

N° d'ordre :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA
RECHERCHESCIENTIFIQUE**

UNIVERSITE ZIANE ACHOUR - DJELFA



**FACULTE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
DEPARTEMENT DE PYSIQUE ET CHIMIE**

Mémoire

Présenté pour l'obtention du diplôme de

MAGISTER

Spécialité : Chimie Organique Appliquée des substances naturelles

Par :

Derdour Maamar

Thème

**Synthèse et Caractérisation des Composés Hétérocycliques
Azotés tels : les pyrazoles et les benzodiazépin-2-thiones.**

Soutenu publiquement le 30 /10 / 2010, devant le jury composé de :

Mr. A. BRAHIMI	M .C à l'Université Ziane Achour, DjelfaPrésident
Mr. B.M. LAHRECH	Professeur à l'Université Ziane Achour, Djelfa Examineur
Mr. M. BEN ALIA	M .C à l'Université Amar Tlidji, Laghouat.....Examineur
Mr. M. AMARI	M .C à l'Université Houari Boumediene, USTHB.....Examineur
Mr. M. FODILI	M .C à l'Université Ziane Achour, Djelfa.....Rapporteur de Mémoire

REMERCIEMENTS

*Je tiens à remercier le Dr **Moktar Fodili** Maître de conférences à l'Université de Djelfa, mon Directeur de mémoire, pour m'avoir accueilli dans son laboratoire durant ces années, pour les conseils, et le soutien nécessaires, à la paillasse comme au cours de la rédaction de la thèse. Je le remercie également pour l'ensemble des connaissances qu'il m'a apportées. Sa confiance toujours renouvelée et ses vastes compétences, m'ont offert des excellentes années, et pour cela je tiens à lui exprimer ma plus grande reconnaissance.*

*Je remercie sincèrement les membres du jury d'avoir accepté de lire et de juger ce travail. A ce titre, je remercie le Professeur **M. LAHRECH**, et les docteurs **A. Brahimi**, **M. Ben Alia**, **M. Amari**, et **M. Fodili**.*

*Un grand merci à Monsieur **M. Amari**, Maître de conférences à l'U.S.T.H.B pour leur aide au cours de ce travail mais également, et surtout, pour les excellents moments que j'aurais passé en leur compagnie que ce soit d'un point de vue scientifique ou humain.*

Cette thèse n'aurait peut être pas vu le jour sans le soutien inconditionnel de mes parents et de ma famille. Par ces quelques mots, je tiens à les remercier chaleureusement.

Je tiens également à remercier tous les professeurs et les Docteurs pour l'excellence de leurs enseignements.

*Enfin je remercie chaleureusement mes collègues pour leurs précieux conseils ainsi que pour les moments amicaux passés en leur compagnie. Je tiens tout particulièrement à remercier **M^r M. Bradai**, **M^{me} B. Rabat**, et **M^{lle} S. Ben alia** qui, par ses sympathies et ses bonne humeur a rendu ce travail plus facile et agréable.*

Liste des abréviations

RMN : Résonance magnétique nucléaire

δ : Déplacement chimique (ppm)

Ppm : parties par million

Hz : Hertz

^{13}C : Carbone 13

^1H : Proton

TMS : triméthylsilyle

J : Constante de couplage (Hertz)

s, d, t, q, m : singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet .

IR : Infra rouge

$^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius

Ar : Aromatique

cat : Catalytique

t.a. : température ambiante

F : Point de fusion

CCM : Chromatographie sur couche mince

CDCl_3 : Chloroforme

DMSO : Diméthylsulfoxyde

CH_2Cl_2 : Dichlorométhane

Ph : Phényle

DMF-DMA : N, N-diméthylformamide-diméthylacétal

THF : tétrahydrofurane

Pyr : Pyridine

M : Masse molaire

mg : Milligramme

g : Gramme

h : Heure

min : Minute

ml : Millilitre

mmol : Millimole

SOMMAIRE

Introduction générale	01
CHAPITRE I	
I. 1- Introduction	04
I. 2- Principaux modes de synthèse des Pyrazoles	05
I. 3- Synthèse de quelques pyrazoles à partir de l'acide déhydroacétique	12
I. 4- Obtention du dérivé <u>2</u>	14
I.4.1)- Résultats expérimentaux	15
I.4.2)- Données spectrales des chalcones <u>2</u>	16
I.4.2.1) - RMN ¹ H	16
I.4.2.2) - RMN ¹³ C	18
I.4.2.3) - Spectrométrie de masse	19
I.5- Préparation des 1-aryl-1H-pyrazoles	19
I.5.1)- Résultats expérimentaux	20
I.5.2)- Données spectrales des 1-aryl-1H-pyrazoles <u>3</u>	20
I.5.2.1) - RMN ¹ H	20
I.5.2.2) - RMN ¹³ C	21
I.5.2.3) - Spectrométrie de masse	22
I.5.3)- Mécanisme réactionnel	22
I.6- Conclusion	23
Partie Expérimentale	24
Bibliographie	27
CHAPITRE II	
II.1- Introduction	31
II.2- Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépin-2-thiones	35
II.3- L'acide déhydroacétique réactif de synthèse de structures pyrano-1,5-benzodiazépines	39
II.4- Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazépin-2-thiones à partir de l'acide déhydroacétique	41
II.4.1)- Préparation	41
II.4.2)- Résultats expérimentaux	42
II.4.3)- Données spectrales des pyranobenzodiazépin-2-thiones <u>5</u>	42
II.4.3.1) - RMN ¹ H	42
II.4.3.2) - RMN ¹³ C	44
II.4.3.3) - Spectrométrie de masse	45
II.4.4) - Discussion sur le mécanisme réactionnel	46
II.5- Conclusion	48
Partie Expérimentale	49
Bibliographie	52
Conclusion générale	54
Annexe	55

INTRODUCTION GENERALE

La chimie des 2-pyrones a connu un développement considérable dû à la mise en évidence tant de leur présence dans des composés naturels que de leur application dans le domaine biologique et alimentaire.

Ainsi, l'acide déhydroacétique est utilisé pour la préparation des aliments protéiques et gras résistant aux microorganismes, en inhibant la prolifération microbienne par incorporation directe dans les fromages, viandes, beurre et mayonnaise, d'une quantité variant de 0.01 à 0.50% d'acide déhydroacétique.

L'acide déhydroacétique est préparé selon les méthodes suivantes :

- Condensation de l'anhydride acétique avec l'acide acétone dicarbonique(1).
- Chauffage de l'acétylacétate d'éthyle en présence d'une petite quantité de bicarbonate de sodium.
- Polymérisation du dicétène en présence d'une faible quantité de bases tertiaires(pyridine, triéthylamine etc.).

L'objectif de ce travail est la synthèse de nouvelles substances hétérocycliques azotés dont les noyaux de base constituent des produits à caractère pharmacologique marqué tels : les pyrazoles, les 1,5-benzodiazépin-2-thiones. Dans le domaine médical, elle sont utilisées comme des agents anti-inflammatoires, anti-cancéreuses, antiépileptiques, myorelaxantes et sédatives.

Des procédures de synthèse simple, permettant l'obtention de ces produits avec d'excellent rendements sont mises au point.

Les résultats que nous avons obtenu seront exposés en deux chapitres :

- Le premier chapitre, présente d'une part, une étude détaillée des différentes méthodes de synthèses des pyrazoles citées récemment dans la littérature.

D'autre part, nous avons élaboré ces pyrazoles dans des conditions simples et économiques. Cette méthodes de synthèse est réalisé en une seule étape par chauffage conventionnel. Tous les produits obtenus ont été soumis à une caractérisation spectroscopique complète.

- Dans le deuxième chapitre, de la même manière, nous avons présenté une recherche bibliographique détaillée sur la synthèse des 1,5-benzodiazépin-2-thiones et leurs applications. relative à ses méthodes de synthèse et à son champ d'application.

Cette synthèse est basée sur des cétimines (imines obtenues par la condensation entre de l'acide déhydroacétique et l'orthophenilène diamine substitué), ont été préparés dans le but d'élaborer de nouveaux produits 1,5- benzodiazépin-2-thiones porteur d'un résidu pyronique. Notre idée a été d'employer le sulfure de carbone comme réactif, ce dernier peut réagir avec les cétimines pour conduire à des pyranobenzodiazépin-2-thiones. Nous terminerons ce travail par une conclusion générale.

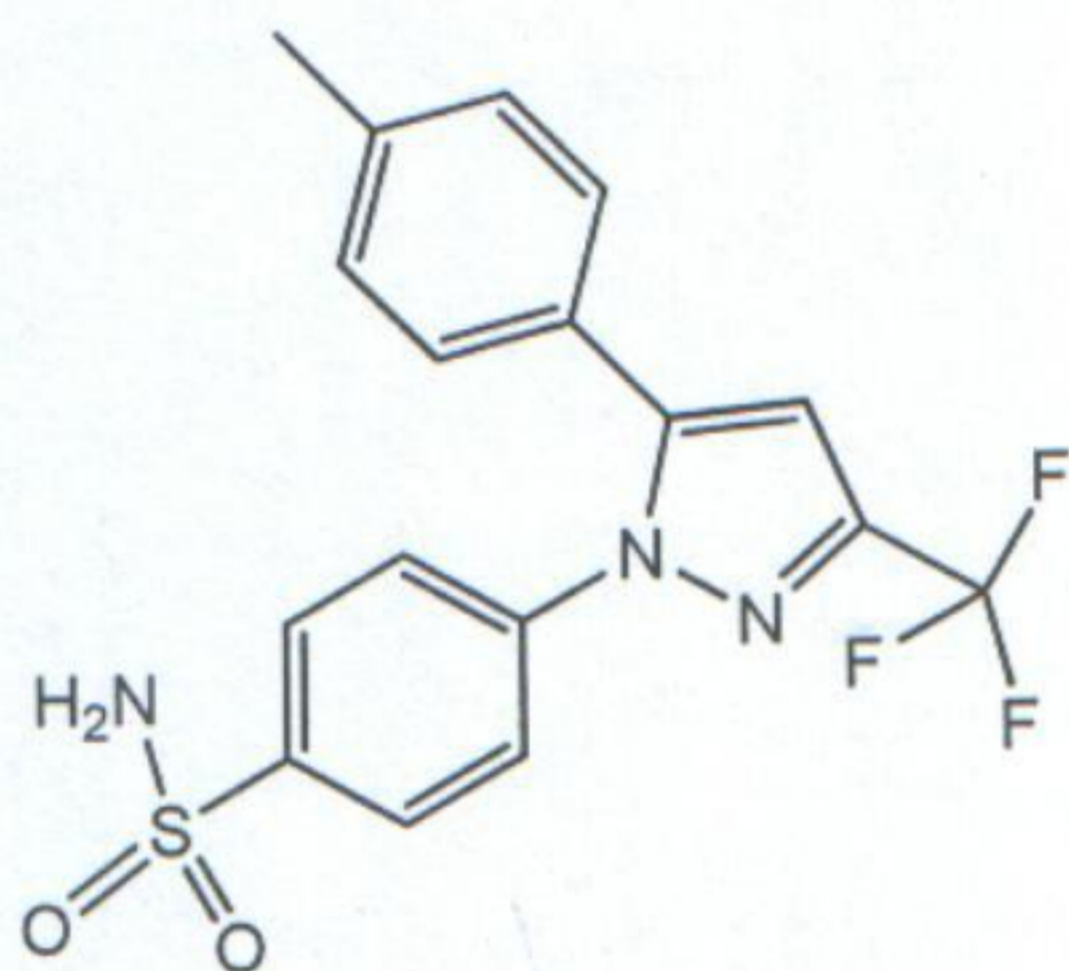
CHAPITRE I

Synthèse et caractérisation des 5-aryl-1H-pyrazoles à partir de l'acide déhydroacétique

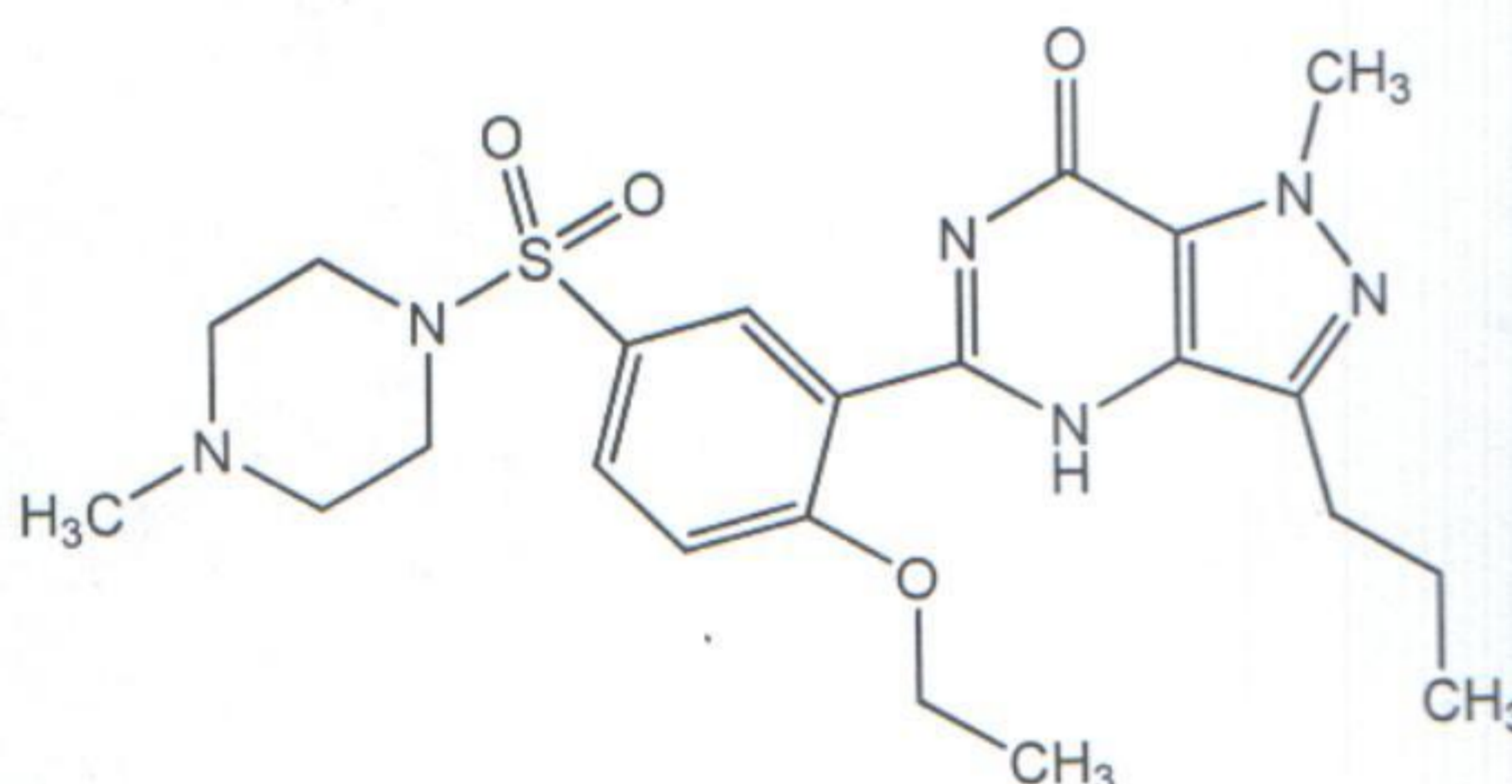
I.1)- INTRODUCTION

Les pyrazoles ont été étudiés depuis plus d'un siècle comme une classe importante de composés hétérocycliques et ils continuent encore à attirer considérable l'attention dû à la gamme d'activités biologiques qu'ils présentent, en tant qu'analgésiques, antimicrobiens, antiviraux, anti-inflammatoires, hypoglycémiques, et anti-hypertensifs, [1].

Les pyrazoles ont occupé une place unique dans la synthèse d'agents anti-cancer remarquables [2], et sont le noyau de structure de médicament de grand intérêt parmi les plus célèbres le Celebrex un anti-inflammatoire non-stéroïdien, et le Viagra un antihypertenseur vasodilatateur périphérique [3], commercialisés par les laboratoires Pfizer



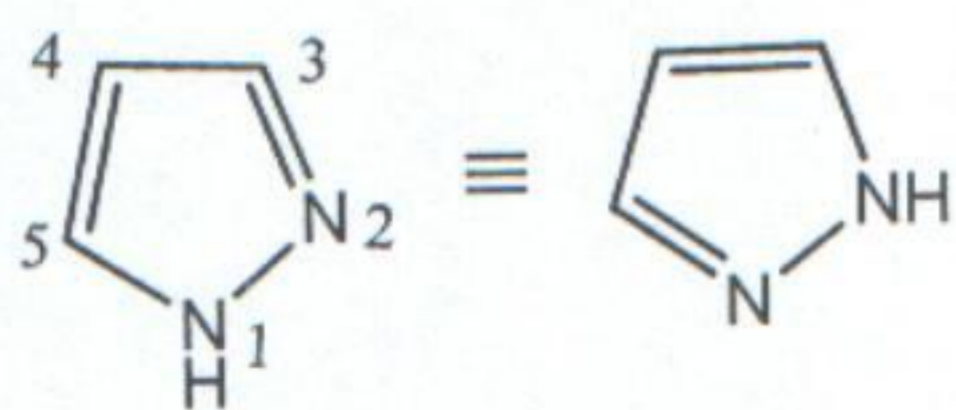
Célécoxib (Celebrex)



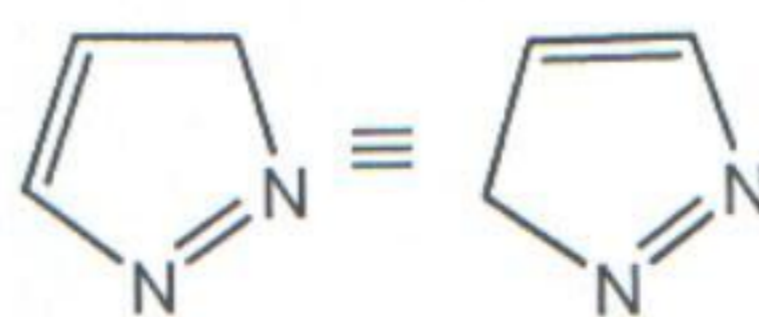
Sildenafil (Viagra)

Par ailleurs ils sont aussi appliqués comme insecticides [4], et fongicides [5], et dans l'industrie de la photographie [6]. L'effet du pyrazoles sur l'inhibition de la corrosion de l'acier et du fer en milieu acide concentré a été étudié en utilisant différentes méthodes électrochimiques [7].

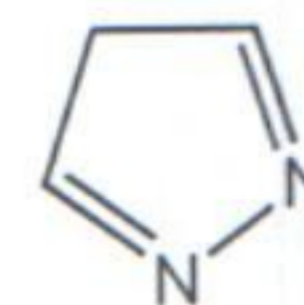
Les premiers dérivés des pyrazoles ont été synthétisés par Knorr en 1883 à partir du 3-oxobutanoate et de la phényl hydrazine [8], et leurs structures ont été déterminées en 1887 [9]. Les pyrazoles non substitués peuvent être présentés sous trois formes tautomères



1H-Pyrazole



3H-Pyrazole



4H-Pyrazole

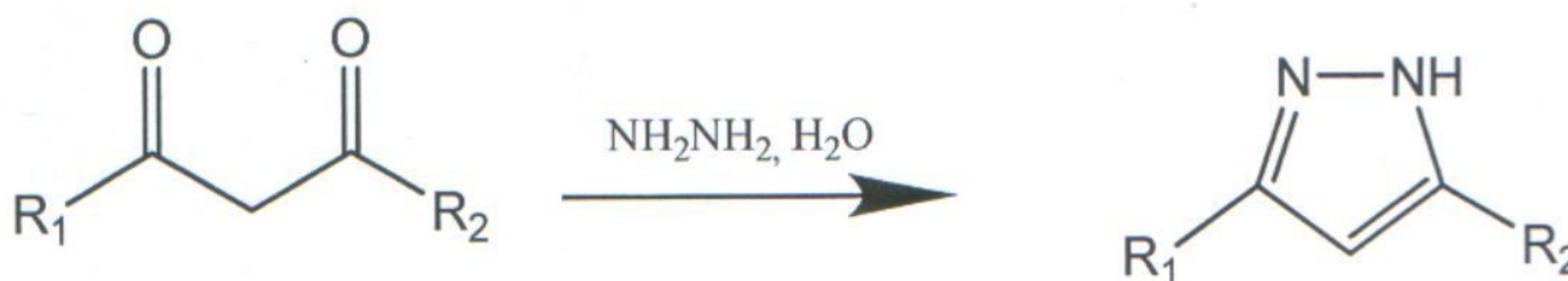
Les pyrazoles sont généralement obtenus par la condensation des β -dicétones ou des cétones α, β -insaturées et les réactifs diamminés [10]. La méthode de choix est la réaction des 1,3-dicétones avec l'hydrazine [11]. Néanmoins d'autres méthodes de synthèse n'exigeant pas les 1,3-dicétones ont été reportées. [12].

La synthèse du pyrazole est également utilisée dans la préparation de structures plus grandes telles que les pyrazolopyrimidines [13], les pyrazoloisoquinolines [14], et les pyrazolopyrazine [15]. Lesquels trouvent un large usage dans l'industrie du médicament [16].

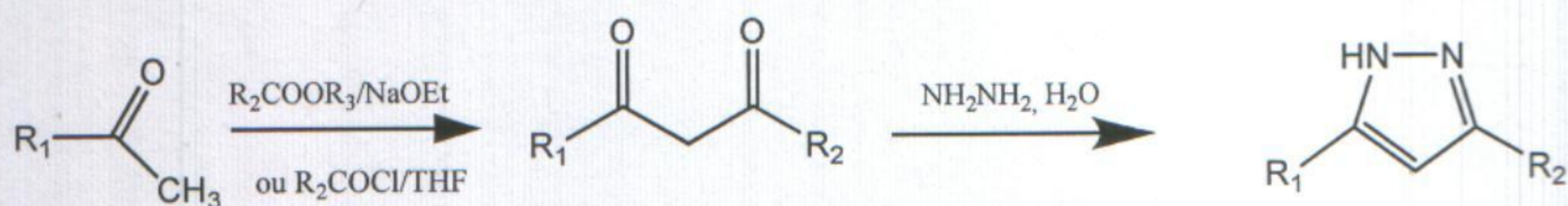
I.2)- Principaux modes de synthèse des Pyrazoles

La mise au point d'une nouvelle voie d'accès aux pyrazoles à partir de la chaîne latérale α, β -dicarboxylée étant l'un des objectifs de notre travail, nous rappellerons tout d'abord les méthodes qui ont été proposées dans la littérature pour préparer les composés de cette série. De nombreuses synthèses de composés de structure pyrazole ont été réalisées à partir de la chaîne latérale α, β -dicarboxylée. L'importance de ces molécules et liée à leur activité biologique intéressantes. Nous présentons ci-dessous quelques méthodes de préparation récentes de composés de structure pyrazole dont l'intérêt biologique a motivé la recherche de synthèse de nouvelles molécules :

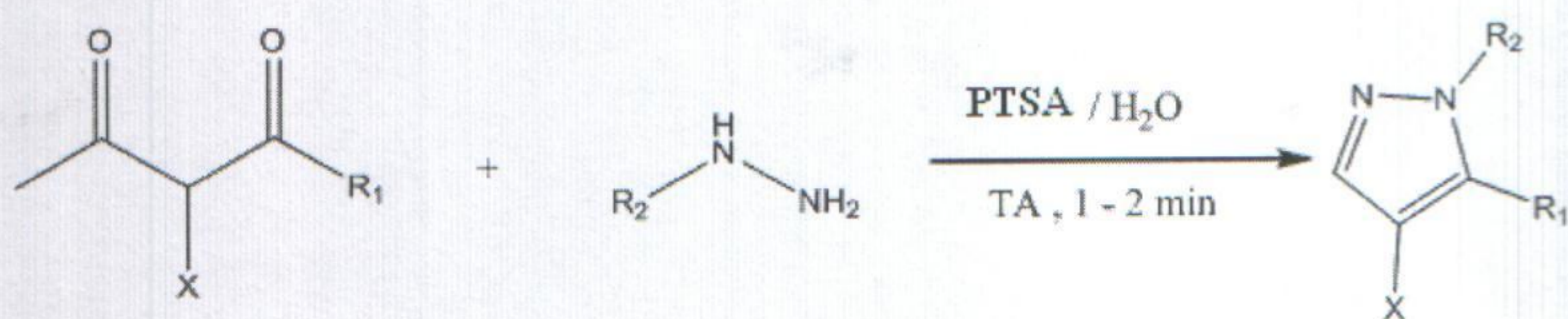
a) -Historiquement, les pyrazoles ont été synthétisés par réaction des composés β -dicarboxylés sur l'hydrazine ou ses dérivés [17] :



b)- La réaction des cétones avec les chlorures d'acide carboxylique ou les esters en milieu basique donne les 1,3-dicétones correspondantes qui sont rapidement converties en 3,5-diaryl-1H-pyrazoles [18] :

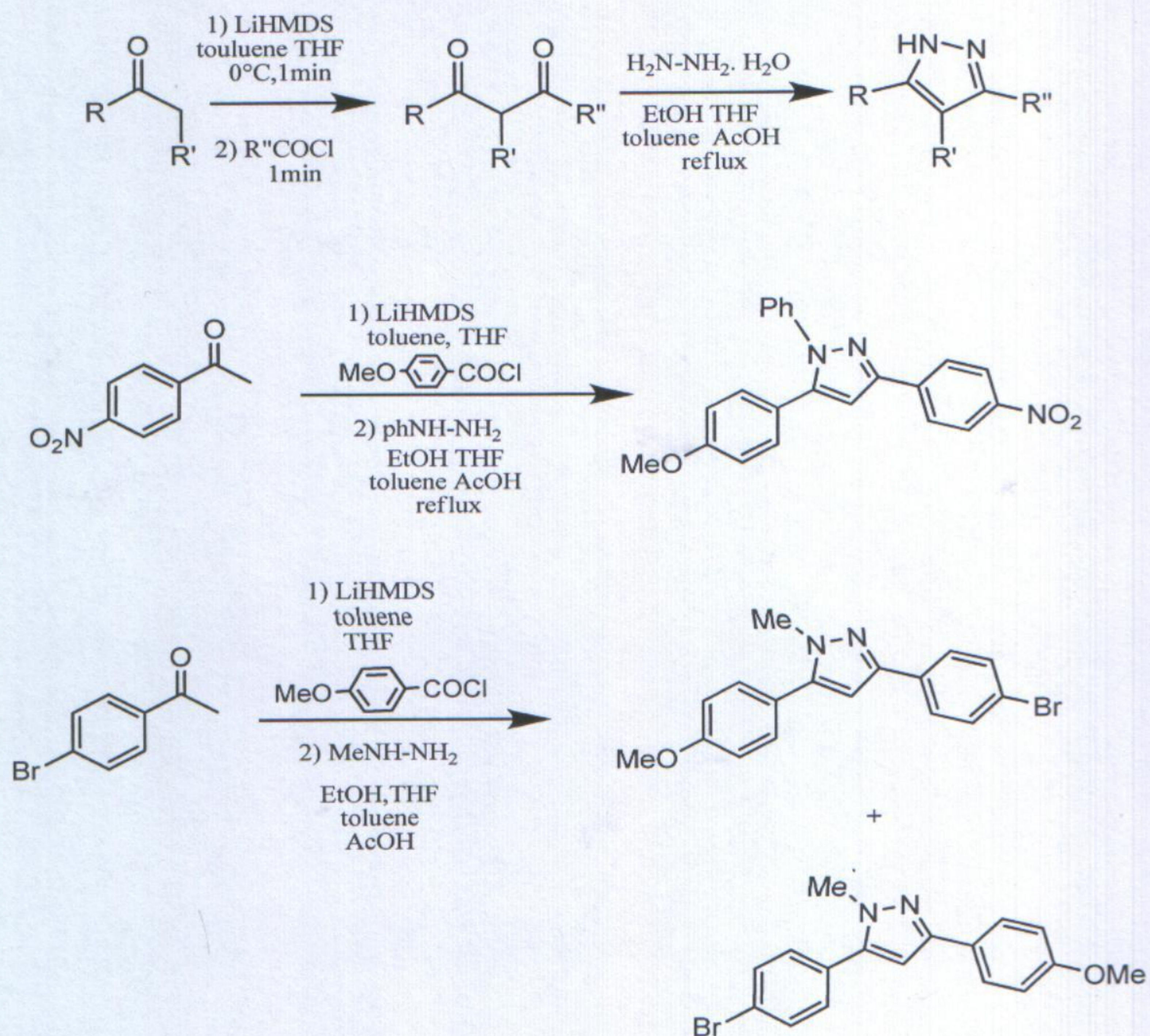


c) La formation d'une structure pyrazoles a été réalisée par condensation du l'hydrazine sur les 1,3 dicétones [19].

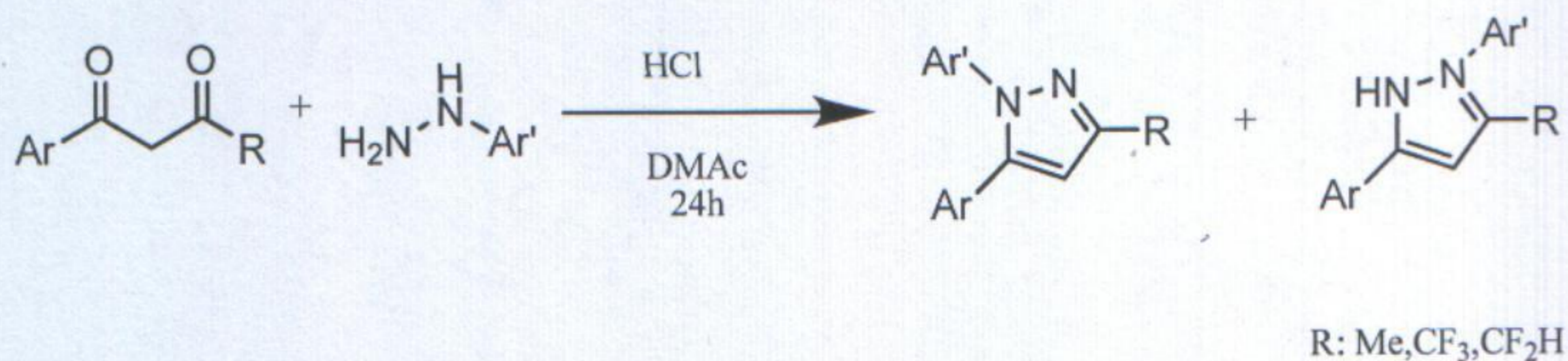


R1 = Me, Oct
R2 = Ph, 4-ClPh, C₆H₅
CO-furyl, CO-thienyl
X = H, Et, Cl

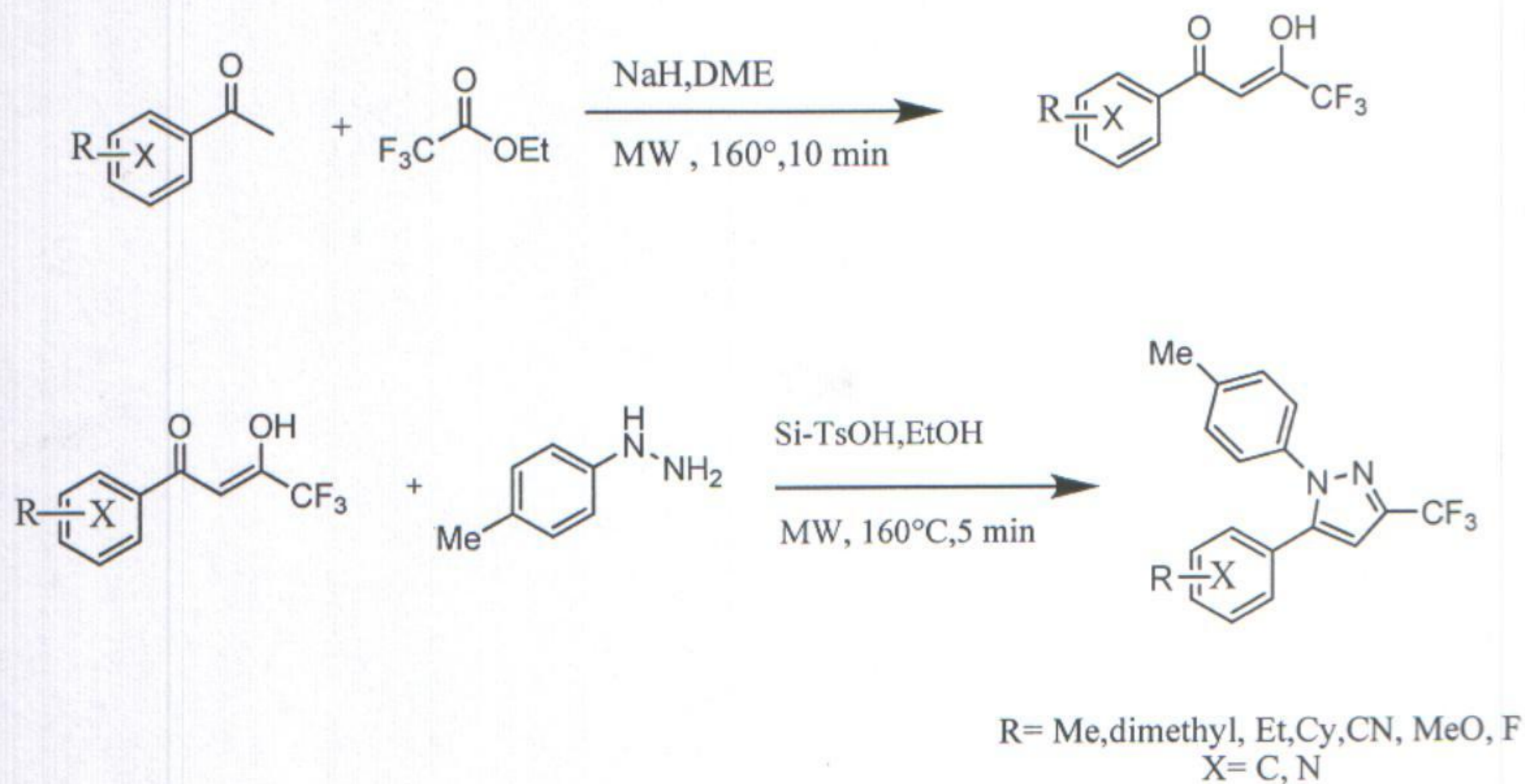
d)- Synthèse récente à partir de l'hydrazine et des composés 1,3-dicétones cette méthode est la plus simple et la plus directe, elle permet souvent d'aboutir aux pyrazoles en deux étapes [20].



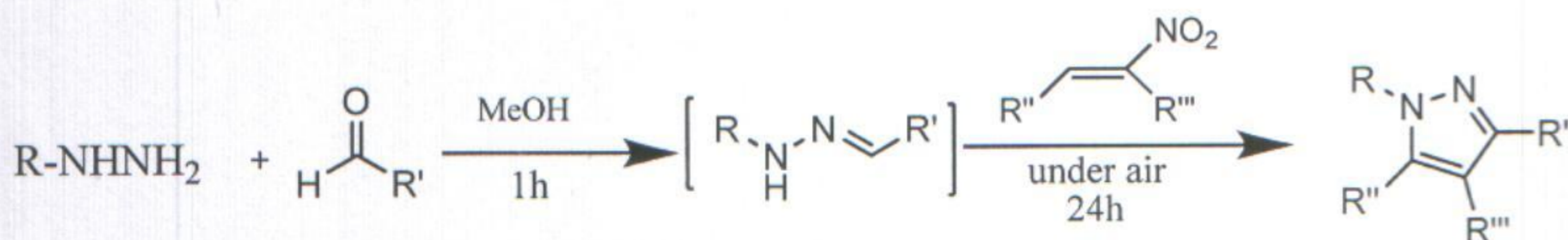
e)- De même une série de N, N-diméthylacétamide pyrazoles est obtenue selon la même stratégie de synthèse, est réalisée selon le schéma réactionnel suivant [21].



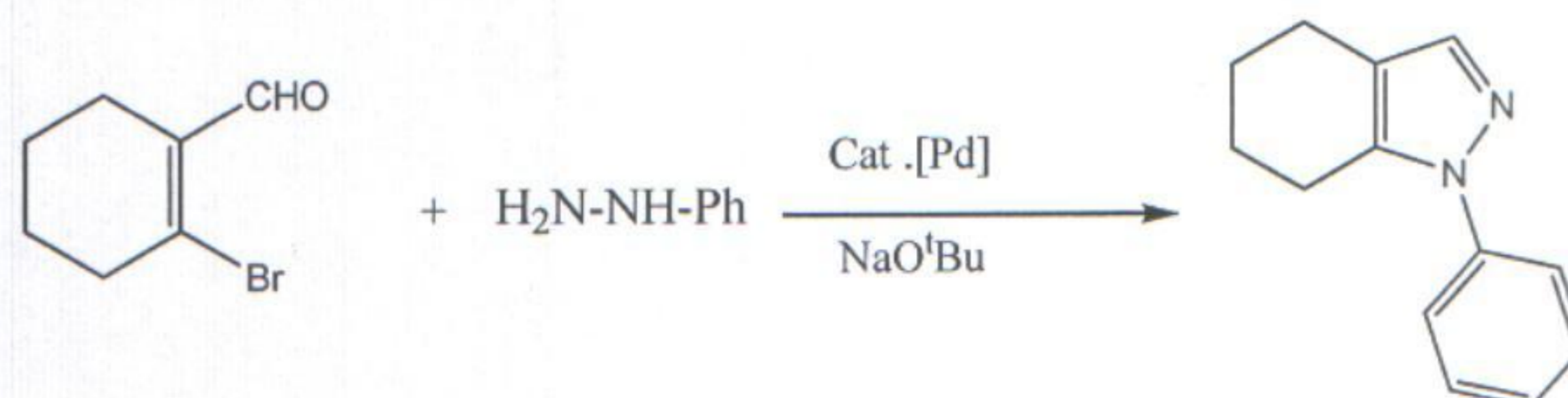
f)- Le motif pyrazole a également été synthétisé à partir des cétones substituées et le trifluoroacetate par irradiation aux micro-ondes [22].



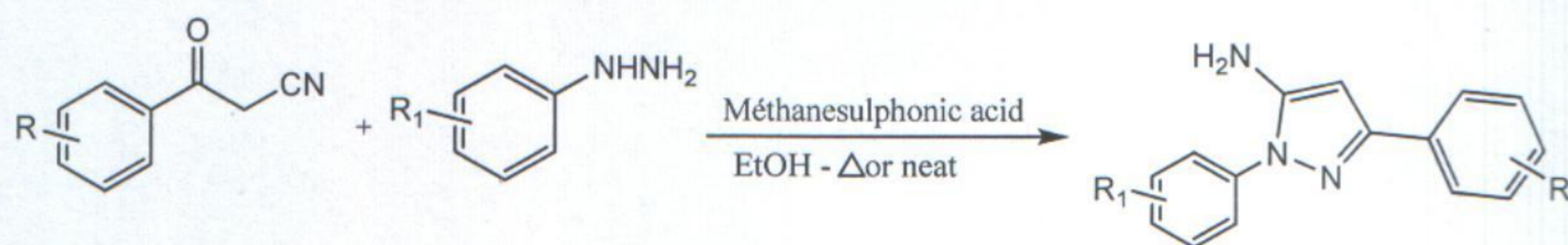
g)- Une synthèse de composés N, N-diméthylacétamide pyrazoles a été réalisée, à partir de composé 1,3-dicarbonyle réagissant avec l'hydrazine substitué [23].



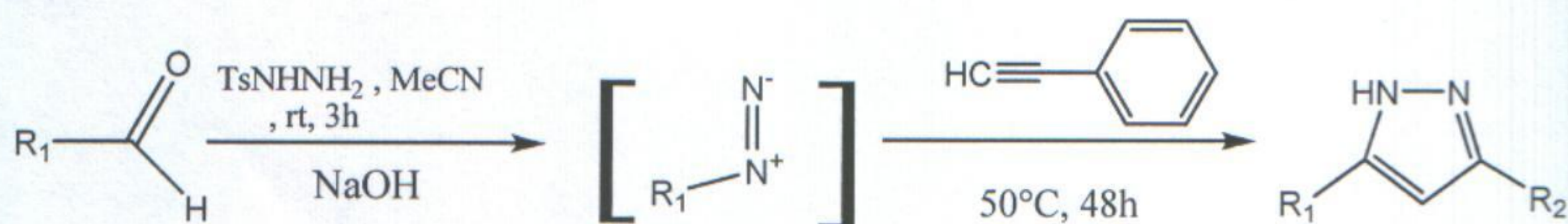
h) – Une synthèse de composés 1-aryl-1H-pyrazoles a été réalisée, à partir de composé β -bromovinyl aldéhydes réagissant avec l'hydrazine substitué [24].



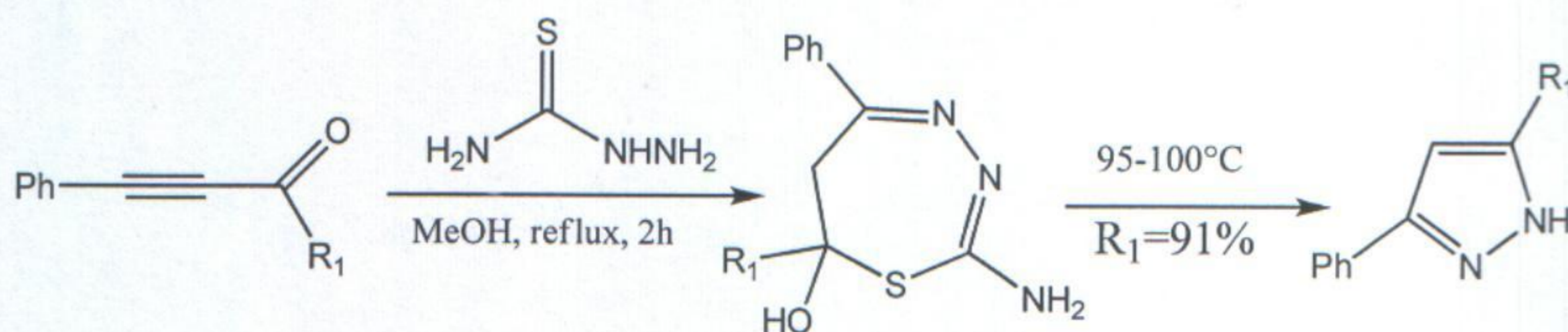
i) Il a été signalé récemment que l'action de phényl hydrazine substitué sur les β -cétonitrile, aboutissaient aux composés de structure 3-amino 2H-pyrazoles [25].



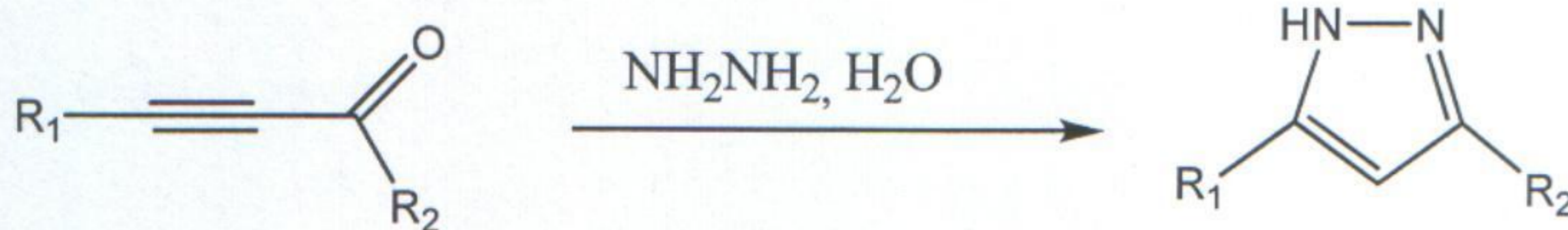
j)- D'autres méthodes de synthèse des pyrazoles ne faisant pas intervenir les 1,3-dicétones ont été ensuite développées, parmi elles l'action des composés acétyléniques sur les dérivés diazoïques [26].



k)- Le traitement du 1-aryl-3-phénylprop-2-yn-1-one donne le 2-amino-5,7-diphényl-6,7-dihydro-1,3,4-thiadiazépine-7-ol à sept chaînons qui, sous l'action de la chaleur, est réduit en 3-aryl-5-phényl-1H-pyrazole [27] :

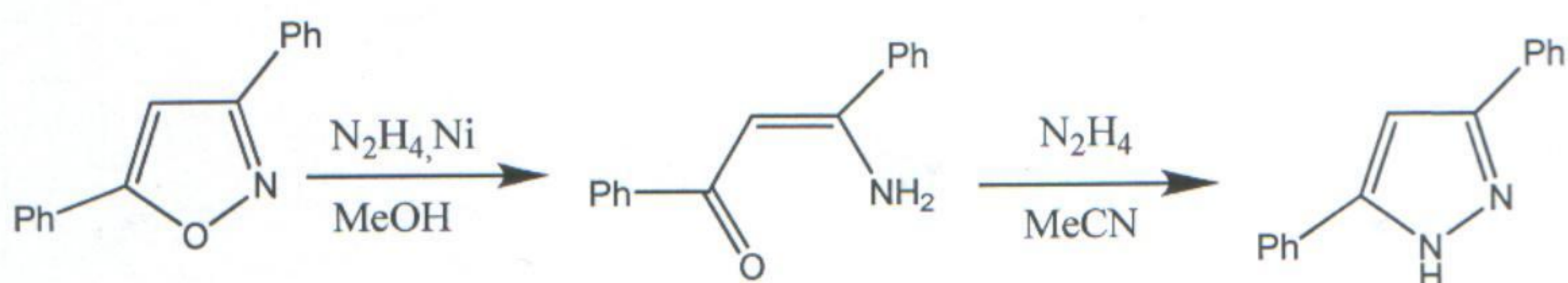


l)- La condensation du 1,3-diarylprop-2-yn-1-one forme initialement l'hydrazone qui se cyclise pour former le 3,5-diaryl-1H-pyrazole [28] :

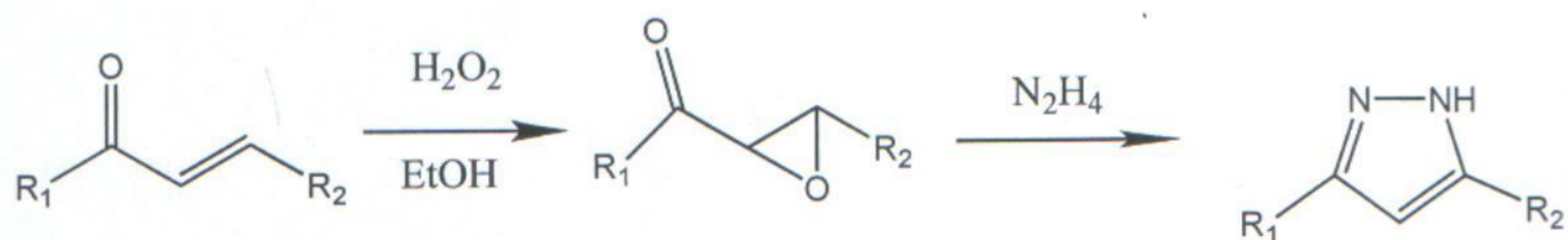


m)-Les pyrazoles peuvent également être synthétisés par l'action de l'hydrazine sur une cétone α éthylénique qui peut être générée in situ.

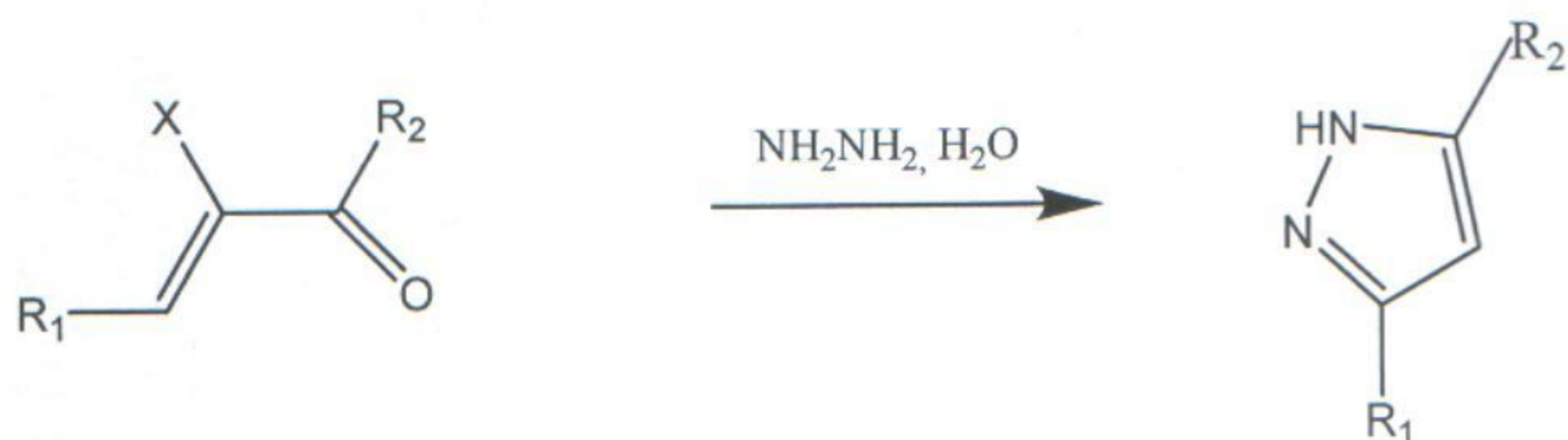
La transformation des 3,5-diarylisoxazoles en présence d'un catalyseur d'hydrogénation à base de Nickel de Raney conduit aux 1H-pyrazoles correspondants [29].



n)- La réaction des cétones α -éthyléniques (chalcones) en milieu aqueux donne l'époxyde correspondant qui réagit avec l'hydrazine pour former les 3,5-diaryl-1H-pyrazoles [30] :

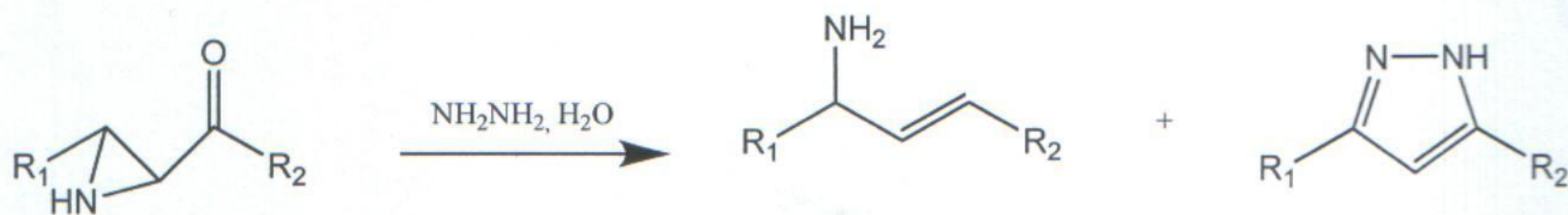


o)- La cycloaddition de la prop-2-énone substituée par des halogènes ou des groupements alkoxy, amino ou alkylsulfanyl avec l'hydrazine conduit aux 3,5-diaryl-1H-pyrazoles [31] :

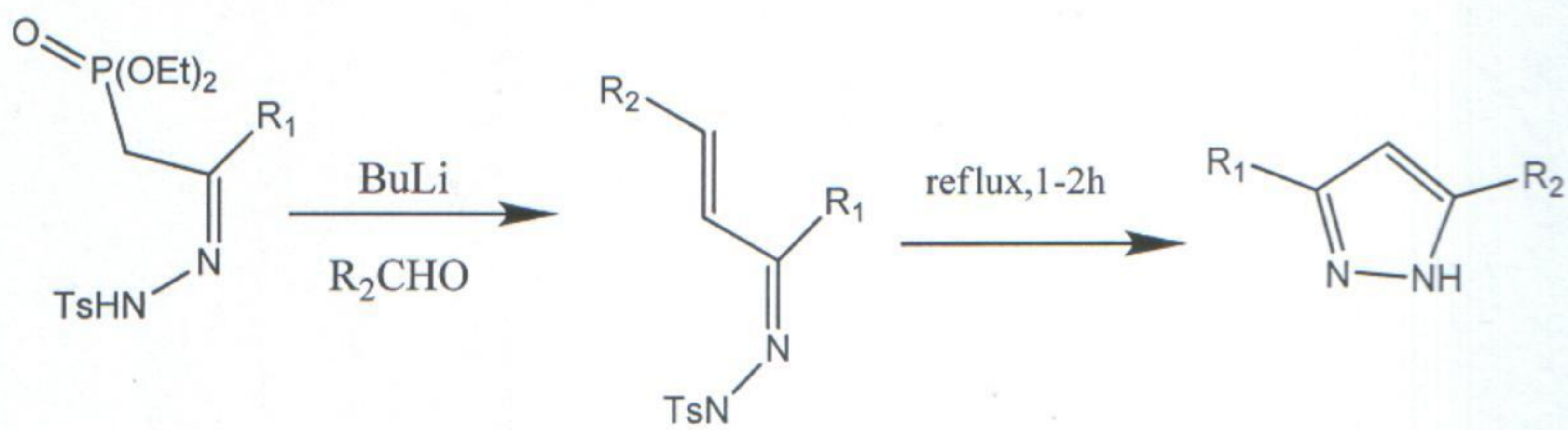


X = alkoxy, amino, alkylsulfanyl ou halogène

p)-La réaction des cétoaziridines avec l'hydrazine forme un mélange d'allyl amine et de 3,5-diaryl-1H-pyrazole [32] :



q)- La réaction d'aldéhyde en présence du tosylhydrazinophosphonate conduit à la tosylhydrazone correspondante qui est cyclisée en 3,5-diaryl-1H-pyrazole [33] :



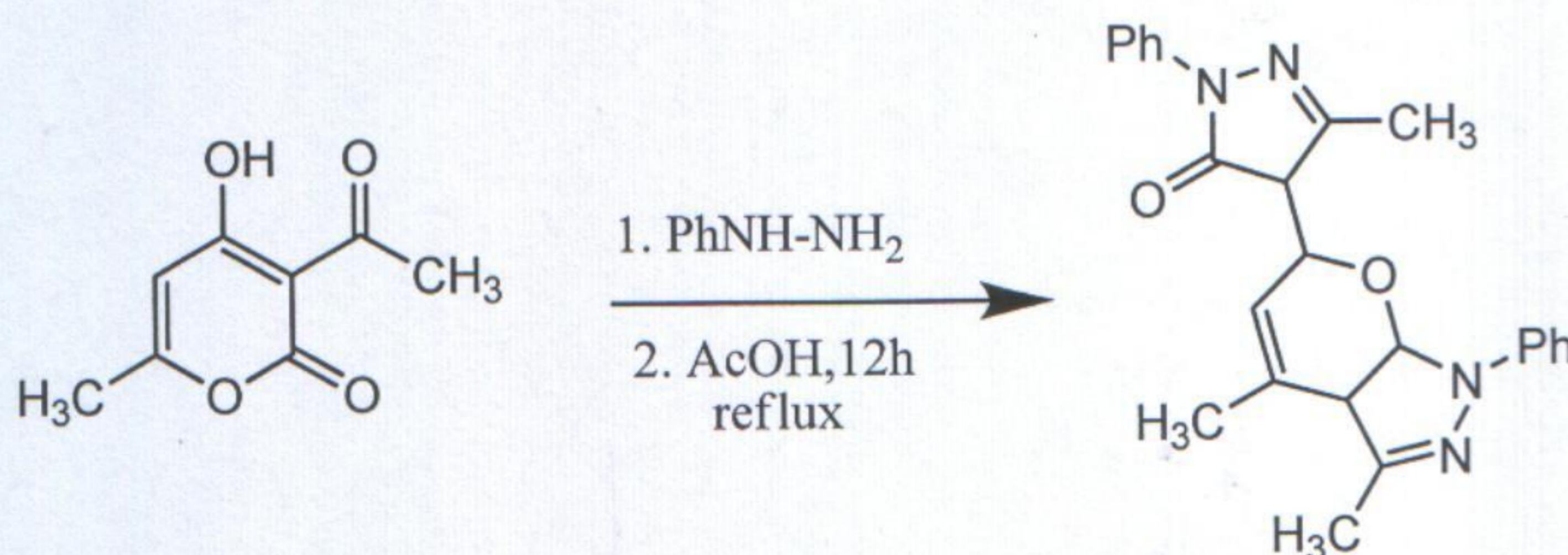
I.3)- Synthèse de quelques pyrazoles à partir de l'acide déhydroacétique :

La chimie de l'acide déhydroacétique a été largement étudiée comme matière première pour la synthèse des produits naturels. Ce composé isolé à partir de sources naturelles joue un rôle important dans la synthèse organique, et est utilisé dans la préparation de nouveaux dérivés fonctionnels à large spectre d'application. Il est à noter que les travaux relatifs à l'action des réactifs nucléophiles sur l'acide déhydroacétique se sont multipliés au cours de ces dernières années .

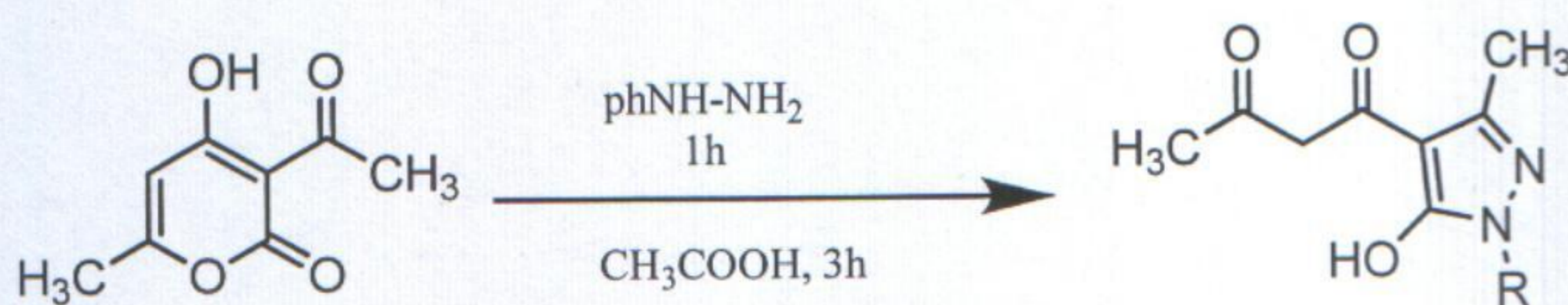


Il serait intéressant de citer quelques travaux de synthèses de molécules de structures pyrazolique à partir de l'acide déhydroacétique.

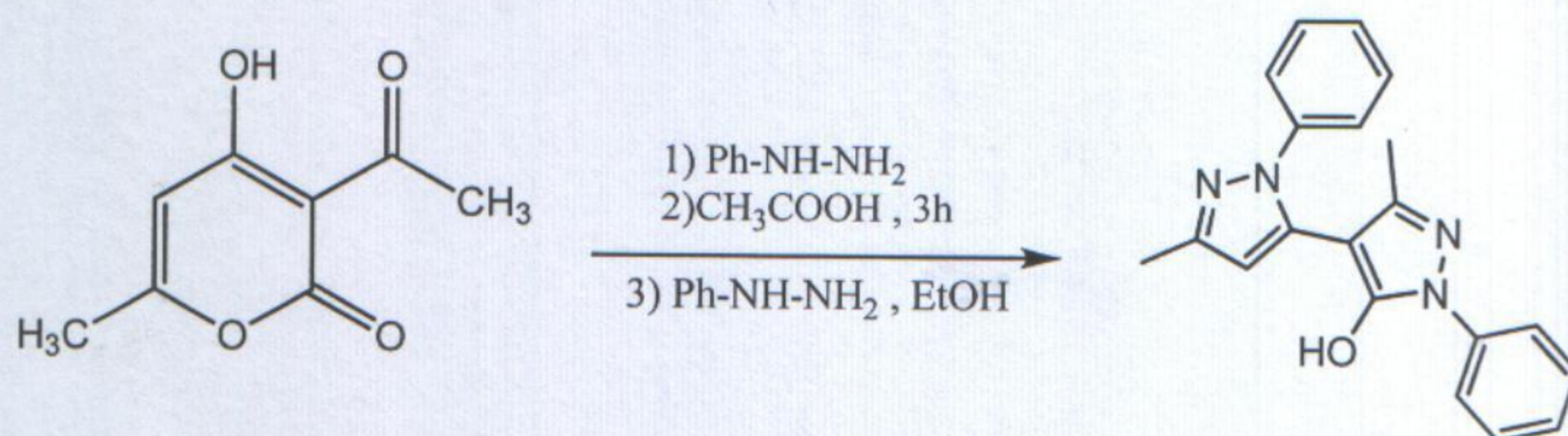
1-L'action de phenylhydrazine sur l'acide déhydroacétique conduit, après une réaction de condensation au composé pyrazolyl-pyrazolopyrane en deux étapes [34].



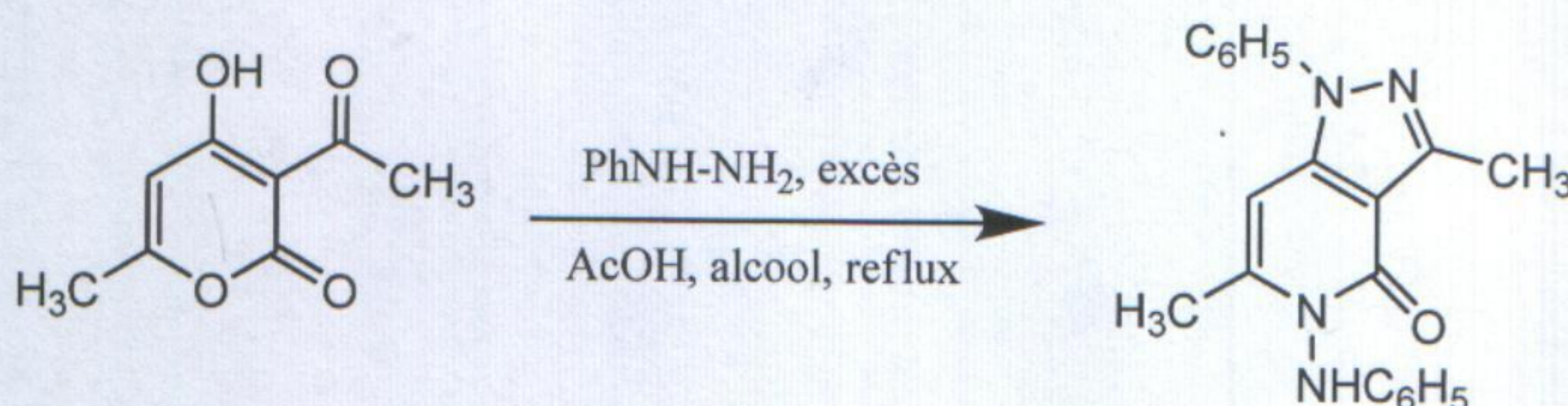
2-De même le composé 4-acetoacetyl-3-methylpyrazol-5-one est obtenu selon la même approche de synthèse précédemment mentionnée [35].



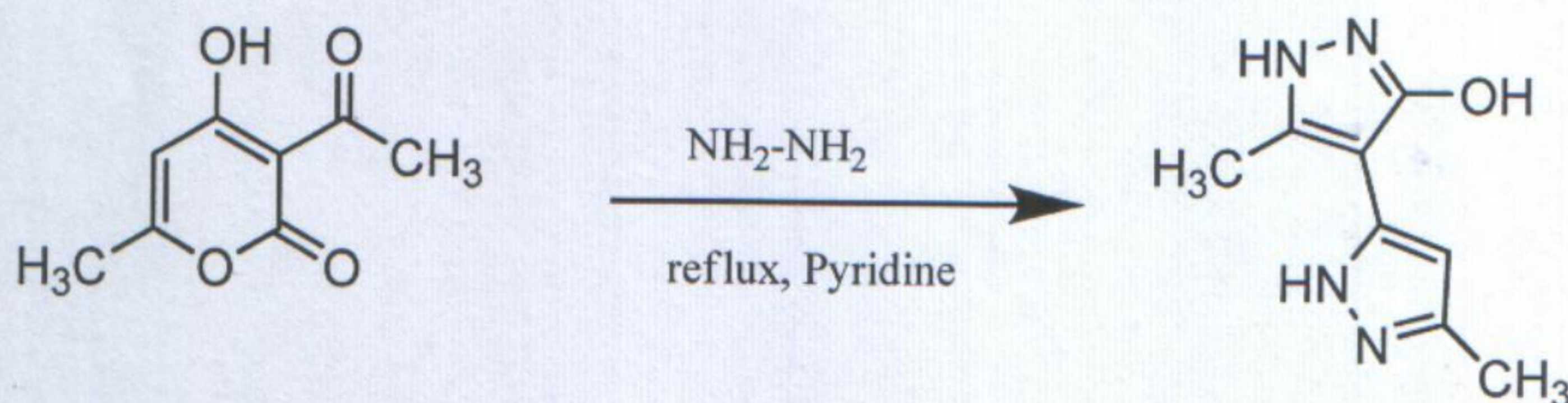
3-Par ailleurs, le composé 5-hydroxy-3-méthyl-1-phényl-4-(3-méthyl-1-phényl-pyrazol-5-yl) pyrazole est également obtenu par action de phénylhydrazine sur l'acide déhydroacétique en trois étapes [36].



4-L'action d'un excès de phénylhydrazine portée à reflux dans un mélange et d'acide acétique conduit à la pyrazolopyridone [37].

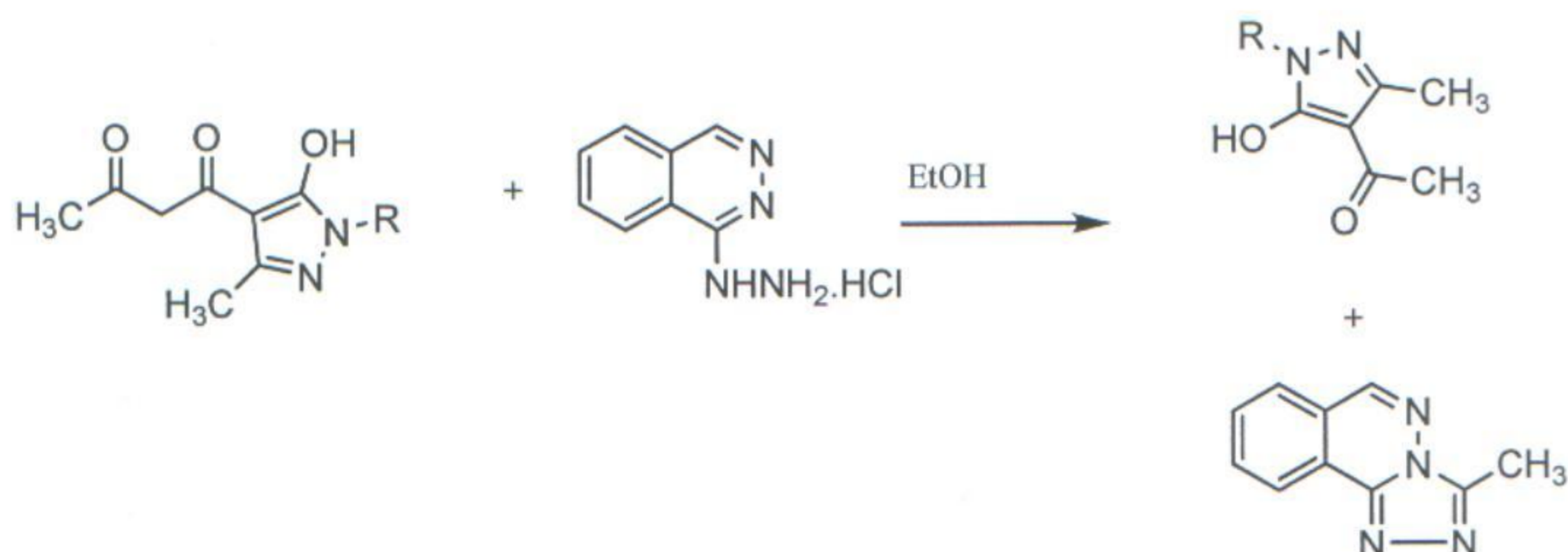


5- Par contre, Katritzky et al [38], étudiant l'action de l'hydrazine sur l'acide déhydroacétique à reflux dans la pyridine, isolent un dérivé bipyrazolique.

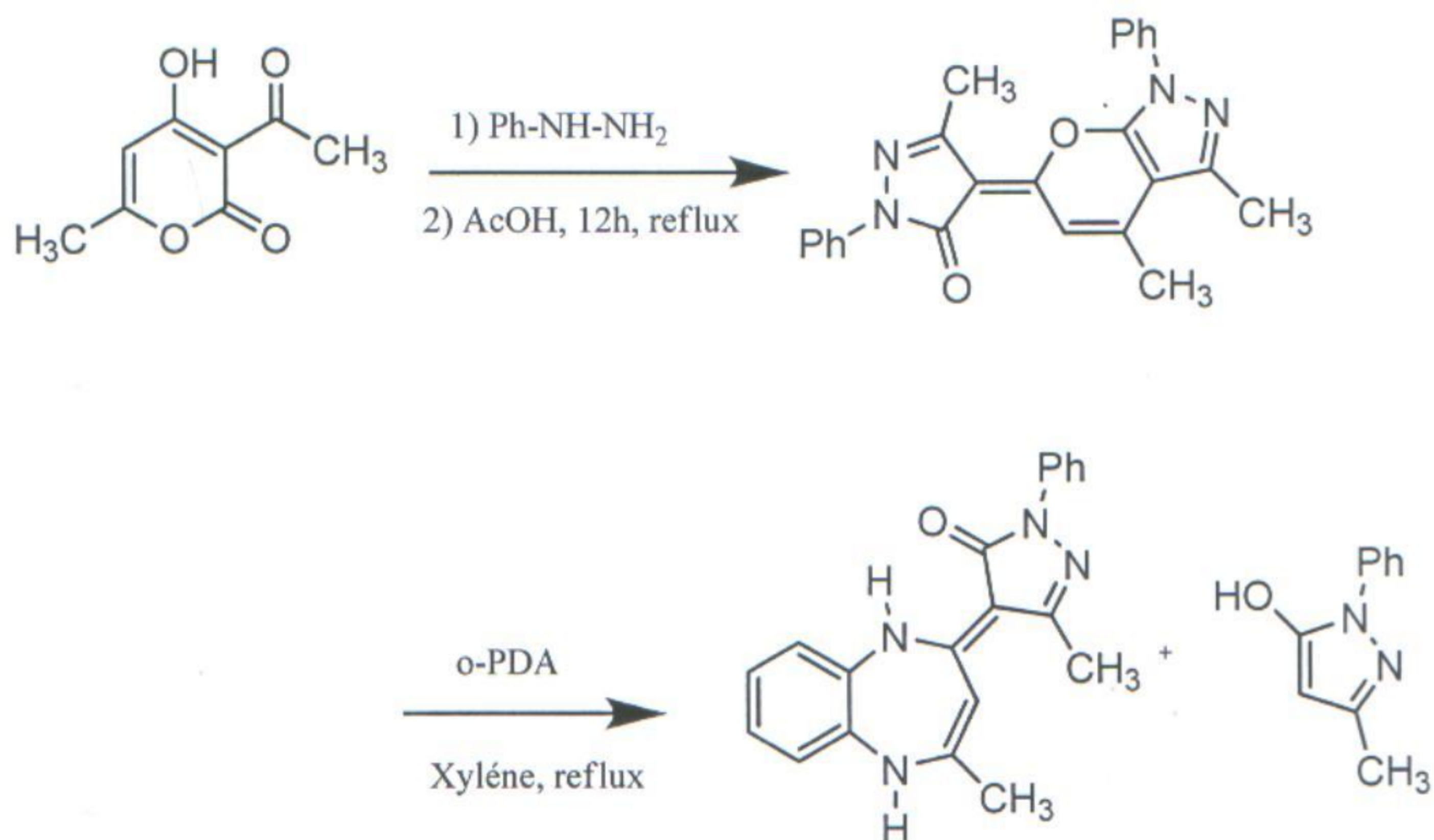


6- La formation d'une structure 4-acétyl-5-hydroxy-3-méthyl-1-substitué pyrazoles dérivée de l'acide déhydroacétique à été réalisée par condensation du 1-(5-hydroxy-3-méthyl-1-substitué-4-pyrazolyl)-1,3-butanediones sur

1-hydrazinylphthalazine hydrochloride [39].



7- Par ailleurs, les pyrazolopyranes, dérivés de l'acide déhydroacétique, conduisent, par réaction de condensation avec l'O-PDA [40], au mélange de deux dérivés pyrazoliques.



I.4)- Obtention du dérivé 2 (cynamoyles):

Afin d'éviter les réactions indésirables et d'améliorer le procédé de synthèse des 5-aryl-1H-pyrazoles, nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse simple et efficace. Elle est effectuée en une seule étape à partir des cétones α, β insaturées

(chalcones) et de l'hydrate d'hydrazine substitué. Les réactifs sont commerciaux, certaines chalcones ont été synthétisées par condensation d'une cétone aromatique avec un aldéhyde masqué (N, N-diméthylformamide-diméthylacétal (DMF-DMA) dans le dichlorométhane en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique nous a permis d'isoler le cynamoyles **2a**, après avoir évaporé le solvant et repris le résidu à l'éthanol (Schéma I.1).

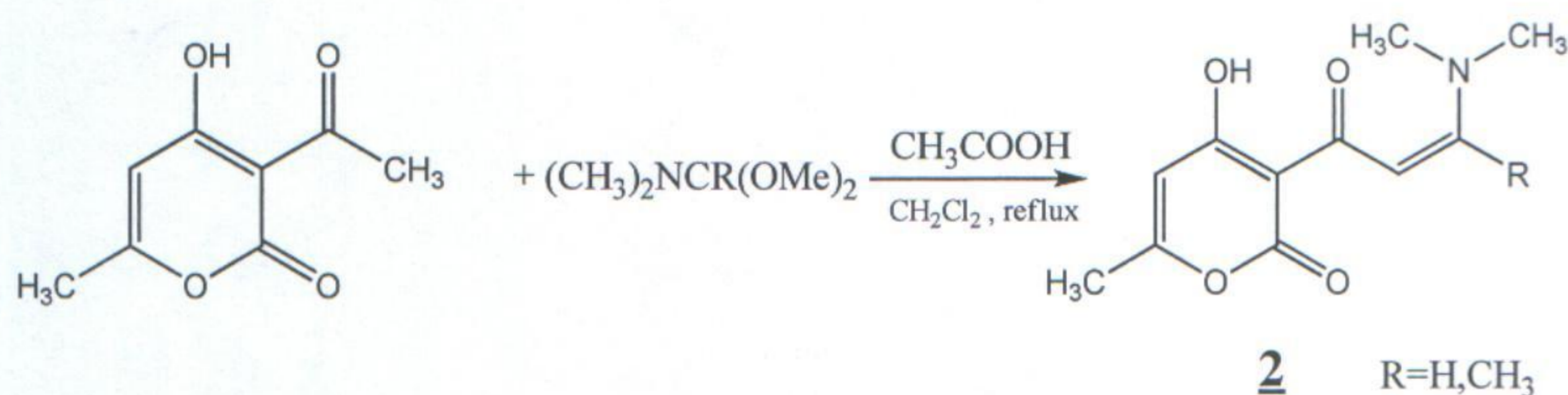


Schéma I.1

I.4.1)- Résultats expérimentaux

Les rendements et les points de fusion des chalcones synthétisés sont donnés dans le tableau I.1.

Tableau I.1 : Rendements et points de fusion des chalcones

Composé <u>2</u>	R	Rdt(%)	P.F(°C)
<u>2a</u>	H	65	169 - 171
<u>2b</u>	CH₃	72	192 - 194

I.4.2)- Données spectrales des chalcones 2

Dans ces conditions, nous avons bien réalisé une réaction de condensation. Le produit obtenu a été caractérisé par RMN ¹H, RMN ¹³C et masse.

I.4.2.1)- RMN ¹H :

Les chalcone 2 représenté ci-dessous est caractérisée par les données RMN¹H à 300MHz dans CDCl₃ (Schéma I.2) :

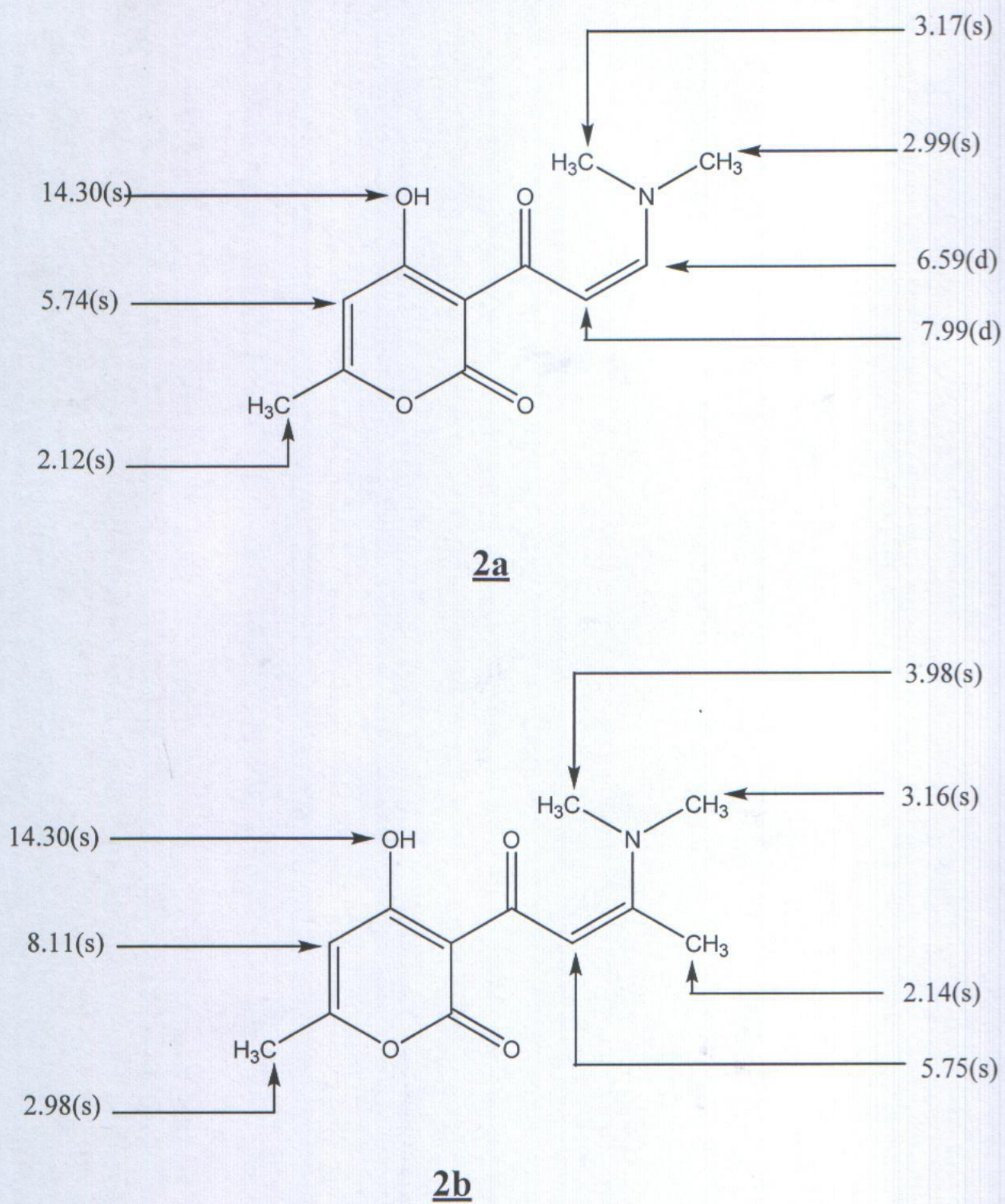


Schéma I.2

L'examen du spectre de RMN ^1H du composé 2 indique :

- La disparition du signal attribuable aux protons du $-\text{CH}_3$ du groupement acétyle.
- L'apparition de système diméthylamino.
- L'existence des signaux attribuables aux protons du système AB à environ 6.59ppm et 7.99ppm.

Nous en reportons dans le tableau I.2 les résultats spectroscopiques de RMN ^1H à 300MHz dans CDCl_3 .

Tableau I.2: RMN ^1H à 300MHz dans CDCl_3 .

Composé <u>2</u>	R	RMN ^1H (CDCl_3) δ (ppm), J(Hz)
<u>2a</u>	H	2.12(s, 3H, CH_3), 2.99(s, 3H, CH_3), 3.17(s, 3H, CH_3), 5.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.59(d, 1H, $J=8.20$, $\text{CH}=\text{CH}_a$), 7.99(d, 1H, $J=8.20$, $\text{CH}_b=\text{CH}$), 14.30(s, 1H, OH).
<u>2b</u>	CH_3	2.14(s, 3H, CH_3), 2.98(s, 3H, CH_3), 3.16(s, 3H, CH_3), 3.98(s, 3H, CH_3), 5.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 8.11(s, 1H, $\text{CH}_b=\text{CH}_3$), 14.30(s, 1H, OH).

I.4.2.2)- RMN ^{13}C :

Le composé 2a est a été caractérisé par RMN ^{13}C à 300 MHz dans le CDCl_3 . La structure du produit est confirmée par les données ci-dessous (Schéma I.3) :

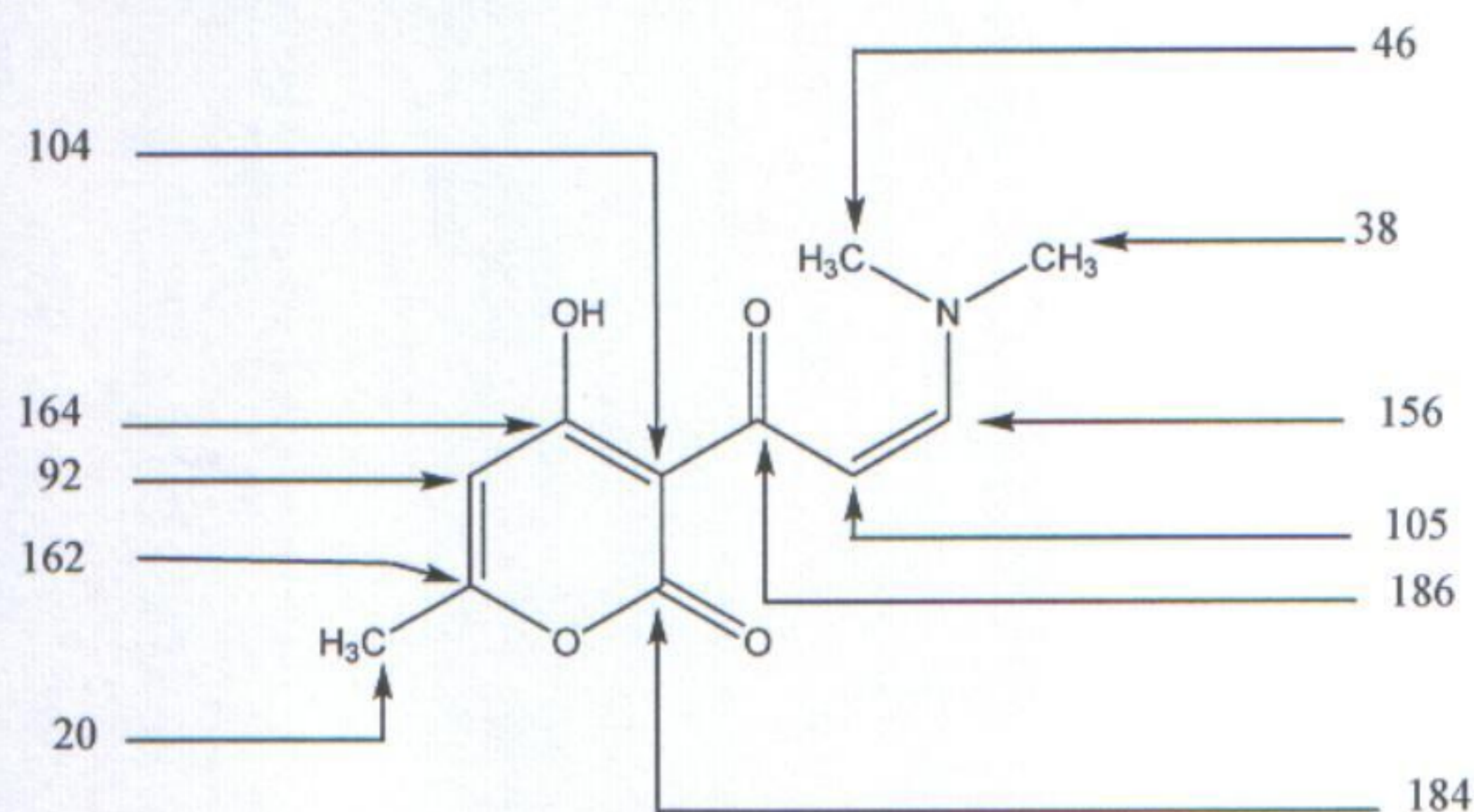


Schéma I.3

I.4.2.3)- Spectrométrie de Masse:

La spectrométrie de masse confirme dans le mode de l'impact électronique à 70ev confirme nos résultats. Nous avons la présence de l'ion moléculaire attendu $m/e = 223$.

I.5)- Préparation des 1-aryl-1H-pyrazoles :

Dans un premier temps, l'intermédiaire **2** est porté au reflux dans une solution éthanolique en présence de 1.5 équivalent de l'hydrate d'hydrazine pendant 3h.

L'évolution de cette réaction a été suivie par chromatographie sur couches minces. Après refroidissement, le pyrazole **3** attendue précipite sous forme de poudre blanche avec de bons rendements (schéma I.4).

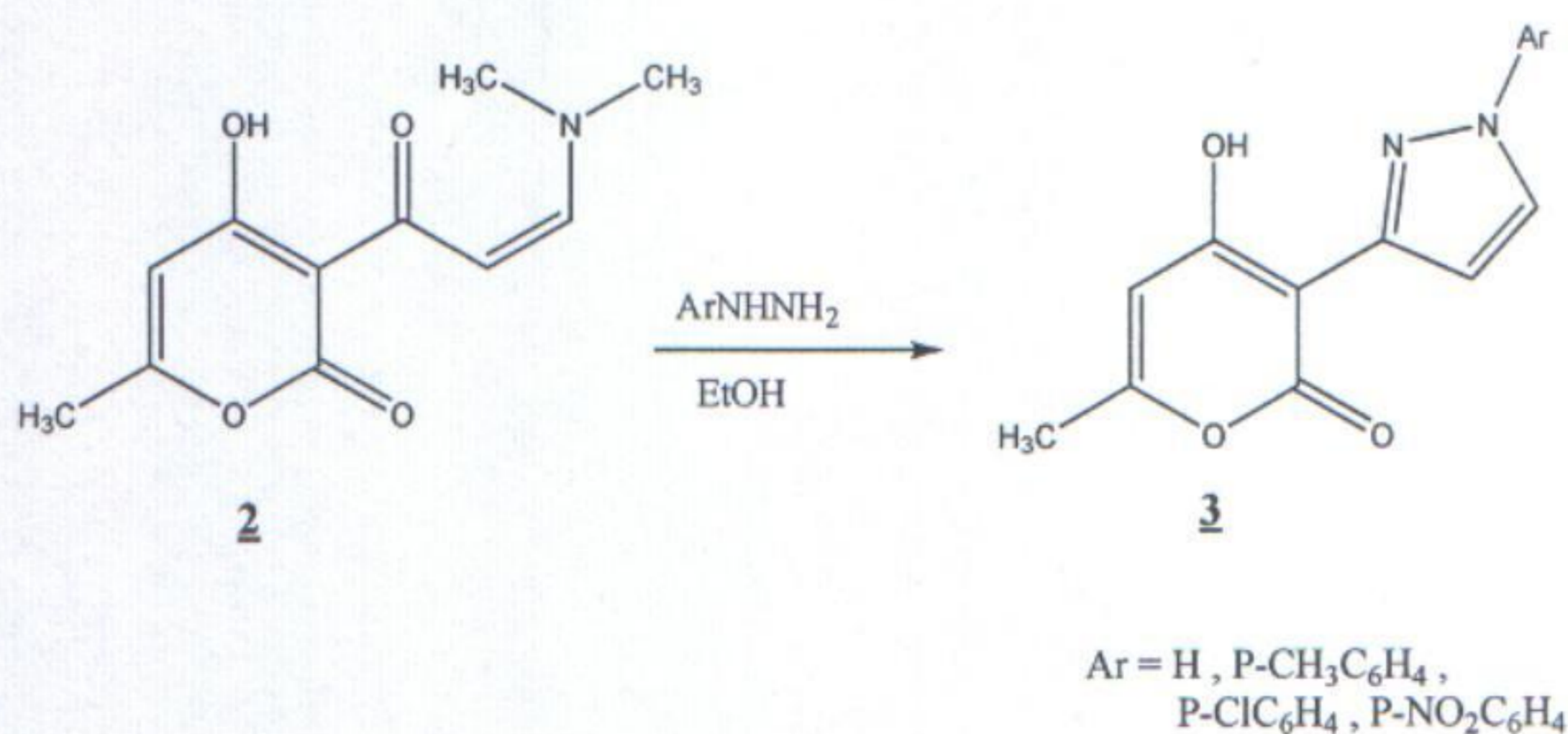


Schéma I.4

I.5.1)- Résultats expérimentaux

Nous représentons sur le tableau I-3, tous les dérivés de structure **3** avec leurs rendements et points de fusion.

Tableau I-3 : Données physiques des dérivés **3**

Composé 3	Ar	Rdt(%)	P.F(°C)
3a	H	58	198 - 200
3b	p-CH ₃ C ₆ H ₄	71	233 - 235
3c	p-Cl C ₆ H ₄	67	210 - 213
3d	p-NO ₂ C ₆ H ₄	51	266 - 268

I.5.2)- Données spectrales des 1-aryl-1H-pyrazoles **3**:

Tous les dérivés de structure 1-aryl-1H-pyrazoles **3** sont caractérisés par une étude spectroscopique: R.M.N. ¹H, ¹³C et spectroscopie de masse par impact électronique.

I.5.2.1)- RMN ¹H :

Les spectres de RMN ¹H sont réalisés dans le DMSO à 300MHz. Nous relevons les déplacements chimiques des différents protons de la structure **3a**(Schéma I.5).

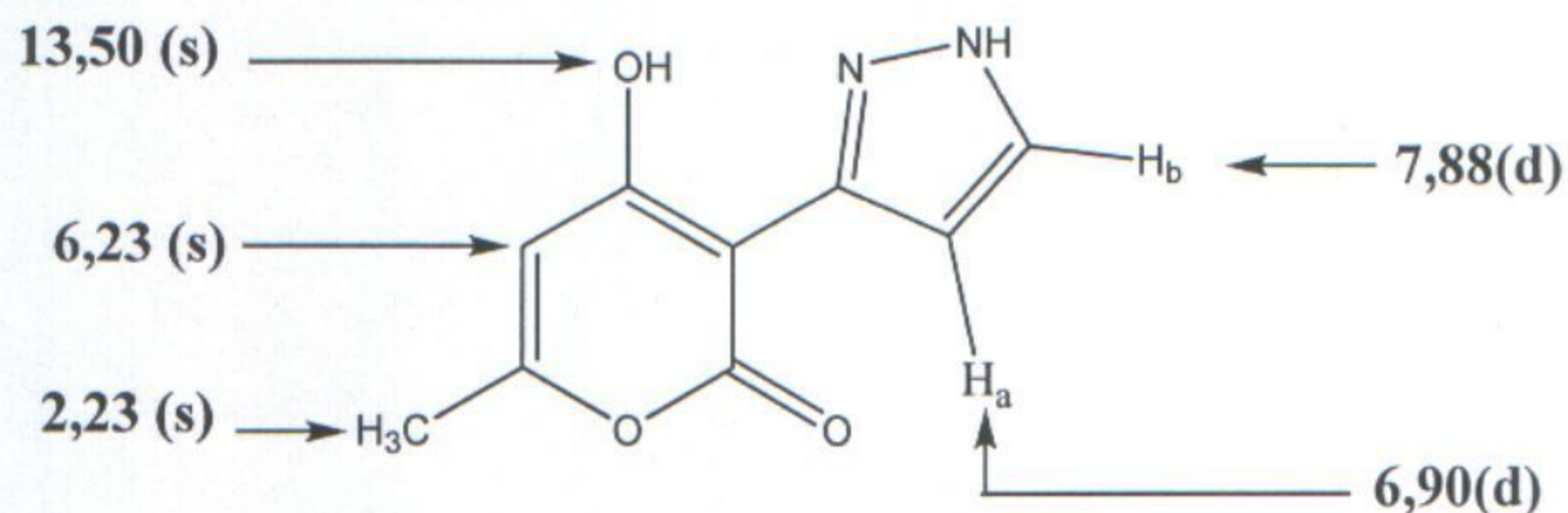


Schéma I.5

Nous en reportons dans le tableau I.4 les résultats spectroscopiques de RMN ^1H à 300MHz dans DMSO- d_6 /TMS.

Tableau I.4: RMN ^1H à 300MHz dans DMSO- d_6 /TMS.

Composé <u>3</u>	Ar	RMN ^1H (DMSO- d_6 /TMS) δ (ppm)
<u>3a</u>	H	2.23(s, 3H, CH ₃), 6.23(s, 1H, CH=C), 6.90(d, 1H, CH=CH _a), 7.88(d, 1H, CH _b =CH), 13.50(s, 1H, OH).
<u>3b</u>	p-CH ₃ C ₆ H ₄	2.22(s, 3H, CH ₃), 2.38(s, 3H, p-CH ₃), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.65(d, 1H, CH=CH _a), 8.11(d, 1H, CH _b =CH), 6.67-7.98(m, 3H, arom), 13.78(s, 1H, OH).
<u>3c</u>	p-Cl C ₆ H ₄	2.22(s, 3H, CH ₃), 5.98(s, 1H, CH=C), 6.68(d, 1H, CH=CH _a), 8.15(d, 1H, CH _b =CH), 6.72-8.11(m, 3H, arom), 13.85(s, 1H, OH).
<u>3d</u>	p-NO ₂ C ₆ H ₄	2.25(s, 3H, CH ₃), 6.12(s, 1H, CH=C), 6.76(d, 1H, CH=CH _a), 8.23(d, 1H, CH _b =CH), 6.79-8.17(m, 3H, arom), 14.23(s, 1H, OH).

Nous notons sur le spectre de R.M.N. ^1H , l'absence du signal attribuable aux protons de groupement diméthylamino.

I.5.2.2)- RMN ^{13}C :

L'étude du spectre de RMN ^{13}C montre bien la cyclisation des cynamoyles 2 en 1-aryl-1H-pyrazoles 3 par la disparition des signaux attribuable aux carbones du groupement diméthylamino. On remarque particulièrement l'absence du pic(C=O) de la chaîne latérale α , β insaturée du composé 2 et l'apparition d'un signal à 145ppm correspondant au carbone quaternaire en position 3. Nous remarquons donc que les signaux observés en ^{13}C sont compatibles avec le pyrazole attendu. Les caractéristiques spectrales du composé 3a sont représentées à titre indicatif sur le Schéma I.6.

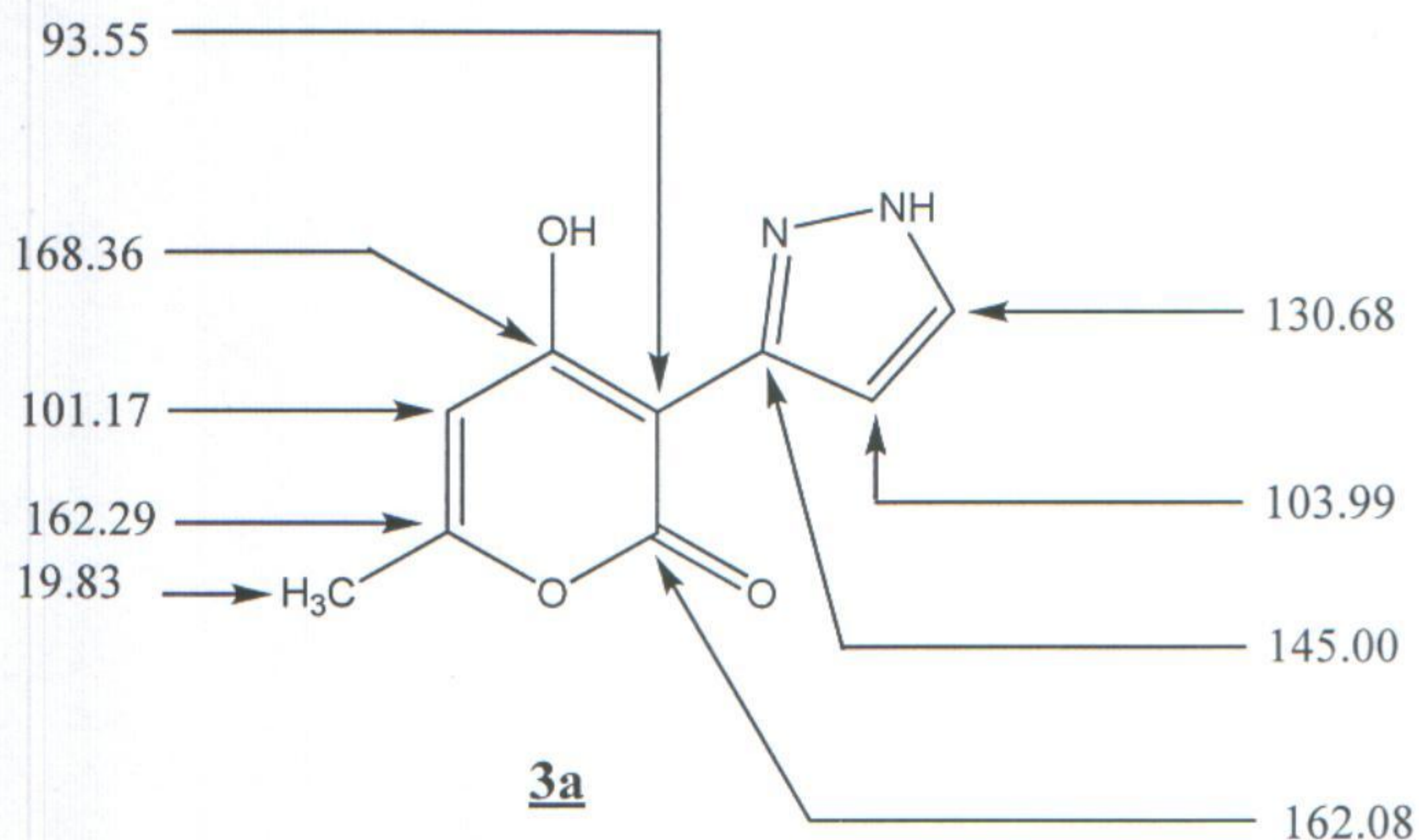


Schéma I.6

I.5.2.3)- Spectrométrie de Masse:

Nos résultats sont également confirmés, par la spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70 EV.

Nous avons la présence de l'ion moléculaire attendu pour le composé **3a** $m/e = 192$.

I.5.3)- Mécanisme réactionnel

Le mécanisme réactionnel proposé pour la synthèse des 3-pyrone-1aryl-pyrazoles est décrit dans le **schéma I.7**.

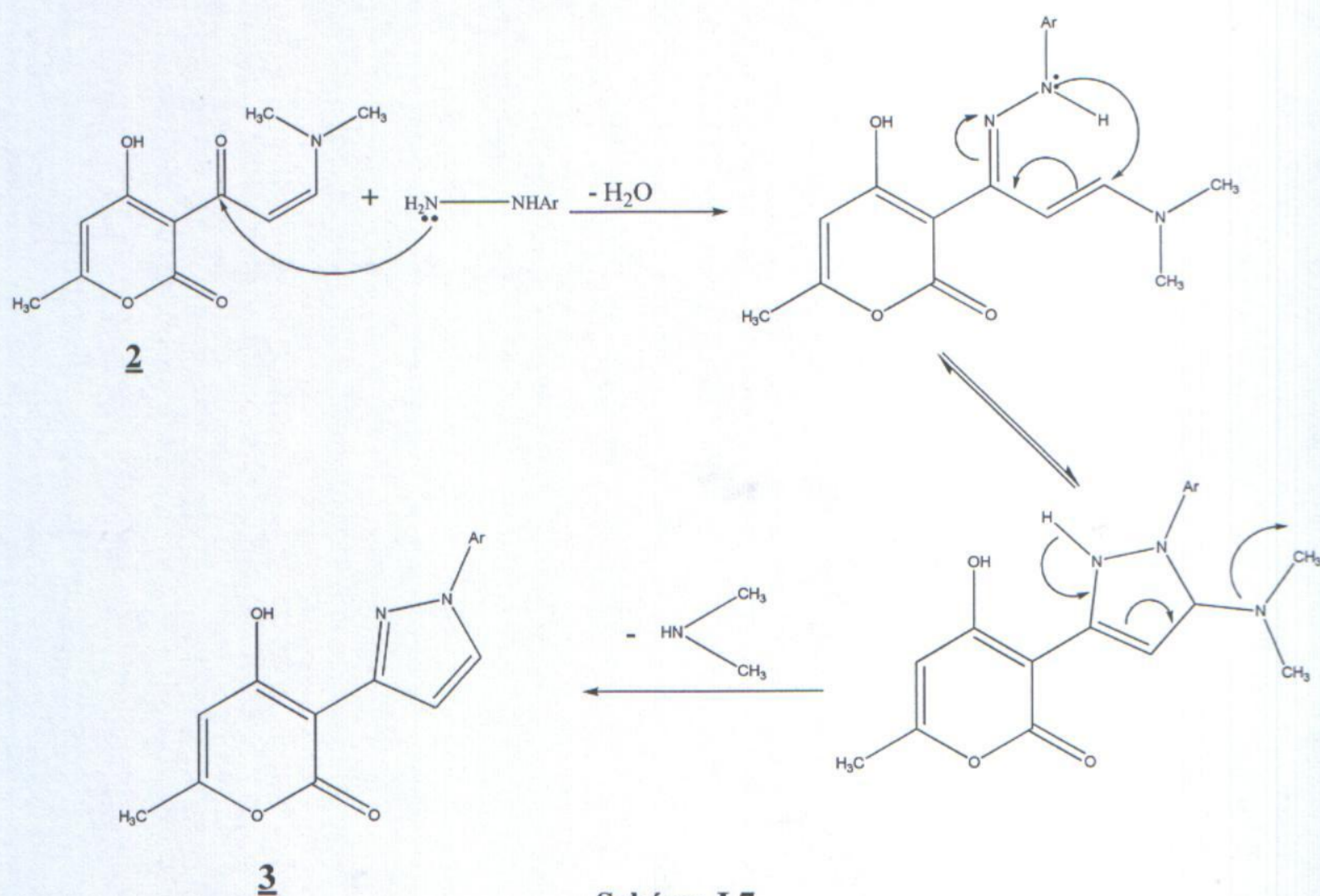


Schéma I.7

La réaction de chalcone **2** avec l'hydrazine substitués conduit initialement à la formation d'hydrazone correspondant. La cyclisation d'hydrazone sous l'action de la chaleur amène au 3-pyrone-1-aryl-pyrazoles **3**

I.6)- Conclusion :

La reaction des α, β cétones éthylénique avec l'hydrazine substitués conduit aux pyrazoles substitués en position 3.

Cette nouvelle methode de synthese permet l'obtention d'une grande variété de ces hétérocycles avec de bon rendement et une pureté satisfaisante.

Nous avons clairement confirmé la structure **3** par les différentes techniques d'analyse.

La réaction étudiée peut être généralisée pour les cynamoyles substituées par différents groupements donneurs ou attracteurs.

PARTIE EXPERIMENTALE

Généralités :

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

* Les spectres RMN ^1H ont été enregistrés sur un spectromètre brucker AC à 200 et 300MHz, les déplacements chimiques sont donnés en ppm (parties par million) par rapport au TMS (référence interne). Les abréviations suivantes ont été utilisées:

s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiple

* Les spectres RMN ^{13}C ont été effectués en J modulé sur un spectromètre brucker AC à 300MHz.

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

Modes opératoires des différents composés :

* **Composé 2a**: (Z)-3-(3-(diméthylamino) acryloyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Dans un ballon rodé de 100ml, un mélange de 1.6815g (10^{-2} mol) de l'acide déhydroacétique, dissous dans 40ml de dichlorométhane et 1.1916g (10^{-2} mol) de N,N-diméthylformamide-diméthylacétal(DMF-DMA) en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique . est chauffé à reflux durant 24h sous agitation. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue précipite dans l'éthanol pour donner le composé 2a avec un rendement de 65%, et P.F=169-171°C.

RMN ^1H (CDCl_3 , 200MHz): 2.12(s, 3H, CH_3), 2.99(s, 3H, CH_3), 3.17(s, 3H, CH_3), 5.74 (s, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 6.59(d, 1H, $J=8.20$, $\text{CH}=\text{CH}_a$), 7.99(d, 1H, $J=8.20$, $\text{CH}_b=\text{CH}$), 14.30(s, 1H, OH).

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 300MHz): 20($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-C}$) , 38 , 46($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{-N}$) , 92($\text{C}=\underline{\text{C}}\text{H-C}$) , 104($\underline{\text{C}}\text{-C}=\text{O}$) , 105($\text{O}=\text{C}-\underline{\text{C}}\text{H-CH}$) , 156($\underline{\text{C}}\text{H-N}$) , 162($\text{C}=\underline{\text{C}}(\text{Me})\text{-O}$) , 164($\underline{\text{C}}\text{-OH}$) , 184($\text{O}-\underline{\text{C}}=\text{O}$) , 186($\underline{\text{C}}=\text{O}$)

S.M (IE, 70ev) : (calculée, trouvée pour $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_4$) : (223.08, $\text{M}^+ = 223$)

*Composé **2b** : (Z)-3-(3-(diméthylamino) but-2-enoyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one.

Ce dérivé est obtenu dans les mêmes conditions opératoires que le dérivé **2a** avec un rendement de 72% et P.F= 192-194 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz): 2.14(s, 3H, CH₃), 2.98(s, 3H, CH₃), 3.16(s, 3H, CH₃), 3.98(s, 3H, CH₃), 5.75 (s, 1H, CH=C), 8.11(s, 1H, CH_b=CH₃), 14.30(s, 1H, OH).

S.M (IE, 70ev) : (calculée, trouvée pour C₁₂H₁₅NO₄) : (237.10, M⁺ = 237)

*Composé **3a**: 4-hydroxy-6-méthyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)-2H-pyran-2-one

À 2.2323g (0.01mol) de **2a** on ajoute 0.3205g (0.01mole) d'hydrazine hydratée dans 20ml d'éthanol. La solution est portée à reflux pendant 3 h. Après diminution du volume de l'éthanol, un solide blanc précipite ; il est filtré et recristallisé dans l'acétate d'éthyle.

Le produit **3a** est obtenu après purification par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : CHCl₃ /AcOEt: 8/2).

Rdt = 58%. PF = 198 – 200 °C.

RMN ¹H (DMSOd₆, 300MHz): 2.23(s, 3H, CH₃), 6.23(s, 1H, CH=C), 6.90(d, 1H, CH=CH_a), 7.88(d, 1H, CH_b=CH), 13.50(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (CDCl₃, 300MHz): 19.83(CH₃-C), 93.55(HO-C=C), 101.17(HO-C-CH), 103.99(C-CH=CH), 130.68(NH-CH), 145.00(N=C), 162.08(O-C=O), 162.29(O-C=CH), 168.36(C-OH).

S.M (IE, 70ev) : (calculée, trouvée pour C₉H₈N₂O₃) : (192.05, M⁺ = 192)

*Composé **3b**: 4-hydroxy-6-méthyl-3-(1-p-tolyl-1H-pyrazol-3-yl)-2H-pyran-2-one

Dans les mêmes conditions opératoires que **3a** nous obtenons le composé **3b** avec un rendement 71% et P.F = 233 - 235 °C.

RMN ¹H (DMSOd₆, 300MHz): 2.22(s, 3H, CH₃), 2.38(s, 3H, p-CH₃), 5.86(s, 1H, CH=C), 6.65(d, 1H, CH=CH_a), 8.11(d, 1H, CH_b=CH), 6.67-7.98(m, 3H, arom), 13.78(s, 1H, OH).

*Composé **3c**: 3-(1-(4-chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

Selon le même mode opératoire on obtient le composé **3c** avec un rendement 67% et PF = 210-213 °C

RMN ¹H (DMSO_{d6}, 300MHz): 2.22(s, 3H, CH₃), 5.98(s, 1H, CH=C), 6.68(d, 1H, CH=CH_a), 8.15(d, 1H, CH_b=CH), 6.72-8.11(m, 3H, arom), 13.85(s, 1H, OH).

*Composé **3d**: 4-hydroxy-6-methyl-3-(1-(4-nitrophenyl)-1H-pyrazol-3-yl)-2H-pyran-2-one

Selon le même mode opératoire on obtient le composé **3d** avec un rendement 51% et PF = 266-268 °C

RMN ¹H (DMSO_{d6}, 300MHz): 2.25(s, 3H, CH₃), 6.12(s, 1H, CH=C), 6.76(d, 1H, CH=CH_a), 8.23(d, 1H, CH_b=CH), 6.79-8.17(m, 3H, arom), 14.23(s, 1H, OH).

Bibliographie

- [1]- (a) R.Lan ; Q. Liu; P. Fan; S. Lin; S.R.Fernando; D. McCallion; R. Pertwee; A.Makriyannis, *J. Med.Chem*, **1999**, 42, 769.
(b) S. Komeda; M. Lutz; A.L. Spek; M. Chikuma; J. Reedijk; *Inorg.Chem*, **2000**,39,4230.
- [2]- (a) J. Elguero, in: A.R. Katritzky; C.W. Rees; E.F.V. Scriven (Eds.), *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 3, Pergamon Press. Oxford, **1996**, p. 1.
(b) K.Y. Lee; J.M. Kim; J.N. Kim; *Tetrahedron Lett*, **2003**, **44**, 6737
- [3]- (a) Penning; T. D; Talley; J. J.; Bertenshaw; S. R.; Carter; J.S.; Collins, *J. Med. Chem*, **1997**, 40, 1347–1365.
(b) Terrett; N. K; Bell; A. S.; Brown. D; Ellis. P, *Bioorg.Med. Chem. Lett*. **1996**, 6, 1819–1824.
- [4]- (a) Finkelstein; B. L. Strock; C. J. Pestic, *Sci*, **1997**, 50, 324–328.
(b) Shiga, Y.; Okada, I.; Takizawa. E; Fukuchi. T. J. Pestic, *Sci*. **2003**, 28, 313–314.
- [5]- Fahmy. S. M; Badran. A. H.; Elnagdi. M. H. J, *Chem. Tech. B: Technol*, **1980**, 30, 390–395; *Chem. Abstr*, **1981**, 94, 48804.
- [6]- J. Elguero, *In Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, **3**, **1996**, 3.
S. M. Mohamed; M. Khalile; A. A. Ismail; and M. S. Kadh, *J. Ind Chem. Soc.*, **2005** , 82(9), 833.
R. B. Pawar and V.V.Mulwad, *Chem. Heterocyclic Comp.*, **2004**,40(2), 219.
- [7]- M. Bouklah; A. Attayibat; B. Hammouti; A. Ramdani; S. Radi and M. Benkaddour, *App.Surface Science*, **2005**,240(1-4), 341.
G. M. Abu-Elenien and A. A. El-Maghraby, *J. Ind. Chem. Soc.*, **2000**,77(10), 473.
- [8]- L. Knorr, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1883**,16, 2597.
- [9]- L. Knorr, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **1887** ,238, 137.
- [10]- Suzanne Gelin; Bernard chantegrel; and Abdel Ilah Nadi, *J. Org. Chem.*, **1983**,48, 4078-4082.
- [11]- (a) Wang. Z.; Qin. H, *Green Chem*, **2004**, 6, 90–92.
(b) Katritzky. A. R, *Handbook of Heterocyclic Chemistry* ,Pergamon: NewYork, **1985**, p 416.
- [12]- (a) Aggarwal.V. K.; de Vicente. J. ; Bonnert, R. V. J, *Org.Chem.* , **2003**, 68,5381.
(b) Bhat. B. A.; Puri; S. C.; Qurishi,M. A.; Dhar; K. L.; Qazi, G. N., *Synth. Commun.*, **2005**, 35,1135.
(c) Bishop. B. C., *Synthesis* , **2004**, 1, 43.
(d) Ahmed,M. S. M.; Kobayashi. K.; Mori. A. ,*Org. Lett.*, **2005**, 7,4487.

- [13] - Yuan. J; Gulianello. M; De Lombaert. S; Brodbeck .R ; Kieltyka. A; Hodgetts . K. J, *Bioorg. Med. Chem. Lett*, **2002**, 12, 2133–2136.
- [14] - Cecchi. L; Colotta. V; Melani. F; Palazzino. G; Filacchioni.G.; Martini.C; Giannaccini. G; Lucacchini. A.J. *Pharm, Sci* , **1989**, 78, 437– 442.
- [15] - Kopp. M; Lancelot. J. C; Dallemagne. P; Rault. S.J, *Heterocycl. Chem*, **2001**, 38, 1045.
- [16]- Tahir Majid; Corey R. Hopkins; Brian Pedgrift; and Nicola Collar , *Tetrahedron Letters* , **2004**,45 , 2137–2139.
- [17] - A. N. Kost and I; I. Grandberg, *Heterocyclic chem*, **1966**,6, 347.
- [18] - S. T. Heller and S. R. Natarjan, *Org. Lett.*, **2006**, **8**, 2675.
V. Montoya; J. Pons; V. Branchadell and J. Ros, *Tetrahedron*, **2005**, 61(52), 12377.
- [19] - (a) Polshettiwar. V; Varma. R. S, *J. Org. Chem*, **2007**, 72,7420–7422.
(b) Polshettiwar. V; Varma. R. S, *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48, 5649–5652.
(c) Polshettiwar. V; Varma. R.S, *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48,7343–7346.
(d) Ju. Y ; Kumar . D; Varma . R. S, *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 6697–6700.
(e) Ju, Y.; Varma. R. S, *J. Org. Chem*, **2006**, 71, 135–141.
(f) Ju, Y.; Varma. R. S, *Org. Lett*, **2005**, 7, 2409–2411.
(g) Wei. W; Keh. C. C. K; Li. C.J; Varma. R. S, *Clean Tech. Environ, Policy* **2005**, 7, 62–69.
(h) Kumar. D;Chandra Sekhar. K. V. G; Dhillon. H; Rao. V. S;Varma. R. S, *Green Chem*, **2004**, 6, 156–157.
(i) Yang.X. F; Wang. M; Varma. R. S; Li. C.,*J. Org. Lett*, **2003**,5, 657–660.
(j) Strauss. C. R; Varma. R. S, *Top. Curr.Chem*, **2006**, 266,199–231.
- [20]- George P. Lahm ; Daniel Cordova; James D. Barry, *Bioorg. Med. Chem*,**2009**.
- [21]- F. Gosselin; P. D. O'Shea; R. A. Webster; R. A. Reamer; R. D. Tillyer; E. J. J.Grabowski, *Synlett*, **2006**,3267-3270.
- [22]- Christopher G. Barber ; David C. Blakemore; Jean-Yves Chiva; Rachel L.Eastwood Donald; S. Middleton; Kerry A. Paradowski, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , **2009**,19,1075–1079.
- [23]- p.G. Baraldi; H.El-Kashef, A; R. Farghaly; P.Vanelle; F.Fruttarolo, *Tetrahedron* , **2004**,60, 5093.

- [24]- Chan Sik Cho,a; Daksha, B. P., *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6388-6391.
- [25]- N. Suryakiran; T. Srikanth Reddy; K. Asha Latha; P. Prabhakar; K. Yadagiri; Y. Venkateswarlu , *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* , **2006**, 258, 371–375.
- [26]- V. K. Aggarwal; J. Vicente and R. V. Bonnert , *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5381.
- [27]- T.E.Glotova; A. S. Nakhmanovich; M. V. Sigalov; T. N. Komarova; E. I. Kositsina; V.Yu. Vitkovskii and I. D. Kalikhman, *Seriya Khimicheskaya* , **1987**, 1, 216.
- [28]- F. G, Baddar; F. H. Al-Hajjar and N. R. El-Rayyes, *J. Heterocyclic Chem* , **1976**, 13(2), 257
- [29]- S. I. Sviridov; A. A. Vasil'ev and S. V. Shorshnev, *Tetrahedron* , **2007**, 63(49), 12195.
- [30]- F.Chimenti; R. Fioravanti; A. Bolasco; F. Manna; P. Chimenti; D. Secci, O. Befani; P.Turini; F. Ortuso and S. Alcaro, *J. Med. Chem.*, **2007**, 50(3), 425.
- [31]- D. Simon, O. Lafont ; C. Farnoux and M. Miocque, *J. Heterocyclic Chem.*, **1985**, 22(6), 1551.
- [32]- G. Chen. M. Sasaki and A. K. Yudin, *Tetrahedron Lett* , **2005**, 47, 255.
- [33]- N. Almirante; A. Benichio; A. Cerri; G. Fedrizzi; G. Marazzi and M. Santagostino, *Synlett* , **1999**, 299.
- [34]- B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J.Fifani, B. Garrigues ; M. Pierrot, *INDIAN J.Chem*, **2003**, 42B, 2820-2827.
- [35]- S. Gelin. B. chantegrel. and A. Ilah-Nadi, *j. Org. Chem*, **1983**, 48, 4078.
- [36]- B. Djerrari ; E.M. Essassi and Fifani. *Bull .Soc , Chim.france*, **1991**, 128, 521
- [37]- Mahesh VK; Gupta RS, *Indian J Chem* , **1971**, 12, 570.
- [38]- Sultan Afridi A; Alan Katritzky R; Ramsden CA, *J Chem Soc Perkin I* , **1977**, 1428.
- [39]- Shiv P singh ; Devinder Kumar and Jitander K Kapoor , *Synthetic Communication*, **1994**, 24(18), 2645-2651.
- [40]- B. Djerrari ; E.M. Essassi ; J.Fifani, B. Garrigues ; M. Pierrot, *INDIAN J.Chem*, **2003**, 42B, 2820-2827.

CHAPITRE II

*Synthèse et caractérisation des pyrano-1,5-
benzodiazépin-2-thiones à
partir de l'acide déhydroacétique.*

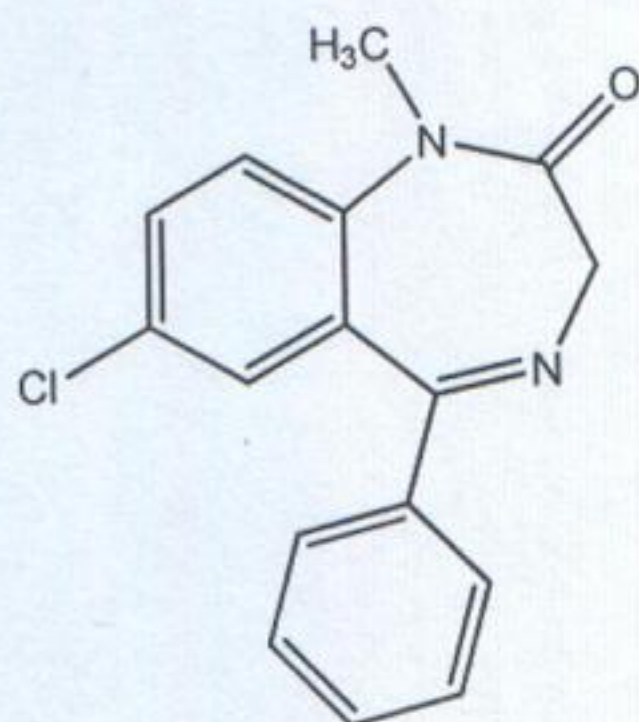
II.1)- INTRODUCTION

Depuis leur introduction en médecine dans les années 60, les benzodiazépines suscitent toujours un intérêt considérable, suite à la mise en évidence de l'action de certains de leurs dérivés sur le système nerveux centrale [1]. En tant que tranquillisants [2], anticonvulsivant [3], antiépileptiques [4] et dans le traitement de l'anxiété [5].

Malgré les inquiétudes liées à leur pharmacodépendance les benzodiazépines offrent une avenue thérapeutique temporaire ou à plus long terme pour plusieurs patients atteints de troubles psychiatriques. D'ailleurs les benzodiazépines demeurent un choix privilégié par les psychiatres dans le traitement d'un trouble anxieux réfractaire à un antidépresseur [6].

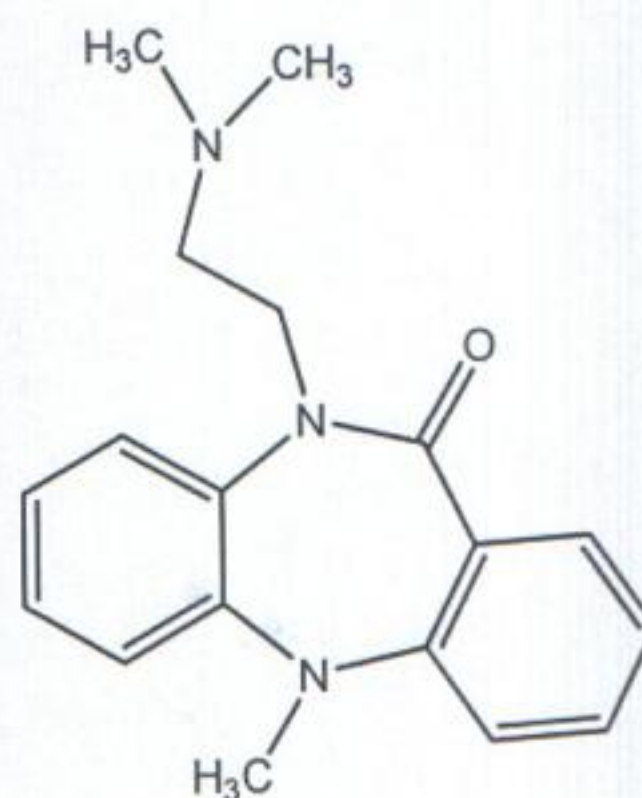
Les benzodiazépines occupent une place considérable dans l'industrie des médicaments tel que le composé A commercialisé sous le nom **Diazepam** par le laboratoire Roche comme agent tranquillisant.

Un autre exemple, est la structure Dibenzépine B. Cette molécule fait partie de la série des anti-dépresseurs. Elle est commercialisée sous le nom **NOVERIL** par le laboratoire Sandoz.



A

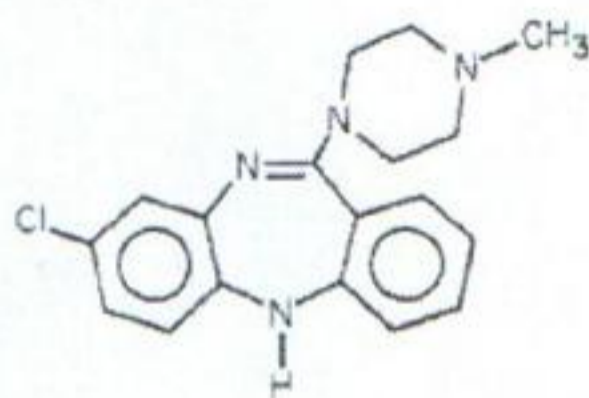
Diazepam
1,4-benzodiazepine



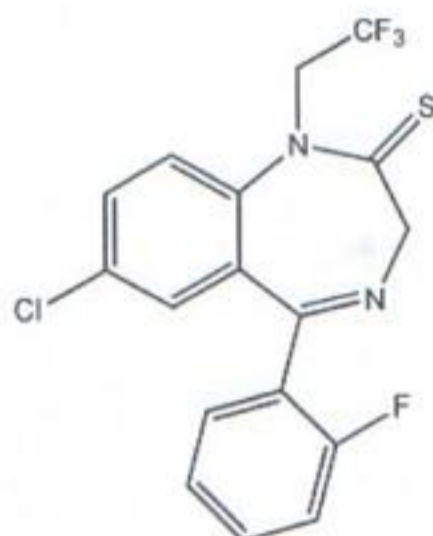
B

NOVERIL
1,5-benzodiazepine

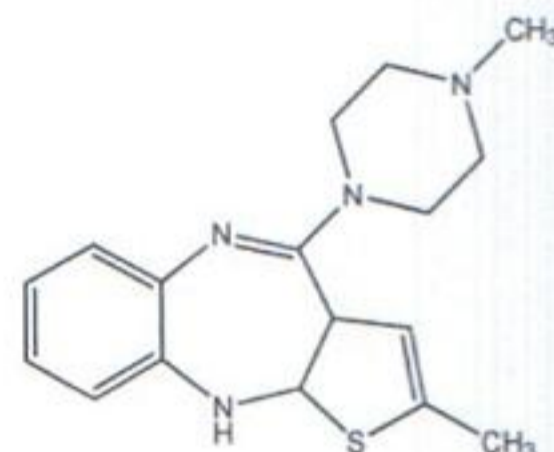
A la suite du diazépam, principe actif du Valium qui utilisé en thérapeutique depuis 1963, un grand nombre de molécules actives ont été synthétisées (colzapine, quazépam, olanzapine....).



Clozapine



Quazépam



Olanzapine

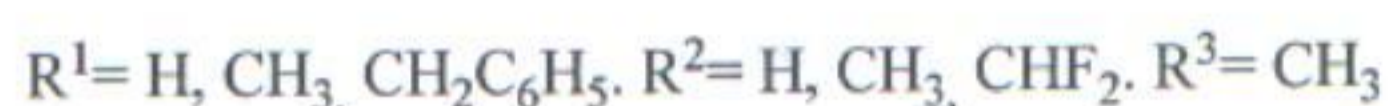
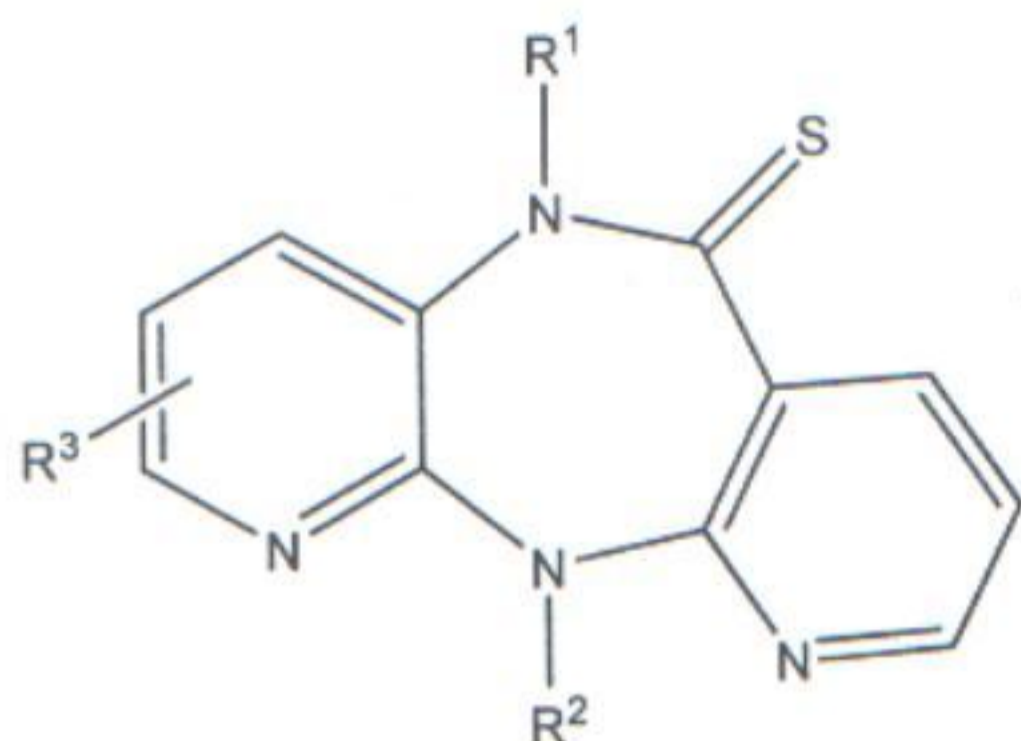
Certaines structures benzodiazépines ont montré en plus de leurs caractéristiques psychopharmacologiques des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires [7], et d'autre ont été utilisées dans l'industrie comme colorant pour les fibres acryliques [8].

Des synthèses de structures 1,5-benzodiazépines ont été réalisées à partir de différentes lactones, tels que l'acide tétronique, la 4-hydroxy coumarine, la démidone et l'acide déhydroacétique [9]. Dans notre laboratoire en continuité de travaux déjà réalisés [10] nous avons examiné la réactivité de l'acide déhydroacétique et de ses dérivés que nous avons utilisé comme produits de départ pour la synthèse de composés de type pyranobenzodiazépin-2-thione.

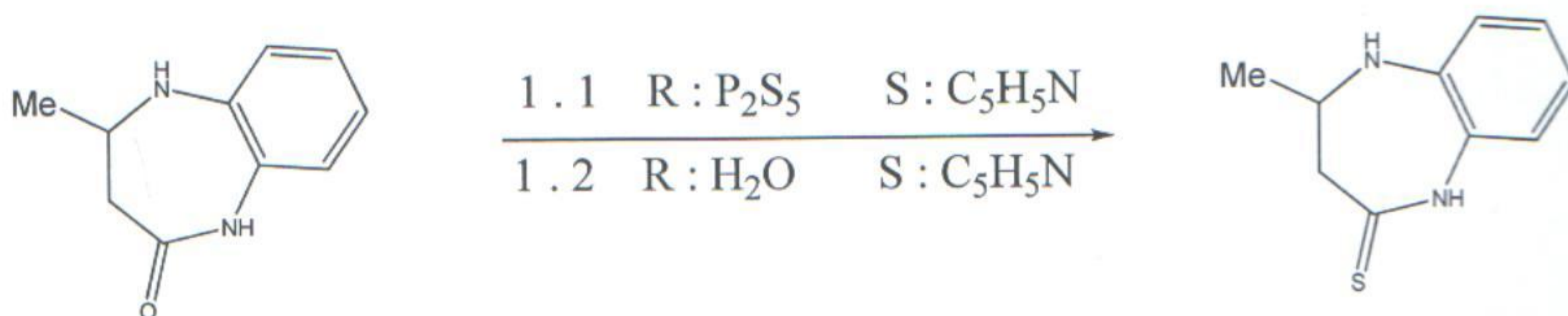
Les benzodiazépines ont une structure chimique de base commune constituée d'un cycle benzénique condensé à un hétérocycle à chaînons avec deux azotes en position généralement en 1,5. ; 1,4 ou 2,3.

En effet l'activité biologique de nombreux dérivés de cette structure est soit induite soit modifiée (si le précurseur est actif) par l'introduction, par voie chimique, de nouveaux groupements ou fonctions. Nous citons à titre d'exemple :

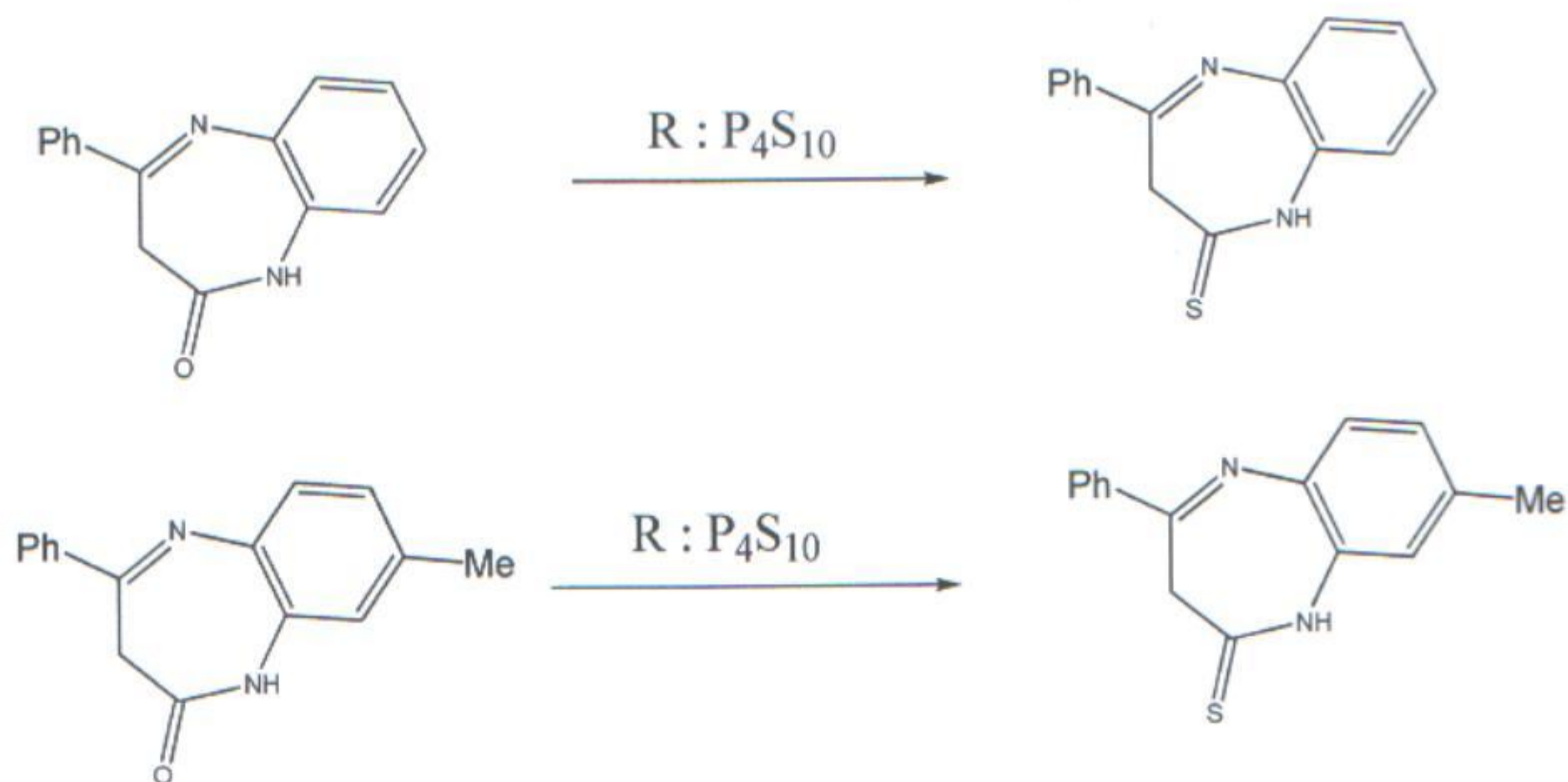
- Les *N*-alkylbenzodiazépine-2-thioles, de structure ci-dessous sont connues pour leur effet anti-HIV. [11]



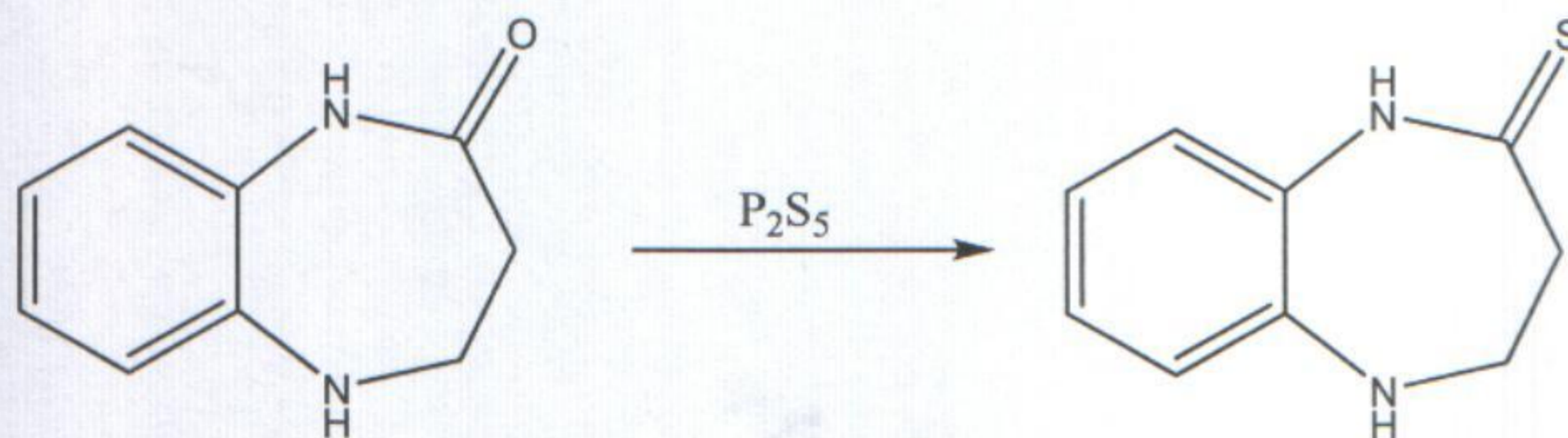
-La transformation des 2,3-dihydro-1H-1,5-benzodiazépines en présence de pentasulfure de phosphore conduit aux 1,5-benzodiazépine-2-thione correspondants[12]



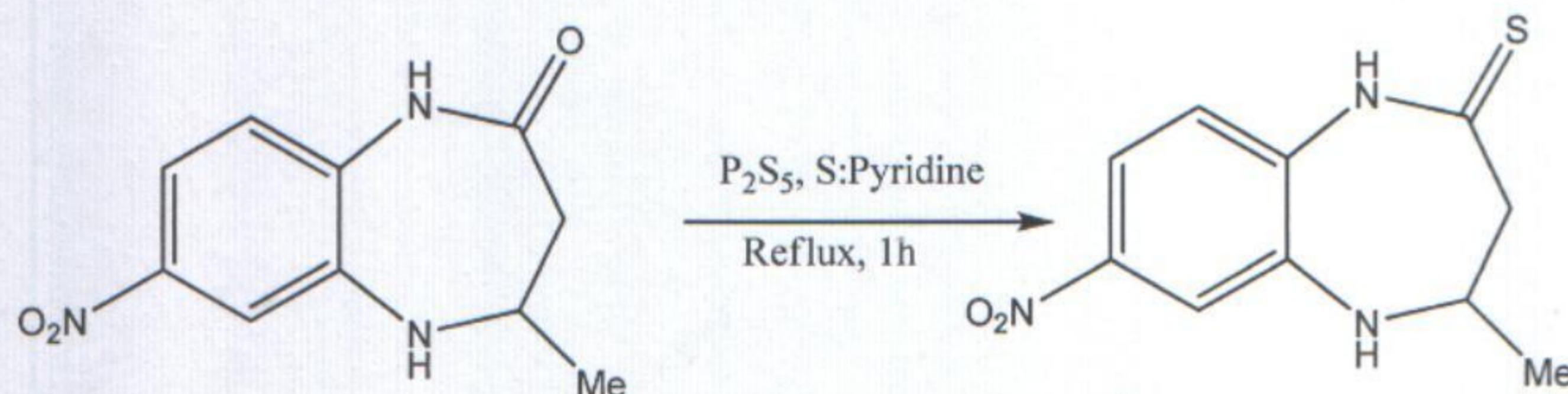
-De manière semblable, les systèmes 1,5-benzodiazépine-2-thione substitués ci-après sont obtenus[13] :



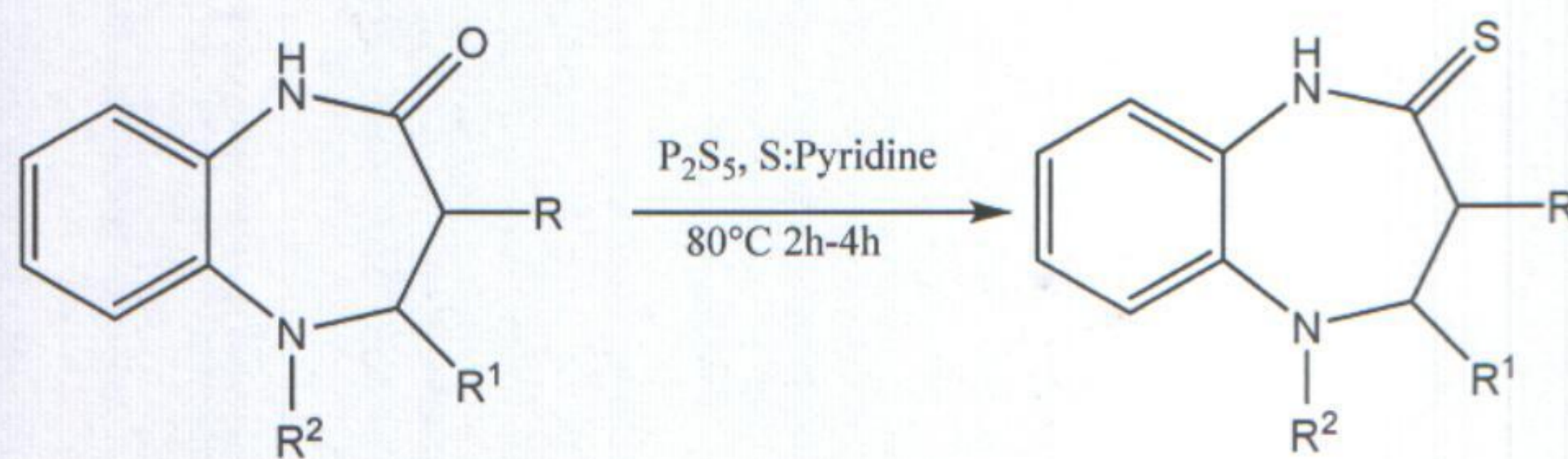
-Les 1,5-benzodiazépine-2-thione suivantes ont été préparées par l'action de pentasulfure de phosphore sur les 1,5-benzodiazépine-2-one en présence de la pyridine comme catalyseur. [14]



-Selon le même protocole, l'utilisation du pentasulfure de phosphore a été mentionnée pour la réaction suivante[15] :

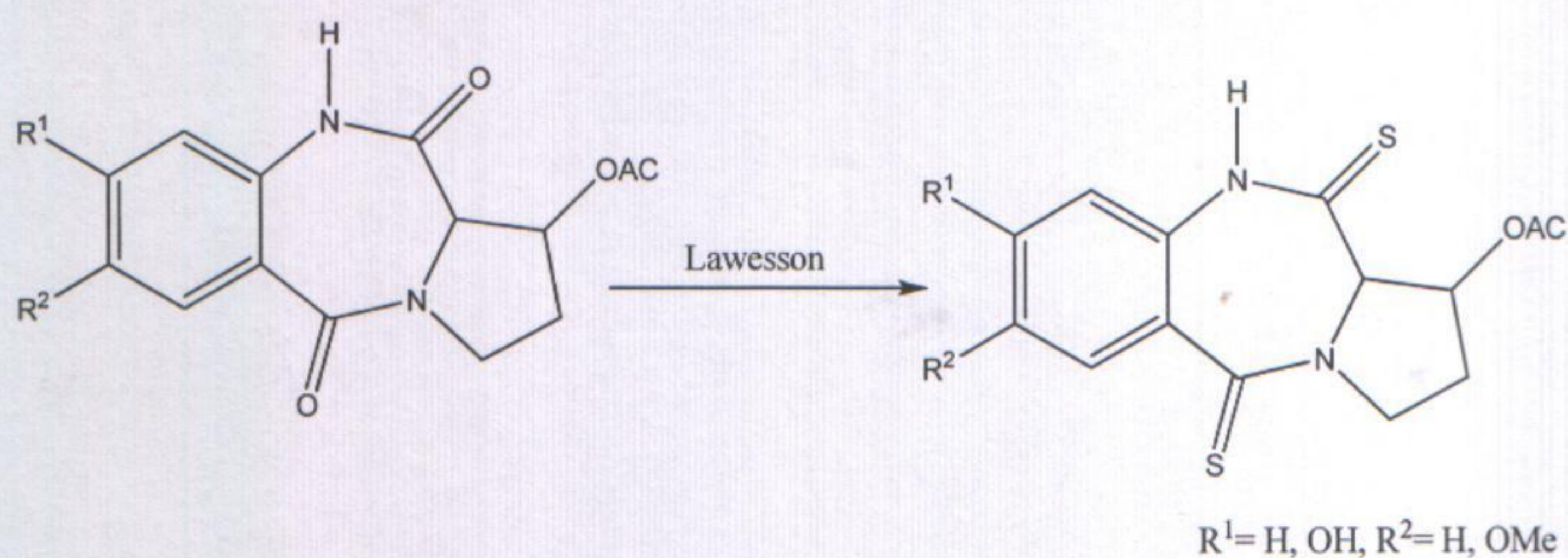


-Le motif recherché est également obtenu à partir du 1,5-benzodiazépine-2-one [16].

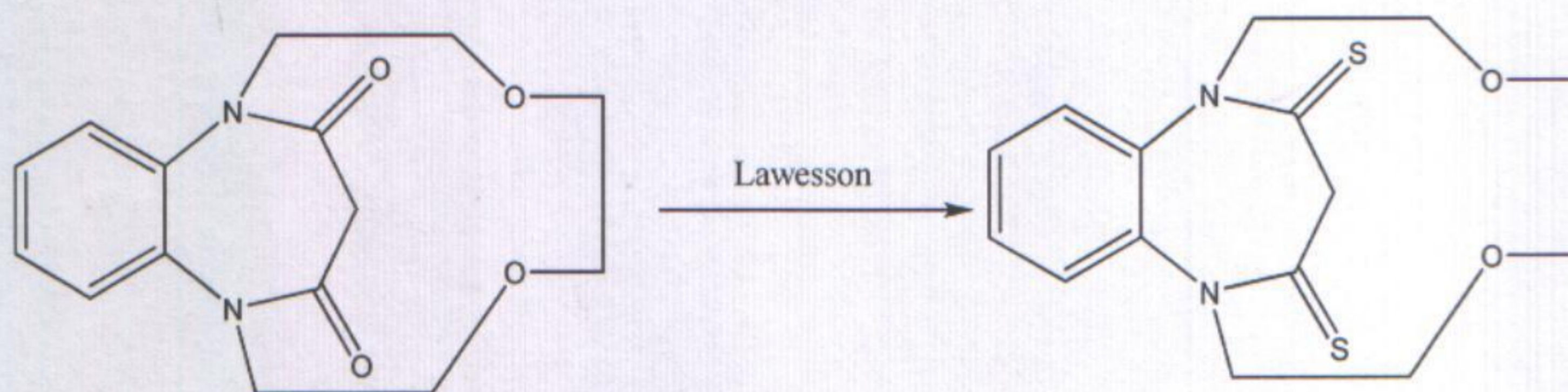


$R = R^1 = R^2 = H$, $R = Me$, $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R = H$, $R^1 = Me$, $R^2 = H$, $R = H$,
 $R^1 = H$, $R^2 = Me$, $R = H$, $R^1 = H$, $R^2 = CH_2Ph$

-Une autre approche de synthèse des systèmes benzodiazépin-dithione a été mise au point, mettant en action les benzodiazépin-diones substituée avec le réactif de Lawesson[17]

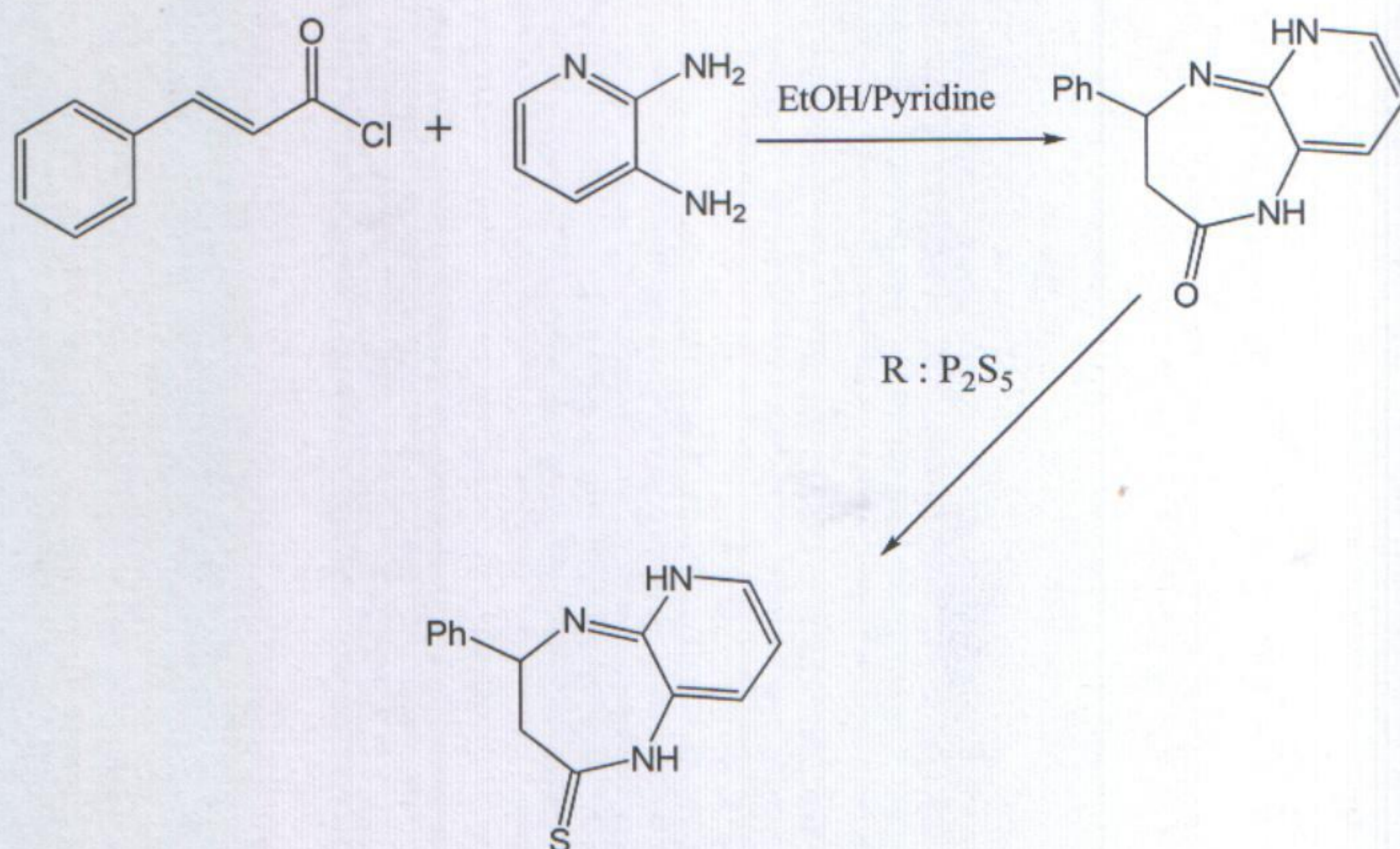


-A. Keita et coll. ont préparé un macrocycle soufré à partir de la benzodiazépin-dione et le réactif de Lawesson4. [18]

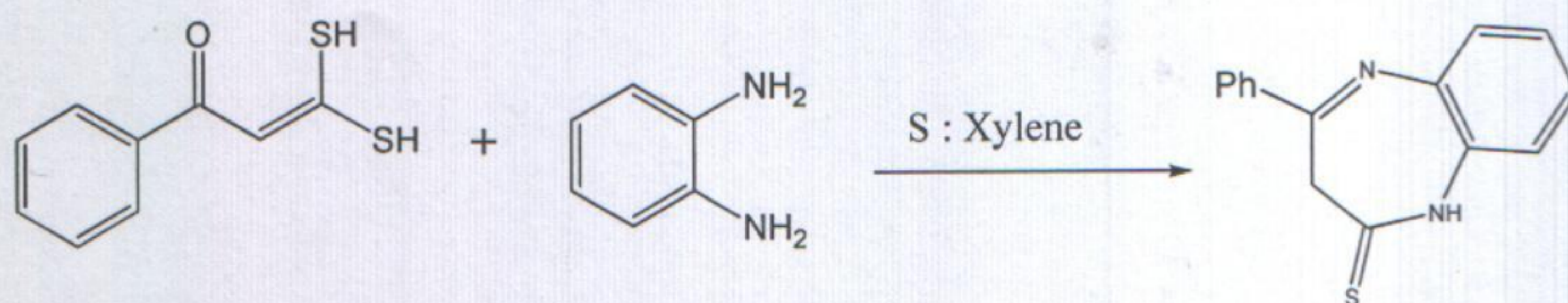


II.2)- Mise au point bibliographique sur la synthèse des 1,5-benzodiazépin-2-thiones :

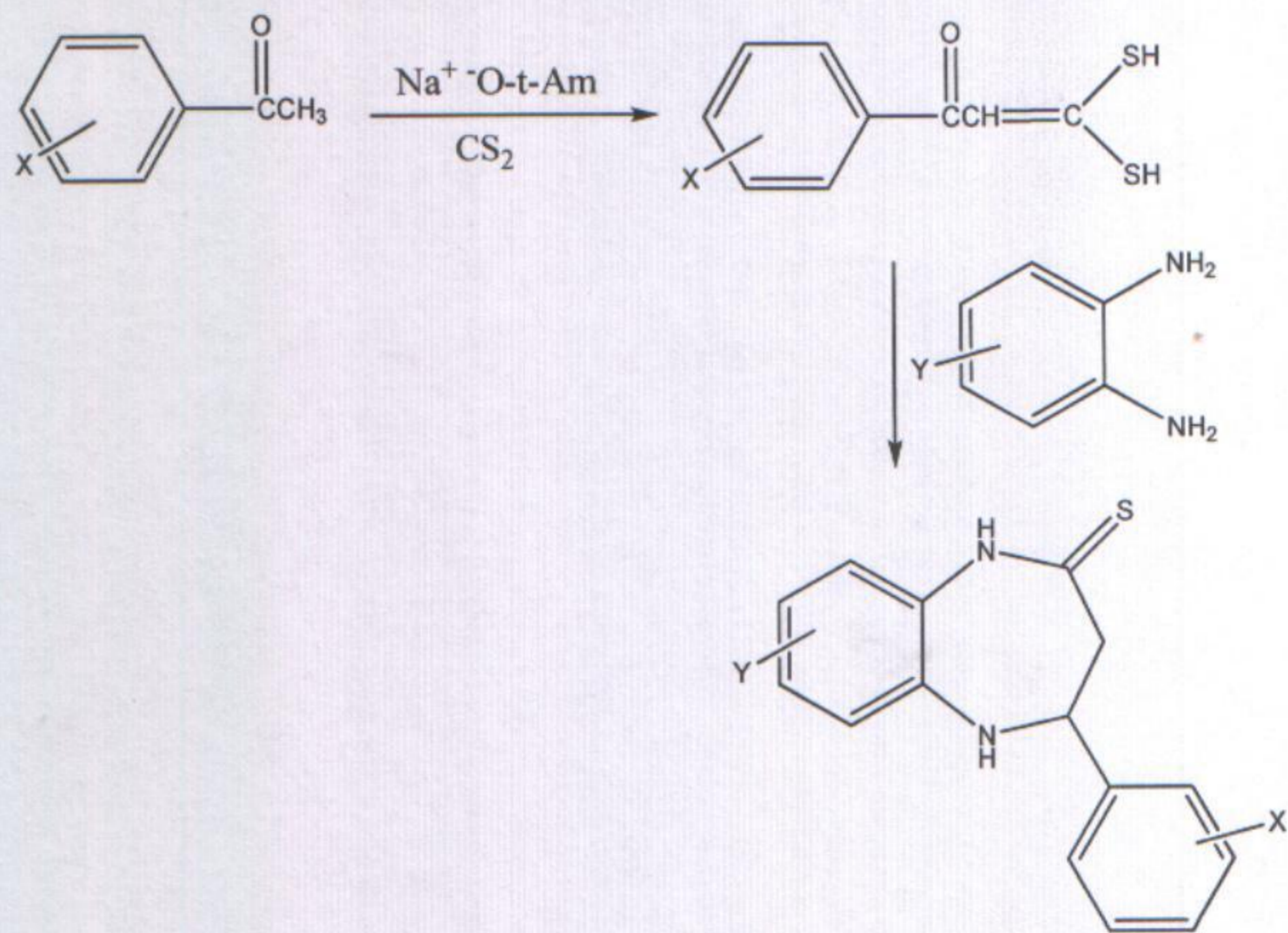
-La condensation de 2,3-diaminopyridine avec les cétones β -halogénées donne la 1,5-benzodiazépin-2-one correspondant qui réagit avec le pentasulfure de phosphore pour former la structure 1,5-benzodiazépine-2-thione suivant les réactions ci-dessous [19] :



-Un autre exemple de synthèse des 1,5- benzodiazépines a été réalisé en 1973 par Nardi et coll. en faisant réagir l'ortho-phénylènediamine (o-PDA) avec 3,3-dimercapto-1-ones dans l'xylene[20].

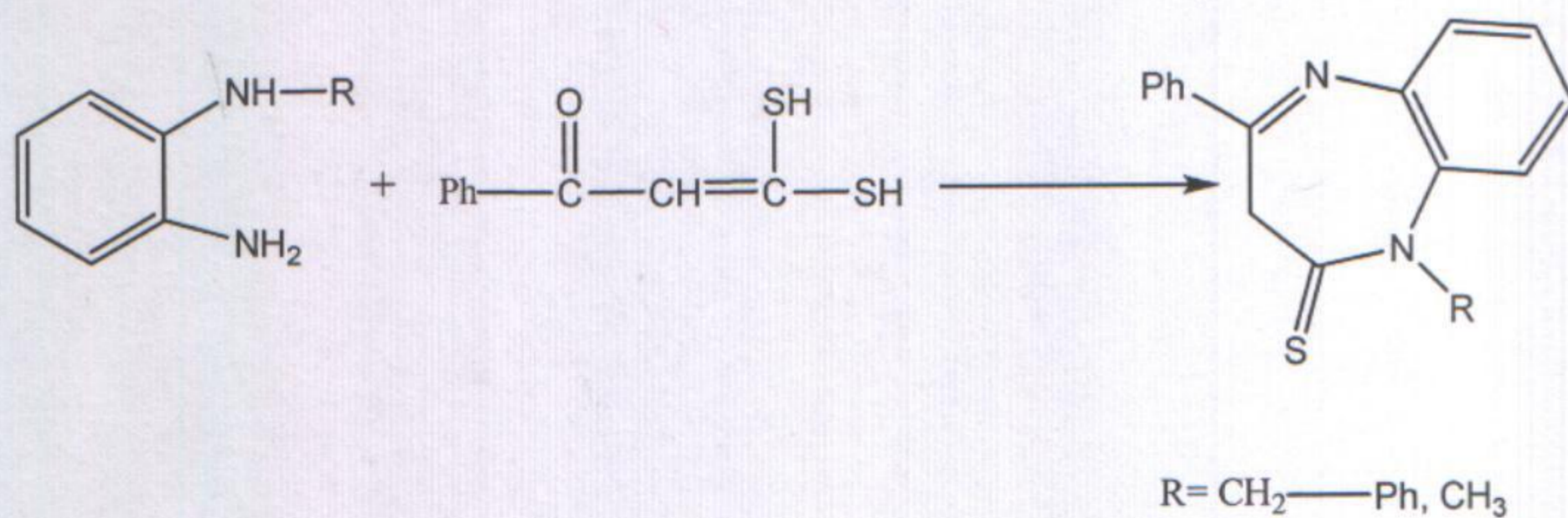


-La série de 1,5-benzodiazepine-2-thiones a été obtenue selon la même approche de synthèse [21]:



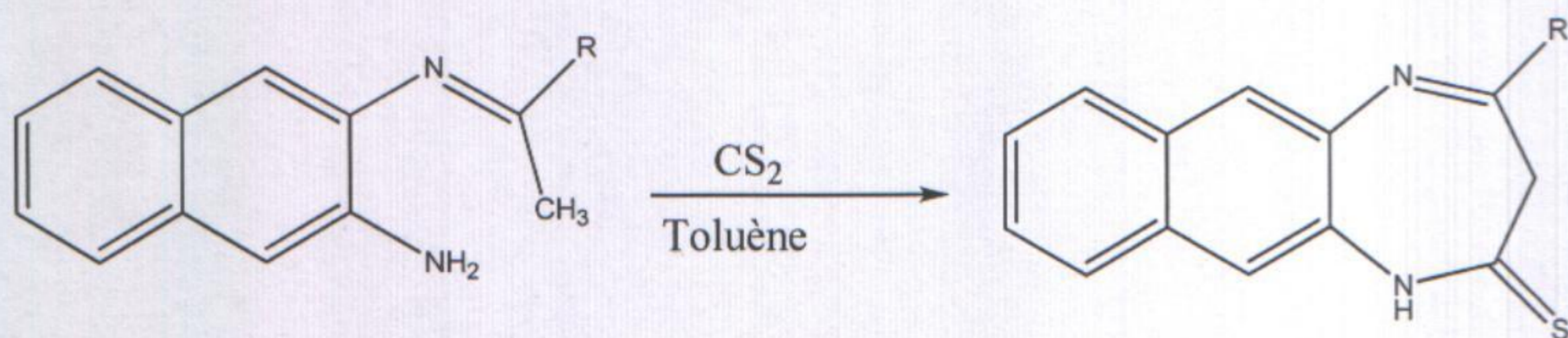
X= CH₃, F, OCH₃, Cl. Y= m-CF₃, p-Cl, p-OCH₃, p-CH₃, p-CF₃

-Cette stratégie de synthèse est généralisée à divers autres réactifs N-alkyl-o-phenylenediamines [22].



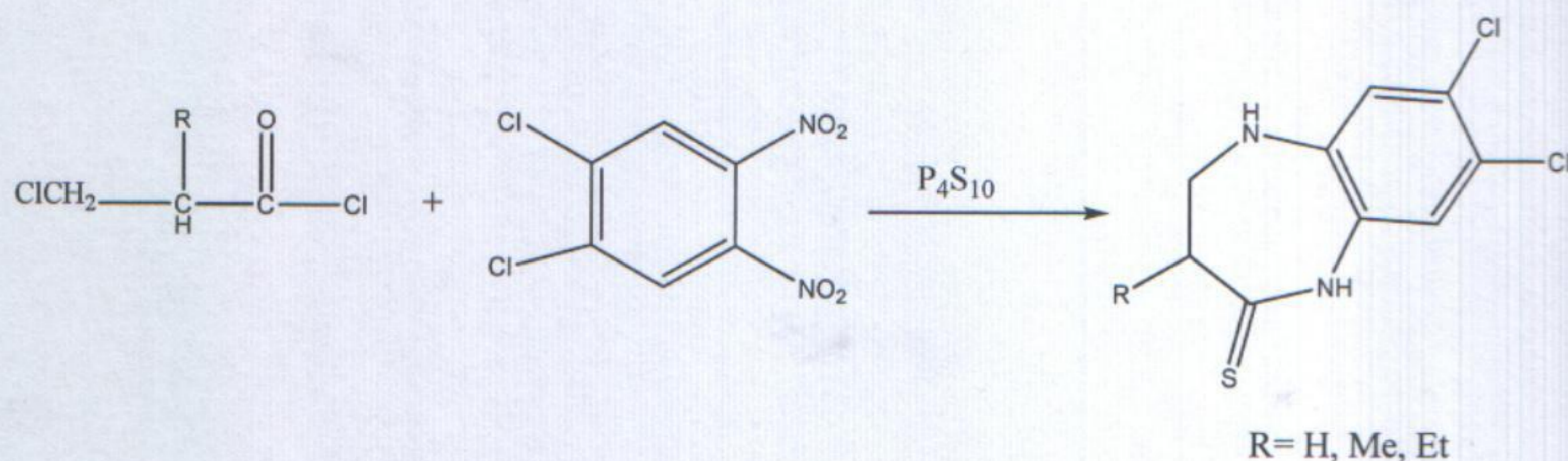
R= CH₂-Ph, CH₃

-La formation d'un noyau benzodiazépin-thione par action de sulfure de carbone au reflux dans le toluène sur le N-éthylidène naphthalène-2,3-diamine différemment substituées [23].

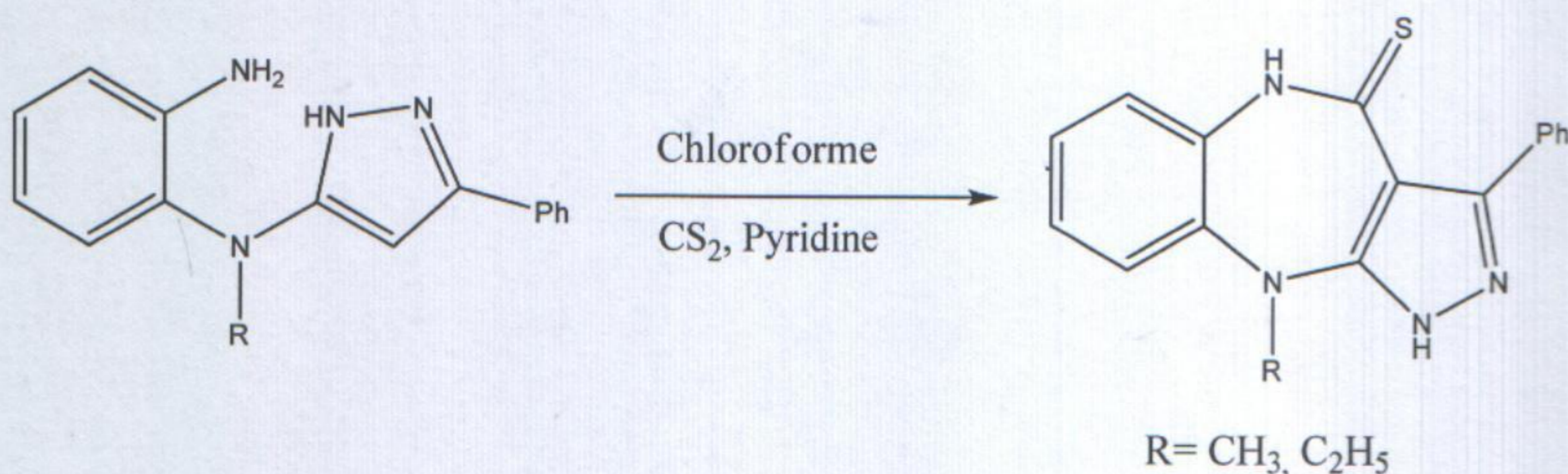


R= C₆H₅, p-ClC₆H₄, p-MeC₆H₄, p-CNC₆H₄

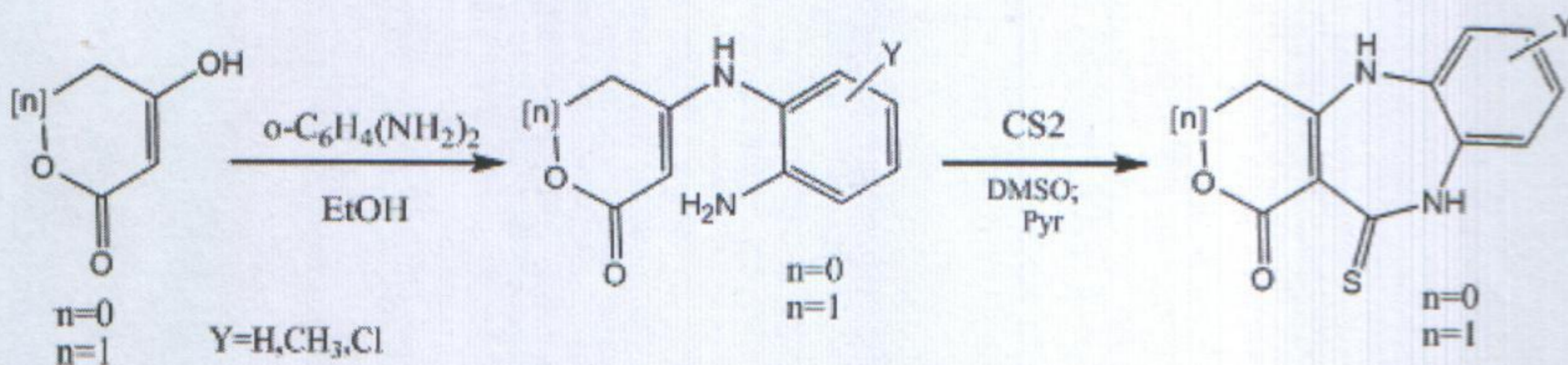
-De nouveaux dérivés 1,5-benzodiazépine-2-thione présentant des propriétés analgésiques et anti-inflammatoires, ont été obtenus suivant le schéma réactionnel ci-dessous [24] :



-La réaction suivante a été réalisée par action du sulfure de carbone sur les dérivés N-méthyl-N-(3-phenyl-1H-pyrazol-5-yl)benzene-1,2-diamine dans le chloroforme en présence de la pyridine [25].



-Le schéma réactionnel ci-après présente la réaction entre l'énaminone, dérivé respectivement du furanone ou de la pyrone avec le carbone disulfide qui a abouti à la formation des benzodiazépin-2-thiones [26].

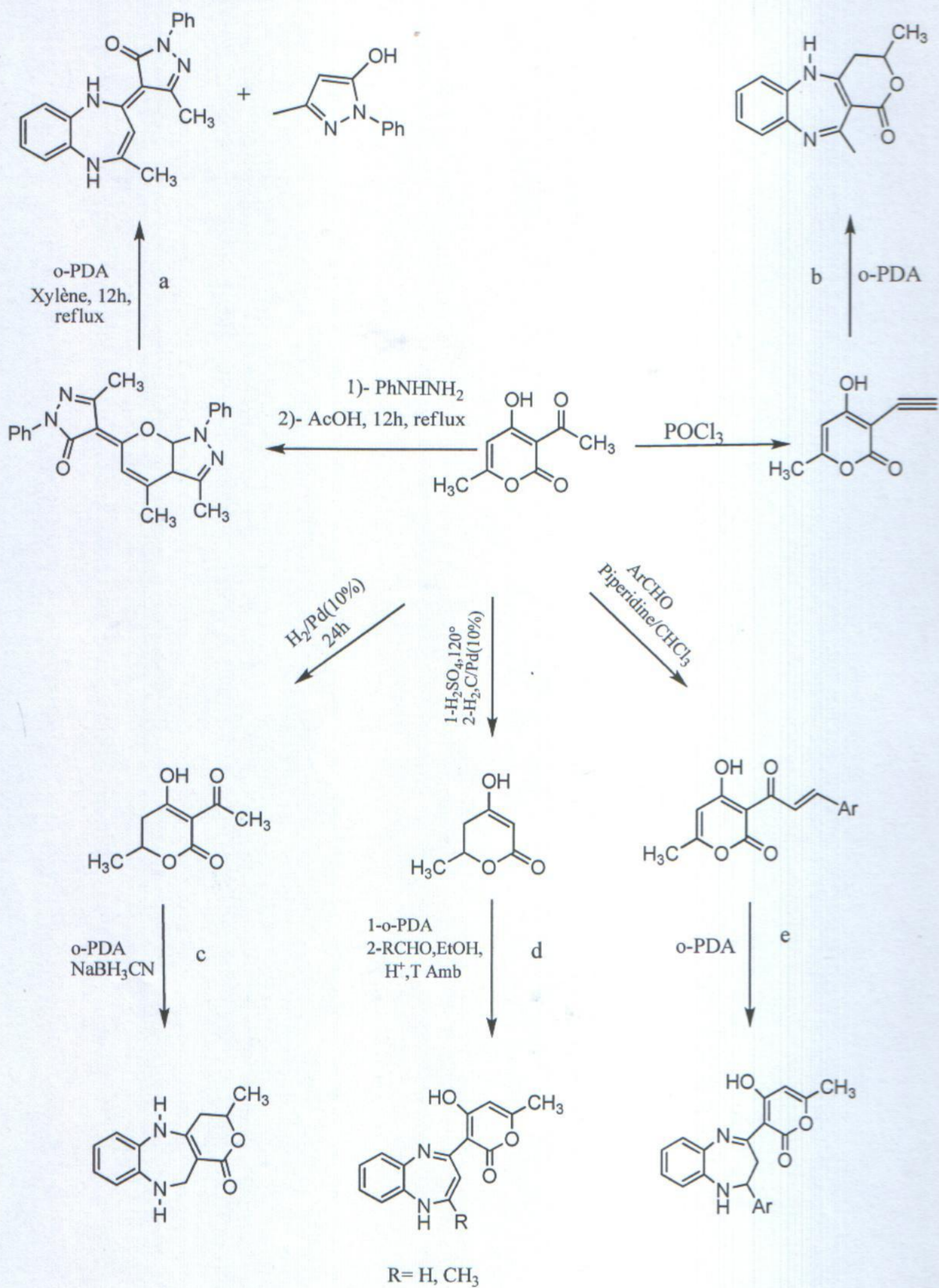


II.3)- L'acide déhydroacétique réactif de synthèse de structures pyrano-1,5-benzodiazépines :

Notre travail, dans ce chapitre, s'attache à l'obtention de structures pyrano-1,5-benzodiazépine-2-thiones à partir de l'acide déhydroacétique, à cet effet, il nous est apparu intéressant de rapporter quelques réactions de synthèses de ce type, décrites dans la littérature.

La figure suivante schématise l'obtention de dérivés pyrano-1,5-benzodiazépines à partir de L'acide déhydroacétique, selon différentes voies de synthèses :

- a- Par condensation de *o*-PDA sur les pyrazolyl-pyrazolopyranes, dérivés de l'acide déhydroacétique, on obtient un mélange de deux composés dont l'un est une benzodiazépine [27].
- b- La benzodiazépine est obtenue par l'action d'*o*-PDA sur l'acide déhydroacétique halogéné [28].
- c- Par action de l'*o*-PDA sur le l'acide déhydroacétique hydrogéné en C₅-C₆ [29].
- d- L'acide déhydroacétique désacétylé et hydrogéné catalytiquement conduit dans des conditions opératoires décrites à la formation de la benzodiazépine correspondante [30].
- e- Par action de l'*o*-PDA sur les cynamoyles dérivés de l'acide déhydroacétique [31].



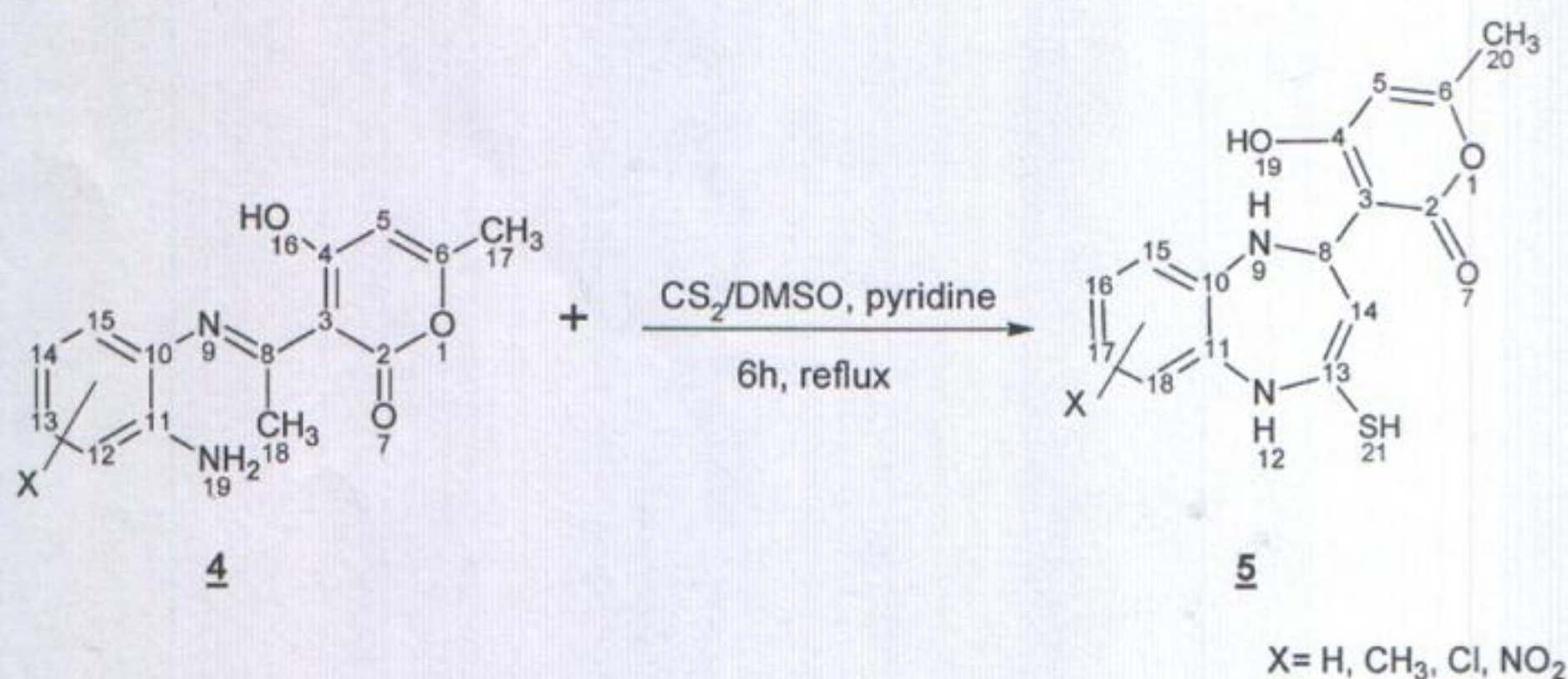
II.4)- Synthèse des pyrano-1,5-benzodiazépin-2-thiones à partir de l'acide déhydroacétique.

II.4.1)- Préparation

Une nouvelle voie de synthèse des 1,5-benzodiazépin-2-thione, en une seule étape a été mise au point à partir de réactifs facilement accessible. Cette synthèse est basée sur des cétimines (imines obtenues par la condensation entre de l'acide déhydroacétique et l'orthophenilène diamine substitué) **4** selon une technique de synthèse décrite [32].

Notre idée a été d'employer le sulfure de carbone comme réactif, ce dernier peut réagir avec les cétimines **4** pour conduire à des pyranobenzodiazépin-2-thiones **5**.

L'intermédiaire **4** est placé sous agitation magnétique dans un solvant de haute température d'ébullition avec un excès de sulfure de carbone en présence d'une quantité catalytique de pyridine. Cette réaction est effectuée par chauffage à 195°C pendant 6heures. La benzodiazépin-2-thione attendue précipite. Elle est filtrée et lavée abondamment à l'eau. Avec des rendements de 52 à 60%.



Les dérivés de structure pyranobenzodiazépin-2-thiones **5** ont été identifiés et caractérisés par spectroscopie de résonance magnétique du proton et du carbone, ainsi que par spectrométrie de masse.

II.4.2)- Résultats expérimentaux

Le tableau II.1 regroupe tous les dérivés de structure 5 avec leurs rendements et leurs points de fusion.

Tableau II.1 : Résultats expérimentaux des composés 5

Composés	X	Rdt(%)	PF(°C)
<u>5a</u>	H	54	218-220
<u>5b</u>	<i>p</i> -CH ₃	60	228-230
<u>5c</u>	<i>p</i> -Cl	58	232-234
<u>5d</u>	<i>p</i> -NO ₂	52	237-239

II.4.3)- Données spectrales des pyranobenzodiazépin-2-thiones 5

Le produit obtenu a été caractérisé par RMN ¹H, RMN ¹³C, et masse.

II.4.3.1)- RMN ¹H

Les spectres R.M.N. ¹H sont réalisés dans le DMSO(d₆) à 300 MHz. Nous indiquons à titre représentatif, les caractéristiques spectrales du composé 5a (schéma II.1).

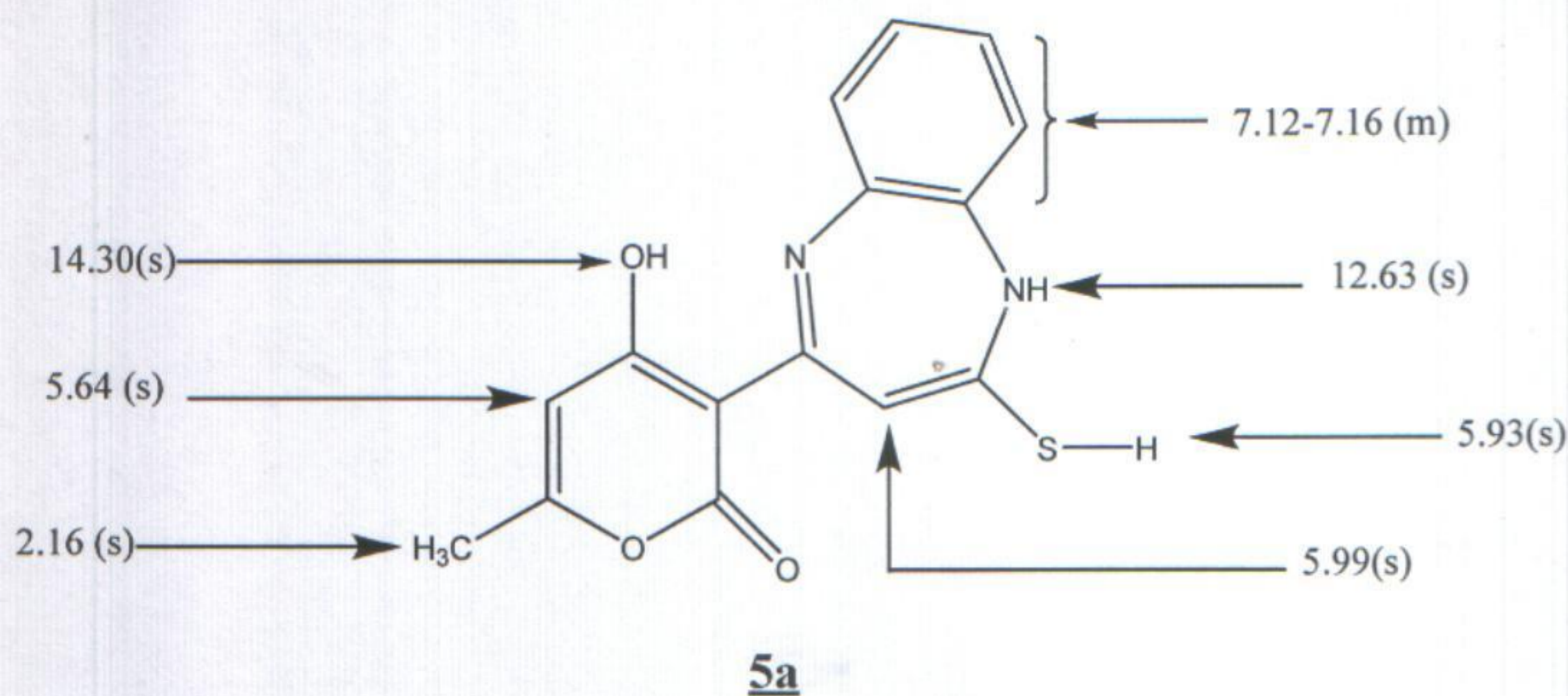


Schéma II.1

Les données du spectre RMN ¹H du composé **5a** indique par rapport des cétimines 4 :

- La disparition du signal attribuable au proton du (-CH₃) du groupement imine
- L'apparition de deux singulets l'un à environ 5.99ppm et l'autre à 5.93ppm attribuables respectivement au proton éthyléniques et au S-H.
- La présence d'un pic large attribuable au proton du NH en position 1.

Les données représentant les différents éléments structuraux sont réunis dans le tableau II.2

Tableau II.2 : Données de RMN ¹H δ(ppm) dans le DMSO des dérivés 5a

Composé <u>5</u>	X	RMN 1H (DMSO-d ₆ /TMS) δ (ppm)
<u>5a</u>	H	2.16(s, 3H, CH ₃), 5.64(s, 1H, CH _a =C), 5.93(s, 1H, S-H), 5.99(s, 1H, N=C-CH _b), 7.12-7.16(m, 4H, arom), 12.63(s, 1H, NH), 14.30(s, 1H, OH).
<u>5b</u>	<i>p</i> -CH ₃	2.17(s, 3H, CH ₃), 2.20(s, 3H, CH ₃) 5.63(s, 1H, CH=C), 5.85(s, 1H, S-H), 6.05(s, 1H, N-C=CH _a), 7.15-7.19(m, 3H, arom), 12.58(s, 1H, NH), 13.28(s, 1H, OH).
<u>5c</u>	<i>p</i> -Cl	2.14(s, 3H, CH ₃), 5.65(s, 1H, CH=C), 5.78(s, 1H, S-H), 6.08(s, 1H, N-C=CH _a), 7.13-7.18(m, 3H, arom), 12.52(s, 1H, NH), 13.28(s, 1H, OH).
<u>5d</u>	<i>p</i> -NO ₂	2.15(s, 3H, CH ₃), 5.56(s, 1H, S-H), 5.67(s, 1H, CH=C), 6.11(s, 1H, N-C=CH _a), 7.28-7.32(m, 3H, arom), 12.48(s, 1H, NH), 13.35(s, 1H, OH).

II.4.3.2)- RMN ¹³C

Les spectres sont réalisés en J modulé. Les données de RMN ¹³C nous ont permis de déterminer la structure 5 par la disparition du pic (-CH₃) du groupement imine observé à environ de 19ppm et l'apparition des pic aux environs 167.04 et 124.39ppm correspondants aux carbones en position respectivement 8 et 2 . Schéma II.2

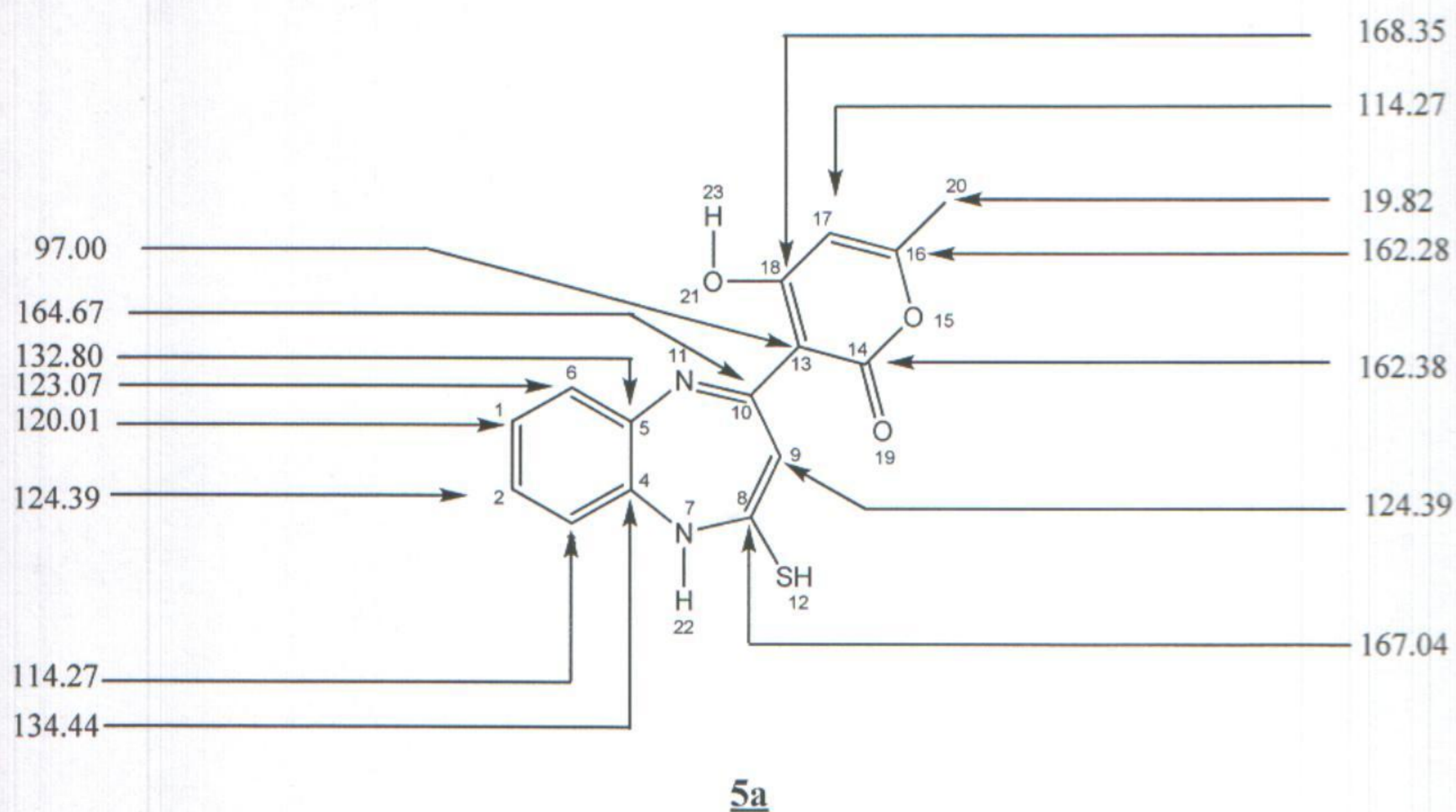


Schéma II.2

II .4.3.3) - Spectrométrie de Masse:

Nos résultats sont également confirmés, par la spectrométrie de masse dans le mode de l'impact électronique à 70 EV.

Nous avons la présence de l'ion moléculaire attendu pour le composé **5a** $m/e= 300$.

II .4.4) - Discussion sur le mécanisme réactionnel :

Le mécanisme réactionnel proposé pour cette réaction est décrit dans le schéma II.3 par réaction entre le sulfure de carbone et l'amine primaire en milieu basique, il se forme l'intermédiaire A. Cette intermédiaire obtenue après l'élimination d'une molécule de H₂S possède deux sites nucléophiles l'amine secondaire et la mobilité, par hyperconjugaison, des hydrogènes du CH₃. Dans ces conditions deux composés probablement de se former : soit par cyclisation (voie 1), qui engage la mobilité du groupement méthyle formant une structure benzodiazépin-2-thione, soit à partir de l'amine secondaire (voie 2), formant une structure benzimidazolone-2-thione ou un mélange des deux structures.

Les résultats de l'analyse de spectre RMN ¹H et ¹³C ont permis de relever la formation du composé de structure benzodiazépin-2-thione 5 (voie 1).

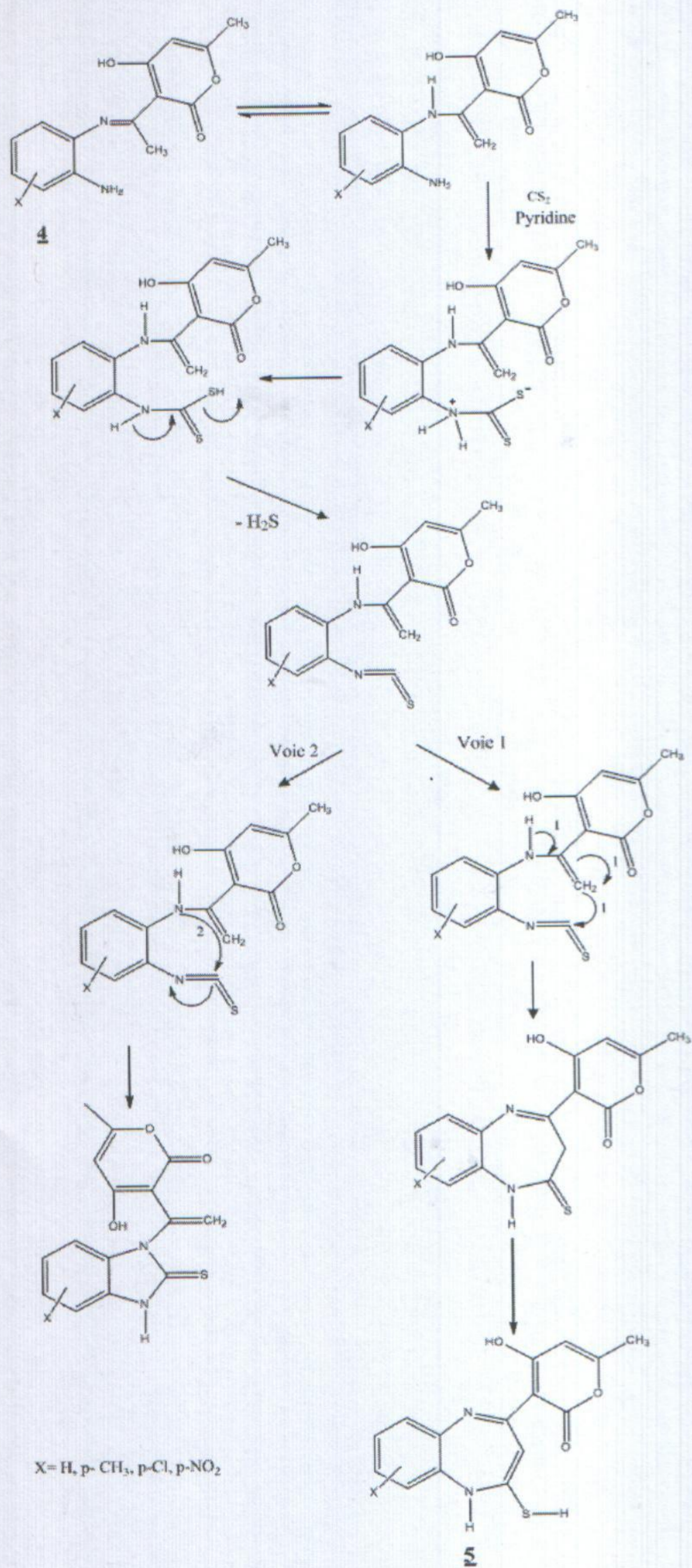


Schéma II.3

II.5) – Conclusion.

Nous avons mis en évidence une nouvelle méthode permettant la synthèse du 1,5-benzodiazépin-2-thiones, en une seule étape, à partir des cétimines de l'acide déhydroacétique largement utilisé en synthèse hétérocyclique. Cette voie de synthèse permet l'obtention de ces hétérocycles à sept chaînons avec des rendements élevés et une bonne pureté.

Il est intéressant de signaler le rôle important joué par la mobilité du groupement méthyle de la cétimine **4** dans l'orientation de la synthèse vers la formation du 1,5-benzodiazépin-2-thiones **5**. Notons que les deux 1,5-benzodiazépin-2-thiones (**5a-d**), possèdent deux sites dipolarophiles différents C=N et C=S pouvant intervenir dans des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3.

PARTIE EXPERIMENTALE

Modes opératoires des différents composés :

* **Composé 4a** : (E)-3-(1-(2-aminophenylimino)éthyle)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one

Une solution de 3.363g (0.02mole) de DHA et une quantité équimolaire d'*o*-phenylènediamine 2.162 g(0.02mole) dans 40 ml d'éthanol, est mise sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1heure . Un précipité blanc se forme, que nous récupérons par filtration.

Rendement 94%; PF= 192-194°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 2.24(s, 3H, H₃C-C=C); 2.62(s, 3H,H₃C-C=N); 3.96(s, 2H, NH₂); 5.82(s,1H, HC=C); 6.87- 7.34(m, 4H, C₆H₄); 15.10(s, 1H, OH)

I.R.(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$:3500 (bande large, OH); 3380-3320(2bandesNH, NH₂); 1685(C=O, C=N).

* **Composé 4b** : (E)-3-(1-(2-amino-4-methylphenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one

A 3.363g (0.02mole) de DHA on ajoute une quantité équimolaire de 4-méthyl-1,2- phenylènediamine 2.454 g(0.02mole), le tout placé dans 40 ml d'éthanol à température ambiante sous agitation pendant 5heures . Un précipité marron se forme que nous récupérons par filtration.

Rendement 75% ; PF= 134-136°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 2.08(s,3H, H₃C-C=C); 2.21(s, 3H,H₃C-C=N); 2.47(s,1H, CH₃); 3.81(s, 2H, NH₂); 5.82(s,1H, HC=C); 6.50- 7.20(m, 3H, C₆H₃); 15.10(s, 1H, OH)

I.R.(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$:3500 (bande large, OH); 3380-3320(2bandesNH, NH₂); 1685(C=O, C=N)

* **Composé 4c** : (E)-3-(1-(2-amino-4-chlorophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-méthyl-2H-pyran-2-one

Dans 40 ml d'éthanol, on fait réagir 3.363g (0.02mole) de DHA et une quantité équimolaire de 5-chloro-1,2-phenylènediamine 2.851g(0.02mole), à tempertaure ambiante sous agitation pendant 4heures . Un précipité marron se forme que nous récupérons par filtration.

Rendement 70% ; PF= 140-142°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 2.06(s,3H, H₃C-C=C); 2.60(s, 3H,H₃C-C=N); 5.86(s,1H, HC=C); 3.94 (s, 2H, NH₂); 6.54-7.15(m, 3H, C₆H₃); 14.28(s, 1H, OH)

I.R.(KBr), $\nu(\text{cm}^{-1})$:3500 (bande large, OH); 3380-3320(2bandesNH, NH₂); 1685(C=O, C=N)

* **Composé 4d** : (E)-3-(1-(2-amino-4-nitrophenylimino)ethyl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one

40 ml d'éthanol contenant une quantité équimolaire de DHA 3.363g (0.02mole) et de 5-nitro-1,2-phenylènediamine 3.068g (0.02mole). La solution est maintenue à température ambiante sous agitation pendant 04 heures. Un précipité marron se forme que nous récupérons par filtration.

Rendement 55% ; PF= 197-199°C.

RMN ¹H (CDCl₃, 200MHz): 2.16(s,3H, H₃C-C=C); 2.41(s, 3H,H₃C-C=N); 5.88(s,1H, HC=C); 6.89(s, 2H, NH₂); 6.88-8.04(m, 3H, C₆H₃); 15.40(s, 1H, OH)

* **Composé 5a**: 4-hydroxy-3-(4-mercapto-2,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazépin-2-yl)-6-methyl-2H-pyran-2-one

Dans un ballon, on place 2.582g (0.01mole) du produit **4a** dans le minimum de pyridine puis on ajoute le CS₂ (en excès). On additionne 30ml de toluène. On porte à reflux pendant 6heures. La benzodiazépin-2-thione**5a** précipite par refroidissement sous forme d'un solide gris.

Rendement 54% ; PF= 218-220°C.

RMN ¹H (DMSO d₆,300MHz): 2.16(s, 3H, CH₃), 5.64(s, 1H, CH_a=C), 5.93(s, 1H, S-H), 5.99(s, 1H, N=C-CH_b), 7.12-7.16(m, 4H, arom), 12.63(s, 1H, NH), 14.30(s, 1H, OH).

RMN ¹³C (DMSO, 300MHz): 19.82(CH₃-C), 97.00(HO-C=C), 114.27(HO-C-CH), 124.39(HS-C=CH), 114.27, 120.01, 123.07, 124.39, 132.80, 134.44(C_{arom}), 162.28(CH₃-C), 162.38(C=O), 164.67(N=C), 167.04(C-S), 168.35(HO-C)

S.M (IE, 70ev) : (calculée, trouvée pour C₁₅H₁₄N₂O₃S) : (302.07 , M⁺ = 300)

-Les dérivés suivants ont été obtenus par la même technique de synthèse rapportée pour le composé **5a**

* **Composé 5b**: 4-hydroxy-3-(4-mercapto-7-methyl-2,5-dihydro-1H-benzo[b][1,4]diazépin-2-yl)-6-methyl-2H-pyran-2-one

Rendement 60% ; PF= 228-230°C.

RMN ¹H (DMSO d₆,300MHz): 2.17(s, 3H, CH₃), 2.20(s, 3H, CH₃) 5.63(s, 1H, CH=C), 5.85(s, 1H, S-H), 6.05(s, 1H, N-C=CH_a), 7.15-7.19(m, 3H, arom), 12.58(s, 1H, NH), 13.28(s, 1H, OH).

* **Composé 5c**: 3-(8-chloro-2-mercapto-1*H*-1,5-benzodiazépin-4-yl)-4-hydroxy-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one

Rendement 58% ; PF= 232-234°C.

RMN ¹H (DMSO d₆,300MHz): 2.14(s, 3H, CH₃), 5.65(s, 1H, CH=C), 5.78(s, 1H, S-H), 6.08(s, 1H, N-C=CH_a), 7.13-7.18(m, 4H, arom), 12.52(s, 1H, NH), 13.28(s, 1H, OH).

* **Composé 5d**: 4-hydroxy-3-(4-mercapto-7-nitro-2,5-dihydro-1*H*-benzo[b][1,4]diazépin-2-yl)-6-méthyl-2*H*-pyran-2-one

Rendement 52% ; PF= 237-239°C.

RMN ¹H (DMSO d₆,300MHz): 2.15(s, 3H, CH₃), 5.67(s, 1H, CH=C), 5.56(s, 1H, S-H), 6.11(s, 1H, N-C=CH_a), 7.28-7.32(m, 4H, arom), 12.48(s, 1H, NH), 13.35(s, 1H, OH).

Bibliographie

- [1]- J.N.Tene Ghomsi, N.H.Ahbachane, E.M. Essassi, Phosphorus, *Sulfur and Silocon*, **2004**, 179 , 353-364.
- [2]-M.Schrderet , *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques* ,Genève, edit Slatkine, **1992**.
- [3]-G. Dessarro; A. Chimirri; A. Dessarro ;and R. Gitto, *Eur. J. Med.Chem*,**1995**, 30 ,92.
- [4] - S.Sato, *benaodiazépines: clonazepam*.In *Antiepileptic Drugs* (Raven Press New York, **1989**, p765, 3rd ed. Edited by R.Levy, R.Mattson, Meldrum, and Bet Al .
- [5]-S.V.Argyropoulos; D.J.Nutt, *European Neuropsychopharmacology*, **1999**, Suppl.6, 407.
- [6] - E.L.Scott; M.H. Pollack,M.W.Otto; *J.Nerv.Mental.Dis*, **1999**, 187, 755.
- [7] -J.R. De Baun ; F. Pallos ; D.R. Baker , *US Patent*, **1976**, 3, 978, 227, *Chem.Abstr.* , **1977**,86, 5498.
- [8] -R.C. Harris ; J.M. Straley ,*US Patent*, **1968** ,1, 537, 757, *Chem. Abstr.* , 73 , 100054 W.
- [9] -B. N . Kolli, *Doctoratés – sciences*, USTHB, Alger, **1982**
- [10] - M.Fodili ; M.Amari ; B.Kolli ; A.Robert ; M .Baudy-Floc'h, P. Le Grel , *Synthesis*, **1999**, 5, 811.
- [11] -K. D. Hargrave; J. J. R. Proudfoot; K. G. Grozinger ; E. Cullen; S. R. Kapadia; U. R. Patel; V.U. Fuchs; S. C. Mauldin; J. Vitous; M. L. Behnke; J. M. Klunder; K. Pal; J. W. Skiles; D. W. McNeil; J. M. Rose; G. C. Chow; M. T. Skoog; J. C. WU; G. Schmidt; W. W. Engel; W. G. Eberlein; T. D. Saboe; S. J. Campbell, Alan S. Rosenthal; J. Adams.,*Med.Chem.*, 1991, 34, 2231-2241.
- [12] -Janciene Regina; Kosychova Lidija; Bukelskiene Virginija; Domkus Vigintas; Stumbreviciute Zita; Ragaleviciene Vida; Puodziunaite Benedikta. D, *Arzneimittel-Forschung* ,**2002**, 52(6), 475-81.
- [13] -Solomko. Z. F; Sharbatyan. P. A; Gaponov. A. A; Avramenko. V. I, *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii* , **1990**, (3), 396-400.
- [14] -J. D. Albright; M. F. Reich; F-W. Sum; S. Delos ; G. Efren., *Eur. Pat. Appl.*, **Feb 1995**, 636625, 01
- [15]- R. Janciene; Z. Stumbreviciute; L. Pleckaitiene; and B. Puodziunaite., *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **2002** , 6, Vol. 38.
- [16]- B. Puodziunaité; L. Kosychova; R. Janciené ; and Z. Stumbreviciuté., *Monatshefte fur Chemie.*, **1997**,128, 1275-1281.
- [17] - A. Kamal; B. S. P. Reddy., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1991** ,1(3), 159-60.
- [18] -A. Keita. F. Lazrak ; E. M. Essassi ; I. Cherif Alaoui ; Y. Kandri Rodi ; J. Bellan ; M. Pierrotd., *Phos. Sul. Sil.* **2003**, 178,1541-1548.

- [19] -Nawojski. Adam; Liszkiewicz, Hanna; Nawrocka, Wanda; Ernest, Krystyna; Szymanska-Kosmala, Malgorzata, *Polish Journal of Pharmacology and Pharmacy*, **1983**, 35(1), 77-85.
- [20] - Nardi. D; Tajana. A; Rossi. S, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1973**, 10(5), 815-819.
- [21] -Charles R. Ellefson; Chi M. Woo; Arni Miller; and Janet R. Kehr., *Journal of Medicinal Chemistry*, **1978**, 9, Vol. 21
- [22]- Nardi. D; Pennini. R; Tajana. A., *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1975**, 12(5), 825-8.
- [23] -F. Capasso ; P. Morrica ; E. Ramundo ; V. Santagada ; C. D. Vinciguerra., *Rendiconto del l'Accademia delle Scienze Fisichee Matematiche, Naples.*, **1983**, 50(2), 247-57.
- [24]- Szarvasi. Etienne; Grand. Marcel; Depin. Jean Claude; Betbeder-Matibet. Annie. , *European Journal of Medicinal Chemistry*, **1978**, 13(2), 113-19.
- [25] -N. H. Ahabchane; S. Ibrahim; M. Salem; E. M. Essassi; S. Amzazic; A. Benjouad., *C. R. Acad. Sci. Paris, Chimie / Chemistry.*, **2001**, 4, 917-924.
- [26]-L.Hammal, S.Bouzroua, C.André, B.Nedjar- Kolli, P. Hoffman, *Synt comm*, **2007**, 37, 501-511.
- [27] - J. N. Collie, *J. Chem. Soc.*
a)- 609. **1891**.
b)- 59, 617. **1891**.
d)- 77, 973. **1891**. *Nova*, **1994**, 17, 298..
c)- H.G. Bonacorso, S. T. Bittencourt, A. D. Wastowski, A.P. Wenb, N.Zanatta ,M. A. P. Martins. *Terrohedron Lett*, **1996**, 37, 9155-9156
- [28] - Y. Azuma, A. Sato; M. Morone, *Heterocycles*, **1993**, 35, 599.
- [29]-B.Djerrari ;E.M. Essassi ; J. Fifani, *B. Garrigues, M.Pierrot, Indian J. Chem*, **2003**, 42B, 2820-2827
- [30] - M. Amari et B. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, **2001**, 11(1), 77.
- [31] - O.Prakash, A.Kumar, A.Sadana, S.P. Sing, *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2663- 2667.
- [32]- M.A. Qayyoom ; C.V. Ratnam, *Indian J. Chem*, 21B, 883, **1982**.

CONCLUSION GENERALE

L'ensemble des travaux présentés dans ce mémoire s'articule autour de l'acide déhydroacétique comme précurseur de synthèse de divers composés hétérocycliques azotés tels : les pyrazoles et les benzodiazépin-2-thiones.

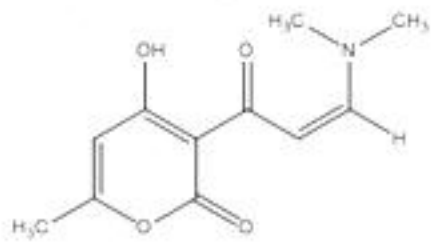
La première étape décrit la conception et le développement de voies de synthèse de nouveaux composés organiques possédant le motif pyrazole à partir des cétones α,β insaturées (chalcones) et de l'hydrate d'hydrazine substitué. Cette nouvelle méthode de synthèse permet l'obtention d'une grande variété de ces hétérocycles avec de bon rendement et une pureté satisfaisante.

La deuxième étape, nous avons décrit une voie d'accès simple à des structures 1,5-benzodiazépin-2-thiones **5** possédant un substituant 2- pyronyle à partir des cétones de l'acide déhydroacétique largement utilisé en synthèse hétérocyclique dans des conditions opératoires qui auraient pu donner lieu à une compétition avec formation d'une benzimidazolone-2-thione ; mais les résultats de l'analyse de spectre RMN ^1H et ^{13}C ont permis de relever la formation du composé de structure benzodiazépin-2-thione **5**.

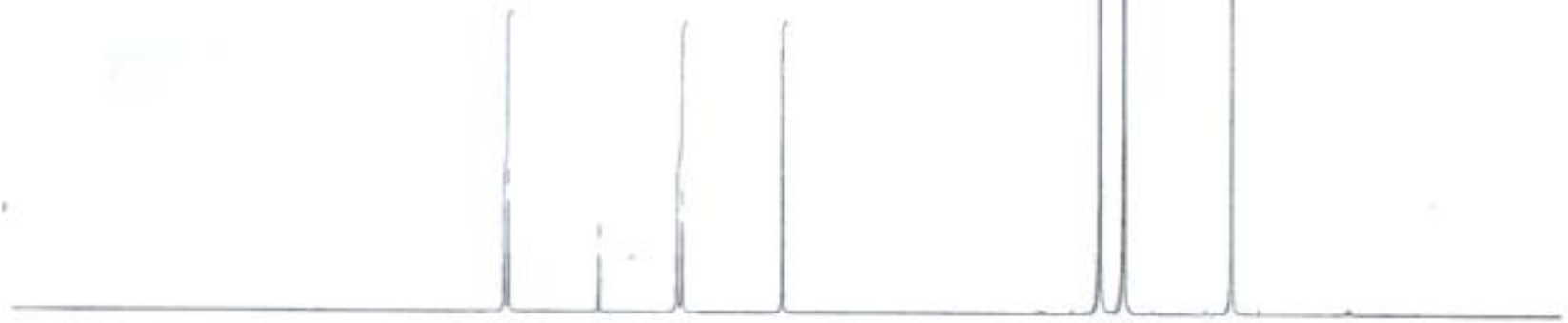
Sur un plan prospectif, nous projetons d'exploiter les 1,5-benzodiazépin-2-thiones (**5a-d**), possédant deux sites dipolarophiles différents $\text{C} = \text{N}$ et $\text{C} = \text{S}$ pouvant intervenir dans des réactions de cycloaddition dipolaire 1, 3.

Enfin, nous envisageons d'optimiser les rendements par des méthodes de chimie propre (chimie sans solvant, chimie dans l'eau ou par rayonnements micro-ondes).

ANNEXE

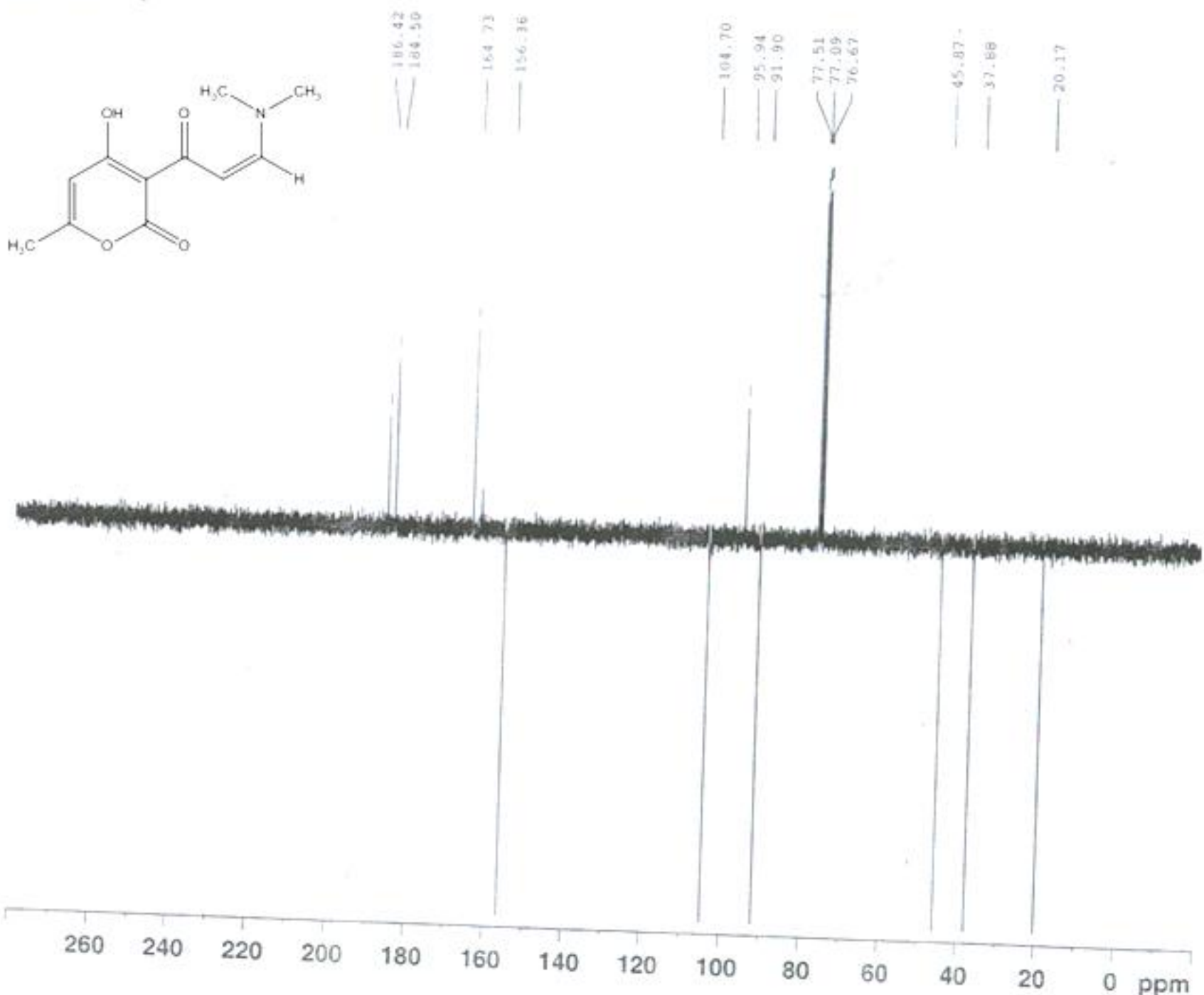
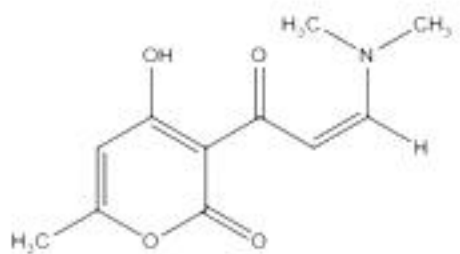


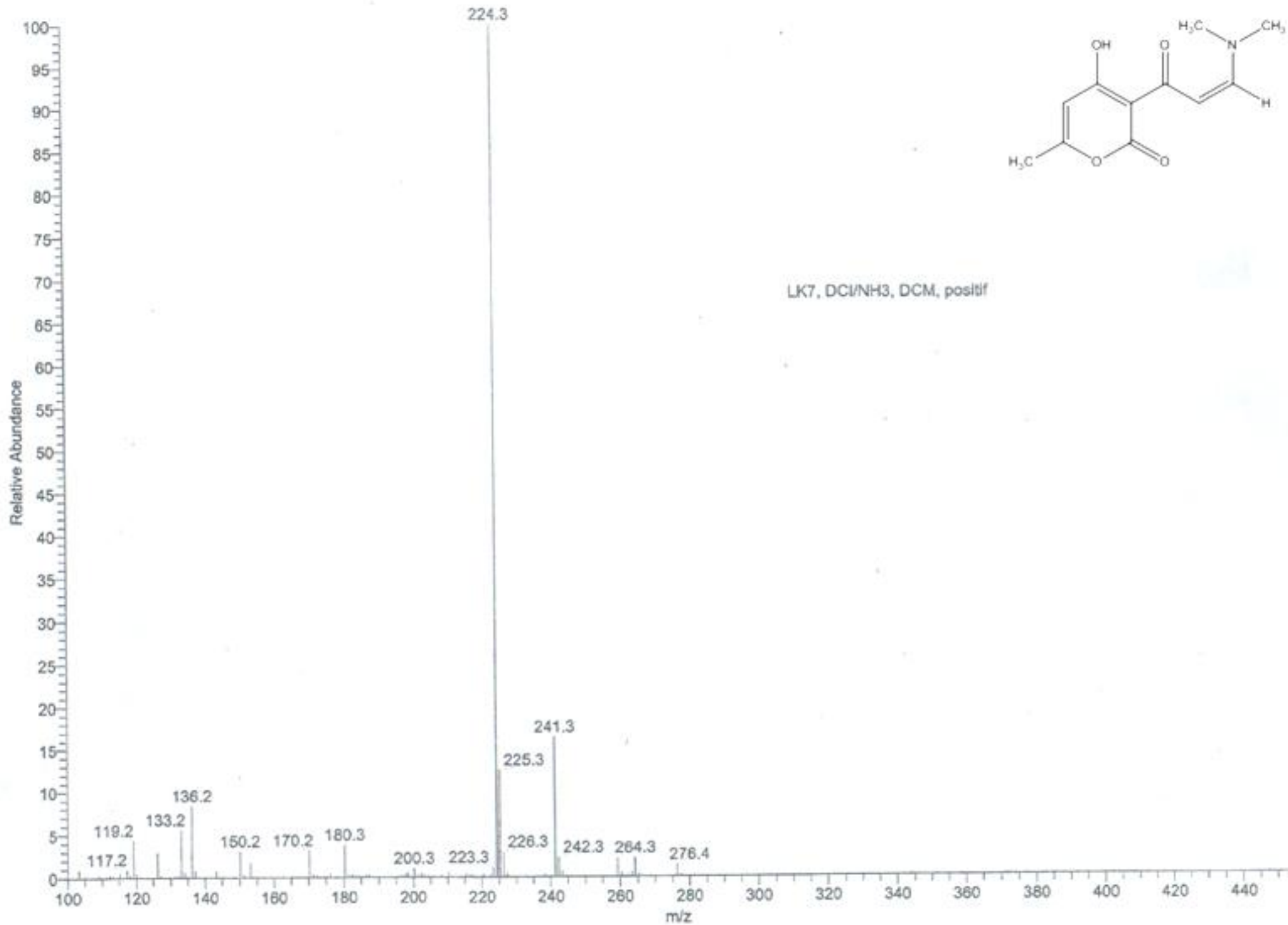
8.04
8.00
7.28
6.64
6.60
5.78
5.78
3.23
3.04
2.17
2.17



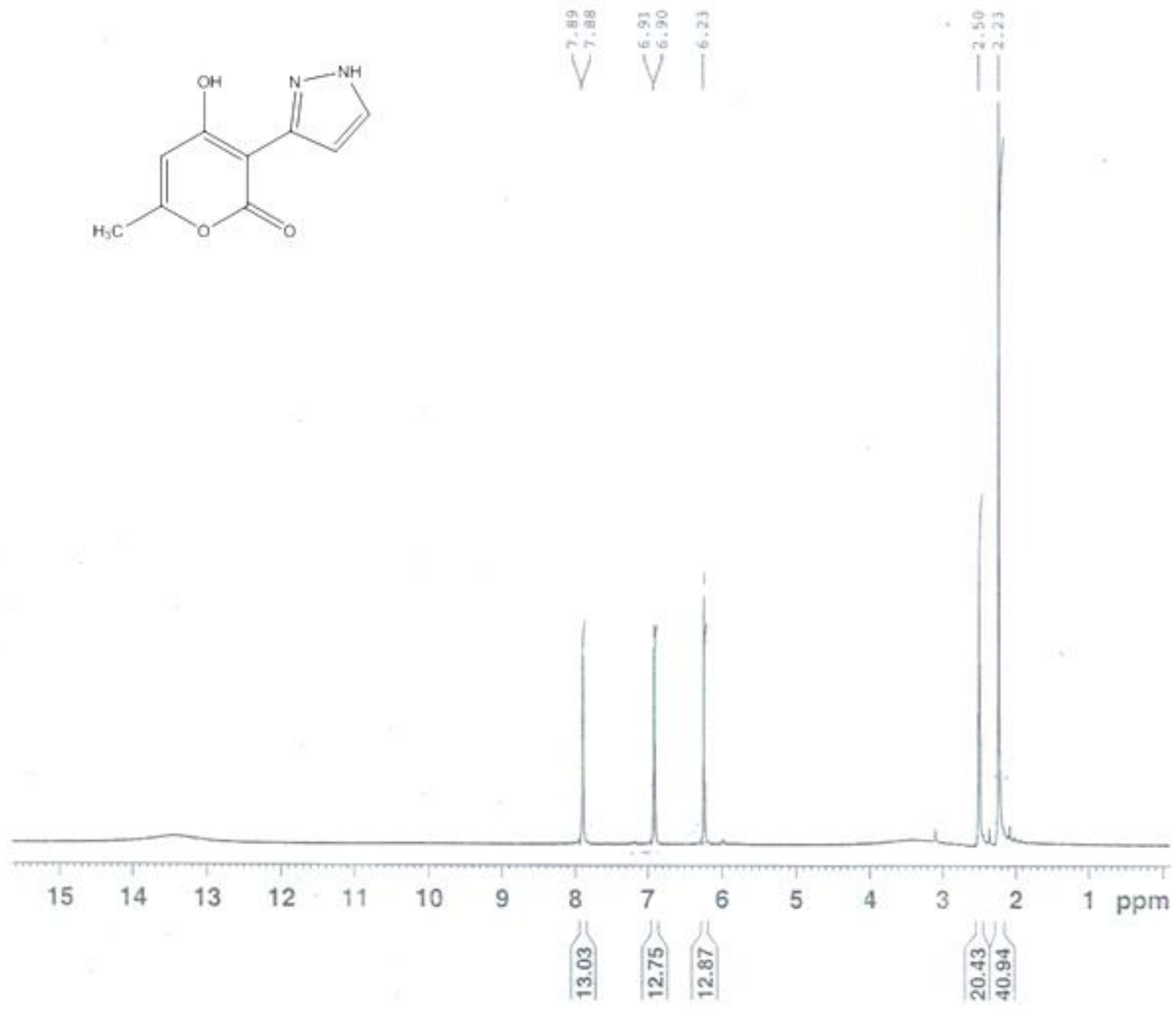
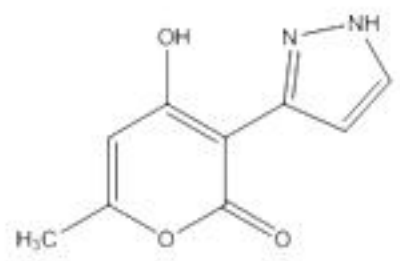
11 10 9 8 7 6 5 4 3 2 1 ppm

8.23
0.86
7.96
7.97
25.01
25.03
24.94



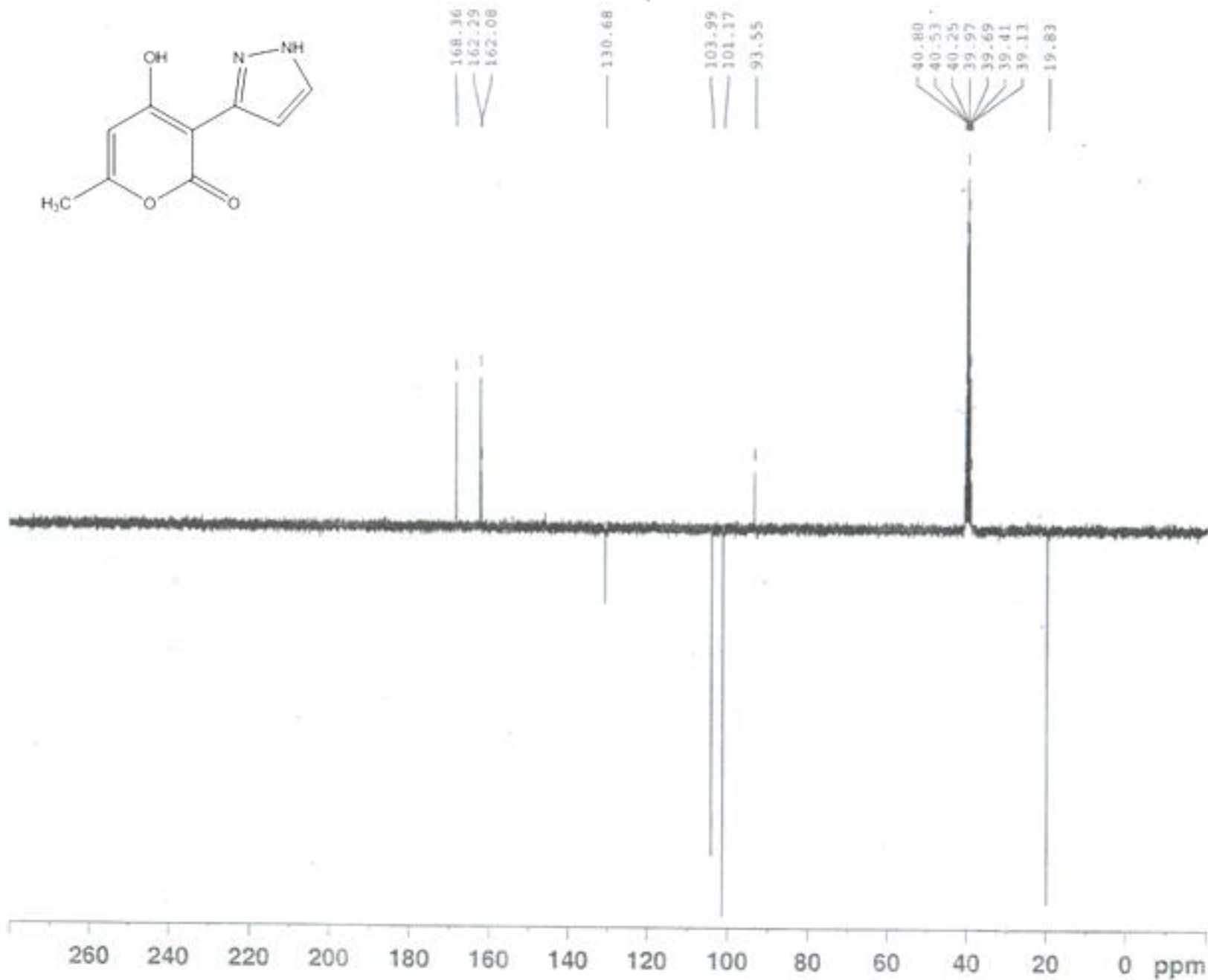
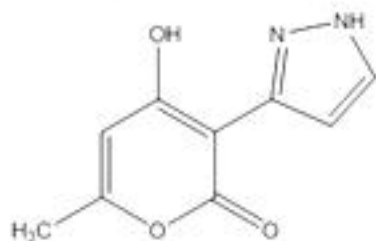


1H - ML17



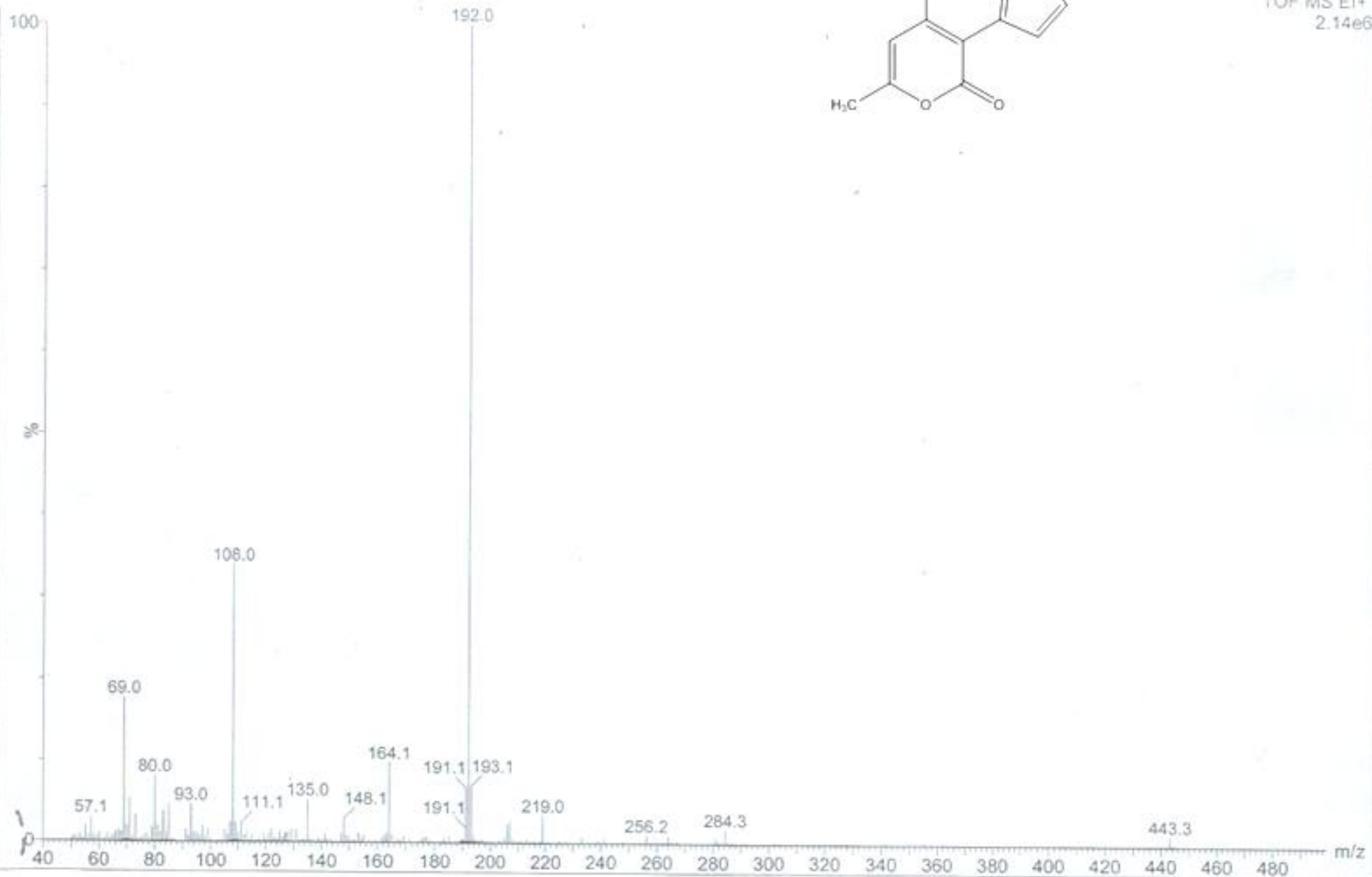
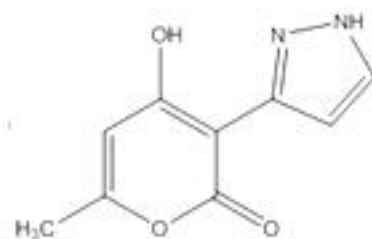
 **Avance 300 a**
Service client de 1998 

13C - ML17

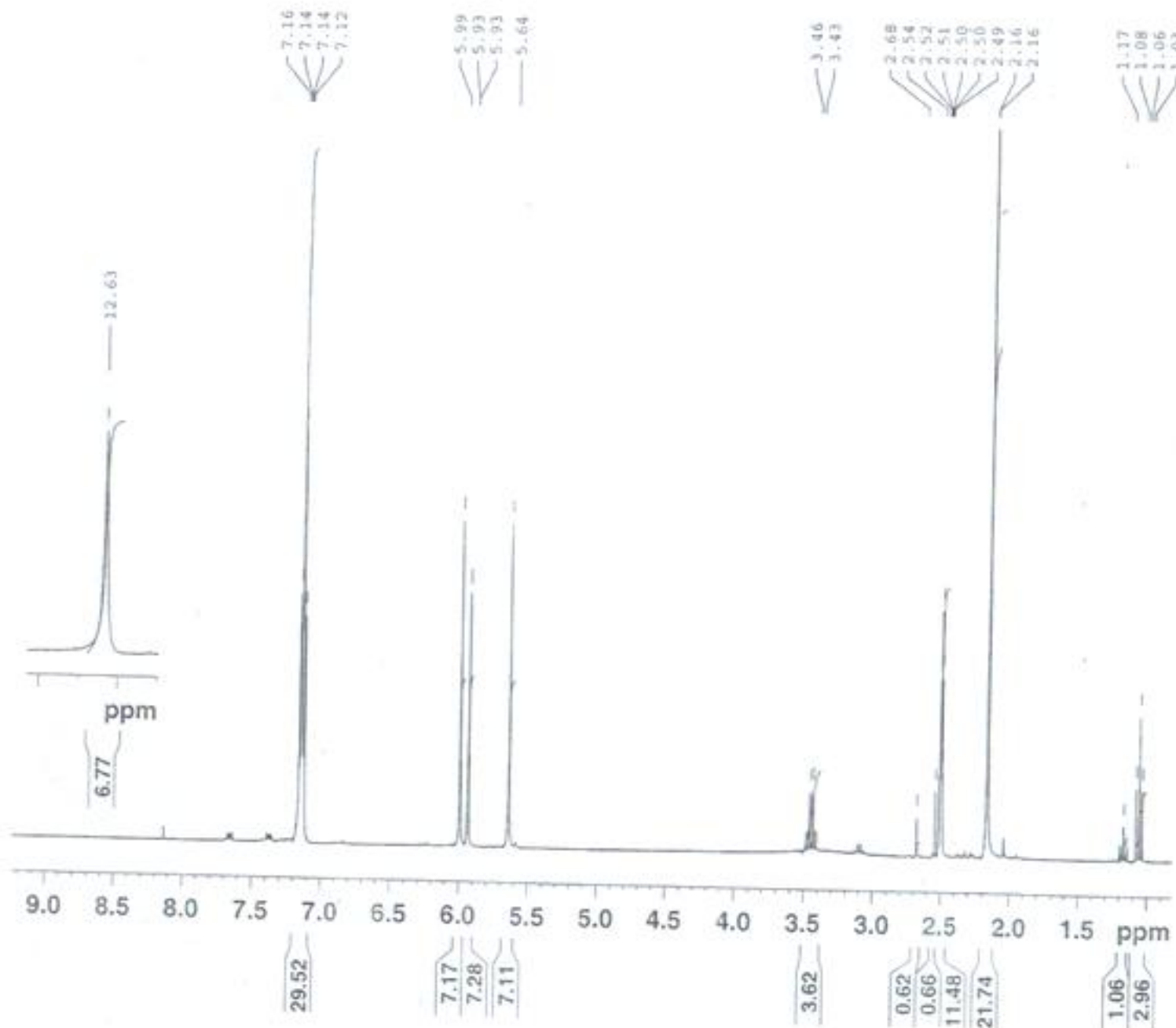


Avance 300 a
Bruker

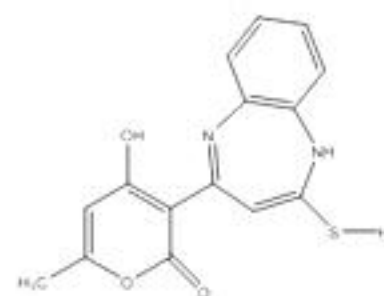
TOF MS EI+
2.14e6



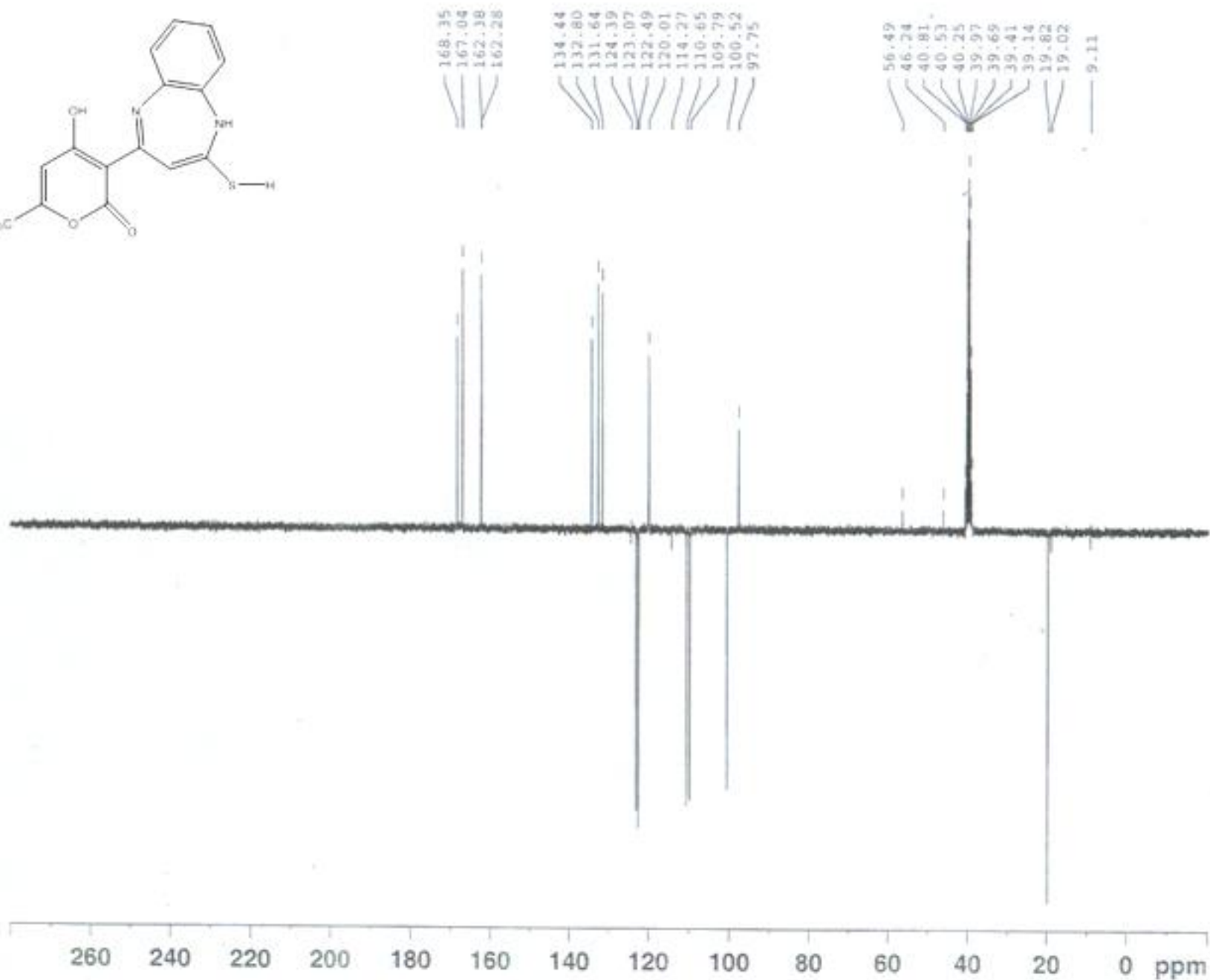
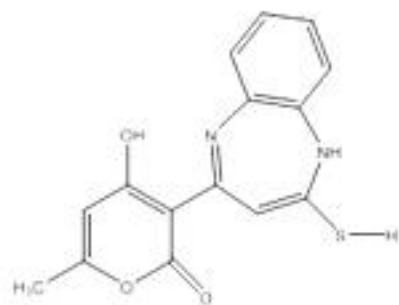
1H - MB2



Avance 300 a
Bruker



13C - MB2



Avance 300 a
Bruker

Titre: TISNES/HOFFMANN REF A (DMSO) MNBA FAB>0

