

N° 14 / 2005-M / CH

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

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



FACULTE DE CHIMIE

MEMOIRE

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER EN : CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par :

KAOUA Rachedine

Thème

*CONTRIBUTION A LA REACTIVITE DE QUELQUES
HETEROCYCLES DIAZOTES : SYNTHÈSE ET CARACTERISATION
DE QUELQUES DERIVES DE STRUCTURE 1,4-DIAZEPINE*

Soutenu publiquement le 29 / 06 / 2005 devant le jury composé de :

M ^{me} B. KOLLI	Professeur	U.S.T.H.B	Présidente
M ^r M. AMARI	M. Conférences	U.S.T.H.B	Directeur de thèse
M ^r A. Y. BADJAH	Professeur	U.S.T.H.B	Examineur
M ^r A. TOUATI	M. Conférences	E.N.S	Examineur
M ^r Y. RACHEDI	M. Conférences	U.S.T.H.B	Examineur

REMERCIEMENTS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de physico-chimie organique de la faculté de chimie de l'U.S.T.H.B. d'Alger dirigé par Madame le Professeur **Bellara Kolli**.

Il m'est agréable de lui exprimer ma sincère gratitude de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire de recherche et auquel elle a su transmettre son enthousiasme scientifique, en sachant que je ne saurai trop la remercier pour son aide permanente et ses précieux conseils.

Je suis très reconnaissant à Monsieur **M. Amari**, Maître de conférences à l'U.S.T.H.B, à qui je témoigne toute ma gratitude, pour sa rigueur scientifique et pour m'avoir initié à la recherche et en sachant que je ne saurai trop le remercier pour ses précieux conseils d'une part et d'autre part pour la confiance qu'il a placé en moi.

Madame le Professeur **B. Kolli**, me fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Je la remercie vivement.

Je remercie également Monsieur, **A. Y. Badjah** Professeur à l'U.S.T.H.B, de m'avoir honoré de sa présence dans ce jury.

Je remercie très sincèrement Monsieur **A. Touati** Maître de conférences à l'E.N.S et Monsieur **Y. Rachedi** Maître de conférences à l'U.S.T.H.B, d'avoir accepté d'examiner ce travail et de l'honneur qu'ils me font en participant à ce jury.

Que tous les membres du laboratoire de chimie organique structurale : L. Hammel, M. Fodhili, Madame N. Bennamane, S. Bakhta, S. Bouzroua, N. Khier, F. Abboub, Y. Bentarzi trouvent ici mes sincères remerciements.

Je tiens à remercier infiniment M^{lle} S. Bakhta et M^{me} N. Bennamane qui m'ont beaucoup aidé.

Enfin cela a été un plaisir de travailler avec l'équipe du laboratoire chimie organique structurale qui, par sa sympathie et sa bonne humeur a rendu ce travail plus facile et agréable.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE	1
CHAPITRE I :	
-I.1/ Introduction	3
- I.2/ Action des Amines sur Acide déhydroacétique	4
- I.3/ Obtention des dérivés du DHA	12
- I.4/ Action des amines sur la TAL	13
- I.5/ Action des amines sur la DMP	14
- I.6/ Action des amines sur la TAL hydrogénée en C5 - C6	15
- I.7/ Action des amines sur l'homologue hydrogénée en C5 - C6 <u>3</u>	19
- I.8/ Complexation de l'acide déhydroacétique	21
- Conclusion	23
CHAPITRE II :	
-II.1/ Introduction	24
-II.2/ Action des diamines sur DHA	25
- Obtention du dimère	25
- Etude spectroscopique	26
- Obtention du monomère	27
- Etude spectroscopique	28
-II.3/ Hydrogénation de l'acide déhydroacétique	32
-Etude spectroscopique	32
-II.4/ Action des diamines sur homologue hydrogéné en C ₅ -C ₆	34
- Obtention du dimère	35
- Etude spectroscopique	35
- Obtention du monomère	36
- Etude spectroscopique	37
- Conclusion	38

CHAPITRE III :	39
- III.1/ Introduction	40
- III.2/ Mise au point bibliographique	45
- III.3/ Obtention des dérivés diimines	46
- Résultats	47
- Etude spectroscopiques	53
- III.4/ Synthèse des 1,4-diazépines	54
- Résultats	54
- Etude spectroscopiques	61
- Discussion sur le mécanisme de la réaction	65
- Conclusion	66
CONCLUSION GENERALE	

Introduction Générale

Le squelette hétérocyclique diazépine est présent dans de nombreuses molécules qui trouvent leurs emplois dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi les 1,5-benzodiazépines ou 1,4-diazépines substituées constituent une classe de composés pharmacologiquement actifs, réservés à l'usage psychopharmacologique [1-2].

Ils sont utilisés comme anti-dépresseur du système nerveux central (CNS), anti-convulsif, anti-inflammatoire, anti-histaminique [3] et inhibiteur de synthèse des prostaglandines [2]. Ils sont même utilisés comme agent antibiotique et anti-tumoral [4].

Le travail présenté dans ce mémoire s'inscrit dans la continuité de la synthèse de composés hétérocycliques à sept chaînons réalisée dans notre laboratoire [5-6].

L'une des réactions particulièrement intéressante a été réalisée en deux étapes [5] selon le schéma ci-dessous :

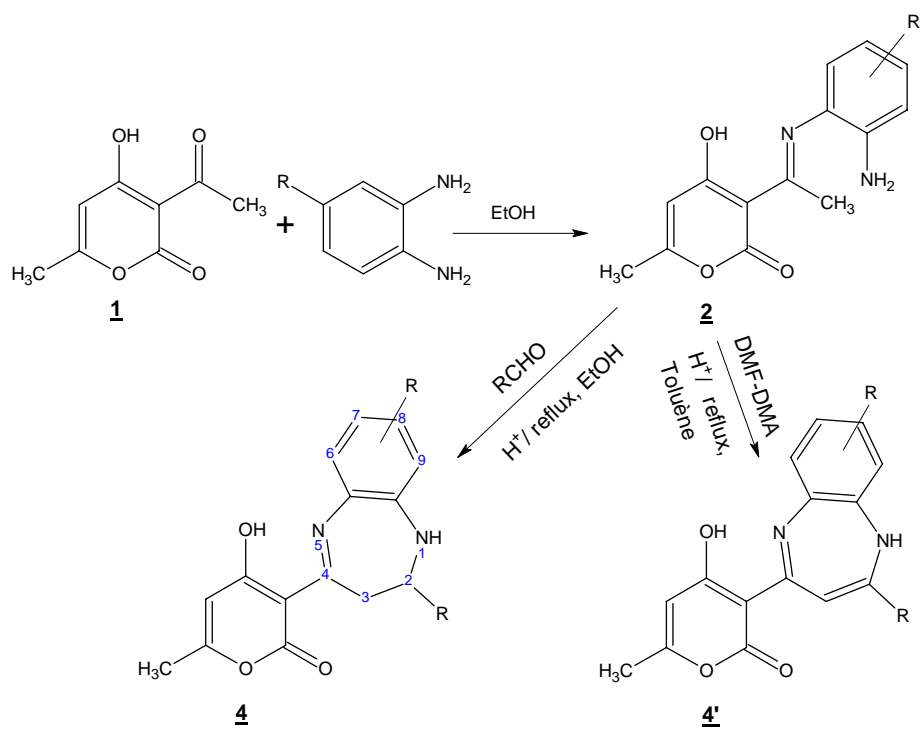


Schéma I₁

Nous avons pensé généraliser cette synthèse, en opposant dans la première étape, l'acide déhydroacétique (DHA) à quelques 1,2-diamines aliphatiques.

A la différence de l'action des 1,2-diamines aromatiques qui donnent la structure 1,5-Benzodiazépine, les 1,2-diamines aliphatiques forment dans les mêmes conditions opératoires une structure 1,4-diazépine.

Cette étude a été élargie à l'homologue dihydrogéné de l'acide déhydroacétique.

Le premier chapitre tente de faire le point sur l'utilisation du DHA et de quelques uns de ses dérivés (DHA dihydrogéné, la TAL et la TAL dihydrogéné) vis à vis des composés aminés.

Le deuxième chapitre est consacré à l'action des 1,2-diamines aliphatiques différemment substitués sur le DHA et son homologue hydrogéné.

Dans le troisième chapitre, nous étudierons les possibilités d'obtention de la structure 1,4-diazépine à partir des intermédiaires décrits au chapitre précédent.

Nous terminerons ce travail par une conclusion générale et perspective.

CHAPITRE I

I.1 / Introduction :

La réaction de la 2-pyrone acétylée en position 3 (DHA) **1** et de son homologue hydrogéné en C₅ – C₆ **3** avec les 1,2-diamines aliphatiques, nous a paru intéressante d'un point de vue comparatif. En effet, les résultats de cette étude, inspirée par l'action des 1,2-diamines aromatiques, réalisée dans notre laboratoire [5-6], seront confrontés à ceux obtenus précédemment.

L'accès à des molécules de structures pyranobenzodiazepines a été réalisée selon trois procédés différents [5-6], représentés par le schéma I₂.

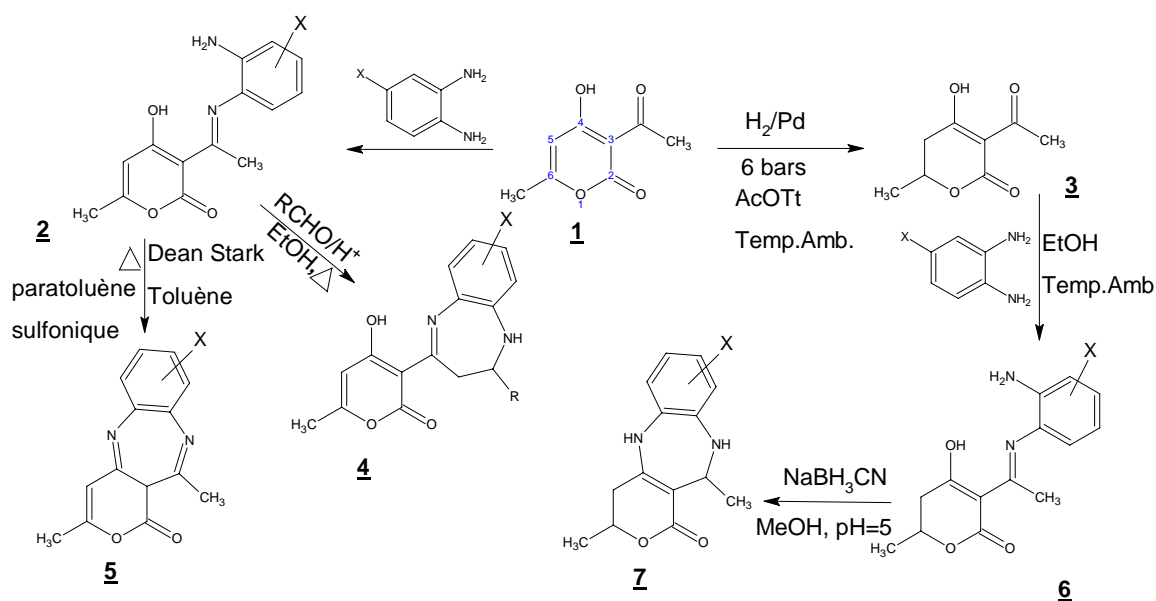


Schéma I₂

Par ailleurs, le choix de la 2-pyrone et son homologue hydrogéné en C₅-C₆ se justifie par le rôle important qu'ils jouent dans le domaine biologique. Ils constituent le squelette de base de nombreux composés d'intérêt thérapeutique comme par exemple l'acide Islandique **8** [7] et le roselline **9** [8], qui sont des mycotoxines utilisés respectivement comme cytotoxiques et antibactériens.

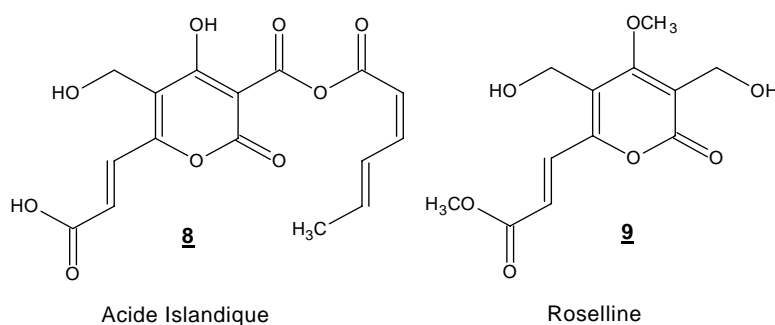


Schéma I₃

I.2/ Action des Amines sur l'acide déhydroacétique 1 :

I.2.1/ Amines primaires :

Les réactions d'amines primaires sur l'acide déhydroacétique (DHA), sont connues depuis longtemps et aboutissent, en général, à des composés hétérocycliques variés.

A température ambiante, le mélange réactionnel (DHA, amines primaires) favorise la formation des imines 8 [9-11], qui sont en équilibre avec leurs tautomères.

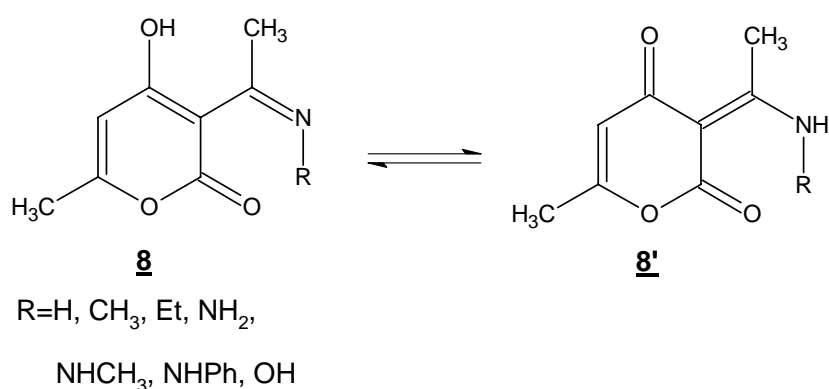


Schéma I₄

Il a été montré par analyse en résonance magnétique nucléaire du proton dans le chloroforme que le tautomère 8' est prédominant [12a].

Lorsque le mélange réactionnel (DHA-amines primaires) est placé dans un tube scellé à haute température, on favorise la formation du 2,6-diméthyl-4-pyridone 9 [11-14].

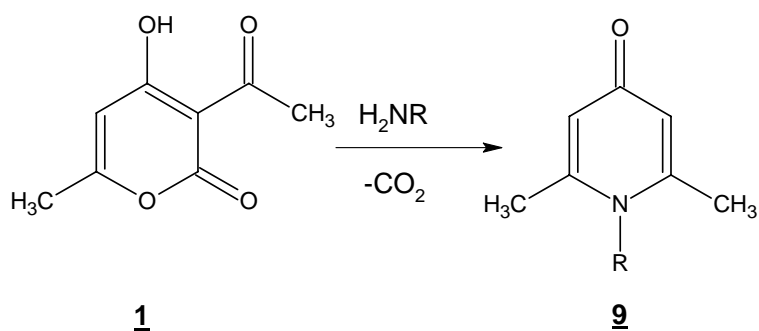


Schéma I₅

Plutard la 4-pyridone **9** a été obtenu dans de simples conditions opératoires [10,15].

Par contre un excès d'amines dans le mélange réactionnel [14,16] provoque, par chauffage à reflux, l'ouverture du cycle pyrone pour accéder à la structure **10** (2,6-diaminoalkyl-2,5-heptadiène-4-ones).

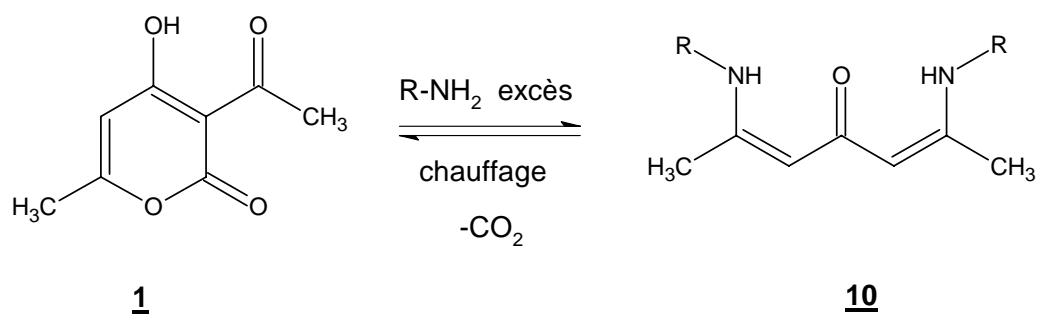


Schéma I₆

Il est clair que, la condensation des amines primaires sur le DHA **1** se fait préférentiellement sur les carbones, en position 2 et 6 de la pyrone ainsi que le carbone du carbonyle de l'acétyle en position 3.

L'attaque de l'amine sur la position 4 n'a été signalée que récemment [17], permettant l'obtention du composé **11**.

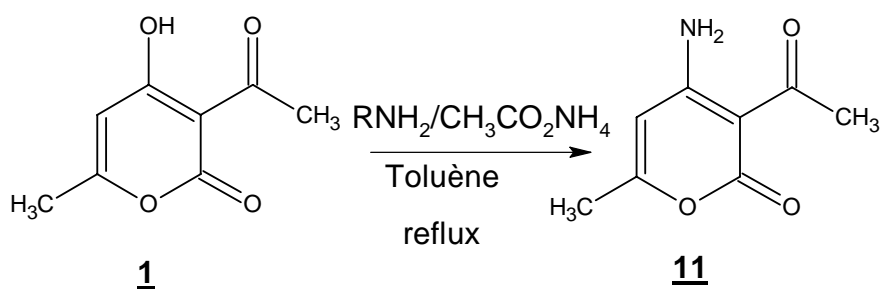


Schéma I₇

I.2.2/ Amines secondaires :

Le chauffage d'une solution du DHA **1** dissoute dans l'éthanol en présence d'amines secondaires conduit à des composés de structures différentes.

Il a été établi que les amines secondaires réagissent sur le DHA **1** et conduisent à des produits d'ouverture de l'hétérocycle pyrone, après une attaque nucléophile du doublet électronique libre de l'atome d'azote sur le site 2 ou 6 [18-19]. (Schéma I₈)

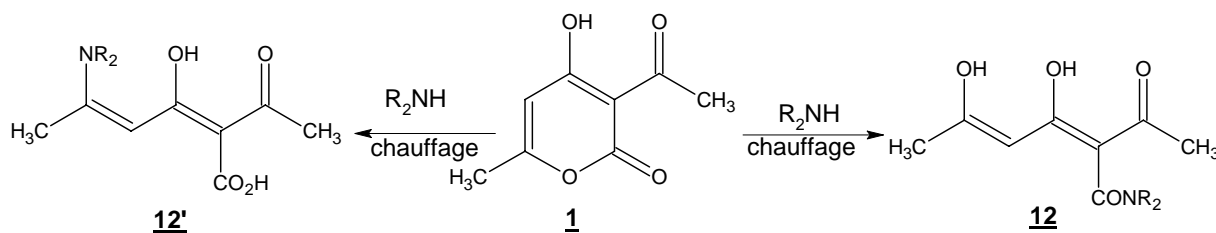


Schéma I₈

Cette réaction en quantité équimolaire permet l'obtention des dérivés **8'**, alors que l'utilisation de deux équivalents d'amines favorise la formation de la structure **10**. [18]

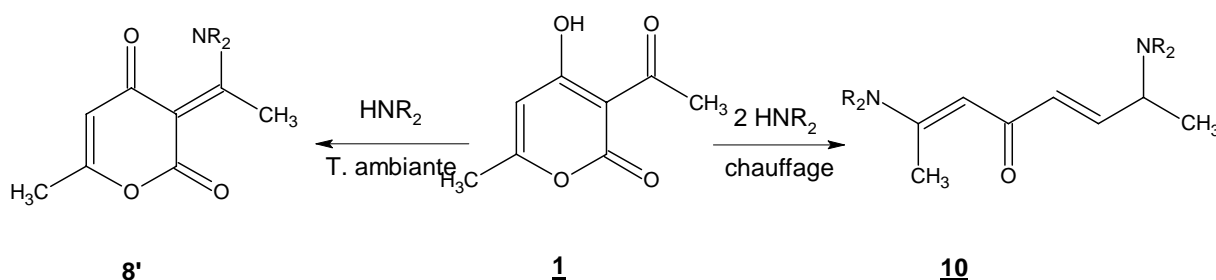


Schéma I₉

D'après ces données bibliographiques, nous remarquons que l'acide déhydroacétique se comporte d'une manière déférente, du point de vue réactivité des carbonyles, par rapport aux amines primaires ou secondaires.

I.2,3/ Hydrazine et ses dérivés :

Il est nécessaire de signaler le comportement de l'acide déhydroacétique en présence de l'hydrazine et ses dérivés.

Dans une première étape, l'action de l'hydroxylamine sur le DHA est une condensation classique d'un groupement NH₂ sur un carbonyle [19], comme schématisée ci-dessous :

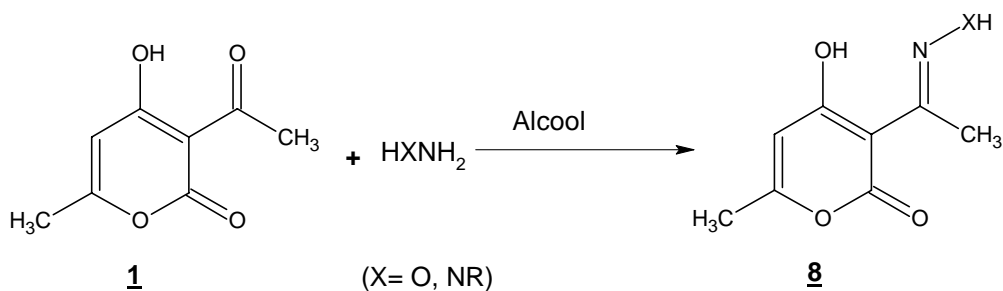


Schéma I₁₀

L'acide déhydroacétique **1** mis en présence de deux équivalents d'hydrazine dans une solution d'acide chlorhydrique, forme dans une première étape l'intermédiaire **8** qui se cyclise en structure pyrazole **13** selon le schéma réactionnel ci-dessous [20-22], Schéma I₁₁

Cet intermédiaire **13** aboutit aux molécules de structure bipyrazole **14** [22], par condensation d'une deuxième molécule d'hydrazine.

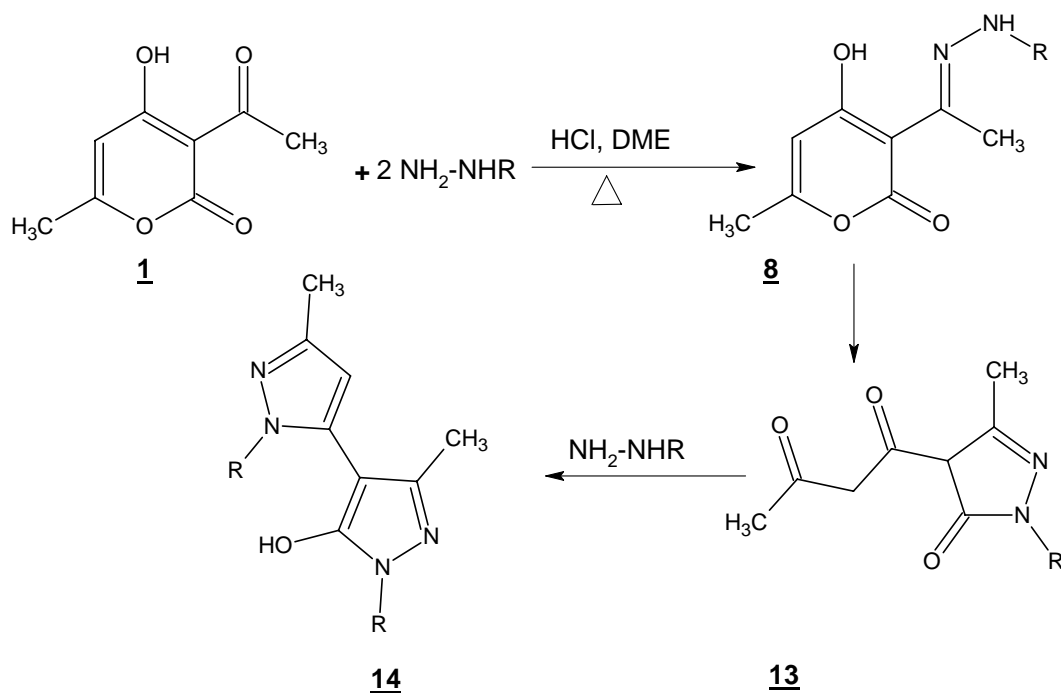


Schéma I₁₁

La formation et la caractérisation du composé **13** a été reprise récemment par d'autres auteurs [23].

Il a été signalé que le composé **8** peut aussi se cycliser, par une réaction intramoléculaire de l'atome d'azote libre sur le carbonyle en position 2 de la pyrone, [21,22] pour accéder à la structure pyranopyrazole **15**.

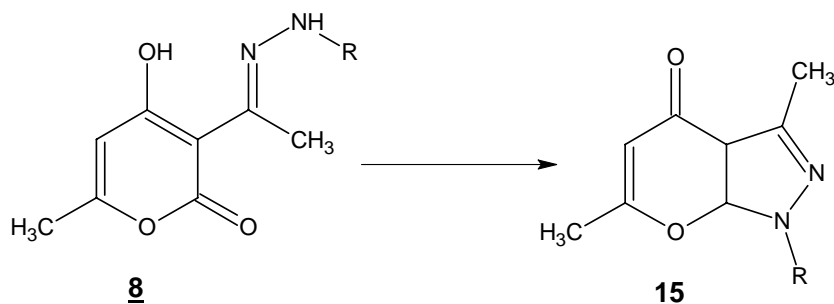


Schéma I₁₂

De manière différente, l'intermédiaire **8** conduit à la structure **16** par condensation de l'atome d'azote libre sur le carbone en position 4 de la pyrone. Le produit ainsi formé, réagit avec l'alcool, pris comme milieu réactionnel, par réaction d'estérification [20,22], comme représentée ci-dessous :

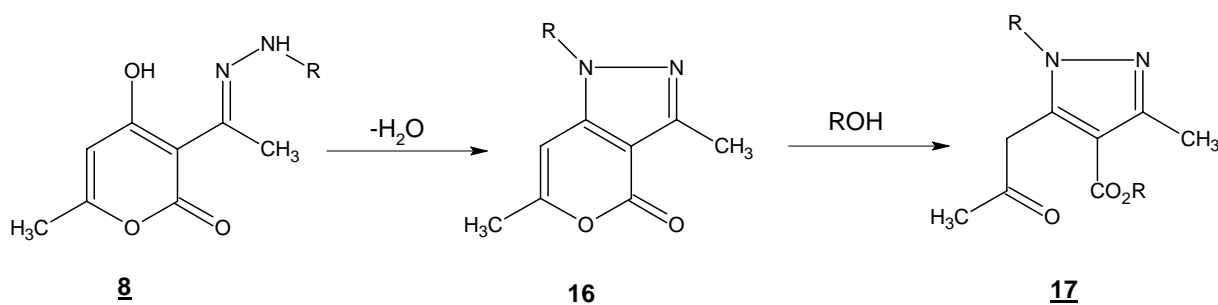


Schéma I₁₃

D'autre part, la chloration de l'acide déhydroacétique a été mentionné dans la littérature [22] selon les conditions suivantes.

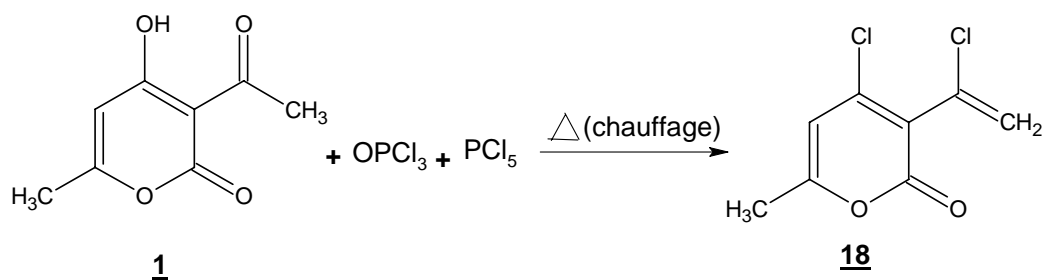


Schéma I₁₄

Cette réaction a été réalisée pour la première fois par F.Feist en 1881 [24], et reprise par d'autres auteurs[22].

Le produit intermédiaire **18**, montrant la mobilité des protons du méthyle de l'acétyle en position 3 de la structure **1** (DHA) et opposé aux hydrazines, a abouti à des résultats remarquables [22].

- Dans le cas d'une hydrazine aliphatique, l'atome d'azote substitué est en position 5 dans la structure obtenue, pyrazolopyrone **16**.

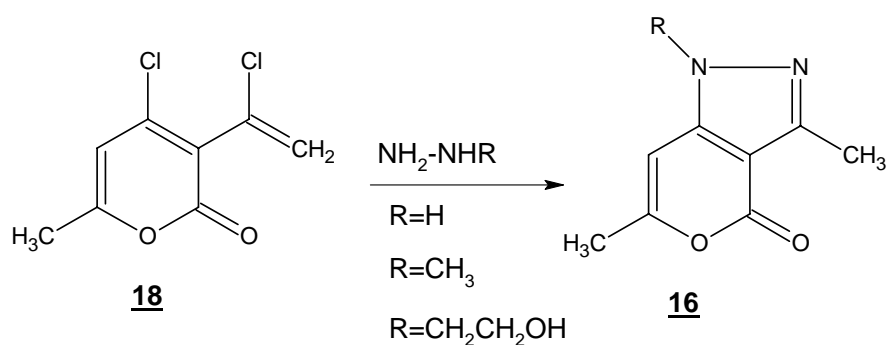


Schéma I₁₅

- Dans le cas d'une hydrazine aromatique, l'atome d'azote substitué est en position 4.

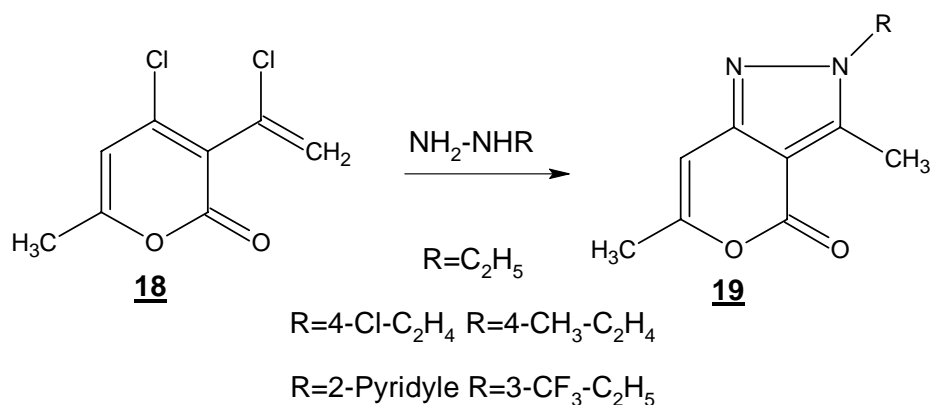


Schéma I₁₆

I.2.4/ Diamines aromatiques :

Dans une première étape, les 1,2-diamines aromatiques se comportent de la même manière que les monoamines et les hydrazines en présence du DHA, c'est-à-dire que la réaction de condensation de l'amine [25] est portée préférentiellement sur le carbone du carbonyle de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique (Schéma I₁₇).

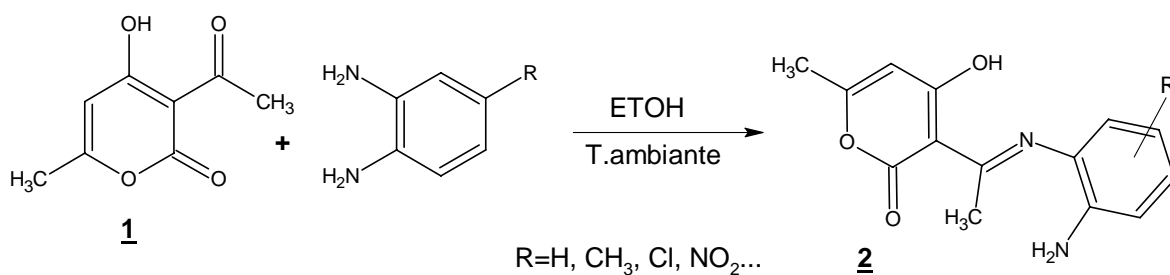


Schéma I₁₇

On signale que ce mélange réactionnel porté au reflux de l'éthanol ne forme que le produit 2.

Cette réaction, reprise dans le toluène en présence de l'acide paratoluène sulfonique comme catalyseur et à l'aide d'un séparateur d'eau du type Dean Stark, donne des produits de structure 1,5-pyranobenzodiazépine [12a].

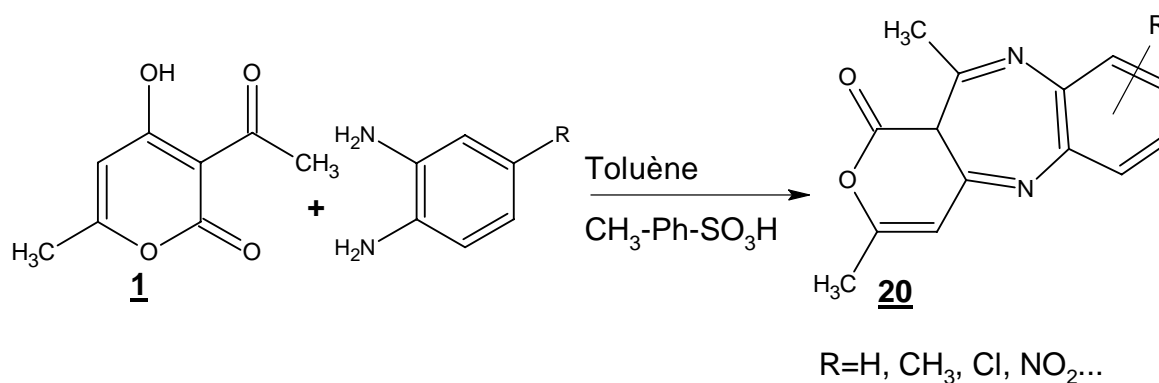


Schéma I₁₈

Récemment, l'ouverture du cycle pyronique par des réactifs binucléophiles tels que la 2-amino-3-hydroxypyridine, le 2-aminothiazole et le 2-aminophénol a été réalisé par des auteurs [26], leur permettant d'aboutir à des hétérocycles variés et fonctionnalisés.

La réaction de 2-amino-3-hydroxypyridine sur l'acide déhydroacétique au reflux du butanol, conduit à la pyridopyrimidine-2-one [26], qui existe en solution dans le chloroforme (Schéma I₁₉) sous deux formes tautomères **21** et **21'**, dans des proportions relatives de 33/67.

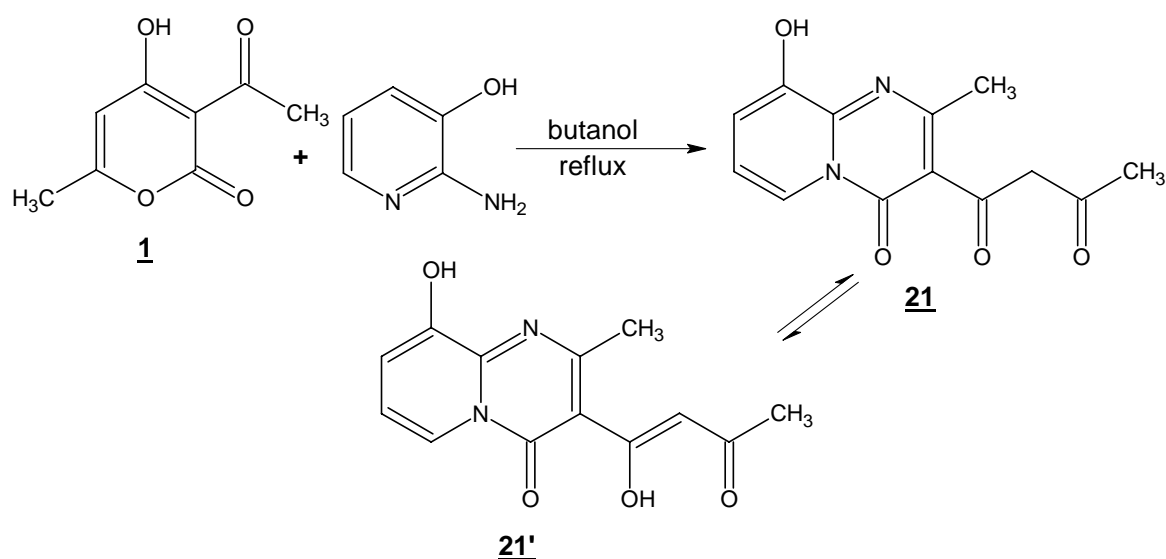


Schéma I₁₉

Par ailleurs, la condensation du 2-aminothiazole sur **1**, effectuée à reflux pendant 3 heures [26], conduit à l'équilibre tautomère **22** et **22'**.

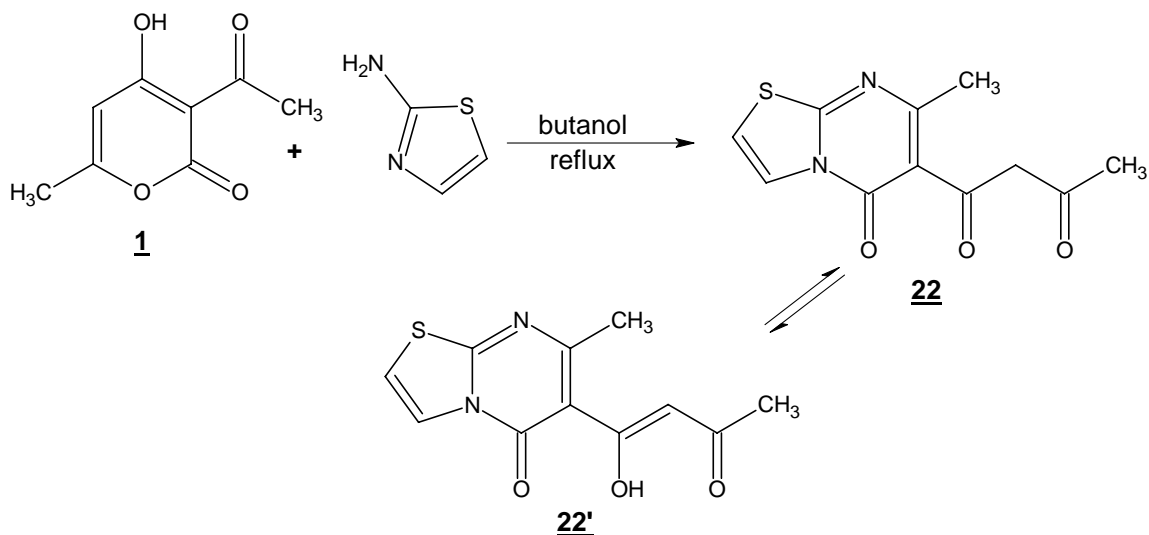


Schéma I₂₀

I.3/ Obtention des dérivés du DHA :

Afin d'avoir une idée sur l'importance du DHA en synthèse organique, nous avons jugé utile de présenter par une modeste recherche bibliographique, les différentes structures obtenues à partir de ses dérivés.

Selon la nature de l'acide [27], l'acide déhydroacétique (DHA) favorise la formation de la structure 2-pyrone (TAL) **23** ou la 4-pyrone (DMP) **24**.

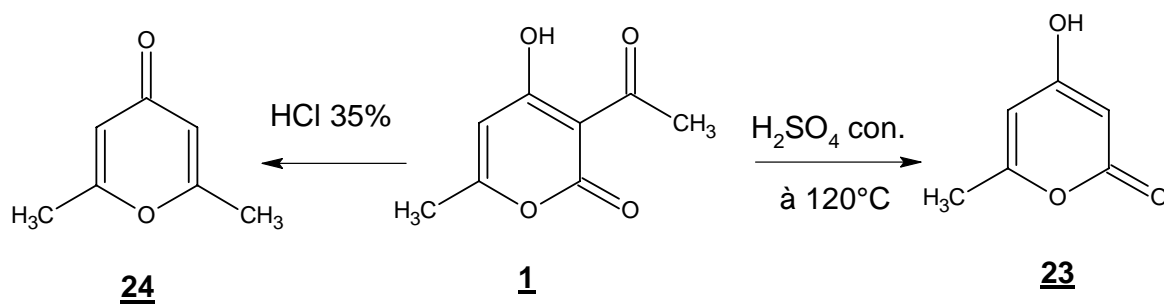


Schéma I₂₁

Ces dérivés ont fait l'objet d'étude de réactivité vis-à-vis d'amines.

I.4/ Action des amines sur la TAL **23**:

L'amine réagit facilement et différemment avec la TAL **23** suivant les conditions de stœchiométrie et de température utilisées. [10-11,28-29]

L'ajout de l'amine sur la TAL **23** en quantité équimolaire oriente, l'attaque de cette amine, sur le site en position 2 pour aboutir à deux formes tautomères **25** et **25'**.

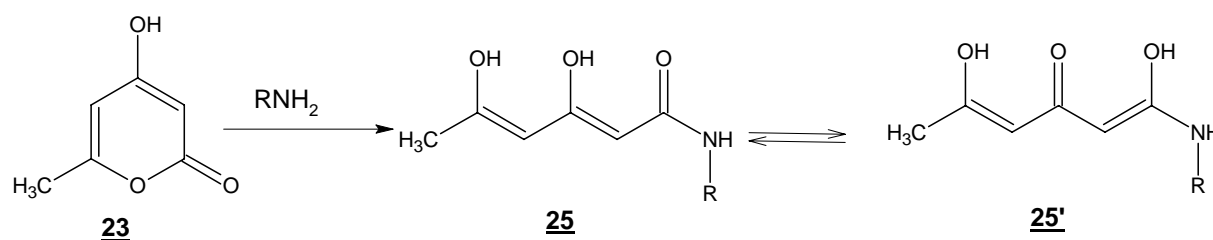


Schéma I₂₂

Mais l'utilisation de deux moles d'amine avec une mole de TAL **23**, conduit aux composés **26**. La formation de ces derniers est interprétée par une attaque nucléophile des amines sur les carbones en position 2 et 6 de la TAL.

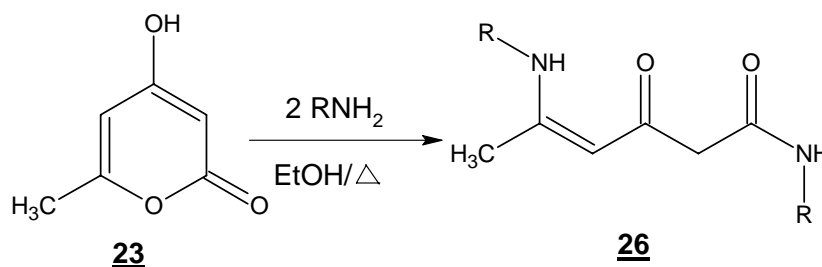


Schéma I₂₃

Le composé **26** placé dans des conditions appropriées se cyclise en pyridone par élimination d'une molécule d'amine (Schéma I₂₄).

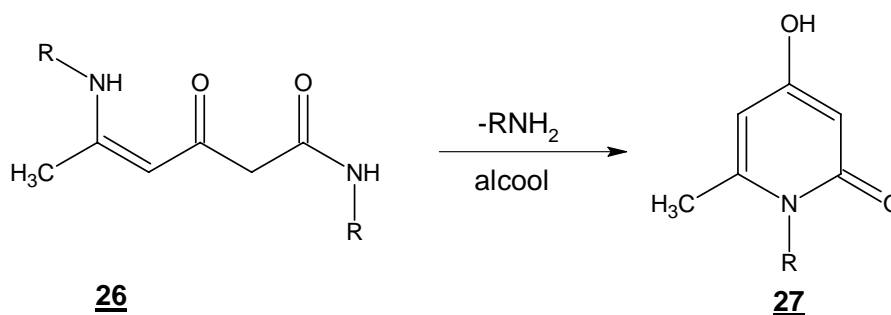


Schéma I₂₄

Nous signalons que la réaction de l'orthophynélène diamine avec la TAL **23** dans les mêmes conditions que précédemment peut passer par la formation des hexanamides. [29]

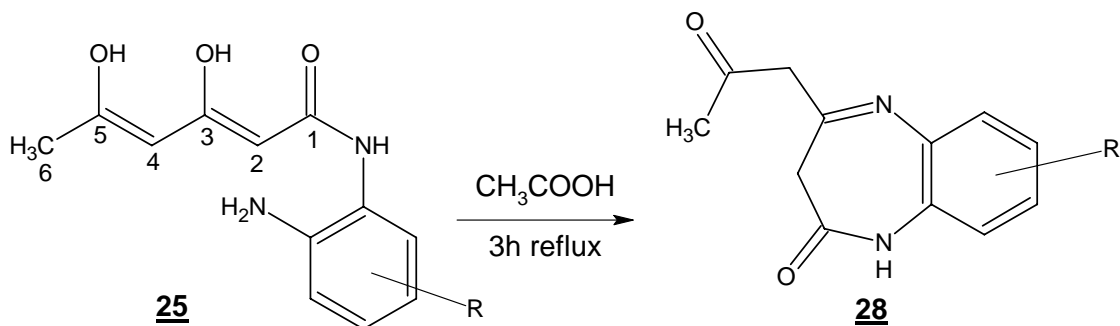


Schéma I₂₅

L'attaque du groupe amino libre sur le carbonyle en 3 de l'hexanamide, en milieu acide engendre l'élimination d'une molécule d'eau et conduit à la structure 1,5-benzodiazépin-2-one **28**.

I₅/ Action des amines sur la DMP **24**:

La diméthylpyrone **24** en solution ammoniacale à 30% chauffée au reflux, forme des composés de structure 4-pyridone [10], (Schéma I₂₆).

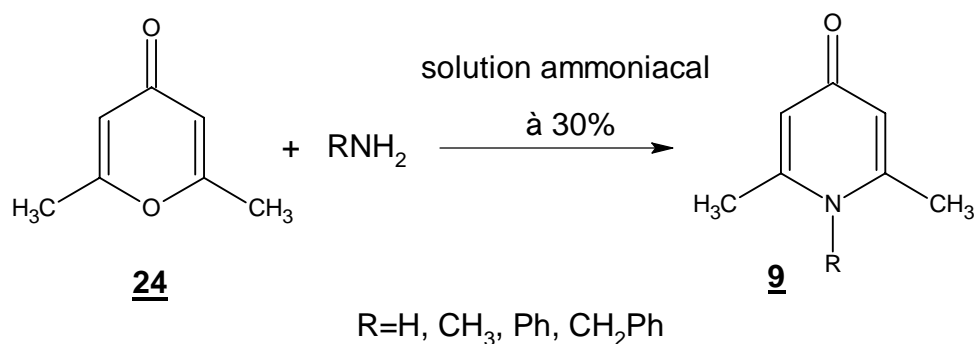


Schéma I₂₆

I.6/ Action des amines sur la TAL hydrogénée en C₅ - C₆ :

L'hydrogénation catalytique du TAL **23**, reprise dans les mêmes conditions que celle du DHA **1**, schématisée ci-dessous, conduit au 6-méthyl dihydro-2H-pyran-2,4(3H)-dione **30** [6,30-31], permettent ainsi d'accroître l'intérêt porté au DHA.

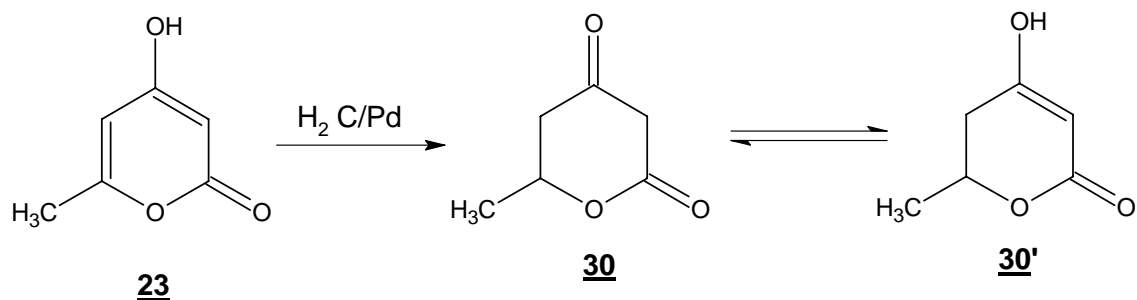


Schéma I₂₇

La TAL hydrogénée **30** permet de prévoir deux sites d'attaque possibles :

L'amine peut attaquer soit en position 2 de l'hétérocycle pour donner une amide de type **32**, soit en 4 pour donner une 5,6-déhydro-4-amino-2-pyrone **31**.

Par analogie avec la réaction des 2-pyrone en présence d'amine en générale, le site 6 de l'hétérocycle **30** pourrait être le siège de la réaction et conduire aux dérivés **32** et **33** selon que l'on opère respectivement en présence d'une amine secondaire ou primaire (Schéma I₂₈) [31].

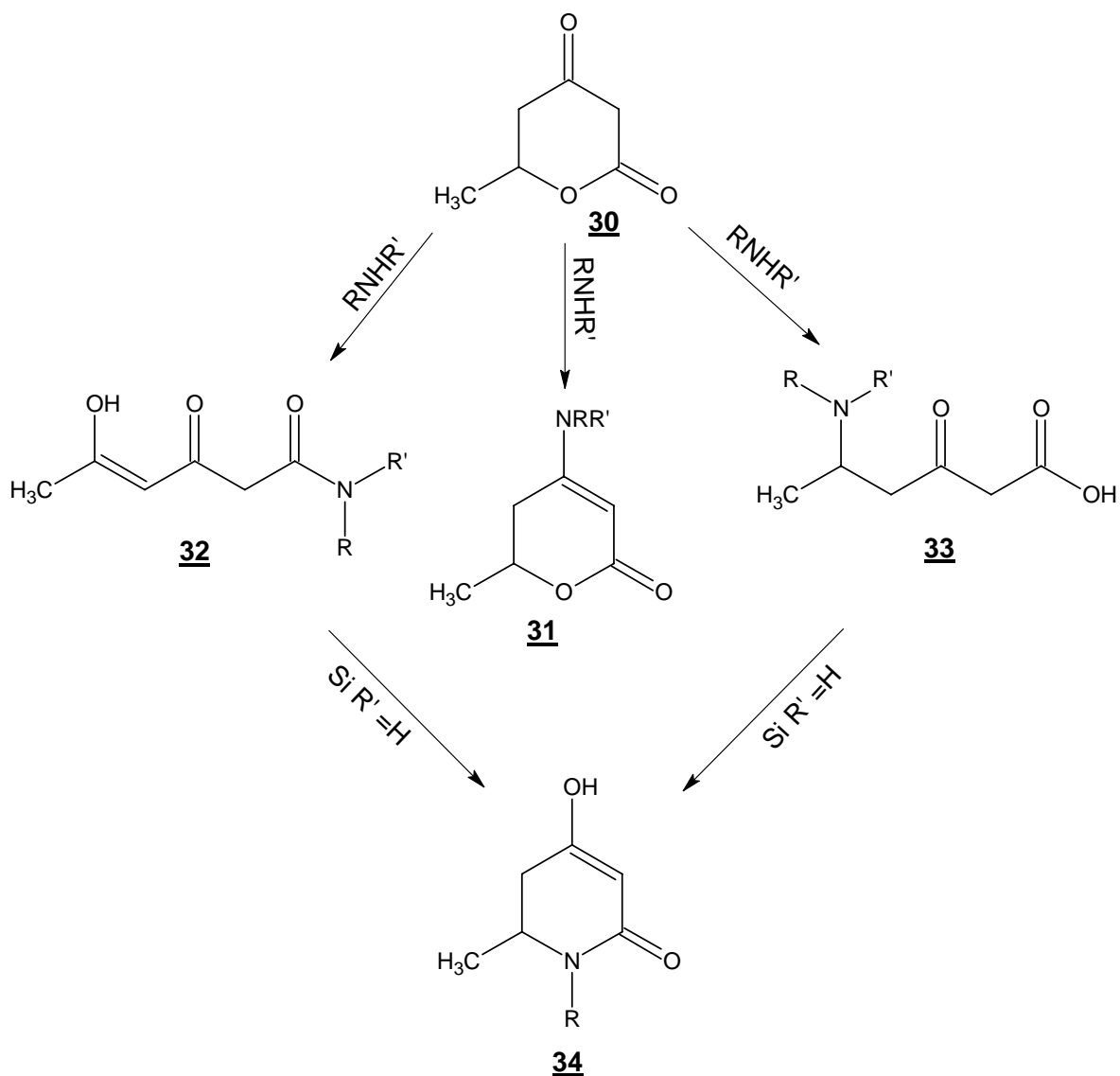
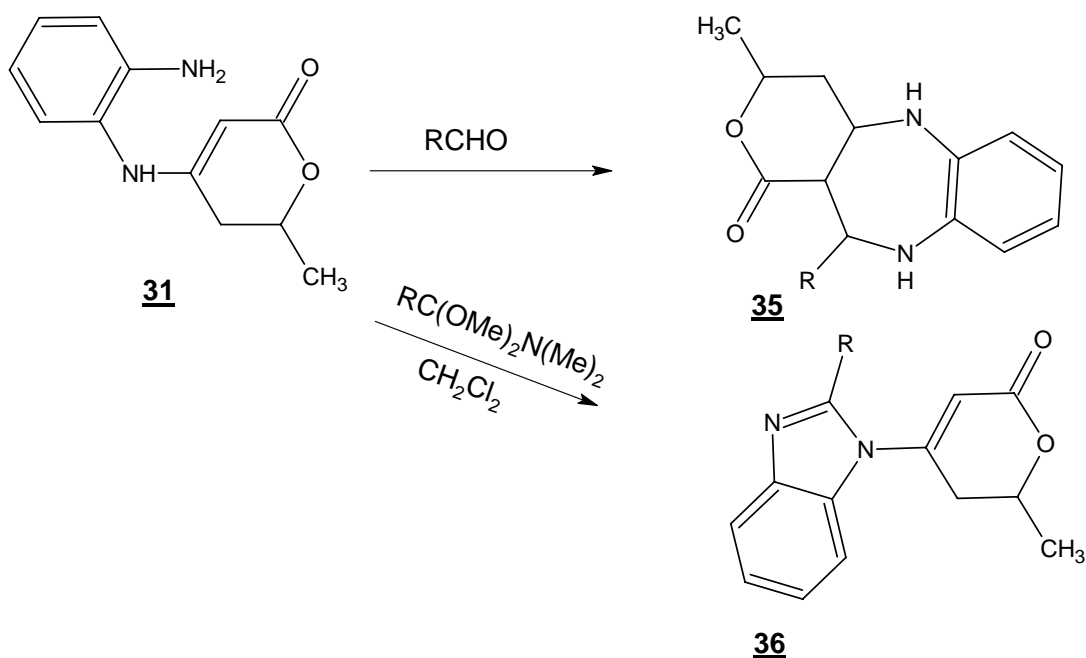


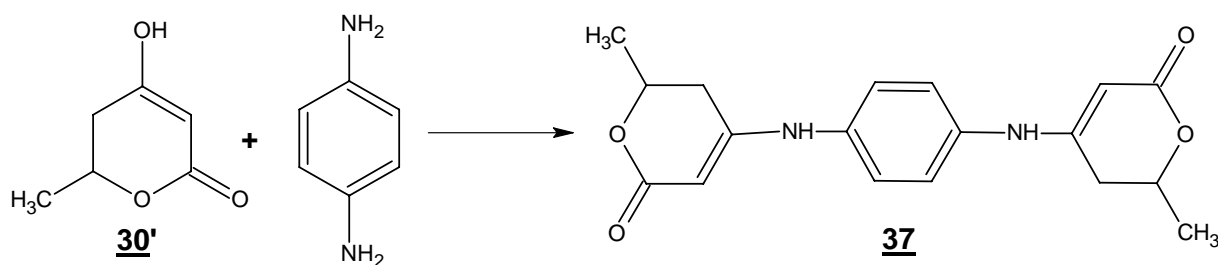
Schéma I₂₈

L'utilisation de l'ortho-phthalone diamine sur **30** conduit à la structure énamine **31** le groupement amino libre en position ortho du phényle permet, en présence d'aldéhydes variés, l'hétéro cyclisation sur le site activité en position 3, l'obtention de la structure 1,5-pyranobenzodiazepine **35** [6] (schéma I₂₉).

En présence d'aldéhydes masqués, l'énamine **31** conduit [12a] à la structure benzimidazole **36** (schéma I₂₉).



Par ailleurs, l'emploi de la 1,4-phenylène diamine favorise la formation du dimère **37** [6a] schéma ci-contre.



L'hydrogénation catalytique du DHA **1** a fait l'objet d'étude dans notre laboratoire [6a], que nous résumons par le schéma ci dessous. Il faut préciser que les structures proposées sont caractérisées par les différentes méthodes analytiques.

La pression d'hydrogène joue un rôle important , à 6 bars on favorise la formation du composé 3-acétyl-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **3**, par contre à 10 bars on obtient le 3-ethyl-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one **38**, (Schéma I₃₁).

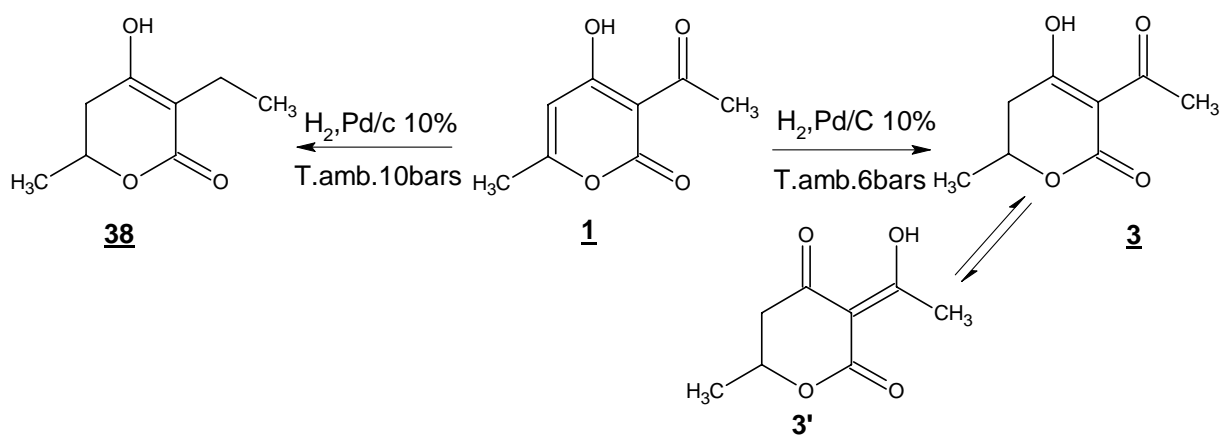


Schéma I₃₁

Il a été signalé dans la littérature que d'autres méthodes d'obtention du DHA hydrogéné, en une seule ou plusieurs étapes sont possibles. Comme exemple d'une étape, nous avons une hydrogénation à 4 bars dans le benzène et à température ambiante (Schéma I₃₃) [33].

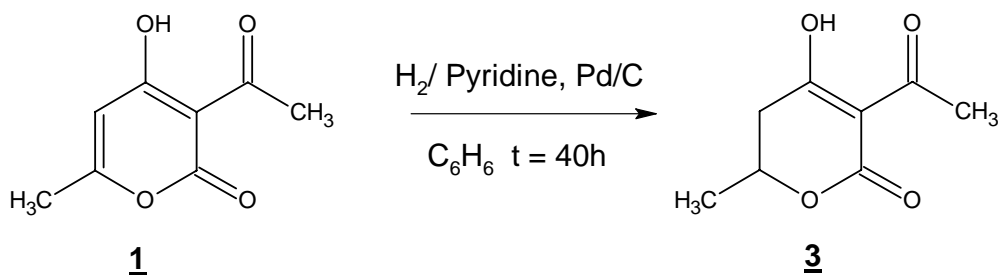


Schéma I₃₂

Le composé **3** ne s'obtient pas seulement par l'hydrogénation du DHA, mais peut être synthétisé par d'autres méthodes (schéma I₃₄) :

- A partir de l'action du TAL hydrogénée en C₅ - C₆ **30** sur l'acide acétique dans le dichlorométhane à température ambiante [34].

- A chaud le composé **30** réagit avec chlorure d'acétyle dans de l'acide trifluoroacétique pris comme solvant pour conduire au composé **3** [35].

Pour résumer, nous schématisons les différentes voies d'accès à la structure **3** [36].

Le composé **3** est obtenu aussi, par action de l'acide acétique anhydre sur les molécules **39** et **40** de structure énamine [36].

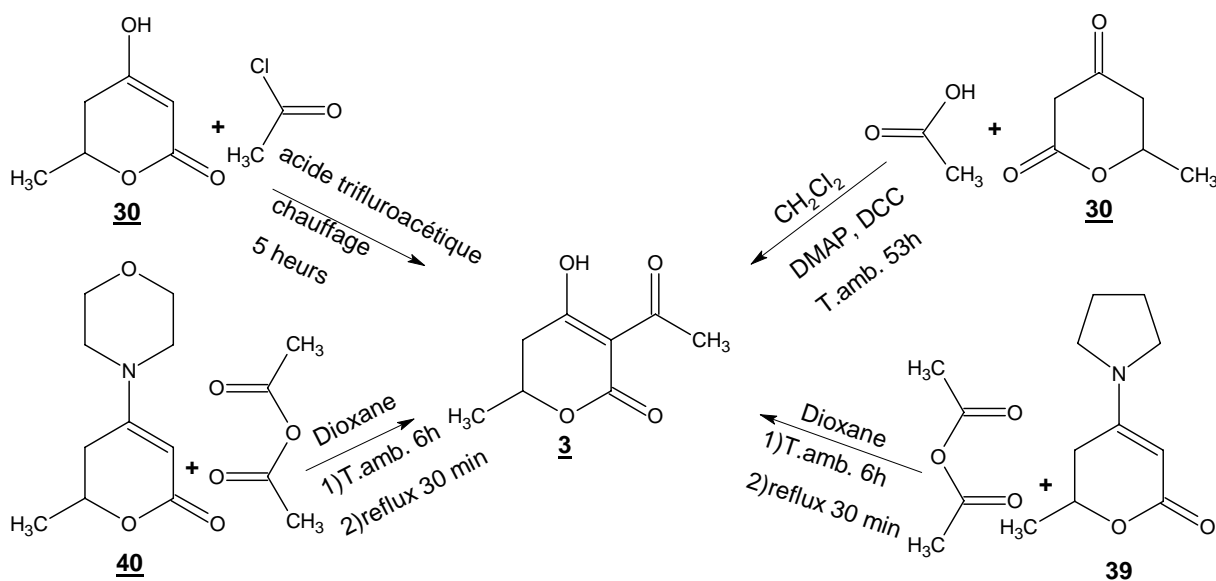


Schéma I₃₃

I.7/ Action des amines sur le DHA hydrogéné en C₅-C₆ **3** :

Pour notre part, l'action de l'amine sur le composé **3** homologue du DHA **1** est peu mentionnée dans la littérature.

L'amine primaire peut réagir par substitution nucléophile sur le carbone en position 4 du cycle pyronique, cela a été confirmé récemment par certains auteurs [17]. Une autre réaction possible, est la condensation sur le carbonyle de l'acétyle en 3 conduisant à l'imine correspondante [6a] :

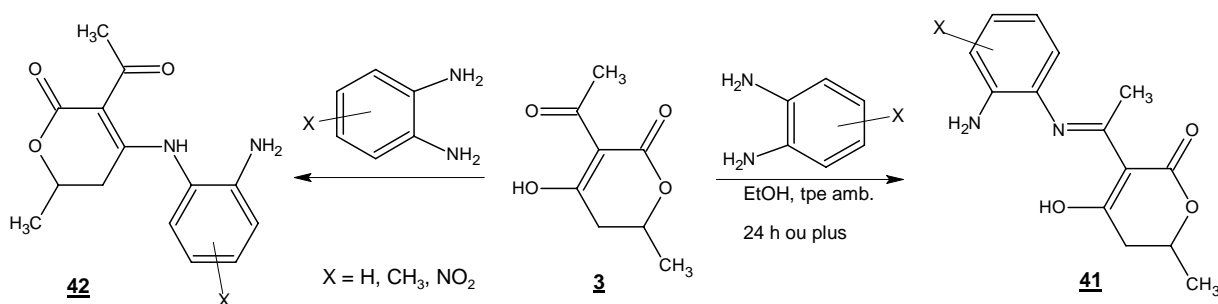


Schéma I₃₄

Le composé **41** nécessite un temps de formation beaucoup plus long que son homologue **2**.

L'aniline réagit sur le composé **3** dans les mêmes conditions que précédemment pour aboutir au 4-hydroxy-6-méthyl-3-(phénylétanimidoyle)-5,6-dihydro-2H-2-pyranone **43**. [36]

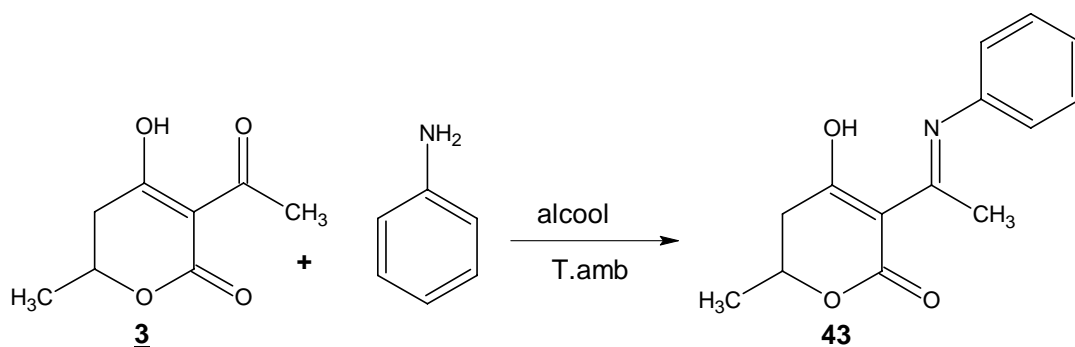


Schéma I₃₅

Nous avons mentionné que le mélange du chlorure d'hydroxylammonium et le DHA **1** forme l'imine **8** [22] (schéma I₁₀). D'autres auteurs ont repris cette réaction sur le composé **3** pour former la structure pyranoisoxazole, le 3,6-diméthyl-6,7-dihydro-pyrano[3,4] isoxazol-4-one **44** [37] (Schéma I₃₆).

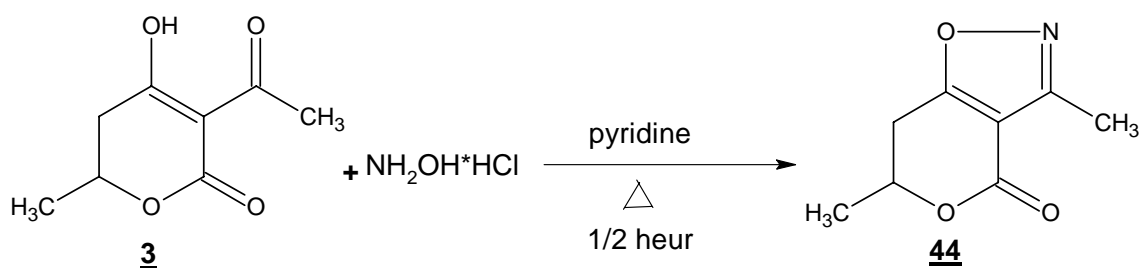


Schéma I₃₆

A température ambiante, la condensation du composé **3** avec le méthanol forme le 3-[(E)-1-méthoxyéthylidène]-6-méthyltetrahydro-2H-2,4-pyrandione **45** [38], l'acide chlorhydrique est utilisé comme catalyseur (Schéma I₃₇).

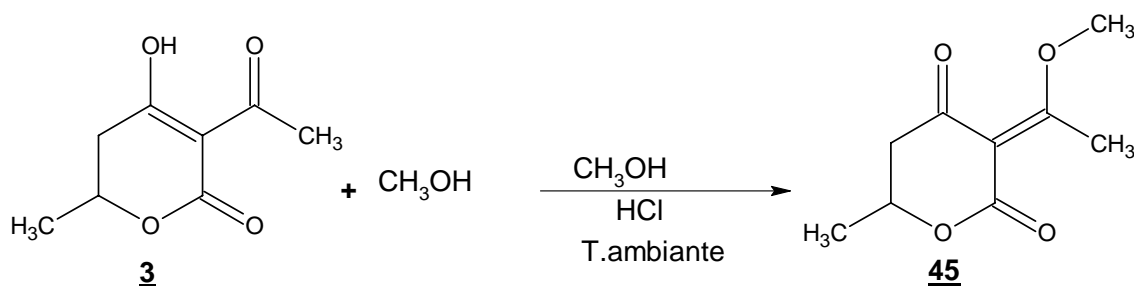


Schéma I₃₇

I.8/ Complexation de l'acide déhydroacétique **1**:

La 4-hydroxy-2-pyrone est souvent utilisée en chimie de coordination en raison de ces propriétés complexantes et son utilisation dans la synthèse des composés organiques [39].

Les complexes à base du DHA **1** sont caractérisés par la formation du dimère relié par un pont entre l'atome de métal et un ou deux atomes d'oxygène [39].

Les dérivés $\text{Zn}(\text{DHA})_2(\text{DMSO})_2$ **48** et $\text{Cd}(\text{DHA})_2(\text{DMSO})_2$ **50** ont été préparés respectivement par la substitution d'eau par le DMSO à partir des complexes $\text{Zn}(\text{DHA})_2(\text{OH})_2$ **46** et $\text{Cd}(\text{DHA})_2(\text{OH})_2$ **49** [39a], comme représenté sur les deux schémas ci-dessous :

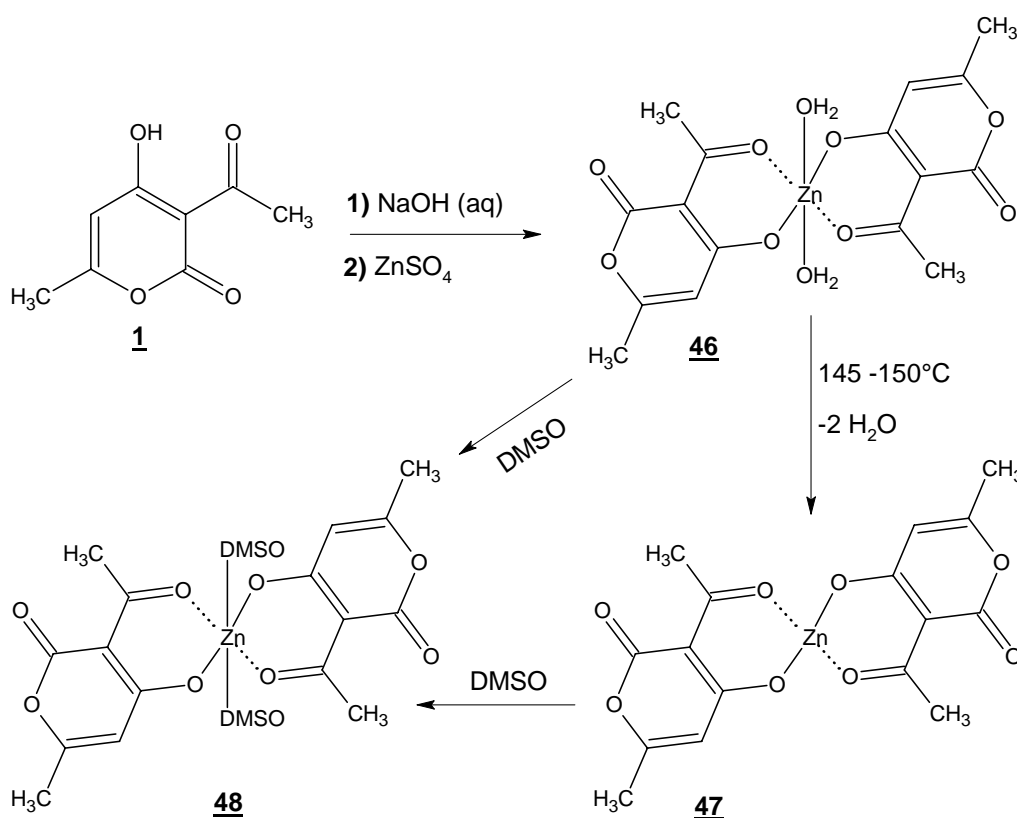


Schéma I₃₈

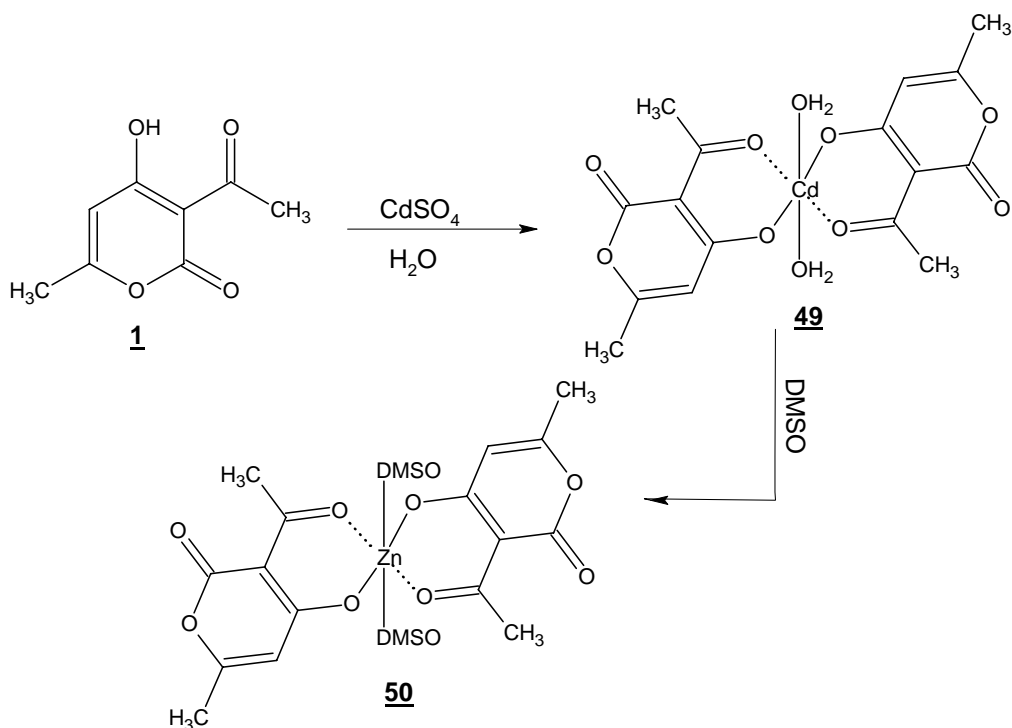


Schéma I₃₉

Récemment d'autres auteurs [39b] ont utilisé un dérivé de l'acide déhydroacétique et le molybdène pour l'obtention du dimère **51** ci-dessous :

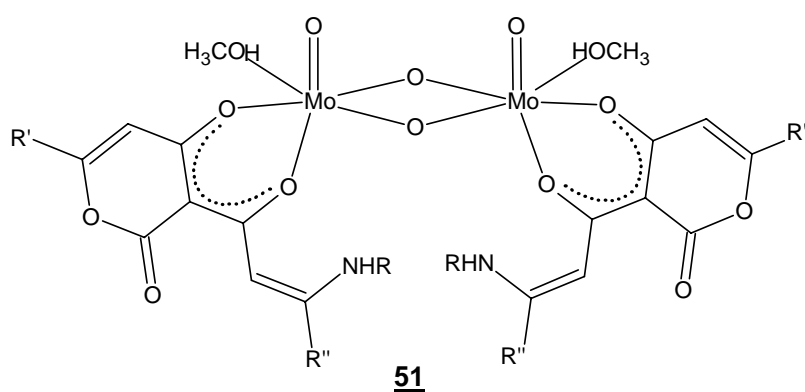
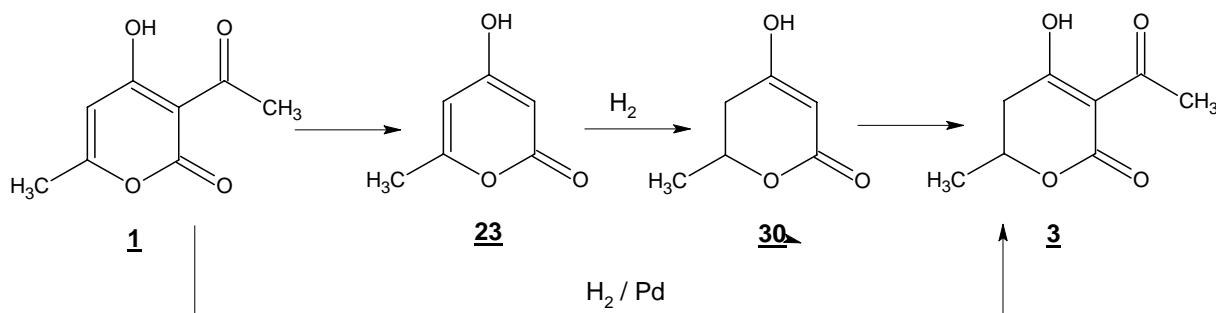


Schéma I₄₀

En conclusion :

Le DHA et ses dérivés, représentés ci-dessous, montrent une réactivité différente vis-à-vis des composés aminés.



1°/ Dans le cas du DHA, nous obtenons une très grande réactivité du carbonyle de l'acétyle en position 3, suivi des carbones en position 6 et 2.

2°/ Dans le cas du DHA désacétylé, les carbones en position 2 et 6 sont préférés aux attaques nucléophiles des groupements aminés.

3°/ Le DHA désacétylé et hydrogéné en C_5-C_6 , montre une réactivité particulière sur le carbone en position 4.

4°/ Le DHA hydrogéné en C_5-C_6 , présente une réactivité différente de celle du DHA, du fait de la disparition de l'aromaticité de la pyrone, rendant ainsi la molécule moins conjuguée.

A part le carbone du carbonyle de l'acétyle et le carbone énolique en position 4 qui sont réactifs avec les groupements aminés, notre recherche bibliographique ne montre aucune reproduction des réactions appliquées sur le DHA.

CHAPITRE II

II.1/ Introduction :

Dans ce chapitre, nous étudierons la réactivité de l'acide déhydroacétique et de son homologue hydrogéné en C₅ – C₆ vis-à-vis des 1,2-diamines aliphatiques, qui est une étape déterminante dans notre synthèse de molécules de structure 1,4-diazépine.

Nous savons que l'action des 1,2-diamines aromatiques sur le DHA 1 forme la cétimine 2 issue de la condensation de l'un des deux groupements NH₂ sur le carbonyle de l'acétyle en position 3 de la pyrone [40].

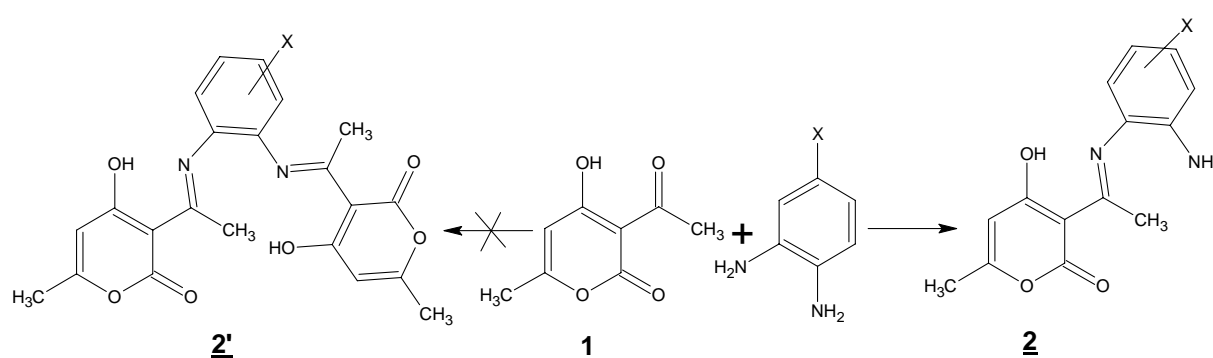


Schéma II₁

La formation de la dicétimine 2' n'est pas signalée et cela pourrait s'interpréter par la rigidité et la contrainte stérique du noyau benzénique présentes dans la molécule formée 2 (cétimine). Ces effets peuvent réduire la réactivité du deuxième groupement amino libre (NH₂) de la cétimine, défavorisant sa condensation sur une deuxième molécule de DHA.

On nous basant sur les résultat précédents, nous avons choisi de faire réagir ici, trois diamines aliphatiques, l'éthylène diamine, la 1,2-diaminopropane et la 2-méthyl-1,2-diaminopropane sur le DHA et son homologue hydrogéné en C₅-C₆.

Les 1,2-diamines aliphatiques, sont des molécules linéaires ce qui donne aux deux groupements amino un plus haut degré de liberté et pourrait influencer sur leur réactivité comparativement à leurs homologues aromatiques.

II.2/ Action des 1,2-diamines aliphatiques sur le DHA 1 :

En quantité équimolaire, l'acide déhydroacétique et les 1,2-diamines aliphatiques (l'éthylène diamine, 1,2-propanediamine), réagissent en formant un mélange de deux produits correspondants au dimère **52** et monomère **53**.

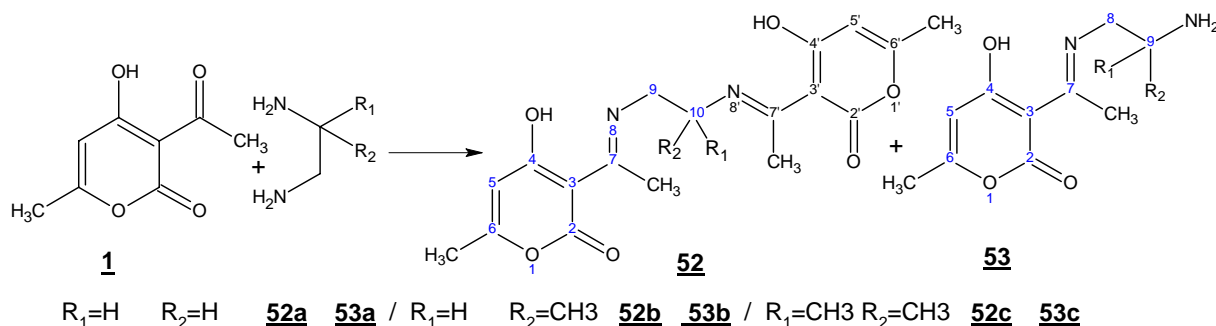


Schéma II₂

Le dimère est isolé par filtration puisqu'il précipite dans le milieu réactionnel. Le monomère étant soluble dans le méthanol, est récupéré après évaporation du solvant.

C'est vrai que c'est un procédé d'obtention et de séparation des deux produits formés, mais le contrôle de la réaction reste aléatoire.

Pour cela nous avons adopté des conditions opératoires qui nous permettent d'orienter notre réaction vers la formation de l'un des deux composés (dimère ou monomère) avec de bons rendements.

II.2.1/ Obtention du dimère **52**:

En additionnant goutte à goutte, un équivalent de 1,2-diamine aliphatique à une solution méthanolique de deux équivalents de DHA, sous agitation et à température ambiante, nous observons la formation d'un trouble (suspension) qui, à la fin de l'ajout donne un précipité blanc.

Le temps de formation du précipité dépend de la substitution des 1,2-diamines aliphatiques.

Les produits ainsi obtenus, ont été soumis à une analyse spectrale.

II.2.2/ Etude spectroscopique :

Le solvant deutérié, est choisi suivant la solubilité du produit à caractériser.

II.2.2.1/ RMN ¹H :

Tableau II₁ : Déplacements chimiques du proton dans le DMSO d₆ des composés **52a** (200 MHz) et **52b** (250 MHz).

Dérivés	CH ₃ en 6 et 6'	CH ₃ en 7 et 7'	H en 5 et 5'	H en 9	OH	R ₁	R ₂
52a	1.90 (6H) s	2.75 (6H) s	5.60 (2H) s	3.75 (2H) m	13.80 (2H) s	H 3.75 (1H) m	H 3.75 (1H) m
	2.20 (2H) s	2.60 (6H) s	5.80 (2H) s	3.30 (2H) m	14.20 (2H) s	H 4.50 (1H) m	CH₃ 1.40 (3H) d J ³ =6.4Hz

Toutes nos tentatives d'obtention du dérivé dimère **52c** (R₁= R₂= CH₃) ont été infructueuses. Dans chaque essai, nous obtenons un précipité correspondant à un mélange de monomère **53c** et de dimère **52c**.

Cela peut s'interpréter par l'encombrement stérique des deux méthyles en position α du second groupement amino dans le 2-methyl, 1,2-propanediamine, diminuant ainsi sa nucléophilie.

La structure dimérique est confirmée par les observations suivantes :

- La coexistence on pureté de ces deux composés est vérifiée par rapport à l'intégration des signaux, compatibles avec le nombre total des protons.

- L'intégration des signaux est en rapport avec celles des protons en position 9 et 10.

- Le pic à 13.80 ppm, correspond au deux protons des deux groupements OH, de la structure **52a**, confirmant ainsi la forme énolique du cycle pyronique dans le DMSO.
- Par contre, la présence d'un pic sur le spectre RMN¹H du composé **52b** dans le CDCl₃ à 1.80 ppm est attribuable aux deux protons en position 8 et 8'.
- Le déplacement de l'équilibre tautomère vers l'une des deux formes énolique ou cétonique est déterminé par l'effet de solvant.

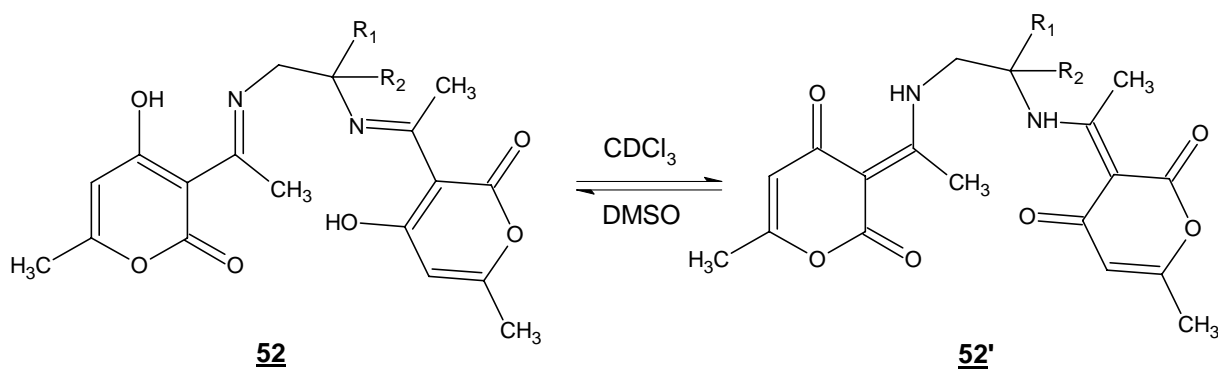


Schéma II₃

II.2.3/ Obtention du monomère **53**:

En se basant sur ces résultats, nous avons adopté une voie de synthèse de monomère, intermédiaire essentiel pour l'obtention éventuelle des molécules de structure 1,4-diazépines.

Dans ce cas on procède inversement, c'est à dire, nous additionnons goutte à goutte sur un intervalle de 30 minutes, un équivalent d'acide déhydroacétique dans une solution méthanolique d'un équivalent de 1,2-diamine aliphatique.

La fin de la réaction est signifiée après un suivi chromatographique sur couche mince.

Il est important de signaler que l'utilisation d'un excès de diamines réduit le rendement de la réaction.

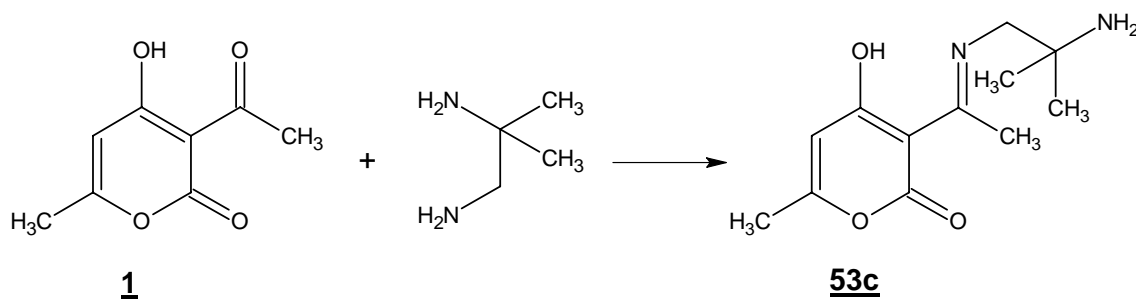


Schéma II₄

Dans les mêmes conditions opératoires, la condensation de la 2-méthyl-1,2-diaminopropane sur le DHA **1** est réalisée plus facilement pour donner le monomère **53c** avec un rendement de 90%.

Les composés obtenus, ont été soumis à une analyse spectroscopique, RMN¹H et spectrométrie de masse.

Les résultats de l'analyse RMN ¹H et spectrométrie de masse confirment la formation du composé **53**.

II.2.4/ Etude spectroscopique

II.2.4.1/ RMN¹H :

Nous avons analysé deux monomères (intermédiaire) **53b** et **53c** par résonance magnétique nucléaire du proton et nous résumons les résultats obtenus sur le tableau II₂.

Déplacements chimiques du proton dans le CDCl₃ à 200 MHz des composés **53a** et **53b**.

Déplacements chimiques du proton dans le DMSO d₆ à 300 MHz du composé **53c**.

Comme l'obtention du dérivé **53a** est une reproduction de synthèse réalisée dans notre laboratoire [12b], nous l'avons caractérisé, particulièrement par son point de fusion et son aspect physique (poudre blanche).

Tableau II₂ : Déplacements chimiques δ (ppm) :

Dérivés	CH ₃ en 6	CH ₃ en 7	H en 5	H en 9	NH ₂	OH	R ₁	R ₂
53a	2.15 (3H) s	2.65 (3H) s	5.75 (1H) s	3.05 (2H) m	1.45 (2H) large	14.35 (1H) s	H	
							3.55 (2H) m	
53b	2.10 (3H) s	2.60 (3H) s	5.60 (1H) s	2.60 (2H) m	1.70 (2H) s	14.00 (1H) s	H	CH₃
							3.65 (1H) m	1.20 (3H) d
53c	2.05 (3H) s	2.55 (3H) s	5.70 (1H) s	3.35 (2H) s	2.50 (2H) s	13.80 (1H) s	CH₃	
							1.10 6(H) s	

- La pureté de ces deux composés est vérifiée par rapport à l'intégration des signaux, compatibles avec le nombre total des protons.

- La présence, dans les trois cas étudiés, des pics à environ 1.45 ppm et 2.50 ppm d'intensité 2H, attribuables au groupement NH₂, confirme la structure monomère.

II.2.4.2 / Spectrométrie de masse :

Nous avons soumis l'intermédiaire **53c** à une analyse spectrométrique de masse afin de confirmer en premier lieu la structure monomère.

En second lieu, Nous avons voulu étudier la fragmentation de **53c** par rapport aux molécules contenant le cycle 2-pyrone, étudiées dans notre laboratoire.

Nous décrivons dans ce qui suit l'interprétation des différents pics du spectre de masse du composé **53c**.

- Etude de fragmentation du dérivé **53c** :

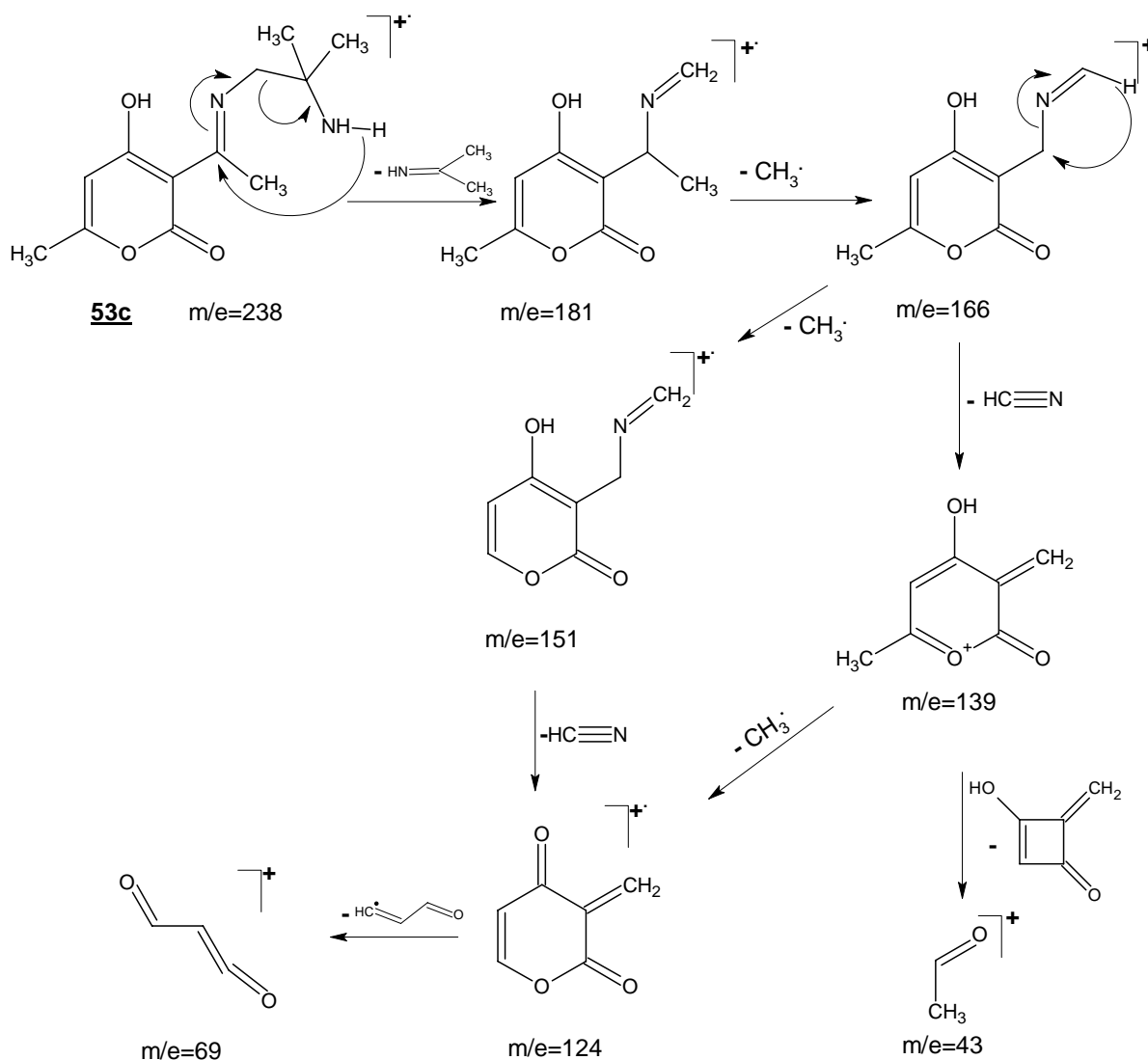


Schéma II₅

- Le pic moléculaire M⁺ apparaît à m/e=238, il est compatible avec la formule brute C₁₂H₁₈O₃N₂.

- La présence d'un pic à 181 s'explique par un réarrangement de McLafferty de l'ion moléculaire favorisant le départ d'une molécule d'imine.

- Le fragment ionique de masse m/e=124 est obtenu à partir de l'ion m/e=166, selon deux voies possibles :

a- L'élimination d'une molécule d'acide cyanidrique suivant un réarrangement 1-4, suivi d'une déméthylation.

b- Inversement ; la déméthylation explique l'existence du pic $m/e=151$.

Le fragment ionique formé favorise le départ d'une molécule de cyanure d'hydrogène, suivant le réarrangement 1-4.

- Le pic à $m/e=124$ explique la stabilité du cycle pyrone par rapport à la chaîne linéaire.

Cela, conforte l'étude spectrométrique réalisée dans notre laboratoire [41a].

D'autre part, l'étalement du spectre R.M.N. ^1H dans le domaine 1-5 ppm montre l'existence d'une forme tautomère de **3'**.

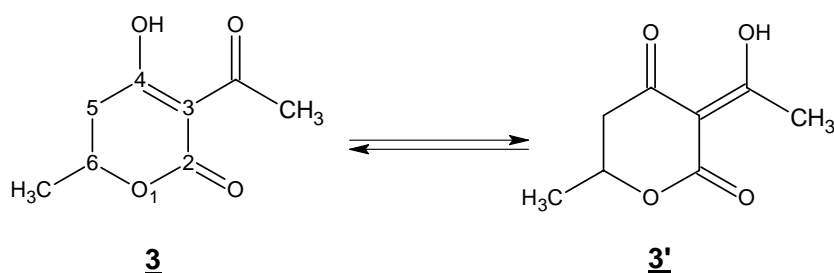


Schéma II₇

L'étude du spectre, nous permet d'observer une variation des déplacements chimiques de 2.62 à 2.18 ppm. La présence d'un singulet à 2.18 ppm en conforme rapport d'intégration avec le doublet à 1.50 ppm, attribuables respectivement au CH_3 de l'acétyle et au CH_3 en position 6, est en faveur de la structure **3'**.

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

Tableau II₃ : R.M.N. ^1H à 200 MHz dans CDCl_3 de **3** et **3'**.

3 δ (ppm)	1.47	2.62	2.67	4.55
Multiplicité	d, (J = 6.3 Hz)	s	m	m
3' δ (ppm)	1.50	2.18	2.67	4.55
Multiplicité	d, (J = 6.3 Hz)	s	m	m
Nbre de H	3H	3H	2H	1H
Attribution	CH_3 (6)	CH_3 (acétyle)	CH_2 (5)	CH (6)

Le spectre de R.M.N. ^1H a permis de doser les deux formes notamment par l'intégration des pics relatifs au CH_3 en 6. Ces deux isomères se trouvent dans le rapport 34/66.

II.3.1.2/ R.M.N. ^{13}C :

Tableau II₅ : Caractéristiques spectrales en RMN ^{13}C de **3** et **3'**.

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

L'étude du spectre R.M.N. ^{13}C , en découplage du proton, confirme l'existence de l'acide déhydroacétique hydrogéné sous deux formes tautomères par la présence de deux pics à 39.44 ppm et 44.44 ppm attribuables au carbone du CH₂ et deux autres pics à 70.35 ppm et 72.56 ppm attribuables au carbones de CH en 6. Ces pics sont caractéristiques du produit d'hydrogénation partielle du DHA en C₅-C₆.

Donc le spectre de R.M.N. ^{13}C du dérivé **3** qui nous intéresse ici montre que cette forme, bien que majoritaire, se trouve en équilibre tautomère avec **3'**.

II.4/ Action des diamines sur l'homologue hydrogéné en C₅-C₆ **3**:

Dans les mêmes conditions opératoires que le DHA **1**, l'utilisation de l'acide déhydroacétique hydrogéné en C₅-C₆ conduit aux composés dimère **54** et monomère **55**.

Les résultats de l'analyse RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse confirment les structures proposées pour le **54** et **55**.

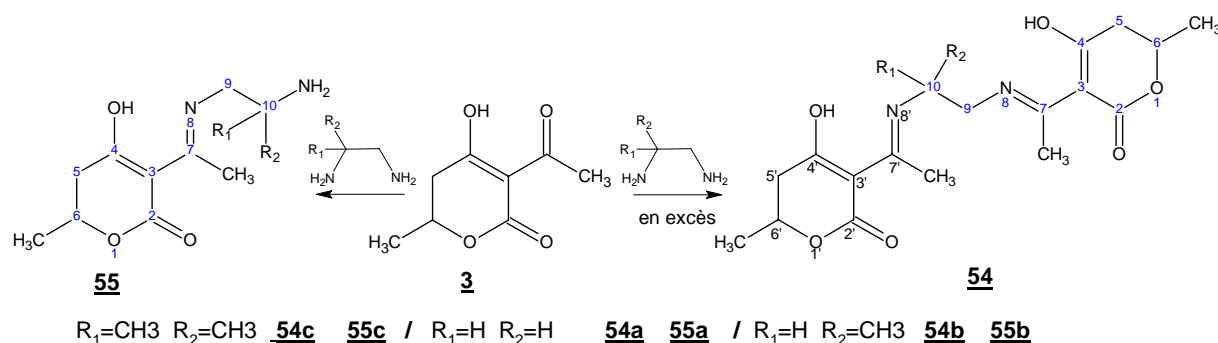


Schéma II₈

II.4.1/ Obtention du dimère 54:

En additionnant un équivalent de 1,2-diamine aliphatique à une solution méthanolique de deux équivalents de DHA, sous agitation et à température ambiante, après 10 minutes nous observons la formation d'un précipité blanc.

II.4.2/ Données spectroscopique :

II.4.2.1/ RMN ¹H :

Tableau II₆: Déplacements chimiques du proton à 250 MHz des composés 54a (DMSO d₆) et 54b (CDCl₃).

Dérivés	CH ₃ en 6 et 6'	CH ₃ en 7 et 7'	H en 5 et 5'	H en 6 et 6'	H en 9	OH	R ₁	R ₂
<u>54a</u>	1.20 (6H) d J ³ = 6.3Hz	2.60 (6H) s	2.55 (4H) m	4.40 (2H) m	3.80 (2H) m	12.80 (2H) s	H	
							3.80 (2H) m	
<u>54b</u>	1.30 (6H) d J ³ = 6.2Hz	2.50 (6H) s	2.50 (4H) m	4.50 (2H) m	3.70 (2H) m	13.40 (2H) s	H	CH₃
							4.2 (1H) m	1.40 (3H) d J ³ = 6.2Hz

La structure dimérique est confirmée par les observations suivantes.

- La pureté de ces deux composés est vérifié par rapport à l'intégration des signaux, compatibles avec le nombre total des protons.

-L'intégration des signaux est en rapport avec celles des protons en position 9 et 10.

-Le pic à environ 13.25 ppm, correspond aux deux protons des deux groupements OH, de la structure 54.

II.4.3/ Obtention du monomère 55 :

Au regard des données analytiques structurales des composés 1 et 3 ; la formation du monomère seul à partir du dérivé 3 est plus possible que pour le DHA 1. Car le carbonyle de l'acétyle en position 3 du DHA hydrogéné en C₅-C₆ participe plus dans la conjugaison électronique de la molécule, ce qui le rend moins réactif.

II.4.4/ Etude spectroscopique

II.4.4.1/ R.M.N. ¹H

Les résultats de l'analyse RMN ¹H, ¹³C et spectrométrie de masse confirme la structure proposée pour le 55.

Tableau II₇ : Déplacements chimiques du proton dans le CDCl₃ des composés 55a (200 MHz) et 55b (250 MHz).

Dérivés	CH3 en 6	CH3 en 7	H en 5	H en 9	H en 10	NH ₂	OH	R=CH ₃
<u>55a</u>	1.4 (3H) d (J=8Hz)	2.60 (3H) s	2.50 (2H) m	3.00 (2H) m	3.50 (2H) m	1.45 (1H) s	13.70 (1H) s	/
<u>55b</u>	2.20 (3H) d J ³ =6.3Hz	2.70 (3H) s	2.70 (2H) m	3.20-3.50 (2H) m	4.50 (1H) s	2.20 (1H) s	13.25 (1H) s	1.20 (3H) d J ³ =6.3Hz

- La pureté de ces deux composés est vérifiée par rapport à l'intégration des signaux, compatibles avec le nombre total des protons.
- La présence, dans les deux cas étudiés, des pics à environ 1.45 ppm d'intensité 2H, attribuables au groupement NH₂, confirment la structure monomère.

II.4.4.2/Spectrométrie de masse :

- Pour les deux premiers pics à $m/e=183$ et $m/e=168$, le composé **55c** se fragmente de la même manière que dans le cas du composé **53a** selon un mécanisme de McLafferty, suivi d'une déméthylation.

- le pic de base apparaît à $m/e=58$, ce qui explique le départ de $C_9H_{12}O_3N$ comme radical.

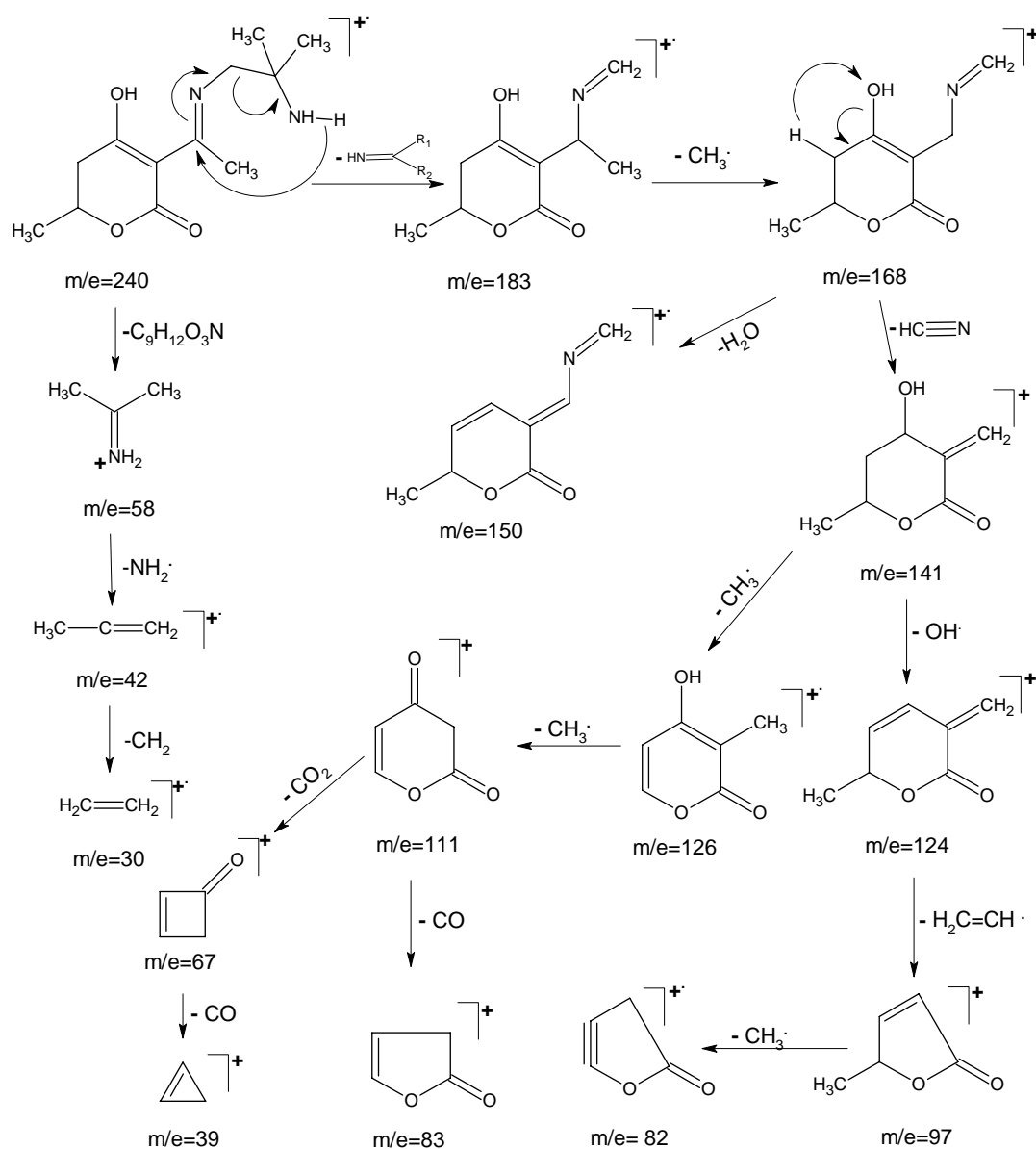


Schéma II₉

Il nous a été possible de réaliser quelques objectifs fixés.

- Ces réactions nous ont permis de cerner en partie, le comportement de l'acide déhydroacétique (DHA) **1** en excès ou à défaut vis à vis des 1,2-diamines aliphatiques considérées.

- Nous avons pu obtenir les monomères indispensables pour la suite de notre travail dans des conditions opératoires bien définies.

- L'effet de l'encombrement stérique est important dans la formation des produits, monomères et dimères.

- Nous avons montré le comportement différent du 3-acétyl-5,6-dihydro, 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone **3** et de son homologue déhydrogéné (DHA) **1** vis à vis des diamines aliphatiques.

C'est à dire :

- Dans la structure **1** ; le carbonyle de l'acétyle en position 3 de la 2-pyrone est très disposé aux attaques nucléophiles, du fait qu'il est lié à un cycle pyronique aromatique.

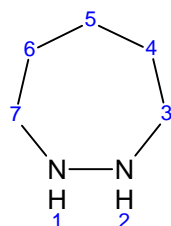
- L'hydrogénation du cycle pyronique en C₅-C₆, engage le carbonyle de l'acétyle dans une conjugaison électronique plus accentuée dans la structure **3**, ce qui rend ce carbonyle moins sensible aux attaques nucléophiles.

CHAPITRE III

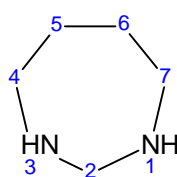
III.1/ INTRODUCTION :

L'objectif principal de ce travail est la synthèse des molécules de structure 1,4-diazépine à partir de l'intermédiaire **53** et de son homologue hydrogéné en C₅-C₆ **55** présentés dans le chapitre II. Ces derniers ont permis l'accès aux composés de structure pyrano-1,5-benzodiazépine [41b]. En tenant compte de ces résultats, nous avons exploité de la même manière la mobilité des protons CH₃ dans le groupement ethaminidoyl (-C(CH₃)=N-R) en position 3 de la pyrone, pour cela nous avons défini des conditions opératoires simples nous permettant d'accéder aux structures 1,4-diazépines.

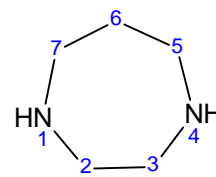
Le terme diazépine désigne un hétérocycle à sept atomes dont deux sommets sont occupés par deux atomes d'azote. Ces derniers peuvent se situer l'un par rapport à l'autre en position 1-2, 1-3 et 1-4, formant ainsi trois types de diazépines les 1,2-diazépines, les 1,3-diazépines et les 1,4-diazépines, comme représentées ci-dessous :



1,2-diazépine

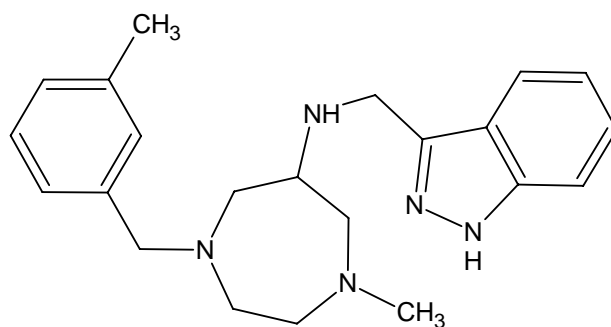


1,3-diazépine



1,4-diazépine

Les diazépines ont des propriétés pharmacologiques importantes, par exemple le DAT-582 représente la famille des 1,4-diazépines utilisée comme agent antiémétique [42].

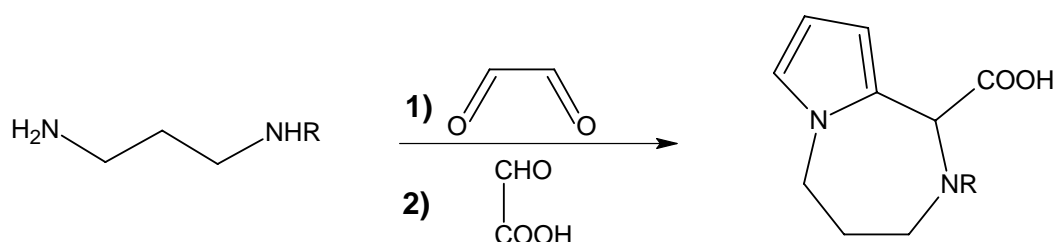


DAT-582

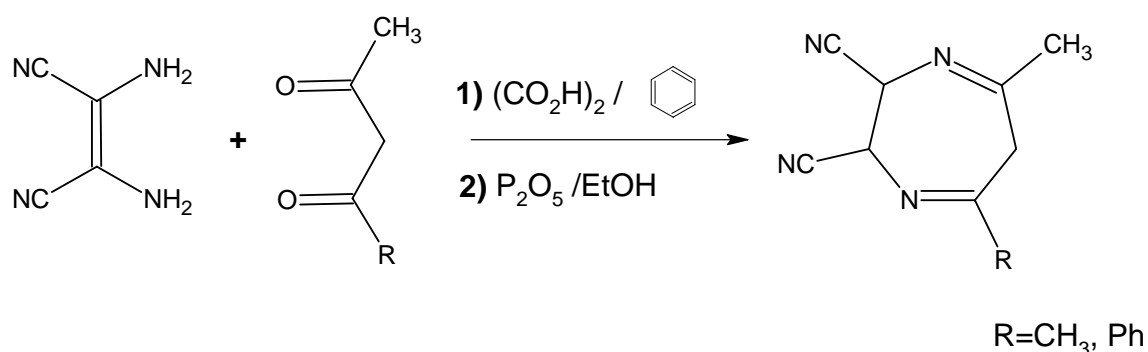
III.2/ Mise au point bibliographique :

Les diazépines sont généralement obtenues à partir d'un mélange réactionnel de composés carbonylés et aminés dont la position de ces fonctions est bien définie. Nous présentons dans ce qui suit quelques synthèses récentes :

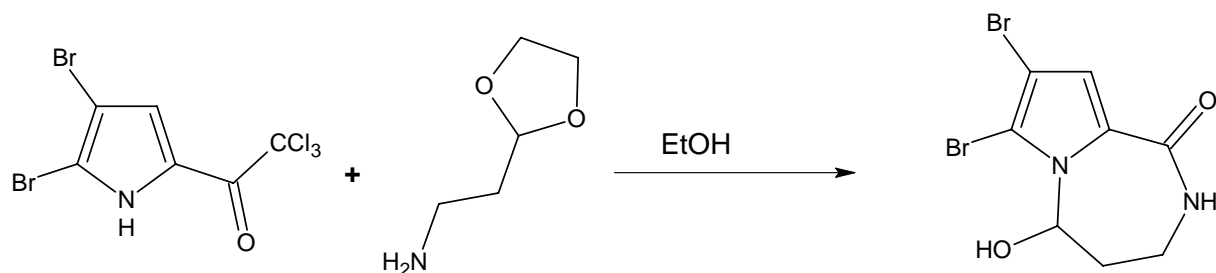
La condensation des dérivés de la 1,3-diaminopropane avec un composé 1,2-dicarbonylé en présence de l'acide oxalique conduit à l'acide tetrahydropyrolodiazépine [43-44].



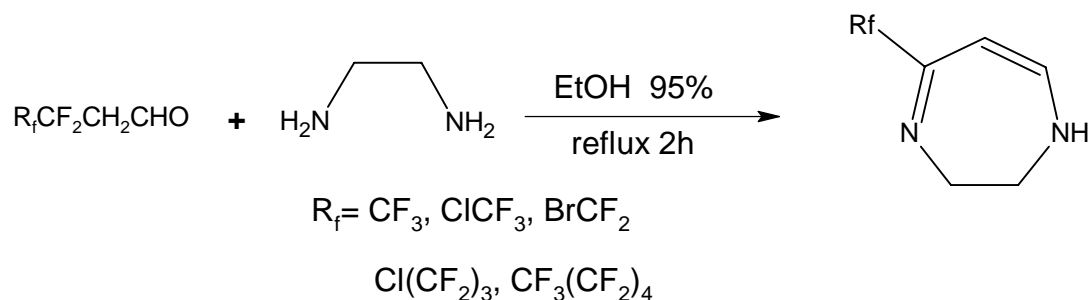
Les dérivés de la méthyl-3,6-dihydro-2H-1,4-diazépine-2,3-dicarbonitrile présentent des propriétés fluorescentes et sont formés par la réaction de diaminomalonitrile avec des composés dicarbonylés en position 2 et 4 [45], comme représenté ci-dessous.



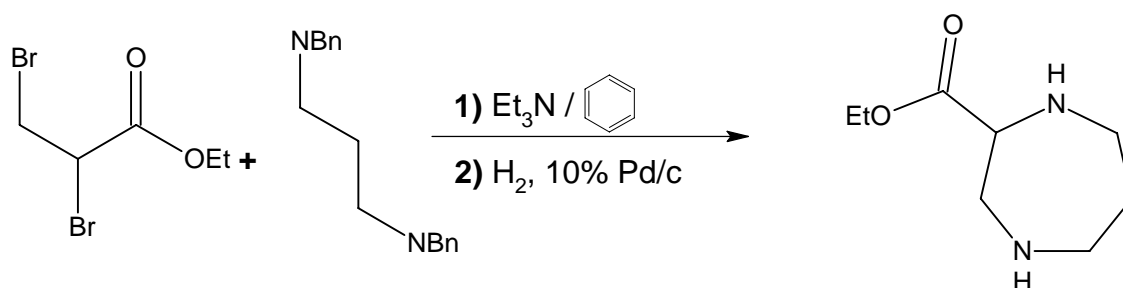
Le réactif trichloré réagit facilement dans l'éthanol avec le 2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthanamine pour donner le bromopyrolodiazépine [43, 46].



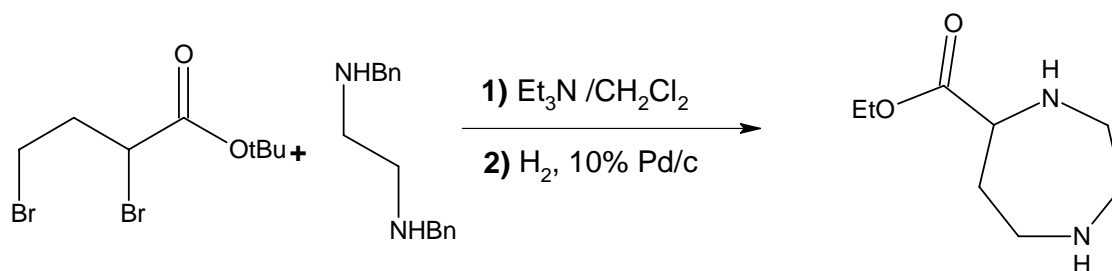
Le 5-per(poly)fluoroalyl-2,3-dihydro-1,4-diazépine est obtenue à partir de l'éthylène diamine et de l' α -per(poly) fluoroalkylaldéhyde [47].



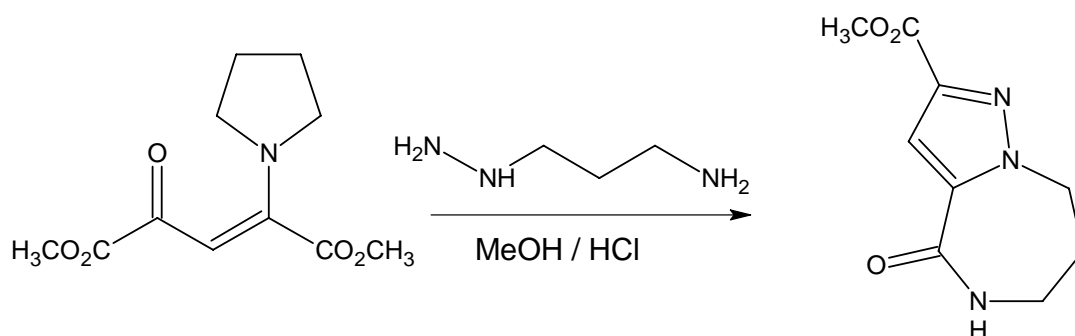
La condensation de N,N'-dibenzylpropane-1,3-diamines sur le 2,3-dibromopropanoate d'éthyle conduit à la 2-carboxylate-1,4-diazépine [48], représentée ci-dessous.



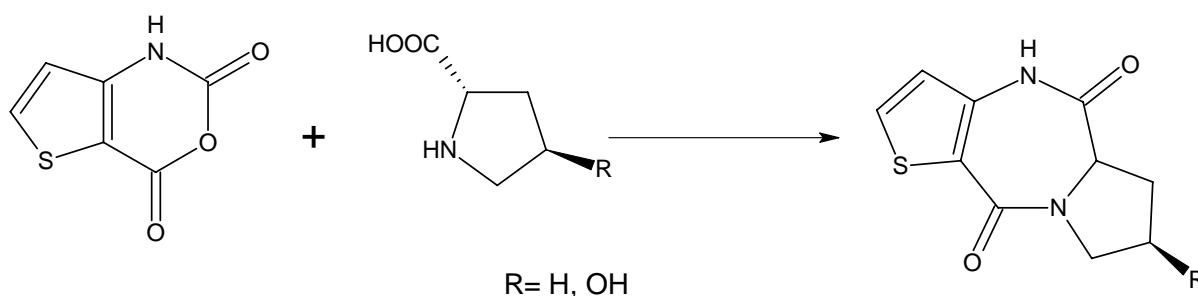
Les mêmes auteurs ont abouti à l'isomère 5-carboxylate-1,4-diazépine à partir du tert-butyl-2,4-dibromobutanoate et le N,N'-dibenzylethane-1,2-diamine dans les mêmes conditions opératoires de la réaction ci-dessus [48].



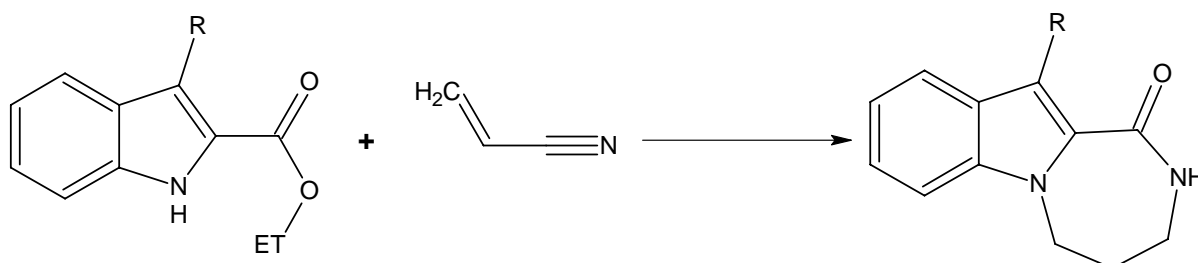
L'attaque nucléophile de l' amino hydrazine sur l'énaminocétone conduit à la formation d'une 1,4-diazépine condensée à un noyau pyrazole [49].



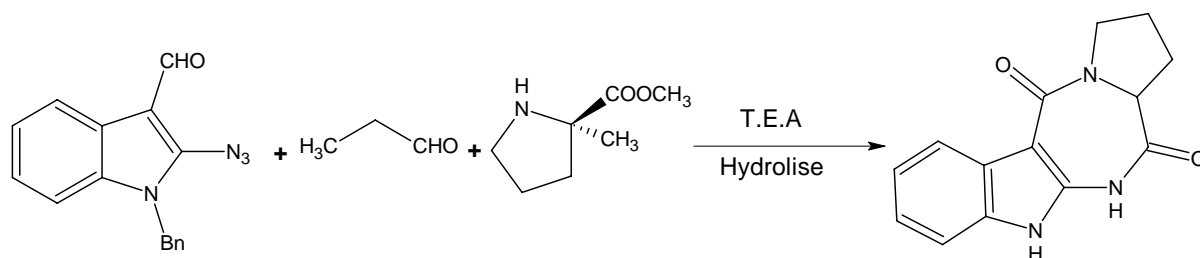
Le 2*H*-thieno[3,2-*d*][1,3]oxazine-2,4(1*H*)-dione opposé aux acides (2*S*,4*R*) methylpyrrolidine-2-carboxylique conduit à la (7*R*)-7-méthyl-5a,6,7,8-tetrahydro-5*H*-pyrrolo[1,2-*a*]thieno[3,2-*e*][1,4]diazépine-5,10(4*H*)-dione [50].



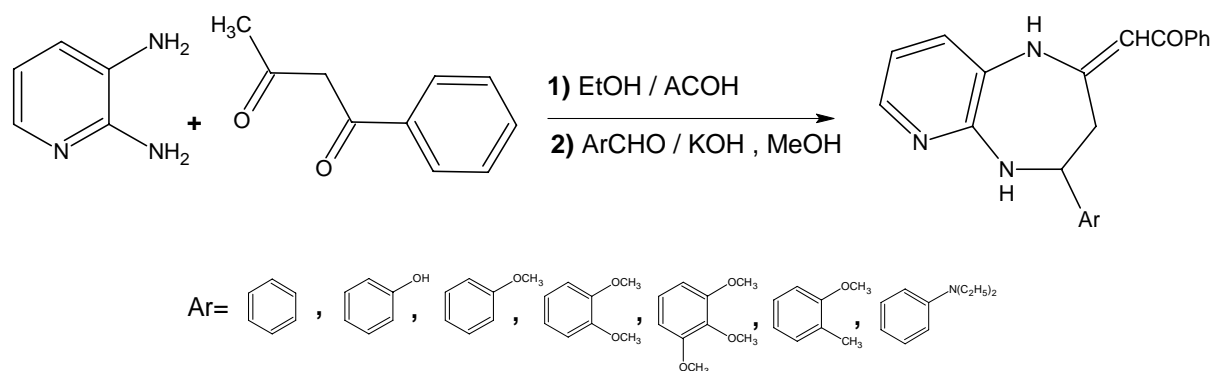
La réaction de l'éthyle 1*H*-Indole-2-carboxylate sur l'acrylonitrile forme une structure 1,4-diazépine, qui a été testée positivement comme agent anti-allergique [43].



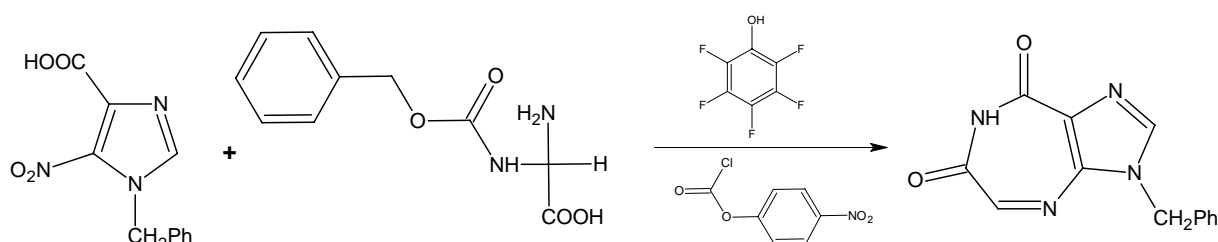
Le mélange de trois réactifs où l'un de ces derniers présente une activité optique, conduit à un composé racémique (non optiquement actif) le pyrolo[1,2-c]1,4-diazépine [51].



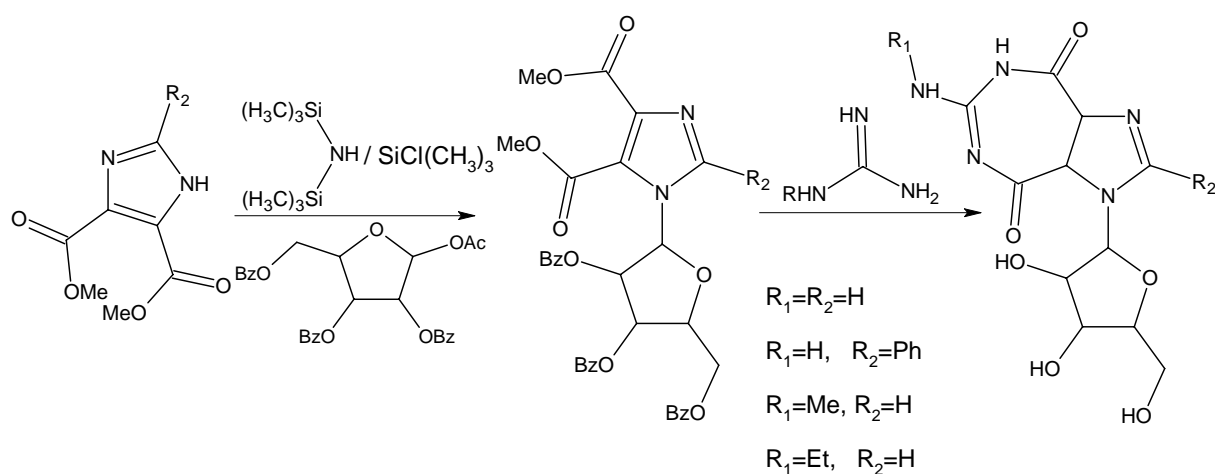
Une synthèse récente des 1,4-diazépines a été réalisée, dans le but d'effectuer des tests d'activité anti-proliférative des cellules cancéreuses, utilisant le 2,3-diaminopyridine et le 3-oxo-3-phenylpropanal en présence d'aldéhydes aromatiques dans des simples conditions opératoire [52].



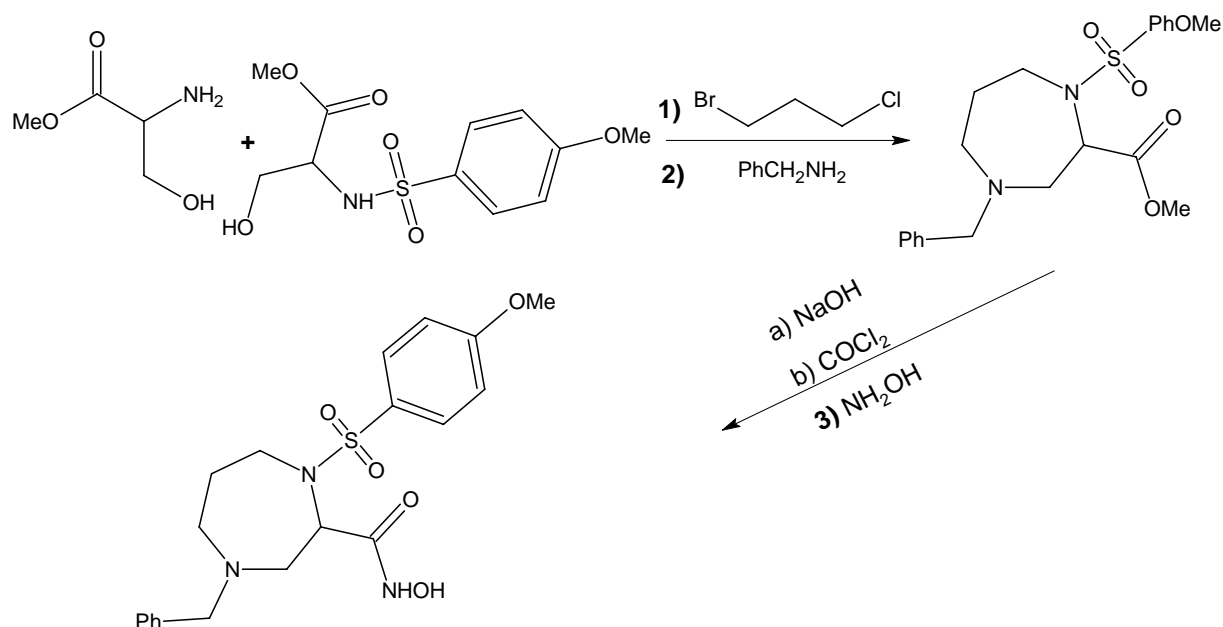
La structure diazépine condensée à une imidazole a montré une activité anti-virale d'hépatite et du cancer [53]. Ses auteurs l'ont obtenue selon une condensation intramolécule de Mitsunobu [54].



Par ailleurs, la synthèse de l'imadazodiazépine est d'une grande importance pour son activité anti-rougeole [55].



Les 1,4-diazépines sulphonamides, présentent des propriétés anti-cancérigènes [56], elles sont synthétisées à partir de l'amino ester et le 4-methoxy benzène, leur obtention est représenté sur le schéma suivant :



III.3/ Obtention des dérivés diimines 56 et 57 :

Dans un premier temps, nous avons tenté de synthétiser les molécules 1,4-diazépines selon le même protocole expérimental d'obtention des 1,5-benzodiazépines réalisé dans notre laboratoire. Mais au cours des essais, nous avons remarqué le comportement différent des trois diamines aliphatiques utilisées vis à vis de l'acide déhydroacétique et son homologue hydrogéné en C₅-C₆.

Notre contribution consiste à chercher des voies d'accès simples, en partant des cétimines 53 et 55 (du DHA 1 et de son homologue hydrogéné en C₅-C₆ 3), (schéma III₁).

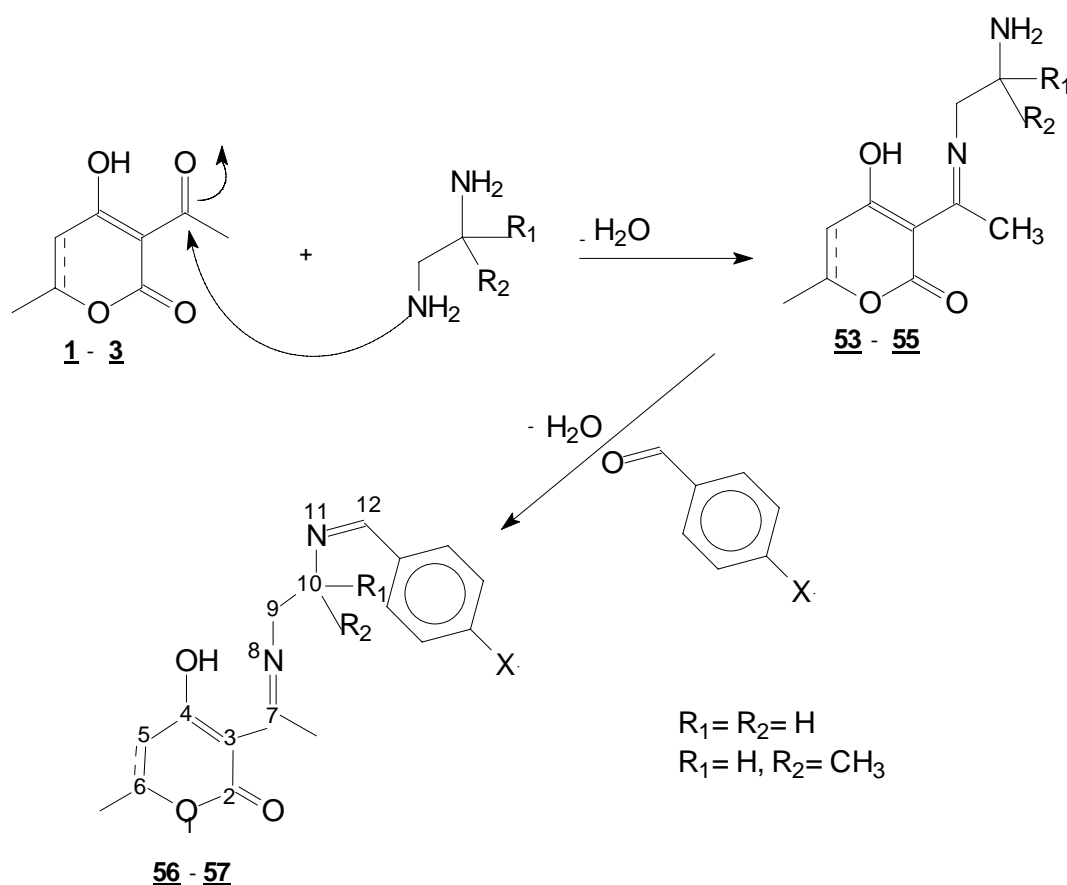


Schéma III₁

Les protons du CH₃ du groupement imine étant mobiles par hyperconjugaison, il est possible de cycliser sur ce site.

Dans un premier temps, l'intermédiaire imine **53** ou **55** est porté au reflux de l'éthanol en présence de 1.5 équivalent d'aldéhydes aromatiques. Après 15 minutes de chauffage, les diimines **56** et **57** précipitent au refroidissement. Elles sont isolées par filtration et rincées à l'éther.

III.3.1/ Résultats :

Nous présentons sur le tableau III₁, tous les dérivés de structure **56** et **57** avec leurs rendements et points de fusion après purification.

Tableau III₁ : Données expérimentales des dérivés de type **56** et **57**.

Composé	56a	56b	56c	56d	57a	57b	57c
X	H	Cl	Br	NO ₂	Cl	Br	NO ₂
Rdt (%)	66	70	68	75	80	77	87
PF (°C)	200	161	150	123	131	150	154

Les intermédiaires **56** et **57** ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique du proton, du carbone et par spectrométrie de masse à impact électronique à 70 eV.

III.3.2/ Etude spectroscopique:

III.3.2.1/ RMN ^1H 300MHz CDCl_3 :

Tableau III₂ : Déplacements chimiques des protons des composés **56** et **57**.

dérivés	X	H en 5	H en 6	H en 12	CH ₃ en 6	CH ₃ en 7	C ₆ H ₅	OH	R ₁	R ₂	
									H	H	CH ₃
56	56a H	5.60 (1H) s	/	7.98 (1H) s	2.30 (3H) s	2.80 (3H) s	7.48- 7.62 (5H)	14.20 (1H) s	4.10 (3H) m		1.27 (3H) d
	56b Cl	5.63 (1H) s	/	8.56 (1H) s	2.00 (3H) s	2.57 (3H) s	7.97- 8.30 (4H)	12.90 (1H) s	3.74 (3H) m		1.27 (3H) d
	56d NO ₂	5.70 (1H) s	/	8.55 (1H) s	2.15 (3H) s	2.58 (3H) s	7.90- 8.40 (4H)	14.30 (1H) s	3.80 (3H) m		1.45 (3H) d
57	57a Cl	2.44 (2H) m	4.34 (1H) m	8.20 (1H) s	1.34 (3H) d	2.46 (3H) s	7.30- 7.75 (4H)	13.00 (1H) s	3.72 (4H) dd		/
	57b Br	2.42 (2H) m	4.33 (1H) m	8.37 (1H) s	1.35 (3H) d	2.48 (3H) s	7.45- 7.52 (4H)	13.00 (1H) s	3.75 (4H) dd		/
	57c NO ₂	2.47 (2H) m	4.34 (1H) m	8.20 (1H) s	1.37 (3H) d	2.79 (3H) s	7.19- 8.32 (4H)	13.00 (1H) s	3.80 (4H) dd		/

Les signaux observés sur les différents spectres sont en rapport avec le nombre total de protons dans chaque molécule.

L'attribution des pics caractéristiques confirmant la structure proposée, a été faite sur la base des observations suivantes :

- L'apparition d'un signal sous forme d'un multiplet, en bon accord d'intégration, correspondant aux protons aromatiques, est la preuve de la condensation des aldéhydes sur les intermédiaires **53** et **55**.

- La présence d'un singulet d'intensité 3H aux environs 2,50 ppm attribuable au méthyle en position 7 confirme que l'hétérocyclisation n'a pas eu lieu et par voie de conséquence l'obtention des diimines **56** et **57**.

- Sur tous les spectres, le signal relatif au proton en position 12 apparaît sous forme d'un singulet aux environs de 8 ppm.

III.3.2.2/ RMN ^{13}C 300 MHz :

Les déplacements chimiques relatifs à chaque carbone obtenu par RMN ^{13}C découplé figurent sur les schémas III₂, III₃ et III₄ suivants :

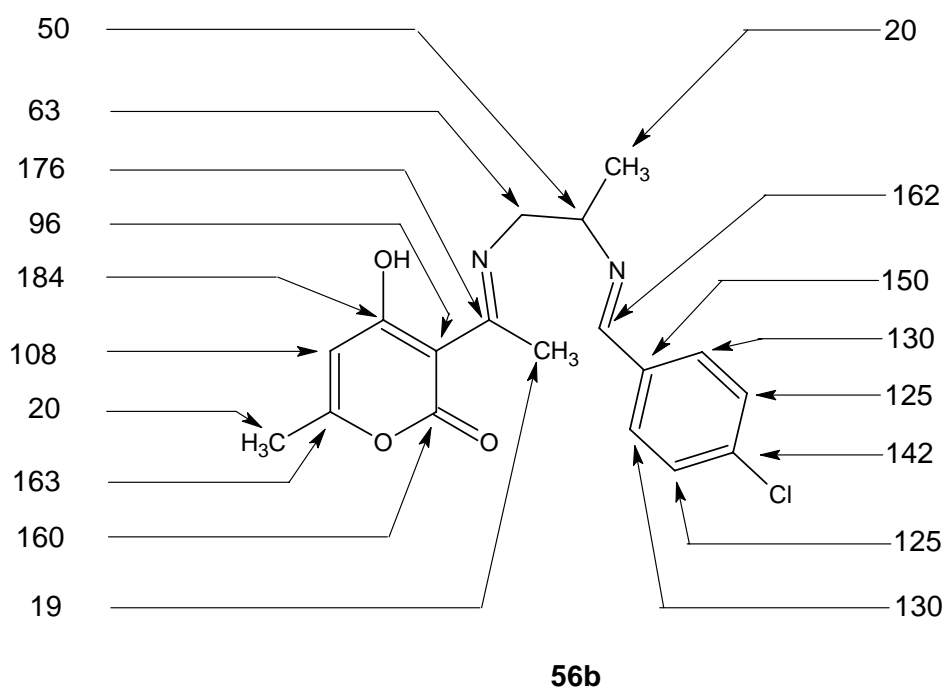


Schéma III₂

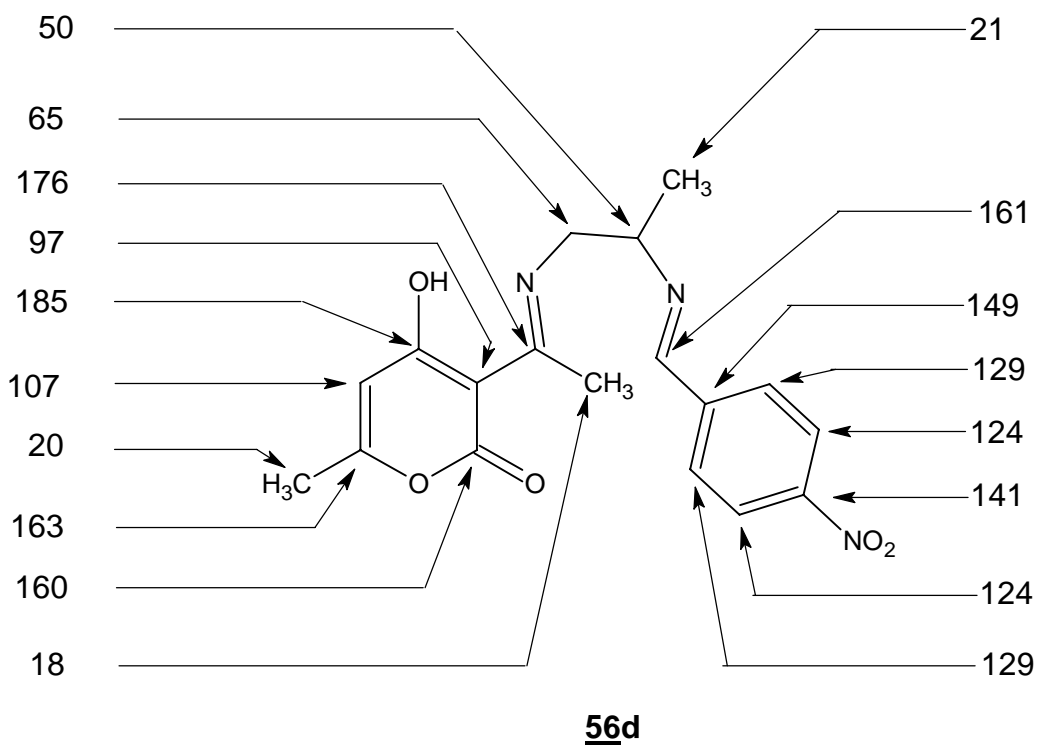


Schéma III₃

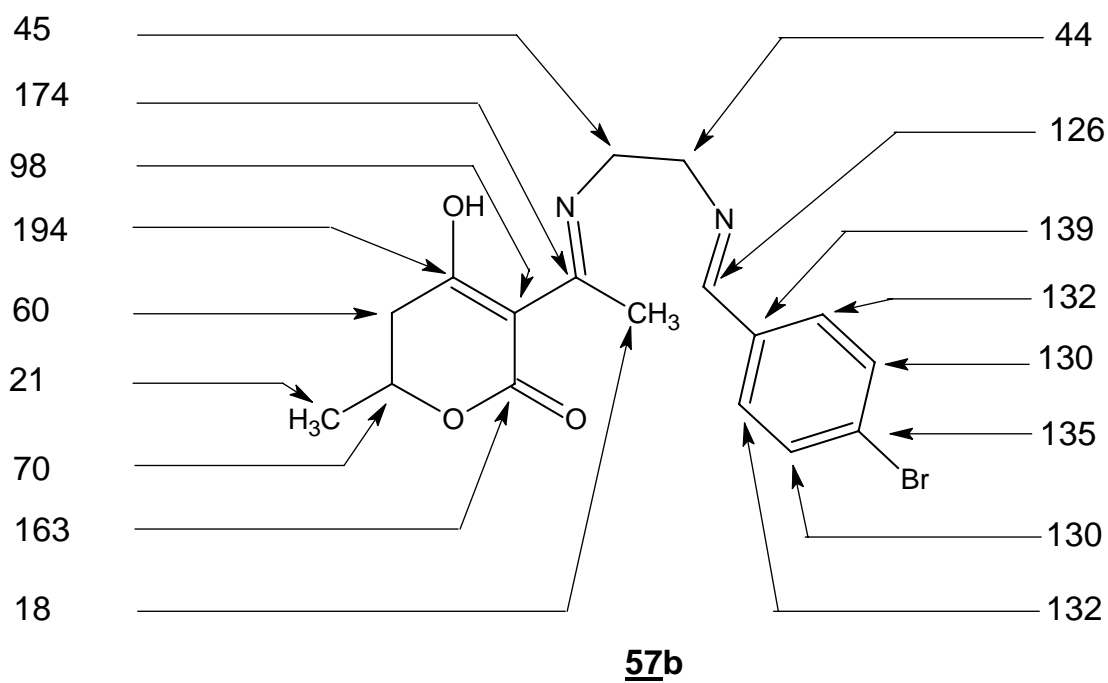


Schéma III₄

Les éléments relevés en RMN C^{13} confirment les structures **56** et **57** proposées.

On remarque, que le déplacement chimique du carbone en position 12 (imine) dans **56** est à 161 ppm, et à 126 ppm pour son homologue hydrogéné **57**.

On peut déduire que le carbone 12, dans la structure **56** est plus favorable à une hétérocyclisation par une attaque nucléophile du méthylène.

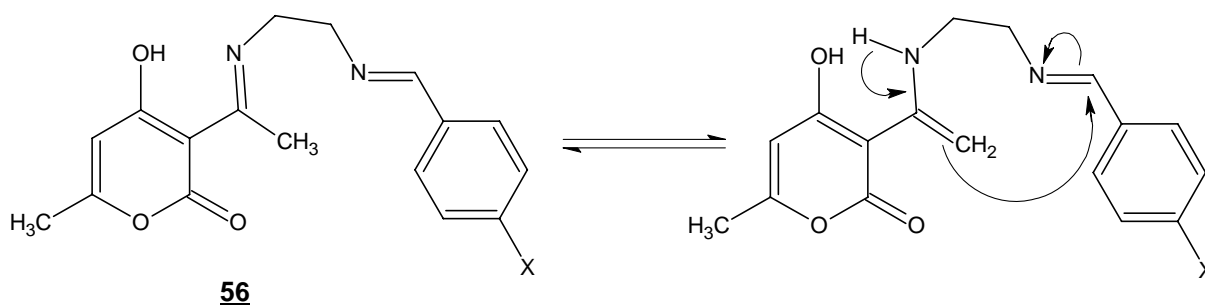


Schéma III₅

III.3.2.3/ Etude par spectrométrie de masse :

Afin d'apporter une preuve supplémentaire en faveur des structures **56** et **57**, nous avons réalisé, un spectre de masse pour chaque série (**56a** et **57b**).

L'analyse spectrométrique de masse par impact électronique à 70 eV montre pour les deux dérivés, la présence de l'ion moléculaire M^+ , confirmant ainsi la formule brute attendue dans chaque cas.

- Le composé **56a** se décompose suivant deux voies principales :

- Une déméthylation qui aboutit à l'ion $m/e = 297$.
- Le départ du fragment C_7H_7N conduit à l'ion $m/e=207$.

- Le composé **57b** se fragmente suivant trois voies principales :

- Une déméthylation forme l'ion $m/e = 363$.
- Un départ du radical $PhBr \cdot$ aboutit à l'ion $m/e = 223$.
- Un départ du radical $\cdot CH_2PhBr$ favorise la formation de l'ion $m/e = 209$.

Pour les deux composés **56a** et **57b** on observe la stabilité du cycle pyrone (schéma III₆ et III₇).

Etude de fragmentation du dérivé **56a**.

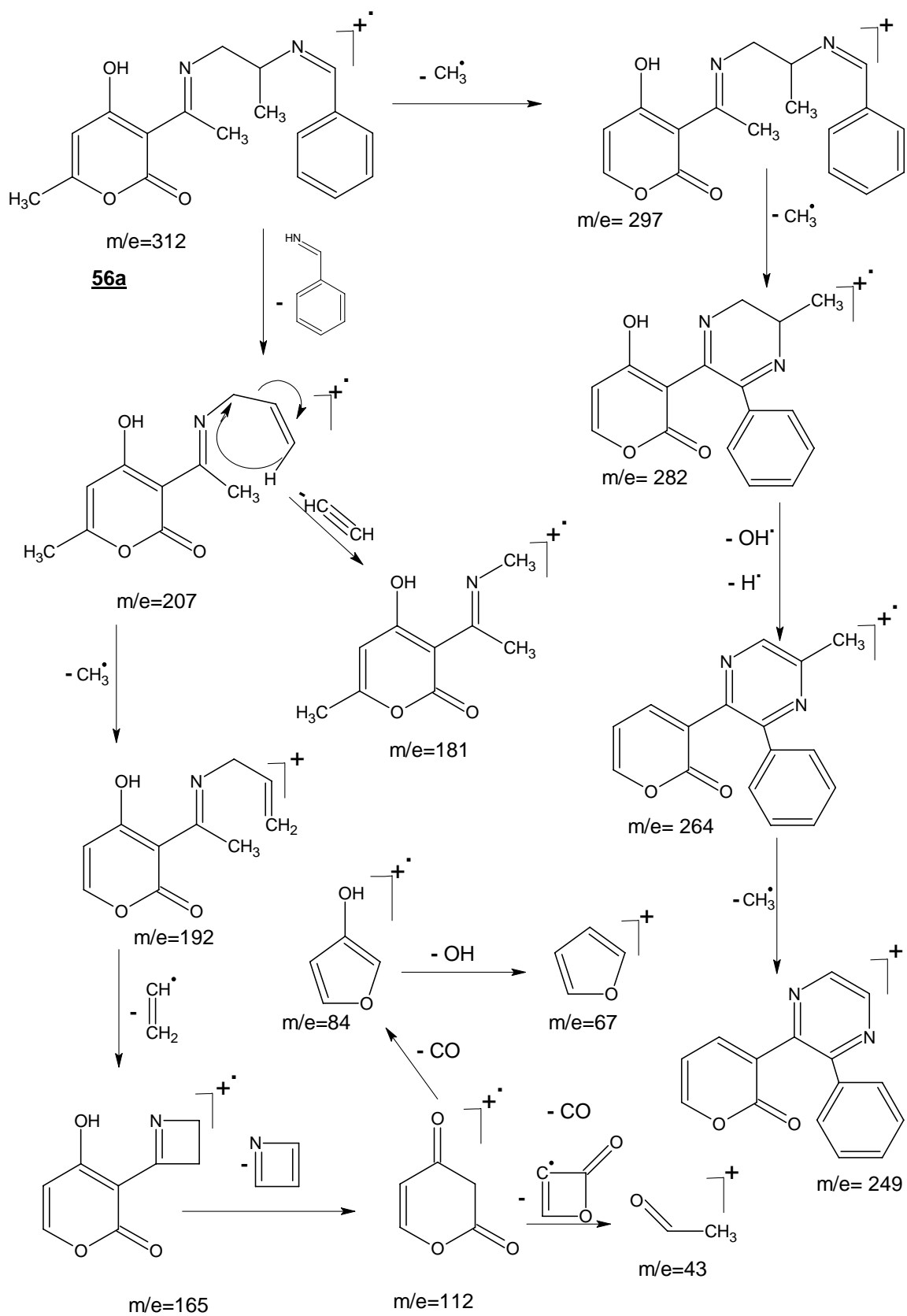


Schéma III₆

Etude de fragmentation du dérivé **57b**

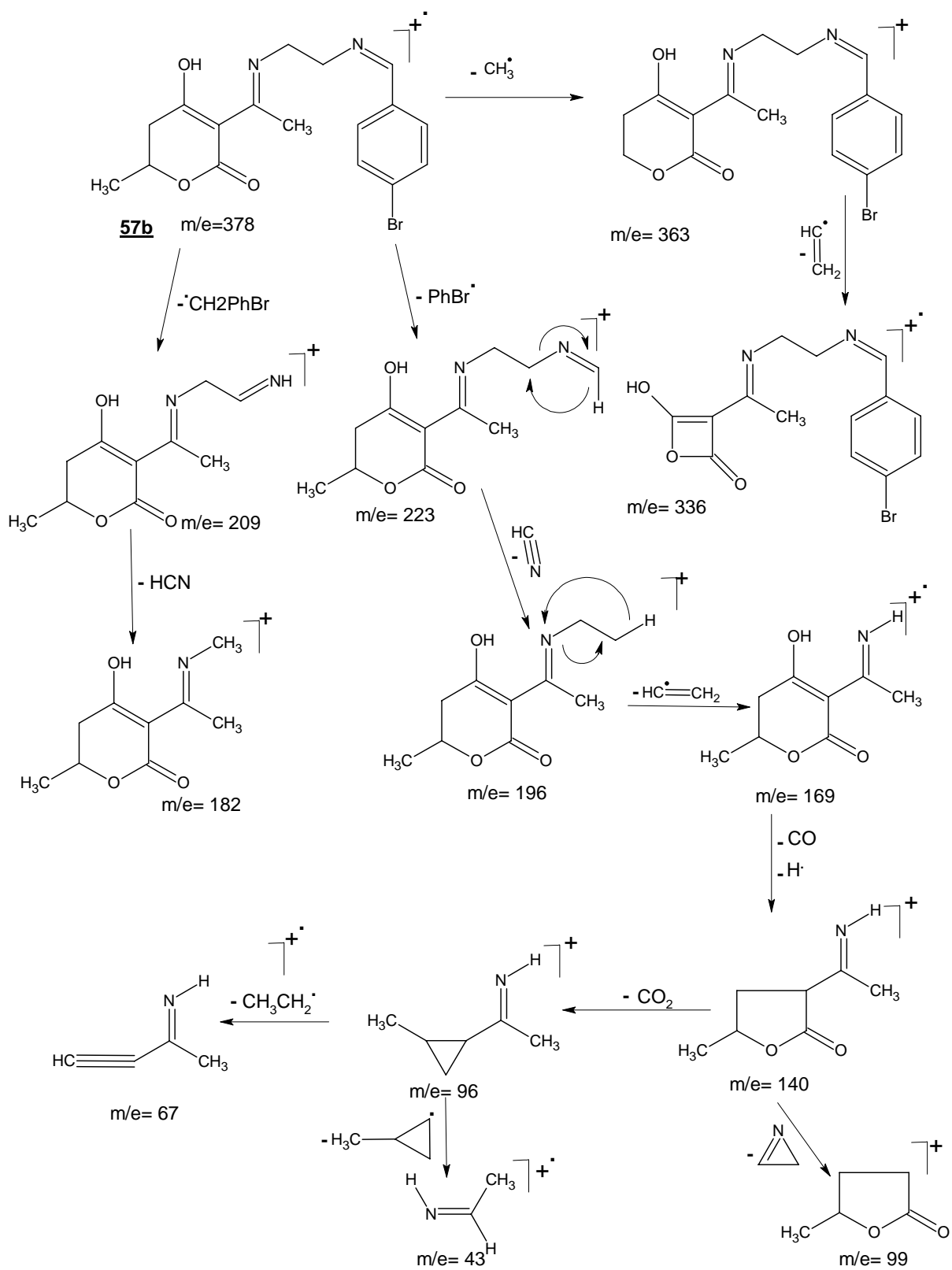


Schéma III₇

Malgré les tentatives de cycliser les dérivés **56** et **57**, nos efforts sont restés vaines. Pour cela on a pensé que l'encombrement stérique, pourrait avoir un rôle important dans la cyclisation en 1,4-diazépine. Dans ce cas, nous avons opté pour la diamine aliphatique (2-méthyle-1,2-diaminoprapane).

III.4/ Synthèse des 1,4-diazépines :

Une voie d'accès directe des diazépines **58** au moyen d'une réaction de Mannich a été proposée [56]. Cette dernière est d'utilisation courante en synthèse organique ; elle oppose un composé à un ou plusieurs hydrogènes mobiles à un aldéhyde et une amine primaire ou secondaire. Le composé engagé dans ce type de réaction comporte deux entités requises pour cette réaction, le groupe NH₂ et l'hydrogène activé du groupement méthyle en position 7.

On dissout la diimine **56** dans le méthanol et on porte au reflux pendant 14 heures en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. Après évaporation du solvant, le résidu obtenu est repris dans le diéthyle éther. La diazépine **58** attendue est récupéré après filtration.

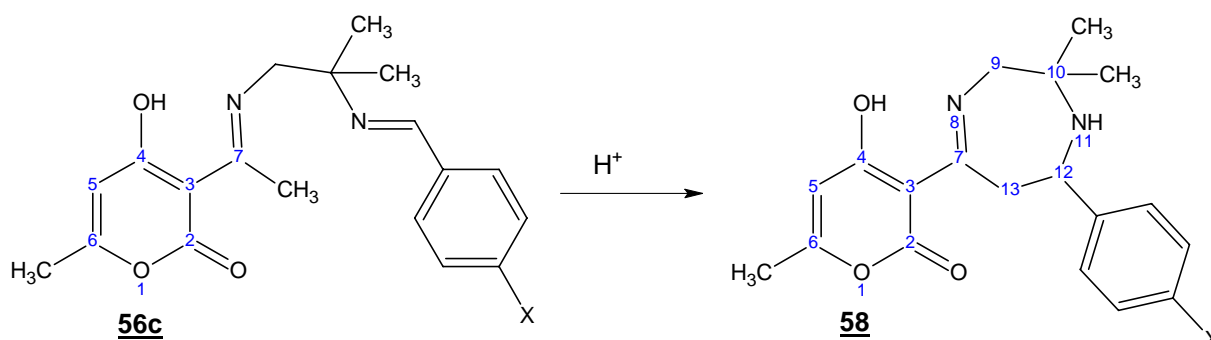


Schéma III₈

Les éléments structuraux des dérivés **58** ont été caractérisés par RMN¹H et ¹³C dans CDCl₃ et par la spectrométrie de masse.

III.4.1/ Résultats :

Tableau III₃ : Rendements et points de fusion des 1,4-diazépines **58** :

Composé	58a	58b	58c	58d
X	H	CH ₃	Cl	Br
Rdt (%)	60	55	64	69
PF (°C)	186	220	223	245

III.4.2/ Données spectroscopiques du composé **58** :

III.4.2.1/ RMN ¹H à 300MHz dans le CDCl₃ :

Tableau III₄ : Déplacements chimiques des protons du composé **58**.

dérivés	H en 5	H en 12	H en 9	CH3 en 6	H en 13	CH ₂ en 10	CH ₃ ' en 10	C ₆ H ₅	NH (8)	NH (11)	OH	X	
58	58a H	5.85 (1H) s	4.32 (1H) d	3.58 (2H) m	2.13 (3H) s	4.75 (2H) dd ² J = 9 Hz ³ J = 2 Hz	1.45 (3H) s	1.48 (3H) s	7.16- 7.37 (5H)	7.52 (1H) s	/	13.8 (1H) s	/
	58b CH ₃	5.75 (1H) s	4.17 (1H) d	3.54 (2H) m	2.24 (3H) s	4.70 (2H) dd ² J = 9 Hz ³ J = 2 Hz	1.38 (3H) s	1.44 (3H) s	7.00- 7.20 (4H)	7.80 (1H) s	8.50 (1H) s	/	1.17 (3H) s
	58c Cl	5.90 (1H) s	4.39 (1H) large	3.65 (2H) m	2.15 (3H) s	4.70 (2H) dd ² J = 9 Hz ³ J = 2 Hz	1.48 (6H) s		7.20- 7.30 (4H)	7.96 (1H) s	8.76 (1H) s	/	/
	58d Br	5.90 (1H) s	4.36 (1H) large	3.62 (2H) m	2.15 (3H) s	4.70 (2H) dd ² J = 9 Hz ³ J = 2 Hz	1.44 (3H) s	1.47 (3H) s	7.10- 7.45 (4H)	7.99 (1H) s	8.79 (1H) s	/	/

La structure est confirmée par les éléments suivants :

- La disparition du signal attribuable aux protons du -CH₃ du groupement imine dans la structure **56**.
- Le signal attribuable au proton éthylénique en position 12 dans **56** se déplace de 8 ppm à environ 4,3 ppm dans la structure **58**.
- L'apparition d'un pic attribuable au proton du NH en position 11 à environ 7.5 ppm.
- L'apparition d'un doublet dédoublé attribuable aux protons du CH₂ en position 13 à environ 4,7 ppm.

Sur les spectres des composés **58b**, **58c** et **58d**, on remarque l'apparition d'un pic à environ 8.75 ppm et la disparition du pic à environ 13.80 ppm, qui peut s'expliquer par un équilibre entre deux formes tautomères.

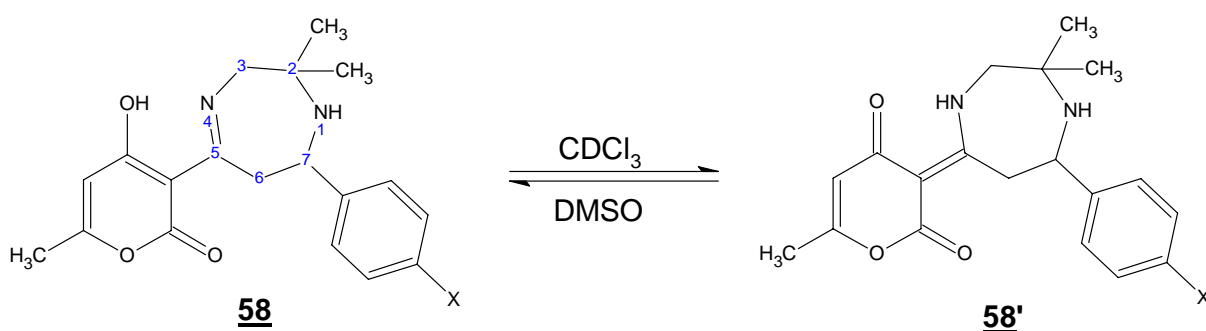


Schéma III,

Pour élucider cet équilibre, on a refait le spectre RMN ¹H du composé **58c** dans le DMSO, ce dernier est conforme avec la structure **58**, (schéma III₁₀).

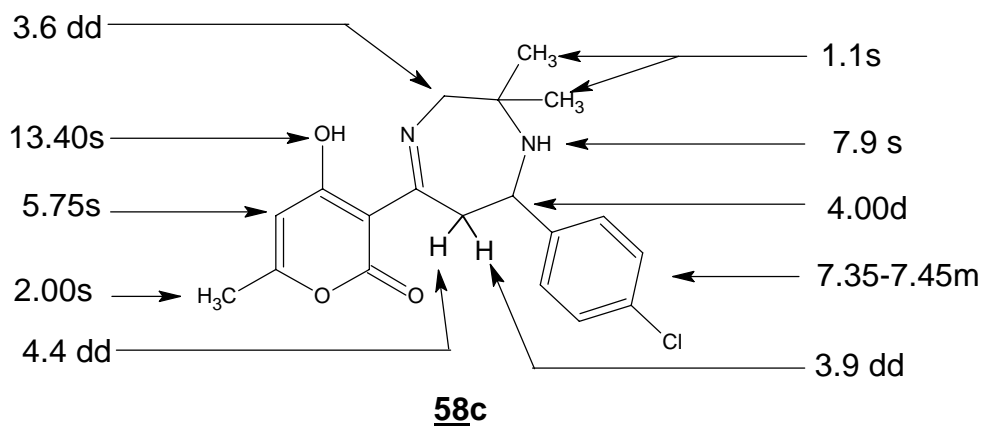


Schéma III₁₀

- On déduit que les 1,4-diazépines synthétisées existent sous deux formes tautomères favorisées l'une par rapport à l'autre par le solvant, comme présenté par le schéma III₉.

III_{4.2.2} / RMN ¹³C 300MHz :

III_{4.2.2.1} / RMN ¹³C spin J-Modulé :

En R.M.N¹³C, les déplacements chimiques sont fonction de l'état d'hybridation des différents carbones d'une structure donnée.

Nous avons réalisé un seul spectre RMN ¹³C en méthodes d'écho spin J-Modulé qui, en plus de la distinction entre les différents carbones sp³, sp² et sp, nous permet de distinguer entre les signaux des carbones quaternaires et ceux des carbones tertiaires, secondaires et primaires (CH, CH₂, CH₃) observés sur le spectre de R.M.N ¹³C.

Le carbone quaternaire en position 2 et celui du groupement CH₂ auront des signaux positifs, alors que les carbones des groupements CH et CH₃ seront négatifs.

Nous reportons sur schéma III₁₁ les différents déplacements chimiques en ¹³C du dérivé **58c** :

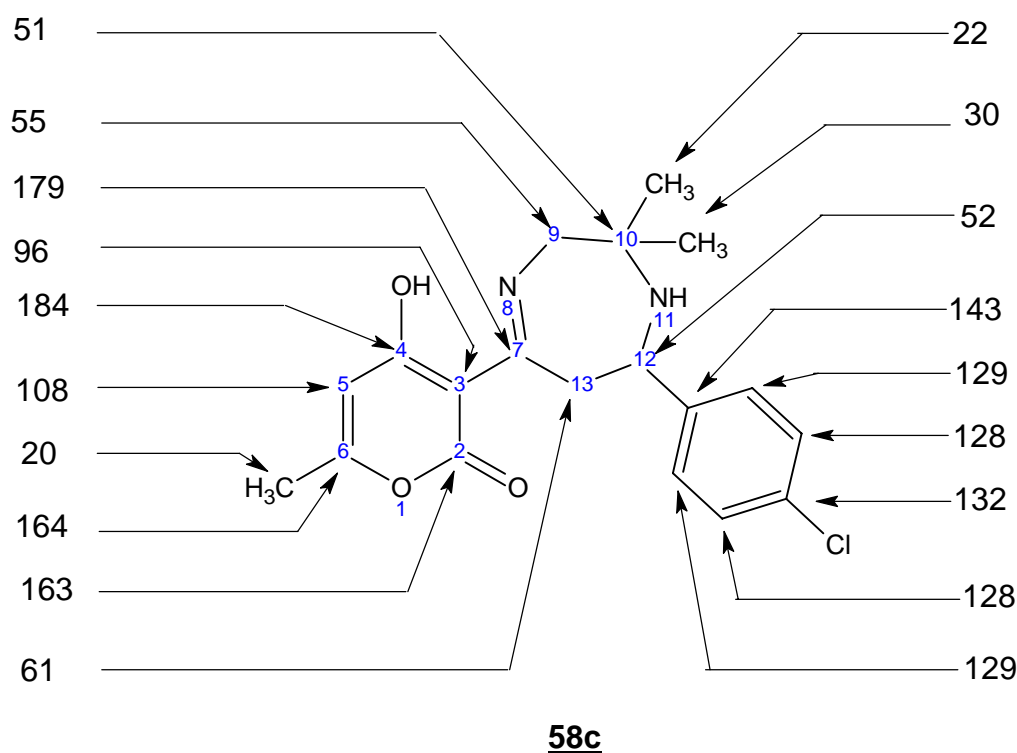


Schéma III₁₁

III.4.2.2.2 / RMN ¹³C découplé :

L'étude du spectre en J- Modulé réalisé pour le composé **58c** nous a facilité l'attribution des signaux du spectre RMN ¹³C découplé du composé **58d** .

Les données de ces analyses figurent sur le tableau III₅ .

Tableau III₅ : Attribution des déplacements chimique des carbones des dérivés **58**.

composés	58c	58d
C ₂	163	163
C ₃	96	96
C ₄	184	184
C ₅	108	106
C ₆	164	164
C ₈	179	180
C ₁₀	55	56
C ₁₁	52	52
C ₁₃	53	53
C ₁₄	62	64
C ₁₆	20	20
C ₁₇	22	22
C ₁₈	30	30
C ₁₉	145	146
C ₂₀ et C ₂₄	129	127
C ₂₁ et C ₂₃	130	129
C ₂₂	132	128

- On remarque particulièrement la disparition du pic habituellement observé à environ 19 ppm attribuable au carbone du méthyle des groupements imines de la structure **56** et l'apparition d'un pic aux environs de 61 ppm compatible avec le carbone du méthylène en position 13 de la diazépine **58**.

III.4.2.3/ Etude spectrométrique de masse :

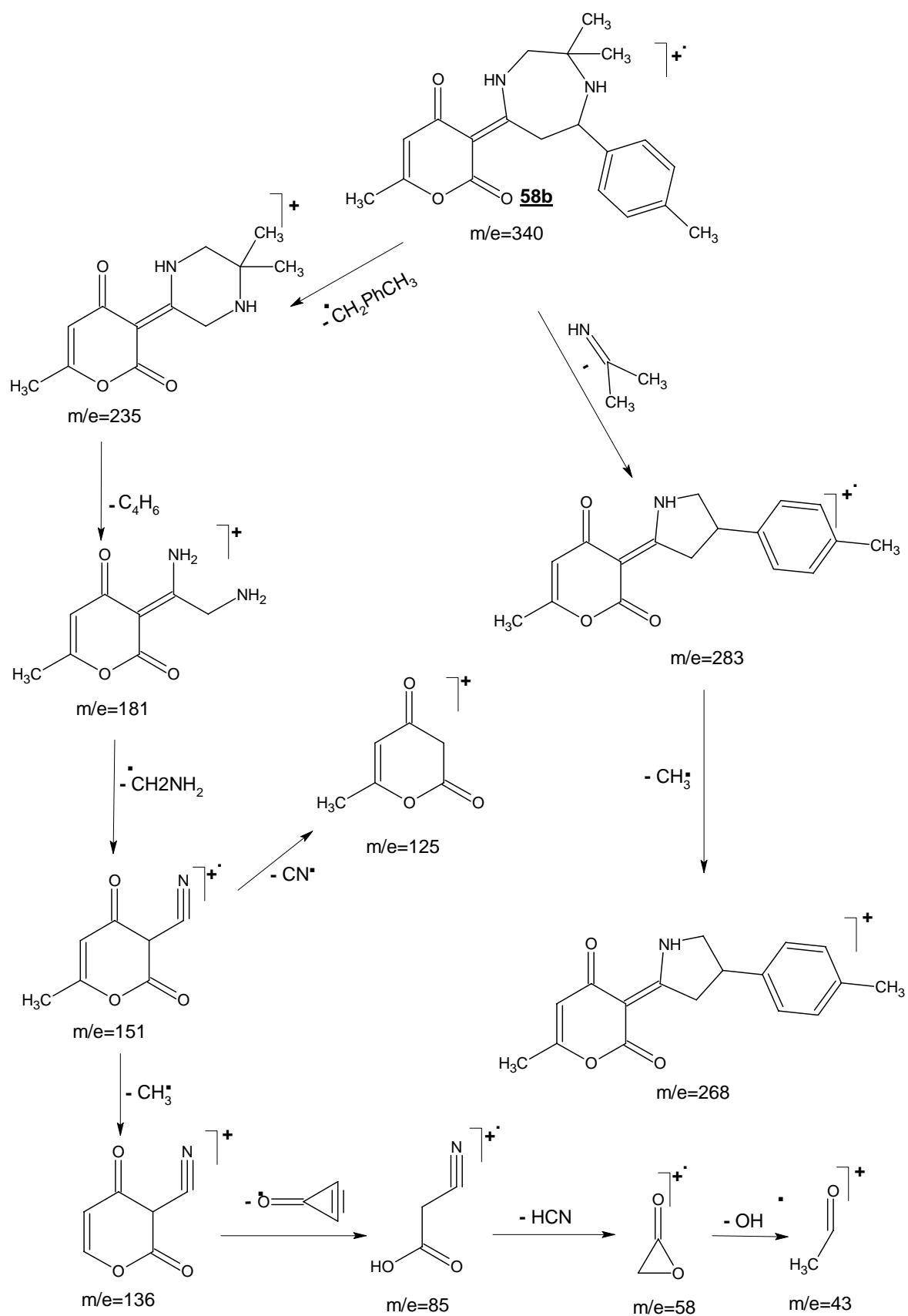
Les produits 1,4-diazépines **58** ont été étudiés par spectrométrie de masse dans le mode d'ionisation par impact électronique à 70 eV. On observe sur tous les spectres le pic de l'ion moléculaire M^+ . L'étude de ces spectres a montré une homogénéité dans la majorité des fragmentations, bien que le profil d'intensité des ions varie d'un dérivé à un autre.

L'examen de ces spectres de masse nous a permis de proposer les principaux processus de fragmentation probables que nous représentons sur les schémas III₁₂ et III₁₃.

- Les composés **58b** et **58c** se fragmentent suivant deux voies principales :

- Le départ du fragment C_3H_7N suivant un réarrangement 1-4, conduit respectivement aux ions de masses $m/e=283$ et $m/e=303$.
- Le départ du radical $\cdot CH_2PhX$ conduit à l'ion de masse $m/e=235$.
- On trouve les pics $m/e=43$, $m/e=58$ et $m/e=181$ d'intensité importante sur les deux spectres des composés **58b** et **58c**.

Etude de la fragmentation du dérivé **58b**.



Schema III₁₂

Etude de la fragmentation du dérivé **58c**.

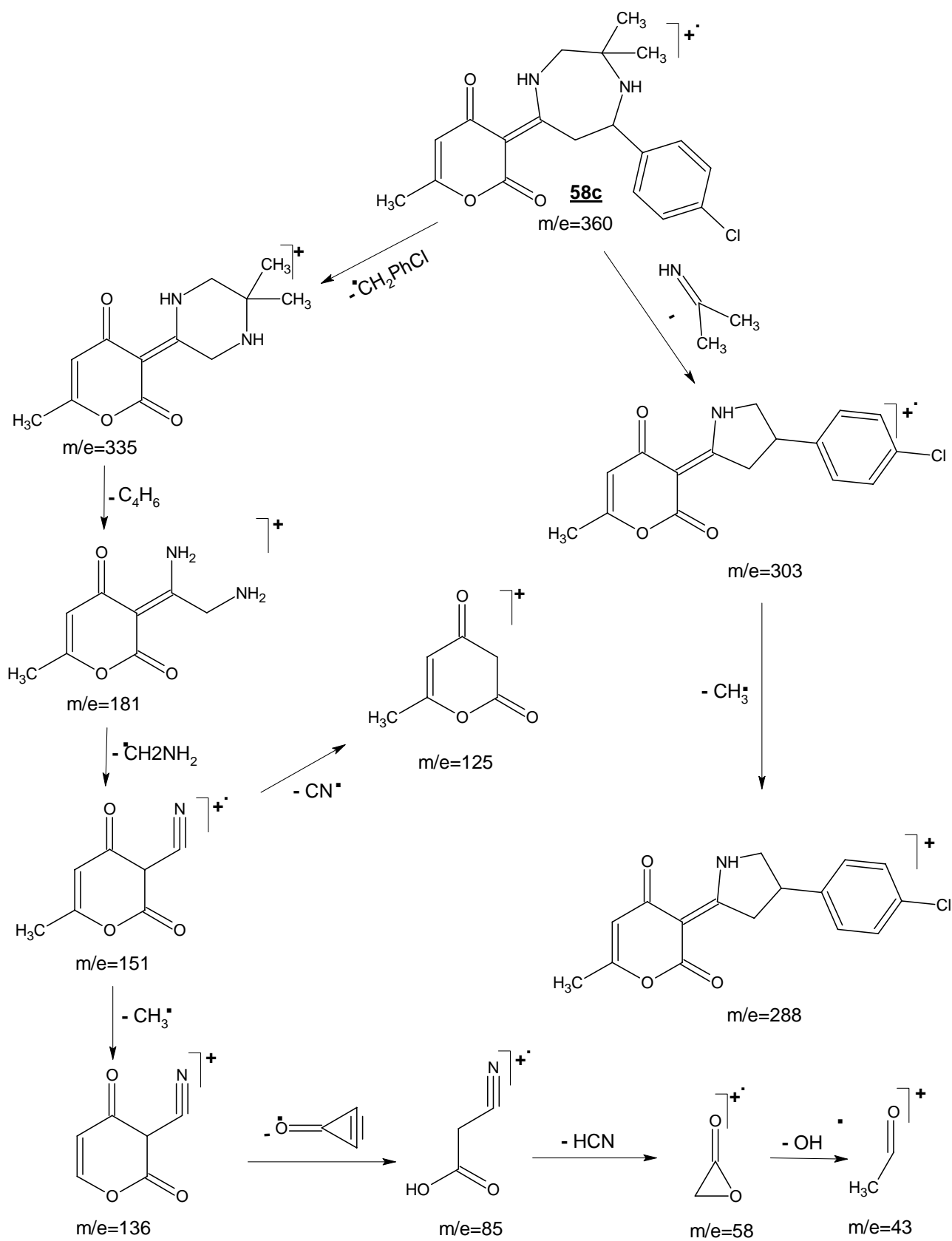


Schéma III₁₃

III.4.3.1/ Discussion sur le mécanisme de la réaction :

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

L'obtention de cette 1,4-diazépine dans des conditions simples et non optimisées (rendement global plus de 55%) montre le bien fondé de notre hypothèse de travail. C'est à dire les considérations faites sur la mobilité, par hyperconjugaison, des hydrogènes du CH₃ qui a permis d'envisager le tautomère **56a'** puis son hétérocyclisation en composé **58**, schéma III₁₄.

III.4.3.2/ Mécanisme de la réaction :

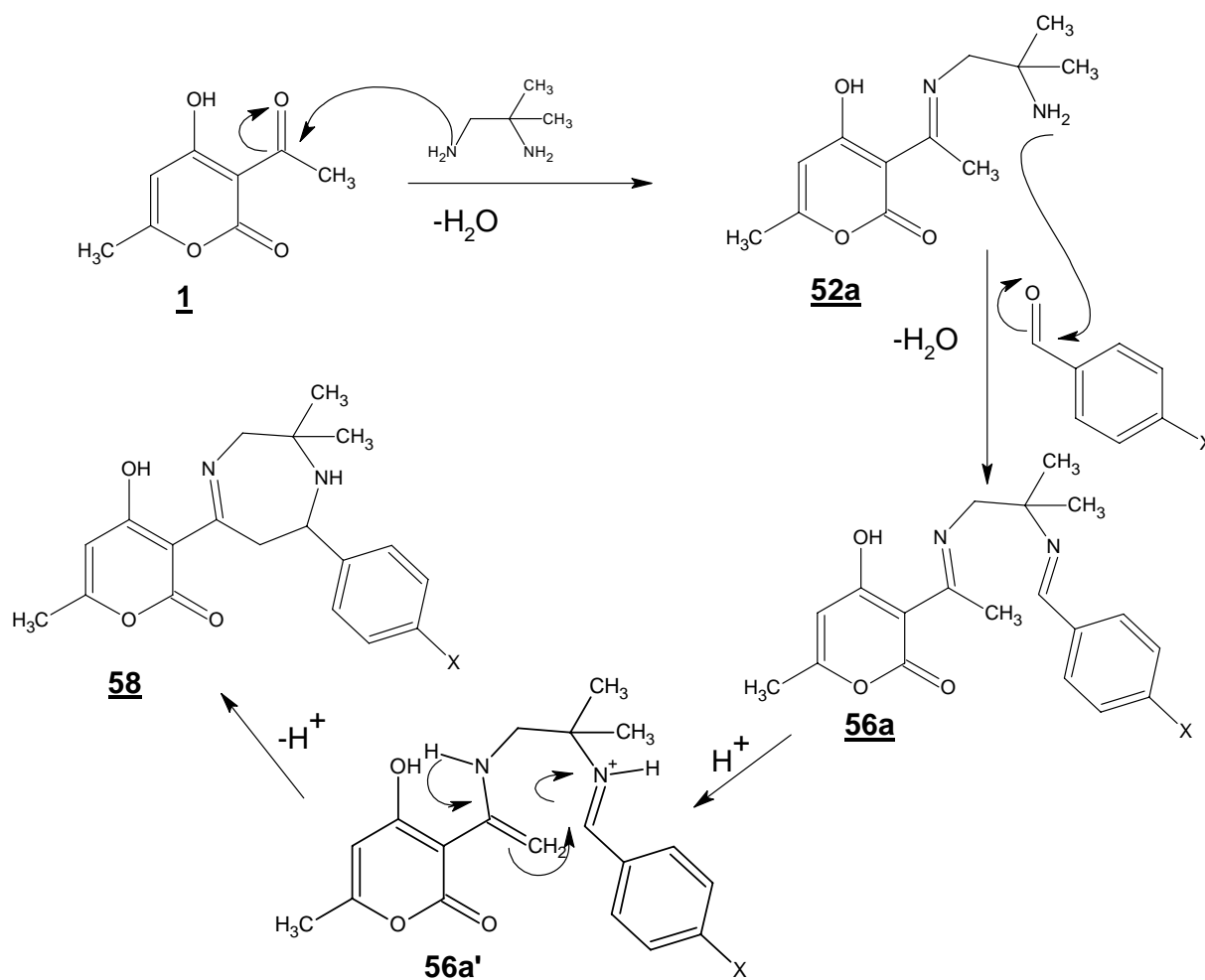
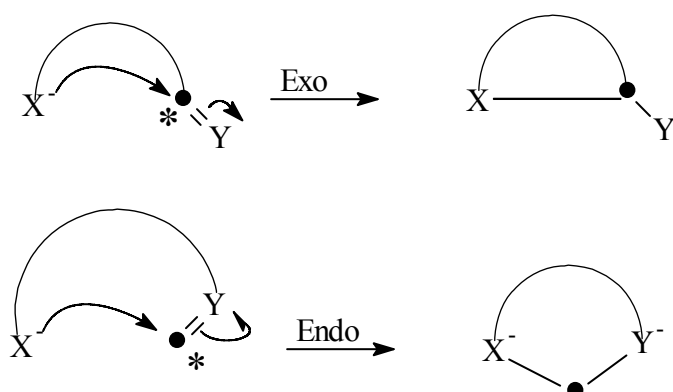


Schéma III₁₄

Toutes nos tentatives d'obtention des diazépines à partir du composé **57**, dans les mêmes conditions opératoires que le composé **56**, sont restées infructueuses.

De nombreuses réactions intramoléculaires ont permis d'établir une première corrélation entre la vitesse de la réaction et la taille du cycle en formation [57]. Des réactions typiques mettant en jeu la substitution nucléophile, présentent à quelques exceptions un ordre de facilité de cyclisation $5 > 6 > 3 > 7$ [58].

Par ailleurs, J. E. Baldwin et Coll [59] ont réalisé une recherche de corrélation entre la facilité de cyclisation et des effets stéréoélectroniques de l'état de transition. Les règles empiriques ont permis de classer les cyclisations par rapport à trois facteurs : (a)- la taille du cycle, (b)- l'hybridation du carbone au niveau du site de la réaction et (c)- la relation (endocyclique ou exocyclique) entre la liaison qui réagit et le cycle qui se forme.



A côté de ces facteurs, les auteurs ont fait d'autres considérations, plus individualisées concernant la structure, l'effet de solvant, du catalyseur, et l'influence des ramifications de la chaîne intervenante.

Dans notre cas, deux éléments essentiels peuvent être relevés :

- L'état d'hybridation du carbone au niveau du site de la réaction de cyclisation.
- L'influence de l'encombrement de la chaîne réagissante.

Dans la structure **A** :

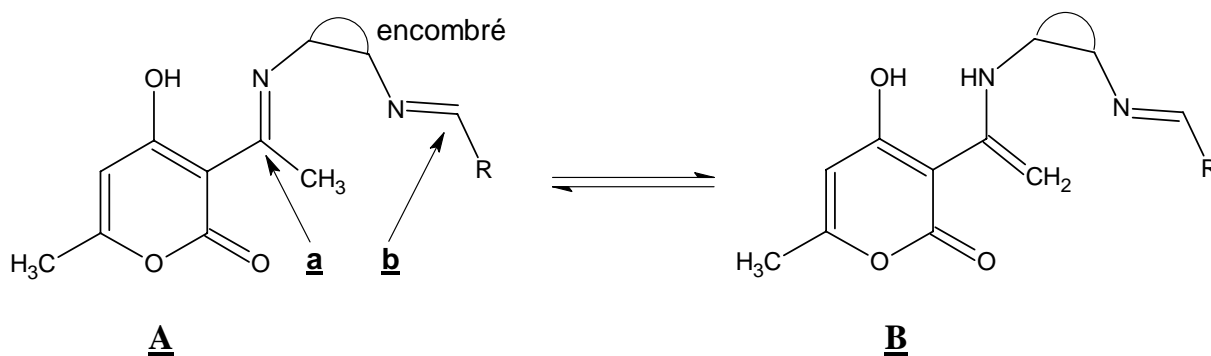


Schéma III₁₅

L'imine **a** forme un système conjugué avec le méthyle (carbone hybridé en sp^3) par ce qu'elle est liée à un cycle pyronique aromatique. La structure tautomère **B**, ainsi obtenue, formerait un groupement méthylène (carbone hybridé en sp^2) nucléophile donc favorable à une cyclisation en milieu acide.

Dans la structure diimine **C** : l'hydrogénation en C₅-C₆ du cycle pyronique ouvre la voie à la formation de deux tautomères **C₁** et **C₂**.

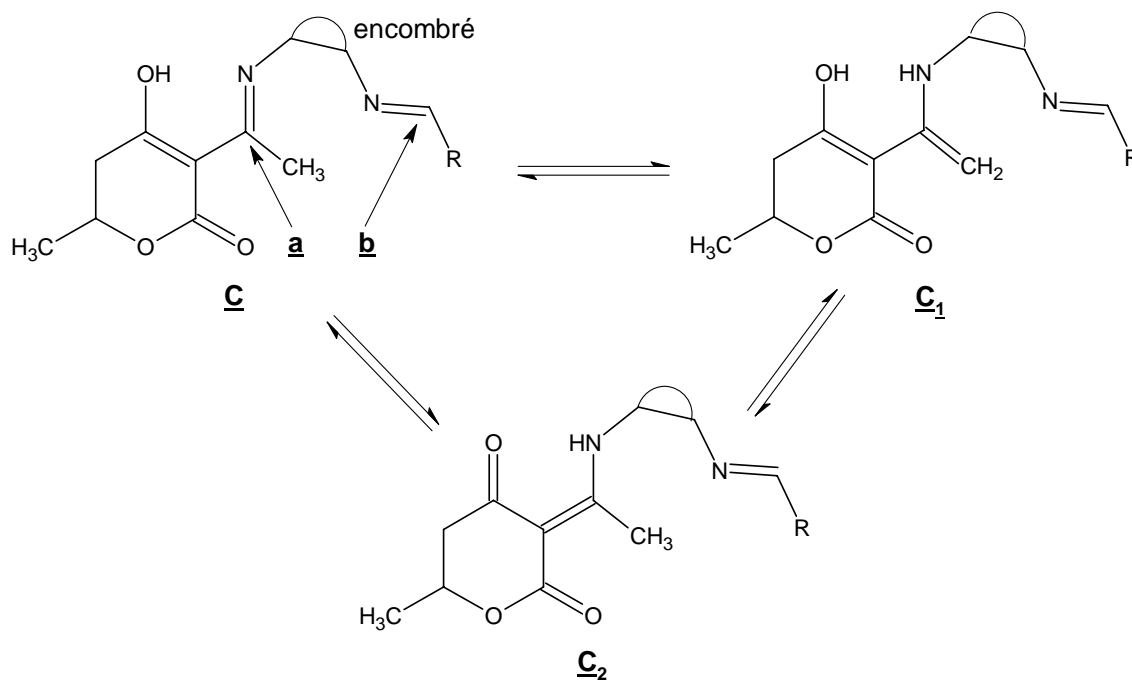
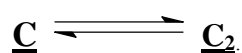


Schéma III₁₆

D'un point de vue stéréoélectronique, le tautomère C₁ est le plus favorable pour, l'obtention du cycle diazépine.

Mais l'impossibilité d'accéder à la structure diazépine à partir de C dans les conditions choisies, pourrait trouver l'explication dans la dominance de l'équilibre tautomère



Dans les équilibres $\underline{\text{C}} \rightleftharpoons \underline{\text{C}}_1$ et $\underline{\text{C}}_1 \rightleftharpoons \underline{\text{C}}_2$, les deux formes, C et C₂, présentent un carbone méthylique peu nucléophile.

Dans ces conditions, nous pouvons dire que l'hydrogénation du DHA en C₅-C₆ diminue la nucléophilie du méthyle de l'acétyle en position 3 du cycle pyronique.

Par ailleurs, l'effet stérique que nous considérons secondaire, au regard des résultats obtenus, est traduit par la remarque suivante :

Le DHA hydrogéné en C₅-C₆, opposé au 2-méthyle-1,2-diamine propane et aux aldéhydes ne forme pas de cycle diazépine, contrairement à son homologue déhydrogéné (DHA).

Il reste à le confirmer par une étude ultérieure.

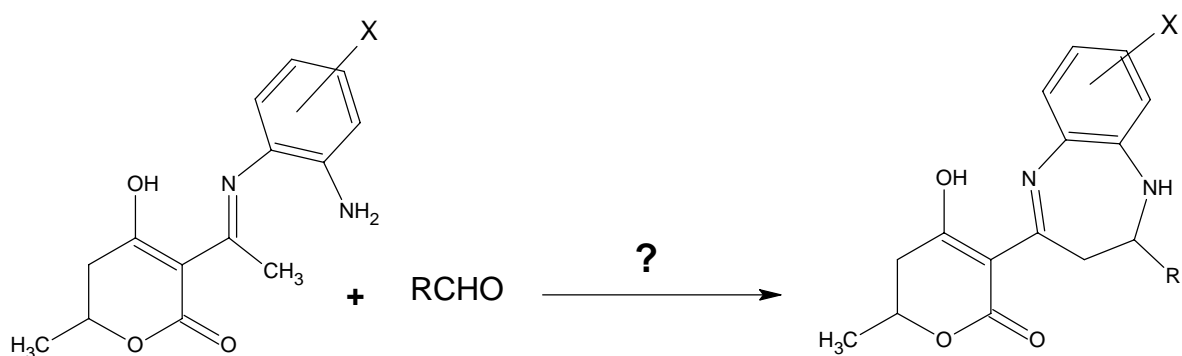


Schéma III₁₇

En conclusion :

Nous avons montré que :

1°/ - Nous avons montré que le groupe CH₃ de l'acétyle en position 3 du dérivé **3** est rendu peu nucléophile contrairement au CH₃ de son homologue déhydrogéné.

2°/ - L'utilisation de la fonction amine résiduelle des dérivés **56** nous a permis d'accéder à un motif dihydrodiazépine **58**.

3°/ - L'encombrement stérique joue un rôle important dans l'obtention des 1,4-diazépines.

Ce travail sera affiné dans le but de soumettre les nouveaux produits obtenus à des tests pharmacologiques.

CONCLUSION GENERALE :

Le travail que nous avons entrepris a permis de dégager les points essentiels suivants :

Une bibliographie intensive sur le comportement chimique du DHA et ses dérivés nous a permis de mieux cerner les conditions opératoires liées à notre objectif.

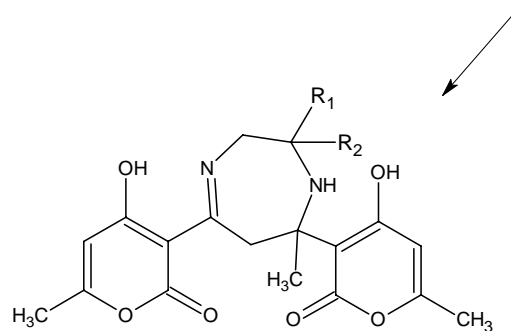
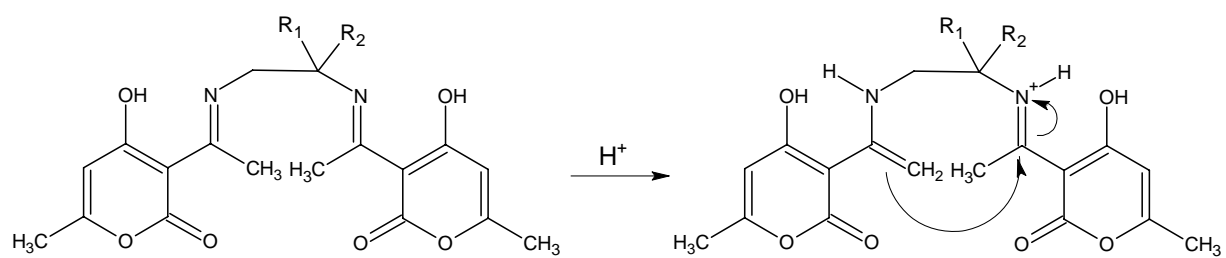
L'hydrogénation catalytique du DHA sur le palladium conduit à l'homologue hydrogéné en C₅-C₆. Les conditions de reproductibilité de cette réaction ont été étudiées et précisées.

Une étude de la réaction d'hydrogénation contrôlée de l'acide déhydroacétique et de son homologue hydrogéné en C₅-C₆ vis à vis des 1,2-diamines aliphatiques a été effectuée en faisant varier différents facteurs, ainsi la formation du monomère a été privilégiée en opérant avec des quantités stœchiométriques.

Nous avons constaté que l'accès aux 1,4-diazépines est contrôlé par la structure de l'amine réagissante. C'est ainsi que l'effet de l'encombrement stérique des 1,2-diamines aliphatiques a été mis en évidence sur la cyclisation des intermédiaires **56** et **57**.

En perspective :

- Les 1,4-diazépines synthétisées dans ce travail peuvent donner lieu à d'autres réactions puisqu'elles se caractérisent par des sites électrophiles, très réactifs vis-à-vis des amines secondaires (réaction du DHA avec les amines secondaires).
- Nous projetons d'exploiter dans un futur proche ces résultats, particulièrement la formation des dimères, dans la synthèse de nouvelles structures 1,4-diazépines comme suit :



$R_1 = R_2 = H$

$R_1 = H, R_2 = CH_3$

Partie expérimentale

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

* **Point de fusion :**

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

* **R.M.N ¹H et R.M.N ¹³C :**

Les spectres de R.M.N du proton ¹H et du carbone ¹³C ont été réalisés en grande partie à la Faculté de chimie de l'USTHB sur un appareil Varian 300 MHz, et enregistrés dans le DMSO-d₆ et le CDCl₃.

Quelques spectres de R.M.N du proton ¹H et du carbone ¹³C ont été enregistrés à 200 MHz et 250 MHz dans le solvant DMSO-d₆ et le CDCl₃ sur un appareil Bruker de l'Université Paul Sabatier de Toulouse (France).

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

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

* **Spectrométrie de masse :**

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

1°)- Composé 6 : 3-acétyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone.

Dans un autoclave en acier inoxydable nous introduisons 16,8g (0,1mole) de DHA, 1g de catalyseur (charbon palladié à 10%) et 20 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est soumis à une pression d'hydrogène de 5 bars et laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Par filtration à chaud du catalyseur et évaporation du solvant, on recueille une huile qui précipite à la température ambiante. Rendement= 80%; F (°C) = 80.

2°)- Composé 52a : 4-hydroxy-3-[(1E)-N-(2-{{[(1E)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène]amino}éthyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans 20 ml d'éthanol on ajoute 3.36 g (0,02 mol.) du DHA et 0,6g (0,01mol.) de l'éthylène diamine. Le mélange est agité à température ambiante. Après quelques minutes, le précipité obtenu est filtré, puis séché.

Rendement = 78 %; F (°C) = 250.

3°)- Composé 52b : 4-hydroxy-3-[(1E)-N-(2-{{[(1E)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène]amino}-1-méthylethyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 52a, nous obtenons le composé 52b, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement= 70 %; F (°C) = 227.

4°)- Composé 53a : 3-[(1E)-N-(2-aminoéthyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

On additionne, goutte à goutte sur un intervalle de 30 minutes, un équivalent de l'acide déhydroacétique dans une solution méthanolique d'un équivalent de 1,2-diamine aliphatique. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures, la fin de la réaction est signalée par C.C.M L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther. .

La fin de la réaction est signifiée après un suivi chromatographique sur couche mince.

Rendement = 91% ; PF (°C) =97.

5°)- Composé 53b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que 53a, nous obtenons le composé 53b, en utilisant le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 75% ; PF (°C) = 131.

6°)- Composé 53c : 3-[(1*E*)-*N*-(2-amino-2-methylpropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que 53a, nous obtenons le composé 53b par remplacement de l'éthylène diamine par le 2-méthyle-1,2-diaminopropane.

Rendement = 90% ; PF = 195.

7°)- Composé 54a : 4-hydroxy-3-[(1*E*)-*N*-(2- {[(1*E*)-1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)ethylidene]amino} ethyl)ethanimidoyl]-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans 20 ml d'éthanol on ajoute 3.40 g (0,02 mol.) du composé 3 et 0,60 g (0,01mol.) de l'éthylène diamine. Le mélange est porté sous agitation magnétique. Après quelque minutes, le précipité ainsi obtenu est filtré, puis séché.

Rendement= 85%; F (°C) = 164.

8°)- Composé 54b: 4-hydroxy-3-[(1*E*)-*N*-(2- {[(1*E*)-1-(4-hydroxy-6-methyl-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)ethylidene]amino}-1-méthylethyl)ethanimidoyl]-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 54a, nous obtenons le composé 54b, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 85; F (°C) = 125.

9°)- Composé 55a : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminoethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Le composé **3** et l'éthylène diamine sont placés dans l'éthanol en quantité équimolaire. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures, la fin de la réaction est signalée par c.c.m. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement=60% ; PF = 80 %

10°)- Composé 55b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que **55a**, nous obtenons le composé huileux **55b**, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 58 %.

11°)- Composé 56a : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1*E*)-*N*-(2-{{(1*E*)-phénylméthylène] amino}propyl)ethanimidoyl]-2*H*-pyran-2-one.

2.24g (0.01 mole) de **53b** et 1.59g (0.015 mole) de benzaldéhyde dissous dans 20 ml d'éthanol, Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 15 minutes. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement = 66 % ; PF (°C) = 200.

12°)- Composé 56b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{{(1*E*)-(4-chlorophényl)méthylène] amino}propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé **56a**, nous obtenons le composé **56b**, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldéhyde.

Rendement = 70 % ; PF (°C) = 161.

13°)- Composé 56c : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{{(1*E*)-(4-bromophényl)méthylène] amino}propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé **56a**, nous obtenons le composé **56c**, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-bromobenzaldéhyde.

Rendement = 68 % ; PF (°C) = 150.

14°)- Composé 56d : 4-hydroxy-6-methyl-3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-nitrophenyl)methylene]amino}propyl)ethanimidoyl]-2*H*-pyran-2-one

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 56a, nous obtenons le composé 56c, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-nitrobenzaldehyde.

Rendement = 75 % ; PF (°C) = 123.

15°)- Composé 57a : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-chlorophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one

Dans un ballon de 50ml ,on mélange 2,12g (0.01mole) de composé 55a et 2.10g (0.01mole) de 4-chlorobenzaldehyde dans 25ml d'éthanol .Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 15 minutes. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité blanc obtenu.

Rendement = 80 % ; PF (°C) = 131.

16°)- Composé 57b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-bromophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, nous obtenons le composé 17b avec un excès de 4-bromobenzaldehyde (1.5 équivalents) et après un temps de précipitation de 10 minutes.

Rendement = 77 % ; PF (°C) = 150.

17°)- Composé 57c : 4-hydroxy-6-methyl-3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-nitrophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, nous obtenons le composé 17b avec un excès de 4-nitrobenzaldehyde (1.5 équivalents) et après un temps de précipitation de 5 minutes.

Rendement = 87 % ; PF (°C) = 154.

18°)- Composé 58a : 3-(2,2-diméthyl-7-phényl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

2.58g (0.01mole) du dérivé 53c sont placés dans 30ml de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. On introduit 1.59g (0.015mole) de benzaldéhyde. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux sous agitation magnétique. Nous observons la formation d'un précipité jaune en suspension après 14heurs de réaction. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement = 60 % ; PF (°C) = 186

19°)- Composé 58b : 3-[2,2-diméthyl-7-(4-méthylphényl)-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58b, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-méthylbenzaldehyde.

Rendement = 55 % ; PF (°C) = 220

20°)- Composé 58c : 3-[7-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58c, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldehyde.

Rendement = 65 % ; PF (°C) = 223.

21°)- Composé 58d : 3-[7-(4-bromophényl)-2,2-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58d, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-bromobenzaldehyde.

Rendement = 69 % ; PF (°C) = 245.

Partie expérimentale

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

* **Point de fusion :**

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

* **R.M.N ¹H et R.M.N ¹³C :**

Les spectres de R.M.N du proton ¹H et du carbone ¹³C ont été réalisés en grande partie à la Faculté de chimie de l'USTHB sur un appareil Varian 300 MHz, et enregistrés dans le DMSO-d₆ et le CDCl₃.

Quelques spectres de R.M.N du proton ¹H et du carbone ¹³C ont été enregistrés à 200 MHz et 250 MHz dans le solvant DMSO-d₆ et le CDCl₃ sur un appareil Bruker de l'Université Paul Sabatier de Toulouse (France).

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

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

* **Spectrométrie de masse :**

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

1°)- Composé 6 : 3-acétyl-5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone.

Dans un autoclave en acier inoxydable nous introduisons 16,8g (0,1mole) de DHA, 1g de catalyseur (charbon palladié à 10%) et 20 ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est soumis à une pression d'hydrogène de 5 bars et laissé sous agitation à température ambiante pendant 24 heures. Par filtration à chaud du catalyseur et évaporation du solvant, on recueille une huile qui précipite à la température ambiante. Rendement= 80%; F (°C) = 80.

2°)- Composé 52a : 4-hydroxy-3-[(1E)-N-(2-{{[(1E)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène]amino}éthyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans 20 ml d'éthanol on ajoute 3.36 g (0,02 mol.) du DHA et 0,6g (0,01mol.) de l'éthylène diamine. Le mélange est agité à température ambiante. Après quelques minutes, le précipité obtenu est filtré, puis séché.

Rendement = 78 %; F (°C) = 250.

3°)- Composé 52b : 4-hydroxy-3-[(1E)-N-(2-{{[(1E)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-2H-pyran-3-yl)éthylidène]amino}-1-méthylethyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 52a, nous obtenons le composé 52b, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement= 70 %; F (°C) = 227.

4°)- Composé 53a : 3-[(1E)-N-(2-aminoéthyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

On additionne, goutte à goutte sur un intervalle de 30 minutes, un équivalent de l'acide déhydroacétique dans une solution méthanolique d'un équivalent de 1,2-diamine aliphatique. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures, la fin de la réaction est signalée par C.C.M L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther. .

La fin de la réaction est signifiée après un suivi chromatographique sur couche mince.

Rendement = 91% ; PF (°C) =97.

5°)- Composé 53b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que 53a, nous obtenons le composé 53b, en utilisant le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 75% ; PF (°C) = 131.

6°)- Composé 53c : 3-[(1*E*)-*N*-(2-amino-2-méthylpropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que 53a, nous obtenons le composé 53b par remplacement de l'éthylène diamine par le 2-méthyle-1,2-diaminopropane.

Rendement = 90% ; PF = 195.

7°)- Composé 54a : 4-hydroxy-3-[(1*E*)-*N*-(2-{{(1*E*)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)éthylidène]amino}éthyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans 20 ml d'éthanol on ajoute 3.40 g (0,02 mol.) du composé 3 et 0,60 g (0,01mol.) de l'éthylène diamine. Le mélange est porté sous agitation magnétique. Après quelque minutes, le précipité ainsi obtenu est filtré, puis séché.

Rendement= 85%; F (°C) = 164.

8°)- Composé 54b : 4-hydroxy-3-[(1*E*)-*N*-(2-{{(1*E*)-1-(4-hydroxy-6-méthyl-2-oxo-5,6-dihydro-2*H*-pyran-3-yl)éthylidène]amino}-1-méthylethyl)ethanimidoyl]-6-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé 54a, nous obtenons le composé 54b, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 85; F (°C) = 125.

9°)- Composé 55a : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminoéthyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Le composé 3 et l'éthylène diamine sont placés dans l'éthanol en quantité équimolaire. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante

pendant 3 heures, la fin de la réaction est signalée par c.c.m. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement=60% ; PF = 80 %

10°)- Composé 55b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Le même protocole expérimental que 55a, nous obtenons le composé huileux 55b, en remplaçant l'éthylène diamine par le 1,2-diaminopropane.

Rendement = 58 %.

11°)- Composé 56a : 4-hydroxy-6-méthyl-3-[(1*E*)-*N*-(2- {[(1*E*)-phénylméthylène] amino } propyl)ethanimidoyl]-2*H*-pyran-2-one.

2.24g (0.01 mole) de 53b et 1.59g (0.015 mole) de benzaldéhyde dissous dans 20 ml d'éthanol, Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 15 minutes. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement = 66 % ; PF (°C) = 200.

12°)- Composé 56b : 3-[(1*E*)-*N*-(2- {[(1*E*)-(4-chlorophényl)méthylène] amino } propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 56a, nous obtenons le composé 56b, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldéhyde.

Rendement = 70 % ; PF (°C) = 161.

13°)- Composé 56c : 3-[(1*E*)-*N*-(2- {[(1*E*)-(4-bromophényl)méthylène] amino } propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 56a, nous obtenons le composé 56c, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-bromobenzaldéhyde.

Rendement = 68 % ; PF (°C) = 150.

14°)- Composé 56d : 4-hydroxy-6-methyl-3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-nitrophenyl)methylene]amino}propyl)ethanimidoyl]-2*H*-pyran-2-one

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 56a, nous obtenons le composé 56c, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-nitrobenzaldehyde.

Rendement = 75 % ; PF (°C) = 123.

15°)- Composé 57a : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-chlorophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one

Dans un ballon de 50ml ,on mélange 2,12g (0.01mole) de composé 55a et 2.10g (0.01mole) de 4-chlorobenzaldehyde dans 25ml d'éthanol .Le mélange réactionnel est porté à reflux sous agitation magnétique pendant 15 minutes. On laisse refroidir avant de filtrer le précipité blanc obtenu.

Rendement = 80 % ; PF (°C) = 131.

16°)- Composé 57b : 3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-bromophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, nous obtenons le composé 17b avec un excès de 4-bromobenzaldehyde (1.5 équivalents) et après un temps de précipitation de 10 minutes.

Rendement = 77 % ; PF (°C) = 150.

17°)- Composé 57c : 4-hydroxy-6-methyl-3-[(1*E*)-*N*-(2-{[(1*E*)-(4-nitrophenyl)methylene]amino}ethyl)ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2*H*-pyran-2-one

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, nous obtenons le composé 17b avec un excès de 4-nitrobenzaldehyde (1.5 équivalents) et après un temps de précipitation de 5 minutes.

Rendement = 87 % ; PF (°C) = 154.

18°)- Composé 58a : 3-(2,2-diméthyl-7-phényl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

2.58g (0.01mole) du dérivé 53c sont placés dans 30ml de méthanol en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique. On introduit 1.59g (0.015mole) de benzaldéhyde. Le mélange réactionnel est ensuite porté à reflux sous agitation magnétique. Nous observons la formation d'un précipité jaune en suspension après 14heurs de réaction. L'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

Rendement = 60 % ; PF (°C) = 186

19°)- Composé 58b : 3-[2,2-diméthyl-7-(4-méthylphényl)-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58b, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-méthylbenzaldehyde.

Rendement = 55 % ; PF (°C) = 220

20°)- Composé 58c : 3-[7-(4-chlorophényl)-2,2-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58c, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-chlorobenzaldehyde.

Rendement = 65 % ; PF (°C) = 223.

21°)- Composé 58d : 3-[7-(4-bromophényl)-2,2-diméthyl-2,3,6,7-tétrahydro-1*H*-1,4-diazépin-5-yl]-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one.

Dans les mêmes conditions opératoires que pour le dérivé 58a, nous obtenons le composé 58d, en remplaçant le benzaldéhyde par le 4-bromobenzaldehyde.

Rendement = 69 % ; PF (°C) = 245.

Références

- [1] a) - R. Littell ; D.S. Allen, Jr. *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 722.
- b) - C.Y. Fiakpui ; V.K. Arora and E.E. Knaus, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 699.
- c) - C.Y. Fiakpui ; O.A. Phillips ; K.S.K. Murthy and E.E. Knaus., *J. Heterocycl. Chem.*, **1999**, 36, 377.
- d) - K.G. Grozinger ; D.P. Byrne ; L.J. Nummy ; M.D. Ridges ; A. Salvagno, *J. Heterocycl. Chem.*, **2000**, 37, 22.
- e) - W.G. Eberlein ; W.W. Engel ; G. Trummlitz ; G. Schmidt and R. Hammer, *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 1169.
- f) - T. Watanabe ; A. Kakefuda ; A. Tanaka ; K. Takizawa ; S. Hirano ; H. Shibata , Y. Yamagiwa ; I. Yanagisawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, 46, 53.
- g) - T. Karton ; B.J. Bradbury ; J. Baumgold ; R. Paek ; K. A. Jacobson, *J. Med. Chem.*, **1991**, 24, 2133.
- h) - F. Savelli ; A. Boido and A. Mulé, *Bull. Chim. Farm.*, **1989**, 4, 132.
- i) - W. Nawrocka ; B. Sztuba ; A. Opolski ; J. Wietrzyk ; M. W. Kowalska ; T. Gowiak, *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **2001**, 334, 1.
- [2] - L. Fontanella ; L. Mariani ; G. Tarzia, *US 4.*, **1977**, 22,766.
- [3] - H. Kato ; M. Nishikawa ; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, **1978** , 2, 722,189 ; *Chem. Abstr.*, **1978** , 88, 152675d .
- [4] - A. Kamal ; N. Laxman ; G. Ramesh ; K. Neelima ; A.K. Kondapi , *Chem. Commun.*, **2001**, 437.
- [5] - M. Fodili ; M. Amari ; B. Kolli ; A. Robert ; M. Baudy-Floc'h ; P. Le Grel, *Synthesis.*, **1999**, 5, 811.
- [6] a) - B. N. Kolli, Doctorat ès-sciences, **1982**, USTHB, Alger.
- b) - M. Amari et B. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, **2001**, 11(1), 77.
- [7] a) - Y. Fujimoto ; H. Tsunoda ; J. Uzawa ; T. Tatsuno, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 83.
- b) - Y. Fujimoto ; T. Kihara ; H. Tsunoda ; T. Tatsuno ; K. Matsumoto ; H. Hirokawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1984**, 32, 1583.
- [8] a) - M.S.R. Nair ; S.T. Carey, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 3517.
- b) - M.S.R. Nair, *Phytochemistry*, **1976**, 15, 1090.

- [9] - S.Iguchi, *Chem. Pharm. Bull.* Tokyo.
a) **1957**, 3, 1258.
b) **1959**, 7, 323.
c) **1960**, 8, 1.
d) **1961**, 9, 1016.
e) **1962**, 10, 1070.
f) **1963**, 11, 385.
g) **1963**, 11, 390.
h) **1964**, 12,381.
- [10] - M. Hamdi, Doctorat ès-sciences, **1975**, Université d'Alger.
- [11] a) - M. Amari, Doctorat d'Etat, **2003**, USTHB, Alger.
b) - M.Amari, Thèse de Magister, **1996**, USTHB, Alger.
- [12] - L. Haintiger, *Ber.*, **1882**, 18, 152.
- [13] - M. Conrad ; M. Gutzeit, *Ber.*, **1887**.
- [14] -A. Michelis ; M. Holken, *Ann.*, **1904**, 331, 245.
- [15] - S. Manivannan ; S.K. Tiwari ; S. Dhanuskodi, *Solid State Comm.*, **2004**, 132, 123.
- [16] - J.D. Edwards ; *J. Chem. Soc.*, **1964**, 12, 5200.
- [17] - B. AlSaleh ; N. AlAwadi , H. AlKandari ; M.M. AbdelKhalil ; H. Elnagdi, *J. Chem. Res*, **2000**, 1, 201.
- [18] - J. Stephen ; E. Marcus , *J.org.Chem.*,
a) **1969**, 84,2527.
b) **1891**, 59, 617.
c) **1891**, 77, 973.
- [19] a) - G. Minnuni ; *Gaz.Chim Ital.*, **1899**, 2911, 456.
b) - E. Marcus ; J. K. Chan and J. L. Hughes, *J.Chem. Eng. Data.*, **1967**, 12, 38 .
- [20] a) - R. Stollé, *Ber.*, **1905**, 38 ,3023.
b) - E. Benary, *Ber.*, **1910**, 43, 1070.
- [21] - S. Gelin ; B. Chantegrel, *J.Org.Chem.*, **1983**, 48, 4078.
- [22] - A. Cantos ; P. de March ; M. Moreno-Manas ; A. Pla ; S. Ferrando ; A. Virgili, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1987**, 60, 4425.
- [23] - M. Boutmeure, Doctorat d'Etat, **2001**, USTHB, Alger.

- [24] a) - F. Feist, *Libigs Ann. Chem. Pharm.* 257,253 (1890)
b) - F. Feist, *Ber.*, **1892**, 25, 335.
- [25] a) - D. R. Gupta ; R.S. Gupta, *J. Indian. Chem. Soc.*, **1965**, 42(12), 873.
b) - A. A. Akhrem ; A. M. Moiseenkov ; F.A. Lakhvich ; S.P. Smul'skii ; V.A. Petukhov, *Izv Akad. Nauk. SSSR., Ser. Khim.*, **1972**, 4, 917.
c) - F. Filira ; M. Acampora, *Gazz. Chim. Ital.*, **1977**, 107(9-10), 479.
- [26] - B. Djerrari, E. M. Essassi ; J. Fifani, B. Garrigues, *C. R. Chimie.*, **2002**, 5 177.
- [27] - J.N. Collie, *J. Chem.Soc.*
a) **1891**, 609.
b) **1891**, 59, 617.
c) **1891**, 77, 973.
- [28] a) - AP. Sedgwick ; N. Collie, *J.Chem.Soc.*, **1985**, 65, 399.
b) - CW. Wang ; JP. Easterly, *Tetrahedron.*, **1971**, 27, 2581.
c) - AK Kiang; SF. Tan, WS. Wong, *J.Chem.Soc.*, **1977**, 73, 274.
d) - JA. Van Allan ; GA. Reynolds ; J. Alessi ; S. Chie Chang, *J. Heterocycle. Chem.*, **1971**, 1979.
e) - S. Castillo ; M Ouadahi ; V. Héroult, *Bull, Soc. Chim, Fr.*, **1982**, 257.
f) - M. El Abassi ; EM. Essassi ; J. Fifani, *Tetrahedron lett.*, **1987**, 28(13) ,1389.
g) M. El Abassi ; B. Djerrari ; EM. Essassi , J. Fifani, *Tetrahedron lett.*, **1989**, 30 (50),7069
- [29] - A. Bendaas, M. Hamdi, *J. Soc. Alg. Chim.*, **1995**, 5(1), 1.
- [30] - Gordon ; N. Walker, *J.Amer., Chem. Soc.*, **1956**, 320.
- [31] - H. Stetteret ; C.W. Shethamer, *Ann.Chem.*, **1957**, 58, 605.
- [32] - L. Hammel. Memoire de magistère, **1995**, USTHB ,Alger.
- [33] - W.A. Ayer ; J.D.F. Villar, Can, *J. Chem.*, **1985**, 63, 1161.
- [34] - T. Hiroyasu ; H. Taisuke ; M. Shokyo ; T. Tsuyoshi ; I.Akitami, *J. Org. Chem. En.*, **1994**, 59, 17, 4749.
- [35] - P. Igor ; S. Felix ; A. Fedor, *Tetrahedron, En.*, **1999**, 55, 15, 4783.
- [36] - B. Nedjar-Kolli ; M. Hamdi ; J. Perie, V. Herault, *J. Heterocycl, Chem ; Fr.*, **1981**,18, 543.
- [37] - B. Chantegrel ; S. Gelin , *Synthesis*, En., **1981**, 315.

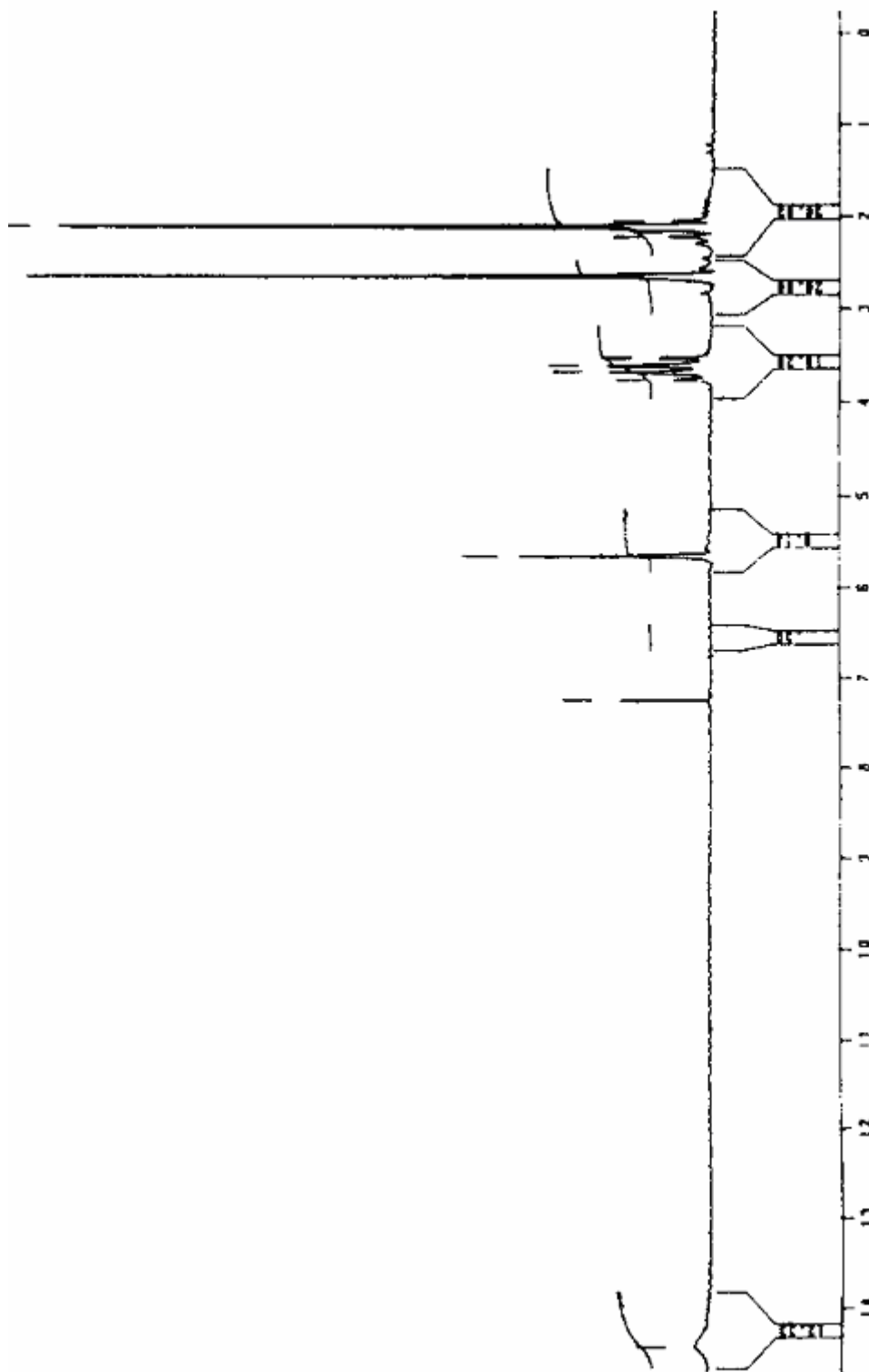
- [38] - A. William ; J. D. Figueroa ; S. M. Barbara, *Can. Chem. En.*, **1988**, 66, 506.
- [39] - a) M. Z. Chalaça ; J. D. F. Villar ; J. A. Ellena ; E. E. Castellano, *Inorg Chim Acta.*, **2002**, 328, 45.
- b) M. Cindric ; V. Vrdoljak ; T. K. Novak ; M. Uric ; A. B. Sjaranovic; B. Kamenar, *J. Mol. Structure.*, **2004**, 701, 111.
- [40] a) - D. R. Gupta ; R.S. Gupta, *J. Ind. Chem. Soc.*, **1965**, 42(12), 873.
- b) - A. A. Akhrem ; A. M. Moiseenkov ; F.A. Lakhvich ; S.P. Smul'skii ; V.A. Petukhov, *Izv Akad. Nauk ., Ser. Khim.*, **1972**, 4, 917.
- c) - F. Filira ; M. Acampora, *Gaz. Chim. Ital.*, **1977**, 107(9-10), 479.
- [41] a) - R. Kaoua ; M.Amari et B.Kolli, EMP ^{lères} Journées de Chimie **2005**.
- b) - B.N. Kolli ; M. Hamdi ; J. Pecher, *Synthetic Comm.*, 20, 1579, **1990**.
- [42] - H. Harada ; T. Morie ; T. Suzuki ; T. Yoshida ; S. Kato, *Tetrahedron.*, **1998**, 54, 10671.
- [43] - A. R. Katritzky ; R. Jain, R. Akhmedova and Y. J. Xu, *Arkivoc.*, **2003**, ix, 4.
- [44] - T. Okawara ; Y. Okamoto ; S. Ehara ; T. Yamasaki ; M. Furukawa, *Heterocycles.*, **1996**, 43, 2487.
- [45] - E. Horiguchi ; K. Shirai ; J. Y. Jaung ; M. Furusyo ; K. Takagi ; M.Matsuoka, *Dyes and Pigments.*, **2001**, 50, 99.
- [46] - S. Marchais ; A. Al Mourabit ; A. Ahond ; C. Poupat ; P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 5519.
- [47] - Q. F. Wang ; B. Hub ; B. H. Luo ; C. M. Hua, *Tetrahedron Letters.*, **1998**, 39, 2377.
- [48] - A. Zask ; J. Kaplan ; X. Du ; G. MacEwan ; V. Sandanayaka ; N. Eudy ; J. Levin ; G. Jin ; J. Xu ; T. Cummons ; D. Barone ; S. A. Kaloustian ; J. Skotnicki, *Bio. Med. Chem Lett.*, **2005**, sous presse.
- [49] - R. J. Cvetovich ; B. Pipik ; F. W. Hartner and E. J. J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5867.
- [50] - S. J. Fouchet ; F. Fabis and S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 5369.
- [51] - F. Clerici ; E. Erba ; D. Pocar, *Tetrahedron.*, **2003**, 59, 1667.
- [52] - B. H. Liszkiewicz ; M.W. Kowalska ; T. Gowiak ; J. Wietrzyk ; A. Opolski,

Polish, J. Chem., **2002**, 76, 1607.

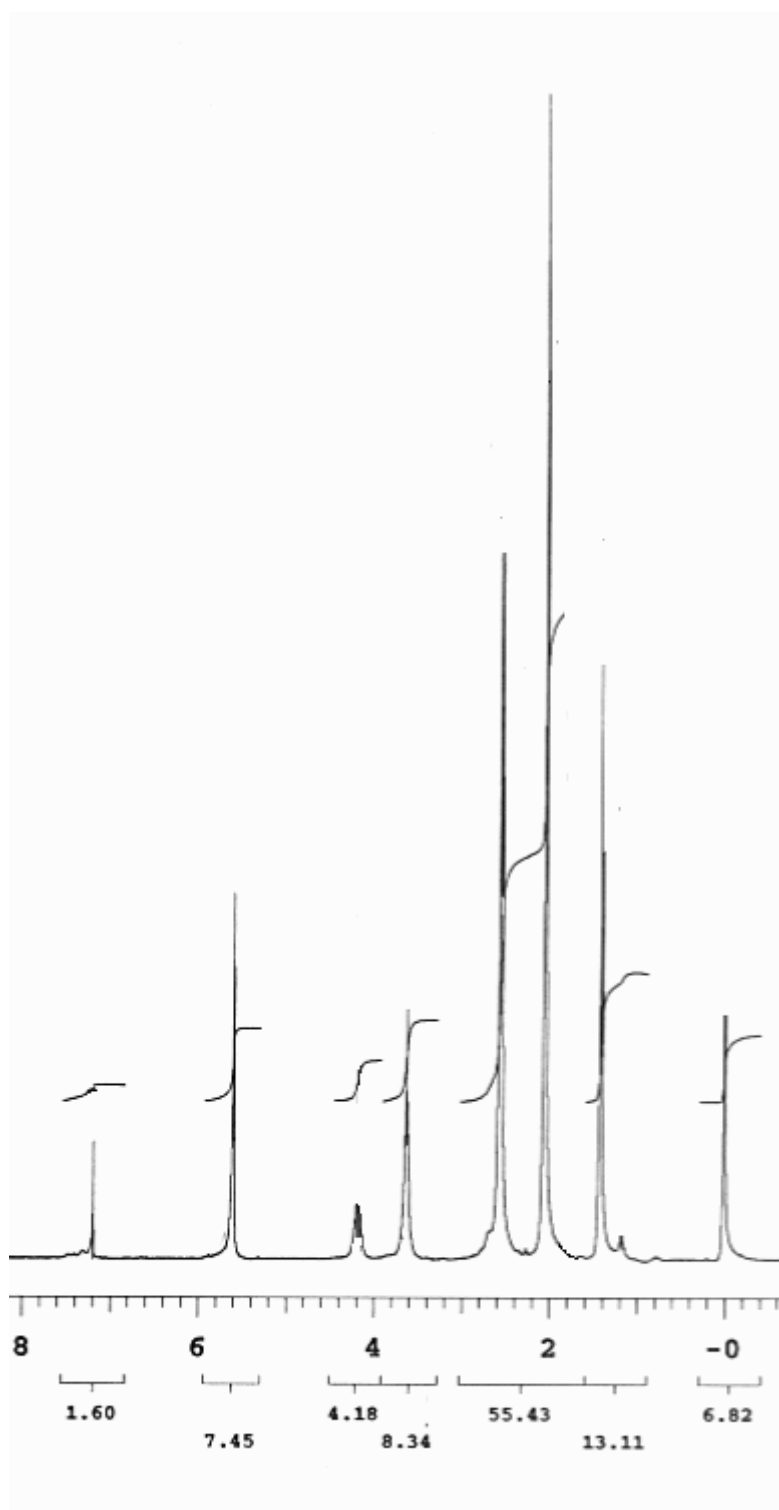
- [53] - V. Rajappan and R. S. Hosmane, *Bio. Med. Chem Lett.*, **1998**, 8, 3649.
- [54] - S. Simon ; S. H. Hoszlafi ; S. Makleit, *J. Heterocycl Chem.*, **1997**, 34, 349.
- [55] - N. Zhang ; H. M. Chen ; R. Sood ; K. Kalicharran ; A. I. Fattom ; R. B. Naso ;
D. L. Barnard ; R. W. Sidwell and R. S. Hosmane, *Bio. Med. Chem Lett.*,
2002, 12, 3391.
- [56] - J. I. Levm ; J. F. DiJoseph ; L. M. Killar ; A. Sung ; T. Walter ; M. A. Sharr ;
C. E. Roth ; J. S. Skotnicki ; J. D. Albright, *Bio. Med. Chem Lett.*, **1998**, 8,
2657.
- [57] - L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, 22, 1.
- [58] - M. A. Casadei ; G. Galli et Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1051.
- [59] - J. E. Baldwin ; R. C. Thomas ; L. I. Kruse, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42,

ANNEXE

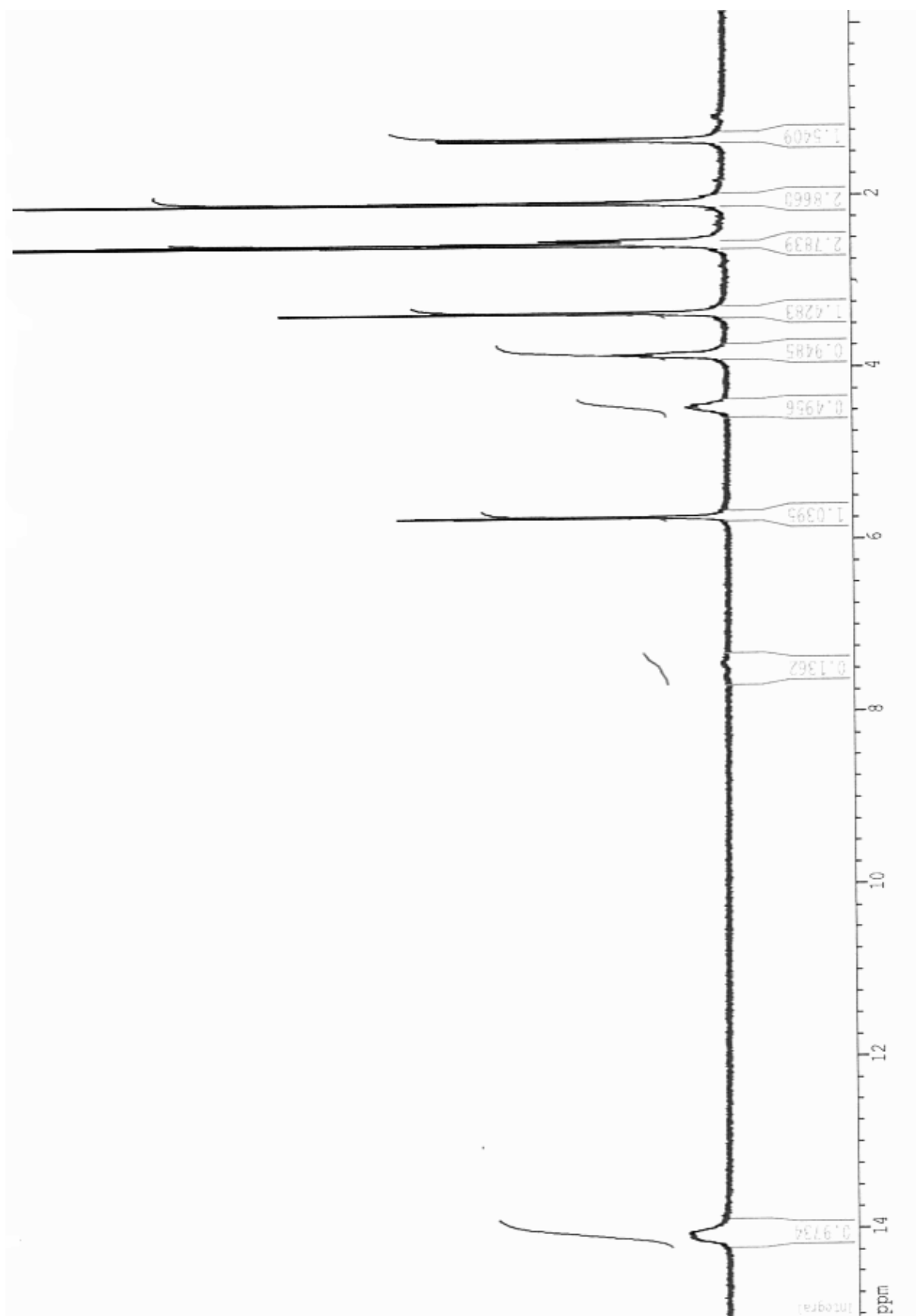
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 200 MHz du composé 52a



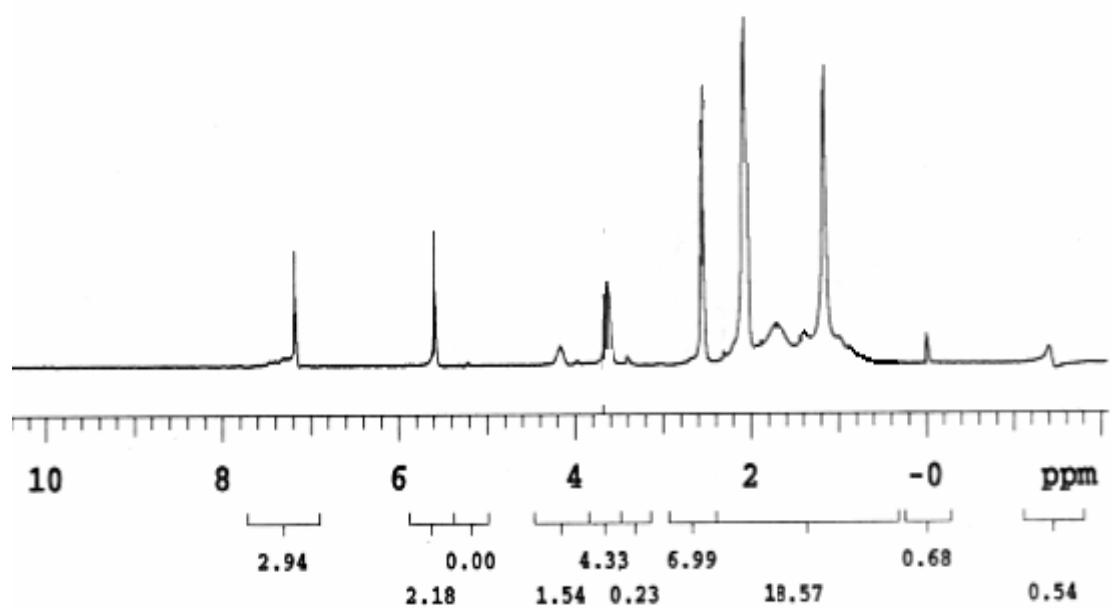
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 52b



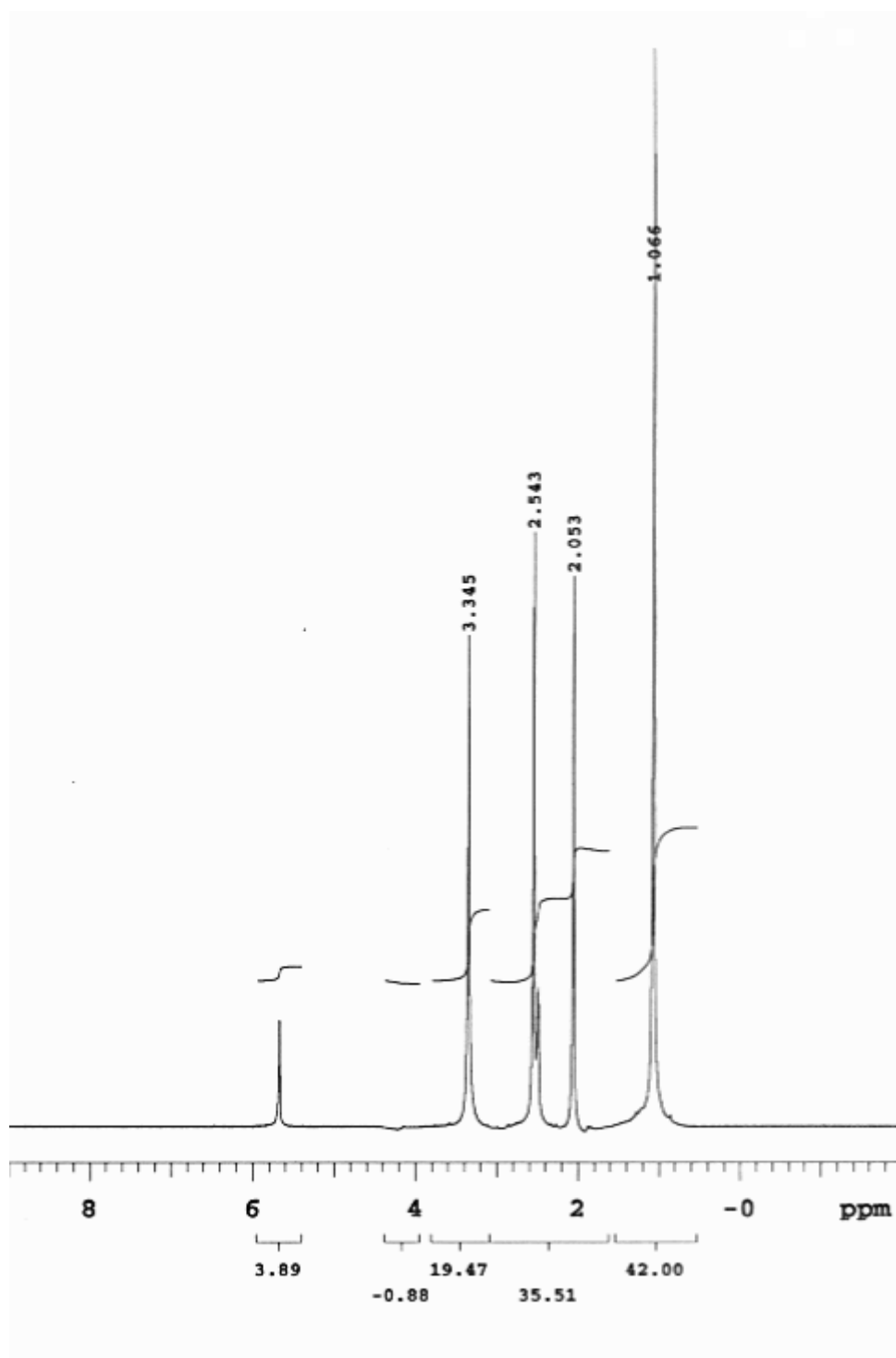
Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO d_6 à 250 MHz du composé 52b



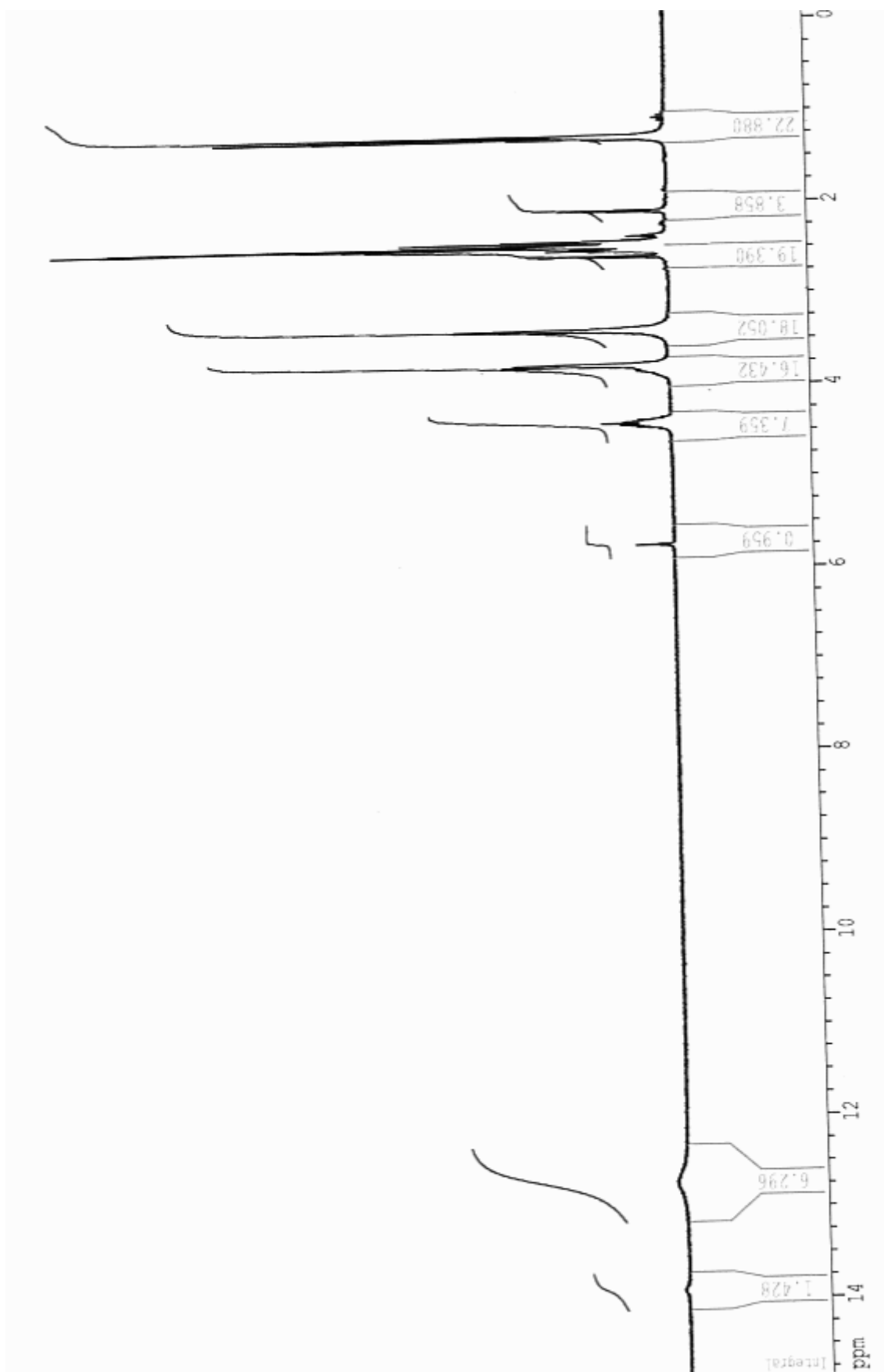
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 53b



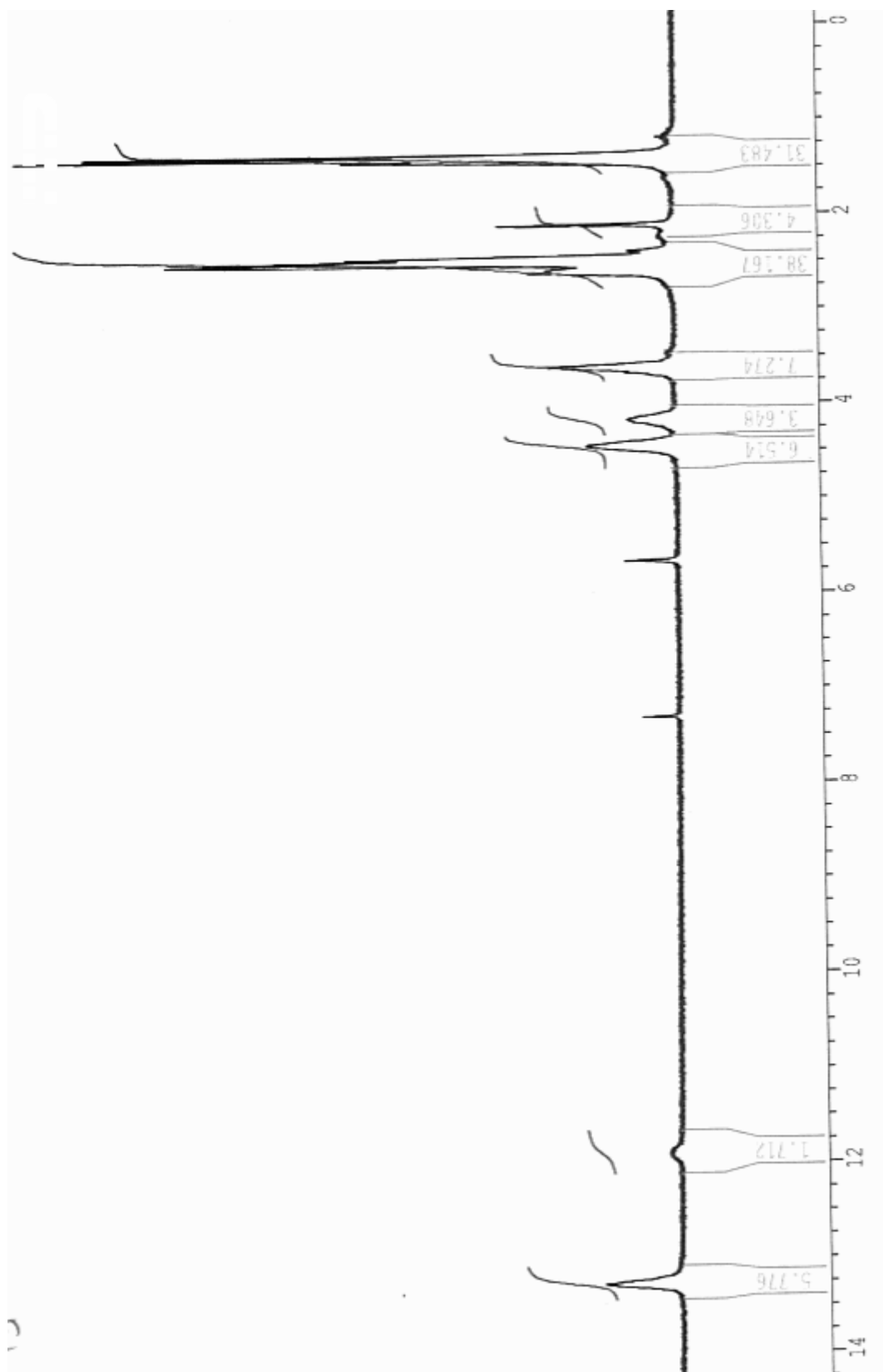
Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 53c



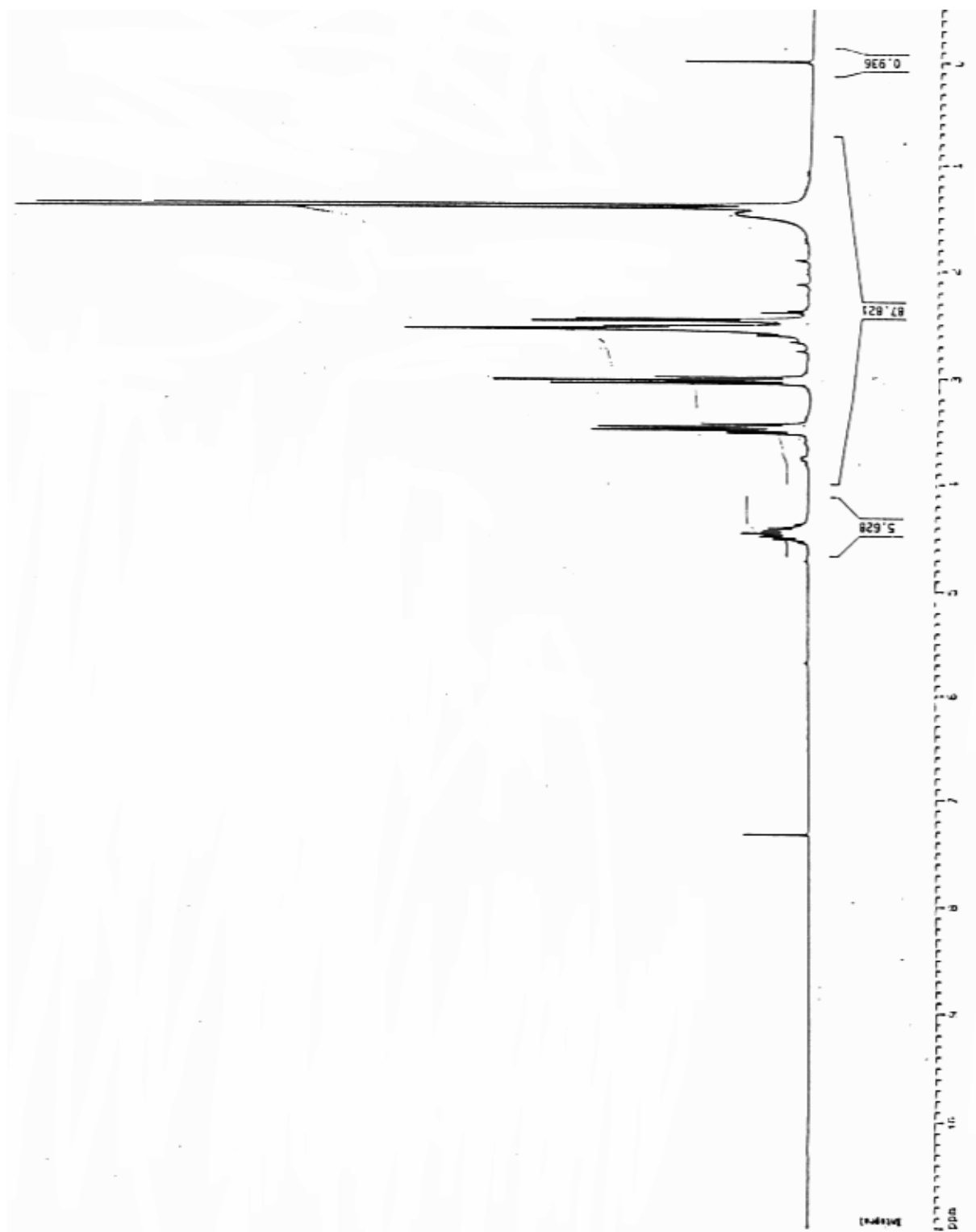
Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO d_6 à 250 MHz du composé 54a



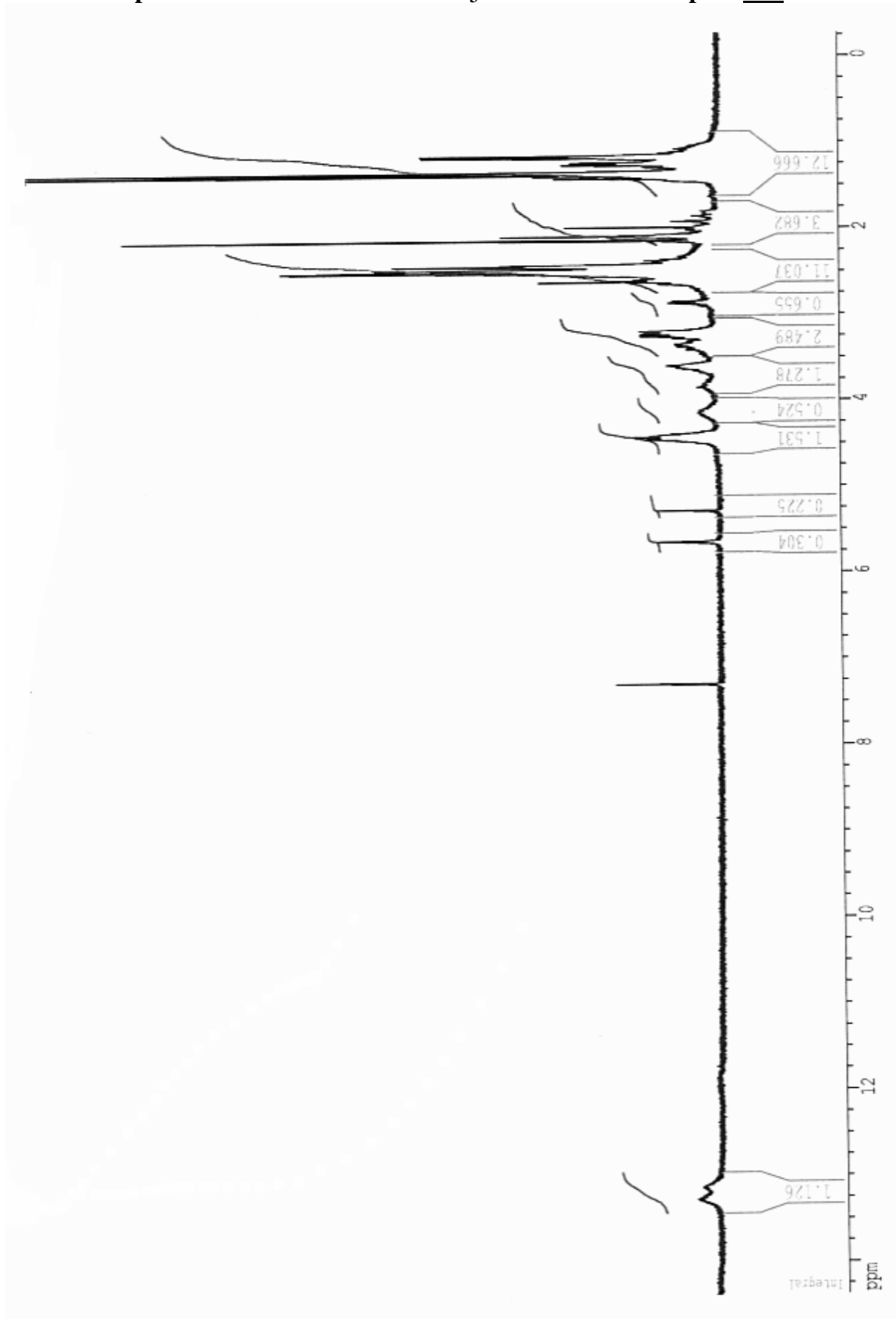
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 250 MHz du composé **54b**



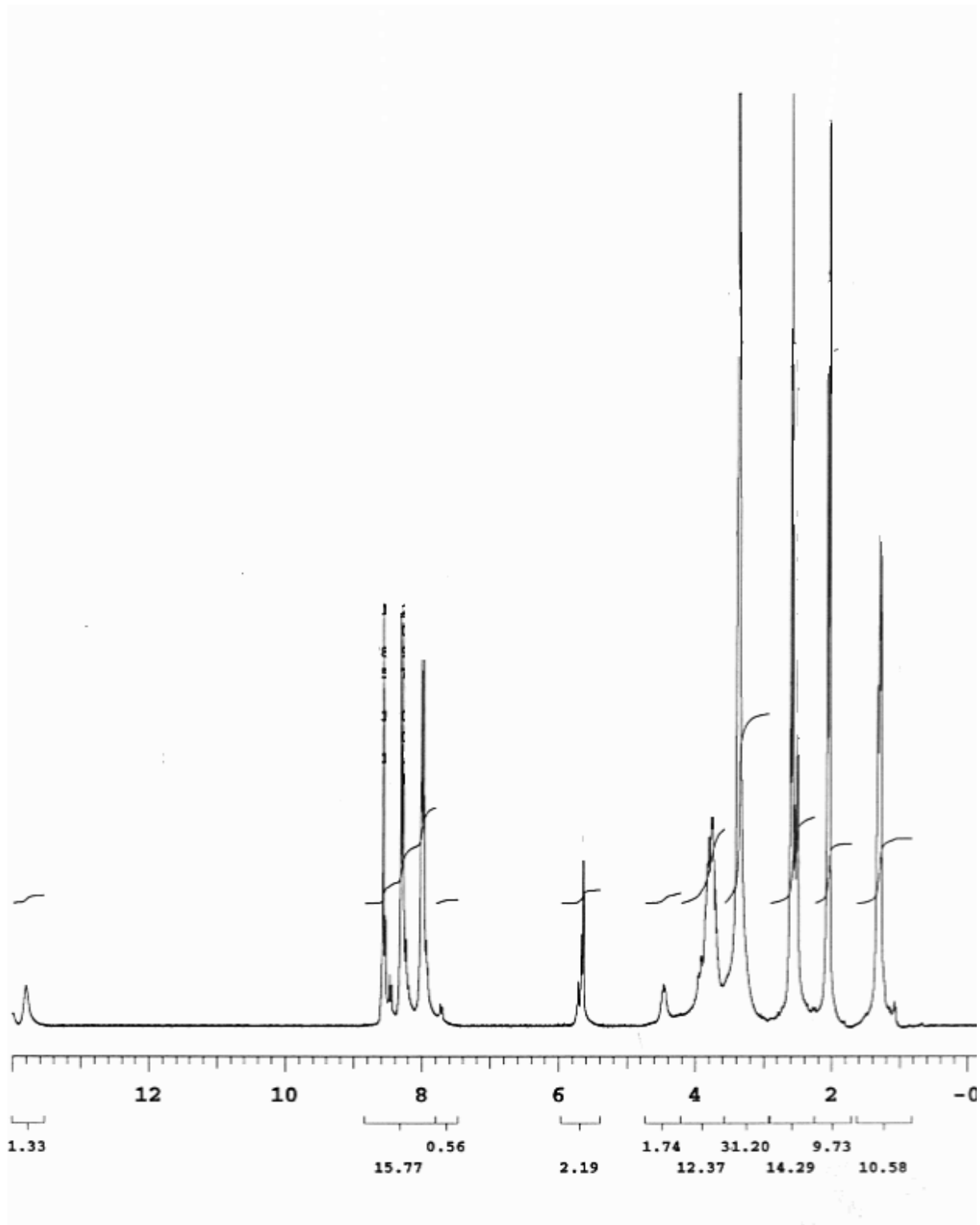
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 200 MHz du composé 55a



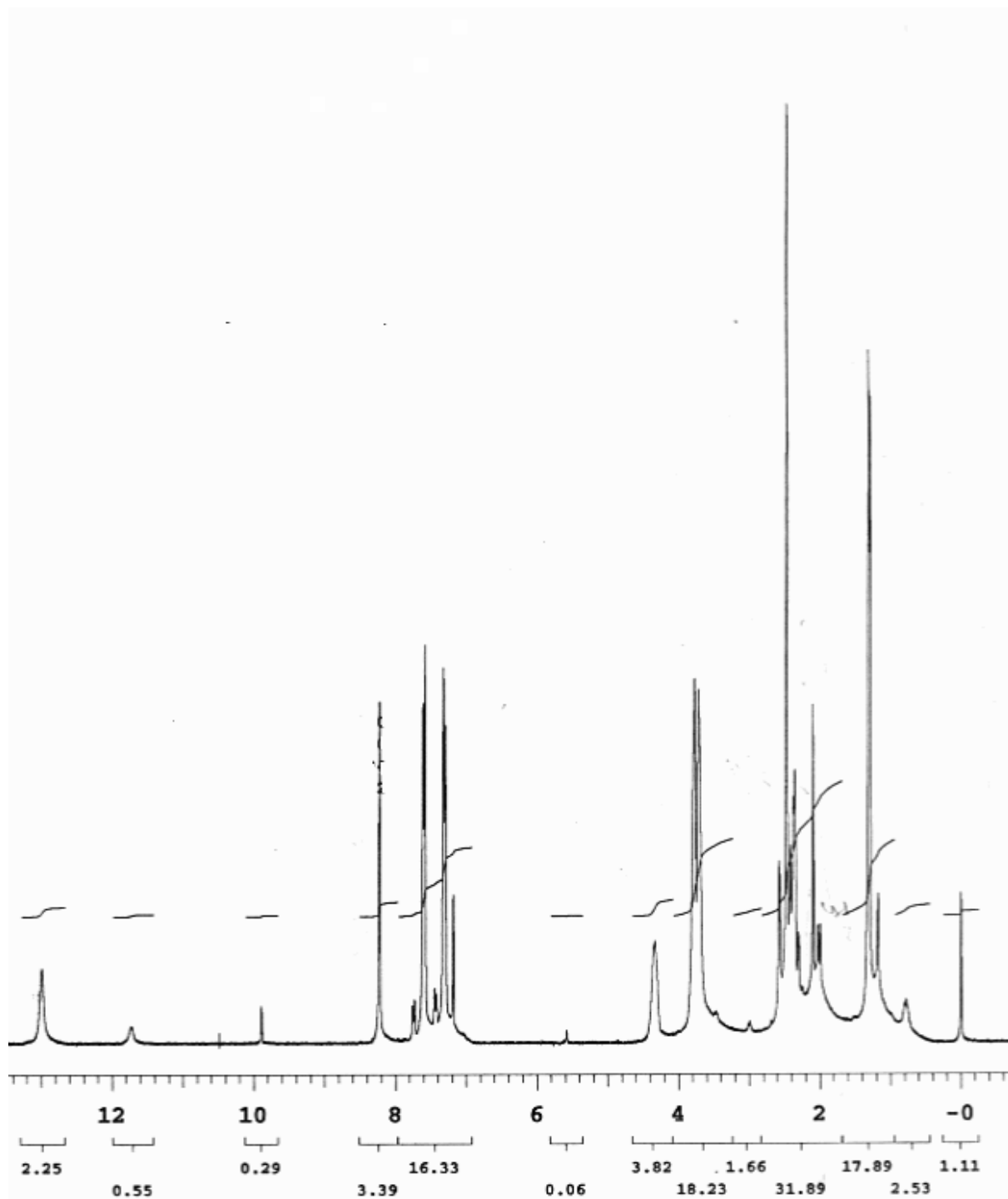
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 250 MHz du composé 55b



Spectre R.M.N ^1H dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 56b



Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 57a



Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 57b

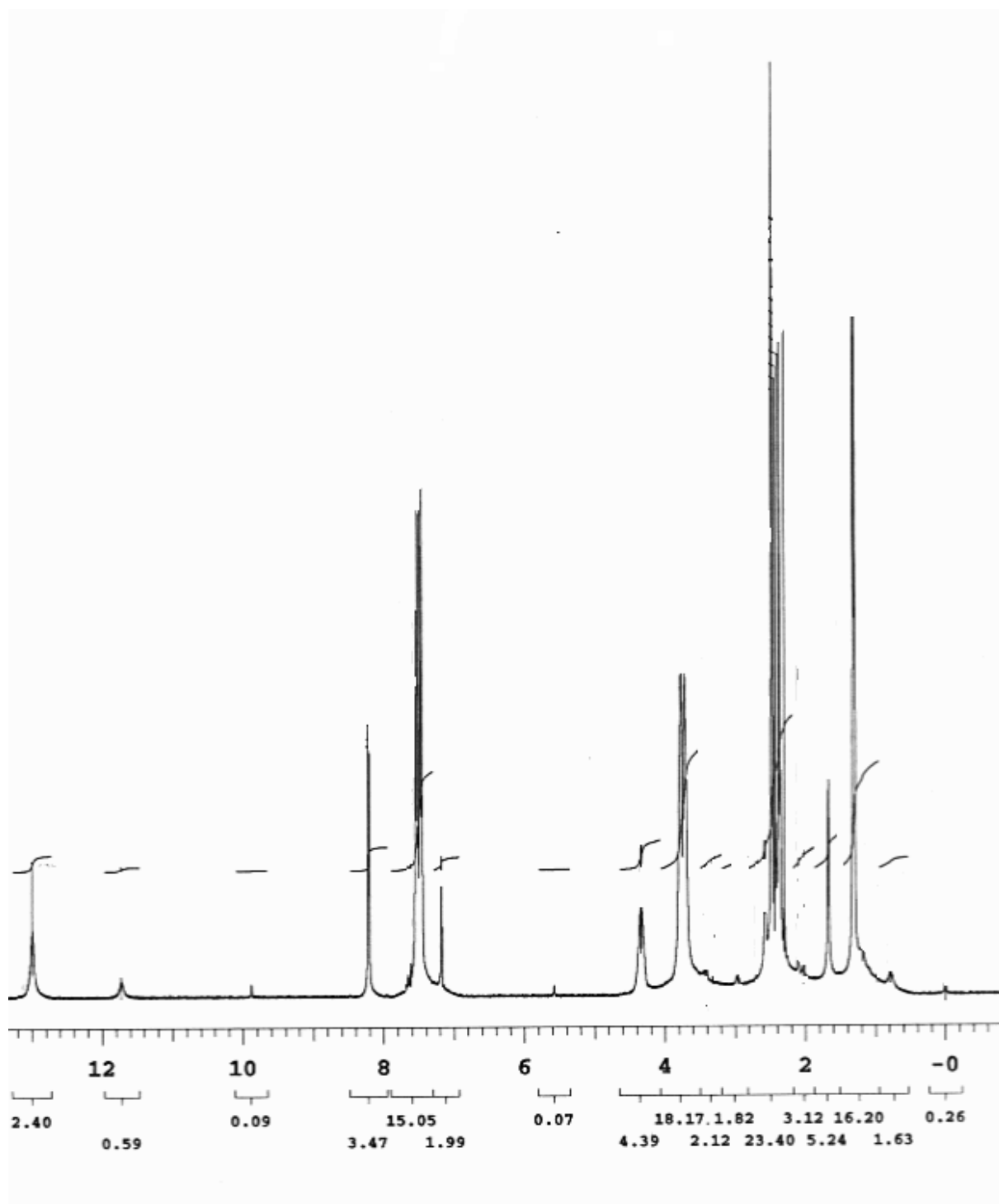


Fig.4 : Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 57c

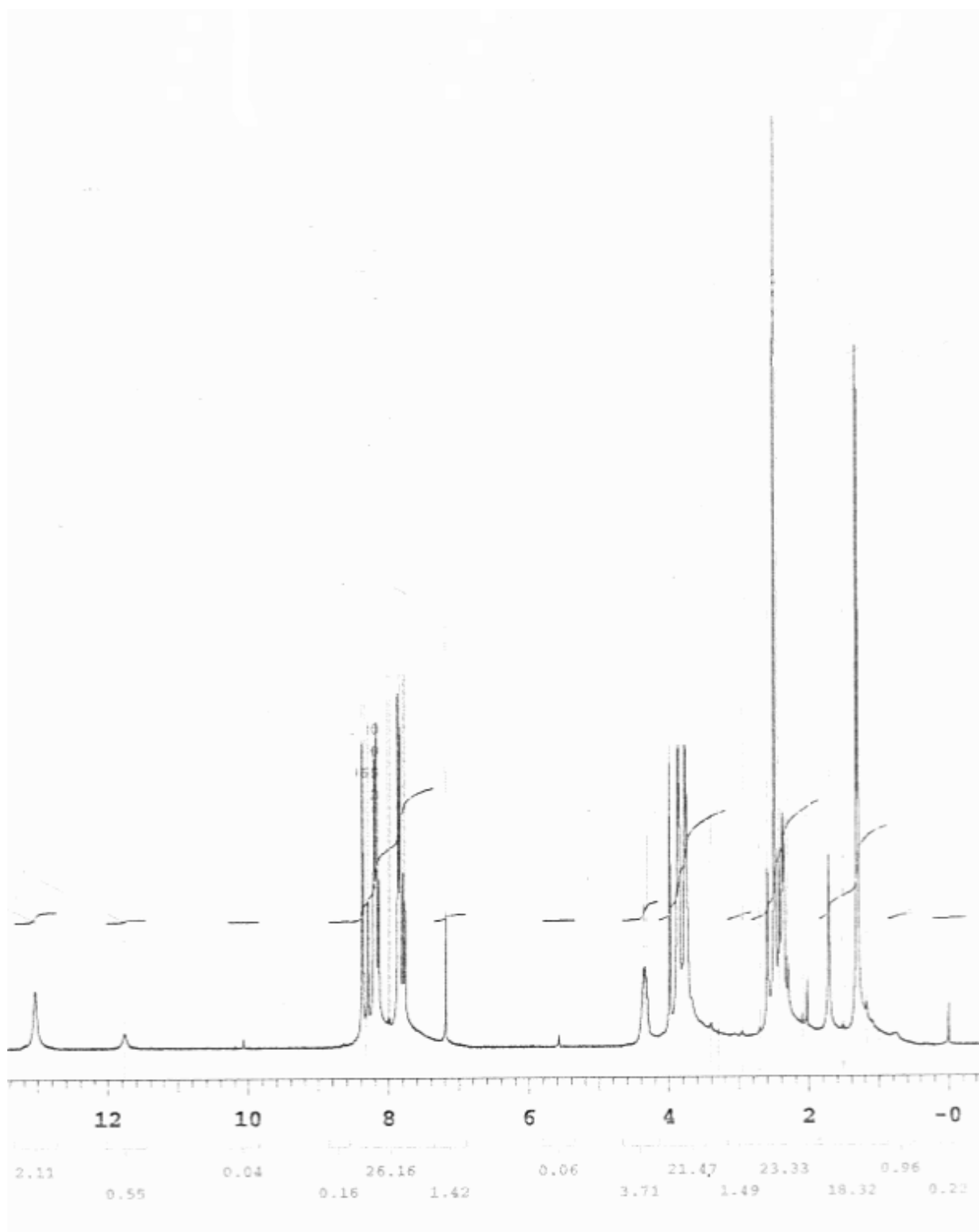
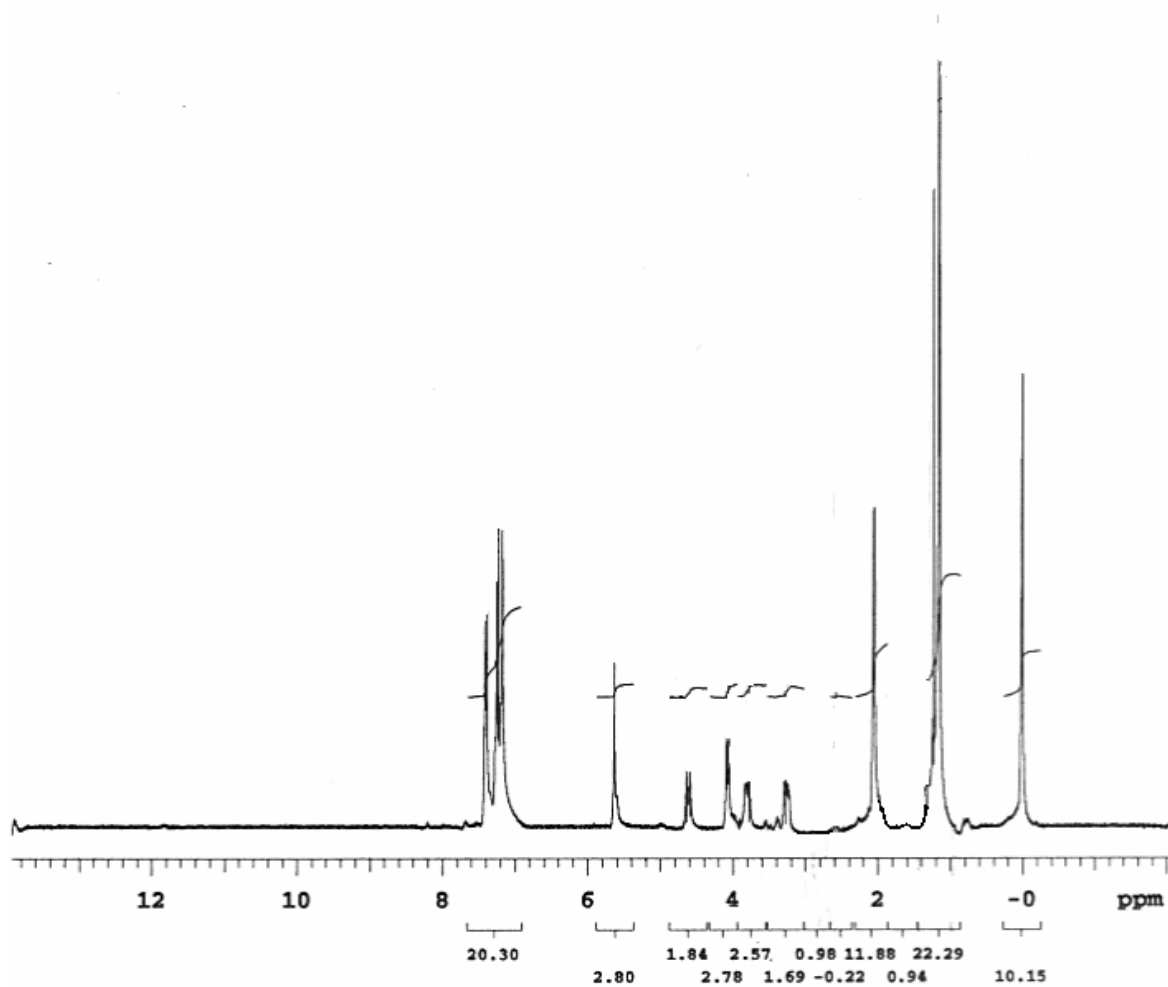
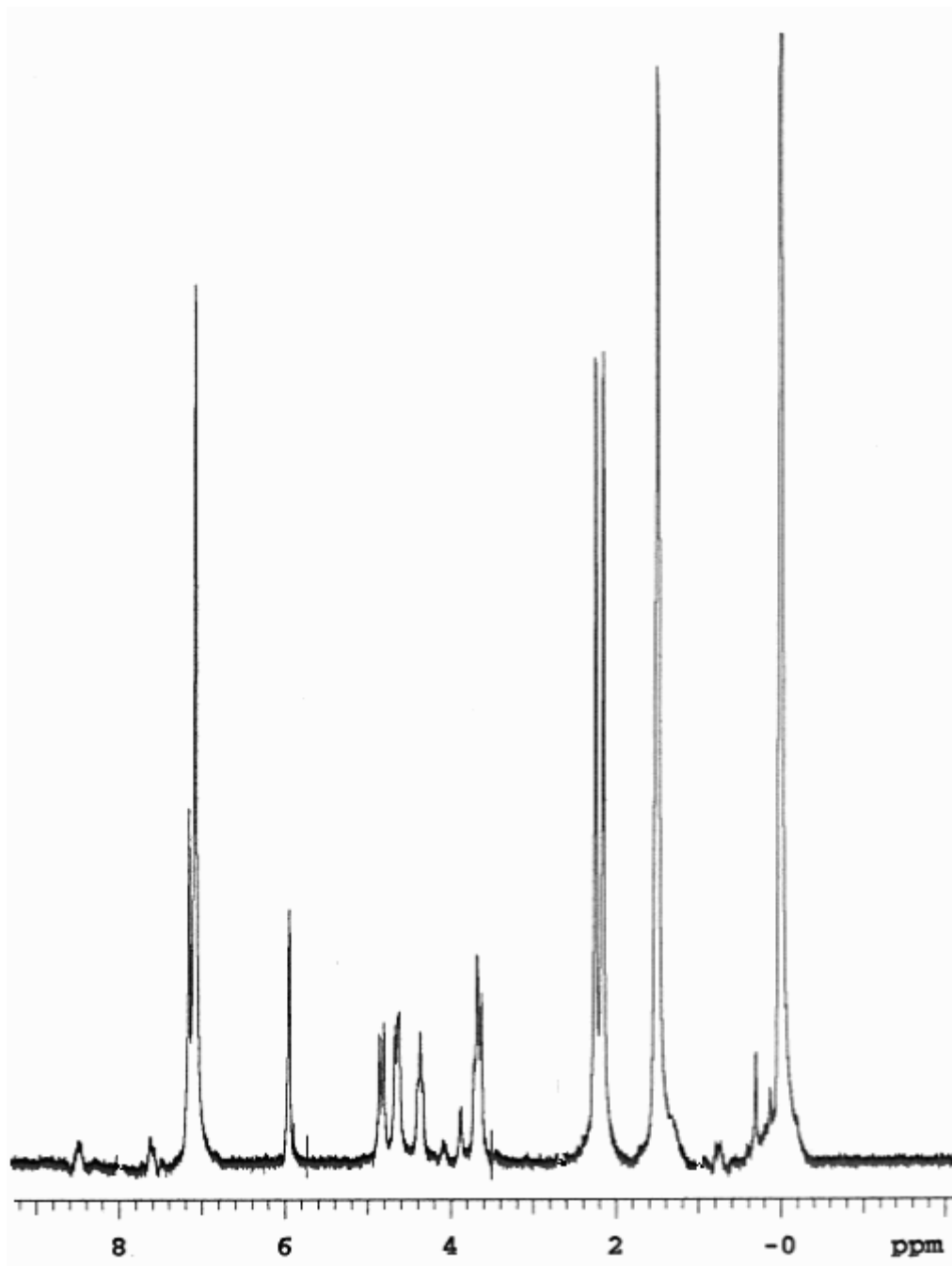


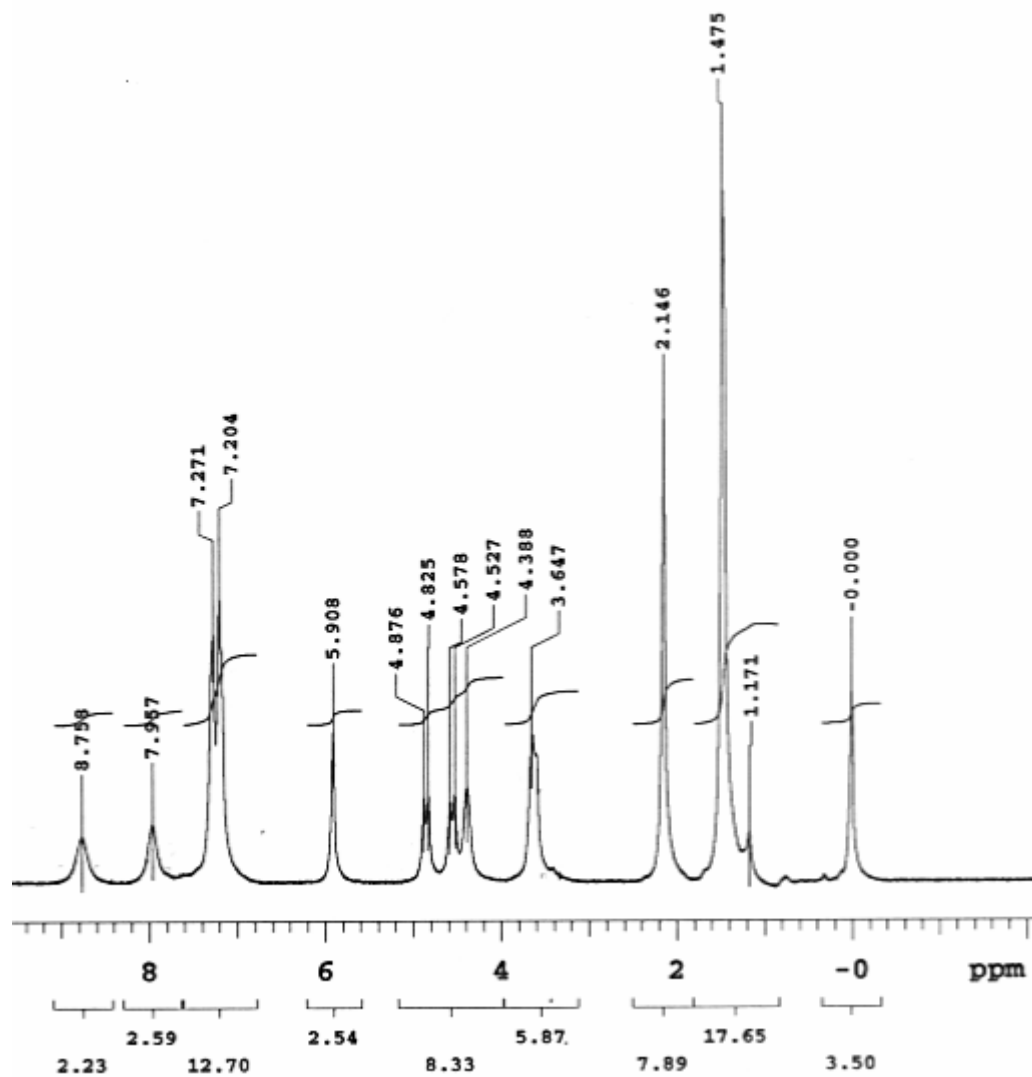
Fig.4 : Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 58a



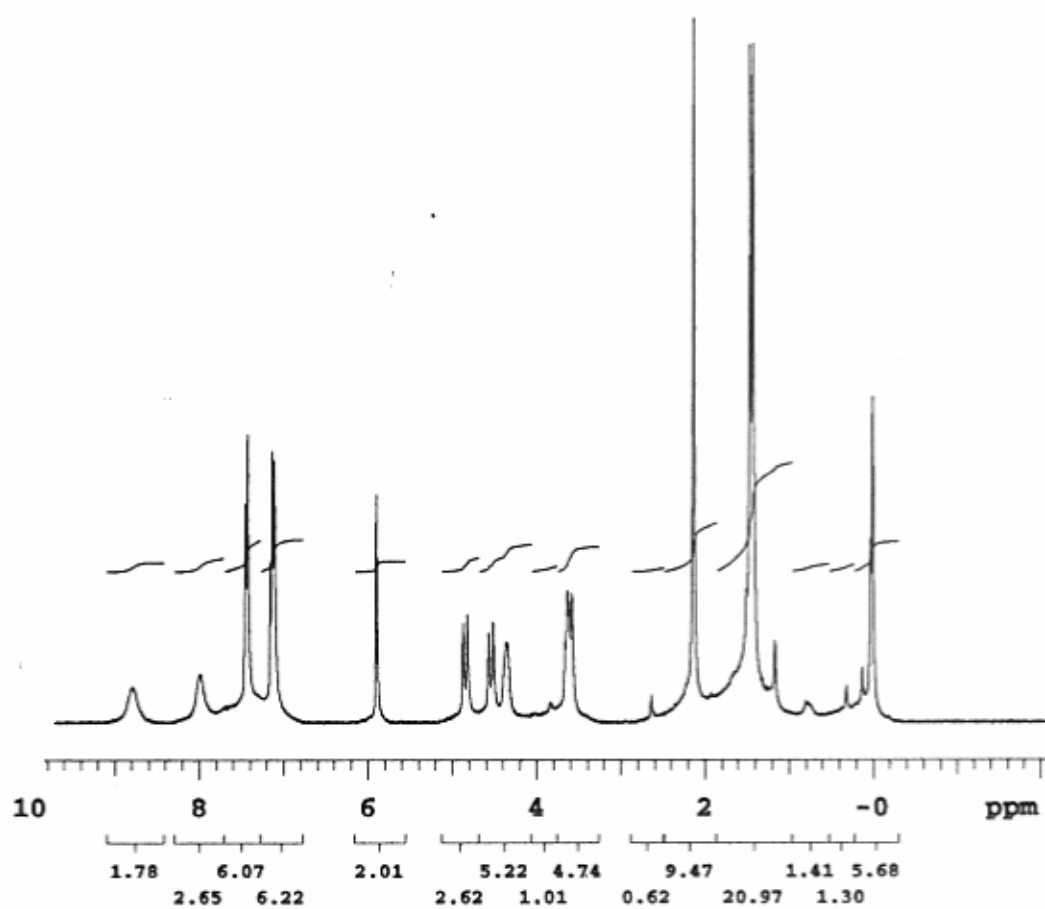
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 58b



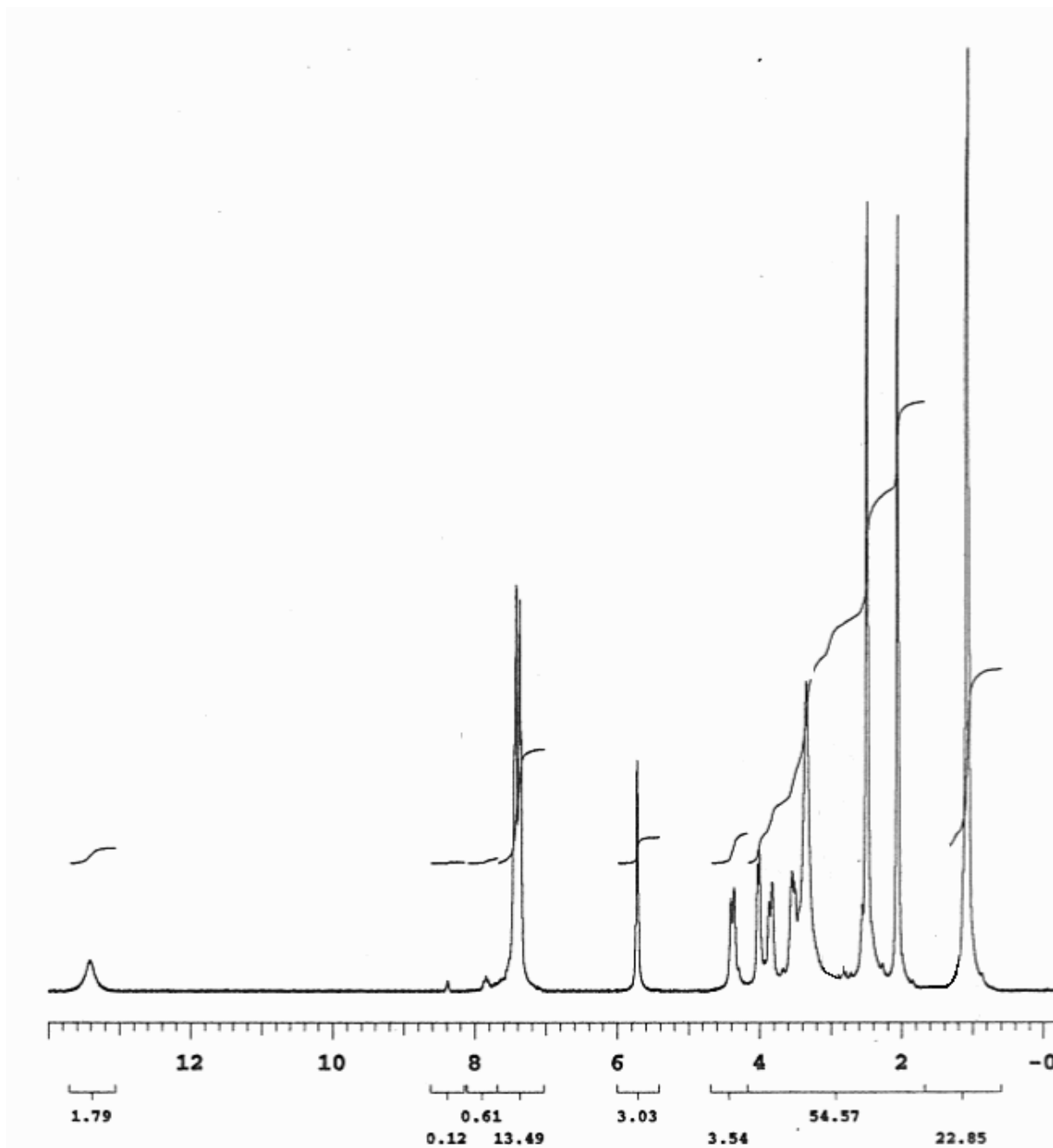
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 58c



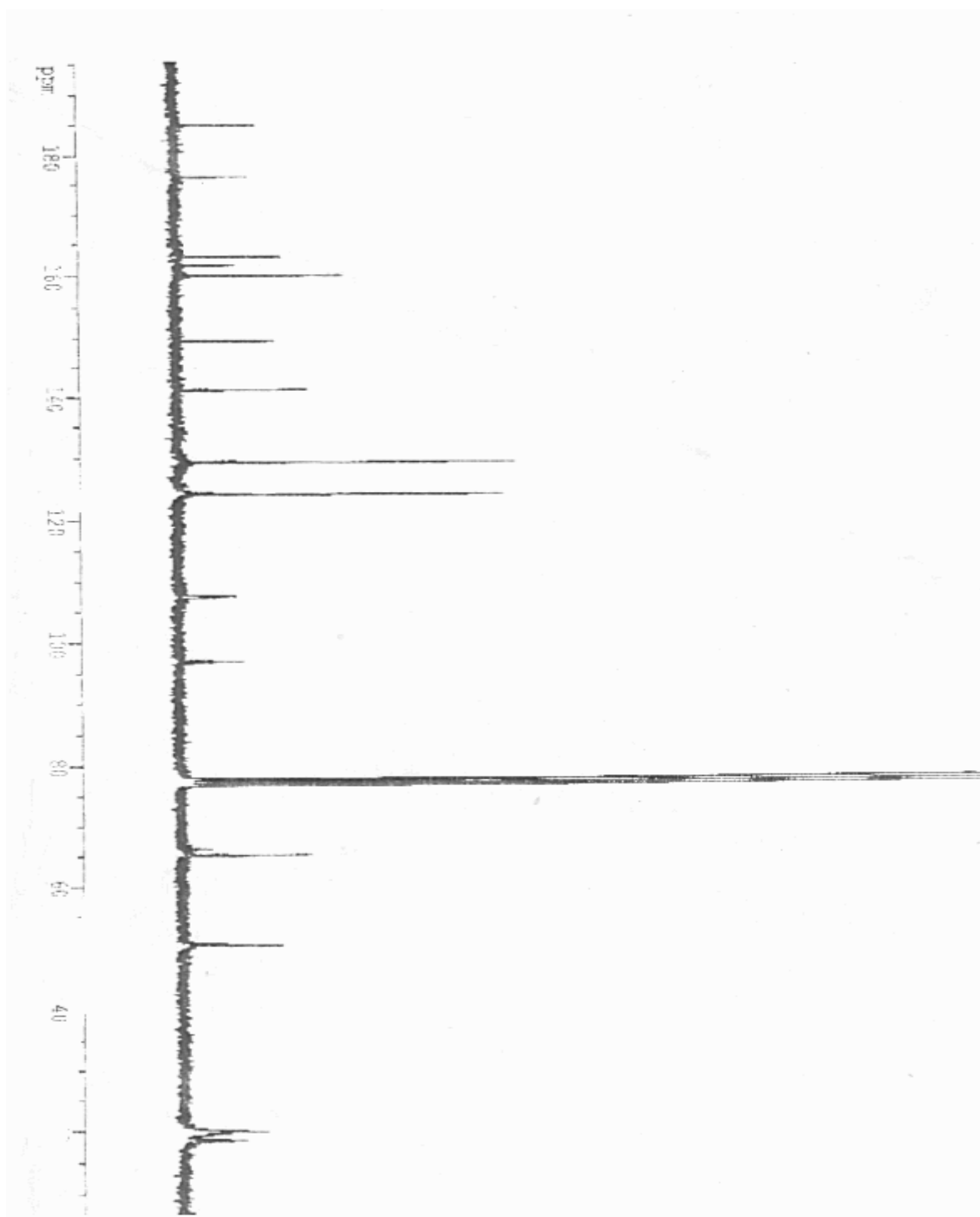
Spectre R.M.N ^1H dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 58d



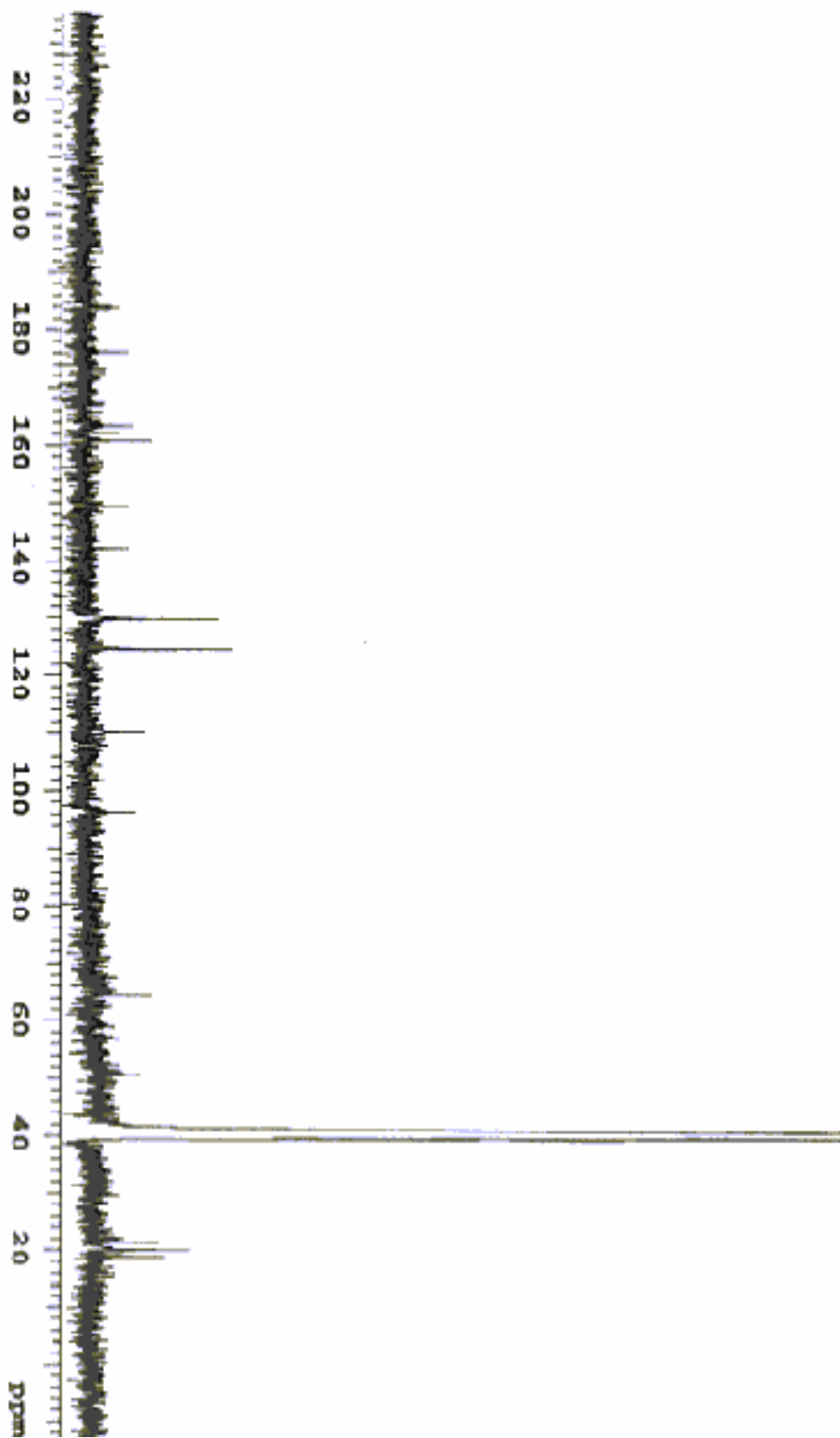
Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 58c'



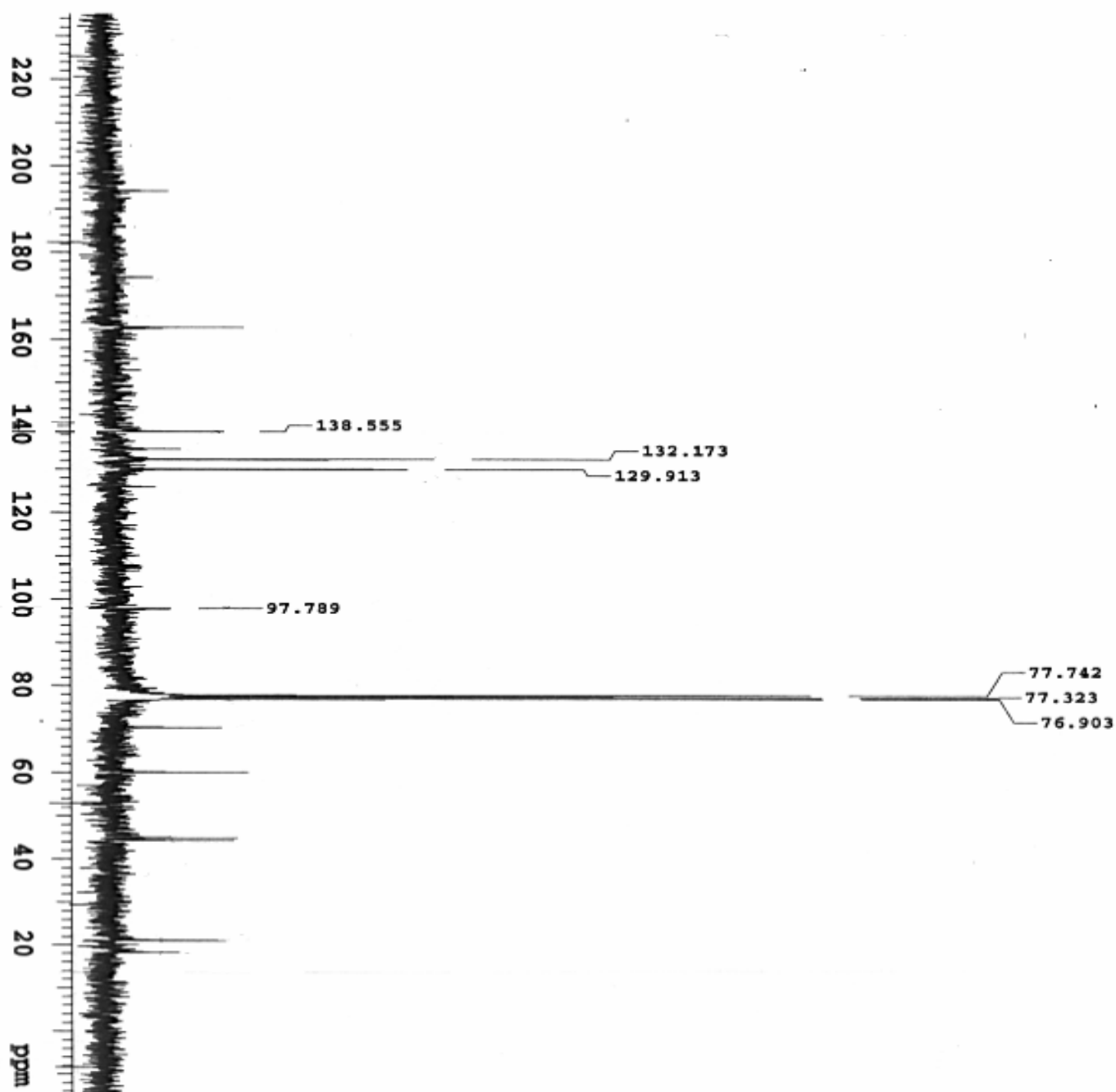
Spectre R.M.N ^{13}C dans le CDCl_3 à 250 MHz du composé 56d



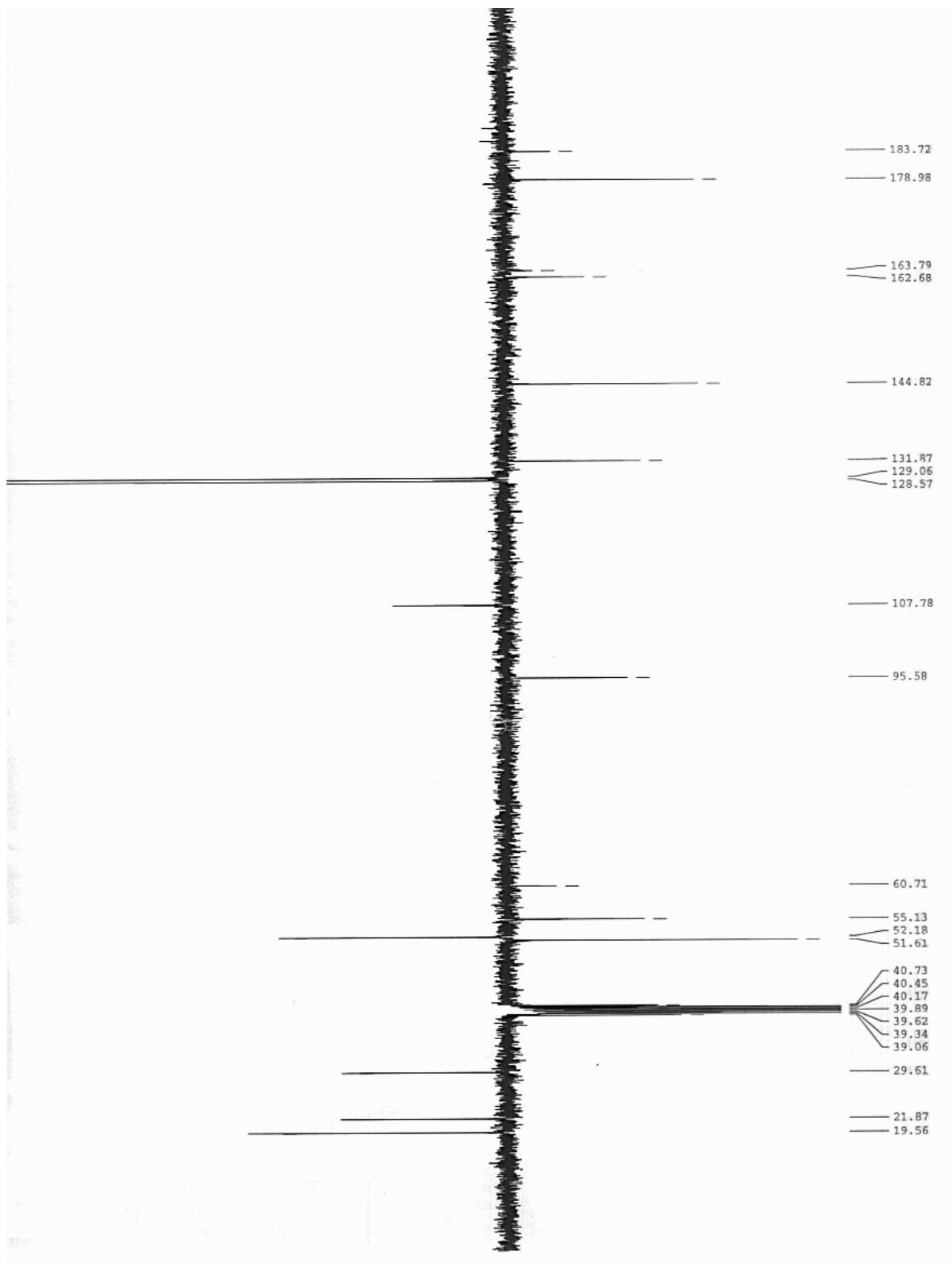
Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le $\text{DMSO } d_6$ à 300 MHz du composé 56b



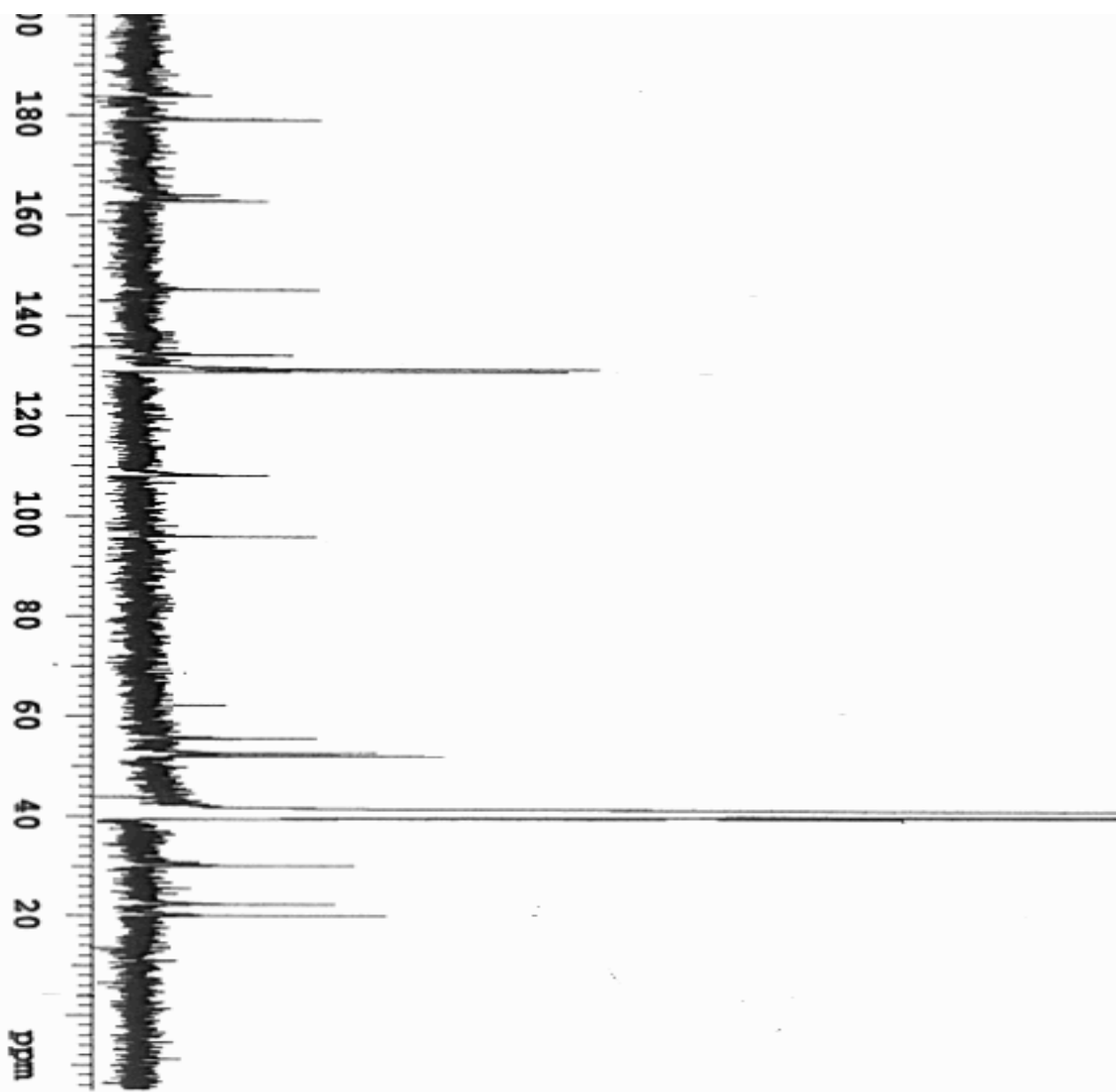
Spectre R.M.N ^{13}C dans le CDCl_3 à 300 MHz du composé 57b



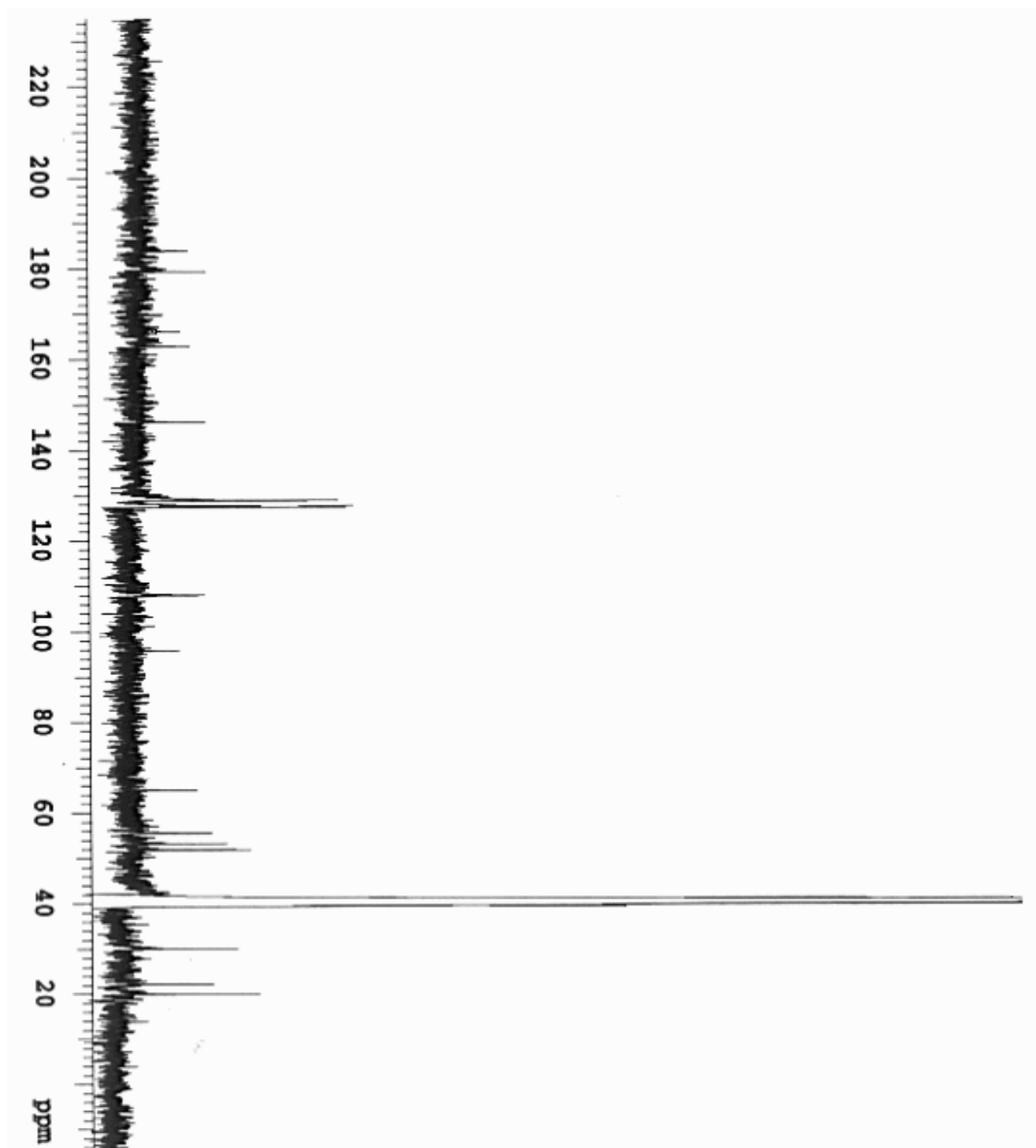
Spectre R.M.N ^{13}C en J-Modulé dans le DMSO- d_6 à 300MHz du composé 58c



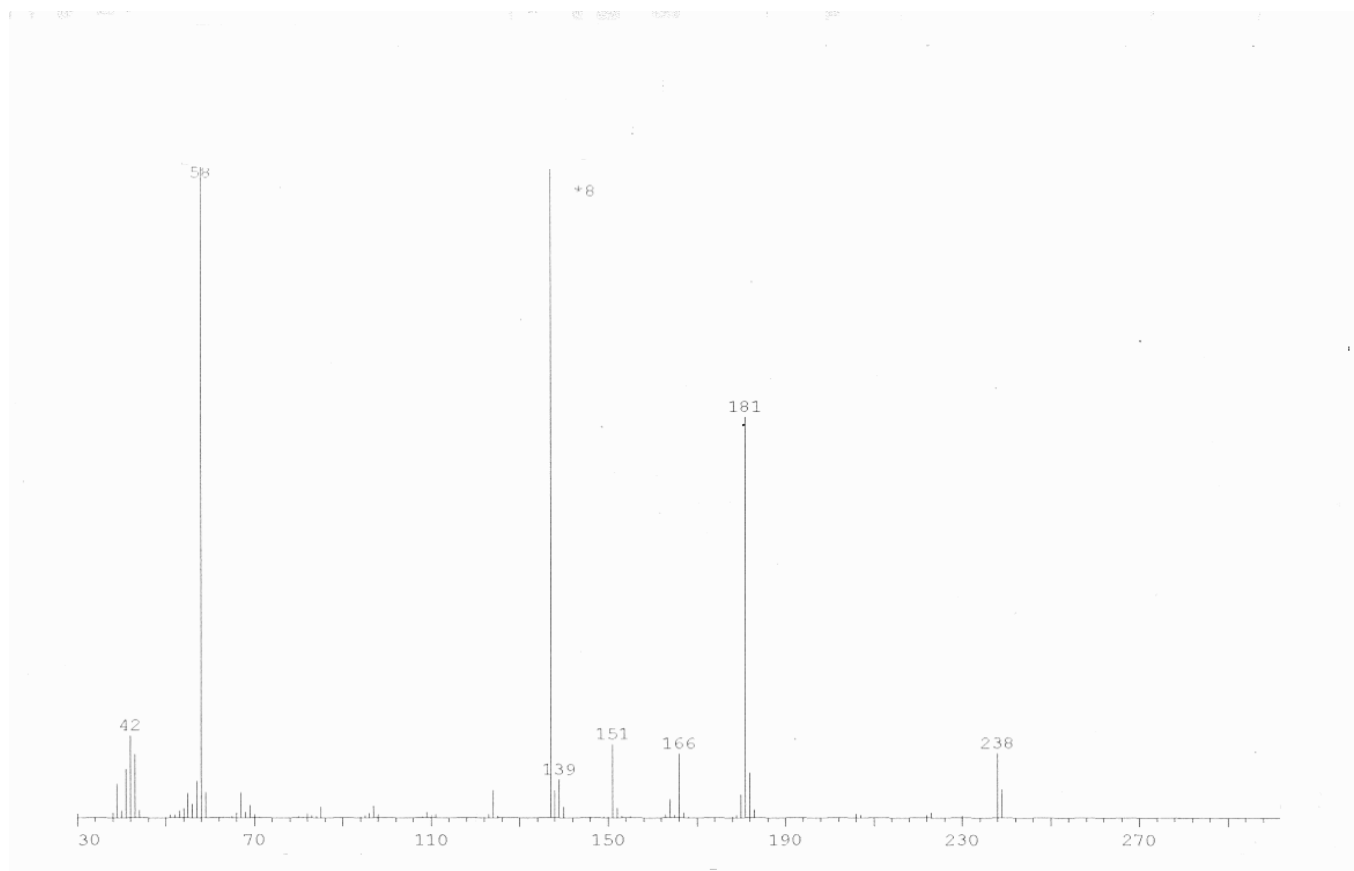
Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO-d_6 à 300 MHz du composé **58c**



Spectre R.M.N ^{13}C découplé dans le DMSO- d_6 à 300 MHz du composé 58d



Spectre de masse du composé 53c



Spectre de masse du composé 55c

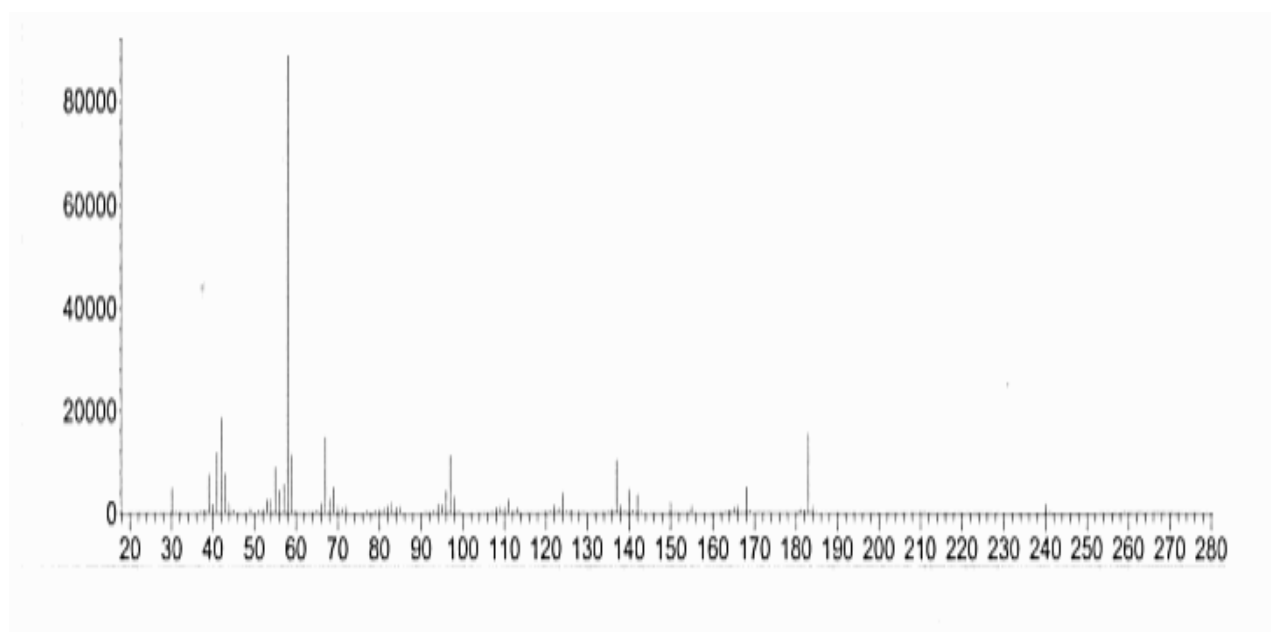


Fig.: Spectre de masse du composé 56a

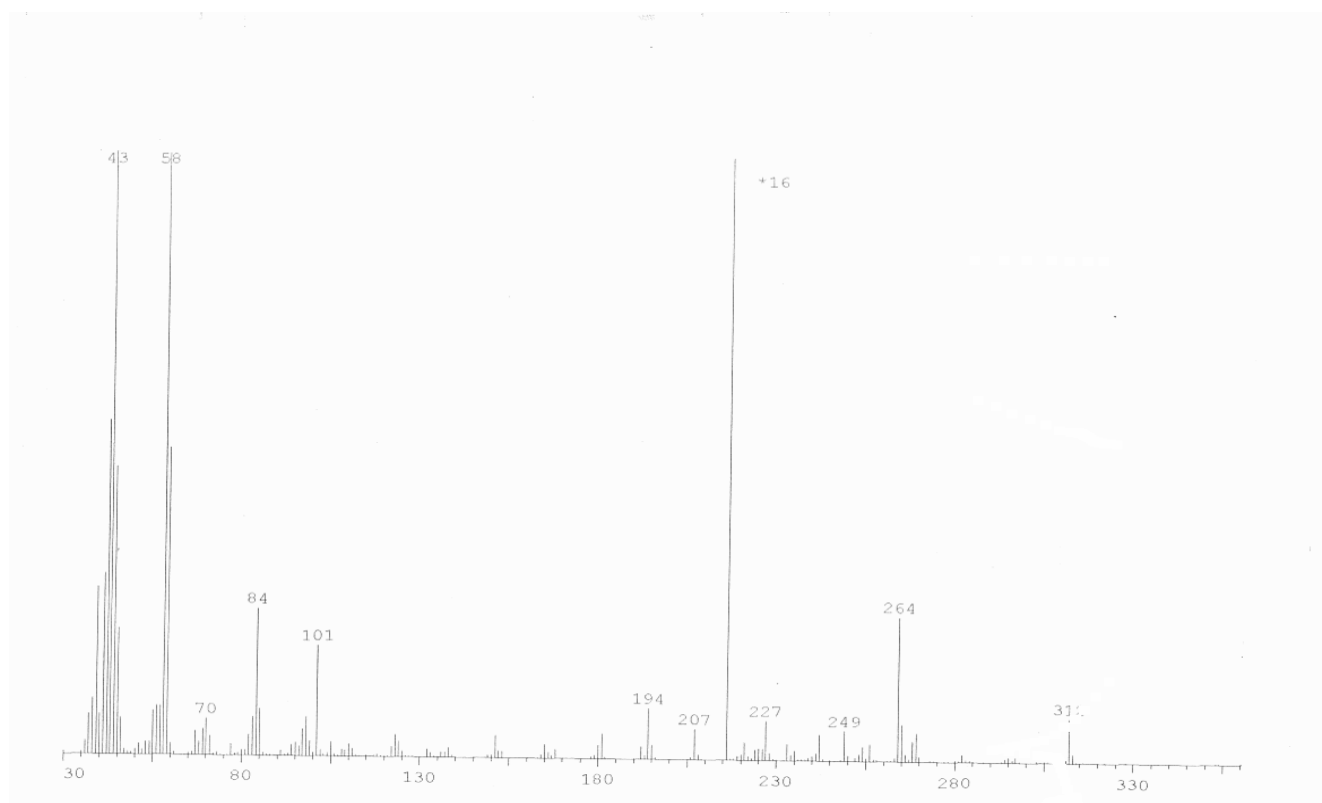


Fig.3 : Spectre de masse du composé 57c

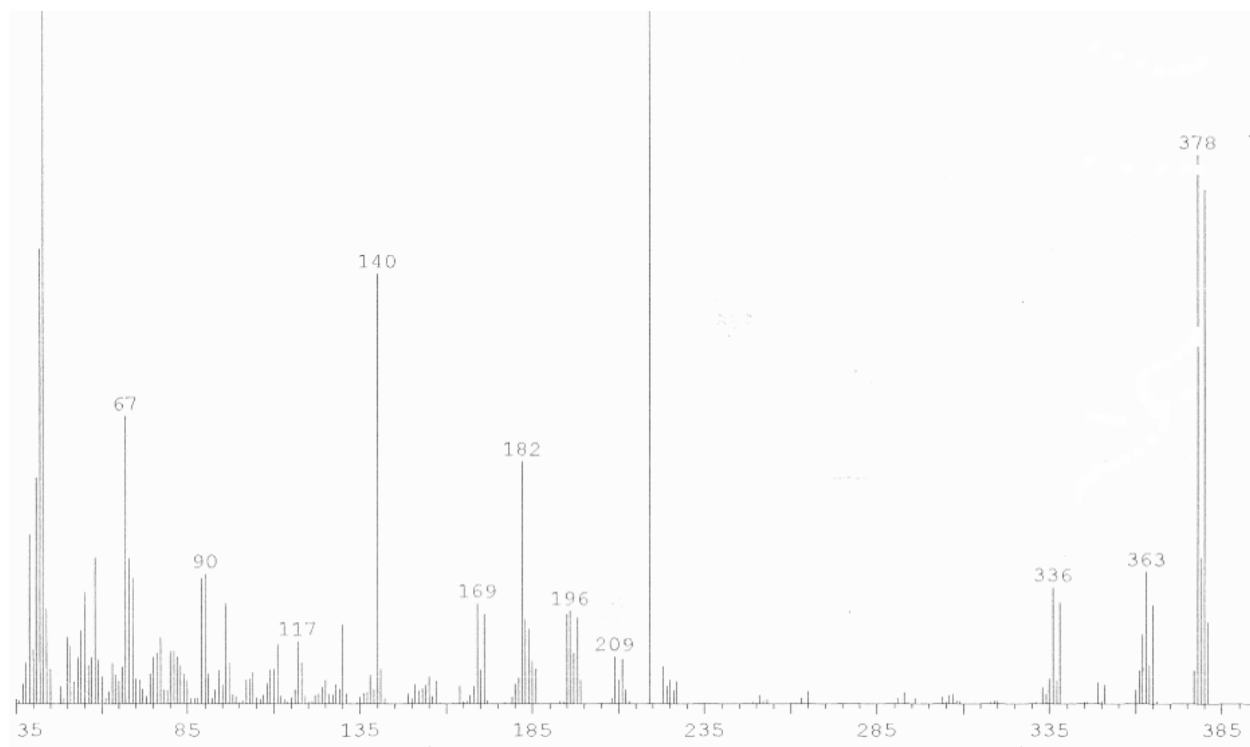


Fig.: Spectre de masse du composé 58c

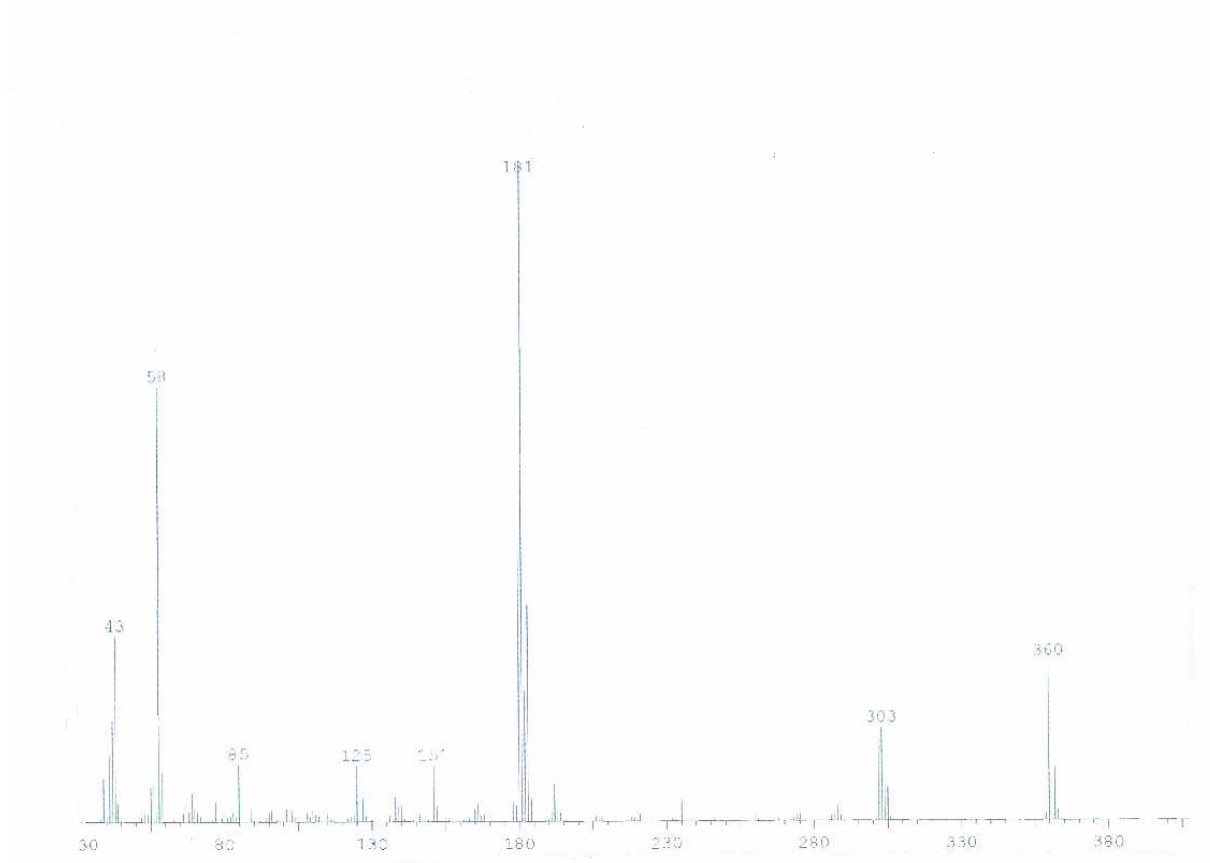


Fig.3 : Spectre de masse du composé 58b

