

SYNTHESE DES 1,4-DIAZEPINES A PARTIR DE LA REACTION DE MANNICH

Omar Bouaziz^{a,b}, Rachedine Kaoua^b, Mokhtar Fodili^a, Mohamed Amari^{a,b*},
Bernard Garrigues^c

(a) Laboratoire de Chimie Organique et Substances Naturelles,
Université Ziane Achour, Djelfa, Algérie

(b) Faculté de Chimie, USTHB, BP 32, EL-Alia, Bab-Ezzouar, Alger, Algérie.

(c) Hétérochimie Fondamentale et Appliquée, UMR 5069, Université Paul Sabatier, Toulouse, France.

*e-mail : mohadam2001@yahoo.fr

Reçu le 10 / 02 / 2009, accepté le 06 / 07 / 2009

Résumé - L'objectif principal de ce travail est la synthèse de molécules de structure 1,4-diazépine à partir de la réaction de Mannich, en utilisant le DHA (Dehydroacetic Acid) **1** et son homologue hydrogéné **2**, les diamines aliphatiques et les aldéhydes aromatiques. En tenant compte des résultats précédents [1], qui nous ont permis l'accès aux composés de structure pyrano-1,5-benzodiazépine ; nous avons exploité de la même manière, la mobilité des protons CH₃ dans le groupement éthaminidoyl (-C(CH₃)=N-R) en position 3 de la pyrone des structures **3** et **4**. Cela nous a permis de définir des conditions opératoires simples afin d'accéder aux structures 1,4-diazépines.

Abstract - The principal objective of this work is the synthesis of molecules of structure 1,4-diazépine starting from the Mannich reaction, by using the DHA **1** and its hydrogenated derivative **2**, the aliphatic diamine and aromatic aldehydes. By taking into account previous results, which allowed us the access to the compounds of structure pyrano-1,5-benzodiazépine; we exploited in the same way, the mobility of protons in the CH₃ group ethaminidoyl (-C(CH₃)=N-R) in position 3 of the pyrone of the structures **3** and **4**. It allowed us to define conditions operating simple to reach the structures 1,4-diazépines.

Mots Clés : Acide déhydroacétique, 1,4-Diazépine, Réaction de Mannich.

Introduction :

Le squelette hétérocyclique diazépine est présent dans de nombreuses molécules qui trouvent leurs emplois dans l'industrie pharmaceutique [2]. Ainsi les 1,4-diazépines substituées constituent une classe de composés pharmacologiques actifs, réservés à l'usage psychopharmacologique [3-4]. Ils sont utilisés comme anti-dépressif du système nerveux central (CNS), anti-convulsif, anti-inflammatoire, anti-histaminique [5] et inhibiteur de synthèse des prostaglandines [3]. Ils sont même utilisés comme agent antibiotique et anti-tumoral [6].

L'élaboration de nouveaux systèmes hétérocycliques à partir de la réaction de Mannich, est une réaction intéressante par sa simplicité et son efficacité [1,7-9]. Pour cela, nous avons exploités les résultats obtenus lors de l'étude de la réactivité de l'acide déhydroacétique **1** et de son homologue **2** hydrogéné en C₅-C₆ vis-à-vis des 1,2-diamines aliphatiques et aromatiques [9] et particulièrement la mobilité des protons du méthyle présent dans le groupement éthaminidoyl (-C(CH₃)=N-R) en position 3 dans les structures **3** et **4** [1]. Une voie d'accès directe au 1,4-

diazépine **8**, au moyen de la réaction de Mannich, est proposée dans ce travail. Les composés **3** et **4**, engagés dans ce type de réaction en présence d'aldéhydes, comportent deux entités requises pour cette réaction : le groupement NH₂ et l'hydrogène activé du groupement méthyle en position 15.

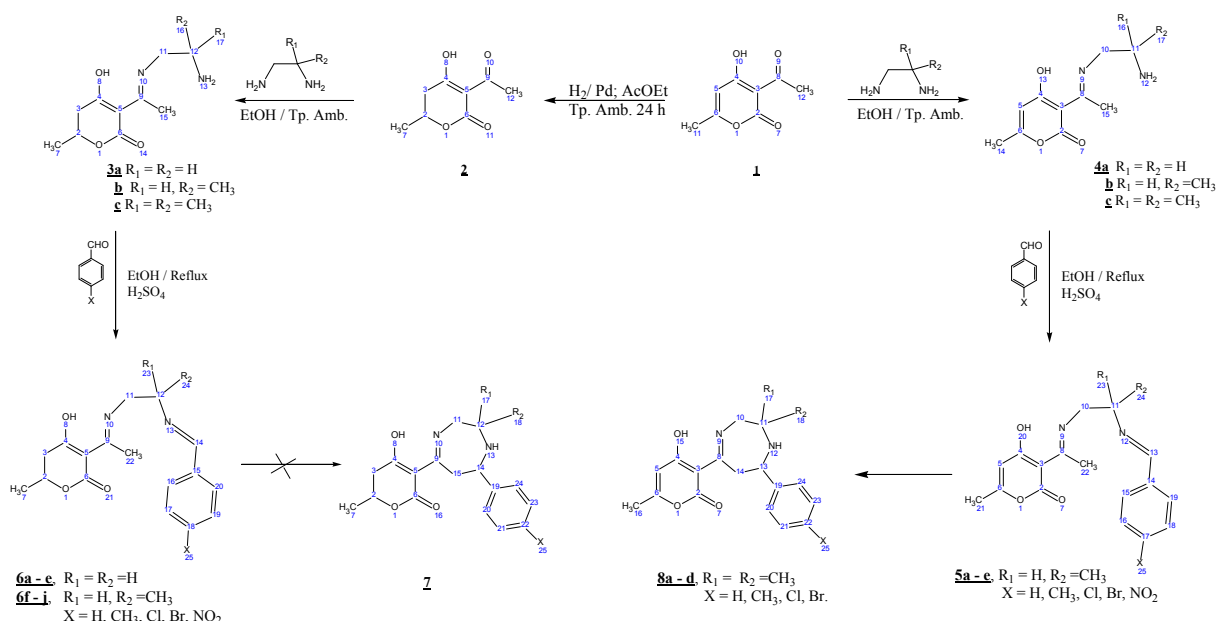


Schéma I

Résultats et discussion :

Dans le but d'aboutir à la structure pyrano-1,4-diazépine **8** et son homologue hydrogéné **7** en une seule étape, nous avons opposé les composés **3** et **4** à quelques aldéhydes aromatiques dans l'éthanol à reflux, en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré.

Dans la majorité des cas, nous obtenons les diimines **5** et **6**.

Les résultats obtenus sont relevés dans le tableau ci-contre :

Tableau I : Données physiques des dérivés **5** et **6**.

Dérivés	X	R ₁	R ₂	Pf (°C)	Rdt (%)	Dérivés	X	R ₁	R ₂	Pf (°C)	Rdt (%)
5a	H	H	CH ₃	200	66	6d	Br	H	H	150	77
5b	CH ₃	/	/	185	60	6e	NO ₂	/	/	154	87
5c	Cl	/	/	161	70	6f	H	H	CH ₃	184	65
5d	Br	/	/	147	80	6g	CH ₃	/	/	191	60
5e	NO ₂	/	/	123	75	6h	Cl	/	/	167	68
6a	H	H	H	156	62	6i	Br	/	/	179	73
6b	CH ₃	/	/	149	65	6j	NO ₂	/	/	193	65
6c	Cl	/	/	131	80						

D'une part, l'obtention des dérivés diimines **5** et **6** est signifiée, par une précipitation des composés, dans la plupart des cas. La fin de la réaction de formation des composés **6f** – **j** est signifiée par un contrôle chromatographique sur couche mince.

D'autre part, il est à signaler que l'intermédiaire diimine **5** ($R_1=R_2=CH_3$), n'est pas isolé dans les conditions opératoires choisies. Cela s'explique par sa cyclisation intramoléculaire en une structure 1,4-diazépine **8** (tableau II).

Tableau II : Caractéristiques physiques et spectrales des dérivés **8** :

Dérivés	X	Pf (°C)	Rdt (%)	RMN ¹ H
8a	H	186	60	1.45 (s, 3H, CH ₃), 1.48 (s, 3H, CH ₃), 2.13 (s, 3H, CH ₃), 3.58 (s, 2H, H-10), 4.32 (t, 1H, J=9Hz, H-13), 4.75 (dd, 2H, CH ₂ , ² J = 9 Hz, ³ J = 2 Hz, H-14), 5.85 (s, 1H, H-5), 7.16-7.37 (m, 5H, H-Ar), 7.52 (s, 1H, NH), 13.80 (s, 1H, OH).
8b	CH₃	220	55	1.37 (s, 3H, CH ₃), 1.38 (s, 3H, CH ₃), 2.14 (s, 3H, CH ₃), 2.24 (s, 3H, CH ₃), 3.54 (s, 2H, H-10), 4.17 (t, 1H, J=9Hz, H-13), 4.70 (dd, 2H, CH ₂ , ² J = 9 Hz, ³ J = 2 Hz, H-14), 5.75 (s, 1H, H-5), 7.00-7.10 (d, 2H, J=8.3Hz, H-Ar), 7.10-7.20 (d, 2H, J=8.1Hz, H-Ar), 7.80 (s, 1H, NH), 14.03 (s, 1H, OH).
8c	Cl	223	64	1.38 (s, 3H, CH ₃), 1.39 (s, 3H, CH ₃), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 3.65 (s, 2H, H-10), 4.39 (t, 1H, J=9Hz, H-13), 4.70 (dd, 2H, CH ₂ , ² J = 9 Hz, ³ J = 2 Hz, H-14), 5.90 (s, 1H, H-5), 7.20-7.25 (m, 2H, H-Ar), 7.25-7.30 (m, 2H, H-Ar), 7.96 (s, 1H, NH), 13.82 (s, 1H, OH).
8d	Br	245	69	1.44 (s, 3H, CH ₃), 1.47 (s, 3H, CH ₃), 2.15 (s, 3H, CH ₃), 3.62 (s, 2H, H-10), 4.36 (t, 1H, J=9Hz, H-13), 4.70 (dd, 2H, CH ₂ , ² J = 9 Hz, ³ J = 2 Hz, H-14), 5.90 (s, 1H, H-5), 7.10-7.20 (m, 2H, H-Ar), 7.35-7.45 (m, 2H, H-Ar), 7.99 (s, 1H, NH), 13.79 (s, 1H, OH).

L'analyse RMN ¹³C de la structure **8** permet de préciser sans ambiguïté, que la formation de cette dernière est réalisée par action nucléophile du carbone du méthyle en position 22 sur le site du carbone 13, présents dans la structure **5**. Cela s'interprète particulièrement par l'apparition de deux pics observés à environ 52 ppm et 61 ppm attribuables respectivement aux carbones C-13 et C-14 dans la structure **8**.

En effet, le spectre RMN ¹H confirme la structure proposée, il montre en particulier un signal sous forme d'un triplet à 4.32 ppm attribué au proton 13, d'un doublet dédoublé à 4.75 ppm attribué aux protons du CH₂ en position 14 et un signal relatif au groupement NH à 7.52 ppm. Dans ces conditions, on peut penser que la formation du composé **8** s'effectue par une cyclisation due à une interaction entre une extrémité imonium et une fonction énamine existante dans la structure **5** ($R_1=R_2=CH_3$).

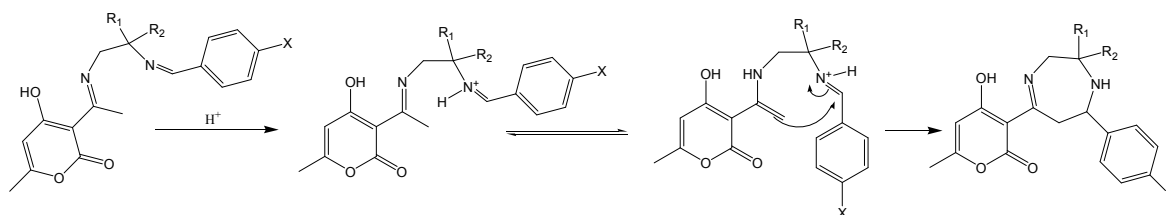


Schéma II

Ce constat nous amène dans l'interprétation de nos résultats, à tenir compte, de la corrélation entre la possibilité de cyclisation et les effets stéréoelectroniques et stérique [10-12].

Nos tentatives d'hétérocyclisations des intermédiaires **5** et **6**, qui sont dans le même état stéréoelectronique, s'expliquent par l'effet stérique des groupements R_1 et R_2 en position α de l'imumonium.

- Avec $R_1=R_2=CH_3$, la cyclisation de **5** en structure 1,4-diazépine **8** est confortée par les résultats obtenus dans la synthèse des pyronyl-1,5-benzodiazépines [1].

- Quand $R_1 = H$ et $R_2 = CH_3$, la cyclisation de **5** n'a pas été concluante dans les conditions choisies. Dans ce cas l'encombrement stérique est moins important.

Par ailleurs, en tenant compte de l'effet stérique ; l'impossibilité d'accéder à la structure **7** peut s'expliquer par l'hyper conjugaison électronique présente dans l'intermédiaire **6**.

Cet effet est une conséquence de la présence de la liaison saturée C_5-C_6 dans **6**, qui diminue la nucléophilie du méthyle en position 22 en réduisant sa transformation, par prototropie, en groupement méthylénique.

Dans la structure diimine **6** : l'hydrogénation en C_5-C_6 du cycle pyronique ouvre la voie à la formation de deux tautomères **6a** et **6b** possibles relatifs au méthyle en position 22.

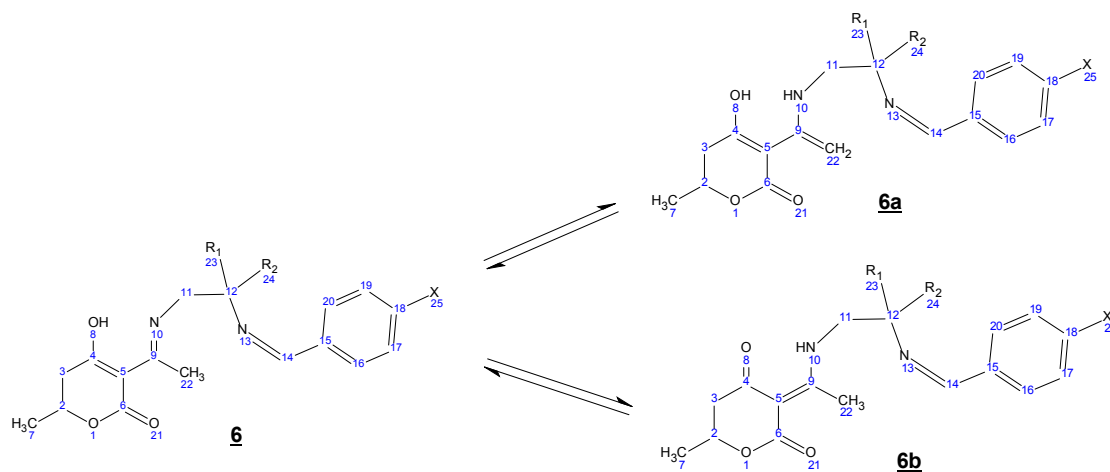


Schéma III

D'un point de vue stéréoélectronique, le tautomère **6a** est le plus favorable pour l'obtention du cycle diazépine ; mais l'impossibilité d'accéder à la structure diazépine **7** à partir de **6** dans les conditions opératoires choisies, pourrait trouver l'explication dans la dominance de l'équilibre tautomère **6** ↔ **6b**.

Conclusion:

Dans ce travail, nous avons synthétisé de nouveaux produits de structure 1,4-diazépine **8**, à partir de la réaction de Mannich.

Nous avons montré que l'effet stérique joue un rôle important dans la réaction de cyclisation intramoléculaire des dérivés **5**, catalysés par l'acide sulfurique concentré.

Le groupement méthyle en position 22 dans la structure **5** et par conséquent de l'acétyle en position 3 du DHA **1**, est un site nucléophile en milieu acide.

La saturation de la liaison C_5-C_6 par hydrogénation catalytique de **1**, présente dans la structure **6**, réduit considérablement la nucléophilie du groupement méthyle en position 22 dans **6**, donc celle du méthyle de l'acétyle en position 3 dans la structure **2**.

Partie expérimentale :

- Les points de fusion (PF) sont mesurés en tube capillaire sur un appareil Büchi 512. Ils sont donnés en degré Celsius (°C).
- Les spectres de R.M.N du proton 1H et du carbone ^{13}C ont été réalisés sur un appareil Varian 300 MHz et enregistrés dans le DMSO- d_6 et le $CDCl_3$.
- Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Nermag R 10-10C quadruple masse spectromètre sous impact électronique de 70 eV.

3-[(1E)-N-(2-aminoethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 3a

Le composé **2** [7] dissout dans le méthanol, est additionné goutte à goutte dans une solution méthanol - éthylène diamine, en quantité équimolaire. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 3 heures ; la fin de la réaction est signalée par un suivi chromatographique sur couche mince, l'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

P.F. = 80°C ; Rdt = 60%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.40 (d, 3H, CH₃, J=8Hz), 1.45(s, 2H, NH₂), 2.50(m, 2H, CH₂), 2.60(s, 3H, CH₃), 3.00(m, 2H, CH₂), 3.50(m, 2H, CH₂), 4.56(m, 1H, CH), 13.70(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 212(3%), 183(36%), 168(6%), 141(2%), 126(30%).

3-[(1E)-N-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 3b

Même mode opératoire que pour **3a**. P.F. = 118°C ; Rdt = 58%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.20(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.20(s, 2H, NH₂), 2.20(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.70(s, 3H, CH₃), 2.70(m, 2H, CH₂), 3.20-3.50(m, 2H, CH₂), 4.50(m, 1H, CH), 4.54(m, 1H, CH), 13.25(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 226(6%), 183(46%), 168(9%), 141(2%), 126(19%).

3-[(1E)-N-(2-amino-2-methylpropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 3c

Même mode opératoire que pour **3a**. P.F. = 134°C ; Rdt = 74%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.26(s, 6H, 2CH₃), 1.28(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 1.50(s, 2H, NH₂), 2.60(s, 3H, CH₃), 2.65(m, 2H, CH₂), 3.50(s, 2H, CH₂), 4.60(m, 1H, CH), 13.45(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 240(22%), 183(15%), 168(34%), 141(16%), 126(10%).

3-[(1E)-N-(2-aminoethyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 4a

On additionne, goutte à goutte sur un intervalle de 30 minutes, un équivalent de l'acide déshydroacétique **1** dans une solution de méthanol contenant un équivalent de 1,2-diamine aliphatique. La réaction est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant quelques heures. La fin de la réaction est signalée par un suivi chromatographique sur couche mince et l'évaporation sous vide du solvant donne une huile qui précipite dans l'éther.

P.F. = 104°C ; Rdt = 91%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.45(s, 2H, NH₂), 2.15(s, 3H, CH₃), 2.65(s, 3H, CH₃), 3.05(m, 2H, CH₂), 3.55(m, 2H, CH₂), 5.75(s, 1H, CH), 14.35(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 210(25%), 181(60%), 166(15%), 151(18%), 139(5%), 43(20%).

3-[(1E)-N-(2-aminopropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 4b

Même mode opératoire que pour **4a**. P.F. = 123°C ; Rdt = 75%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.20(d, 3H, CH₃, J = 6.1Hz), 1.70(s, 2H, NH₂), 2.10(s, 3H, CH₃), 2.60(s, 3H, CH₃), 3.30(m, 2H, CH₂), 3.65(m, 1H, CH), 5.60(s, 1H, CH), 14.00(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 224(40%), 181(33%), 166(3%), 151(28%), 139(10%), 43(100%).

3-[(1E)-N-(2-amino-2-methylpropyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 4c

Même mode opératoire que pour **4a**. P.F. = 195°C ; Rdt = 90%. RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.10(s, 6H, 2CH₃), 2.05(s, 3H, CH₃), 2.50(s, 2H, NH₂), 2.55(s, 3H, CH₃), 3.35(s, 2H, CH₂), 5.70(s, 1H, CH), 13.80(s, 1H, OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 238(25%), 181(70%), 166(9%), 151(15%), 139(10%), 43(60%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-[(1E)-phenylmethylene]amino)propyl)ethanimidoyl]-2H-pyran-2-one 5a

Le mélange réactionnel, constitué du composé **3** (ou **4**) et de benzaldéhyde en excès dans 20 cm³ d'éthanol, est porté à reflux durant 40 min. Le solide formé, est filtré et lavé au diéthyl éther.

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1,27(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.30(s, 3H, CH₃), 2.80(s, 3H, CH₃), 3.99(m, 1H, H-11), 4.10(m, 2H, H-10, CH₂), 5.60(s, 1H, H-5), 7.48-7.62(m, 5H, H-Ar), 7.98(s, 1H, H-13), 14.20(s, 1H, OH). RMN¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 21(CH₃), 48(CH), 63(CH₂), 95(Cq), 105(CH), 125(Cq), 129(Cq), 140(CH), 148(CH), 159(C=O), 160(CH), 163(Cq), 176(Cq), 183(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 312(0.078%), 207(0.88%), 192(1%), 165(3%), 84(4%), 43(100%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-methylphenyl)methylene]amino)propyl)ethanimidoyl]-2H-pyran-2-one 5b:

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.18(s, 3H, CH₃), 1,25(d, 3H, CH₃, J= 6.1Hz), 2.30(s, 3H, CH₃), 2.70(s, 3H, CH₃), 3.98(m, 2H, H-10, CH₂), 3.98(m, 1H, H-11), 5.61(s, 1H, H-5), 7.55-7.70(m, 4H, H-Ar), 8.10(s, 1H, H-13), 14.50(s, 1H, OH). RMN¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 21(CH₃), 49(CH), 64(CH₂), 95(Cq), 107(CH), 125(Cq), 129(Cq), 140(CH), 148(CH), 159(C=O), 161(CH), 162(Cq), 175(Cq), 184(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 340(40%), 207(5%), 192(9%), 165(22%), 84(7.8%), 43(100%).

3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-chlorophenyl)methylene]amino)propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 5c:

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1,27(d, 3H, CH₃, J = 6.3Hz), 2.00(s, 3H, CH₃), 2.57(s, 3H, CH₃), 3.74(m, 2H, H-10, CH₂), 4.01(m, 1H, H-11), 5.63(s, 1H, H-5), 7.97-8.30(m, 4H, H-Ar), 8.56(s, 1H, H-13), 12.90(s, 1H, OH) ; RMN¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 20(CH₃), 50(CH), 63(CH₂), 96(Cq), 108(CH), 125(Cq), 130(Cq), 142(CH), 150(CH), 160(C=O), 161(CH), 163(Cq), 176(Cq), 184(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 346(12%), 207(3%), 192(4%), 165(10%), 84(2%), 43(77%).

3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-bromophenyl)methylene]amino)propyl)ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 5d :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1,30(d,3H, CH₃, J = 6.3 Hz), 2.10(s, 3H, CH₃), 2.85(s, 3H, CH₃), 3.84(m, 2H, H-10, CH₂), 3.84(m, 1H, H-11), 5.65(s, 1H, H-5), 7.80-8.35(m, 4H, H-Ar), 8.60(s, 1H, H-13), 13.90(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18(CH₃), 19(CH₃), 21(CH₃), 50(CH), 63(CH₂), 97(Cq), 109(CH), 124(Cq), 130(Cq), 141(CH), 150(CH), 158(C=O), 161(CH), 163(Cq), 177(Cq), 185(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 405(6%), 207(3%), 192(14%), 165(20%), 84(33%), 43(46%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-{2-[(4-nitrobenzylidene)amino]propyl}ethanimidoyl]-2H-pyran-2-one 5e :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.45(d,3H, CH₃, J = 6.1Hz), 2.15(s, 3H, CH₃), 2.58(s, 3H, CH₃), 3.80(m, 3H, H-10, CH₂), 4.02(m, 1H, H-11), 5.70(s, 1H, H-5), 7.90-8.40(m, 4H, H-Ar), 8.55(s, 1H, H-13), 4.30(s,1H,OH) , RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18(CH₃), 20(CH₃), 23(CH₃), 50(CH), 65(CH₂), 97(Cq), 107(CH), 126(Cq), 133(Cq), 143(CH), 149(CH), 159(C=O), 162(CH), 163 (Cq), 176(Cq), 185(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 357(13%), 207(2%), 192(5%), 165(10%), 84(1.5%), 43(33%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-[(1E)-phenylmethylene]amino)ethyl]ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6a :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm): 1.34(d,3H, CH₃, J = 6.3Hz), 2.45(m, 2H, CH₂), 2.45(s, 3H, CH₃), 3.70(dd, 4H, 2CH₂), 4.34(m, 1H, H-6), 7.35-7.85(m, 5H, H-Ar), 8.25(s, 1H, H-13), 13.10(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 20(CH₃), 20(CH₃), 42(CH₂), 45(CH₂), 59(CH₂), 69(CH), 98(Cq), 121(CH=N), 128(=CH), 130(=CH), 132(=CH), 138(Cq), 162(C=O), 173(C=N), 193(C-OH).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-methylphenyl)methylene]amino)ethyl]ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6b :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.17(s, 3H, CH₃), 1.35(d, 3H, CH₃, J = 6.1Hz), 2.46(m, 2H, CH₂), 2.47(s, 3H, CH₃), 3.73(dd, 4H, 2CH₂), 4.33(m, 1H, H-6), 7.30-7.70(m, 4H, H-Ar), 8.20(s, 1H, H-13), 13.00(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 20(CH₃), 20(CH₃), 22(CH₃), 43(CH₂), 45(CH₂), 59(CH₂), 69(CH), 97(Cq), 123(CH=N), 128(=CH), 130(=CH), 133(Cq), 140(Cq), 164(C=O), 172(C=N), 192(C-OH).

3-[(1E)-N-{2-[(4-chlorobenzylidene)amino]propyl}ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6c :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.34(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.44(m, 2H, CH₂), 2.46(s, 3H, CH₃), 3.72(dd, 4H, 2CH₂), 4.34(m, 1H, H-6), 7.30-7.75(m, 4H, H-Ar), 8.20(s, 1H, H-13), 13.00(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18(CH₃), 21(CH₃), 42(CH₂), 44(CH₂), 61(CH₂), 70(CH), 98(Cq), 125(CH=N), 130(=CH), 131(=CH), 135(Cq), 140(Cq), 163(C=O), 175(C=N), 194(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 334(17%), 363(6%), 336(13%), 182(30%), 140(38.10%), 90(11.55%), 43(69.10).

3-[(1E)-N-{2-[(4-bromobenzylidene)amino]propyl}ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6d :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.48(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.15(s, 3H, CH₃), 2.46(m, 2H, CH₂), 3.65(m, 4H, 2CH₂), 4.39(m, 1H, H-6), 7.20-7.30(m, 4H, H-Ar), 7.96(s, 1H, H-13), 12.67(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm) : 18(CH₃), 21(CH₃), 44(CH₂), 45(CH₂), 60(CH₂), 70(CH), 102(Cq), 124(CH=N), 131(=CH), 132(=CH), 135(Cq), 139(Cq), 163(C=O), 174(C=N), 195(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 378(12%), 363(9%), 336(6%), 182(15%), 140(55%), 43(40%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-{2-[(4-nitrobenzylidene)amino]propyl}ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6e :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.37(d, 3H, CH₃, J=6.1Hz), 2.47(m, 2H, CH₂), 2.79(s, 3H, CH₃), 3.80(dd, 4H, 2CH₂), 4.34(m, 1H, H-6), 7.19-8.32(m, 4H, H-Ar), 8.20(s, 1H, H-13), 13.00(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 22(CH₃), 42(CH₂), 44(CH₂), 59(CH₂), 72(CH), 100(Cq), 126(CH=N), 128(=CH), 132(=CH), 137(Cq), 142(Cq), 162(C=O), 174(C=N), 193(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 345(7%), 363(22%), 336(3%), 182(10%), 140(77%), 43(30%).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-methyl-2-[(1E)-phenylmethylene]amino)propyl]ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6f :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.27(d, 3H, CH₃, J=6.0Hz), 1.33(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.50(s, 3H, CH₃), 2.52(m, 2H, CH₂), 3.50(m, 2H, CH₂), 3.87(m, 1H, CH), 4.34(m, 1H, H-6), 7.30-7.70(m, 5H, H-Ar), 8.25(s, 1H, H-13), 13.65(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 22(CH₃), 52(CH), 57(CH₂), 60(CH₂), 68(CH), 90(Cq), 123(CH=N), 129 (=CH), 130(=CH), 135(=CH), 137(Cq), 165(C=O), 170(C=N), 185(C-OH).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-methyl-2-[(1E)-(4-methylphenyl)methylene]amino)propyl]ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6g :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.25(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 1.27(s, 3H, CH₃), 1.35(d, 3H, CH₃, J=6.1Hz), 2.48(m, 2H, CH₂), 2.50(s, 3H, CH₃), 3.56(m, 2H, CH₂), 3.82(m, 1H, CH), 4.40(m, 1H, H-6), 7.25-7.75(m, 4H, H-Ar), 8.10(s, 1H, H-13), 13.80(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 20(CH₃), 32(CH₃), 50(CH), 54(CH₂), 59(CH₂), 65(CH), 95(Cq), 125(CH=N), 129 (=CH), 130(=CH), 134(Cq), 136(Cq), 168(C=O), 170(C=N), 183(C-OH).

3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-chlorophenyl)methylene]amino)-2-methylpropyl]ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6h :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.27(d, 3H, 3CH₃, J=6.3Hz), 1.34(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 2.50(m, 2H, CH₂), 2.53(s, 3H, CH₃), 3.58(m, 2H, CH₂), 3.87(m, 1H, CH), 4.38(m, 1H, H-6), 7.40-7.60(m, 4H, H-Ar), 8.10(s, 1H, H-13), 13.90(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18(CH₃), 20(CH₃), 20(CH₃), 53(CH), 56(CH₂), 59(CH₂), 70(CH), 98(Cq), 125(CH=N), 129 (=CH), 130(=CH), 134(Cq), 135(Cq), 162(C=O), 168(C=N), 180(C-OH).

3-[(1E)-N-(2-[(1E)-(4-bromophenyl)methylene]amino)-2-methylpropyl]ethanimidoyl]-4-hydroxy-6-methyl-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6i :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.29(d, 3H, CH₃, J=6.1Hz), 1.59(d, 3H, CH₃, J=6.1Hz), 2.54(m, 2H, CH₂), 2.61(s, 3H, CH₃), 3.65(s, 2H, CH₂), 3.91(m, 1H, CH), 4.39(m, 1H, H-6), 7.35-7.70(m, 4H, H-Ar), 8.20(s, 1H, H-12), 13.60(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 18(CH₃), 20(CH₃), 22(CH₃), 50(CH), 55(CH₂), 59(CH₂), 64(CH), 100(Cq), 127(CH=N), 129 (=CH), 130(=CH), 133(Cq), 135(Cq), 163(C=O), 168(C=N), 182(C-OH).

4-hydroxy-6-methyl-3-[(1E)-N-(2-methyl-2-[(1E)-(4-nitrophenyl)methylene]amino)propyl]ethanimidoyl]-5,6-dihydro-2H-pyran-2-one 6j :

RMN ¹H (CDCl₃), δ(ppm) : 1.31(d, 3H, CH₃, J=6.3Hz), 1.61(d, 3H, CH₃, J=6.1Hz), 2.47(m, 2H, CH₂), 2.63(s, 3H, CH₃), 3.68(s, 2H, CH₂), 3.93(m, 1H, CH), 4.36(m, 1H, H-6), 7.30-7.70(m, 4H, H-Ar), 8.00(s, 1H, H-12), 13.90(s, 1H, OH). RMN ¹³C (CDCl₃), δ (ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 20(CH₃), 53(CH), 55(CH₂), 60(CH₂), 65(CH), 102(Cq), 127(CH=N), 130(=CH), 132(=CH), 135(Cq), 140(Cq), 163(C=O), 171(C=N), 185(C-OH).

3-(2,2-dimethyl-7-phenyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-1,4-diazepin-5-yl)-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 8a :

Le mélange réactionnel, constitué du composé 4 (R₁ = R₂ = CH₃) et de benzaldéhyde en excès dans 20 cm³ d'éthanol, donne les dérivés 8 par chauffage à reflux durant 20 min en présence de H₂SO₄. Le solide formé, est filtré puis lavé au diéthyl éther.

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm) : 20(CH₃), 22(CH₃), 30(CH₃), 52(Cq), 53(CH-NH), 55(CH₂), 62(CH₂), 96(Cq), 108(=CH), 128 - 129 - 132(=CH, Ar), 143(Cq, Ar), 163(C=O), 164(Cq), 179(C=N), 184(C-OH). SM (IE) 70 eV, m/z (int. rel) : 326(6%), 235(19%), 181(60%), 151(27%), 136(14%), 43(37%).

3-[2,2-dimethyl-7-(4-methylphenyl)-3,6-dihydro-2H-1,4-diazepin-5-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 8b :

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm) : 20(CH₃), 21(CH₃), 32(CH₃), 51(Cq), 53(C=N), 55(CH₂), 61(CH₂), 95(Cq), 108(=CH), 128 - 129(=CH, Ar), 134(Cq, Ar), 146(Cq, Ar), 163(C=O), 164(Cq), 178(C=N), 183(C-OH). SM (IE) 70 eV, m/z (int. rel) : 340(2%), 235(16%), 181(40%), 151(4%), 136(1%), 43(70%).

3-[7-(4-chlorophenyl)-2,2-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-1,4-diazepin-5-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 8c :

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 30(CH₃), 50(Cq), 54(C=N), 55(CH₂), 63(CH₂), 96(Cq), 105(CH), 129 - 130(=CH, Ar), 133(Cq, Ar), 136(Cq, Ar), 165(C=O), 166(Cq), 177(C=N), 182(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 360(24%), 235(14%), 181(100%), 151(8%), 136(8%), 43(28%).

3-[7-(4-bromophenyl)-2,2-dimethyl-2,3,6,7-tetrahydro-1H-1,4-diazepin-5-yl]-4-hydroxy-6-methyl-2H-pyran-2-one 8d :

Même mode opératoire que pour **8a** avec un reflux de deux heures

RMN ¹³C (CDCl₃), δ(ppm) : 19(CH₃), 20(CH₃), 34(CH₃), 53(Cq), 54(C=N), 56(CH₂), 60(CH₂), 95(Cq), 107(CH), 130 - 131(=CH, Ar), 135(Cq, Ar), 145(Cq, Ar), 163(C=O), 165(Cq), 178(C=N), 181(C-OH). SM (IE) 70 eV, *m/z* (int. rel) : 371(0.5%), 235(18%), 181(20%), 151(3%), 136(5%), 43(66%).

Bibliographie:

- [1] - M. Fodili ; M. Amari ; B. Kolli ; A. Robert ; M. Baudy-Floc'h ; P. Le Grel, *Synthesis.*, **1999**, 5, 811.
- [2] A. R. Katritzky ; R. Jain, R. Akhmedova ; Y. J. Xu, *Arkivoc.*, **2003**, ix, 4.
- [3] a) - R. Littell ; D.S. Allen, Jr. *J. Med. Chem.*, **1965**, 8, 722.
b) - C.Y. Fiakpui ; V.K. Arora ; E.E. Knaus, *J. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 30, 699.
c) - C.Y. Fiakpui ; O.A. Phillips ; K.S.K. Murthy ; 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 ; 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 ; 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.
- [4] - L. Fontanella ; L. Mariani ; G. Tarzia, *US 4.*, **1977**, 22,766.
- [5] - H. Kato ; M. Nishikawa ; E. Koshinaka, *Ger Offen.*, **1978**, 2, 722,189 ; *Chem. Abstr.*, **1978**, 88, 152675d.
- [6] - A. Kamal ; N. Laxman ; G. Ramesh ; K. Neelima ; A.K. Kondapi, *Chem. Commun.*, **2001**, 437.
- [7] - M. Amari ; B. Kolli, *J. Soc. Alg. Chim.*, **2001**, 11(1), 77.
- [8] - M. Amari ; M. Fodili ; B. Kolli ; P. Hoffmann ; J.J. Périé, *J. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 39,811.
- [9] - O. Bouaziz ; R. Kaoua ; M. Fodili ; M. Amari, *Revue Sciences, Technologie et Développement*, (acceptée) **2008**.
- [10] - L. Mandolini, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1986**, 22, 1.
- [11] - M. A. Casadei ; G. Galli ; L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 1051.
- [12] - J. E. Baldwin ; R. C. Thomas ; L. I. Kruse, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 3846.