

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE

HOUARI BOUMEDIENE (USTHB) ALGER



FACULTE DE CHIMIE

**THESE**

**Présentée à l'USTHB pour l'obtention du diplôme de Doctorat D'Etat**

**EN: CHIMIE**

**Spécialité : Chimie Organique Appliquée**

**Par :**

*S. BOUZROURA - AICHOUCHE*

**Sujet:**

**Synthèses régiospécifiques de quelques séries hétérocycliques fonctionnels de structures 2-thioxo- imidazolidinone, imino thiazolidinone et triazole.**

**Soutenue publiquement le 17/ 12 / 2007, devant le jury composé de :**

<b>Mr Hacène MEGHEZZI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Président
<b>Mme Bellara KOLLI</b>	Professeur à l'U.S.T.H.B	Directeur de thèse
<b>Mme Louisa ZOUIOUECHE</b>	Professeur à l'UNIVERSITE B.M Annaba	Examinatrice
<b>Mr Salih HACINI</b>	Professeur à l'UNIVERSITE d'Oran, ESSENIA	Examineur
<b>Mr Khaled HAMMOUDI</b>	Professeur à l'UNIVERSITE de Boumerdès	Examineur
<b>Mme Yamina AKACEM</b>	Maitre de Conférences à l'U.S.T.H.B	Examinatrice
<b>Mme Leila BADACHE</b>	Maitre de Conférences à l'U.S.T.H.B	Examinatrice

# **SOMMAIRE**

## SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
<b>CHAPITRE I</b> ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE ET DES MALONONITRILES SUR LES MALEIMIDES : ACCES A DE NOUVEAUX INTERMEDIAIRES REACTIONNELS.	
I.A. INTRODUCTION	3
I.B. ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE SUR LES DERIVES DE LA MALEIMIDE	9
I.B.1. Caractérisation spectroscopique des dérivés <u>3</u>	10
- RMN <sup>1</sup> H	10
-RMN <sup>13</sup> C	11
- Spectrométrie de masse	12
I.B.2. Etude théorique	13
I.B.3. Réaction de la maléimide avec les dérivés du malononitrile	15
I.B.3.1. Analyse spectroscopique RMN <sup>1</sup> H	17
I.B.3.2. Analyse spectroscopique RMN <sup>13</sup> C	18
I.B.3.3. Analyse en spectrométrie de masse	19
I.B.3.4. Mécanisme Réactionnel	20
I.C. CONCLUSION	22
Partie expérimentale	23
BIBLIOGRAPHIE	28
<b>CHAPITRE II</b> SYNTHÈSE REGIOSPECIFIQUE DE LA STRUCTURE 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONE	
II. A. INTRODUCTION	31
II.B. MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONES	32
II. C. SYNTHÈSE DES DERIVES 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONES	36
II.C.1. Mécanisme réactionnel	37
II.C.2 Analyse élémentaire	38
II.C.3. Résultats de l'analyse IR	39
II.C.4. Résonance magnétique du carbone	40
II.C.5. Résonance magnétique RMN <sup>1</sup> H	42
II.C.6. Spectrométrie de masse	43
II.C.7. Etude radiocristallographique	45
II.C. 8. Apport théorique	46
II. D. ALKYLATION DE LA STRUCTURE 2-THIOXOIMIDAZOLIDINE-4-ONE	49
II.D.1. Action de l'iodure de méthyle sur le dérivé <u>14f</u>	51
II.D.2. Résonance magnétique RMN <sup>1</sup> H	51
II.D.3. Résonance magnétique RMN <sup>13</sup> C	52
II.E. CONCLUSION	52
Partie expérimentale	54
BIBLIOGRAPHIE	59

### CHAPITRE III ACTION DE LA THIOSEMICARBAZIDE SUR LES MALEIMIDES : ACCES A DE NOUVELLES STRUCTURES THIAZOLIDINE-4-ONES

III.A. INTRODUCTION	61
III.B. ETUDE DE L'ACTION DE LA 4- PHENYL THIOSEMICARBAZIDE SUR LES MALEIMIDES	65
III.B.1. Action de la 4- phényl thiosemicarbazide sur la maléimide substituée	65
III.B.1.1. Mécanisme réactionnel	65
III.B.1.2. RMN du proton	67
III.B.1.3. RMN du carbone 13	68
III.B.1.4. Spectrométrie de masse	68
III.B.2. Action de la thiosemicarbazide sur la maleimide	69
III.B.2.1. RMN du proton	70
III.B.2.2. RMN du carbone 13	72
III.B.2.3. Infrarouge	72
III.B.2.3. Spectrométrie de masse	72
III.B.3. Action de la semicarbazide sur la maleimide substituée	74
III.B.3.1. RMN du proton	74
III.B.3.2. RMN du carbone 13	75
III.B.3.3. Spectrométrie de masse	76
III.C. CONCLUSION	76
Partie expérimentale	77
BIBLIOGRAPHIE	80

### CHAPITRE IV SYNTHÈSE ET ALKYLATION REGIOSPECIFIQUE DES DERIVES ENAMINONES.

IV.A. INTRODUCTION	81
IV.B. ACTION DES THIOSEMICARBAZIDES SUR LA 4-HYDROXY, 6-METHYL, 5-6-DIHYDROPYRAN -2-ONE	82
IV.B.1 R.M.N. du proton	82
IV.B.2. R.M.N. du carbone 13	84
IV.B.3. Spectrométrie de masse	84
IV.B.4. Mécanisme réactionnel	86
IV.C. ACTION DE LA THIOSEMICARBAZIDE SUR L'ACIDE TETRONIQUE	87
IV.C.1. R.M.N. du proton	87
IV.C.2. R.M.N. du carbone 13	88
IV.C.3. Spectroscopie de masse	88
IV.D. ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE SUR L'ACIDE TETRONIQUE	89
-RMN <sup>1</sup> H	90
-RMN <sup>13</sup> C	90
IV.E. ALKYLATIONS DES DERIVES <b>40</b> ET <b>41</b>	90
IV.E.1.Action de l'iodure de méthyle sur les dérivés <b>40</b> et <b>41</b>	91
IV.E.1.1. Mécanisme réactionnel et discussion	92

IV.E.1.2. Spectrométrie de masse	94
IV.F. APPORT THEORIQUE	95
IV.G. CONCLUSION	97
Partie expérimentale	99
BIBLIOGRAPHIE	104

**CHAPITRE V ACTION DU 2-BROMO PROPIONATE D'ETHYLE, LE BENZYLE 2-BROMOACETATE ET L'ANHYDRIDE ACETIQUE SUR LES DERIVES ENAMINONES : ACCES A DE NOUVELLES STRUCTURES THIAZOLIDINE-4-ONES ET TRIAZOLES.**

V.A. INTRODUCTION	105
V.B. MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE	105
V.C. ACTION DES 2-BROMO ESTER SUR LES DERIVES <b>40</b> ET <b>41</b>	109
V.C.1. Résultats de l'analyse IR	110
V.C.2. Résonance magnétique RMN <sup>1</sup> H	111
V.C.3. Résonance magnétique nucléaire du RMN <sup>13</sup> C	112
V.C.4. Spectrométrie de masse	113
V.C.5. Mécanisme réactionnel et discussion	114
V.D. ACYLATION DU DERIVE <b>40a</b> : ACCES A DE NOUVELLES STRUCTURES TRIAZOLES	115
V.D.1 Mécanisme réactionnel et Discussion	115
V.D.2. Analyse spectroscopique	116
V.D.2.1. Infrarouge	116
V.D.2.2 RMN <sup>1</sup> H	116
V.D.2.3. RMN <sup>13</sup> C	117
V.D.2.3. Spectrométrie de masse	117
V.E. CONCLUSION	118
Partie expérimentale	119
BIBLIOGRAPHIE	124
CONCLUSION GENERALE	125
	126

## Liste des abréviations

TBAF: Fluorure de tetrabutylammonium.

NBS: N- Bromo succinimide.

AIBN : Azobisisobutyronitrile.

DDQ : Dichloro- Dicyanoquinone.

NPAMLMe : N-méthyl-3,4-bis (4-(1-naphthyl) phénylamino)phényl maléimide.

DEAD : Diéthyle acétylène dicarboxylate.

DMAD : Diméthyle acétylène dicarboxylate.

TEA : Triéthylamine.

HOMO: Haute orbitale moléculaire occupée.

LUMO : Basse orbitale moléculaire vacante.

MW : Micro-ondes

# ***INTRODUCTION GENERALE***

Les composés hétérocycliques biologiquement actifs occupent aujourd'hui une place prépondérante dans l'industrie et en particulier celle des médicaments, puisqu'ils sont à la base de nombreux principes actifs utilisés en pharmacie. L'origine de ces molécules peut être naturelle, semi synthétique ou totalement synthétique.

Parmi les molécules de source naturelle, on distingue celles d'origine végétale qui comportent le motif lactonique. Ces composés se retrouvent dans différentes sortes de plantes.

Les lactones simples telles que la dihydropyrone et l'acide tétronique sont des molécules employées comme précurseurs dans la synthèse des composés biologiquement intéressants. Par ailleurs, la maléimide est un hétérocycle oxygéné et azoté à cinq chaînons. Il est reconnu pour être un substrat à de nombreuses synthèses hétérocycliques. De par son profil multi appliqué, cette molécule occupe une place privilégiée en synthèse organique et en pharmacologie. Ses dérivés sont particulièrement utilisés comme inhibiteurs de la protéine kinase, et sont des anticancéreux, et des anti-HIV [1-2].

La grande diversité des activités biologiques d'une part, et la grande variété structurale d'autre part, font de l'acide tétronique, de la dihydropyrone et de la maléimide des molécules très étudiées en synthèse organique.

Notre laboratoire s'est investi depuis plusieurs années dans la synthèse des composés hétérocycliques employant la dihydropyrone, l'acide tétronique et la maléimide comme matière première. Leur emploi en présence des réactifs variés, et dans des conditions opératoires différentes, a permis d'isoler une grande variété de composés hétérocycliques biologiquement actifs tels que les benzodiazépines, benzimidazoles, quinoxalinones, 2-thioxo-imidazolidine-4-ones [3-6]. Dans la continuité de ces travaux, il nous a semblé intéressant d'utiliser les mêmes précurseurs en présence des réactifs multi fonctionnels azotés, oxygénés et soufrés dans le but d'obtenir de nouveaux composés hétérocycliques.

Dans le présent travail, nous développerons la synthèse de nouvelles séries hétérocycliques de type : Ethyl 2-(2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)hydrazinecarboxylate, bis (2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)malononitrile , 2-thioxo imidazolidine-4-one, énamionones, méthyl N'-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazonothiocarbamate, 4-{2-[amino(méthylthio)methyl] hydrazino} furan-2(5H)-one et 4-iminothiazolidinone, dont les analogues structuraux sont doués d'activité biologique remarquable.

Le premier chapitre comporte une mise au point bibliographique relative aux réactions d'addition nucléophile sur les dérivés de la maléimide ainsi que leurs applications dans le domaine biologique. Nous présenterons, ensuite, l'action de l'hydrazine carboxylate et des malononitriles sur les dérivés de la maléimide. Ces différentes réactions nous ont permis d'accéder à des produits d'addition qui nous ont servi d'intermédiaires réactionnels pour la suite de notre travail.

Une étude théorique, au moyen de la méthode PM3 et DFT/B3LYP, réalisée par l'équipe de Y. Akacem, a permis d'expliquer et d'étayer nos résultats quant à la réactivité de la maléimide vis-à-vis de l'hydrazine carboxylate [7].

Le deuxième chapitre sera consacré à la réaction de cyclisation des intermédiaires précédemment obtenus, en présence des dérivés de l'isothiocyanate. Nous avons proposé un mécanisme réactionnel en accord avec la régiospécificité de la réaction de cyclisation. Les calculs théoriques [7] ont pu expliquer et valider l'obtention de la structure 2-thioxo imidazolidine-4-one. Cette dernière a pu être, aussi, confirmée par une étude cristallographique [6].

Dans le troisième chapitre nous décrivons une nouvelle voie d'accès aux structures thiadiazolidine-4-ones par réaction de la maléimide sur des dérivés de la thiosemicarbazide. Les éléments structuraux observés nous ont permis de caractériser et d'élucider la structure. Le mécanisme réactionnel proposé a été abordé en détail.

La fonctionnalisation des systèmes énaminones sera traitée dans le chapitre quatre. Ces dérivés ont été synthétisés dans le but d'être utilisés comme synthons de base. Des réactions de méthylation et d'acylation sur ces composés ont été étudiées afin de déterminer le site nucléophile privilégié de ces molécules. La régiospécificité de ces dernières réactions a été confirmée par l'évaluation qualitative des indices locaux de réactivité, déterminés théoriquement [8].

Quand au dernier chapitre, la synthèse de nouvelles structures 4-imino-thiazolidinones a été décrite au départ des énaminones et des dérivés du 2-bromo-esters. Ce travail trouve son originalité dans l'association, dans la même molécule, d'une lactone (la dihydropyrone ou l'acide tétronique) avec le cycle 4-imino-thiazolidinone. Ces deux motifs pourraient induire de nouvelles propriétés aussi bien chimiques que biologiques. L'ensemble des résultats obtenus de même que les perspectives, fera l'objet d'une conclusion générale.

## REFERENCES:

- [1]- D. Curman, B. Cinel, D.E. Williams, N. Rundle, W.D. Block, A. A. Goodarzi, J. R. Hutchins, P. R. Clarke, *J. Biol. Chem.*, 276, **2001**, 17914-17919.
- [2]- Y. Wang, J. Li, R. N. Booher, A. Kraker, T. Lawrence, W. R. Leopold, Y. Sun, *Cancer Res.*, 61, **2001**, 8211-8217.
- [3]-B. Nedjar. Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, *Synthetic .Commun.*, 20, **1990**, 1579.
- [4]- M. Fodili, M. Amari, B. Nedjar. Kolli, A. Robert, M. Baudy-Floch, P. Legrel, *Synthesis.*, 5, **1999**, 811.
- [5]- L. Hammal, M. Fodili, M. Amari, N. Khier, B. Nedjar. Kolli, C. Andre, P. Hoffmann, J. Perie, *Heterocycles.*, 63, 6, **2004**, 1409-1416.
- [6]- S. Bouzroua, L. Hammal, B. N. Kolli, F. Balegroune, M. Hamadène, S. Poulain, *Synthetic. Commun.*, 38, **2008**, 448-455.
- [7] – K. Zaouia, Thèse de magistère, Alger, **2006**.
- [8]- S. Bouzroua, K. Zaouia, Y. Akacem, Y. Bentarzi, R. Kaoua, L. Hammal, B. Nedjar. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, 17, 2, **2007**, 173- 183

# Chapitre I

***ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE ET DES  
MALONONITRILES SUR LES MALEIMIDES :  
ACCES A DE NOUVEAUX INTERMEDIAIRES  
REACTIONNELS.***

## I.A. INTRODUCTION.

La maléimide est un hétérocycle insaturé à cinq chaînons. Elle se caractérise par la présence d'un atome d'azote et de deux groupements carbonyles. Elle s'obtient industriellement par oxydation du pyrrole au moyen de l'acide chromique [1].

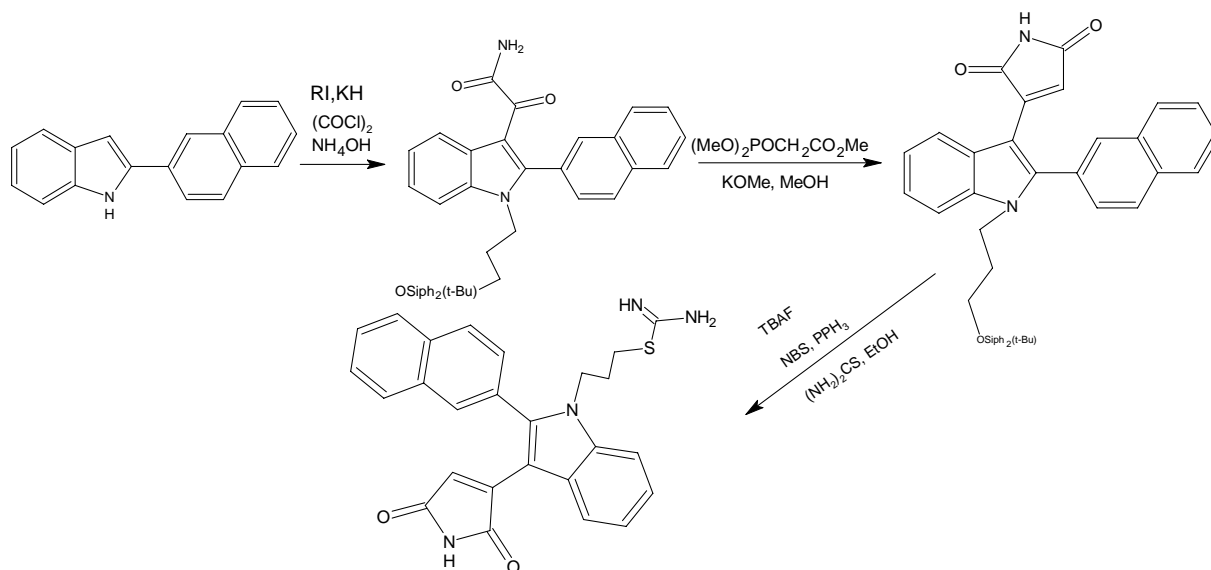
En synthèse organique, la maléimide est à la base de nombreuses applications chimiques. Les réactions décrites dans la littérature conduisent dans leur majorité à des produits d'addition ou de substitution sur la double liaison C=C par le biais de réactions photochimiques, de condensation ou de cycloaddition.

La quasi-totalité des dérivés isolés sont issus de la fonctionnalisation de la double liaison éthylénique, qui permet l'accès par voies chimiques variées à des composés organiques biologiquement actifs. L'intérêt pratique de ces dérivés résulte de leur emploi.

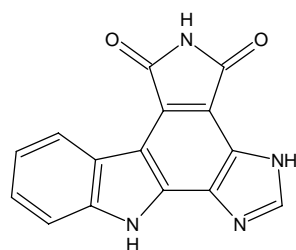
Les dérivés de la maléimide possèdent d'importantes propriétés biologiques [2]. Ainsi, il a été constaté que le N-m-Chlorophényl maléimide et le N-o-chlorophényl maléimide pouvaient être employés comme agents bactéricides [3].

Elle se retrouve, par ailleurs, comme motif dans la constitution du stéroïde synthétique, le Dexaméthasone [4] et dans la pro drogue Avicine [5], qui est un antimétabolite de la glutamine [6].

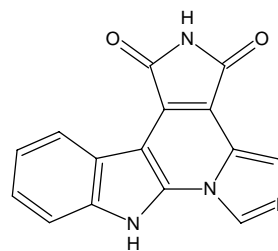
La présence de la maléimide en position  $\beta$  du noyau indolique induit, pour ce dernier dérivé, des propriétés sédatives, anti-spasmodiques et vasodilatatrices [7], et aboutit à une nouvelle classe d'inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC) possédant une activité anticancéreuse *in vivo* et *in vitro* [8].



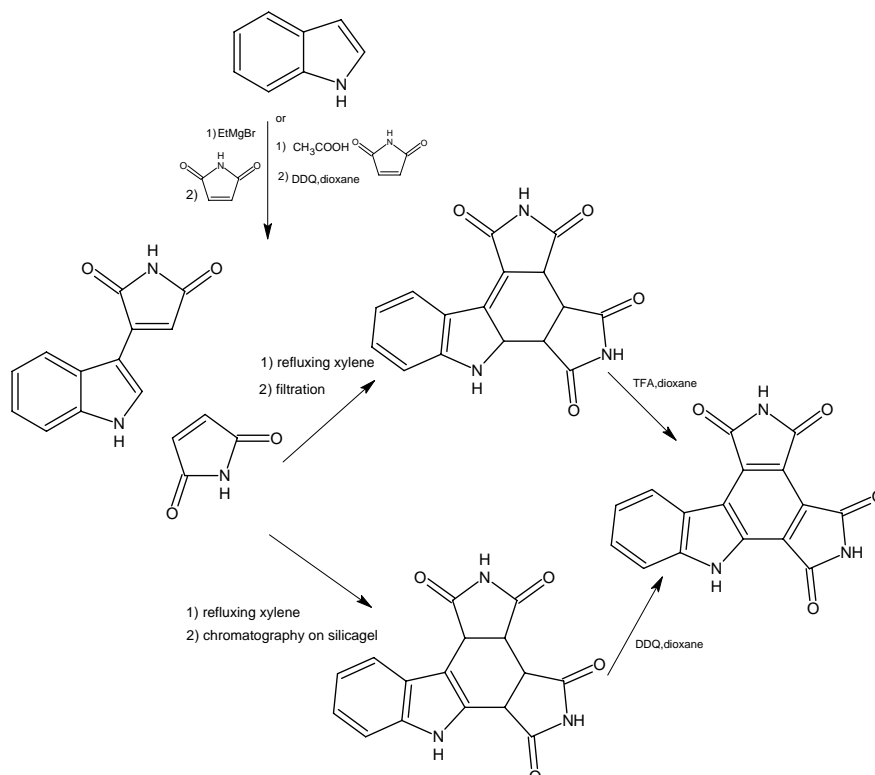
La faible inhibition des cellules cancéreuses par la granulatinimide et l'iso granulatinimide [9-10], constituées de trois noyaux condensés, de l'indole, de l'imidazole et de la maléimide, a encouragé et orienté récemment des recherches qui ont abouti à la substitution du noyau imidazole par un deuxième noyau maléimide. Cette réaction est rendue possible grâce à la réactivité de la double liaison C=C de la maléimide. Ce dernier motif confère aux composés ainsi obtenus une activité accrue par rapport à la granulatinimide et à l'iso granulatinimide [11].



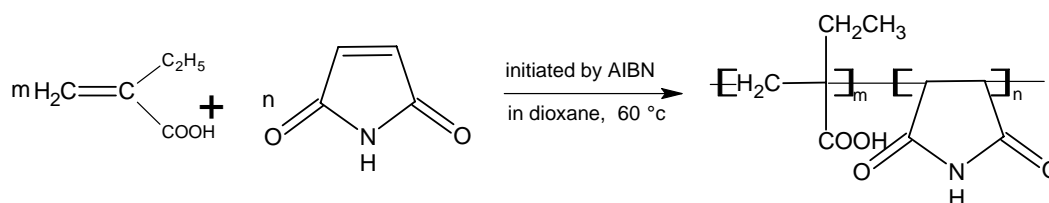
granulatinimide



isogranulatinimide



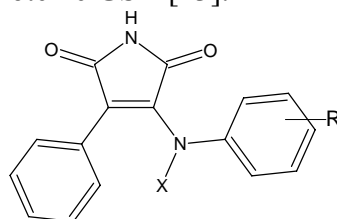
Sur le plan industriel, une synthèse récente de polymères, réalisée à partir de la maléimide et l'acide 2-acrylique, a permis de montrer que la polymérisation s'est opérée au moyen de la double liaison C=C de la maléimide [12].



Ce copolymère a révélé une basse toxicité et un effet curatif sur le carcinome des poumons [12].

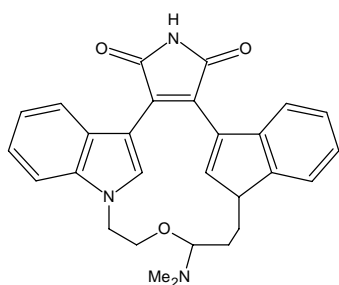
Les recherches menées par Fujita-Ban / Hanschi [13] sur la 3-méthylanilino-4 phényl maléimide ont montré que certaines structures de la 3-méthylanilino-4 phényl maléimide mono substituée sur le phényle par un chlore ou un méthoxy ou groupement nitro, sont de bons

inhibiteurs de la protéine kinase GSK-3- $\alpha$ , une cible identifiée et utilisée dans le traitement du diabète [14-15], l'Alzheimer [16-19], l'hémorragie cérébrale [20], le cancer [21] et la malaria [22]. Par contre le cycle aromatique substitué par le groupement hydroxy en position 4 ne présente aucune inhibition de la protéine GSK [23].

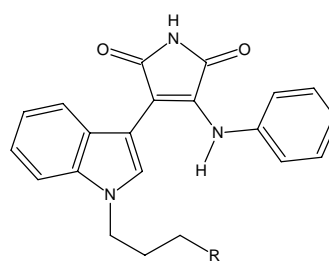


3-anilino-4-phénylmaléimide

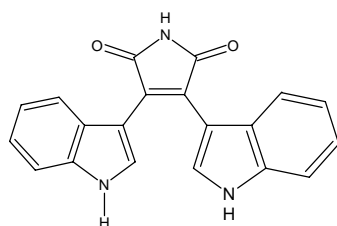
Le Ruboxistaurin, dérivé de la maléimide, est un bon inhibiteur sélectif de la protéine PKC $\beta$ 1 et PKC $\beta$ 2, et atténue les effets de complications du diabète, en opérant à des concentrations IC<sub>50</sub> 4.7 et 5.9, respectivement. Récemment, N. Zhang et ses collaborateurs [24] ont rapporté une nouvelle série de l'indolyldiazolyl maléimide (**A**) capable d'inhiber une nouvelle classe de la protéine kinase in vivo et présente des effets curatifs du diabète sur les animaux. Le dérivé le plus efficace est le R (g) : non seulement il présente une grande inhibition in vivo sur la PKC $\beta$  mais aussi sur le flux sanguin dans la rétine par voie orale sur le rat quand on opère à des concentrations I C<sub>50</sub> [25-26].



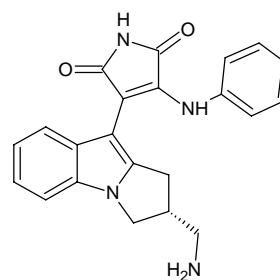
Ruboxistaurin



**A**, R= NMe<sub>2</sub> et OH

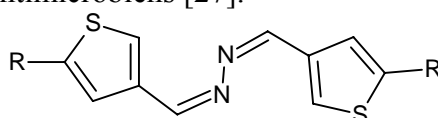


Ro 31-6233(1)



R (g)

Les N-aryl maléimides réagissent avec le thénaldéhyde azine pour aboutir à des produits pouvant servir comme agents antimicrobiens [27].



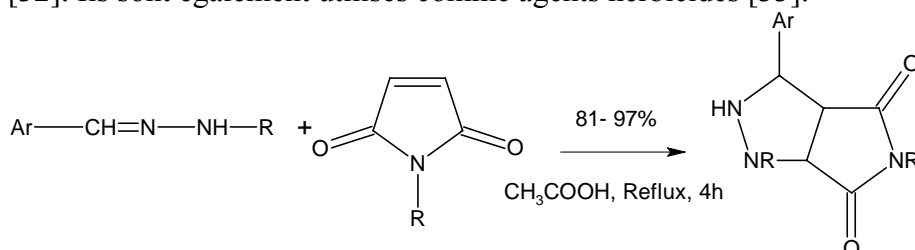
Thénaldéhyde azine

A partir de ces applications, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de la maléimide par la réaction d'addition nucléophile sur la double liaison en C<sub>3</sub> ou C<sub>4</sub> et les fonctions carbonyles.

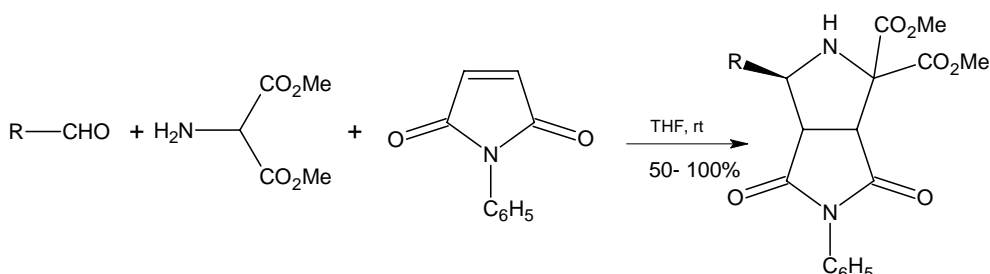
L'étude bibliographique sur la réactivité de la maléimide, nous a permis de distinguer plusieurs types de réactions sur la double liaison:

### Réactions de cycloaddition:

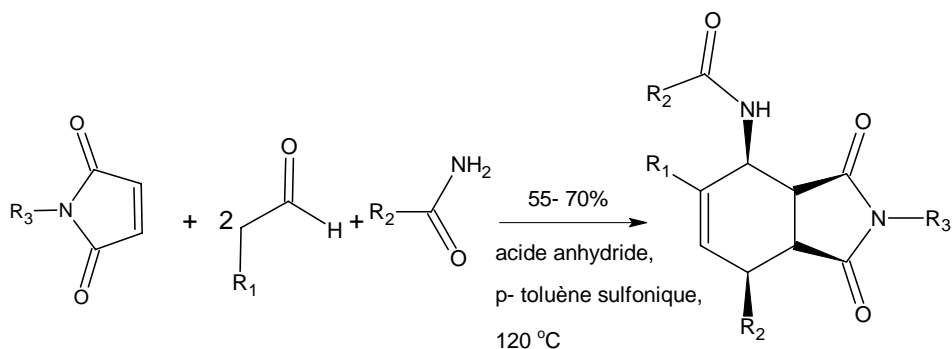
La réaction de la N-aryl maléimide en présence de N-[2-thiazoline-4one-2-yl] aryl hydrazone a permis d'isoler les composés de structures pyrazoles [28]. Ces derniers présentent des activités biologiques intéressantes [29] telles que: antipyrétiques [30], anticancéreux [31] et hypnotiques [32]. Ils sont également utilisés comme agents herbicides [33].



L'action du mélange, aldéhyde, amine et phényl maléimide dans le THF aboutit, en une seule étape, à la formation de la structure pyrrolidine (one pot réaction) [34].

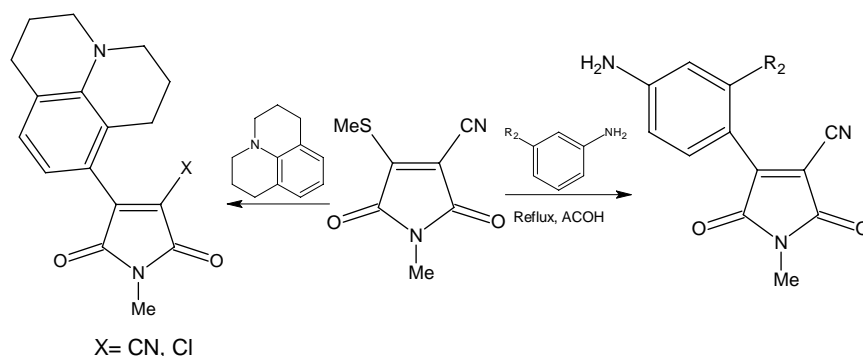


Dans une synthèse énantiosélective, la combinaison de l'aldéhyde, la phénylacétamide et la maléimide substituée aboutit de façon régiosélective aux dérivés de N-phényl-acétamidocyclohexène avec un bon rendement [35].



### Réaction de substitution nucléophile:

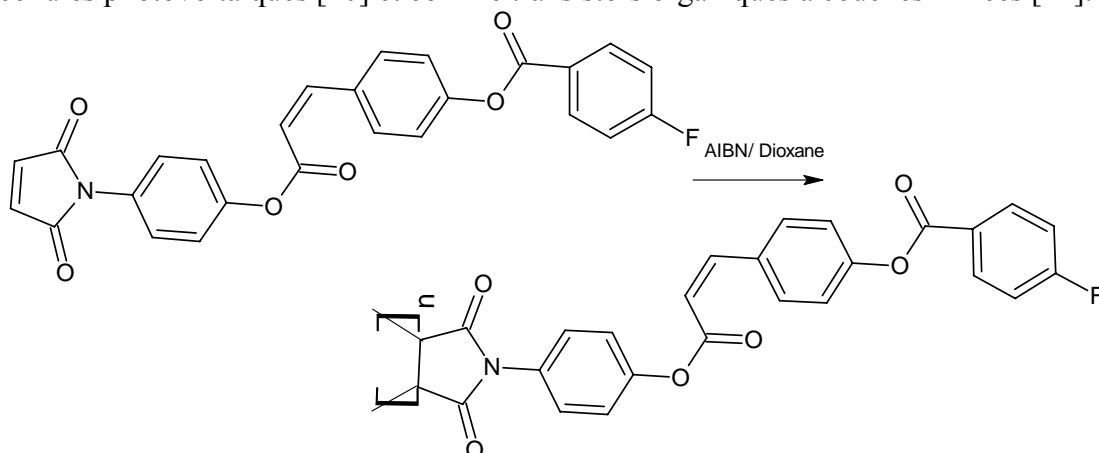
Nous avons relevé des réactions de substitution nucléophile sur les dérivés de la maléimide substituée en position 3 par le chlore ou la fonction nitrile [36-37].



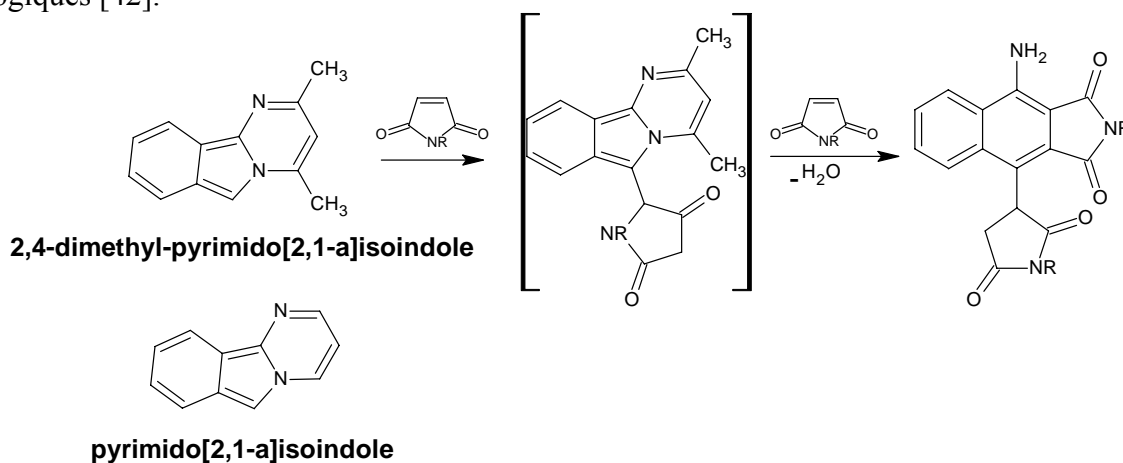
### Réaction d'addition nucléophile:

La double liaison peut subir aussi des réactions d'addition conduisant à différents produits d'intérêt pratique.

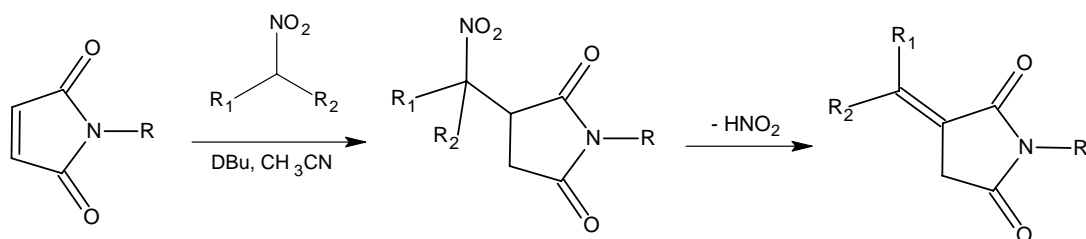
La structure maléimide peut donner dans certaines conditions, des réactions de dimérisation sur la liaison C=C selon l'addition de Mickaël. Cette réaction trouve son application dans l'industrie des polymères. Les dérivés, à l'exemple du (NPAMLMe) N-méthyl-3,4-bis (4-(1-naphthyl) phénylamino)phényl maléimide [38], sont employés en tant que diodes émettrices [39], comme cellules photovoltaïques [40] et comme transistors organiques à couches minces [41].



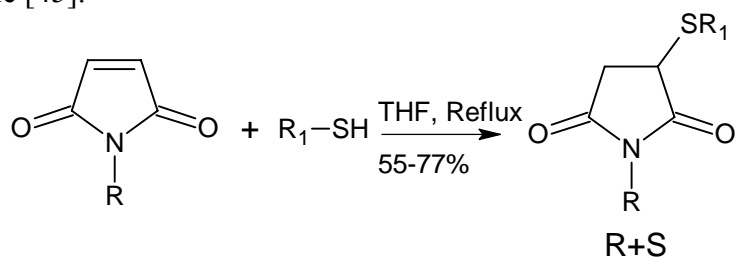
A l'opposé des résultats obtenus lors de la réaction des maléimides avec le pyrido[2,1-a]isoindole et les isoindoles 1,2- bis substituée, la réaction entre le 2,4 diméthyl pyrimido [2,1] isoindole et les maléimides conduit à la formation de nouveaux produits, utilisés comme sondes biologiques [42].



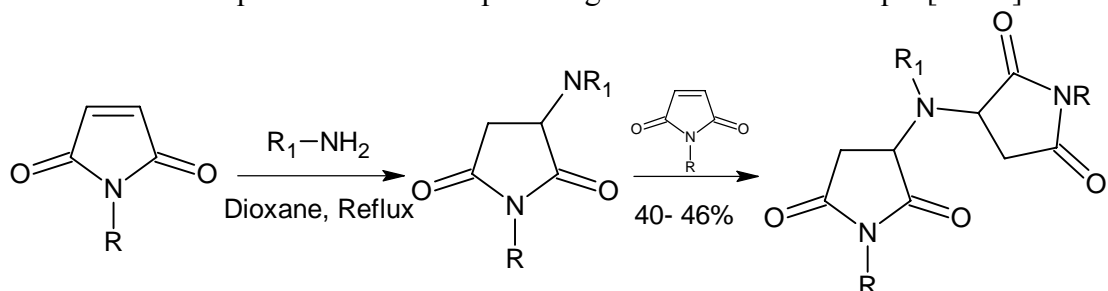
Par action des nitro alcanes, la maléimide conduit à des succinimides connus pour leur effet dans le traitement de certaines formes d'épilepsie [43-44].



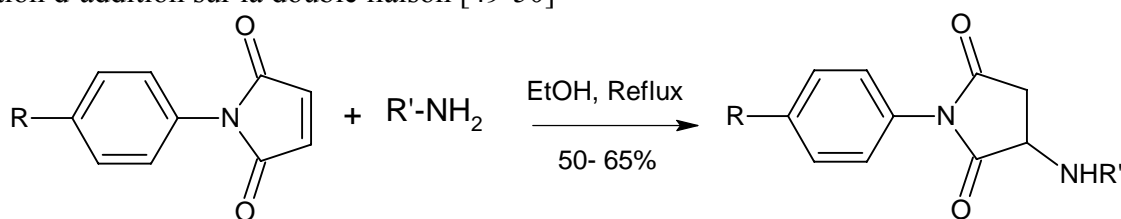
L'action des thiols sur la double liaison de la maléimide en C<sub>3</sub> donne des produits utilisés en pharmacothérapie [45].



D'autres auteurs ont réalisé une double action des amines sur la maléimide pour synthétiser des résines qui se caractérisent par une grande stabilité thermique [46-48].

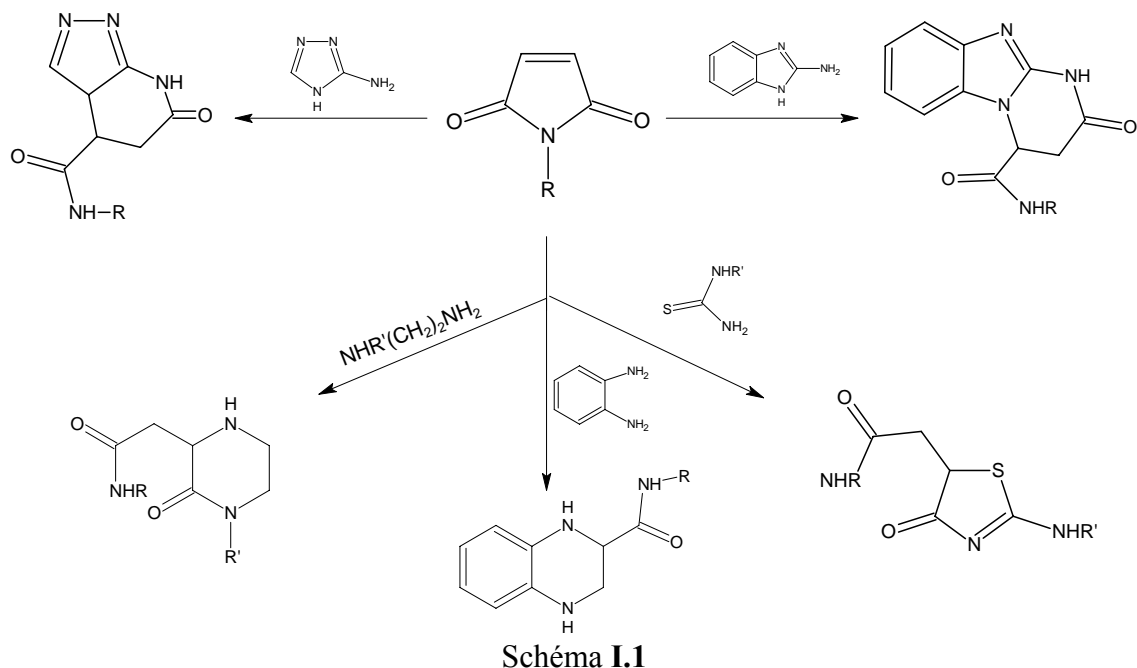


Nous notons aussi que l'action des amines primaires aboutit également à une simple réaction d'addition sur la double liaison [49-50]



Cette étude bibliographique, nous a permis de centrer l'intérêt porté aux dérivés de la maléimide, composé de départ à de nombreuses synthèses dans notre laboratoire. Aussi, nous avons choisi la maléimide comme précurseur dans notre travail, afin de lui appliquer d'autres réactifs permettant l'accès à de nouveaux hétérocycles.

Ce composé est, comme nous venons de le décrire, très réactif vis à vis des nucléophiles et présente la même affinité pour les binucléophiles. L'action de ces derniers tels que les diamines aromatiques, aliphatiques, 2-amino benzimidazole, 2-aminothiazole et la thiourée sur les dérivés de la maléimide conduit en une seule étape à des structures de type: quinoxalinone, pipérazinone, tétrahydropyrimidine, dihydroimidazole et thiazolone [51-52]. Nous illustrons l'ensemble de ces réactions dans le schéma I.1.



Partant de cette approche, nous avons choisi l'hydrazine substituée comme binucléophile dans le but d'obtenir de nouveaux intermédiaires fonctionnels qui serviront comme synthons de base dans la suite de notre travail.

### I.B. ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE D'ETHYLE SUR LES DERIVES DE LA MALEIMIDE.

Nous avons montré précédemment, que d'un point de vue réactivité, la structure maléimide possède de grandes potentialités, en particulier la réactivité de la double liaison en position 3 qui constitue a priori un excellent site électrophile.

L'action des amines primaires sur la liaison C=C aboutit à des produits d'addition dans des conditions simples. Cette stratégie de synthèse [49-50] a permis d'accéder à de nouveaux composés hétérocycliques.

Dans la même idée, nous avons employé l'hydrazine substituée, comme nucléophile, dans le but d'obtenir de nouveaux dérivés fonctionnels.

L'action de l'hydrazine carboxylate d'éthyle **2** dans l'éthanol sur le composé **1** a permis d'isoler à différents temps de reflux un seul produit **3** qui se trouve théoriquement sous forme d'un mélange racémique.

Sachant que la structure maléimide présente deux sites électrophiles, la fonction carbonyle et la double liaison C=C, nous avons envisagé deux possibilités d'attaques 1 et 2 selon le schéma I.2. Afin de déterminer la structure du produit obtenu, nous avons soumis le produit à l'analyse spectroscopique en RMN<sup>1</sup>H.

Les résultats obtenus confirment la disparition des protons éthyléniques à 5-6 ppm, et l'apparition de deux types de protons CH vers 4.1 ppm et CH<sub>2</sub> à environ 2.3 ppm. Ces résultats sont en accord avec la structure **3** et excluent la structure **4** [33].

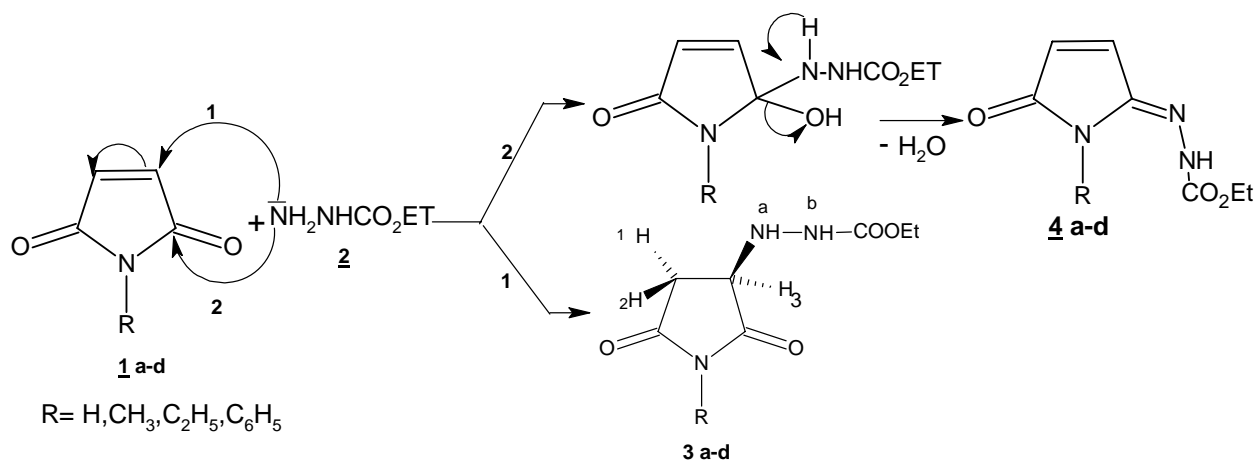


Schéma I.2. Mécanisme de l'obtention des dérivés **3a-d**

Les données physiques des composés **3** ainsi que leur analyse centésimale sont reportées dans le tableau I.1

Tableau I.1 : Données physiques et analyse centésimale des dérivés **3a-d**.

Composés	R	Temps(h)	Rd %	P.F°C	Analyse centésimale
<b>3a</b>	H	5	95	/	Calculée: C, 41.79; H, 5.51; N, 20.89; O, 31.81. Trouvée: C, 41.40; H, 5.37; N, 20.65.
<b>3b</b>	CH <sub>3</sub>	3	70	80	Calculée: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53; O, 29.74. Trouvée: C, 44.55; H, 5.95; N, 19.20.
<b>3c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	5	81	75	Calculée: C, 47.16; H, 6.60; N, 18.33; O, 27.92. Trouvée: C, 47.01; H, 6.30; N, 18.00.
<b>3d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2	84	165	Calculée: C, 56.31; H, 5.45; N, 15.15; O, 23.08. Trouvée: C, 56.17; H, 5.25; N, 15.00.

Ces résultats montrent clairement la pureté des produits obtenus.

### I.B.1. Caractérisation spectroscopique des dérivés **3**.

En RMN <sup>1</sup>H, les déplacements chimiques tirés des spectres sont donnés dans le tableau II.2, montrent l'homogénéité structurale de toute la série, étant donné qu'ils présentent le même squelette de base. Ce dernier est caractérisé par un ensemble de signaux communs à tous les spectres. Ces derniers sont différenciés simplement par la nature de R porté par l'azote. Nous observons particulièrement la présence du système ABX relatif aux protons H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> et H<sub>3</sub>. Les signaux des protons H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub> se traduisent par l'apparition d'un doublet dédoublé centré à 2.6 ppm. Les protons H<sub>3</sub> apparaissent également sous forme d'un doublet dédoublé à 4.10 ppm.

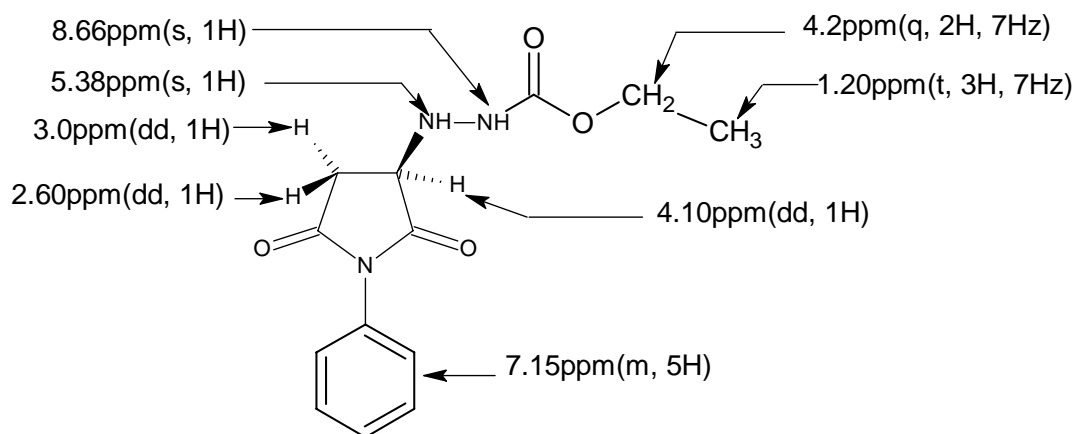
Le signal résonnant à 1.20 ppm d'intensité trois protons, sous forme d'un triplet, est dû aux protons du groupement méthyle de la fonction ester. Le pic du groupement méthylène d'intensité deux protons est centré à 4.20 ppm sous forme d'un quadruplet

Les déplacements chimiques des dérivés **3** sont consignés dans le tableau I.2

**Tableau I.2** : Les déplacements chimiques  $\delta$  (ppm) de RMN<sup>1</sup>H des dérivés **3**.

Composés	RMN <sup>1</sup> H, à 300 MHz, $\delta$ (ppm)
<b>3a</b>	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.19 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2.3 (dd, $J=18$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 2.8 (dd, $J=18$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 4.39 (q, $J=7$ Hz, 2H), 5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 10.5 (s, 1H).
<b>3b</b>	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 1.22 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2.6 (dd, $J=18$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 2.8 (dd, $J=18$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 2.95 (s, 3H), 4.10 (dd, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 4.15 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.4 (s, 1H), 6.65 (s, 1H).
<b>3c</b>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.02 (t, $J=7$ Hz, 3H), 1.15 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2.42 (dd, $J=18$ Hz, 4Hz, 1H), 2.84 (dd, $J=18$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.0 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.05 (q, $J=7$ Hz, 2H), 4.10 (dd, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).
<b>3d</b>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 1.20 (t, $J=7$ Hz, 3H), 2.6 (dd, $J=18$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 3.0 (dd, $J=18$ Hz, $J=8$ Hz, 1H), 4.10 (dd, $J=8$ Hz, $J=4$ Hz, 1H), 4.2 (q, $J=7$ Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 8.66 (s, 1H).

Nous reportons les déplacements chimiques du dérivé **3d**, dans le schéma I.3.



**Schéma I.3.** Déplacements chimiques de RMN<sup>1</sup>H du dérivé **3d**

EN RMN <sup>13</sup>C, nous avons utilisé la méthode d'Echo de spin J modulé afin de faciliter l'interprétation de nos spectres. Cette technique d'analyse nous permet de différencier les signaux des carbones primaires, secondaires, tertiaires et quaternaires.

Nous représentons, sur le schéma I.4, les éléments structuraux du composé **3b** à titre indicatif.

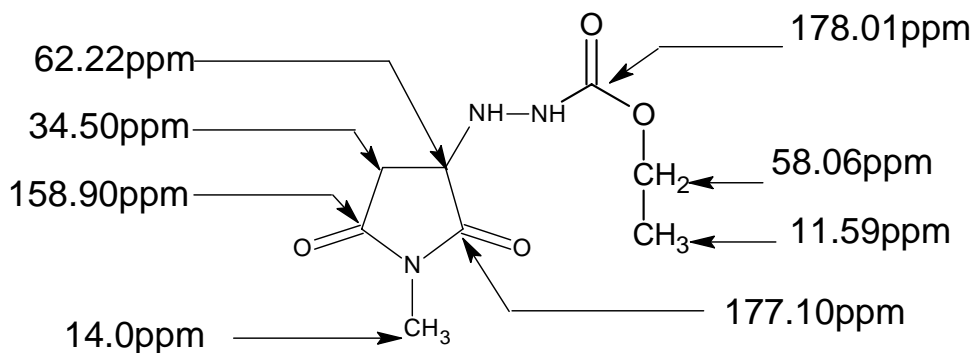


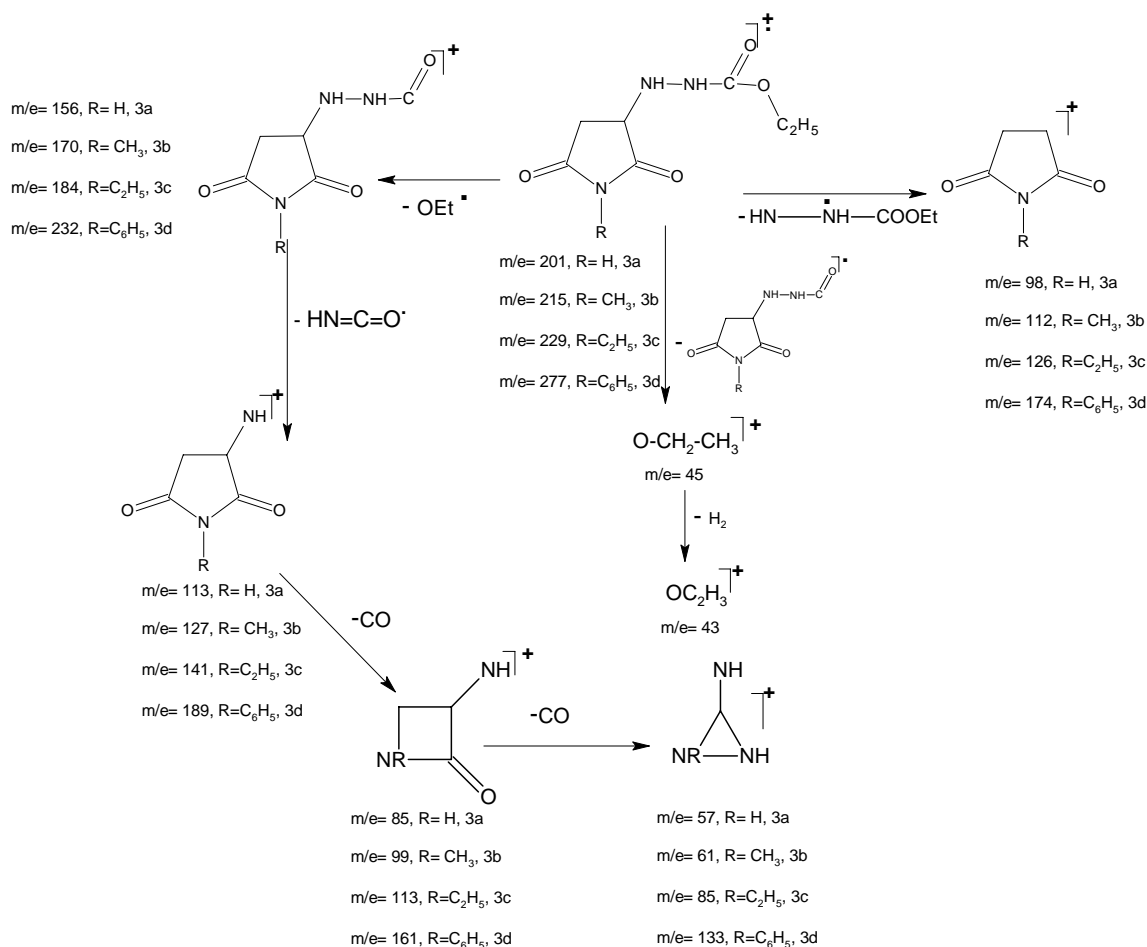
Schéma I.4 Déplacements chimiques de RMN<sup>13</sup>C du dérivé **3b**

Nous reportons dans le tableau I.3 les déplacements chimiques  $\delta$  (ppm) des différents carbones de la structure **3**.

Tableau I.3 : Déplacements chimiques de RMN<sup>13</sup>C des dérivés **3**.

Composés	RMN <sup>13</sup> C à 300 MHz, $\delta$ (ppm).
<b>3a</b>	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 14.81, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 34.99, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 59.51, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 62.24, <u>CH</u> ; 158.35, N- <u>C=O</u> ; 177.27, N- <u>C=O</u> ; 178.71, O- <u>C=O</u> .
<b>3b</b>	(CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 11.59, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 14.0, N <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 34.50, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 58.06, <u>CH</u> <sub>2</sub> , 62.22, <u>CH</u> ; 158.90, N- <u>C=O</u> ; 177.10, N- <u>C=O</u> ; 178.01, O- <u>C=O</u> .
<b>3c</b>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 13.54, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 15.40, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 33.59, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 34.78, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 57.84, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 60.91, <u>CH</u> ; 157.69, N- <u>C=O</u> ; 176.16, N- <u>C=O</u> ; 176.62, O- <u>C=O</u> .
<b>3d</b>	(DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 15.35, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 35.50, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 58.06, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 61.18, <u>CH</u> ; 127.57-129.06-129.57-134, <u>C</u> <sub>aro</sub> ; 158.35, N- <u>C=O</u> ; 175.64, N- <u>C=O</u> ; 176.15, O- <u>C=O</u> .

En spectrométrie de masse, l'étude des spectres réalisés sous impact électronique à 70 eV confirme la présence du pic de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> pour chaque produit de structure **3**. L'examen du spectre permet d'observer les trois filières de fragmentation figurées sur le schéma I.5.



**Schéma I.5** Les différentes fragmentations des dérivés **3**

## I.B.2. Etude théorique.

Pour une meilleure compréhension du déroulement de la réaction de notre synthèse, nous avons soumis nos données expérimentales à l'équipe de chimie théorique, dirigée par Y. Akacem, qui en a réalisé une étude [53] au moyen des méthodes quantiques, PM3 [54] et DFT/B3LYP [55] implantées dans le programme Gaussian [56].

Tout d'abord, la réactivité des réactants a été discutée, afin d'expliquer la régiospécificité de la réaction de synthèse.

Nous rappelons que la réactivité des espèces chimiques isolées peut être évaluée par l'énergie d'interaction lors de leur approche par l'équation simplifiée [57] suivante :

$$\Delta E \approx \underbrace{-\frac{Q_{\text{nuc}} Q_{\text{élec}}}{\epsilon R}}_{1^{\text{er}} \text{ terme}} + \underbrace{\frac{2(C_{\text{nuc}} C_{\text{élec}} \beta)^2}{E_{\text{HOMO}} - E_{\text{LUMO}}}}_{2^{\text{ème}} \text{ terme}}$$

Dans laquelle, le premier terme dépend des charges atomiques et le deuxième des orbitales moléculaires frontières (la HOMO et la LUMO).

Lorsque le premier terme l'emporte, la réaction se fera sous contrôle de charges. Dans ce cas l'interaction entre réactifs ou sites durs, est favorisée. Quant à une réaction sous contrôle orbitalaire, elle est généralement équivalente au second terme et fera intervenir de préférence des réactifs ou sites mous.

Cependant, il a été noté dans la littérature, que les deux contrôles peuvent aller dans le même sens et que les interactions croisées (mou-dur) peuvent avoir lieu, sous l'influence du milieu réactionnel (solvant, catalyseurs ...).

Sur la base de ce principe, l'analyse des charges atomiques et des orbitales moléculaires frontières de la maléimide et du méthylhydrazinecarboxylate a été considérée pour expliquer l'orientation de la réaction.

Les charges atomiques obtenues selon Mulliken [58] électrostatique MK [59] et naturelles NPA [60] en DFT/B3LYP pour les atomes susceptibles d'être concernés, dans la maléimide et dans le méthylhydrazinecarboxylate, sont consignées, respectivement dans les tableaux I.4 et I.5.

Tableau I.4: Charges atomiques de la maléimide (en B3LYP)

Atomes	Mulliken	MK	NPA
O <sub>1</sub>	-0.4582	-0.4598	-0.5336
C <sub>2</sub>	0.5817	0.6135	0.6656
C <sub>3</sub>	<b>-0.1093</b>	<b>-0.2206</b>	<b>-0.2706</b>
N <sub>7</sub>	-0.5785	-0.5686	-0.7033
H <sub>8</sub>	0.2838	0.3605	0.4536

Tableau I.5: Charges atomiques du méthylhydrazinecarboxylate (en B3LYP)

Atomes	Mulliken	MK	NPA
N <sub>1</sub> =N <sub>a</sub>	-0.4426	<b>-0.7091</b>	<b>-0.7080</b>
N <sub>2</sub> =N <sub>b</sub>	-0.4516	-0.2019	-0.5225
C <sub>3</sub>	0.7793	0.6128	0.9150
O <sub>4</sub>	-0.5144	-0.5493	-0.6479
O <sub>5</sub>	-0.4916	-0.2804	-0.5810

La distribution des charges atomiques dans la maléimide n'explique pas l'obtention du produit de synthèse ; en effet, les carbones les plus chargés positivement sont plutôt ceux des carbonyles, tableau I.4. Dans le méthylhydrazinecarboxylate l'atome d'azote N<sub>a</sub> est légèrement plus chargé que N<sub>b</sub>.

Par contre, l'analyse de la LUMO ou BV (OM vide de plus basse énergie) de la maléimide, espèce électrophile, aussi bien par son expression que par son isodensité (schéma I.6), montre qu'elle est localisée sur les atomes de carbone C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub>. Ils sont ainsi les sites les plus réactifs vis à vis du nucléophile dans une interaction contrôlée par les frontières.

L'expression de la LUMO en PM3 est donnée ci-dessous :

$$\Phi_{LUMO} = 0.3606 \varphi_{O_1} - 0.3468 \varphi_{C_2} - 0.5608 \varphi_{C_3} + 0.5608 \varphi_{C_4} + 0.3468 \varphi_{C_5} - 0.3606 \varphi_{O_6}$$

avec  $\varphi = 2Pz$

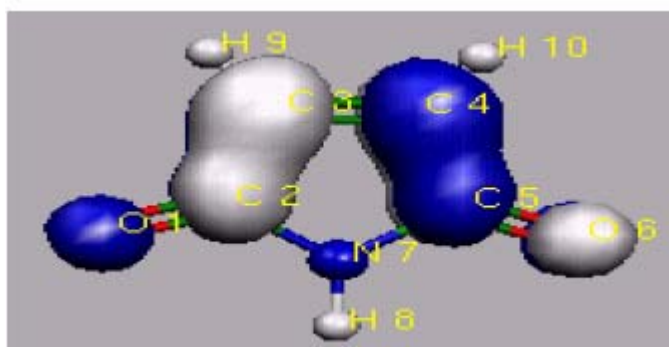


Schéma I.6 : iso densité de la LUMO de la maléimide. (En PM3 et en B3LYP).

Ayant le rôle du nucléophile, le méthylhydrazinecarboxylate possède plusieurs sites nucléophiles, en particuliers les atomes N<sub>a</sub> et N<sub>b</sub>.

Sur le schéma I.7 de la HOMO ou HO [61] de sa conformation la plus réactive, on constate la grande contribution de l'atome d'oxygène (atome 4) et de l'atome d'azote N<sub>a</sub> (atome 1).

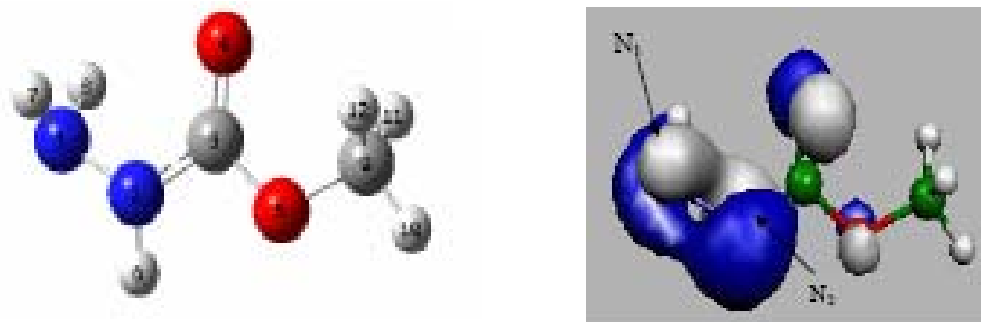


Schéma I.7 : Isodensité de la HOMO du méthylhydrazinecarboxylate (en B3LYP).

La spécificité de la réaction de synthèse ainsi que la structure du produit obtenu, impliquent donc un contrôle orbitalaire, ce qui laisse supposer que dans les conditions opératoires, les sites réactifs (C=C et Na) se sont comportés en mous.

Afin d'avoir une explication quantitative, d'autres calculs théoriques ont été réalisés en phase gazeuse, avec une simple modélisation du caractère protique du solvant, l'éthanol (par échange de proton), pour décrire le mécanisme réactionnel [53].

L'obtention sous forme d'un mélange racémique d'un ammonium a été expliquée, et sa déprotonation a conduit au dérivé **3**.

La réaction s'est faite en une seule étape avec un profil énergétique qui l'a décrite thermodynamiquement possible ( $\Delta G_R$  négative) et cinétiquement très favorable ( $\Delta G_a$  faible), corroborant la voie de synthèse (1) du schéma I.2.

### I.B.3. Réaction de la maléimide avec les dérivés du malononitrile.

Dans le même esprit de synthèse, nous avons pensé étendre cette réaction à d'autres réactifs fonctionnels, tel que le malononitrile substitué par le groupement CN puis CO<sub>2</sub>Me.

Les dérivés des malononitriles constituent une classe importante de synthons organiques caractérisés par la réactivité chimique de leurs protons acides. En effet, de nombreux hétérocycles ont été isolés par cyclisation catalytique des malononitriles à fonctions variables, ou en l'opposant à des réactifs simples ou fonctionnels [62].

Le malononitrile possède un CH<sub>2</sub> activé qui se comporte comme un nucléophile, en présence d'une quantité catalytique d'une base.

La réaction de la maléimide avec les dérivés du malononitrile dans l'éthanol et à reflux, en présence de quelques gouttes de pipéridine, a permis d'isoler un seul produit avec de bons rendements dont la structure peut être conforme soit au dérivé **6** soit au **7**, selon le schéma I.8.

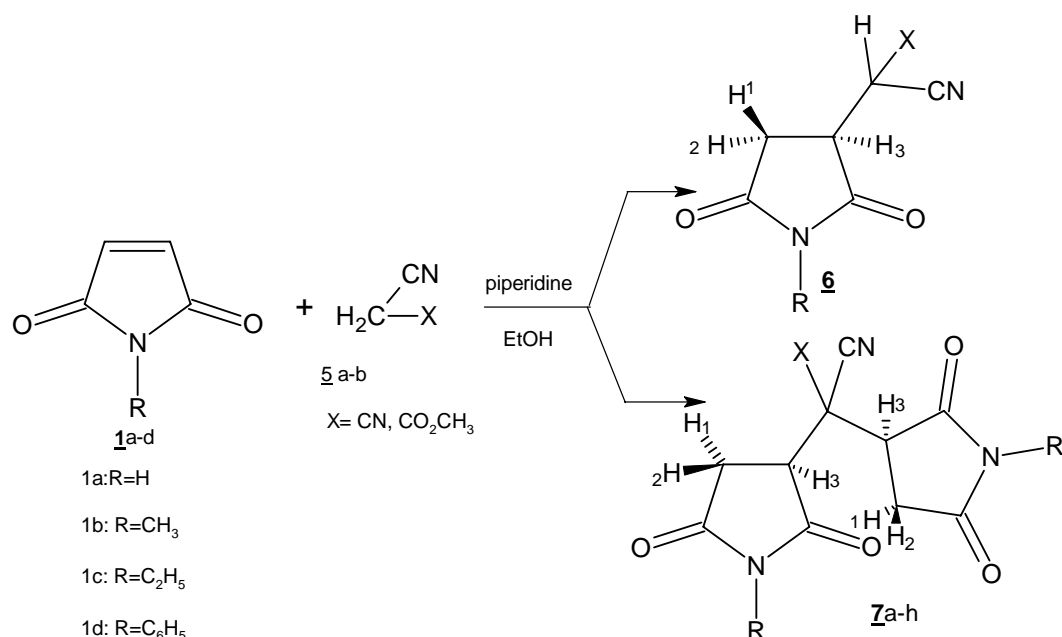


Schéma I.8 : Réaction de formation du produit 7.

L'analyse centésimale des produits obtenus confirme leur pureté. Nous avons constaté que le pourcentage des atomes constituant la molécule dans chaque produit est élevé par rapport à la structure 6 attendue. Ce qui explique que le proton acide de l'intermédiaire 6 fixé par la pipéridine permet une double condensation pour donner le produit de structure dimère 7. Les composés 7 sont ensuite soumis à une analyse spectroscopique complémentaire qui nous a permis d'élucider cette structure. Les résultats de cette analyse sont donnés dans le tableau I.5.

Tableau I.5 Caractéristiques physiques des dérivés 7.

Dérivés	R	X	PF(°C)	Rd (%)	Analyse centésimale
<u>7a</u>	H	-CN	240	48	Calc: C, 50.77; H, 3.10 ; N, 21.53; O, 24.59 Tr: C, 50.67; H, 3.01; N, 21.56; O, 24.75
<u>7b</u>	CH <sub>3</sub>	-CN	215	41	Calc: C, 54.17; H, 4.20; N, 19.44; O, 22.20 Tr: C, 53.94; H, 4.11; N, 18.92; O, 22.95
<u>7c</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CN	200	40	Calc: C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71; O, 20.23 Tr: C, 56.99; H, 5.02; N, 17.84; O, 20.14
<u>7d</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CN	216	43	Calc: C, 66.99; H, 3.91; N, 13.59; O, 15.52. Tr: C, 66.65; H, 3.70; N, 13.77; O, 15.88
<u>7e</u>	H	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	50	Calc: C, 49.15; H, 3.78; N, 14.33; O, 32.74 Tr: C, 48.95; H, 3.60; N, 14.50; O, 32.94
<u>7f</u>	CH <sub>3</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	150	45	Calc: C, 52.34; H, 4.71; N, 13.08; O, 29.88 Tr: C, 52.63; H, 4.55; N, 13.01; O, 29.80
<u>7g</u>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	165	41	Calc: C, 55.01; H, 5.48; N, 12.03; O, 27.48 Tr: C, 55.54; H, 5.35; N, 12.13; O, 26.97
<u>7h</u>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-CO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	205	48	Calc: C, 64.72; H, 4.30; N, 9.43; O, 21.55 Tr: C, 64.45; H, 4.28; N, 9.55; O, 21.70

### I.B.3.1. Analyse spectroscopique RMN<sup>1</sup>H.

Les spectres ont été relevés à 300MHz dans le DMSO<sub>6</sub>. L'ensemble des données représentant les différents éléments structuraux est réuni dans le tableau I.9.

La structure **7** étant symétrique, les pics des protons H<sub>1</sub>; H<sub>2</sub>; H<sub>3</sub> des deux cycles apparaissent ensembles, avec une intégration de deux protons et un proton respectivement.

Tableau I.6: Les déplacements chimiques de RMN<sup>1</sup>H δ (ppm) des dérivés **7**

Dérivés	RMN <sup>1</sup> H à 300 MHz, δ (ppm).
<b><u>7a</u></b>	2.80 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.02 (dd, <i>J</i> =18.40Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 4.09 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ), 11.88 (s, 2H, NH)
<b><u>7b</u></b>	2.92 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 2.93 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.14 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 4.14 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ).
<b><u>7c</u></b>	1.06 (t, 6H, <i>J</i> =7 Hz, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.91 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.07 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 3.48 (q, 4H, <i>J</i> =7 Hz, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 4.13 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ).
<b><u>7d</u></b>	2.85 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.34 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 4.38 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ), 7.45 (m, 10CH <sub>aro</sub> ).
<b><u>7e</u></b>	2.86 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.05 (dd, <i>J</i> =18.40Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 3.75 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.15 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ), 11.91 (s, 2H, NH)
<b><u>7f</u></b>	2.90 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.02 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9 Hz, 2H <sub>2</sub> ), 3.03 (s, 6H, CH <sub>3</sub> ), 3.76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.10 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> )
<b><u>7g</u></b>	1.20 (t, 6H, <i>J</i> =7 Hz, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.93 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.12 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9Hz, 2H <sub>2</sub> ), 3.50 (q, 4H, <i>J</i> =7 Hz, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> ), 3.76 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.08 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ).
<b><u>7h</u></b>	2.85 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>1</sub> ), 3.02 (dd, <i>J</i> =18.40 Hz, <i>J</i> =9 Hz, 2H <sub>2</sub> ), 3.78 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 4.16 (dd, <i>J</i> =9 Hz, <i>J</i> =6.50 Hz, 2H <sub>3</sub> ), 7.41 (m, 10 CH <sub>aro</sub> ).

Nous représentons dans le schéma **I.9** les déplacements chimiques du composé **7c** comme exemple.

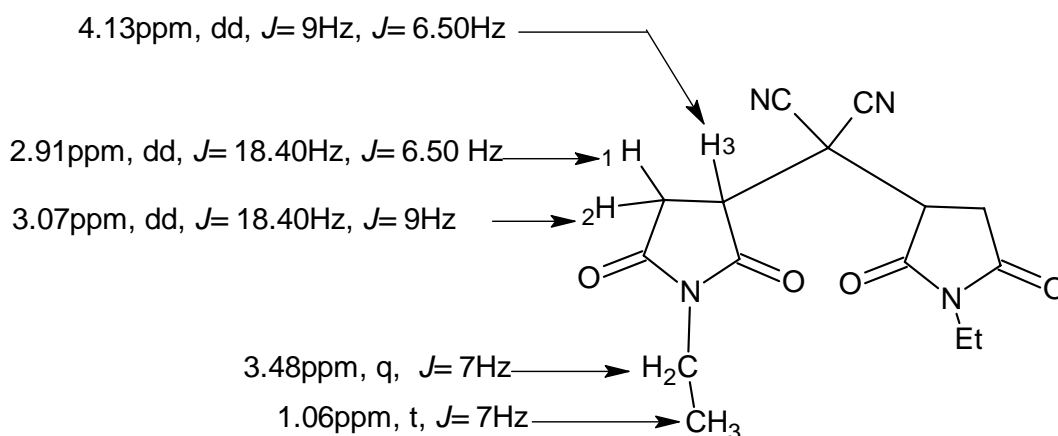


Schéma **I.9** : Déplacements chimiques de RMN<sup>1</sup>H du dérivé **7c**

### I.B.3.2. Analyse spectroscopique RMN<sup>13</sup>C.

Afin de faciliter la lecture des différents déplacements chimiques en RMN<sup>13</sup>C, nous représentons les attributions des signaux observés dans le cas du composé **7c** dans le schéma **I.10**, les autres données sont résumées dans le tableau **I.7**

Tableau **I.7**: Les déplacements chimiques de RMN<sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm) des dérivés **7**

Dérivés	RMN <sup>13</sup> C à 75 MHz, $\delta$ (ppm).
<b>7a</b>	32.0, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 45.20, <u>CH</u> ; 112.01, <u>CN</u> ; 175.1, N- <u>CO</u> , 176.10, N- <u>CO</u> .
<b>7b</b>	25.43, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 30.85, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.96, <u>CH</u> ; 112.71, <u>CN</u> ; 174.20, N- <u>CO</u> , 174.43, N- <u>CO</u> .
<b>7c</b>	13.09, <u>CH</u> <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 34.06, <u>CH</u> <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 30.78, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.63, <u>CH</u> ; 112.60, <u>CN</u> ; 174.0, N- <u>CO</u> , 174.3, N- <u>CO</u> .
<b>7d</b>	31.16, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 44.19, <u>CH</u> ; 112.81, <u>CN</u> ; 132.02-129.99-129.75-129.49-127.61, <u>CH</u> <sub>aro</sub> ; 175.1, N- <u>CO</u> , 176.10, N- <u>CO</u> .
<b>7e</b>	30.50, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.20, <u>CH</u> ; <u>C</u> , 48.98; 54.51, O- <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 115.01, <u>CN</u> ; 165.70, <u>CO</u> ; 174.38, N- <u>CO</u> , 174.69, N- <u>CO</u> .
<b>7f</b>	24.70, <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 30.79, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.19, <u>CH</u> ; <u>C</u> , 48.19; O- <u>CH</u> <sub>3</sub> , 54.58; 115.79, <u>CN</u> ; 165.72, <u>CO</u> ; 174.48, N- <u>CO</u> , 175.32, N- <u>CO</u> .
<b>7g</b>	12.55, <u>CH</u> <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 31.28, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 33.28, <u>CH</u> <sub>3</sub> - <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.04, <u>CH</u> ; <u>C</u> , 48.93; 54.58, O- <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 115.79, <u>CN</u> ; 165.71, <u>CO</u> ; 174.22, N- <u>CO</u> , 174.55, N- <u>CO</u>
<b>7h</b>	31.16, <u>CH</u> <sub>2</sub> ; 43.08, <u>CH</u> ; 49.66, <u>C</u> ; 54.54, O- <u>CH</u> <sub>3</sub> ; 115, <u>CN</u> ; 132-129.90-129.71-129.49-127.51, <u>CH</u> <sub>aro</sub> ; 165.72, <u>CO</u> ; 175.1, N- <u>CO</u> , 176.10, N- <u>CO</u> .

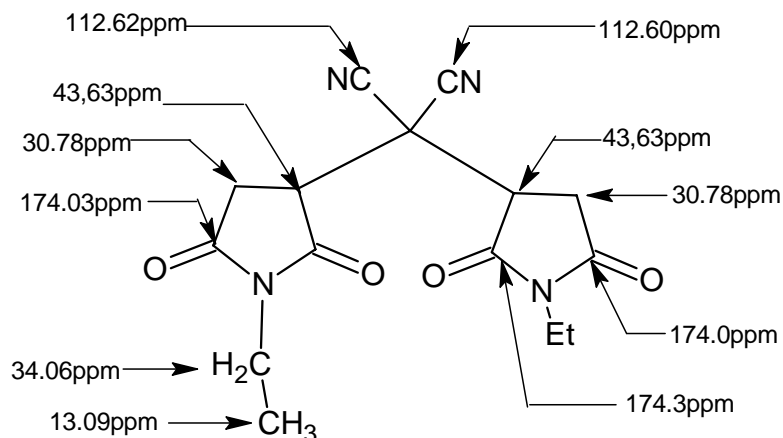


Schéma I.10: Déplacements chimiques  $\delta$  (ppm) du dérivé **7c**

### I.B.3.3. Etude en spectrométrie de masse.

Afin de vérifier cette hypothèse, nous avons soumis les produits à l'analyse spectroscopique de masse sous impact électronique. Les résultats obtenus sont en accord avec la formation d'un dimère de structure **7**, obtenu par une double condensation de la malimide sur le malononitrile.

Sur les spectres obtenus, le pic moléculaire n'est pas observé pour toute la série, par contre le fragment  $MH^+$  apparaît sur tous les spectres.

L'ensemble de ces résultats montre une certaine homogénéité dans la majorité des types de fragmentations. Les intensités des pics restent globalement identiques pour tous les produits.

Nous représentons les fragmentations communes dans le schéma I.11.

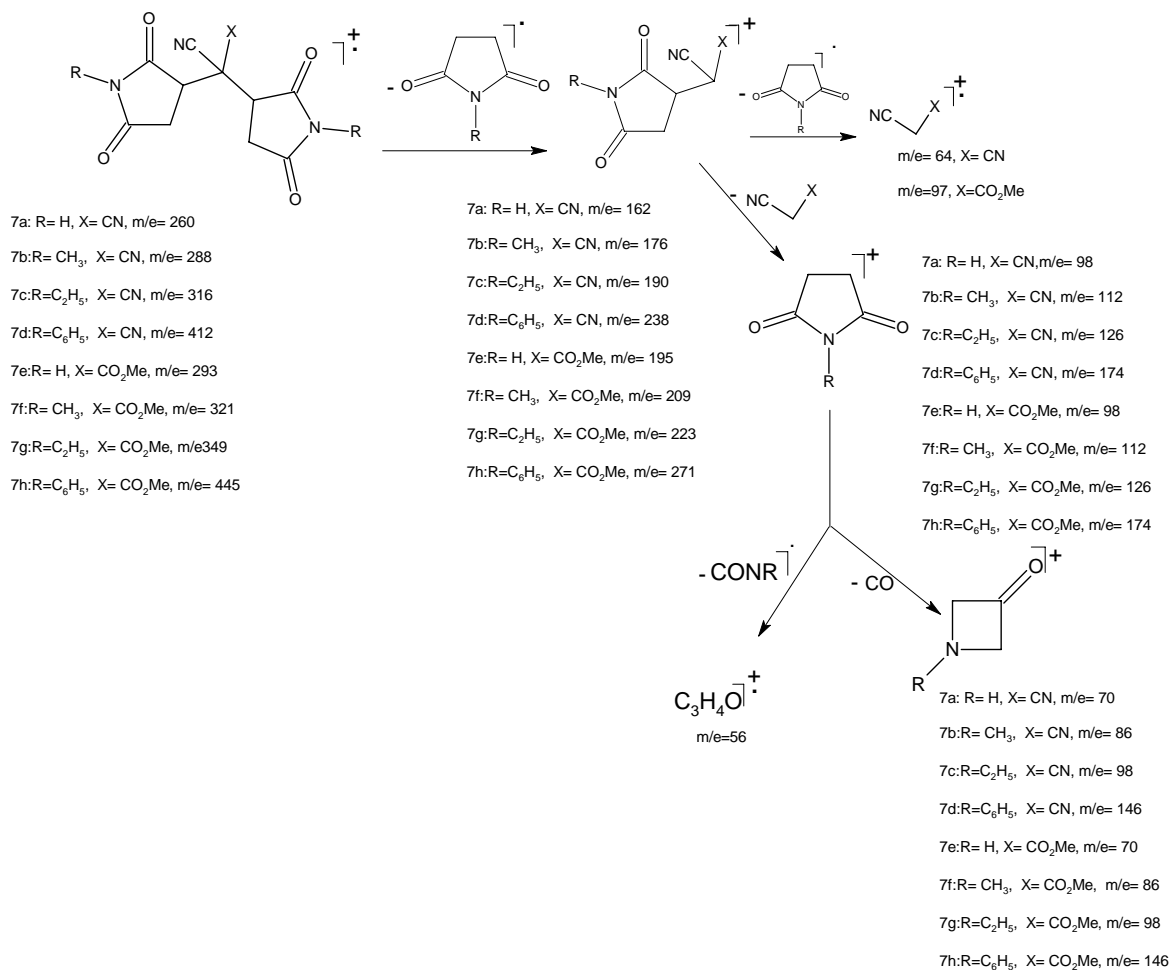


Schéma I.11. Différentes fragmentations des dérivés 7

### I.B.3.4. Mécanisme Réactionnel.

Au vu des résultats des analyses spectroscopiques, qui sont en faveur de la structure 7, nous pensons que le produit final a pu être obtenu à partir d'une double condensation. Sur la base des analyses obtenues précédemment, nous proposons le mécanisme réactionnel de l'obtention du dérivé 7, illustré sur le schéma I.12.

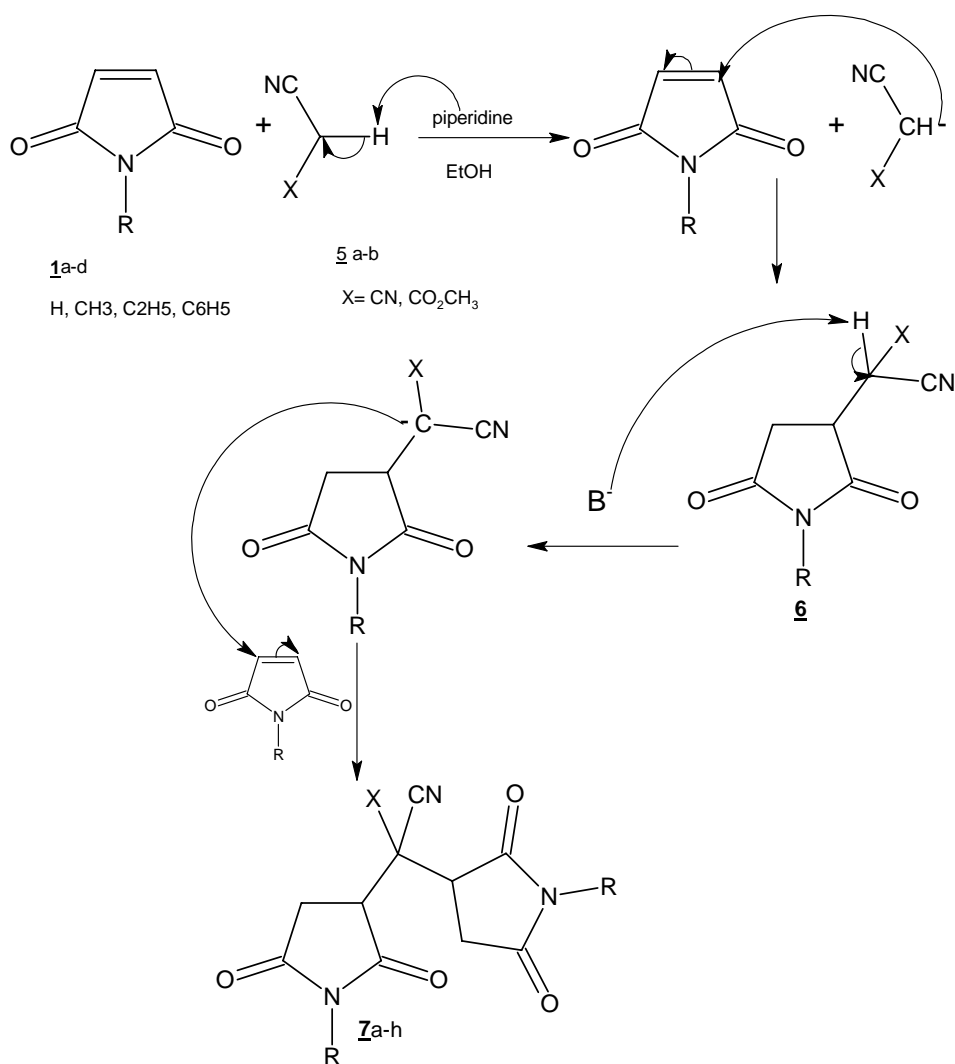


Schéma I.12 : Mécanisme d'obtention du dérivé 7

Nous remarquons selon le schéma I.12 proposé, que le composé 7 est obtenu à partir d'une double condensation.

L'activation du CH<sub>2</sub> en présence de la pipéridine conduit, dans une première étape, à l'intermédiaire 6 qui n'a pas été isolé. La présence de la base dans le milieu réactionnel arrache le second proton activé pour aboutir aux dimères de structure 7.

L'introduction des fonctions variables telles que la fonction nitrile ou ester dans ces précurseurs 7 augmente les possibilités de cyclisation par réaction avec différents réactifs (binucléophiles) telque les diamines aromatiques, comme le montre le schéma I. 13.

Des tentatives de cyclisation de ces dérivés, en milieu acide en vue d'obtenir des nouveaux composés hétérocycliques sont actuellement en cours.

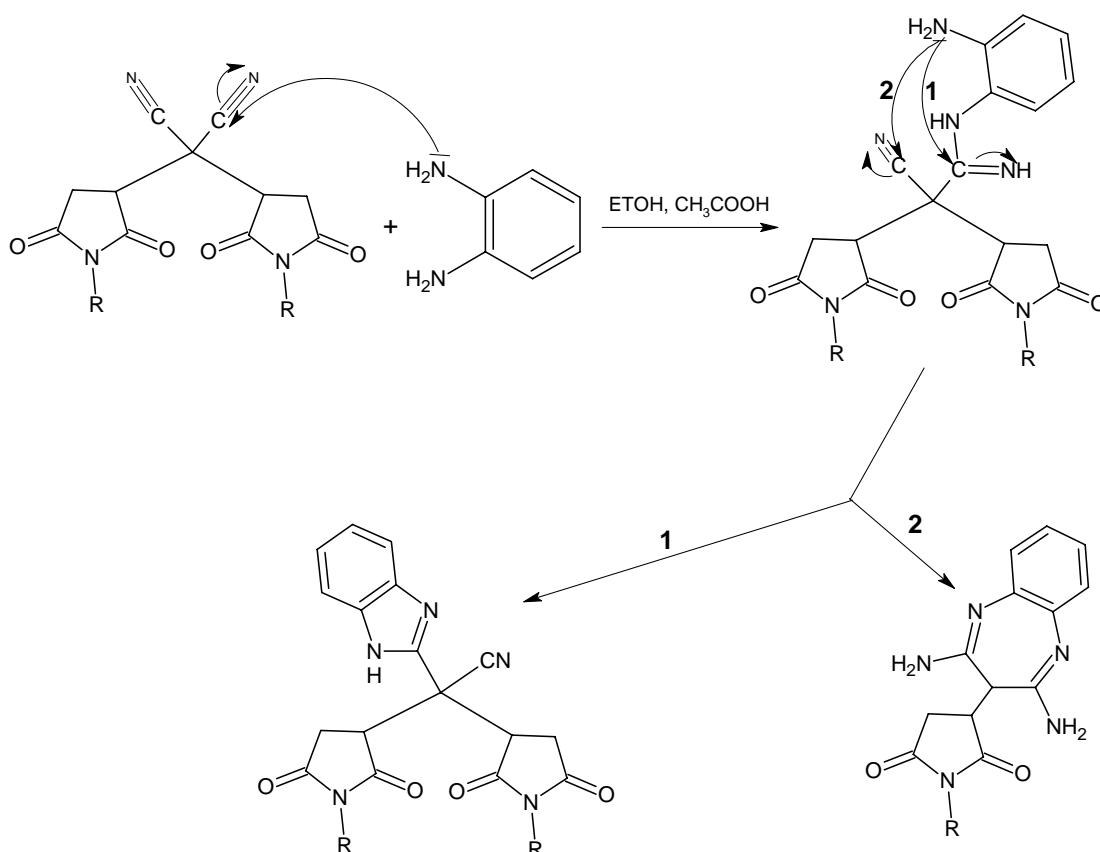


Schéma I. 13: Proposition de la réaction de cyclisation des composés **7** par les diamines aromatiques

## I.C. CONCLUSION.

Au cours de ce chapitre, nous avons montré que l'éthyle carbamate **1** réagit par réaction d'addition nucléophile sur la double liaison de la maléimide, pour donner les intermédiaires **3** correspondants, dans des conditions opératoires simples et rapides. L'introduction ici de la fonction amine nous a permis de présager de nouvelles réactions qui seront décrites dans le chapitre II.

Une étude théorique utilisant la méthode PM3 et la théorie B3LYP a confirmé l'interaction contrôlée par les orbitales frontières des sites C<sub>3</sub> et C<sub>4</sub> de la maléimide avec l'azote N<sub>a</sub> de l'hydrazine carboxylate d'éthyle.

La réaction du malononitrile avec la maléimide, nous a permis d'isoler et de caractériser de nouveaux dérivés fonctionnels de double condensation les bis (2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) malononitrile. Ces dérivés, dont les fonctions nitrile et carbonyle ouvrent la voie à diverses réactions avec les amines aliphatiques et aromatiques, seront développés ultérieurement.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur spectromètres Bruker AC 300 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 = multiplet. Les spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ont été effectués en mode J modulé. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV. Les points de fusion ont été pris à l'aide un appareil de type Buchi 512. Le suivi des réactions est effectué par chromatographie sur couche mince, sur plaque de gel de silice 60F254.

### Synthèse des dérivés 3

#### **Composé 3a: Ethyl 2-(2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxylate.**

Dans un ballon de 100 ml, on introduit 10 mmole de la maléimide, 10 mmole de carbamate d'éthyle et 20ml d'éthanol. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 5h. Après refroidissement le mélange est évaporé sous pression réduite. Le produit est récupéré sous forme huileuse avec un rendement de 95 %.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.19 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 2.3 (dd,  $J=18\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 2.8 (dd,  $J=18\text{Hz}$ ,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 4.10 (dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 4.39 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 5 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 10.5 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 14.81,  $\underline{\text{CH}_3}$ ; 34.99,  $\underline{\text{CH}_2}$ ; 59.51,  $\underline{\text{CH}_2}$ ; 62.24,  $\underline{\text{CH}}$ ; 158.35,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 177.27,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 178.71,  $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ .

**Analyse élémentaire:**  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_4$

%Calculée: C, 41.79; H, 5.51; N, 20.89; O, 31.81.

%Trouvée: C, 41.40; H, 5.37; N, 20.65.

MS  $m/z$  :  $\text{M}^+$ , 201, 97 (22), 156 (15).

#### **Composé 3b: Ethyl 2-(1-méthyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxylate**

10 mmole de la N-méthyle maléimide sont placés dans 20 ml d'éthanol en présence de 10 mmole de l'hydrazine carboxylate. Le mélange est porté à reflux et sous agitation, magnétique pendant 4h. Après refroidissement, le mélange est évaporé sous pression réduite, le précipité est récupéré, lavé à l'éther et recristallisé dans l'éthanol.

Rendement: 70%, PF, 80°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.22 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H), 2.6 (dd,  $J=18\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 2.8 (dd,  $J=18\text{Hz}$ ,  $J=8\text{Hz}$ , 1H), 2.95 (s, 3H), 4.10 (dd,  $J=8\text{Hz}$ ,  $J=4\text{Hz}$ , 1H), 4.15 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H), 4.4 (s, 1H), 6.65 (s, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 11.59,  $\underline{\text{CH}_3}$  ; 14.0,  $\text{NCH}_3$ ; 34.50,  $\underline{\text{CH}_2}$ ; 58.06,  $\underline{\text{CH}_2}$ , 62.22,  $\underline{\text{CH}}$ ; 158.90,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 177.10,  $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 178.01,  $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ .

**Analyse élémentaire:** C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 44.65; H, 6.09; N, 19.53; O, 29.74.

%Trouvée: C, 44.55; H, 5.95; N, 19.20.

**MS** m/z : M<sup>+</sup>, 215, 169 (40) et 127 (12).

**Composé 3c: Ethyl 2-(1-ethyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxylate**

Obtenu dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **3b**, et avec un temps de reflux de 5h.

Rendement: 81%, PF, 75°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1.02 (t, J=7Hz, 3H), 1.15 (t, J=7Hz, 3H), 2.42 (dd, J=18Hz, 4Hz, 1H), 2.84 (dd, J=18Hz, J=8Hz, 1H), 4.0 (q, J=7Hz, 2H), 4.05 (q, J=7Hz, 2H), 4.10 (dd, J=8Hz, J=4Hz, 1H), 5.2 (s, 1H), 8.6 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 13.54, CH<sub>3</sub>; 15.40, CH<sub>3</sub>; 33.59, CH<sub>2</sub>; 34.78, CH<sub>2</sub>; 57.84, CH<sub>2</sub>; 60.91, CH; 157.69, N-C=O; 176.16, N-C=O; 176.62, O-C=O.

**Analyse élémentaire:** C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 47.16; H, 6.60; N, 18.33; O, 27.92.

%Trouvée: C, 47.01; H, 6.30; N, 18.00.

**MS** m/z : M<sup>+</sup>, 229, 183 (21), 141 (9).

**Composé 3d: Ethyl 2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxylate**

10 mmole de la N- phényle maléimide sont placés dans 20 ml d'éthanol en présence de 10 mmole de l'hydrazine carboxylate. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 2h. Après refroidissement, le précipité formé est récupéré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol.

Rendement: 84%, PF, 165°C

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 1.20 (t, J=7Hz, 3H), 2.6 (dd, J=18Hz, J=4Hz, 1H), 3.0 (dd, J=18Hz, J=8Hz, 1H), 4.10 (dd, J=4Hz, J=8Hz, 1H), 4.2 (q, J=7Hz, 2H), 5.38 (s, 1H), 7.15 (m, 5H), 8.66 (s, 1H).

**RMN <sup>13</sup>C** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 15.35, CH<sub>3</sub>; 35.50, CH<sub>2</sub>; 58.06, CH<sub>2</sub>; 61.18, CH; 127.57-129.06-129.57-134, C<sub>aro</sub>; 158.35, N-C=O; 175.64, N-C=O; 176.15, O-C=O.

**Analyse élémentaire:** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 56.31; H, 5.45; N, 15.15; O, 23.08.

%Trouvée: C, 56.17; H, 5.25; N, 15.00.

**MS** m/z : M<sup>+</sup>, 277, 231 (6), 189, (54).

## II- Synthèse des dérivés 7a-d:

Dans un ballon de 250 ml, on fait réagir 10 mmole de la maléimide (**1a-d**) avec 10 mmole de malononitrile, en présence de six gouttes de pipéridine et 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux. La réaction est déterminée par la formation d'un précipité qui est récupéré par filtration puis recristallisé dans le méthanol.

### **Composé 7a: bis (2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) malononitrile**

Rendement: 48%, PF, 240°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ 2.80 (dd, *J*=18.40 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.02 (dd, *J*=18.40Hz, *J*=9Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.09 (dd, *J*=9 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>3</sub>), 11.88 (s, 2H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 32.0, CH<sub>2</sub>; 45.20, CH; 112.01, CN; 175.1, N-CO, 176.10, N-CO.

### **Analyse élémentaire:** C<sub>11</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 50.77; H, 3.10 ; N, 21.53; O, 24.59

%Trouvée: C, 50.67; H, 3.01; N, 21.56; O, 24.75

**MS** m/z, MH<sup>+</sup>, 261.

### **Composé 7b: bis(1-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) malononitrile**

Rendement: 41%, PF, 215°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ : 2.92 (dd, *J*=18.40 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>1</sub>), 2.93 (s, 6H, CH<sub>3</sub>), 3.14 (dd, *J*=18.40 Hz, *J*=9Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.14 (dd, *J*=9 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 25.43, CH<sub>3</sub>; 30.85, CH<sub>2</sub>; 43.96, CH; 112.71, CN; 174.20, N-CO, 174.43, N-CO.

### **Analyse élémentaire:** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 54.17; H, 4.20; N, 19.44; O, 22.20.

%Trouvée: C, 53.94; H, 4.11; N, 18.92; O, 22.95.

**MS** m/z, MH<sup>+</sup>, 289.

### **Composé 7c: bis(1-ethyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) malononitrile**

Rendement: 40%, PF, 200°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ : 1.06 (t, 6H, *J*=7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.91 (dd, *J*=18.40 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.07 (dd, *J*=18.40 Hz, *J*=9Hz, 2H<sub>2</sub>), 3.48 (q, 4H, *J*=7 Hz, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>), 4.13 (dd, *J*=9 Hz, *J*=6.50 Hz, 2H<sub>3</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 13.09, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 34.06, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 30.78, CH<sub>2</sub>; 43.63, CH; 112.60, CN; 174.0, N-CO, 174.3, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C<sub>15</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 56.96; H, 5.10; N, 17.71; O, 20.23

%Trouvée: C, 56.99; H, 5.02; N, 17.84; O, 20.14

**MS** m/z, MH<sup>+</sup>, 317.

**Composé 7d: bis (2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl) malononitrile**

Rendement: 43%, PF, 216°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ : 2.85 (dd, J=18.40 Hz, J=6.50 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.34 (dd, J=18.40 Hz, J=9Hz, 2H<sub>2</sub>), 4.38 (dd, J=9 Hz, J=6.50 Hz, 2H<sub>3</sub>), 7.45 (m, 10 CH<sub>aro</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 31.16, CH<sub>2</sub>; 44.19, CH; 112.81, CN; 132.02-129.99-129.75-129.49-127.61, CH<sub>aro</sub>; 175.1, N-CO, 176.10, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>

%Calculée: C, 66.99; H, 3.91; N, 13.59; O, 15.52.

%Trouvée: C, 66.65; H, 3.70; N, 13.77; O, 15.88

**MS** m/z, MH<sup>+</sup>, 413.

**II- Synthèse des dérivés 7e-h**

**Composé 7e: methyl cyano [bis (2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)] acétate**

A 10 mmole de la maléimide solubilisée dans 20 ml d'éthanol, on ajoute par petites fractions 10 mmole de cyanoacétate de méthyle, et 5 gouttes de pipéridine. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince. Après refroidissement le mélange est évaporé sous pression réduite, un produit huileux est récupéré avec un rendement de 50%.

**RMN <sup>1</sup>H** (300MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ : 2.86 (dd, J=18.40 Hz, J=6.50 Hz, 2H<sub>1</sub>), 3.05 (dd, J=18.40 Hz, J=9Hz, 2H<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.15 (dd, J=9 Hz, J=6.50 Hz, 2H<sub>3</sub>), 11.91 (s, 2H, NH)

**RMN <sup>13</sup>C** (75 MHz, DMSOd<sub>6</sub>) δ: 30.50, CH<sub>2</sub>; 43.20, CH; C, 48.98; 54.51, O-CH<sub>3</sub>; 115.01, CN; 165.70, CO; 174.38, N-CO, 174.69, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>

%Calculée: C, 49.15; H, 3.78; N, 14.33; O, 32.74

%Trouvée: C, 48.95; H, 3.60; N, 14.50; O, 32.94

**MS** m/z, MH<sup>+</sup>, 294.

**Composé 7f: methyl cyano[bis(1-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)] acétate**

A 10 mmole de la maléimide solubilisée dans 20 ml d'éthanol, on ajoute 10 mmole de cyanoacétate de méthyle, et 5gouttes de pipéridine. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. La réaction a été suivie par chromatographie sur couche mince. Après refroidissement du mélange, le précipité est récupéré et lavé avec 10 ml d'éthanol.

Rendement: 45%, PF, 150°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$  : 2.90 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_1$ ), 3.02 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=9$ Hz, 2H $_2$ ), 3.03 (s, 6H, CH $_3$ ), 3.76 (s, 3H, CH $_3$ ), 4.10 (dd,  $J=9$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_3$ )

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$ : 24.70, CH $_3$ ; 30.79, CH $_2$ ; 43.19, CH; C, 48.19; O-CH $_3$ , 54.58; 115.79, CN; 165.72, CO; 174.48, N-CO, 175.32, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C $_{14}$ H $_{15}$ N $_3$ O $_6$

%Calculée: C, 52.34; H, 4.71; N, 13.08; O, 29.88

%Trouvée: C, 52.63; H, 4.55; N, 13.01; O, 29.80

**MS** m/z, MH $^+$ , 321.

**Composé 7g: methyl cyano[bis(1-ethyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)] acétate**

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 7f.

Rendement: 41%, PF, 165°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$  : 1.20 (t, 6H,  $J=7$  Hz, CH $_3$ -CH $_2$ ), 2.93 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_1$ ), 3.12 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=9$  Hz, 2H $_2$ ), 3.50 (q, 4H,  $J=7$  Hz, CH $_3$ -CH $_2$ ), 3.76 (s, 3H, CH $_3$ ), 4.08 (dd,  $J=9$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$ : 12.55, CH $_3$ -CH $_2$ ; 31.28, CH $_2$ ; 33.28, CH $_3$ -CH $_2$ ; 43.04, CH; C, 48.93; 54.58, O-CH $_3$ ; 115.79, CN; 165.71, CO; 174.22, N-CO, 174.55, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C $_{16}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_6$

%Calculée: C, 55.01; H, 5.48; N, 12.03; O, 27.48

%Trouvée: C, 55.54; H, 5.35; N, 12.13; O, 26.97

**MS** m/z, MH $^+$ , 350.

**Composé 7h: methyl cyano[bis(2,5-dioxo, 1-phenylpyrrolidin-3-yl)] acétate**

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 7g.

Rendement: 48%, PF, 205°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (300MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$  : 2.85 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_1$ ), 3.02 (dd,  $J=18.40$  Hz,  $J=9$ Hz, 2H $_2$ ), 3.78 (s, 3H, CH $_3$ ), 4.16 (dd,  $J=9$  Hz,  $J=6.50$  Hz, 2H $_3$ ), 7.41 (m, 10 CH $_{\text{aro}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75 MHz, DMSO $_d$ )  $\delta$ : 31.16, CH $_2$ ; 43.08, CH; 49.66, C; 54.54, O-CH $_3$ ; 115, CN; 132-129.90-129.71-129.49-127.51, CH $_{\text{aro}}$ ; 165.72, CO; 175.1, N-CO, 176.10, N-CO.

**Analyse élémentaire:** C $_{24}$ H $_{19}$ N $_3$ O $_6$

%Calculée: C, 64.72; H, 4.30; N, 9.43; O, 21.55

%Trouvée: C, 64.45; H, 4.28; N, 9.55; O, 21.70

**MS** m/z, MH $^+$ , 446

## BIBLIOGRAPHIE

- [1]- Plancher et F. Cattadori. *Atti. Acad. Lincei.*, 13, **1904**, 489.
- [2]- Muller et al., *U. S. Pat.*, 5, **1997**, 658-940.
- [3]- M. Augstin, M. Koebler, G. Erfure, K.F.E. Weidner, *Ger.Pat.*, 113, **1975**, 839.
- [4]- A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F. J. Frey, B. M. Frey, *Tetrahedron Letters*, 42, **2001**, 6511.
- [5]- C. Antczak, B. Bauvois, C. Monneret, J. Florent, *Bioorg. Med. Chem.*, 9, **2001**, 2843-2848.
- [6]- H. N. Jayaram et al., *Cancer Chem, Rep.*, 59, **1975**, 481.
- [7]- A. Lespanol, *Chimie des médicaments, ed E.M.E., Tome III*, **1974**, 81.
- [8]- R.T. Hendricks, D. Sherman, B. Strulovici, C. A. Broka, *Bioorg. Med.Chem. Lett.*, 5, **1995**, 67-72.
- [9]- D. Curman, B. Cinel, D. E. Williams, N. Rundle, W. D. Block, A. A. Goodarzi, J. R. Hutchins, P. R. Clarke, *J. Biol. Chem.*, 276, **2001**, 17914-17919.
- [10]- Y. Wang, J. Li, R. N. Booher, A. Kraker, T. Lawrence, W. R. Leopold, Y. Sun, *Cancer Res.*, 61, **2001**, 8211-8217.
- [11]- B. Hugon, B. Pfeiffer, P. Renard, M. Prudhomme, *Tetrahedron Letters*. 44, **2003**, 3935-3937.
- [12]- Z. Zhu, L. Shi, J. Huang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 12, **2002**, 2843-2846.
- [13]- T. Fujita, T. Ban, *J. Med. Chem.*, 14, **1971**, 148.
- [14]- R. Sarabu, J. Tilley, *Annu. Rep.Med. Chen.*, 39, **2004**, 41.
- [15]- A. S. Wagman, K.W. Johnson, D. E. Bussiere, *Curr. Pharm. Des.*, 10, **2004**, 1105.
- [16]- C. J. Phiel, C. A. Wilson, V. M. Y. Lee, P. S. Klein, *Nature.*, **2003**, 423.
- [17]- G. Alvarez, J. R. Muroz-Montano, J. Satrustegui, J. Avila, E. Bogonez, J. Diaz-Nido, *Bipolar Discord.*, 4, **2002**, 153.
- [18]- R. V. Bhat- Budd, S. L. A. Haeberlein, J. J. N. *Neurochem.*, 89, **2004**, 1313..
- [19]- R. V. Bhat, S. L. Budd, *Neurosignals.*, 11, **2002**, 251.
- [20]- E. Murphy, C. Steebergen, *Expert Opin. Ther. Targets.*, 9, **2005**, 447.
- [21]- A. S. Mnoukian, J. R. Woodgett, *Adv.Cancer Res.*, 84, **2002**, 203.
- [22]- E. Droucheau and al., *Biochim. Biophys. Acta.*, 1697, **2004**, 181.
- [23]- P. Sivaprakasam, A. Xie, R. J. Doerksen, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2006, 8210.
- [24]- N. Zhang, Y. Jiang, B. Zhang, H. Jin, Y. Wang, Q. Yu, *Eur. J. Med.*, 41, **2006**, 373.
- [25]- H. Ishu, M. R. Jirousek, D. Koya, *Science*. 272, **1996**, 728.
- [26]- M. Tanaka, and al., *Bioorg. Med. Chem.*, 14, **2006**, 5781.
- [27]-A. Ali El Emam, A. M. Moustapha, M. H. Eissa, M. M. ElKerdawy, *Heterocycles.*, 24, **1986**, 4.
- [28]- S. M. Eldin, H. M. Gaber, *Phosphorus, Sulfur and Silicon.*, 177, **2002**, 803.
- [29]- S. S. Ghabrial, S. M. Eldin, *Egypt. J. pharm. Sci.*, 37, **1996**, 375.
- [30]- M. H. Elnagdi, *Tetrahedron.*, 30, **1974**, 2791.
- [31]- M. H. Elnagdi, D. H. Fleita, M. R. H. Elmoghayer, *Tetrahedron.*, 31, **1975**, 63.
- [32]- a) E. Kanz, T. Hoffmeister, W. Woltke, Ger. Patent, 2131, **1971**, 790  
b) *Chem. Abstr.*, 78, **1973**, 97694.
- [33]- B. W. Doming, U. S. Patent, 3833582, 1974, *Chem, Abstr.*, 81, 152270, **1974**.
- [34]- P. Garner, H. U. Kaniska, *J. Org. Chem.*, **2005**.
- [35]- D. Strubing and all., *Tetrahedron.*, 60, **2004**, 683.
- [36]- Y. Shigemitsu, and al., *Dyes and Pigments.*, 72, **2007**, 271.
- [37]-Y. M. Volovento, G. G. Dubnina, A. N. Chernega, *Chemisty of Heterocyclic Compounds*. 40, **2004**, 1.
- [38]- L. H. Chan, Y. D. Lee, C. T. Chen, *Tetrahedron.*, 62, **2006**, 9541.
- [39]- M. T. Bornino, M. Inbasekaran, *J. J. Adv. Mater.*, 12, **1999**, 1737.

- [40]- T. Markvart, L. Castanner, Pratical Hand book of Photovaltaics, *Elsevier, Oxford*, **2003**.
- [41]-a) H. E. Katz, A. J. Lovinger, J. G. Laquindanum, *Chem, Mater.*, **10**, **1998**, 457.  
 b)- C. D. Dimitrakopoulos, and D. J Mascaro, *IBM J.Res. Dev.*, **45**, **2001**, 457.
- [42]- Z. V. Voilenko, O. A. Pokholenko, O. T. Ilkun, M. R. Mazieres, J. G. Wolf, *C .R .Acad. Chimie.*, **2006**.
- [43]- R. Miller, *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, **1951**, 4895.
- [44]- R. Ballini, G. Bosica, G. Cioci, D. Fiorini, M. Petrini, *Tetrahedron.*, **59**, **2003**, 3603-3608.
- [45]- A. Bernasconi, A. Rebuffat, P. Bigler, F. J. Freyand, B.M. Frey, *Tetrahedron Letters.*, **42**, **2001**, 6511.
- [46]-D. Landman, D. Reint, *Plast.*, **5**, **1986**, 39.
- [47]- D. Kumar, G. M. Fohlen, J. A. J. Packer, *Polym. Sci. Polym. Chem.*, **21**, **1983**, 245.
- [48]- R. F. Goddy, D. A, Delker, *Anal. Chem.*, **1960**.
- [49]- I. R. Dix, J. R. Edden, N. J. Flint, P. Hodge, O. Dell, *J. Polym.*, **31**, **1995**, 647.
- [50]- J. V. J. Crivello, *Polym. Sci, Polym. Chem.*, **11**, **1973**, 1185.
- [51]-a) M. M. Abelman, K. J. Fisher, E. M. Doerffler, P. J. Edwards, *Tetrahedron Letters.*, **44**, **2003**, 1823.  
 b)-M. Amari, *Thèse de Doctorat d'Etat*, Alger, **2003**.  
 c)-V. D. Romanenko, N. E. Kul'chitskaya, S. I. Burmistrov, *Khim.Geterosikl. Soedin.*; **264**, **1973**.
- [52]-a) Y. A. Kovygin, D. V. Krylsky, A. V. Zorina, Kh. S. Shikhaliev, *Chemisty of heterocyclic Compounds.*, **40**, **2004**, 9.  
 b)- T. Takido, S. Tamura, K. Sato, and all., *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, **1998**, 437.  
 c)- M. Y. Krysin, Kh. S. Shikhaliev, D. V. Krylsky, V. V. Petro, in: *Abstract, Organic Chemistry in the Twentieth Centur*, Zvenigorod, Moscow, **2000**, 58.  
 e)- Y. Bentarzi, *Thèse de Magister*, Alger, **2004**.
- [53]- K. Zaioua, *Thèse de Magister*, Alger, **2006**.
- [54]- J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, **1989**, 209-264.
- [55]- a) - P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, B **136**, **1964**, 864.  
 b)- W. Kohn et L.J. Sham, *Phys. Rev.*, A **140**, **1965**, 1133  
 c) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, **1993**, 5648.  
 d) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **104**, **1996**, 1040.
- [56]- Gaussian 98, Revision A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. AlLaham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, **1998**.
- [57]- a) G. Klopman, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, **1968**, 223.  
 b) L. Salem, *J. Am. Chem. Soc.*, **90**, **1968**, 543- 553.
- [58]- I. G. Csizmadia, *Theory and Practice of MO Calculations on Organic Molecules*, Elsevier, Amsterdam, **1976**.
- [59]- F. Weinhold, J. E. Carpenter, *the Structure of Small Molecules and Ions*, Plenum, **1988**, 227.
- [60]- B. H. Besler, K. M. Merz, P. A. Kollman, *J. Comp. Chem.*, **11**, **1990**, 1431.
- [61]- J. L. Rival, *Element de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Paris, **1999**.

[62]- L. Fuentes, J. J. Vaquero, J. L. Soto, *Synthesis.*, **1982**, 320.

## *Chapitre II*

### ***SYNTHESE REGIOSPECIFIQUE DES STRUCTURES 2- THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONES***

## II. A. INTRODUCTION.

Comme montré dans le chapitre précédent, l'introduction du motif hydrazinocarboxylate peut conférer à la maleimide une grande réactivité. En effet, les dérivés **3** présentent plusieurs sites réactifs et sont, de ce fait, susceptibles de multiples possibilités de synthèse.

Parmi ces réactions, nous avons choisi dans ce chapitre de faire réagir les intermédiaires **3** sur les dérivés de l'isothiocyanate qui sont des réactifs polyfonctionnels, capables de réagir en tant qu'électrophiles. Ils sont considérés comme de bons électrophiles, sensibles aux réactions d'additions nucléophiles. Ce sont des réactifs très utilisés dans de nombreuses synthèses de composés hétérocycliques d'intérêt biologique [1].

Nous montrerons ici qu'il s'agit d'une réaction de recyclisation qui procède en une seule étape. Elle conduit de façon régiospécifique aux dérivés **14**, selon le schéma **II.1**

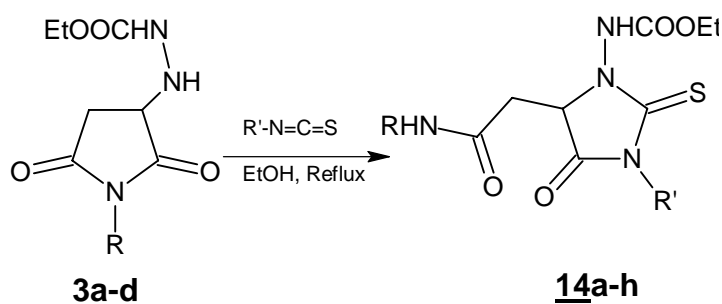


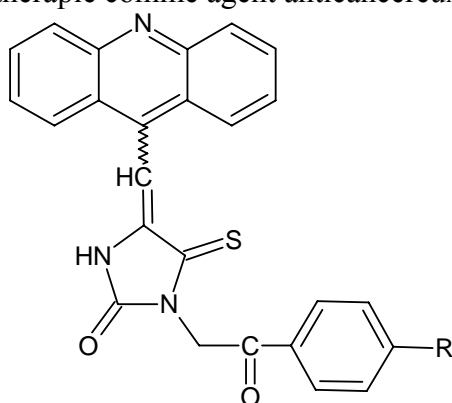
Schéma **II.1** : Réaction de l'obtention des composés **14**

Les dérivés incorporant le motif 2-thio-imidazolidine-4-ones, dont le chef de file est la thiohydantoïne, sont connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes et sont synthétisés par des voies variées.

La première structure 2-thio-hydantoïne a été préparée par Klason en 1890 [2].

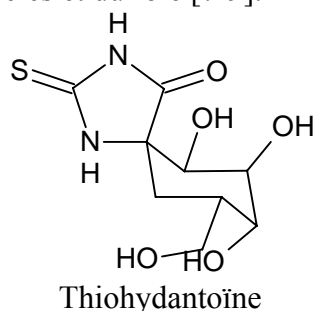
Sur le plan activité, il a été relevé que la molécule 2-thio-hydantoïne se distingue par une activité anticancéreuse sur les tumeurs cérébrales [3] et présente des propriétés anti-convulsivantes [4].

Un autre composé présentant le motif imidazolidinone, la molécule acridine-thio-imidazolidinone, est utilisé en thérapie comme agent anticancéreux.



Les composés qui associent le motif hydantoïne ou thiohydantoïne possèdent une grande variété d'activité biologique. Le phényl hydantoïne et la thiohydantoïne ont de nombreuses applications [5-6].

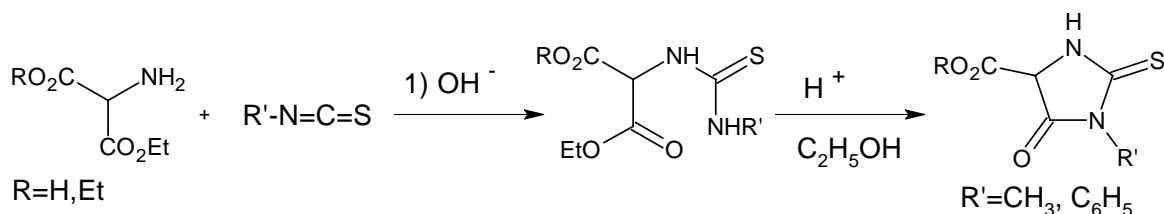
Le glucopyrano-sylidene-spiro-thiohydantoïne 2 est décrit comme un bon inhibiteur de la phosphorylase glycogène des muscles et du foie [7-9].



## II.B. MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE SUR LA SYNTHÈSE DES 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4ONES.

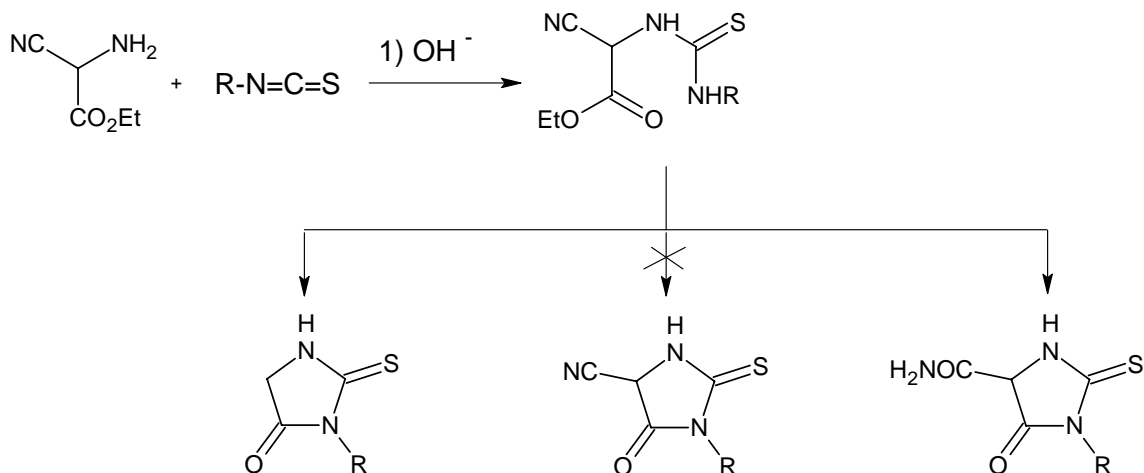
De nos investigations bibliographiques sur la synthèse des thiohydantoïnes, nous avons retenu quelques méthodes efficaces que nous décrivons ci-dessous :

Les 2-thio-hydantoïnes substituées en position 4 ont été synthétisées par réaction d'acides-amino ou d'acides-amino-esters avec les isothiocyanates [7].

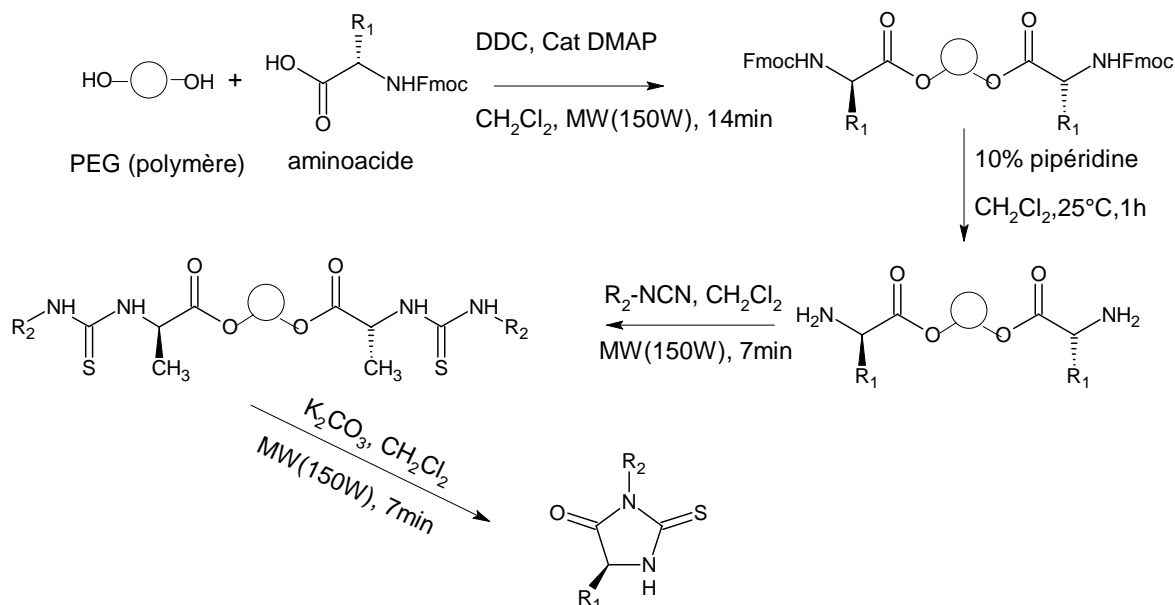


En remplaçant le groupement ester  $CO_2R$  par un groupement nitrile l'hétérocyclisation des intermédiaires thiourées est conduite en deux étapes pour lesquelles le groupement  $CN$  est toujours transformé (par hydrolyse) quelque soient les conditions opératoires.

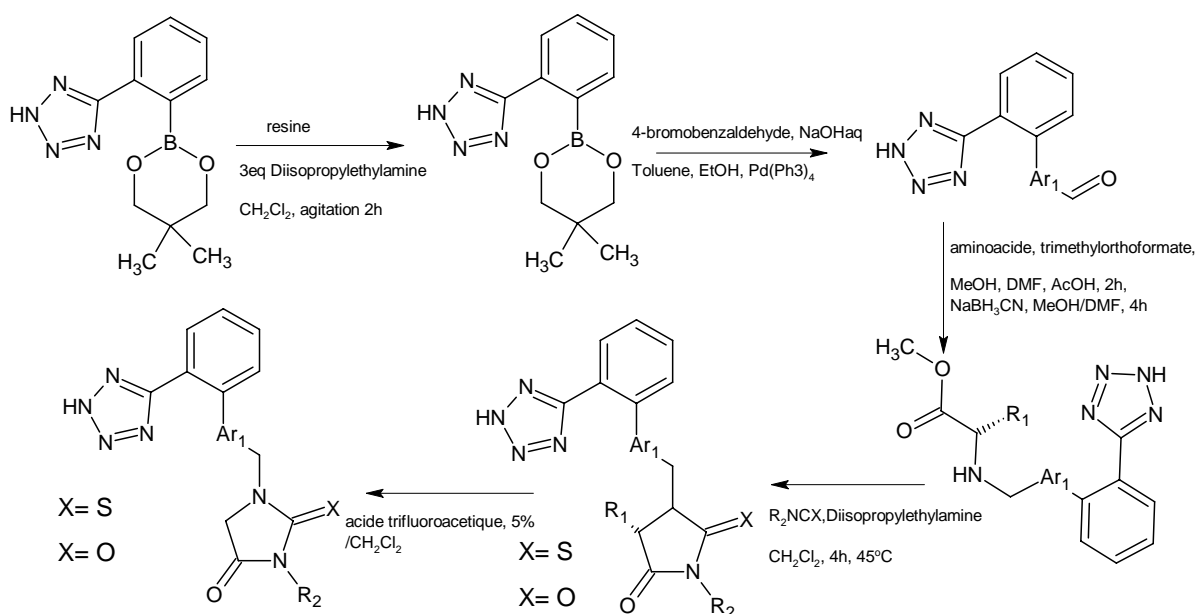
L'intérêt porté à l'introduction du groupement nitrile se justifie par la réactivité chimique des dérivés qui l'incorporent ainsi que par leur rôle dans l'activité immunorégulatrice observée lors du traitement de la polyarthrite rhumatoïde [10].



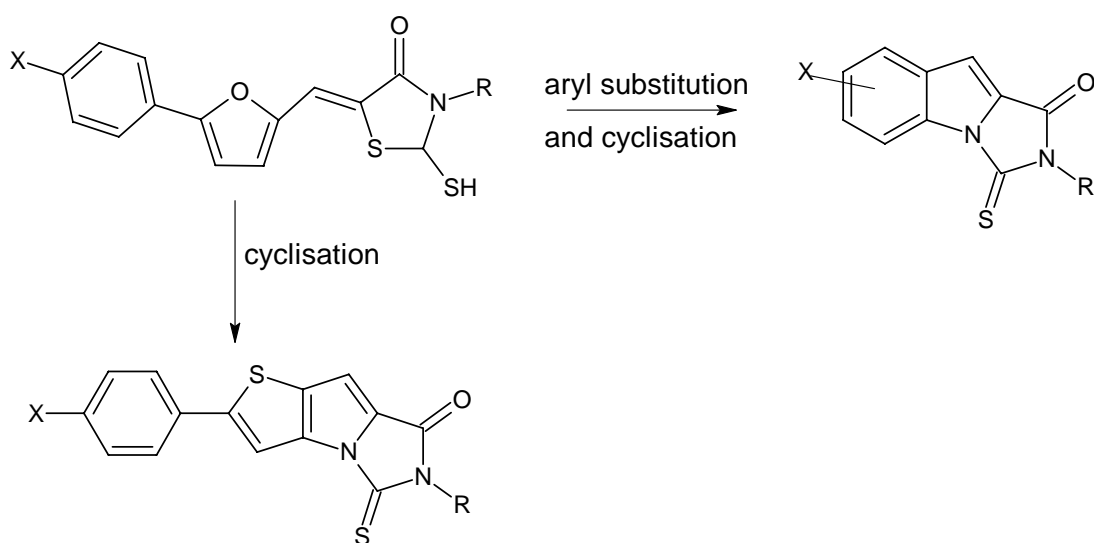
Mei-Jung et Collaborateurs ont adapté une nouvelle stratégie de synthèse pour la préparation des dérivés de la thioxo-hydantoiné utilisant à la fois la synthèse combinatoire (phase liquide et solide) et le micro-onde [9]. Cette technique a permis l'accès aux structures thiohydantoiné avec un bon rendement, pour des temps réduits et avec des étapes minimales de purification [11].



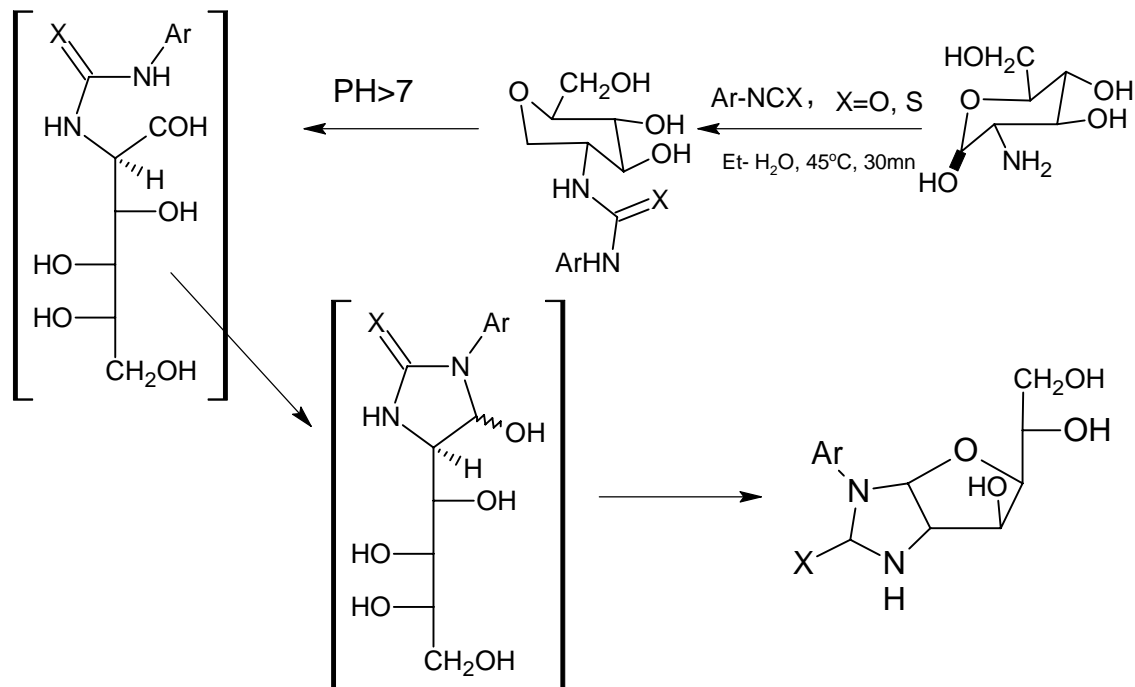
Dans la même stratégie de synthèse, R. Serevinsen et son équipe ont aussi développé une méthode efficace pour l'introduction des groupements variables sur le 2-thioxo-imidazolidinone et l'hydantoiné [12].



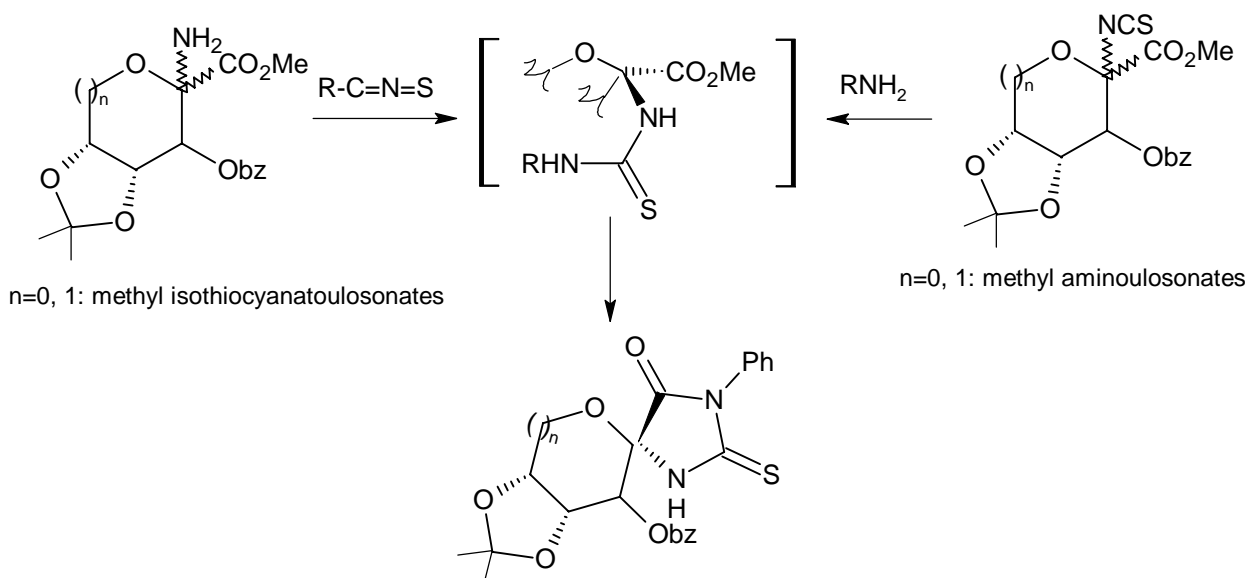
Des recherches récentes faites sur le N-alkyl-5-arylidene-2-thioxo-1,3-thiazolidine-4-one et la 2-thioxo-5,6-dihydro-7H-thieno[5,2',3':4,5]pyrrolo [1,2-c]imidazol-7-ones ont prouvé l'application comme inhibiteurs forts et sélectifs de la nécrose des tumeurs du facteur  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ -et TNFRc1) [13-14].



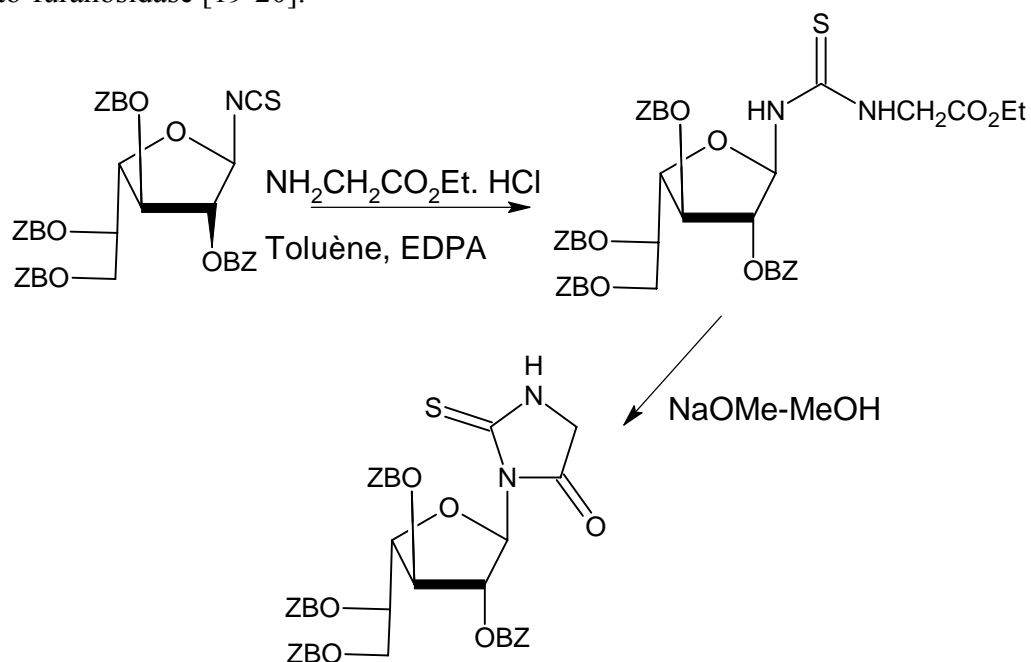
Les structures imidazolidiones (X= O, S) et leur dérivés O-protégés sont généralement des composés optiquement actifs, et sont employés comme auxiliaires chiraux, éventuellement comme ligands en catalyse asymétrique, car les atomes S ou O sont de bons donneurs au métal. En 1970, Scott [15] a réalisé la structure 5-hydroxy-imidazolidione thione (X=S) en faisant réagir le 2-arylthioisocyanate avec 2-amino-2-deoxyaldoses en une seule étape, les dérivés intermédiaires thiourées ne sont pas isolés [16].



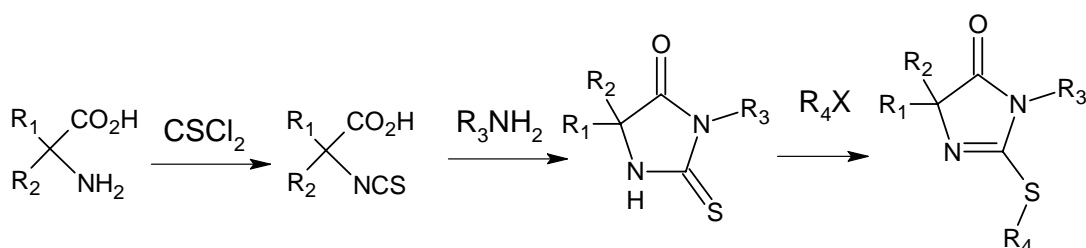
Le squelette 2-thioimidazolidone peut être associé aux différents nucléosides ou spiro-nucléosides [17]. J. Furents a proposé une synthèse des furanoïques et pyranoïques spiro thiohydantoïne par réaction de méthyle isothiocyanatoulosonates avec les amines primaires ou méthyle aminoulosonates avec l'isothiocyanate [18].



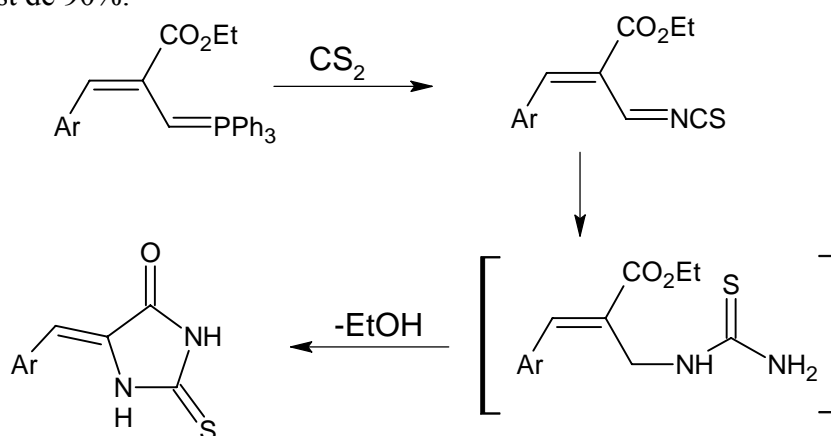
Récemment, une nouvelle synthèse est décrite par Matino et ces collaborateurs aboutissant à l'association de la thiohydantoïne et les N-glucosyl de  $\beta$ -D-galacto-furanose. Les composés 1- $\beta$ -D-galactofuranosyl 2-thione se sont révélés être des inhibiteurs des enzymes  $\beta$ -D-galacto-furanosidase [19-20].



Une autre synthèse de l'imidazolidinone thione débute par la condensation de l'acide  $\alpha$ -aminoacétique [21-22] avec le thiophosgène suivie de l'action d'une amine primaire sur l'intermédiaire obtenu.



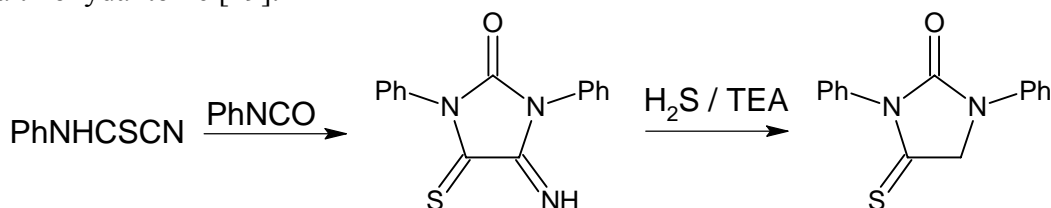
La 2-thioxo- imidazolidinone -4-one est préparée par réaction de l'imino-phosphorane [23-24] avec le disulfite de carbone (CS<sub>2</sub>) dans une solution ammoniacale à 28%. Le rendement de la réaction est de 90%.



Les dérivés alkylés de la thiohydantoïne ci dessus présentent une activité fongique [25-26].

Une autre synthèse pratique de la thiohydantoïne est obtenue à partir des dérivés cyanothioformamides [27-28] et l'isocyanate en deux étapes.

Dans une première le cyanothioformanilide réagit avec le phényl isocyanate conduisant aux 5-imino-1,3-diphényl-2-imidazolidinone-4-thione. Ce dernier, traité avec l'hydrogénosulfure (H<sub>2</sub>S) donne la thiohydantoïne [29].



De ce bref survol bibliographique, il ressort que diverses méthodes de synthèse ont été développées afin d'aboutir aux structures 2-thioxo imidazolidine-4-ones. Ces efforts sont souvent motivés par l'intérêt pharmacologique de ces molécules.

Notre contribution consiste ici à réaliser la synthèse d'une structure de la même famille thiohydantoïne, partant des dérivés **3** en présence des dérivés de l'isothiocyanate **8**.

## II. C. SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONES.

Les nouvelles structures thiohydantoïnes ou 2-thioxo imidazolidine-4-ones sont formées par réaction des dérivés de l'isothiocyanate avec les composés **3** décrits dans le chapitre précédent. Cette réaction spécifique est accomplie en une seule étape et avec de bons rendements.

Les dérivés **3** se présentent comme des composés polyfonctionnels et de ce fait, laissent présager plusieurs possibilités réactionnelles. Nous décrivons dans ce qui suit leurs possibilités réactionnelles vis à vis des isothiocyanates.

## II.C.1. Mécanisme réactionnel.

Les dérivés **3** en présence de l'isothiocyanate peuvent fournir les dérivés **11**, **12**, **13** ou **14** via les intermédiaires **9** ou **10** issus respectivement de l'attaque de N<sub>b</sub> et N<sub>a</sub> sur le thiocarbonyle de l'isothiocyanate, illustré sur le schéma II.2.

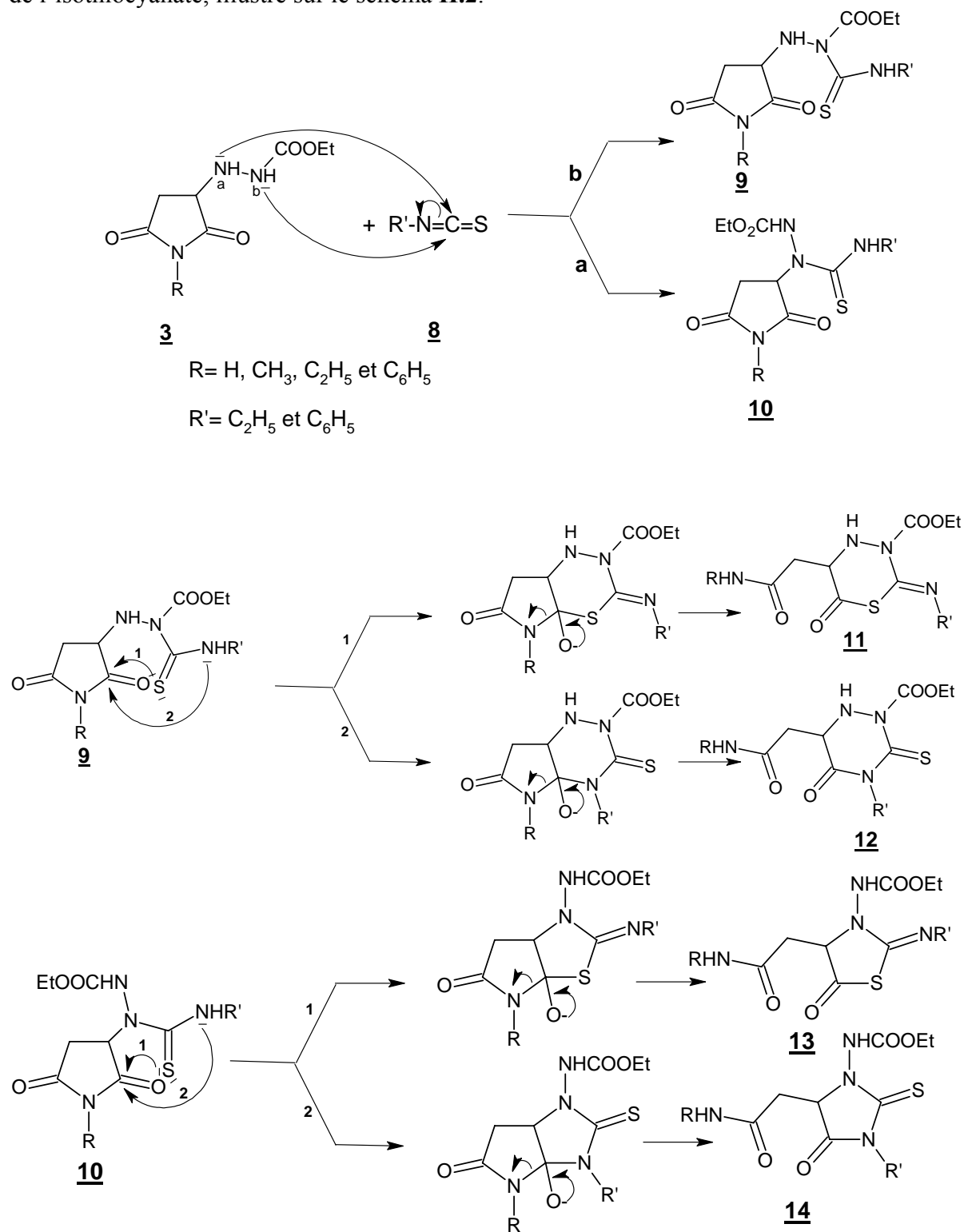


Schéma II.2: Mécanisme réactionnel de l'obtention des composés **14**

L'intermédiaire **9** peut cycliser selon la voie 1 ou la voie 2 pour produire respectivement les dérivés **11** ou **12**.

La même possibilité se présente pour l'intermédiaire **10** qui peut fournir les structures **13** ou **14**.

A partir des composés **9** ou **10** l'attaque du soufre ou de l'azote sur le carbonyle (C=O) de la maléimide produit un intermédiaire qui, selon le cas, est à six ou cinq chaînons. Ce dernier subit l'ouverture du cycle maléimide pour donner le produit de la réaction (Schéma II.1).

Toutes les réactions suivies par CCM conduisent à chaque fois à un seul produit caractérisé par les propriétés physiques réunies dans le tableau **II.1**

Tableau **II.1**: Données physiques des dérivés obtenus.

<b>R</b>	<b>R'</b>	<b>Temps (h)</b>	<b>Rd %</b>	<b>P F °C</b>	<b>Masse moléculaire</b>
H	- C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2	65	142	288
CH <sub>3</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	69	155	302
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	3	70	145	316
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	4	75	172	364
H	- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	1	60	215	336
CH <sub>3</sub>	- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	65	150	350
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	- C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	60	135	364
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	3	70	203	412

### **II.C.2 Analyse élémentaire.**

Notons que les structures **11**, **12**, **13** et **14** sont isomères et répondent donc à la même formule brute. Tous les produits ont été soumis à un dosage du carbone, de l'azote et de l'hydrogène (C, H, N). Les résultats obtenus figurés dans le tableau **II.2**, confirment la pureté de ces composés.

Tableau II.2 : Résultats de l'analyse élémentaire du produit obtenu.

Formule brute	Analyse élémentaire
C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 41.66; H%, 5.59, N%, 19.43, O%,22.20 , S%,11.12. Trouvée: C%, 41.30; H% 5.47, N%, 19.31
C <sub>11</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 43.70; H% 6.00, N%, 18.53, O%,21.17 , S%,10.61. Trouvée: C%, 43.61; H% 5.98, N%, 18.33.
C <sub>12</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 45.56; H %6.37, N%, 17.71, O%,20.23 , S%,10.14. Trouvée: C%, 45.48; H %6.20, N%, 17.40.
C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée C%, 52.73; H% 5.53, N%, 15.37, O%,17.56 , S%,8.80. Trouvée: C%, 52.65; H% 5.41, N%, 15.20.
C <sub>14</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 49.99; H% 4.79, N%, 16.66, O%,19.03 , S%,9.53. Trouvée: C%, 49.77; H% 4.53, N%, 16.50
C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 51.42; H %5.18, N%, 15.99, O%,18.26 , S%,9.15. Trouvée:C%, 51.30; H %5.02, N%, 15.87.
C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 52.73; H% 5.53, N%, 15.37, O%,17.50 , S%,8.80. Trouvée: C%, 52.65; H% 5.30, N%, 15.25.
C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S	Calculée: C%, 56.31; H% 5.45, N%, 15.15, O%, 23.08 , S%,. Trouvée:C%, 56.21; H% 5.34, N%, 15.12

### II.C.3. Résultats de l'analyse IR.

Afin d'identifier les fonctions du composé, nous avons commencé par une étude préliminaire d'identification des différentes bandes de vibrations.

La suspension des différents produits dans le Nujol a permis de caractériser les principales bandes de vibration des différents groupements :

- la bande de vibration de la fonction NH aux environs de 3260-3280 cm<sup>-1</sup>.
- la bande de vibration de NH de la fonction amide acyclique vers 3360-3296 cm<sup>-1</sup>.
- la bande de vibration de la fonction carbonyle de l'ester et de l'amide cyclique apparaît à 1750 cm<sup>-1</sup> et 1735 cm<sup>-1</sup> respectivement.
- la bande de vibration liée à la liaison C=S est observée vers 1157 cm<sup>-1</sup>.

Les résultats d'interprétation des spectres sont donnés par le tableau II.3.

**Tableau II.3 :** Bandes de vibrations en  $\text{cm}^{-1}$  du produit obtenu.

R	R'	R, Nujol, $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$
H	- $\text{C}_2\text{H}_5$	270 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3360 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH}_2}$ ; 1750 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1737 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1640 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1140 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{CH}_3$	- $\text{C}_2\text{H}_5$	286 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3195 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHCH}_3}$ ; 1748 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO (cycl)}}$ ; 1742 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1638 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1135 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{C}_2\text{H}_5$	- $\text{C}_2\text{H}_5$	284 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3195 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHC}_2\text{H}_5}$ ; 1748 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO cycl}}$ ; 1750 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1638 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1135 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{C}_6\text{H}_5$	- $\text{C}_2\text{H}_5$	285 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3241 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHC}_6\text{H}_5}$ ; 1739 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO cycl}}$ ; 1742 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1677 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1135 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
H	- $\text{C}_6\text{H}_5$	280 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3358 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH}_2}$ ; 1734 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO (cycl)}}$ ; 1757 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 680 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1157 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{CH}_3$	- $\text{C}_6\text{H}_5$	280 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3396 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHCH}_3}$ ; 1737 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO cycl}}$ ; 1756 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 654 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1166 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{C}_2\text{H}_5$	- $\text{C}_6\text{H}_5$	262 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3358 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHC}_6\text{H}_5}$ ; 1706 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO (cycl)}}$ ; 1753 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1675 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1157 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .
$\text{C}_6\text{H}_5$	- $\text{C}_6\text{H}_5$	260 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3357 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{NHC}_6\text{H}_5}$ ; 1706 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1737 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1674 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{-CO}}$ ; 1145 $\text{cm}^{-1}$ $\nu_{\text{C=S}}$ .

Signalons dès à présent que les bandes de vibration du groupement carbonyle de la fonction amide cyclique se situent vers  $1740 \text{ cm}^{-1}$  et seraient donc compatibles avec le cycle à cinq chaînons au lieu de six chaînons dont le carbonyle est habituellement vers  $1700 \text{ cm}^{-1}$ .

Ce résultat permet de retenir l'hypothèse de la formation de l'intermédiaire **10**, qui conduiraient à l'un des produits **13** ou **14**. Ainsi, nous pouvons sur cette base exclure la formation des dérivés **11** et **12**.

#### II.C.4. Résonance magnétique du carbone.

L'analyse spectrale en J modulé, a permis d'identifier tous les types de carbones constituant la molécule obtenue, particulièrement les carbones:  $\underline{\text{C}}\text{H}$ : 61.80 ppm ;  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ : 60 ppm ;  $\underline{\text{C}}=\text{S}$ : 184 ppm;  $\underline{\text{C}}=\text{O}$  (amide exo cyclique: 172 ppm);  $\underline{\text{C}}=\text{O}$  (ester): 155 ppm et  $\text{HNC}=\underline{\text{O}}$ : 179 ppm.

L'examen des spectres montre l'apparition d'un signal vers 184 ppm correspondant à un carbone quaternaire associé à la double liaison  $\text{C}=\text{S}$ . Cet élément permet d'écarter la formation du dérivé **13** qui n'est pas pourvu de fonction  $\text{C}=\text{S}$  et milite en faveur du produit **14**. Il apporte par ailleurs, la preuve de la régiospécificité de la réaction.

Notons que ce résultat est conforme au principe de Pearson, à savoir que les interactions entre les entités molles (polarisables) ou entre entités dures (non polarisables) sont préférées aux interactions croisées (dur-mou).

L'atome d'azote est considéré comme étant une entité dure, donc il préfère des interactions avec un centre dur (fonction carbonyle) alors que l'atome du soufre qui est un centre mou, son interaction avec la fonction carbonyle n'est pas favorisée.

Nous reportons sur le tableau II.4 les valeurs des déplacements chimiques des carbones de ces dérivés **14** enregistrés dans le DMSO  $d_6$  à 300 MHz.

Tableau II.4 : Déplacement chimiques de RMN<sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm) des produits **14**.

Composés	RMN <sup>13</sup> C DMSO- $d_6$ , 300MHz, $\delta$ ppm
<b>14a</b>	12.61, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 14.84, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 36.90, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 33.75, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 59.66, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.81, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 155.39, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 169.87, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.13, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.44, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14b</b>	12.74, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 14.83, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 25.98, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 33.82, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 36.93, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.0, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.80, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 155.37, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.02, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 179.62, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.43, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14c</b>	12.74, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 14.83, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 25.98, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 33.82, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 36.93, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 39.05, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.0, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.80, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 155.37, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 168, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.0, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.0, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14d</b>	12.75, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 14.80, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 34.67, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 37.0, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 57.92, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.82, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 139-129.14-128.78-129.32, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 155.37, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 166.7, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.0, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.0, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14e</b>	14.88, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 34.05, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.20, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.83, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 134.35-129.32-129-129.22, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 155.41, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 170.08, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 172.03, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.0, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14f</b>	14.87, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 26.06, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 34.09, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.25, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.83, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 134.40-128.54-129-129.23, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 155.41, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 168.32, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.91, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.44, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14g</b>	14.98, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 25.32, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 34.20, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 55.39, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 60.29, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 61.83, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 134.37-129.34-129.22, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 155.39, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 167.53, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.89, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.39, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .
<b>14h</b>	14.98, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 35.29, $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 57.94, $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 61.86, $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 134.33-128.98--128.74-127.37, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 139.36-129.36-129.43-129.31, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ ; 155.43, $\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 167.01, $\text{N}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 171.84, $\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$ ; 184.36, $\underline{\text{C}}=\text{S}$ .

Les attributions des différents déplacements chimiques du composé **14f** sont illustrées à titre indicatif sur le schéma II.3.

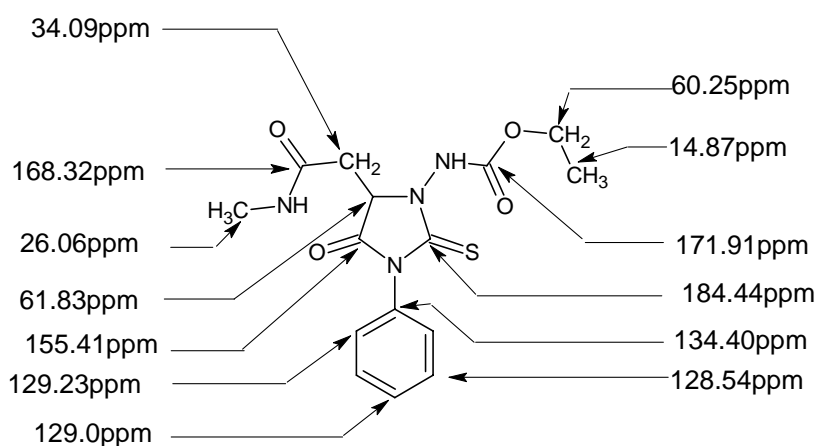


Schéma II.3: Déplacement chimiques de RMN<sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm) du dérivé **14f**

## II.C.5. Résonance magnétique RMN <sup>1</sup>H.

L'ensemble des spectres RMN<sup>1</sup>H sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 300 MHz. Les résultats spectroscopiques de RMN <sup>1</sup>H des différents protons de la structure **14** sont consignés dans le tableau **II.5**.

Tableau **II.5**: Déplacement chimiques de RMN<sup>1</sup>H (δ ppm) des dérivés **14**.

Composés	RMN <sup>1</sup> H DMSO-d <sub>6</sub> , 300MHz, δ ppm
<b>14a</b>	1.09 (t, <i>J</i> =7Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 1.19 (t, <i>J</i> =7Hz, 3H, CH <sub>3</sub> ), 2.70 (d, <i>J</i> =4Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.77 (q, <i>J</i> =7Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.1 (q, <i>J</i> =7Hz, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.41 (t, <i>J</i> = 4Hz, 1H, CH), 6.92-7 (s, 2H), 10.1 (s, 1H)
<b>14b</b>	1.11 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.19 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.54 (d, 3H, <i>J</i> =4.5 Hz, N-CH <sub>3</sub> ); 2.71 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ); 3.73 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.23 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.40 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, CH) ; 7.9 (t, 1H, NH <sub>c</sub> ); 10.05 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>14c</b>	0.98 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.10 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.19 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.69 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ); 3.05 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 3.77 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.09 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.43 (t, 1H, <i>J</i> =4Hz, CH); 7.90 (t, 1H, NH <sub>c</sub> ); 10.05 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>14d</b>	1.14 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 1.19 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.98 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ) ; 3.79 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.09 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.50 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, CH) ; 7.31-7.54 (m, 5H, CH <sub>aro</sub> ); 10.06 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ); 10.1 (s, 1H, NH <sub>c</sub> ).
<b>14e</b>	1.2 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.85 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.1 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.60 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, CH); 7-7.3 (s, 2H, NH <sub>c</sub> ); 7.5-7.8 (m, 5H, CH <sub>aro</sub> ); 10.26 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>14f</b>	1.1 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.08 (s, 3H, CH <sub>3</sub> ), 3.13 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.10 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, HC) ; 4.13 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 7.55 (m, 5H, CH <sub>aro</sub> ); 10.14 (s, 1H, NH <sub>c</sub> ) ; 10.30 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>14g</b>	1.02 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ) ; 1.24 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 2.8 (d, 2H, <i>J</i> =4Hz, CH <sub>2</sub> ) ; 3.1 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.20 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.63 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, CH) ; 7.55-7.85 (m, 5H, CH <sub>aro</sub> ); 10.14 (d, 1H, NH <sub>c</sub> ); 10.30 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>14h</b>	1.18 (t, 3H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>3</sub> ); 3.13 (d, 2H, <i>J</i> = 4Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.11 (q, 2H, <i>J</i> =7Hz, CH <sub>2</sub> ); 4.75 (t, 1H, <i>J</i> = 4Hz, CH); 7.55-7.84 (m, 10H, CH <sub>aro</sub> ); 10.14 (d, 1H, NH <sub>c</sub> ); 10.30 (s, 1H, NH <sub>b</sub> )

Nous donnons à titre d'exemple les déplacements chimiques de chaque proton du composé **14e**, dans le schéma **III.4**

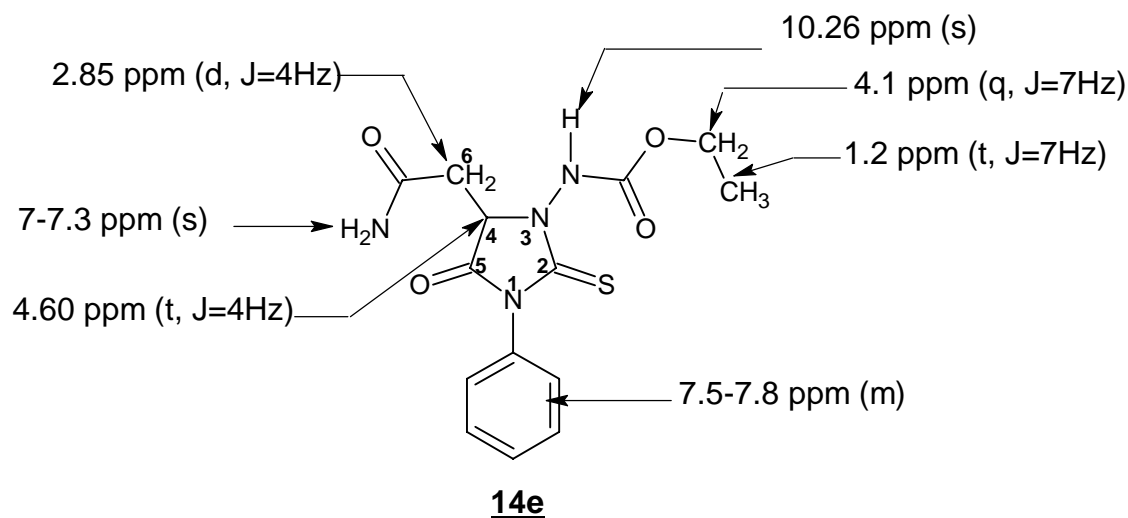


Schéma **II.4**: Déplacement chimique de RMN<sup>1</sup>H (δ ppm) du dérivé **14e**.

Les signaux observés sur les différents spectres de RMN <sup>1</sup>H et leurs intégrations sont en accord avec le nombre total de protons dans chaque molécule.

Sachant que la molécule **14** présente des protons labiles, pour nous faciliter l'indexation des pics, nous avons fait une deutération afin de localiser ces protons.

Sur les spectres RMN<sup>1</sup>H, seuls les protons situés entre 9-10.5 ppm ont montré une diminution de leur intégration, ce qui confirme que ces protons sont ceux des NH.

Par ailleurs, ces spectres montrent, la disparition du système ABX observé dans le cas des intermédiaires **3**, et l'apparition d'un signal sous forme d'un doublet vers 4.60 ppm. Ce dernier est associé aux protons du groupement méthylène exocyclique en position 6. Le pic observé vers 4.10 ppm dû au proton CH en position 4, se traduit par un triplet. Le signal aux environs de 10.26 ppm est attribuable au proton de la fonction amide extra cyclique, ce qui confirme l'ouverture du cycle maléimide.

Toutes les attributions faites sont compatibles avec la structure **14**.

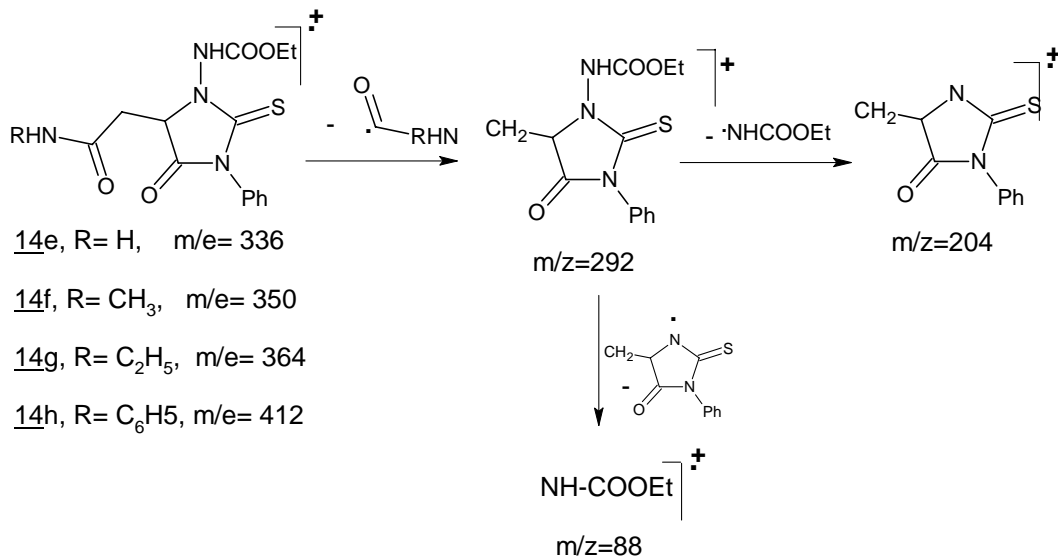
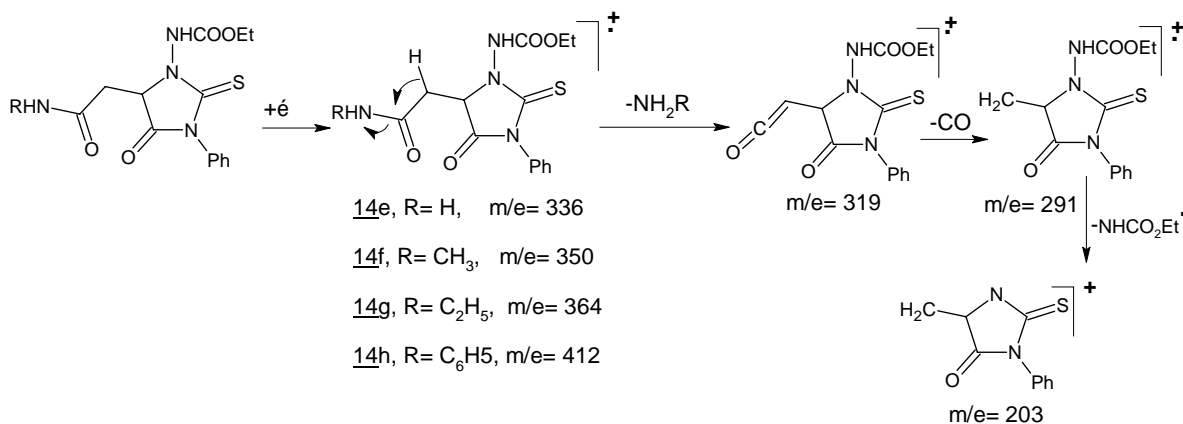
### II.C.6. Spectrométrie de masse.

Pour confirmer la structure obtenue, nous avons soumis les composés de type **14** à une analyse en spectrométrie de masse par impact électronique à 70 eV. La présence de l'ion moléculaire M<sup>+</sup> est observé pour chaque molécule. Selon le schéma proposé, on distingue deux principales voies de décomposition:

La première débute par à une désamination, et la deuxième par la perte du radical amido.

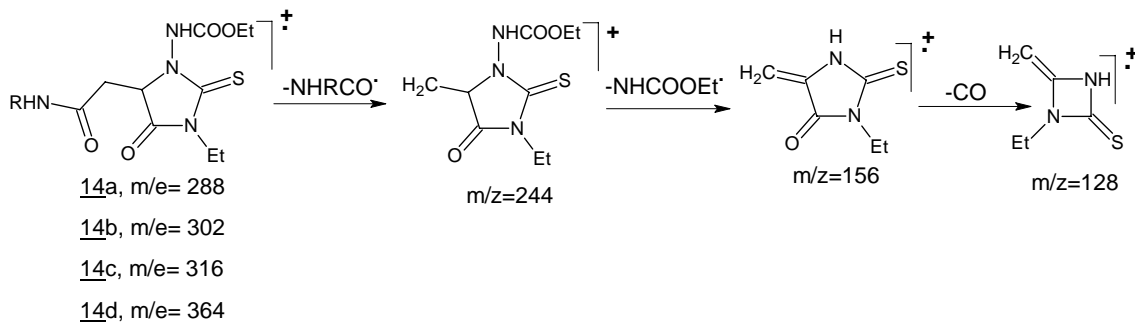
Nous schématisons ci-dessous ces deux filières de fragmentation, comme le montre le schéma **II.5**

Cas où R' = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>



Dans le cas où R est un éthyle, le mode de fragmentation est modifié.

La première décomposition donne la perte du radical amide suivie par l'éjection du radical NHCO<sub>2</sub>Et.



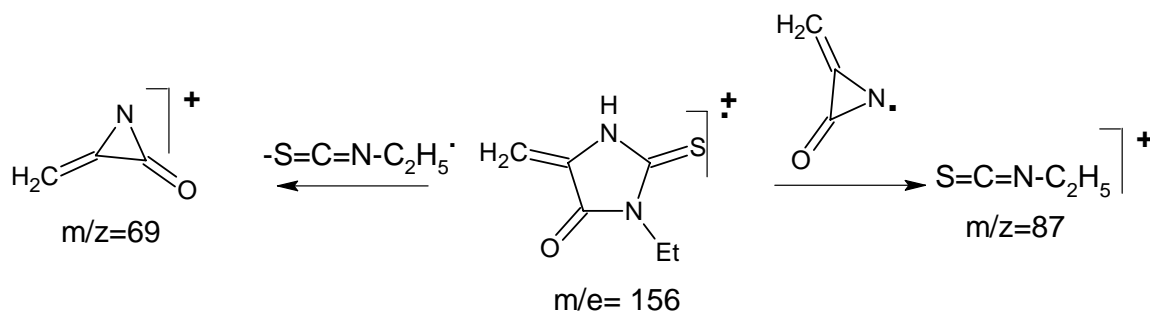


Schéma II.5: Différentes fragmentations des composés **14**

### II.C.7. Analyse radiocristallographique.

Afin d'enlever toute ambiguïté structurale, une analyse radiocristallographique du dérivé **14h** a été réalisée au laboratoire de cristallographie et thermodynamique par les Pr. F. Balegroune et Pr. M. Hamadène [30].

La recristallisation lente dans l'éthanol du dérivé **14h** a permis d'obtenir des monocristaux dont l'analyse confirme la structure 2-thioxo imidazolidine-4-one. (figure 1).

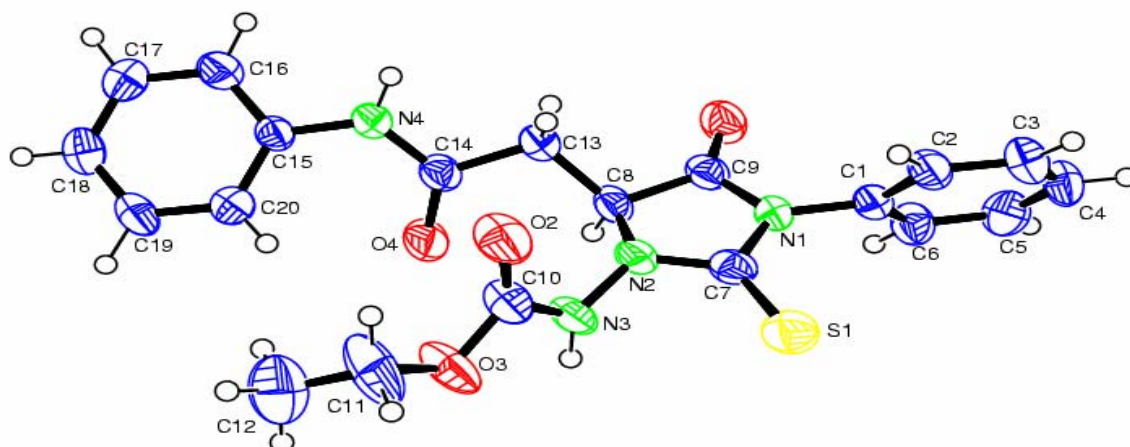


Figure 1

Le tableau **II.6** : Données cristallographiques et les conditions d'enregistrement et d'affinement.

Enregistrements: diffractometre
Enraf-Nonius FR590 Kappa CCD
Formule chimique: C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>4</sub> S
Masse moléculaire= 412.46.
Température: 298K
Système cristallin: Triclinique
Groupe d'espace: P $\bar{1}$
Z=2
a= 7.9636(8) Å
b=9.1477(8) Å
c=14.1448(16) Å
$\alpha$ =94.53 (0.87)°
$\beta$ =90.47 (1.1)°
$\gamma$ =101.41(0.9)°
Volume= 1006.6 Å <sup>3</sup>
Réflexions mesurées: 3521
Réflexions indépendantes: 1751, R <sub>int</sub> =0.1299)
R <sub>I</sub> (for I>2σ(I)) = 0.0565
wR <sub>2</sub> (toutes les données) = 0.1104
Densité résiduelle: 0.148 eÅ <sup>-3</sup>

### II.C.8. L'apport théorique.

Dans le cadre de la collaboration initiée par l'équipe de Y. Akacem, nous avons voulu avoir une preuve supplémentaire en soumettant ce travail à une application théorique [31]. L'étude théorique a porté essentiellement sur la réactivité des espèces mises en jeu et la description du mécanisme réactionnel en accord avec l'obtention du produit de synthèse, selon le schéma **II. 2**

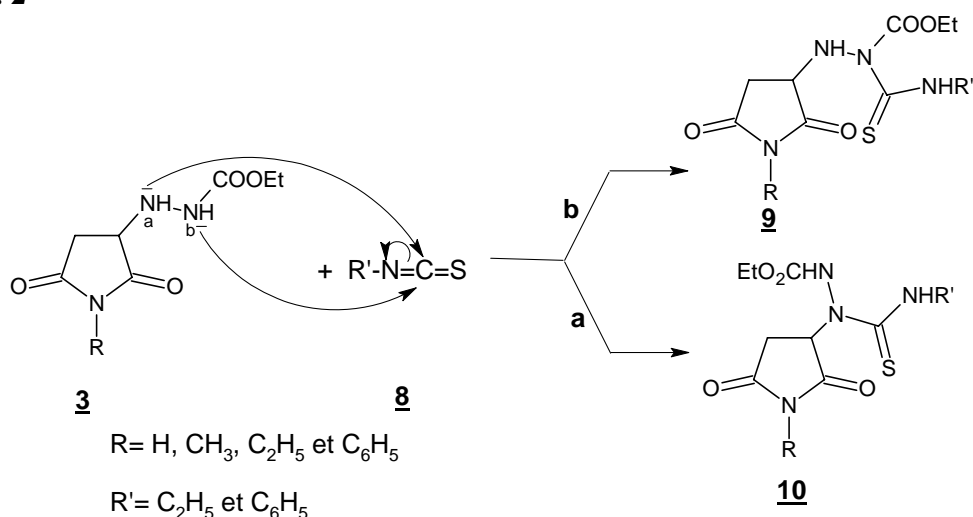


Schéma **II. 2** : Réaction de condensation pour l'obtention des composés **9** et **10**

L'étude a été réalisée, pour la phase gazeuse, au moyen des méthodes PM3 [32] et DFT [33], avec la fonctionnelle B3LYP [34] et la base 6-31G\*\*. Le caractère protique du solvant a été modélisé par l'échange de proton.

Les valeurs des énergies des orbitales moléculaires frontières, HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), données dans le tableau II.7, envisagent le rôle du nucléophile pour le dérivé **3** et celui de l'électrophile pour l'isothiocyanate.

**Tableau II.7 :** Energies des orbitales moléculaires frontières des réactifs.

Energies Composés	B3LYP/6-31G**	
	HOMO (Hartree)	LUMO(Hartree)
Composé <b>3</b>	-0.25459	-0.04019
Isothiocyanate HN=C=S	-0.26333	-0.04019

Dans l'isothiocyanate, l'atome de carbone est le site électrophile privilégié. En effet, bien que son implication dans la LUMO ou BV [35] (schéma II.6) n'est pas la plus importante, il est l'atome le moins chargé en B3LYP (tableau II.8).

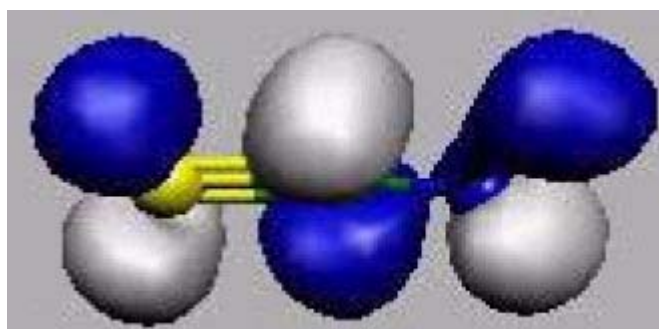


Schéma II.6: Isodensité de la LUMO de l'isothiocyanate.

Le tableau II.8: charges atomiques dans l'isothiocyanate.

Méthodes Atomes	L'acide isothiocyanique		
	PM3	B3LYP/6-31G**	
	Mulliken	Mulliken	NPA
<b>C</b>	<b>-0.2157</b>	<b>0.2806</b>	<b>0.1789</b>
<b>S</b>	0.0897	-0.0742	0.0267
<b>N</b>	-0.0916	-0.5139	-0.6457

L'analyse de la HOMO de la maleimide substituée, dérivé **3**, reportée sur le schéma II.8, et des indices de Fukui [36] pour une attaque nucléophile des atomes **Na** et **Nb**, donnés dans le tableau II. 9, explique clairement la préférence pour l'atome d'azote **Na**, qui est le plus réactif.

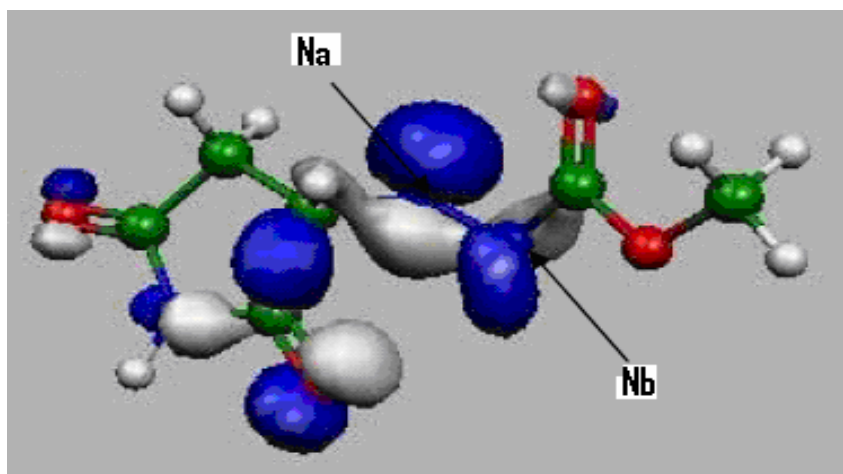


Schéma II.7 : Isodensité de la HOMO du dérivé **3** en B3LYP

**Tableau II.9** : les indices de Fukui des sites nucléophiles **Na** et **Nb** du composé **3** en PM3, sont calculés par l'expression suivante:

$$f_{kA}^- = q_{kA(N_A)} - q_{kA(N_A-1)}$$

Atomes	$f_{ka}^-$ (Mulliken)	$f_{ka}^-$ (MK)	$f_{ka}$ (NPA)
<b>Na</b>	<b>0.00589</b>	<b>0.04308</b>	<b>0.02340</b>
<b>Nb</b>	-0.00806	0.02008	-0.00646

Sans tenir compte des paramètres du milieu réactionnel, les résultats de l'étude théorique, expliquent, jusque là, qualitativement, l'obtention de l'intermédiaire **10**.

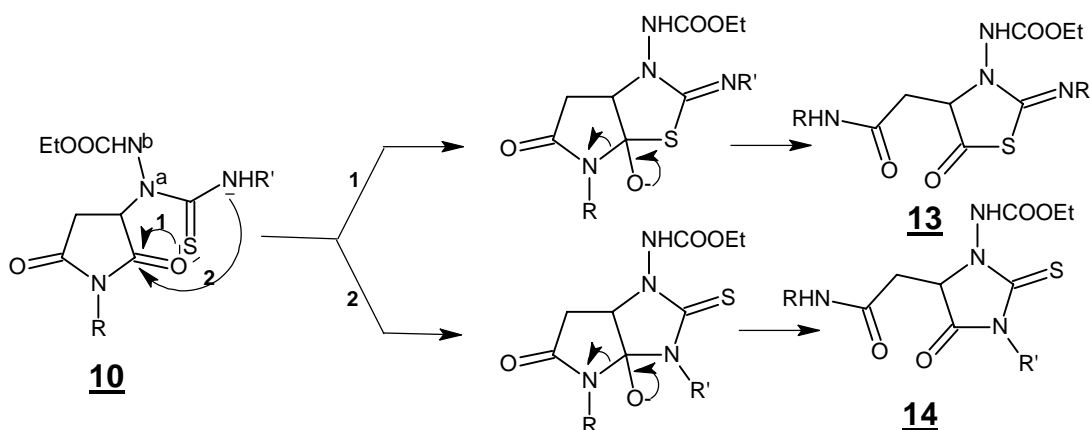


Schéma II.2: les possibilités de cyclisation de l'intermédiaire **10**.

Comme le montre le schéma II.2, la cyclisation intramoléculaire de l'intermédiaire **10**, peut avoir lieu selon deux voies. L'analyse des charges atomiques, de la LUMO et de la HOMO de l'intermédiaire **10** a montré que pour la voie 1, la réaction se fera sous contrôle orbitalaire, le soufre étant le plus impliqué dans la HOMO et la LUMO localisée sur le carbone du carbonyle. Par contre, le contrôle de charges favorise la cyclisation avec l'azote, voie 2. Au moyen de la méthode PM3, le profil énergétique pour les deux voies a été évalué.

Les valeurs des enthalpies libres d'activation et de réaction sont en faveur de la voie 2, aussi bien cinétiquement que thermodynamiquement. Le contrôle de charge l'a emporté, avec l'azote N<sub>a</sub> et le carbonyle qui se sont comportés en sites durs.

La description du mécanisme global, au moyen de la théorie, a montré que l'intermédiaire **10** est instable, car le passage vers un autre intermédiaire bicyclique a demandé une enthalpie libre d'activation très faible. Ce dernier est lui-même très réactif. En effet, l'ouverture du cycle maléimide se fait rapidement avec une barrière d'énergie faible.

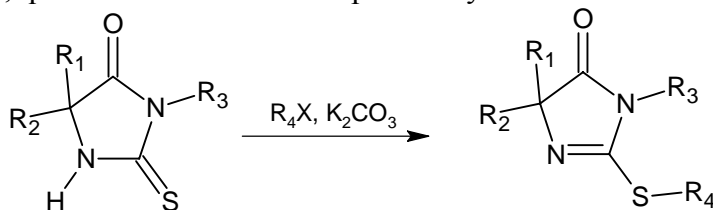
L'étude théorique a appuyé l'hypothèse du mécanisme réactionnel proposé, en justifiant la spécificité de la réaction. Cette dernière a suivi un mécanisme complexe, dont l'étape déterminante est la formation de l'intermédiaire **10**. Les autres étapes élémentaires, très rapides, expliquent pourquoi les intermédiaires instables (très réactifs) n'ont pas pu être isolés expérimentalement [31].

Par ailleurs, les valeurs des paramètres structuraux du produit final de structure **14**, obtenus avec les deux méthodes de calcul utilisées, sont en très bon accord avec les données cristallographiques du produit de synthèse [30].

## II. D. ALKYLATION DE LA STRUCTURE 2-THIOXOIMIDAZOLIDINE-4-ONE.

De nos investigations bibliographiques, nous retenons l'importance réservée aux dérivés substitués de l'hydantoïne ou thiohydantoïne. En effet, l'activité biologique de ces hétérocycles est généralement générée par l'incorporation de nouveaux groupements ou fonctions et peut être modifiée avec la transformation de ces derniers.

Nous citons, à titre d'exemple, la modification opérée sur la structure thiohydantoïne par réaction d'alkylation, qui conduit à un nouveau produit ayant une activité fongique [25-26].



La littérature [37-38] rapporte plusieurs méthodes d'alkylation des composés hétérocycliques au moyen des dérivés mono halogénés en présence de bases variées (Na, KOH, NaOH, NaH,.....) dans divers solvants (EtOH, Toluène, THF,.....) ou par la technique d'alkylation par transfert de phase [39].

Dans cette partie de notre travail, nous exposons les méthodes d'alkylations appliquées à la série 2-thioxo-imidazolidine-4-one, obtenues précédemment.

Nous avons effectué plusieurs tentatives d'alkylation par différents agents alkylants, et dans des conditions opératoires variées.

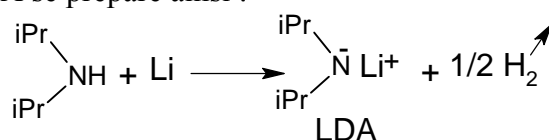
Dans le tableau **II.10**, nous résumons les conditions opératoires employées pour la réaction d'alkylation de la structure **14e** et **14f**.

Tableau II.10: Conditions opératoires d'alkylation.

Produits	Conditions opératoires	Agents alkylants	Temps,(h)	Resultats	Rd (%)
<b>14e</b>	1 eq Et <sub>3</sub> N, EtOH, Reflux, 80 °C	CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub> -Br	6 reflux	-	/
	1eq, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , THF, 50-55 °C	CH <sub>3</sub> I	5 reflux	+	faible
	TBAB, NaOH (50%), THF, 60 °C	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -Br	6 reflux	-	/
	TBAB, NaOH(50%), Toluene, 120 °C	CH <sub>3</sub> I	5 reflux	-	/
<b>14f</b>	1eq, NaH, THF, 50-55 °C	CH <sub>3</sub> I	agitation, 6h reflux	+	20
	Toluene, 120 °C	CH <sub>3</sub> I		-	/
	LDA, THF, 60 °C	CH <sub>3</sub> I	18h reflux	+	31

Nous observons que la réaction a lieu en présence de la base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le THF pour **14e** et les bases NaH ou le Diisopropylamidure de lithium (LiLDA) pour **14f**. Les autres conditions se sont révélées infructueuses. Nous nous sommes donc limités à l'alkylation d'un seul produit en utilisant la Diisopropylamidure de lithium (LiLDA) qui donne un meilleur rendement par rapport à l'hydrure de sodium (NaH) et au bicarbonate de potassium K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.

Un amidure comme le LDA se prépare ainsi :



LDA base forte obtenue par substitution d'un proton par le métal sur l'azote de l'amide.

La réaction d'alkylation du produit **14f** a été suivie par chromatographie sur couche mince dans l'éluant acétate d'éthyle/ éther de pétrole (20/80%), qui nous indique à chaque fois la présence d'un mélange. Des purifications sur colonne chromatographique étaient nécessaires afin de récupérer le produit final désiré.

### II.D.1. Action de l'iodure de méthyle sur le dérivé **14f**.

L'action de l'iodure de méthyle sur le dérivé **14f**, dans le THF anhydre, sous azote, en présence de la Diisopropylamidure de Lithium en quantité stœchiométrique, à reflux prolongé (18h), conduit aux dérivés monoalkylés suivant le schéma **II.8**.

Notons que la structure **14** présente plusieurs sites susceptibles d'alkylation les possibilités de fixation du groupement méthyle de l'agent alkylant seraient soit sur les deux azotes, de l'amide ou de l'ester et le soufre.

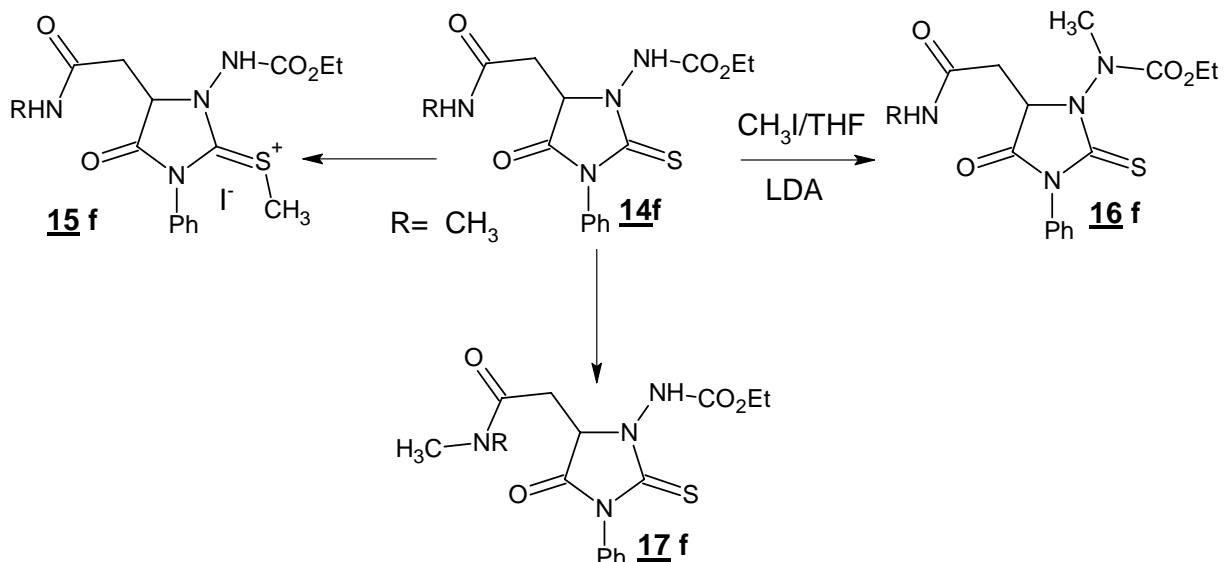


Schéma **II.8** : Possibilités d'alkylation du dérivé **14f**.

### II.D.2. Résonance magnétique RMN<sup>1</sup>H.

Le schéma **II.9** donne les différents déplacements chimiques de RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm) du composé **16f**

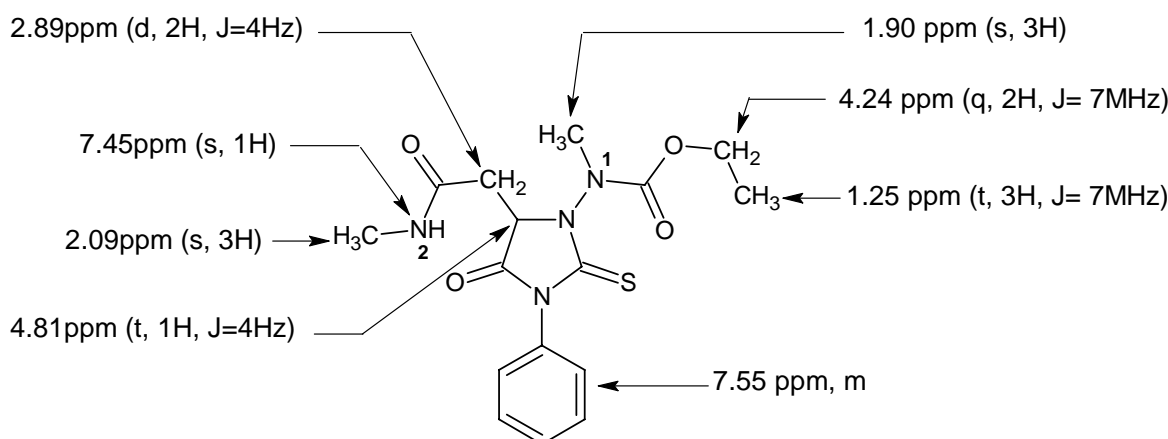


Schéma **II.9** : Déplacements chimiques de RMN<sup>1</sup>H ( $\delta$  ppm) du composé **16f**

- L'examen du spectre RMN<sup>1</sup>H du composé **16f** réalisé dans le CDCl<sub>3</sub> à 250 MHz indique :
- la disparition du signal attribuable au proton NH associé à la fonction ester.
  - l'apparition d'un pic à 1.98ppm d'intensité 3H correspondant aux protons de CH<sub>3</sub>.
  - la présence de tous les autres éléments de la structure.
  - la présence de tous les autres éléments de la structure.

### II.D.3. Résonance magnétique RMN<sup>13</sup>C.

Les résultats obtenus en RMN<sup>13</sup>C confirme l'apparition d'un carbone primaire vers 14 ppm et appuie l'observation précédente. Ce résultat est en accord avec la structure **16** et **17** et exclu la structure **15**.

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone du composé **14e** sont donnés par le schéma **II.10**

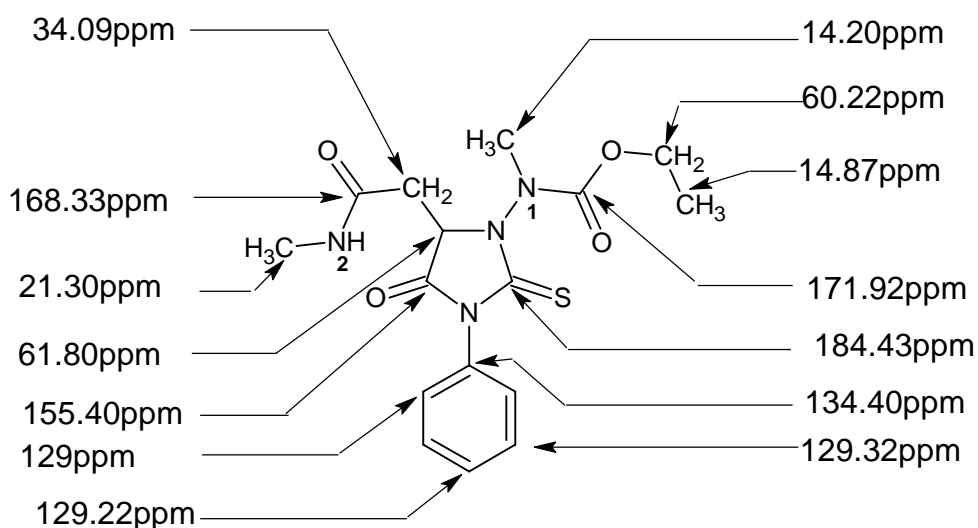


Schéma **II.10** : Déplacements chimiques de RMN<sup>13</sup>C ( $\delta$  ppm) du composé **16f**

A partir des données spectrales, nous constatons que le Diisopropylamide de Lithium (LDA) capte préférentiellement le proton de l'azote, lié à la fonction ester que le proton de l'azote de l'amide extra cyclique. Ce constat peut s'expliquer par l'environnement de l'azote N<sub>1</sub> plus électroattracteur que celui de N<sub>2</sub> extracyclique. L'implication du doublet de l'azote dans la résonance électronique avec la fonction carbonyle de la fonction ester fragilise la liaison NH et rend le proton plus acide.

### II.E. CONCLUSION.

Dans ce chapitre, nous avons étudié la réactivité des intermédiaires **3** vis à vis de l'isothiocyanate, site électrophile, conduisant par recyclisation intramoléculaire aux structures originales de types 2-thioxo-imidazolidine-4-one.

Un mécanisme réactionnel a été proposé afin d'expliquer la formation du dérivé **14** via les intermédiaires **3** par une recyclisation régiospécifique.

Les produits obtenus ont été soumis à une étude spectrale complète (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et spectrométrie de masse).

Ce résultat est également appuyé par une étude quantique utilisant la méthode semi empirique PM3, et B3LYP/31G\*\* qui est en conformité avec les résultats expérimentaux.

Une détermination structurale par diffraction aux rayons X a été réalisée et a appuyée la structure 2-thioxo- imidazolidinone-4-one.

Une réaction d'alkylation effectuée sur cette série, emploi la Diisopropylamide de Lithium (LDA) et conduit à une monoalkylation spécifique de l'azote lié à la fonction ester.

Ces différentes structures polyfonctionnelles ouvrent des perspectives nouvelles en synthèse ; nous espérons en développer un certain nombre, en particulier des hétérocyclisations à partir des fonctions extracycliques

## Partie expérimentale

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur spectromètres Bruker AC 300; les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS. Les spectres IR sont réalisés sur un Perkin Elmer dans le Nujol. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV.

Les points de fusion ont été pris à l'aide un appareil de type Buchi 512.

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

### Synthèse des dérivés imidazolidine thione (14a-h)

#### **Procédé général.**

On solubilise 10 mmole du dérivé **3** dans 20 ml d'éthanol et 12 mmole de l'isothiocyanate. Le mélange est porté à reflux et sous agitation magnétique. Le contrôle de la réaction est effectué par un suivi chromatographique sur couche mince. Le produit est récupéré par filtration après refroidissement, lavé à l'éther et recristallisé dans l'éthanol.

Tous les dérivés **14** ont été synthétisés selon la même technique.

#### **Composé 14a Ethyl N-[5-(amino-2-oxoethyl) -3-ethyl-4-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl carbamate]**

Rendement: 65% , PF: 142°C , masse moléculaire:288.325

IR(Nujol): 3270  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3360  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{NH}_2}$ ; 1750  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1737  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1640  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C-O}}$ ; 1140  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C=S}}$  .

RMN $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  , 300Mhz)  $\delta$ : 1.09 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J=7\text{Hz}$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.70 (d,  $J=4\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.1 (q,  $J=7\text{Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.41 (t,  $J=4\text{Hz}$ , 1H,  $\text{CH}$ ), 6.92-7 (s, 2H), 10.1 (s, 1H)

RMN $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 300MHz): 12.61,  $\text{CH}_3$ ; 14.84,  $\text{CH}_3$ ; 36.90,  $\text{CH}_2$ ; 33.75,  $\text{CH}_2$ ; 59.66,  $\text{CH}_2$ ; 61.81,  $\text{CH}$ ; 155.39,  $\text{C=O}$ ; 169.87,  $\text{N-C=O}$ ; 172.13,  $\text{O-C=O}$ ; 184.44,  $\text{C=S}$ .

S.M.(E.I., 70eV) :  $\text{M}^+$ (288, 29%) ;  $\text{M}^+$ -  $\text{NH}_2\text{COCH}_2$  (231, 42%) .

Analyse élémentaire:  $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$

Calculée: C%, 41.66; H%, 5.59, N%, 19.43, O%,22.20 , S%,11.12.

Trouvée : C%, 41.30; H% 5.47, N%, 19.31

#### **Composé 14b: Ethyl-N-[5-(methyl amino-2-oxoethyl)-3ethyl-4-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinylcarbamate].**

Rendement: 69%, PF: 155°C, masse moléculaire:302.351

IR (Nujol): 3286  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3195  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{NHCH}_3}$ ; 1748  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1742  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1638  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C-O}}$ ; 1135  $\text{cm}^{-1}$   $\nu_{\text{C=S}}$  .

RMN $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$  , 300Mhz)  $\delta$  ppm: 1.11 (t , 3H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.19 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.54 (d, 3H,  $J=4\text{ Hz}$  ,  $\text{N-CH}_3$  ); 2.71 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.73 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.23 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.40 (t, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ); 7.9 (t, 1H,  $\text{NH}_c$ ); 10.05 (s,1H,  $\text{NH}_b$ ).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 12.74, CH<sub>3</sub>; 14.83, CH<sub>3</sub>; 25.98, CH<sub>3</sub>; 33.82, CH<sub>2</sub>; 36.93, CH<sub>2</sub>; 60.0, CH<sub>2</sub>; 61.80, CH; 155.37, C=O; 172.02, N-C=O; 179.62, O-C=O; 184.43, C=S.

**S.M.**(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (302, 13%) ; M<sup>+</sup>- NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub> (244, 32%)

**Analyse élémentaire:** C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée: C%, 43.70; H% 6.00, N%, 18.53, O%,21.17 , S%,10.61.

Trouvée: C%, 43.61; H% 5.98, N%, 18.33.

**Composé 14c Ethyl-N-{3-ethyl,5-[(methylamino)-2-oxo-ethyl]-3-4-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate}.**

Rendement : 70%, PF: 145°C , masse moléculaire:316.378

**IR** (Nujol): 3284 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NH-CO</sub></sub>; 3195 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub></sub></sub>; 1748 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>CO cycl</sub></sub>; 1750 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>O-CO</sub></sub>; 1638 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C-O</sub></sub>; 1135 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C=S</sub></sub> .

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Mhz) δ ppm: 0.98 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 1.10 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 1.19 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.69 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 3.05 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 3.77 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.09 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.43 (t, 1H, J=4Hz, CH); 7.90 (t, 1H, NH<sub>c</sub>); 10.05 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): δ 12.74, CH<sub>3</sub>; 14.83, CH<sub>3</sub>; 25.98, CH<sub>3</sub>; 33.82, CH<sub>2</sub>; 36.93, CH<sub>2</sub>; 39.05, CH<sub>2</sub>; 60.0, CH<sub>2</sub>; 61.80, CH; 155.37, C=O; 168, N-C=O; 172.0, N-C=O; 184.0, C=S.

**S.M.**(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (316, 90%) ; M<sup>+</sup>- NHEtCO (244, 12%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée : C%, 45.56; H %6.37, N%, 17.71, O%,20.23 , S%,10.14.

Trouvée: C%, 45.48; H %6.20, N%, 17.40.

**Composé 14d Ethyl-N-[5-[(2-anilino-2-oxo-ethyl)-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]**

Rendement:75%, PF: 172°C , masse moléculaire:364.42

**IR** (Nujol): 3285 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NH-CO</sub></sub>; 3241 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub></sub></sub>; 1739 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>CO cycl</sub></sub>; 1742 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>O-CO</sub></sub>; 1677 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C-O</sub></sub>; 1135 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C=S</sub></sub>

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub> , 300Mhz) δ ppm: 1.14 (t , 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 1.19 (t , 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.98 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 3.79 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.09 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.50 (t, 1H, J= 4Hz, CH) ; 7.31 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 10.06 (s, 1H, NH<sub>b</sub>); 10.1 (s, 1H, NH<sub>c</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 12.75, CH<sub>3</sub>; 14.80, CH<sub>3</sub>; 34.67, CH<sub>2</sub>; 37.0, CH<sub>2</sub>; 57.92, CH<sub>2</sub>; 61.82, CH; 139-129.14-128.78-129.32, CH<sub>aro</sub>); 155.37, C=O; 166.7, N-C=O; 172.0, O-C=O; 184.0, C=S.

**S.M.**(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (364, 54%) ; M<sup>+</sup>- NH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub> (306, 12%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée C%, 52.73; H% 5.53, N%, 15.37, O%,17.56 , S%,8.80.

Trouvée: C%, 52.65; H% 5.41, N%, 15.20.

**Composé 14e Ethyl-N-[5-[(2-amino)-2-oxo-ethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]**

Rendement: 60% , PF: 215°C , masse moléculaire: 336.367

**IR** (Nujol): 3280 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NH-CO</sub></sub>; 3358 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NH2</sub></sub>; 1734 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>CO (cycl)</sub></sub>; 1757 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>O-CO</sub></sub>; 1680 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>-CO</sub></sub>; 1157 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C=S</sub></sub> .

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Mhz) δ ppm: 1.2 (t , 3H, *J*=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.85 (d, 2H, *J*= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 4.1 (q, 2H, *J*=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.60 (t, 1H, *J*= 4Hz, CH); 7-7.3 (s, 2H, NH<sub>c</sub>); 7.5 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 10.26 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300 MHz): 14.88, CH<sub>3</sub>; 34.05, CH<sub>2</sub>; 60.20, CH<sub>2</sub>; 61.83, CH; 134.35-129.32-129-129.22, CH<sub>aro</sub>; 155.41, C=O; 170.08, N-C=O; 172.03, O-C=O; 184.0, C=S.

**S.M.**(E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (336, 62%) ; M<sup>+</sup>- NH<sub>3</sub> (319, 10%); M<sup>+</sup>-N-NHCO<sub>2</sub>Et(101,20%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée: C%, 49.99; H% 4.79, N%, 16.66, O%,19.03, S%,9.53.

Trouvée: C%, 49.77; H% 4.53, N%, 16.50

**Composé 14f : Ethyl-N-[5-[(2-methylamino)-2-oxo-ethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]**

Rendement:65%, PF: 150°C, masse moléculaire : 350.394

**IR** (Nujol): 3280 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NH-CO</sub></sub>; 3396 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>NHCH3</sub></sub>; 1737 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>CO cycl</sub></sub>; 1756 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>O-CO</sub></sub>; 1654 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>-CO</sub></sub>; 1166 cm<sup>-1</sup><sub>v<sub>C=S</sub></sub> .

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Mhz) δ ppm: 1.1 (t , 3H, *J*=7Hz, CH<sub>3</sub>); 2.08 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.13 (d, 2H, *J*= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 4.10 (t, 1H, *J*= 4Hz, HC) ; 4.13 (q, 2H, *J*=7Hz, CH<sub>2</sub>); 7.55 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 10.14 (s, 1H, NH<sub>c</sub>) ; 10.30 (s, 1H, NH<sub>b</sub>).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 14.87, CH<sub>3</sub>; 26.06, CH<sub>3</sub>; 34.09, CH<sub>2</sub>; 60.25, CH<sub>2</sub>; 61.83, CH; 134.40-128.54-129-129.23, CH<sub>aro</sub>; 155.41, C=O; 168.32, N-C=O ; 171.91, O-C=O; 184.44, C=S.

**S.M.** (E.I., 70eV) : M<sup>+</sup> (350, 43%) ; M<sup>+</sup>-N-NHCO<sub>2</sub>Et (101,36%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée: C%, 51.42; H %5.18, N%, 15.99, O%,18.26 , S%,9.15.

Trouvée:C%, 51.30; H %5.02, N%, 15.87.

**Composé 14g: Ethyl-N-[5-[(2-ethylamino)-2-oxo-ethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]**

Rendement: 60%, PF: 135°C , masse moléculaire:364.42

**IR** (Nujol): 3262  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3358  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{NHC}_6\text{H}_5}$ ; 1706  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{CO (cycl)}}$ ; 1753  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1675  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{C=O}}$ ; 1157  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{C=S}}$  .

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Mhz)  $\delta$  ppm: 1.02 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 1.24 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 2.8 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3.1 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.20 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.63 (t, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ); 7.55 (m, 5H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 10.14 (d, 1H,  $\text{NH}_c$ ); 10.30 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ).

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 14.98,  $\text{CH}_3$ ; 25.32,  $\text{CH}_3$ ; 34.20,  $\text{CH}_2$ ; 55.39,  $\text{CH}_2$ ; 60.29,  $\text{CH}_2$ ; 61.83,  $\text{CH}$ ; 134.37-129.34-129.22,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ; 155.39,  $\text{C=O}$ ; 167.53,  $\text{N-C=O}$ ; 171.89,  $\text{O-C=O}$ ; 184.39,  $\text{C=S}$ .

S.M. (E.I., 70eV) :  $\text{M}^+$  (350, 43%) ;  $\text{M}^+$ -N-NHCO<sub>2</sub>Et(101,36%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée: C%, 52.73; H% 5.53, N%, 15.37, O%,17.50 , S%,8.80.

Trouvée:C%, 52.65; H% 5.30, N%, 15.25.

**Composé 14h : Ethyl-N-[5-[(2-anilino-2-oxo-ethyl)-4-oxo-3-phenyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl.carbamate]**

Rendement:70%, PF: 203°C , masse moléculaire: 412.463

**IR** (Nujol): 3260  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{NH-CO}}$ ; 3357  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{NHC}_6\text{H}_5}$ ; 1706  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{CO(cycl)}}$ ; 1737  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{O-CO}}$ ; 1674  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{C=O}}$ ; 1145  $\text{cm}^{-1}$  $\nu_{\text{C=S}}$  .

**RMN<sup>1</sup>H** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300Mhz)  $\delta$  ppm: 1.18 (t, 3H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ); 3.13 (d, 2H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.11 (q, 2H,  $J=7\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ); 4.75 (t, 1H,  $J=4\text{Hz}$ ,  $\text{CH}$ ); 7.55 (m, 10H,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ); 10.14 (d, 1H,  $\text{NH}_c$ ); 10.30 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ )

**RMN<sup>13</sup>C** (DMSO-d<sub>6</sub>, 300MHz): 14.98,  $\text{CH}_3$ ; 35.29,  $\text{CH}_2$ ; 57.94,  $\text{CH}_3$ ; 61.86,  $\text{CH}$ ; 134.33-128.98-128.74-127.37,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ; 139.36-129.36-129.43-129.31,  $\text{CH}_{\text{aro}}$ ; 155.43,  $\text{C=O}$ ; 167.01,  $\text{N-C=O}$ ; 171.84,  $\text{O-C=O}$ ; 184.36,  $\text{C=S}$ .

S.M. (E.I., 70eV) :  $\text{M}^+$  (412, 30%) ;  $\text{M}^+$ -CH<sub>3</sub>NHCO (292,20%);  $\text{M}^+$ -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (273,48%) .

**Analyse élémentaire:** C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S

Calculée: C%, 56.31; H% 5.45, N%, 15.15, O%, 23.08, S%,.

Trouvée:C%, 56.21; H% 5.34, N%, 15.12

**Synthèse du dérivé 16f**

Dans un bicol de 100 ml, agité sous azote et plongé dans un bain de glace, on place 10 mmole de Diisopropylamine (2N) solubilisée dans 5 ml de THF, puis on ajoute goutte à goutte 10 mmole de butyllithium dans 10 ml de THF sec. On introduit goutte à goutte 10 mmole du dérivé **14 e** dissous dans 5ml de THF anhydre. On poursuit l'agitation pendant une heure puis on ajoute 20 mmole de l'iodure de méthyle. On laisse remonter la température progressivement jusqu'à 50°C

pendant 18h. Après refroidissement, le mélange est versé dans 20ml d'eau et une solution de chlorure d'ammonium, puis extrait à l'acétate d'éthyle (20 ml).

La phase organique est récupérée et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est éliminé par évaporation sous pression réduite. Le résidu est purifié sur colonne chromatographique en gel de silice avec le mélange éther de pétrole/ acétate d'éthyle (20/80) comme éluant.

### **Composé 16 f**

Rendement:45%, huileux.

**RMN<sup>1</sup>H** (CDCl<sub>3</sub>, 250Mhz)  $\delta$  ppm: 1.25 (t, 3H, J=7Hz, CH<sub>3</sub>); 1.90 (s, CH<sub>3</sub>); 2.09 (s, NCH<sub>3</sub>); 2.89 (d, 2H, J= 4Hz, CH<sub>2</sub>); 4.24 (q, 2H, J=7Hz, CH<sub>2</sub>); 4.81 (t, 1H, J= 4Hz, CH); 7.55 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>); 7.45 (s, 1H, NH)

**RMN<sup>13</sup>C** (CDCl<sub>3</sub>, 250MHz): 14.20, CH<sub>3</sub>; 14.87, CH<sub>3</sub>; 21.30, NCH<sub>3</sub>; 34.09, CH<sub>2</sub>; 60.22, CH<sub>2</sub>; 61.80, CH; 134.35-129.32-129-129.22, CH<sub>aro</sub>; 155.40, C=O; 168.33, N-C=O; 171.92, O-C=O; 184.43, C=S.

## Références Bibliographiques

- [1]- a)-M. Amir, K. Shikha, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**.  
b)- G. Turan-Zitouni, Z. Asim Kaploncikli, M. Tahayildiz, P. Chevallet, D. Kaya, *Eur. J. Med. Chem.*, **40**, **2005**, 607.  
c)- S. J. Dolman, F. Gosselin, P. D. O'Shea, I. Davies, *J. Org. Chem.*, **71**, **2006**, 9548.
- [2]- P. Klason, *P.Chem.Ztg.* **14**, **1890**, 543.
- [3] - G. Easland, Jr *Drugs Future* **9**, **1986**, 773-776.
- [4]- a)- C. D. Wivedi, T. K. Gupta, S. S. Parm, *J. Med. Chem.*, **15**, **1972**, 553.  
b)- S.P. Singh, T.K. Auyong, S. S. Parm, *J. Pharm. Sci.*, **63**, **1974**, 960.  
c)- N. Karali, A. Gursoy, N. Terzioglu, S. Ozkirimli, H. OZER, A. C. A. Ekinci, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, **331**, **1998**, 254.
- [5] - W. J. Brouillette, V. P. Jestkou, M. L. Brawn, M. S. Akhtar, T. M. DeLorey, G. B. Brawn, *J. Med. Chem.*, **37**, **1994**, 3289-3293.
- [6] - J. J. Scicinski, M. D. Barker, P. J. Murray, E. M. Jarvie, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, **1998**, 3609-3614.
- [7] - R. Kuang, J. B. Epp, S. Ruan, L. S. Chong, R. Venkata-raman, S. He, T. M. Truong, W. C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, **2000**, 1005-1016.
- [8]- S. He, R. Kuang, R. Venkataraman, J. Tu, T. M. Truong, H. T. Chan, W. C. Groutas, *Bioorg. Med. Chem.*, **8**, **2000**, 1713-1717.
- [9]- Mei -Jung and Chung-Ming sun, *Tetrahedron Letters.*, **44**, **2003**, 8739-8742.
- [10]- M. C. Venuti, *Ann. Rep. Med.*, **21**, **1986**, 203.
- [11]-a)- H. Fenniri, *Combinatorial Chemistry*; Oxford University Press: New York, **2000**  
b)- P. Seneci, *Solide -Phase Synthesis and Combinatorial Technologies*; John Wileys & Sons: New York, **2000**.  
c) - P. H. Toy, K. D. Janda, *Acc. Res.*, **2000**, **33**, 546-554.
- [12]- R. Severinsen, J. F. Lau, K. Bondensgaard and all., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, **2004**, 317-320.
- [13]- P. H. Carter, P. A. Muckelbauer, and all., *Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, **2000**, 11879.
- [14]- E. Motthew, P. Voss, H. Carter and all., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **13**, **2003**, 533-538.
- [15]- J. E. ScoH, *Carbohydr. Res.*, **14**, **1970**, 389.
- [16]- M. Avalos, R. Babiano and all., *Tetrahedron*, **55**, **1999**, 4377-4400.
- [17]-a)- M. Avalos, R. Babiano and all, *Tetrahedron.*, **55**, **1999**, 4401-4426.  
b)- J. G. Fernandez- Balanos, E. Zafra and all, *Tetrahedron Asymmetry.*, **10**, **1998**, **8**, 901-904.
- [18] - J. Fuentes, A. Bader, B. Salameh, and all., *Tetrahedron.*, **62**, **2006**, 97-111.
- [19]- C. Marino, K. Marino, L. Miletti, M. J. Manso Alves, W. Colli; R. M, Lederkremer, *GLycobiology*, **8**, **1998**, 901-904.
- [20]- C. Marino, P. Herczegy, R. M. de Lederkremer, *Carbohy. Res.*, **333**, **2001**, 123-128.
- [21]- G. Lacroix, R. Peigner, R. Pepin, J. P. Bascou, J. Perez, C. Schmitz, U.S.6002016, **1999**; *Chem. Abstr.*, **132**, 35698e, **2000**.
- [22]- J. P. Bascou, G. Lacroix, A. Gadras, J. Perez, E.P. 629616, **1994**, *Chem. Abstr.*, **122**, 187580s, **1995**.
- [23] - P. Molina, P. M. Fresneda, and F. Hurtado, *Synthesis.*, **45**, **1987**.
- [24]- P. Molina, A. Pastor and M. J. Vilaplana, *Tetrahedron.*, **49**, **1993**.
- [25]- G. Emeric, J. Hutt, J. Perez, W.O. 9602538, 1996; *Chem. Abstr.*, **125**, 10818m, **1996**.
- [26]- Y. Sun, L. P. Gao, Z. Q. Guo, M. W. Ding., *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, **181**, **2006**, 2109-2116.
- [27]- E. P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.*, **44**, **1979**, 3858.
- [28] - J. Huangand, M. D Graves, *J. Heteroayclic Chem.*, **24**, **1987**, 1781.

- [29]-A. M. SH. EL- Sharief, A. M- Hussein, M. S. A. EL- Gaby, A. A Atalla and A. Ahmed, *Phosphorus, Sulfur and Silican.* 170, **2001**, 47-63.
- [30]- S. Bouzroua, L. Hammal, B. N. Kolli, F. Balegroune, M. Hamadène, S. Poulain, *Synthetic. Commun.*, 38, **2007**, 448–455.
- [31] – K. Zaouia, *Thèse de magistère*, Alger, **2006**.
- [32]- J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, 10, **1989**, 209-264.
- [33]- a) - P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, B 136, **1964**, 864.  
b)- W. Kohn et L. J. Sham, *Phys. Rev.*, A 140, **1965**, 1133
- [34]- a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, **1993**, 5648.  
b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 104, **1996**, 1040.
- [35]- J. L. Rival, *Element de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Paris, **1999**.
- [36]- K. Fukui, N. Koga, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, 103, **1981**, 196.
- [37]- P. Hepp, *Ber, Dtch. Chem. Ges.*, 10, **1877**, 327.
- [38]- W. S. Fones, *J. Org. Chem.* , 14, **1949**, 1099.
- [39]- A. Koziara, S. Zawadski, A Zwierzak, *Synthesis.*, 2, **1979**, 527.

## ***CHAPITRE III***

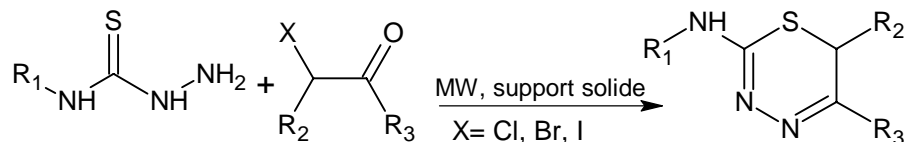
### ***ACTION DE LA THIOSEMICARBAZIDE SUR LES MALEIMIDES : ACCES A DE NOUVELLES STRUCTURES THIAZOLIDINE-4-ONES***

### III.A. INTRODUCTION.

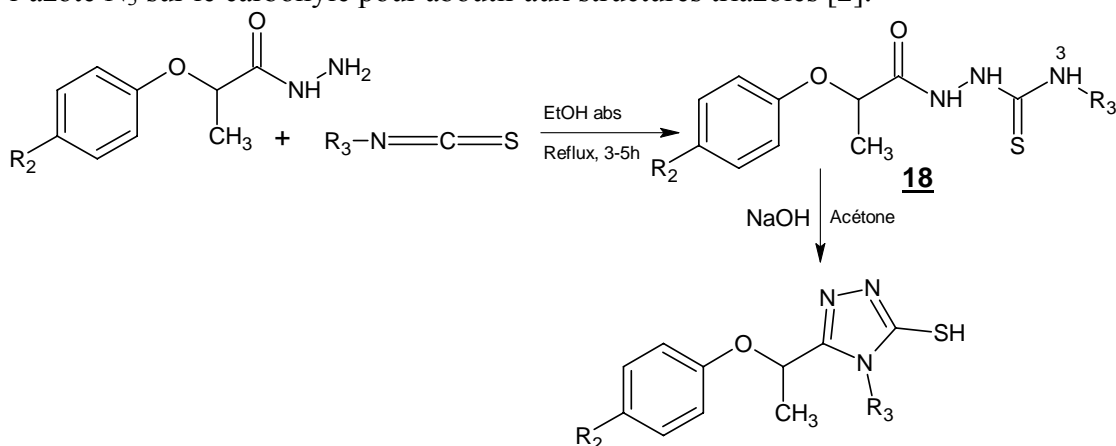
Les dérivés de la thiosemicarbazide sont des agents très utilisés en synthèse organique et sont généralement préparés par condensation des amines primaires sur les dérivés de l'isothiocyanate. Ces réactifs interviennent dans de nombreuses réactions chimiques.

Tous les exemples décrits correspondent à l'attaque de l'amine terminale de la thiosemicarbazide sur le site électrophile, comme montré dans les exemples suivants :

La condensation des dérivés thiosemicarbazides avec les dérivés halogéno-cétones sous irradiation aux micro-ondes et sur support solide, conduit aux structures 2-amino-1, 3, 4-thiadiazines avec de bons rendements [1].



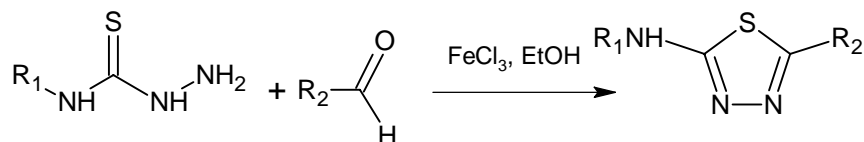
Les thiosemicarbazides **18**, obtenues par action des hydrazides sur l'isothiocyanate peuvent subir, en milieu basique, une cyclisation intramoléculaire effectuée par l'attaque de l'azote N<sub>3</sub> sur le carbonyle pour aboutir aux structures triazoles [2].



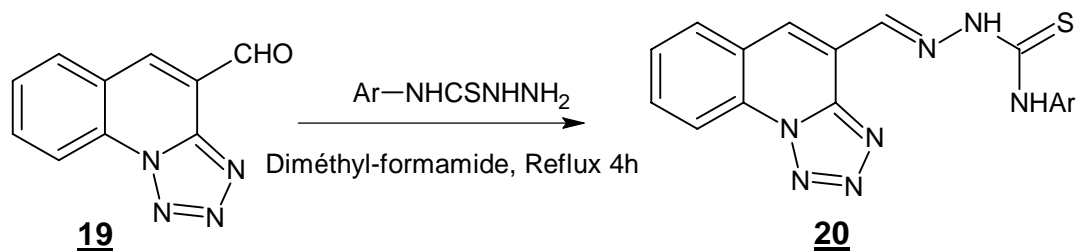
Une nouvelle stratégie de synthèse du 1, 3, 4 thiadiazoles sur support solide a été décrite. Le traitement de la thiosemicarbazide avec l'aldéhyde aboutit aux dérivés thiosemicarbazones. Par cyclodéhydratation oxydative de ces derniers, en présence du chlorure ferrique III, on obtient les structures 1,3,4 thiadiazoles [3].

Ces composés sont utilisés en médecine, en agriculture et dans certaines technologies. Ils sont employés comme lubrifiants et dans le matériel de photographie [4-6].

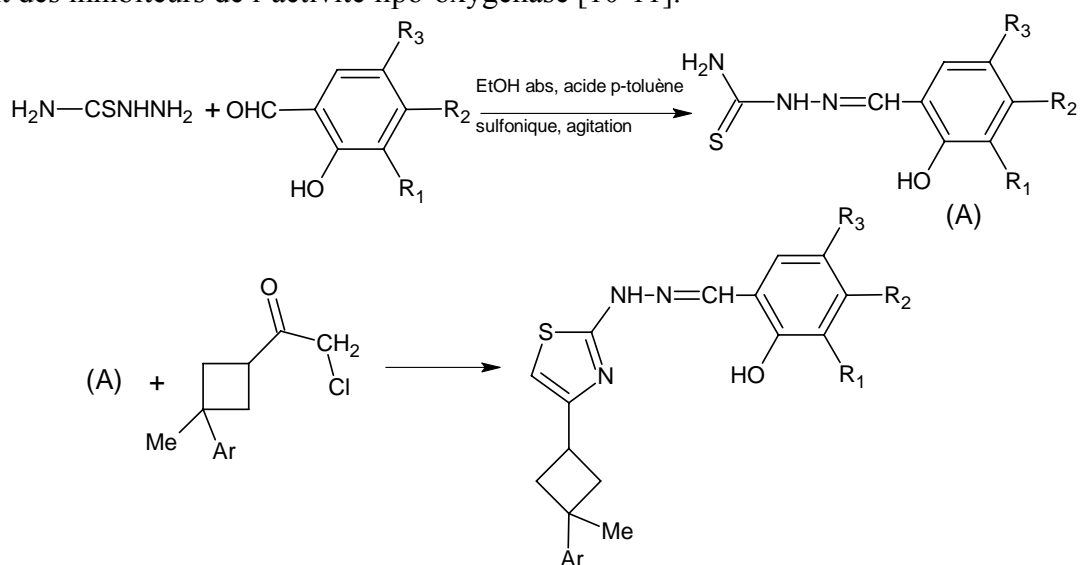
En médecine, le 1,3,4 thiadiazole est le noyau de base du médicament acétazolamide [7], utilisé dans le traitement d'épilepsie et agit sur l'équilibre circulatoire.



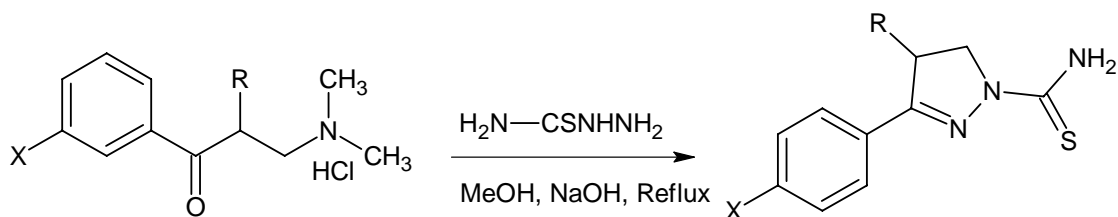
La réaction de condensation du tétrazolo[1,5-a] quinoline- 4- carboxaldéhyde **19** avec les dérivés de la thiosemicarbazide conduit aux structures thiosemicarbazones **20** [8].



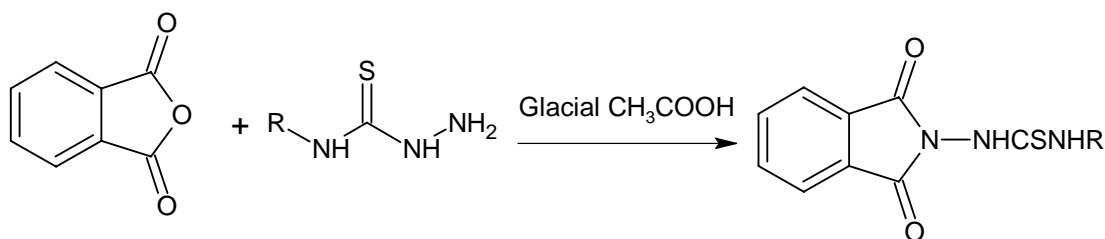
L'une des molécules thiazole, décrite dans la littérature, est obtenue à partir de la réaction de la thiosemicarbazide, l'aldéhyde et l'acétone halogénée en position  $\alpha$  [9]. Ces produits ont une importante activité anti-inflammatoire. Utilisés comme agents analgésiques, ce sont des inhibiteurs de l'activité lipo-oxygénase [10-11].



La synthèse d'une nouvelle série de structure N-thiocarboxamide-3-phényl-2-pyrazoline est réalisée par cyclisation de la base de Mannich en présence de la thiosemicarbazide. Utilisant la méthode de micro dilution, les produits testés *in vitro* sur les parasites *Entamoeba histolytica* ont montré une inhibition anti-amibienne meilleure que le médicament metronidazole [1( $\beta$ -hydroxyéthyl)-2-méthyl-5-nitroimidazole] [12].

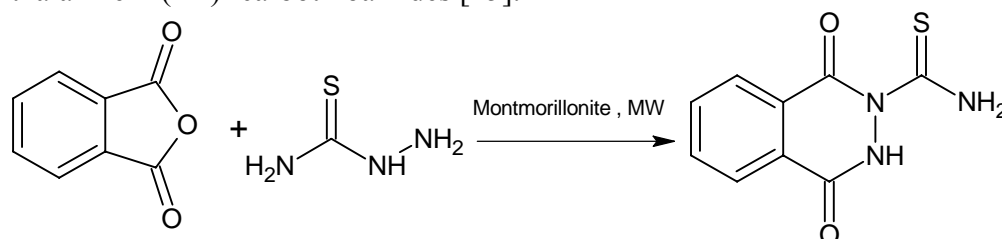


L'action des aryles thiosemicarbazides avec l'anhydride phtalique dans l'acide acétique glacial a permis d'isoler le N- phthalimido phényl thiosemicarbazide [13]. Ces composés ont été évalués pour leurs excellentes activités anti-convulsivantes et anti-neurotoxiques à travers le programme des développements des médicaments [14].

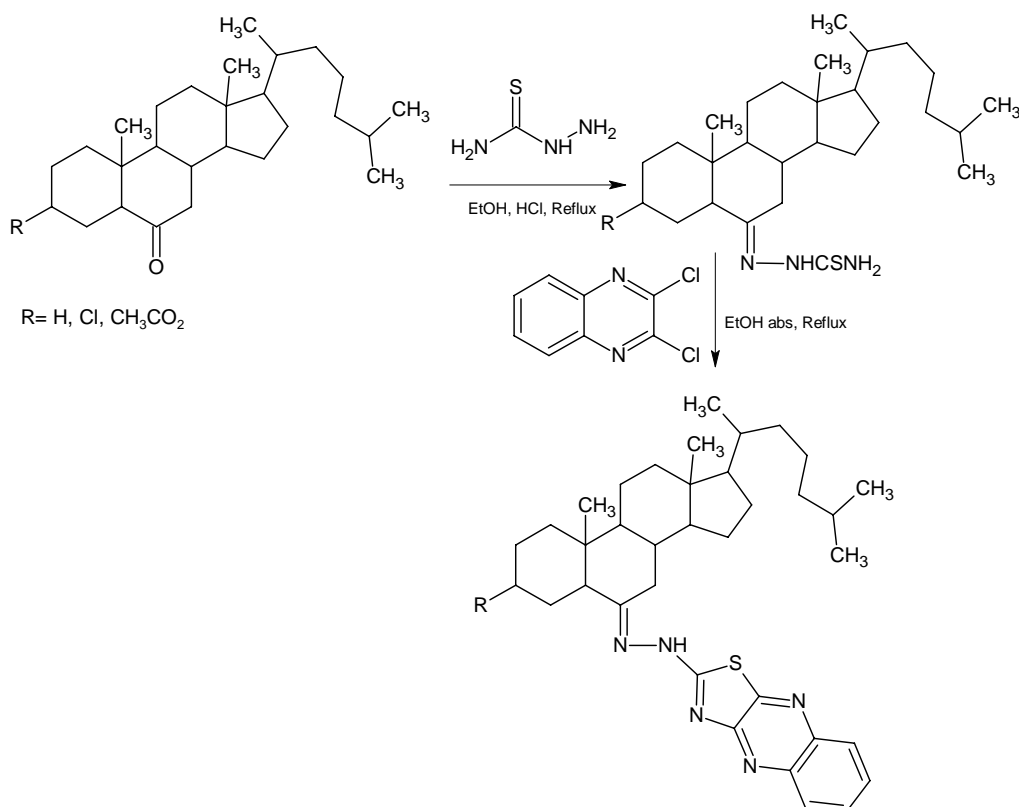


R= H, Phenyl substitué

Par contre la même réaction faite sous irradiation aux micro-ondes sur support montmorillonite aboutit, par recyclisation, à la formation des structures 1,4-dioxo-3,4-dihydrophthalazine-2 (1H)- carbothioamides [15].



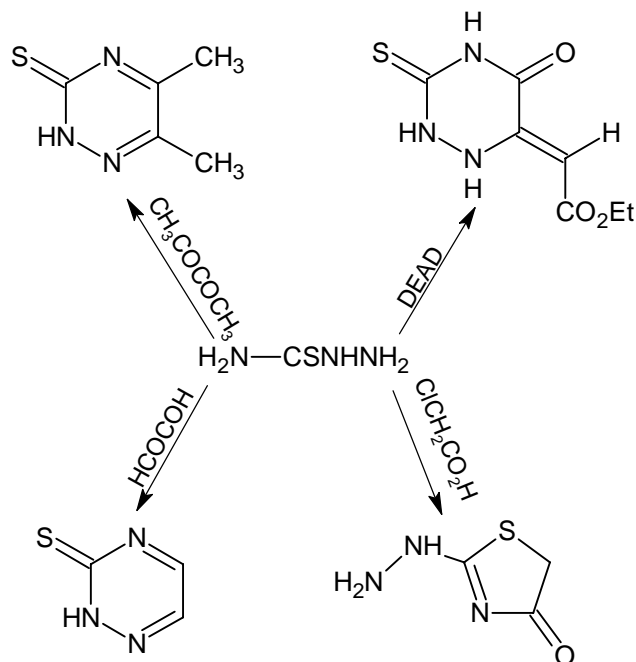
Nous avons relevé, dans la littérature, la synthèse des différents stéroïdes thiazolo quinoxalines obtenus par action des cétones stéroïdales et la thiosemicarbazide suivie d'une condensation avec les 2,3 dichloroquinoxalines à  $80^\circ\text{C}$  [16]. Leurs tests biologiques in vitro ont montré une meilleure activité antibactérienne comparée au médicament amoxicilline, utilisé dans le traitement des infections (E. Coli) [17].



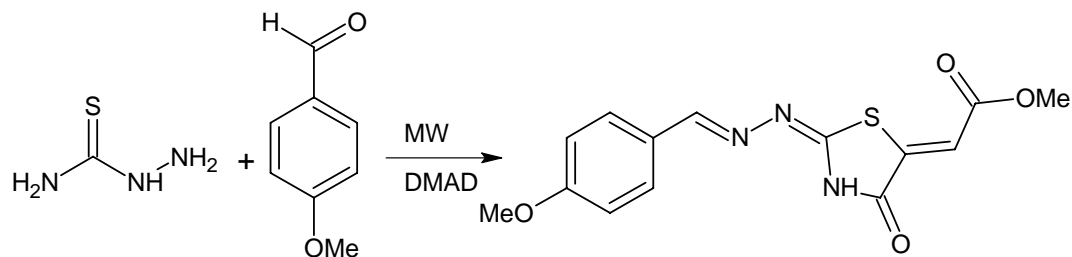
Plusieurs synthèses utilisant la technique des micro-ondes, appliquées à la thiosemicarbazide et les réactifs électrophiles, a conduit à de nouveaux composés hétérocycliques avec de bons rendements et à des temps très réduits comparés à la méthode conventionnelle [18].

Le schéma suivant montre la formation des structures thiazolones, triazines et triazinones partant de la thiosemicarbazide sous irradiation aux micro-ondes.

Les composés analogues présentent des propriétés biologiques intéressantes [19].



La réaction de condensation de l'aldéhyde, la thiosemicarbazide et le diméthyle acétylène dicarboxylate (DMAD) aboutit aux dérivés thiazolines avec des rendements variant entre 78-94%, en utilisant l'acétate d'éthyle comme solvant et sous irradiation aux micro-ondes [20].



A partir de cet aperçu bibliographique, nous avons retenu que, toutes ces réactions débutent par l'attaque du  $\text{NH}_2$  terminal de la thiosemicarbazide sur le site électrophile, généralement le  $\text{C}=\text{O}$ . Ensuite, selon la nature du substrat, l'hétérocyclisation intramoléculaire peut se faire à l'aide de l'attaque nucléophile du deuxième azote terminal ou bien par l'intervention du soufre.

Dans le but de définir le comportement de la thiosemicarbazide vis à vis de la maléimide et d'isoler des dérivés à visée thérapeutique, nous avons réalisé les réactions décrites en III.B.

### III.B. ETUDE DE L'ACTION DE LA 4- PHENYL THIOSEMICARBAZIDE SUR LES MALEIMIDES.

Compte tenu des propriétés chimiques potentielles de la maléimide, il nous a semblé intéressant d'utiliser d'autres réactifs binucléophiles qui peuvent conduire à de nouveaux hétérocycles.

Cette stratégie consiste à opposer la maléimide substituée à des agents tels que la thiosemicarbazide ou la semicarbazide.

#### III.B.1. Action de la 4- phényl thiosemicarbazide sur la maléimide substituée.

Au reflux dans le méthanol la 4- phényl thiosemicarbazide réagit avec la maléimide pour conduire à un seul produit qui peut s'identifier à l'un des trois produits **27**, **28** ou **29**. La fin de la réaction est signifiée par chromatographie sur couche mince. Le résidu obtenu après évaporation du solvant est repris dans l'acétonitrile, puis lavé à l'éther éthylique pour conduire à un précipité jaune, avec un rendement de 50 à 60%.

Comme figuré sur le schéma **III.1**, l'orientation de l'attaque nucléophile sur le site électrophile de la maléimide peut avoir théoriquement 3 voies possibles, conduisant à l'un des dérivés **22** à **29**.

Nous représentons dans le tableau **III.1**, les caractéristiques physiques du produit isolé après purification.

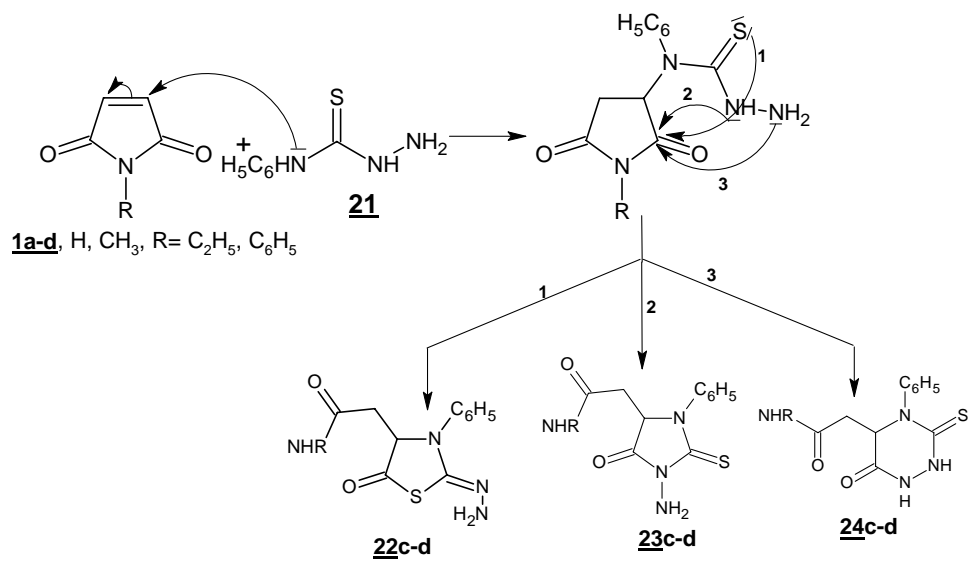
Tableau **III.1** : Données expérimentales du produit récupéré.

R'	R	P.F °C	Rd %
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	161-163	54
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	175-177	50
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	152-154	57
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	188-190	60

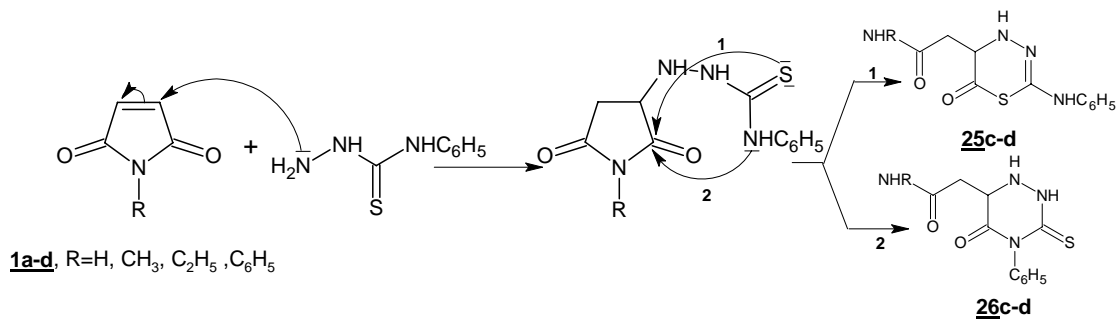
##### III.B.1.1. Mécanisme réactionnel.

L'emploi de la 4-phényl thiosemicarbazide comme réactif laisse présager trois voies possibles dont deux font intervenir l'attaque nucléophile par le doublet libre de l'atome d'azote et l'autre par le soufre, comme le décrit le schéma **III.1**.

1<sup>ème</sup> possibilité:



2<sup>ème</sup> possibilité:



3<sup>ème</sup> possibilité:

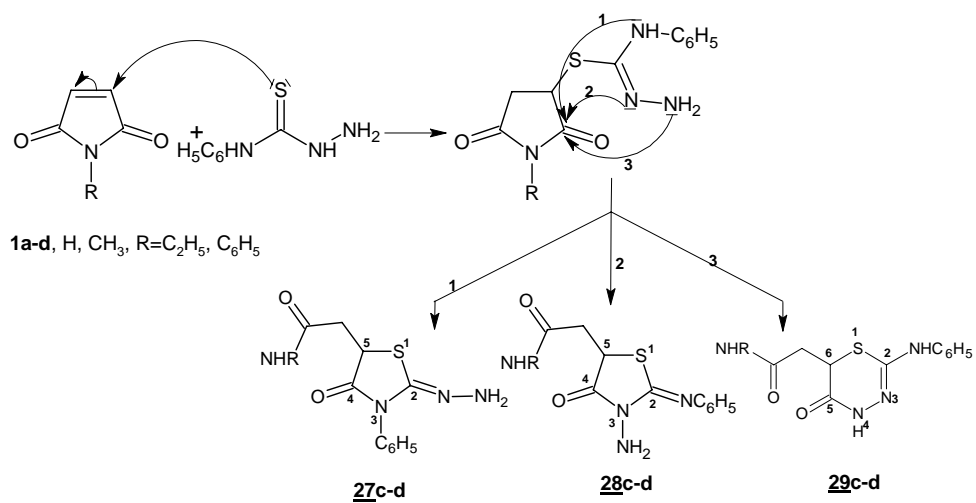


Schéma III.1 : Mécanisme de la réaction de la 4-phényl thiosemicarbazide avec la maléimide.

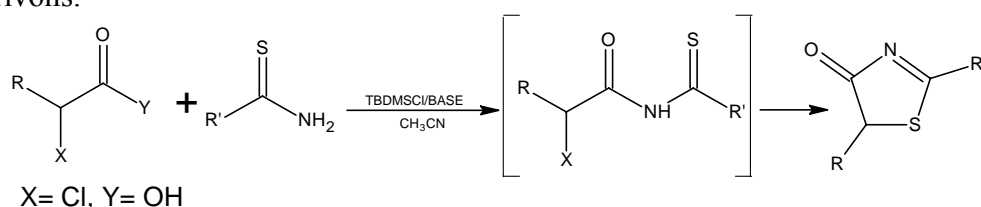
On sait que, dans le cas de l'action des thiourées sur la maléimide, la réaction débute par l'attaque du soufre sur la double liaison C=C et ce, en vertu de la théorie de Pearson. Ce résultat nous permet dans une première approximation, de retenir la 3<sup>ème</sup> hypothèse qui, à son tour, peut conduire à trois produits **27**, **28** ou **29**.

La réaction que nous décrivons pose donc un problème de régiosélectivité. En effet, les atomes S et N de la 4-phényl thiosemicarbazide sont tous les deux théoriquement impliqués dans ce processus nucléophile. Cependant, si on considère le caractère dur-mou des réactifs nous relevons deux paramètres essentiels :

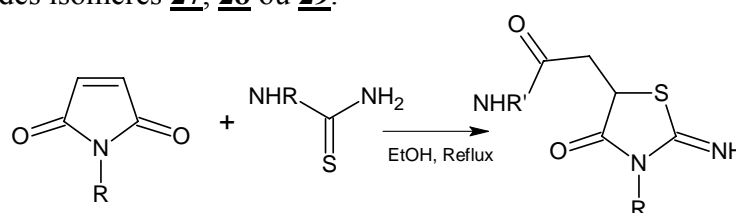
- la double liaison de la maléimide a un caractère mou
- l'atome de soufre, plus polarisable que l'azote, est le plus apte aux interactions orbitales liées à l'interpénétration de son nuage électronique avec celui du substrat (double liaison de la maléimide).

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

Cette idée, corroborée par l'exemple réactionnel ci-dessous [21], est proche de la situation que nous décrivons.



Par ailleurs la réaction de la thiourée avec la maléimide [22] figurée ci-dessous, permet de trancher en faveur des isomères **27**, **28** ou **29**.



### III.B.1.2. RMN du proton.

Les spectres de R.M.N. <sup>1</sup>H sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 250 MHz. Nous relevons les déplacements chimiques des différents protons des produits obtenus, sur le tableau **III.2**.

Tableau **III.2** : Caractéristiques spectrales de RMN <sup>1</sup>H du produit obtenu de formule **27** ou **28**.

Composés	R'	R	RMN <sup>1</sup> H, δ ppm, DMSO, d <sub>6</sub> , 250 MHz
<b>a</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	2.63 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 2.74 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 4.40 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 5.28 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.5 (m, 5H <sub>ar</sub> ); 9.3-9.8 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ).
<b>b</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	2.59 (d, 3H, J=5Hz, N-CH <sub>3</sub> ); 2.89 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 3.13 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 4.48 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 5.34(s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.45 (m, 5H <sub>ar</sub> ); 8.08 (q, H, J= 5Hz, NH).
<b>c</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	1.03 (t, 3H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=9Hz); 2.69 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 3.06 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 3.15 (q, 2H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=9Hz); 4.48 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 5.34 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.45 (m, 5H <sub>ar</sub> ); 8.15 (t, 1H, NH).
<b>d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	2.89 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 3.14 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 4.55 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 5.37 (s, 2H, NH <sub>2</sub> ); 7.79 (m, 10H <sub>ar</sub> ); 9.93 (s, 1H, NH).

L'examen du spectre RMN  $^1\text{H}$  dans le DMSO à 250 MHz du produit de la réaction nous confirme la présence des signaux suivants :

- le signal aux environs de 8.15 ppm est attribuable au proton de l'amide acyclique  $\text{NHC=O}$ , ce qui confirme l'ouverture du cycle maléimide.
- un doublet dédoublé aux environs de 4.38 ppm ( $J = 3.65, 10\text{Hz}$ ) correspondant au proton du carbone asymétrique CH.
- le singulet d'intensité deux protons aux environs de 5.28 ppm attribuable au proton du  $\text{NH}_2$  de l'hydrazine.
- les protons du groupement méthylène exo cyclique apparaissent sous forme de deux doublets dédoublés ( $J = 3.65 \text{ Hz}, 10\text{Hz}, 16\text{Hz}$ ) aux environs de 2.57 ppm et 2.74 ppm.

Ces résultats spectroscopiques peuvent trancher entre les trois isomères possibles par l'existence du signal à 5.3 ppm attribuable aux protons  $\text{NH}_2$ , qui est en faveur de la structure **27** ou **28**; ce qui exclue la forme **29** qui devrait avoir théoriquement trois signaux NH.

### III.B.1.3. RMN du carbone 13.

Les données spectrales en R.M.N  $^{13}\text{C}$  dans le DMSO- $d_6$  sont reportées dans le tableau **III.3**.

Tableau **III.3**: Caractéristiques spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  du produit obtenu de structure **27** ou **28**.

Composés	R'	R	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm, DMSO, $d_6$ , 250 MHz
<b>a</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	38.40; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 41.35; $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 121.41-124.6-129.68-148.01, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$ ; 154.56, $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ; 170.95, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ ; 171.31, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ .
<b>b</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{CH}_3$	25.95, $\text{N}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 38.19; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 42.09; $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 121.43-124.63-129.71-148.41, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$ ; 154.39, $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ; 169.53, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ ; 170.93, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ .
<b>c</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	14.92, $\underline{\text{C}}\text{H}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 33.86, $\text{CH}_3-\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 38.16; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 41.98; $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 121.31-124.52-129.60-148.41, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$ ; 154.39, $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ; 168.66, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ ; 170.83, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ .
<b>d</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	$\text{C}_6\text{H}_5$	38.12; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 41.90; $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 124.44-127.41-128.57-129.35-132.70-139.43-149.50, $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$ ; 154.50, $\underline{\text{C}}=\text{N}$ ; 169.01, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ ; 170.95, $\text{N}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ .

L'examen des spectres RMN  $^{13}\text{C}$  du produit obtenu, montre la présence d'un carbone secondaire  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$  à 38 ppm, un carbone tertiaire  $\underline{\text{C}}\text{H}$  aux environs 41 ppm, les carbones du groupement phényle à 121-148 ppm et les carbones quaternaires à 154 ppm, 169 ppm et 171 ppm attribuables aux fonctions imine, amide cyclique et acyclique respectivement. Ces résultats confirment que la réaction d'addition nucléophile a eu lieu avec ouverture du cycle maléimide.

### III.B.1.4. Spectrométrie de masse.

Afin de confirmer, la masse moléculaire du produit récupéré, nous l'avons soumis à une analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 eV. La présence de l'ion

moléculaire  $M^+$  est observée pour chaque dérivé. Nous proposons un schéma de décomposition du produit **27**, pris comme exemple, figuré dans le schéma **III.2**.

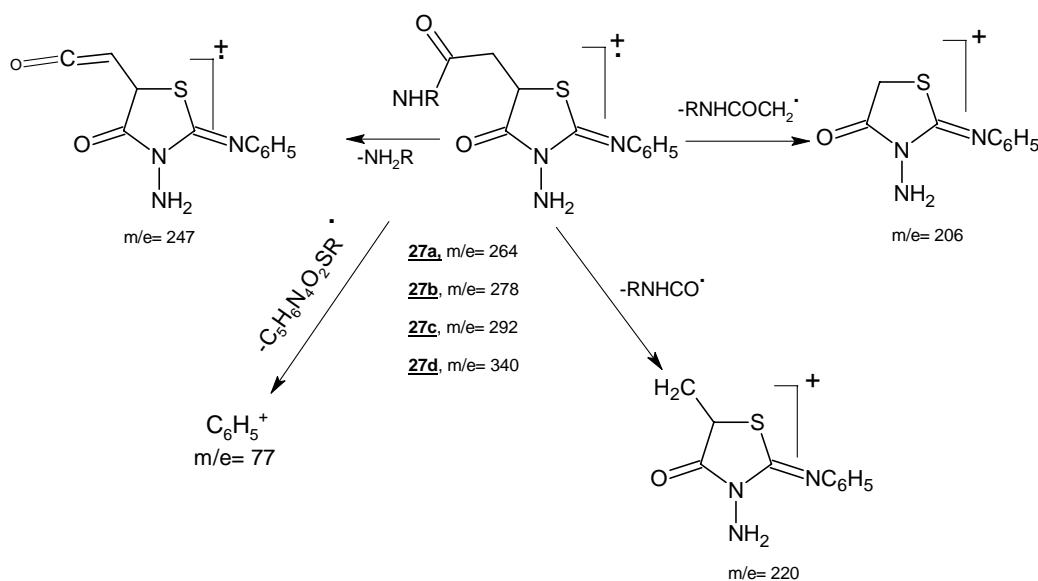


Schéma **III.2**: Différentes fragmentations du dérivé **27**, pris comme exemple

Les résultats de la spectrométrie de masse confirment le pic moléculaire du produit isolé qui pourrait être l'un des trois isomères.

### III.B.2. Action de la thiosemicarbazide sur la maleimide.

Dans le méthanol, les maléimides réagissent avec la thiosemicarbazide 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 jaune suivi par chromatographie sur couche mince, cette réaction donne à chaque fois un seul produit, dont les caractéristiques physiques sont reportées sur le tableau **III.4**.

En nous basant sur les hypothèses formulées dans le cas précédent, nous proposons le mécanisme décrit sur le schéma **III.3**

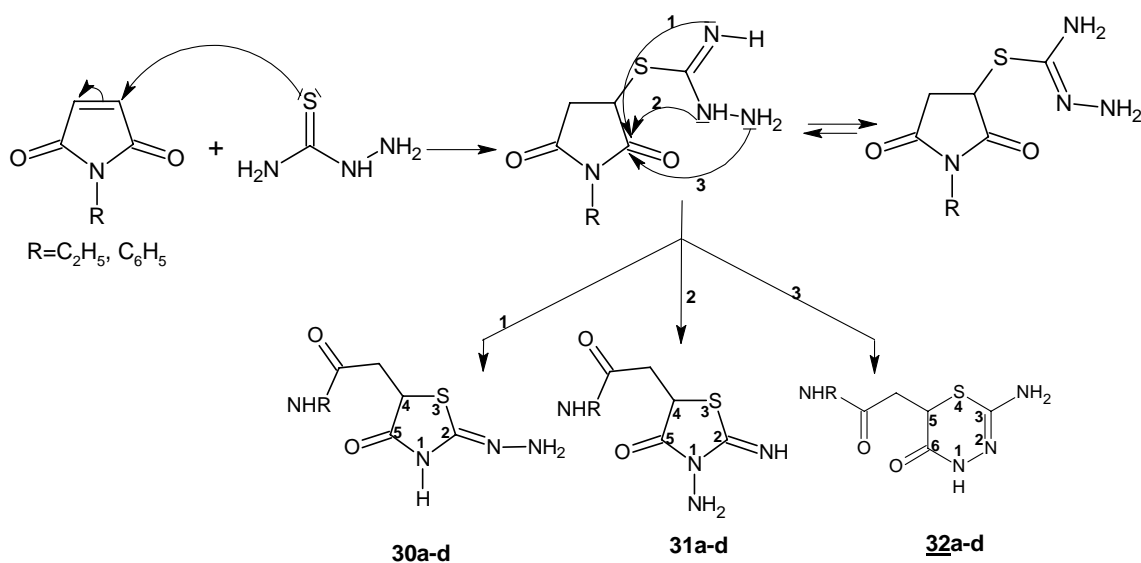


Schéma **III.3** : Mécanisme réactionnel proposé.

Tableau III.4 : Caractéristiques physiques du produit isolé.

R'	R	P.F °C	Rd (%)
H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	188-190	55
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	200-202	60

### III.B.2.1. RMN du proton.

Les spectres de RMN <sup>1</sup>H, réalisés dans le DMSO à 300 et 500 MHz des produits obtenus nous ont permis de relever les signaux suivants:

- le signal aux environs de 11.25 ppm peut être attribué au proton du NHC=O (amide exocyclique).

- le multiplet aux environs de 4.18 ppm correspond au proton du carbone asymétrique CH en position 4 du dérivé **30** ou **31** et en position 5 du dérivé **32**.

- le singulet aux environs de 7.91 ppm est attribuable au proton d'un NH .

Les protons du groupement méthylène exo cyclique apparaissent sous forme d'un doublet dédoublé (J = 3.65 Hz, 10Hz, 16Hz) à 2.86 ppm et 2.90 ppm.

Ce système ABX est caractéristique de toutes les structures déterminées au chapitre précédent.

En plus des signaux attendus, nous avons constaté l'apparition d'un singulet à environ 1.9ppm avec une intensité de six protons attribuables probablement à deux groupements méthyles.

Nous avons pensé, dans un premier temps, que les deux groupements méthyles pourraient provenir du méthanol au cours de la réaction. Pour conforter notre hypothèse, nous avons effectué, dans les mêmes conditions opératoires d'autres essais employant l'éthanol, le toluène, le DMF puis le dioxane.

Après récupération du produit de la réaction, ce dernier a été soumis à une analyse spectroscopique en RMN <sup>1</sup>H. L'examen des spectres réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> confirme le même résultat obtenu précédemment c'est à dire la présence d'un singulet à 1.9 ppm avec une intensité de six protons. Nous concluons donc que ce signal ne pourrait pas provenir du méthanol. Nous avons alors pensé à la possibilité de réaction du produit obtenu avec le DMSO. Notons ici que seul le DMSO est capable de solubiliser le produit. Ce dernier conduirait donc avec le DMSO à l'un des trois dérivés **33**, **34** ou **35**. Nous reportons dans le tableau III.5, les déplacements chimiques du produit de synthèse.

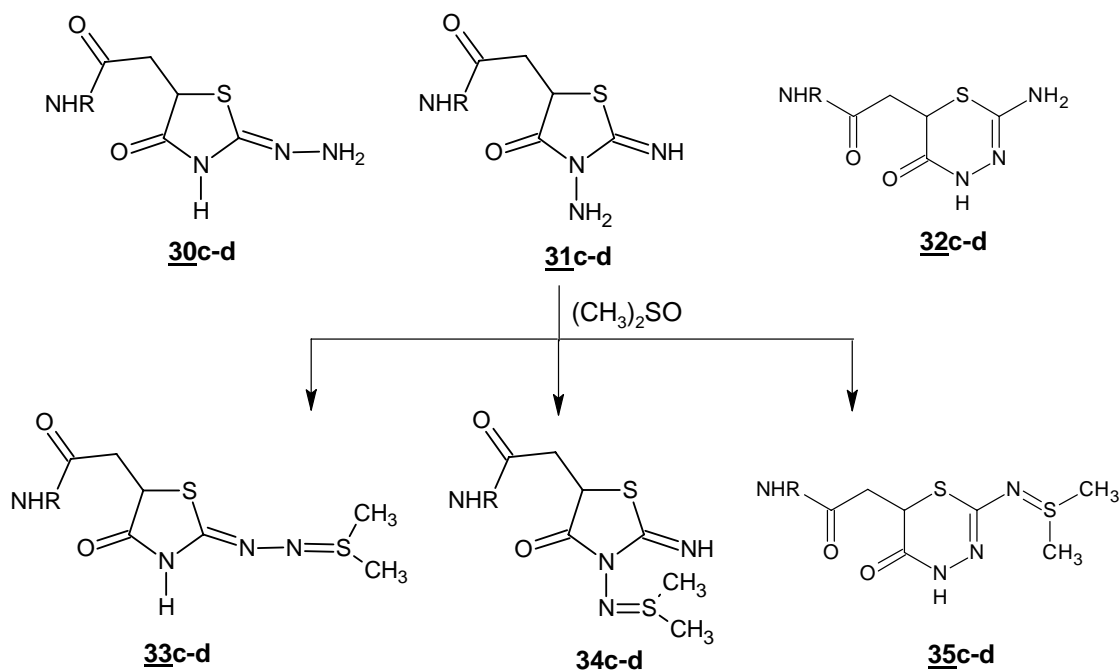


Schéma III.4 : Mécanisme de la réaction de la thiosemicarbazide avec la maléimide.

Tableau III.5 : Données spectrales de RMN <sup>1</sup>H dans DMSO d<sub>6</sub>.

Composés	R	R'	RMN <sup>1</sup> H, δ ppm
<b>c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	DMSO, d <sub>6</sub> , 500 MHz: 1.01 (t, 3H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=7Hz); 1.9 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 2.56 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 2.90 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 3.05 (q, 2H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=7Hz); 4.21 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 7.91 (s, 1H, NH); 11.25 (t, 1H, NH).
<b>d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	DMSO, d <sub>6</sub> , 300 MHz: 1.9 (s, 6H, 2CH <sub>3</sub> ); 2.9 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 16Hz); 3.3 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=3.65, 16Hz); 4.4 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=3.65, 10Hz); 7.5 (m, 5H <sub>ar</sub> ); 10.01 (s, 1H, NH); 12 (s, 1H, NH).

Ces résultats ne nous permettent pas de trancher entre les trois structures envisagées **30**, **31** ou **32**.

Afin d'apporter des renseignements supplémentaires sur la structure, nous avons réalisé un spectre de RMN <sup>1</sup>H à deux dimension dans le DMSO à 500 MHz du produit obtenu. Le spectre de RMN <sup>1</sup>H Cosy montre les corrélations entre tous les protons constituant la molécule avec, un plus, la présence de deux singulets dûs vraisemblablement à deux CH<sub>3</sub>. Cette observation est, dans une première approximation, corroborée par les résultats de la RMN <sup>13</sup>C et ceux de la spectrométrie de masse décrits au paragraphe III.B.2.3.

### III.B.2.2. RMN du carbone 13.

Nous résumons sur le tableau III.6 les valeurs des déplacements chimiques des carbones du produit obtenu, enregistrés dans le DMSO et utilisant la méthode d'Echo en spin J modulé.

Tableau III.6 : Données spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  dans le DMSO  $\text{d}_6$ .

Composés	R	R'	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm
<b>c</b>	$\text{C}_2\text{H}_5$	H	DMSO, $\text{d}_6$ , 500 MHz: $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , 19.04; $\underline{\text{C}}\text{H}'_3$ , 25.38; $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ , 15.45; $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 34.37; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 39.16; $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 44.52; $\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 163.91; $\text{S-}\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 169.18; $\text{NCO}_{\text{acy}}$ , 169.29; $\text{NCO}_{\text{cyc}}$ , 176.43.
<b>d</b>	$\text{C}_6\text{H}_5$	H	DMSO, $\text{d}_6$ , 300 MHz: $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , 18.72; $\underline{\text{C}}\text{H}'_3$ , 25.05; $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 39.16; $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 43.77; $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ , 119.53-123.82-129.23-139.25; $(\text{CH}_3)_2\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 152.07; $\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 163.73; $\text{S-}\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 168.36; $\text{NCO}_{\text{acy}}$ , 169.18; $\text{NCO}_{\text{cyc}}$ , 175.99.

Les spectres, dans leur ensemble, montrent tous les carbones constituant la molécule **30**, **31** ou **32** avec en plus l'apparition de deux carbones primaires non équivalents à 19 ppm et 25 ppm. Les éléments structuraux sont compatibles avec l'une des formes **30**, **31** ou **32**.

### III.B.2.3. Résultats de l'Infrarouge.

A partir des spectres IR du composé isolé, réalisé dans le Nujol, nous relevons les bandes de vibration caractéristiques :

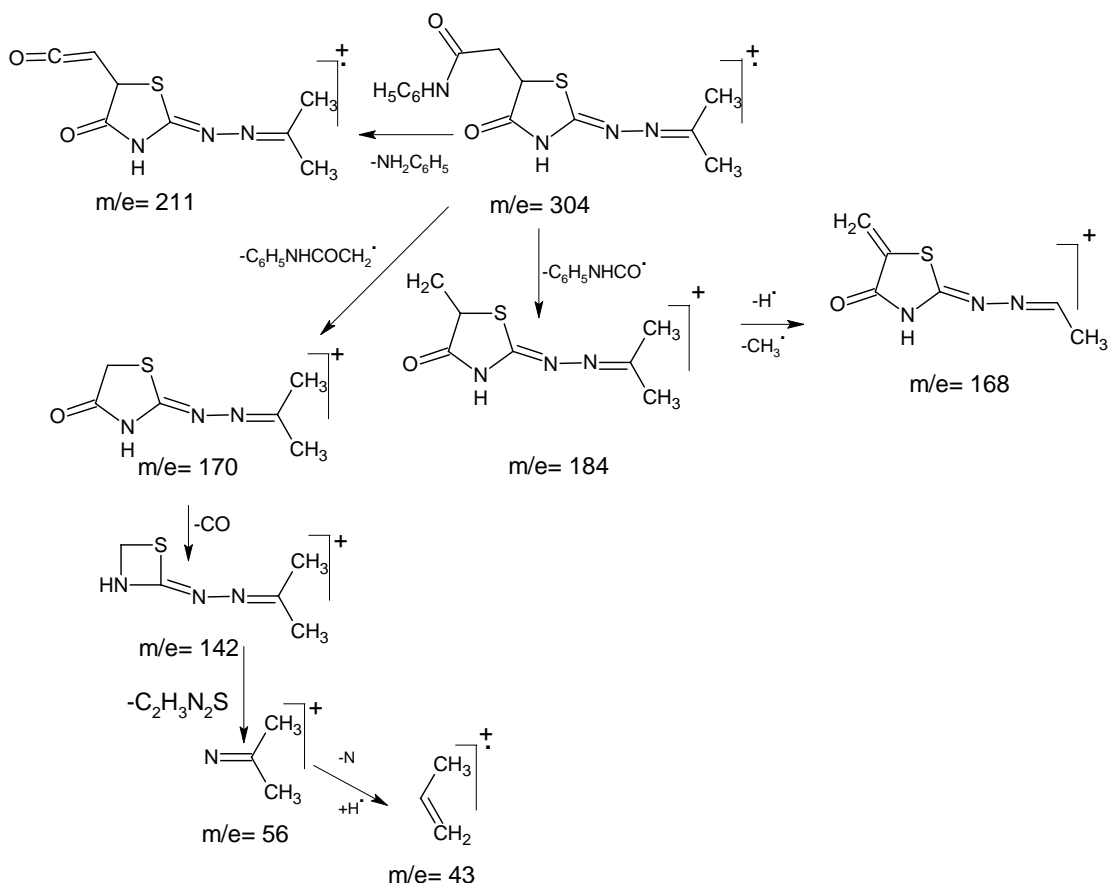
- une bande d'absorption dédoublée à  $3250\text{-}3181\text{ cm}^{-1}$  correspondant à la fonction amine primaire.
- une bande d'absorption à  $3180\text{ cm}^{-1}$  attribuable à une amide ou amine secondaire.
- une bande de vibration à  $1707\text{ cm}^{-1}$  et l'autre à  $1645\text{ cm}^{-1}$  associée à la fonction amide acyclique et cyclique respectivement. Nous observons sur le spectre la présence d'une fonction amine primaire qui se traduit par une bande de vibration dédoublée à  $3250\text{-}3181\text{ cm}^{-1}$ . Ce résultat est en accord avec les trois possibilités, et l'un des isomères **30**, **31** ou **32**.

### III.B.2.3. Spectrométrie de masse.

Nous avons soumis le produit obtenu à une analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 eV. La présence de l'ion moléculaire  $\text{M}^+$  n'est pas observée pour les deux dérivés, mais l'ion  $\text{M}^+ + 40$  apparaît sur tous les spectres. Cet ion est vraisemblablement obtenu par réaction de condensation de l'amine avec l'acétone dans lequel le produit a été solubilisé.

Aussi, nous avons soumis le produit à une analyse spectrométrique par ionisation chimique. L'étude des différents fragments montre, comme première étape, une désamination par la fragmentation de la fonction amide de la chaîne latérale du produit obtenu.

Nous proposons un schéma général de mode de fragmentation de l'isomère **30d** pris comme exemple et à titre représentatif sur le schéma III. 5



Cas où R= Ethyle.

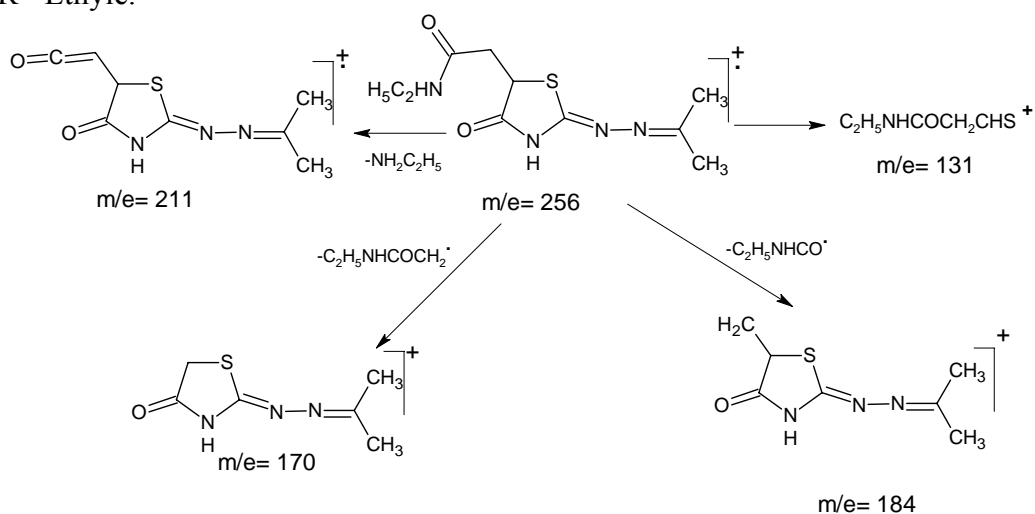


Schéma III. 5 : Différentes fragmentations du dérivé obtenu

L'étude spectrométrique nous a permis de constater le fragment  $m/e = 56$  correspondant à la fonction imine, provenant de la réaction de condensation de l'un des isomères avec l'acétone, solvant dans lequel le produit a été solubilisé. Donc, nous pouvons conclure que les deux groupements méthyles proviennent de l'acétone cas de l'analyse spectrométrique de masse ou du DMSO dans le cas de l'analyse RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C.

En conclusion, les différentes techniques spectroscopiques ne nous ont pas permis de déterminer de façon certaine la structure isolée. Néanmoins, si on considère d'une part la présence de deux CH<sub>3</sub> en RMN<sup>1</sup>H et RMN<sup>13</sup>C et d'autre part l'observation de l'ion M<sup>+</sup>+40 en

spectrométrie de masse, nous pouvons retenir, pour le moment, l'hypothèse de l'une des structures **30**, **31** ou **32** transformées dans le DMSO en **33**, **34** ou **35** respectivement.

### III.B.3. Action de la semicarbazide sur la maléimide substituée.

Contrairement à la thiosemicarbazide, les sites nucléophiles de la semicarbazide sont tous des azotes. Cette réaction débute théoriquement par l'attaque de N<sub>a</sub>, plus nucléophile, sur la double liaison C=C de la maléimide pour conduire au dérivé **37** via l'intermédiaire **36**.

Dans l'éthanol, la maléimide différemment substituée réagit avec le chlorhydrate de la semicarbazide en quantité équimolaire et en présence d'un équivalent de la triéthylamine, à reflux, et sous agitation magnétique. La fin de la réaction est signifiée par la formation d'un précipité dont la chromatographie sur couche mince (CCM) montre la présence d'un seul produit obtenu selon le schéma **III.6**.

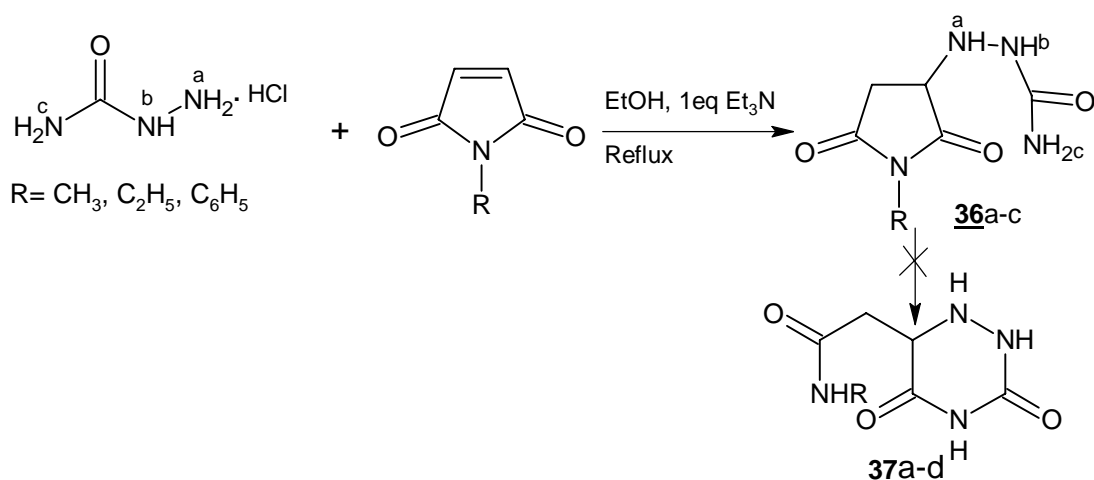


Schéma **III.6** : Mécanisme de la réaction de la semicarbazide avec la maléimide.

#### III.B.3.1. RMN du proton.

Les spectres de R.M.N<sup>1</sup>H sont réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 250 MHz. Les déplacements chimiques des différents protons de la structure **36** sont consignés dans tableau **III.7**

Tableau III.7 : Données spectrales de RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO d<sub>6</sub> de **36**.

Dérivés	RMN <sup>1</sup> H, δ ppm, DMSO, d <sub>6</sub> , 250 MHz
<b>36a</b>	2.32 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 22Hz); 2.57 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5, 22 Hz); 3.15 (s, 3H, N-CH <sub>3</sub> ); 3.96 (dd, 1H <sub>3</sub> , J= 5.5Hz, 10 Hz); 5.59 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ); 6.06 (s, 2H, NH <sub>2c</sub> ); 7.81 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>36b</b>	1.47 (t, 3H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=8Hz); 2.97 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 22 Hz); 3.08 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5, 22 Hz); 3.88 (q, 2H, CH <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> , J=8 Hz); 3.34 (dd, 1 H <sub>3</sub> , J=5.5 Hz, 10 Hz); 5.82 (s, H, NH <sub>a</sub> ); 6.46 (s, 2H, NH <sub>2c</sub> ); 7.67 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).
<b>36c</b>	2.80 (dd, 1H <sub>1</sub> , J=10, 22 Hz); 3.04 (dd, 1 H <sub>2</sub> , J=5.5, 22 Hz); 4.14 (dd, 1H <sub>3</sub> , J= 5.5 Hz, 10 Hz); 5.33 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ); 5.89 (s, 2H, NH <sub>2c</sub> ); 7.30 (m, 5H <sub>ar</sub> ); 7.31 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ).

L'examen des spectres de RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  montre que la recyclisation de l'intermédiaire n'a pas lieu. Nous isolons à chaque fois l'intermédiaire **36**.

### III.B.3.3. RMN du carbone 13.

Nous présenterons dans le tableau **III.8**, les déplacements chimiques de tous les carbones de la structure **36**.

Tableau **III.8** : Données spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  dans le DMSO  $\text{d}_6$ .

Dérivés	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm, DMSO, $\text{d}_6$ , 63 MHz
<b>36a</b>	24.83, N- $\text{CH}_3$ ; 32.37, $\text{CH}_2$ ; 58.48; $\text{CH}$ ; 160.89, $\text{NCO}_{\text{acy}}$ ; 176.42- 177.63, $\text{NCO}_{\text{cyc}}$ .
<b>36b</b>	13.23, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ; 33.34, $\text{CH}_2$ ; 33.72, $\text{CH}_3\text{-CH}_2$ ; 58.35; $\text{CH}$ ; 160.87, $\text{NCO}_{\text{acy}}$ ; 176.14- 177.29, $\text{NCO}_{\text{cyc}}$ .
<b>36c</b>	34.04, $\text{CH}_2$ ; 58.64; $\text{CH}$ ; 127.45-128.78-129.34-132.79-, $\text{CH}_{\text{ar}}$ ; 160.86, $\text{NCO}_{\text{acy}}$ ; 175.42- 176.67, $\text{NCO}_{\text{cyc}}$ .

Nous représentons sur le schéma **III.7** les attributions en RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **36b** à titre indicatif.

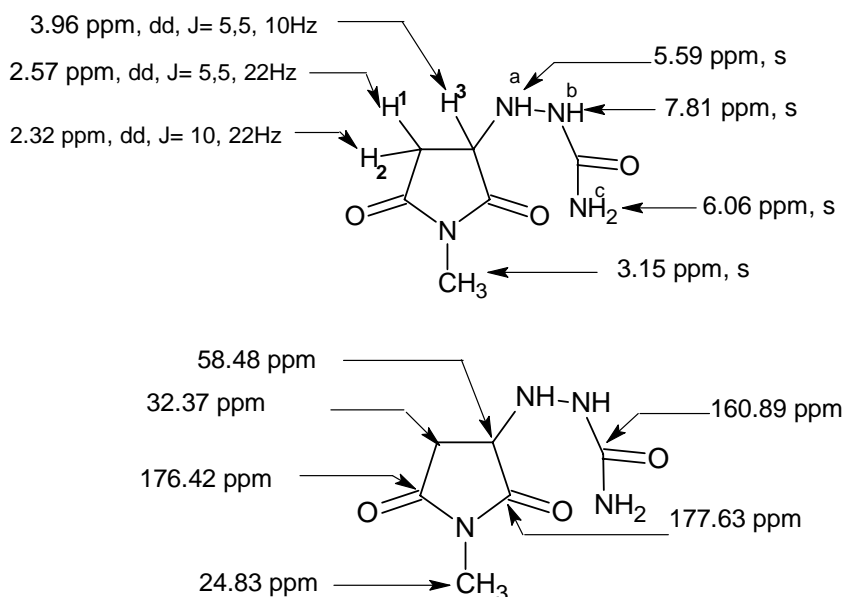


Schéma **III.7** : Données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **36b**.

Les pics observés sur tous les spectres sont compatibles avec la structure **36**. L'apparition de trois signaux aux environs 5.3, 5.89 et 7.31 ppm attribuables aux protons  $\text{NH}_a$ ,  $\text{NH}_c$  et  $\text{NH}_b$  avec une intensité d'un proton, deux protons et un proton respectivement. Comparé à la réaction de condensation de la thiosemicarbazide sur la maléimide, la première addition nucléophile est initiée par l'atome d'azote et la recyclisation dans ce cas n'a pas lieu.

condensation de la thiosemicarbazide sur la maléimide, la première addition nucléophile est initiée par l'atome d'azote et la recyclisation dans ce cas n'a pas lieu.

### III.B.3.3. Spectrométrie de masse.

Les fragmentations obtenues peuvent être illustrées par le schéma III.8. On observe sur les spectres de masse sous impact électronique à 70 eV le pic de l'ion moléculaire  $MH^+$  confirmant la structure **36**. Les pics de base à  $m/z = 142, 156, 204$  proviennent des précédents par perte du radical  $NH_2CO\cdot$ .

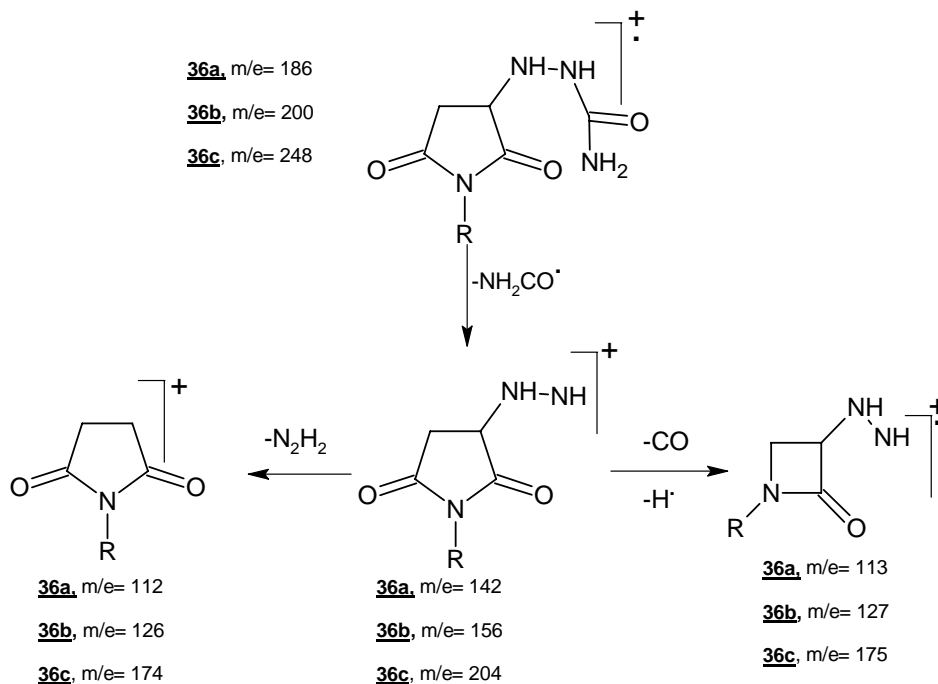


Schéma III.8 : Différentes fragmentations des dérivés **36**

### III.C.CONCLUSION.

L'action du 4-phényl thiosemicarbazide sur la maléimide conduit à l'un des produits **27** ou **28** sans trancher entre ces deux formes.

La réaction de la thiosemicarbazide avec la maleimide correspond vraisemblablement dans une première étape, à l'attaque du soufre sur la double liaison de la maléimide en conformité avec la théorie de Pearson.

La présence de la fonction amine, très réactive, réagirait avec l'acétone ou le DMSO pour conduire à un produit de condensation.

Tous les essais de recyclisation de l'intermédiaire **36** en présence d'une base telle que l'éthalonate de sodium ou la triéthylamine n'ont pas aboutit.

Ce travail se poursuit actuellement par l'emploi d'autres bases.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  ont été réalisés sur spectromètres Bruker AC 500 et 250 MHz. Les spectres IR sont réalisés sur un Perkin Elmer dans le Nujol. Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV.

Les points de fusion ont été pris à l'aide un appareil de type Buchi 512.

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

### Composé **27a** : 2-[(2E)-4-oxo-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide

$10^{-2}$  mole de la maléimide et  $10^{-2}$  mole de la 4-phényl thiosemicarbazide **21** sont placés dans 20 ml d'éthanol. Le mélange réactionnel est porté à reflux et sous agitation magnétique pendant 6 heures. La fin de la réaction est signalée par un suivi par CCM (phase éluante acétate d'éthyle). L'évaporation du solvant donne une masse huileuse qui, traitée à l'acetonitrile puis à l'éther forme un solide récupéré par filtration, puis recristalliser dans le méthanol.

Rendement: 54% ; PF = 161-163°C.

**RMN $^1\text{H}$ , DMSO $d_6$ , 250 MHz:** 2.63 (dd, 1H $_1$ , J=10, 16Hz); 2.74 (dd, 1 H $_2$ , J=3.65, 16Hz); 4.40 (dd, 1 H $_3$ , J=3.65, 10Hz); 5.28 (s, 2H, NH $_2$ ); 7.5 (m, 5H $_{ar}$ ) ; 9.3-9.8 (s, 2H, NH $_2$ ).

**RMN $^{13}\text{C}$ , DMSO $d_6$ , 250 MHz:** 38.40; C $H_2$ , 41.35; C $H$ ; 121.41-124.6-129.68-148.01, C $H_{ar}$ ; 154.56, C=N; 170.95, NCO $_{cyc}$ ; 171.31, NCO $_{acy}$ .

**S.M.(E.I., 70eV) :** M $^+$ (264, 100%) ; M $^+$ -NH $_3$ (247, 22%) ; M $^+$ -NH $_2$ -CO $\cdot$  (220, 50%) ; M $^+$  - NH $_2$ -COCH $_2\cdot$  (206, 30%).

### Composé **27b** : N-méthyl-2-[(2E)-4-oxo-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide.

De la même manière nous obtenons le dérivé **27a** avec un rendement égal à 50%. PF = 175-177°C.

**RMN $^1\text{H}$ , DMSO $d_6$ , 250 MHz:** 2.59 (d, 3H, J=5Hz, N-CH $_3$ ); 2.89 (dd, 1H $_1$ , J=10, 16Hz); 3.13 (dd, 1 H $_2$ , J=3.65, 16Hz); 4.48 (dd, 1 H $_3$ , J=3.65, 10Hz); 5.34 (s, 2H, NH $_2$ ); 7.45 (m, 5H $_{ar}$ ); 8.08 (q, H, J= 5Hz, NH).

**RMN $^{13}\text{C}$ , DMSO $d_6$ , 250 MHz:** 25.95, N-CH $_3$ ; 38.19; C $H_2$ , 42.09; C $H$ ; 121.43-124.63-129.71-148.41, C $H_{ar}$ ; 154.39, C=N; 169.53, NCO $_{cyc}$ ; 170.93, NCO $_{acy}$ .

**S.M.(E.I., 70eV) :** M $^+$ (278, 100%) ; M $^+$ -NH $_2$ CH $_3$ (247, 32%) ; M $^+$ -NH $_1$ CH $_3$ -CO $\cdot$  (220, 60%) ; M $^+$  -NHCH $_3$ -COCH $_2\cdot$  (206, 33%).

### Composé **27c**: N-ethyl-2-[(2E)-4-oxo-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide

Dans les mêmes conditions opératoires que **27b**, nous obtenons le composé **27c** avec un rendement de 57% ; PF = 152-154°C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 1.03 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=9Hz); 2.69 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 16Hz); 3.06 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=3.65, 16Hz); 3.15 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=9Hz); 4.48 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=3.65, 10Hz); 5.34 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.45 (m, 5H<sub>ar</sub>), 8.15 (t, 1H, NH).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 500 MHz:** 14.92, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 33.86, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>; 38.16; CH<sub>2</sub>, 41.98; CH; 121.31-124.52-129.60-148.41, CH<sub>ar</sub>; 154.39, C=N; 168.66, NCO<sub>cyc</sub>; 170.83, NCO<sub>acy</sub>.

**S.M.(E.I., 70eV) :** M<sup>+</sup>(292, 100%); M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>(247, 35%) ; M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CO· (220, 54%) ; M<sup>+</sup>-NHCH<sub>3</sub> CH<sub>2</sub>-COCH<sub>2</sub>· (206, 43%).

**Composé 27d: 2-[(2E)-4-oxo-2-(phenylimino)-1,3-thiazolidin-5-yl]-N-phenylacetamide**

Dans les mêmes conditions opératoires que **27a**, nous obtenons le composé **27d** avec un rendement de 60% ; PF = 188-190°C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 2.89 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 16Hz); 3.14 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=3.65, 16Hz); 4.55 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=3.65, 10Hz); 5.37 (s, 2H, NH<sub>2</sub>); 7.79 (m, 10H<sub>ar</sub>); 9.93 (s, 1H, NH).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 38.12; CH<sub>2</sub>, 41.90; CH; 124.44-127.41-128.57-129.35-132.70-139.43-149.50, CH<sub>ar</sub>; 154.50, C=N; 169.01, NCO<sub>cyc</sub>; 170.95, NCO<sub>acy</sub>

**S.M.(E.I., 70eV) :** M<sup>+</sup>(340, 100%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (247, 35%) ; M<sup>+</sup>-NH C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO· (220, 54%) ; M<sup>+</sup>-NH C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-COCH<sub>2</sub>· (206, 43%); C<sub>6</sub>H<sub>5</sub><sup>+</sup>(77, 41%).

**Composé 30c : N-ethyl-2-[(2E)-2-hydrazono-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl]acetamide**

10<sup>-2</sup> mole de la N-éthyl maléimide et 10<sup>-2</sup> mole de la thiosemicarbazide sont placés dans 20 ml d'éthanol et portés à reflux sous agitation. Après quatre heures de chauffage, la fin de la réaction est signalée par la formation d'un précipité de couleur jaune. Le solide est récupéré par filtration, puis recristalliser dans l'éthanol. Rendement = 55% ; PF =188-190 °C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 500 MHz:** 1.01 (t, 3H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=7Hz); 1.9 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.56 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 16Hz); 2.90 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=3.65, 16Hz); 3.05 (q, 2H, CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, J=7Hz); 4.21 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=3.65, 10Hz); 7.91 (s, 1H, NH); 11.25 (t, 1H, NH)

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 500 MHz:** CH<sub>3</sub>, 19.04; CH<sub>3</sub>, 25.38 ; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, 15.45; CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>, 34.37; CH<sub>2</sub>, 39.16; CH, 44.52; C=N, 163.91; S-C=N, 169.18; NCO<sub>acy</sub>, 169.29; NCO<sub>cyc</sub>, 176.43.

**S.M.(E.I., 70eV) :** M<sup>+</sup>(256, 10%) ; M<sup>+</sup>-NH<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>(211, 4%) ; M<sup>+</sup>-NHC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>-CO·(184, 37%) ; C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NOS<sup>+</sup>(131, 100%).

**I.R. (Nujol) v(cm<sup>-1</sup>) :** 3310-3350- (NH) ; 1705(C=O) ; 1643 (NHC=O).

**Composé 30d: 2-[(2E)-2-hydrazono-4-oxo-1,3-thiazolidin-5-yl]-N-phenylacetamide**

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **30c**, nous obtenons le composé **30d** après trois heures de temps de réaction, sous forme d'une poudre de couleur jaune. Rendement = 60% ; PF = 200-202°C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 300 MHz:** 1.9 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>); 2.9 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 16Hz); 3.3 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=3.65, 16Hz); 4.4 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=3.65, 10Hz); 7.5 (m, 5H<sub>ar</sub>); 10.01 (s, 1H, NH); 12 (s, 1H, NH).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 300 MHz:**  $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ , 18.72;  $\underline{\text{C}}\text{H}'_3$ , 25.05;  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , 39.16;  $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 43.77;  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{aro}}$ , 119.53-123.82-129.23-139.25;  $\underline{\text{C}}=\text{N}$ , 163.73; S-C=N, 168.36;  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ , 169.18;  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ , 175.99.

**S.M.(E.I., 70eV) :**  $\text{M}^{\dagger}$  (304, 65%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  (211, 12%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NHC}_6\text{H}_5\text{-CO}$  (184, 100%) ;  $\text{C}_6\text{H}_5^+$  (77, 70%).

**I.R. (Nujol)  $\nu(\text{cm}^{-1})$  :** 3295-3181- (NH) ; 1705(C=O) ; 1651 (NHC=O).

### Synthèse des composés **36**.

A une solution éthanolique de 20 ml contenant (0.01 mole) de la maleimide différemment substituée, nous ajoutons 0.01mole le chlorhydrate de la semicarbazide et 0.01mole de la triéthylamine. Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 6 heures. Le précipité formé est lavé à l'éthanol, puis récupéré par filtration sous vide.

#### **Composé 36a : 2-(1-méthyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide**

Rendement : 60% ; PF = 160- 162°C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 2.32 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 22Hz); 2.57 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5, 22Hz); 3.15 (s, 3H, N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ); 3.96 (dd, 1H<sub>3</sub>, J= 5.5Hz, 10Hz); 5.59 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_a$ ); 6.06 (s, 2H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_{2c}$ ); 7.81 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_b$ ).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 24.83, N- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ; 32.37,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 58.48;  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 160.89,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$  ; 176.42- 177.63,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ .

**S.M.(E.I., 70eV) :**  $\text{M}^{\dagger}$  (187, 5%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NHCH}_3\text{CO}$  (143, 100%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NH CH}_3\text{CONHNH}$  (113, 57).

#### **Composé 36b: 2-(1-éthyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide**

Rendement: 55%; PF = 178-180 °C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 1.47 (t, 3H,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ , J=8Hz); 2.97 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 22Hz); 3.08 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5, 22Hz); 3.88 (q, 2H,  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ , J=8Hz); 3.34 (dd, 1 H<sub>3</sub>, J=5.5Hz, 10Hz); 5..82 (s, H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_a$ ); 6.46 (s, 2H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_{2c}$ ); 7.67 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_b$ ).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 13.23,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-CH}_2$ ; 33.34,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 33.72,  $\text{CH}_3\text{-}\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 58.35;  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 160.87,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$  ; 176.14- 177.29,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ .

**S.M.(E.I., 70eV) :**  $\text{M}^{\dagger}$  (201, 5%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NHC}_2\text{H}_5\text{CO}$  (157, 100%) ;  $\text{M}^{\dagger}\text{-NH CH}_3\text{CONHNH}$  (127, 49).

#### **Composé 36c: 2-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl) hydrazinecarboxamide**

Rendement: 65%; PF = 195-197°C.

**RMN<sup>1</sup>H, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 2.80 (dd, 1H<sub>1</sub>, J=10, 22Hz); 3.04 (dd, 1 H<sub>2</sub>, J=5.5, 22Hz); 4.14 (dd, 1H<sub>3</sub>, J= 5.5Hz, 10Hz); 5.33 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_a$ ); 5.89 (s, 2H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_{2c}$ ); 7.30 (m, 5 $\underline{\text{H}}_{\text{ar}}$ ); 7.31 (s, 1H,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{H}}_b$ ).

**RMN<sup>13</sup>C, DMSOd<sub>6</sub>, 250 MHz:** 34.04,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 58.64;  $\underline{\text{C}}\text{H}$ ; 127.45-128.78-129.34-132.79-,  $\underline{\text{C}}\text{H}_{\text{ar}}$ ; 160.86,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{acy}}$ ; 175.42- 176.67,  $\underline{\text{N}}\underline{\text{C}}\text{O}_{\text{cyc}}$ .

**S.M.(E.I., 70eV) :** M<sup>+</sup> (249, 4%) ; M<sup>+</sup>-NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CO (205, 100%) ; M<sup>+</sup>-NH C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CONHNH<sup>+</sup> (175, 37%).

### Références bibliographiques

- [1]- J. P. Kilburn, J. Lau, R. C. F. Jones, *Tetrahedron Letters*, 43, **2002**, 3309.
- [2]- G. Turan-Zitouni, Z. A. Kaplancikli, M. Taha Yildiz, P. Chevallet, D. Kaya, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, **2005**, 607.
- [3]- J. P. Kilburn, J. Lau, R. C. F. Jones, *Tetrahedron Letters.*, 44, **2003**, 7825.
- [4]- Y. J. Gao, Z. J. Zhang, Q. J. Xue, *Mater. Res. Bull.* 34, **1999**, 1867.
- [5]- U. S. Choi, T. W. Kim, S. W. Jung, C. J. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 19, **1998**, 299.
- [6]- S. L. Chen, S. X. Ji, Z. H. Zhu, Z. G. Yao, *Dyes Pigm.*, 23, **1993**, 275.
- [7]- C. T. Supuran, B. W. Clare, *Eur. J. Med. Chem.*, 34, **1999**, 41.
- [8]- A. Bekhit, O. A. El-Sayed, E. Aboulmagd, J. Y. Park, *Eur. J. Med. Chem.*, 39, **2004**, 249.
- [9]- A. Cukurovali, I. Yilmaz, S. Gur, C. Kazaz, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, **2006**, 201.
- [10]- J. D. Hadjipavlou-Litina, A. Geronikaki, A. Forsch, *Drug Res.* 46, **1996**, 805.
- [11]- B. S. Holla, K. V. Malini, B. S. Rao, B. K. Sarojini, N. S. Kunari, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, **2003**, 313.
- [12]- M. Abid, A. Azam, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, **2006**, 2812.
- [13]- P. Yogeeswari, D. Sriram, V. Saraswat, J. Vaigunda Ragavendran, M. Mohan Kumar, S. Murugesan, R. Thirumurugan, J. P. Stables, *Eur. J. pharm. Sci.*, 20, **2003**, 341.
- [14]- H. S. White, J. H. Woodhead, M. R. Franklin., In: R. Levy, R. Mattson, B. S. Meidrum. (Eds), *Antiepileptic Drugs, 4th ed. Raven Press*, New York, p. 99, **1995**.
- [15]- D. Habibi, O. Marvi, *Catal. Comm.*, 8, **2007**, 127.
- [16]- S. A. Khan, K. Saleem, Z. Khan, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, **2007**, 103.
- [17]- A. S. Pueertoa, J. G. Fernandez, J. D. L. Castillob, M. Jose, S. Pinoa, G. P. Anguloa, *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, 54, **2006**, 135.
- [18]- M. M. Heravi ; N. Nami; H. A. Oskooie; R. Hekmatshoar, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 181, **2006**, 87.
- [19]- I. Alexeeva, L. Pachikovskava, A. Shalamay, L. Nosach, V. Zhovnovataya, O. Povnitsa, N. Dyachenko, *Acta Biochem. Pol.*, 47, **2000**, 95.
- [20]- A. Darehkordi, K. Saidi, M. Resa Islami, *ARKIVOC*, (i), **2007**, 180.
- [21]- Ihor E. Kopka, *Tetrahedron Letters.*, 29, **1988**, 3765-3768.
- [22]- Y. Bentarzi, *Thèse de magistère*, U.S.T.H.B, Alger, **2004**

## ***CHAPITRE IV***

### ***SYNTHESE ET ALKYLATION REGIOSPECIFIQUE DES DERIVES ENAMINONES.***

## IV.A. INTRODUCTION.

Poursuivant notre travail sur le comportement des thiosemicarbazides vis à vis des hétérocycles, nous nous sommes intéressés dans ce chapitre à l'action de ces réactifs sur deux lactones différentes: la 4-hydroxy, 6-méthyl, 5,6 dihydropyran-2-one et son homologue l'acide tétronique.

Les deux lactones ont été largement étudiées dans notre laboratoire. Elles conduisent en présence des réactifs variés à de nouveaux composés hétérocycliques.

La réaction de condensation de l'orthophénylène diamine sur les lactones a permis d'isoler des intermédiaires énaminoles, qui ont servi par la suite, à la synthèse d'une grande variété d'hétérocycles, pyranobenzodiazepines, benzodiazepines thione benzimidazoles et triazoles, donnée par le schéma IV.1 [1-4].

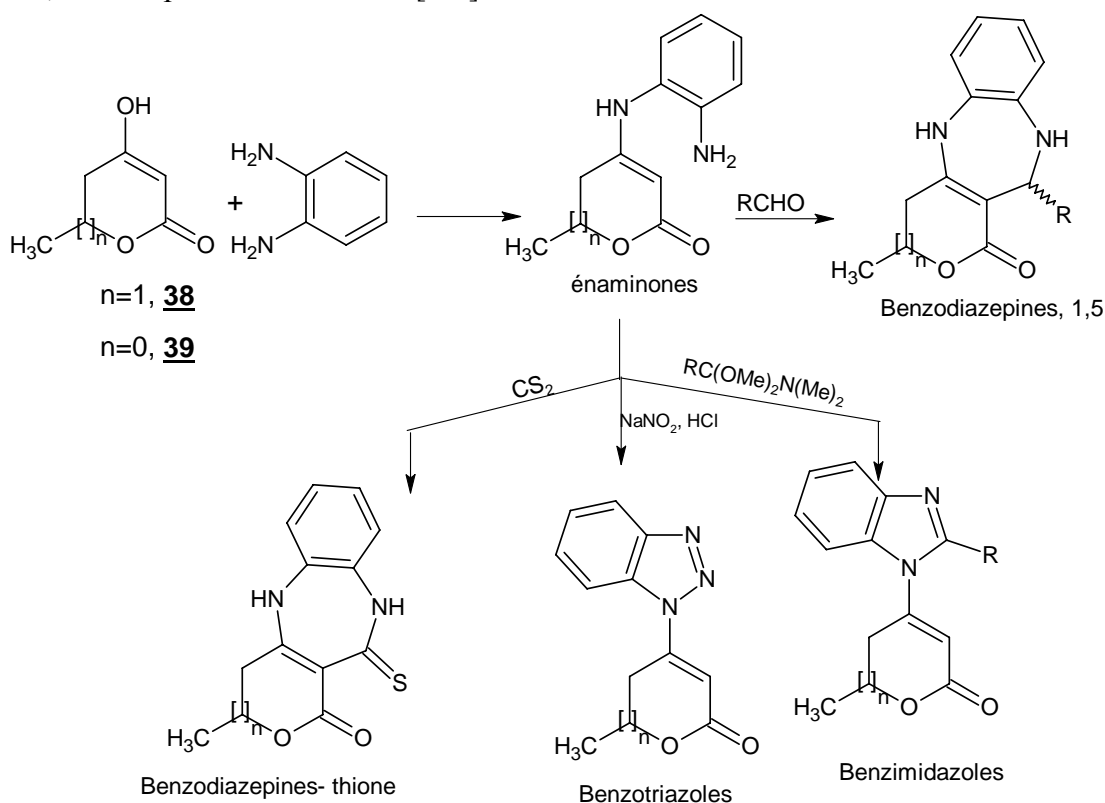


Schéma IV.1

Les lactones diversement substituées constituent des systèmes chimiques simples formant le noyau de base de nombreuses substances importantes dans le domaine végétal [5-9] et thérapeutique [10-14]. La réactivité spécifique de ces systèmes dépend des deux fonctions - lactone et -céto-ester mutuellement influencées. Il a été montré que la structure dihydropyrone **38** [1] et l'acide tétronique **39** [15] réagissent avec les amines primaires et secondaires pour conduire à des produits de structure énaminoles.

L'action des amines primaires et secondaires sur la lactone **38**, la 4-hydroxy,6-méthyl-5-6 dihydro 2-pyrone (n=1) conduit de façon spécifique à des dérivés de substitution en position 4 [1], qui se distinguent par des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [16]. Dans ce travail, nous avons étendu cette réaction à la thiosemicarbazide en présence de la 4-hydroxy, 6-méthyl-5-6 dihydro 2-pyrone (n=1) **38** et de l'acide tétronique (n=0) **39**. Les résultats obtenus

correspondent à des produits homologues, c'est-à-dire à des produits de substitution de OH en position 4 par le groupe thiosemicarbazyle, avec conservation du cycle lactonique. Nous étudierons ensuite l'alkylation par CH<sub>3</sub>I du produit obtenu. Cette dernière réaction fera l'objet d'une étude théorique dans le but d'expliquer sa régiospécificité.

#### IV.B. ACTION DES THIOSEMICARBAZIDES SUR LA 4-HYDROXY, 6-METHYL, 5-6-DIHYDROPYRAN -2-ONE.

L'action de la thiosemicarbazide sur la 4-hydroxy, 6-méthyl, 5-6-dihydropyran-2-one conduit d'une façon spécifique à des dérivés de substitution de OH en position 4, avec conservation du cycle pyronique.

La réaction de condensation donnée dans le schéma IV.2, a permis d'isoler les produits de structure **40**, soit par précipitation ou par évaporation du solvant, avec un bon rendement.

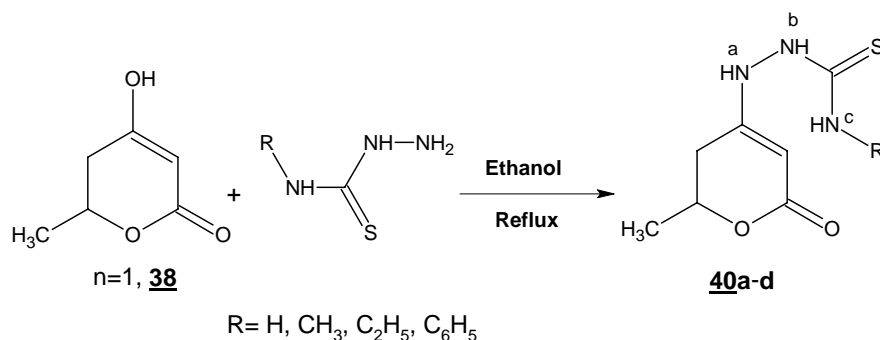


Schéma IV.2: Réaction de formation des dérivés **40**

Les données physiques de ces composés sont rassemblées dans le tableau IV.1

Tableau IV.1 : Données physiques des dérivés **40**

Composés	R	Rd %	PF(°C)	IR (Nujol) cm <sup>-1</sup> C=O
<b>40a</b>	H	85	180	1651
<b>40b</b>	CH <sub>3</sub>	79	200	1651
<b>40c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75	190	1650
<b>40d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	182	1651

##### IV.B.1 R.M.N. du proton.

Toutes les caractéristiques spectrales de RMN <sup>1</sup>H des dérivés **40** sont réunies dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2 : Caractéristiques spectrales de RMN <sup>1</sup>H des dérivés **40**

Dérivés	RMN <sup>1</sup> H, δ ppm
<b>40a</b>	DMSO, d <sub>6</sub> , 200.MHz: 1.30 (d, 3H, CH <sub>3</sub> , J=9Hz), 2.35 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.35 (m, 1H, CH), 4.49 (s, 1H, =CH ), 7.62-8.05 (s, 2H, NH <sub>c</sub> ), 8.96 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ), 9.48 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>40b</b>	DMSO, d <sub>6</sub> , 250 MHz: 1.32 (d, 3H, CH <sub>3</sub> , J=9Hz), 2.32 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 2.89 (d, 3H, CH <sub>3</sub> ', J=6Hz), 4.39 (m, 1H, CH), 4.53 (s, 1H, =CH ), 8.06 (d, 1H, NH <sub>c</sub> ), 8.89 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ), 9.45 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>40c</b>	DMSO, d <sub>6</sub> , 250 MHz: 1.08 (t, 3H, CH <sub>3</sub> ', J=6Hz), 1.30 (d, 3H, CH <sub>3</sub> , J=9Hz), 2.36 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 3.39 (q, 2H, J=6Hz, CH <sub>2</sub> '), 4.38 (m, 1H, CH), 4.52 (s, 1H, =CH ), 8.09 (t, 1H, NH <sub>c</sub> ), 8.87 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ), 9.38 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>40d</b>	DMSO, d <sub>6</sub> , 200 MHz: 1.30 (d, 3H, CH <sub>3</sub> , J=9Hz), 2.49 (m, 2H, CH <sub>2</sub> ), 4.43 (m, 1H, CH), 4.65 (s, 1H, =CH), 7.18-7.43(m, 5H, CH <sub>aro</sub> ), 9.1 (s, 2H, NH <sub>c</sub> ), 9.75 (s, 1H, NH <sub>b</sub> ), 9.82 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).

Les spectres RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C réalisés dans le DMSO d<sub>6</sub> à 200 et 250 MHz sont en parfaite conformité avec la structure **40**.

L'examen des spectres de RMN <sup>1</sup>H du composé **40a** montre :

- un doublet (J= 9 Hz) vers 1.30 ppm attribuable aux protons du groupement méthyle en position 6.
- un signal sous forme de multiplet à 2.35 ppm dû aux protons du CH<sub>2</sub> en 5.
- un multiplet aux environ 4.35 ppm attribuable au CH en position 6
- le proton éthylénique apparaît vers 4.50 ppm, sous forme d'un singulet.
- trois autres singulets correspondant aux trois protons amines N<sub>a</sub>, N<sub>b</sub> et N<sub>c</sub> respectivement à 9.48, 8.96 et 8.05 ppm.

A titre d'exemple, et afin de faciliter la lecture des déplacements chimiques des protons, nous représentons les éléments du composé **40c**, sur le schéma IV.3

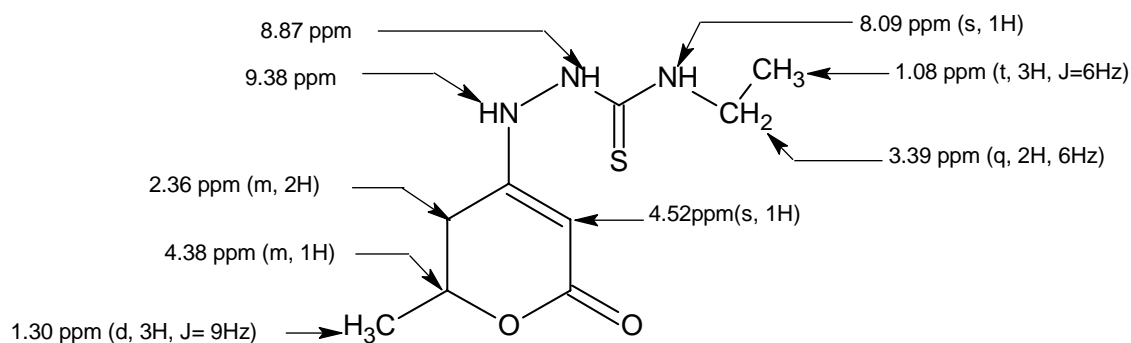


Schéma IV.3 : Caractéristiques spectrales de RMN <sup>1</sup>H du dérivé **40c**.

## IV.B.2. R.M.N. du carbone 13.

Les différents signaux représentant les éléments structuraux de la structure **40** sont figurés dans le tableau **IV.3**.

**Tableau IV.3** : Caractéristiques spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés **40**

Dérivés	RMN $^{13}\text{C}$ , $\delta$ ppm
<b>40a</b>	DMSO, $d_6$ , 250 MHz: $\text{C}_7$ , 20.95; $\text{C}_5$ , 31.77; $\text{C}_6$ , 71.77; $\text{C}_3$ , 82.84; $\text{C}_4$ , 160.1; $\text{C}_2$ , 167.45; $\text{C}_8$ , 182.14.
<b>40b</b>	DMSO, $d_6$ , 250 MHz: $\text{C}_9$ , 14.91; $\text{C}_7$ , 20.87; $\text{C}_5$ , 31.78; $\text{C}_6$ , 71.70; $\text{C}_3$ , 83.05; $\text{C}_4$ , 160.27; $\text{C}_2$ , 167.31; $\text{C}_8$ , 181.15.
<b>40c</b>	DMSO, $d_6$ , 250 MHz: $\text{C}_9$ , 14.98; $\text{C}_7$ , 20.33; $\text{C}_5$ , 31.39; $\text{C}_{10}$ , 31.80; $\text{C}_6$ , 71.70; $\text{C}_3$ , 82.96; $\text{C}_4$ , 160.34; $\text{C}_2$ , 167.34; $\text{C}_8$ , 182.15.
<b>40d</b>	DMSO, $d_6$ , 250 MHz: $\text{C}_7$ , 20.90; $\text{C}_5$ , 31.88; $\text{C}_6$ , 71.80; $\text{C}_3$ , 83.35; $\text{C}_{\text{arom}}$ , 125.91-128.30-126.41-139.39; $\text{C}_4$ 160.39; $\text{C}_2$ , 167.32; $\text{C}_8$ , 181.31.

Dans le schéma **IV.4**, nous représentons les attributions en RMN  $^{13}\text{C}$  du composé **40a**.

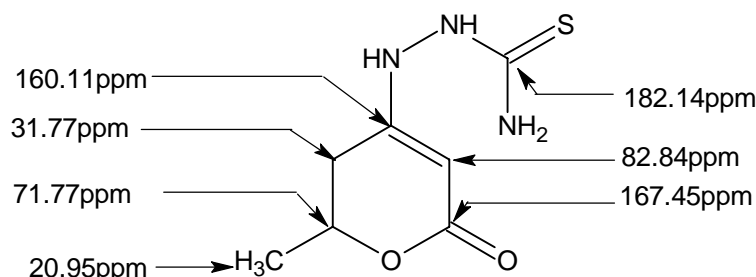


Schéma **IV.4** : Caractéristiques spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **40a**

## IV.B.3. Spectrométrie de masse.

La structure **40** a été confirmée par la présence de l'ion moléculaire. Ce dernier subit plusieurs types de fragmentations :

-Élimination d'une molécule de  $\text{CO}_2$ , suivie d'une perte du radical méthyle de la pyrone. Ce dernier éjecte le radical éthylène pour conduire à l'ion  $\text{C}_3\text{H}_6\text{N}_3\text{S}^+$ .

Les autres fragmentations sont données par le schéma **IV.5**

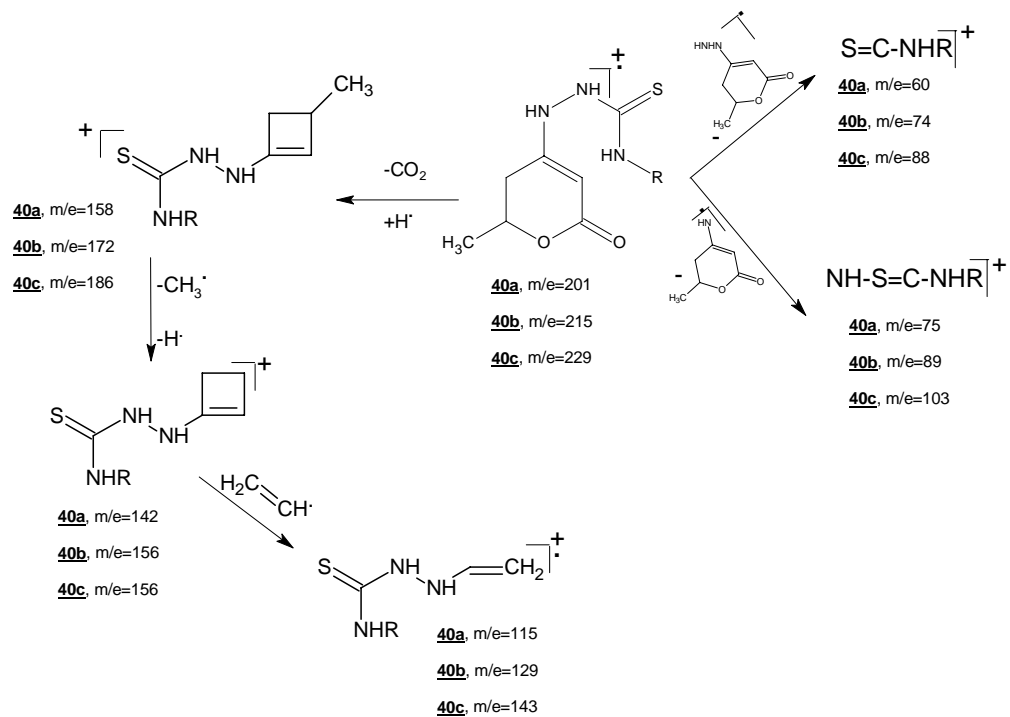


Schéma IV.5 : Différentes fragmentations des composés **40a-c**

Dans le cas où (R=phényl), nous avons constaté un plus grand nombre de fragmentations par rapport aux autres dérivés.

Le mécanisme de décomposition est donné par le schéma IV.6

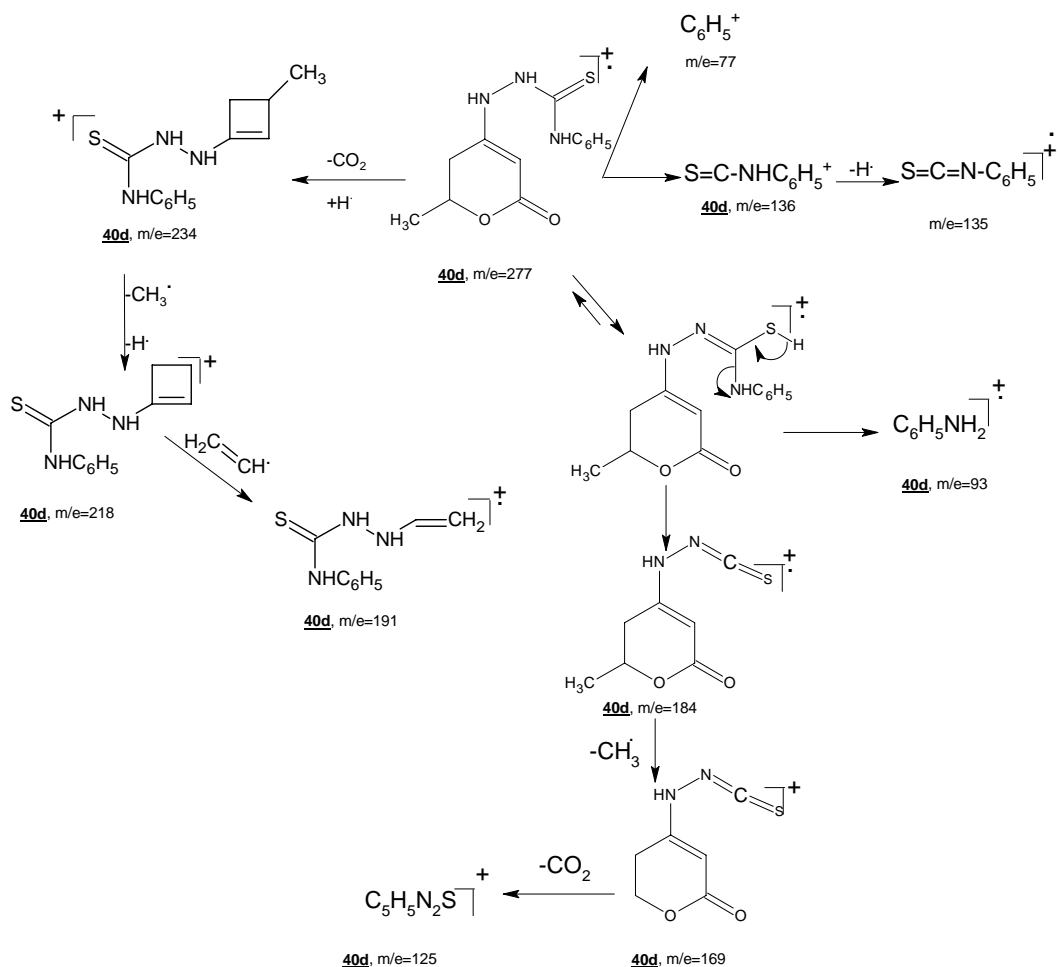


Schéma IV.6 : Différentes fragmentations du composé **40d**

#### IV.B.4. Mécanisme réactionnel.

L'action des amines sur la pyrone conduit spécifiquement aux dérivés de substitution en position 4.

Avec la thiosemicarbazide, la réaction obéit au même mécanisme qui s'accomplit avec conservation du cycle pyronique, resumé dans le schéma IV.7.

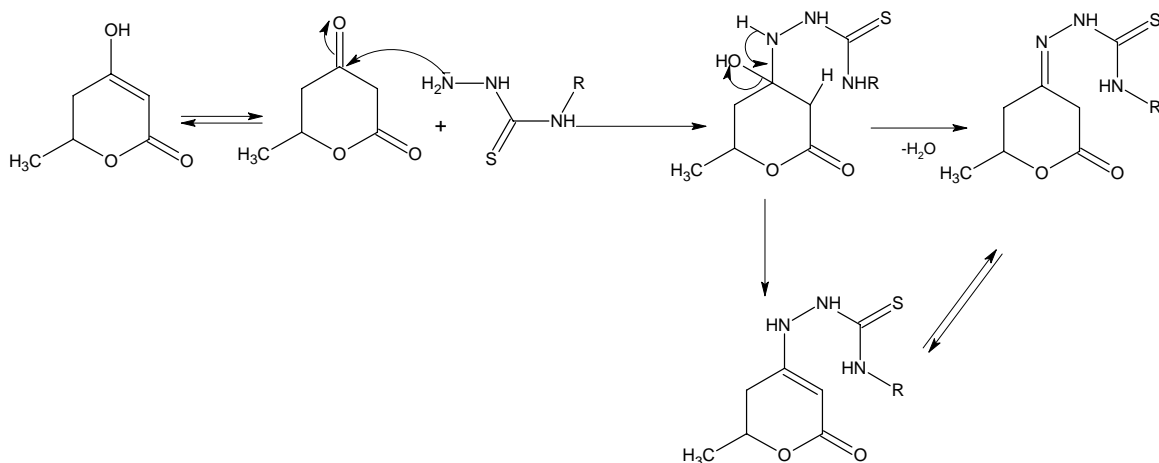


Schéma IV.7 : Mécanisme réactionnel de la formation des dérivés **40**

En solution, l'amine libre de la thiosemicarbazide réagit avec la forme cétonique de la pyrone conduisant à l'intermédiaire carbinolamine. L'élimination d'une molécule d'eau engendre l'imine qui est en équilibre tautomère avec l'énaminone, forme plus stable. Le déplacement chimique du CH<sub>3</sub> en position 6 et sa multiplicité témoignent de la conservation du cycle pyronique.

#### IV.C. ACTION DE LA THIOSEMICARBAZIDE SUR L'ACIDE TETRONIQUE.

Dans le but d'élargir cette série d'énaminones, nous avons étudié la réaction de condensation de la thiosemicarbazide avec l'acide tétronique **39**. Ce dérivé commercial est choisi pour son analogie structurale avec la pyrone **38** et pour ses propriétés biologiques intéressantes. Dans les mêmes conditions opératoires, nous pouvons dire que l'acide tétronique réagit de la même manière que la 5,6-dihydro-2-pyrone **38**. A l'issue de ces réactions nous avons isolé dans chaque cas un seul produit **41**, avec de bons rendements. Le schéma **IV.8** montre la réaction de formation des dérivés **41**.

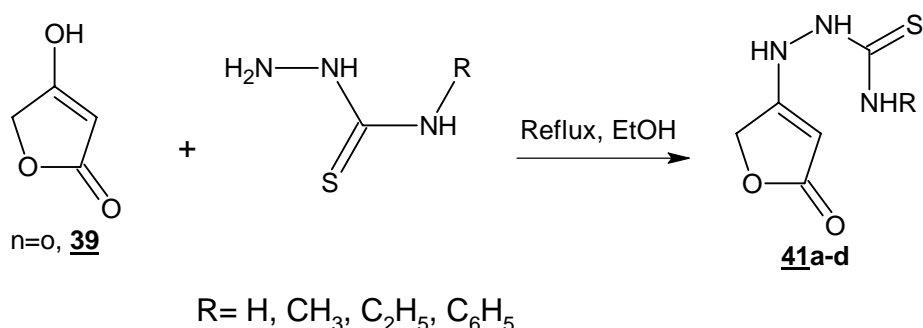


Schéma **IV.8**: Réaction de formation des dérivés **41**

Les données physiques de ces derniers sont regroupées sur le tableau **IV.4**

Tableau **IV.4** : Données physiques des dérivés **41**

Composés	R	Rd %	PF (°C)	IR (Nujol) cm <sup>-1</sup> C=O
<b>41a</b>	H	80	195	1651
<b>41b</b>	CH <sub>3</sub>	83	190	1650
<b>41c</b>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	75	175	1651
<b>41d</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	70	178	1652

##### IV.C.1. R.M.N. du proton.

L'interprétation des spectres RMN <sup>1</sup>H, dans le DMSO, des composés **41**, est représentée sur le tableau **IV.5**.

Tableau **IV.5**: Déplacements chimiques de RMN  $^1\text{H}$  des produits **41**.

Dérivés	RMN $^1\text{H}$ , $\delta$ ppm
<b>41a</b>	DMSO $d_6$ , 200 MHz: 4.52 (s, 1H, $\text{CH}$ ), 4.67 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 7.76-8.12 (s, 2H, $\text{NH}_c$ ), 9.46 (s, 1H, $\text{NH}_b$ ), 9.65 (s, 1H, $\text{NH}_a$ ).
<b>41b</b>	DMSO $d_6$ , 250MHz: 2.80 (d, 3H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 4.46 (s, 1H, $\text{CH}$ ), 4.65 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 8.30 (q, $J=6$ Hz, 1H, $\text{NH}_c$ ), 9.30 (s, 1H, $\text{NH}_b$ ), 9.52 (s, 1H, $\text{NH}_a$ ).
<b>41c</b>	DMSO $d_6$ , 250 MHz: 1.07 (t, 3H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_3$ ), 3.48 (q, H, $J=6$ Hz, $\text{CH}_2'$ ), 4.66 (s, 1H, $\text{CH}$ ), 4.68 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 8.23 (t, $J=6$ Hz, 1H, $\text{NH}_c$ ), 9.35 (s, 1H, $\text{NH}_b$ ), 9.54 (s, 1H, $\text{NH}_a$ ).
<b>41d</b>	DMSO $d_6$ , 200 MHz: 4.68 (s, 1H, $\text{CH}$ ), 4.75 (s, 2H, $\text{CH}_2$ ), 7.15-7.43 (m, 5H, $\text{CH}_{\text{aro}}$ ), 9.62 (s, 2H, $\text{NH}_c$ ), 9.89 (s, 1H, $\text{NH}_b$ ), 9.99 (s, 1H, $\text{NH}_a$ ).

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

#### IV.C.2. R.M.N. du carbone 13.

Les informations tirées des spectres de RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **41c** sont représentées sur le schéma **IV.9**.

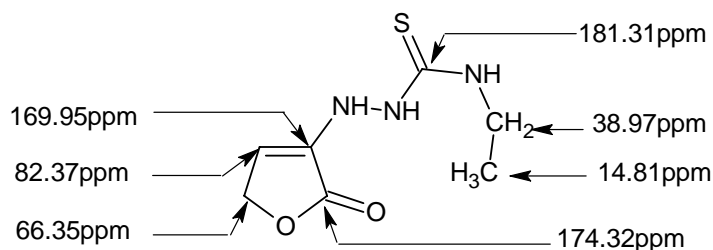


Schéma **IV.9** : Déplacements chimiques de RMN  $^{13}\text{C}$  du produit **41c**

#### IV.C.3. Spectroscopie de masse.

L'ion moléculaire de chaque produit est observé, leur décomposition débute par le dégagement de la molécule de  $\text{CO}_2$ , suivie de trois autres coupures figurées sur le schéma **IV.10**. Dans le cas où  $\text{R} = \text{H}$ , deux fragments sont obtenus. L'élimination de  $\text{CO}_2$  et de  $\text{NH}_3$  par la suite, comme le montre le schéma **IV.10**.

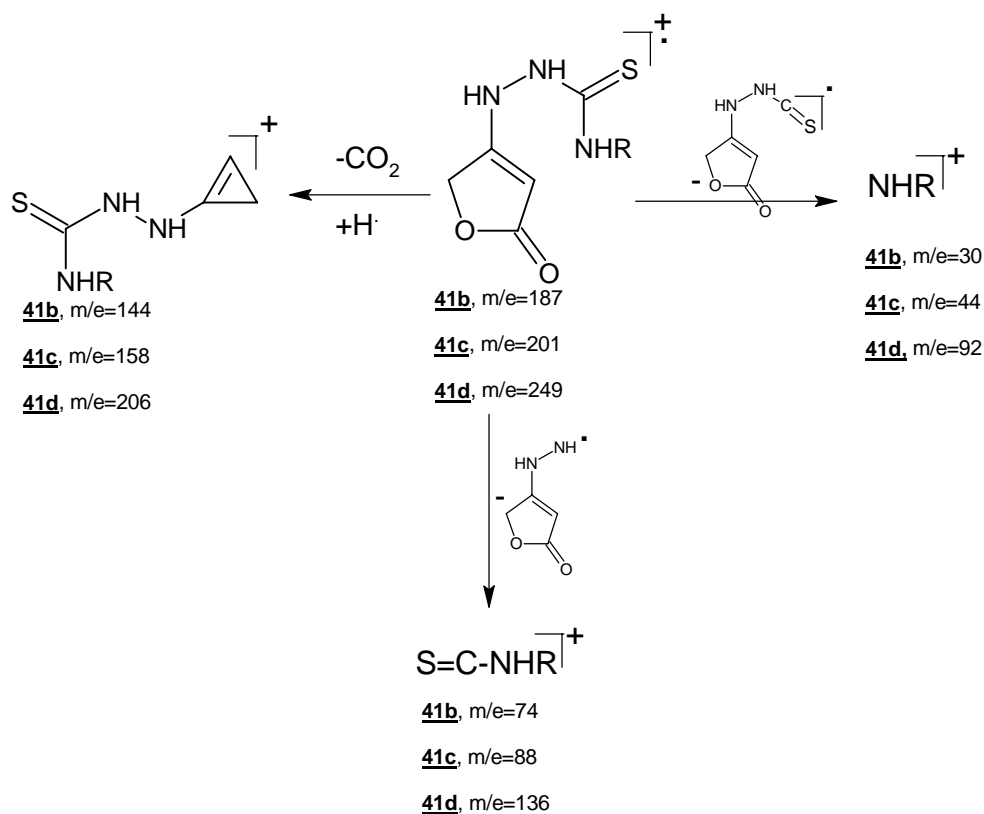


Schéma IV.10: Différentes fragmentations des composés **41**

#### IV.D. ACTION DE L'HYDRAZINE CARBOXYLATE SUR L'ACIDE TETRONIQUE.

La réaction de condensation de l'hydrazino carboxylate d'éthyle avec l'acide tétronique représentée dans schéma IV.11, a été réalisée dans le but d'opérer par la suite de nouvelles hétérocyclisations. Mais les rendements de cette réaction étant modérés, nous avons préféré nous limiter à cette étape.

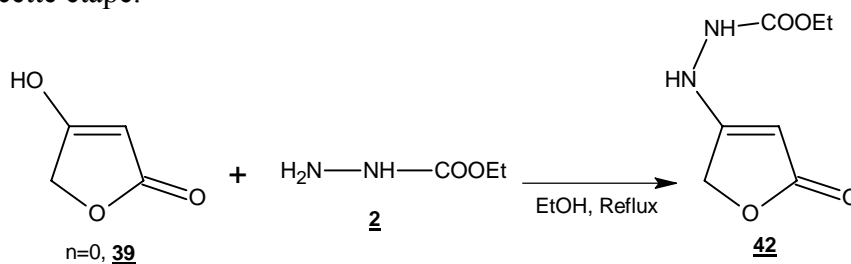


Schéma IV.11 : Réaction de formation du composé **42**

L'acide tétronique traité par l'hydrazino carboxylate au reflux dans l'éthanol donne après évaporation du solvant un solide, qui s'est identifié, par spectroscopie. -RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO<sub>d</sub><sub>6</sub>, à 250MHz (Schéma IV.12) et RMN<sup>13</sup>C (Schéma IV.13) du dérivé **42**

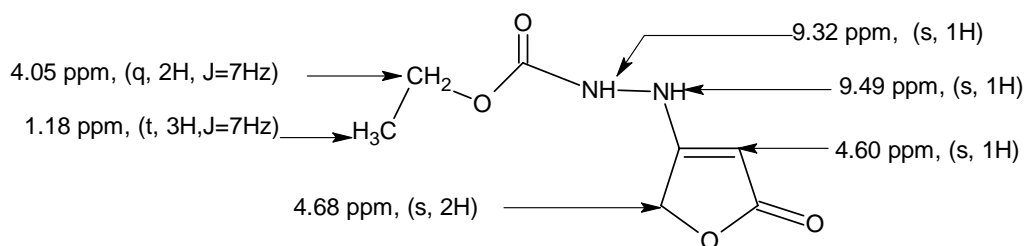


Schéma IV.12: Déplacements chimiques de RMN  $^1\text{H}$  du dérivé **42**

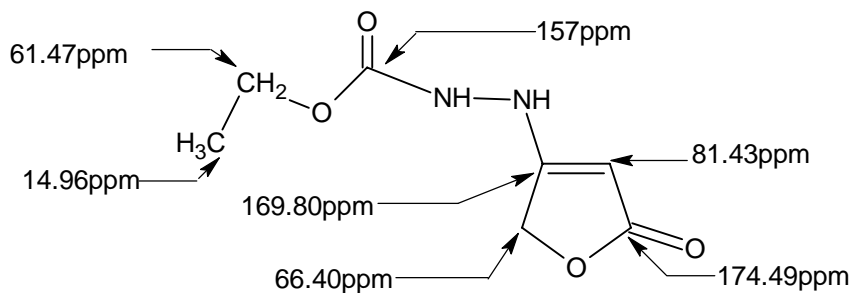


Schéma IV.13: Déplacements chimiques de RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **42**

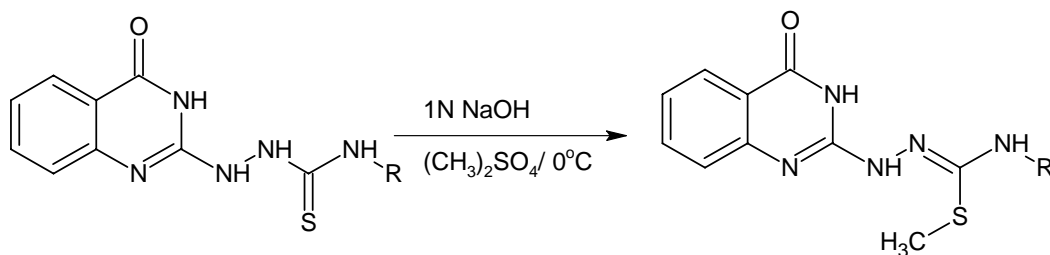
#### IV.E. ALKYLATIONS DES DERIVES **40** ET **41**.

Les synthons **40** et **41** sont valorisés par la présence du groupement thiosemihydrazino dont la constitution fonctionnelle est très intéressante.

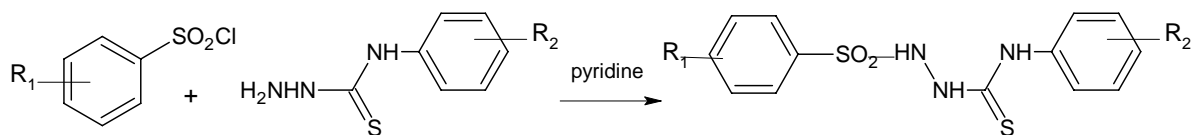
Ces dérivés peuvent donc donner lieu à diverses applications synthétiques. Dans cette optique, nous avons pensé à définir, dans un premier temps, la réactivité relative du soufre et les trois azotes de ces structures. Pour cela, nous avons choisi de réaliser quelques réactions d'alkylation puis d'opter pour les réactions d'acylation, qui sont susceptibles d'hétérocyclisation.

On sait que dans le cas des dérivés polyfonctionnels les sites d'alkylation sont en fonction du milieu mais surtout de la nature des agents alkylants.

Pour ne citer que deux exemples, porteurs du groupement thiosemihydrazino, on remarque que l'alkylation a lieu sur l'atome de soufre lorsqu'on opère en présence de diméthyle sulfoxyde  $(\text{CH}_3)_2\text{SO}_4$  [17].

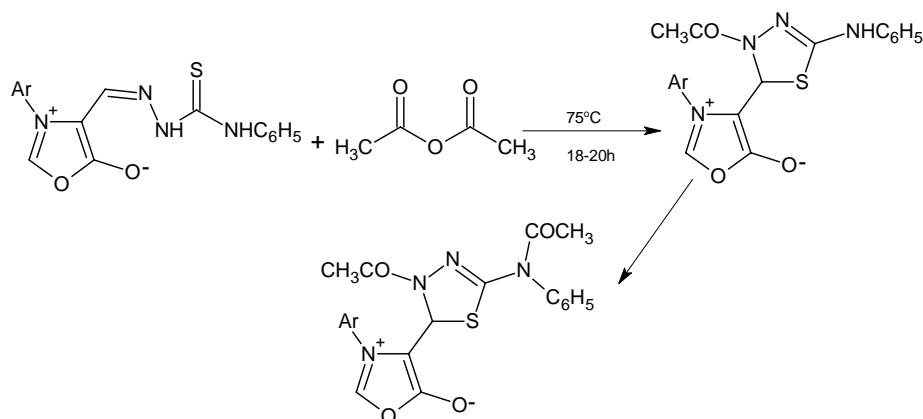


Par contre, l'alkylation est portée sur l'azote si on fait réagir le chlorure d'aryl sulfonyle avec le 4-aryl -3-thiosecarbazide [18].



De nombreux exemples similaires sont donnés dans la littérature ; ils obéissent en général, à la théorie de Pearson qui consiste à privilégier les interactions entre sites mou-mou et dur-dur aux interactions croisées (dur-mou).

Dans le même ordre d'idée, les réactions d'acylation se font sur les sites durs comme illustré par l'exemple ci-dessous [19].



De telles réactions sur le motif thiosemihydrazino réalisent de nouvelles hétérocyclisations.

#### IV.E.1. Action de l'iodure de méthyle sur les dérivés **40** et **41**.

Les dérivés **40** et **41**, pris comme précurseurs sont opposés à l'iodure de méthyle en quantité stœchiométrique dans le THF anhydre sous azote et à reflux pendant 3h.

La réaction a été suivie par analyse spectroscopique. Les résultats obtenus du premier essai montrent que le produit formé est de 15% par rapport au produit de départ.

Afin de rendre la réaction complète, nous avons procédé à la recherche des conditions opératoires.

Le deuxième essai consiste à employer 2 équivalents de l'iodure de méthyle en prolongeant le temps de reflux (5h). On constate que le pourcentage du produit d'arrivé est passé à 80%.

La réaction s'est avérée complète par l'emploi de 3 équivalents de l'iodure de méthyle en maintenant le reflux pendant 10 heures. La réaction est suivie par couche mince employant l'acétate d'éthyle comme éluant.

La réaction d'obtention des produits **43** et **44** est figurée dans le schéma IV.14

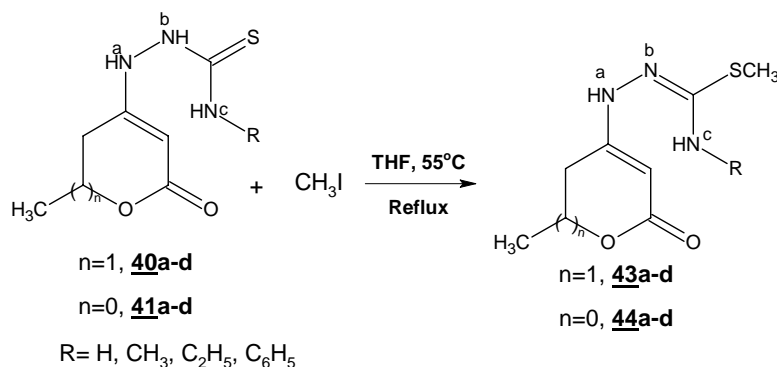


Schéma IV.14 : Réaction d'obtention des composés **43** et **44**

### IV.E.1.1. Mécanisme réactionnel et discussion.

Nous pouvons théoriquement imaginer les voies réactionnelles données par le schéma IV.15

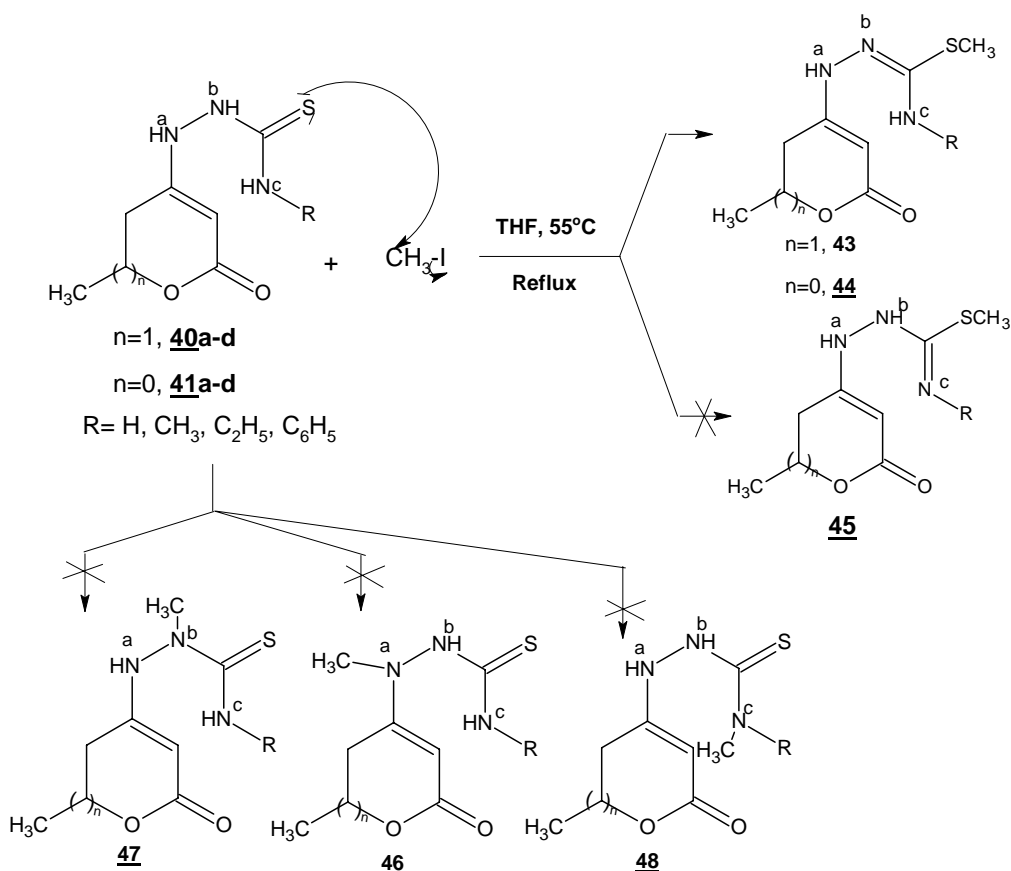


Schéma IV.15: Mécanisme réactionnel de la formation du dérivé **43** et **44**.

Les déterminations effectuées en RMN  $^1H$  permettent d'assigner sans ambiguïté la structure **43** et **44** et non **45**, **46**, **47** ou **48** au produit de méthylation. En effet, nous observons sur tous les spectres la présence des signaux  $N_a-H$  et  $N_c-H$ . Nous notons sur les spectres de **43a** et **44a** les deux pics l'un à environ 9,95 ppm d'intensité 1H et l'autre à 9,54 ppm d'intensité 2H attribuables respectivement au  $N_a-H$  et aux protons  $N_cH_2$ . La disparition du pic à environ 8,87 ppm d'intensité 1H attribuable au  $N_b-H$  dans la structure **43** ou **44**, conforte l'observation précédente. Cette monométhylation spécifique est confirmée en RMN  $^{13}C$  par la disparition du signal à 181 ppm attribuable au carbone  $C=S$  observé dans le cas des précurseurs **40**, **41** et l'apparition du signal à 13.84 ppm du  $CH_3$  lié au soufre.

Nous reportons à titre indicatif les résultats observés sur les spectres de RMN  $^1H$  et RMN  $^{13}C$  des dérivés **43a** et **44a**, sur le schéma IV.16

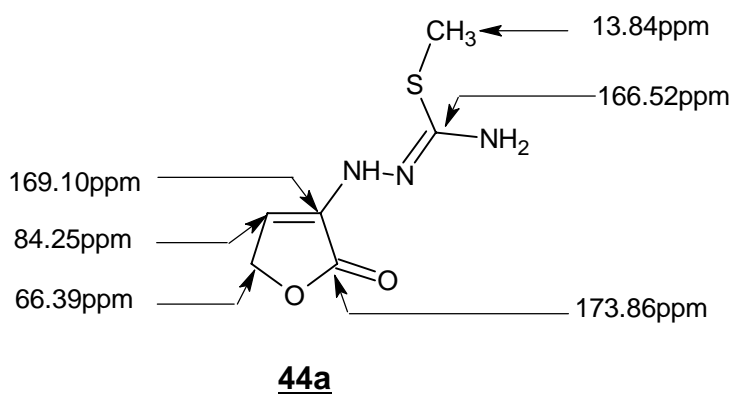
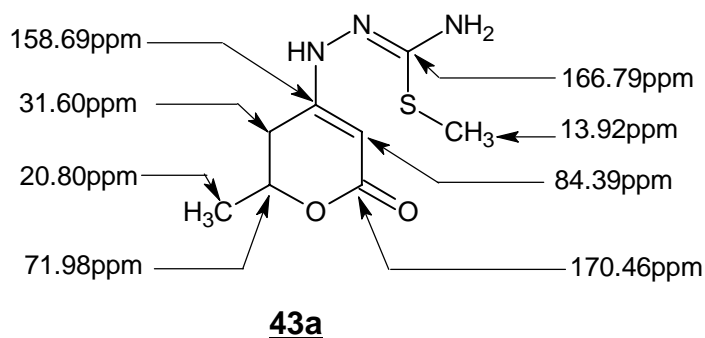
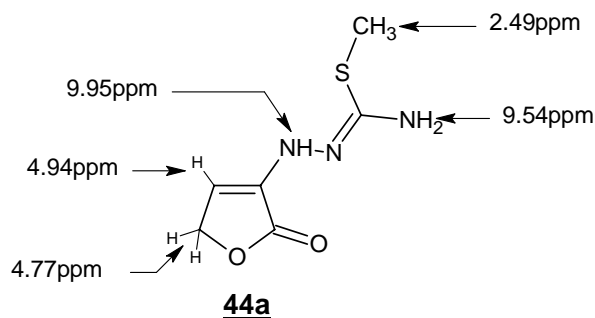
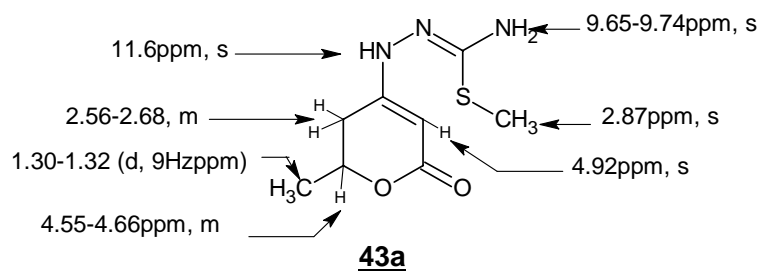


Schéma IV.16: Déplacements chimiques de RMN <sup>1</sup>H et de RMN <sup>13</sup>C des dérivés **43a** et **44a**

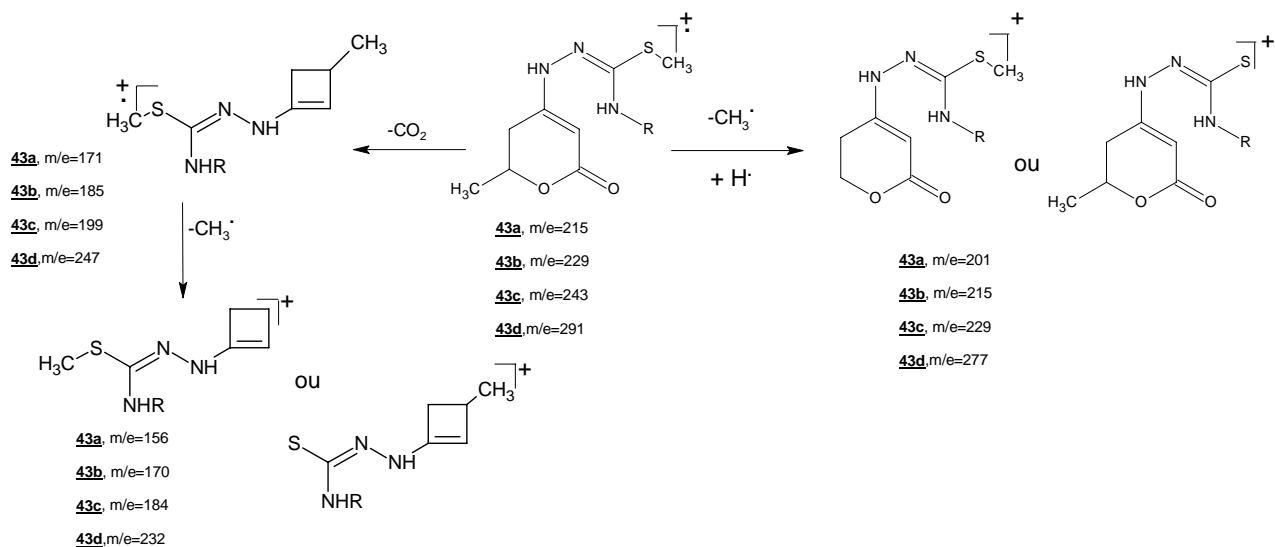
Les résultats obtenus avec CH<sub>3</sub>I révèlent que les produits formés dans tous les cas correspondent à des produits de monométhylation. Nous avons constaté particulièrement que les essais d'obtention des dérivés de di ou tri-méthylation sont restés sans effet lorsque nous avons opéré avec un grand excès d'iodure de méthyle et en prolongeant le temps de la réaction. Avec CH<sub>3</sub>Br et CH<sub>3</sub>Cl, dans les conditions de la réaction, le produit **40** reste indifférent. Un chauffage prolongé (48 h) permet à chaque fois de récupérer le produit de départ.

### IV.E.1.2. Spectrométrie de masse.

La structure monométhylée **43** a été confirmée sans ambiguïté par l'ion moléculaire qui subit en particulier deux types de fragmentations, représentées dans le schéma IV.17:

-perte du radical méthyle de la pyrone ou de S-CH<sub>3</sub>.

-élimination d'une molécule de CO<sub>2</sub>, et expulsion du radical méthyle.



De même pour la structure **44**, nous distinguons deux types de fragmentations :

-élimination d'une molécule de CO, suivie de l'éjection du radical SCH<sub>3</sub>.

-élimination d'une molécule de CO<sub>2</sub>, suivie d'une perte du radical méthyle.

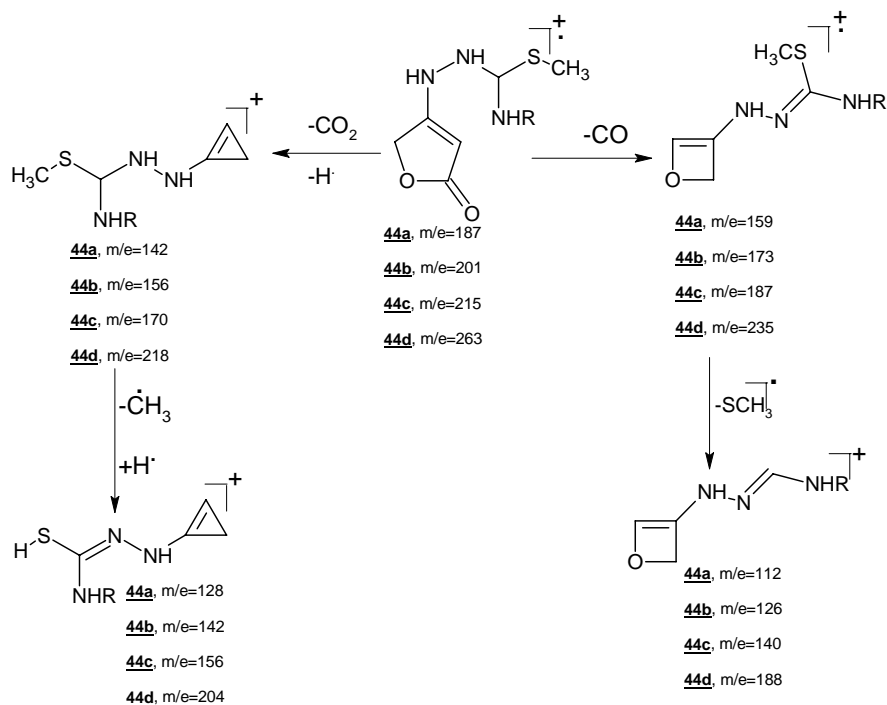


Schéma IV.17: Différentes fragmentations des composés **43** et **44**.

#### IV.F. APPORT THEORIQUE.

Les résultats expérimentaux de la réaction d'alkylation ont été soumis pour une étude théorique à l'équipe de Y.Akacem, en vue de comprendre sa spécificité [20].

Les calculs théoriques ont été réalisés au moyen de méthode de la théorie fonctionnelle de la densité (DFT) [21] avec la fonctionnelle B3LYP [22] avec la base standard 3-21G\*\*.

Afin d'expliquer la régiospécificité de la réaction d'alkylation du composé **40a** par l'iodure de méthyle (CH<sub>3</sub>I), et son inertie par rapport à CH<sub>3</sub>Cl et à CH<sub>3</sub>Br, certains indices de réactivité, telles que les charges atomiques, les orbitales moléculaires frontières et la moellesse des sites réactifs ont été considérés.

Les principales formes tautomères du composé **40a** sont représentées sur le schéma IV.18.

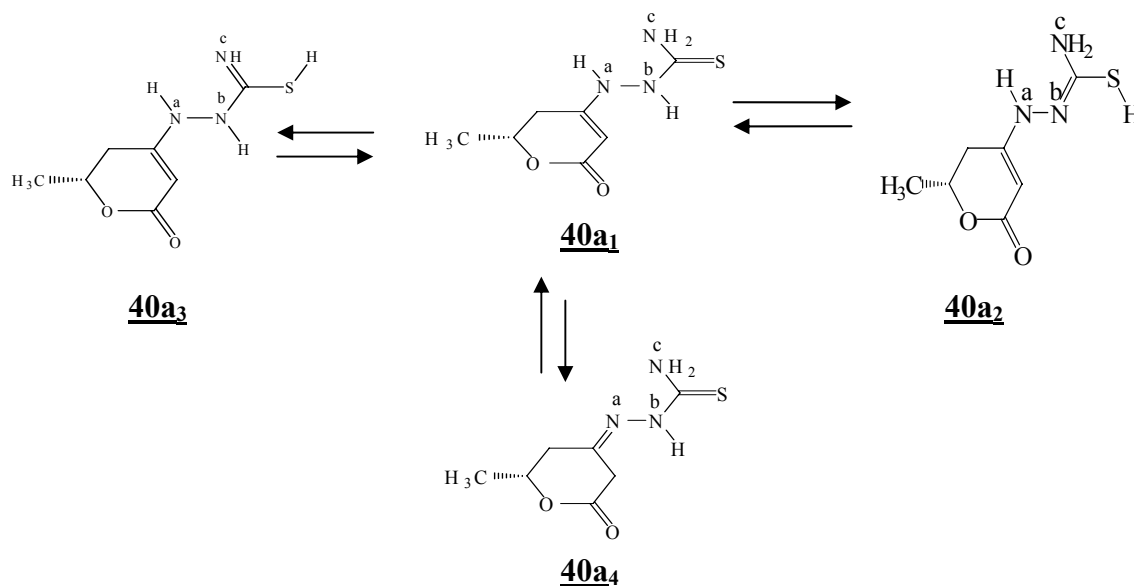


Schéma IV.18: Formes tautomères du composé **40a**.

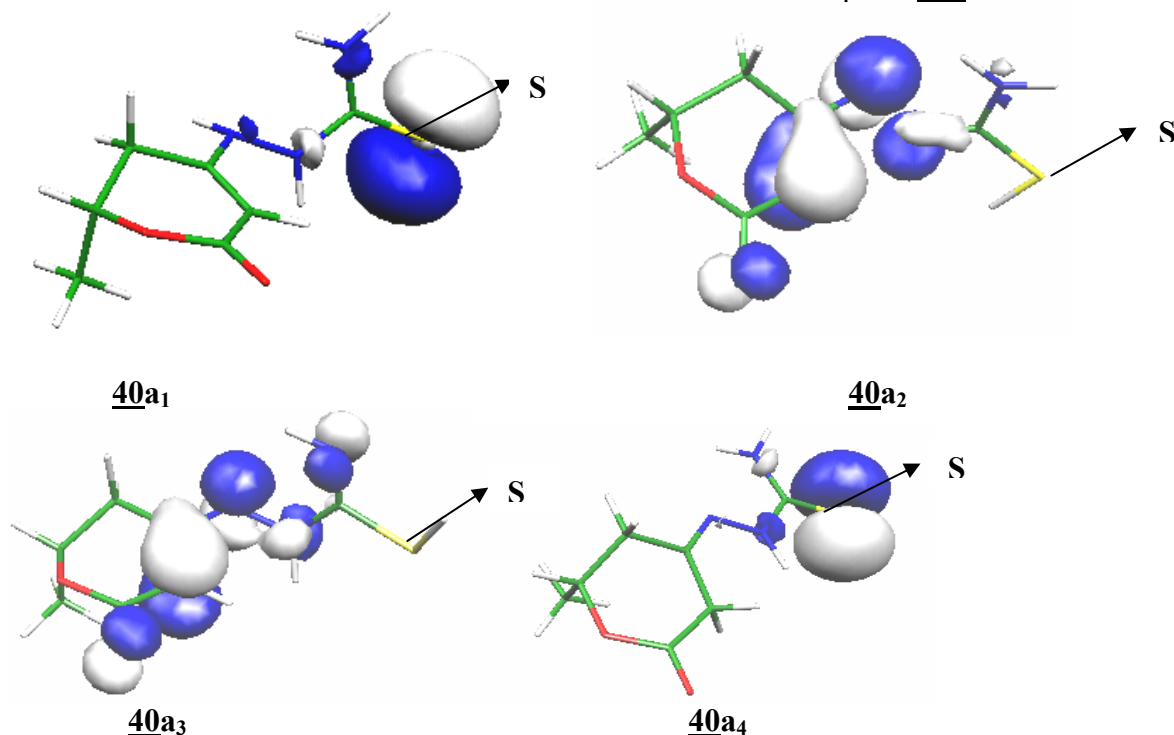


Schéma IV.19 : l'isodensité de la HOMO des quatre formes tautomères obtenues par le programme Molekel [23].

Dans cette réaction d'alkylation, l'agent électrophile, l'iodure de méthyle, est susceptible de réagir avec un ou plusieurs sites nucléophiles présents dans le substrat **40a**. Cependant l'obtention d'un produit unique, montre la préférence pour un seul site, l'atome de soufre. Pour comprendre cette spécificité de la réaction analysé l'orbitale moléculaire la plus haute occupée HO (HOMO) pour les quatre formes tautomères du précurseur **40a**, a été analysée. Les schémas d'isodensité des HO, schéma **IV.19**, montrent leur quasi localisation sur l'atome de soufre dans les formes **40a<sub>1</sub>** et **40a<sub>4</sub>**.

Par ailleurs, pour les quatre formes tautomères, deux types de charges atomiques, celles de Mulliken [24], et les charges atomiques naturelles NPA (Natural Population Analysis) [25] ont été calculées. Celles de certains atomes sélectionnés, sont reportées sur le tableau **IV.6**. Selon les deux types de charges considérés, l'atome d'azote **N<sub>c</sub>** est le plus chargé. Les atomes d'azote **N<sub>a</sub>** et **N<sub>b</sub>** ont pratiquement les mêmes charges dans les formes **40a<sub>1</sub>** et **40a<sub>3</sub>**. Dans la forme, **40** l'atome d'azote **N<sub>a</sub>** est plus chargé que **N<sub>b</sub>**, mais il l'est moins dans la forme **3a<sub>4</sub>**. Quant à l'atome de soufre, sa charge est faible par rapport aux atomes d'azote, elle est pratiquement nulle dans les formes **40a<sub>2</sub>** et **40a<sub>3</sub>**.

Tableau **VI.6**: Les charges atomiques des atomes sélectionnés du composé **40a**.

Atomes	Mulliken				NPA			
	<b>40a<sub>1</sub></b>	<b>40a<sub>2</sub></b>	<b>40a<sub>3</sub></b>	<b>40a<sub>4</sub></b>	<b>40a<sub>1</sub></b>	<b>40a<sub>2</sub></b>	<b>40a<sub>3</sub></b>	<b>40a<sub>4</sub></b>
N <sub>a</sub>	0.4493	0.4929	0.4546	0.3594	0.4695	0.5070	0.4482	-0.2664
N <sub>b</sub>	0.4276	0.3919	0.4108	0.4522	0.4798	0.3942	0.5098	-0.4594
C	0.4160	0.3525	0.3198	0.4263	0.2352	0.2588	0.2477	0.2347
N <sub>c</sub>	0.5440	0.5422	0.4892	0.5483	0.7888	0.8175	0.6654	-0.7853
S	0.1920	0.0850	0.0455	0.1916	0.2373	0.0340	0.0102	-0.2340

L'explication satisfaisante de la spécificité de la réaction est qu'elle a été contrôlée par les orbitales moléculaires frontières, car seul l'atome de soufre est privilégié.

Si la réaction était contrôlée par les charges atomiques, tous les atomes d'azote seraient concernés par l'alkylation, notamment l'azote **N<sub>c</sub>**.

Une explication supplémentaire a été donnée par le calcul de la mollesse (softness) locale  $S_k$  [26] obtenue à partir de la mollesse globale  $S$  [27] de la molécule et des fonctions de Fukui, ainsi qu'une nouvelle grandeur [28]. La grandeur mesure la mollesse d'un site basique, donc sa nucléophilie dans la molécule isolée. Les valeurs des indices locaux de la mollesse, données dans le tableau **IV.7**., montrent que l'atome de soufre est le site basique le plus mou, par conséquent le plus nucléophile, dans toutes les formes tautomères, particulièrement dans les formes **40a<sub>1</sub>** et **40a<sub>4</sub>**.

Tableau IV.7: Les indices et des sites sélectionnés dans le composé **40a**.

	Mulliken				NPA			
	40a <sub>1</sub>	40a <sub>2</sub>	40a <sub>3</sub>	40a <sub>4</sub>	40a <sub>1</sub>	40a <sub>2</sub>	40a <sub>3</sub>	40a <sub>4</sub>
$S_{N_a}^-$	-0,0101	-0,0329	-0,0170	-0,0021	-0,0143	-0,0615	-0,0312	0,0051
$S_{N_b}^-$	-0,0021	-0,0165	-0,0092	-0,0066	-0,0083	-0,0271	-0,0130	-0,0115
$S_{N_c}^-$	-0,01221	-0,0102	-0,0345	-0,0152	-0,0160	-0,0142	-0,0496	-0,0197
$S_s^-$	-0,1726	-0,0518	-0,0636	-0,2931	-0,1943	-0,0436	-0,0646	-0,3308
$S_{N_a}^- f_{N_a}^-$	0,0002	0,0029	0,0008	9,7E06	0,0005	0,0100	0,0027	6.1E-05
$S_{N_b}^- f_{N_b}^-$	9,97E-06	0,0007	0,0002	0,0001	0,0002	0,0019	0,0005	0,0003
$S_{N_c}^- f_{N_c}^-$	0,0003	0,0003	0,0033	0,0005	0,0006	0,0005	0,0068	0,0009
$S_s^- f_s^-$	<b>0,0691</b>	<b>0,0071</b>	<b>0,0113</b>	<b>0,1972</b>	<b>0,0876</b>	<b>0,0050</b>	<b>0,0116</b>	<b>0,2512</b>

Aussi, comme pour le composé **40a**, nous avons calculé les indices de réactivité du site électrophile pour les trois halogénures CH<sub>3</sub>X.

Les valeurs de la mollesse du carbone et la grandeur, pour les trois halogénures, données dans tableau IV.8, montrent bien qu'il est le site acide le plus mou dans l'iodure de méthyle, donc le plus électrophile. Par conséquent, CH<sub>3</sub>I serait le plus réactif pour une interaction avec le soufre, site mou.

Tableau IV.8 : Les indices locaux S<sup>+</sup> et pour CH<sub>3</sub>X

	Mulliken	NPA
Sc S <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> Cl)	-0,0011	-0,0450
S <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> Br)	0,0008	-0,0497
S <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> I)	0,0101	-0,0533
S <sub>c</sub> <sup>+</sup> f <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> Cl)	5,15E-06	0,0087
S <sub>c</sub> <sup>+</sup> f <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> Br)	2,52E-06	0,0092
S <sub>c</sub> <sup>+</sup> f <sub>c</sub> <sup>+</sup> (CH <sub>3</sub> I)	<b>0,0003</b>	<b>0,0128</b>

Selon le principe HSAB (**H**ard and **S**oft **A**cids and **B**ases) de Pearson [29, 30], il s'agit d'une interaction de type mou-mou. Par conséquent, dans les conditions opératoires utilisées dans notre travail, l'iodométhane (CH<sub>3</sub>I) s'est comporté comme un réactif "mou".

L'étude théorique de cette réaction d'alkylation a permis d'élucider, dans une certaine mesure, l'obtention du seul produit S-alkylé et la réactivité de CH<sub>3</sub>I, partenaire privilégié pour une interaction mou-mou.

Les mécanismes de la S-alkylation et de la N-alkylation sont à l'étude par la même équipe, dans le but de confirmer quantitativement l'obtention du produit de synthèse.

#### IV.G.CONCLUSION.

Nous avons présenté dans ce travail, la synthèse des nouveaux dérivés **40** et **41** à partir de l'acide tétronique (n=0) **39** ou la 4-hydroxy,6-méthyl-5-6 dihydro 2-pyrone (n=1) **38** et de la

thiosemicarbazide. La réaction de méthylation des dérivés précédents est régiospécifique, ce qui nous a permis d'isoler à chaque fois un seul produit monométhylé **43** et **44** sur le soufre.

L'étude théorique de cette réaction d'alkylation a permis d'élucider et d'expliquer l'obtention du produit S-alkylé par l'iodure de méthyle. Les indices de réactivité calculés ont montré que le site favorisé est l'atome de soufre et que le CH<sub>3</sub>I est le partenaire privilégié pour une réaction contrôlée par les frontières.

Le mécanisme d'alkylation est à l'étude, afin de démontrer l'aspect cinétique et thermodynamique de la S-alkylation par rapport à la N-alkylation.

## PARTIE EXPERIMENTALE

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans le  $\text{DMSO-d}_6$  à 200 et 250 MHz, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (référence interne). Les spectres de masse ont été réalisés sur spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV.

### Procédé général d'obtention des dérivés **40** et **41**.

On porte à reflux et sous agitation magnétique, le mélange de 10 mmole des dérivés **38** ou **39**, 10 mmole de la thiosemicarbazide **14** dans 20 ml d'éthanol. Le mélange est porté à reflux. La fin de la réaction est déterminée par formation d'un précipité. Après filtration, le produit est recristallisé dans l'éthanol.

### Composé **40a** : 2-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl) hydrazinecarbothioamide.

Rendement: 85% , PF: 180°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 200.MHz): 1.30 (d, 3H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.35 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.35 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.49 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 7.62-8.05 (s, 2H,  $\text{NH}_c$ ), 8.96 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 9.48 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz):  $\text{C}_7$ , 20.95;  $\text{C}_5$ , 31.77;  $\text{C}_6$ , 71.77;  $\text{C}_3$ , 82.84;  $\text{C}_4$ , 160.1;  $\text{C}_2$ , 167.45;  $\text{C}_8$ , 182.14.

**S.M**(IE, 70eV):  $\text{M}^+$ , (201, 100%).

### Composé **40b** : N-méthyl-2-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazinecarbothioamide

Rendement: 79% , PF: 200°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz): 1.32 (d, 3H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.89 (d, 3H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{N-CH}_3$ ), 4.39 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.53 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 8.06 (q,  $J=6\text{Hz}$ , 1H,  $\text{NH}_c$ ), 8.89 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 9.45 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz):  $\text{C}_9$ , 14.91;  $\text{C}_7$ , 20.87;  $\text{C}_5$ , 31.78;  $\text{C}_6$ , 71.70;  $\text{C}_3$ , 83.05;  $\text{C}_4$ , 160.27;  $\text{C}_2$ , 167.31;  $\text{C}_8$ , 181.15.

**S.M**(IE, 70eV):  $\text{M}^+$ , (215, 100%).

### Composé **40c** : N-éthyl-2-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazinecarbothioamide

Rendement: 75% , PF: 190°C.

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz): 1.08 (t, 3H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3'$ ), 1.30 (d, 3H,  $J=9\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 2.36 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.39 (q, 2H,  $J=6\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2'$ ), 4.38 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4.52 (s, 1H,  $=\text{CH}$ ), 8.09 (t, 1H,  $\text{NH}_c$ ), 8.87 (s, 1H,  $\text{NH}_b$ ), 9.38 (s, 1H,  $\text{NH}_a$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz):  $\text{C}_9$ , 14.98;  $\text{C}_7$ , 20.33;  $\text{C}_5$ , 31.39;  $\text{C}_{10}$ , 31.80;  $\text{C}_6$ , 71.70;  $\text{C}_3$ , 82.96;  $\text{C}_4$ , 160.34;  $\text{C}_2$ , 167.34;  $\text{C}_8$ , 182.15.

**S.M**(IE, 70eV):  $\text{M}^+$ , (229, 100%).

**Composé 40d** : **2-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-phenylhydrazinecarbothioamide**  
Rendement:70% , PF: 182°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.30 (d, 3H, CH<sub>3</sub>, J=9Hz), 2.49 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.43 (m, 1H, CH), 4.65 (s, 1H, =CH), 7.18-7.43 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>), 9.1 (s, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.75 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 9.82 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>7</sub>, 20.90; C<sub>5</sub>, 31.88; C<sub>6</sub>, 71.80; C<sub>3</sub>, 83.35; C<sub>arom</sub>, 125.91-128.30-126.41-139.39; C<sub>4</sub>, 160.39; C<sub>2</sub>, 167.32; C<sub>8</sub>, 181.31.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (277, 100%).

**Composé 41a** :**2-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazinecarbothioamide**  
Rendement:80% , PF: 195°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 4.52 (s, 1H, CH), 4.67 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.76-8.12 (s, 2H, NH<sub>c</sub>), 9.46 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 9.65 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>5</sub>, 66.18; C<sub>3</sub>, 82.03; C<sub>4</sub>, 169.52; C<sub>2</sub>, 174.26; C<sub>6</sub>, 182.21.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (173, 100%).

**Composé 41b** :**N-méthyl-2-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazinecarbothioamide**  
Rendement:83% , PF: 190°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250MHz): 2.80 (d, 3H, J=6 Hz, N-CH<sub>3</sub>), 4.46 (s, 1H, CH), 4.65 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.30 (q, J=6Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.30 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 9.52 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz):C<sub>7</sub>, 25.92; C<sub>5</sub>, 65.91; C<sub>3</sub>, 81.86; C<sub>4</sub>, 171.53; C<sub>2</sub>, 173.70; C<sub>6</sub>, 181.91.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (187, 100%).

**Composé 41c** :**2-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)-N-propylhydrazinecarbothioamide**  
Rendement:75% , PF: 175°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 1.07 (t, 3H, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>'), 3.48 (q, 2H, J=6 Hz, CH<sub>2</sub>'), 4.66 (s, 1H, CH), 4.68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 8.23 (t, J=6Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.35 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 9.54 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>7</sub>, 14.81; C<sub>8</sub>, 38.97, C<sub>5</sub>, 66.35; C<sub>3</sub>, 82.37; C<sub>4</sub>, 169.95; C<sub>2</sub>, 174.32; C<sub>6</sub>, 181.31.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (201, 100%).

**Composé** **41d** :2-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-N-phenylhydrazinecarbothioamide

Rendement:70% , PF: 178°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 4.68 (s, 1H, CH), 4.75 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 7.15-7.43 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>), 9.62 (s, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.89 (s, 1H, NH<sub>b</sub>), 9.99 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>5</sub>, 66.40; C<sub>3</sub>, 82.60; C<sub>arom</sub>, 125.28-126.20- 128.32-139.22; C<sub>4</sub>, 169.78; C<sub>2</sub>, 174.25; C<sub>6</sub>, 181.31.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (249, 100%).

### Procédé général d'obtention des dérivés **43** et **44**

Dans un ballon, on introduit 10 mmole du dérivé **40** ou **41** et 25-30 mmole de l'iodure de méthyle dans 10 ml de THF anhydre. Le mélange est porté à reflux pendant 10 heures, suivi d'une agitation magnétique pendant 24 heures. Le précipité formé est récupéré par filtration puis lavé à l'éther éthylique

**Composé** **43a** :méthyl **N'-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazonothiocarbamate**

Rendement:55% , PF: 145°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.49-1.52 (d, 3H, J=9Hz, CH<sub>3</sub>), 2.87 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.56-2.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.55-4.66 (m, 1H, CH), 4.92 (s, 1H, =CH), 9.65-9.74 (s, 2H, NH<sub>c</sub>), 11.6 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>9</sub>, 13.92; C<sub>7</sub>, 20.80; C<sub>5</sub>, 31.60; C<sub>6</sub>, 71.98; C<sub>3</sub>, 84.39; C<sub>4</sub>, 158.69; C<sub>8</sub>, 166.79; C<sub>2</sub>, 170.46.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (215, 100%).

**Composé** **43b** :méthyl **N-méthyl-N'-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazonothiocarbamate**

Rendement:59% , PF: 172°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.30-1.32 (d, 3H, J=9Hz, CH<sub>3</sub>), 2.38 (d, 3H, J=6Hz, N-CH<sub>3</sub>), 2.41-2.51 (m, CH<sub>2</sub>); 2.96 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 4.39 (m, 1H, CH), 4.93 (s, 1H, =CH), 9.06-9.38 (d, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.45 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz):C<sub>9</sub>, 13.66; C<sub>10</sub>, 14.95; C<sub>7</sub>, 20.90; C<sub>5</sub>, 32.43; C<sub>6</sub>, 72.18; C<sub>3</sub>, 85.91; C<sub>4</sub>, 158.99; C<sub>8</sub>, 166.17. C<sub>2</sub>, 172.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (229, 100%).

**Composé** **43c** :méthyl **N-ethyl-N'-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazonothiocarbamate**

Rendement:50% , PF: 165°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.16 (t, 3H, J=6Hz, CH<sub>3</sub>'), 1.30 (d, 3H, J=9Hz, CH<sub>3</sub>), 2.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.7 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 3.37 (q, 2H, J=6Hz, CH<sub>2</sub>'), 4.40 (m, 1H, CH), 4.81 (s, 1H, =CH), 8.97-9.38 (t, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.58 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): C<sub>9</sub>, 13.84; C<sub>10</sub>, 14.01; C<sub>7</sub>, 20.90; C<sub>5</sub>, 31.39; C<sub>11</sub>, 38.90; C<sub>6</sub>, 72.18; C<sub>3</sub>, 85.73; C<sub>4</sub>, 158.33; C<sub>8</sub>, 166.81; C<sub>2</sub>, 171.56.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (243, 100%).

**Composé 43d** :méthyl N'-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-N-phenylhydrazonothiocarbamate  
Rendement:52% , PF: 130°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.33 (d, 3H, J=9Hz, CH<sub>3</sub>), 2.58 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.30-2.51 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.48 (m, 1H, CH), 5.0 (s, 1H, =CH), 7.18-7.5 (m, 5H, CH<sub>aro</sub>), 7.53 (s, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.53 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): C<sub>9</sub>, 15.14; C<sub>7</sub>, 20.40; C<sub>5</sub>, 31.46; C<sub>6</sub>, 71.22; C<sub>3</sub>, 84.45; C<sub>4</sub>, 159.10; C<sub>arom</sub>, 125.80-129.23-126.31-139.40; C<sub>8</sub>, 166.85; C<sub>2</sub>, 172.84

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (291, 100%).

Dans les mêmes conditions opératoires, nous obtenons les dérivés **43**.

**Composé 44a** :4-{2-[amino(méthylthio)méthyl]hydrazino}furan-2(5H)-one  
Rendement:65% , PF: 185°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 2.49 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4.77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.94 (s, 1H, CH), 9.54 (s, 2H, NH<sub>c</sub>), 9.95 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250MHz): C<sub>7</sub>, 13.84; C<sub>5</sub>, 66.39; C<sub>3</sub>, 84.25; C<sub>6</sub>, 166.52; C<sub>4</sub>, 169.10; C<sub>2</sub>, 173.86.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (187, 100%).

**Composé 44b** :4-{2-[(méthylamino)(méthylthio)méthyl]hydrazino}furan-2(5H)-one  
Rendement:60% , PF: 174°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 2.55 (d, 3H, J=6 Hz, N-CH<sub>3</sub>), 2.73(s, 3H, SCH<sub>3</sub>); 4.81 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.15 (s, 1H, CH), 8.30 (q, J=6Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.52 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz):C<sub>7</sub>, 13.65; C<sub>8</sub>, 25.99; C<sub>5</sub>, 65.80; C<sub>3</sub>, 85.43; C<sub>6</sub>, 158.08; C<sub>4</sub>, 168.29; C<sub>2</sub>, 171.41.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (201, 100%).

**Composé 44c** :4-{2-[(éthylamino)(méthylthio)méthyl]hydrazino}furan-2(5H)-one  
Rendement:65% , PF: 162°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): 1.04 (t, 3H, J=6 Hz, CH<sub>3</sub>'), 2.56 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 3.30 (q, H, J=6 Hz, CH<sub>2</sub>'), 4.66 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.91 (s, 1H, CH), 8.75-9.39 (t, J=6Hz, 1H, NH<sub>c</sub>), 9.55 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 200 MHz): C<sub>7</sub>, 13.70; C<sub>8</sub>, 14.59, C<sub>9</sub>, 38.98; C<sub>5</sub>, 66.38; C<sub>3</sub>, 84.77; C<sub>6</sub>, 158.05; C<sub>4</sub>, 168.06; C<sub>2</sub>, 173.86.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (215, 100%).

**Composé 44d :4-{2-[anilino(méthylthio)methyl]hydrazino}furan-2(5H)-one**

Rendement:60% , PF: 102°C.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 200MHz): 1.80 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 5.10 (s, 1H, CH), 7.22-7.53 (m, 5H, CH<sub>arom</sub>), 10.11 (s, 1H, NH<sub>c</sub>), 10.23 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250MHz): ): C<sub>7</sub>, 14.56, C<sub>5</sub>, 66.40; C<sub>3</sub>, 84.30; C<sub>arom</sub>, 125.30-126.10-128.31-139.25; C<sub>6</sub>, 158.12; C<sub>4</sub>, 170.81; C<sub>2</sub>, 174.55.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (263, 100%).

## Références bibliographiques

- [1]- B. Nedjar, Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, *Synthetic. Comm.*, 20, **1990**, 1579.
- [2]- M. Fodili, M. Amari, B. Nedjar, Kolli, A. Robert, M. Baudy-Floch, P. Legrel, *Synthesis.*, 5, **1999**, 811.
- [3]- L. Hammal, M. Fodili, M. Amari, N. Khier, B. Nedjar, Kolli, C. Andre, P. Hoffmann, J. Perie, *Heterocycles.*, 63, 6, **2004**, 1409-1416.
- [4]- M. Amari, B. N. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, 2, **2001**, 11.
- [5]- A. Ichihara, M. Miki, H. Tazaki, S. Sakamura, *Tetrahedron Letters.*, **1987**, 1175.
- [6]-a)- N. Zorn, *Tetrahedron Letters.*, 47, **2006**, 4325;  
(b) J. S. Yadav, N. Niranjana Kumar, M. Sridhar Reddy, A. R. Prasad, *Tetrahedron Letters.*, 63, **2007**, 2689.
- [7]- T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Watanabe, *Heterocycles*, 36, **1993**, 2445.
- [8]- P. R. Krishna, R. Srinivas, *Tetrahedron*, 48, **2007**, 2013.
- [9]- H. Tabuchi, T. Hamamoto, S. Shakyō, T. Tejima, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 4749.
- [10]- B. A. Bunin, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, **1992**, 10997.
- [11]-a)- M. E. Jung, S. J. Min, *Tetrahedron*, 63, **2007**, 3701.  
(b) R. W. Carling, M. G. N. Russel, K. W. Moore, A. Mitchinson, A. Gublin, Smith, K.A. Wafford, G. Marshall, J. R. Atack, J. Street, *Bioorg. Med. Lett.*, 16, **2006**, 3550.
- [12]- M. J. Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.*, 117, **1995**, 3306.
- [13]- S. Gattinoni, L. Merlini, S. Dallavalle, *Tetrahedron Letters.*, 48, **2007**, 1049.
- [14]- J. P. Mayer, J. Zhang, K. Bjergarde, D. M. Lenz, J. J. Gaudino, *Tetrahedron Letters.*, 37, **1996**, 8081.
- [15]- M. Amari, M. Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, J. J. Périé, *J. Heterocyclic Chem.*, 39, **2002**, 811
- [16]- E. Antri-Bouzar, *Thèse de Doctorat en Pharmacie*, ISM d'Alger, **1986**.
- [17]- A. A. El-Tombary, K. A. Ismail, O. M. Aboulwafa, A. M. M. E. Omar, M. Z. El-Azzouni, S. T. El-Mansoury, *II. Farmaco.*, 54, **1999**, 486.
- [18]- G. Jia, Z. Li, *Heteroatom Chemistry.*, 8, **1997**, 71.
- [19]- M. H. Shih, C. L. Wu, *Tetrahedron.*, 61, **2005**, 10917.
- [20]- S. Bouzroua, K. Zaouia, Y. Akacem, Y. Bentarzi, R. Kaoua, L. Hammal, B. N. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, 17, 2, **2007**, 173- 183
- [21]- a) - P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, B 136, **1964**, 864.  
b)- W. Kohn et L.J. Sham, *Phys. Rev.*, A 140, **1965**, 1133  
c)- J. Andzelm, E. Wimmer, *J. Chem. Phys.*, 96, **1992**, 1280.
- [22]- A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 98, **1993**, 5648 and A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 104, **1996**, 1040.
- [23]- P. Flükiger, H. P. Lüthi, S. Portmann, J. Weber, Swiss Center for Scientific Computing, Manno, Switzerland, **2000–2002**.
- [24]- (a) R. S. Mulliken, *J. Chem. Phys.*, 23, **1955**, 1833.  
(b) I. G. Csizmadia., *Theory and Practice of MO Calculations on Organic Molecules*, Elsevier, Amsterdam, **1976**.
- [25]- W. Yang,; R. G Parr., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 82, **1985**, 6723.
- [26]- R. G. Parr,; R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 105, **1983**, 7512.
- [27]- A. Hocquet, A. Toro-Labbé and H. Chermette; *J. Theochem*, 686, **2004**, 213-218.
- [28]- P. Kolandaivel, G. Praveena, *J. Chem. Sci.*, 117, **2005**, 591.
- [29]- R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.*, 85, **1963**, 3533.
- [30]- S. Woodward, *Tetrahedron*, 58, **2002**, 1017.

## ***CHAPITRE V***

***ACTION DU 2-BROMO PROPIONATE D'ETHYLE, DU  
BENZYL 2-BROMOACETATE ET DE L'ANHYDRIDE  
ACETIQUE SUR LES DERIVES ENAMINONES : ACCES A  
DE NOUVELLES STRUCTURES THIAZOLIDINE-4-ONES  
ET TRIAZOLES.***

## V.A. INTRODUCTION.

Nous avons montré dans le chapitre précédent que les composés énamines **40** et **41** pouvaient être obtenus par action de la thiosemicarbazide sur la 2-pyrone **38** et son homologue l'acide tétronique **39**. L'introduction du groupement thiosemicarbazyle accroît la réactivité de ces lactones et fait d'elles des précurseurs susceptibles de multiples possibilités de synthèse.

En plus, nous avons observé dans le chapitre précédent que l'alkylation par l'iodure de méthyle, effectuée dans des conditions douces, sur ces lactones, est portée sur le soufre de façon régiospécifique.

Nous avons choisi de consacrer ce chapitre à l'action de l'anhydride acétique, le benzyl 2-bromo acétate puis le 2-bromopropionate d'éthyle sur les dérivés **40** et **41**. Ce choix est motivé essentiellement par la nature des fonctions portées par ces réactifs. En effet, tous les deux porteurs de fonctions carbonyles sont des cibles privilégiées de ces réactifs et peuvent de ce fait donner lieu à de nouvelles hétérocyclisations.

C'est dans cette optique que deux séries de composés hétérocycliques les imino-thiazolidine-4-ones et les triazoles ont été synthétisées. La première par action du 2-bromopropionate d'éthyle et le benzyl 2-bromo acétate sur les dérivés **40** et **41** et la deuxième par action de l'anhydride acétique sur ces mêmes composés. L'acylation des dérivés **40** donne, par hétérocyclisation la structure triazole.

## V.B. MISE AU POINT BIBLIOGRAPHIQUE.

Diverses méthodes de synthèses ont été développées afin d'aboutir aux structures 4-thiazolidine-4-ones. Ces efforts sont souvent motivés par l'intérêt bioactif de ces molécules qui constituent un important motif dans de nombreux composés bioactifs.

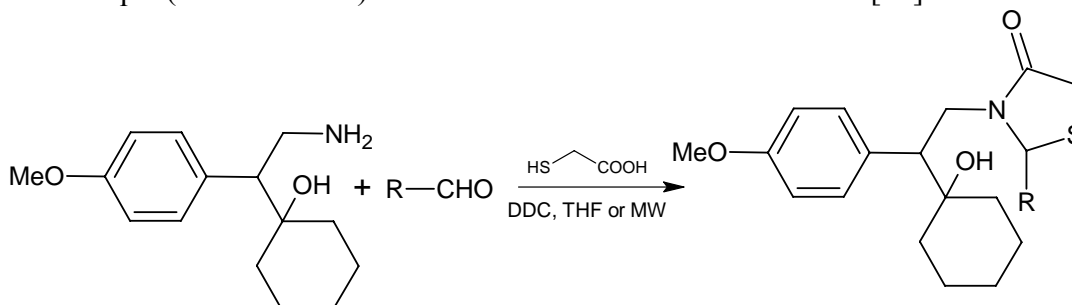
En effet, les dérivés de structure 4-thiazolidinones possèdent des propriétés antibactériennes [1-5], antifongiques [6-8], antivirales [9-13], antituberculeuses [4; 14-16], anticonvulsivantes [17], anti-leucémiques [18], et anti- HIV [19].

Vu la diversité structurale et thérapeutique de la structure 4-thiazolidinone, les chercheurs s'intéressent d'avantage au développement de nouvelles méthodologies de synthèse, pour l'élaboration de ces substances dans des conditions simples, rapides et efficaces.

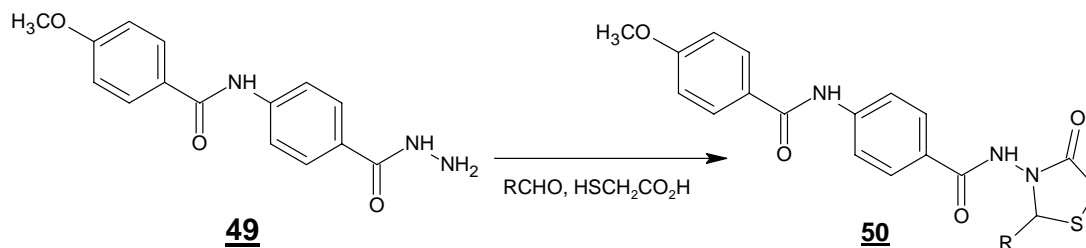
Kavitha et son équipe [20] ont synthétisé de nouveaux composés de formule 2,3-disubstitué-1,3-thiazolidinone à partir de deux techniques différentes:

La méthode conventionnelle et la technologie des micro-ondes.

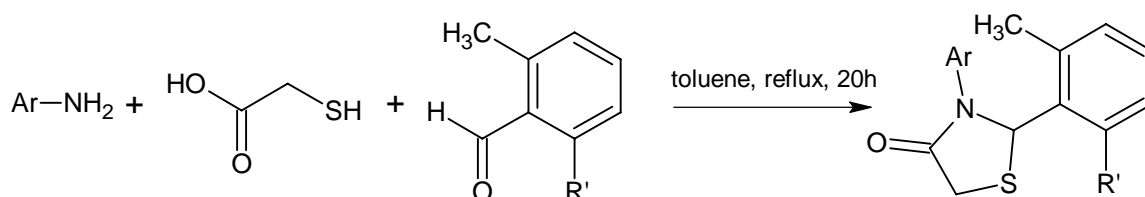
La synthèse assistée aux micro-ondes a permis d'isoler des composés de structures 4-thiazolidinones à des temps très réduits (45-60 s) avec un rendement de 98%, comparée à la synthèse classique (4-6h de reflux) avec un rendement variant de 80-90% [20].



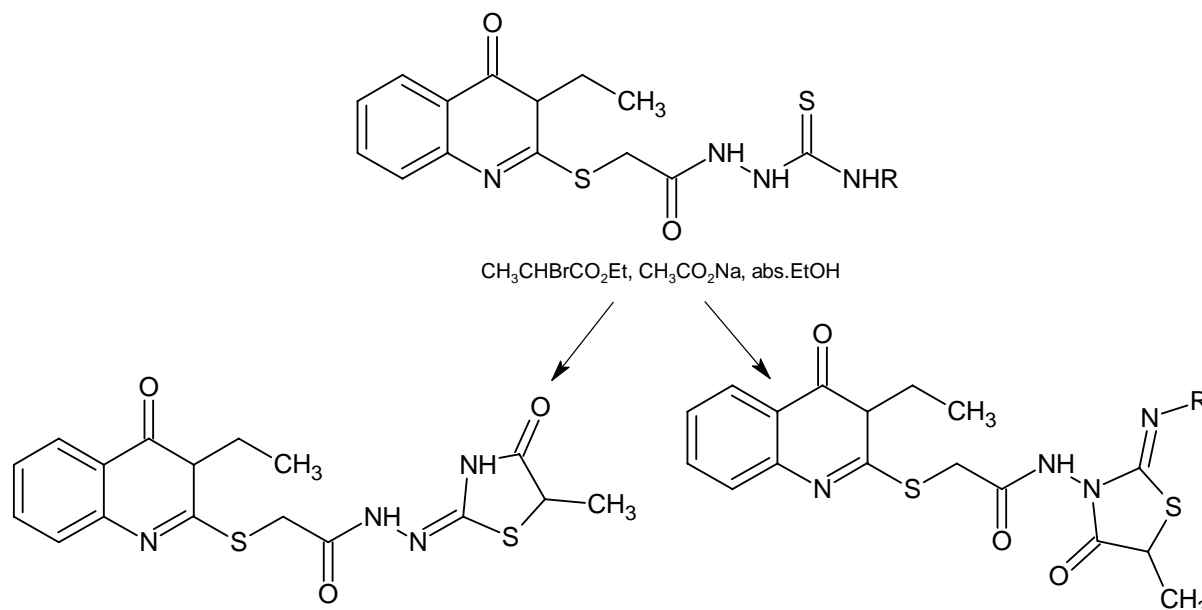
Traité par l'acide mercaptoacétique [21], les composés **49** aboutissent aux structures 4-thiazolidinones **50** qui se sont révélées être des antimicrobiens.



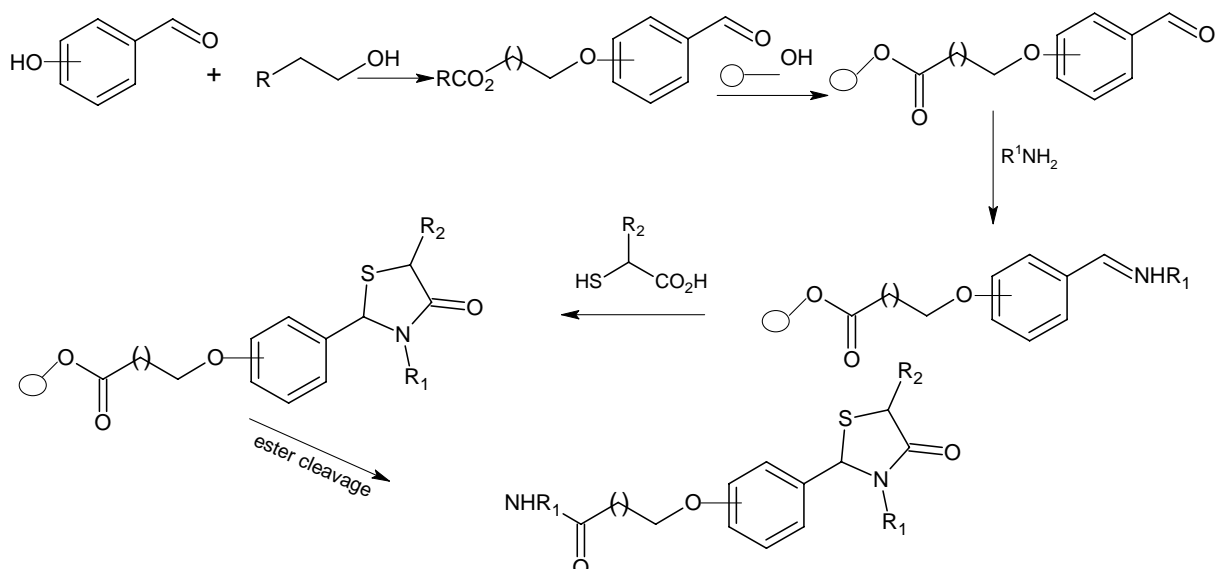
La structure 2,3-diaryl-1,3-thiazolidinone-4-one est synthétisée par la réaction de condensation de l'aldéhyde, l'aniline et l'acide mercaptoacétique dans le toluène à reflux pendant 20h [22].



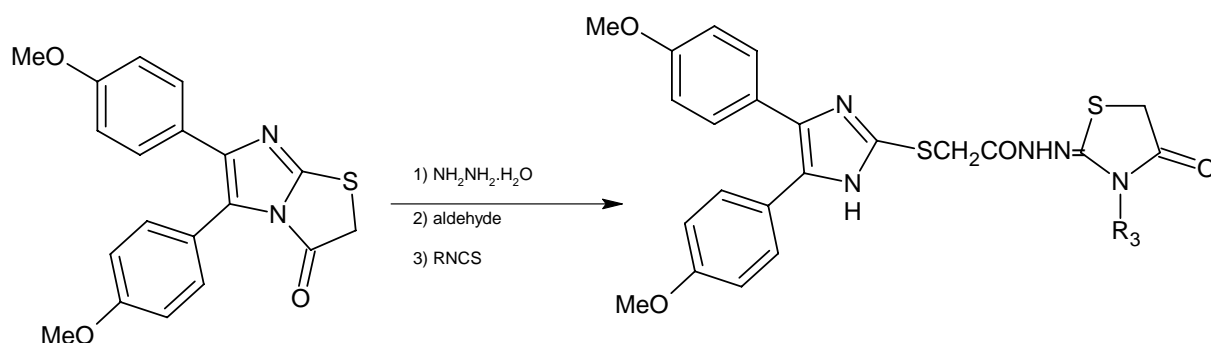
La cyclisation intramoléculaire de 1-(3-éthyl-4 (H)-quinazolinone-2-yl mercapto) -4-alkyl/aryl thiosemicarbazide par le 2-bromopropionate d'éthyle en présence d'une base inorganique et un solvant polaire anhydre a conduit à la formation de deux isomères de structure 4-thiazolidinone. Leur séparation a été réalisée sur colonne chromatographique de silice en employant différents éluants [23].



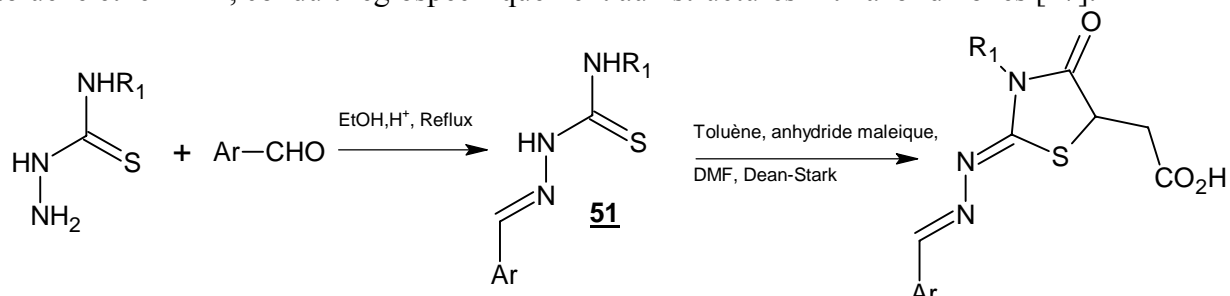
Une autre équipe [24] a adopté une nouvelle technique de synthèse utilisant le liquide ionique spécifique, comme équivalent synthétique de matrice ionique en phase liquide pour la préparation de petites molécules des 4-thiazolidinones. La phase liquide est l'éthylène glycol fonctionnalisé, avec l'acide 4-formyl phénoxy butyrique en utilisant la réaction usuelle d'estérification. La synthèse des phases liquides ioniques liée aux 4-thiazolidinones est réalisée par une condensation en une seule étape des trois composés par chauffage aux micro-ondes. Le cleavage final catalysé par une stratégie des micro-ondes fournit les structures 4-thiazolidinones attendues avec une grande pureté après purification chromatographique [24].



Les transformations effectuées sur la 4-méthoxy-phényl -imidazo[2,1b]thiazole, ont permis l'obtention d'une nouvelle structure imino 4-thiazolidinone [25]. Les différentes étapes de synthèses sont résumées dans le schéma suivant.



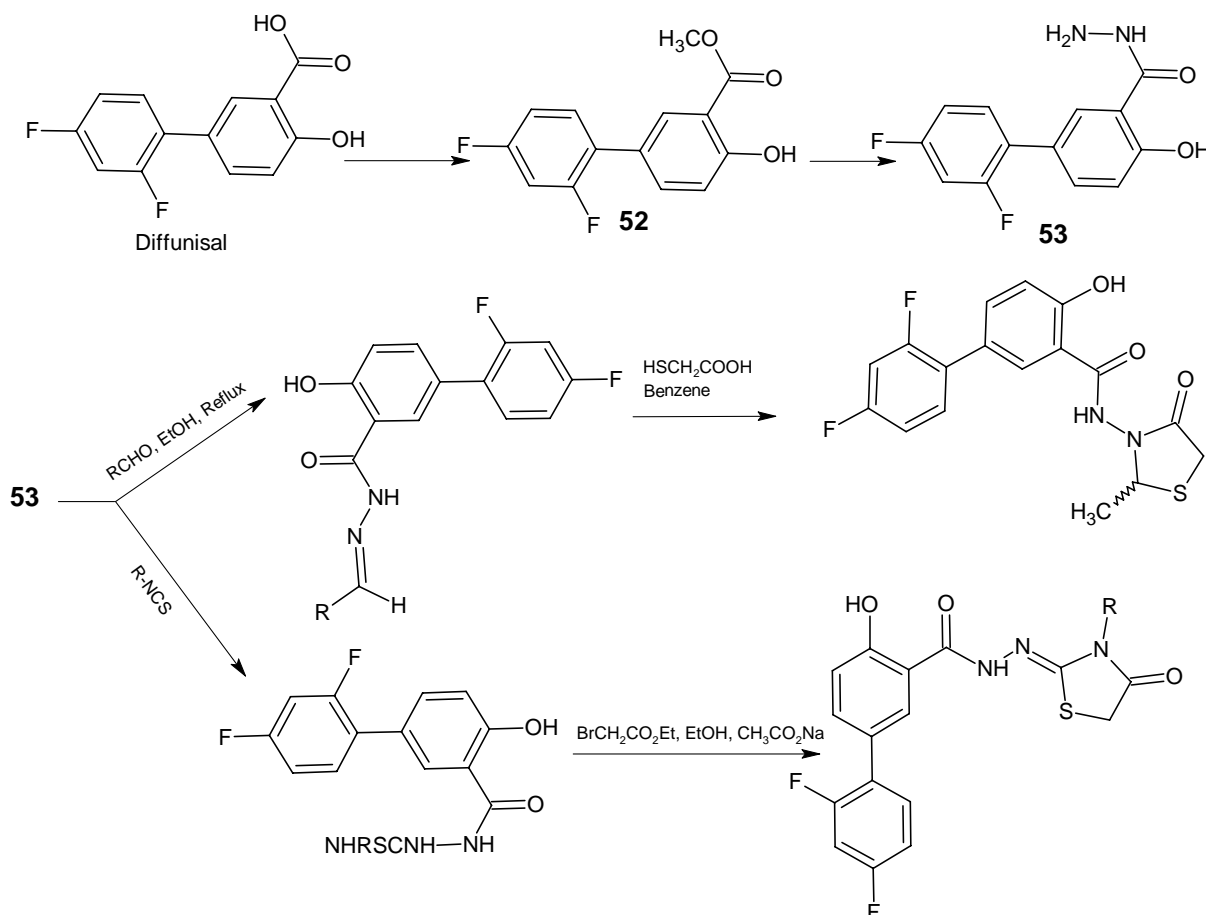
L'une des structures imino 4-thiazolidinones est obtenue par une réaction d'addition de Michaël, en employant l'acide maléique comme récepteur de Michaël [26]. L'action des dérivés de la thiosemicarbazone **51** sur l'acide maléique dans un mélange sec de toluène et le DMF, conduit régiospécifiquement aux structures 4-thiazolidinones [27].



Ces produits ont montré une grande efficacité, *in vitro*, pour l'élimination des parasites de *Toxoplasma-Grondii* (T.G est une bactérie capable d'infecter un grand nombre de cellules des vertébrés).

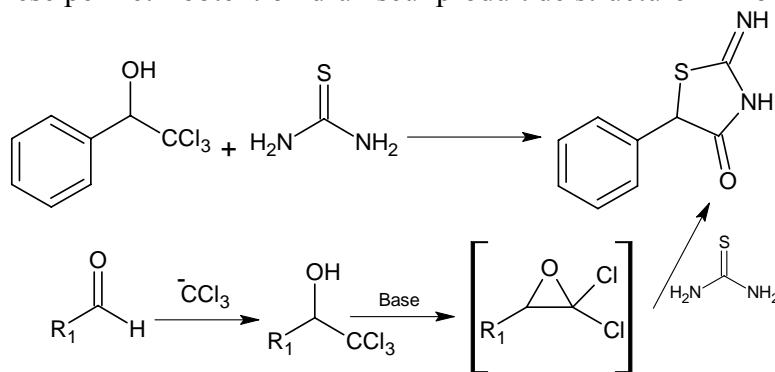
Une stratégie de synthèse a été développée pour la préparation des composés de structure 4-thiazolidinonones et imino-thiazolidinones, utilisant le diflunisal comme produit de départ [28].

Le schéma suivant présente les séquences réactionnelles de leur formation.

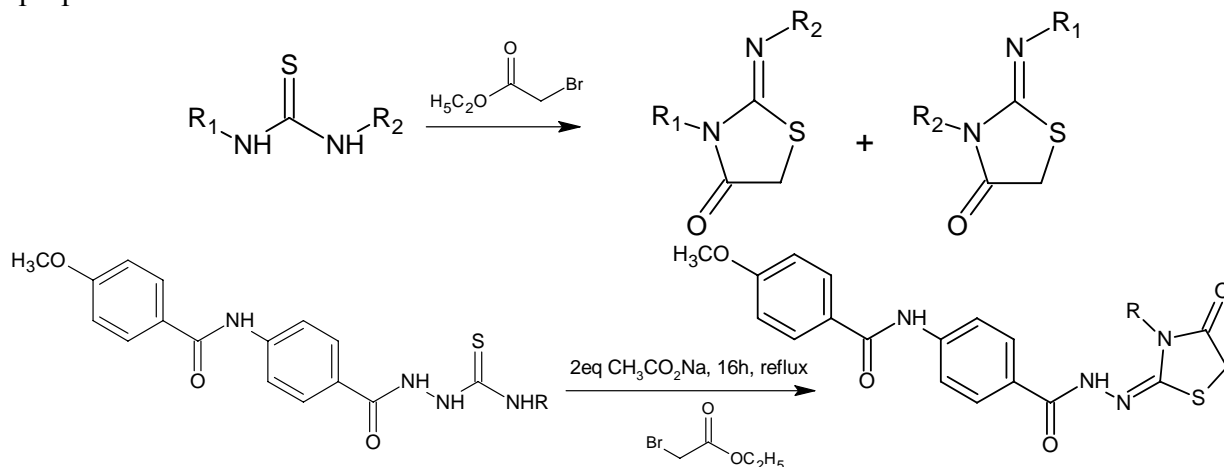


Dans le cas où  $R$  égale (5-nitro-2-furyl), la molécule présente une activité antimicrobienne en opérant à une concentration de  $37.5.\mu g/ml$  [28].

Par ailleurs, le motif imino 4-thiazolidinone est obtenu par l'une des deux approches:  
 - Condensation de l'aldéhyde, le trichlorométhylcarbinol ( $\text{CCl}_3$ ) et la thiourée [29].  
 Cette voie de synthèse permet l'obtention d'un seul produit de structure imino 4-thiazolidinone.



La réaction de la thiourée ou les dérivés de la thiosemicarbazide [30-31] avec le 2-bromoester en présence d'une base inorganique conduit à la formation de deux isomères de proportions différentes.



### V.C. ACTION DES 2-BROMO ESTER SUR LES DERIVES 40 ET 41.

Un procédé d'obtention des composés 4-thiazolidinones consiste à opposer les dérivés de la thiosemicarbazide ou la thiosemicarbazone [30] aux dérivés  $\alpha$  halogéno-ester, en présence d'une base inorganique et de l'acide acétique, dans un solvant polaire anhydre.

Dans un premier temps, nous avons appliqué ces conditions opératoires [30] aux précurseurs 40 et 41 précédemment synthétisés. Nous avons utilisé deux équivalents de l'acétate de sodium et porté la réaction à reflux pendant 10 heures. Mais nous obtenons à chaque fois le produit de départ inchangé. Ensuite, nous avons appliqué le protocole de Gursoy [25], où il utilise trois équivalents de la base et l'acide acétique comme catalyseur. La réaction a été suivie par CCM employant l'acétate d'éthyle comme éluant. La chromatographie sur couche mince (CCM) nous a indiqué la présence d'un mélange pour toute la série.

Nous avons alors réalisé ces synthèses en faisant réagir les composés 40 et 41 avec un équivalent du 2-bromo propionate d'éthyle ou le benzyl 2-bromoacétate, en présence de 3 équivalents de l'acétate de sodium et 20 gouttes d'acide acétique au reflux de l'éthanol absolu. La méthode de récupération du produit final établie par Gursoy [25] nous a donné des rendements faibles. Ce protocole consiste à récupérer le produit formé par précipitation dans un bain de glace. Nous avons modifié la méthode de récupération du produit final, en utilisant la technique d'extraction par l'acétate d'éthyle, suivie par séchage de la phase organique et évaporation du solvant. Le produit isolé est séparé sur colonne chromatographique sur gel de silice.

Les composés formés, selon le schéma V.1, ont été soumis à une analyse spectroscopique détaillée pour en déterminer les structures.

Dans le tableau V.1, sont reportées toutes les données physiques et l'analyse centésimale des composés 54, 55 et 56.

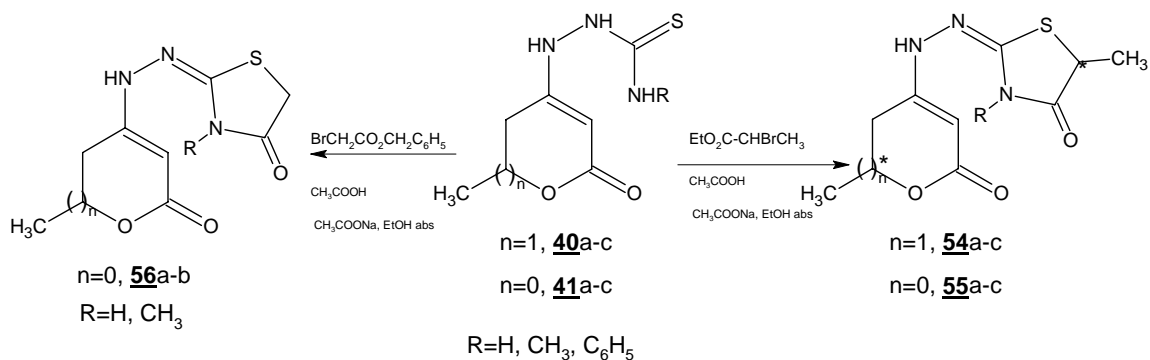


Schéma V.1: Réaction de formation des composés **54**, **55** et **56**.

Tableau V.1 : Données physiques des composés **54**, **55** et **56**.

Composés	n	R	Rd %	Mp(°C)	IR, cm <sup>-1</sup> , Nujol	Analyse centesimale
<b>54a</b>	1	H	34	195-197	C=O, 1650, C=O, 1701	Calc %: C, 42.28; H, 3.99, N, 18.49; O, 21.12; S, 14.11.  Tr %: C, 42.50; H, 3.91, N, 18.32
<b>54b</b>	1	CH <sub>3</sub>	30	/	C=O, 1651, C=O, 1702	Calc %: C, 49.06; H, 5.61; N, 15.60; O, 17.82; S, 11.91.  Tr %: C, 49.25; H, 5.70; N, 15.43
<b>54c</b>	1	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	32	276-278	C=O, 1651, C=O, 1701	Calc %: C, 57.99; H, 5.17; N, 12.68; O, 14.48; S, 9.68.  Tr %: C, 58.01; H, 5.19; N, 12.60
<b>55a</b>	0	H	30	110-112	C=O, 1650, C=O, 1700	Calc %: C, 42.28; H, 3.99, N, 18.49; O, 21.12; S, 14.11.  Tr %: C, 42.40; H, 3.85, N, 18.30
<b>55b</b>	0	CH <sub>3</sub>	68	200-202	C=O, 1648, C=O, 1702	Calc %: C, 44.80; H, 4.60; N, 17.42; O, 19.89; S, 13.29.  Tr %: C, 44.60; H, 4.80; N, 17.40
<b>55c</b>	0	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	33	220-222	C=O, 1650, C=O, 1702	Anal: Calc %: C, 55.43; H, 4.32; N, 13.85; O, 15.82; S, 10.57.  Tr %: C, 55.60; H, 4.28; N, 13.97
<b>56a</b>	0	H	30	230-232	C=O, 1651, C=O, 1705	Calc %: C, 39.43; H, 3.31; N, 19.71; O, 22.51; S, 15.04.  Tr %: C, 39.50; H, 3.28; N, 19.68
<b>56b</b>	0	CH <sub>3</sub>	40	208-210	C=O, 1648, C=O, 1704	Calc %: C, 42.28; H, 3.99; N, 18.49; O, 21.12; S, 14.11.  Tr %: C, 42.30; H, 3.91; N, 18.51

### V.C.1. Analyse spectroscopique IR

Les spectres IR réalisés dans le Nujol montrent sans ambiguïté la disparition des bandes de vibration attribuables aux fonctions NH<sub>b</sub> et NH<sub>c</sub> observées dans les composés **40** et **41**. Nous constatons aussi la présence d'une bande supplémentaire aux environs de 1700 cm<sup>-1</sup> correspondant à la fonction carbonyle du cycle thiazolidinone en plus de celle de la pyrone qui apparaît à 1650 cm<sup>-1</sup>.

### V.C.2. Résonance magnétique RMN <sup>1</sup>H.

Nous résumons dans le tableau V.2 les données de l'analyse RMN<sup>1</sup>H, dans le DMSO, tirées des spectres.

Tableau V.2 : Données spectrales de RMN <sup>1</sup>H des dérivés **54**, **55**, **56**.

Composés	RMN <sup>1</sup> H (DMSO d <sub>6</sub> , 250 MHz), δ ppm
<b>54a</b>	1.44 (d, 3H, J=8 Hz, py, CH <sub>3</sub> ), 1.65 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 2.58-2.85, (m, 2H, py, CH <sub>2</sub> ), 4.26 (m, 1H, py, CH), 4.52 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.88 (s, 1H, py =CH), 9.50 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ), 11.92 (s, 1H, NH).
<b>54b</b>	1.45 (d, 3H, J=8 Hz, py, CH <sub>3</sub> ), 1.62 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 2.50-2.65, (m, 2H, py, CH <sub>2</sub> ), 3.44 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.19 (m, 1H, py, CH), 4.55 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.64 (s, 1H, py =CH), 9.65 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>54c</b>	1.31 (d, 3H, J=8 Hz, py, CH <sub>3</sub> ), 1.56 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 2.50, (m, 2H, py, CH <sub>2</sub> ), 4.58 (m, 1H, py, CH), 4.76 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.86 (s, 1H, py =CH), 6.90-7.38 (CH <sub>ar</sub> ); 9.78 (s, 1H, NH <sub>a</sub> )
<b>55a</b>	1.52 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 4.33 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.67 (s, 1H, py =CH), 4.74 (s, 2H, py CH <sub>2</sub> ), 9.78 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ), 11.72 (s, 1H, NH).
<b>55b</b>	1.55 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 3.06 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.38 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.79 (s, 1H, py =CH), 4.81 (s, 2H, py CH <sub>2</sub> ), 10.17 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>55c</b>	1.66 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH <sub>3</sub> ), 4.48 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.58 (s, 1H, py =CH), 4.63 (s, 2H, py CH <sub>2</sub> ), 7.34-7.51 (m, 5H <sub>aro</sub> ), 10.18 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).
<b>56a</b>	4.02 (s, 2H, Th, CH <sub>2</sub> ), 4.67 (s, 1H, py =CH), 4.74 (s, 2H, py CH <sub>2</sub> ), 9.98 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ), 11.73 (s, 1H, NH).
<b>56b</b>	3.10 (s, 3H, NCH <sub>3</sub> ), 4.00 (s, 2H, Th, CH <sub>2</sub> ), 4.58 (s, 1H, py =CH), 4.71 (s, 2H, py CH <sub>2</sub> ), 7.71 (s, 1H, NH <sub>a</sub> ).

L'examen de ses spectres confirme la disparition des signaux NH<sub>b</sub> et NH<sub>c</sub> habituellement observés aux environs de 8-9 ppm pour les composés **40** et **41**.

Nous constatons l'apparition de deux nouveaux signaux pour la structure **54** :

-un doublet vers 1.52 ppm, J= 9Hz avec une intensité de trois protons dû au groupement méthyle provenant de l'ester

-un quadruplet à 4.38 ppm, J=9Hz, avec une intensité d'un proton attribuable au CH voisin.

Notons que les doublets à 1.33 et 1.44 ppm dûs aux deux méthyles (la pyrone et celui du thiazolidinone respectivement) se trouvent dédoublés.

Ce dédoublement se traduit par la présence des couples diastéréoisomères dans la molécule **54**, étant donné qu'elle présente deux centres asymétriques.

Pour les dérivés **56** on observe un signal à 4 ppm attribuable au CH<sub>2</sub> cyclique.

Les données spectrales des autres dérivés confirment dans leur ensemble la structure 4-iminothiazolidinone.

Le schéma V.2, illustre les déplacements chimiques de RMN <sup>1</sup>H des dérivés **54a**, **55b** et **56a** à titre indicatif.

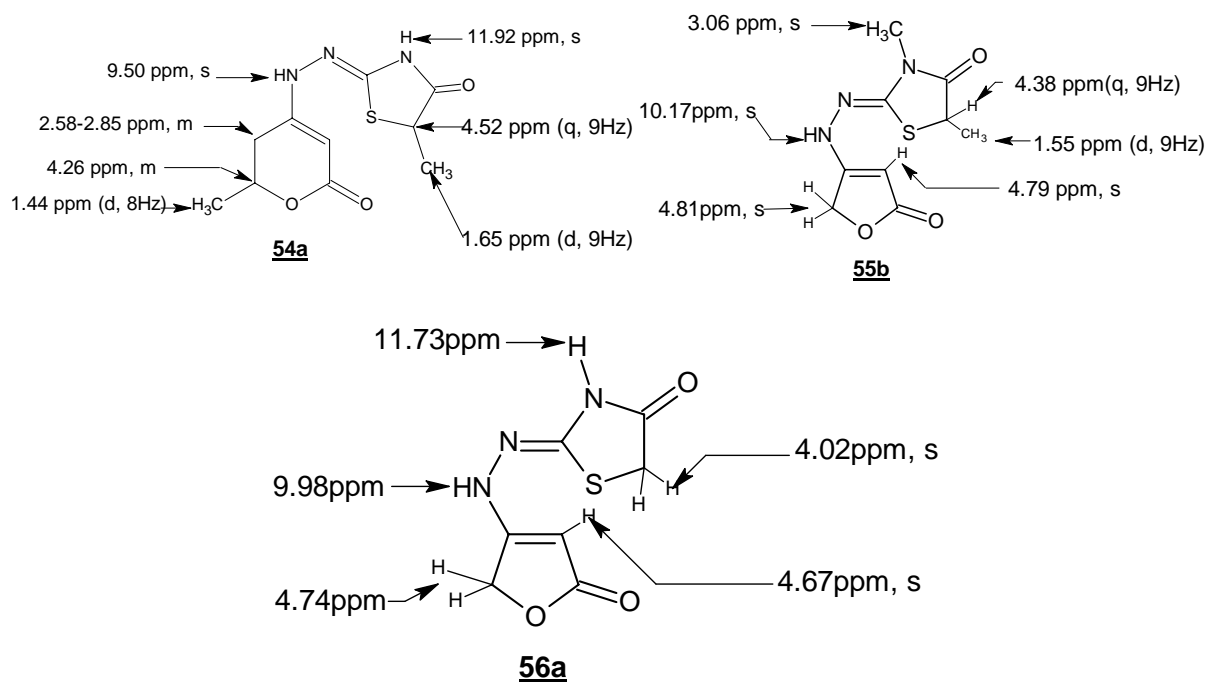


Schéma V.2 : Données spectrales de RMN <sup>1</sup>H des dérivés **54a**, **55b**, **56a**.

### V.C.3. Résonance magnétique nucléaire du RMN <sup>13</sup>C.

Nous donnons, à titre d'exemple, dans le schéma V.3 les différents déplacements chimiques relatifs de chaque carbone des dérivés **54a**, **55b**, et **56a**.

Les spectres RMN <sup>13</sup>C montrent clairement la disparition du signal à 184 ppm attribuable à la fonction thiocarbonyl présente dans les intermédiaires **40** et **41**, ce qui confirme l'attaque de l'atome du soufre sur le 2-bromo propanoate d'éthyle.

En plus, nous constatons l'apparition de quatre nouveaux signaux à 19.78 ppm, 45.13 ppm, 158.61 ppm et 176.30 ppm respectivement attribuables aux groupements méthyle, au carbone tertiaire du cycle CH, au carbone quaternaire de la fonction imine C=N et au carbone de la fonction carbonyle cyclique N-CO.

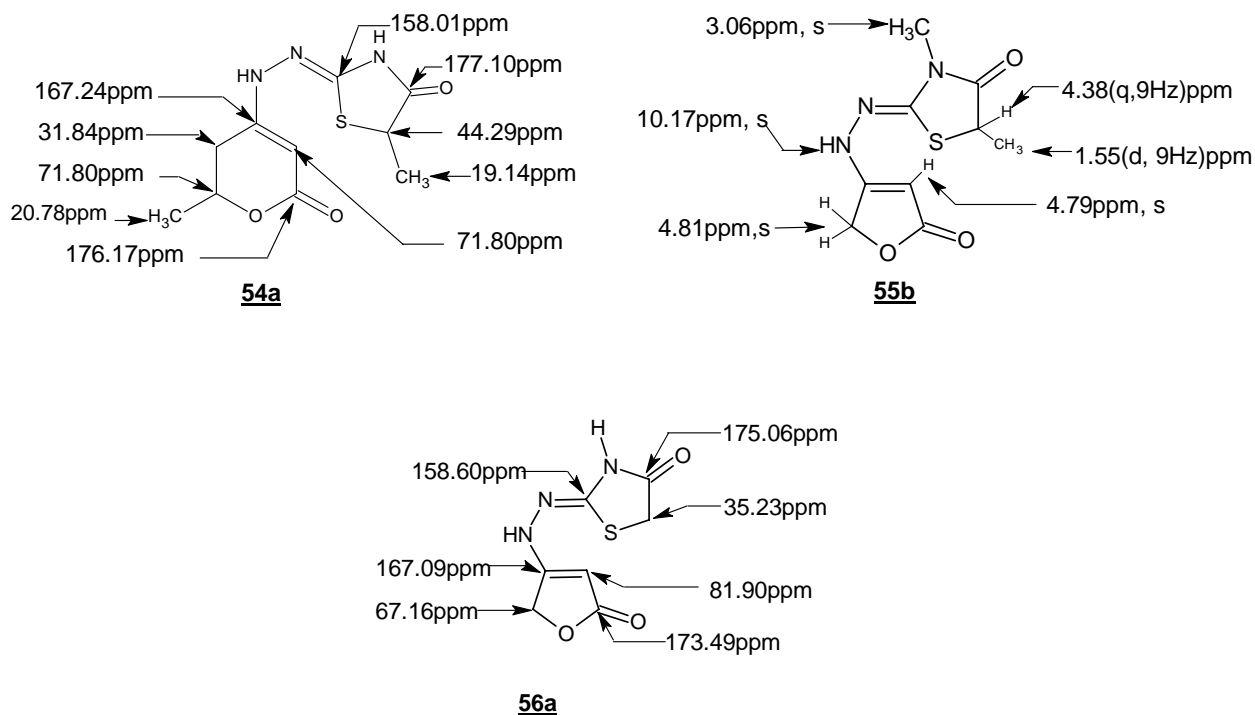


Schéma V. 3 : Données spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  des dérivés **54a**, **55b**, **56a**.

Les résultats spectroscopiques de RMN  $^{13}\text{C}$  de tous les produits sont consignés dans le tableau V.3

Composés	RMN $^{13}\text{C}$ (DMSO $d_6$ , 250 MHz), $\delta$ ppm
<b>54a</b>	$\text{CH}_3$ , 19.14; $\text{CH}'_3$ , 20.78; 31.84, $\text{CH}_2$ ; 44.29, $\text{CH}$ ; 71.80, $\text{CH}'$ ; 83.35, $=\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.01; $=\text{C}=\text{}$ , 167.24; $\text{OC}=\text{O}$ , 176.17; $\text{NC}=\text{O}$ , 177.10.
<b>54b</b>	$\text{CH}_3$ , 19.49; $\text{CH}'_3$ , 20.88; 30.16, $\text{CH}'_3$ , $\text{NCH}_3$ , 34.69; $\text{CH}_2$ ; 45.94, $\text{CH}$ ; 73.08, $\text{CH}'$ ; 83.35, $=\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.42; $=\text{C}=\text{}$ , 169.11; $\text{OC}=\text{O}$ , 175.60; $\text{NC}=\text{O}$ , 176.69.
<b>54c</b>	$\text{CH}_3$ , 19.38; $\text{CH}'_3$ , 20.55; 31.20, $\text{CH}_2$ ; 41.07, $\text{CH}$ ; 71.82, $\text{CH}'$ ; 84.09, $=\text{CH}$ ; $\text{CH}_{\text{ar}}$ , 120.98- 124.93-129.74; $\text{N}=\text{C}$ , 158.05; $=\text{C}=\text{}$ , 166.82; $\text{OC}=\text{O}$ , 176.01; $\text{NC}=\text{O}$ , 176.10.
<b>55a</b>	$\text{CH}_3$ , 19.78; $\text{CH}$ , 45.13; $\text{CH}_2$ , 67.16; 81.93= $\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.61; $=\text{C}=\text{}$ , 167.06; $\text{OC}=\text{O}$ , 175.05; $\text{NC}=\text{O}$ , 176.30.
<b>55b</b>	$\text{CH}_3$ , 19.75; $\text{CH}_3$ , 20.05; $\text{CH}$ , 45.16; $\text{CH}_2$ , 67.20; 81.95= $\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.63; $=\text{C}=\text{}$ , 167.10; $\text{OC}=\text{O}$ , 175.07; $\text{NC}=\text{O}$ , 176.35.
<b>55c</b>	$\text{CH}_3$ , 19.87; $\text{CH}$ , 44.11; $\text{CH}_2$ , 67.02; 82.45= $\text{CH}$ ; 129.07, 129.52, 129.81, 135.71, $\text{C}_{\text{aro}}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.61; $=\text{C}=\text{}$ , 167.13; $\text{OC}=\text{O}$ , 174.33; $\text{NC}=\text{O}$ , 174.85.
<b>56a</b>	$\text{CH}_2$ , 35.23 ; $\text{CH}_2$ , 67.16; 81.90= $\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.60; $=\text{C}=\text{}$ , 167.09; $\text{OC}=\text{O}$ , 173.49; $\text{NC}=\text{O}$ , 175.06.
<b>56b</b>	$\text{CH}_3$ , 23.56; $\text{CH}_2$ , 33.95 ; $\text{CH}_2$ , 67.53; 81.91= $\text{CH}$ ; $\text{N}=\text{C}$ , 158.60; $=\text{C}=\text{}$ , 167.10; $\text{OC}=\text{O}$ , 171.70; $\text{NC}=\text{O}$ , 174.06.

#### V.C.4. Spectrométrie de masse.

La spectrométrie de masse à impact électronique à 70 ev, a permis de déterminer la masse molaire des composés obtenus, ainsi que le mode de fragmentation de ces structures. L'interprétation des spectres de masse est basée sur la détermination de la valeur du signal ayant la plus grande masse correspondant au pic de l'ion moléculaire. Les composés **54**, **55** et **56** étant constitués de deux hétérocycles (pyrone ou furane- et thiazolidinone), il se dégage plusieurs voies possibles de fragmentation. Nous représentons les composés **55** à titre d'exemple sur le schéma V.4.

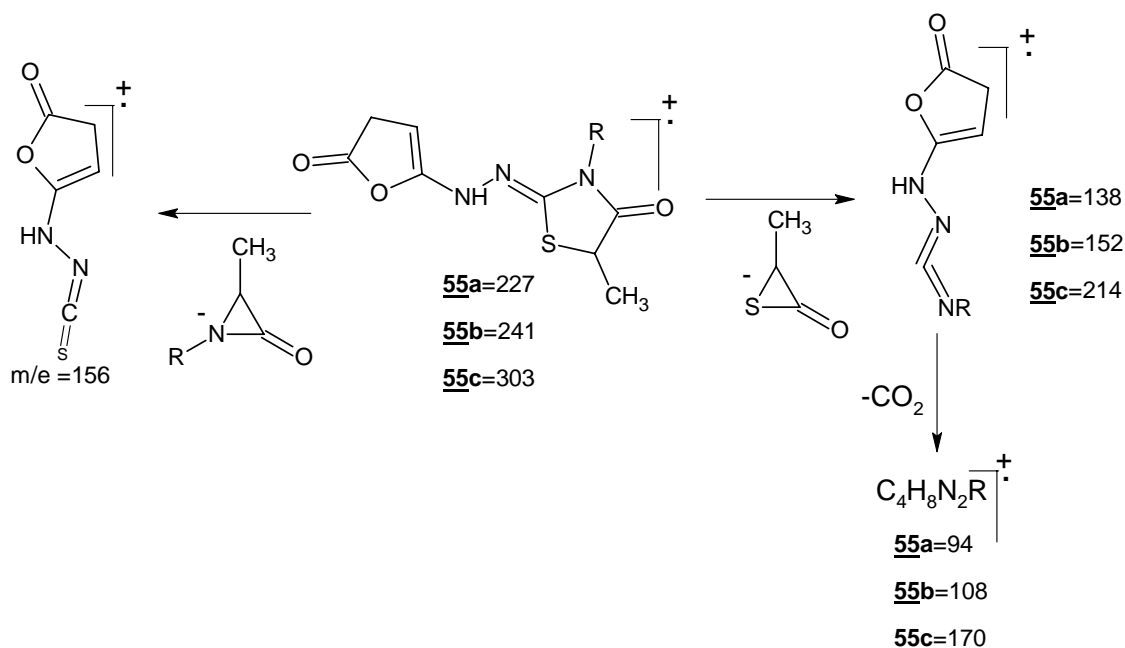


Schéma V.4 : Différentes fragmentations des dérivés **55**

#### V.C.5. Mécanisme réactionnel et Discussion.

Afin d'expliquer la formation des structures 4-iminothiazolidinones, nous proposons le mécanisme de la réaction (1), selon de schéma V.5.

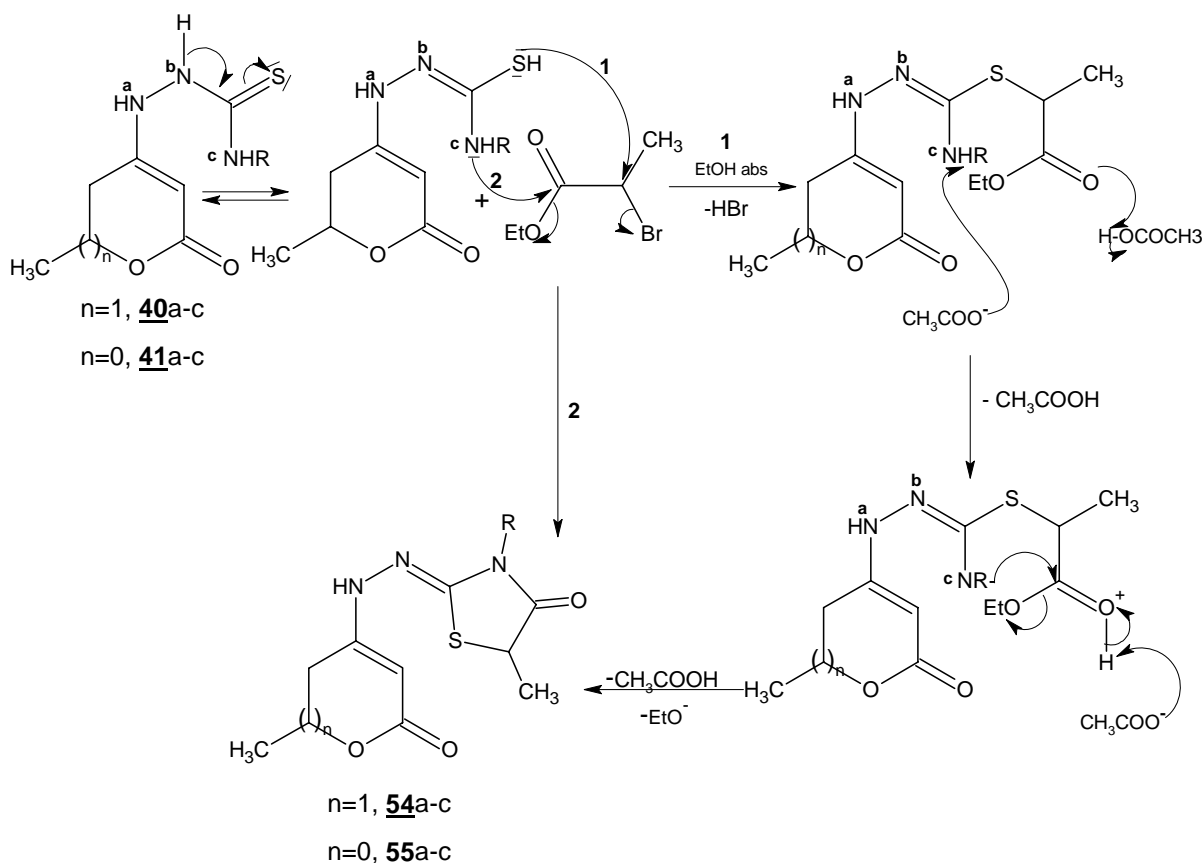


Schéma V.5 : Mécanisme réactionnel de l'obtention des dérivés **54** et **55**

En solution, l'équilibre des dérivés **40** ou **41** est déplacé vers la forme thiol, l'attaque initiale privilégiée se fait par l'atome de soufre qui réagit sur le site électrophile CH-Br suivi d'une élimination d'une molécule d'acide HBr.

Dans l'étape suivante, l'acétate de sodium arrache préférentiellement le proton de l'amine  $\text{NH}_c$  qui réagit sur la fonction carbonyle de l'ester préalablement catalysée par l'acide acétique. Nous appuyons cette hypothèse par la théorie de Pearson à savoir que les interactions entre entités molles  $\text{BrCH} \rightleftharpoons \text{SH}$  et dures-dures  $\text{NH} \rightleftharpoons \text{C=O}$  sont préférées aux interactions croisées (mou-dur)  $\text{BrCH} \rightleftharpoons \text{NHR}$ .

Après élimination d'une molécule d'éthanol et régénération du catalyseur, les dérivés 4-iminothiazolidinones sont obtenus. Nous signalons que dans le cas où  $\text{R}=\text{Et}$ , la réaction est incomplète et aboutit à des rendements négligeables. Ce résultat reste inexplicable. On ne peut évoquer ici l'encombrement stérique dès lors que la réaction est aisée quand  $\text{R}=\text{C}_6\text{H}_5$ . Le mécanisme de la réaction (2) est similaire dans sa démarche. La réaction s'amorce ici par l'attaque de l'atome d'azote sur le carbonyle  $\text{C=O}$ . La fermeture du cycle s'opère par l'attaque du soufre sur le carbone du  $\text{CH}_2\text{Br}$ .

#### V.D. ACYLATION DU DERIVE **40a** : ACCES A DE NOUVELLES STRUCTURES TRIAZOLES.

La réaction du composé **40a** en présence de deux équivalents de l'anhydride d'acide dans le THF anhydre et au reflux, laisse le produit de départ inchangé. En milieu basique et en présence d'un équivalent de la triéthylamine, la réaction d'acylation a été réalisée. Le suivi de

cette réaction effectuée par chromatographie sur couche mince avec le mélange acétate d'éthyle / dichlorométhane (8/2) comme éluant, nous indique la présence d'un mélange.

Le produit ainsi séparé sur colonne est injecté en chromatographie en phase gazeuse pour vérifier sa pureté.

Le produit isolé, après étude spectroscopique, s'est révélé être le dérivé **57a**.

Le schéma V.6 représente la réaction de l'obtention de ce composé.

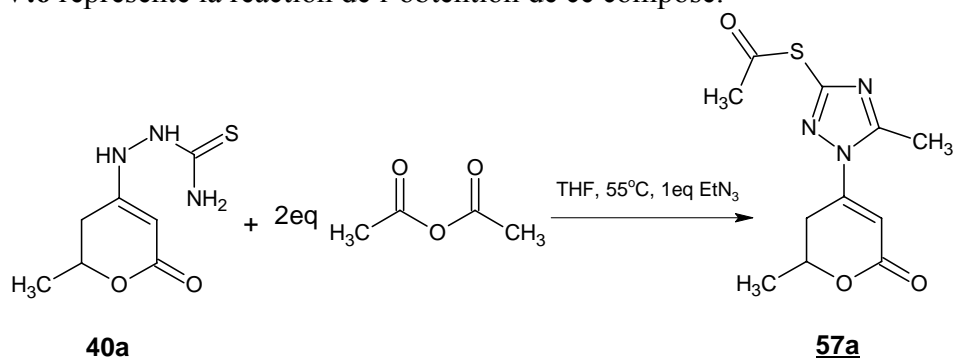


Schéma V.6: Réaction de formation du dérivé **57a**

### V.C.1 Mécanisme réactionnel.

La réaction d'acylation a lieu sur l'azote le plus basique. La déprotonation de  $\text{N}_b$  du composé **40a** par un équivalent de la triéthylamine conduit à la délocalisation de l'anion, qui permet au soufre de réagir sur la fonction carbonyle de l'anhydride d'acide, et fixe un groupement acétyl.

En présence d'un excès d'acide, l'azote  $\text{N}_c$  capte un autre groupement acétyl comme figure sur le schéma V.7. Une cyclisation intramoléculaire par l'azote  $\text{N}_a$  aboutit après élimination d'une molécule d'eau, au produit **57a** avec un rendement de 40%.



Le schéma V.8 reporte les données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  du dérivé **57a**

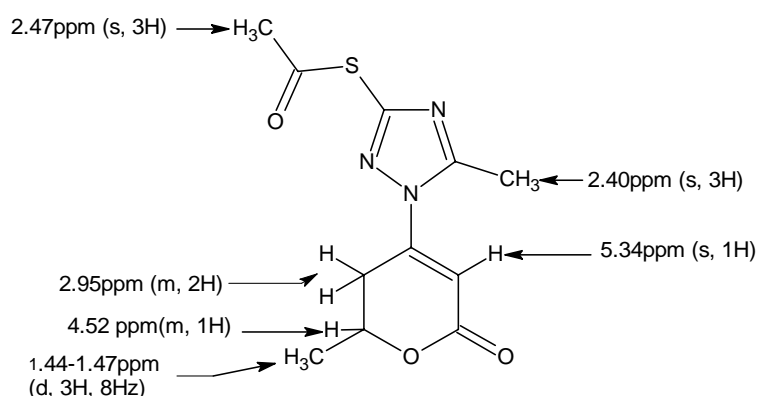


Schéma V.8 : Données spectrales de RMN  $^1\text{H}$  du dérivé **57a**

### V.C.2.3. RMN $^{13}\text{C}$ .

L'examen du spectre de RMN  $^{13}\text{C}$ , selon le schéma V.9 a permis de confirmer la structure **57a** par:

- la présence des pics à 22.80 ppm et 24.93 ppm correspondant respectivement aux carbones  $\text{CH}_3\text{CO}$  du groupement acétyle et du  $\text{CH}_3$  du cycle triazole.
- la présence de la liaison  $\text{C}=\text{N}$  qui se traduit par un signal à 154.83 ppm attribuable à  $\underline{\text{C}}=\text{N}$ .
- l'apparition d'un signal à 170.94 ppm dû au carbone du carbonyle nouvellement introduit.
- la disparition du signal vers 182 ppm associé à la liaison  $\text{C}=\text{S}$ .

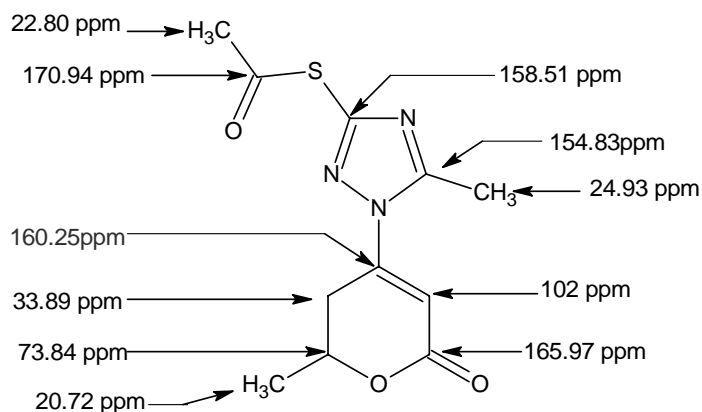


Schéma V.9: Données spectrales de RMN  $^{13}\text{C}$  du dérivé **57a**

### V.C.2.3. Spectrométrie de masse.

L'étude du spectre montre l'absence du pic moléculaire. Par contre, nous notons la présence l'ion fragment ( $m/e=226$ ). Ce dernier est issu de la perte d'une molécule d'acétonitrile.

L'élimination d'un groupement d'acétyle conduit au radical  $m/e=184$  qui subit une éjection du radical méthyle de la pyrone suivi de décarboxylation, conduisant au fragment  $m/e=124$  (100%).

Les autres fragments sont donnés par le schéma V.10.

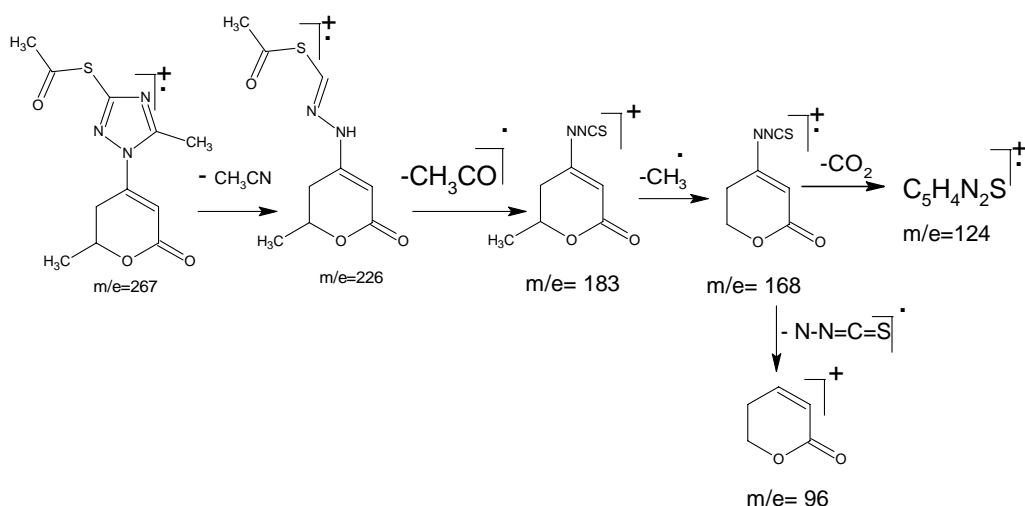


Schéma V.10 : Différentes fragmentations du dérivé **57a**

## V.D. CONCLUSION.

Au cours de ce dernier chapitre, nous avons accédé à de nouvelles structures 4-iminothiazolidinones et triazole par action des énamines **40** et **41** respectivement sur le 2-bromo propionate d'éthyle, le benzyl 2-bromoacetate et l'anhydride acétique. La réaction conduit de façon régiospécifique aux structures 4-iminothiazolidinones **54**, **55** et **56** et au dérivé triazole **57a** avec des rendements modérés dans les conditions opératoires adoptées.

Nous pensons, en perspective, opérer une optimisation de ces rendements.

Sur le plan appliqué, l'association des cycles lactoniques et thiazolidinones ou triazoles pourrait induire des propriétés pharmacologiques intéressantes. Ces composés seront soumis à une étude dans ce sens.

## Partie expérimentale

Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  sont réalisés dans le  $\text{DMSO-d}_6$  à 200 et 250 MHz, les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au TMS (référence interne). Les spectres de masse ont été réalisés sur spectromètre Nermag R10-10C avec le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV.

**Composé 54a:** (2*E*)-5-méthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)hydrazone].

On introduit dans un ballon de 250 ml, 10 mmole du dérivé **40a**, 11 mmole de 2-bromopropionate d'éthyle, 3 mmole d'acétate de sodium anhydre, le tout est dissout dans 25-30 ml d'éthanol absolu. On ajoute 20 gouttes d'acide acétique au mélange, et on le porte à reflux dans un bain marie, pendant 6h. Après refroidissement, le mélange est évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 30 ml d'eau puis extrait avec 30 ml d'acétate d'éthyle puis séché sur sulfate de sodium. Après filtration du sel, la phase organique est évaporée. Le résidu obtenu est séparé sur colonne chromatographique (gel de silice), en utilisant l'éluant (Dichlorométhane / acétate d'éthyle 7/3).

Rd : 34%, PF : 195-197°C.

**IR:**  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{pyr}}$ : 1650;  $\text{C}=\text{O}_{\text{thiaz}}$ : 1702.

**RMN  $^1\text{H}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz): 1.44 (d, 3H,  $J=8$  Hz, py,  $\text{CH}_3$ ), 1.65 (d, 3H,  $J=9$  Hz, Th,  $\text{CH}_3$ ), 2.58-2.85, (m, 2H, py,  $\text{CH}_2$ ), 4.26 (m, 1H, py,  $\text{CH}$ ), 4.52 (q,  $J=9$ Hz, 1H, Th,  $\text{CH}$ ), 4.88 (s, 1H, py  $=\text{CH}$ ), 9.50 (s, 1, 1H,  $\text{NH}_a$ ), 11.92 (s, 1H,  $\text{NH}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (DMSO  $\text{d}_6$ , 250 MHz):  $\text{CH}_3$ , 19.14;  $\text{CH}'_3$ , 20.78; 31.84,  $\text{CH}_2$ ; 44.29,  $\text{CH}$ ; 71.80,  $\text{CH}'$ ; 83.35,  $=\text{CH}$ ;  $\text{N}=\text{C}$ , 158.01;  $=\text{C}=\text{C}$ , 167.24;  $\text{OC}=\text{O}$ , 176.17;  $\text{NC}=\text{O}$ , 177.10.

**S.M(IE, 70eV):**  $\text{M}^+$ , (255, 100%).

Formule brute:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ , masse moléculaire: 255.295

Anal: Calc %: C, 47.05; H, 5.13; N, 16.46; O, 18.80; S, 12.56.

Tr %: C, 42.50; H, 3.91, N, 18.32.

**Composé 54b:** (2*Z/E*)-3,5-diméthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl)hydrazone]

Rd: 30%, huile.

**IR:**  $\nu \text{ cm}^{-1}$ ,  $\text{C}=\text{O}_{\text{pyr}}$ : 1650;  $\text{C}=\text{O}_{\text{thiaz}}$ : 1702.

**RMN  $^1\text{H}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz): 1.45 (d, 3H,  $J=8$  Hz, py,  $\text{CH}_3$ ), 1.62 (d, 3H,  $J=9$  Hz, Th,  $\text{CH}_3$ ), 2.50-2.65, (m, 2H, py,  $\text{CH}_2$ ), 3.44 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 4.19 (m, 1H, py,  $\text{CH}$ ), 4.55 (q,  $J=9$ Hz, 1H, Th,  $\text{CH}$ ), 4.64 (s, 1H, py  $=\text{CH}$ ), 9.65 (s, 1, 1H,  $\text{NH}_a$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz):  $\text{CH}_3$ , 19.49;  $\text{CH}'_3$ , 20.88; 30.16,  $\text{CH}'_3$ , 34.69;  $\text{CH}_2$ ; 45.94,  $\text{CH}$ ; 73.08,  $\text{CH}'$ ; 83.35,  $=\text{CH}$ ;  $\text{N}=\text{C}$ , 158.42;  $=\text{C}=\text{C}$ , 169.11;  $\text{OC}=\text{O}$ , 175.60;  $\text{NC}=\text{O}$ , 176.69.

**S.M(IE, 70eV):**  $\text{M}^+$ , (269, 100%).

Formule brute: C<sub>11</sub> H<sub>15</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S, masse moléculaire: 269.321

Anal: Calc %: C, 49.06; H, 5.61; N, 15.60; O, 17.82; S, 11.91.

Tr %: C, 49.25; H, 5.70; N, 15.43.

**Composé 54c:** (2Z/E)-5-méthyl-3-phenyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)hydrazone]

Rd : 34%, PF : 276-278°C.

Le même mode opératoire, avec un reflux de 10h. Le produit est séparé sur colonne chromatographique, on utilisant l'éluant ( Dichlorométhane / acétate d'éthyle 7/3).

**IR:**  $\nu$  cm<sup>-1</sup>, C=O<sub>pyr</sub>: 1652; C=O<sub>thiaz</sub>: 1705.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 1.31 (d, 3H, J=8 Hz, py, CH<sub>3</sub>), 1.56 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH<sub>3</sub>), 2.50, (m, 2H, py, CH<sub>2</sub>), 4.58 (m, 1H, py, CH), 4.76 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.86 (s, 1H, py =CH), 6.90-7.38 (CH<sub>ar</sub>); 9.78 (s, 1, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>3</sub>, 19.38; CH<sub>3</sub>, 20.55; 31.20, CH<sub>2</sub>; 41.07, CH; 71.82, CH'; 84.09, =CH; CH<sub>ar</sub>, 120.98- 124.93-129.74; N=C, 158.05; =C=, 166.82; OC=O, 176.01; NC=O, 176.10.

**S.M(IE, 70eV):** M<sup>+</sup>, (331, 100%).

Formule brute: C<sub>16</sub> H<sub>17</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S, masse moléculaire: 331.391

Anal: Calc %: C, 57.99; H, 5.17; N, 12.68; O, 14.48; S, 9.68.

Tr %: C, 58.01; H, 5.19; N, 12.60.

**Composé 55a :** (2E)-5-méthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazone].

Le même mode opératoire, sauf que la réaction est portée 7h de reflux. Séparé sur gel de silice (avec l'éluant, éther de pétrole/ Dichlorométhane, 10/5).

Rd : 30%, PF : 110-112°C.

**IR:**  $\nu$  cm<sup>-1</sup>, C=O<sub>pyr</sub>: 1650; C=O<sub>thiaz</sub>: 1701.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 1.52 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH<sub>3</sub>), 4.33 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.67 (s, 1H, py =CH), 4.74 (s, 2H, py CH<sub>2</sub>), 9.78 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 11.72 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>3</sub>, 19.78; CH, 45.13; CH<sub>2</sub>, 67.16; 81.93=CH; N=C, 158.61; =C=, 167.06; OC=O, 175.05; NC=O, 176.30.

**S.M(IE, 70eV):** M<sup>+</sup>, (227, 100%).

Formule brute: C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S, masse moléculaire: 227.241

Anal: Calc %: C, 42.28; H, 3.99; N, 18.49; O, 21.12; S, 14.11.

Tr %: C, 42.40; H, 3.85; N, 18.30.

**Composé 55b:** (2E)-3,5-diméthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazone].

Le même mode opératoire, sauf que la réaction est portée 6h de reflux. Séparé sur gel de silice (éluant, Dichloromethane- acétate d'éthyle, 9/1)

Rd : 68%, PF : 200-202°C.

**IR:**  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ , C=O<sub>pyr</sub>: 1651; C=O<sub>thiaz</sub>: 1702.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 1.55 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH<sub>3</sub>), 3.06 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) 4.38 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.79 (s, 1H, py =CH), 4.81 (s, 2H, py CH<sub>2</sub>), 10.17 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>3</sub>, 20.05; CH<sub>3</sub>, 19.75; CH, 45.16; CH<sub>2</sub>, 67.20; 81.95=CH; N=C, 158.63; =C=, 167.10; OC=O, 175.07; NC=O, 176.35.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (241, 100%).

Formule brute: C<sub>9</sub> H<sub>11</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S, masse moléculaire: 241.268

Anal: Calc %: C, 44.80; H, 4.60; N,17.42; O, 19.89; S,13.29.

Tr %: C, 44.60; H, 4.80; N, 17.40.

**Composé 55c:** (2E)-5-méthyl-3-phénylthiophene-2,4(3H,5H)-dione 2-[(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazone].

Le même mode opératoire, sauf que la réaction est portée 8h de reflux. Séparé sur gel de silice (éluant, acétate d'éthyle.)

Rd : 33%, PF : 220-222°C.

**IR:**  $\nu$   $\text{cm}^{-1}$ , C=O<sub>pyr</sub>: 1650; C=O<sub>thiaz</sub>: 1700.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 1.66 (d, 3H, J=9 Hz, Th, CH<sub>3</sub>), 4.48 (q, J=9Hz, 1H, Th, CH), 4.58 (s, 1H, py =CH), 4.63 (s, 2H, py CH<sub>2</sub>), 7.34-7.51 (m, 5H<sub>aro</sub>), 10.18 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>3</sub>, 19.87; CH, 44.11; CH<sub>2</sub>, 67.02; 82.45=CH; 129.07, 129.52, 129.81, 135.71, C<sub>aro</sub>; N=C, 158.61; =C=, 167.13; OC=O, 174.33; NC=O, 174.85.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (303, 100%).

Formule brute: C<sub>14</sub> H<sub>13</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S, masse moléculaire: 303.337

Anal: Calc %: C, 55.43; H, 4.32; N, 13.85; O, 15.82; S, 10.57.

Tr %: C, 55.60; H, 4.28; N, 13.97.

**Composé 56a:** (2Z/E)-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazone]

Dans un ballon de 250 ml, 0.173 g du composé **40a** sont mis en suspension dans 20 ml d'éthanol absolu. On ajoute alors 0.35 ml du benzyl 2-bromoacetate, 0.246 g d'acétate de sodium et 20 gouttes d'acide acétique, le ballon est ensuite plongé dans un bain d'huile et porté à reflux. La fin de la réaction est déterminée par formation du précipité. La solution est concentrée sous vide, puis extraite avec l'acétate d'éthyle. Après séchage de la phase organique, le résidu obtenu est lavé à l'éther éthylique, et le précipité formé est filtré.

Rd : 30%, PF : 230-232°C.

**IR**:  $\nu$  cm<sup>-1</sup>, C=O<sub>pyr</sub>: 1651; C=O<sub>thiaz</sub>: 1705.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 4.02 (s, 2H, Th, CH<sub>2</sub>), 4.67 (s, 1H, py =CH), 4.74 (s, 2H, py CH<sub>2</sub>), 9.98 (s, 1H, NH<sub>a</sub>), 11.73 (s, 1H, NH).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>2</sub>, 35.23 ; CH<sub>2</sub>, 67.16; 81.90=CH; N=C, 158.60; =C=, 167.09; OC=O, 173.49; NC=O, 175.06.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (213, 100%).

Formule brute: C<sub>7</sub> H<sub>7</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S; masse moléculaire: 213.215

Anal: Calc %: C, 39.43; H, 3.31; N, 19.71; O, 22.51; S, 15.04.

Tr %: C, 39.50; H, 3.28; N, 19.68.

**Composé 56b** : (2Z/E)-3-méthyl-1,3-thiazolidine-2,4-dione 2-[(2-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl)hydrazone]

Rd : 40%, PF : 208-210°C.

**IR**:  $\nu$  cm<sup>-1</sup>, C=O<sub>pyr</sub>: 1648; C=O<sub>thiaz</sub>: 1704.

**RMN <sup>1</sup>H** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): 3.10 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 4.00 (s, 2H, Th, CH<sub>2</sub>), 4.58 (s, 1H, py =CH), 4.71 (s, 2H, py CH<sub>2</sub>), 7.71 (s, 1H, NH<sub>a</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (DMSO d<sub>6</sub>, 250 MHz): CH<sub>3</sub>, 23.56; CH<sub>2</sub>, 33.95 ; CH<sub>2</sub>, 67.53; 81.91=CH; N=C, 158.60; =C=, 167.10; OC=O, 171.70; NC=O, 174.06.

**S.M**(IE, 70eV): M<sup>+</sup>, (227, 100%).

Formule brute: C<sub>8</sub> H<sub>9</sub> N<sub>3</sub> O<sub>3</sub> S; masse moléculaire: 227.241

Anal: Calc %: C, 42.28; H, 3.99; N, 18.49; O, 21.12; S, 14.11.

Tr %: C, 42.30; H, 3.91; N, 18.51.

### Synthèse du dérivé 57a

Dans un ballon, on introduit (0.201g, 1 mmole) de composé **40a**, 0.3g (2 mmole) de l'acide anhydride et 0.11 ml (1 mmole) de la triéthylamine dans 10 ml de THF anhydre.

Le mélange est porté à reflux pendant 6 heures, la réaction a été suivie sur plaque CCM.

Après refroidissement, le mélange est évaporé sous vide.

Le résidu récupéré est lavé avec 20 ml d'une solution de carbonate de sodium à 5% jusqu'au pH= 5 ~ 6, puis extraite avec 20 ml d'acétate d'éthyle. Le résidu est séché sur sulfate de sodium.

Le produit a été isolé après séparation sur colonne de gel de silice (éluant : acétate d'éthyle/ dichlorométhane 8/2).

Le produit huileux est obtenu avec un rendement de 40%.

**IR** :  $\nu$ <sub>C=O</sub>acétyle = 1731cm<sup>-1</sup>,  $\nu$ <sub>C=O</sub>pyro = 1650 cm<sup>-1</sup>.

**RMN <sup>1</sup>H**: (CDCl<sub>3</sub>, 250 MHz) : 1.47 (d, 3H, J=8Hz, CH<sub>3</sub><sub>py</sub>); 2.40 (s, 3H, C=C-CH<sub>3</sub>); 2.47 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>); 2.95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 4.52 (m, 1H, CH); 5.34 (s, 1H, =CH).

**RMN  $^{13}\text{C}$ :** ( $\text{CDCl}_3$ , 250 MHz) : 20.72,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{py}$ ; 22.80,  $\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$ ; 24.93,  $=\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ ; 33.89,  $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ ; 73.84,  $\underline{\text{C}}\text{H}$ , 102,  $\underline{\text{C}}=\text{CH}$ ; 154.83,  $\text{N}=\underline{\text{C}}\text{-CH}_3$ ; 158.51,  $\text{S}-\underline{\text{C}}=\text{N}$ ; 165.97,  $\underline{\text{C}}=\text{O}_{\text{py}}$ ; 170.94,  $\underline{\text{C}}\text{OCH}_3$ .

**MS (70eV):**  $\text{M}^+$ , 267;  $\text{M}^+\text{-COCH}_3$ , 226 (25%); 184 (80%); 124 (100%).

## Références bibliographiques

- [1]- O. Ates, A. Kocabalkanli, G. Sanis-Otuk, A. C.Ekinci, A. Vidin, *Arzneim.- Forch/ Drug, Res.* 47, **1997**, 1134-1138.
- [2]- O. Ates, H. Altintas, G. Otuk, *Arzneim.- Forch/ Drug, Res.* 50, **2000**, 569-575.
- [3]- A. Kocabalkanli, O. Ates, G. Otuk, *Arch. Pharm. Med. Chem.* 334, **2001**, 35-39.
- [4]- S. G. Kucukguzel, E. E. Oruc, S. Rollas, F. Sahim, A. Ozbek, *Eur. J. Med. Chem.* **37**, **2002**, 197-206.
- [5]- G. G. Bonde, N. J. Gaikwad, *Bioorg. Med. Chem.* 12, **2004**, 2151-2161.
- [6]- N. Cesur, Z. Cesur, N. Ergenc, M. Uzun, M. Kiraz, O. Kasimoglu, D. Kaya, *Arch. Pharm.* 327, **1994**, 271-272.
- [7]- N. Karali, E. Ilhan, A. Gursoy, M. Kiraz, *Farmaco*, 53, **1998**, 346-349.
- [8]- H. T. Y. Fahmy, *Bull. Chim. Farmaco*, 140, **2001**, 422-427.
- [9]- M. L. Berreca, A. Chimirri, L. D. Luca, A. M. Monforte and al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, **2001**, 1793-96.
- [10]- A. Rao, A. Carbone, A. Chimirri, E. De Clercq, A. M. Monforte and al., *Farmaco*, 57, **2002**, 747-751.
- [11]- A. Rao, A. Carbone, A. Chimirri, E. De Clercq, A. M. Monforte and al., *Farmaco*, 58, **2003**, 115-120.
- [12]- M. L. Berreca, A. Chimirri, E. De Clercq, L. D. Luca and al., *Farmaco*, 58, **2003**, 259-63.
- [13]- A. Rao, J. Balzarini, A. Carbone, A. Chimirri, E. De Clercq and al., *Farmaco*, 59, **2004**, 33-39.
- [14]- L. Bukowski, M. Janowiec, Z. Zwolska- Kwiek, Z. Andrezejczyk, *Pharmazie*, 53, **1998**, 373-76.
- [15]- N. Ulusoy, *Arzneim.- Forch/ Drug, Res.* 52, **2002**, 567-71.
- [16]- K. Babaoglu, M. A. Page, V. C. Jones, M. R. Meneil, C. Dong, J. H. Naismith, R. E. Lee, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 13, **2003**, 3227-30.
- [17]- S. A. H. El-Feky and Z. K. Abd. El-Samii, *Arch. Pharm.* 324, **1991**, 381.
- [18]- S. Grasso, A. Chimirri, P. Monforte, G. Fenech, M. Zappala and A. M. Monforte, *Il Farmaco*, 43, **1988**, 851.
- [19]- M. L. Berreca, A. Chimirri, L. D. Luca, A. M. Monforte, P. Monforte, A. Rao, M. Zappala, J. Balzarini, E. De Clercq, C. Pannecougue and M. Witrouw, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, **2001**, 1793.
- [20]- C. V. Kavitha, O. Basappa, S. N. Swamy, K. Mantelingu, S. Doreswamy, M. A. Sridhar, J. S. Prasad, K. S. Rangappa, *Bioorg. Med. Chem.* 14, **2006**, 2290-99.
- [21]- S. Rollas, S. Karakus, B. A. Durgun, M. Kiraz, *Farmaco*, 51, **1996**, 811-14.
- [22]- M. L. Berreca, A. Chimirri, and al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11, **2001**, 1793-96.
- [23]- A. Gursoy; N. Terzioglu; *Turk. J. Chem.*, 29, **2005**, 247-54.
- [24]- J. F. Dubreuil, J. P. Bazureau, *Tetrahedron*.59, **2003**, 612-30.
- [25]- A. Gursoy, N. Terzioglu, G. Otuk, *Eur. J. Med. Chem.* 32, **1997**, 735.
- [26]- V. Balasubramariyan, M. Wani, *J. Indian J. Chem*, Sect B, 29, **1990**, 1092.
- [27]- R. P. Tenorio, C. S. Carvalho, C. S. Pessanha, J. G. de Lima, A. R. de Faria, A. J. Alves, E. J. T. de Melo, A. J. S. Goes, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005**, 2575-78.
- [28]- G. Kucukguzel, A. Kocatepe, E. De Clercq, F. Sahin, M. Gulluce, *Eur. J. Med. Chem*, 41, **2006**, 353-59.
- [29]- J. Blanchet, J. Zhu, *Tetrahedron. Letters*, 45, **2004**, 4449-52.
- [30]- S. G. Kucukguzel, and al, *Eur. J. Med. Chem*, 37, **2002**, 197-206.
- [31]- D. R. S. Lauret, Q. Gao, M. H. Serrano-Wu, *Tetrahedron*, 45, **2004**, 1907-10.

## ***CONCLUSION GENENALE***

Les résultats obtenus au cours de cette étude, ont permis d'atteindre quelques objectifs que nous nous étions fixés initialement; ils ont été analysés comme suit :

-Dans un premier temps, nous avons décrit la synthèse de nouveaux produit en partant de la maléimide, l'hydrazine carboxylate et les dérivés du malononitrile.

Ces dérivés fonctionnels nous ont servi d'intermédiaires réactionnels dans la synthèse de produits décrits dans le chapitre II

L'application de ces précurseurs, dans une seconde étape, en présence des dérivés de l'isothiocyanate, conduit de façon régiospécifique aux structures originales de type 2-thioimidazolidine-4-ones avec de bons rendements. Une étude cristallographique a permis de lever toute ambiguïté structurale.

Un mécanisme réactionnel expliquant la formation de cette structure a été proposé. Une étude théorique quantique utilisant la méthode semi empirique PM3 et la théorie de la fonctionnelle de la densité avec la fonctionnelle B3LYP l'a confirmé.

Par ailleurs, nous avons exploité le caractère électrophile de la maléimide, en l'opposant à de nouveaux binucléophiles tels que les dérivés de la thiosemicarbazide. Cette réaction a permis d'isoler de façon régiospécifique les composés thiadiazolidine-4-ones. Ces molécules ont fait l'objet d'une étude structurale complète (IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C et spectrométrie de masse).

- Dans un deuxième temps, nous avons appliqué les mêmes réactifs à la dihydropyrone et à l'acide tétronique. L'action de la thiosemicarbazide sur ces produits conduit spécifiquement à la substitution nucléophile de l'hydroxyde OH en position 4 de ces lactones. Les énamines obtenues ont été utilisées comme intermédiaires synthétiques dans les chapitres IV et V.

Au vu du nombre considérable de cibles nucléophiles existant dans ces dernières molécules, et afin de déterminer le site le plus nucléophile, nous avons effectué une réaction de méthylation par l'iodure de méthyle. Les résultats obtenus de cette réaction confirment la régiospécificité de la réaction qui conduit à une S-méthylation étayée, par ailleurs, par une étude théorique utilisant les mêmes méthodes de calcul que précédemment.

- Enfin, la réaction de cyclisation des dérivés énamines en présence du 2- bromopropionate d'éthyle, le benzyl 2-bromoacétate et de l'anhydride acétique conduit de façon régiospécifique aux nouvelles structures 4-imino-thiazolidinones et triazole dont les analogues structuraux sont doués d'activité biologiques intéressantes.

- Tous les produits obtenus dans le cadre de ce travail ont été soumis à une étude structurale complète IR, RMN<sup>1</sup>H, RMN<sup>13</sup>C spectrométrie de masse, et aux diffractions aux RX quand cela s'est avéré nécessaire.

- En perspective, nous espérons exploiter la réactivité des dérivés **7**, dont les fonctions nitrile et carbonyle offrent diverses possibilités réactionnelles avec les amines aliphatiques et aromatiques.

Nous pensons également développer l'étude de fonctionnalisation des différentes structures de la 2-thioimidazolidine-4-ones **14** qui, de par leur caractère polyfonctionnel, promettent des voies nouvelles de synthèse ; nous espérons en développer un certain nombre, en particulier des hétérocyclisations à partir des fonctions extracycliques.

- Les énaminones présentant le groupe thiosemicarbazido en position 4 peuvent être sujet à de nouvelles hétérocyclisations en présence de réactifs fonctionnels qui tiendraient compte du caractère nucléophile de la position 3 de la lactone.