (s, C en 3); 172,4 (s, C en 2); 193,5 (s, C en 4 de l'énol).

S.M.(E.I.) : 157 (6) (MH<sup>+</sup>), 141 (3) (M-CH<sub>3</sub>), 128 (49) (MH<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 113 (5) (MH<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>), 97 (15) (M- CO<sub>2</sub>- CH<sub>3</sub>), 87 (32) (M- CO<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 70 (90) (M- CO<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -OH),

55 (100) (M- CO<sub>2</sub> -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> -OH- CH<sub>3</sub>).

S.M(DCI/NH<sub>3</sub>) : 157 (MH<sup>+</sup>), 174 (M+NH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

**Composé 8a:** 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-3-(N-orthoaminophénylacétamido)-2-pyrone.

A une solution éthanolique de 20 ml contenant 1,70 g (0,01 mole) de **6**, nous ajoutons 1,08 g (0,01mole) d'orthophénylènediamine. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 30 minutes. Le résidu huileux formé, après évaporation du solvant, est traité à l'éther pour donner un solide blanc. Recristallisation dans l'éthanol.

Rendement = 65 % ; F (°C) = 120.

RMN <sup>1</sup>H ( CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 1,40 (3H, d, J= 6,2 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 2,40 (3H, s, CH<sub>3</sub> de l'acétimide); 2,49 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 3,55 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 4,51 (1H, m, CH en 6); 6,98-7,12 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 15,00 (1H, s, OH).

RMN <sup>13</sup>C ( CDCl<sub>3</sub>, δ ppm) : 19,51 (q, J= 131 Hz, CH<sub>3</sub> de l'acétimide); 20,56 (q, J= 127 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 44,50 (t, J= 135 Hz, C en 5); 70,2 (d, J= 150 Hz, C en 6); 98,51 (s, C en 3); 116,36-118,67-127,30-129,49 (4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 121,99 (s, C-NH<sub>2</sub> Ar.); 142 (s, C-N=C Ar.); 167,3 (s, C en 2); 176,42 (s, C=N); 195,33 (s, C de l'énol).

-I.R. ν<sub>max</sub> ( cm<sup>-1</sup> ) ( pastille KBr ) : 3390 (OH); 3350-3300 (NH<sub>2</sub>) ; 1690 (C=O); 1665 (C=N).

**Composé 8b:** 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-3-(N-orthoamino-méthylphénylacétimido)-2-pyrone.

Ce composé est obtenu par la même technique que **8a** avec un rendement ρ= 70% , F (°C) = 134, après recristallisation dans l'éthanol.

-RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ ppm) : 1,34 (3H, d, J= 6.23 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 2,21 (3H, s, CH<sub>3</sub> del'imine); 2,32 (3H, s, CH<sub>3</sub> du phényle); 2,53 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 4,48 (1H, m, CH en 6); 5,17 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 6,63-6,89 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

-I.R. ν<sub>max</sub> ( cm<sup>-1</sup> ) ( pastille KBr ) : 3380 (OH); 3360-3300 (NH<sub>2</sub>) ; 1685 (C=O); 1660 (C=N).

**Composé 8c:** 5,6-Dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-3-(N-orthoamino-nitrophénylacétimido)-2-pyrone.

Obtenu par la même technique que **8a**, ce composé est défini par un rendement= 65 % ,

F( °C) = 196.

-RMN <sup>1</sup>H (DMSO, δ ppm) : 1,42 (3H, d, J= 6,3 Hz, CH<sub>3</sub> en 6); 2,37 (3H, s, CH<sub>3</sub> de l'imine); 2,52 (2H, m, CH<sub>2</sub> en 5); 4,57 (1H, m, CH en 6); 4,69 (2H, s, NH<sub>2</sub>); 7,20-7,32 (3H, m, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

**Composé 11a :** 10-phenyl-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e][1,4]diazépin-1-one.

0.190g (10<sup>-3</sup> mole) de **4a** sont placés dans 40 ml d'éthanol en présence d'une goutte d'acide acétique concentré. 0.106g (10<sup>-3</sup> mole) de benzaldéhyde sont ajoutés et la solution est laissé

sous agitation magnétique à température ambiante. Nous observons la formation d'un précipité après 3 heures de réaction. Le rendement est de 80%. PF = 196 – 198°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 4.89(s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5.08(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 5.98(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.58-7.23(m, 10H, CH<sub>arom</sub>) ; 9.75(s, 1H, N<sub>(4)</sub>H).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 57(CH-NH) ; 66(CH<sub>2</sub>-O) ; 96(C<sub>9</sub>) ; 119,120,122,126,127, 128(CH<sub>arom</sub>) ; 131,137,144(C<sub>arom</sub>) ; 159(C<sub>3</sub>) ; 173(C=O).

S.M(DCI/NH<sub>3</sub>) : M+1 (100%) ; M+18 (43%).

S.M(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(278, 100%); M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CO(248, 10%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>(124, 1%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(116, 9%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-HCN(115, 7%).

**Composé 11b** : 7-methyl-10-phenyl-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e][1,4] diazépín-1-one.

Dans les mêmes conditions opératoires, nous obtenons le composé **11b** avec un temps de précipitation beaucoup plus court, 15 minutes. Rendement = 85% ; PF = 205 – 207°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 2.05(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 4.87(s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5.06(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 5.97(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.43-7.24(m, 9H, CH<sub>arom</sub>) ; 9.70(s, 1H, N<sub>(4)</sub>H).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 20(CH<sub>3</sub>) ; 57(CH-NH) ; 66(CH<sub>2</sub>-O) ; 96(C<sub>9</sub>) ; 119,121,123, 126,127, 128(CH<sub>arom</sub>) ; 129,132,137,144(C<sub>arom</sub>) ; 159(C<sub>3</sub>) ; 173(C=O).

S.M(DCI/NH<sub>3</sub>) : M+1 (100%) ; M+18 (25%).

S.M(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(292, 59%); M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CO(262, 4%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>(131, 12%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>-H-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>(116, 10%).

**Composé 11c** : 6-chloro-10-phenyl-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e][1,4] diazépín-1-one.

0.63g (4.10<sup>-2</sup> moles) de **4c** et 0.265g (4.10<sup>-2</sup> moles) de benzaldéhyde sont portés à reflux de l'éthanol, en présence d'une goutte d'acide acétique, pendant 10 minutes. Le rendement est de 60% ; PF = 211 – 213°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 4.90(s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5.08(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.27(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.69-7.22(m, 9H, CH<sub>arom</sub>) ; 9.87(s, 1H, N<sub>(4)</sub>H).

S.M(DCI/NH<sub>3</sub>) : M+1 (313, 89%) ; M+18 (330, 100%).

S.M(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(312, 78%); M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CO(282, 12%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(254, 100%).

**Composé 11d** : 6-nitro-10-phenyl-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e][1,4] diazépín-1-one.

Dans les mêmes conditions opératoires, le chauffage au reflux de l'éthanol pendant 3 heures, donne une huile qui cristallise dans l'éther et cela après évaporation de solvant.

Rendement = 55% ; PF = 231 – 233°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 4.92(s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5.14(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.84(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 7.19-7.89(m, 9H, CH<sub>arom</sub>) ; 10.23(s, 1H, N<sub>(4)</sub>H).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 57(CH-NH) ; 66(CH<sub>2</sub>-O) ; 97(C<sub>9</sub>) ; 115,118,121,126, 127, 128(CH<sub>arom</sub>) ; 129,139,143,144(C<sub>arom</sub>) ; 157(C<sub>3</sub>) ; 172(C=O).

S.M(DCI/NH<sub>3</sub>) : M+1 (324, 46%) ; M+18 (341, 100%).

S.M(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(323, 39%); M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>CO(293, 4%); M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>(265, 100%).

**Composé 11e** : 10-(3-methylphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e][1,4] diazépín-1-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que **11d**, nous obtenons le composé **11e** avec un rendement de 75% ; PF = 215 – 217°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 2.20(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 4.88(s, 2H, CH<sub>2</sub>-O) ; 5.03(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 5.96(d, 1H, J=4Hz, CH-N<sub>(7)</sub>H) ; 6.80-7.90(m, 8H, CH<sub>arom</sub>) ; 9.75(s, 1H, N<sub>(4)</sub>H).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 21( $\underline{C}H_3$ ) ; 57( $\underline{C}H-NH$ ) ; 66( $\underline{C}H_2-O$ ) ; 97( $C_9$ ) ; 119,120,123, 124,127, 128( $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 131,136,137,144( $C_{arom}$ ) ; 159( $C_3$ ) ; 173( $\underline{C}=\underline{O}$ ).

S.M(DCI/ $NH_3$ ) : M+1 (293, 100%) ; M+18 (310, 22%).

S.M(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$  (292, 59%) ;  $M^{1+}-H_2CO$  (262, 4%) ;  $M^{1+}-CH_2CO_2-H$  (233, 100%).

**Composé 11f** : 7-methyl-10-(3-methylphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

L'énaminone **4b** et le métatolualdéhyde sont placés dans l'éthanol en quantité équimolaire, en présence de deux gouttes d'acide acétique concentré. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12 heures, la fin de la réaction est signalée par la formation d'un précipité. Rendement 70% ; PF = 221- 223°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 2.10(s, 3H,  $\underline{C}H_3$ ) ; 2.20(s, 3H,  $\underline{C}H_3$ ) ; 4.86(s, 2H,  $\underline{C}H_2-O$ ) ; 5.00(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 5.84(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 5.78-7.10(m, 7H,  $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 9.65(s, 1H,  $N_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{C}H_3$ ) ; 21( $\underline{C}H_3$ ) ; 57( $\underline{C}H-NH$ ) ; 66( $\underline{C}H_2-O$ ) ; 97( $C_9$ ) ; 119,120,121,123, 124,127, 128( $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 129,131,135,137,144( $C_{arom}$ ) ; 159( $C_3$ ) ; 173( $\underline{C}=\underline{O}$ ).

S.M(DCI/ $NH_3$ ) : M+1 (307, 100%) ; M+18 (324, 18%).

S.M(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$  (306, 100%) ;  $M^{1+}-H_2CO$  (272, 6%) ;  $M^{1+}-CH_2CO_2-H$  (247, 72%).

**Composé 11g** : 10-(4-methoxyphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

Ce dérivé est obtenu dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **11f** avec un rendement de 72% ; PF = 227- 229°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 3.66(s, 3H, O- $\underline{C}H_3$ ) ; 4.88(s, 2H,  $\underline{C}H_2-O$ ) ; 5.04(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 5.91(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 6.59-7.09(m, 8H,  $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 9.72(s, 1H,  $N_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 55(O- $\underline{C}H_3$ ) ; 57( $\underline{C}H-NH$ ) ; 66( $\underline{C}H_2-O$ ) ; 97( $C_9$ ) ; 113, 119,121,123,128( $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 131,136,137,158( $C_{arom}$ ) ; 159( $C_3$ ) ; 173( $\underline{C}=\underline{O}$ ).

S.M(DCI/ $NH_3$ ) : M+1 (309, 100%) ; M+18 (326, 18%).

S.M(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$  (308, 75%) ;  $M^{1+}-H_2CO$  (278, 9%) ;  $M^{1+}-CH_2CO_2-H$  (249, 100%).

**Composé 11h** : 7-methyl-10-(4-methoxyphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

De la même manière que **11g**, on obtient le précipité **11h** avec un rendement de 88% ; PF = 234- 236°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 2.06(s, 3H,  $\underline{C}H_3$ ) ; 3.67(s, 3H, O- $\underline{C}H_3$ ) ; 4.85(s, 2H,  $\underline{C}H_2-O$ ) ; 5.00(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 5.84(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{C}H-N_{(7)}H$ ) ; 6.42-7.08(m, 7H,  $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 9.65(s, 1H,  $N_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{C}H_3$ ) ; 55(O- $\underline{C}H_3$ ) ; 56( $\underline{C}H-NH$ ) ; 66( $\underline{C}H_2-O$ ) ; 96( $C_9$ ) ; 113, 119,121,123,128( $\underline{C}H_{arom}$ ) ; 131,136,137,158( $C_{arom}$ ) ; 159( $C_3$ ) ; 173( $\underline{C}=\underline{O}$ ).

S.M(DCI/ $NH_3$ ) : M+1 (309, 100%) ; M+18 (326, 18%).

S.M(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$  (308, 75%) ;  $M^{1+}-H_2CO$  (278, 9%) ;  $M^{1+}-CH_2CO_2-H$  (249, 100%).

**Composé 11i** : 6-nitro-10-(4-methoxyphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

0.235g ( $10^{-3}$  mole) de **4d** et 0.136g (en excès) de para methoxybenzaldéhyde sont portés au reflux de l'éthanol pendant 4 heures, en présence de 2 gouttes d'acide acétique concentré. Le refroidissement de la solution donne un précipité avec un rendement de 65% ; PF = 245-247°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 3.67(s, 3H, O- $\underline{CH}_3$ ) ; 4.92(s, 2H,  $\underline{CH}_2$ -O) ; 5.10(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 7.23(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 6.77-7.88(m, 7H,  $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 10.20(s, 1H, N $_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 55(O- $\underline{CH}_3$ ) ; 56( $\underline{CH}$ -NH) ; 67( $\underline{CH}_2$ -O) ; 97(C $_9$ ) ; 114, 115, 118, 121, 128, 129( $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 129, 135, 139, 144(C $_{arom}$ ) ; 158(C $_3$ ) ; 172( $\underline{C=O}$ ).

S.M(DCI/NH $_3$ ) : M+1 (354, 100%) ; M+18 (371, 60%).

S.M(E.I., 70eV) : M $^{+}$  (353, 7%) ; M $^{+}$ -H $_2$ CO(323, 3%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ (295, 11%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ -H (294, 8%).

**Composé 11j** : 10-(4-chlorophenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **11f**, la formation du précipité **11j** est signalée après 6 heures de temps de réaction. Rendement 80% ; PF = 231- 233°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 4.89(s, 2H,  $\underline{CH}_2$ -O) ; 5.08(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 6.02(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 6.59-7.27(m, 8H,  $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 9.81(s, 1H, N $_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 57( $\underline{CH}$ -NH) ; 66( $\underline{CH}_2$ -O) ; 96(C $_9$ ) ; 120, 121, 123, 128, 129( $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 131, 132, 137, 143(C $_{arom}$ ) ; 159(C $_3$ ) ; 173( $\underline{C=O}$ ).

S.M(DCI/NH $_3$ ) : M+1 (313, 100%) ; M+18 (330, 64%).

S.M(E.I., 70eV) : M $^{+}$  (312, 57%) ; M $^{+}$ -H $_2$ CO(282, 8%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ (254, 100%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ -H (253, 58%).

**Composé 11k** : 7-methyl-10-(4-chlorophenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **11f**, la formation du dérivé **11j** est pratiquement instantanée (5 minutes). Rendement 75% ; PF = 236- 238°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 2.06(s, 3H, CH $_3$ ) ; 4.87(s, 2H,  $\underline{CH}_2$ -O) ; 5.04(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 5.94(d, 1H, J=4Hz,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 6.42-7.28(m, 7H,  $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 9.73(s, 1H, N $_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{CH}_3$ ) ; 57( $\underline{CH}$ -NH) ; 66( $\underline{CH}_2$ -O) ; 96(C $_9$ ) ; 120, 121, 123, 128, 129( $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 131, 132, 137, 143(C $_{arom}$ ) ; 159(C $_3$ ) ; 173( $\underline{C=O}$ ).

S.M(DCI/NH $_3$ ) : M+1 (327, 100%) ; M+18 (344, 46%).

S.M(E.I., 70eV) : M $^{+}$  (326, 44%) ; M $^{+}$ -H-CO $_2$ (281, 13%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ -H (267, 100%).

**Composé 11l** : 10-(4-hydroxyphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

Le même protocole expérimental que **11j**, donne le précipité **11l** après un temps de réaction de 6 heures. Rendement 65% ; PF = 230-232°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 4.92(s, 2H,  $\underline{CH}_2$ -O) ; 5.35(s, 1H, OH) ; 5.35(s, 1H,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 6.48-6.92(m, 8H,  $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 9.75(s, 1H,  $\underline{CH}$ -N $_{(7)}H$ ) ; 9.82(s, 1H, N $_{(4)}H$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 53( $\underline{CH}$ -NH) ; 66( $\underline{CH}_2$ -O) ; 96(C $_9$ ) ; 115, 118, 119, 121, 123, 126, 128( $\underline{CH}_{arom}$ ) ; 129, 132, 137, 155(C $_{arom}$ ) ; 160(C $_3$ ) ; 173( $\underline{C=O}$ ).

S.M(DCI/NH $_3$ ) : M+1 (295, 100%) ; M+18 (312, 16%).

S.M(E.I., 70eV) : M $^{+}$  (294, 18%) ; M $^{+}$ -CH $_2$ CO $_2$ -H (235, 6%).

**Composé 11m** : 7-methyl-10-(4-hydroxyphenyl)-3,4,9,10-tétrahydro-1H-benzo[b]furo[3,4-e]  
[1,4]diazépin-1-one.

0.204g ( $10^{-3}$  mole) de **4b** et 0.122g ( $10^{-3}$  mole) de 2-hydroxybenzaldéhyde dissous dans 40 ml d'éthanol, en présence de 2 gouttes d'acide acétique concentré, forment un précipité. Et cela, après agitation de la solution à température ambiante pendant 48 heures. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther. Rendement 60% ; PF = 235-237°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz): 2.01(s, 3H,  $CH_3$ ) ; 4.91(s, 2H,  $CH_2-O$ ) ; 5.13(s, 1H, OH) ; 5.13(s, 1H,  $CH-N_{(7)H}$ ) ; 6.32-6.99(m, 7H,  $CH_{arom}$ ) ; 9.75(s, 1H,  $CH-N_{(7)H}$ ) ; 9.89(s, 1H,  $N_{(4)H}$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $CH_3$ ) ; 53( $CH-NH$ ) ; 66( $CH_2-O$ ) ; 95( $C_9$ ) ; 115, 118, 119, 122, 123, 126, 128( $CH_{arom}$ ) ; 129, 132, 137, 155( $C_{arom}$ ) ; 160( $C_3$ ) ; 173( $C=O$ ).

S.M(DCI/ $NH_3$ ) : M+1 (309, 100%) ; M+18 (326, 9%).

S.M(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$  (308, 43%) ;  $M^{1+}-OH$  (291, 9%) ;  $M^{1+}-CH_2CO_2-H$  (249, 16%).

**Composé 12a** : 3-[(2-aminophenyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6methyl-2H-2-pyranone.

Dans 30 ml d'éthanol, on dissout 1.68g ( $10^{-2}$  mole) de DHA avec une quantité équimolaire de 1,2-phenylènediamine 1.08g ( $10^{-2}$  mole). La réaction est laissée sous agitation magnétique et à température ambiante, après 5 minutes de temps, nous observons la formation d'un précipité.

Rendement 95% ; PF = 192- 194°C.

RMN  $H^1$ ( $CDCl_3$ , 200MHz) : 2.24(s, 3H,  $H_3C-C=C$ ) ; 2.62(s, 3H,  $H_3C-C=N$ ) ; 3.96(s, 2H,  $NH_2$ ) ; 5.82(s, 1H,  $HC=C$ ) ; 6.87-7.34(m, 4H,  $C_6H_4$ ) ; 15.10(s, 1H, OH).

I.R.(KBr) ,  $\nu$ ( $cm^{-1}$ ) : 3500 (bande large, OH) ; 3380-3320 (2 bandes NH,  $NH_2$ ) ; 1685 ( $C=O$  ,  $C=N$ ).

**Composé 12b** : 3-[(2-amino-4-methylphenyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6methyl-2H-2-pyranone.

Dans des quantités équimolaires, on fait réagir 1.68g ( $10^{-2}$  mole) de DHA sur 1.23g ( $10^{-2}$  mole) de 4-methyl-1,2-phenylènediamine dans 40 ml d'éthanol. La réaction se déroule sous agitation et à température ambiante pendant 2 heures. La fin de réaction est signifiée par la formation d'un solide qu'on filtre et on sèche. Rendement 75% ; PF = 135- 137°C.

RMN  $H^1$ ( $CDCl_3$ , 200MHz) : 2.08(s, 3H,  $H_3C-C=C$ ) ; 2.21(s, 3H,  $H_3C-C=N$ ) ; 2.47(s, 1H,  $CH_{3(arom)}$ ) ; 3.81(s, 2H,  $NH_2$ ) ; 5.82(s, 1H,  $HC=C$ ) ; 6.50-7.20(m, 3H,  $C_6H_3$ ) ; 15.20(s, 1H, OH).

I.R.(KBr) ,  $\nu$ ( $cm^{-1}$ ) : 3500 (bande large, OH) ; 3380-3320 (2 bandes NH,  $NH_2$ ) ; 1685 ( $C=O$  ,  $C=N$ ).

**Composé 12d** : 3-[(2-amino-5-nitrophenyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6methyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires que **12b**, nous obtenons le dérivé **12d**, après un temps de réaction de 4 heures. Rendement 55% ; PF = 197- 199°C

RMN  $H^1$ (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.16(s, 3H,  $H_3C-C=C$ ) ; 2.41(s, 3H,  $H_3C-C=N$ ) ; 5.88(s, 1H,  $HC=C$ ) ; 6.89(s, 2H,  $NH_2$ ) ; 6.88-8.04(m, 3H,  $C_6H_3$ ) ; 15.40(s, 1H, OH).

**Composé 14a** : 3,11-dimethyl-1,11a-dihydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazepin-1-one.

1g du dérivé **14a** est placé dans 100 ml de toluène, en présence d'acide paratoluènesulfonique en quantité catalytique. La réaction se déroule dans un montage de distillation azéotropique de type Dean Stark, permettant l'élimination de molécules d'eau formées. La fin de réaction est signalée par l'absence de molécules d'eau, éliminées par distillation. L'évaporation du solvant sous vide donne une huile qui cristallise dans l'éther.

Rendement 55% ; PF = 145-147°C.

RMN  $H^1$ (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.22(s, 3H,  $H_3C-C=C$ ) ; 2.56(s, 3H,  $H_3C-C=N$ ) ; 5.34(s, 1H,  $CH$ ) ; 5.94(s, 1H,  $HC=C$ ) ; 7.18-7.54(m, 4H,  $C_6H_4$ ).

**Composé 14b** : 3,7,11-triméthyl-1,11a-dihydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

Avec le même protocole expérimental que **14a**, nous obtenons le composé **14b** avec un rendement de 50% ; PF 149-151°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.10(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=C}$ ) ; 2.29(s, 3H,  $\text{CH}_3(\text{arom})$ ) ; 2.52(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=N}$ ) ; 5.27(s, 1H,  $\text{CH}$ ) ; 5.83(s, 1H,  $\text{HC=C}$ ) ; 6.94-7.34(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ).

**Composé 14c** : 8-chloro-3,11-diméthyl-1,11a-dihydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

Avec le même protocole expérimental que **14a**, nous obtenons le composé **14c** avec un rendement de 50% ; PF 164-166°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.13(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=C}$ ) ; 2.49(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=N}$ ) ; 5.21(s, 1H,  $\text{CH}$ ) ; 5.94(s, 1H,  $\text{HC=C}$ ) ; 7.08-7.50(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ).

**Composé 14d** : 3,11-diméthyl-8-nitro-1,11a-dihydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

Avec le même protocole expérimental que **14a**, nous obtenons le composé **14d** avec un rendement de 50% ; PF 183-185°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.23(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=C}$ ) ; 2.64(s, 3H,  $\text{H}_3\text{C-C=N}$ ) ; 5.29(s, 1H,  $\text{CH}$ ) ; 6.03(s, 1H,  $\text{HC=C}$ ) ; 7.68-8.44(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 15(q, J= 129Hz,  $\text{H}_3\text{C-C}_{(3)}$ ) ; 20(q, J= 128Hz,  $\text{H}_3\text{C-C=N}$ ) ; 89(d, J= 167Hz,  $\text{HC}$ ) ; 101(d, J= 170Hz,  $\text{HC=C}$ ) ; 112(d, J= 168Hz,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ; 114(d, J= 165Hz,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ; 118(d, J= 169Hz,  $\text{HC}_{\text{arom}}$ ) ; 140(s,  $\text{C-NO}_2$ ) ; 143, 144( $\text{C}_{\text{arom}}$ ) ; 157( $\text{C-O}$ ) ; 164( $\text{O=C-O}$ ) ; 165( $\text{C=N}$ ) ; 171( $\text{C=N}$ ).

**Composé 15a** : 3,11-diméthyl-1,3,4,5,10,11-hexahydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

A 0,236 g (0,001mole) de **8a** dissout dans 15 ml de méthanol maintenu à une température de 0°C sous agitation magnétique, nous ajoutons doucement 0,33 équivalent de cyanoborohydrure de sodium  $\text{NaBH}_3\text{CN}$ . Le mélange est ensuite ramené à la température ambiante. L'addition de 2ml d'une solution d'acide chlorhydrique 5N permet de fixer le pH de la solution aux environs de 4-5. Le mélange réactionnel est ainsi laissé sous agitation pendant 20 heures. Après évaporation du solvant, on ajoute 10 ml d' $\text{H}_2\text{O}$  puis une solution de NaOH à 30% par fractions jusqu'à l'apparition d'un précipité blanc.

Rendement= 60 % ; F( °C ) = 266

RMN  $^1\text{H}$  ( DMSO,  $\delta$  ppm) : 1,05 (d, 3H, J= 8Hz,  $\text{CH}_3$  en 3) ; 1,35 (d, 3H, J= 8 Hz,  $\text{CH}_3$  en 11) ; 2,55 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  en 4) ; 4,35 (m, 1H, CH en 11) ; 4,55 (m, 1H, CH en 3) ; 5,6 (d, 1H, J= 8 Hz, NH en 5) ; 6,7-7,2 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ) ; 8,80 (s, 1H, NH en 10).

I.R.vmax ( $\text{cm}^{-1}$ ) (KBr) : 1540 (C=C) ; 1675 (C=O) ; 3350 (NH).

**Composé 15b** : 3,7,11-triméthyl-1,3,4,5,10,11-hexahydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

Ce composé, obtenu par la même technique à partir de **8b**, est caractérisé par un rendement égal à 65%. Le solide blanc obtenu après recristallisation dans l'éthanol a un F(°C) = 272

RMN  $^1\text{H}$  ( DMSO, 200MHz) : 1,07 (d, 3H, J= 8,1 Hz,  $\text{CH}_3$  en 3) ; 1,39 (d, 3H, J= 8 Hz,  $\text{CH}_3$  en 11) ; 2,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$  en 4) ; 3,01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$  en 7) ; 4,36 (m, 1H, CH en 11) ; 4,57 (m, 1H, CH en 3) ; 5,63 (d, 1H, J= 8 Hz, NH en 5) ; 6,7-6,98 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ) ; 8,83 (s, 1H, NH en 10).

**Composé 15c** : 3,11-diméthyl-8-nitro-1,3,4,5,10,11-hexahydrobenzo[b]pyrano[4,3-e][1,4]diazépin-1-one.

Ce dérivé est obtenu par la même technique que **8a** avec un rendement de 55%, F(°C) = 275 et recristallisation dans l'éthanol.

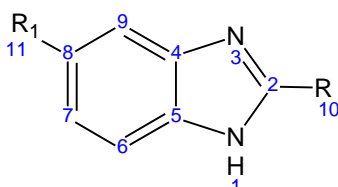
RMN <sup>1</sup>H ( DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 1,04 (d, 3H, J= 8,1 Hz, CH<sub>3</sub> en 3); 1,37 (d, 3H, J= 8 Hz, CH<sub>3</sub> en 11); 2,49 (m, 2H, CH<sub>2</sub> en 4); 4,32 (m, 1H, CH en 11); 4,51 (m, 1H, CH en 3); 5,67 (d, 1H, J= 8 Hz, NH en 5); 6,88-7,2 (m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 9,11 (s, 1H, NH en 10).

## II.1 /- BENZIMIDAZOLES.

### II.1.1 / - Aperçu bibliographique.

La découverte par Brown et al (1) en 1961 de l'activité Anti-nématode gastro-intestinal du thiabendazole a contribué au développement des benzimidazoles en tant qu'agents antihelminthiques dans les domaines médical et vétérinaire.

Depuis, trois composés benzimidazoles ont été largement utilisés dans le traitement médical comme antihelminthiques. Les principaux dérivés employés sont :



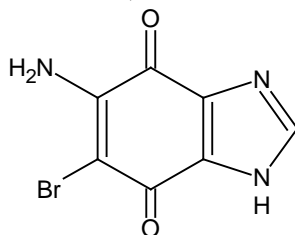
- le Thiabendazole ( $R = 1,3\text{-thiazolyl}$ ,  $R_1 = H$ ), molécule très active, en tant qu'anti-nématode gastro-intestinal ; mais sa relative toxicité sur l'homme a réduit son application à la médecine vétérinaire ;

- le Mebendazole ( $R = \text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$ ) a pris une importance dans le traitement des infections némathelminthique à la suite des résultats obtenus par Brugmans et collaborateurs (2) ;

- L'Albendazole ( $R = \text{NHCO}_2\text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) est plus couramment utilisé dans le monde comme antihelminthique (3). Cependant, aux U.S.A., l'albendazole n'est autorisé que dans le traitement de cysticéose (4) et de la maladie du kyste hydatique (5,6).

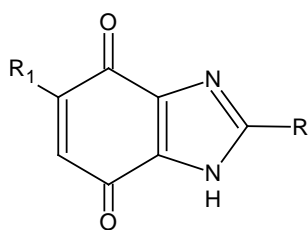
Cette molécule est commercialisée sous le nom de Zentel (Laboratoire Smith-Kline-Beecham) et mise sur le marché depuis 1987. L'albendazole agit sur les nematodes intestinaux et tissulaires ainsi que sur certains cestodes aussi bien adultes que larvaires (7). Par ailleurs, des études sur la relation structure – activité biologique ont montré que le système en position 2 et / ou 5 confère à la molécule une activité thérapeutique (8) ; des activités biologiques très variées sont obtenues, comme antibactériens, antifongicides, antiparasitaires et anti-viraux (9).

D'autre part, une activité antitumorale in vivo des benzimidazoles, a été démontrée (10). Par exemple, le 5-amino-6-bromobenzimidazole-4,7-dione est un agent anti-leucémique.



L'aptitude de ces dérivés à se lier à l'ADN, leur confère une importante activité antitumorale (11).

Récemment, des molécules benzimidazoles de la même famille, ont été synthétisées (12) :



R = SCH<sub>3</sub>, pyridinyl

R<sub>1</sub> = Br, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl

L'étude de leur activité antiproliférative a été concluante (12).

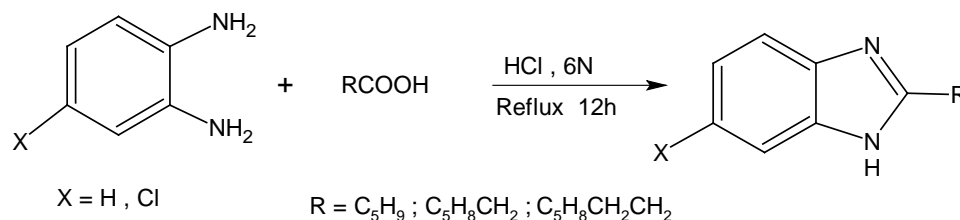
D'un point de vue synthétique, les benzimidazoles peuvent être obtenus généralement selon deux stratégies différentes :

Soit par condensation d'orthophénylène diamine avec un composé carbonylé.

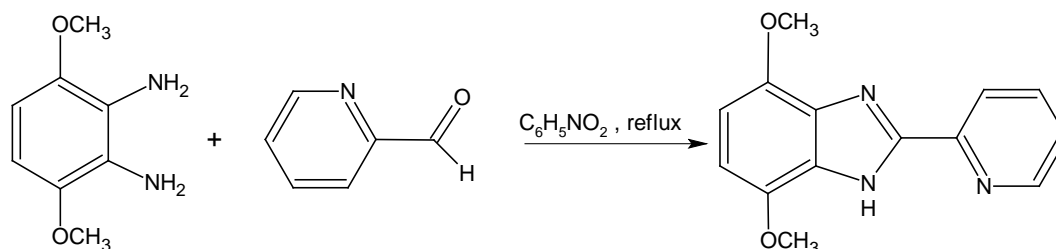
Soit par une amine aromatique orthonitrée opposée à un électrophile convenablement choisi.

- Synthèse à partir des o-PDA et des composés carbonylés :

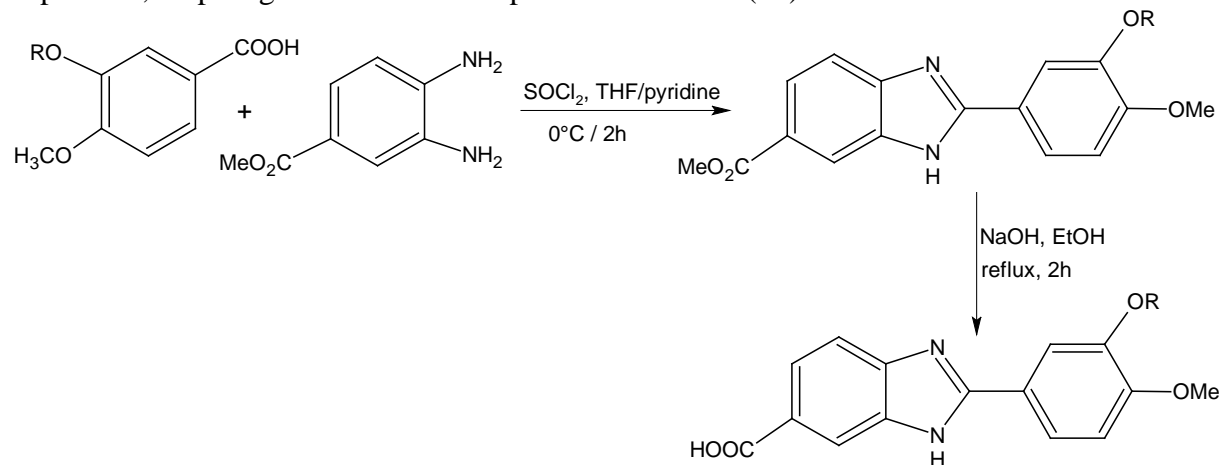
Elle consiste en une condensation d'un dérivé carbonylé avec une diamine substituée. Cette méthode est la plus simple et la plus directe ; elle permet souvent d'aboutir aux benzimidazoles en une seule étape (13)



La synthèse de divers autres dérivés analogues selon la même stratégie a été également rapportée (12).



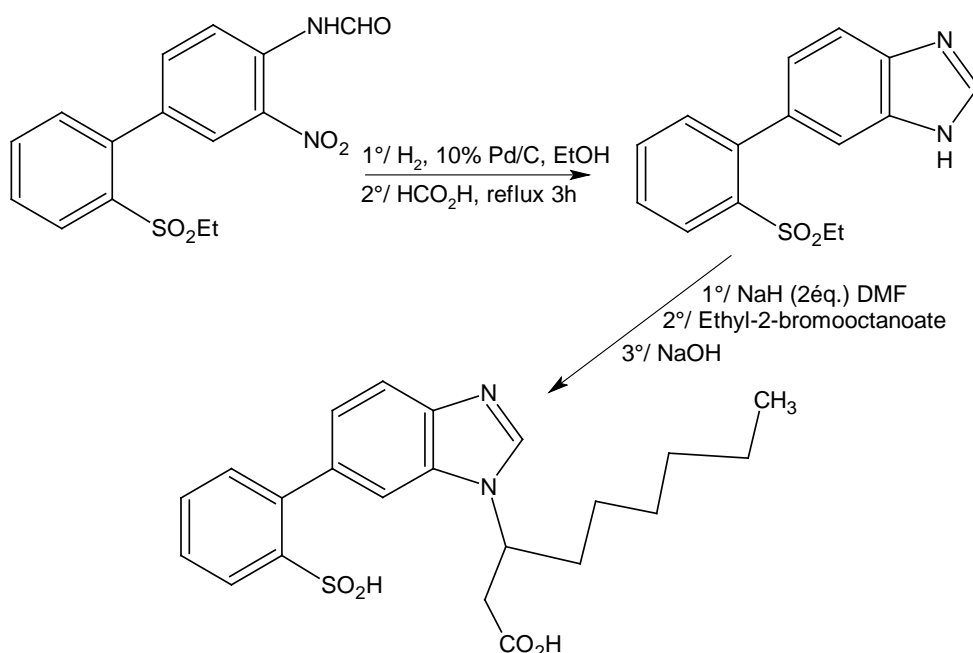
La série catecholbenzimidazole est obtenue selon la même approche de synthèse nécessitant, cependant, un plus grand nombre d'étapes réactionnelles (14)



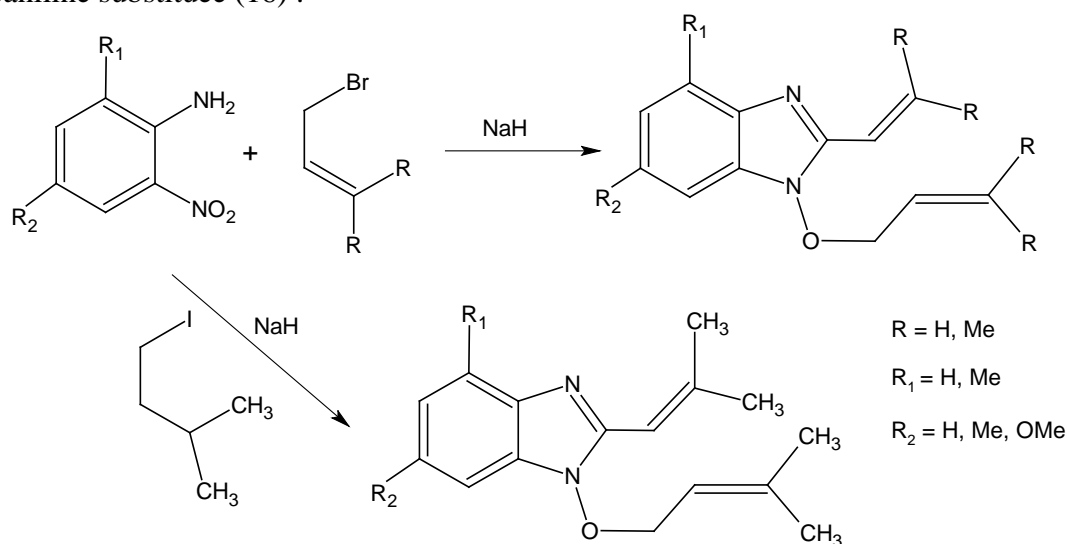
Synthèse utilisant une amine aromatique orthonitrée .

Ces méthodes de synthèse rapportées dans la littérature reposent essentiellement sur la réduction in-situ de NO<sub>2</sub> en position ortho de l'amine.

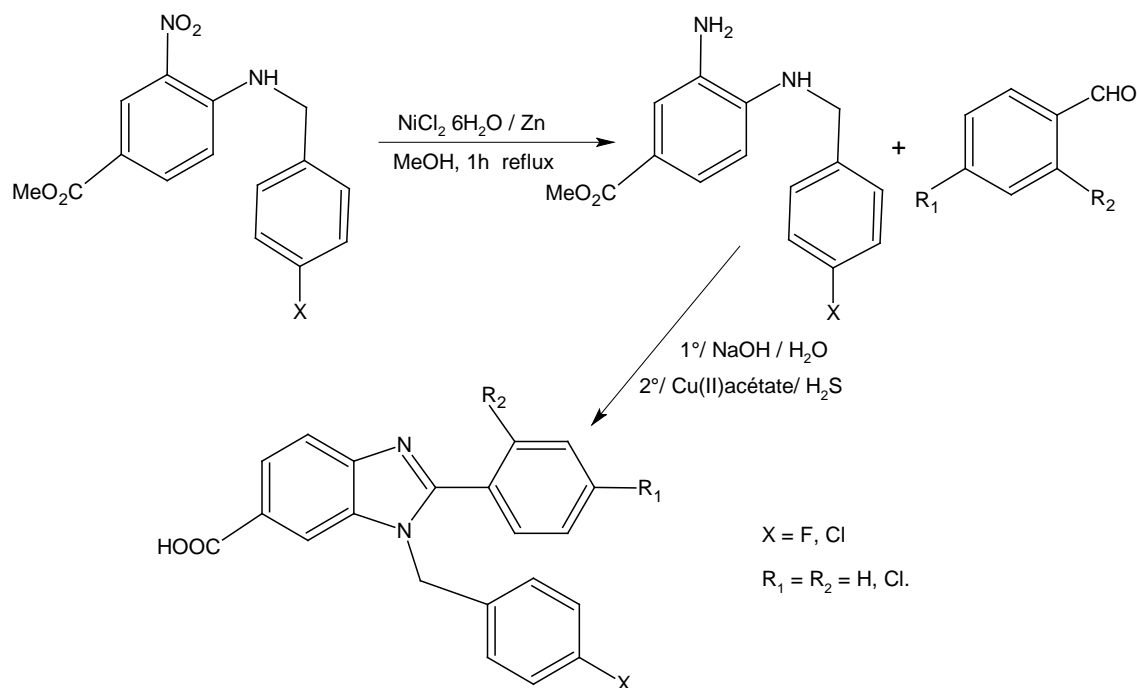
Ainsi l'obtention des 5-arylbenzimidazoles, présentant une activité pharmacologique vis-à-vis du récepteur antagoniste d'Angiotensine, est réalisée comme suit (15) :



L'accès aux composés N-alkoxy et N-allyloxybenzimidazoles est obtenu à partir de la 2-nitroaniline substituée (16) :



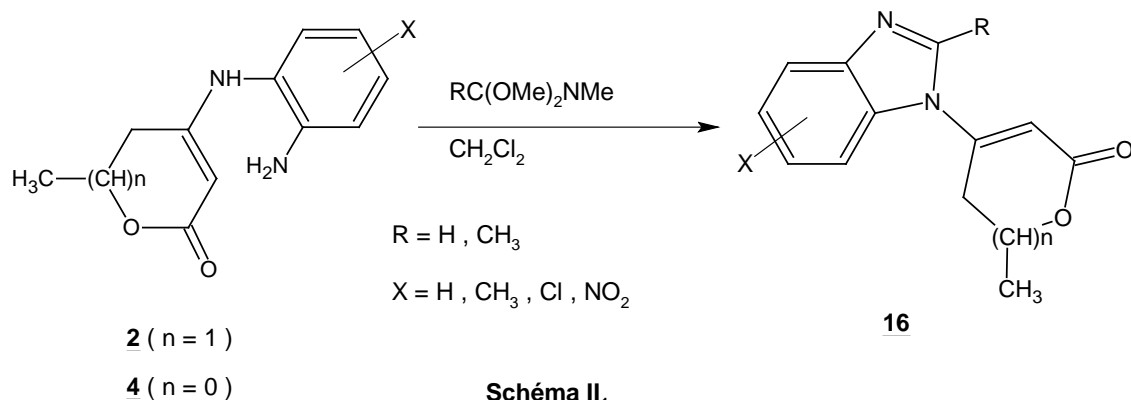
La synthèse des benzimidazolecarboxamides a été réalisée selon la même approche (17) :



Ces dernières réactions présentent l'inconvénient de s'effectuer selon un schéma réactionnel trop long et nécessitent des moyens matériels qui ne sont pas toujours à notre disposition. Les composés **2** et **4** de structure énamine se distinguent par la position et la nature de leurs fonctions amines, l'une primaire et l'autre secondaire ; ils se comportent de ce fait comme des orthophénylènediamines substituées. Leur emploi selon la première approche synthétique devrait conduire à des structures benzimidazoles.

## II.1.2 / - RESULTATS

Synthèse des benzimidazoles : Pour notre part, nous avons synthétisé des benzimidazoles originaux (**18**) par réaction des énamines **2** et **4**, décrits dans le premier chapitre, avec le N,N-diméthylalkylamide diméthylacétal utilisé en tant qu'électrophile masqué. La présence de groupements faiblement nucléofuges ( $\text{OCH}_3$ ,  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) fait de ce dernier un agent d'alkylation doux (**19**). La réaction chauffée au reflux du dichlorométhane, donne dans chaque cas le benzimidazole avec de bons rendements, la réaction étant favorisée par la précipitation du produit.



Tous les dérivés de type **16** sont caractérisés par une étude spectroscopique approfondie : I.R., R.M.N.  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , spectroscopie de masse par impact électronique, ionisation chimique et analyse élémentaire.

Dans deux cas particuliers, les structures ont pu être précisées par diffraction de rayons X.

Le tableau II<sub>1</sub> représente tous les dérivés de type **16**.

**Tableau II<sub>1</sub> : Rendements et points de fusion des benzimidazoles **16**.**

n = 1								
Dérivés	<b>16a</b>	<b>16b</b>	<b>16c</b>	<b>16d</b>	<b>16e</b>	<b>16f</b>	<b>16g</b>	<b>16h</b>
X	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>
R	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Rdt (%)	80	65	70	45	60	62	65	55
PF (°C)	172-174	201-204	209-210	221-223	172-174	178-180	215-217	228-230
n = 0								
Dérivés	<b>16i</b>	<b>16j</b>	<b>16k</b>	<b>16l</b>	<b>16m</b>	<b>16n</b>	<b>16o</b>	<b>16p</b>
X	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>
R	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
Rdt (%)	70	65	60	40	65	60	60	50
PF (°C)	240-242	248-250	224-226	233-235	172-174	202-204	265-267	247-249

### II.1.3 Analyse Spectroscopique.

Les spectres RMN <sup>1</sup>H sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200MHz. Nous avons utilisé pour la majorité des dérivés, en RMN <sup>13</sup>C, la méthode du J modulé. L'étude par spectroscopie de masse par impact électronique à 70 eV indique, pour chaque produit la masse moléculaire correspondante. Elle est suivie par une étude de fragmentation des benzimidazoles. En parallèle une ionisation chimique par l'ammoniac est réalisée.

#### II.1.3.1 R.M.N. H<sup>1</sup>.

L'étude systématique en résonance magnétique nucléaire du proton réalisé dans le diméthylsulfoxyde montre, par la constance des signaux, l'homogénéité structurale de toute la série benzimidazole. Les éléments de cette structure, représentés par les différents pics des dérivés **16a**, **16e**, **16i** et **16m** à titre indicatif (figures II<sub>1</sub>, II<sub>2</sub>, II<sub>3</sub> et II<sub>4</sub>), se répartissent comme suit :

\* Cas des dérivés N- pyronyle : Dérivé **16a** (R = H)

- le proton éthylénique en position 2 sous forme d'un singulet aux environs de 8.20 ppm.
- le proton éthylénique en 3' aux environs de 6.20 ppm.
- le méthyle en 6' à 1.50 ppm dédoublé par le proton voisin (J = 6 Hz).
- le groupe méthylène en 5' à 2.80 ppm.
- un massif correspondant au proton en 6' à 4.80 ppm et dont la multiplicité est la conséquence de son couplage avec le CH<sub>3</sub> et le CH<sub>2</sub> adjacents.

Dérivé **16e** (R = CH<sub>3</sub>) ; en plus des éléments relevés précédemment nous observons :

- le singulet à 2.55 ppm correspondant au méthyle en 2.

\* Cas des dérivés N-furanyle : Dérivé **16i** (R = H)

- le proton éthylénique en position 2 aux environs de 8.60 ppm.
- le groupe méthylène en 5' à 5.60 ppm.
- le proton éthylénique en 3' à 6.50 ppm.

Dérivé **16m** (R = CH<sub>3</sub>)

- le méthyle en 2 à 2.40 ppm.

Nous donnerons tous les résultats de la résonance magnétique nucléaire du proton en partie expérimentale.

### II.1.3.2 R.M.N. C<sup>13</sup>.

Nous présenterons dans le tableau II<sub>2</sub>, les déplacements chimiques de tous les carbones de la structure **16**.

**Tableau II<sub>2</sub> : RMN C<sup>13</sup> des dérivés de type **16**.**

composé	C <sub>2</sub>	C <sub>arom.</sub>	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>7'</sub>	X;R <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>
<b>16a</b>		113,120,124,125,131,144	165	104	150	32	73	20	/ /
<b>16b</b>		113,120,125,129,133,145	165	103	150	32	73	20	21 /
<b>16c</b>		115,120,124,128,130,145	165	105	150	32	73	20	/ /
<b>16e</b>		111,115,120,124,134,143	164	101	150	35	74	21	/ 16
<b>16h</b>	156	117,118,119,133,143,147	164	108	149	33	74	20	/ 15
<b>16i</b>		114,120,124,125,131,144	172	99	157	68	/	/	/ /
<b>16j</b>		113,120,126,129,134,144	173	97	157	68	/	/	21 /
<b>16k</b>		114,120,125,129,130,145	172	99	157	68	/	/	/ /
<b>16m</b>	152	112,119,123,124,133,143	172	104	156	69	/	/	/ 17
<b>16n</b>	152	112,119,125,133,143,158	172	103	168	69	/	/	21; 16
<b>16o</b>	156	120,120,122,126,131,138	172	101	165	65	/	/	29 /

L'analyse en résonance magnétique nucléaire du carbone en J modulé, montre dans certains cas l'absence du signal correspondant au carbone éthylénique en position 2 du noyau benzimidazole. Cela est dû au long temps de relaxation de ce carbone. Ce phénomène est particulièrement observé avec les carbones quaternaires.

L'examen des spectres de RMN du proton et du carbone 13 montre bien l'effet de cyclisation des énamines **2** et **4** en benzimidazole **16**. Cette observation est corroborée par les déplacements chimiques du carbone et du proton en position 3 dans les cycles dihydropyrone et furanone des dérivés **16**.

Nous présentons à titre comparatif les déplacements chimiques du carbone 3 de quelques structures énamines **2** et **4** et benzimidazoles **16**.

**Tableau II<sub>3</sub> :**

Composé	<b>2a</b>	<b>2b</b>	<b>2c</b>	<b>2d</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>4c</b>	<b>4d</b>
δ C <sub>3</sub>	82	82	83	84	81	81	82	82
Composé	<b>16a</b>	<b>16b</b>	<b>16c</b>	<b>16d</b>	<b>16i</b>	<b>16j</b>	<b>16k</b>	<b>16l</b>
δ C <sub>3</sub>	104	104	105	106	99	98	99	101

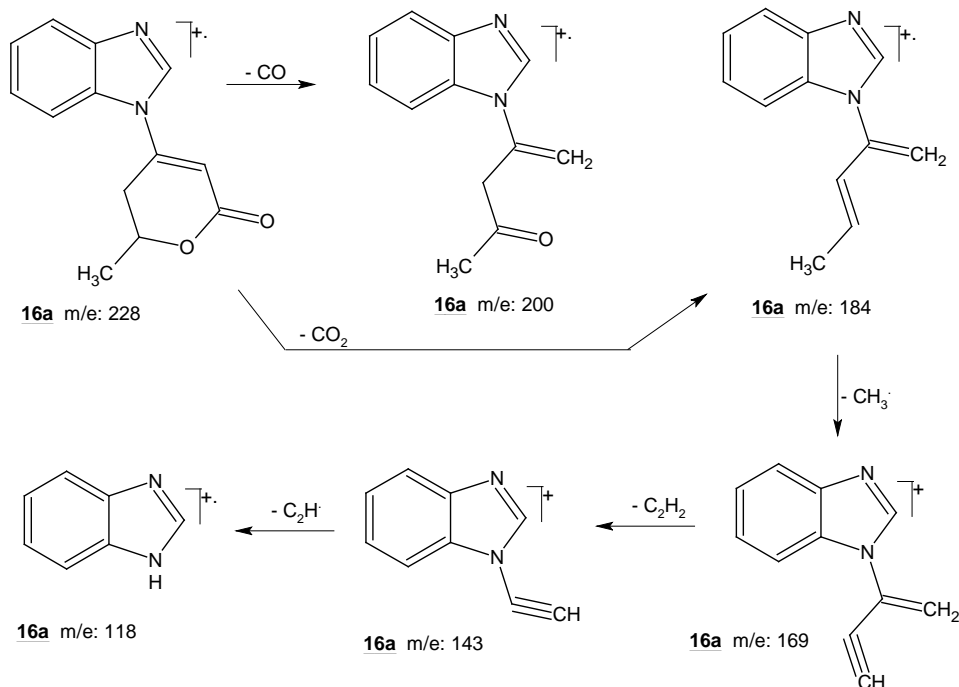
Pour les énamines **2** et **4**, les valeurs des déplacements chimiques du H<sub>3</sub> se situent aux environs de 4 ppm ; ils passent aux environs de 6.50 ppm dans la structure benzimidazole **16**. Nous relevons les mêmes évolutions dans le cas des δ<sub>C3</sub> qui sont à environ 82 ppm dans les dérivés **2** et **4** et deviennent à 102 ppm pour **16**.

Le déblindage observé est vraisemblablement dû au fait qu'on passe d'une fonction conjuguée, énamine, à un système plus conjugué, benzimidazole. Le caractère sp<sup>2</sup> de C<sub>3</sub> est plus marqué dans le cas du dérivé **16**.

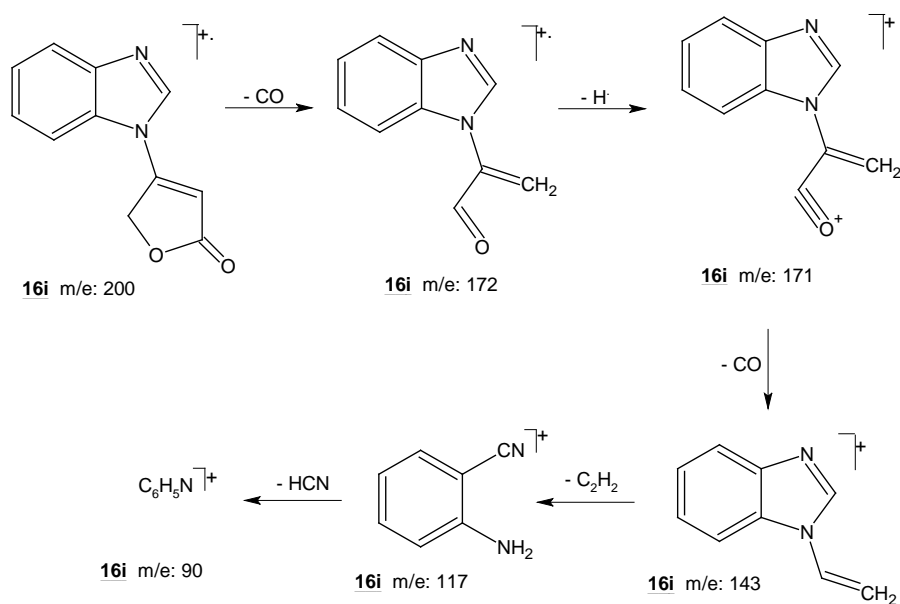
### II.1.3.3 Spectrométrie de masse.

Les produits benzimidazoles **16** ont été étudiés par spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV. On observe sur tous les spectres le pic de l'ion moléculaire M<sup>+</sup>. 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 un autre.

Nous observons sur tous les spectres les pics de masse ( $M^+ - 2CO$ ) ; ( $M^+ - 2CO - C_2H_2$ ) ; ( $M^+ - CO_2$ ) conformément à ce qui est habituellement observé dans le cas des 2 pyrones et 2-furanone. L'ion benzimidazole obtenu par fragmentation de l'ion moléculaire subit à son tour, pour tous les composés, une coupure en libérant une molécule de HCN. Les principales fragmentations sont données sur les deux schémas suivants, représentées par la fragmentation des dérivés **16a** et **16i** :



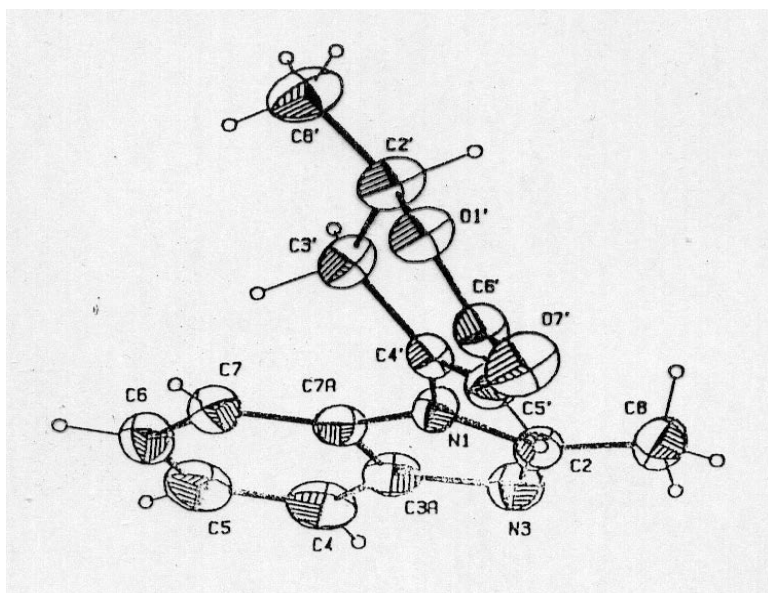
**Schéma II<sub>2</sub> : fragmentation du dérivé **16a****



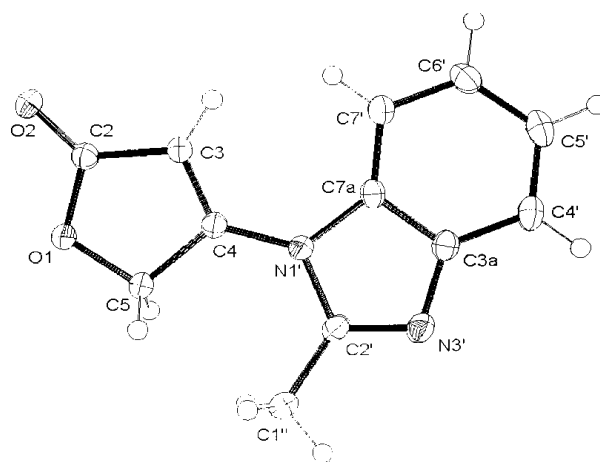
**Schéma II<sub>3</sub> : fragmentation du dérivé **16i****

### II.1.3.4. Résultats de l'étude structurale par RX.

La recristallisation lente des dérivés **16e** et **16m** dans l'éthanol, a permis l'obtention de monocristaux. Leur analyse radiocristallographique RX donne les deux structures suivantes :



**Figure II<sub>1</sub>** : Structure du dérivé **16e** donnant les labels des atomes et leurs ellipsoïdes d'agitation thermique.



**Figure II<sub>2</sub>** : Structure du dérivé **16m** donnant les labels des atomes et leurs ellipsoïdes d'agitation thermique.

### II.1.4 / - Discussion.

La réaction observée peut être interprétée par le schéma ci-dessous :



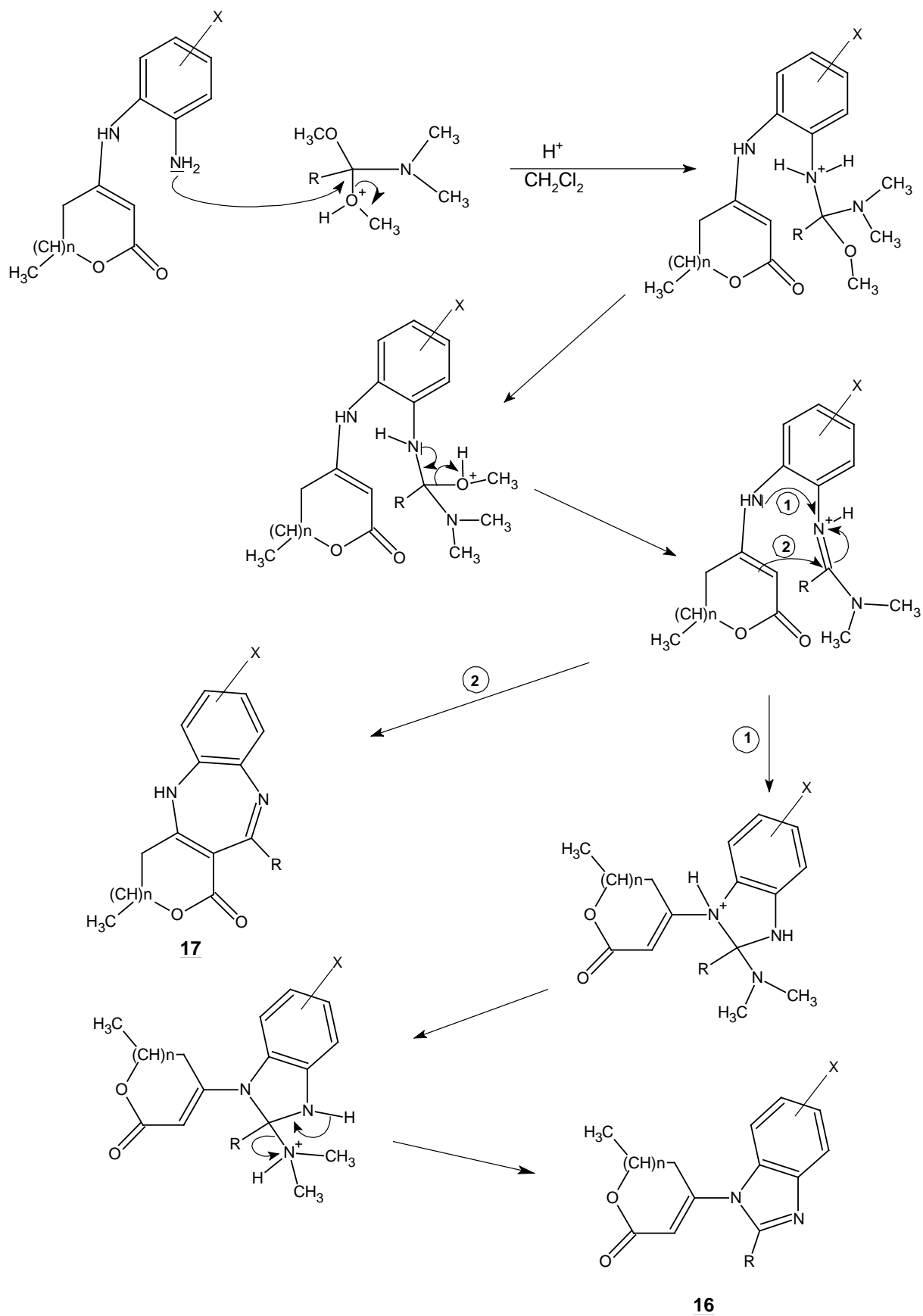


Schéma II<sub>4</sub>

Pour la première étape, le déplacement d'un premier groupement méthylate, mauvais groupement partant ( $pK = 16$ ), implique une protonation. Celle-ci est apportée par une catalyse faiblement acide du solvant.

La réaction se poursuit ensuite grâce à l'ammonium résultant de l'attaque du groupement anilino. L'éjection d'une seconde molécule de méthanol conduit ensuite à un iminium.

A partir de cette étape, une réaction d'hétérocyclisation peut s'effectuer, soit à partir de l'atome d'azote (voie 1) soit à partir de la double liaison  $C_3-C_4$  (voie 2).

L'exploitation des spectres en RMN  $^1H$  pour tous les composés, indique la disparition d'un singulet d'intensité 1H habituellement observé aux environs de 4 ppm, attribuable aux protons éthyléniques des deux lactones des énamines **2** et **4**, ce qui nous laisse supposer la formation des composés **17** (voie 2).

Par contre, l'étude en RMN  $^{13}C$  indique la présence d'une raie aux environs de 75 ppm, domaine de déplacement chimiques des carbones tertiaires. En couplage total, cette raie est observée sous forme d'un doublet, confirmant ainsi la présence du carbone éthylénique en position 3 des lactones dans la structure **16**.

Ceci explique le déplacement chimique de l'hydrogène éthylénique des lactones, de 4 ppm à 6 ppm. Car son environnement passe d'une structure à système conjugué, énamines, à une autre structure à système plus conjugué, benzimidazole.

Il est bien sûr intéressant de noter que selon la nature de l'électrophile utilisé la réaction peut être orientée vers des produits de structures différentes :

- Avec des aldéhydes, l'immonium intermédiaire donne lieu à un atome de carbone plus électrophile. Dans ce cas l'attaque de la double liaison  $C_3-C_4$  est observée selon une structure qui s'apparente à une réaction de type Mannich (cf 1<sup>o</sup> partie) ;

- Avec le réactif utilisé ici, qui donne lieu à un atome de carbone beaucoup moins électrophile dans l'intermédiaire immonium en raison de la présence sur ce carbone d'un groupement donneur diméthylamino, c'est l'attaque de l'atome d'azote qui est observée (voie 1), donnant ainsi lieu à la formation d'une structure de type benzimidazole. Le produit ainsi formé associe donc deux motifs, un benzimidazole et une pyrone.

Il faut souligner d'une part la relative simplicité de la voie de synthèse ainsi proposée [caractéristique qui deviendra essentielle dans le cadre d'un développement industriel éventuel et d'autre part la flexibilité de cette voie qui, selon la nature de l'électrophile partenaire conduit à différentes familles de produits].

## II.2 / - BENZIMIDAZOLONES

L'introduction d'un groupe oxo en position 2 dans la structure benzimidazole pour former une benzimidazolone, confère à la molécule une large variété d'activité biologique, en particulier l'effet anti-ulcéreux, antitumoral et antiviral ( 20, 21 ). Cela nous a incité à conduire des investigations dans la mise au point de voies de synthèse de nouveaux dérivés benzimidazolones.

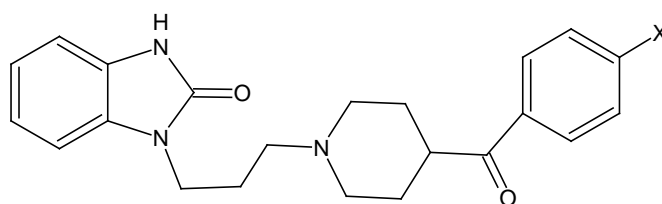
L'approche que nous avons envisagée pour synthétiser des produits de structure benzimidazolone consiste à employer, comme composés de départ, les deux énamines **2** et **4**, qui nous ont servi, précédemment, pour accéder à des composés originaux de structure, benzodiazépines et benzimidazoles.

La synthèse des molécules benzimidazolones recherchée a été réalisée par condensation directe entre l'agent de carbonylation le bistrichlorométhylcarbonate et l'énamine **2** et **4**. Ces derniers dérivés constituent, pour nous, des composés de départ appropriés puisqu'ils possèdent d'une part un motif dihydropyronyle ou tétronyle sur l'une des fonctions amine et d'autre part un groupement X variable sur le phényle qui permet d'envisager, lorsque les moyens le permettent, une étude de structure activité.

### II.2.1 / - Aperçu bibliographique.

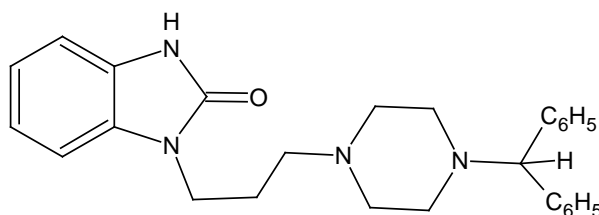
Préalablement nous citerons quelques applications biologiques :

- Le Milenperone ( X = H ) commercialisé par les laboratoires Janssen, est utilisé comme agent sédatif en médecine vétérinaire ( 22 ).

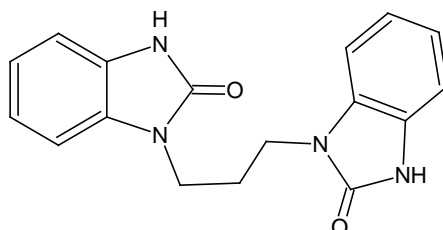


Si X est un atome de Fluor, le composé correspondant nommé Declenperone est un agent antipsychotique (22).

Un autre exemple est celui donné par l'Oxatomide, molécule utilisée dans le traitement de l'asthme (23).

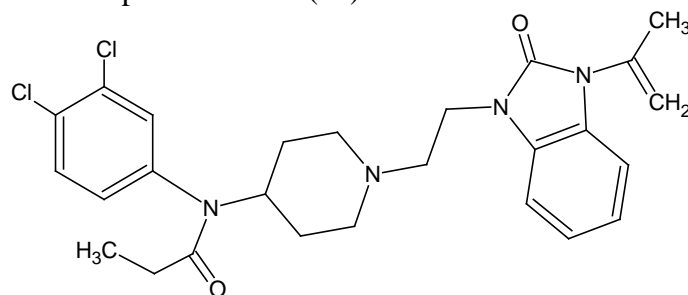


De même, la Domperidone, un agent antiémétique, contient dans sa structure deux unités benzimidazolones (24).



D'autres benzimidazolones ont montré des activités biologiques intéressantes :

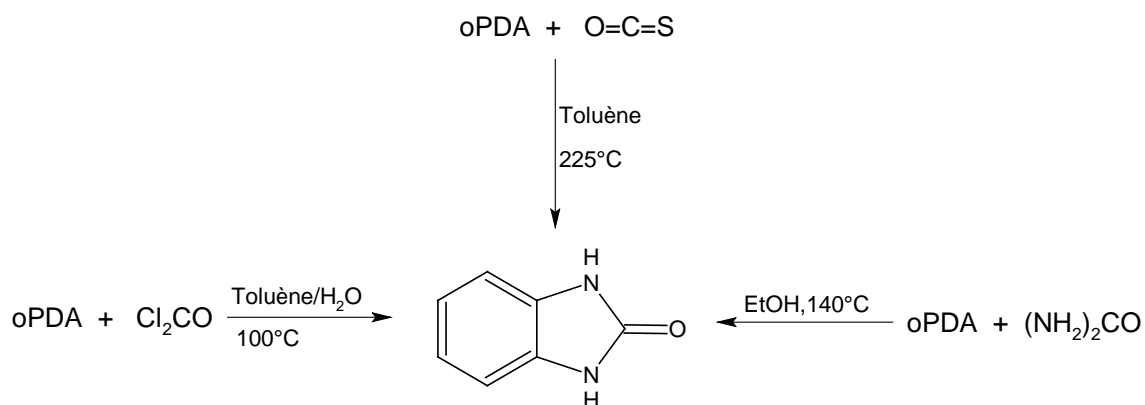
Le composé ci-dessous est un agent de blocage de la réponse de l'inflammation neurogénique par action sur le récepteur dit NK1 (25).



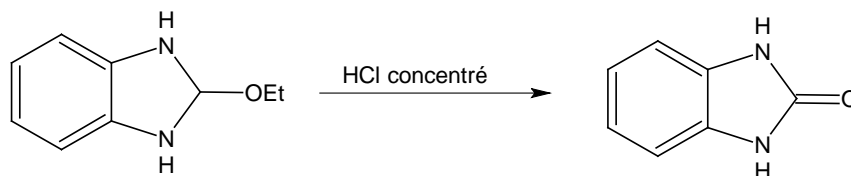
De même, dans le traitement des maladies cardiovasculaires, respiratoires et du système nerveux central (CNS), le dérivé benzimidazolone NS1619 [1-(2-hydroxy-5-trifluorométhylphényl)-5-trifluorométhylbenzimidazol-2-one] (26), a montré une très bonne activité liée à son rôle activateur du canal potassium.

Dans un tout autre domaine, il a été démontré que la présence des benzimidazolones dans les teintures augmentait leur affinité pour les fibres cellulose. Ce traitement rend les teintures plus résistantes en particulier aux effets de dénaturation thermique (27).

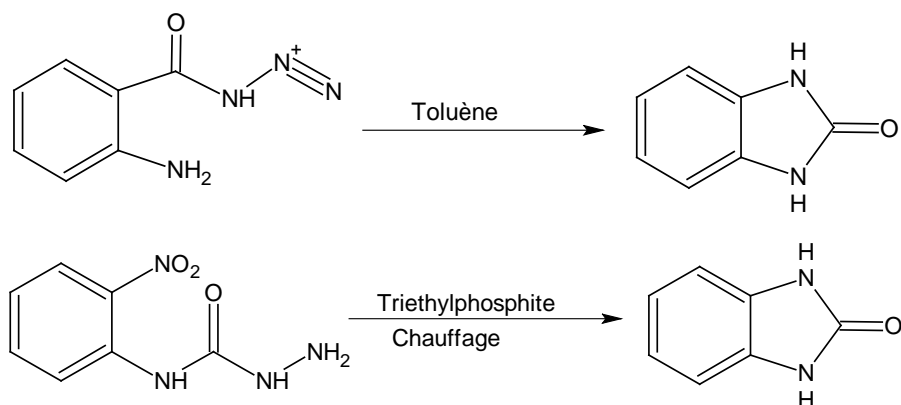
Différentes méthodes de synthèses ont été utilisées pour accéder à des produits de structure benzimidazolone. La technique la plus ancienne et la plus directe consiste à fixer un groupement carbonyle sur les deux atomes d'azote de l'orthophénylène diamine (28, 29, 30).



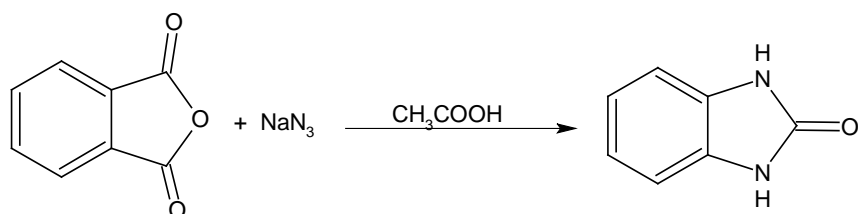
La formation des benzimidazolones peut résulter de la transformation d'intermédiaires appropriés. Nous citerons à titre d'exemples le 2-éthoxybenzimidazole qui conduit à la benzimidazolone en milieu HCl concentré (31).



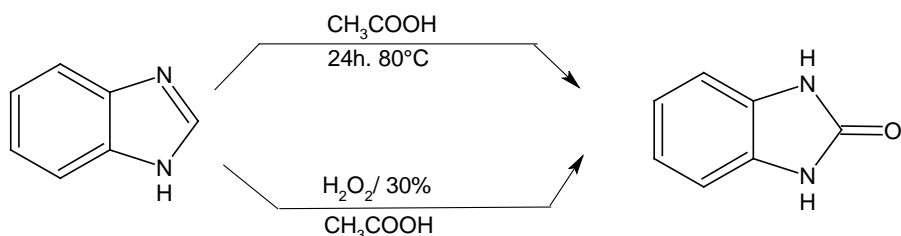
L'anthraniloylazide et l'orthonitrophenyl semi-carbazine subissent, chacun dans des conditions particulières, une transposition interne (32, 33).



D'autres réactions impliquant le 1,3-dihydro,1,3-isobenzofurandione et l'azoture de sodium ont été décrites (34).

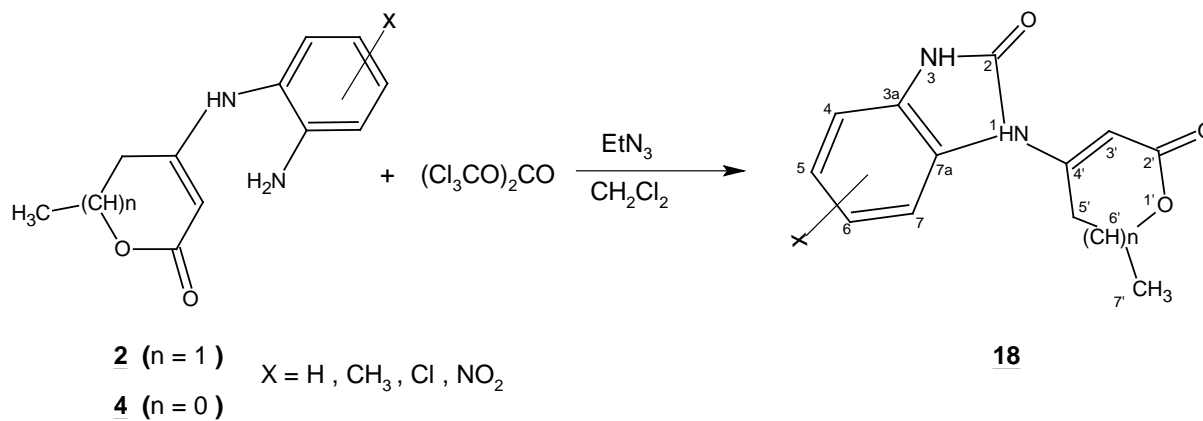


Par ailleurs, on accède aux structures benzimidazolones par oxydation des benzimidazoles, pour ne citer que les plus simples (35, 36).



## II.2.2 / - Résultats.

Synthèse des benzimidazolones : La stratégie choisie ici a pour but de faire réagir les deux atomes d'azote des énamines **2** et **4**, afin de fixer entre eux un groupement carbonyle. Pour ce faire et après plusieurs essais, le meilleur résultat a été obtenu par l'action du Bis(trichlorométhyl)carbonate (Triphosgène). On sait que ce dernier est un réactif de carbonylation de choix en raison du fait qu'il génère un atome de carbone très électrophile. De ce fait, le mélange réactionnel est placé, au début de la réaction, à basse température. Après une heure, on laisse le mélange revenir à température ambiante puis on arrête la réaction après 24 heures d'agitation en solvant dichlorométhane.



La réaction donne lieu, dans chacun des cas étudiés, à des rendements satisfaisants.

Sur le tableau ci-dessous, sont résumés tous les dérivés obtenus de type **18**.

**Tableau II<sub>2</sub>** : Rendements et points de fusion des composés **18**.

Composés	n = 1				n = 0			
	<b>18a</b>	<b>18b</b>	<b>18c</b>	<b>18d</b>	<b>18e</b>	<b>18f</b>	<b>18g</b>	<b>18h</b>
X	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	Cl	NO <sub>2</sub>
Rdt ( % )	65	60	66	55	70	68	60	55
PF ( ° C )	123-125	142-144	188-190	190-192	> 330	218-220	238-240	> 330

Tous les dérivés de type **18** sont caractérisés par une étude spectroscopique approfondie : I.R., R.M.N. H<sup>1</sup> et C<sup>13</sup>, spectrométrie de masse par impact électronique à 70 eV, ionisation chimique et analyse centésimale.

## II<sub>2.3</sub> / Analyse Spectroscopique

### II<sub>2.3.1</sub> / RMN H<sup>1</sup>.

Sur les spectres de la résonance magnétique nucléaire du proton, réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz, nous relevons les signaux caractéristiques des structures **18**. Nous notons une différence sur leurs spectres, lorsqu'on passe des benzimidazolones N substituées par la 2- pyrone aux benzimidazolones N substituées par la 2-furanone, particulièrement les déplacements chimiques du proton en position 5', qui sont à 2.93 ppm dans les structures **18a**, **18b**, **18c** et **18d** et se trouvent à environ 5.50 ppm dans les dérivés **18e**, **18f**, **18g** et **18h**. Cette différence suggère la quasi planéité du motif tétronyle.

Les résultats obtenus sont présentés sur le tableau ci dessous :

**Tableau II<sub>4</sub> : RMN H<sup>1</sup> des dérivés **18**.**

Composé	H <sub>3'</sub>	H <sub>5'</sub>	H <sub>6'</sub>	CH <sub>3</sub> (7')	H <sub>3</sub>	H <sub>arom.</sub>	CH <sub>3</sub> (arom.)
<b>18a</b>	s; 6.24	m;2.99	m;4.69	d ;J = 6Hz ;1.42	s;11.34	m;7.03 7.51	/
<b>18b</b>	s; 6.20	m;2.93	m;4.68	d ;J = 6Hz ;1.42	s;11.25	m;6.88 7.27	s; 2.33
<b>18c</b>	s; 6.22	m;2.93	m;4.67	d ;J = 6Hz ;1.42	s;11.57	m;7.01 7.40	/
<b>18d</b>	s; 6.31	m;2.93	m;4.76	d ;J = 6Hz ;1.43	s;11.80	m;7.22 8.10	/
<b>18e</b>	s; 6.39	s;5.51	/	/	s;11.58	m;7.07 7.66	/
<b>18f</b>	s; 6.30	s;5.46	/	/	s;11.49	m;6.89 7.50	s;2.33
<b>18g</b>	s; 6.39	s;5.49	/	/	s;11.77	m;7.07 7.70	/
<b>18h</b>	s; 6.54	s;5.54	/	/	s;12.20	m;7.26 8.24	/

Nous relevons quelques remarques caractéristiques de la cyclisation des énamines **2** et **4** en benzimidazolone **18**.

- le signal sous forme d'un singulet, correspondant au proton éthylénique en position 3' dans les deux lactones, apparaît, dans les énamines, aux environs de 4.30 ppm et dans les benzimidazolones aux environs de 6.30 ppm. Ce résultat est en accord avec celui observé pour ce même proton dans le cas des benzimidazoles **16**; il s'explique par le passage d'un système en énamine conjugué à un autre système plus conjugué ;
- le signal déblindé, sous forme d'un singulet, aux environs de 11.50 ppm est attribuable au proton NH en position α du carbonyle du cycle benzimidazolone.

### II.2.3.2 / RMN C<sup>13</sup>.

Les résultats de l'analyse RMN C<sup>13</sup> confirment la structure benzimidazolone par l'apparition du signal, aux environs de 107 ppm pour la 2-pyrone et 97 ppm pour la 2-furanone, correspondant à un carbone tertiaire attribuable au carbone 3' dans les deux lactones. Nous reportons dans le tableau II<sub>5</sub>, les résultats enregistrés à 200 MHz.

**Tableau II<sub>5</sub> : RMN C<sup>13</sup> des composés **18** dans DMSO d<sub>6</sub> et TMS comme référence interne**

Composé	C <sub>2'</sub>	C <sub>3'</sub>	C <sub>4'</sub>	C <sub>5'</sub>	C <sub>6'</sub>	C <sub>7'</sub>	C <sub>2</sub>	C <sub>arom.</sub>	C <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>
<b>18a</b>	165	107	150	32	73	20	152	109,111,121,123,127,128	/
<b>18b</b>	165	106	151	32	73	20	152	110,111,121,125,129,132	21
<b>18c</b>	165	108	150	32	73	20	152	109,112,121,125,126,130	/
<b>18d</b>	165	106	150	32	73	20	152	109,110,120,127,135,141	/
<b>18f</b>	173	96	152	69	/	/	157	110,112,122,124,130,134	21
<b>18g</b>	173	97	152	69	/	/	157	110,113,121,126,128,131	/

<b>18h</b>	172	98	152	69	/	/	156	107,110,121,127,136,142	/
------------	-----	----	-----	----	---	---	-----	-------------------------	---

Ces résultats montrent que tous les carbones ont pratiquement les mêmes déplacements chimiques sauf pour les carbones C<sub>2'</sub> et C<sub>3'</sub> qui diffèrent selon que le benzimidazolone est substitué par la 2-pyrone ou par la 2-furanone.

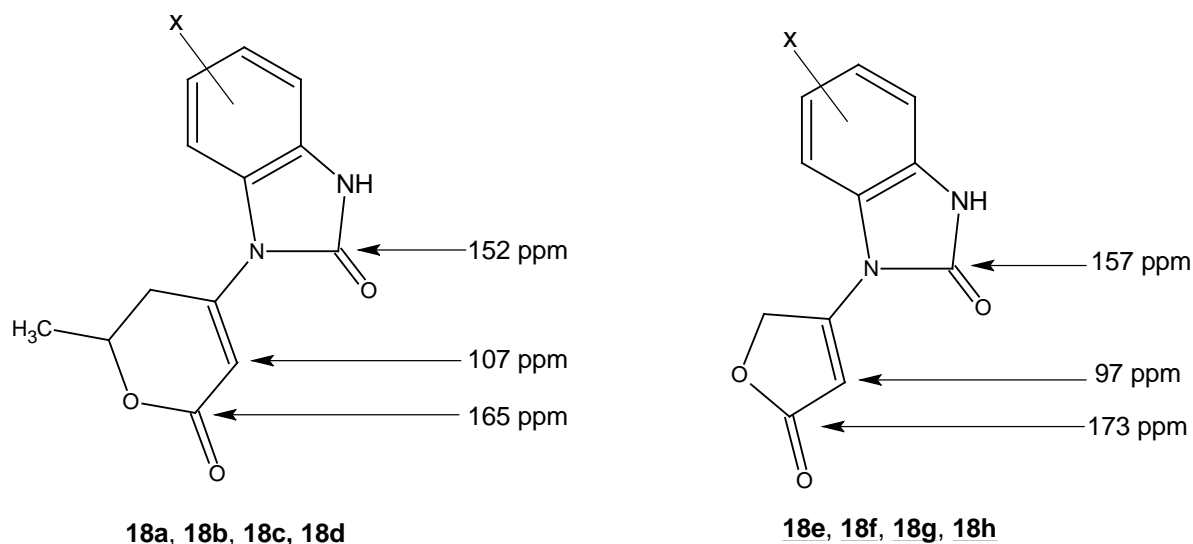
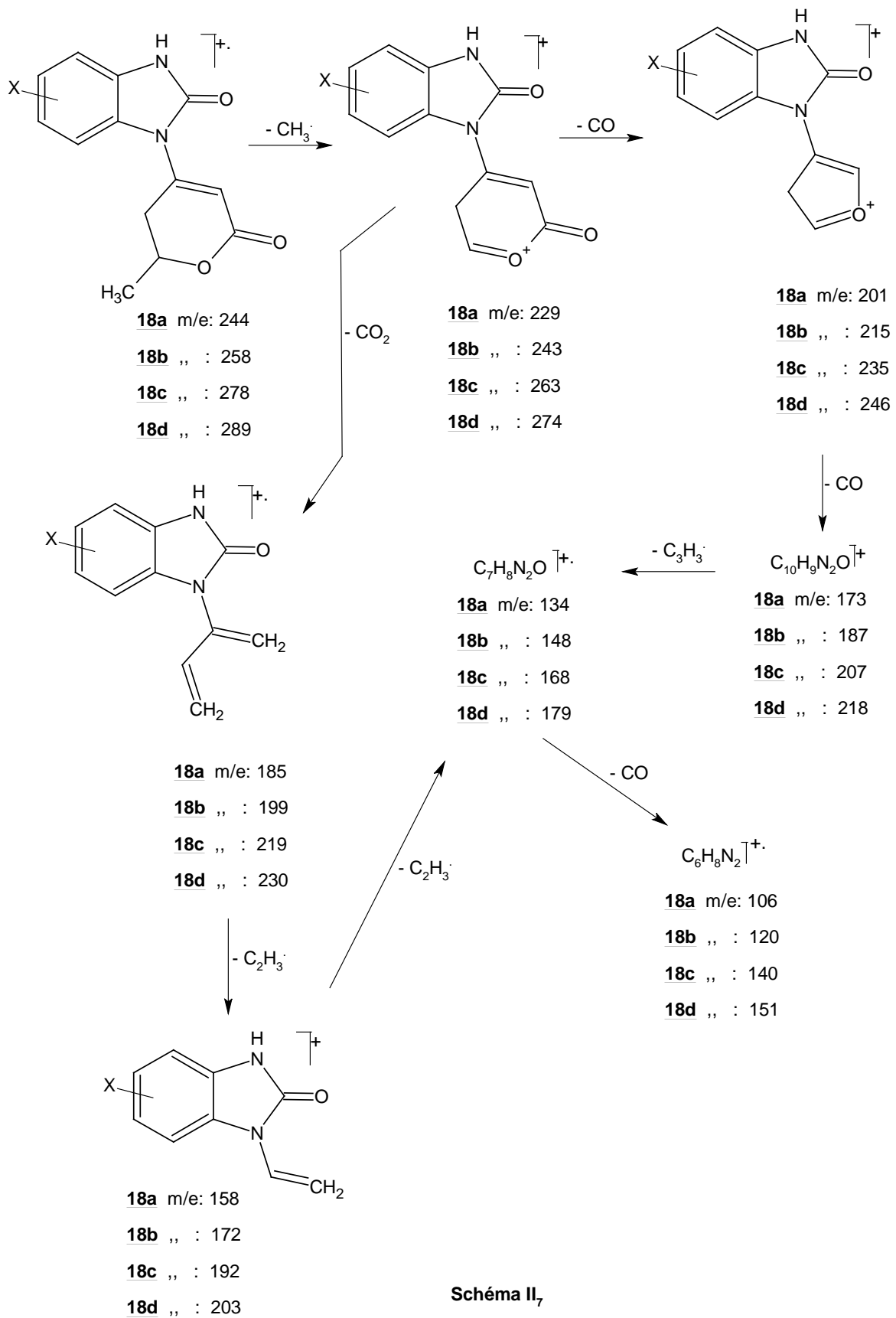


Schéma II<sub>6</sub>

Dans le cas des benzimidazolones **18a**, **18b**, **18c** et **18d**, le carbone C<sub>2'</sub> du carbonyle résonne à 165 ppm alors qu'il est à 173 ppm dans les dérivés **18e**, **18f**, **18g** et **18h**. Par contre le carbone éthylénique C<sub>3'</sub> est plus déblindé (107 ppm) dans les dérivés **18a**, **18b**, **18c** et **18d** et se trouve à environ 97 ppm dans **18e**, **18f**, **18g** et **18h**. Cette observation peut s'expliquer par la tension de cycle qui existe au sein de l'hétérocycle dihydropyrone par rapport au furanone.

### II. 2.3.3 Etude en spectrométrie de masse.

Afin de déterminer les différentes fragmentations des structures benzimidazolones **18**, nous les avons soumis à un bombardement par impact électronique à 70 eV. L'examen des spectres de masse de ces différents composé nous permet de proposer les principaux processus probables de fragmentation que nous schématisons ci-dessous :



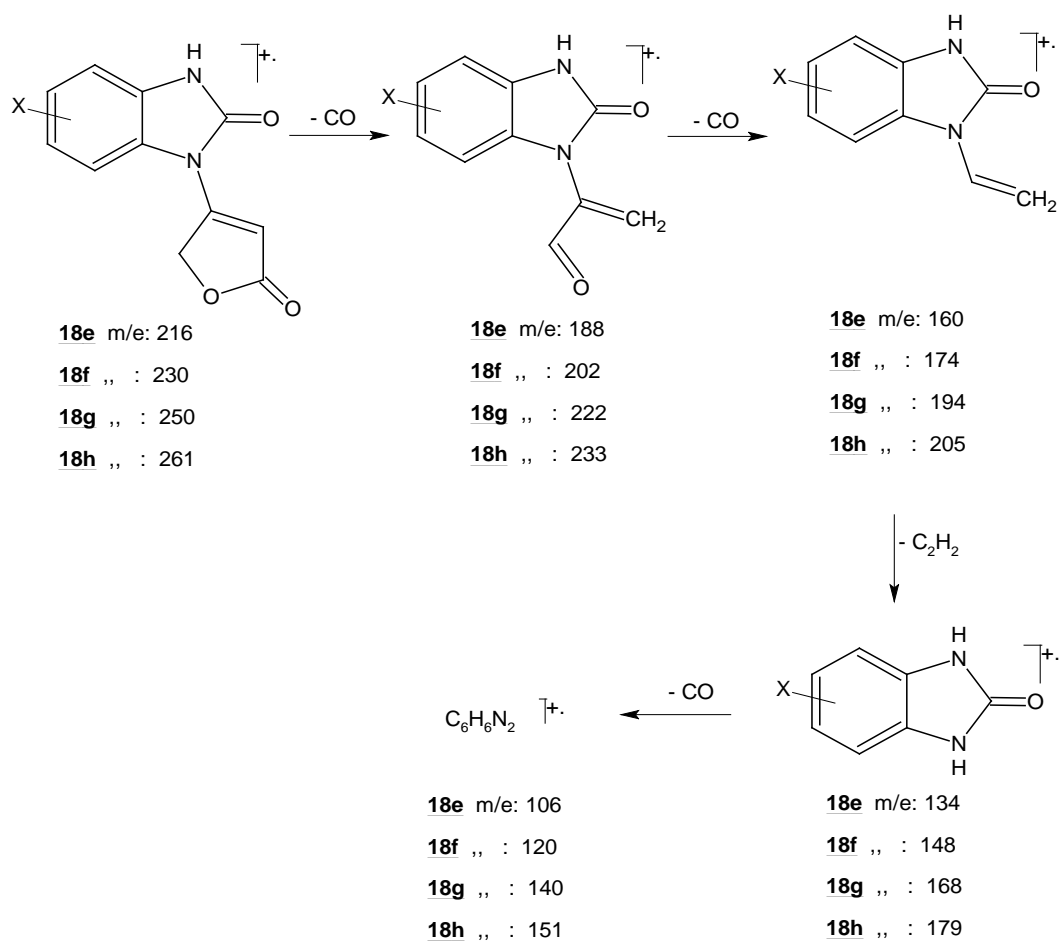


Schéma II<sub>8</sub>

## II. 2.3.4 Analyse élémentaire.

Cette série de benzimidazolone a été soumise à l'analyse élémentaire, qui montre clairement la pureté des produits obtenus.

Les données de l'analyse élémentaire des composés **18** sont représentées sur le tableau suivant :

**Tableau II<sub>3</sub>** : Analyse élémentaire des composés **18**.

Composés		<b>18a</b>	<b>18b</b>	<b>18c</b>	<b>18d</b>	<b>18f</b>	<b>18g</b>	<b>18h</b>
Calculé	C	63.93	65.11	52.62	47.94	58.06	52.71	47.94
	H	4.95	5.46	4.42	3.71	4.87	2.82	3.71
	N	11.47	10.85	9.44	12.90	11.29	11.18	12.90
Trouvé	C	63.89	65.09	52.60	47.56	57.87	52.60	47.56
	H	5.01	5.39	4.05	3.73	4.77	2.89	3.73
	N	11.42	10.97	9.42	12.69	11.01	10.60	12.57

## II.2.4 Discussion.

L'exploitation des résultats spectroscopiques nous permet de proposer le mécanisme réactionnel suivant pour la formation des benzimidazolones.

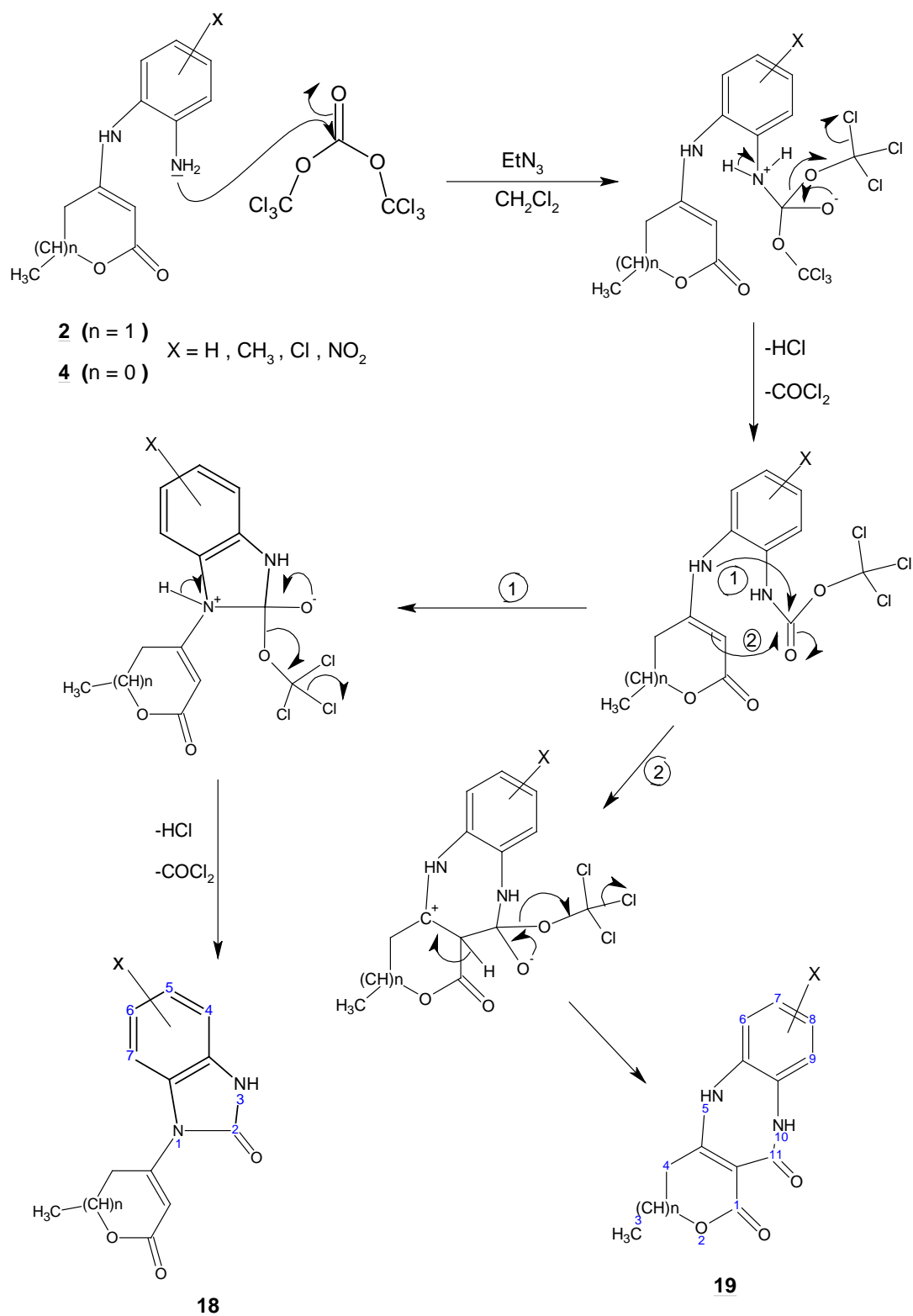


Schéma II<sub>9</sub>

Dans une première étape, une molécule de triphosgène réagit sur les énamines **2** et **4**, en libérant une molécule de phosgène.

L'hétérocyclisation de l'intermédiaire formé suivant la voie 1 ou 2, libère à son tour une deuxième molécule de phosgène.

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

L'exploitation des spectres RMN  $H^1$  pour les dérivés de type **18**, ne permet pas de choisir la voie d'attaque 1 ou 2. Car l'attribution du signal sous forme d'un singulet et d'intensité 1H, pour tous les dérivés, aux environs de 6.30ppm, peut être en faveur de l'hydrogène éthylénique en position 3, ou à l'hydrogène du NH en position 5 dans le dérivé **19**.

D'autre part, l'apparition d'un pic large d'intensité 1H dans le domaine des champs faibles 11.40-12.50ppm ne permet pas non plus de répondre à la question, puisqu'on peut l'attribuer aussi bien à l'atome d'hydrogène du NH en 3 du dérivé **18** qu'à l'atome d'hydrogène du NH en 10 ou 9, selon le cas de la lactone, du dérivé **19**.

Mais la présence en RMN  $^{13}C$  en J modulé, d'un signal dans le domaine, 97 ppm-107 ppm, attribuable facilement au carbone éthylénique des deux lactones, nous oriente sans aucune ambiguïté vers la voie 1, c'est-à-dire la formation d'une structure de type benzimidazolone.

En fait, ces résultats peuvent être rationalisés sur la base du principe de Pearson, à savoir que les interactions entre entités molles (c.a.d. très polarisables) ou entre entités dures (non polarisables) sont préférées aux interactions croisées (dur mou).

Dans notre cas, quand l'atome de carbone utilisé dans la réaction de Mannich (chapitre I) est un centre mou (cas des aldéhydes aromatiques), c'est la double liaison polarisable  $C_3-C_4$  qui réagit conduisant à une benzodiazépine ; au contraire si cet atome de carbone est un centre dur (cas des aldéhydes masqués et du triphosgène), c'est l'atome d'azote dur qui réagit, conduisant respectivement aux benzimidazoles et benzimidazolones.

D'autre part, l'effet de l'encombrement stérique des groupements nucléofuges, le diméthylamino pour les benzimidazoles et le phosgène pour les benzimidazolones, favorise le doublet libre de l'atome d'azote en position 4 des deux lactones

## Bibliographie

- 1/- H.D. Brown et al., Antiparasitic drugs, *J. Am. Chem. Soc.*, **1961**, 83, 1764-1765.
- 2/- J.P. Brugmans et al., Mebendazole in enterobiasis, *JAMA.*, **1971**, 217, 313-316.
- 3/- K.Hanjeet ; R.G.Mathias, *Acta. Tropica*, (**1991**), 50, 111-114.
- 4/- O.H. Del Brutto ; J. Sotolo ; G.C. Roman, *Clin. Infect. Dis.*, **1993**, 17, 730-735.
- 5/- R.J. Horton, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, **1989**, 83, 97-102.
- 6/- A. Davis ; H. Dixon ; Z.S. Pawlowski, *Bull. WHO*, **1989**, 67, 503-508.
- 7/- P. Pene et al., *Am. J. Trop. Med. and Hyg.*, **1982**, 31, 263-266.
- 8/- L.B. Townsend ; D.S. Wise, *Parasitol. Today*, **1990**, 6, 107-112.
- 9/- H. Ertepinar ; Y. Gök ; Ö. Geban ; S. Özden, *Eur. J. Med. Chem.*, **1995**, 30, 171-175.
- 10/- I.Antonini ; F. Claudi ; G. Cristalli ; P. Franchetti ; M. Grifantini ; S. Martelli, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 260.
- 11/-a- E.B. Skibo ; W.B. Schulz, *J. Med. Chem.*, **1993**, 36, 3050.  
b- R. Zhon ; E.B. Skibo, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 4321.  
c- W.A. Graigo ; B.W. Lesueur ; E.B. Skibo, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3324.
- 12/- L. Garuti ; M. Roberti ; M. Malagoli ; T. Rossi ; M. Castelli, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 2193.
- 13/ I. Ören ; Ö. Temiz ; I. Yalçın ; E. Sener ; N. Altantar, *Eur. J. Pharm. Sc.*, **1998**, 7, 153-160.
- 14/ J.B. Cheng ; K. Cooper ; J. Duplantier ; J.F. Eggler ; K.G. Kraus, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 17, 1960-1972
- 15/ A.D. Palkowitz ; M.I. Steinberg et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 9, 1015-1020
- 16/ J.M. Gardiner ; C.R. Loyns ; C.H. Scwalbe ; G.C. Barrett ; P.R. Lowe, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 4101.
- 17/ H. Göker ; M. Tunçbilek ; G. Ayhan ; N. Altanlar, *Il Farmaco*, **1998**, 53, 415-420.
- 18/- M. Amari ; M. Fodili ; B.N. Kolli ; P. Hoffmann ; J. Périé, *J. Heterocyclic. Chem.* **2002**, 39,
- 19/- Y. Lin ; S.A. Lang, Jr., *Synthesis*, **1980**, 2, 119-121.
- 20/- S. Salluja ; R. Zou ; J.C. Drach ; L.B. Townsend, *J. Med. Chem.*, **1996**, 39, 881.
- 21/- H. Zarrinmayeh ; D.M. Zimmerman ; B.E. Cantrell ; D.A. Schober ; D.R. Gehlert, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1999**, 9, 647
- 22/- J. Vandenberk ; L.E.J. Kennis ; M.J.M.C. Vander Aa ; A.H.M.T. VanHeertum, *Germen Offen.*, 2,647,125; *Chem.Abstr.* 87, 102326 (**1977**).
- 23/- J. Vandenberk ; L.E.J. Kennis ; M.J.M.C. Vander Aa ; A.H.M.T. VanHeertum, *Germen Offen.* , 2,714,435; *Chem.Abstr.* 88, 50920u (**1978**).
- 24/ P.A.J. Janssen ; A.H.M.T. VanHeertum ; J. Vandenberk ; M.J.M.C. Vander Aa, *Germen Offen.*, 2,257,261; *Chem.Abstr.* 84, 135657 (**1976**).
- 25/- G. Remond ; B. Portevin ; J. Bonnet ; E. Canet ; D. Regoli ; G. DeNanteuil, *Eur. J. Med. Chem.*, **1997**, 32, 843-868.
- 26/-a-S.P. Olesen ; L.H. Jensen ; P. Moldt, *European Patent Application*, **1974**, EPA 617023.  
b-S.P. Olesen ; E. Munch ; P. Moldt ; J. Drejer, *Eur. J. Pharmacol.*, **1994**, 251, 53-59.
- 27/-a-J. Szadowski ; Z. Niewiadomski, *Dyes and Piments*, **1997**, 33, 2, 97-105.  
b-Z. Boruszczak ; J. Kraska, *Dyes and Pigments*, **1999**, 40, 261-264.
- 28/ Hagellok, *Chem. Ber.*, (**1950**), 83, 258-261.

- 29/ Hartmann, Chem. Ber., (1890), 23, 1047.
- 30/ Mistry, Guha, J. Indian Chem. Soc., 1930, 7, 793-795.
- 31/ Sandmeyer, Chem. Ber., 1886, 19, 2654.
- 32/ Harrison; Smith, J. Chem. Soc., 1959, 3157.
- 33/ M.R. Devi ; J.M. Rao ;V.R. Srinivasan, Synth. Commun.,1990, 20, 15, 2301-2312.
- 34/ Maffei; Bettinetti, Ann. Chim.(Rome), 1959, 49.
- 35/ E.R. Cole ; G. Crank, Aust. J. Chem., 1986, 39, 2, 295-301.
- 36/ S.S. Khalikov ; L.V. Molchanov ; Ch.Sh. Kadyrov, Chim. Nat. Compd., 1983, 19, 1124.

## PARTIE EXPERIMENTALE

**Composé 16a** : 4-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

A une solution de 60 ml de dichlorométhane contenant 0.5 g de (**2a**) et 0.27 g de diméthylacétal, on ajoute 3 gouttes d'acide acétique concentré. Le chauffage à reflux est maintenu, sous agitation magnétique pendant 6 heures. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, on recueille une poudre blanche.

Rendement = 80% ; PF = 172-174°C. I.R.(pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1640 (C=O).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.49(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.86-3.02(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.62-4.80(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.24(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.18-7.76(m, 4H, Ar) ; 8.05(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20.07( $\text{CH}_3$  en 6) ; 32.42( $\text{C}_5$ ) ; 72.72( $\text{C}_6$ ) ; 103.91( $\text{C}_3$ ) ; 113.29-120.30-123.67-124.43( $\text{CH}$  Ar) ; 131.37( $\text{C}_{3a}$ ) ; 144.39( $\text{C}_{7a}$ ) ; 150.09( $\text{C}_4$ ) ; 164.79( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 228 (ion moléculaire).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 68.41 ; (H) 5.30 ; (N) 14.02.

% expérimental : (C) 68.44 ; (H) 5.42 ; (N) 12.28.

Tous les dérivés (**16**) ont été obtenus selon la même technique que (**16a**)

**Composé 16b** : 4-(6-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement = 65% ; PF = 201-204°C. I.R.(pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1645 (C=O).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.52(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.49(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.49(s, 3H, 2.95-2.98(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.75-4.79(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.24(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.17-7.58(m, 3H, Ar) . .

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20.13( $\text{CH}_3$  en 6) ; 20.84( $\text{CH}_3$  en 5) ; 32.33( $\text{C}_5$ ) ; 72.68( $\text{C}_6$ ) ; 103.36( $\text{C}_3$ ) ; 112.95-120.16-125.37( $\text{C}$  Ar) ; 129.42( $\text{C}_{3a}$ ) ; 133.16( $\text{C}_5$ ) ; 142.47( $\text{C}_2$ ) ; 144.83( $\text{C}_{7a}$ ) ; 150.13( $\text{C}_4$ ) ; 164.95( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 242 (ion moléculaire).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  . % théorique : C, 69.41 ; H, 5.82 ; N, 11.56 ; O, 13.21.

% expérimental : C, 69.43 ; H, 5.83 ; N, 11.37.

**Composé 16c** : 4-(5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement = 70% ; PF = 209-210°C. I.R.(pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1668(C=O).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.44(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.40-2.50(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.72-4.81(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.36(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.39-8.08(m, 3H, Ar) ; 8.80(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20.05( $\text{CH}_3$  en 6) ; 32.36( $\text{C}_5$ ) ; 72.81( $\text{C}_6$ ) ; 104.70( $\text{C}_3$ ) ; 114.65-119.76-124.37( $\text{C}$  Ar) ; 128.01( $\text{C}_{3a}$ ) ; 130.23( $\text{C}_6$ ) ; 145.34( $\text{C}_{7a}$ ) ; 149.74( $\text{C}_4$ ) ; 164.68( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 262 (ion moléculaire).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2$ . % théorique : (C) 59.44 ; (H) 4.19 ; (Cl) 13.50 ; (N) 10.66.

% expérimental : (C) 59.16 ; (H) 4.19 ; (Cl) 13.54 ; (N) 10.65.

**Composé 16d** : 4-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement = 45% ; PF = 221-223°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.60(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 3.29-3.35(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.89-4.96(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.51(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.54-8.08(m, 3H, Ar) ; 8.94(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**Composé 16e** : 4-(2-méthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone.

Rendement = 60 % ; PF = 172-174°C. I.R.(pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1640 (C=O).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.46(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.64(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.64-2.94(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.68-4.82(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.01(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.18-7.30(m, 4H, Ar) ; 7.73(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 15.89( $\text{CH}_3$  en 2) ; 20.87( $\text{CH}_3$  en 6) ; 35.09( $\text{C}_5$ ) ; 74.25( $\text{C}_6$ ) ; 101.07( $\text{C}_3$ ) ; 110.94-115.49-120.06-123.88( $\text{C}$  Ar) ; 134.25( $\text{C}_{3a}$ ) ; 143.34( $\text{C}_{7a}$ ) ; 150.48( $\text{C}_4$ ) ; 150.48( $\text{C}_4$ ) ; 164.55( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 242 (ion moléculaire).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  : % théorique : (C) 69.41 ; (H) 5.82 ; (N) 11.56.

% expérimental : (C) 69.43 ; (H) 5.83 ; (N) 11.37.

**Composé 16f** : 4-(2,6-diméthyl-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone

Rendement = 62% ; PF = 178-180°C. I.R.(pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1650 (C=O).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.56(d, H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.45(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.62(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.81-2.85(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.89-4.96(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.10(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.11-7.22(m, 3H, Ar) ; 7.47(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 70.29 ; (H) 6.29 ; (N) 10.93.

% expérimental : (C) 70.30 ; (H) 6.24 ; (N) 10.92.

**Composé 16g** : 4-(2-méthyl-5-chloro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone

Rendement = 65% ; PF = 215-217°C. IR (pastille KBr)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  : 1680).

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.58(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.64(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.79-2.90(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.68-4.82(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.15(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.24(s, 4H, Ar) ; 7.67(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ )

Anal. Élément. :  $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{ClN}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 60.77 ; (H) 4.74 ; (Cl) 2.81 ; (N) 10.12.

% expérimental : (C) 60.73 ; (H) 4.69 ; (Cl) 12.82 ; (N) 10.11.

**Composé 16h** : 4-(2-méthyl-5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-2-pyranone

Rendement = 45% ; PF = 228-230°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.45(d, 3H, J=6Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.67(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 2.82-2.90(m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 4.98(m, 1H,  $\text{C}_6\text{-H}$ ) ; 6.63(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.77-8.17(s, 3H, Ar) ; 8.50(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

S.M.(E.I, 70eV) : m/z 287 (ion moléculaire).

**Composé 16i** : 4-(1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

1,9g ( $10^{-2}$  moles) de (**4a**) sont placés dans un ballon contenant 30 ml de dichlorométhane, on ajoute l'équivalent en diméthylacétal, N,N-diméthylformamide. La solution est portée à reflux pendant 6 heures en présence d'une goutte d'acide acétique concentré. Après évaporation du solvant et recristallisation dans l'éthanol, on récupère un solide blanc. Rendement = 70% ; PF = 240-242°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 5.60(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 6.65(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.41-8.00(m, 4H, Ar) ; 8.65(s, 1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 68.36( $\text{C}_5$ ) ; 98.76( $\text{C}_3$ ) ; 114.24-119.92-124.87-125.03(C Ar) ; 131.38( $\text{C}_{3a}$ ) ; 144.03( $\text{C}_{7a}$ ) ; 156.94( $\text{C}_4$ ) ; 172.43( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 200 (ion moléculaire).

Anal. Elément. :  $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 66.00 ; (H) 4.00 ; (N) 14.00.  
% expérimental : (C) 65.26 ; (H) 4.12 ; (N) 14.15.

Tous les produits suivants, ont été obtenus par la même technique décrite pour la synthèse du dérivé **16i** :

**Composé 16j** : 4-( 6-methyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement = 65% ; PF = 248-250°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.43(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 5.55(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 6.59(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.22-7.84(m, 3H, Ar) ; 8.59(s,1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20.81( $\text{CH}_3$  en 5) ; 68.30( $\text{C}_5$ ) ; 97.54( $\text{C}_3$ ) ; 112.60-119.90-125.85(C Ar) ; 129.24( $\text{C}_{3a}$ ) ; 133.81( $\text{C}_5\text{Ar}$ ) ; 144.22( $\text{C}_{7a}$ ) ; 156.84( $\text{C}_4$ ) ; 172.65( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 214 (ion moléculaire).

Anal. Elément. :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 67.28 ; (H) 4.71 ; (N) 13.08.  
% expérimental : (C) 67.42 ; (H) 5.07 ; (N) 12.84

**Composé 16k** : 4-( 5-chloro-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement = 60% ; PF = 224-226°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 5.56(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 6.67(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.42-8.02(m, 3H, Ar) ; 8.71(s,1H,  $\text{C}_2\text{-H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 68.39( $\text{C}_5$ ) ; 98.77( $\text{C}_3$ ) ; 114.28-119.95-124.90(C Ar) ; 128.74( $\text{C}_{3a}$ ) ; 130.09( $\text{C}_6\text{Ar}$ ) ; 143.75( $\text{C}_2\text{ benzim}$ ) ; 144.95( $\text{C}_{7a}$ ) ; 156.58( $\text{C}_4$ ) ; 172.44( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 234 (ion moléculaire).

Anal. Elément. :  $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 56.00 ; (H) 3.01 ; (N) 11.94.  
% expérimental : (C) 56.09 ; (H) 2.93 ; (N) 11.93.

**Composé 16l** : 4-(6-nitro-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Ce produit n'a pas été caractérisé par les différentes méthodes spectroscopiques.

Rendement = 60% ; PF = 224-226.

**Composé 16m** : 4-( 2-methyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement = 65% ; PF = 172-174°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.72(s, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ; 5.61(s, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ; 6.53(s, 1H,  $\text{C}_3\text{-H}$ ) ; 7.30-7.81(m, 4H, Ar).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 16.46( $\text{CH}_3$  en 2 benzim) ; 69.50( $\text{C}_5$ ) ; 103.62( $\text{C}_3$ ) ; 112.50-119.06-123.74-123.85(C Ar) ; 133.50( $\text{C}_{3a}$ ) ; 142.58( $\text{C}_{7a}$ ) ; 151.99( $\text{C}_2\text{ benzim}$ ) ; 156.16( $\text{C}_4$ ) ; 172.29( $\text{C}_2$ ).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 241 (ion moléculaire).

Anal. Elément. :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$  % théorique : (C) 67.28 ; (H) 4.71 ; (N) 13.08.  
% trouvé : (C) 67.29 ; (H) 4.61 ; (N) 12.94.

**Composé 16n** : 4-(2,6-dimethyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement = 60% ; PF = 202-204°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 2.43(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.71(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 5.63(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6.51(s, 1H, C<sub>3</sub>-H) ; 7.17-7.70(m, 3H, Ar).

**R.M.N.**<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 15.56(CH<sub>3</sub> en 2 benzim) ; 20.79(CH<sub>3</sub> en C<sub>5</sub> Ar) ; 69.43 (C<sub>5</sub>) ; 102.58(C<sub>3</sub>) ; 112.16-118.97-124.99(C Ar) ; 133.10(C<sub>3a</sub>) ; 142.92(C<sub>7a</sub>) ; 151.97(C<sub>2</sub> benzim) ; 158.17(C<sub>5</sub> Ar) ; 167.66(C<sub>4</sub>) ; 172.32(C<sub>2</sub>).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 228 (ion moléculaire).

Anal. Elément. : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> % théorique : (C) 68.41 ; (H) 5.30 ; (N) 12.27.

% trouvé : (C) 67.80 ; (H) 5.18 ; (N) 12.15..

**Composé 160** : 4-(5-chloro-2-methyl-1Hbenzo[d]imidazol-1-yl)-2,5-dihydro-2-furanone.

Rendement = 60% ; PF = 265-267°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 1.41(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 4.67(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 5.09(s, 1H, C<sub>3</sub>-H) ; 6.79-7.12(m, 3H, Ar).

**R.M.N.**<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 28.86(CH<sub>3</sub> en 2 benzim) ; 65.33(C<sub>5</sub>) ; 101.33(C<sub>3</sub>) ; 120.10-120.24-121.68(C Ar) ; 125.76(C<sub>3a</sub>) ; 130.96(C<sub>6</sub> benzim) ; 138.53(C<sub>7a</sub>) ; 156.34(C<sub>2</sub> benzim) ; 165.46(C<sub>4</sub>) ; 171.92(C<sub>2</sub>).

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 248 (ion moléculaire).

Anal. Elément. : C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> % théorique : (C) 59.44 ; (H) 4.22 ; (N) 10.66.

% trouvé : (C) 59.05 ; (H) 4.77 ; (N) 10.60.

**Composé 18a** : 1-(2-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-4-pyran-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one

On dissout 2,18g de (**2a**) (0.01mole) dans 20ml de dichlorométhane en présence de deux équivalents en triéthylamine. On additionne par fraction 0.33équivalent de triphosgène sous agitation magnétique à 0°C. Une fois le mélange réactionnel ramené à la température ambiante, on continue l'agitation pendant 2 heures. Un solide jaune est récupéré par évaporation du solvant après lavage à l'eau, extraction au dichlorométhane puis séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Rendement = 65% ; PF = 123-125°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 1.41(d, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.95-3.04(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4.65-4.74(m, 1H, C<sub>6</sub>-H) ; 6.23(s, 1H, C<sub>3</sub>-H) ; 7.02-7.50(s, 4H, Ar) ; 11.34(s, 1H, NH).

**R.M.N.**<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 20.10(CH<sub>3</sub> en 2) ; 32.33(C<sub>3</sub>) ; 73.22(C<sub>2</sub>) ; 107.13(C<sub>5</sub>) ; 109.52-111.25-121.20-123.08(C Ar) ; 127.30(C<sub>7a</sub>) ; 128.91(C<sub>3a</sub>) ; 150.49(C<sub>4</sub>) ; 152.14(C<sub>2</sub>) ; 164.91(C<sub>6</sub> pyran-yl)

S.M. (E.I , 70eV) : m/z 244 (ion moléculaire).

Anal. Elément. : C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> % théorique : (C) 63.93 ; (H) 4.95 ; (N) 11.47.

% trouvé : (C) 63,24 ; (H) 4.61 ; (N) 10.99.

Tous les produits suivants, ont été obtenus par la même technique décrite pour la synthèse du dérivé **18a** :

**Composé 18b** : 5-methyl-1-(2-methyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-4-pyran-yl)-2,3-dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 60% ; PF = 142-144°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 1.42(d, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>) ; 2.33(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.90-2.96(m, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 4.63-4.72(m, 1H, C<sub>6</sub>-H) ; 6.20(s, 1H, C<sub>3</sub>-H) ; 6.88-7.27(m, 3H, Ar) ; 11.25(s, 1H, NH).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  en 2) ; 21( $\text{C}\text{H}_3$ ) ; 32( $\text{C}_3$ ) ; 73( $\text{C}_2$ ) ; 106( $\text{C}_5$ ) ; 110-111-121-125(C Ar) ; 129(C  $_{7a}$ ) ; 132( $\text{C}_{3a}$ ) ; 151( $\text{C}_4$ ) ; 152( $\text{C}_2$ ) ; 165( $\text{C}_6$  pyranyl)

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 258 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. /  $\text{NH}_3$ ) : M+1 (259, 63%) ; M+18 (276, 100%).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  % théorique : (C) 65.11 ; (H) 5.46 ; (N) 10.85.

% trouvé : (C) 62.98 ; (H) 4.95 ; (N) 10.17.

**Composé 18c** : 6-chloro-1-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-4-pyranyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 66% ; PF = 188-190°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.42(d, 3H, J=6Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ; 2.90-2.96(m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 4.62-4.71(m, 1H,  $\text{C}_6$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 6.22(s, 1H,  $\text{C}_3$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 7.01-7.40(m, 3H, Ar) ; 11.57(s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  en 2) ; 32( $\text{C}_3$ ) ; 73( $\text{C}_2$ ) ; 108( $\text{C}_5$ ) ; 109-112-121-125(C Ar) ; 126(C  $_{7a}$ ) ; 130( $\text{C}_{3a}$ ) ; 150( $\text{C}_4$ ) ; 152( $\text{C}_2$ ) ; 165( $\text{C}_6$  pyranyl)

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 278 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. /  $\text{NH}_3$ ) : M+1 (279, 10%) ; M+18 (266, 34%).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3(\text{H}_2\text{O})$  % théorique : (C) 52.62 ; (H) 4.42 ; (N) 9.44.

% trouvé : (C) 54.60 ; (H) 4.05 ; (N) 9.44.

**Composé 18d** : 6-nitro-1-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-4-pyranyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 55% ; PF = 190-192°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 1.43(d, 3H, J=6Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ; 2.90-2.96(m, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 4.72-4.80(m, 1H,  $\text{C}_6$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 6.31(s, 1H,  $\text{C}_3$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 7.22-8.10(m, 3H, Ar) ; 11.80(s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 20( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$  en 2) ; 32( $\text{C}_3$ ) ; 73( $\text{C}_2$ ) ; 106( $\text{C}_5$ ) ; 109-110-120-127(C Ar) ; 135(C  $_{7a}$ ) ; 141( $\text{C}_{3a}$ ) ; 150( $\text{C}_4$ ) ; 152( $\text{C}_2$ ) ; 165( $\text{C}_6$  pyranyl)

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 289 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. /  $\text{NH}_3$ ) : M+1 (290, 19%) ; M+18 (307, 100%).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5(\text{HCl})$  % théorique : (C) 47.94 ; (H) 3.71 ; (N) 12.90.

% trouvé : (C) 47.56 ; (H) 3.73 ; (N) 12.69.

**Composé 18e** : 1-(5-oxo-2,5-dihydro-3-furanyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 70% ; PF > 330°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 5.51(s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 6.39(s, 1H,  $\text{C}_4$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 7.07-7.66(m, 4H, Ar) ; 11.58(s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 69( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 96( $\text{C}_4$ ) ; 109-112-122-124(C Ar) ; 127(C  $_{7a}$ ) ; 129( $\text{C}_{3a}$ ) ; 152( $\text{C}_3$ ) ; 157( $\text{C}_2=\text{O}$ ) ; 173( $\text{C}_5=\text{O}$  furanyl)

**Composé 18f** : 5-méthyl-1-(5-oxo-2,5-dihydro-3-furanyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 68% ; PF = 218-220°C.

**R.M.N.**  $^1\text{H}$  (DMSO  $d_6$ , 200MHz) : 2.33(s, 3H,  $\text{C}\text{H}_3$ ) ; 5.46(s, 2H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 6.30(s, 1H,  $\text{C}_4$ - $\underline{\text{H}}$ ) ; 6.89-7.50(m, 3H, Ar) ; 11.49(s, 1H,  $\underline{\text{N}}\text{H}$ ).

**R.M.N.**  $^{13}\text{C}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3MHz) : 21( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ) ; 69( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ) ; 96( $\text{C}_4$ ) ; 110-112-122-124(C Ar) ; 130(C  $_{7a}$ ) ; 134( $\text{C}_{3a}$ ) ; 152( $\text{C}_3$ ) ; 157( $\text{C}_2=\text{O}$ ) ; 173( $\text{C}_5=\text{O}$  furanyl).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 230 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. /  $\text{NH}_3$ ) : M+1 (231, 13%) ; M+18 (248, 100%).

Anal. Élément. :  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3(\text{H}_2\text{O})$  % théorique : (C) 58.06 ; (H) 4.87 ; (N) 11.29.

% trouvé : (C) 57.87 ; (H) 3.87 ; (N) 11.01

**Composé 18g** : 6-chloro-1-(5-oxo-2,5-dihydro-3-furanyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 60% ; PF = 238-240°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 5.49(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6.39(s, 1H, C<sub>4</sub>-H) ; 7.07-7.70(m, 3H, Ar) ; 11.77(s, 1H, NH).

**R.M.N.**<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 69(CH<sub>2</sub>) ; 97(C<sub>4</sub>) ; 110-113-121-126(C Ar) ; 128(C<sub>7a</sub>) ; 131(C<sub>3a</sub>) ; 152(C<sub>3</sub>) ; 157(C<sub>2</sub>=O) ; 173(C<sub>5</sub>=O furanyl).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 250 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. / NH<sub>3</sub>) : M+1 (251, 7%) ; M+18 (268, 100%).

Anal. Élément. : C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> % théorique : (C) 52.71 ; (H) 2.82 ; (N) 11.18.  
% trouvé : (C) 52.60 ; (H) 2.89 ; (N) 10.59

**Composé 18h** : 6-nitro-1-(5-oxo-2,5-dihydro-3-furanyl)-2,3dihydro-1H-benzo[d]-imidazol-2-one.

Rendement = 55 % ; PF > 330°C.

**R.M.N.**<sup>1</sup>H (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz) : 5.54(s, 2H, CH<sub>2</sub>) ; 6.54(s, 1H, C<sub>4</sub>-H) ; 7.26-8.24(m, 3H, Ar) ; 12.20(s, 1H, NH).

**R.M.N.**<sup>13</sup>C (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3MHz) : 69(CH<sub>2</sub>) ; 98(C<sub>4</sub>) ; 107-110-121-127(C Ar) ; 136(C<sub>7a</sub>) ; 142(C<sub>3a</sub>) ; 152(C<sub>3</sub>) ; 156(C<sub>2</sub>=O) ; 172(C<sub>5</sub>=O furanyl).

S.M. (E.I, 70eV) : m/z 261 (ion moléculaire).

S.M. (D.C.I. / NH<sub>3</sub>) : M+1 (262, 7%) ; M+18 (279, 100%).

Anal. Élément. : C<sub>11</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>(HCl H<sub>2</sub>O) % théorique : (C) 41.85 ; (H) 3.19 ; (N) 13.31.

% trouvé : (C) 42.35 ; (H) 2.92 ; (N) 11.75

### III.1 / QUINOXALINONES

#### III.1.1 / Introduction.

Notre travail s'attache à la recherche de nouvelles structures quinoxalines (quinoxalinones, pipérazinones) qui constituent un des objectifs de notre laboratoire. Dans ce chapitre, nous décrirons leur synthèse. Notre but étant d'en obtenir un grand nombre (en faisant varier la nature du substrat et des réactifs) dans la perspective de réaliser des études de structure – activité. Pour cela nous avons défini un schéma général de synthèse.

Dans une première partie, nous rapporterons la synthèse largement décrite des quinoxalinones et de leur propriétés. Nous relèverons en parallèle, quelques travaux consacrés à l'étude du comportement chimique des maléimides que nous avons choisi comme substrat pour accéder aux quinoxalinones fonctionnalisées.

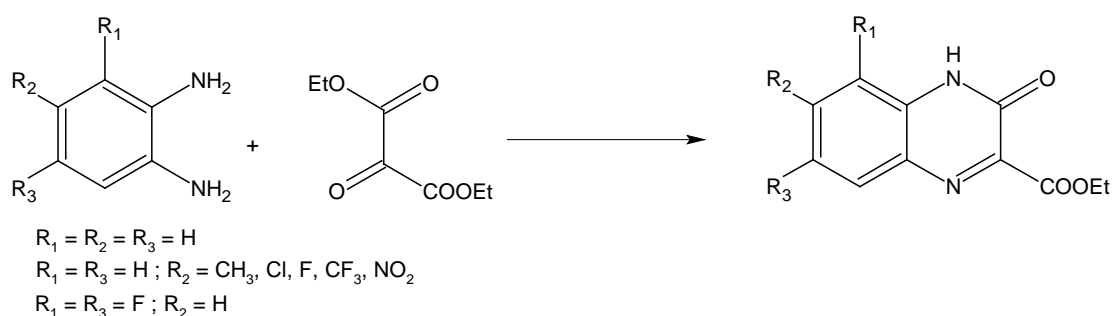
A partir de ces considérations, nous proposerons alors une stratégie générale et originale de synthèse des quinoxalinones et pipérazinones objet d'étude de la deuxième partie de ce chapitre.

#### III .1.2 / Aperçu bibliographique.

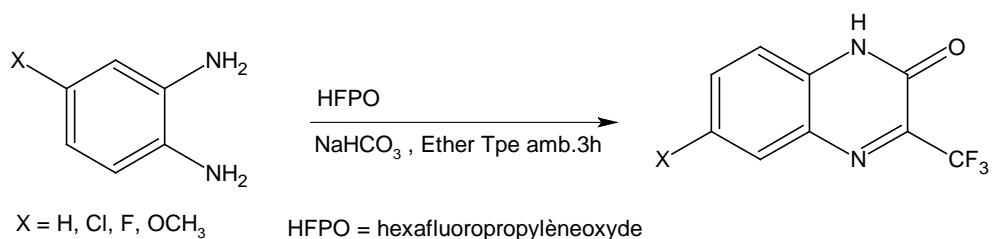
Les quinoxalinones sont obtenues, d'une manière générale, par condensation d'aldéhydes,  $\alpha$ -cétoesters ou les dérivés glyoxaliques ..., sur les 1,2-diaminobenzène dans des conditions opératoires bien définies.

Nous présentons ci dessous quelques synthèses récentes de composés quinoxalinones.

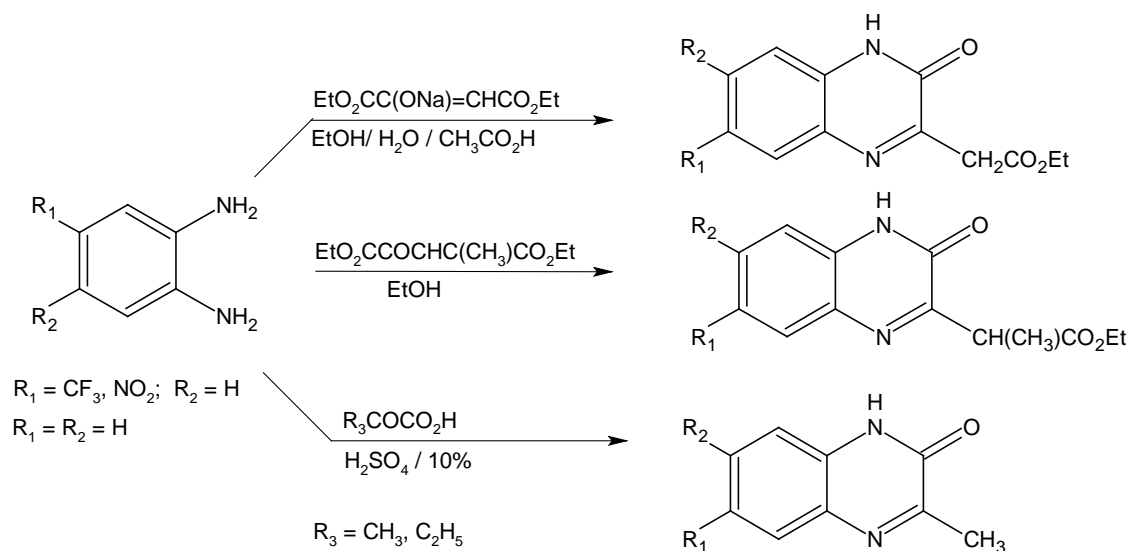
La condensation des  $\alpha$ -céto-diester sur les 1,2-diamines aromatiques aboutit aux dérivés quinoxalinones (1)



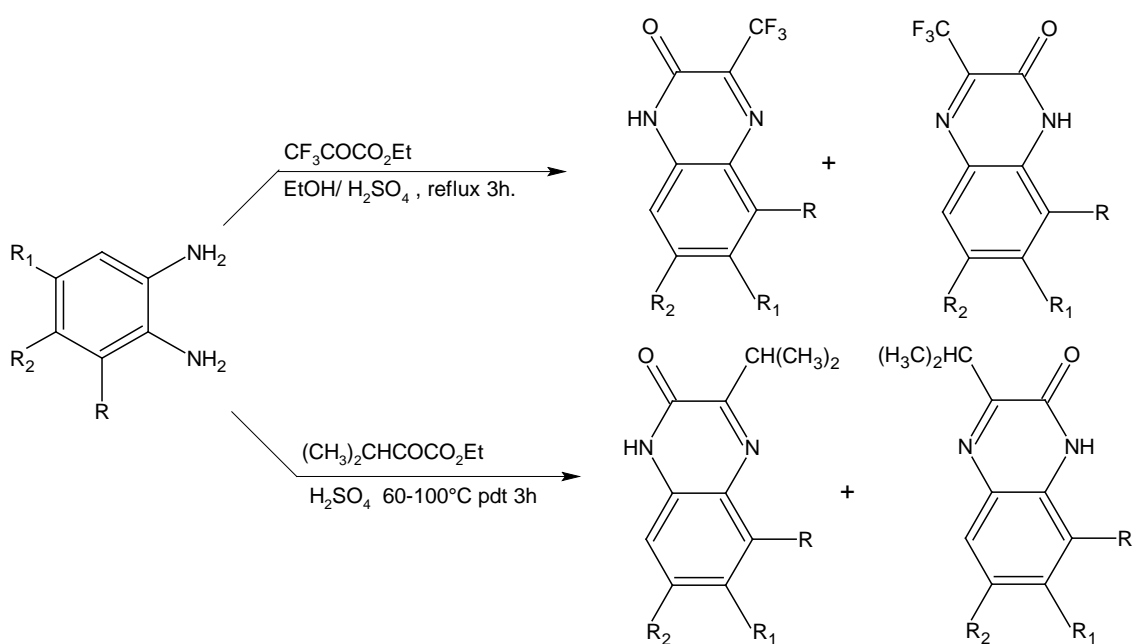
Une synthèse récente utilisant l'oxyde de propylène et la phenylènediamine substituée a été signalée (2)



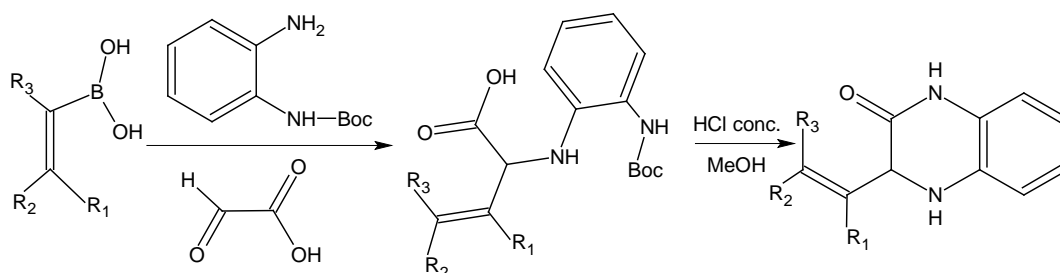
De même, des diesters insaturés et l'acide 2-oxopropionique réagissent avec des diamines aromatiques pour donner des quinoxalinoquinones (3)



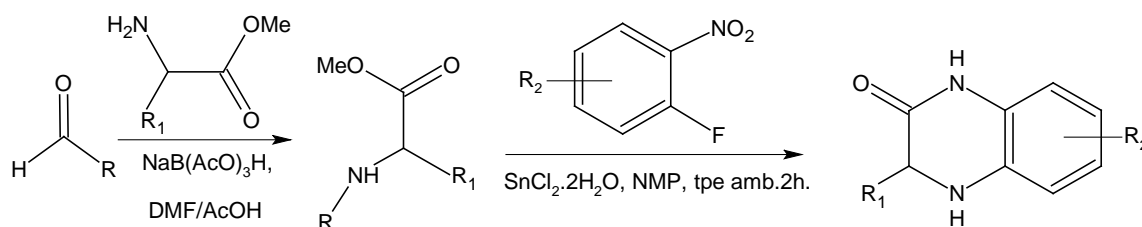
La réduction catalytique de l'orthonitroaniline permet d'aboutir à l'orthophénylène diamine différemment substituée, qui sera opposée à des  $\alpha$ -cétoesters (4) conduisant ainsi aux quinoxalinoquinones



Une récente synthèse a été réalisée, à partir d'acide alkyl-boranique réagissant avec les 1,2-diaminebenzènes en présence d'acide glyoxalique en une seule étape (5).



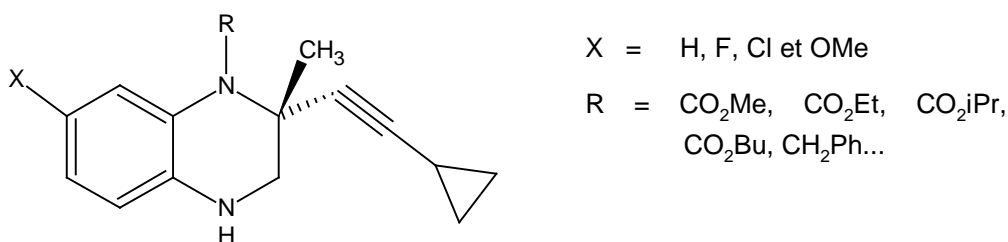
De même, une alkylation réductive d'amino-esters suivie d'une condensation sur des 2-fluoronitrobenzènes conduit à des structures quinoxalinone (6).



Ces dernières années, la synthèse des dérivés quinoxalinones a pris un essor considérable en raison de leurs propriétés biologiques (7-8).

Parmi ces propriétés, on peut citer les dérivés du 2-[(quinoxalinyloxy)phenoxy]propanoate utilisé dans le traitement du cancer(9).

Récemment, une synthèse de composés quinoxalinones a été réalisée par la compagnie Dupont ; ces composés sont inhibiteurs de la reverse transcriptase H.I.V.1 (2), à structure non nucléotidique.

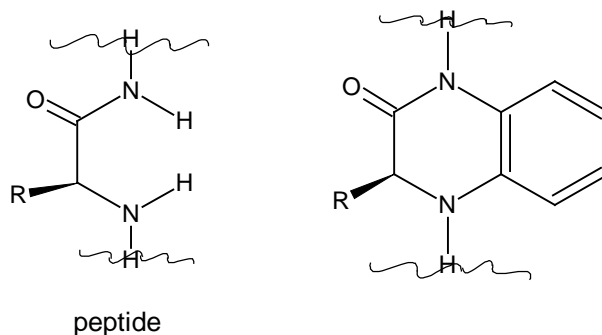


L'évaluation de l'activité anti H.I.V.1 a donné des structures équivalents à l'effet de l'Efavirenz utilisé dans le traitement du SIDA (2).

D'autre part, des dérivés quinoxalinones ont été testés sur différentes souches de *Candida* (*C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). Ces essais ont révélé une variété d'activité antibactérienne de ces composés (10).

L'un d'eux, le composé 3-bromométhyl-7-trifluorométhyl-2(H)-quinoxalinone (  $R = CH_2Br$ ,  $R_1 = R_2 = R_4 = H$ ,  $R_3 = CF_3$  ) est actuellement testés comme agent anticancéreux au National Cancer Institute de Bethesda (10).

Il faut signaler que les quinoxalinones sont des peptidomimétiques (11), ce qui augmente leurs propriétés potentielles.



Comme voie d'accès à ces dérivés, nous avons envisagé de faire réagir des diamines sur des maléimides diversement substituées. Ces dernières ont été choisies pour leur grande réactivité : réaction d'addition, de cycloaddition, réaction de Diels-Alder, etc...

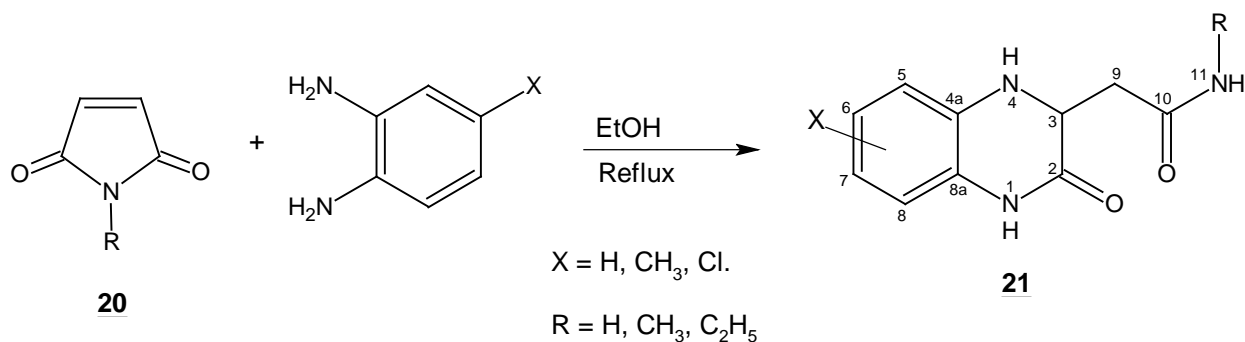
D'autre part, on retrouve les maléimides comme motif dans la constitution du stéroïde synthétique le Dexaméthasone (12) et dans la Prodrogue Avicine (13), qui est un antimétabolite de la glutamine (14).

### III.1.3 / Synthèse des quinoxalinones.

Compte tenu des propriétés chimiques potentielles de la maléimide, il nous a semblé intéressant d'utiliser des réactifs binucléophiles, qui peuvent permettre ici d'éviter une addition sur la double liaison C=C et d'orienter l'attaque sur l'un des deux groupements carbonyles.

Cette stratégie permet d'accéder aux structures quinoxalinones de façon originale et en une seule étape. Nous avons utilisé dans cette étude trois diamines aromatiques, la 1,2-benzenediamine, la 4-méthyl-1,2-benzenediamine et la 4-chloro-1,2-benzenediamine et trois maléimides différemment substituées, la maléimide, la N-méthylmaléimide, la N-éthylmaléimide.

Dans l'éthanol, les maléimides réagissent avec les diamines aromatiques au chauffage à reflux. Le temps de chauffage est fonction de la nature des substituants des deux composés. Dans chaque cas, la fin de la réaction est déterminée par la formation d'un précipité.



### III.1.4/ Résultats :

Nous représentons sur le tableau III<sub>1</sub>, tous les dérivés de structure **21** avec leurs rendements et points de fusion après purification.

**Tableau III<sub>1</sub> :** Données expérimentales des dérivés de type **21**.

Composé	<b>21a</b>	<b>21b</b>	<b>21c</b>	<b>21d</b>	<b>21e</b>	<b>21f</b>	<b>21g</b>
R	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
X	H	CH <sub>3</sub>	Cl	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>
Rdt (%)	80	82	75	70	75	60	65
PF (°C)	278-280	248-250	206-208	194-196	208-210	203-205	210-212

Les dérivés **21** ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique du proton et du carbone, par infra-rouge, par spectrométrie de masse à impact électronique à 70 eV et par analyse centésimale.

### III.1.5 / Caractérisation spectroscopique des dérivés de type **21**.

#### III.1.5.1 / RMN H<sup>1</sup>.

Les spectres de R.M.N.H<sup>1</sup> sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz. Nous relevons les déplacements chimiques des différents protons de la structure **21**.

**Tableau III<sub>2</sub>** : Données spectrales de la RMN H<sup>1</sup> dans DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz.

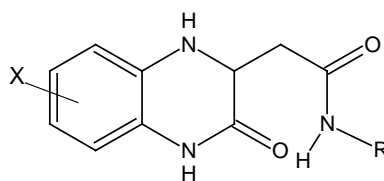
Dérivé	H1	H3	H4	H arom	H9	H11	R			X
							H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>
<b>21a</b>	10.19	4.09	5.78	6.57-6.77	2.29-2.72	7.39	6.88	/	/	/
<b>21b</b>	10.11	3.90	5.60	6.30-6.55	2.17-2.53	7.33	6.85	/	/	2.17
<b>21c</b>	10.43	4.14	6.12	6.65-6.84	2.31-2.70	7.47	7.01	/	/	/
<b>21d</b>	10.28	4.09	5.88	6.60-6.74	2.27-2.66	7.91	/	2.59	/	/
<b>21e</b>	10.22	4.06	5.73	6.43-6.67	2.27-2.60	7.69	/	2.60	/	2.14
<b>21f</b>	10.27	4.08	5.86	6.53-6.82	2.28-2.61	7.94	/	1.01	3.09	/
<b>21g</b>	10.20	4.03	5.72	6.40-6.66	2.25-2.61	7.93	/	1.01	3.11	2.14

Les signaux observés sur les différents spectres RMN H<sup>1</sup> et leurs intégrations sont compatibles avec le nombre total de protons dans chaque molécule. Nous relèverons les pics caractéristiques de tous les composés de type **21** :

- le singulet aux environs de 10.20 ppm est attribuable au proton du NHC=O, amide cyclique, en position 1. Cette valeur de  $\delta_{H1}$  vers les champs faibles est dû à la présence du groupement carbonyle en  $\alpha$  du NH qui forme un système conjugué.
- le multiplet aux environs de 4.06 ppm correspond au proton du carbone asymétrique en position 3.
- le singulet aux environs de 5.80 ppm est attribuable au proton du NH en position 4.
- les protons en positions 9 apparaissent sous forme de deux doublets dédoublés ( $J = 15$  Hz, 9 Hz et 4 Hz) aux environs de 2.27 ppm et 2.60 ppm. Cette multiplicité est due au couplage proton - proton du système ABM.

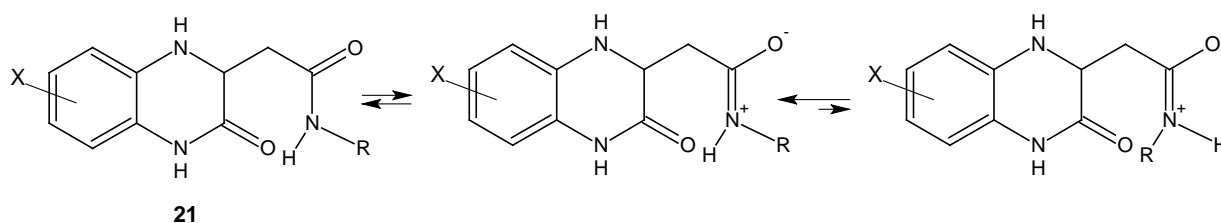
Nous remarquons que, pour les composés **21a**, **21b** et **21c** (R = H), les protons du groupement amide NH<sub>2</sub>CO acyclique sont non équivalents car ils apparaissent sous forme de singulet chacun, l'un à 6.88 ppm et l'autre à 7.39 ppm. Cela peut s'expliquer par :

- soit la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet de l'oxygène du carbonyle en 2 et l'hydrogène du groupement amide



**21**

- soit par l'existence des formes conjuguées de la fonction amide.



La configuration trans est en général la plus stable. En infra rouge la bande d'absorption  $\nu_{\text{NHCO}}$  est caractéristique de la configuration adoptée. Les tables de corrélation en infra rouge (15) reportent les valeurs d'environ  $1540 \text{ cm}^{-1}$  pour la fonction amide en position trans et  $\nu_{\text{NHCO}} = 1430 \text{ cm}^{-1}$  lorsque l'hydrogène est contraint à la position cis par rapport au carbonyle.

L'analyse en I.R. dans des pastilles de KBr des dérivés **21** montre une bande aux environs de  $1530 \text{ cm}^{-1}$  permettant ainsi de trancher pour la forme trans en conformité avec la littérature(15).

### III.1.5.2 / RMN $\text{C}^{13}$ .

Le déplacement chimique du carbone 13 est un paramètre beaucoup plus sensible que celui du proton. En effet, s'il est fonction surtout de l'état d'hybridation du carbone, il est modifié par tout facteur qui intervient dans la répartition des électrons de la molécule : conjugaison électronique, électronégativité des substituants, interactions stériques... De nombreuses méthodes ont été discutées afin de relier le déplacement chimique à la structure moléculaire.

Dans notre étude, nous avons opté, en RMN  $\text{C}^{13}$ , pour la méthode d'Echo de spin modulé J. Nous reportons sur le tableau III<sub>2</sub> les valeurs des déplacements chimiques des carbones des dérivés de type **21**, enregistrés dans le DMSO  $\text{d}_6$  à 200 MHz.

**Tableau III<sub>3</sub> :** Données spectrales de la RMN  $\text{C}^{13}$  dans le DMSO  $\text{d}_6$  à 200 MHz.

Composés	$\text{C}_2$	$\text{C}_3$	$\text{C}_{\text{arom}}$	$\text{C}_9$	$\text{C}_{10}$	$\text{C}_{(\text{R}=\text{CH}_3)}$	$\text{C}_{(\text{R}=\text{CH}_2)}$	$\text{C}_{(\text{X}=\text{CH}_3)}$
<b>21a</b>	167	52	114,115,118,122,126,134	37	172	/	/	/
<b>21b</b>	167	53	114,115,123,126,127,131	37	172	/	/	20
<b>21c</b>	167	52	114,115,121,122,125,126	37	171	/	/	/
<b>21e</b>	167	53	114,115,123,126,127,131	37	170	25	/	20
<b>21f</b>	167	53	114,115,118,123,126,134	37	169	15	33	/
<b>21g</b>	167	53	114,115,118,123,134,136	37	170	13	33	15

L'analyse des spectres en J modulé nous a permis d'identifier tout les types de carbones constituant la structure **21**, particulièrement les carbones :

- les deux signaux correspondants aux carbonyles NHC=O à 167 ppm et 171 ppm ;
- le signal à 53 ppm correspondant à un carbone tertiaire est attribué au CH en position 3 ;
- l'existence du groupement méthylène en position 9 est confirmée par le signal à 37 ppm.

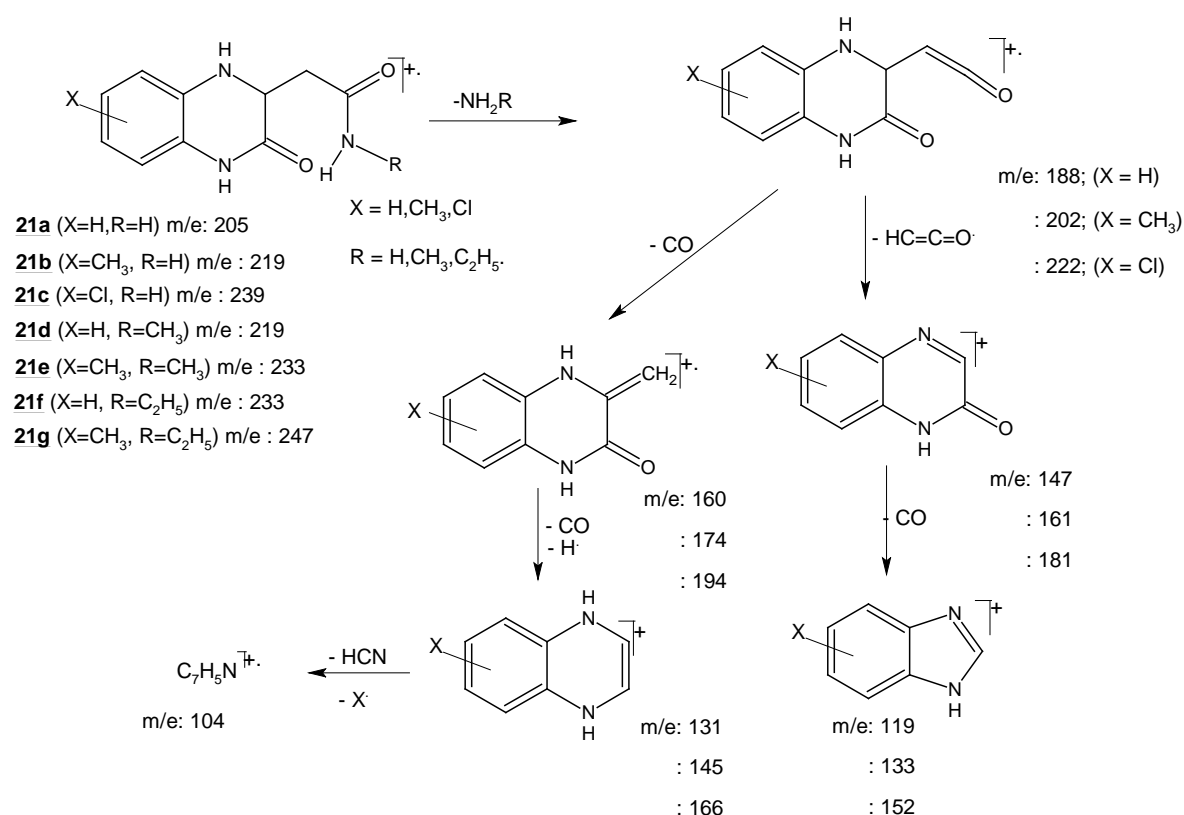
Nous remarquons donc que les signaux, observés en RMN  $H^1$  et  $C^{13}$ , corroborent la structure **21**.

### III.1.5.3 / Spectrométrie de masse.

Nous avons soumis les composés de type **21** à une analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 eV. La présence de l'ion moléculaire  $M^+$  est observée pour chaque dérivé. L'étude des différents fragments, montre, comme première étape, une désamination par la fragmentation de la fonction amide en position 3 dans tous les dérivés de type **21**.

Cette fragmentation s'effectue selon deux voies principales : l'une aboutit aux ions benzimidazoles et l'autre aux quinoxalines.

Ainsi, nous proposons un schéma général de mode de fragmentation des composés **21**



### III.1.5.4 / Analyse élémentaire.

Tous les produits de type **21** (sauf le composé **21c**) sont soumis à un dosage du carbone, d'azote et d'hydrogène afin de confirmer la structure et la pureté de chacun des composés.

Les résultats des analyses centésimales sont représentés sur le tableau ci-dessous.

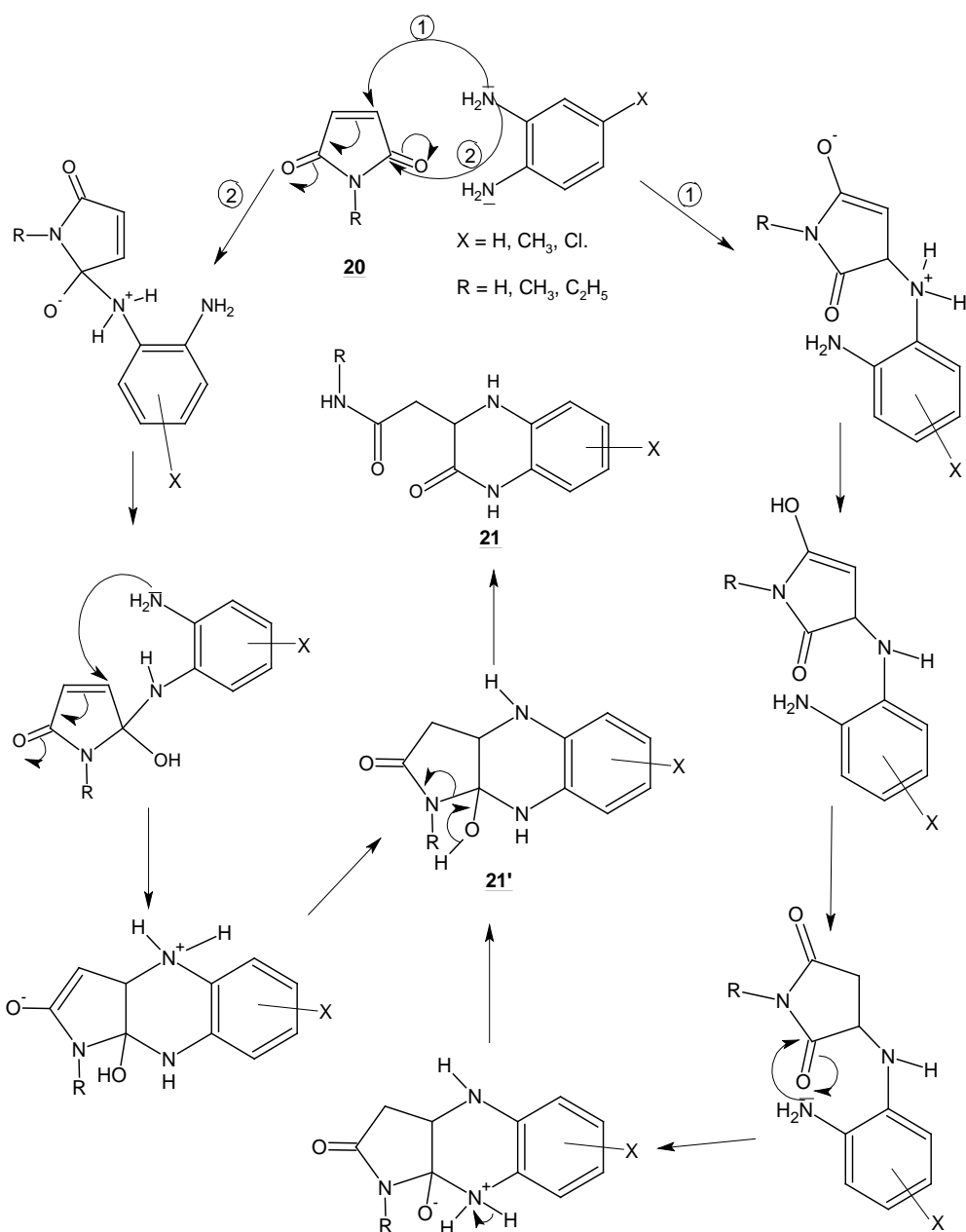
**Tableau III<sub>4</sub>** : Analyse élémentaire des composés **21**.

Composés		<b>21a</b>	<b>21b</b>	<b>21d</b>	<b>21e</b>	<b>21f</b>	<b>21g</b>
Calculé	C	58.53	60.26	60.26	61.79	61.79	63.14
	H	5.40	5.98	5.98	6.48	6.48	6.93
	N	20.48	19.17	19.17	18.01	18.01	16.99
Trouvé	C	58.72	60.32	59.79	61.75	61.94	63.25
	H	5.33	5.89	5.95	6.48	6.69	6.73
	N	20.35	19.30	18.65	17.71	18.03	17.04

L'analyse centésimale montre bien la pureté des produits de type **21** avec un écart ne dépassant pas les 0.3% pour les éléments C, H et N.

### III.1.6 / Discussion.

La détermination des structures des différents produits formés, permet d'envisager le schéma réactionnel suivant :



Nous remarquons que les deux voies possibles 1 et 2 d'attaque nucléophile conduisent à un même dérivé **21'**. Ce dernier peut, à son tour, donner le produit **21** isomère, de structure quinoxalinoone par clivage du motif maléimide.

Par ailleurs, le choix des aminophénols comme réactifs dans la réaction décrite en page 91 permet de déterminer de façon précise la voie réactionnelle.

Dans le cas où  $R = \text{H}$ , la résonance magnétique du proton et du carbone en J modulé ne nous permet pas de trancher entre les deux structures finales **21** et **21'**.

Pour les dérivés **21a**, **21b** et **21c** (R = H), nous obtenons en RMN du proton quatre pics de bandes larges aux environs de 5.80 ppm, 6.90 ppm, 7.40 ppm et 10.20 ppm, facilement attribuables aux protons NH et OH, favorisant ainsi la structure **21'**. Car la structure **21** devrait montrer, en RMN H<sup>1</sup>, trois pics sous forme de singulet d'intensité 1H, 1H et 2H respectivement attribuables aux 2NH et NH<sub>2</sub>.

On remarque que le nombre de carbones quaternaires, tertiaires, secondaires et primaires dans les structures **21** et **21'**, est le même, ce qui ne nous permet pas de trancher entre les deux structures **21** et **21'**, par l'étude de la résonance magnétique nucléaire du carbone.

D'autre part, la spectrométrie de masse, par impact électronique, donne une première fragmentation correspondant à une désamination. Cette observation trouve une explication, à partir des deux structures **21** et **21'**.

De même, la spectrométrie I.R., ne nous apporte aucune indication pour les différencier.

Par contre, dans le cas où R = CH<sub>3</sub> et CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, nous remarquons en RMN du proton :

- pour R = CH<sub>3</sub> (produit **21e**); un quadruplet à 7.91 ppm d'intensité 1H et un doublet 2.59 ppm d'intensité 3H.
- Pour R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> (produit **21f**) ; un triplet à 7.93 ppm d'intensité 1H et un quintuplet à 3.11 ppm d'intensité 2H.

Ceci nous amène à considérer une réaction d'ouverture du cycle maleimide et donc la structure **21** comme produit final.

Pour confirmer cette déduction, nous avons étudié de manière plus approfondie le dérivé **21g** (R = CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, X = CH<sub>3</sub>) :

- par irradiation du triplet à 7.93 ppm, correspondant au proton N<sub>11</sub>H, le signal du CH<sub>2</sub> en position 11 à 3.11 ppm apparait sous forme d'un quadruplet.
- L'irradiation du signal du CH<sub>3</sub> de l'éthyle en 11, supprime le couplage des protons du CH<sub>2</sub> et du CH<sub>3</sub> de l'éthyle. Ceci fait apparaître un triplet à 7.93 ppm et un doublet à 3.10 ppm.

L'interprétation est la suivante : en irradiant l'hydrogène de la fonction amide de **21g**, le CH<sub>2</sub> de l'éthyle ne couple qu'avec le CH<sub>3</sub> du même groupement, donnant ainsi un quadruplet pour le CH<sub>2</sub> et un triplet pour le CH<sub>3</sub> de l'éthyle en 11.

De même en irradiant le groupement CH<sub>3</sub> de l'éthyle en position 11, le CH<sub>2</sub> du même groupement éthyle couple avec le proton du NH en 11. Ce qui donne un doublet pour le CH<sub>2</sub> et un signal sous forme d'un triplet attribuable au proton du NH de la fonction amide.

Dans le cas où R = H, la structure **21'** présentant deux carbones asymétriques est exclue car elle aurait montrée en RMN du proton les pics relatifs aux diastéréoisomères.

Par ailleurs l'observation de quatre protons échangeables situés à des déplacements chimiques différents montre que les hydrogènes de  $\text{NH}_2$  ne sont pas équivalents (48).

L'analyse en spectrométrie de masse par impact électronique à 70 eV, indique la présence de l'ion moléculaire  $\text{M}^+$  pour chaque dérivé de type **21**.

L'étude des différents fragments, montre, comme première étape, une désamination de la fonction amide en position 3 dans tous les composés de type **21**.

Cette fragmentation s'effectue selon deux voies principales, l'une aboutit aux ions benzimidazoles et l'autre aux quinoxalines.

Nous avons réalisé ainsi une voie d'accès simple à des structures de type quinoxalinone fonctionnalisée à partir de diamines aromatiques et de maléimides diversement substituées.

## PARTIE 2.

### III.2 / PIPÉRAZINONES

#### III.2.1 / Introduction

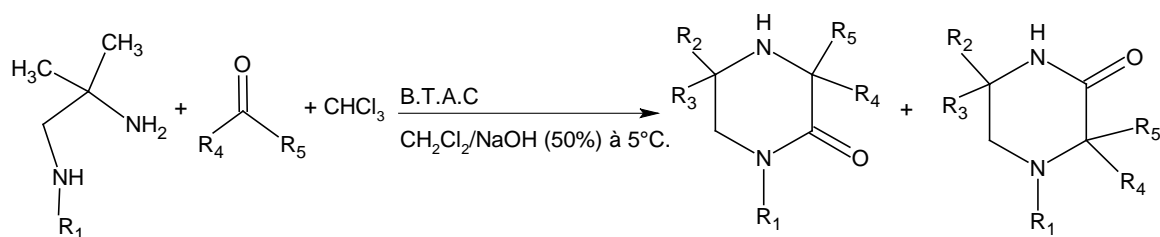
Dans cette partie, l'idée d'accéder à la structure pipérazinone, découle logiquement des résultats obtenus dans la première partie de ce chapitre.

Nous nous proposons de généraliser la réaction des maléimides, en les opposant, à des 1,2-diamines aliphatiques, dans les mêmes conditions opératoires que les diamines aromatiques.

Pour cela, nous nous contenterons de rappeler brièvement quelques réactions de synthèse des pipérazinones et leurs domaines d'application.

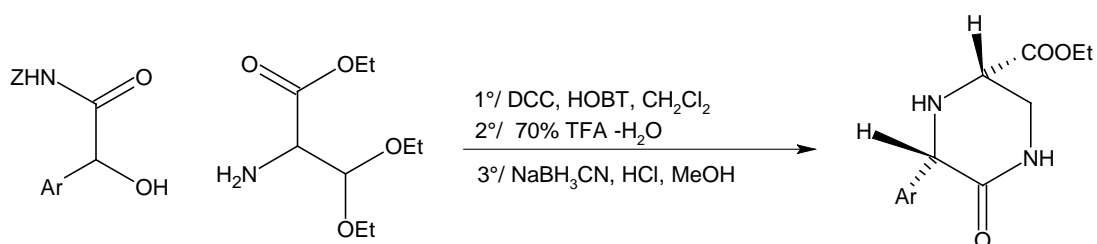
#### III.2.2 / Rappels bibliographiques

La synthèse des 2-pipérazinones a été effectuée, par condensation de cétones sur des 1,2-diamines aliphatiques, par transfert de phase (16) :

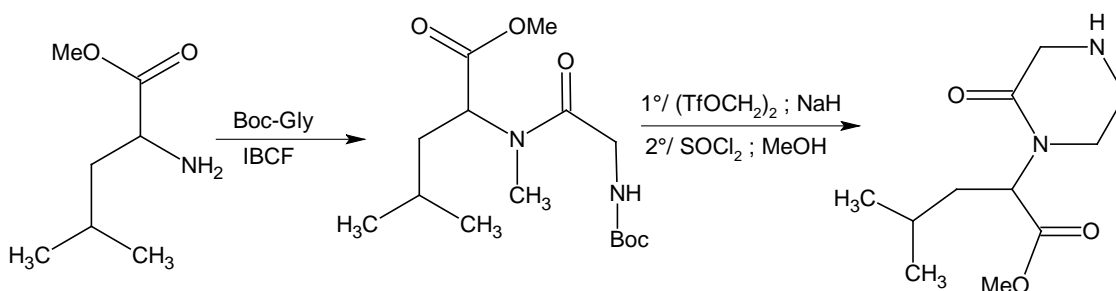


B.T.A.C = Chlorure de benzyltriéthylammonium

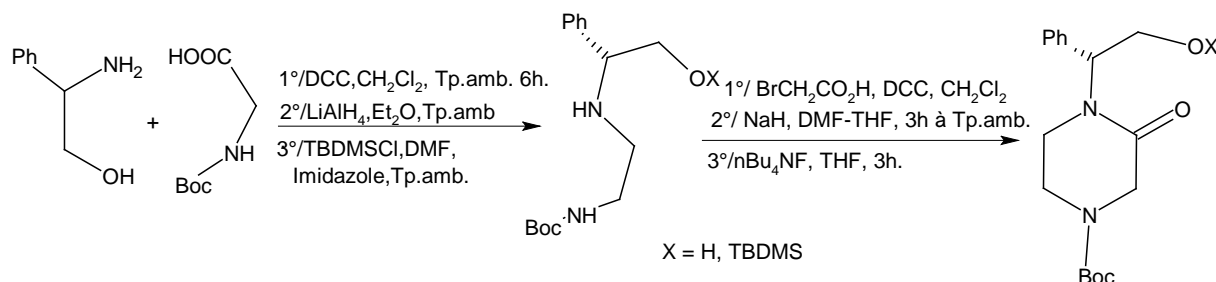
D'autres auteurs ont synthétisé des pipérazinones comme modèle peptidomimétique à partir du 2-amino-3,3-diéthoxypropionate d'éthyle et la Z-L-tyrosine (17) suivant le schéma ci-dessous :



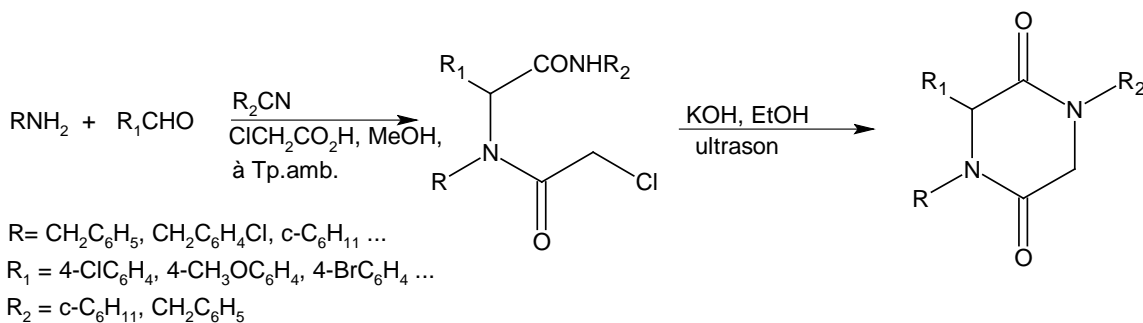
L'étude des contraintes conformationnelles des peptidomimétiques contenant les 2-oxopipérazines a orienté la synthèse de ces dernières (18) :



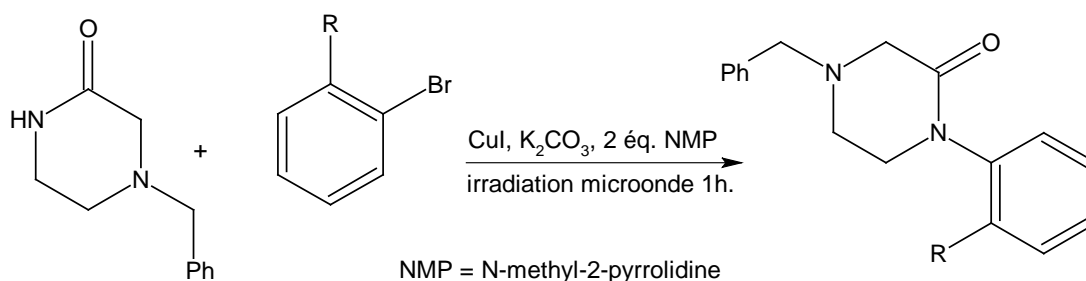
L'intérêt biologique des pipérazinones a motivé la recherche de synthèse de nouvelles molécules ; l'une d'elles, est obtenue à partir d'aminoalcool et d'acide (19).



Récemment, une synthèse de pipérazinones a été signalée pour sa simplicité. Cette dernière est une condensation d'amines sur des aldéhydes qui permet d'obtenir la base de Schiff suivie de l'action de cette dernière sur des nitriles (20).

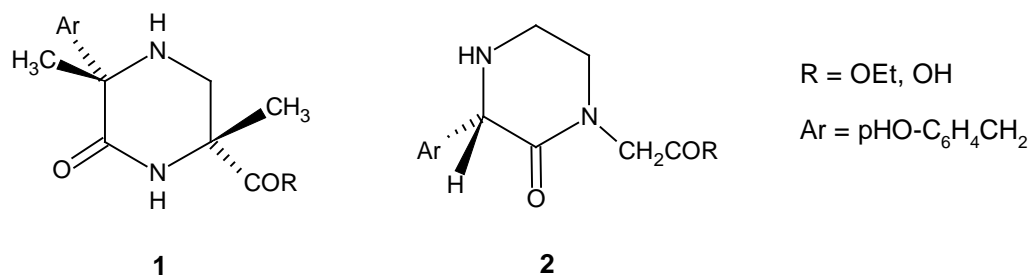


Par ailleurs, certains auteurs, ont utilisé la réaction de Goldberg pour accéder aux N-arylpipérazinones, connues pour leurs activités biologiques (21).

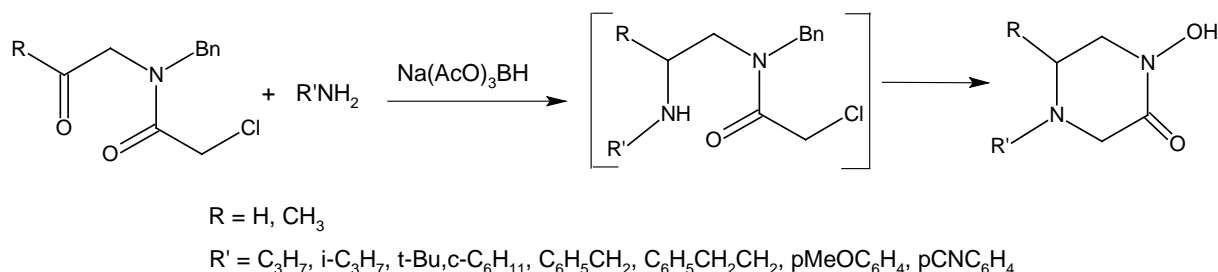


Les pipérazinones (2-oxopyrazines) substituées en position 3 jouent un rôle très important comme molécules biologiquement actives. Ce motif est essentiel dans la structure des analogues de l'une des enképhalines, substance sécrétée par le cerveau et qui agit comme neurotransmetteur possédant des effets antalgiques comparables à ceux de la morphine (22).

Les pipérazin-2-ones (ci-contre) ont été synthétisées comme modèles peptidomimétiques :



D'autre part, l'inclusion du motif pipérazinone dans des peptides biologiquement actifs a généré des analogues de peptides neurotransmetteurs possédant une activité en tant qu'anti-dépressifs (17) comme c'est le cas pour le composé **2** (R = OEt) ci-dessus. La structure pipérazinone est largement utilisée par exemple en chimie médicinale pour sa similitude conformationnelle avec les peptides (23,24), ce qui explique l'intérêt porté à la recherche de type de molécules. Une synthèse permettant l'accès à des pipérazinones N-substituées a été décrite. Elle se fait par une réaction d'amination réductive du 2-chloro-N-(2-oxoalkyl)acétamide suivie d'une hétérocyclisation (25a) comme le montre le schéma suivant :



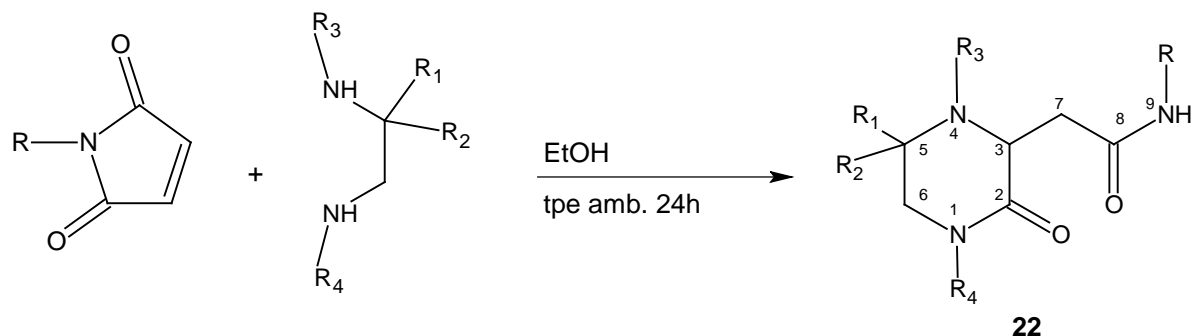
Cette étude a abouti, très récemment, à une série de pipérazinones substituées par un groupement aryloxy, qui s'est révélée inhibiteur de la Farnesyltransferase et la Geranylgeranyltransferase I, pouvant ainsi inhiber la prenylation des protéines et de ce fait être un agent potentiel dans le traitement du cancer (25b).

D'autres activités biologiques sont également à mentionner. Certaines pipérazinones sont des analogues de la Leu-Enképhaline (17), récepteurs antagonistes de Cholecystokinéne (26), constituants des mimes RGD (Arg-Gly-Asp) séquence par laquelle les intégrines de cellules cancéreuses s'associent à la matrice extracellulaire (27), ligands récepteurs de la neurokinine (28), hormone de croissance (29) et inhibiteurs de glycosidases (30).

Dans un autre contexte, il a été mentionné dans la littérature que les amines et spécialement les amines cycliques possédant un groupe Oxo en position 2 (cas des pipérazinones) jouent un très grand rôle dans la protection des polymères contre les attaques des rayonnements Ultraviolet (31).

### III.2.3 / Synthèse des pipérazinones.

Pour notre part, nous avons développé un accès à des pipérazinones originales en associant les maléimides N-substitués à des diamines aliphatiques dans les mêmes conditions opératoires que celles décrites pour la synthèse des quinoxalinones. Dans le cas des pipérazinones, la fin de la réaction n'est pas caractérisée par une précipitation mais signifiée par un suivi de chromatographie sur couche mince.



Tous les composés obtenus sont caractérisés par I.R., RMN  $H^1$  et  $C^{13}$ , par spectrométrie de masse en impact électronique à 70eV et par analyse centésimale.

### III.2.4 / Résultats

Sur le tableau III<sub>3</sub> ci-dessous, nous représentons tous les produits obtenus.

**Tableau III<sub>5</sub>** : Données expérimentales des dérivés de type **22**.

Composé	<b>22a</b>	<b>22b</b>	<b>22c</b>	<b>22d</b>	<b>22e</b>	<b>22f</b>	<b>22g</b>	<b>22h</b>
R	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H
R <sub>1</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
R <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	H
R <sub>3</sub>	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>
R <sub>4</sub>	H	H	H	H	H	H	H	CH <sub>3</sub>
Rdt (%)	50	80	82	90	85	88	72	65
PF (°C)	168-170	188-190	170-172	185-187	80-82	110-112	188-190	95-97

### III.2.5 / Caractérisation spectroscopique des dérivés de type 22.

#### III.2.5.1 / RMN H<sup>1</sup>

Les spectres de l'analyse RMN H<sup>1</sup> sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz. Le dépouillement des spectres permet d'établir un tableau regroupant les déplacements chimiques des différents protons de la structure 22, portés sur le tableau III.4.

**Tableau III<sub>6</sub>** : Déplacements chimiques des dérivés 22.

Dérivé	H <sub>1</sub>	H <sub>3</sub>	H <sub>4</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>6</sub>	H <sub>7</sub>	H <sub>9</sub>	R		
								H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>
<u>22a</u>	s ;7.96	m ;3.83	s ;3.95	m ;2.82	m ;3.35	m ;2.70	s ;8.28	s ;7.36		
<u>22b</u>	s ;7.66	m ;3.38	s ;3.40	m ;2.44	m ;3.39	m ;2.45	s ;7.41	s ;6.87	/	/
<u>22c</u>	s ;7.86	m ;3.35	s ;3.40	m ;2.75	m ;3.36	m ;2.75	q ;7.64	/	d ;1.01	/
<u>22d</u>	s ;7.59	m ;3.34	s ;2.69	/	m ;2.54	m ;2.50	s ;7.41	s ;6.88	/	/
<u>22e</u>	s ;7.56	m ;3.36	s ;2.69	/	m ;2.72	m ;2.43	s ;7.41	/	d ;2.56	/
<u>22f</u>	s ;7.56	m ;3.35	s ;3.05	/	m ;2.54	m ;2.51	s ;7.90	/	t ;0.99	qu ;3.07
<u>22g</u>	s ;7.73	m ;3.19	/	m ;2.78	m ;2.59	m ;2.48	s ;7.35	6.78	/	/
<u>22h</u>	/	m ;3.32	/	m ;2.81	m ;2.60	m ;2.50	s ;7.33	6.76	/	/

D'autre part nous représentons sur le tableau suivant les déplacements chimiques des protons des groupements méthyles symbolisés par R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub>.

**Tableau III<sub>7</sub>** : Représentation des δ<sub>H</sub> (ppm) des groupements méthyles.

Dérivés	<u>22b</u>	<u>22c</u>	<u>22d</u>	<u>22e</u>	<u>22f</u>	<u>22g</u>	<u>22h</u>
R <sub>1</sub>	0.98,d,J=5Hz 1.07,d,J=5Hz	0.98,d,J=5Hz 1.07,d,J=5Hz	1.09 ;s	1.09 ;s	1.09 ;s	/	/
R <sub>2</sub>	/	/	1.16 ;s	1.17 ;s	1.17 ;s	/	/
R <sub>3</sub>	/	/	/	/	/	2.25 ;s	2.23 ;s
R <sub>4</sub>	/	/	/	/	/	/	2.81 ;s

Nous remarquons la même forme des signaux sur les différents spectres de la RMN H<sup>1</sup> que celle des dérivés quinoxalinones, excepté les signaux des protons aromatiques absents évidemment dans la structure pipérazinone. Cette dernière est confirmée particulièrement par :

- le multiplet aux environs de 3.4 ppm correspondant au proton du carbone en position 3.
- la présence de deux doublets dédoublés d'intensité 1H chacun, attribuables au groupement méthylène de la fonction amide en position 3 du cycle pipérazinone. Ce dédoublement est dû au couplage d'un système ABX, formé par le couplage entre le proton en 3 et les deux protons du groupe méthylène cité plus haut.

D'autre part, dans le cas des composés **22b** et **22c**, nous avons la formation de couples diastéréoisomères dans des proportions différentes, puisqu'ils possèdent deux carbones asymétriques C<sub>3</sub> et C<sub>5</sub>. Les proportions de ces isomères ont été évaluées grâce aux signaux des protons des CH<sub>3</sub> en position 5 et des CH<sub>2</sub> en 9 :

- pour le composé **22b**, on a un rapport de 80/20.
- dans le cas du composé **22c**, le rapport est de 50/50.

### III.2.5.2 / RMN C<sup>13</sup>.

Afin de confirmer la structure pipérazinone, nous avons soumis quelques composés de structure **22** à une analyse RMN C<sup>13</sup> par la méthode d'Echo de spin modulé J. Nous reportons sur le tableau III<sub>6</sub> les valeurs des déplacements chimiques des carbones des dérivés de type **22**, enregistrés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200MHz.

**Tableau III<sub>8</sub> :** déplacements chimiques (ppm) des différents carbones de composés de type **22**

Composé	C <sub>2</sub>	C <sub>3</sub>	C <sub>5</sub>	C <sub>6</sub>	C <sub>7</sub>	C <sub>8</sub>	<u>CH</u> <sub>3</sub>	<u>CH</u> <sub>2</sub>	<u>CH</u> <sub>3(5)</sub>
<b>22a</b>	165	53	33	37	40		/	/	/
<b>22b</b>	170	54 ; 55	47 ; 48	37	46 ; 49	173	/	/	19 ; 20
<b>22e</b>	170	55	52	37	53	171	25	/	27 ; 27
<b>22f</b>	170	55	52	37	53	170	15	33	27 ; 27

L'analyse du spectre du composé **22b**, en J modulé, montre que chaque carbone présente deux signaux. Ceci appuie l'observation faite, en RMN H<sup>1</sup>, de l'existence de couples diastéréoisomères. Concernant les composés **22e** et **22f**, nous observons sur leurs spectres un pic à 27 ppm, attribuable aux carbones des deux méthyles (R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=CH<sub>3</sub>). L'étalement dans le domaine 14 ppm-30 ppm, nous permet d'observer deux pics, l'un à 27.3 ppm et l'autre à

27.4 ppm, ce qui signifie que les deux carbones, dans ces cas résonnent pour des valeurs très proche du champ.

### III.2.5.3 / Analyse centésimale.

Nous avons réalisé un dosage du carbone, d'azote et d'hydrogène de quelques composés de structure 22, ce qui nous a confirmé la pureté de ces composés.

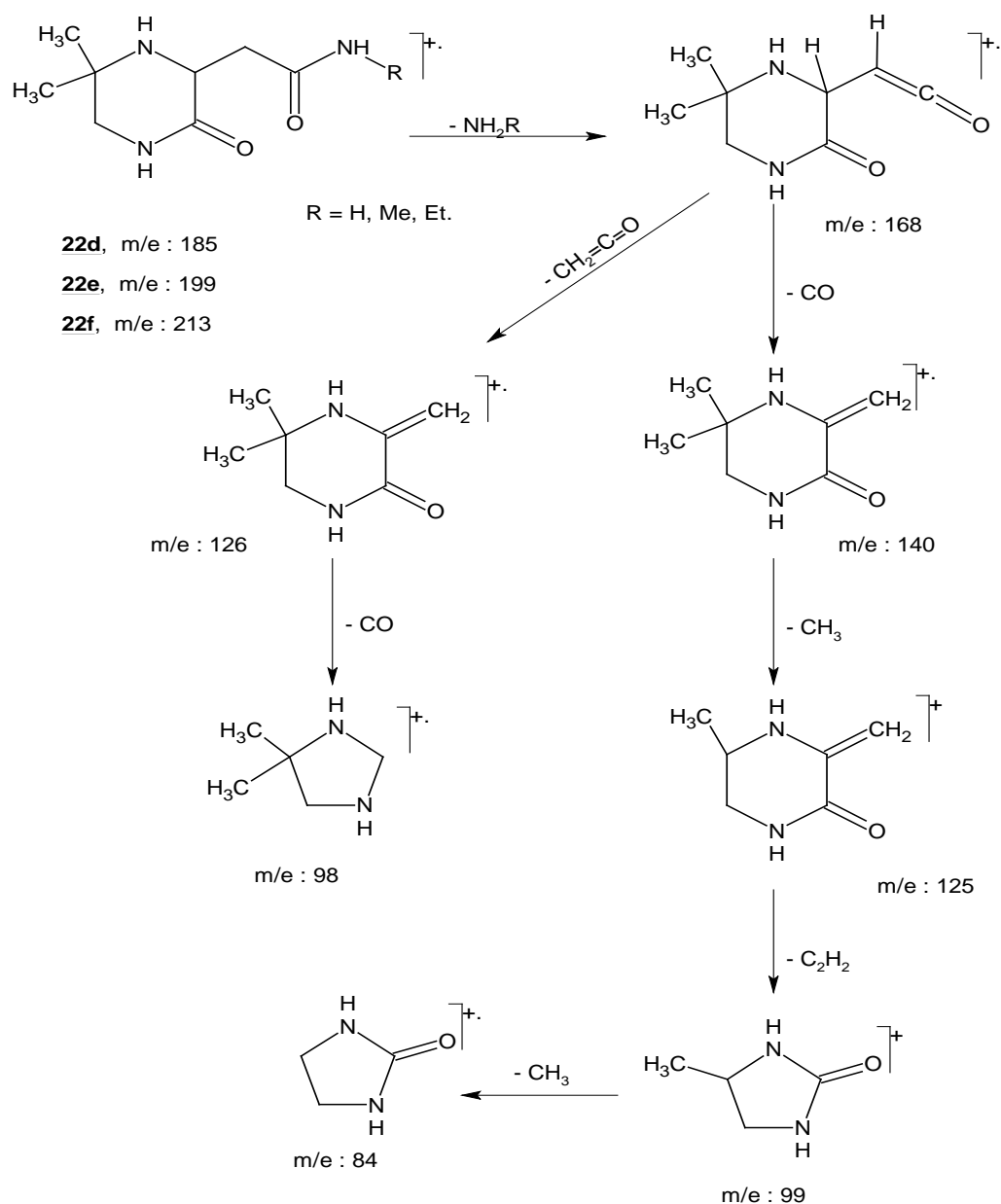
Les résultats de l'analyse centésimale sont représentés sur le tableau suivant :

**Tableau III<sub>9</sub>** : Résultats de l'analyse élémentaire des composés de type 22.

Composé		<u>22b</u> (CH <sub>3</sub> OH)	<u>22d</u>	<u>22e</u> (H <sub>2</sub> O)	<u>22f</u>	<u>22g</u>	<u>22h</u>
Composition Théorique	C	47.28	51.88	49.75	56.32	49.11	51.88
	H	8.43	8.16	8.81	8.98	7.65	8.16
	N	20.60	22.69	19.34	19.70	24.54	22.69
Composition Expérimentale	C	46.49	51.62	50.21	55.61	49.21	50.82
	H	7.99	8.25	8.53	9.26	7.68	8.24
	N	22.89	22.75	19.41	19.64	24.40	22.50

### III.2.5.4 / Spectrométrie de masse.

Dans ce travail, les dérivés de structure 22 ont été étudiés en spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation par impact électronique. Nous avons comparé les spectres de tous les produits analysés afin d'élucider leurs principales voies de décomposition. Ainsi nous remarquons dans tous les cas une désamination, comme première étape et à partir de là, se distingue deux voies principales de fragmentations que nous schématiserons comme suit :

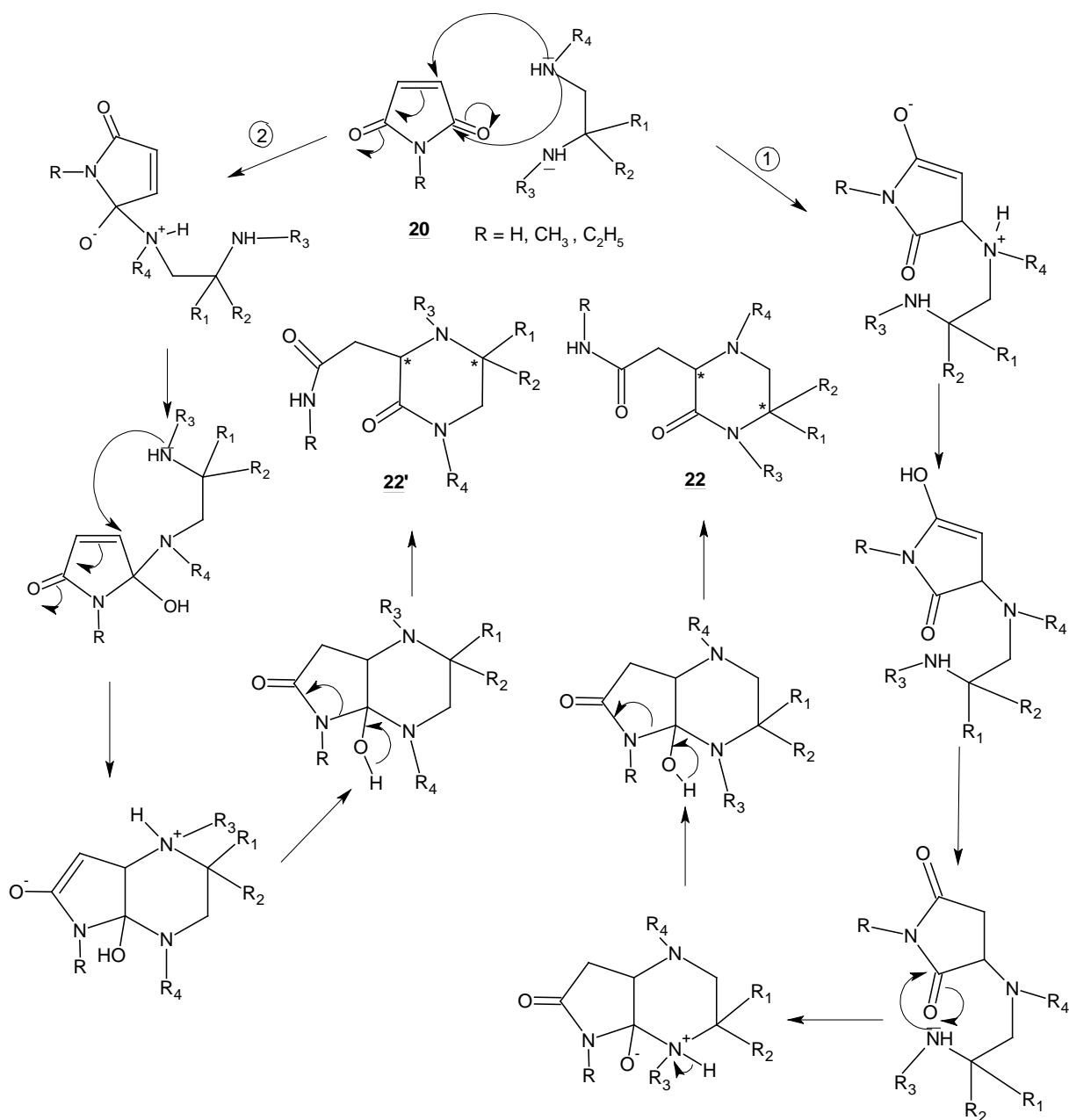


Nous pouvons dire que les pipérazinones aboutissent dans tous les cas aux imidazoles après perte de l'ion radical  $\text{CH}_2\text{CO}$  et aux imidazolones après décarbonylation .

### III.2.6 / Discussion :

Le même schéma réactionnel que celui proposé pour les quinoxalines, permet de rendre compte de l'obtention des pipérazinones. Ce mécanisme peut se faire selon deux orientations possibles qui font intervenir l'attaque nucléophile de l'atome d'azote  $\text{N}_1$  ou  $\text{N}_2$ .

#### 1<sup>ère</sup> Possibilité :

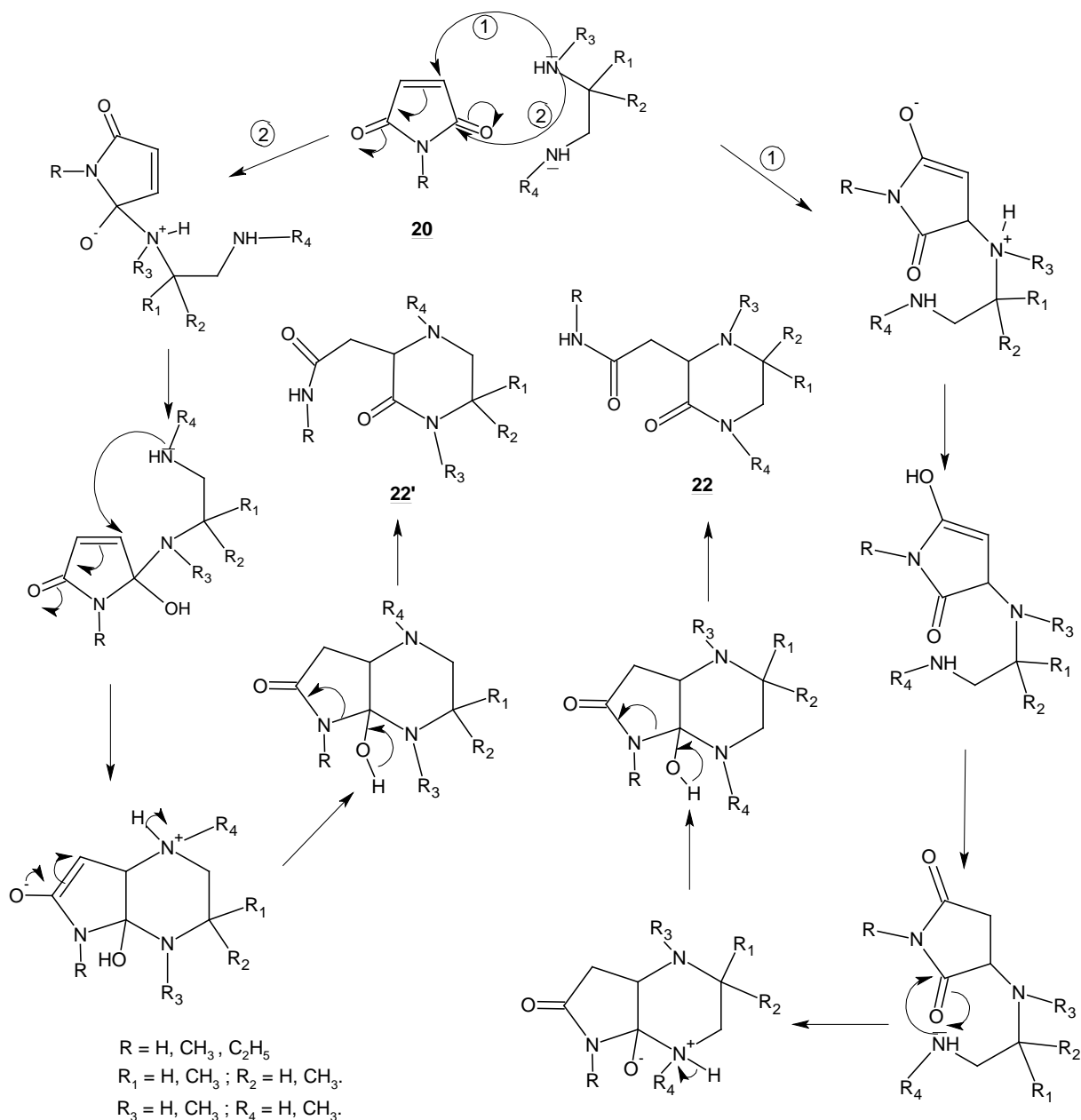


Dans cette possibilité deux voies d'attaque nucléophile, du doublet libre de l'atome d'azote le moins encombré et donc le plus nucléophile, se présentent pour conduire aux structures **22** et **22'**.

2<sup>e</sup> possibilité :

Dans ce cas l'attaque nucléophile au cours de la première étape implique le deuxième azote (N<sub>2</sub>) selon le schéma réactionnel ci-dessous .

Nous constatons que ces deux voies aboutissent aux mêmes structures **22** et **22'** :



Au regard de ces deux possibilités, nous avons un groupement amino encombré avec une densité électronique élevée et un autre groupement amino libre mais relativement peu dense électroniquement. Selon la voie empruntée, cette observation implique une compétition entre l'effet stérique et la nucléophilie des deux atomes d'azote.

A l'étape actuelle il n'est pas aisé de distinguer entre les deux structures **22** et **22'**. Le problème est rendu complexe à cause de la présence des deux carbones asymétriques et donc de mélange de diastéréoisomères qui donnent des spectres difficilement exploitables.

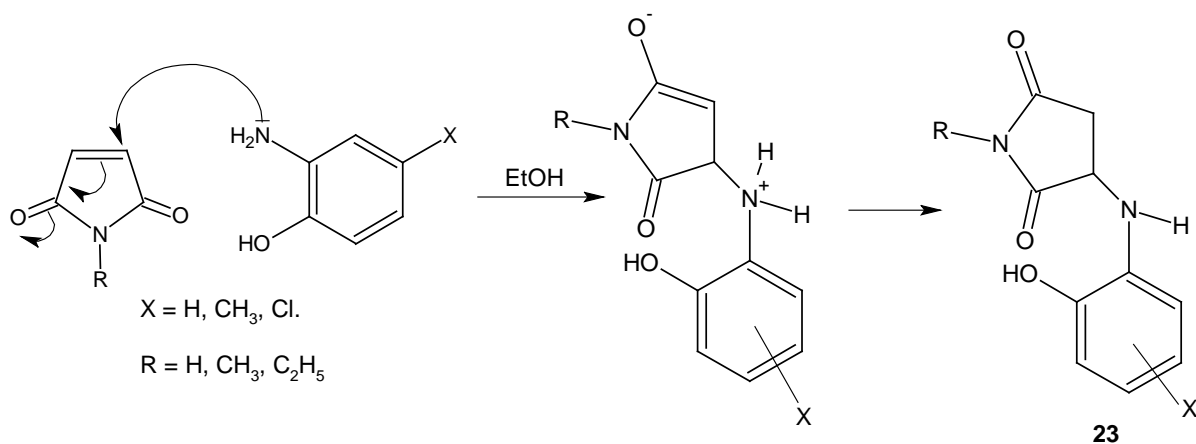
Nous avons voulu déterminer sur quel atome de carbone du maléimide réagit le doublet de l'azote des diamines utilisées selon la voie 1 ou 2 schématisée plus haut.

Pour cela, nous avons choisi des aminophénols substitués car ils possèdent un groupement hydroxyle moins nucléophile que le groupement amino.

### III.3 / Action des aminophénols sur les maléimides.

Dans l'éthanol et à température ambiante, l'aminophénol et la maléimide sont dissous en quantité équimolaire et laissés sous agitation magnétique. La fin de la réaction est, dans tous les cas, signifiée par la précipitation du produit.

Ceci a conduit à la réaction suivante :



Tous les composés de type **23** sont caractérisés par les différentes méthodes spectroscopiques.

#### III.3.1 / RMN $\text{H}^1$ .

Les spectres obtenus sont réalisés dans le DMSO  $\text{d}_6$  à 200 MHz.

Les différents signaux sont signifiés sur le tableau ci-dessous.

**Tableau III<sub>10</sub> :** Déplacements chimiques des protons dans la structure **23**.

Composé	<b>23a</b>	<b>23b</b>	<b>23c</b>	<b>23d</b>
H <sub>1</sub>	11.24 ; s ; 1H	11.24 ; s ; 1H	/	/
H <sub>3</sub>	4.56 ; m ; 1H	4.56 ; m ; 1H	4.61 ; m ; 1H	4.58 ; m ; 1H
H <sub>4</sub>	2.55 ; 1dd ; 1H 3.05 ; 1dd ; 1H	2.51 ; 1dd ; 1H 3.05 ; 1dd ; 1H	2.51 ; 1dd ; 1H 3.09 ; 1dd ; 1H	2.53 ; 1dd ; 1H 3.09 ; 1dd ; 1H
H <sub>(NH)</sub>	5.22 ; d ; 1H ; J=6.4 Hz	5.15 ; d ; 1H ; J=6.4 Hz	5.27 ; d ; 1H ; J=6.3 Hz	5.22 ; d ; 1H ; J=6.3 Hz
H <sub>arom</sub>	6.45 - 6.71 ; m ; 4H	6.20 - 6.86 ; m ; 3H	6.46 - 6.72 ; m ; 4H	6.27 - 6.59 ; m ; 3H
H <sub>(OH)</sub>	9.35 ; s ; 1H	9.09 ; s ; 1H	9.36 ; s ; 1H	9.1 ; s ; 1H
H <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>	/	/ 2.18 ; s ; 3H	1.09 ; t ; 3H ; J = 6Hz /	1.09 ; t ; 3H ; J = 6Hz 2.14 ; s ; 3H
H <sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>	/	/	3.43 ; q ; 2H ; J = 6Hz	3.42 ; q ; 2H ; J = 6Hz

Chacun des deux protons H<sub>4</sub>, du groupement méthylène en position 4, apparaît sous forme d'un doublet dédoublé avec des constantes de couplages J<sub>1</sub> = 17.4 Hz , J<sub>2</sub> = 4.2 Hz pour l'un et J<sub>1</sub> = 17.4 Hz , J<sub>3</sub> = 8.8 Hz pour l'autre ; parce qu'ils forment un système de couplage ABM avec le proton en position 3.

L'apparition du doublet aux environs de 5.22 ppm attribuable à l'hydrogène du groupement NH, couplant avec le proton en position 3 du cycle pyrrolidone, nous permet de penser que l'attaque nucléophile est orientée sur le carbone éthylénique du maléimide.

Ce qui pourrait exclure la voie 2 d'attaque sur le carbone du carbonyle du maléimide.

### III.3.2 / RMN C<sup>13</sup>.

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone sont donnés dans le tableau III<sub>11</sub>.

**Tableau III<sub>11</sub> :** Les déplacements chimiques en RMN C<sup>13</sup> des dérivés **23**.

Composé	<b>23a</b>	<b>23b</b>	<b>23c</b>	<b>23d</b>
C <sub>2</sub>	176	176	175	175
C <sub>3</sub>	53	53	51	51
C <sub>4</sub>	37	38	36	36
C <sub>5</sub>	179	179	177	177
C <sub>arom</sub>	110 ; 114 ; 116 119 ; 136 ; 144	111 ; 114 ; 118 128 ; 136 ; 142	110 ; 114 ; 116 119 ; 136 ; 144	111 ; 114 ; 117 128 ; 136 ; 142
C <sub>CH<sub>3</sub></sub>	/	/ ; 21	13 ; /	13 ; 21
C <sub>CH<sub>2</sub></sub>	/	/	33	33

Les résultats de l'analyse RMN  $C^{13}$  en J modulé confirment bien la condensation du groupement  $NH_2$  sur le carbone éthylénique, qui est en réalité une addition nucléophile sur la double liaison activée  $C=C$  du maléimide et cela par :

- la présence de deux pics aux environs de 175 ppm pour l'un et 178 pour l'autre, attribuables aux deux carbones des carbonyles du cycle pyrrolidinone de la structure **23**.
- L'apparition d'un pic aux environs de 53 ppm, attribuable au carbone tertiaire en position 3 du cycle pyrrolidine.
- L'apparition d'un pic aux environs de 37 ppm signale la présence d'un carbone secondaire en position 4.

### III.3.3 / Spectroscopie infra-rouge.

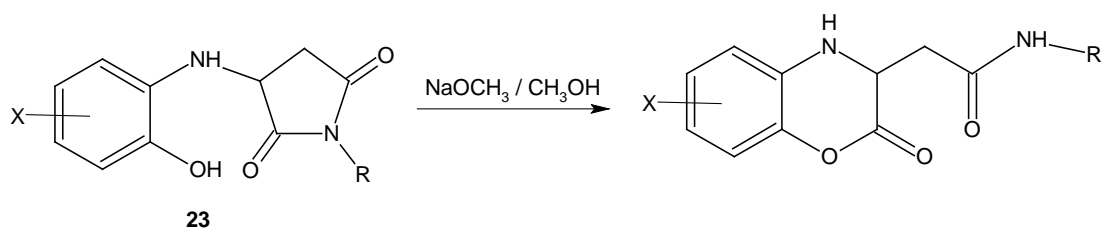
D'autre part, l'analyse Infra-rouge réalisé dans des pastilles en KBr, montre clairement :

- La présence d'une bande large aux environs de  $3300\text{ cm}^{-1}$  due au groupement hydroxyle.
- Une bande fine aux environs de  $3400\text{ cm}^{-1}$  signale la présence d'une amine secondaire.

### III.3.4 / Spectrométrie de masse.

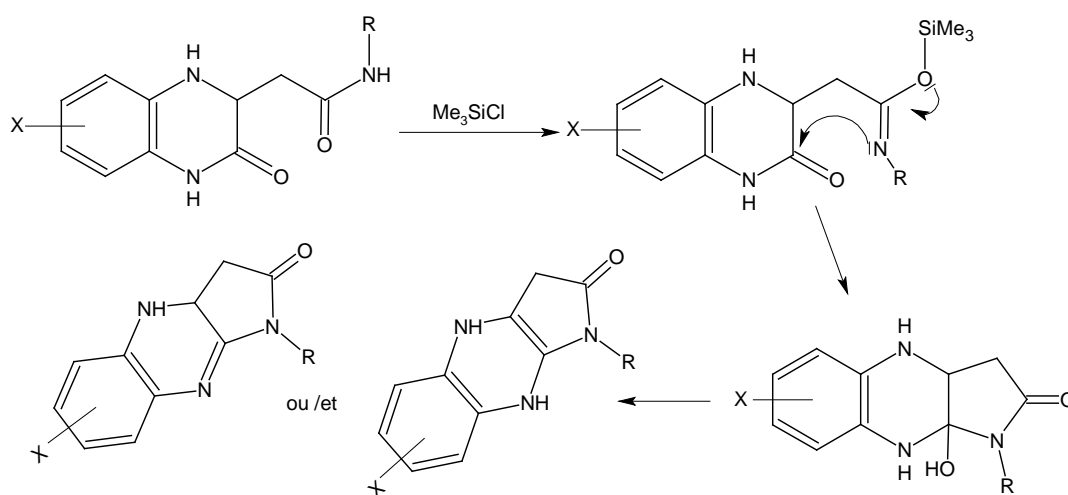
Les composés **23** ont été soumis à une analyse spectroscopique de masse par impact électronique à 70 eV. Dans tous les cas nous observons la présence du pic de l'ion moléculaire  $M^{7+}$ .

En conclusion, cette étude de l'action des aminophénols sur les maléimides nous a permis de déterminer la structure **23** et de déduire que, la formation des quinoxalines et pipérazinones passe par une première attaque nucléophile du groupement amino sur le carbone éthylénique des maléimides (voie 1 pour tous les cas), et cette stratégie ouvre la voie à d'éventuelles synthèses de nouvelles molécules hétérocycliques, par exemple de type benzoxazinone par une réaction d'hétérocyclisation,



## CONCLUSION

La condensation des diamines aromatiques et aliphatiques sur les maléimides conduit à deux types de structures, quinoxalinones et pipérazinones en une seule étape. Sur le plan mécanisme réactionnel, nous avons pu montrer que la première attaque nucléophile des groupements amino est orientée préférentiellement sur le carbone éthylénique des maléimides. Par la suite, l'ouverture du cycle maléimide fonctionnalise les composés quinoxalinones et pipérazinones par la formation d'un groupement amide en position 3. Ainsi, une voie possible à exploiter consiste à réaliser une hétérocyclisation via la silylation des produits **21** comme proposé sur le schéma ci-dessous :



La synthèse des quinoxalinones ne laisse dans ce cas aucune ambiguïté sur la structure **21**.

Par contre, la formation des pipérazinones reste à détailler par une étude diastéréospécifique et conformationnelle permettant de trancher entre la structure **22** et le tautomère **22'**.

D'une manière générale, nous avons réussi à accéder à deux structures, quinoxalinone et pipérazinone par une voie de synthèse simple et peu coûteuse.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1/- P. Sanna ;A. Carta ;M. Loriga ;S. Zanetti ;L.Sechi, *IL Farmaco*, **1998**, 53, 455.
- 2/- M. Patel ; R.J. McHugh, Jr ; B.C. Cordova, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10, 1729.
- 3/- P. Sanna ;A. Carta ;M. Loriga ;S. Zanetti ;L. Sechi, *Il Farmaco*, **1999**, 54, 161.
- 4/- A. Carta ; P. Sanna ; M. Loriga ; P. La Colla ; R . Loddo, *Il Farmaco*, **2002**, 57, 19.
- 5/- N.A. Petasis ; Z.D. Patel, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 9607.
- 6/- V. Krchnak ; L. Szabo et J. Vagner, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 2835.
- 7/- G.W.H. Cheeseman; R.F. Cookson, *Condensed Pyrazines*, in: A.Weissberger; E.C.Taylor (Eds), *Heterocyclic compds. vol.35*, Wiley, N.Y. (**1979**), pp. 78-94.
- 8/- P.D. Leeson ; L.L. Iversen, *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 4053.
- 9/- C.H. Beherens ; B.A. Dusak ; B.A. Harrison ; M.J. Orwat, *PCT Int. Appl. WO 94 13 647* (**1994**), [ Chem.Abstr.121 (1994) 157671j ].
- 10/- A. Carta ; P. Sanna ; L. Gherardini ; D. Usai, *IL Farmaco*, **2001**, 56, 933-938.
- 11/- J. Lee ; W.V. Murray ; R.A. Rivero, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3874.
- 12/- A. Bernasconi ; A. Rebuffat ; P. Bigler; F.J. Frey ; B.M. Frey, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6511.
- 13/- C. Antczak ; B. Bauvois ; C. Monneret ; J.C. Florent, *Bioorg. Med. Chem.*, **2001**, 9, 2843-2848.
- 14/- H.N. Jayaram et al., *Cancer Chemother. Rep.*, **1975**, 59, 481.
- 15/- C.J. Pouchert, *The Aldrich Library of Infrared Spectra*, Ed.III, (**1981**), p.435.
- 16/- J.T. Lai, *J. Org. Chem.*, **1980**, 45, 754.
- 17/- J. DiMaio ; B. Belleau, *J. Chem. Soc. Perkin trans I.*, **1989**, 1687.
- 18/- A. Pohlman et al., *J. Org. Chem.*, **1987**, 62, 1016.
- 19/- V. Schanen ; C. Riche ; A.Chiaroni ; J.C. Quiriou ; H.P. Husson, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 2533.
- 20/- S. Marcaccini ; R. Pepino ; M.C. Pozo, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 2727.
- 21/- J.H.M. Lange ; L.J.F. Hofmeyer ; F.A.S. Hout ; R.W. Feenstra, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 1101.
- 22/- M.F. Piercy ; M.W. Moon; J.R. Blinn; P.J.K. Dobry-Scheur, *Brain Res.*, **1986**, 74, 385.
- 23/- T. Kolter ; C. Dahl ; A. Gianmis, *Liebigs Ann.*, **1995**, 625.
- 24/- T.M. Williams ; J.M. Bergman ; K. Brashear ; J.R. Huff, *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 3779.
- 25/-a-C.J. Dinsmore ; C.B. Zartman, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 6309.  
b-J.M. Bergman ; M.T. Abrams ; J.P. Davide ; C.J. Dinsmore, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11, 1411.
- 26/- D.A. Kudrick ; H. Ryder ; G. Semple ; M. Szelke, *BioMed. Chem. Lett.*, **1992**, 2, 9-12.
- 27/- B.C. Askeur ; C.J. McIntyre ; C.A. Claremon ; R.J. Gould ; R.J. Lynch ; D.J. Armstrong, *BioMed. Chem. Lett.*, **1995**, 5, 475-480.
- 28/- M.E. Logan ; R. Goswami ; B.E. Tomczuk ; B.R. Venepalli, *Annu. Rep. Med. Chem.*, **1989**, 26, 43-51.
- 29/- T.K. Hansen ; N. Schlienger ; B.S. Hansen ; P.H. Andersen ; M.R. Bryce, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 3651.
- 30/- A. Lohse ; B.V. Ernholz ; M.Bols, *Acta. Chem. Scand.* **1998**, 52, 499.
- 31/- B. Randy ; J.F. Rabek, "Photodegradation, Photo-oxydation and Phtostabilisation of Polymers"; Wiley : N.Y. (**1975**), pp. 407-408.

## PARTIE EXPERIMENTALE

### Composé **21a** : 2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

0.97g ( $10^{-2}$  mole) de maléimide et 1.08g ( $10^{-2}$  mole) de l'orthophénylènediamine sont placés dans 20 ml d'éthanol et portés à reflux sous agitation. Après deux heures de chauffage, la fin de la réaction est signalé par la formation d'un précipité de couleur marron.

Rendement = 80% ; PF = 278 –280°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200 MHz) : 2.29(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 2.72(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 4.09(m, 1H,  $HC_{(3)}$ ) ; 5.78(s, 1H,  $HN_{(4)}$ ) ; 6.57 – 6.77(m, 4H,  $C_6H_4$ ) ; 6.88(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 7.39(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 10.19(s, 1H,  $HN_{(1)}$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3 MHz) : 37( $C_9$ ) ; 52( $C_3$ ) ; 114, 115, 118, 122( $HC_{arom}$ ) ; 126, 134( $C_{arom}$ ) ; 167( $C=O$ ) ; 172( $N-C=O$ ).

S.M.(DCI/ $NH_3$ ) : M+1(206, 100%) ; M+18(223, 13%).

S.M.(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$ (205, 12%) ;  $M^{1+}-NH_3$ (188, 2%) ;  $M^{1+}-NH_3-CO$  (160, 47%) ;  $M^{1+}-NH_3-HC=C=O$ (147, 16%).

I.R. (KBr)  $\nu(cm^{-1})$  : 3395-3346-3188 (NH) ; 1687 (C=O) ; 1500 (NHC=O).

Anal. Elém. :  $C_{10}H_{11}N_3O_2$ . % (théorique) : C (58.53%) ; H (5.40%) , N (20.48%).

% (trouvé) : C (58.72%) ; H (5.33%) ; N (20.35%).

### Composé **21b** : 2-(6-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **21a**, nous obtenons le composé **21b** après une heure trente minutes de temps de réaction, sous forme d'une poudre de couleur beige. Rendement = 82% ; PF = 248-250°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200 MHz) : 2.17(s, 3H,  $CH_{3(arom)}$ ) ; 2.20(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 2.53(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 3.90(m, 1H,  $HC_{(3)}$ ) ; 5.60(s, 1H,  $HN_{(4)}$ ) ; 6.30 – 6.55(m, 3H,  $C_6H_4$ ) ; 6.85(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 7.33(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 10.11(s, 1H,  $HN_{(1)}$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3 MHz) : 20( $CH_3$ ) ; 37( $C_9$ ) ; 53( $C_3$ ) ; 114, 115, 123( $HC_{arom}$ ) ; 126, 127, 131( $C_{arom}$ ) ; 167( $C=O$ ) ; 172( $N-C=O$ ).

S.M.(DCI/ $NH_3$ ) : M+1(220, 100%) ; M+18(237, 10%).

S.M.(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$ (219, 17%) ;  $M^{1+}-NH_3$ (188, 3%) ;  $M^{1+}-NH_3-CO$  (174, 57%) ;  $M^{1+}-NH_3-HC=C=O$ (161, 28%).

Anal. Elém. :  $C_{11}H_{13}N_3O_2$ . % (théorique) : C (60.26%) ; H (5.98%) , N (19.17%).

% (trouvé) : C (60.32%) ; H (5.89%) ; N (19.30%).

### Composé **21c** : 2-(5-chloro-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

De la même manière nous obtenons que le dérivé **21c** avec un rendement égal à 75%. PF = 206 - 208°C.

RMN  $H^1$  (DMSO  $d_6$ , 200 MHz) : 2.31(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 2.70(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz,  $H_2C_{(9)}$ ) ; 4.14(m, 1H,  $HC_{(3)}$ ) ; 6.12(s, 1H,  $HN_{(4)}$ ) ; 6.65 – 6.84(m, 3H,  $C_6H_3$ ) ; 7.01(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 7.47(s, 1H,  $HN_{(11)}$ ) ; 10.43(s, 1H,  $HN_{(1)}$ ).

RMN  $C^{13}$  (DMSO  $d_6$ , 50.3 MHz) : 37( $C_9$ ) ; 52( $C_3$ ) ; 114, 115, 121( $HC_{arom}$ ) ; 122, 125, 126( $C_{arom}$ ) ; 167( $C=O$ ) ; 171( $N-C=O$ ).

S.M.(DCI/ $NH_3$ ) : M+1(240, 36%) ; M+18(257, 13%).

S.M.(E.I., 70eV) :  $M^{1+}$ (239, 1%) ;  $M^{1+}-NH_3$ (222, 3%) ;  $M^{1+}-Cl$ (206, 2%) ;  $M^{1+}-NH_3-CO$  (194, 7%) ;  $M^{1+}-NH_3-HC=C=O$ (181, 4%).

### Composé **21d** : N1-methyl-2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

0.11g ( $10^{-2}$  mole) de N-méthylmaléimide et 0.108g ( $10^{-2}$  mole) de l'orthophénylènediamine sont placés dans 20 ml d'éthanol et laissés sous agitation magnétique à température ambiante pendant 8 heures. La fin de la réaction est signalée par un suivi par c.c.m. ( phase éluante

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH à 10/90). L'évaporation du solvant donne une masse huileuse qui traitée à l'éther forme un solide. Recristallisation dans le méthanol.

Rendement 70% ; PF = 194-196°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.59(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.27(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 2.66(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 4.09(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 5.88(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 6.60 – 6.74(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; 7.91(s, 1H, HN<sub>(11)</sub>) ; 10.28(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(219, 64%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(188, 24%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (160, 100%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-HC=C=O(147, 60%).

Anal. Elém. : C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. % (théorique) : C (60.26%) ; H (5.98%) , N (19.17%).

% (trouvé) : C (59.79%) ; H (5.95%) ; N (18.65%).

**Composé 21e** : N1-methyl-2-(6-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

Dans les mêmes conditions opératoires que **21d**, nous obtenons le composé **21e** avec un rendement de 75% ; PF = 208 – 210°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.14(s, 3H, CH<sub>3(arom)</sub>) ; 2.60(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.27(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 2.60(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 4.06(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 5.73(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 6.43 – 6.67(m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ; 7.69(s, 1H, HN<sub>(11)</sub>) ; 10.22(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 20(CH<sub>3(arom)</sub>) ; 25(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 37(C<sub>9</sub>) ; 53(C<sub>3</sub>) ; 114, 115, 123(HC<sub>arom</sub>) ; 126, 127, 131(C<sub>arom</sub>) ; 167(C=O) ; 170(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(233, 1%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (174, 6%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO - HC=C=O(122, 65%).

Anal. Elém. : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. % (théorique) : C (61.79%) ; H (6.48%) , N (18.01%).

% (trouvé) : C (61.75%) ; H (6.48%) ; N (17.71%).

**Composé 21f** : N1-ethyl-2-(3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

0.125g (10<sup>-2</sup>mole) de N-ethylmaléimide et 1.08g (10<sup>-2</sup>mole) de l'orthophénylènediamine sont placés dans 20 ml d'éthanol et portés à reflux sous agitation jusqu'à précipitation. Recristallisé dans le dichlorométhane nous obtenons un rendement de 60% ; PF = 203-205°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1.01(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.28(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 2.61(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 3.09(q, 2H, J= 9Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 4.08(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 5.86(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 6.53 – 6.82(m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>) ; 7.93(t, 1H, J = 8Hz, HN<sub>(11)</sub>) ; 10.27(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 15(N-CH<sub>3</sub>) ; 33(N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 37(C<sub>9</sub>) ; 53(C<sub>3</sub>) ; 114, 115, 118(HC<sub>arom</sub>) ; 123, 126, 134(C<sub>arom</sub>) ; 167(C=O) ; 169(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(233, 31%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(188,11%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (160, 89%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO -HC=C=O(147, 32%).

Anal. Elém. : C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. % (théorique) : C (61.79%) ; H (6.48%) , N (18.01%).

% (trouvé) : C (61.94%) ; H (6.69%) ; N (18.03%).

**Composé 21g** : N1-ethyl-2-(6-methyl-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydro-2-quinoxaliny)acétamide.

Dans les mêmes conditions opératoires que **21f**, nous obtenons le composé **21g** avec un rendement de 65% ; PF = 210 – 212°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1.01(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.25(dd, 1H, J=15Hz et 9Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 2.14(s, 3H, CH<sub>3(arom)</sub>) ; 2.61(dd, 1H, J=15Hz et 4Hz, H<sub>2</sub>C<sub>(9)</sub>) ; 3.11(q, 2H, J= 9Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 4.03(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 5.72(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 6.40 – 6.66(m, 3H, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>) ; 7.93(t, 1H, J = 8Hz, HN<sub>(11)</sub>) ; 10.20(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 15(N-CH<sub>3</sub>) ; 33(N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 37(C<sub>9</sub>) ; 53(C<sub>3</sub>) ; 114, 115, 118(HC<sub>arom</sub>) ; 123, 126, 134(C<sub>arom</sub>) ; 167(C=O) ; 169(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(247, 38%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(202,11%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (174, 100%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO -HC=C=O(161, 48%).

Anal. Elém. : C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> % (théorique) : C (61.79%) ; H (6.48%) , N (18.01%).  
% (trouvé) : C (61.94%) ; H (6.69%) ; N (18.03%).

**Composé 22a** : 2-(3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

0.97g (10<sup>-2</sup>mole) de maleimide sont dissous avec 0.6g (10<sup>-2</sup>mole) d'ethylènediamine dans 20ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est sous agitation magnétique à température ambiante pendant 24 heures, la fin de la réaction est signifiée par c.cm. Après évaporation du solvant sous vide nous récupérons une masse huileuse qui précipite dans l'éther.

Rendement = 50% ; PF = 168 – 170°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.70(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.82(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 3.35(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 3.83(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 3.95(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 7.36(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.96(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>) ; 8.28(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 33(H<sub>2</sub>C) ; 37(H<sub>2</sub>C) ; 40(H<sub>2</sub>C) ; 53(HC<sub>(3)</sub>) ; 165(C=O) ; 172(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(157, 2%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>(140,19%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CO (112, 66%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-HC=C=O(99, 9%).

**Composé 22b** : 2-(6-methyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21b** avec un rendement égal 80% ; PF = 188-190°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.44(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 2.45(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 3.38(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 3.39(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 3.40(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 6.87(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.66(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>) ; 7.41(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 19-20(CH<sub>3</sub>) ; 37(H<sub>2</sub>C) ; 47-48(HC-CH<sub>3</sub>) ; 46-49(H<sub>2</sub>C) ; 54-55(HC<sub>(3)</sub>) ; 170(C=O) ; 173(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(171, 1%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>(154,3%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CO (126, 16%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-HC=C=O(113, 3%).

Anal. Elém. : C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (CH<sub>3</sub>OH). % (théorique) : C (47.28%) ; H (8.43%) , N (20.60%).  
% (trouvé) : C (46.49%) ; H (7.99%) ; N (22.89%).

**Composé 22c** : N1-methyl-2-(6-methyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21c** avec un rendement égal à 82% ; PF = 170-172°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1.01(d, 3H,J=6Hz, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.75(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 2.75(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 3.35(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 3.36(m, 1H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 3.40(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 7.64(q,1H, J=6Hz, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.86(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(185, 4%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(154, 12%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (126, 20%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-HC=C=O(113, 15%).

**Composé 22d** : 2-(6,6-dimethyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21d** avec un rendement à égal 90% ; PF = 185-187°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.54(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 2.50(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.69(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 3.34(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 6.88(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.41(s,1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.59(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(185, 6%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>(168, 13%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CO (140, 38%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>(125, 20%).

Anal. Elém. : C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>. % (théorique) : C (51.88%) ; H (8.16%) , N (22.69%).  
% (trouvé) : C (51.62%) ; H (8.25%) ; N (22.75%).

**Composé 22e** :N1-methyl-2-(6,6-dimethyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21e** avec un rendement égal à 85% ; PF = 80-82°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 1.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.16(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.54(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 2.56(d, 3H, J=8Hz, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.43(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.69(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 2.72(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 3.36(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 7.41(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.56(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 25(CH<sub>3</sub>) ; 27-27(CH<sub>3</sub>) ; 37(H<sub>2</sub>C) ; 52(CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>) ; 53(H<sub>2</sub>C) ; 55(HC<sub>(3)</sub>) ; 170(C=O) ; 171(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(199, 8%) ; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>(184, 1%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>(168, 16%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO (140, 13%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CO-CH<sub>3</sub>(125, 8%).

Anal. Elém. : C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O). % (théorique) : C (49.75%) ; H (8.81%) , N (19.34%).  
% (trouvé) : C (50.21%) ; H (8.53%) ; N (19.41%).

**Composé 22f** :N1-ethyl-2-(6,6-dimethyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21f** avec un rendement égal à 85% ; PF = 110-112°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 0.99(t, 3H, J=6Hz, NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 1.09(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 1.17(s, 3H, CH<sub>3</sub>) ; 2.51(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.54(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 3.07(quint, 2H, J=6Hz, N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3.05(s, 1H, HN<sub>(4)</sub>) ; 3.35(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 7.90(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.90(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>).

RMN C<sup>13</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 50.3 MHz) : 15(NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 27-27(CH<sub>3</sub>) ; 33(NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 37(H<sub>2</sub>C) ; 52(CH<sub>3</sub>-C-CH<sub>3</sub>) ; 53(H<sub>2</sub>C) ; 55(HC<sub>(3)</sub>) ; 170(C=O) ; 170(N-C=O).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(213, 10%) ; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>(198, 1%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>(168, 13%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-CO (140, 19%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>-2CH<sub>3</sub>-CO(125, 10%).

Anal. Elém. : C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> . % (théorique) : C (56.32%) ; H (8.98%) , N (19.70%).  
% (trouvé) : C (55.61%) ; H (9.26%) ; N (19.64%).

**Composé 22g** :2-(1-methyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21g** avec un rendement égal à 72% ; PF = 188-190°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.25(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.48(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.59(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 2.78(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 3.19(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 6.78(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.33(s, 1H, HN<sub>(1)</sub>) ; 7.35(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(171, 2%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>(154, 49%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CO (126, 100%).

Anal. Elém. : C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> . % (théorique) : C (49.11%) ; H (7.65%) , N (24.54%).  
% (trouvé) : C (49.21%) ; H (7.68%) ; N (24.40%).

**Composé 22h** :2-(1,4-dimethyl-3-oxo-2-piperazinyl)acétamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **21a**, nous obtenons le dérivé **21h** avec un rendement égal à 65% ; PF = 95-97°C.

RMN H<sup>1</sup> (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz) : 2.23(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.81(s, 3H, N-CH<sub>3</sub>) ; 2.50(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(7)</sub>) ; 2.60(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(6)</sub>) ; 2.81(m, 2H, H<sub>2</sub>C<sub>(5)</sub>) ; 3.32(m, 1H, HC<sub>(3)</sub>) ; 6.76(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>) ; 7.33(s, 1H, HN<sub>(9)</sub>).

S.M.(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup>(185, 3%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>(168, 43%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>3</sub>-CO (140, 37%).

Anal. Elém. : C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> . % (théorique) : C (51.88%) ; H (8.16%) , N (22.69%).  
% (trouvé) : C (50.82%) ; H (8.24%) ; N (22.50%).

**Composé 23a** : 3-(2-hydroxyanilino)-2,5-Pyrrolidinedione.

0,485g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mole) de maleïmide sont mélangés avec 0,545 g ( $5 \cdot 10^{-3}$  mole) de 2-aminophénol dans 20 ml d'éthanol sous agitation magnétique et à température ambiante. La fin de la réaction est signifiée par une précipitation.

Rendement 75% ; PF=204-206°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO<sub>d6</sub> 200MHz); 2,55 (1dd;1H, J= 17 Hz et 4Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 3,05 (1dd,1H, J=17 Hz et 9 Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 4,56 (m,1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}_{(3)}$ ); 5,22 (d, 1H, J=6Hz,  $\underline{\text{H}}\text{N}$ ); 6,45-6,71(m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 9,35 (s, 1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ); 11,24(s, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{N}_{(1)}$ ).

RMN  $\text{C}^{13}$  (DMSO<sub>d6</sub>, 50,3MHz); 37 ( $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 53 ( $\underline{\text{H}}\text{C}$ ); 110,114, 116, 119 ( $\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{arom}}$ ); 136 ( $\underline{\text{H}}\text{O}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 144 ( $\underline{\text{N}}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 176 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 179 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

S.M(E.I, 70eV);  $\text{M}^{1+}$  (206, 39%);  $\text{M}^{1+}$ .  $\text{NH}_2\text{COH}$  (161, 14%).

**Composé 23b** : 3-(2-hydroxy-4-methylanilino)-2,5-Pyrrolidinedione.

Dans les mêmes conditions opératoires que **23a**, nous obtenons le dérivé **23b** avec un rendement égal à 65% ; PF = 193-195°C.

RMN  $^1\text{H}$  (DMSO<sub>d6</sub> 200 MHz); 2,18 (s,3H,  $\underline{\text{H}}_3\text{C}-\text{C}_{\text{arom}}$ ); 2,51 (1dd,1H, J=17Hz et 4Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 3,05(dd,1H, J= 17Hz et 9Hz;  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 4,56( m,1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}_{(3)}$ ); 5,15( d, 1H, J=6Hz,  $\underline{\text{H}}\text{N}$ ); 6,20-6,86(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 9,09( s,1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ); 11,24(s, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{N}_{(1)}$ ).

RMN  $\text{C}^{13}$  (DMSO<sub>d6</sub>, 50,3 MHz); 21( $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 38 ( $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 53 ( $\underline{\text{H}}\text{C}$ ); 111, 114, 118 ( $\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{arom}}$ ); 128 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 136 ( $\underline{\text{H}}\text{O}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 142 ( $\underline{\text{N}}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 176( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 179( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

S.M(E.I, 70eV);  $\text{M}^{1+}$  (220,14%);  $\text{M}^{1+}$ .  $\text{NH}_2\text{COH}$  (175,8%).

**Composé 23c** : 1-ethyl-3-(2-hydroxyanilino)-2,5-Pyrrolidinedione.

Dans les mêmes conditions opératoires que **23a**, nous réalisons la synthèse du dérivé **23c**.

Rendement = 70%; PF= 151-153°C.

RMN  $^1\text{H}$ (DMSO<sub>d6</sub>, 200 MHz); 1,09( t, 3H, J= 6 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2-\text{N}$ ); 2,51(dd, 1H, J=17 Hz et 4Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 3,09 (dd,1H, J=17 Hz et 9Hz,  $\underline{\text{H}}_2\text{C}$ ); 3,43 (q, 2H, J= 6Hz,  $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ); 4,61 ( m, 1H,  $\underline{\text{H}}\text{C}_{(3)}$ ); 5,27 (d,1H, J= 6Hz,  $\underline{\text{H}}\text{N}$ ); 6,46-6,72 (m,4H,  $\text{C}_6\text{H}_4$ ); 9,36(s,1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ).

RMN  $\text{C}^{13}$  (DMSO<sub>d6</sub>, 50,3 MHz); 13( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{CH}_2\text{N}$ ); 33 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ); 36 ( $\underline{\text{H}}\text{C}$ ); 51 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 110, 114, 116, 119 ( $\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{arom}}$ ); 136 ( $\underline{\text{H}}\text{O}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 114 ( $\underline{\text{N}}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 175 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 177 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

S.M (E.I,70eV)  $\text{M}^{1+}$  (234,22%);  $\text{M}^{1+}$ .  $\text{NHC}_2\text{H}_5\text{COH}$  (161,6%).

**Composé 23d** : 1-ethyl-3-(2-hydroxy-4-methylanilino)-2,5-Pyrrolidinedione

Dans les mêmes conditions opératoires que **23a**, nous obtenons le dérivé **23b** avec un rendement égal à 65% ; PF = 166-168°C.

RMN  $^1\text{H}$ (DMSO<sub>d6</sub>, 200 MHz); 1,09 (t,3H, J=6Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{N}$ ); 2,14 (s,3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 2,53(dd,1H, J= 17 Hz et 4 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,09 (dd, 1H, J= 17 Hz et 9 Hz,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 3,42(q, 2H, J= 6Hz,  $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ) 4,58 (m,1H, $\underline{\text{H}}\text{C}_{(3)}$ ); 5,22 (d,1H, J= 6Hz,  $\underline{\text{H}}\text{N}$ ); 6,27-6,59(m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_3$ ); 9,1(s, 1H,  $\underline{\text{O}}\text{H}$ ).

RMN  $\text{C}^{13}$ (DMSO<sub>d6</sub>, 50,3 MHz);13( $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CH}_2\text{N}$ ); 21 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\text{C}_{\text{arom}}$ ); 33 ( $\text{CH}_3\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ ); 36 ( $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ); 51( $\underline{\text{C}}\text{H}$ );111, 114, 117 ( $\underline{\text{H}}\text{C}_{\text{arom}}$ ); 128 ( $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 136( $\underline{\text{H}}\text{O}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 142 ( $\underline{\text{N}}-\underline{\text{C}}_{\text{arom}}$ ); 175 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ); 177 ( $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ).

S.M (E.I, 70eV) ;  $\text{M}^{1+}$  (248,55%) ;  $\text{M}^{1+}$ .  $\text{NHC}_2\text{H}_5\text{COH}$ (175,10%).

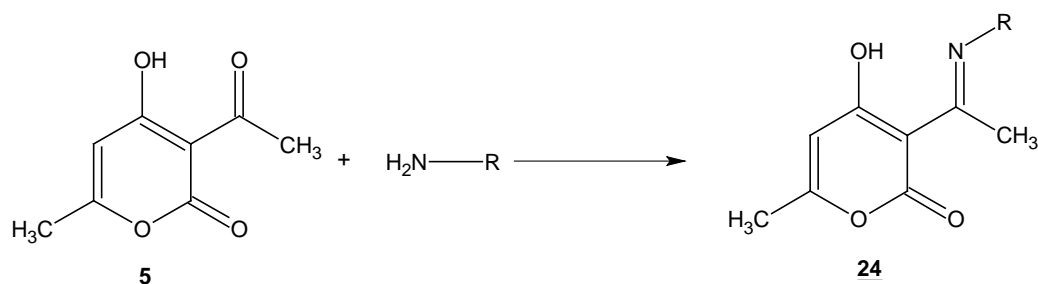
## IV - PYRANOXAZIN-2-ONE

### IV.1 / Introduction

Ce chapitre reprend les résultats de la partie 2 du chapitre I et les applique à la synthèse de composés Oxazin-2-one. Les réactifs de base utilisés pour la formation de ces molécules sont :

- l'acide déhydroacétique **5**.
- Les monoamines primaires aliphatiques et aromatiques.

Dans une première étape, nous formons les intermédiaires 4-hydroxy-6-méthyl-3-(alkylethanimidoyl)-2H-2-pyrone **24**.



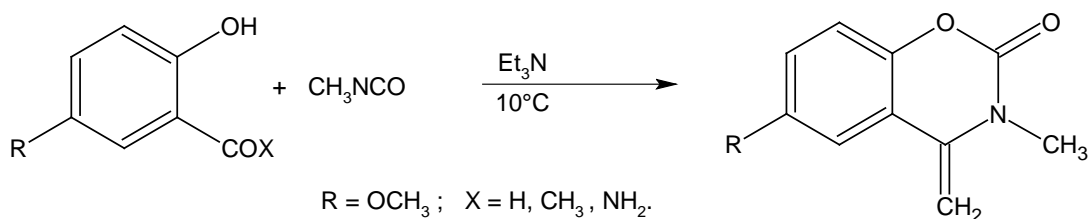
Du fait de la mobilité du proton de CH<sub>3</sub> dans le groupement ethanimidoyl (-C(CH<sub>3</sub>)=N-R) en position 3 de la pyrone, nous avons défini des conditions opératoires simples d'accès à la structure Oxazin-2-one. Cette dernière est une molécule hétérocyclique à 6 chaînons, présente dans plusieurs produits naturels biologiquement actifs tel que : Maystansine, Maystanprine, Maytanbutine et Colubrinol (1).

Les dérivés d'oxazinone sont par ailleurs connus pour leurs activités biologiques variées ; ils sont employés comme antiulcéreux (2), anticonvulsif (3), sédatif (4), analgésique (5), vasodilatateur (5), hypertensif (5) et antidépresseur (4).

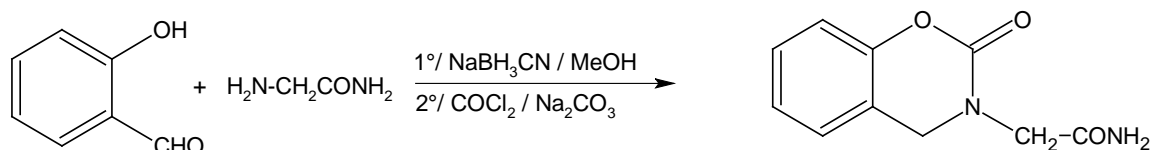
### IV.2 / Aperçu Bibliographique

La synthèse des oxazinones est généralement réalisée à partir de dérivés aromatiques carbonylés et hydroxylés en position ortho.

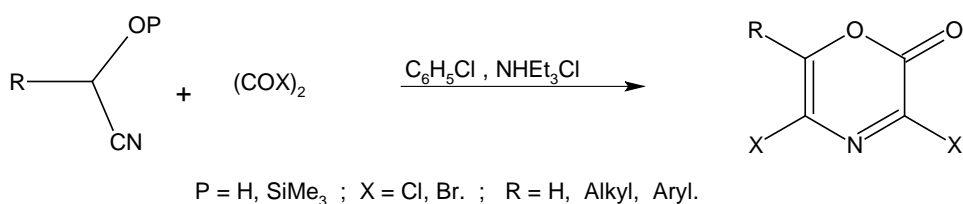
Ainsi la 2-hydroxyacétophénone, en présence de l'isocyanate de méthyle conduit dans des conditions simples (6,7) au dérivé de structure oxazinone.



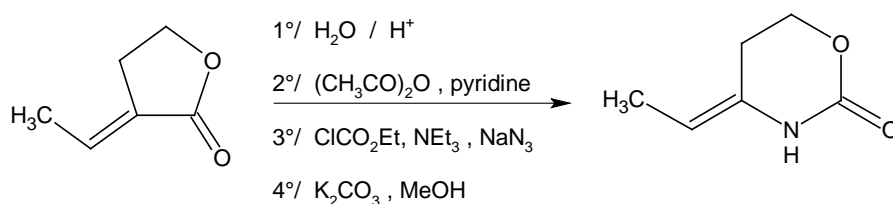
De même, l'aldéhyde salicylique opposé au glycinamide et au phosgène permet d'isoler la structure oxazinone dérivée (8).



Les structures oxazinones sont relativement peu citées dans la littérature, malgré leur importance dans le domaine biologique ce qui a motivé certains auteurs (9) à s'intéresser de plus près à ces molécules. Pour cela des synthèses ont été réalisées (9) avec des conditions opératoires simples.



L'une des synthèses la plus proche des préoccupations de notre laboratoire utilise une lactone à cinq chaînons (10).



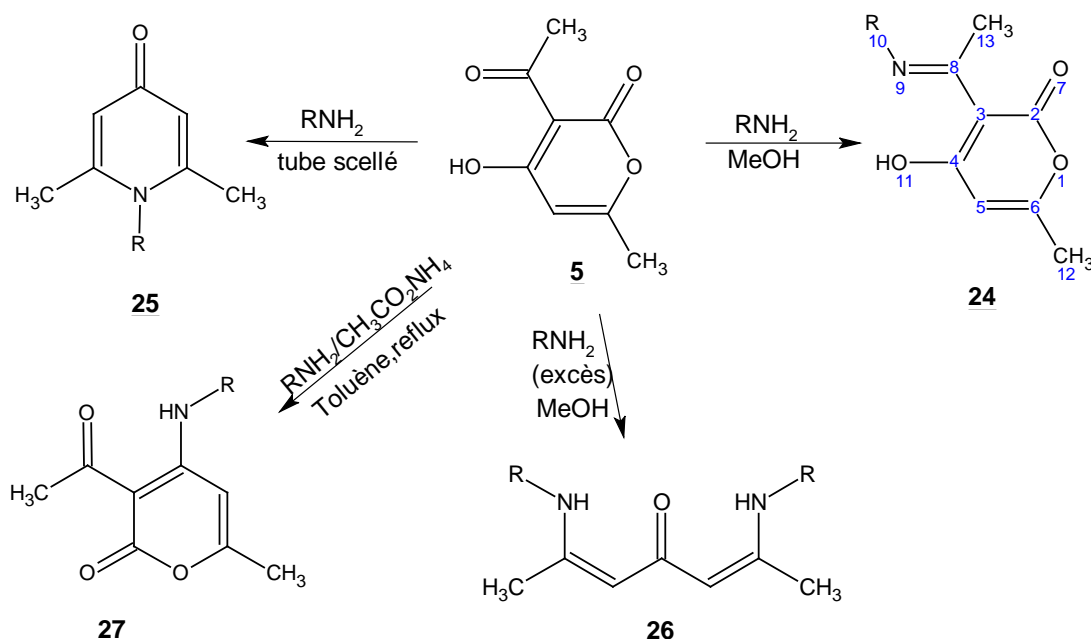
Les positions des fonctions carbonyle en 3 et hydroxyle en 4 de l'acide déhydroacétique nous ont permis d'imaginer un profil réactionnel similaire aux deux précédents. En effet l'accès aux structures oxazinones a été possible au départ du DHA via les intermédiaires **24**.

Pour cela, nous avons fait réagir l'acide déhydroacétique (DHA) avec des monoamines primaires aliphatiques et aromatiques.

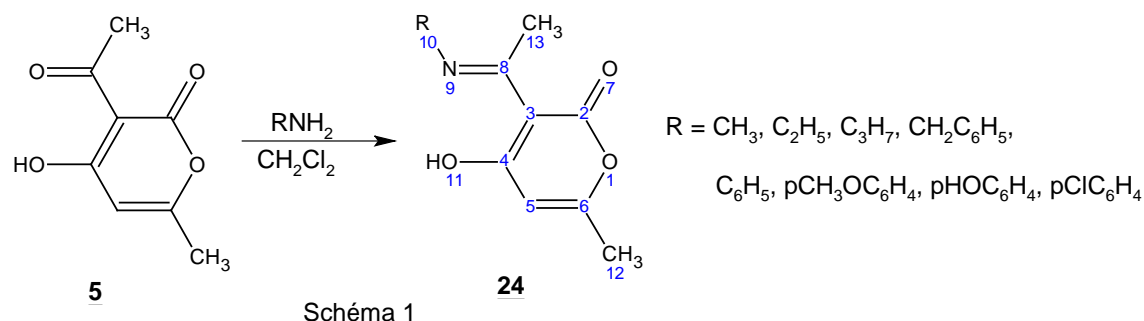
#### IV.3/ Synthèse de la 4-hydroxy-6-méthyl-3-(alkylethanimidoyl)-2H-2-pyranone. 24.

La réaction de l'acide déhydroacétique avec les amines primaires est connue depuis longtemps. Dans les conditions énergiques (tube scellé à haute température), la formation de 2,6-diméthyl-4-pyridone 25 (11-13) est favorisée. Par contre les imines de l'acide déhydroacétique 24 ont été signalées dans la littérature, en opposant des amines au DHA en quantité équivalente (11). L'ouverture du cycle pyrone est observée lorsqu'on utilise un excès d'amine avec un léger chauffage (13, 14) pour accéder à la structure 26.

L'action des amines sur le DHA en position 4 n'a été signalée que récemment (15), permettant l'obtention du composé 27 et confirmée par analyse cristallographique



Afin d'obtenir l'intermédiaire indispensable pour la suite de notre travail, les conditions opératoires ont été choisies selon la nature de l'amine utilisée (aliphatique et aromatique).



### IV.3.1 / Résultats

Dans chaque cas nous obtenons le composé de type **24** sous forme de poudre et avec de bons rendements.

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

**Tableau IV<sub>1</sub>** : Données expérimentales des dérivés de type **24**.

Composé	<b>24a</b>	<b>24b</b>	<b>24c</b>	<b>24d</b>	<b>24e</b>	<b>24f</b>	<b>24g</b>	<b>24h</b>
R	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	pHOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	pCH <sub>3</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
Rdt (%)	70	66	72	68	65	56	60	70
P.F. (°C)	95-97	100-102	65-68	71-73	88-90	225-227	160-162	185-187

Ces composés ont été caractérisés par des méthodes spectroscopiques de résonance magnétique nucléaire du proton, du carbone 13 et infra-rouge

### IV.3.2 / Caractérisation spectroscopique

#### IV.3.2.1 / RMN H<sup>1</sup>.

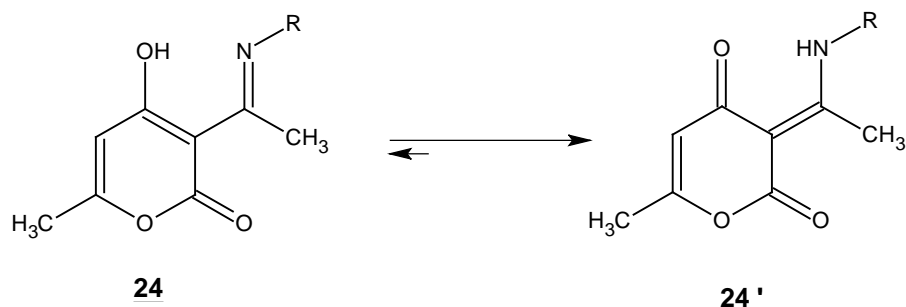
L'interprétation des spectres RMN H<sup>1</sup>, dans CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz, de ces composés est représentée sur le tableau IV<sub>2</sub>.

**Tableau IV<sub>2</sub>** : Déplacements chimiques en RMN H<sup>1</sup> des dérivés **24**.

Cps	H <sub>12</sub>	H <sub>5</sub>	H <sub>11</sub>	H <sub>13</sub>	R				
					CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	Arom.	H <sub>(OH)</sub> )	H <sub>(OCH<sub>3</sub>)</sub>
<b>24a</b>	2.07	5.56	14.6	2.60	3.15,d,J=5Hz	/	/	/	/
<b>24b</b>	1.97	5.50	13.9	2.49	1.22,t,J=7Hz	3.40,m,J=7et 5Hz	/	/	/
<b>24c</b>	2.20	5.70	14.2	2.65	1.10,t,J=7Hz	1.72,q,J=7Hz 3.45,m,J=7 et 5Hz	/	/	/
<b>24d</b>	2.00	5.62	14.4	2.50	/	4.52,d,J=5Hz	7.18-7.35	/	/
<b>24e</b>	2.10	5.50	14.5	2.53	/	/	7.65-7.86	/	/
<b>24f</b>	2.02	5.68	15.5	2.40	/	/	6.70-7.30	2.51	/
<b>24g</b>	1.96	5.58	15.7	2.40	/	/	6.95-7.41	/	/
<b>24h</b>	2.19	5.78	15.3	2.61	/	/	6.95-7.13	/	3.86

La structure établie jusque là pour ces dérivés correspond à **24**. Mais l'exploitation de nos spectres RMN H<sup>1</sup> pour ces dérivés, indique dans le cas où le groupement R est aliphatique,

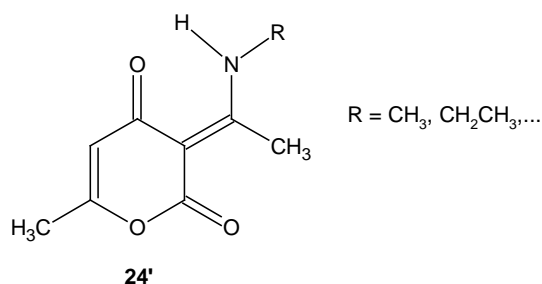
c'est à dire dans des conditions où l'atome d'azote est suffisamment basique, l'existence d'une seule forme tautomère prédominante dans le chloroforme.



Et cela par les caractéristiques suivantes :

- pour **24a**, un doublet ( $J = 5\text{Hz}$ ) à 3.15 ppm, attribuable au groupement méthyle de l'amine ( $R = \text{CH}_3$ ) traduit le couplage de celui-ci avec le proton sur l'azote et est donc en faveur de **24'**.
- Le  $\text{CH}_2$  du groupement éthyle sur l'azote dans **24b** apparaît sous forme multiplet ( $J_1 = 7\text{ Hz}$ ,  $J_2 = 5\text{ Hz}$ ) à 3.40 ppm Cette multiplicité prouve l'existence de la forme **24'** correspondant au  $\text{CH}_2$  du groupement éthyle de l'amine.
- Sur le spectre du composé **24c** on relève à 3.45 ppm un signal ( $J_1 = 7\text{Hz}$  et  $J_2 = 5\text{Hz}$ ) correspondant au  $\text{CH}_2$  du groupement propyle ( $R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ).
- Sur le spectre du dérivé **24d**, nous observons un doublet ( $J = 5\text{Hz}$ ) à 4.52 ppm correspondant au  $\text{CH}_2$  du groupement benzyle ( $=\text{N}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ ) de la forme **24'**.

Quand le groupement R est un aromatique, l'analyse RMN  $\text{H}^1$ , ne distingue pas la différence entre les structures **24** et **24'**, puisque dans ce cas il ne peut y avoir de proton en  $\alpha$  de l'atome d'azote et donc pas de couplage proton – proton ( $-\text{NH}-\text{C}_{\text{arom.}}$ ).



Cette multiplication des signaux dû à un couplage avec l'atome d'hydrogène porté par l'atome d'azote montre bien la présence de la forme tautomère **24'**. En effet, une liaison hydrogène intramoléculaire vraisemblablement présente dans **24** ne peut pas rendre compte des couplages observés.

#### IV.3.2.2 / RMN C<sup>13</sup>.

Le tableau IV<sub>3</sub> ci-dessous représente les déplacements chimiques  $\delta$  (ppm) des différents carbones des produits de type **24**.

**Tableau IV<sub>3</sub> :** Représentation des produits **24** et leurs analyse en RMN C<sup>13</sup>.

Composé	<b>24a</b>	<b>24b</b>	<b>24c</b>	<b>24d</b>	<b>24e</b>	<b>24f</b>	<b>24g</b>
R	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	pHOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	pBrC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
C <sub>2</sub>	162	162	162	163	162	163	163
C <sub>3</sub>	97	96	96	97	97	97	97
C <sub>4</sub>	184	184	184	185	185	184	185
C <sub>5</sub>	108	107	107	107	106	107	107
C <sub>6</sub>	164	164	164	165	165	164	164
C <sub>8</sub>	177	175	176	176	175	175	175
C <sub>12</sub>	17.9	17.7	18.1	18.3	19.2	19.6	19.8
C <sub>13</sub>	19.6	19.5	19.7	19.7	20.1	20.2	20.2
R <sub>10</sub>	C <sub>(CH<sub>3</sub>)</sub>	31	14.5	11.3	/	/	/
	C <sub>(CH<sub>2</sub>)</sub>	/	38.7	22.3	47.8	/	/
		/	/	45.8	/	/	/
	C <sub>arom</sub>	/	/	127.1	119.2	127.1	116.3
		/	/	128.1	125.4	128.1	127.0
	/	/	129.1	127.9	129.1	127.5	
	/	/	135.1	129.4	135.1	157.5	

L'étude des spectres RMN du carbone 13 des composés **24**, confirme cette structure, mais ne peut trancher entre les deux tautomères **24** et **24'**, puisque les atomes de carbone sont du même type dans les deux structures.

#### IV.3.2.3 / Spectroscopie Infra-rouge.

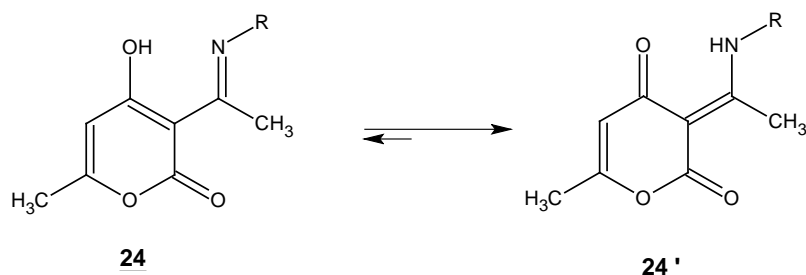
L'analyse I.R. est réalisée dans des pastilles en KBr.

Nous avons deux bandes d'absorption à 1570 cm<sup>-1</sup> et à 1595 cm<sup>-1</sup>, correspondants aux deux doubles liaisons C=C conjuguées.

Les deux autres bandes à 1660 cm<sup>-1</sup> et à 1695 cm<sup>-1</sup> sont attribuables respectivement au C=O de la lactone et le carbonyle cétonique en position 4.

Ce constat, nous oriente vers la structure **24'**.

Pour le moment on peut dire que, l'équilibre tautomère est déplacé vers la structure **24'**.



Ce qui relancera la discussion plus en détail dans une étude ultérieure, par la résonance magnétique nucléaire du proton dans différents solvants.

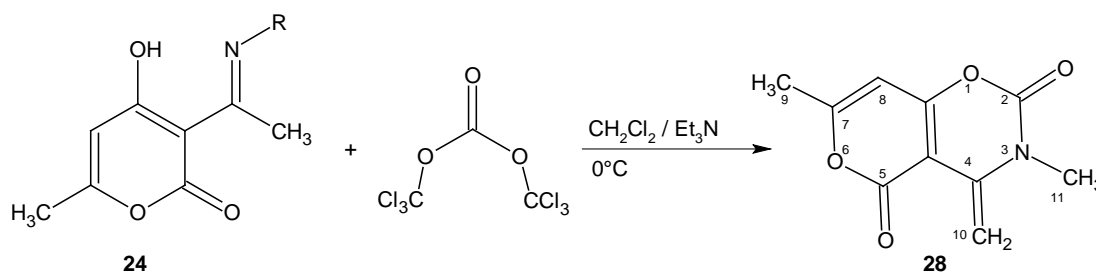
La structure **24** qui présente deux sites nucléophiles  $\text{HO}$  et  $=\text{NR}$  à des positions convenables, a été choisie comme précurseur des composés Oxazinones.

Dans cette synthèse, nous avons opposé les dérivés de type **24** au bis(trichlorométhyle)carbonate (Triphosgène), agent de carbonylation, que nous avons utilisé auparavant dans la synthèse des benzimidazolones (chapitre II, partie 2).

#### V.4 / Synthèse des Oxazinones.

A zéro degré, nous plaçons les dérivés **24** avec 1/3 équivalent de triphosgène dans le dichlorométhane, en présence de deux équivalents de triéthylamine comme base.

La fin de la réaction est signalée par la formation d'un sel correspondant au chlorure de triéthylammonium.



Les produits traités et purifiés sur colonne de silice, sont caractérisés par différentes méthodes spectroscopiques : I.R., RMN du proton et du carbone 13 et par spectrométrie de masse en impact électronique à 70 eV.

#### IV.4.1/ Résultats

##### IV.4.1.1 / RMN $\text{H}^1$

Nous présenterons sur le tableau IV<sub>2</sub>, un résumé des données spectrales en RMN du proton, dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200MHz, des composés **28**.

**Tableau IV<sub>4</sub> :**Déplacements chimiques du proton dans les dérivés **28**

Cps	R	H <sub>8</sub>	H <sub>9</sub>	H <sub>10</sub>	H <sub>10</sub>	H (R)		
						CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	H <sub>arom.</sub>
<b>28a</b>	CH <sub>3</sub>	6.17	2.38	4.82	5.96	2.15	/	/
<b>28b</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	6.26	2.35	4.75	5.92	1.21	3.97	/
<b>28c</b>	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	6.40	2.27	4.68	5.75	0.89	1.61-3.68	/
<b>28d</b>	CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.45	2.28	4.51	5.67	/	5.01	7.05-7.41
<b>28g</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.12	2.38	4.17	5.41	/	/	6.89-7.42
<b>28f</b>	pHOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	6.01	2.34	4.12	5.33	/	/	7.01-7.36
<b>28h</b>	pMeOC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.03	2.32	4.06	5.29	3.61	/	6.98-7.20

Nous remarquons sur les spectres RMN H<sup>1</sup> que le cycle pyronique n'a pas subi de modification structurale ; cela se justifie par la présence, pour tous les dérivés obtenus, d'un singulet aux environs de 2.30 ppm correspondant aux 3 protons du groupement méthyle (CH<sub>3</sub>) de la 2-pyrone et un pic plus déblindé dans le domaine 6.1 – 6.4 ppm, attribuable au proton éthylénique en position 8 dans la structure **28**.

La disparition du singulet d'intensité 3H, habituellement observé dans le domaine 2.4 -2.6 ppm, correspond au méthyle en position 13 dans la structure **24** et l'apparition de deux pics dédoublés (J = 20 Hz) dus à un système de couplage AB, indique la formation d'un groupement méthylène en position 13 lors de la cyclisation.

#### IV.4.1.2 / RMN C<sup>13</sup>.

L'analyse RMN C<sup>13</sup> a été réalisée dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 MHz par la méthode J modulé. Ce qui caractérise tous les spectres RMN C<sup>13</sup> des dérivés **28** est la transformation du carbone, en position 13 dans la structure **24**, d'un état d'hybridation sp<sup>3</sup> (carbone primaire) à un état d'hybridation sp<sup>2</sup> (carbone secondaire) dans la structure **28**. Cette transformation est identifiée par l'apparition d'un signal positif, en J modulé, correspondant au carbone du méthylène formé après déprotonation du groupement méthyle en position 13 de la structure **24**. Ces résultats sont résumés par les données spectrales RMN C<sup>13</sup> du composé **28c** ci-dessous :

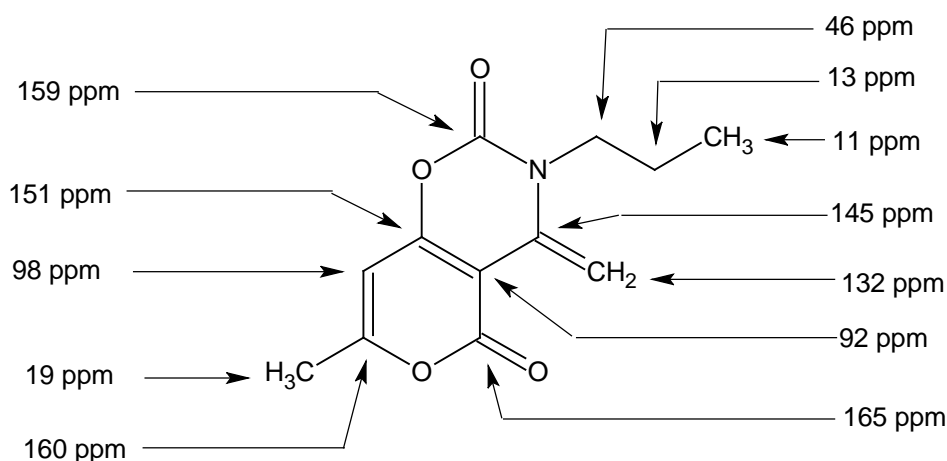


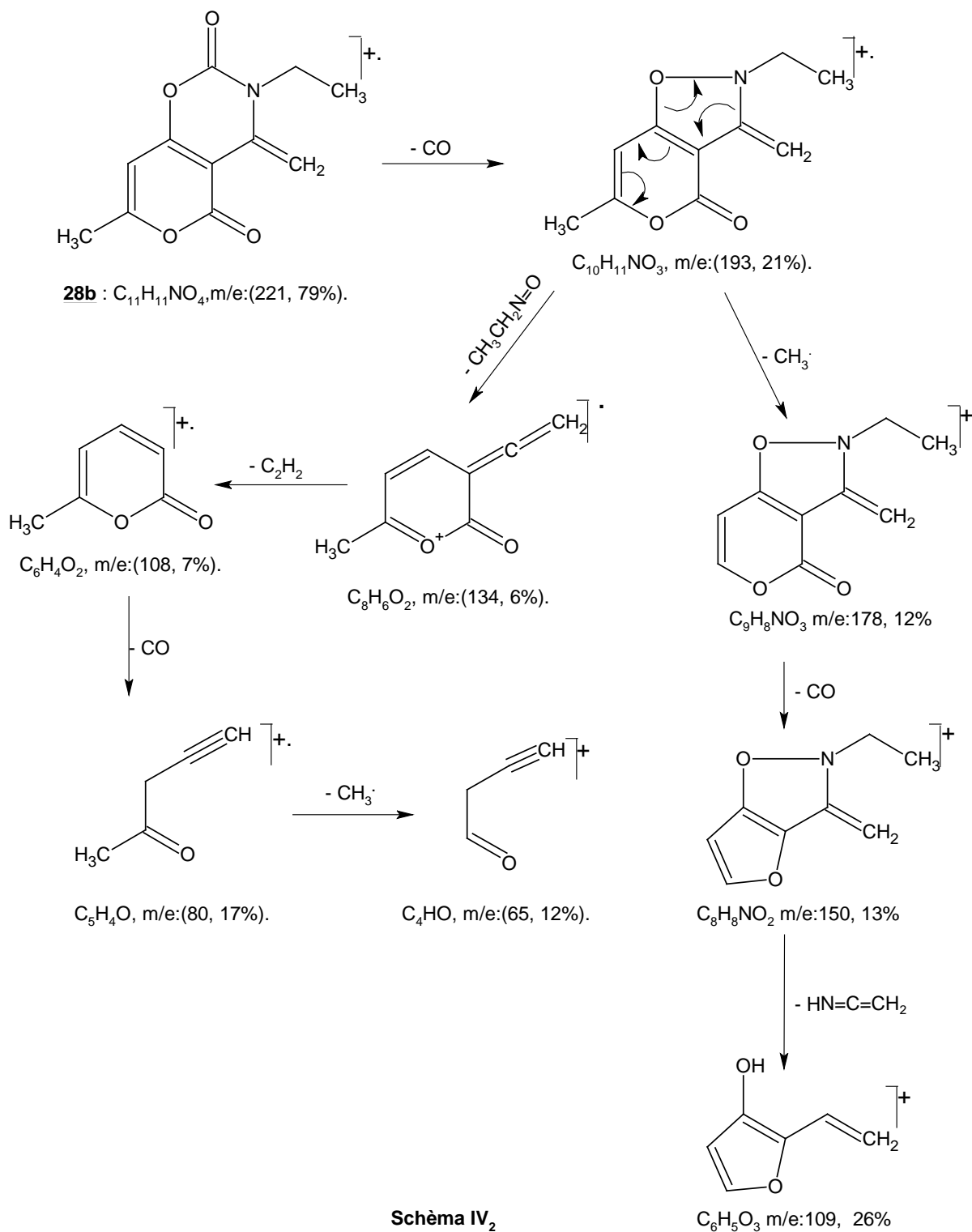
Schéma IV<sub>4</sub>: R.M.N. C<sup>13</sup> du dérivé **28c**

Comme les composés de type **28**, ne sont pas très solubles dans les différents solvants deutériés et qu'il faut un temps d'accumulation beaucoup plus long en RMN C<sup>13</sup>, dans quelques cas, on observe difficilement les signaux des carbones quaternaires sur les spectres. Les données spectrales de la RMN C<sup>13</sup>, des dérivés de type **28**, sont détaillées dans la partie expérimentale.

#### IV.4.1.3 / Spectrométrie de masse.

L'analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 eV, indique pour la plupart des cas l'ion moléculaire M<sup>+</sup>. Les composés **28** étant de structure pyrano-oxazinone, c'est à dire constitués de deux hétérocycles condensés, il se dégage plusieurs voies possibles de fragmentations.

Pour cela nous avons proposé les fragmentations des dérivés **28b**, R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (aliphatique) et **28e** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (aromatique).



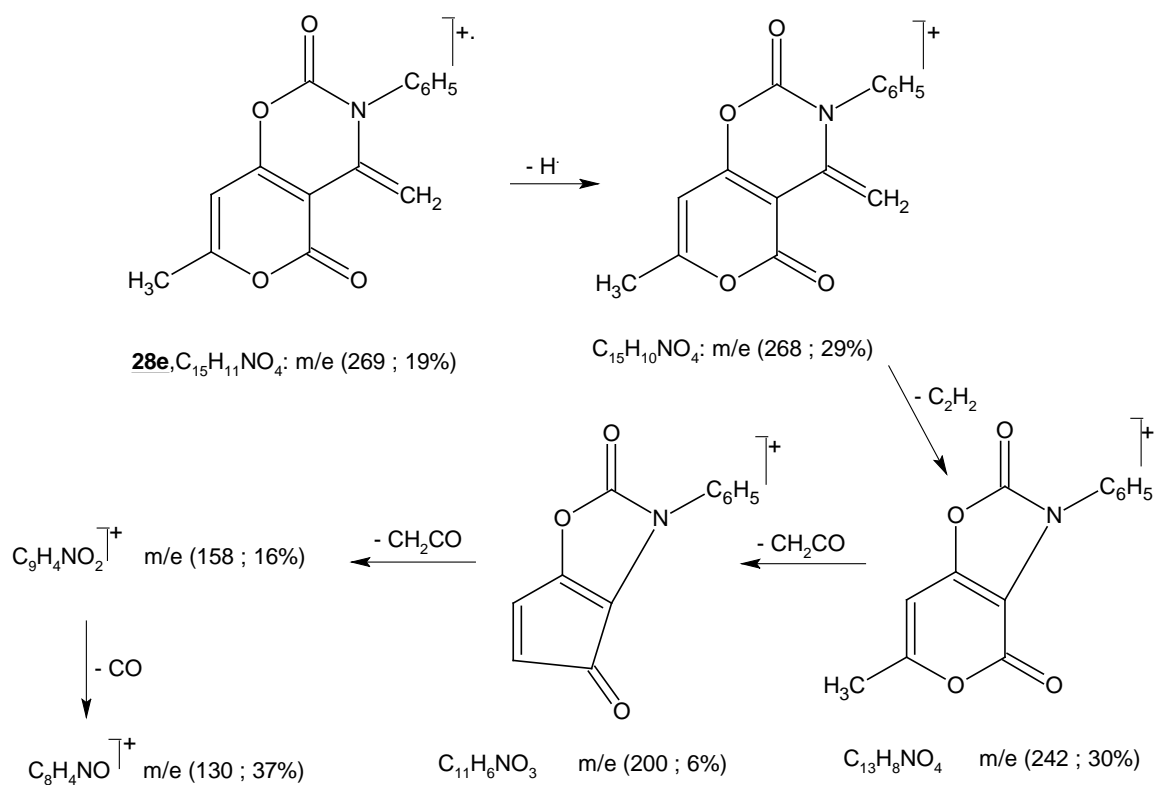


Schéma IV<sub>3</sub>

Nous remarquons que les pyranooxazinones **28** ne se fragmentent pas de la même manière, lorsqu'on passe d'une molécule N-substituée par un groupement aliphatique à un dérivé N-substitué par un groupement aromatique.

#### IV.4.2/ Discussion.

Les différents résultats enregistrés pour les dérivés **28** nous permettent de proposer le mécanisme réactionnel ci-dessous, selon deux voies d'attaques possibles :

Voie (1) :

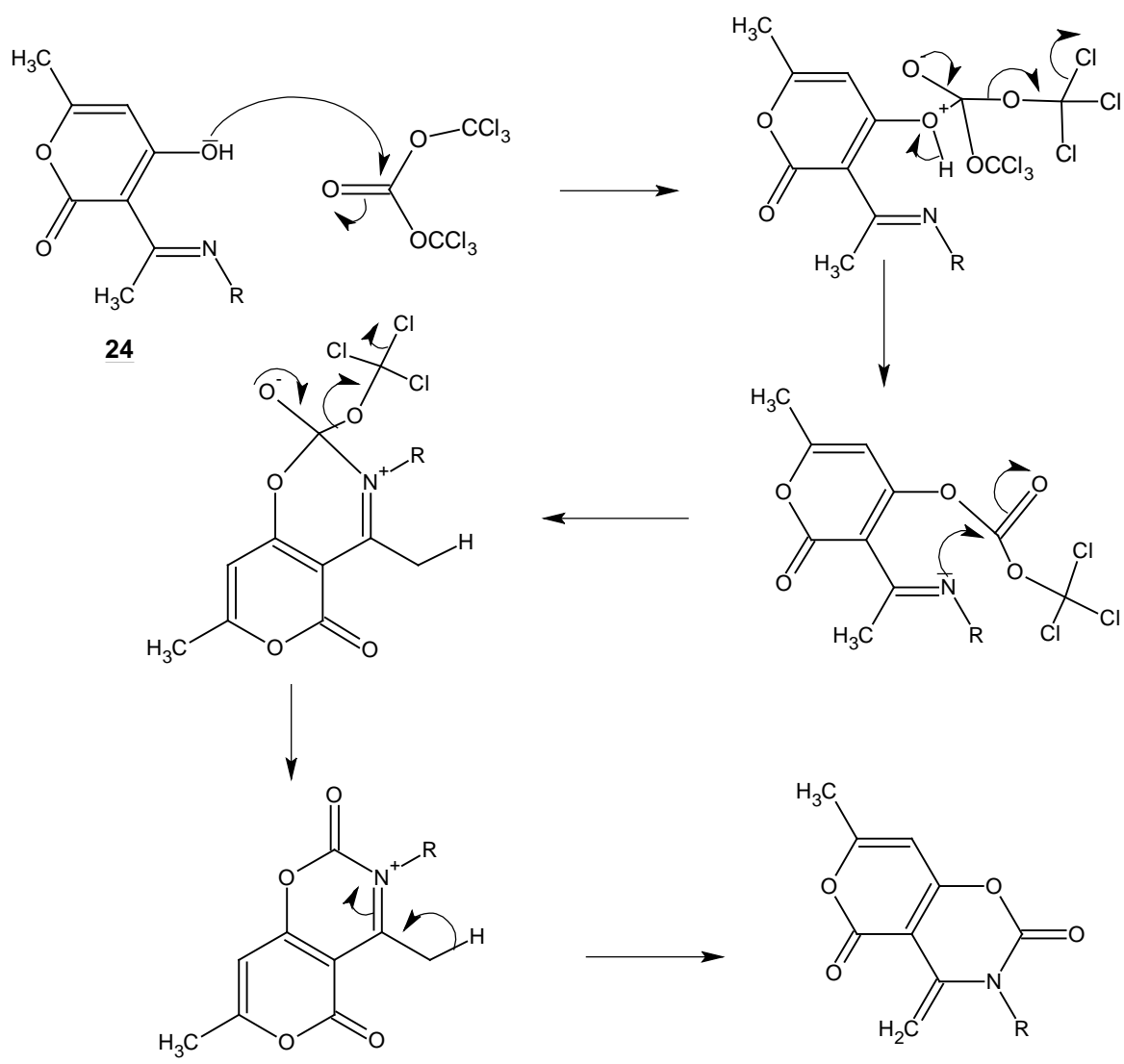


Schéma IV<sub>4</sub>

Voie (2) :

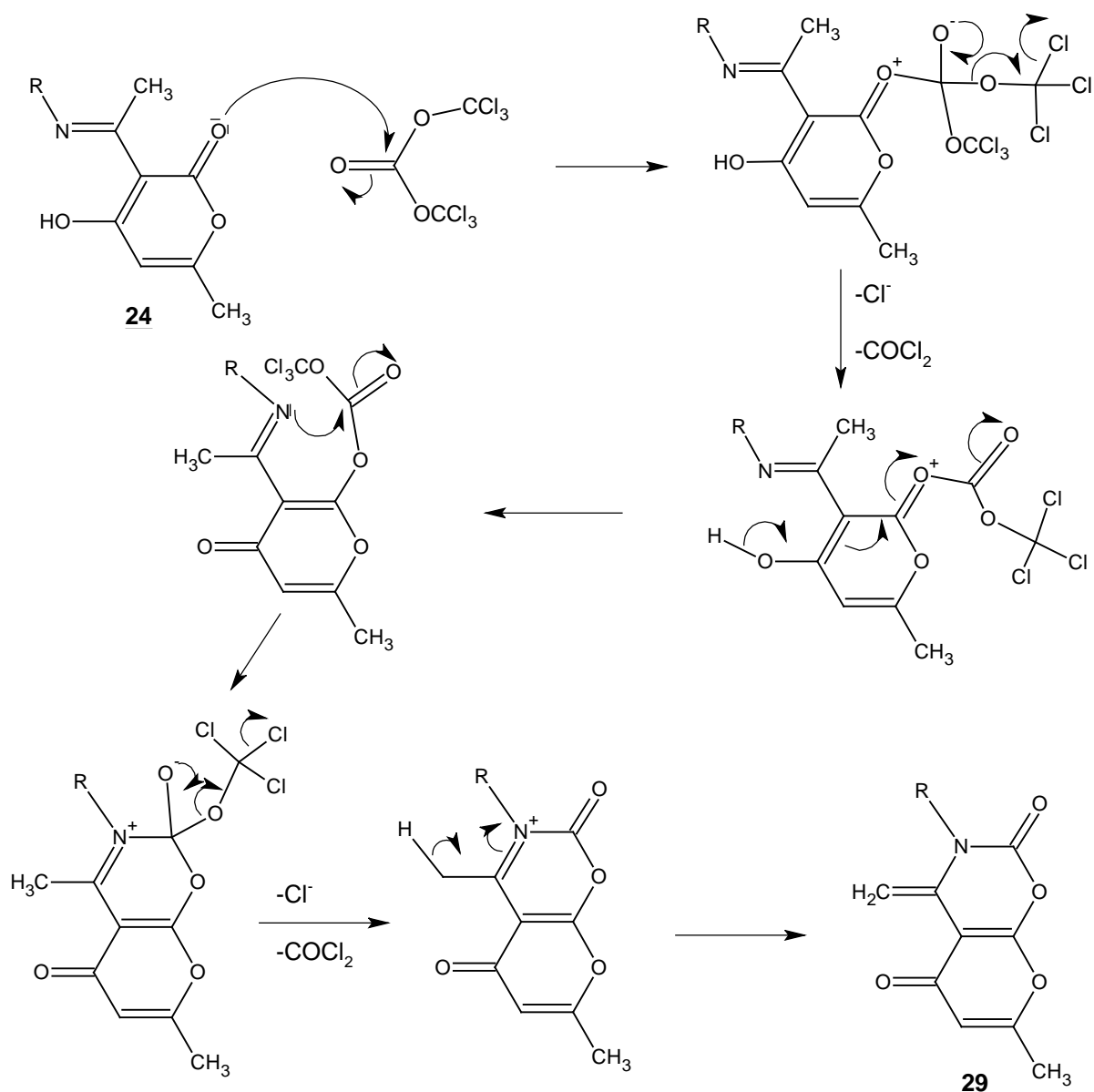


Schéma IV<sub>5</sub>

L'étude en RMN du proton ne permet pas de trancher entre la structure **28**, obtenue par la voie (2) de synthèse et la structure **29**, obtenue par la voie (1). Sur tous les spectres de RMN  $\text{H}^1$  des composés étudiés, on retrouve deux pics d'intensité 1H chacun, l'un aux environs de 5 ppm et l'autre aux environs de 6 ppm, caractéristiques des deux protons du groupement méthylène, formé après déprotonation du méthyle de l'acétylimine en position 3 de la pyrone, des deux structures proposées.

Par contre en RMN du carbone 13, la différence entre les deux structures est telle que le composé **29** présente un carbone cétonique, habituellement observé vers les champs faibles 190 à 210 ppm. Ceci n'est pas le cas pour nos spectres, où nous observons dans chaque cas, un pic aux environs de 164 ppm facilement attribuable au carbone du carbonyle de la fonction ester.

La voie (1) est donc favorisée et les composés obtenus correspondent à la structure **28**.

Notons que ceci est bien en accord avec ce que l'on pourrait attendre de la réactivité de l'hydroxy en 4 d'une part (voie 1) par rapport à l'atome d'oxygène du carbonyle en position 2 (voie 2), le premier étant meilleur nucléophile.

## Conclusion

Cette étude de synthèse des composés pyranooxazin-2-ones, nous a permis, dans un premier temps, de reprendre la réaction de condensation des monoamines primaires sur l'acide déhydroacétique (DHA) et de mettre en évidence dans le chloroforme la forme tautomère **24'** non décrite dans la littérature.

Nous avons montré par ailleurs, observé que la formation des pyranooxazinones est rendue possible grâce à la mobilité du proton du groupement méthyle en position 13 dans la structure **24**.

Cette synthèse est réalisable à l'aide de moyens matériels simples et des réactifs commerciaux peu coûteux.

## Bibliographie.

- 1/- E.J. Corey ; X.M. Cheng, The Logic of Chemical Synthesis, J. Wiley & Sons, N.Y., **1989**, 423.
- 2/- M. Kobayashi ; M. Saito ; R. Yamamoto ; H. Harada ; Z. Yakimuku, 1984:104:659-79: Chem. Abstr., **1985**: 102:6344m.
- 3/- J. Engel ; P. Emig ; B. Nickel ; I. Szelenyi, Ger. Offen.DE 3.915.184: Chem. Abstr. **1990**: 112:235286t.
- 4/- E. Testa ; L. Fontanella ; G. Cristiani ; G. Gallo, J. Org. Chem., **1959**, 24, 1928.
- 5/- C.P. Frauran ; C. Douzou ; G.M. Raynaud ; M.Y. Sergant, U.S. 3.821.215: Chem. Abstr. **1975**, 82:49951r.
- 6/- L. Capuano ; M. Zander, Chem. Ber., **1967**, 100, 11, 3520-3526.
- 7/- A.T. Shulgin ; D.C. Dyer, J. Med. Chem., **1975**, 18, 1201-1204.
- 8/- L. Bernardi et al., Arzneim. Forsh., **1979**, 29, 1412.
- 9/- L. Meerpoel ; G. Hoornaert , Tetrahedron Lett., **1989**, 30, 24, 3183-3186.
- 10/- T.G. Back ; O.E. Edwardo ; G.A. MacAlpine, Tetrahedron Lett., **1977**, 31, 2651-2654.
- 11/- L. Haintiger, Ber., **1882**, 18, 152.
- 12/- M. Conrad ; M. Gutzeit, Ber., **1887**.
- 13/- A. Michelis ; M. Holken, Ann., **1904**, 331, 245.
- 14/- J.D. Edwards, J. Chem. Soc., **1964** , 12, 5200.
- 15/- B. AlSaleh ; N. AlAwadi , H. AlKandari ; M.M. AbdelKhalil ; H.Elnagdi, J. Chem. RES. Mini-print, **2000**, 1, 201-214.

## PARTIE EXPERIMENTALE

**Composé 24a** : 4-hydroxy-6-methyl-3-(methylethanimidoyl)-2H-2-pyranone.

1.68g ( $10^{-2}$  mole) de l'acide déhydroacétique (DHA), 0.31g ( $10^{-2}$  mole) de méthylamine et 40 ml de dichloromethanesont agités, à température ambiante pendant 24 heures. La fin de la réaction est signalée par un controle de chromatographie sur couche mince. 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 70%.

**PF** : 95 – 97°C.

**RMN  $H^1$**  ( $CDCl_3$  ; 250MHz) :2.07(3H, s,  $CH_3$  en 12) ; 2.60(3H, s,  $CH_3$  en 13) ; 3.15(3H, d,  $J = 5$  Hz,  $CH_3-N$ ) ; 5.56( H, s, H en 5) ; 14.6(1H, s, H en 11).

**RMN  $C^{13}$**  ( $CDCl_3$  ;62.9MHz) :17.9( $CH_3$  en 12) ; 19.6( $CH_3$  en 13) ; 31( $CH_3-N$ ) ; 97(C en 3) ; 108(C en 5) ; 162(C en 2) ; 164(C en 6) ; 184(C en 4).

**I.R.** (KBr) :1695( $\nu_{C=O}$ ) ; 1660( $\nu_{C=O}$ ) ; 1595( $\nu_{C=C}$ ) ; 1570( $\nu_{C=C}$ ).

**Composé 24b** : 3-(ethylethanimidoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Le même protocole expérimentale que précédemment.

Rendement 66% ; **PF** : 100 – 102°C.

**RMN  $H^1$**  ( $CDCl_3$  ; 250MHz) :1.22(3H, t,  $J = 7$ Hz, $CH_3CH_2-N$ ) ; 1.97(3H, s,  $CH_3$  en 12) ; 2.49(3H, s,  $CH_3$  en 13) ; 3.40(2H, m,  $J_1 = 7$ Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $CH_3CH_2-N$ ) ; 5.56( H, s, H en 5) ; 13.9(1H, s, H en 11).

**RMN  $C^{13}$**  ( $CDCl_3$  ;62.9MHz) :14.5( $CH_3CH_2-N$ ) ; 17.7( $CH_3$  en 12) ; 19.5( $CH_3$  en 13) ; 38.7( $CH_3CH_2-N$ ) ; 96(C en 3) ; 107(C en 5) ; 162(C en 2) ; 164(C en 6) ; 175(C en 8) ; 184(C en 4).

**I.R.** (KBr) :1690( $\nu_{C=O}$ ) ; 1665( $\nu_{C=O}$ ) ; 1595( $\nu_{C=C}$ ) ; 1560( $\nu_{C=C}$ ).

**Composé 24c** : 4-hydroxy-6-methyl-3-(propylethanimidoyl)-2H-2-pyranone.

Le même mode opératoire de synthèse du composé **24a** a été utilisé pour obtenir :

Rendement 72% ; **PF** : 65 – 68°C.

**RMN  $H^1$**  ( $CDCl_3$  ; 250MHz) :1.10(3H, t,  $J = 7$ Hz, $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ; 1.72(2H, sex,  $J_1 = 7$ Hz,  $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ; 2.20(3H, s,  $CH_3$  en 12) ; 2.65(3H, s,  $CH_3$  en 13) ; 3.45(2H, m, $J_1 = 7$ Hz,  $J_2 = 5$  Hz,  $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ;5.70( H, s, H en 5) ; 14.2(1H, s, H en 11).

**RMN  $C^{13}$**  ( $CDCl_3$  ;62.9MHz) :11.3( $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ; 18.1( $CH_3$  en 12) ; 19.7( $CH_3$  en 13) ; 22.3( $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ; 45.8( $CH_3CH_2CH_2-N$ ) ; 96(C en 3) ; 107(C en 5) ; 162(C en 2) ; 164(C en 6) ; 176(C en 8) ;184(C en 4).

**I.R.** (KBr) :3400( $\nu_{large\ faible}$  NH ou OH) ; 1710( $\nu_{C=O}$ ) ; 1665( $\nu_{C=O}$ ) ; 1620( $\nu_{C=C}$ ) ; 1590( $\nu_{C=C}$ ).

**Composé 24d** : 3-(benzylethanimidoyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-2-pyranone.

Selon le même mode protocole expérimental que les précédents, nous obtenons le composé **24d** avec un rendement de 68% ; **PF** : 71 – 73°C.

**RMN  $H^1$**  ( $CDCl_3$  ; 250MHz) : 2.00(3H, s,  $CH_3$  en 12) ; 2.50(3H, s,  $CH_3$  en 13) ; 4.52(2H, d,  $J = 5$ Hz,  $C_6H_5CH_2-N$ ) ; 5.62( H, s, H en 5) ; 7.18 – 7.35(4H, m,  $H_{arom}$ ) ; 14.2(1H, s, H en 11).

**RMN  $C^{13}$**  ( $CDCl_3$  ;62.9MHz) : 18.3( $CH_3$  en 12) ; 19.7( $CH_3$  en 13) ;97(C en 3) ; 107(C en 5) ;

127,128,129,135(C<sub>arom</sub>) ; 163(C en 2) ; 165(C en 6) ; 176(C en 8) ; 184(C en 4).

**I.R.** (KBr) :3390( $\nu_{\text{large faible}}$  NH ou OH) ; 1700( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1665( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1630( $\nu_{\text{C=C}}$ ) ; 1590( $\nu_{\text{C=C}}$ ).

**Composé 24e** : 4-hydroxy-6-méthyl-3-(phényléthanimidoyl)-2H-2-pyranone.

Par la même technique, nous obtenons le composé **24e** avec un rendement de 65%, **P.F.** = 88 – 90°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (CDCl<sub>3</sub> ; 250MHz) : 2.10(3H, s, CH<sub>3</sub> en 12) ; 2.53(3H, s, CH<sub>3</sub> en 13) ; 5.50(H, s, H en 5) ; 7.65 – 7.86(4H, m, H<sub>arom</sub>) ; 14.5(1H, s, H en 11).

**RMN C<sup>13</sup>** (CDCl<sub>3</sub> ; 62.9MHz) : 19.2(CH<sub>3</sub> en 12) ; 20.1(CH<sub>3</sub> en 13) ; 97(C en 3) ; 106(C en 5) ;

119,125,128,129(C<sub>arom</sub>) ; 162(C en 2) ; 165(C en 6) ; 175(C en 8) ; 185(C en 4).

**I.R.** (KBr) :3390( $\nu_{\text{large faible}}$  NH ou OH) ; 1700( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1665( $\nu_{\text{C=O}}$ ) ; 1630( $\nu_{\text{C=C}}$ ) ; 1590( $\nu_{\text{C=C}}$ ).

**Composé 24f** : 4-hydroxy-3-[(4-hydroxyphényl)éthanimidoyl]-6-méthyl-2H-2-pyranone.

1.68g(10<sup>-2</sup> mole) de l'acide déshydroacétique(DHA) et 1.09g (10<sup>-2</sup> mole) de parahydroxyaniline sont placés dans 50 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux. Le contrôle de la réaction par c.c.m., signale l'arrêt de la réaction. Après évaporation sous vide du solvant, on récupère une poudre blanche avec un rendement de 56%. **P.F.** : 225 – 227°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 250MHz) : 2.02(3H, s, CH<sub>3</sub> en 12) ; 2.40(3H, s, CH<sub>3</sub> en 13) ; 2.51(1H,s,O-H) ; 5.68(1H, s, H en 5) ; 6.70 – 7.30(4H, m, H<sub>arom</sub>) ; 15.5(1H, s, H en 11).

**RMN C<sup>13</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 62.9MHz) : 19.6(CH<sub>3</sub> en 12) ; 20.2(CH<sub>3</sub> en 13) ; 97(C en 3) ; 107(C en 5) ; 116,127,133,157(C<sub>arom</sub>) ; 163(C en 2) ; 164(C en 6) ; 175(C en 8) ; 185(C en 4).

**Composé 24g** : 3-[(4-bromophényl)éthanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-2-pyranone.

Dans les mêmes conditions opératoires de synthèse du composé **24f**, nous obtenons le composé **24g** avec un rendement de 60%. **P.F.** : 160 – 162°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 250MHz) : 1.96(3H, s, CH<sub>3</sub> en 12) ; 2.40(3H, s, CH<sub>3</sub> en 13) ; 5.58(1H, s, H en 5) ; 6.95 – 7.41(4H, m, H<sub>arom</sub>) ; 15.7(1H, s, H en 11).

**RMN C<sup>13</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 62.9MHz) : 19.8(CH<sub>3</sub> en 12) ; 20.2(CH<sub>3</sub> en 13) ; 97(C en 3) ; 107(C en 5) ; 122,127,133,135(C<sub>arom</sub>) ; 163(C en 2) ; 164(C en 6) ; 175(C en 8) ; 184(C en 4).

**Composé 24h** : 4-hydroxy-3-[(4-méthoxyphényl)éthanimidoyl]-6-méthyl-2H-2-pyranone.

Le même protocole de synthèse des dérivés **24f** et **24g**, nous donne le composé **24h** avec un rendement de 70%. **P.F.** : 185 – 187°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 250MHz) : 1.96(3H, s, CH<sub>3</sub> en 12) ; 2.40(3H, s, CH<sub>3</sub> en 13) ; 3.86(3H, s, O-CH<sub>3</sub>) ; 5.78(1H, s, H en 5) ; 6.95 – 7.13(4H, m, H<sub>arom</sub>) ; 15.3(1H, s, H en 11).

**Composé 28a** : 3,7-diméthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,4-e][1,3]oxazine-2,5-Dione.

1.81g (10<sup>-2</sup> mole) de composé **24a** et 2.02g (2.10<sup>-2</sup> moles) de triéthylamine sont dissous dans 40 ml de dichlorométhane anhydre et placés, sous agitation magnétique, à zéro degré.

On additionne lentement 1g (0.33.10<sup>-2</sup> moles) de triphosgène au mélange réactionnel. Une fois ramené à température ambiante, la solution est laissée sous agitation pendant 24 heures. Après élimination du chlorure de triéthylammonium par lavage à l'eau, on évapore sous vide et nous récupérons une poudre blanche après séchage avec un rendement de 55%. **P.F.** : 155- 157°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 2.15(3H, s, CH<sub>3</sub>-N) ; 2.38(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 4.82(1H, d, J=20Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 5.96(1H, d, J=20Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.17(1H, s, HC=).

**RMN C<sup>13</sup>** (DMSO d<sub>6</sub>; 50.3MHz) : 21(CH<sub>3</sub> en 7) ; 34(CH<sub>3</sub>-N ) ; 95(C en 4a) ; 99(C en 8) ; 133(H<sub>2C=) ; 146(C en 4) ; 151(C en 8a) ; 158(C en 2) ; 161(C en 7) ; 164(C en 5).</sub>

**Composé 28b** : 3-éthyl-7-méthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,4-e]  
[1,3]oxazine-2,5-dione.

Dans les mêmes conditions opératoires que **28a**, nous réalisons la synthèse du dérivé **28b** avec un rendement de 50%. **P.F.** : 162 –164°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 1.21(3H, t, J=9Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 2.35(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 3.97(2H, q, J=9Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 4.75(1H, d, J=20Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 5.92(1H, d, J=20Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.26(1H, s, HC=).

**RMN C<sup>13</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 50.3MHz) : 11(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N) ; 20(CH<sub>3</sub> en 7) ; 41(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-N ) ; 92(C en 4a) ; 99(C en 8) ; 134(H<sub>2</sub>C=) ; 145(C en 4) ; 161(C en 7) ; 166(C en 5).

**S.M.**(EI / 70eV) : M<sup>+</sup> (221 ; 79%) ; M<sup>+</sup>-CO (193 ; 21%) ; M<sup>+</sup>-2CO (165 ; 54%).

**Composé 28c** : 3-propyl-7-méthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,4-e]  
[1,3]oxazine-2,5-dione.

Le même protocole expérimental est appliqué et permet d'obtenir un rendement de 65%. **P.F.** : 169- 171°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 0.89(3H, t, J=8Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 1.61(2H, sex, J=8Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 2.27(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 3.28(2H, t, J=8Hz, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 4.68(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 5.75(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.40(1H, s, HC=).

**RMN C<sup>13</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 50.3MHz) : 11(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N) ; 13(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N) ; 19(CH<sub>3</sub> en 7) ; 46(CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-N ) ; 92(C en 4a) ; 98(C en 8) ; 133(H<sub>2</sub>C=) ; 145(C en 4) ; 151(C en 8a) ; 159(C en 2) ; 160(C en 7) ; 165(C en 5).

**S.M.**(EI / 70eV) : M<sup>+</sup> (235 ; 16%) ; M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub> (220 ; 42%).

**Composé 28d** : 3-benzyl-7-méthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,4-e]  
[1,3]oxazine-2,5-dione.

Les mêmes conditions expérimentales sont retenues pour la synthèse du dérivé **28d** avec un rendement de 55% ; **P.F.** : 180-182°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 2.28(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 4.51(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 5.01(2H, s, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> -N) ; 5.67(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.45(1H, s, HC=) ; 7.05-7.41(5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**Composé 28e** : 3-phenyl-7-méthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano[3,4-e]  
[1,3]oxazine-2,5-dione.

Le même protocole expérimental est appliqué et permet d'obtenir le composé **28e** avec un rendement de 45% ; **P.F.** = 221-223°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 2.38(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 4.17(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 5.41(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.12(1H, s, HC=) ; 6.89-7.42(5H, m, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

**S.M.**(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (269, 18%) ; M<sup>+</sup>-H (268, 29%) ; M<sup>+</sup>-H-C<sub>2</sub>H<sub>2</sub> (242, 30%).

**Composé 28f** : 3-(4-hydroxyphenyl)-7-méthyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano-  
[3,4-e][1,3]oxazine-2,5-dione.

Dans les mêmes conditions expérimentales, nous obtenons le composé **28f** avec un rendement de 50% ; **P.F.** = 245-247°C.

**RMN H<sup>1</sup>** (DMSO d<sub>6</sub> ; 200MHz) : 2.34(3H, s, CH<sub>3</sub> en 7) ; 4.12(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 4.61(1H, s, OH) ; 5.33(1H, d, J=21Hz, H<sub>2</sub>C=) ; 6.01(1H, s, HC=) ; 7.01-7.36(4H, m, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>).

**S.M.**(E.I., 70eV) :  $M^{+}$  (285, 13%) ;  $M^{+}-H$  (284, 11%) ;  $M^{+}-C_2H_2$  (259, 4%) ;  $M^{+}-H-C_2H_2$  (284, 3%).

**Composé 28g** : 3-(4-methoxyphenyl)-7-methyl-4-méthylène-3,4-dihydro-2H,5H-pyrano-[3,4-e][1,3]oxazine-2,5-dione.

Le même protocole expérimental permet d'obtenir le dérivé **28g** avec un rendement de 60% ; **P.F.** = 212-214°C.

**RMN  $H^1$**  (DMSO  $d_6$  ; 200MHz) : 2.32(3H, s,  $\underline{CH}_3$  en 7) ; 3.61(3H, s, O- $\underline{CH}_3$ ) ; 4.06(1H, d, J=21Hz,  $\underline{H}_2C=$ ) ; 5.29(1H, d, J=21Hz,  $\underline{H}_2C=$ ) ; 6.03(1H, s,  $\underline{HC}=\text{ )}$  ; 6.98-7.20(4H, m,  $C_6H_4$ ).

En nous basant, au départ, sur de simples considérations d'analogie structurale nous avons réalisé des synthèses permettant l'accès à des systèmes fonctionnels très connus pour leur réactivité remarquable.

Pour cela nous avons étudié l'action de divers réactifs binucléophiles (diamines) sur des lactones (dihydropyrone, acide tétronique et acide déhydroacétique) et sur la maléimide.

Les résultats majeurs en terme de réactivité sont les suivants :

1/- Avec les aldéhydes aliphatiques ou aromatiques, ces énamines passent, par un intermédiaire immonium selon un schéma réactionnel qui s'apparente à la réaction de Mannich. L'attaque de la double liaison C=C de la lactone sur l'immonium permet ensuite une hétérocyclisation en benzimidazépines.

2/- Avec les N,N-diméthylalkylamide diméthylacétal qui présentent la fonction aldéhyde masquée, l'intermédiaire immonium formé donne lieu à un atome de carbone beaucoup moins électrophile en raison de la présence sur ce carbone du diméthylamino ; ce qui favorise l'attaque nucléophile du deuxième azote de la structure conduisant ainsi à des structures benzimidazoles substituées.

3/- l'action du triphosgène, dans des conditions simples, sur les énamines donnent des benzimidazolones. Cette dernière réaction nous permet de conclure que l'effet de l'encombrement stérique oriente bien la cyclisation vers les benzimidazoles et benzimidazolones.

Nous avons décrit une voie d'accès simple à des structures de type quinoxalinones et pipérazinones fonctionnalisées à partir de diamines aromatiques et aliphatiques et de maléimides diversement substituées. Nous avons clairement montré que la première attaque nucléophile des amines se fait sur le carbone éthylénique du cycle maléimide et non sur le carbone du carbonyle.

Nous soulignons d'une part la relative simplicité de la voie de synthèse ainsi proposée, qui pourrait devenir essentielle dans le cadre d'un développement industriel éventuel et d'autre part la flexibilité de cette voie qui, selon la nature des amines conduisent à différentes familles de produits originaux et fonctionnalisés.

L'étude des 4-hydroxy-6-méthyl-3-(alkylethanimidoyl)-2H-2-pyranone en présence du triphosgène nous a permis de caractériser et d'isoler des dérivés stables et dans de bons rendements, de structure pyranoxazinone.

Tout au long de ce travail, nous avons gardé présente à l'esprit l'idée d'un développement possible de certains de ces produits en vue d'applications industrielles. C'est pour cela que nous avons privilégié la recherche de conditions expérimentales nous permettant d'isoler des produits par précipitation hors du milieu réactionnel, voie qui permet en outre d'obtenir des rendements intéressants par déplacement classique d'équilibre en conditions hétérogènes. Si dans le futur un ou plusieurs des produits de nos séries devaient donner lieu à un développement, nous pensons avoir défini des conditions nous situant au plus près de la faisabilité industrielle.

Il reste auparavant à déterminer l'intérêt de ces produits en terme d'applications biologiques. Ce travail ne peut se faire au coup par coup puisqu'il n'a de nos jours de sens que selon les méthodes de criblage à haut débit : un grand nombre de produits est testé quasi-simultanément selon des techniques automatisées sur un certain nombre de cibles biologiques.

Dans l'immédiat le travail que nous présentons établit des approches originales de synthèse en série benzimidazoles, benzimidazolones, quinoxalinones, pipérazinones et

oxazinones, les structures ont été caractérisées par diverses méthodes spectroscopiques et leurs obtention rationalisée sur la base de considérations mécanistiques appropriées.

Les analogues structuraux de tous les dérivés synthétisés dans le cadre de ce travail sont doués d'activité biologique.

Nous avons soumis plusieurs échantillons à des tests biologiques spécifiques afin de déterminer leur activité.