HAL
open science

Hétérocycles dérivés de l'imidazoline et de la pyrimidine : nouvelles voies de synthèses et études structurales

Alain Marsura

▶ To cite this version:

Alain Marsura. Hétérocycles dérivés de l'imidazoline et de la pyrimidine : nouvelles voies de synthèses et études structurales. Chimie organique. Université scientifique et médicale de Grenoble, 1984. Français. NNT : . tel-01003171

HAL Id: tel-01003171
https://theses.hal.science/tel-01003171

Submitted on 10 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Exclu du Prêt

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.E.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Domaine de La Merci
LA TRONCHE

Année : 1984 N° D'ORDRE :3

HETEROCYCLES DERIVES DE L'IMIDAZOLINE ET DE LA PYRIMIDINE

Nouvelles voies de synthèses et études structurales

THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,
pour obtenir le grade de : Docteur ès sciences pharmaceutiques.

par

Alain MARSURA
né le 19 aout 1951
à Aix les Bains

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
MÉDECINE-PHARMACIE

Cette thèse sera soutenue publiquement le 23 Mars 1984

Devant la commission d'examen :

M.	C. LUU DUC	Président du jury
M.	J. BARBÉ	Professeur
M.	A. BOUCHERLE	Professeur
M.	A. LAURENT	Professeur
M.	R. PLAN	Docteur (Institut Mérieux)
M.	R. RIPS	Directeur de Recherche (INSERM)

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE

U.E.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Domaine de La Merci
LA TRONCHE

Année : 1984 N° D'ORDRE :3

HETEROCYCLES DERIVES DE L'IMIDAZOLINE ET DE LA PYRIMIDINE
Nouvelles voies de synthèses et études structurales

THESE

présentée à l'UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MEDICALE DE GRENOBLE,
pour obtenir le grade de : Docteur ès sciences pharmaceutiques.

par

Alain MARSURA
né le 19 aout 1951
à Aix les Bains

BIBLIOTHEQUE INTERUNIVERSITAIRE
GRENOBLE
INTERCOM - PHARMACIE

Cette thèse sera soutenue publiquement le 23 Mars 1984

Devant la commission d'examen :

M.	C. LUU DUC	Président du jury
M.	J. BARBE	Professeur
M.	A. BOUCHERLE	Professeur
M.	A. LAURENT	Professeur
M.	R. PLAN	Docteur (Institut Mérieux)
M.	R. RIPS	Directeur de Recherche (INSERM)

A tous les miens

A tous ceux qui me sont chers

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire de Chimie Pharmacie de l'U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Grenoble sous la direction de Monsieur le Professeur **C. Luu-Duc.**

Qu'il trouve ici l'expression de ma reconnaissance pour m'avoir accueilli parmi ses chercheurs et de la confiance qu'il ma témoignée. Je le remercie très vivement de l'intêret qu'il a manifesté à l'égard de mon travail en le guidant de façon discrète et efficace et en acceptant de présider ce jury.

Je tiens à remercier Messieurs:

J. Barbe	**Professeur**
A. Boucherle	**Professeur**
A. Laurent	**Professeur**
R. Plan	**Docteur**
R. Rips	**Directeur de Recherche (INSERM)**

dont nous avons pu apprécier l'accueil, les conseils et la compétence et qui me font l'honneur de participer à ce jury.

Je tiens à remercier Madame le Professeur **H. Fillion** qui a bien voulu juger ce travail.

Ce travail est en partie pluridisciplinaire, il n'aurait pu être mené a terme, sans la contribution et les conseils de

Madame **M.L. Andriès** (CERMAV, CNRS)
Monsieur **L. Tranqui Duc** (CNRS, cristallographie)
Messieurs **C. Gey et R. Nardin** (CERMAV, CNRS)
Messieurs **C. Bosso et L. Patron** (CERMAV, CNRS)
Monsieur **P. Brouant** (Chimie Générale et Minérale, Marseille)
Messieurs **M. Perrot et A. Baldy** (I.S.T. St Jérome Marseille)

Monsieur **C. Charbonnier et l'INSTITUT MERIEUX** pour le soutien financier et les éssais pharmacologiques qu'ils continuent à assurer pour nous.

Je tiens à remercier Melle **G. Gellon** qui m'a aidé en synthèse de façon attentive et minutieuse à la réalisation de ce travail.

Je remercie aussi Madame **C. Basset** qui a participé activement à la réalisation de ce manuscrit, ainsi que le **personnel de l'AECL** (Association des Etudiants pour la Culture et les Loisirs) et son Président Monsieur **P. Albert** qui grâce à son accueil et son dynamisme à permis la réalisation de l'aspect final de ce manuscrit.

Nous remercions nos collègues des Laboratoires:

-**de Chimie Pharmacie**
-**de Chimie et Toxicologie**
-**des Macromolécules Végétales** et son Directeur Monsieur le Professeur **D. Gagnaire.**
-de même que tous ceux qui m'ont aidé et encouragé soient assurés de ma profonde sympathie.

TABLE DES MATIERES

		Page
CHAPITRE I	SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES ALKYL (OU ARYL) IDENE-4 ALKYL (OU ARYL)-2 IMIDAZOLINONES-5	1
1.	PARTIE THEORIQUE	2
1.1	Introduction	
1.2	Synthèse	4
1.2.1	Travaux antérieurs	
1.2.2	Travaux personnels	6
1.2.3	Résultats	8
1.2.3.1	Nomenclature	9
1.2.3.2	Synthèse	9
1.3	Mécanisme	11
	Travaux antérieurs	11
	Travaux personnels	13
	Discussion	15
	Etude cristallographique de III	17
	Effet du solvant sur la réaction de Devasia.	20
1.4	Spectroscopie et stéréochimie des imidazolinones-5 insaturées-4	21
1.4.1	Spectroscopie en ultraviolet des imidazolinones-5 insaturées-4	21
1.4.1.1	Travaux antérieurs	
1.4.1.2	Travaux personnels	
1.4.2	Spectrométrie infrarouge	24
1.4.2.1	Travaux antérieurs	24
1.4.2.2	Travaux personnels	26
1.4.3	Spectrométrie de R.M.N. (Stéréochimie de la double liaison exocyclique éthylénique)	27
1.4.3.1	Travaux antérieurs	27

1.4.3.2	Travaux personnels	28
1.4.4	Spectrométrie de masse	37
1.4.4.1	Travaux antérieurs	37
1.4.4.2	Travaux personnels	40
1.5	**Réactivité des imidazolinones-5 Insaturées-4**	49
1.5.1	Introduction	49
1.5.2	Réactivité du carbonyle	49
1.5.2.1	Travaux antérieurs	49
1.5.2.2	Travaux personnels	50
1.5.3	Réactivité de l'azote-1	52
1.5.3.1	Travaux antérieurs	52
1.5.3.2	Travaux personnels	53
1.6	**Partie expérimentale**	58
1.6.1	Modes opératoires	59
1.6.2	Constantes physicochimiques	62
1.6.2.1	Données spectroscopiques et analyses des imidazolinones-5	62
1.6.2.2	Données spectroscopiques des Imino éthers et amidines	70
1.6.2.3	Données spectroscopiques des esters glycidiques	73
1.6.2.4	Données expérimentales des oxazolones-5 et acrylamides.	74
1.7	**Matériel et méthodes des parties expérimentales 1.6. et 3.5**	76
1.8	**Bibliographie**	79

CHAPITRE II SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES Δ-2-IMIDAZOLINES TRISUBSTITUEES-2,3,5 FONCTIONNALISEES-4 83

2 Partie théorique 84

2.1 Introduction 84

2.2 Méthodes de synthèse 90

2.2.1 Nomenclature générale 90

2.2.2 Travaux antérieurs 91

2.2.2.1 Synthèses à partir de l'éthylène diamine 92

2.2.2.2 Synthèses n'utilisant pas l'éthylène diamine comme matière première 94

2.2.2.3 Synthèses utilisant des intermédiaires non classiques. 97

2.2.3 Travaux personnels 99

2.2.3.1 Introduction 99

2.2.3.2 Résultats 99

2.2.3.3 Discussion 101

A Mécanisme réactionnel 103
B Aspect stéréochimique 110

2.2.3.4 Conclusion 118

2.3	**Spectroscopie et stéréochimie des Δ-2-imidazolines en solution**	119
2.3.1	Introduction	119
2.3.2	Spectroscopie infrarouge	120
2.3.2.1	Résultats	120
2.3.3	Spectrométrie de masse	121
2.3.3.1	Travaux antérieurs	121
2.3.3.2	Travaux personnels	125
2.3.4	Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire	131
2.3.4.1	Spectrométrie de R.M.N.^{1}H	131
2.3.4.1.1	Etude de la configuration des carbones C_4 et C_5	131
2.3.4.1.2	Etude de la conformation aut our de la liaison C_4-CO	133
2.3.4.1.3	Non équivalence magnétique des protons des sustituants à l'azote -3	136
2.3.4.1.4	Configuration relative à l'azote-3	140
2.3.4.1.5	Effets particuliers en R.M.N.^{1}H	150
2.3.4.1.5.1	Isomérisation thermique de 1	150
2.3.4.1.5.2	Effet de la température sur 10	151
2.3.4.2	Spectroscopie de résonance magnétique du ^{13}C	153
2.3.4.3	Etude dipolmétrique	157
2.3.4.3.1	Travaux antérieurs	157

2.3.4.3.2 Travaux personnels 157

2.3.4.3.3 Méthode expérimentale et calculs vectoriels 157

2.3.4.3.4 Méthode CNDO/2 160

2.3.4.3.5 Discussion 166

2.3.4.3.6 Conclusion 167

2.3.4.3.7 Etude cristallographique 168

2.3.4.3.7.1 Travaux antérieurs 168

2.3.4.3.7.2 Travaux personnels 168

2.4 Partie expérimentale 173

2.4.1 Modes opératoires de synthèses 174

2.4.2 Constantes physicochimiques 175

2.4.2.1 Données spectroscopiques des Δ-2-imidazolines 175

2.4.2.2 Données spectroscopiques de l'amarine et l'isoamarine 180

2.4.3 Matériel et méthodes 181

2.5 **Bibliographie** 183

CHAPITRE III SYNTHESE ET REACTIVITE DES (3H) PYRIMIDINONES-4 DISUBSTITUEES-2.6 190

3 Partie théorique 191

3.1 Introduction 191

3.2. Synthèse 191

3.2.1 Travaux antérieurs 191

3.2.2 Travaux personnels 196

3.2.2.1 Nomenclature 198

3.2.2.2 Mécanisme réactionnel 200

3.3 Spectroscopie et structure des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6 202

3.3.1 Spectroscopie infrarouge 202

3.3.2 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire 205

3.3.3 Spectroscopie de masse 206

3.3.3.1 Travaux antérieurs 206

3.3.3.2 Travaux personnels 212

3.4	**Réactivité des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6**	217
3.4.1	Synthèse des chloro-4 (3H) pyrimidines disusbtituées-2,6	217
3.4.2	Synthèse des hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6	218
3.4.3	Réactivité des hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6	218
3.4.3.1	Action de l'orthoformiate d'éthyle	218
3.4.3.1.1	Travaux antérieurs	219
3.4.3.1.2	Travaux personnels	220
3.4.3.2	Spectroscopie et stéréochimie des produits de condensation avec l'orthoformiate d'éthyle et l'acide formique.	222
3.4.3.2.1	Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire et stéréochimie des (N-éthoxyméthylène et N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines.	223
3.5	**Partie expérimentale**	232
3.5.1	Modes opératoires des synthèses	233
3.5.2	Constantes physicochimiques	235
3.5.2.1	Données spectroscopiques des esters et α-bromo esters α,β-éthyléniques.	235
3.5.2.2	Données spectroscopiques et analyses des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6	237
3.5.2.3	Données spectroscopiques et physicochimiques des chloro-4 et hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6.	240
3.6	**Bibliographie**	243
	Conclusions générales	247
	Bibliographie	250

INTRODUCTION

Ce travail s'inscrit dans le thème "Médicaments" thème de recherche privilégié de notre U.E.R. Il représente aussi un des premiers résultats de l'activité du Groupe Pharmacochimie, (équipe B_1*) formé en 1983.

Au cours de ce travail, nous avons suivi quelques idées directrices qui se sont révélées ensuite fructueuses.

LE CHOIX DES MOLECULES:

Les hétérocycles ont toujours été un sujet de recherche de notre laboratoire car ils représentent la grande majorité des médicaments offerts à la thérapeutique. Parmi eux, le noyau de l'imidazole et son homologue à six sommets, la pyrimidine, forment un groupe très riche en potentialité pharmacologique. D'ailleurs, les résultats des tests de triages nous encouragent toujours à nous engager plus avant dans cette direction.
L'absence de résultats pharmacologiques dans ce manuscrit s'explique par le fait que les essais se poursuivent encore et certaines activités méritent peut-être une protection par un dépôt de brevet.

LE CHOIX DES REACTIONS:

Les objectifs exposés dans le choix des molécules guident nos pas vers le choix des réactions. Ici d'autres critères s'imposent:

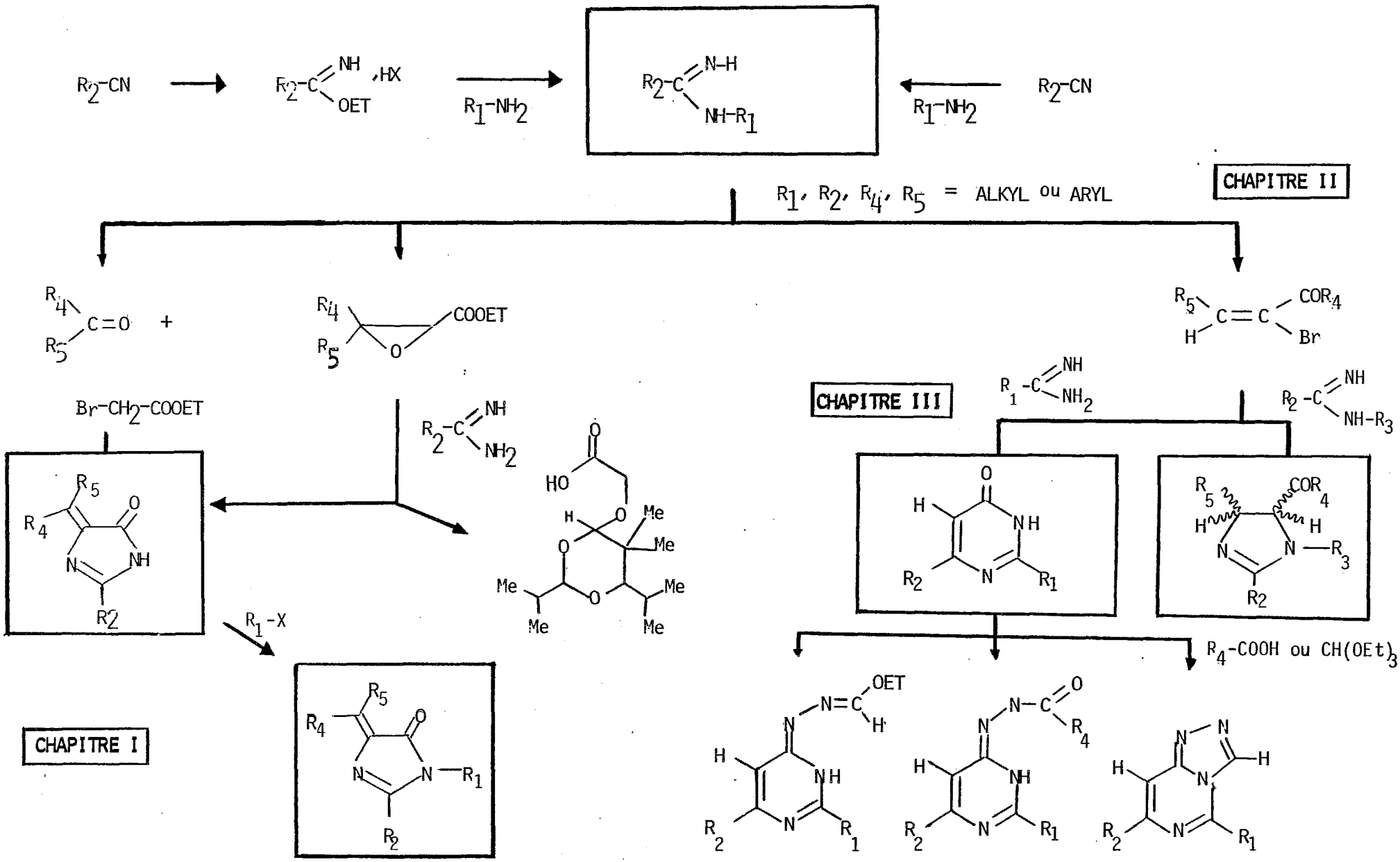
-lorsque la réaction utilisée a été décrite dans la littérature, nous nous attachons surtout à son originalité et à son efficacité.

-lorsque la réaction n'a qu'une application restreinte, ne donnant accès qu'a un petit nombre de composés, nous essayons de la généraliser.

-enfin, lorsque nous avons mis au point une nouvelle voie de synthèse, nous nous efforçons de proposer un mécanisme réactionnel, de bien cerner son domaine d'application et de la comparer à des méthodes connues.

L'ensemble de ces idées directrices nous mènent naturellement à adopter le plan proposé pour ce manuscrit: trois grands chapitres traitant chacun d'une série d'hétérocycle. Dans chaque chapitre, les critères utilisés dans le choix des réactions sont fidèlement appliqués.

DIAGRAMME DES SYNTHESES



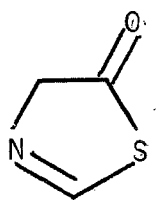
CHAPITRE I

SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES ALKYL (OU ARYL) IDENE-4 ALKYL (OU ARYL)-2 IMIDAZOLINONES-5.

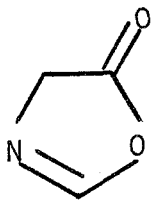
1. PARTIE THEORIQUE

1.1 INTRODUCTION

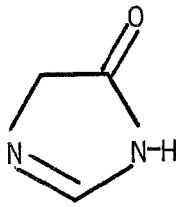
Il serait illusoire de vouloir reprendre ici l'étude bibliographique de tous les dérivés des imidazolines. Par contre les imidazolinones-5 trisubstituées 1,2,4 A que nous nous proposons d'étudier dans ce chapitre sont les isostères très peu étudiés de deux autres classes de composés hétérocycliques : les thiazolinones-4 et azalactones (1 à 3).Ces azalactones constituent une voie d'accès bien connue, aux α-amino acides et dérivés (4 à 7).



thiazolinone

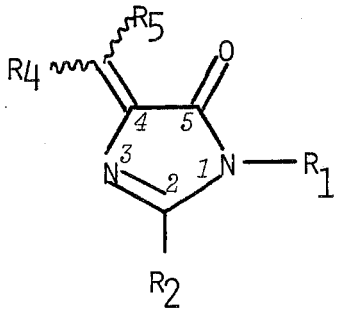


azalactone



imidazolinone

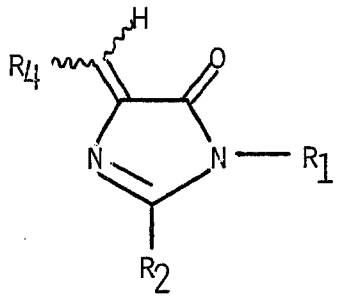
Les imidazolinones-5, **A**, insaturées de formule générale :



A

on déjà montré qu'elles possédaient des propriétés pharmacologiques avec un éventail d'activités assez diversifié si l'on en juge par les travaux décrits dans la littérature.

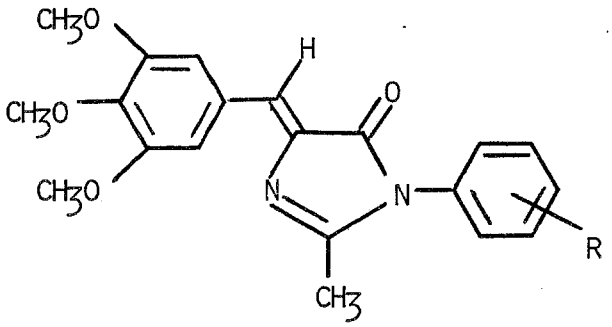
Bousquet et coll. (8) décrivent en comparaison avec l'activité antiarythmique des hydantoïnes une série d'imidazolinones-5 A de formule générale :



$R_1 = -CH_2-CH_2-N\begin{matrix}R\\R\end{matrix}$; $R_2 = X-C_6H_4-$; C_4H_9

$R_4 = C_6H_5$

L'activité antiarythmique est attribuée à la présence de la chaîne éthylamino substituant l'azote en α du carbonyle.
Badr et coll. (9) décrivent des imidazolinones-5 N-arylées et imidazolines thiones-5 N-arylées actives sur un certain nombre de bactéries Gram positif et négatif. Certaines d'entres elles présentent une inhibition de 20 à 60% à une concentration de 10^{-3}M.
Enfin,récemment,Ajmera et coll. (10, 11) décrivent une douzaine de dérivés de formule générale :



R = OCH_3, CH_3, F, Cl, Br

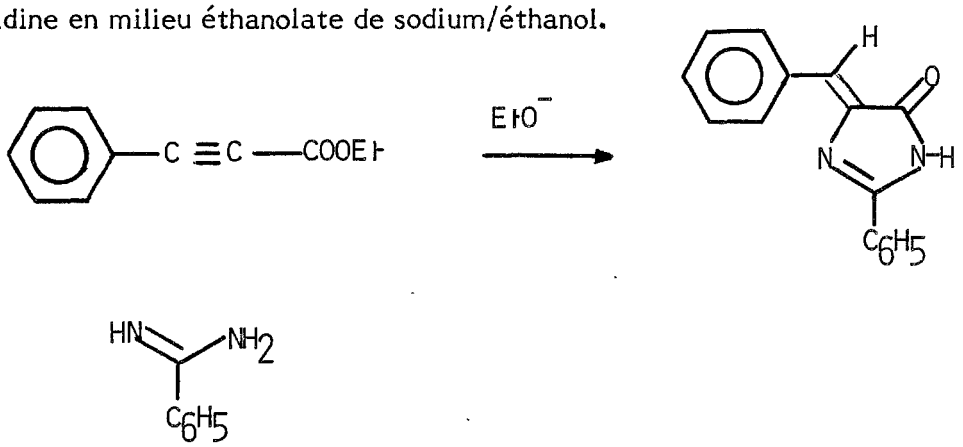
POSITIONS: *o; m; p.*

Ces auteurs démontrent que les dérivés ortho et para sont plus actifs que leurs homologues en position méta et que la série présente une activité anticonvulsivante et dépresseur du S.N.C. Enfin ils indiquent que l'on peut abaisser l'activité sédative hypnotique parasite, sans perdre pratiquement de l'activité anticonvulsivante.
Compte tenu de ces premiers résultats et des voies d'accès connues en synthèse pour accéder à ces dérivés hétérocycliques,il nous a paru intéressant de développer la chimie et l'étude pharmacologique des imidazolinones.

1.2 SYNTHESE DES ALKYL (OU ARYL)IDENE-4 IMIDAZOLINONES-5 A

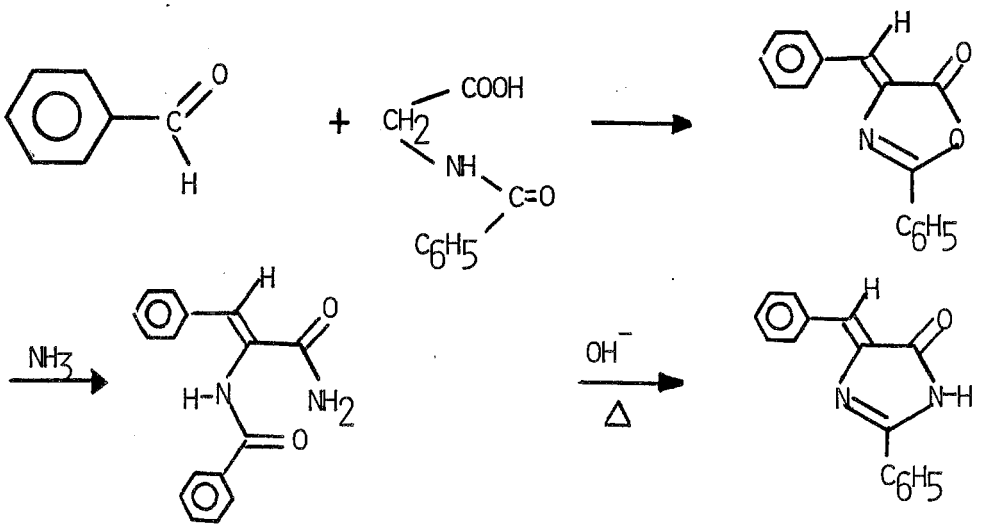
1.2.1 Travaux antérieurs

Quatre méthodes décrivent généralement l'accès aux Imidazolinones-5 A. La plus ancienne due à Ruheman et coll. (12) utilise comme substrats les esters α-acétyléniques et la benzamidine en milieu éthanolate de sodium/éthanol.

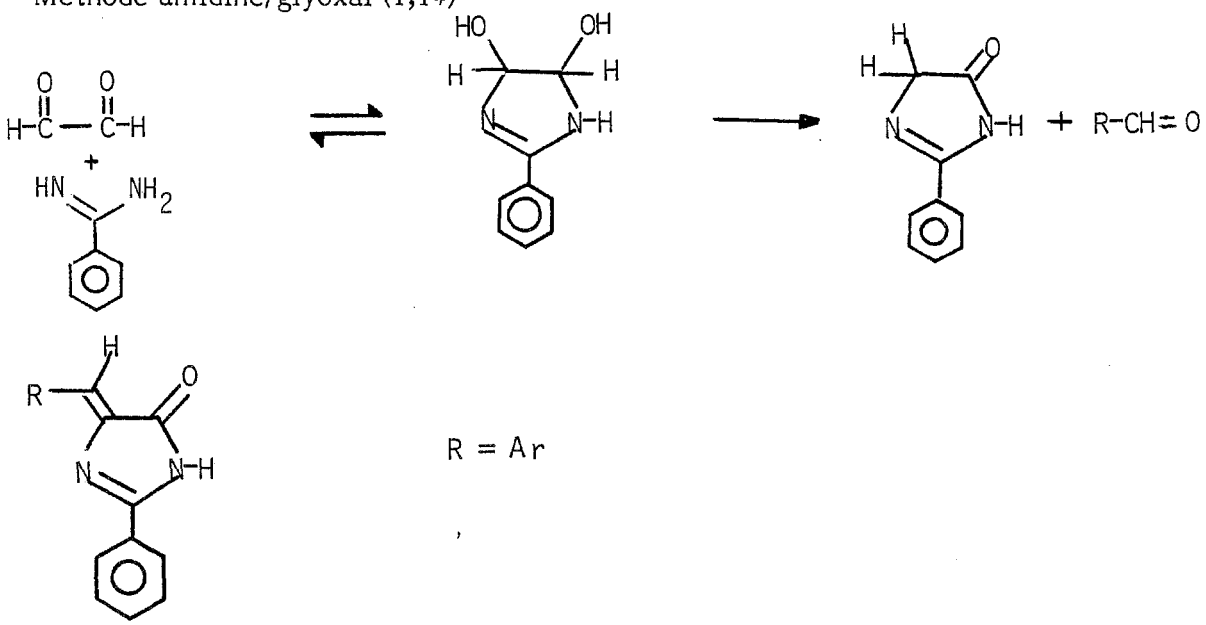


Cette méthode n'est guère généralisable et peut aboutir à des mélanges d'hétérocycles. Plus généralement la synthèse de ces produits est réalisée par trois autres méthodes connues sous le nom de : méthode des azalactones, amidine/glyoxal, et la méthode acides imidiques/esters éthyliques de la glycine :

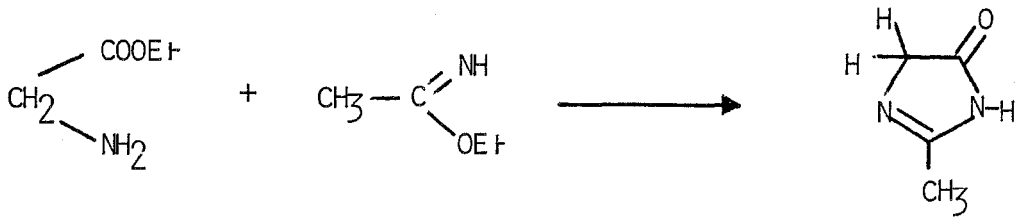
Méthode des azalactones (1,2 ,13)



Méthode amidine/glyoxal (1,14)



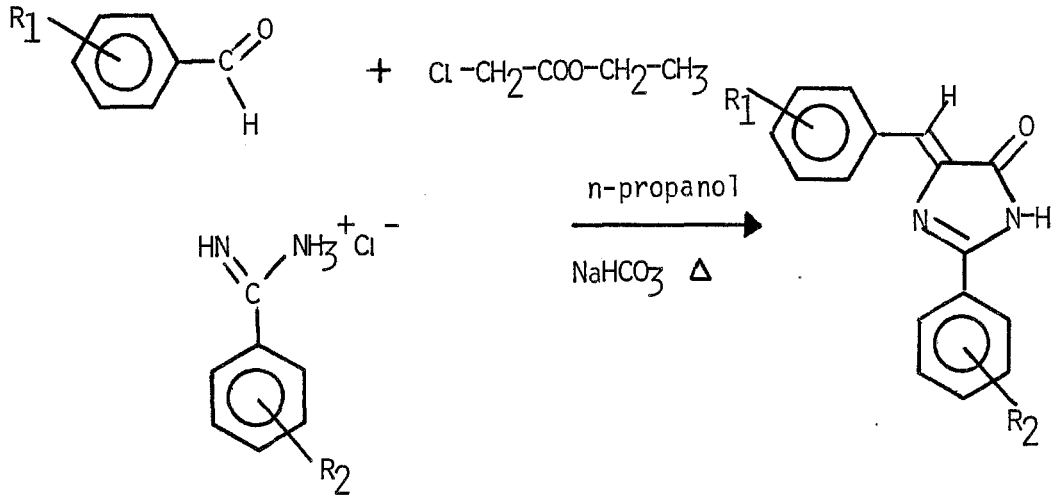
Méthode acides imidiques/esters éthyliques de la glycine (15)



Une variante de cette méthode est possible avec les amidines.

Les quatre méthodes citées sont déjà anciennes et l'on peut remarquer que leur intérêt pratique est limité à certains réactifs, les synthons intermédiaires fragiles compliquent l'isolement des produit finals. Ces méthodes manquent de généralisation et ne sont pas directes.

Une seule méthode nous a paru digne d'un intérêt nouveau dans ce domaine ; elle a été décrite par Devasia (16) dès 1976. Cette synthèse se déroule en une étape.



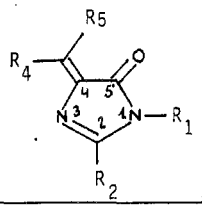
Elle a été réalisée pour six composés. L'auteur utilise les aldéhydes aromatiques et le chlorydrate de benzamidine. Le rendement maximal de la réaction est de 50%. Compte tenu du faible nombre de termes synthétisés il est difficile de conclure sur l'intérêt général de cette méthode. Cependant elle reste très intéressante, car elle possède l'avantage d'être en une étape, à partir de produits commerciaux ou à partir de produits faciles d'accès en synthèse. Le rendement, bien que moyen, fournit des produits facilement isolables du milieu réactionnel.

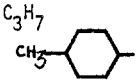
1.2.2 Travaux personnels

Nous avons dirigé nos efforts vers les points suivants :

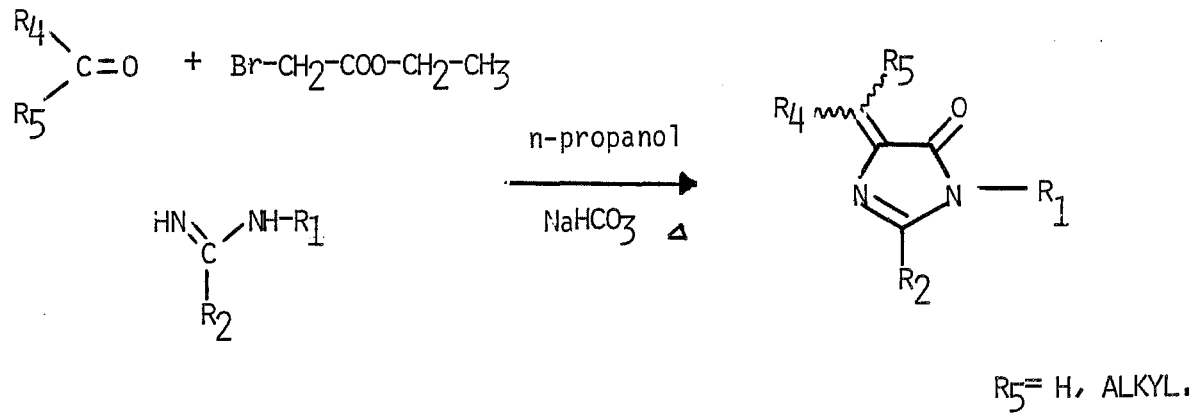
- Etude du mécanisme de cette hétérocyclisation
- Modification de certains paramètres de la synthèse originale de manière à accroître à la fois son champ d'application et son rendement.

Tableau 1: Imidazolinones-5(4H)



N°	R_4	R_5	R_2	R_1	Form. Brute	MM	F°C	Rdt%(litt.)
1	C_6H_5	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{12}N_2O$	248	283 284(2)	61,8 41(12)
2	$pOCH_3-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	278	301 302(2)	93,5 55(12)
3	$pCl-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{11}N_2OCl$	282	269 268(2)	75 30(12)
4	$pCH_3-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{17}H_{14}N_2O$	262	312 312(2)	81,4 52(12)
5	$pNO_2-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{11}N_2O_3$	293	260	71
6	$pN(CH_3)_2-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{18}H_{19}N_3O$	291	256-259	61,4
7	$oCl-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{11}N_2OCl$	282	268-269	54,4
8	$mOH-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{12}N_2O_2$	264	192	35
9	$mOCH_3-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{17}H_{14}N_2O_2$	278	226	92
10	$(CH_3)_2-CH$	H	C_6H_5	H	$C_{13}H_{14}N_2O$	214	186-187	56
11	$CH_3-(CH_2)_4$	H	C_6H_5	H	$C_{15}H_{18}N_2O$	243	144	41,3
12	C_6H_5	CH_3	C_6H_5	H	$C_{17}H_{14}N_2O$	262	213-214	23
13	$-(CH_2)_6-$	-	C_6H_5	H	$C_{15}H_{16}N_2O$	240	208-209	50
14	$pF-C_6H_4$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{11}N_2OF$	266	260	90
15	$oCH_3-CH-(CH_2)_5-$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{18}N_2O$	254	213-214	11
16	CH_3	CH_3	C_6H_5	H	$C_{12}H_{12}N_2O$	188	199-200	20
17	C_3H_7	CH_3	C_6H_5	H	$C_{14}H_{16}N_2O$	216	120	10
18			C_6H_5	H	$C_{16}H_{18}N_2O$	254	203-204	30
19	CH_3	C_2H_5	C_6H_5	H	$C_{13}H_{14}N_2O$	202	290	25
20	$pNO_2-C_6H_4$	H	$mNO_2C_6H_4$	H	$C_{16}H_{10}N_4O_5$	338	279-280	91
21	$pNO_2-C_6H_4$	H	$pCF_3C_6H_4$	H	$C_{17}H_{10}N_3O_2F_3$	361	-	46
22	$pF-C_6H_4$	H	1-adamantyl	H	$C_{20}H_{21}N_2OF$	325	170	78
23	$pNO_2-C_6H_4$	H	1-adamantyl	H	$C_{20}H_{21}N_3O_3$	351	-	80
24	$(CH_3)_2-CH$	H	1-adamantyl	H	$C_{17}H_{24}N_2O$	272	215	86
25	$pCH_3-CH(CH_2)_5$	H	1-adamantyl	H	$C_{20}H_{28}N_2O$	318	146	82
26	$CH_3-(CH_2)_4$	H	1-adamantyl	H	$C_{19}H_{28}N_2O$	300	(Z) 150 (E) 138	27
27	$pN(CH_3)_2C_6H_4$	H	C_6H_5	CH_3	$C_{19}H_{19}N_3O$	305	180	90
28	$pF-C_6H_4$	H	C_6H_5	C_2H_5	$C_{17}H_{15}N_2OF$	294	126	51
29	C_6H_5	H	C_6H_5	$-CH(CH_3)_2$	$C_{18}H_{18}N_2O$	278	144	10
30	$pF-C_6H_4$	H	n Octyl	H	$C_{18}H_{23}N_2OF$	302	136-137	68
31	$mCH_3-CH(CH_2)_5$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{18}N_2O$	254	208-209	60
32	$(C_2H_5)_2-CH$	H	C_6H_5	H	$C_{15}H_{18}N_2O$	242	180	60
33	$(nC_3H_7)_2-CH$	H	C_6H_5	H	$C_{16}H_{21}N_2O$	257	148	50
34	$(C_2H_5)_2-CH$	H	1-adamantyl	H	$C_{19}H_{18}N_2O$	300	164	81
35	$(CH_3)_2-CH$	H	n Octyl	H	liquide instable	-	-	5
36	C_6H_5	H	C_6H_5	$CH_2-C_6H_5$	$C_{23}H_{18}N_2O$	320	130	15
37	C_6H_5	H	C_6H_5	C_6H_5	$C_{22}H_{16}N_2O$	314	-	5

Ces deux points ne seront pas étudiés en fait séparément mais parallèlement. Nous avons utilisé pour la synthèse des imidazolinones-5 le schéma suivant :



SCHEMA 1

1.2.3 RESULTATS

Nous avons obtenu par cette méthode trente-huit imidazolinones-5 dont vingt-huit sont originales à notre connaissance **(Tableau 1).**

1.2.3.1 Nomenclature

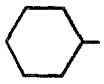
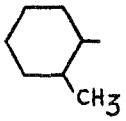
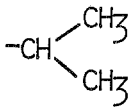
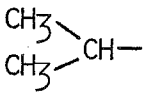
Nous avons suivi le système de numérotation approuvé par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (U.I.C.P.A.) Deux dénominations sont tolérées pour l'hétérocycle décrit ici :

- soit le suffixe **"inone-5"**,.
- soit le terme **oxo-5 Imidazole.**

Nous avons choisi le terme le plus généralement retrouvé dans les Chemical Abstracts à savoir le terme contracté **"inone-5"** pour notre nomenclature. Les substituants sont,selon les règles de l'I.U.P.A.C.,classés dans l'ordre alphabétique.

Nous donnons quelques exemples de dénominations complètes qui illustrent l'ensemble de la série dans le **tableau 2** p. 9.

Tableau 2 - Nomenclature des composés synthétisés

N°	R_1	R2	R4	R5	Dénomination
5	H	C_6H_5	pNO_2-C_6H_4	H	(nitro-4' phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5
13	H	C_6H_5			cyclohexylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5
15	H	C_6H_5			(méthyl-2' cyclohexylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5
16	H	C_6H_5	CH_3	CH_3	(méthyl-2 propylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5
22	H	adamantyl-1	pF-C_6H_4	H	(adamantyl-1)-2 (fluoro 4' phényl éthylidène)-4 imidazolinone-5
24	H	adamantyl-1		H	(adamantyl-1)-2 (isopropyl éthylidène)-4 imidazolinone-5
29		C_6H_5	C_6H_5	H	isopropyl-1 (phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5

1.2.3.2 Synthèse

Nous avons utilisé la synthèse de Devasia en apportant les modifications suivantes:

- **changement de réactif:** Le bromoacétate d'éthyle, à la place du chloroacétate d'éthyle, dans le même solvant avec les mêmes conditions et les même substrats, apporte une nette amélioration des rendements d'hétérocyclisation (Ex: produit 2 Tableau 1).

L'utilisation des autres classes de composés carbonylés (cétones cycliques, aliphatiques et aromatiques, aldéhydes aliphatiques, amidines aliphatiques, aromatiques et cycliques) conduisent avec de bons rendements dans la plupart des cas aux imidazolinones-5. Ceci nous a permis d'étendre la réaction,à quelques exceptions près à toutes les classes de composés carbonylés et d'amidines (tableau 1).

Toutefois nous avons enregistré un échec avec les pyridines carboxaldéhyde (2 ou 3 ou 4), les acétyl pyridines (2 ou 3 ou 4) et l'éthanal qui ne donnent pas la réaction attendue. De même parmi les molécules jouant le rôle de l'amidine : l'urée, la dinitro-3,4 benzamidine, l'amino-2 thiazoline ne donnent pas la réaction. Dans tous ces cas la réaction soit ne se déroule pas, soit conduit à des produits secondaires difficilement isolables (présence de goudrons non identifiés).

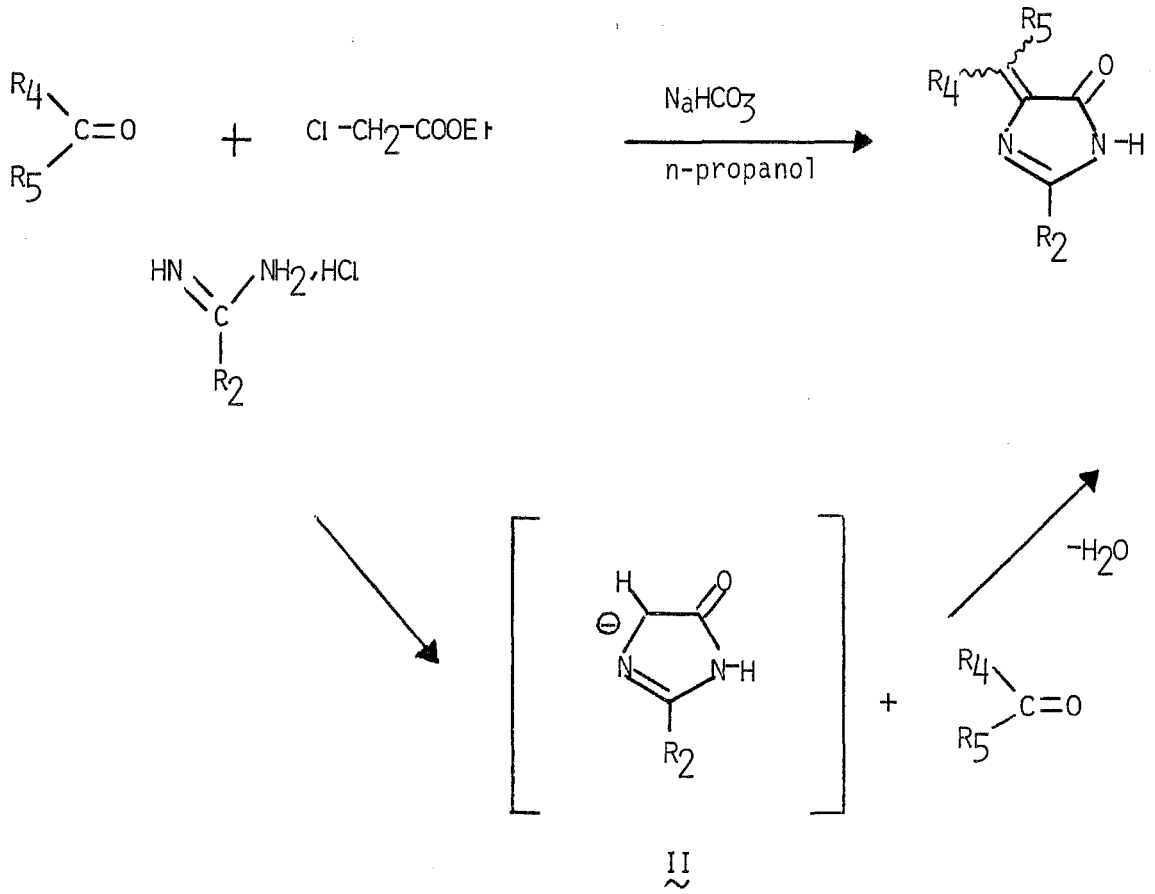
- **Changement de catalyseur :** Le remplacement du couple bicarbonate de sodium/n propanol (évoluant en système hétérogène) par les couples alcools/sodium (en phase homogène : éthanolate de sodium, propanolate de sodium, butanolate de sodium, isopropanolate de sodium) n'apporte pas de meilleurs rendements d'hétérocyclisation. Au contraire nous constatons à chaque fois une baisse très importante du rendement. L'emploi du mélange triéthylamine/benzène également utilisé récemment pour une réaction d'hétérocyclisation proche (17), ne conduit pas, dans notre cas, à l'hétérocycle imidazolinone-5, mais à un mélange de produits de décomposition (goudrons rouges) d'où l'on isole par distillation le bromo acétate d'éthyle de départ.

Ces dernières constatations suggèrent que le couple bicarbonate de sodium/n propanol joue un rôle primordial et spécifique dans la catalyse de la réaction et nous pensons qu'il s'agirait ici d'un mécanisme de catalyse de surface. Nous reviendrons sur ce point plus loin dans ce chapitre.

1.3. MECANISME

Travaux antérieurs

Devasia propose dans sa publication (16) la possibilité d'un mécanisme de réaction passant par un anion intermédiaire cyclique à cinq sommets (II) :



L'intermédiaire cyclique anionique proposé est tout à fait raisonnable, car il est connu par ailleurs (1) que l'imidazolinone-5 non substituée en position 4 est un composé à "méthylène activé" qui peut facilement fournir un anion en milieu basique à la façon des malonates par exemple. Une seconde raison en faveur de la validité de cet intermédiaire est une certaine stabilité évidente puisque plusieurs auteurs ont réalisé sa synthèse séparément (18). Il semble donc bien que la réaction passe par un tel intermédiaire.

Cependant il ne faut pas éluder le fait que la réaction de Devasia est réalisée en milieu hétérogène, avec un système catalytique très différent de ceux employés dans les autres méthodes.

Si l'hypothèse de l'intermédiaire (II) est la bonne, il existe théoriquement une autre hypothèse non moins valable et qui permettrait d'expliquer certains échecs rencontrés.

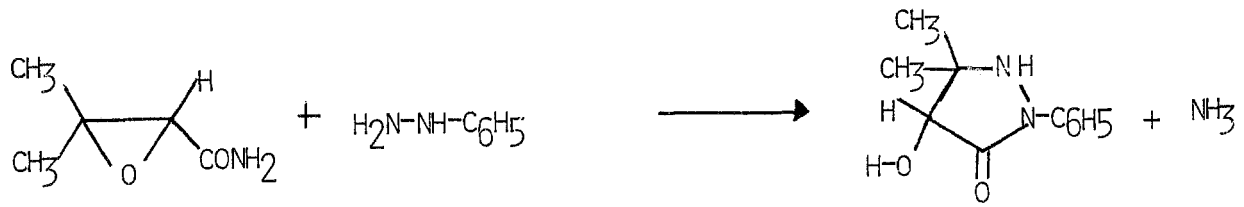
La réaction de Darzens (19 à 22) est à l'origine d'un grand nombre de travaux décrivant la synthèse des esters glycidiques. Plus intéressants pour nous sont les travaux qui décrivent les différents systèmes catalytiques et conditions opératoires donnant lieu à la réaction de Darzens.

Ainsi Bergman et coll. (23) utilisent aussi bien l'éthanolate de sodium, butanolate de sodium, pentanolate de sodium, tertiobutylate de potassium et même l'hydrure de sodium; Allen et coll. (24) l'amidure de sodium dans le benzène. Plus proches des conditions de réaction qui nous intéressent, Kao et coll (25 ,26) obtiennent de bons résultats avec la potasse, la soude, l'acétate de sodium et la diéthylamine; Bergman et coll. (23) utilisent un catalyseur intéressant très proche de nos conditions : le carbonate de potassium. Ce dernier est choisi également par Gladiali et coll. (23 bis) pour effectuer la réaction en présence d'un agent de transfert de phase le (T.E.B.A).*

Nous voyons que la réaction de Darzens peut se réaliser assez facilement avec des systèmes catalytiques très variables. Or nous opérons avec un système qui pourrait éventuellement catalyser une telle réaction entre l'aldéhyde ou la cétone et le bromo acétate d'éthyle.

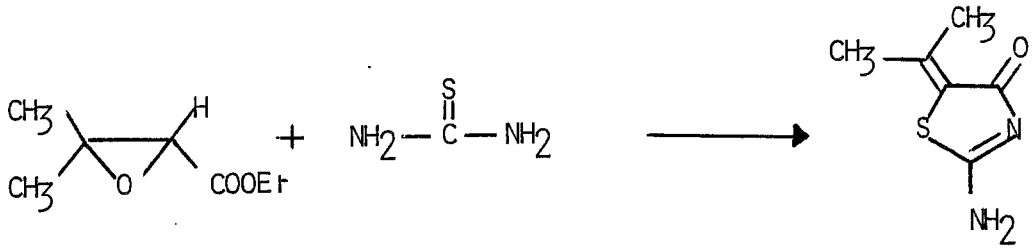
Il nous faut également parler ici de la réactivité des esters glycidiques. Ceux-ci sont connus pour réagir diversemment et parfois de façon complexe avec les amines aliphatiques et aromatiques pour donner soit des α-hydroxy β-aminoesters soit des β-hydroxy α-aminoesters selon le sens de l'ouverture du cycle époxydique (27,28). Aucune aziridine cependant n'a été isolée au cours de ces réactions (29). Sachant que les esters et amides glycidiques donnent avec la phényl hydrazine des pyrazolones (30) et des thiazolinones-4 avec l'urée (31,32) nous pouvions raisonnablement envisager une réaction du même type avec les amidines. Récemment Huth et coll. (33) nous signalent l'obtention d'oxazolidinones esters et d'imidazolines diones par ouverture des esters glycidiques par l'urée.

(30)

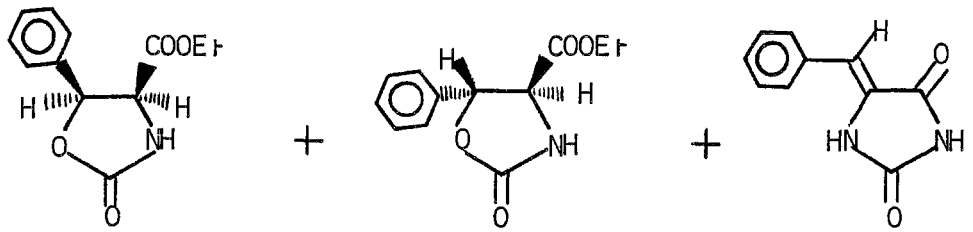


*T.E.B.A.= Triethyl Benzyl Ammonium chloride.

(31) (32)

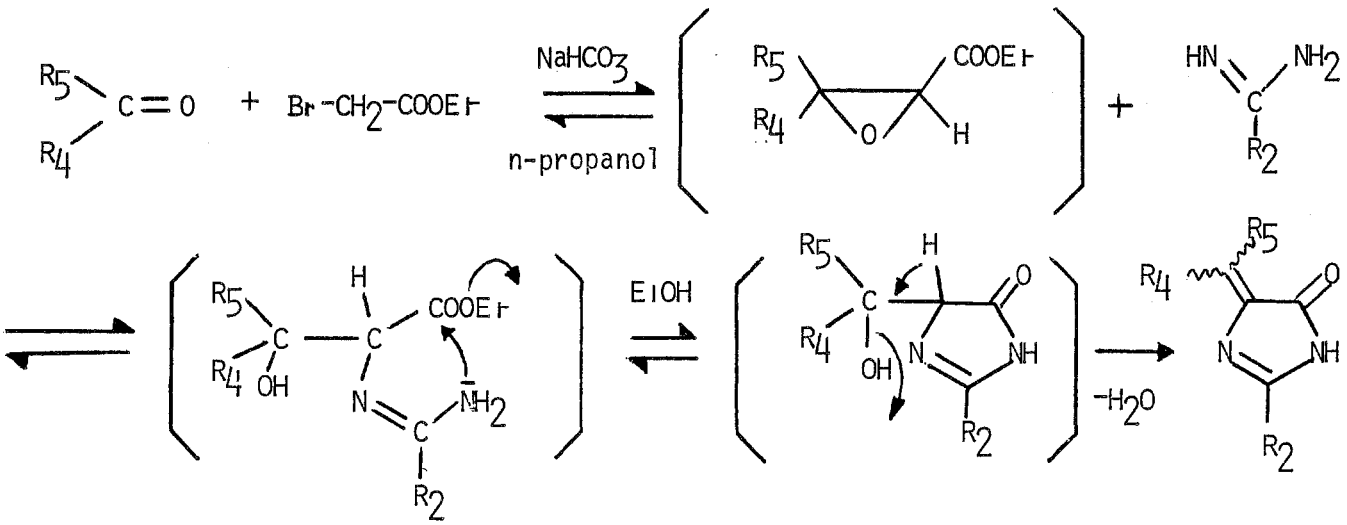


(33)



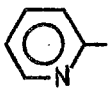
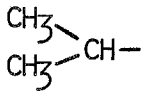
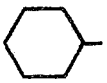
Travaux personnels :

Ainsi un intermédiaire de type époxydique puis son ouverture par une amidine peut conduire dans un deuxième temps à l'obtention des imidazolinones-5 **A** comparativement aux systèmes déjà décrits.



Pour vérifier ou rejeter notre hypothèse nous avons réalisé la synthèse de dix esters glycidiques diversement susbtitués (tableau 3) selon ce schéma de réaction.

Tableau 3 - Esters glycidiques

N°	R_4	R_5	Rdt %
1	C_6H_5	H	42.6
2	pCH_3-C_6H_4-	H	31
3	$pOCH_3$-C_6H_4	H	33.4
4	pCl-C_6H_4	H	34
5	C_6H_5	CH_3	34.7
6		CH_3	13.4
7	CH_3	C_2H_5	40
8	$CH_3(CH_2)_4$	H	-
9		H	30.6
10		-	43.2

Nous avons alors réalisé l'ouverture des époxydes dans les conditions de la réaction de Devasia et nous avons obtenu les résultats suivants (34) :

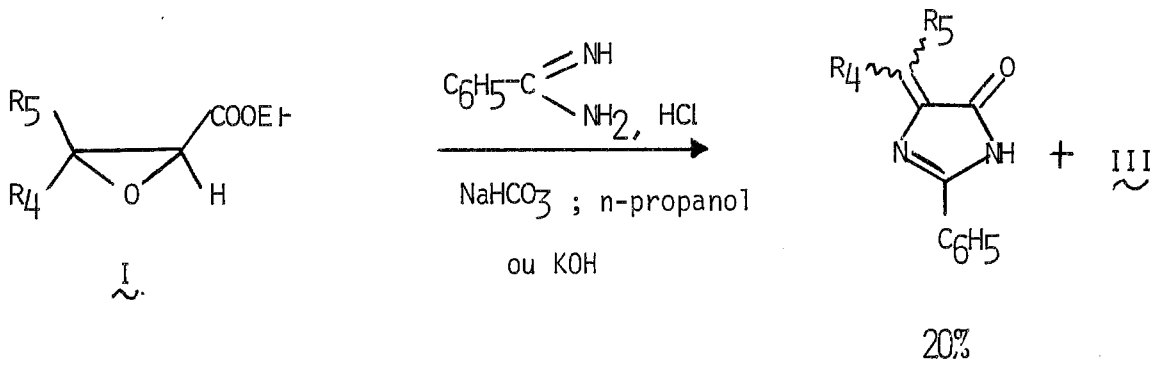
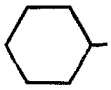


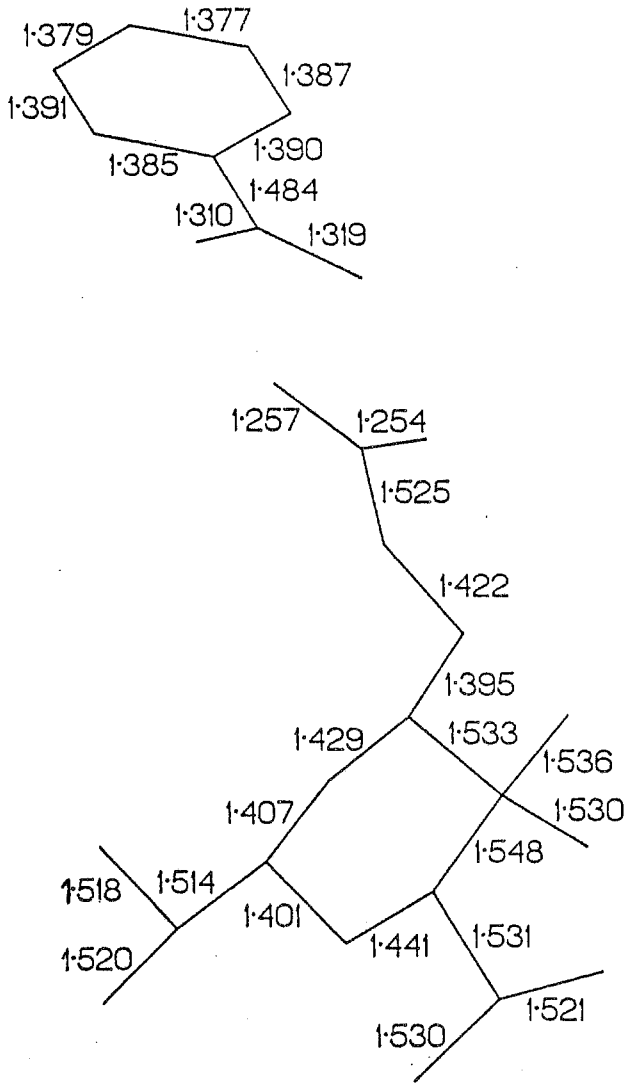
Tableau 4 - Pourcentages d'imidazolinone-5 insaturée obtenus par ouverture des esters glycidiques en milieu alcalin (I)

N°	R_4	R5	Rdt %
1	C_6H_5	H	12.3
2	CH_3-C_6H_4	H	9.3
3	mOCH_3-C_6H_4	H	10.4
4	p-Cl C_6H_4	H	18.4
10		-	10

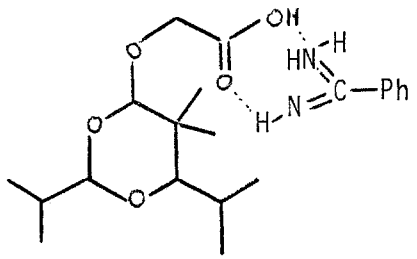
- Discussion :

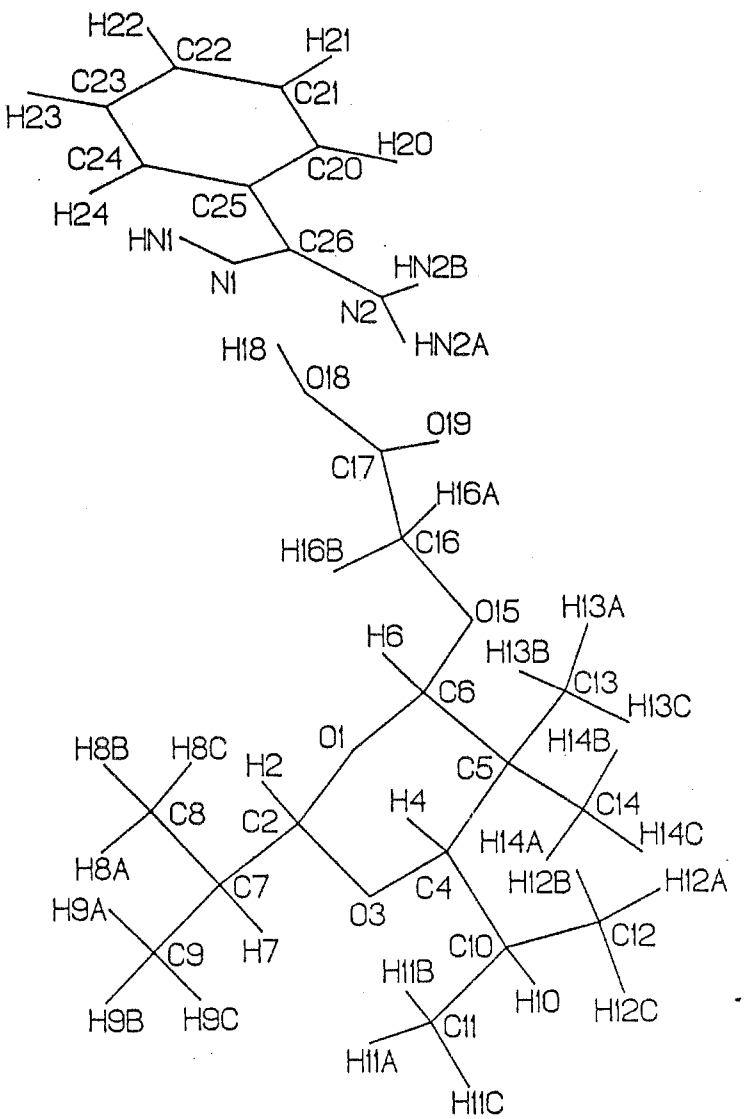
Parmi les dix esters glycidiques, cinq seulement nous ont conduit aux imidazolinones-5 **A** avec des rendements faibles. Les cinq autres esters ne conduisent pas aux imidazolinones-5, mais au produit III du schéma ci-dessus. Nous n'avons pu identifier pour chaque terme la structure de ce produit. Cependant pour l'ester glycidique n°9 l'espoir d'une élucidation de structure n'est pas à exclure; en effet, cet ester fournit le produit III exclusivement, avec une bonne pureté.

Figure I



longueurs de liaisons en Å





-Etude cristallographique de III

Pour ces résultats obtenus récemment nous tenons à remercier le Docteur Thranqui Duc du Laboratoire de cristallographie du C.N.R.S. ainsi que ses collaborateurs pour les mesures de diffraction, sans lesquelles la conclusion de cette partie aurait été impossible.

Il a été établi pour III la structure suivante (Fig. 1). Les résultats obtenus en cristallographie nous ont permis la superpositon parfaite avec les données spectroscopiques et analytiques acquises par ailleurs (voir page 17 bis).

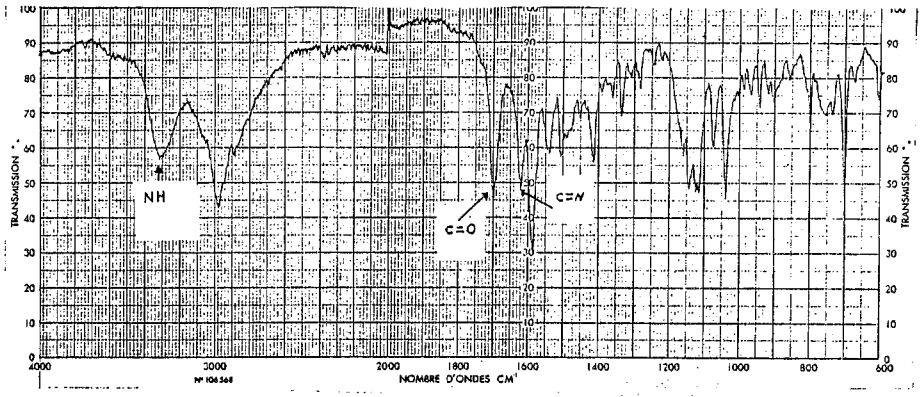
L'origine et le mécanisme de cette réaction parallèlle demandant des précisions supplémentaires, nous ne formulerons pas d'hypothèses pour l'instant. L'étude sera complétée ultérieurement.

Nous avons pu confirmer que l'ouverture des esters glycidiques par les amidines non substituées peut conduire aux cycles insaturés des imidazolinones-5 comparativement aux résultats obtenus avec l'urée ou la phényl hydrazine.

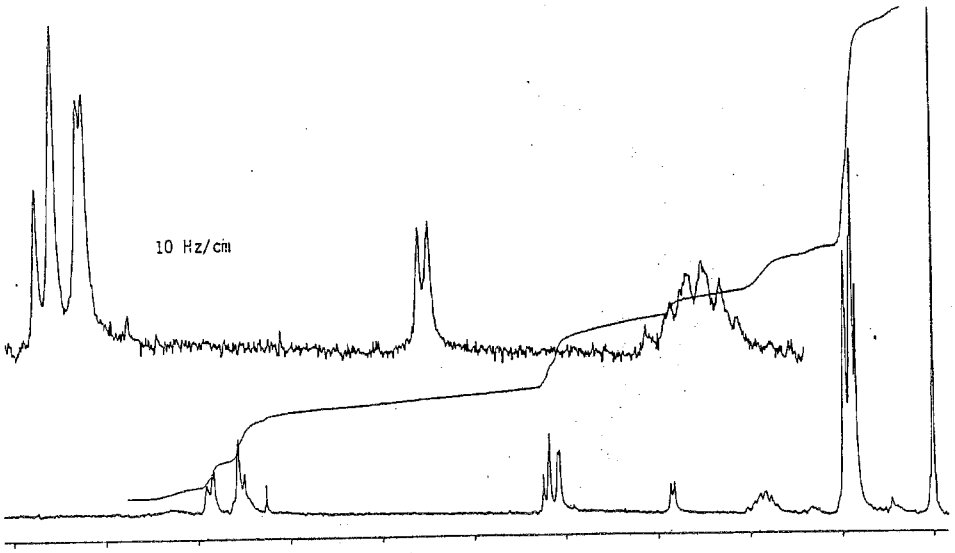
Cependant deux évidences s'imposent ; sur les dix esters cinq seulement fournissent l'hétérocycle voulu avec toutefois des rendements faibles comparativement à ceux obtenus dans les mêmes conditions de réaction par la méthode de Devasia. De plus nous constatons que dans certains cas l'hétérocycle n'est pas obtenu du tout.

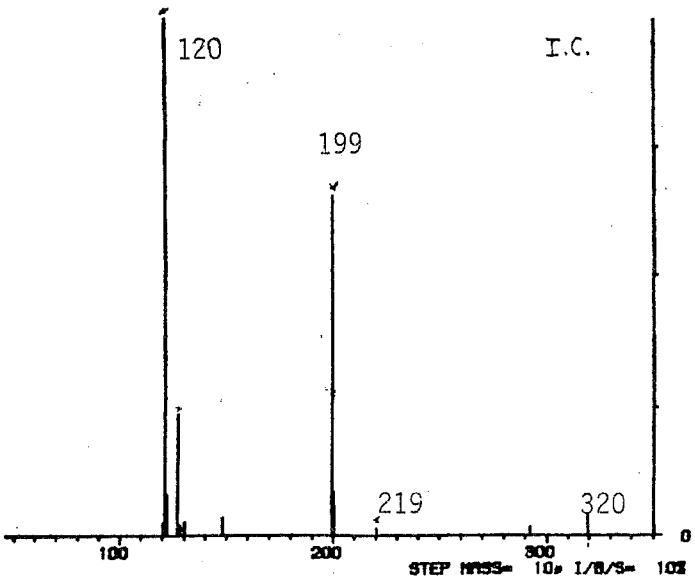
En conclusion: la réaction de Devasia ne passe pas par un intermédiaire de type époxydique. Par contre les produits secondaires obtenus dans les cas d'échecs de la réaction de Devasia démontrent que l'hypothèse que nous avons avancée pourrait se réaliser et représenterait dans certains cas une voie majoritaire. Il persiste une inconnue que nous n'avons pour l'instant pas déterminée : quels sont les facteurs qui permettent cette dérivation ? Il semble toutefois que la déviation vers l'une ou l'autre voie est fortement dépendante de la substitution.

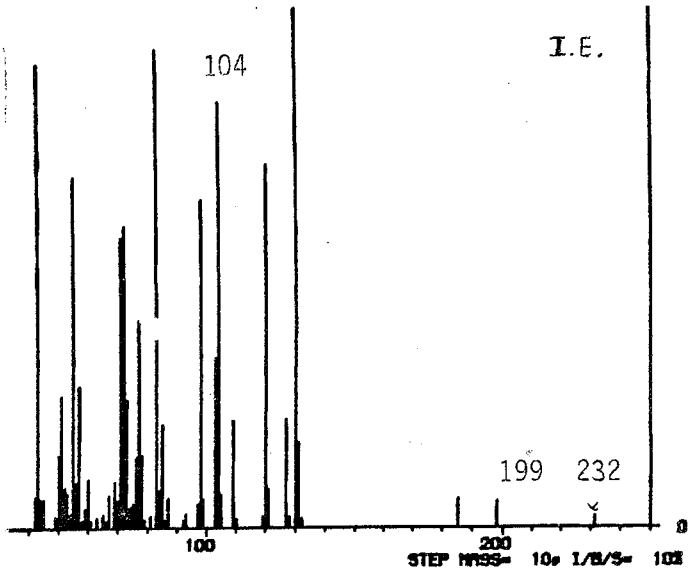
SPECTRE IR DE III (*Dispersion à 1% dans KBr*)



SPECTRE RMN ^{1}H DE III ($CDCl_3$ + CD_3OD; δ ppm)

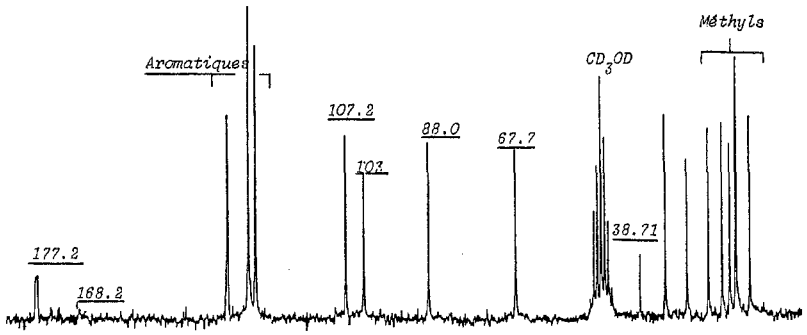


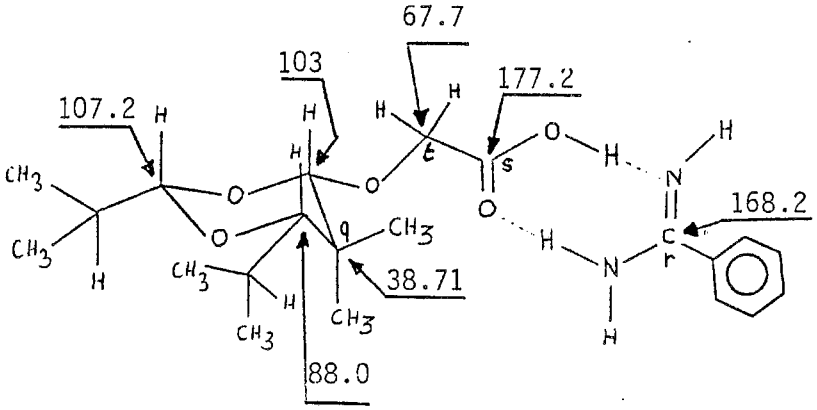


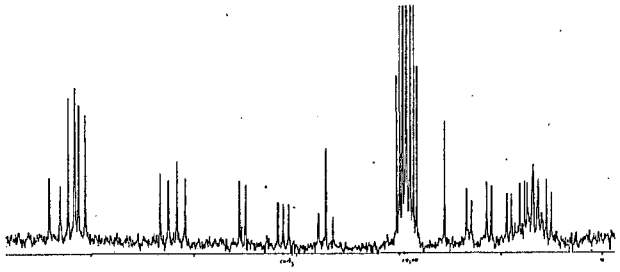


17tris SPECTRE RMN ^{13}C de III Entièrement découplé du proton dans CD_3OD

(δ ppm)





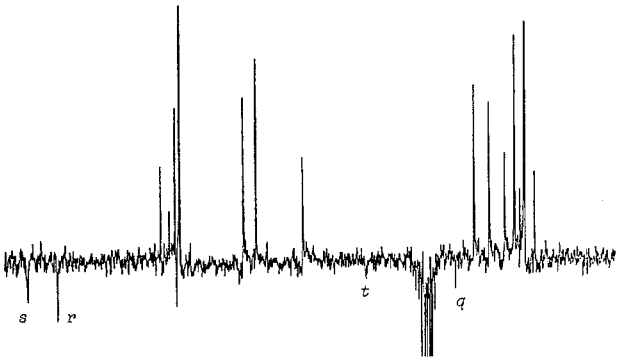


off resonance

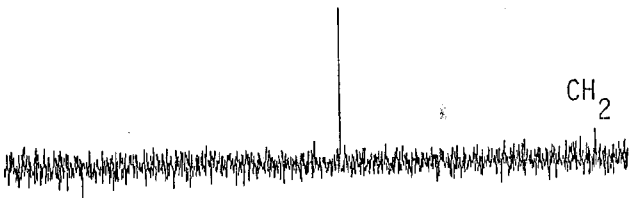
SPECTRE S.E.F.T.[&] de III

J= 125 Hz

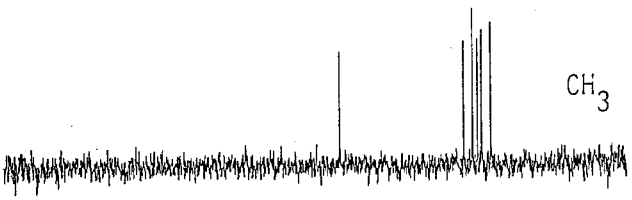
D_2= 0.008sec.



[&]SEFT= Spin Echo Fourier Transform



SPECTRE D.E.P.T.



Etude sommaire du système catalytique n propanol/$NaHCO_3$:

L'étude du système n'a pas été abordée, semble-t-il, par nos prédécesseurs. Cependant il est bon de s'y arrêter un instant. En effet nous pensons que s'il est entendu que l'intermédiaire anion II (schéma p.11) est bien l'intermédiaire le plus probable de la réaction de Devasia , il persiste une inconnue importante dans sa formation et sa relation avec le système catalytique n propanol/$NaHCO_3$.
Cette remarque conduit tout naturellement à décrire l'évolution d'une réaction en catalyse hétérogène.

Preuves expérimentales d'une catalyse de surface : (essais préliminaires)

Nous décrivons uniquement ici, quelques résultats expérimentaux qui nous ont permis tout d'abord de manière empirique, d'affirmer le rôle catalytique essentiel de $NaHCO_3$ comme catalyseur de surface. Nous avons pu constater d'abord que la réaction de Devasia ne se réalise pas en absence de $NaHCO_3$, même à la température de reflux du propanol. Aucune transformation n'a été constatée. De même nous avons écarté la posssibilité d'une réaction classique en catalyse basique homogène issue d'une dissolution partielle de $NaHCO_3$ dans le n propanol. En effet si l'on met en réaction du n propanol filtré, après avoir été agité pendant plusieurs heures en présence de la quantité habituelle de $NaHCO_3$ pour une réaction normale, la réaction d'hétérocyclisation n'a pas lieu et ceci même après une heure de reflux. D'autre part aucune variation du pH du solvant n'est enregistrée.
Mais après refroidissement, addition du bicarbonate de sodium, et un temps de latence de deux à trois minutes, la réaction se déroule normalement et devient complète après une heure de chauffage à reflux.
Si la démonstration du rôle catalytique du $NaHCO_3$ semble évidente, il était important de faire la distinction entre la part de la physisorption par rapport à la chimisorption.

Tableau 5: Rendements réactionnels obtenus avec différents catalyseurs dans le n propanol.
Réactifs : (chlorhydrate de benzamidine 0.0075 mole ; $Br-CH_2-COOEt$ 0.0075 mole
Ph-CH = 0 ; 0.0065 mole)

Catalyseur	temps de réaction	rdt %
$NaHCO_3$	1 heure	62
$KHCO_3$	1 heure	70.2
K_2CO_3	4 heures	57
Na_2HPO_4	20 heures	4.3
NaH_2PO_4	20 heures	0
XAD_2	10 heures	0
SiO_2	10 heures	0
Al_2O_3	10 heures	<1
Zéolithe 3 Å	10 heures	1

En effet un changement de catalyseur au profit d'une substance n'ayant pas les propriétés chimiques d'un hydrogénocarbonate peut apporter un début de réponse.
Par exemple nous avons conduit la réaction de Devasia avec de la silice; dans ce cas, aucune réaction n'a lieu, hormis la transformation de l'aldéhyde benzoïque en acide correspondant par oxydation. La silice n'est pas une surface chimiquement inerte ; en effet elle est connue pour catalyser bon nombre d'oxydations (35). Le choix d'une surface connue pour son inertie chimique s'imposait ; par exemple un polymère du D.V.B.* tel que le XAD.2. Nous savons que dans ce cas les seuls types d'interaction sont de type hydrophobe. La réaction de Devasia réalisée avec une surface de ce type ne se produit pas et aucune transformation des réactifs n' a été observée.

Dans le but de mieux cerner la spécificité du catalyseur employé par Devasia, nous avons vérifié en dernier lieu si celle-ci était restreinte au bicarbonate de sodium ou probablement d'une manière moins étroite aux hydrogèno carbonates et carbonates. Pour cela la réaction a été conduite dans les conditions habituelles de température et de stoechiométrie avec un certain nombre d'autres substances susceptibles de remplir le rôle joué par le bicarbonate de sodium. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau-5.

Nous constatons que seuls les hydrogénocarbonates donnent véritablement la réaction dans un temps très court avec un rendement élevé. Les carbonates donnent la réaction mais le temps de réaction est plus long et le rendement plus faible. Pour les autres catalyseurs nous constatons soit l'absence totale de réaction, soit un rendement négligeable compte tenu du temps réactionnel. Nous pensons que l'étude empirique s'arrête ici. Il ne sera pas entrepris dans le cadre de notre propos l'étude détaillée du système, qui seule permettrai cependant l'approche fondamentale du mécanisme de réaction.

Effet du solvant sur la réaction de Devasia :

Nous avons remarqué que la vitesse et le rendement de la réaction de Devasia sont peu ou pas modifiés en présence d'autres solvants que le propanol,(ex. benzène et autres alcools).Parmi les alcools le n propanol semble le mieux convenir.
En effet pour les essais conduit avec l'imidazolinone n°1 nous avons obtenu dans le benzène et le propanol des temps et des rendements analogues (70.3 et 71%).

---

*D.V.B.= Divinyl Benzène.

1.4 STEREOCHIMIE ET SPECTROSCOPIE DES ALKYL (OU ARYL) IDENE-4 IMIDAZOLINONES-5

1.4.1 Spectroscopie en ultraviolet

1.4.1.1 Travaux antérieurs

Badr et coll. (9) ont étudié une série d'arylidène-4 imidazolinones-5 pour lesquelles ils attribuent à la transition $\pi\ \pi^*$ la bande d'absorption située entre 302 et 311 nm due aux cycles aromatiques et à la transition $n\pi^*$ l'absorption entre 370 et 395 nm due au groupe carbonyle perturbé par le transfert de charge de la liaison éthylénique exocyclique vers le carbonyle. Ces auteurs confirment cette dernière attribution par l'observation d'un effet bathochrome provoqué par l'apport de substituants électrodonneurs sur le cycle aromatique conjugué.

1.4.1.2 Travaux personnels

Nous avons réalisé les spectres ultraviolets d'une série d'imidazolinones-5 dans l'éthanol et dans l'éthanol en présence d'une trace de base (KOH). Tableau-6.

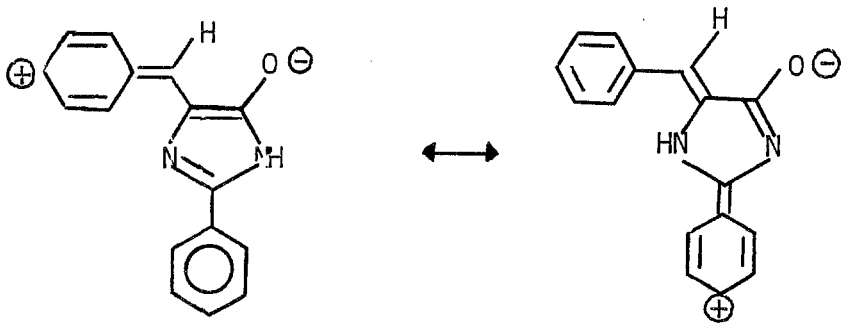
Dans tous les composés que nous avons observés l'analyse de l'U.V. peut utiliser l'étude désormais classique de l'absorption due à un système α-énone di ou trisubstitué cyclique possédant une double liaison exocyclique, conjuguée ou non selon les termes, avec un noyau aromatique.

Par rapport aux observations faites par Badr et coll (9) nous remarquons la présence dans tous nos composés de trois bandes d'absorption au lieu de deux bandes seulement. En effet nous observons une bande intense de 250 à 255 nm, une bande plus faible entre 280 et 312 nm et enfin une bande intense entre 350 et 400 nm.
D'après les connaissances générales acquises (36), les deux premières bandes sont caractéristiques d'un système C = C - C = O ; la position de la bande entre 250 et 255 est cohérente avec les règles de Woodward pour les α-énones α,β di et αββ-trisubstituées. Elle représente la transition ($\pi\pi^*$); c'est la bande K intéressant l'ensemble du système insaturé.

Tableau 6 Maxima d'absorption en U.V. d'arylidène et d'alkylidène-4 imidazolinones-5 dans l'éthanol et dans EtOH + KOH (trace)

N° composé	R_2	R_4	R_5	max (EtOH,nm)			max (EtOH + KOH, nm)		
				K	B	R	K	B	R
1	C_6H_5	C_6H_5	H	250	277	377	252	310	397
2	C_6H_5	4'OCH_3-C_6H_4	H	255	277	392.4	-	-	-
3	C_6H_5	4'Cl-C_6H_4	H	255	280	385	-	-	-
4	C_6H_5	4'CH_3-C_6H_4	H	252	280	382.5	-	-	-
5	C_6H_5	4'NO_2-C_6H_4	H	265	285	395	252	325	450
6	C_6H_5	4'$N(CH_3)_2$-C_6H_4	H	260	310	461	-	-	-
8	C_6H_5	3'OH-C_6H_4	H	252	280	382.4	-	-	-
9	C_6H_5	3'OCH_3-C_6H_4	H	257	285	382	255	310	410
10	C_6H_5	CH_3-CH-CH_3	H	225	245	317	225	272	330
19	C_6H_5	CH_3	C_2H_5	250	-	330	275	-	352
21	4'CF_3-C_6H_4	4'NO_2-C_6H_4	H	250	285	380	250	285	450
32	C_6H_5	C_2H_5-CH-C_2H_5	H	230	245	317	-	240	335

La bande d'absorption relevée entre 350 et 460 nm représente la transition nπ* ou bande R due au groupe carbonyle conjugué à la double liaison. L'attribution est confirmée ici également par les déplacements bathochromes de la bande R provoqués par la présence de groupes électrodonneurs sur le cycle aromatique conjugué (tableau-6).
L'importance de la forme communiquée ci-dessous à l'état excité explique l'effet des substituants électrodonneurs.



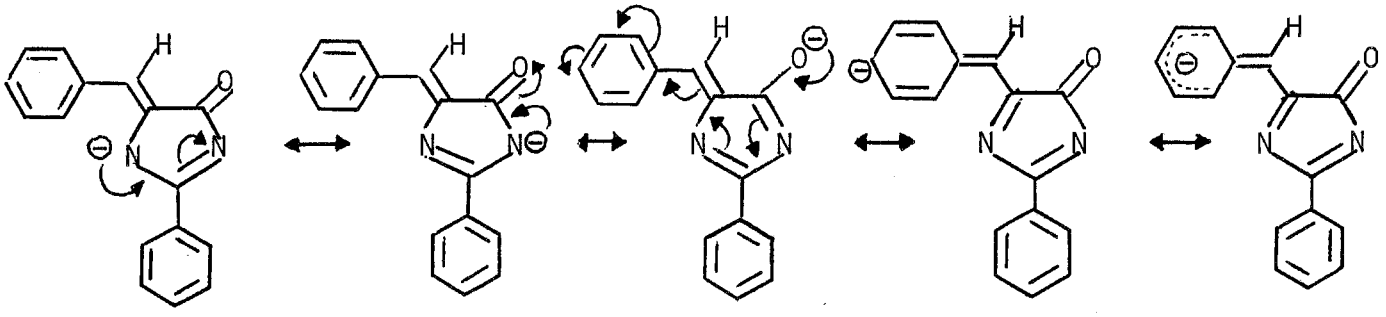
"A" "B"

La bande moyenne située entre 280 et 312 nm représente la transition de transfert de charge et la bande benzénoïde confondues. L'attribution peut être confirmée par l'effet qualitatif obtenu sur le spectre en milieu légèrement alcalin.

Nous constatons deux effets :

- un effet bathochrome à la fois sensible sur la bande B et R.
- l'augmentation de l'intensité d'absorption de la bande B aux dépens de la bande R qui diminue.

Ces deux phénomènes s'expliquent par l'apparition des formes de résonance anioniques suivantes :



"C" "D" "E" "F" "G"

La forme "E" se stabilise en "G" par la délocalisation de la charge négative sur le cycle aromatique. Il est clair à présent que l'apparition de "F" et "G" provoquent l'effet observé, c'est-à-dire une diminution de l'absorption due au chromophore carbonyle au profit du transfert de charge qui se trouve augmenté par l'apport de la charge négative supplémentaire. L'effet bathochrome enregistré est somme toute normal puisque la perturbation engendrée par le transfert de charge par rapport à la molécule neutre est intensifiée.

1.4.2. Spectrométrie Infra-rouge des alkyl (ou aryl) idène-4 imidazolinones-5 :

1.4.2.1. Travaux antérieurs

Il est enregistré d'une manière générale (9 et 37) deux bandes caractéristiques pour les imidazolinones-5 insaturées: une bande d'absorption due au carbonyle se situant entre 1700 et 1715 cm^{-1} et une bande d'intensité presque équivalente, attribuée à la liaison imine intracyclique entre 1620 et 1630 cm^{-1}.

Tableau 7 :Principales fréquences infrarouge
des imidazolinones-5 · insaturées (ν cm-1)

N° produit	ν C = O	ν C = N	ν C = C	ν NH
1	1710	1660	-	3200
2	1705	1650	-	3160
3	1700	1640	-	3150
4	1705	1650	-	3160
5	1715	1650	-	3150
6	1705	1645	-	3170
7	1720	1650	-	3160
8	1715	1660	-	3170
9	1705	1645	-	3160
10	1720	1680	-	3170
11	1720	1685	-	3150
12	1695	1630	-	3150
13	1700	1650	-	3150
14	1705	1645	-	3150
15	1700	1650	-	3160
16	1700	1650	-	3150
17	1700	1655	-	3160
18	1700	1655	-	3160
19	1700	1655	-	3160
20	1725	1645	-	-
21	1720	1660	-	3160
22	1715	1655	-	3150
23	1715	1650	-	3150
24	1710	1670	1585	3160
25	1710	1660	1590	3160
26	1720	1675	1590	3160
27	1705	1640	-	-
28	1730	1665	-	-
29	1710	1645	-	-
30	1730	1665	-	3180
31	1700	1645	-	3160
32	1715	1670	-	3160
33	1705	1655	-	3160
34	1715	1675	1590	3160
36	1710	1640	-	-
37	1700	1625	-	-
38	1730	1660	-	-

1.4.2.2 Travaux personnels

Nous avons trouvé pour nos molécules trois bandes caractéristiques. Comme nos prédécesseurs nous remarquons que la série est caractérisée par l'absorption intense du carbonyle et de la liaison imine intracyclique; nous ajoutons également que la vibration de valence NH apparait à 3160 cm^{-1} pour les molécules non substituées à l'azote-1. Pour un petit nombre de nos produits il est possible d'attribuer sans ambiguïté la fréquence de vibration de la double liaison exocyclique en C_4. C'est notamment le cas pour les molécules 24 à 26 et 34 qui ne possèdent pas de groupes aromatiques (tableau-7)

Les fréquences observées pour le carbonyle sont en bon accord avec les observations précédentes et la théorie (38) qui veut que l'atome d'azote d'un amide ou d'un lactame substitué, par un groupe insaturé ou électronégatif, provoque une diminution de la délocalisation de la paire libre de cet azote et par conséquent une augmentation de la fréquence de vibration du carbonyle. Cela explique les fréquences observées pour les carbonyles des imidazolinones-5 insaturées-4 (au dessus de 1700 cm^{-1}).
A titre de comparaison on peut citer l'exemple du N-acétyl pyrrole: où la paire libre de l'azote n'est pas disponible pour une délocalisaton sur le carbonyle et qui absorbe à 1732 cm^{-1} en pastille dans le bromure de potassium (38) .
Signalons que la positon de la double liaison C = N dans le cycle en α ou en β du carbonyle a probablement une influence sur la fréquence de vibration de celui-ci. Cependant l'observation des fréquences des carbonyles dans des composés hétérocycliques à cinq chainons se rapprochant de la situation des imidazolinones-5 (39) nous incite à une grande prudence quant à l'attribution de l'augmentation ou de la diminution de fréquence à l'une ou l'autre des formes tautomériques.

Les fréquences observées pour la double liaison imine se situent entre 1640 et 1685 cm^{-1} c'est à dire au dessous des fréquences annoncées par nos prédecesseurs. Deux classes d'ailleurs se départagent : les termes non aromatiques et les termes conjugués aux cycles aromatiques.

La fréquence imine est augmentée dans les termes non aromatiques. Une différence de l'ordre de 20 cm^{-1} est observée pour certains (tableau-7)

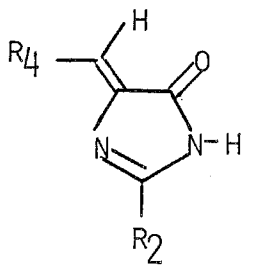
Quant à l'intensité importante de C = N obtenue pour les imidazolinones-5, elle en bonne corrélation avec les observations antérieures sur l'intensité des double, liaisons imines (40).

En conclusion nous pouvons dire que les modes de vibrations I.R. rencontrés confirment bien les structures des imidazolines-5 insaturées étudiées.

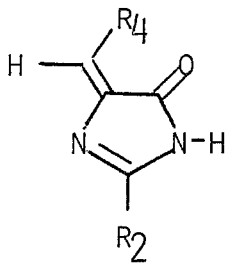
1.4.3. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire des Imidazolinones-5 insaturées (stéréochimie de la double liaison exocyclique éthylénique).

1.4.3.1 Travaux antérieurs

A l'instar des arylidène-4 oxazolones-5, les imidazolinones-5 insaturées-4 possèdent le même type de stéréochimie autour de la double liaison éthylénique :



Z



E

Les travaux concernant la stéréochimie des arylidène-4 oxazolones-5 ont été développés par plusieurs auteurs; un résumé très complet est donné dans l'article de Rao et coll. (41). Il ressort en conclusion de ces études et plus particulièrement des études réalisées par Warnhoff et coll. (42) puis par Bernabe et coll. (43) que les oxazolones-5 obtenues par la réaction de Perkin/Erlenmeyer possèdent une configuration Z, alors qu'un mélange Z/E est obtenu par Warnhoff (42) dans le cas de la phénylacétone et de l'acide hippurique.

1.4.3.2 Travaux personnels

D'un point de vue qualitatif,nous confirmons l'observation de Badr et coll (9) pour les déplacements chimiques du proton éthylénique dans les imidazolinones-5 N substituées qui montrent un signal unique dans l'acide trifluoroacétique compris entre 6 et 7.4 ppm. Les déplacements chimiques que nous observons d'une manière générale dans le D.M.S.O. sont compris dans cette fourchette de valeurs (voir partie expérimentale).

- cas des aldéhydes aromatiques

Qualitativement nous obtenons un signal unique pour le proton de la double liaison éthylénique exocyclique, ce qui suggère l'obtention d'un stéréoisomère unique :Z ou E. La détermination de la configuration obtenue par effet A.S.I.S. en R.M.N. du proton n'était pas réalisable du fait de l'insolubilité des molécules dans les solvants adéquats. Nous avons donc fait appel à la R.M.N. du ^{13}C qui pouvait nous apporter une vérification expérimentale. Il y a quelques années von Philipsborn et coll. (44) puis Kingsbury (45) ont démontré la corrélation existante entre le couplage vicinal C,H et les structures éthyléniques d'amides, d'esters ou de lactones de type A,B :

A $J^{3(CO,H)CIS} = \underline{4,3 - 7,5\ Hz}$ B $J^{3(CO,H)TRANS} = \underline{11,3 - 14,3\ Hz}$

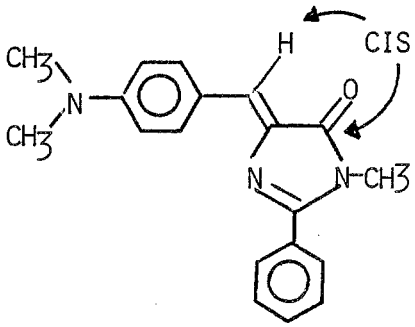
L'utilité d'une telle méthode a été démontrée largement avec les adduits du D.M.A.D.§ par Acheson et coll. (46) pour la détermination de la stéréochimie des alcènes ne possédant qu'un proton isolé.

---

§ D.M.A.D. = diméthyl acétylène dicarboxylate.

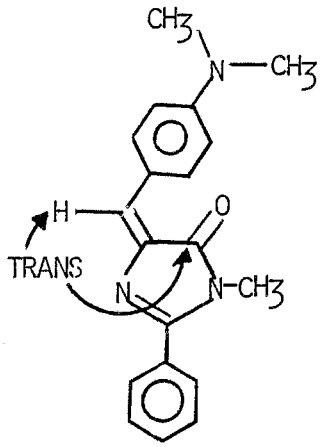
Nous avons utilisé cette méthode pour deux molécules.

a) en série aromatique :



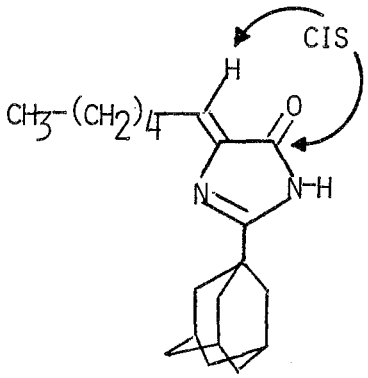
C

27



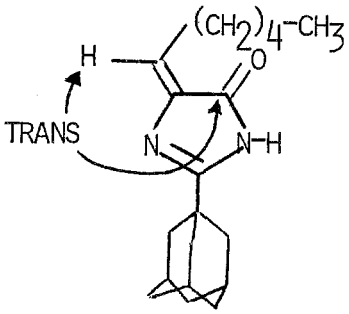
D

b) en série aliphatique :

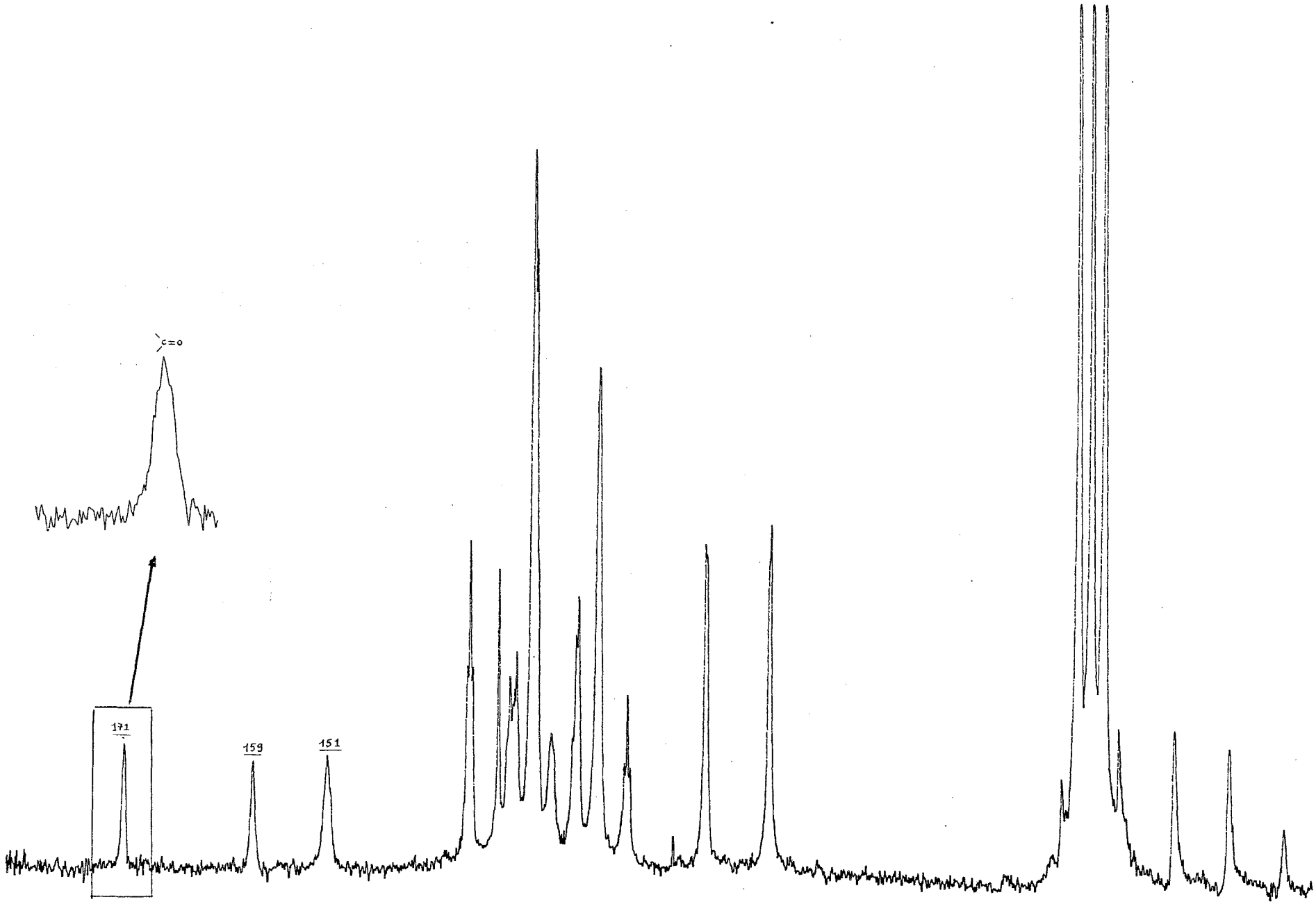


E

26



E


>c=o
171
159
151

Pour la molécule 27 l'observation du carbone du carbonyle s'avère difficile comme du reste les deux autres carbones quaternaires de la molécule.(ceci est probablement dû à un temps de relaxation extrêmement long de ceux-ci: rigidité de la molécule). Nous avons effectué l'enregistrement des spectres en présence d'un agent de relaxation paramagnétique, le tris acétylacétonate de chrome (O.O5 mole) (47), ce qui nous a permis l'observation des carbones considérés en un temps raisonnable.

Spectre R.M.N.^{13}C (entièrement découplé) en présence de 0.05 mole de Cr $(acac)_3$ dans $CDCl_3$ à 25.18 MHz de 27

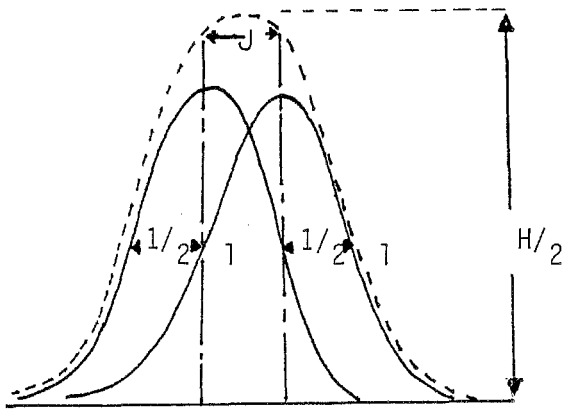
Spectre R.M.N.^{13}C + 0.05 mole de Cr $(acac)_3$; "Gated decoupling" dans $CDCl_3$ (région du carbonyle du cycle).

Nos avons constaté que le spectre ne nous rendait compte que d'une seule raie pour le carbonyle observé ; or ceci laisse logiquement prévoir que :

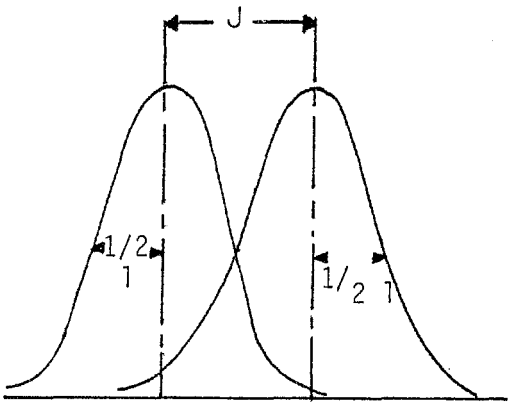
> l'élargissement des raies provoquées par la substance paramagnétique peut être d'amplitude suffisante pour masquer les couplages observés pour J^3CO, H (cis et trans) et nous place par conséquent, dans l'impossibilité de déterminer la configuration de 27.

Cependant il nous est permis de connaître l'incidence quantitative de l'élargissement des raies sur l'observation des couplages $J^{13}CO$, H cis et trans recherchés.

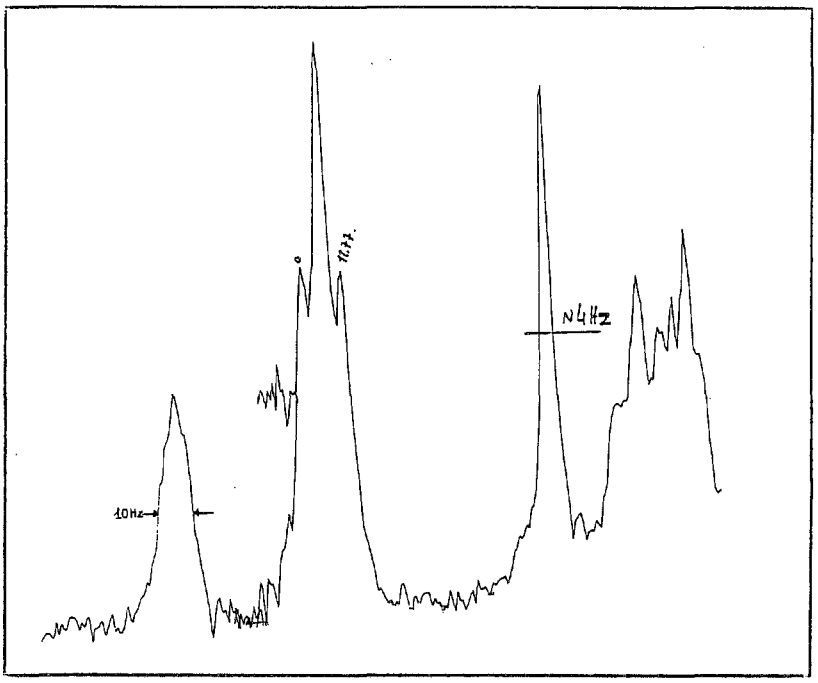
Deux cas de figure sont théoriquement envisageables :



(a) couplages non visibles (1 raie)



(b) couplages visibles (2 raies)


10Hz
N4Hz

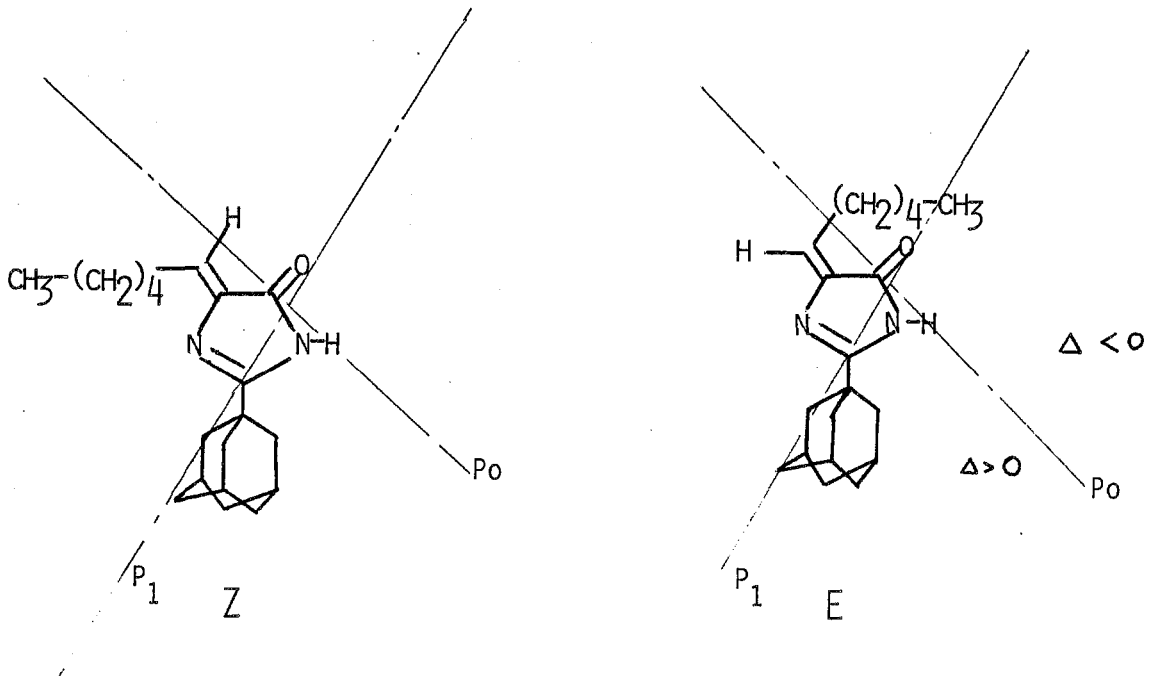
Dans le cas (a) qui nous intéresse, si nous connaissons par ailleurs la largeur de la raie la plus fine du spectre enregistré (ici l = 4Hz) et la largeur de la raie du C = O observée (l = 10 Hz) on peut écrire que :

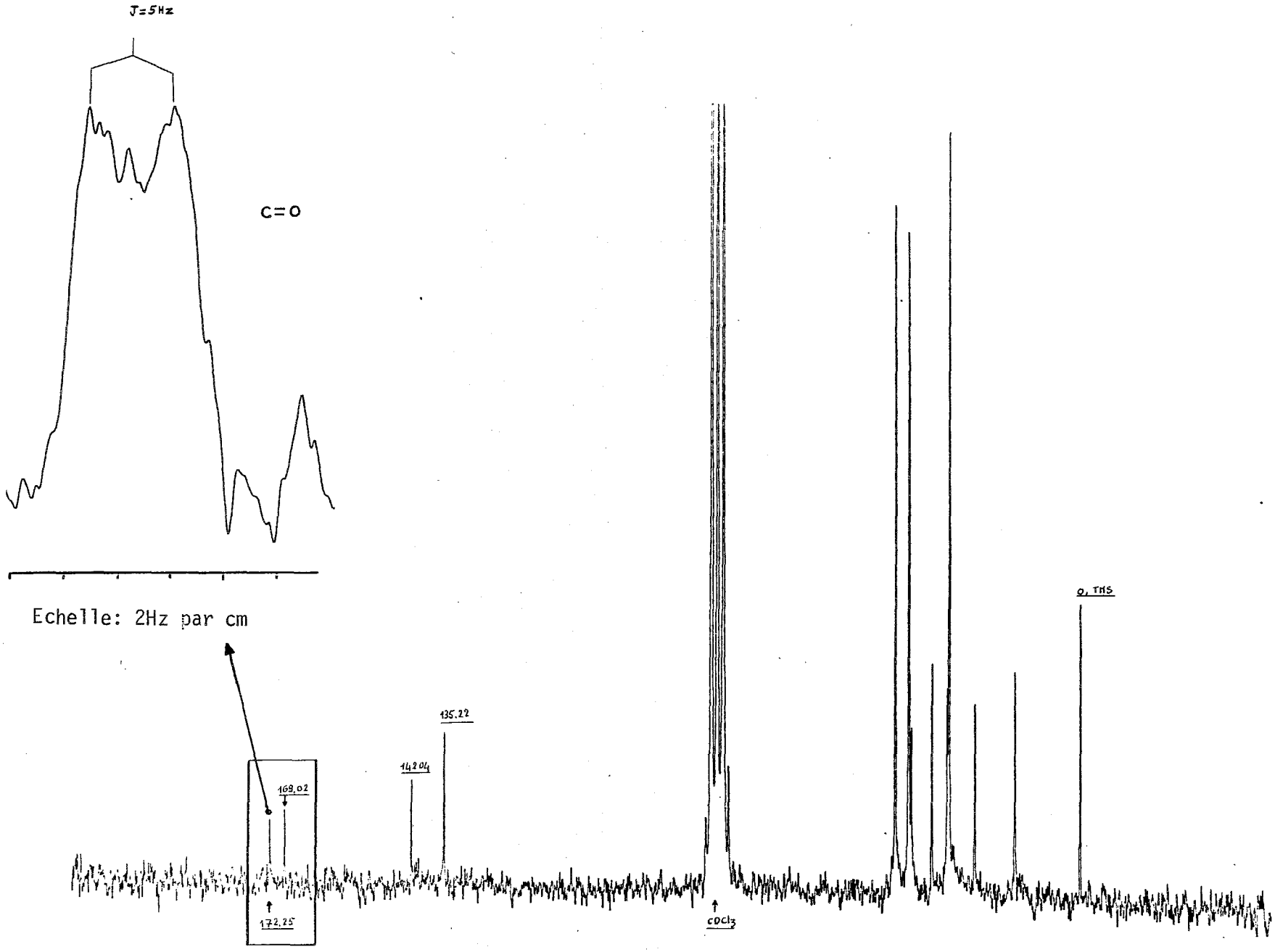
$$10\ \text{Hz} = J + 2.\tfrac{1}{2}l \quad \text{donc pour } l = 4\text{Hz} ; \ \underline{J = 6\ \text{Hz}}$$

Ceci signifie que tout couplage dans notre cas de figure qui serait supérieur à 6Hz serait visible sur le spectre expérimental de 27. Par conséquent si l'on regarde les valeurs données pour J^3 (CO,H) cis et trans, en aucun cas une configuration trans ne nous aurait donné l'image d'une seule raie. En effet sa valeur minimale 11.3 Hz est largement supérieure à $J + 2\frac{1}{2}\ l$.

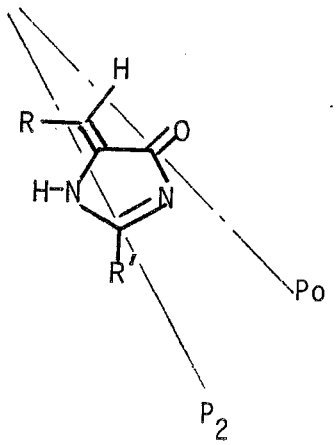
En conclusion, comme le couplage J^3(CO,H) est inférieur ou égal à 6Hz le composé 27 doit avoir une configuration Z.

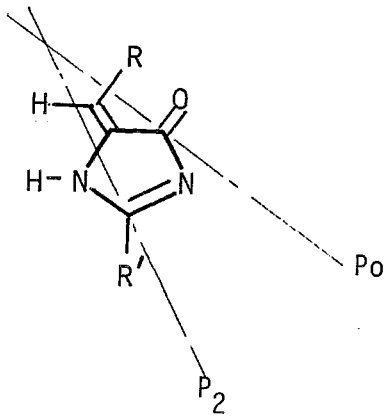
Pour le produit 26 nous avons pu séparer les isomères Z et E par recristallisation (voir partie expérimentale 1.6. p68). Dans cet exemple, la solubilité du produit dans les solvants appropriés (chloroforme, benzène) nous a permis d'effectuer un effet A.S.I.S ;
($\Delta = \delta\ CDCl_3 - \delta\ C_6D_6$) pour chaque isomère.




J=5Hz
C=O
Echelle: 2Hz par cm
169,02
172,25
142,04
135,22
CDCl3
0, TMS

Pour l'isomère Z, nous avons enregistré un Δ de -0.16 ppm et pour E un Δ de + 0.13 ppm; ce résultat confirme la position du proton par rapport au plan Po et la stéréochimie autour de la double liaison éthylénique. Notons que l'influence de l'effet de solvant par rapport au plan P_1 est négligeable, étant donné que le proton considéré est toujours placé très éloigné du plan P1 quelle que soit la configuration adoptée sur la double liaison éthylénique. L'équilibre tautomérique possible entre les positions 1.2.3 montre également que l'autre forme tautomérique place le proton éthylénique dans la même position par rapport à Po et à P2.





Nous avons vérifié cependant par la méthode utilisée pour 27 la validité des mesures de l'effet solvant (A.S.I.S), d'autant que pour 26 les temps de relaxation des carbones quaternaires (de l'ordre de quelque dizaines de secondes) nous placent dans un cas favorable en évitant le dopage paramagnétique.

← Spectre R.M.N.^{13}C (entièrement découplé) de 26 dans $CDCl_3$ à 25.18 MHz

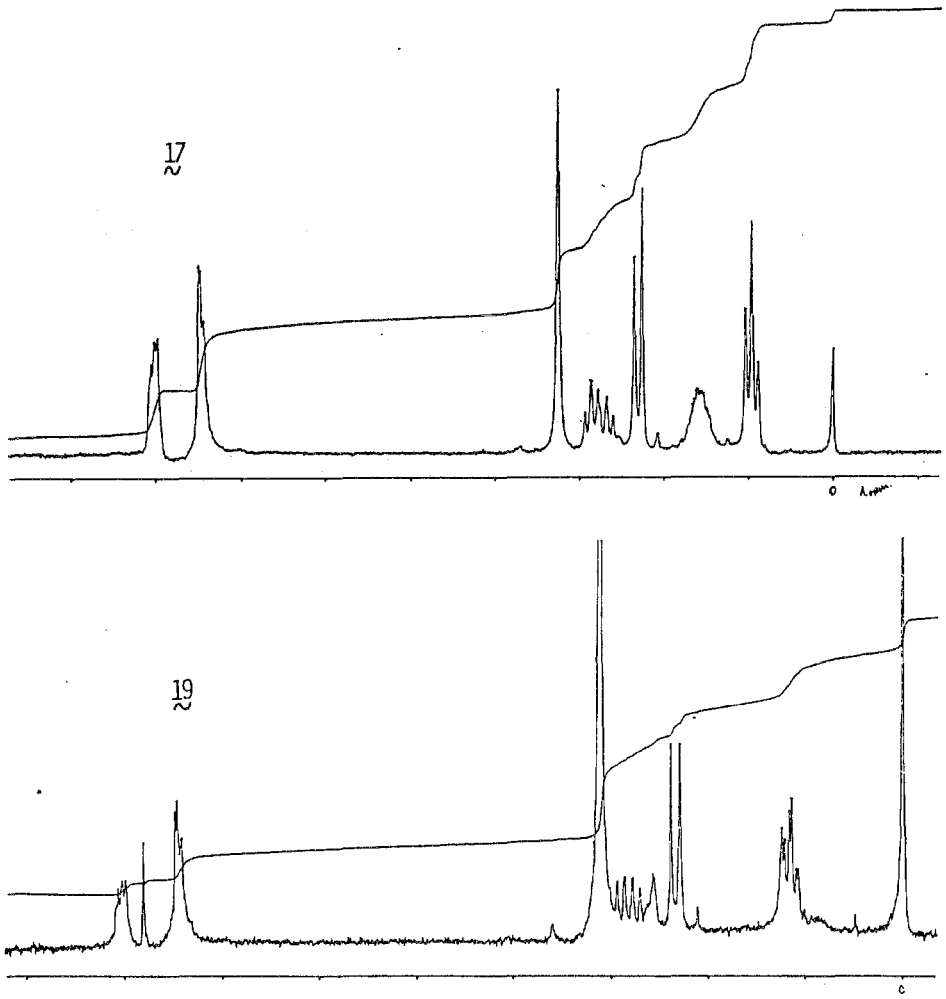
← Spectre R.M.N.^{13}C "gated decoupling" dans $CDCl_3$ (région du carbonyle du cycle)

Dans ce cas le couplage $C^{13}H$ est parfaitement visible et mesurable. Nous trouvons pour l'isomère majoritaire une constante de couplage J = 5 Hz , valeur en accord avec une situation cis entre le C^{13}=O et le proton éthylénique. Ceci confirme une configuration Z pour le composé 26 majoritaire (ce que nous donnait également l'effet A.S.I.S).

- Cas des cétones.

Les produits 17 et 19 fournissent avec la réaction de Devasia un mélange des isomères Z/E dont les pourcentages relatifs 46/54 pour 17 et 50/50 pour 19 ont été mesurés par intégration des signaux des protons des méthyles de chaque isomère.

Spectre RMN^{1}H de 17 et 19 à 100 MHz dans le chloroforme deutérié (δ ppm ; J = Hz).



Actuellement, il ne nous a pas été possible de séparer ses deux isomères Z et E des molécules 17 et 19
Néanmoins, on peut raisonnablement formuler que dans le cas de 17, par comparaison aux résultats stéréochimiques obtenus avec les aldéhydes, la configuration plaçant le plus petit groupe substituant la double liaison en vis-à-vis du carbonyle du cycle est favorisée.

Conclusion :

Les résultats de la spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton et du carbone montrent clairement que la configuration adoptée par les molécules provenant de la condensation avec un aldéhyde est spécifiquement Z.
Il en va différemment pour les molécules condensées avec les cétones où la sélectivité est plus sensible à l'encombrement stérique relatif des groupes substituant le carbonyle de la cétone.
D'une manière générale la forme Z est favorisée et nous pouvons dire que la stéréochimie des imidazolinones-5 insaturées-4 rejoint celle des oxazolones-5 et thiazolinones-5.

1.4.4. Spectrométrie de masse des imidazolinones-5 insaturées-4

1.4.4.1 Travaux antérieurs

L'essentiel des travaux spécifiques aux imidazolinones-5 insaturées-4 peu se résumer à la publication de Ballantine et coll. (48) qui étudient parallèlement par S.M.I.E.* les fragmentations des Aryl-2 arylidène-4 oxazolones-5, thiazolinones-5 et imidazolinones-5.

Il est démontré que contrairement à l'isomérisation induite observée par impact électronique sur les isoxazolones-5, les hétérocycles étudiés ici ne suivent pas le même phénomène et ne montrent pas d'isomérisation; les variations de l'hétéroatome O,N ou S. ont peu ou pas d'influence sur le processus de fragmentation des ions moléculaires.
Les spectres montrent un ion intense contenant l'hétéroatome X et le carbone n°2 avec son substituant, ensemble. Les différentes voies de fragmentation possibles des ions d'après Ballantine et coll. sont les suivantes :

---

* S.M.I.E.= Spectrométrie de Masse en Impact Electronique.

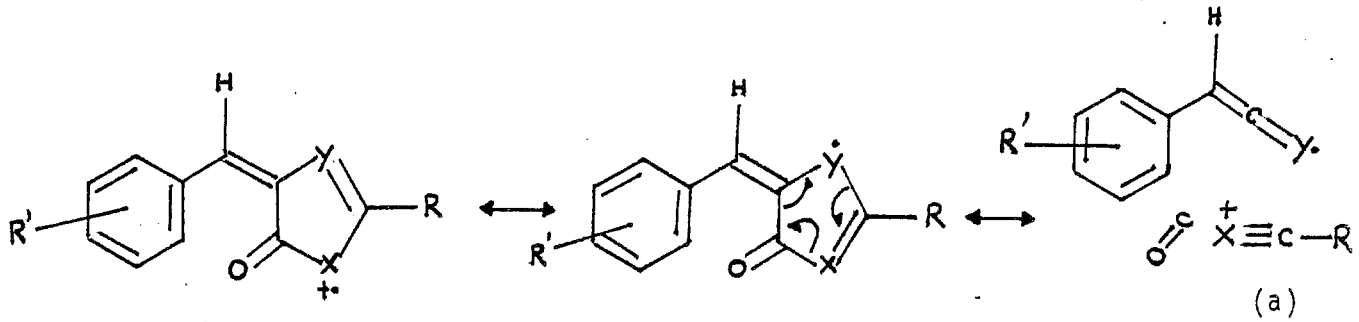


Schéma 1

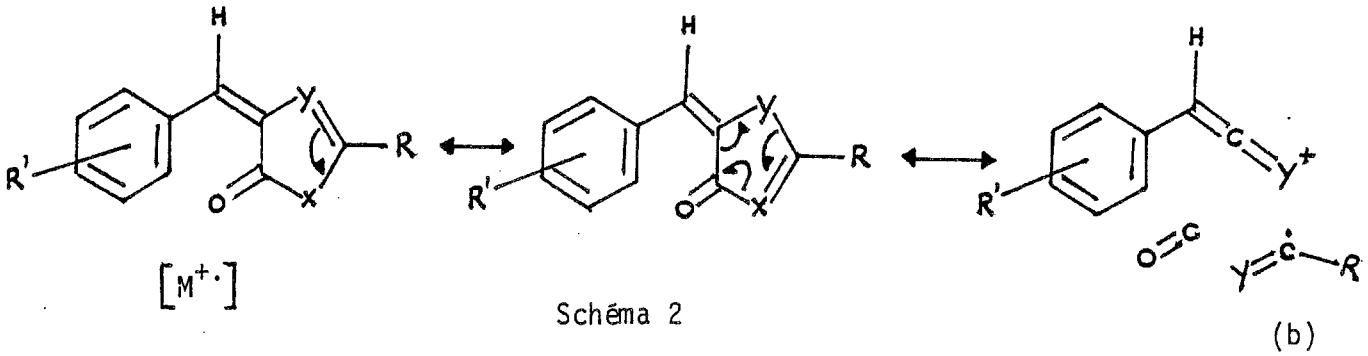


Schéma 2

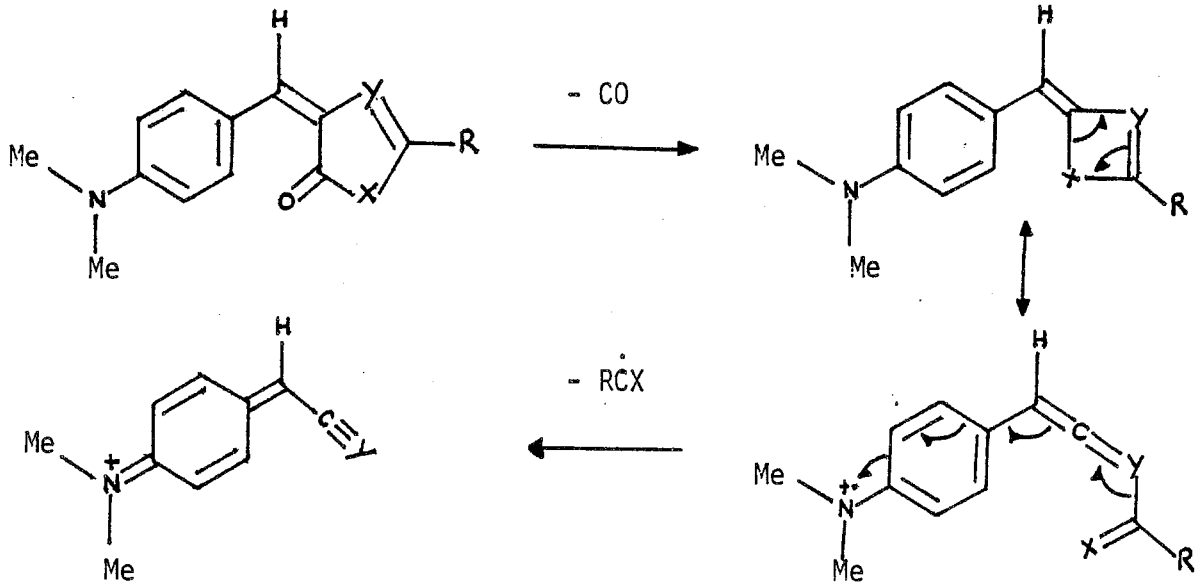


Schéma 3

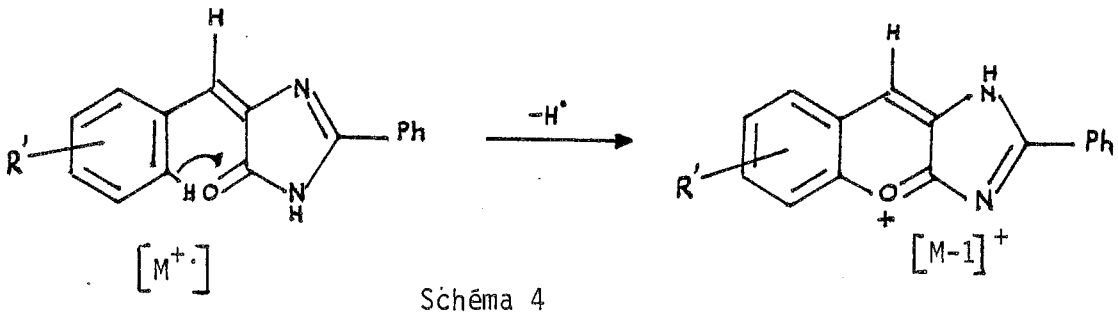


Schéma 4

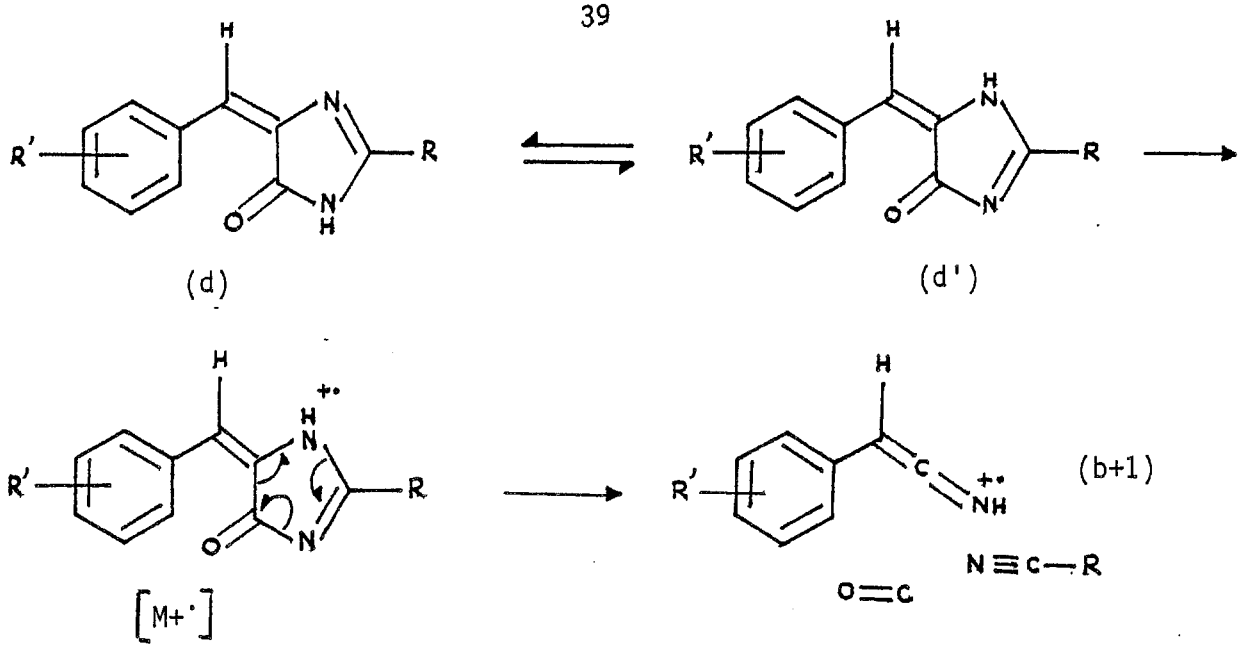


Schéma 5

Le processus de transfert d'hydrogène a été observé en particulier dans les spectres des imidazolinones-5 (schéma 4).
L'ion (b + 1) présent uniquement dans les imidazolinones-5 est considéré comme étant le résultat de l'équilibre tautomérique suivi de la formation de (b + 1) par élimination d'espèces neutres tel que CO et RCN (schéma 5).

Le concept général d'une expulsion d'une molécule de CO qui apparait dans tous les schémas vient de l'observation expérimentale suivante :

a) présence dans le spectre d'un ion mineur (b) (schéma 2) $[R\text{-}C_6H_4\text{-}CHCY]^+$ venant de l'élimination de CO et RCX à partir de l'ion $(M^{+\cdot})$ généralement inférieur à 5%.

b) Dans le cas du dérivé pN-diméthylamino, on observe une augmentation importante de l'intensité de l'ion b, conséquence connue de la propriété des groupes NR_2 à localiser une charge dans l'ion moléculaire . Dans ce cas précis, l'élimination de CO et RCX peut suivre le schéma 3 de fragmentation.

1.4.4.2 Travaux personnels

Nous avons observé les fragmentations des ions de 25 imidazolinones-5 appartenant à la fois à la série aromatique et aux séries alicycliques et aliphatiques.

A - En série aromatique les fragments d'ions sont identiques à ceux décrits par Ballantine et coll. Nous donnons dans le tableau-8 la répartition des principaux ions fragments formés par I.E.

Discussion

Nous confirmons pour tous les termes de la série, les résultats annoncés par Ballantine et coll. pour les deux imidazolinones-5 9 et 11. L'observation de l'ion intense (b + 1) est bien le résultat général du tautomérisme (schéma 5) d $\rightleftarrows$ d' accompagné de l'élimination de deux molécules neutres (CO et R-C $\equiv$ N).

Nous apportons cependant une remarque supplémentaire. L'intensité de l'ion (b + 1) n'est pas constante et une différence importante s'établit au premier abord entre les termes

Tableau 8 : Ions formés par impact électronique pour les composés :

Composés			Intensité relative des ions fragments %				
N°	R_4	R2	$M^{+\cdot}$	(a)	(b)	(M-1)	(B +1)
7	2'Cl-C_6H_4	C_6H_5	9	39	2	-	9.6
8	3'OH-C_6H_4	C_6H_5	49	100	9	13	40
5	4'NO_2-C_6H_4	C_6H_5	64	100	-	6	6
4	4'CH_3-C_6H_4	C_6H_5	52	65	11	8.5	100
9	3'OCH_3-C_6H_4	C_6H_5	71	96	10	18	100
20	4'NO_2-C_6H_4	3'NO_2-C_6H_4	14	34	-	-	28
21	4'NO_2-C_6H_4	4'CF_3-C_6H_4	63.5	100	-	4	30
3	4'Cl-C_6H_4	C_6H_5	32	100	-	3	43
1	C_6H_5	C_6H_5	50.3	44	-	14	43
2	4'OCH_3-C_6H_4	C_6H_5	90	92	10	5	100
6	4'$(N\text{-}Me)_2$-C_6H_4	C_6H_5	100	8	24	3	51
39	3'Cl-C_6H_4	C_6H_5	99.4	100	5	9	27.3
40	3'CH_3-C_6H_4	C_6H_5	71.8	81	14	8	100

possédant un groupe électrodonneur sur R et les termes possédant un groupe électroattracteur. D'une manière générale, nous observons une intensité de (b + 1) maximale pour les électrodonneurs en R (2, 4, 9, 40) et au contraire, une intensité échelonnée de minimale à moyenne selon la position sur R pour les électroattracteurs.
La relation logarithmique entre la fragmentation de $M^{+\cdot}$ et les constantes physicochimiques de Hammet transparaît déjà ici. Signalons que ce type de corrélation et sa signification ont été étudiées par plusieurs auteurs (49, 50 et 51, 52) nous n'entrerons pas dans le détail de son interprétation, sujet à caution semble-t-il d'après les travaux publiés. Nos premières mesures montrent une corrélation de ce type (courbe) p43; l'établissement de celle-ci nécessitant une grande prudence et un nombre important de mesures nous ne concluerons donc pas (le projet est actuellement en cours d'étude).

L'augmentation de l'ion (b) par rapport au groupe N diméthylamino dans 6 confirme les travaux précédents sur les oxazolones-5. L'amplitude du phénomène est plus réduite et ne dépasse pas 25%. Notons également que la présence de l'ion (b) est presque uniquement enregistrée pour les termes possédant un groupe électrodonneur en R.

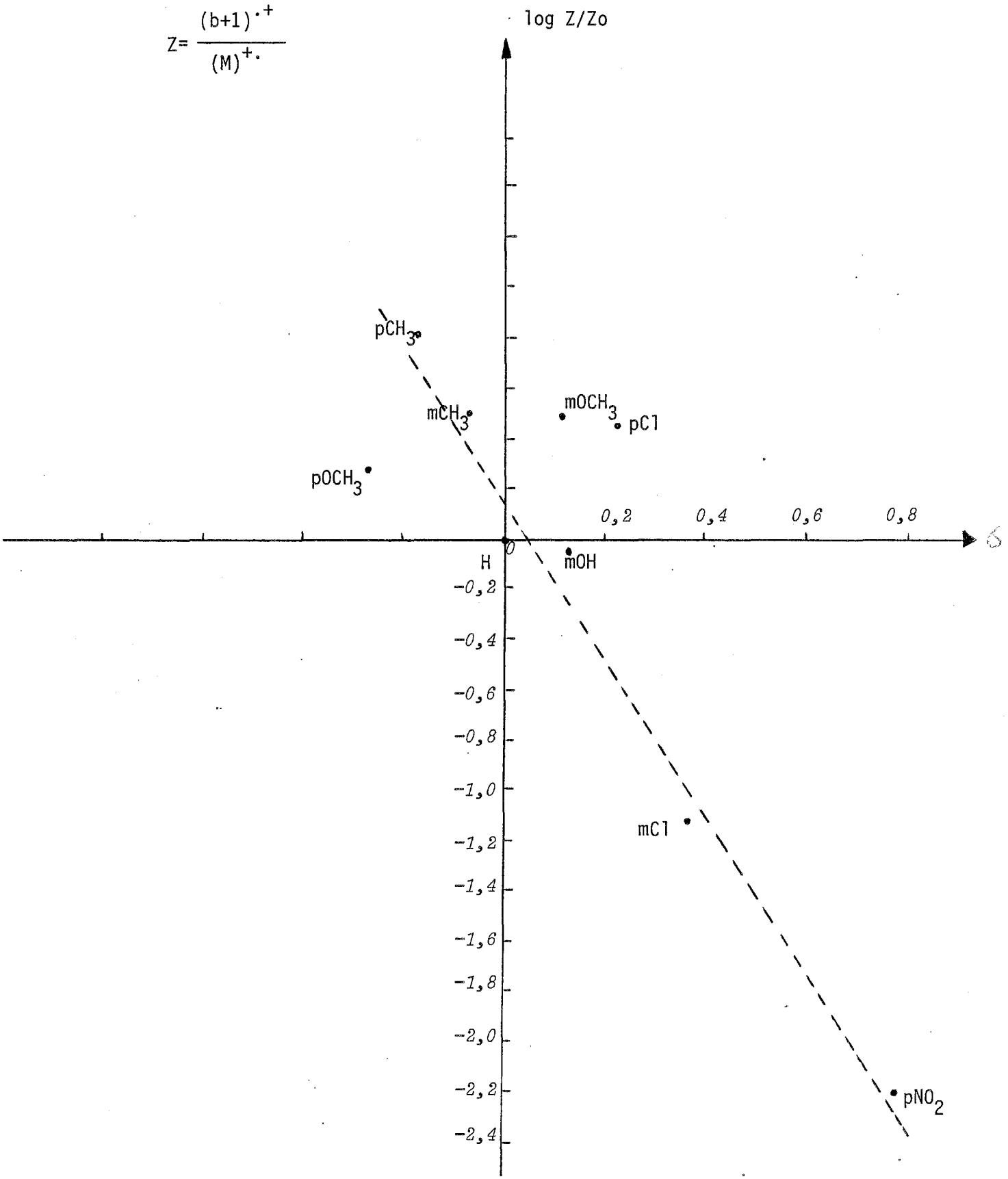
Le transfert d'hydrogène (schéma 4) donnant naissance aux ions oxoniums cycliques est dans notre série un processus minoritaire, souvent inexistant dans nos conditions opératoires. Dans tous les cas inférieur aux chiffres avancés par Ballantine et coll. (48).

Nous terminerons par quelques particularités connues notées pour certaines molécules, inhérentes aux substituants, par exemple :

- pour 7 un ion intense à m/z 247 (100) clivage de la liaison C-Cl en position 2'.
- pour 4 un ion $M^{+\cdot}$-15 correspondant à la perte d'un radical $CH_3\cdot$ en 4'.
- pour les dérivés nitrés en particulier, la perte classique du radical NO· (m/z = 30), qui s'inscrit par l'apparition dans les spectres des ions $M^{+\cdot}$-30 ; (b + 1)-30 ; (a-30) ; exemple le dérivé 20 : $(M^{+\cdot}-30)$ m/z = 308 (15) ; $((B + 1)-30)$ = 132 (12) ; $(a-30)$ m/z = 119 (7).

DIAGRAMME de HAMMET : Intensités relatives des ions $(b+1)^{\cdot +}$

dans les spectres de masse des imidazolinones-5

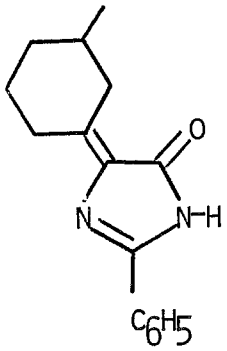


B En série alkyl aromatique, alicyclique et aliphatique, nous avons observé une fragmentation générale différente de celle observée par Ballantine et coll. (48) avec les produits entièrement aromatiques.

Il faut distinguer deux groupes de molécules :

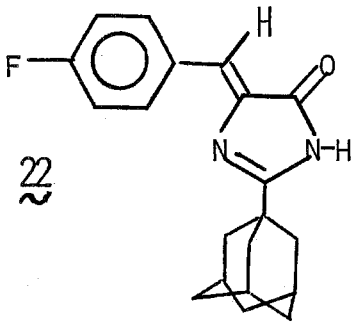
- les molécules du type 31 qui possèdent un groupe CH_3 soit sur le carbocycle soit dans une chaine aliphatique.

31



- Les molécules du type 22 qui ne possèdent pas de groupe CH_3.

22



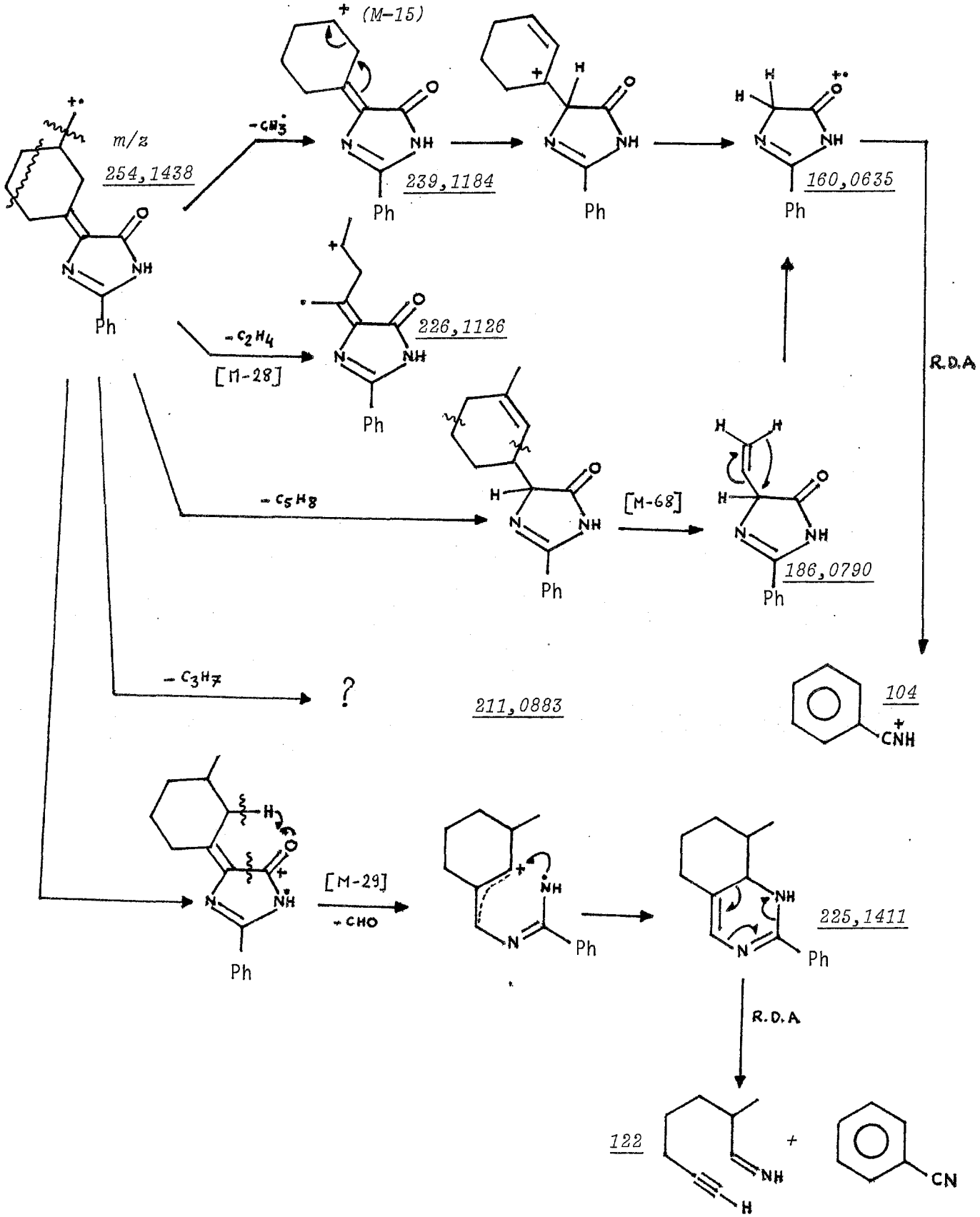
Les spectres de masse en impact électronique de ces deux types de molécules présentent un ion minoritaire $[M^{+\cdot}-15.]$ Les mesures de masses exactes réalisées sur 22 et 31 démontrent la perte d'un radical $CH_3\cdot$ dans les deux cas. Leur provenance est bien entendu différente. Pour 22 il provient de la fragmentation initiale du cycle adamantane, pour 31 de la rupture de la liaison covalente cycle-méthyle.

Pour certains termes la provenance est double (34 par exemple)

Molécules du type 31

L'étude en I.E. de 31 et 32 et les mesures de masses exactes effectuées montrent un schéma différent du Rétro Diels Alder (schéma 5) responsable de la fragmentation du cycle imidazolinone.

- Schéma de fragmentation de 31 en I.E. Schéma valable pour 13, 15, 18.

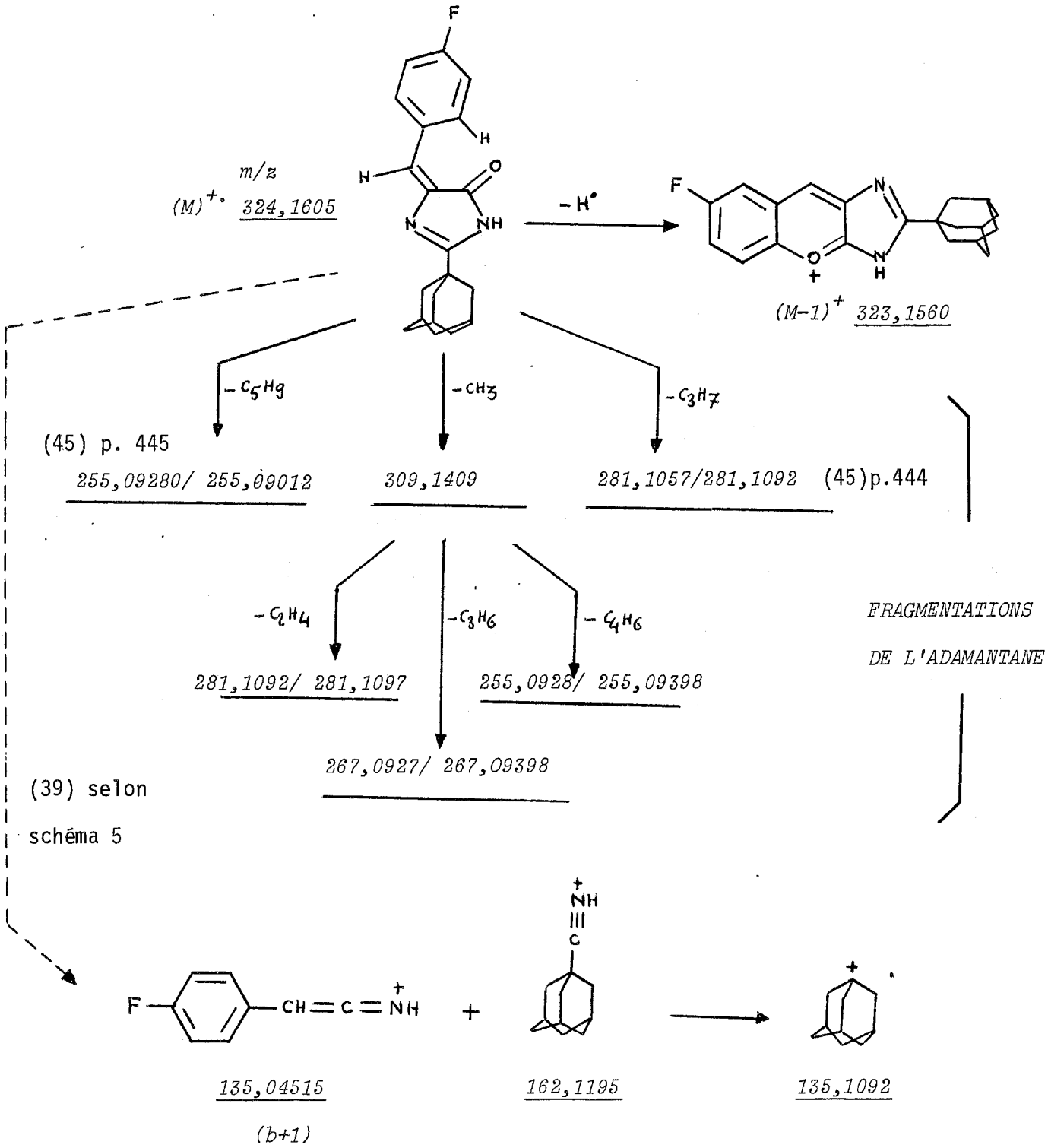


Les principales coupures identifiées sont d'une part les fragmentations du cycle cyclohexanique avec les différentes coupures classiques (53). Une différence fondamentale est l'apparition d'un ion [M-29] dans les spectres de 31 et 32 ; cet ion est présent également dans le spectre de 32 après deutériation sélective à l'azote. Nous avons attribué cet ion à une perte par réarrangement de (CHO) avec agrandissement de cycle.
Ce fait est confirmé par le spectre de 32 N-deutérié montrant que le proton transféré vient du méthyne de la chaîne aliphatique ou du cycle cyclohexanique. Cette voie est minoritaire (25%).

D'autre part, une fragmentation de type Rétro Diels Alder n'intervient que sur l'ion de masse 160 fournissant alors l'ion majoritaire m/z = 104 qui correspond au benzonitrile. Le même type de mécanisme (Rétro Diels Alder) peut intervenir dans l'obtention de l'ion m/z = 104 à partir de l'ion minoritaire de réarrangement m/z = 225 fournissant également l'ion minoritaire dans le spectre de masse m/z = 122.

- Molécules du type 22 :

* Schéma de fragmentation de 22 en (I.E.) : (le schéma est également valable pour 23).



L'étude extensive de DOLEJSEK et coll. (54) des fragmentations de l'adamantane et de ses dérivés nous a fourni la base utile pour l'interprétation des spectres de masse de nos dérivés ayant l'adamantyl-1 pour substituant.
Les auteurs distinguent deux groupes :

- Le groupe I constitué des dérivés dont les ions métastables indiquent l'éjection de molécules neutres (C_2H_4, C_4H_8, C_3H_6) provenant uniquement de l'ion adamantyl-1 ($C_{10}H_{15}^+$), mais jamais de l'ion moléculaire lui-même.

- Le groupe II dont font partie nos dérivés où l'on trouve une ou plusieurs transitions métastables dans lesquelles l'ion moléculaire éjecte une molécule neutre avec un même nombre d'électrons.

Nous constatons, dans notre cas, un schéma de fragmentation qui suit les conclusions apportées pour les dérivés de l'adamantane du deuxième groupe, c'est-à-dire une fragmentation avec des transitions métastables provenant de l'ion moléculaire, et non pas de l'ion adamantyl-1. Il est intéressant de noter que les substituants en position C-1 sont les promoteurs de la décomposition du squelette adamantane. Deux similitudes cependant avec la fragmentation des molécules complétement aromatiques :

- l'ion fournissant l'ion (b+ 1) par un mécanisme du type R.D.A (schéma 5 p. 39) déjà montré, (m/z = 135.04515);

- la présence de l'ion (M-1) pouvant provenir de la perte d'un radical hydrogène comme l'ont décrit Ballantine et coll. (schéma 4 p. 38).

Conclusion :

La spectrométrie de masse de ces dérivés nous permet tout d'abord une bonne identification de nos molécules. Nous avons montré en étudiant les différents types de fragmentations un comportement et une stabilité relative très différents selon les groupes de molécules étudiées. Certains réarrangements et fragmentations inattendus par rapport à la série aromatique initialement étudiée ont été décelés ici.

---

* Le concept de la structure des ions et mécanismes de décomposition chimique de l'ion moléculaire adamantane ayant fait l'objet d'études par ailleurs nous n'avons pas écrit la structure chimique des ions. Nous conseillons au lecteur de se référer pour cette étude particulière à la littérature abondante correspondante;voir (54 et réf. citées).

1.5. REACTIVITE DES IMIDAZOLINONES-5, INSATUREES-4

1.5.1. Introduction

L'étude de la réactivité des imidazolinones-5 insaturées peut être envisagée selon deux grandes voies :

a - Réactions de conservation du cycle
b - Réactions de destruction du cycle.

Nous aborderons uniquement les réactions de conservation du cycle qui nous ont paru les moins étudiées.

1.5.2. Réactivité du carbonyle :

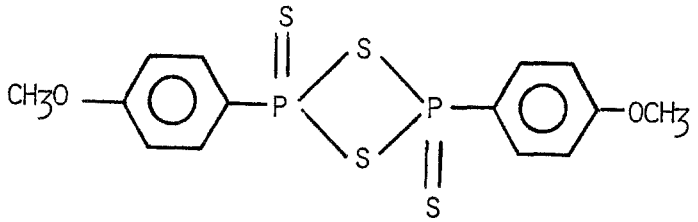
1.5.2.1. Travaux antérieurs

- Action du pentasulfure de phosphore (P_4S_{10})

Peu de travaux sont consacrés à la réactivité du carbonyle des imidazolinones-5 insaturées-4.
Ce fait s'explique par les difficultés rencontrées et le peu de réactivité de la fonction dans sa situation.
Très tôt, plusieurs auteurs, dont A. Boucherle (18) remarquent l'inactivité chimique du groupe carbonyle en position cinq vis-à-vis de ses réactifs de condensation habituels : (impossibilité de former des hydrazones et oximes etc...).
Plus récemment Badr et coll. (9) signalent l'obtention d'imidazolines-5 thiones insaturées-4 en utilisant le pentasulfure de phosphore au reflux dans la pyridine.

- Action du réactif de Lawesson :

Récemment Lawesson et coll. (55) ont synthétisé un composé organophosphoré qui est le dimère du sulfure de p méthoxyphényl thiéno phosphine 1.



1

L'utilisation de ce réactif s'est révélée très efficace dans la synthèse des thiocétones (55) et des thioesters (56) autant en série linéaire qu'en série hétérocyclique; par exemple avec les lactames.

1.5.2.2 Travaux personnels

Il nous a semblé que la synthèse d'hydrazones ou d'oximes éventuelles n'était pas à réétudier. En effet le cycle imidazolinone-5 insaturé peut donner avec les hydrazines et l'hydroxylamine des réactions d'additions de type Michael en 1-4 sur la double liaison , phénomène montré habituellement avec les cétones αβ-éthyléniques.

Néanmoins nous pouvions espérer améliorer et peut être généraliser l'obtention des imidazolines thiones-5 insaturées-4. Nous avons donc essayé les réactifs d'introduction du soufre sur le carbonyle en position 5.

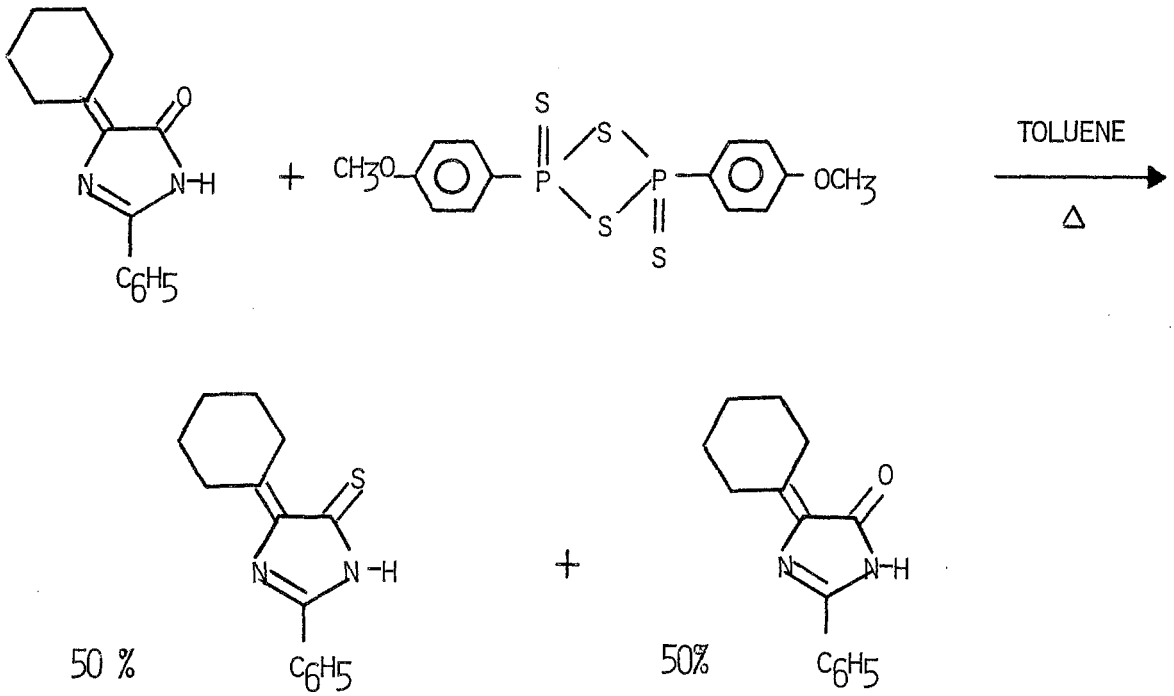
- Action du pentasulfure de phosphore en milieu alcalin :

L'action du pentasulfure de phosphore en présence de pyridine ou de triethylamine (57) ne conduit pas aux thiones-5. Dans tous les cas abordés nous avons retrouvé du soufre polymérisé et le produit de départ inchangé, quelles que soit la durée et les conditions de la réaction.

Le résultat obtenu est en contradiction avec l'observation de Badr et coll. (9). Nos produits non substitués à l'azote-1 ne donnent pas la réaction observée par Badr avec les produits substitués à l'azote et fonctionnalisés sur les cycles aromatiques. Cela signifierait à terme que la réaction n'est pas généralisable dans la série.

- Action du réactif de Lawesson

Nous avons essayé la réaction suivante :



Nous avons obtenu dans ce cas un mélange (environ 50 %)
Compte tenu de la réactivité inexistante de la fonction carbonyle et du peu d'intérêt synthétique nous avons abandonné cette voie de recherche.

1.5.3 Réactivité de l'azote en 1

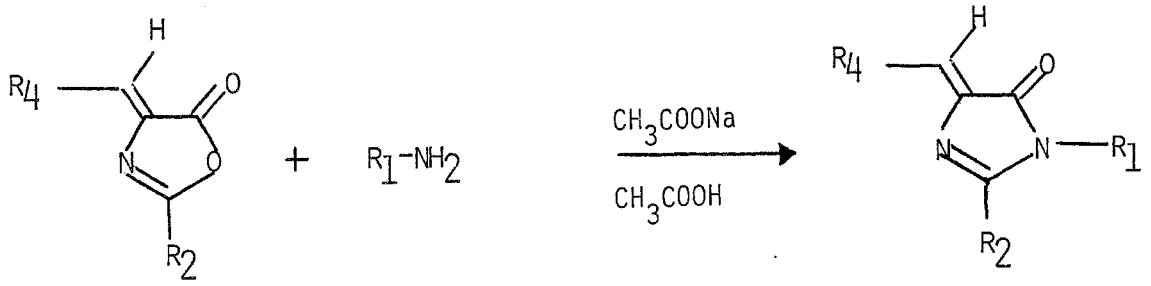
1.5.3.1 Travaux antérieurs

Réactions d'alkylation directe :

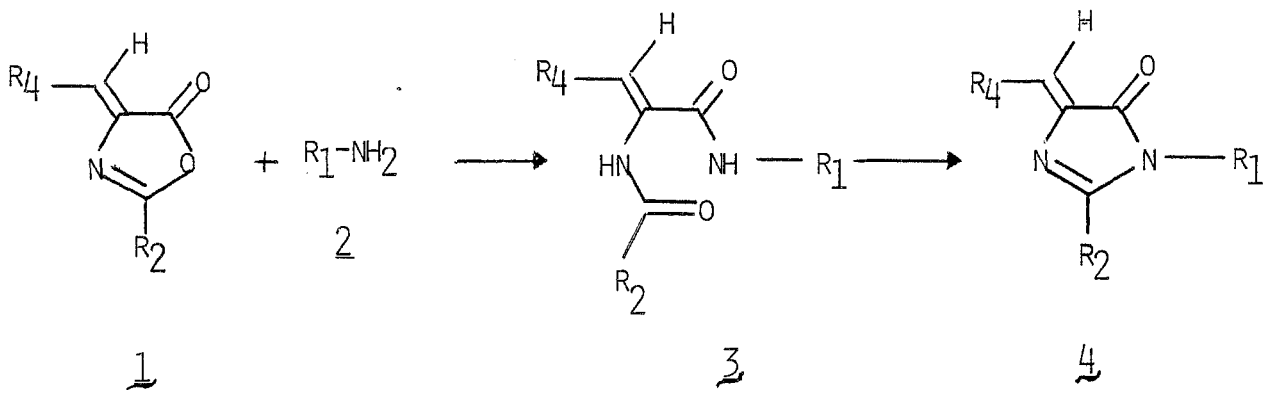
L'obtention des N-aryl ou N-alkyl imidazolinones-5 peut se faire à partir de l'imidazolinone -5 non substituée directement par alkylation de l'azote avec un halogènure d'alkyle ou d'aryle ou même par acylation par un halogénure d'acyle. Badr et coll (9) montrent quelques exemples dans ce sens. Les rendements annoncés sont en général très élevés (90% ≃).

Réactions d'alkylation indirecte :

L'obtention des imidazolinones-5 substituées est réalisée, dans, ce cas via les azalactones isostères :



Cette seconde voie est utilisée par de nombreux auteurs (58, 59), en particulier avec les amines aromatiques primaires; la réaction est conduite en présence d'un mélange acide acétique/acétate de sodium. Le mécanisme passe par un intermédiaire acide α-arylcarboxamido β-aryl acrylique 3 qui se recyclise en imidazolinone-5 4.



La même réaction peut être conduite avec les amines aromatiques et les azalactones. Les auteurs (9) ont choisi un catalyseur différent : $ZnCl_2$.

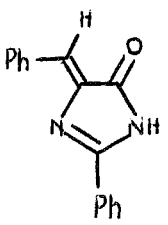
1.5.3.2 Travaux personnels

Réactions d'alkylation directe :

Nous avons reproduit sur nos produits les réactions d'alkylation directes principalement avec des halogénures d'alkyle, dans les conditions décrites par Badr et coll. (9). Cependant nous n'avons jamais pu dépasser un rendement supérieur à 20%. Le produit non alkylé est récupéré sans autre produit secondaire.

Nous avons tenté des conditions plus drastiques en tube scellé et à température élevée, sans succès. Nous avons constaté la présence de produits secondaires et une décomposition partielle du produit.
L'alkylation effectuée par des halogénures d'alkyle ne nous a donné que des résultats très partiels. Les diverses conditions opératoires sont résumées dans le tableau 9.

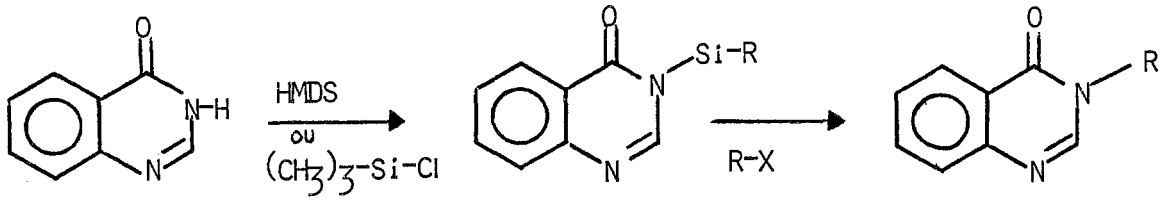
Tableau 9 réactions d'alkylation directe des imidazolinones-5 par les halogénures d'alkyle

Produit	Rx	Base	Température	Rdt%
	CH_3I	K_2CO_3	190°C/vide	90++
	CH_3I	KOH/EtOH	80°C	90++
	C_2H_5I	K_2CO_3	80°C	51++
	Br —	K_2CO_3	190°/vide	0
	Cl-P-Ph 2	Et_3N/dioxanne	80°	O

++ rendement calculé en tenant compte du produit récupéré.
Le rendement d' une transformation est nettement inférieur.

Nous avons essayé une autre voie récemment publiée par Sasaki et coll. (60) utilisant une réacion de sylilation (schéma 6) sur des hétérocycles possédant le chaînon -CONH-.

Schema 6

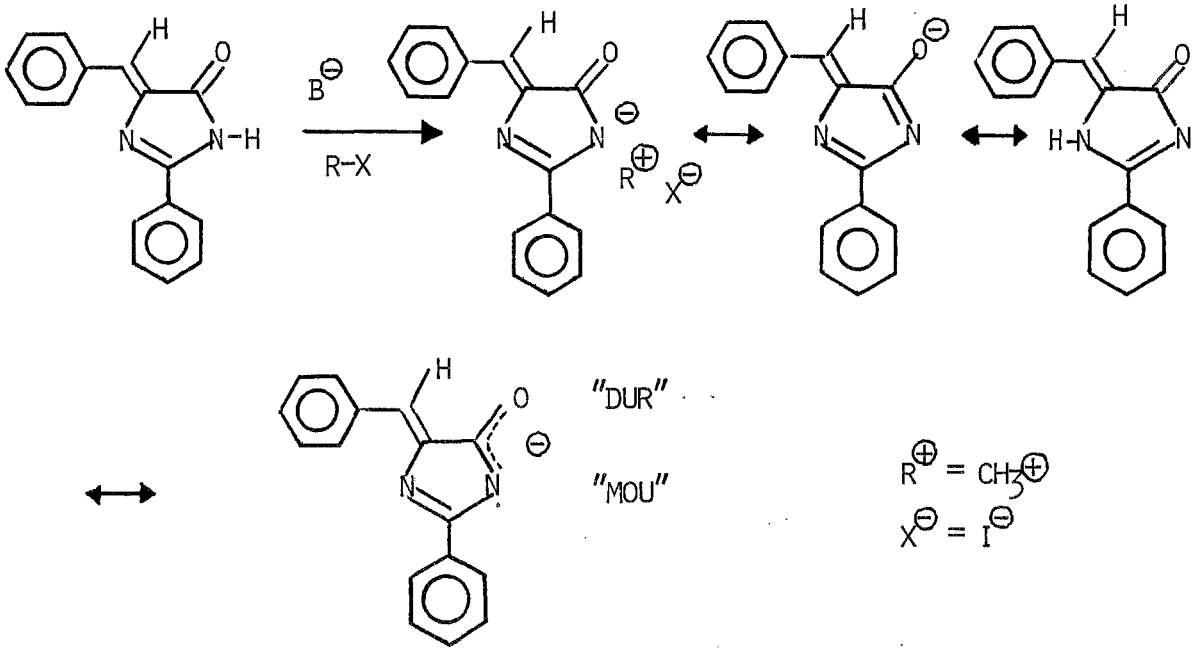


Cette dernière voie nous est apparue plus importante du fait de la possibilité offerte de l'introduction sur l'azote du groupe adamantyle avec des rendements de l'ordre de 50 à 70%. Malheureusement même si l'hétérocycle N-silylé semble être obtenu, la condensation ultérieure avec le bromo-1 adamantane n'a pas lieu.

Conclusion

Les mauvais rendements de la N-alkylation s'expliquent rationnellement par la théorie des acides et des bases durs et mous (HSAB). En effet, le cycle imidazolinone-5 présente deux sites d'alkylation possibles. On pourrait d'ailleurs comparer ce fait à la situation des imides, type succinimide, dont l'alkylation directe donne des rendements médiocres, sauf peut être avec des méthodes décrites récemment (61).

L'enchainement CO-NH peut être considéré comme nucléophile "ambident"; en effet on peut avoir :



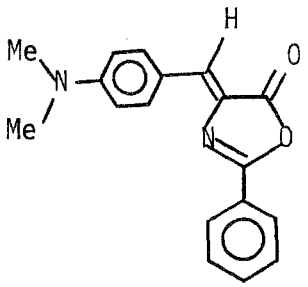
La charge n'est pas localisée à l'azote. Ce type d'enchaînement atomique donne, en général, avec les halogénures d'alkyle les réactions d'O et de N-alkylation ; le sens de l'alkylation dépend des facteurs suivants : structure de l'agent alkylant, solvant utilisé, nature du contre-ion, température.

L'anion hétérocyclique formé en milieu basique est facilement détectable à l'oeil nu, d'une manière empirique.
Une fluorescence vert jaune très intense et une solubilisation immédiate en milieu aqueux se manifestent pour tous ces produits au contact d'une base. Ceci explique également les effets bathochromes importants observés en spectrométrie U.V. (p22)

Obtention des N-alkyl imidazolinones-5 à partir des azalactones :

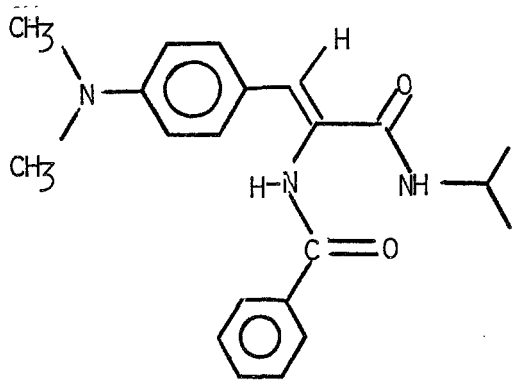
La méthode généralement utilisée pour obtenir des imides N-alkylés est l'ouverture d'un anhydride par une amine en présence du catalyseur CH_3COONa/CH_3COOH. Or, nous remarquons que l'obtention des imidazolinones-5 insaturées se fait généralement à partir des azalactones et des amines primaires aromatiques.
Nous avons donc essayé de généraliser la réaction avec divers produits ayant une fonction amine primaire. Ces résultats sont résumés dans le tableau-10

Tableau-10 Réactions des azalactones avec les amines primaires.



Amine	Catalyseur	Rdt%
NH_2-CN	CH_3COONa/ CH_3COOH	0
NH_2-adamantyl		0
NH_2-tBu		0
NH_2-iPr		amide α-alkylcarboxamido β-aryl acrylique

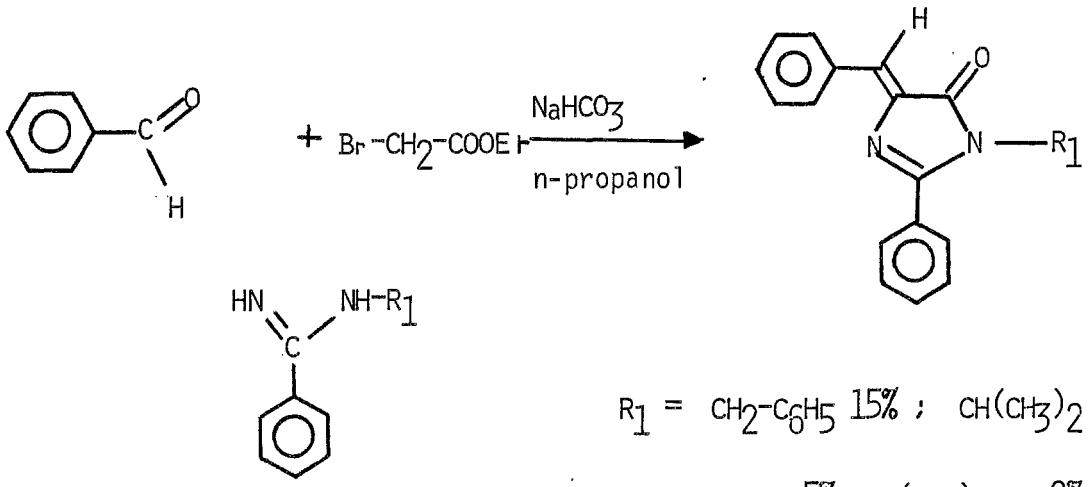
Seule l'isopropylamine fournit un produit de réaction qui n'est cependant pas l'imidazolinone -5. Le produit obtenu est un produit d'ouverture de l'oxazolone correspondante, à savoir l'amide α isopropyl carboxamido β aryl acrylique de formule:



Les essais de recyclisation de ce diamide acrylique par différentes techniques n'ont pas permis l'obtention de l'imidazolinone-5 correspondante.

Obtention directe des imidazolinones N substituées

Les échecs partiels des méthodes indirectes précédentes nous ont fait rechercher une autre voie. En effet nous avons pensé que si la réaction de Devasia était réalisée jusque là pour les amidines non substituées, elle pouvait avoir lieu aussi avec une amidine monosubstituée sur sa fonction amine. Nous avons donc envisagé les réactions suivantes :



R_1 = $CH_2-C_6H_5$ 15% ; $CH(CH_3)_2$ 10%

C_6H_5 5% ; $(CH_3)_3-C$ 0%

ADAMANTANE 0%.

Nous avons obtenu dans ce cas les imidazolinones-5 N-substituées directement.
Les rendements obtenus sont par contre plus faibles que ceux obtenus avec les amidines non substituées. Ceci nous laisse penser que la cyclisation entre le bromoacétate d'éthyle et les amidines est sensible à l'encombrement stérique apporté par le groupe substituant l'azote de l'amidine. Nous le démontrons qualitativement: en augmentant l'encombrement du groupe substituant l'amidine, on diminue le rendement en produit de cyclisation.

Conclusion :

A titre provisoire nous pouvons énoncer qu'aucune des voies d'accès aux imidazolinones-5 insaturées-4 N-substituées n'est véritablement générale.

Deux facteurs différencient nettement les résultats obtenus.
L'alkylation directe en milieu basique est très peu efficace et réservée aux halogénures d'acyle ou d'alkyle non encombrés.

L'alkylation via les azalactones marche bien mais, elle échoue dans tous les cas où l'amine est ramifiée. Ces constatations laissent supposer que d'autres paramètres influencent la cyclisation en imidazolinone-5 dans cette dernière méthode.

L'obtention directe des imidazolinones-5 N-substituées par la réaction de Devasia fournit effectivement les cycles attendus; cependant les rendements sont très faibles.

Nos travaux futurs seront axès dès lors sur la réactivité de la double liaison exocyclique qui par comparaison avec les azalactones semble plus propice à réagir chimiquement.

1.6 PARTIE EXPERIMENTALE

1.6.1 Modes opératoires

1.6.2 Constantes physicochimiques

1.6.2.1 Données spectroscopiques et analyses des imidazolinones-5

1.6.2.2 Données spectroscopiques des iminoéthers et amidines

1.6.2.3 Données spectroscopiques des esters glycidiques

1.6.2.4 Données expérimentales des oxazolones-5 et acrylamides

1.6.1 Modes opératoires

Méthode générale de synthèse des imidazolinones-5 :

O.O116 mole de chlorhydrate d'amidine, O.O116 mole de bromoacétate d'éthyle; O.O1 mole de composé carbonylé et 3.80 g de bicarbonate de sodium anhydre sont mis en suspension dans 30 cm^3 de n propanol. Le mélange est porté doucement à température d'ébullition et y est maintenu, selon les cas, entre une heure et trois heures. (La réaction est suivie par C.C.M.) Lorsque celle-ci n'évolue plus on refroidit le mélange et on laisse une nuit au repos à 4°C.Si le produit cristallise dans le solvant de réaction celui-ci est alors simplement filtré, lavé plusieurs fois à l'eau distillée puis avec un peu d'éthanol froid sur le filtre. Le produit brut obtenu est recristallisé dans le solvant approprié. Si le produit ne cristallise pas on évapore alors le solvant sous vide et on reprend le résidu par le solvant de recristallisation approprié.

Méthode de N-alkylation directe des imidazolinones-5 (62)

Un mélange de O.O1 mole de l'imidazolinone-5, 2 cm^3 d'iodure de méthyle et 1.3 g d'hydroxyde de potassium est porté au reflux dans 4O cm^3 de méthanol pendant deux heures. La solution refroidie est acidifiée par l'acide acétique dilué à 1O%,le produit précipite. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol à 95%.

Méthode générale de synthèse des imino-éthers (63), (64).

On fait passer un courant d'acide chlorhydrique sec pendant quatre heures, à travers une solution refroidie à 0°C, de 0,07 mole du nitrile approprié, dans 10 cm^3 d'éthanol anhydre (distillé sur magnésium).
Après saturation la solution est conservée pendant une nuit au repos à 4°C. On évapore alors l'alcool sous vide et le résidu est repris par 2O cm^3 d'éther. Le chlorhydrate d'imino éther ainsi obtenu est suffisamment pur pour sa transformation en amidine.

Méthode générale de synthèse des amidines non substituées

L'imino éther brut obtenu est dissous dans 5O cm^3 d'éthanol anhydre. On fait passer dans la solution un courant d'ammoniac sec à la température du laboratoire pendant trois heures. Au bout de ce temps l'alcool est évaporé sous vide et le résidu est lavé sur un filtre par quelques cm^3 de pentane. L'amidine obtenue est pratiquement pure et utilisée la plupart du temps directement pour les hétérocyclisations en imidazolinones.

Méthode générale de synthèse des amidines mono substituées.

A O.1 mole de nitrile et O.1 mole de l'amine primaire, on ajoute O.1 mole (13,4g) de chlorure d'aluminium par petites portions (réaction exothermique). Au refroidissement le mélange se prend en masse très dure, on hydrolyse alors le complexe par 3OO cm^3 d'eau distillée (ou plus si nécessaire).

La phase aqueuse acide est lavée à l'éther une fois pour enlever le nitrile non réagi. La phase aqueuse est alors alcalinisée à pH 11-12 par de la soude concentrée à (50%) et extraite trois fois à l'éther. Les phases éthérées sont séchés sur sulfate de sodium anhydre.
L'amidine est alors purifiée par précipitation de son chlorhydrate par passage d'un courant d'acide chlorhydrique sec. Le chlorhydrate obtenu est filtré, lavé à l'éther ou à l'hexane. Le produit ainsi préparé est suffisamment pur pour les manipulations ultérieures.

Méthode de synthèse du β,β pentaméthylène glycidate d'éthyle (65)

La réaction est conduite dans un tricol de 500 cm^3 équipé d'une agitation magnétique, d'un thermomètre et d'une ampoule à brome à compensation de pressions. L'ampoule à brome est bouchée avec un bouchon à jupe et relié à un courant d'azote sec. L'appareillage est séché à la flamme avant manipulation.
Le ballon est alimenté avec 0,148 mole (14,50g) de cyclohexanone fraîchement distillée et 0,148 mole (18,15g) de chloroacétate d'éthyle. Une solution de 0,153 atome gramme (6.0g)de potassium dissous dans 125 cm^3 de tertiobutanol est introduite dans l'ampoule à brome et l'appareillage purgé à l'azote. Le ballon est refroidi au bain de glace, sous agitation la solution de tertiobutanolate de potassium est ajoutée goutte à goutte sur une période d'environ 1h30 mn, la température du mélange réactionnel doit être maintenue entre 10 et 15°C. Après addition complète, le mélange est encore agité pendant 1h30 à 10°C.
L'alcool tertiobutylique est alors évaporé sous vide presque en totalité à 100°C. Le résidu est repris par l'éther, les phases éthérées lavées à l'eau saturée par du chlorure de sodium, et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Le résidu obtenu après évaporation de l'éther est distillé sous vide (trompe à eau) avec une colonne de Vigreux. L'ester glycidique obtenu est un liquide incolore; Eb°C 134-137/21 mmHg; rdt% : 83-95.

Synthèse du phényl, méthyl glycidate d'éthyle (24)

Au mélange de 0,058 mole (7.02 g) d'acétophénone, 0,058 mole (7.2 g) de chloroacétate d'éthyle et 100 cm^3 de benzène anhydre dans un ballon tricol équipé d'un thermomètre et d'une agitation magnétique on ajoute sur une période d'une heure 0,006 mole (2.34 g) d'amidure de sodium finement pulvérisé. La température est maintenue entre 15 et 20°C . Après complète addition le mélange est agité pendant deux heures à température ambiante. Le mélange est alors versé sur 300 g de glace . La phase organique est séparée et la phase aqueuse extraite une fois par 100 cm^3 de benzène. Les phases organiques sont réunies et séchées sur 25 g de sulfate de sodium anhydre, filtrées, l'agent déshydratant est lavé par un peu de benzène. Le solvant est évaporé et le résidu distillé sous vide dans un Claisen. La fraction de point d'ébullition 107-113°C/3 mmHg est collectée séparément ; rdt % 62-64.

Méthode générale de synthèse des monoaryl et monoalkyl glycidates d'éthyle

A un mélange de 0,15 mole de cétone et de 0,15 mole de bromo. -étate d'éthyle on ajoute goutte à goutte une solution d'éthanolate de sodium (3,68 g de sodium dans 100 cm^3 d'éthanol anhydre distillé sur magnésium) pendant une heure et trente minutes, à la température de 0 à 10°C sous azote.
Après complète addition on évapore l'alcool sous vide et le résidu est repris par l'éther. Les phases éthérées sont lavées par l'eau distillée et séchées sur sulfate de sodium anhydre, le solvant est évaporé sous vide. Le résidu est distillé sous pression réduite dans un Claisen.

Méthode générale d'ouverture des esters glycidiques par la benzamidine

Au mélange de 0,025 mole de l'ester glycidique et 0,025 mole de benzamidine, dans 20 cm^3 de n propanol on ajoute 1 goutte d'hydroxyde de potassium saturée ou 12 g de $NaHCO_3$, on porte à reflux jusqu'à 10 heures (la réaction est suivie par C.C.M.).
Si un précipité jaune se forme au bout d'une heure de reflux, on refroidit, on filtre et on lave le précipité à l'eau distillée puis à l'éther froid. Le produit est recristallisé comme les imidazolinones-5.

Méthode de synthèse des azalactones (58)

0,1 mole d'aldéhyde, 0,1 mole (17,91g) d'acide hippurique, 2g d'acétate de sodium (séché à l'étuve 48 heures à 150 °C) et 100 cm^3 d'anhydride acétique sont chauffés au bain marie bouillant pendant 3 heures. Après refroidissement le produit cristallise dans le milieu. On filtre et on recristallise dans le solvant approprié.

Action des amines primaires aliphatiques sur les oxazolones-5

0,032 mole d'azalactone , 0,096 moles d'amine primaire, 0,5 g d'acétate de sodium(48 h à l'étuve à 150 °C) et 40 cm^3 d'acide acétique sont portés au reflux pendant 3 heures. Après repos une nuit au réfrigérateur, le produit de départ non réagi cristallise dans le milieu. Le filtrat est repris par 200 cm^3 d'eau distillée et extrait au chlorure de méthylène (3 x 200 cm^3). On sèche sur sulfate de sodium anhydre les phases chlorométhylèniques, et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu cristallise dans le ballon d'évaporation ; on reprend par l'éther et on filtre. Le produit brut est lavé plusieurs fois à l'eau distillée pour enlever les traces d'acide acétique, puis séché à l'éther sur le filtre. On recristallise dans le benzène.

Méthode d'ouverture des azalactones par les amines primaires.

Le mélange de 0,032 mole de lactone, 0,096 mole d'amine primaire et de 0,5 g d'acétate de sodium (séché 48h à l'étuve à 150°C) et de 40 cm^3 d'acide acétique est porté à reflux pendant 3 heures. Le mélange est laissé une nuit au repos à 4°C; l'azalactone qui n'a pas réagie cristallise, on sépare par filtration ; le filtrat est repris par 200 cm^3 d'eau distillée et extrait au chlorure de méthylène (3 x 200 cm^3).
On sèche les phases chlorométhyléniques sur sulfate de sodium anhydre et on évapore sous vide le solvant. Le résidu cristallise dans le ballon d'évaporation. On reprend par un peu d'éther et on filtre . Le produit est lavé plusieurs fois à l'eau distillée pour enlever les traces d'acide acétique, on sèche le produit à l'éther sur un filtre. Le produit brut est recristallisé dans le benzène. (Nous avons obtenu dans ce cas les diamides d'ouverture de l'azalactone).

Méthode de deutériation sélective de (l'éthyl-3 pentylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5

4.10^{-4} mole (100 mg) d'imidazolinone sont dissous dans le méthanol tétradeutérié (99.9 %) (2 cm^3), on ajoute goutte à goutte jusqu'à reprécipitation du produit D_2O (99,9%), le tube est fermé hermétiquement et dégazé sous azote. On chauffe le mélange pendant 5 heures à la température de 70 °C. On laisse alors refroidir lentement à la température de 25°C. Le produit N-deutérié cristallise au repos après une nuit en longues aiguilles roses.

1.6.2. Constantes physicochimiques

1.6.2.1 Données spectroscopiques et analyses centésimales des imidazolinones-5

*phényléthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 1 ($C_{16}H_{12}N_2O$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1710 ; ν C = N 1660 ; νNH 3200 ;
R.M.N. ^{1}H (δppm, DMSO D_6) 7.15 (1 H,s), 7.5 (6H, m) et 8.3 (4H,m) aromatiques ;
Masse (I.C. (NH_3 + isobutane) ; m/z (A%)) ; (150°C) : ($M^{+\cdot}$) 249 (100) ; 248 (11,4) ; 161 (4,4) ; 117 (2) ; 104 (1.7) ; 80 (7.4) ; 77 (2).
U.V. (EtOH ; λ_{max}, nm.) : 377 ; 277 ; 250.
U.V. (EtOH + KOH) : 397 ; 380 ; 310 ; 252.
Masse (I.E. m/z (A%)), (250°C) : 248 (59) ; 247 (14) ; 117 (100) ; 116 (9) ; 104 (44) ; 103 (4) ; 90 (14) ; 89 (12) ; 77 (47).
F°C : 283-284 ; rdt% : 70.

*(Méthoxy-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 2 ($C_{17}H_{14}N_2O_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = 0 1705 ; ν C = N 1650 ; νNH 3160 ; νCH_3 2990-2840.
R.M.N. ^{1}H (δppm ; DMSO D_6) : 3.9 (3H,s) ; 7.5 (1H,s) ; 7.1 (2H,d) aromatiques ; 7.65 (3H,m) ;8.2 (2H, m) 8.35 (2H, d).
Masse (I.C. (NH_3 + isobutane) ; m/z (A%)) (150°) ; ($M^{+\cdot}$) 279 (100) ; 278 (22.4);249 (4) ; 161 (11) ; 147 (6.3) ; 104 (6.6) ; 103 (3.6) ; 91 (15) ; 81 (23) ; 80 (21) ; 77.1 (10).
Masse (I.E. m/z (A%)) ;(250°C) ; 278 (90) ; 277 (5) ; 147 (100) ; 132 (62) ; 105 (10) ; 104 (97) ; 103 (24) ; 77 (70).
U.V. (éthanol ; λmax , nm.) ; 392.4 ; 255.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau, temps de réaction : 1 heure.
F°C : 301 ; rdt% : 93.5.
Analyse calc.: C% 73.37 ; H% 5.07 ; N% 10.06 ; trouv.: C% 58.29 , H% 4.05 ; N% 7.03.

*(Chloro-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 3 ($C_{16}H_{11}N_2OCl$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) ; ν C = O 1700 ; νC = N 1640 ; νNH 3160 ;
R.M.N. ^{1}H (δppm ;DMSO D_6) :3.7 (1H,s, NH) ; 7.1 (1H,s) ; 7.6 (2H,d) ; 7.75 (3H, m) 8.25 (2H,m) ; 8.45 (2H,d).
Masse (I.C. NH_3 + isobutane) ; m/z (A%) ; (150°C) : ($M^{+\cdot}$) 283 (100) ; 282 (13) ; 249 (2.2) ; 161 (8.8) ; 125 (3.5) ; 91 (2.5) ; 81 (4) ; 72 (7) ; 77 (2.6).
U.V. (Ethanol : λmax,nm.) : 385 ; 280 ; 255.
Masse (I.E m/z (A%)) ; (250°C) : 282 (22) ; 151 (40) ; 153 (14) ; 104 (100) ; 103 (4) ; 89 (11) ; 77 (37).
F°C : 269 ; rdt% : 75.
Analyse calc.: C% 67.97 ; H% 3.92 ; N% 9.91 ; Cl% 12.54 ; trouv.: C% 68.17 ; H% 3.78 ; N% 9.87 ; Cl% 12.55.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 1 heure.

*(Méthyl-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 4 ($C_{17}H_{14}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1705 ; ν C = N 1650 ; νCH_3 2995 ; νNH 3150.
Masse (I.E ; 70 ev, m/z (A%)), (150°C) : 262 (100) ; ($M^{+\cdot}$) , 131 (100) ; 130 (12) ; 104 (65) 103 (10) ; 77 (32.5).
UV (Ethanol ; λmax,nm.) ; 382.4 ; 280 ; 252.

F°C :312
rdt% 81
Analyse calc.: C% 77.84 ; H% 5.38 ; N% 10.68; trouv.: C% 77.82 ; H% 5.29 ; N% 10.70.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau, temps de réaction : 1 heure.

*(Nitro-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 5 ($C_{16}H_{11}N_2O_3$)

I.R. (νcm^{-1}, KBr 1%) : ν C = O 1715; ν C = N 1650 ; ν N-O 1350 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (dérivé trop peu soluble pour être enregistré à 60 MHz en onde continue).
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)); (150°C) : 293 (64) ($M^{+\cdot}$), 263 (10.5) ; 162 (6) ; 132 (12) ; 116 (3.3) ; 104 (100) ; 103 (19.6) ; 77 (20.5).
U.V. (Ethanol ; λmax, nm) : 395 ; 285 ; 265.
U.V. (Ethanol + KOH ; λmax, nm) : 450 ; 325 ; 252.
F°C : 260 ; rdt%: 71
Analyse calc.: C% 65.52 ; H% 3.78 ; N% 14.33; trouv.: C% 65.54 ; H% 3.70 ; N% 14.27.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 1 heure.

*(N-diméthylamino-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone5 6 ($C_{18}H_{19}N_3O$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1705 ; ν C = N 1645 ; νNH 3160 ; νCH_3 2990-2840 (faible intensité)
R.M.N. ^1H (δ ppm ; DMSO D_6) : 3.05 (6H,s) : 4.6 (1H,s large NH) ; 6.8 (2H, d) ; 6.95 (1H,s) ; 7.6 (3H, nm) ; 8.2 (4H, m).
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) ; (150°C) : 291 (100) ($M^{+\cdot}$) ; 160 (47) ; 159 (24) ; 132 (4) ; 104 (8) ; 77 (3.6).
U.V. (Ethanol ; λmax, nm) : 461 ; 310 ; 260 ; 267.
F°C : 258-59 ; rdt% : 61.4
Analyse calc.: C% 74.20 ; H% 5.88 ; N% 14.42 ; trouv.: C% 74.18 ; H% 5.86 ; N% 14.22.
Solvant de recristallisation : Ethanol ; temps de réaction : 1 heure.

*(Chloro-2'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 7 ($C_{16}H_{11}N_2OCl$) :

I.R. νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1720; ν C = N 1650 ; νNH 3150.
R.M.N. ^1H (δ ppm, DMSO D_6) : 7.3 (1H,s) ; 7.5 (5H,m) ; 8.2 (2H, m) ; 8.8 (1H,s large NH) ; 90 (2H, m) . (le signal NH est déplace à 14.9 ppm avec ε CF_3COOD).
Masse (I.E.; 70 ev ; m/z ; (A%)) ; (150°C) : 282 (9) ($M^{+\cdot}$) ; 247 (100) ; 151 (9.6) ; 144(9.3) ; 104 (39) ; 77 (24).
F°C : 268-69 ; rdt % : 54.4.
Analyse calc.: C% 67.97 ; H% 3.92 ; N% 9.03 ; Cl% 12.54 ; trouv.: C% 64.66 ; H% 3.82 ; N% 8.99 ; Cl% 12.58.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau; temps de réaction : 1 heure.

*(Hydroxy-3'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 8 ($C_{16}H_{12}N_2O_2$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νC=O 1770 , 1715 ; ν C = N 1660 ; νNH 3170.
R.M.N. ^1H (δ ppm ; DMSO D_6) : 4.25 (1H,s, OH) ; 6.95 (1H,s) ; 7.6 à 8.3 (9H,m)aromatique
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) ; (150°C) : 264 (49) ($M^{+\cdot}$) ; 263 (13) ; 160 (14); 145 (22) ; 133 (40) ; 117 (12) ; 116 (11) ; 105 (15) ; 104 (100) ; 103 (21) ; 77 (57).
U.V. (Ethanol ; λ max, nm) : 382.4 ; 280 ; 252.
F°C : 192 ; rdt % : 35.

Analyse calc. : C% 72.71 ; H% 4.58 ; N% 10.60; trouv.: 68.64 ; H% 5.31 ; N% 8.33.
Solvant de recristallisation : chloroforme, temps de réaction : 1 heure.

*(Méthoxy-3' phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 9 ($C_{17}H_{14}N_2O_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1705 ; ν C=N 1645 ; νCH_3 2990 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (δ ppm ; DMSO D_6) : 3.8 (3H,s) ; 7.0 (1H,s) ; 7.2 à 8.3 (9H,m, aromatiques).
Masse (I.E. m/z (A%)) (250°C) : 278 (71) , ($M^{+\cdot}$) ; 277 (18) ; 263 (2.5) ; 147 (100) ; 132 (19.5) ; 105 (19) ; 104 (96) ; 103 (18) ; 89 (16) ; 77 (85).
U.V. (Ethanol ; λmax nm) : 405 ; 382 ; 285 ; 257.
U.V. (Ethanol + KOH) : 410 ; 310 ; 255.
F°C : 226 ; rdt% : 92.
Analyse calc.: C% 73.37 ; H% 5.07 : N% 10.66; trouv.: C% 73.25 : H% 4.88 ; N% 9.95.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau : temps de réaction : 1 heure.

*Isopropyl éthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 10 ($C_{13}H_{14}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1720 : ν C = N 1680 ; νCH_2, CH_3 2980 et 2880 ; νNH 3170.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm, $CDCl_3$, TMS) 1.2 (6H,d) 3.35 (1H,sept) ; 6.5 (1H,d, J^3 = 9Hz) ; 7.5 (3H,m) ; 8.05 (2H,m).
U.V. (Ethanol ; λmax, nm) : 317,245.
U.V. (Ethanol + KOH) : 330 ; 272.
F°C : 186-87 ; rdt% 56.
Analyse calc.: C% 72.87 ; H%6.59 ; N% 13.07; trouv.: C% 73.06 ; H% 6.60 ; N% 13.12.
Solvant de recristallisation : Acétone/eau ; temps de réaction : 1 heure.

*n pentyl éthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 11 ($C_{15}H_{18}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1720 ; ν C = N 1685 ;νCH_2,$CH_3$2980 à 2940 ; νNH 3170.
R.M.N. ^1H (CD_3COCD_3 + εDMSO D_6, δ ppm, TMS) : 0.95 (3H,t) ; 1.5 à 2.9 (8H,m) ; 6.50 (1H,t, J = 8Hz) ; 7.6 (3H,m) aromatiques : 8.2 (2H,m) aromatiques : 3.15 (1H,s, NH).
F°C : 144 ; rdt% 41.3.
Analyse calc. : C% 74.35 ; H% 7.49 ; N% 11.56; trouv.: C% 73.12 ; H% 7.33 ; N% 11.25.
Solvant de recristallisation : Acétone/eau ; temps de réaction : 1 heure.

*(Méthyl-2 phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 12 ($C_{17}H_{14}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νC = O 1695 ; ν C = N 1630 ; νCH_3 2990-2860 ; νNH 3150.
R.M.N. ^1H (δ ppm : $CDCl_3$ + DMSO D_6 ; TMS) : 2.75 (3H,s) ; 3.2 (1H,s, NH) ; 7.4 (6H,m) aromatiques ; 7.9 (4H,m) aromatiques.
F°C : 213-14 ; rdt% : 23.
Analyse calc. : C% 77.84 ; H% 5.38 ; N% 10.68; trouv.: C% 77.67 ; H% 5.36 ; N% 10.56.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction :1 heure.

*Cyclohexylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 13 ($C_{15}H_{16}N_2O$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1650 ; νCH_2 2920, 2860 ; νNH 3150.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; TMS ; δ ppm) ; 1.7 (6H,s) ; 2.9 (2H,m) ; 3.15 (2H,m) ;
7.4 (3H,m) aromatiques ; 8.0 (2H,m) aromatiques.
Solvant de recristallisation : Ethanol, temps de réaction : 4 heures.
F°C : 208-209 ; rdt% 50.
Analyse calc.: C% 74.97 ; H% 6.71 ; N% 11.66; trouv. : C% 74.48 ; H% 6.74 ; N% 11.62.

*(fluoro-4'phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 14 ($C_{16}H_{11}N_2OF$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1705 ; ν C=N 1645 ; ν NH 3150.
R.M.N. ^1H (60MHz ; δ ppm, DMSO D_6) : 7.1 (1H,s) ; 7.3 (2H,d) aromatiques ; 7.6 (3H,m) aromatiques ; 8.2 (2H,m) aromatiques ; 8.4 (2H,d) aromatiques.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction 1 heure
F°C : > 260 ; rdt% 90.

*(Méthyl-2 cyclohexylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 15 ($C_{16}H_{18}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) ; ν C = O 1700 ; ν C = N 1650 ; ν CH_2, CH_3 2940,2860 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (δ ppm, DMSO D_6, $CDCl_3$, TMS) : 1.15 (6H, d) ; 1.7 (6H,s) ; 4.0 (1H,d) ;
3.5 (2H,d) ; 7.5 (3H,m) aromatiques ; 8.0 (2H,m) aromatiques.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 2 heures.
F°C : 213-14 ; rdt% 11.
Analyse calc.: C% 75.56 ; H% 7.13 ; N% 11.02; trouv. : C% 75.64 ; H% 6.93 ; N% 10.98.

*(Méthyl-2 propylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 16 ($C_{12}H_{12}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1650 ; νCH_3 2995-2900 ; ν NH 3150.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$, TMS) : 2.45 (6H, d), 7.45 (3H, m) aromatiques ;
8.0 (2H,m) aromatiques ; 11.7 (1H,s, NH).
Solvant de recristallisation : Acétone ; temps de réaction : 3 heures.
F°C : 199-200 ; rdt% 20.
Analyse calc.: 71.98 ; H% 6.04 ; N% 13.99; trouv. : C% 71.53 ; H% 6.19 ; N% 13.84.

*(Méthyl-2 pentylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 17 ($C_{14}H_{16}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1655 ; ν CH_2,$CH_3$2970-2880 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (60MHz ; CD_3OD, δ ppm) : 0.95 (3H,t) ; 1.6 (2H,m) ; 2.4 (3H,d) ; 2.8 (2H, m) ;
4.8 (1H,s)NH ; 7.45 (3H,m) aromatiques ; 7.85 (3H,m) aromatiques.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; DMSO D_6, δ ppm ; TMS) : (mélange d'isomères cis et trans)
0.96(3H,t) ; 1.5 (2H,m) ; 2.25 (3H,s) + 2.32 (3H,s) cis + trans (46%/54%);
7.45(3H,m)aromatiques; 8.04 (2H,m) aromatiques.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 2 heures.
F°C : 120 ; rdt% 10.
Analyse calc.: C% 73.66 ; H% 7.06 ; N% 12.27; trouv. : C% 73.81 ; H% 7.19 ; N% 12.25.

*(Méthyl-4 cyclohexylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 18 ($C_{16}H_{18}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1655 ; ν CH_2,CH_3 2970-2880 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (60MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.0 (3H,d) ; 1.1 à 2.5 (6H, m) ; 3.55 (2H,d) ; 4.2 (2H,d) ; 7.45 (3H,m) aromatiques ; 8.0 (2H,m) aromatiques.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 3 heures.
F°C : 203-204 ; rdt% 30. Analyse calc.: C% 75.56 ; H% 7.13 ; N% 11.02; trouv . : C% 75.18 ; H% 7.15 ; N% 10.74.

*(Méthyl-2 Butylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 19($C_{13}H_{11}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1655 ; νCH_2,CH_3 2990, 2920, 2860, νNH 3160.
R.M.N. ^1H (60 MHz, ($CDCl_3$ + DMSO D_6) ; δ ppm) : 1.15 (3H,t) ; 2.4 (3H,s) ; 2.75 (2H,q) ; 3.10 (1H,s)NH ; 7.5 (3H,m) aromatiques ; 8.05 (2H,m) aromatiques.
R.M.N. ^1H (100MHz ; $CDCl_3$ + DMSO D_6 ; TMS ; δ ppm) : 1.21 (3H,t) ; 1.24 (3H,t) ; 2.28(3H,s) ; 2.37 (3H,s) mélange d'isomères cis + trans(50%/50%); 7.31(3H,m)aromatiques; 8.0 (2H,m) aromatiques.
U.V. (Ethanol, λmax nm) : 330 ; 250. **U.V.** (Ethanol + KOH ; λmax nm) : 332 ; 275.
Solvant de recristallisation : Ethanol ; temps de réaction 4 heures.
F°C : 290 ; rdt% 25 . Analyse calc.: C% 72.87 ; H% 6.59 ; N% 13.07; trouv. : C% 73.04 H% 6.96 ; N% 13.06.

*(Nitro-4' phényléthylidène)-4 (Nitro-3' phényl)-2 imidazolinone-5

20($C_{16}H_{16}N_4O_5$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1725 ; ν C = N 1645 ; νN-O 1350.
R.M.N. ^1H (100MHz ; DMSO D_6 ; T° 333°K; δ ppm :4.54 (1H,s) ; 5.3à6.3(8H,m)aromatiques.
Masse (I.E. 70 ev ; m/z (A%)) :(180°C) : 338 (14.4) ($M^{+\cdot}$) ; 162 (28) ; 149 (34) ; 132 (22) ; 119(7) ; 116 (11) ; 104 (11) ; 103 (76) ; 89 (24) ; 78 (46) ; 63 (100).
F°C : 278-80 ; rdt% 91.
Analyse calc.: C% 56.81 ; H% 2.98 ; N% 16.56; trouv. : C% 51.58 ; H% 3.65 ; N% 13.87.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction 15 minutes.

*(Nitro-4' phényléthylidène)-4 (trifluorométhyl-4'phényl)-2 imidazolinone-5

21($C_{17}H_{10}N_3O_2F_3$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1720 ; ν C = N 1660 ; ν N-O 1350 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; DMSO D_6 ; δ ppm) : 7.17 (1H,s) , 7.97 (2H,d) aromatiques, 8.04 (2H,d) aromatiques ;8.30 (2H,d) aromatiques ; 8.54 (3H,d) aromatiques + NH.
Masse (I.E., 70 ev , m/z (A%)) ; (200°C) : 361 (63), ($M^{+\cdot}$) ; 331 (5) ; 172 (100) ; 162 (30) ; 145 (22) ; 132 (11) ;102 (19) ; 89 (10).
U.V. (Ethanol+KOH; λmax; nm): 250 ; 285 ; 370 ; 450.
F°C : se décompose au dessus de 260°C ; rdt% 46.
Analyse calc.: C% 56.52 ; H% 2.79 ; N% 11.63; trouv. : C% 56.86 ; H% 3.64 ; N% 9.42.
Solvant de recristallisation : méthanol/eau; temps de réaction 1 heure.

*(Adamantyl-1)-2 (fluoro-4' phényléthylidène)-4 imidazolinone-5 22 ($C_{20}H_{21}N_2OF$) :

I.R. (νcm^{-1}, KBr 1%) : ν C = O 1715 ; ν C = N 1655 ; $\nu CH_2,CH_3$ 2920,2860 ; νNH 3150.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; DMSO D_6 ; δ ppm) 1.74 (6H,s) ; 1.97 (6H,s) ; 2.08 (3H,s) adamantane ; 7.05 (1H,s) ; 7.20 (2H,q) ; 8.25 (2H,q) aromatiques ; 10.08 (1H,s) NH.
Masse (I.E. ; 70 eV ; m/z (A%)) ; (200°C) : 325 (22) ; (M+.) ; 324 (100) ; 323 (8) ; 267(14); 204 (6) ; 135 (58) ; 109 (12) ; 93 (16) ; 79 (25.5) ; 67 (12.6) ; 55 (11.6).
F°C : 270 ; rdt% 78.2. Analyse calc. : C% 73.82 ; H% 6.81 ; N% 8.61; trouv. : C% 73.65 ; H% 6.54 ; N% 8.75.
Solvant de recristallisation : Ethanol ; temps de réaction : 18 heures.

*(Adamantyl-1)-2 (Nitro-4' phényléthylidène)-4 imidazolinone-5 23 ($C_{20}H_{21}N_3O_3$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%): ν C=O 1715 ; ν C=N 1650 ; ν CH_2 , CH_3 2900,2860 ; ν NH 3150.
R.M.N. ^1H (100MHz ; DMSO D_6 ; δ ppm ; T°K 299) : 1.74 (6H,s) ; 1.97 (6H,s) ; 2.08 (3H,s) 3.2 (1H,s) NH ; 6.95 (1H,s) ; 8.24 (2H,d) ; 8.45 (2H,d).
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) (200°C) : 351 (100) ; (M+.) ; 350 (13.5) ; 335(10.6) ; 294 (26) 273 (5) ; 231(11.7) ; 161 (2.2) ; 135 (42) ; 116 (8.5) ; 93 (20.4) ; 79 (21) ; 77(11).
F°C : se décompose au dessus de 260 ; rdt% 80,6. Analyse calc. : C% 68.36 ; H% 6.02 ; N% 10.29; trouv. : C% 68.40 ; H% 6.00 ; N% 12.04.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 1 heure.

*(Adamantyl-1)-2 (isopropyl éthylidène)-4 imidazolinone-5 24 ($C_{17}H_{24}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%): ν C=O 1710 ; ν C=N 1670 ; ν CH_2,CH 2910,2850 ; ν NH 3160.
R.M.N. ^1H (250 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm ; TMS) : 1.12 (6H,d) ; 1.8 (6H,s) ; 1.97 (6H,s) 2.09 (3H,s) ; 2.28 (1H,m) ; 6.34 (1H,d ; J^3=7.5Hz) ; 9.8 (1H,s) NH.
Masse (I.E. ;70 ev ; m/z (A%)) (150°C) : 272 (100) ; (M+.) ; 257 (19) ; 232 (13.4) ; 231 (66) 215 (5) ; 167 (3) ; 161 (3.5) ; 135 (66) ; 107 (16) ; 93 (27) ; 91 (21) ; 83 (12) ; 81 (22.4); 79 (30) ; 77 (12.5).
F°C : 215 ; rdt% : 86.4. Analyse calc. : C% 74.96 ; H% 8.88 ; N% 10.29; trouv. : C% 74.70 H% 8.83 ; N% 10.20.
Solvant de recristallisation : Acétone/eau ; temps de réaction : 3 heures.

*(Adamantyl-1)-2 (méthyl-4 cyclohexylidène)-4 imidazolinone-5 25 ($C_{20}H_{28}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%): ν C=O 1710 ; ν C=N 1660 ; ν CH, CH_2, CH_3 2920 à 2860 ; ν NH 3160.
R.M.N. ^1H (60MHz , $CDCl_3$, δ ppm , TMS) : 0.95 (3H,t) ; 1.75 (6H,s) ; 1.95 (6H,s) 2.08 (3H,s) ; 4.15 (2H,m) ; 3.3 (2H,m) ; 3.5 (2H,m) ; 3.9 (2H,m) ; 10 (1H,s) NH.
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) (150°C) : 312 (20.6) ; (M+.) ; 297 (5.8) ; 271 (2.4) ; 270 (5) 244 (5) ; 161 (24) ; 146 (16) ; 135 (24) ; 134 (45) ; 132 (6) ; 119 (8) ; 118 (7.5) ; 117 (5) 106 (12) ; 105 (19) ; 104 (16) ; 95 (24) ; 94 (25) ; 93 (62) ; 92 (12) ; 91 (37) ; 79 (56) ; 77 (39).
F°C : 146 ; rdt% : 82.6. Analyse calc. : C% 75.51 ; H% 8.98 ; N% 8.81; trouv. : C% 75.81 H% 8.90 ; N% 8.83.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction : 2 heures.

*(Adamantyl-1)-2 (pentyl-2 éthylidène)-4 imidazolinone-5 26 ($C_{19}H_{28}N_2O$) :

Isomère cis : **I.R.** (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C=O 1720 ; ν C=N 1675 ; ν CH_2,CH 2920 , 2860 ν NH 3160.
R.M.N.^{1}H (100 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm ; TMS) : 0.9 (3H,t) ; 1.3 (6H,m) ; 1.75 (6H,s) 1.95 (6H,s) ; 2.08 (3H,s) ; 2.6 (2H,m) ; 6.5 (1H,t ; J^3=7.5 Hz) ; 8.6 (1H,s) NH.
R.M.N.^{13}C (25.18 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm ; TMS) : 13.8 (méthyle chaine pentyle) ; 22.6 (méthylène chaine pentyle) ; 27.8 (méthylènes adamantane) ; 31.6 (C,q adamantane) ; 36.2(méthylène chaine pentyle) ; 39.7 (méthyne adamantane) ; 135.2 (CH,éthylénique) ; 142 (C,q éthylénique) ; 169 (C=N) ; 172.2 (C=O).
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) (150°C) : 300 (18) ($M^{+\cdot}$) ; 271 (12.5) ; 257 (31) ; 244 (100) 232 (11) ; 231 (34) ; 230 (11) ; 218 (18) ; 135 (59) ; 93 (24) ; 91 (10) ; 81 (11.5) ; 79 (38) 77 (14) ; 68 (43).
F°C : 150 ; rdt% (cis+trans) : 27 ; rdt (% rel. cis) : 82. Analyse calc. : C% 75.96 ; H% 9.39 N% 9.32; trouv. : C% 75.74 ; H% 9.50 ; N% 9.50.
Solvant de recristallisation : Acétone ou éthanol/eau ; temps de réaction : 2 heures.

Isomère trans : **I.R.** (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C=O 1720 ; ν C=N 1675 ; ν CH_2, CH 2920,2860 ; ν NH 3160.
R.M.N.^{1}H (100 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm ; TMS) : 0.9 (3H,t) ; 1.3 (6H,m) ; 1.75 (6H,s) ; 1.95 (6H,s) ; 2.08 (3H,s) ; 2.7 (2H,m) ; 6.63 (1H,t ; J^3= 7.8 Hz) ; 8.5 (1H,s) NH.
F°C : 138 ; rdt (% rel. trans) : 18.

Les isomères ont été séparés par recristallisation dans l'acétone. Le filtrat acétonique après séparation de l'isomère cis est conservé. L'isomère cis est lavé à l'hexane sur le filtre. L'hexane et le filtrat sont réunis, évaporés, un résidu beige solide est récupéré il représente l'isomère trans.

*Méthyl-1 (N-diméthylamino-4' phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 27 ($C_9H_{19}N_3O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1705 ; ν C = N 1640 ; ν CH_3 2420, 2820.
R.M.N.^{1}H (100 MHz, $CDCl_3$; δ ppm) : 3.0 (6H,s) ; 3.4 (3H,s) ; 6.7 (2H,d) aromatiques ; 7.24 (1H, s) ; 7.54 (3H, m) aromatiques ; 7.84 (2H, m) aromatiques ; 8.1 (2H,d)aromatiques.
R.M.N.^{13}C (25.32 MHz ; Cr $(AcAc)_3$ + $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 28.7 (CH_3) ; 39.6 ($2CH_3$) ; 111.3 ; 121.9 ; 128.35 ; 129.10 ; 129.8 ; 130.6 . 134.4 ; 134.8 (CH aromatiques) ; 120 (CH éthylénique) ; 159 (C = N) ; 171 (C = O).
F°C : 180 ; rdt% 90.
Analyse calc.: C% : 74.73 ; H% 6.27 ; N% 13.76; trouv. : C% 74.60 ;H% 6.07 ; N% 13.74.
Solvant de recristallisation : Ethanol ; temps de réaction : 2 heures.

*Ethyl-1 (fluoro-4' phényléthylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 28 ($C_{17}H_{15}N_2OF$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1730 ; ν C = N 1665 ; νCH_2 ; CH_3 2940 et 2880.
R.M.N. : (60 MHz ; $CDCl_3$ + DMSO D_6; δ ppm ; TMS) : 1.2 (3H, t) ; 3.75 (2H, q) ; 6.7 à 8.4 (9H, m) aromatiques.
F°C : 126 ; rdt% : 51. Analyse calc.: C% 73.45 ; H% 5.24 ; N% 9.51 ; F% 6.45; trouv.: C% 73.22 ; H% 5.01 ; N% 9.52 ; F% 6.49.
Solvant de recristallisation : Ethanol 95°; temps de réaction : 8 heures.

*Isopropyl-1 phényléthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 29 ($C_{18}H_{18}N_2O$) :

Le produit brut est obtenu par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck (60g) ; Eluant : $CHCl_3$/ACOEt. Le produit est élué avec le chloroforme pur.
I.R. (νcm^{-1} ; KBr 2%) : ν C = O 1710 ; ν C = N 1645 ; νCH_3 ; CH 2990, 2930 et 2860.
R.M.N. ^1H (100 MHz, δ ppm, $CDCl_3$; TMS) ; 1.5 (6H,d) ; 4.2 (1H, sept) ; 7.18 (1H,s) ; 7.5 à 7.8 (m, 8H) aromatiques ; 8.1 (2H, m) aromatiques.
F°C : 144; rdt% 10.
Temps de réaction : 2 heures.

*(Fluoro-4' phényléthylidène)-4 n octyl-2 imidazolinone-5 30 ($C_{18}H_{13}N_2OF$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1730 ; ν C = N 1665 ; ν CH_2, CH_3 2940, 2880 ; νNH 3180.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS; δ ppm) : 0.85 à 2.5 (17H, m) chaine octyle; 7.0 (3H,m) ; 8.1 (2H,m).
Masse (I.E., 70 ev ; m/z (A%)) ; (150°C) : 302 (15.5), (M+·) ; 273 (5.5) ; 218 (16.2) ; 217 (54) 204 (100) ; 136 (10.3) ; 135 (34) ; 109 (14.3) ; 108 (12) ; 55 (25.5) ; 43 (26) ; 41 (56).
F°C : 136-137 ; rdt% : 67. Analyse calc.: C% 71.5 ; H% 7.67 ; N% 9.26; trouv. C% 70.8 ; H% 8.05 ; N% 9.24.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau, temps de réaction : 1h30mn.

*Méthyl-3 cyclohéxylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 31 ($C_{16}H_{18}N_2O$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1700;ν C=N 1645; νCH_2, CH_3 2920, 2860 ; νNH 3160.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; DMSO D_6) : 1.0 (3H,d) ; 1.3 à 2.4 (9H, m) ; 7.5 (2H, m) ; 8 (2H, m) aromatiques.
Masse : (I.E.; 70 ev ; m/z (A%)), (150°C) : 254 (48), (M+·) ; 239 (21) ; 226 (5.5) ; 212 (5.4) ; 211 (6) ; 199 (4.6) ; 186 (50.6) ; 173 (16.1) ; 160 (14) ; 105 (13) ; 104 (100) ; 103 (14.4) ; 77 (48) ; 67 (14).
F°C : 208-209 ; rdt%: 60. Analyse calc.: C% 75.56 ; H% 7.13 ; N% 11.02. trouv; C% 75.43 H% 7.17 ; N% 11.03.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau; temps de réaction : 2 heures .

*(Ethyl-3 pentylidène)-4 phényl-2 imidazolinone-5 32 ($C_{15}H_{18}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1715 ; ν C = N (1670) ; νCH_2, CH_3 2970, 2920, 2860 ; νNH3160.
R.M.N. ^1H (δ ppm ; DMSO D_6 ; TMS) : 0.9 (6H,t) ; 1.55 (5H, m) ; 6.2 (1H,d ; J^3 = 10 Hz) ; 7.6 (3H, m) aromatiques ; 8.1 (2H, m) aromatiques.
Masse (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) ; (150°C) : 242 (14), (M+·) ; 227 (8) ; 213 (20) ; 173 (24.6) ; 172 (14.6) ; 160 (47) ; 105 (8.8) ; 104 (100); 103 (13.7) ; 82 (23) ; 77 (50) ; 55 (13).
U.V. (Ethanol, λmax, nm) ; 317 ; 24.5. UV (EtOH + KOH) 335, 240.
F°C : 180 ; rdt% 60 ; Analyse calc. : C% 74.35 ; H% 7.49 ; N% 11.56; trouv. : C% 74.50 ; H% 7.80 ; N% 11.58.

*(Propyl-2 pentylidène)-4 phényl-2 imidazoline-5 33 ($C_{17}H_{23}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1}; KBr 1%) ; νNH 3160 ; νCH, CH_2 , CH_3 2960, 2920, 2860 . ν C = O 1715 ; ν C = N 1675 ;
R.M.N. ^1H (100 MHz, $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 0.9 (6H, t) ; 1.5 (4H, m) ; 1.75 (6H, s) ; 2.08 (3H, s) ;2.9 (1H,m) ; 6.3 (1H, t J^{3HH} = 9 Hz) ; 10.0 (1H, s large NH) - **Masse** (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) (100°C) : 300 (58) (M+·) ; 285 (16.1) ; 271 (39) ; 231 (26.5) ; 218 (100) ; 135 (33).
F°C : 164; rdt% 80
Analyse calc.: C% 75.96 ; H% 9.39 ; N% 9.32; trouv.: C% : 75.38 ; H% 9.59 ; H% 9.34.
Solvant de recristallisation : Ethanol/eau ; temps de réaction 1h30.

Benzyl-1 phényléthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 36 ($C_{23}H_{18}N_2O$) :

I.R.: (νcm^{-1}; KBr 1 %) : ν C = O 1710 ; ν C = N 1640 ; νCH_2 2120 ; νCH aromatiques 3050.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; TMS ; δ ppm ; 60 MHz) : 4.9 (2H,s) ; 7.0 à 7.8 (15H, m) aromatiques ; 8.2 (2H, m) aromatiques.
F°C : 130°C ; rdt% : 15.
Solvant de recristallisation : Ethanol 95 ; temps de réaction : 2 heures.

Phényl-1 phényléthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 37 ($C_{22}H_{16}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} KBr 1%) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1625 ; νCH ar 3050.
Séparé par chromatographie sur colonne de gel de silice Merck ; Eluant $CHCl_3$ 50%/ACOEt 50% (1ère colonne). 2ème colonne : Eluant $CHCl_3$ 50%/éther de pétrole 50%.
Le produit est élué pour un mélange de $CHCl_3$ 70%/ éther de pétrole 30%.
F°C : 174; rdt%: 5.

Méthyl-1 phényléthylidène-4 phényl-2 imidazolinone-5 38 ($C_{16}H_{14}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1730 ; ν C = N 1660 ; ν CH_3 2970.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 3.30 (3H,s), 7.2 (1H, s) ; 7.3 à 7.7(6H,m)aromatiques ; 7.8 (2H,m) ; 8.2 (2H, m) aromatiques.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; C_6D_6 ; TMS ; δ ppm) : 2.8 (3H, s) ; 7.1 (6H, m) aromatiques; 7.4 (2H+1H, m + s) ; 8.25 (2H, m).
Rdt% : 26; solvant de recristallisation : Ethanol absolu.

1.6.2.2 : Données spectroscopiques et physicochimiques des iminoéthers et amidines.

Chlorhydrate de trifluorométhyl-4 benzimidate d'éthyle ($C_{10}H_{11}NOF_3Cl$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3080 ; ν CH_2 2900 ; ν C = N 1650.
F°C : 161-62; rdt% 96.8.

Chlorhydrate de trifluorométhyl-4 benzamidine ($C_8H_8N_2F_3Cl$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH_2 3280 ; ν NH 3100 ; ν C = N plusieurs bandes 1630 ; 1670 ; ν C-N 1325.
F°C : 110; rdt% 89.3.

Chlorhydrate d'adamantyl-1 imidate d'éthyle ($C_{13}H_{22}NOCl$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3100 ; νCH_2 ; CH_3 2900 ; ν C = N 1650-1620.
F°C : 163-164 ; rdt% 85.

Chlorydrate d'adamantyl amidine-1 ($C_{10}H_{18}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH_2 3290 ; ν3180-3080 ; νCH_2-CH adamantyl (2880-2840) ; ν C = N 1665.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; DMSO D_6 ; TMS ;δ ppm) : 1.8 à 2.0 (15 H, m) ; 3.2 (3H, s) NH + NH_2.
F°C : 251-52 ; rdt% :90.

Chlorhydrate de dinitro-3.5 benzimidate d'éthyle ($C_9H_{10}N_3O_5Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νCH_2-CH_3 2880 ; νNH 3100 ; ν C = N 1650-1630.
F°C : 148 ; rdt% : 89.5.

Chlorhydrate d'octyl imidate d'éthyle ($C_{11}H_{24}NOCl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3100 ; ν C = N 1640.
R.M.N. ^1H (CD_3OD ; δ ppm : TMS) : 0.9 (3H, t) ; 4.5 (2H, q) ; 2.7 (2H, q).
F°C : 63-64 ; rdt% : 77.3 (produit instable).

Chlorhydrate d'octylamidine ($C_9H_{21}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) ; νNH_2 3300 ; νNH 3100 ; ν CH_2CH_3 2940, 2860 ; ν C = N 1695.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; DMSO D_6) : 1.0 (3H, t) ; 1.3 (14 H, s) ; 2.5 (2H, q) ; 4.9 (3H,singulet large) NH + NH_2.
F°C 115 ; rdt% 77.4.

Chlorhydrate du mandéloimidate d'éthyle ($C_{10}H_{13}O_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νOH 3200 ; νNH 3150 ; ν C = N 1650.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; TMS ; DMSO D_6 + $CDCl_3$) : 1.2 (3H, t) ; 4.0 (2H, q) ; 5.1(1H,s) 8.3 (5H, s) aromatiques.
F°C : 143 ; rdt% : 53.

Chlorhydrate de mandélamidine ($C_8H_{11}N_2OCl$)

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH_2 3330 ; ν C = N 1700 ; 1650.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; TMS ; CD_3OD + DMSO D_6) : 5.15 (3H, s large) NH + NH_2 ; 5.5 (1H,s) ; 7.4 (5H,m) aromatiques.

Chlorhydrate d'isobutylimidate d'éthyle ($C_6H_{14}NOCl$) :

Instable à l'air, non isolé, utilisé brut pour la synthèse de l'amidine.
rdt% : 75.56.

Chlorhydrate d'isobutylamidine ($C_4H_{11}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH_2 3300 ; νNH 3100 ; ν C = N 1690.
R.M.N. ^1H (60 MHz, δ ppm ; $CDCl_3$ + DMSO D_6 ; TMS) : 1.1 (6H, d), 275 (1H, sept) ; 8.5 ppm et 8.8 ppm (3H, m) NH + NH_2.
F°C : 162; rdt% : 99.

Chlorhydrate de diméthyl 2.2 propylimidate d'éthyle ($C_7H_{16}NOCl$) :

I.R. (νcm^{-1}; KBr 1%) : ν C = N 1625.
F°C : 162 ; rdt% : 40.3.

Chlorhydrate de diméthyl 2.2 propylamidine ($C_5H_{13}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH_2 3340 ; νNH 3150 ; νtBu 2980 ; ν C = N 1680 ; νC-N 1540.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm ; TMS ; DMSO) : 1.4 (9H, s) ; 8.8 (2H, s) NH_2.
F°C : 189 ; rdt% 89.6.

Chlorhydrate de cyclopropyl amidine ($C_{11}H_8N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH, NH_2 3280 ; νCH_2 2940 ; ν C = N 1685.
F°C : 117-16 ; rdt% : 87.

Chlorhydrate de benzimidate d'éthyle ($C_9H_{12}NOCl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3100 ; νCH_2, CH_3 2900 ; 2980 ; ν C = N 1625.

Chlorhydrate de N-méthyl benzamidine ($C_8H_{11}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH3200 ; νCH_3 2840-2880 ; νC = N 1680-1650
F°C : 189.

Chlorhydrate de N-isopropyl benzamidine ($C_{10}H_{15}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH,NH_2 3200 ; ν C = N 1680 , νCH;CH_3 2840, 2980.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.2 (6H,d) , 3.8 (2H, s) NH + NH ; 4.2 (1H, sept) ; 7.2 à 8.0 (5H, m) aromatiques.
F°C : 216-18; rdt% 44.

Chlorhydrate de N-benzyl benzamidine ($C_{14}H_{15}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH-R 3200 epault. ; νNH imino 3040 +CH aromatiques, ν C = N 1680.
R.M.N. ^1H (60 MHz, δ ppm ; TMS ; $CDCl_3$ + DMSO D_6) : 4.7 (2H, s) ; 6.0 (2H,s) ; 7.1 à 7.9 (10 H,m) aromatiques.
F°C : 194; rdt% 81.3.

Chlorhydrate de N-tertiobutyl benzamidine ($C_{11}H_{17}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = N 1660 cm^{-1}.
F°C : 219; rdt% 95.

Chlorhydrate de N-phényl benzamidine ($C_{13}H_{13}N_2Cl$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3400 ; νNH imino 3340 ; νC = N 1620.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 5.0 (3H, s) ; 7 à 8.5 (10 H, m) aromatiques.
F°C : 116

1.6.2.3 Données spectroscopiques et physicochimiques des esters glycidiques

Méthyl-4' β phényl glycidate d'éthyle

I.R. (νcm^{-1}) ; film) : ν C = O 1710 ; ν C-O 1205 ; $\nu CH, CH_2, CH_3$ 2995 et 2920, 2860.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$, TMS, δ ppm) : 1.0 (3H,t) ; 1.25 (3H, t) ;
3.45 (1H,d) ; 3.65 à 4.9 (5H, m), 7.0 (2H,d) et 7.25 (2H,d) aromatiques.
Eb°C/0,5 mmHg: 125; rdt% 31.

Méthoxy-3' β phényl glycidate d'éthyle

I.R. (νcm^{-1} ; film) : νCH_2 époxyde + C_2H_5 2995 et 2960 ; νOCH_3 2850 ; ν C = O 1760 ;
νC -O 1210.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm) : 1.0 (3H,t) ; 1.25 (3H, t) ; 3.45 (1H, d) ; 3.75 (3H, s) ;
3.75 à 4.9 (5H, m) ; 6.70 à 7.40 (4H,m) aromatiques. Eb°C/ 0.5 mmHg : 143-45 ;
rdt%:33.4.

Chloro-4' β phényl glycidate d'éthyle :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : νCH_2 et C_2H_5 2960-2860 ; ν C = O 1740 ; νC-O 1195.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS; δ ppm) 1.0 (3H,t) ; 1.3 (3H, t) ; 3.45 (1H, d) ;
3.7 à 4.3 (5H, m) ; 7.25 (4H, d) aromatiques.
Eb°C/19 mmHg : 180 ; rdt% 34.

β méthyl β phényl glycidate d'éthyle :

I.R. (ν cm^{-1} film) : ν CH_2 époxyde 2995 ; ν CH_3 2940 ; ν C = O 1760 ; ν C-O 1205.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 0.85 (3H, t) ; 1.25 (3H, t) ; 1.2 (3H, d) ;
2.5 (1H, s) ; 3.4 (1H, s) ; 3.6 (1H,s) ; 3.8 (2H, q) ; 4.2 (2H, q) ; 7.3 (5H, s) aromatiques.
Eb°C/0.1 mmHg : 90 ; rdt% 34.7.

β isopropyl glycidate d'éthyle :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : νCH_2CH_3 2980-2880 ; νC = O 1760.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 0.9 (12H, m) ; 1.25 (3H, t) ; 1.85 (2H , sept) ;
2.9 (1H, d ; J = 3 Hz) ; 4.2 (5H, m).
Eb°C/0.1 mmHg : 115-18 ; rdt% : 31.

βphényl glycidate d'éthyle :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : νCH_2CH_3 2995-2900 ; ν C = O 1750 ; ν C-O 1210.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 0.95 (3H,t) ; 1.25 (3H,t) ; 3.45 (1H, d) ; 3.7 à 4.9 (5H, m) ; 7.3 (5H, s) aromatiques.
Eb°C/16mmHg : 150. rdt% : 42.6.

βpyridyl-2 βméthyl glycidate d'éthyle :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : νCH_2CH_3 2990 ; ν C = O 1750 ; ν C-O 1200.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm : 1.0 (3H, t) ; 1.3 (3H, t) ; 1.8 (6H, d) ; 2.65 (1H, s) ; 3.65 (1H,d, J = 4 Hz) ; 3.9 (2H, q) ; 4.25 (2H, q) ; 7 à 8 (3H, m) aromatiques, 8.5 (1H, m) aromatiques.
Eb°C/16mmHg : 125 ; rdt% 13.4.

β pentyl glycidate d'éthyle :

Eb°C/0.5 mmHg : 185.

ββpentaméthylène glycidate d'éthyle

I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν CH 2995 ; νCH_2 2930, 2860 ; ν C = O 1750 ; ν C-O 1195.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$, TMS ; δ ppm) : 1.3 (3H, t); 1.6 (10 H, s large) cyclohexane ; 3.3 (1H, s) ; 4.25 (2H, q).
Eb°C/18mmHg : 135-38 ; rdt% : 43.

βméthyl βéthyl glycidate d'éthyle :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν CH époxy 2995 ; ν CH_2,CH_3 2940, 2900 ; ν C = O 1760 ;. ν C-O 1210.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS, νppm) : 1.15 (3H, t) ; 1.25 (3H, t) ; 3.5 (2H, q) ; 4.0 (3H, s) ; 4.2 (2H, q) ; 4.3 (1H).
Eb°C/1mmHg : 25 ; rdt% 40.

βpyridyl-3 β Méthyl glycidate d'éthyle :

I.R. (νcm^{-1}, film) : ν CH époxy 2990 ; ν C=O 1760 ; ν C-O 1220.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; δ ppm, TMS) : 0.9 (3H, t) ; 1.3 (3H, t) ; 1.75 (3H, s), 3.45 (1H, s) ; 3.7 (1H, s) ; 3.85 (2H, q) ; 4.25 (2H, q) ; 7.3 (1H,m) ; 7.65 (1H, m) ; 7.65 (1H, m) ; 8.5 (1H, m).
Eb°C/0.5 mmHg : 125.

1.6.2.4 Données spectroscopiques et physicochimiques des Azalactones:

phényléthylidène-4 phényl-2 oxazolone-5 ($C_{16}H_{11}NO_2$):

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1800 ; ν C = N 1650.
R.M.N. ^1H (DMSO D_6 ; δ ppm ; TMS ; 60 MHz) : 7.05 (1H, s) ; 7.35 (6H, m) aromatiques ; 8.0 (4H, m) aromatiques.
F°C : 164; rdt% 33.

Diméthylamino-4' N-phényl éthylidène-4 phényl-2 oxazolone-5 ($C_{18}H_{16}NO_2$)

I.R. (ν cm^{-1} ; KBr 2%) : ν C = O 1770 ; ν C = N 1650.
F°C 215 ; rdt% 40. Solvant de recristallisation : Ethanol absolu.

α isopropyl carboxamido β phényl acrylbenzamide ($C_{19}H_{20}N_2O_2$)

I.R. (ν cm^{-1} ;KBr 1%) : ν NH 3280 ; ν C = O 1650 ; ν CHar 3080.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; $CDCl_3$; TMS ; δ ppm) : 1.2 (6H,d) ; 3.3 (2H, s) NH ; 4.0 (1H, sept) ; 6.8 (1H, s) ; 7.2 à 7.75 (10 H, m) aromatiques.
F°C 170 ; rdt% 66.4.

1.7. Méthodes d'analyses et matériels

Partie expérimentale 1.6 et 3.5

Points d'ébullition :

Les températures ont été notées au cours des distillations fractionnées sous pression réduite.

Points de fusion :

Ils ont été mesurés sur un appareil de Kofler et un appareil Büchi 510 (Tottolli). Ils ne sont pas corrigés.

Spectres U.V. :

Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Phillips-Unicam SP7-500 en solution dans l'éthanol et (l'éthanol + traces de KOH) entre 200 et 600 nm.

Spectres I.R. :

Les spectres ont été enregistrés entre 4000 et 600 cm^{-1} sur un appareil Beckman "Acculab 4" en films et en dispersion dans KBr à 1 ou 2% selon les cas.

Spectres de RMN^{1}H :

Les spectres ont été réalisés sur un appareil Perkin Elmer (Hitachi) R24 A fonctionnant à 60 MHz, équipé du modèle lock et double irradiation, sur un appareil Brüker WP 100 F.T. fonctionnant à 100,132 MHz, équipé d'une sonde à température variable. Les spectres ont été enregistrés dans le DMSO D_6 à température ordinaire (303°K) et à moyenne température (323 et 343°K) ou dans $CDCl_3$ à la température de 298°K lorsque la solubilité des produits le permettait.

Spectres de RMN^{13}C :

Les spectres ont été enregistrés sur un appareil Brüker WP 100 FT fonctionnant à 25,182 MHz. Les spectres enregistrés sont les spectres entièrement découplés du proton sauf indication contraire. La température d'enregistrement et le solvant (DMSO,$CDCl_3$) sont fonction de la solubilité du produit étudié. Pour la technique dite de "Gated decoupling" nous avons utilisé le microprogramme de la bibliothèque Brüker ci-dessous et les données suivantes: PW=9,5; RD= O; NS=1000; D_1= 5sec.

```
1 ED
2 BB
3 D1
4 DO
5 D2
6 GO =2
7 WR
8 IF
9 LO TO  2, Times: 4
10 PO
11 EXIT
```

La pureté des produits à été contrôlée par chromatographie sur couche mince à l'aide d'une chambre Vario-KS Camag sur plaque de gel de silice (Merck 60F-254). La révélation est effectuée sous U.V. (254 nm).

Spectres de Masse:

Les spectres de masse ont été enregistrés en I.E. et en I.C. (mélange ionisant NH_3 +isobutane) sur un appareil A.E.I. MS-30. Les mesures de masses haute résolution effectuées pour quelques produits ont été enregistrées sur un appareil A.E.I. MS-902 en I.E. dans les mêmes conditions et sur un appareil V.G. 70-70F du Service Central de Spectrométrie de Masse du C.N.R.S. à Vernaison (LYON).

Analyse élémentaire:

Les dosages de carbone d'hydrogène, d'azote et de chlore ont été effectués par le Service Central de Microanalyse du C.N.R.S. division de LYON.

Etude cristallographique:

Technique de cristallisation de III

Les cristaux ont été obtenus par recristallisation lente à -18°C d'une solution saturée de III dans le chloroforme. (1 semaine).

Les mesures des intensités de diffraction ont été collectées sur le diffractomètre quatres cercles Phillips du Laboratoire de Cristallographie du C.N.R.S. (Institut Max Planck) de Grenoble. Les programmes utilisés pour les mesures sont les programmes de la bibliothèque du Laboratoire de Cristallographie du C.N.R.S.

BIBLIOGRAPHIE 1.8

1 - K. Hoffman in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" Vol. 2, Interscience Publischers, (1953), p 93-99.

2 - Y.S. Rao, R. Filler Synthesis (1975), 749-64.

3 - C.G. Barrett Tetrahedron (1980), 36, 2023-58.

4 - H. Lehr, S. Karlan, M.W. Goldberg J. Amer. Chem. Soc. (1953), 75, 3640.

5 - A. Kjaer Acta. Chem. Scand. (1953), 7, 1030.

6 - G.M. Devasia - C.R. Pillai Tetrahedron Letters (1975), 4051.

7 - P. Kumar, H.D. Mishra, A.K. Mukerjee Synthesis, (1980), 836-39.

8 - E. Bousquet, G. Pappalardo Boll. Chim. Farm. (1979), 118, 23-7.

9 - M.Z.A. Badr, H.A.H. el Sherief, M.E. Tadros Ind. J. chem. (1979), 18 B, 240-42.

10 - S. Ajmera, P.C. Dandya Drug. Exptl. Clin. Res. (1980), 6, 171-76.

11 - R.C. Effland in "Annual Reports in Medicinal chemistry" Ed. H.J. Hess (1981), 16, chap. 4, p 37.

12 - S. Ruheman, A.V. Cunnington J. Chem. Soc. (1899), 954.

13 - R. Filler in "Advances in heterocyclic Chemistry" (1965), 4, 76.

14 - J.B. Ekeley, A.R. Ronzio J. Amer. Chem. Soc. (1935), 57, 1353-56.

15 - H. Finger J. Prakt. chem. (19 7), 76, 93-7.

16 - G.M. Devasia Tetrahedron Letters (1976), 571-72.

17 - P. Kumar, H.D. Mishra, A.K. Mukerjee Synthesis (1980), 838-39.

18 - A. Boucherle Thèse de Doctorat d'Etat de Pharmacie, Lyon, (1953), p 58 à 64 et 70 à 80.

19 - G. Darzens C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C (1910), 151, 883.

20 - G. Darzens C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C. (1936), 203, 1374.

21 - G. Darzens C.R. Acad. Sci. Paris Ser. C. (1937), 204, 272.

22 - A. Rosowsky in "Heterocyclic Compounds with Three and Four membered rings" Interscience Publishers, Part I, Ed. A. Weissberger (1964), p. 109-112.

23 - E. Bergman, J. Hervey Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1929), 62, 893.

23 bis S. Gladiali, F. Soccolini Synth. Comm. (1982), 12, 355-60.

24 - C.H.F. Allen Org. Syntheses coll. Vol. III, J. Wiley and Sons, (1955), 727.

25 - T.Y. Kao J. Amer. Chem. Soc. (1940), 62, 356.

26 - T.Y. Kao, R.C. Fuson J. Amer. Chem. Soc. (1932), 54, 313.

27 - M.S. Newman, B.J. Magerlein Org. Reactions, coll. vol. 5, (1949), 424.

28 - K.N. Parameswaran et O.M. Friedman J. chem. Soc. C, (1969), 1991-94.

29 - C.G. Barrett Tetrahedron (1980),36, 2040.

30 - O.V. Schickh Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1936), 36, 967-74.

31 - C.C.J. Culvenor, W. Davies, N.S. Health , J. Chem. Soc. (1949), 278.

32 - C.C.J. Culvenor, W. Davies - J.A. Mc Laren, P.F. Nelson, W.E. Savige J.chem.Soc. (1949), 2573-77.

33 - A. Huth, E. Frost Justus Liebigs Ann. Chem. (1983), 261-66.

34 - A. Marsura 8ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique (Communication) Graz, Autriche (1981).

35 G.H. Posner Angew. chem. Int. Ed. (1978), 17 , p 481.

36 - J.P. Doucet dans "Les monographies de Chimie Organique" vol. 8, Ed. Masson et Cie, Paris (1973), p 217 à 259.

37 - A.M. Islam, H.A.H. el Sherief, M.E. Tadros Ind. J. Chem. (1979), 18B, 240-42.

38 - D. Dolphin, A. Wick in "Tabulation of Infrared Spectra" Ed. Wiley Interscience (1977) p 243 et 256 et réf. citées.

39 - L.J. Bellamy "Advances in Infrared Group Frequencies" vol. II, London Ed. Chapman and Hall (1968) p 164.

40 - L.J. Bellamy "The infared Spectra of Complex Molecules" Vol I, London, Ed. Chapman and Hall. (1975) p 303.

41 - Y.S. Rao, R. Filler Synthesis (1975), 749-64 et réf. citées dans cet article.

42 - R. Bisson, R.B. Yeats, E.W. Warnhoff Can. J. Chem. (1972), 50, 2851.

43 - M. Bernabe, E.F. Alvarez, J.P. Ullates An. Quim. (1972), 68, 501.

44 - U. Vögeli, W. von Phillipsborn Org. Magn. Rés. (1975), 7, 617.

45 - C.A. Kingsbury, D. Draney, A. Sopchick, W. Rissler and D. Durham J. Org. Chem. (1976), 41, 3863.

46 - R.M. Letcher, R.M. Acheson Org. Magn. Res. (1981), 16, 316-18.

47 - F.W. Wehrli, T. Wirthlin in "Interpretation of Carbon 13 N.M.R. Spectra" Heyden ans Sons (1978), p 262-63.

48 - J.A. Ballantine, R.G. Fenwick Org. Mass. Spectrometry (1971), 5, 615-18.

49 - M.M. Bursey Org. Mass. Spectrometry (1968), 1, 31-46.

50 - M.M. Bursey Chem. Comm. (1968), 1010-12.

51 - T.W. Bentley, R.A.W. Johnstone, D.W. Payling J. Amer. Chem. Soc. (1969), 91, 3978-80.

52 - M.M. Bursey, P.T. Kissinger Org. Mass. Spectrometry (1970), 3, 395-98.

53 - F.W. Mc Lafferty in "Interpretation of Mass Spectra" University Science Books, Mill. Walley, Ed. N.J. Turro, (3rd Edition) ; (1980), 181-89.

54 - Z. Dolejsek, V. Hanus, S. Landa, S. Hala Coll. Czech. Chem. Comm. (1966), 31, 435-49.

55 - B.S. Pedersen, S. Scheibye, N.H. Nilsson, S.O. Lawesson Bull. Soc. Chim. Belg. (1978), 87, 223-28.

56 - B.S. Pedersen, S. Scheibye, K. Clausen, S.O. Lawesson Bull. Soc. Chim. Belg. (1978), 87, 293-97.

57 - C.S. Rao, M.P. Dave, P.N. Mody, A.D. Pandya Ind. J. Chem. (1976), B14, 999-1000.

58 - A.M. Islam, A.M. Khalil, M.S. el Houseni Aust. J. Chem. (1973), 26, 1701-4.

59 - A.M. Islam, A.M. Khalil, I.I. Abdel Gawad Aust. J. Chem. (1973), 26, 827-30.

60 - T. Sasaki, A. Nakanishi, M. Ohno Chem. Pharm. Bull. (1982), 30, 2051-60.

61 - D. Landini, F. Rolla Synthesis (1976), 289.

62 - R. Harry, R. Helmuth J. chem. Soc. (1926), 2348-50.

63 - A. Pinner "Die Imidoäther und ihre Deriväte". R. Oppenheim, Berlin 1892.

64 - A.W. Dox "Org. Synth., coll. vol. I, John Wiley and sons (1946), 5.

65 - R.H. Hunt, L.J. Chinn, W.S. Johnson Org. Synth.,coll. vol. IV, John Wiley and Sons, (1963), 459-60.

CHAPITRE II

SYNTHESE ET STEREOCHIMIE DES Δ-2-IMIDAZOLINES TRISUBSTITUEES -2.3.5 FONCTIONNALISEES-4

2. PARTIE THEORIQUE

2.1. INTRODUCTION

L'intérêt que nous portons dans ce chapitre à l'étude du cycle Δ-2-imidazoline recouvre en partie celui invoqué au chapitre I pour les imidazolinones.

Cependant d'autres motivations s'ajoutent ici. Bien qu'un nombre non négligeable d'applications pratiques et pharmacologiques aient été décrites dans la littérature, nous n'avons trouvé que peu de travaux de synthèse. Les dérivés fonctionnalisés s'avèrent d'ailleurs les plus rarement décrits.

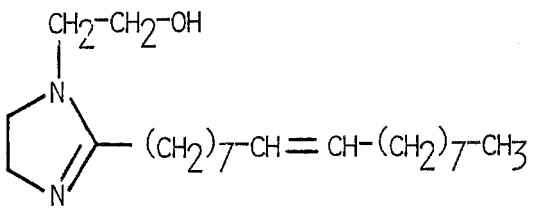
Après un bref rappel des applications antérieures, nous étudierons exclusivement et volontairement les résultats obtenus en synthèse et les propriétés physicochimiques des produits synthétisés.

2.1.1 Applications industrielles et pharmacologiques des Δ-2-imidazolines :

Sans prétendre être exhaustif, nous nous sommes référé pour cette étude essentiellement à une monographie de base (66) et à deux séries de mises au point annuelles de chimie thérapeutique (67, 68), le tout couvrant une période allant de 1950 à 1982.

Applications industrielles:

La plus ancienne application concerne la classe des alkyl-2 Δ-2-imidazolines. Ces produits présentent des propriétés surfactantes généralement importantes qui justifient leur utilisation comme émulsifiants, agents de flottation, additifs dans les asphaltes. L'un des composés commercialisé sous le nom "d'amine 220" donne des solutions qui possèdent en milieu acide une haute activité de surface.



"AMINE 220"

Applications pharmacologiques :

Elles sont plus nombreuses et classées suivant leurs propriétés.

Propriétés bactériostatiques

Elles sont rencontrées pour quelques Δ-2-imidazolines substituées en position 2 et en position 1 sur l'azote par des longues chaînes alkyle (ex :la méthyl-2 decyl-1, dodécyl-1 et la méthyl-1, undécyl-2,Δ-2-imidazoline), qui sont actives vis à vis des staphylocoques, streptocoques, pneumocoques et Shigella dysenteriae.

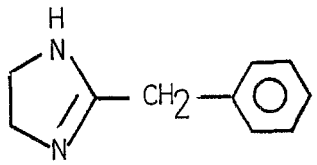
Propriétés fongicides :

Les imidazolines fongicides sont également intéressantes et sont à rapprocher de leurs homologues totalement réduites, les imidazolidines.

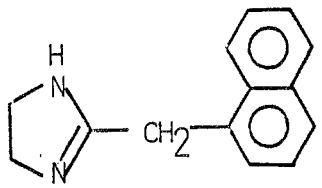
Les molécules suivantes ont trouvé une application comme fongicide des feuillages et des fruits tels la pomme et la cerise :

- l'heptadécyle-2 Δ-2-imidazoline
- l'heptadécyl-2 (amino-2 éthyl-2)-1 Δ-2-imidazoline

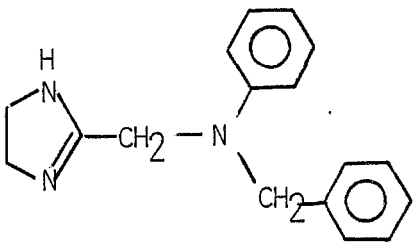
C'est en thérapeutique humaine cependant que nous avons trouvé le plus d'applications et de molécules décrites. Nous ne donnons ici qu'un résumé chronologique débutant vers 1940; il est mentionné alors que la benzyl-2, Δ-2-imidazoline ou Priscoline^R possède des effets dilatateurs marqués sur le système circulant périphérique ainsi qu'une action positive sur l'abaissement de la tension artérielle. Le remplacement du groupe benzyle par un groupe naphtyle inverse complètement l'activité observée précédemment: la (naphtyl, méthyl-1) Δ-2-imidazoline ou Privine^R devient un puissant vasoconstricteur.



PRISCOLINE^R

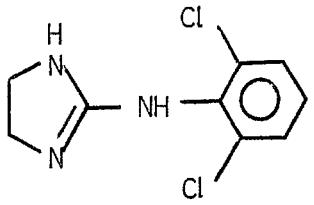


PRIVINE^R



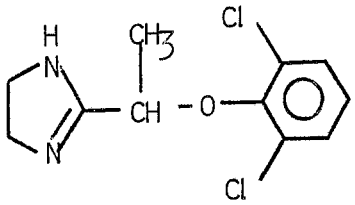
ANTISTINE^R

Une autre Δ -2-imidazoline thérapeutiquement très connue est l'Antistine^R agent antihistaminique. La molécule la plus célèbre dérivant d'une Δ -2-imidazoline est sans conteste la clonidine (Catapressan^R) (69) découverte en 1965 aux Etats-Unis.



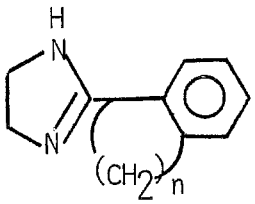
CATAPRESSAN^R

Elle est le chef de file d'une série d'hypotenseurs que l'on retrouvera dans les travaux postérieurs à cette date.Par exemple: en 1977-78 la lofexidine (68);(70) classée comme une analogue de la clonidine répondant à la formule suivante :



C'est un éther oxyde possédant une activité antihypertensive d'origine centrale sans hypertension de rebond (71).

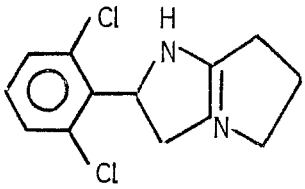
-D'autres analogues datent de la même année, la Tolazoline et laTetrahydrotolazoline (72) qui est à la fois antihypertensive et antisécrétrice de l'acidité gastrique.



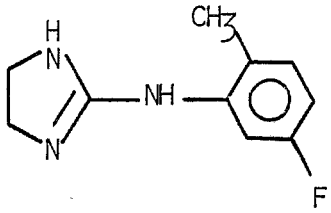
n=0 : "TOLAZOLINE"

n=3 : "TETRAHYDROTOLAZOLINE"

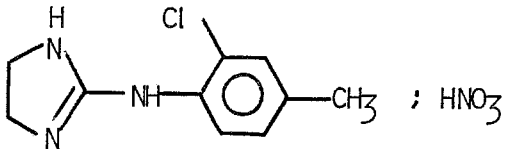
-D'autres spécialitées possédant la même activité principale ont été commercialisées récemment:



"ICI- 101" (73)



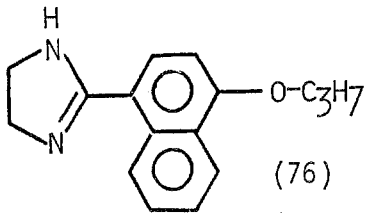
"FLUTONIDINE" (74)



"NITRATE DE TOLONIDINE" (75)

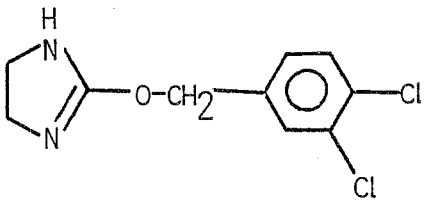
Des activités autres que l'activité hypotensive viennent compléter ce tableau thérapeutique :

<u>Action anti-dépressive du SNC :</u>



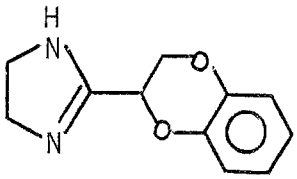
(76)

l'inhibition des M.A.O. du cerveau chez la souris pour une série d'imidazoles est corrélée avec l'activité antitétrabenazine du produit. L'activité antidépressive potentielle est ici plus importante.



"FENMETOZOLE" (77)

"Fenmetozole" (77)

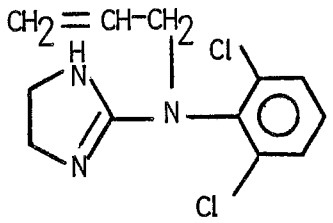


(78)

Benzodioxanyl imidazolines : actives chez l'homme, apparemment par blocage des récepteurs α-2 adrénergiques centraux.

Activité antiarythmique

Trouvée pour un analogue allylé de la clonidine :

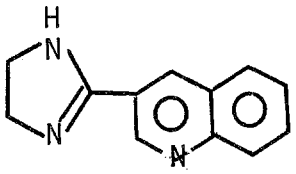


(79)

"ALINIDINE"

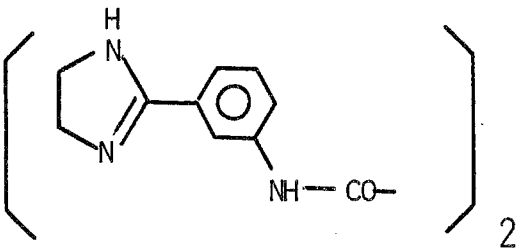
Activité antiparasitaire

Actif contre Plasmodium bergheï



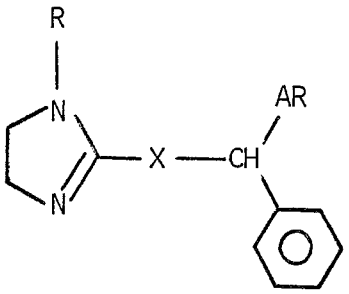
(80)

Actif contre Babesia et Anaplasma en une seule dose de traitement.



(81); (82)

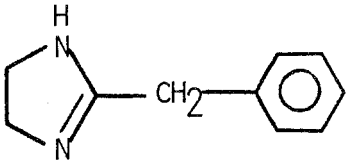
Activité hypoglycémiante :



(83)

R = CH_3, H
X = NH , CH_2
Ar = Ph , Pyridyl

Activité agoniste partielle de l'histamine :

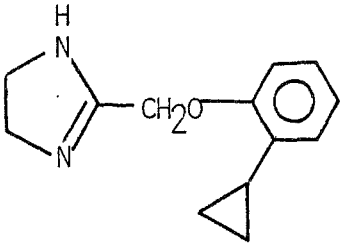


(84)

Activité estimée à 3% par rapport à celle de l'histamine (oreillette droite isolée du cochon d'Inde).

Activité vasoconstrictrice :

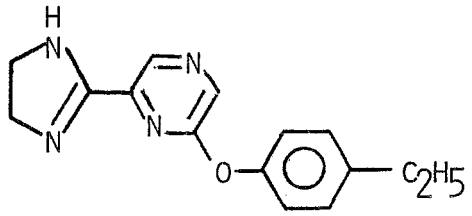
Nous avons noté (85) la Cirazoline^R un vasoconstricteur nasal, à rapprocher de l'effet observé auparavant avec la Privine.



"CIRAZOLINE" (85)

Activité tuberculostatique :

Parmi les antituberculeux découverts récemment (86),on trouve aussi un dérivé de l'imidazoline actif sur les souches de bacilles résistantes à l'isoniazide, l'éthionamide et la capréomycine :

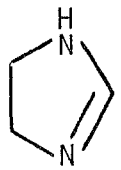


* Il ressort de ce bref aperçu bibliographique que l'activité principale portée par le cycle imidazoline peut être, facilement modifiée par couplage avec une molécule active. Remarquons aussi que, dans tous les produits ci-dessus seule la position 2 porte une substitution.

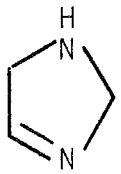
2.2. Méthodes de synthèse

2.2.1. Nomenclature générale

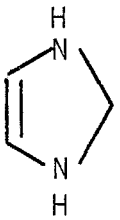
Trois imidazolines isomères existent théoriquement :
les Δ -2-imidazolines
les Δ -3-imidazolines
les Δ -4-imidazolines
qui sont les dérivés dihydrogénés de l'imidazole (66).



2-IMIDAZOLINE



3-IMIDAZOLINE



4-IMIDAZOLINE

Elles représentent toutes les classes d'imidazolines décrites à ce jour. Il sera uniquement question dans ce chapitre de l'isomère Δ -2-imidazoline substituée en position 2.

2.2.2 Travaux antérieurs

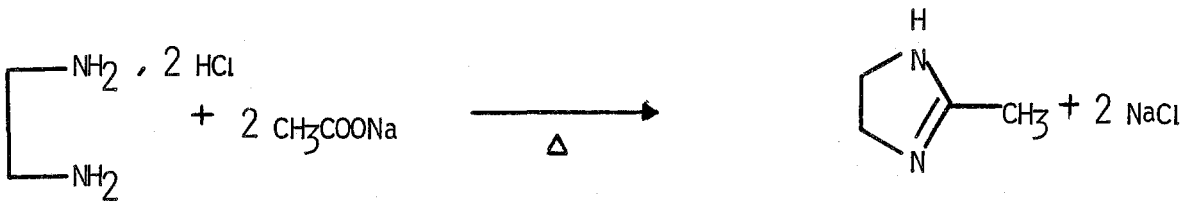
La synthèse de cet hétérocycle fait certainement appel à l'une des premières réactions dans l'histoire de la chimie organique.

En effet, il faut remonter aux travaux de Laurent (87, 88) en 1837 pour trouver la réaction de l'ammoniac sur le benzaldéhyde donnant l'hydrobenzamide qui, par isomérisation thermique, fournit l'amarine, ou cis triphényl 2,4,5 Δ-2-imidazoline.

Les travaux d'Hoffman (89) en 1888 décrivent pour la première fois l'obtention de la méthyl-2 Δ-2-imidazoline ou lysidine par chauffage de la N,N diacétyl éthylène diamine dans un courant d'HCl anhydre.

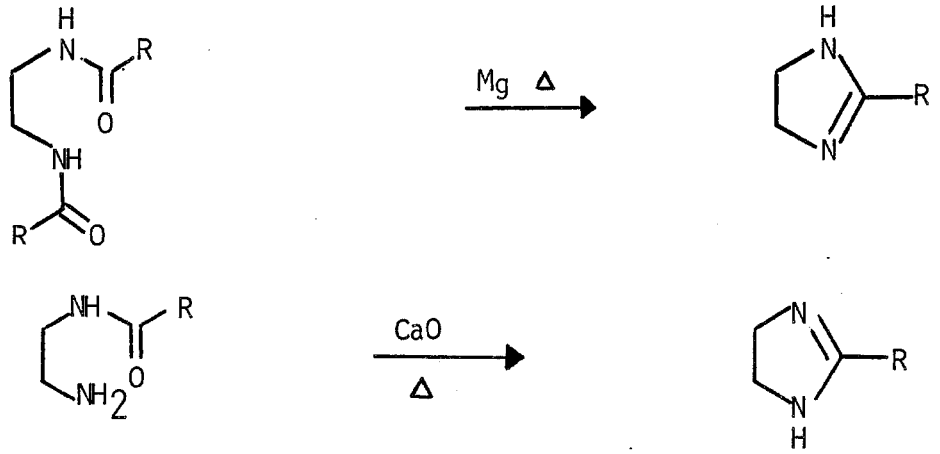
Pour la chronologie des réactions postérieures à cette date,nous nous sommes référé à l'ouvrage de Weissberger (66) qui couvre ce domaine jusqu'en 1952 (compris). On y trouve en résumé les voies de synthèse suivantes :

Synthèse de Ladenburg



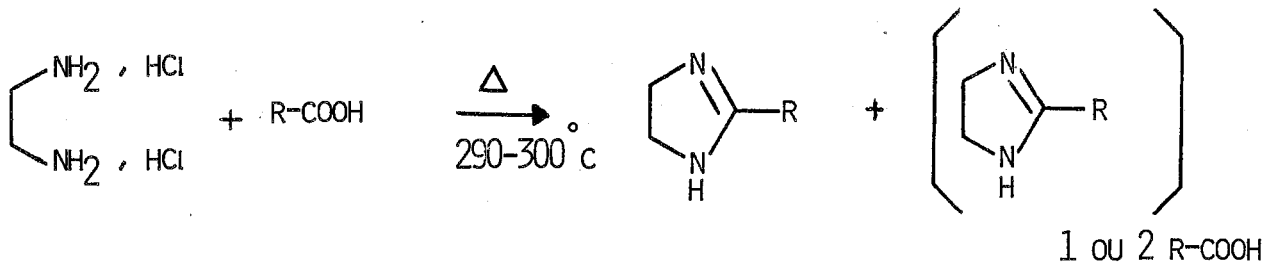
Fusion de deux molécules d'acétate de sodium et d'une molécule de chlorhydrate de diéthylamine.

Les synthèses importantes de Δ -2-imidazolines substituées-2 utilisent en général l'éthylènediamine ou ses dérivés mono et diacylés



(le dérivé monoacétylé de la diamine est obtenu, par ailleurs, avec un haut rendement à partir de la condensation de l'éthylènediamine et d'un acide carboxylique ou d'un ester).

2.2.2.1 Synthèse à partir de l'éthylènediamine et des acides carboxyliques :

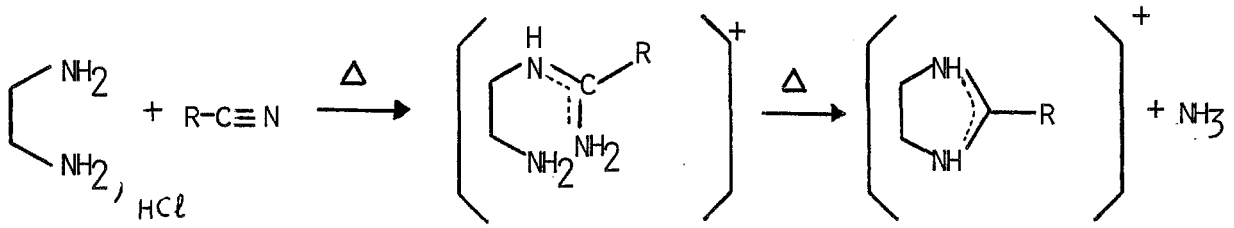


Il est à noter ici que cette méthode permet l'obtention des Δ -2-imidazolines mono, di et trisubstituées.

Exemple : Riebsomer (90) synthétise la triméthyl-2,4,4 isopropyl-1 Δ -2-imidazoline à partir de la N(aminoisobutyl-2)-isopropylamine et de l'acide acétique.

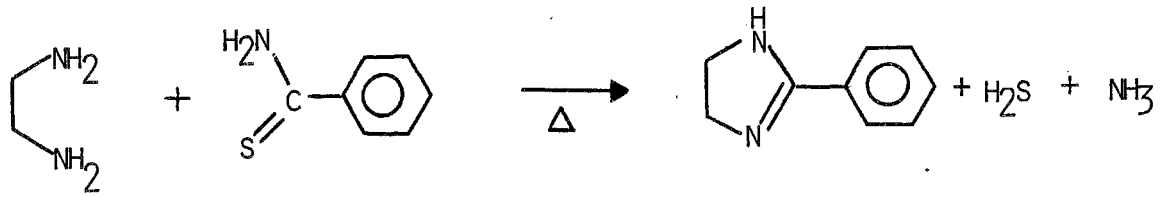
Ces imidazolines hautement substituées sont fréquemment contaminées par des complexes de haut point d'ébullition composés d'un équivalent d'imidazoline et de un ou deux équivalents d'acide organique. Ce complexe devient d'ailleurs le composé majoritaire quand on fait réagir un équivalent d'amine et trois équivalents d'acide organique. Le traitement par une base libère les imidazolines.

Les sels de l'éthylènediamine se condensent également avec les nitriles, à haute température (200-250°C) pour donner des Δ -2-imidazolines substituées-2.

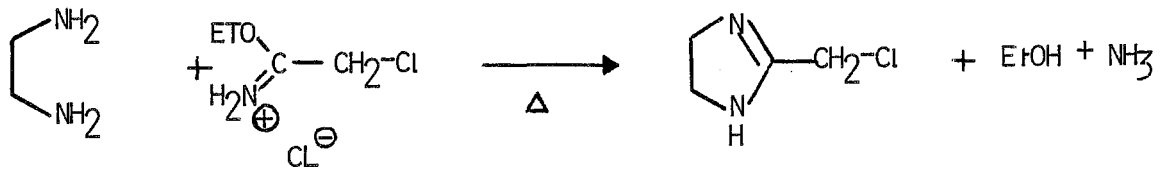


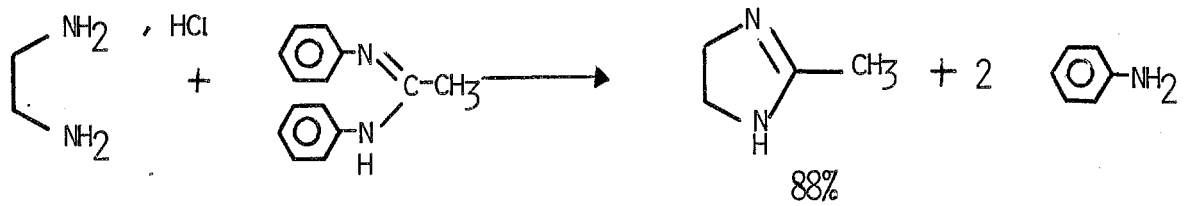
Limites des méthodes décrites:

Elles requièrent toutes, dans l'ensemble, des conditions drastiques et par conséquent ne sont pas applicables aux Δ -2-imidazolines possèdant des groupements sensibles. Bien que moins directe, la voie des thioamides décrite initialement par Forssel (91) permet l'accès aux Δ -2-imidazolines substituées-2 fragiles.



Une variante de cette méthode est applicable aux imidates (66, 92) et aux amidines (93). En particulier, la chlorométhyl-2 Δ -2-imidazoline, intermédiaire clé pour l'introduction du synthon Δ -2-imidazoline dans d'autres molécules, est synthétisée par cette méthode.

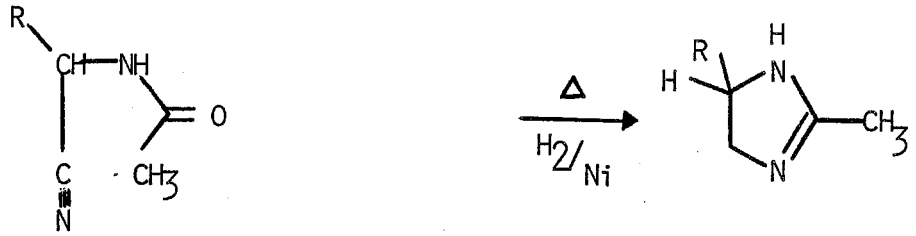




2.2.2.2 Méthodes de synthèse n'utilisant pas l'éthylènediamine comme matière première

En majorité elles sont plus récentes, diverses et parfois peu généralisables.

Exemple : les méthyl-2 Δ -2-imidazolines substituées-4 ou 5 peuvent être formées par la cyclisation thermique d'un α-acétamido nitrile en présence d'hydrogène et d'un catalyseur.

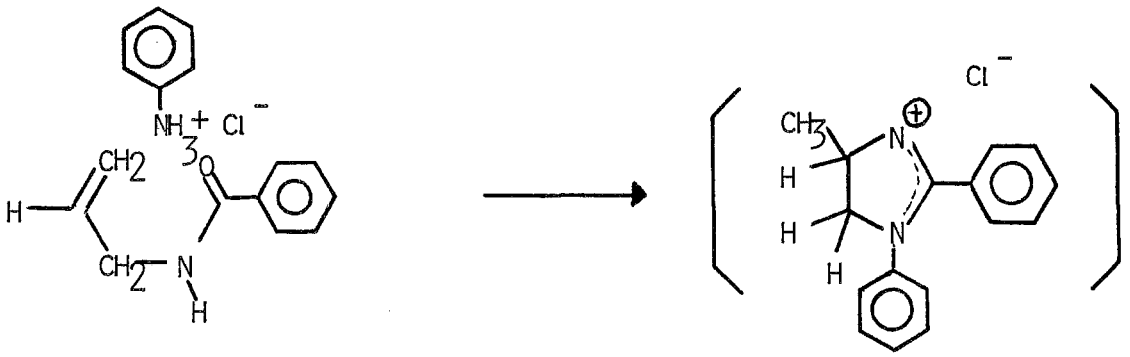


Mais les rendements sont faibles. Il en est de même pour les méthodes suivantes :

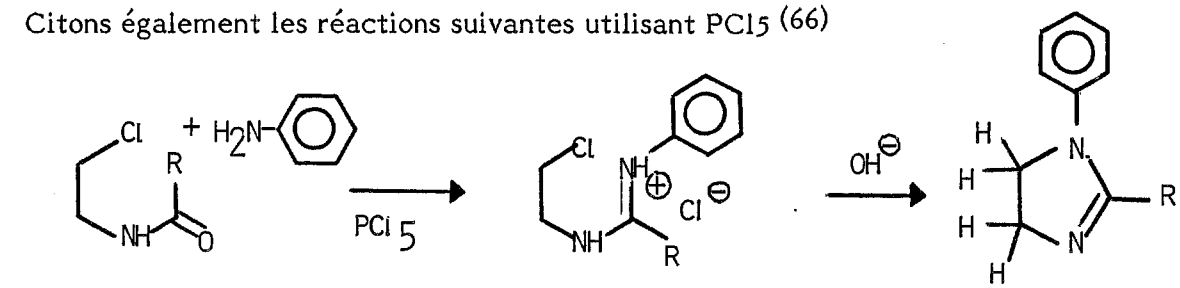
- chlorhydrate de benzimidate d'éthyle + bromo-2 éthylamine
- phénylacétamide + bromo-2 éthylamine.

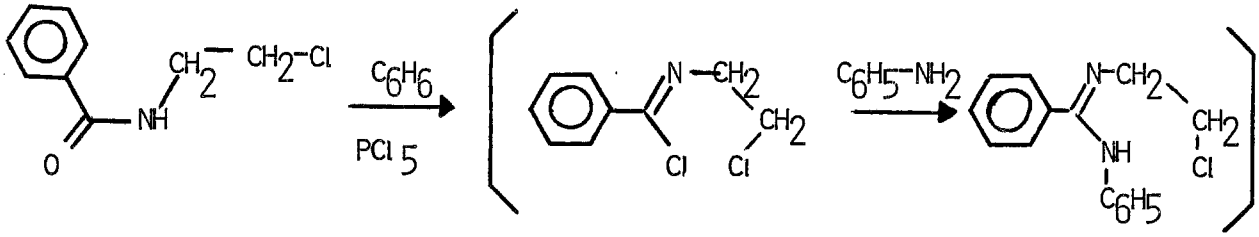
Il est à signaler (66) que l'obtention des aryl-1 Δ -2-imidazolines substituées-2 n'est pas aussi directe qu'on l'imagine.

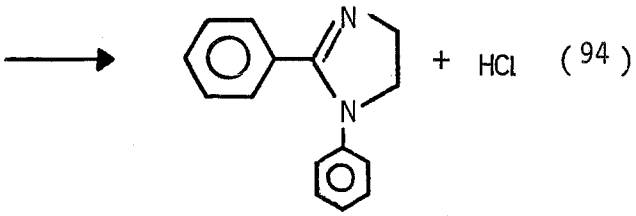
Exemple : Synthèse de la diphényl-1,2 méthyl-5 Δ -2-imidazoline



Citons également les réactions suivantes utilisant PCl5 (66)







(94)

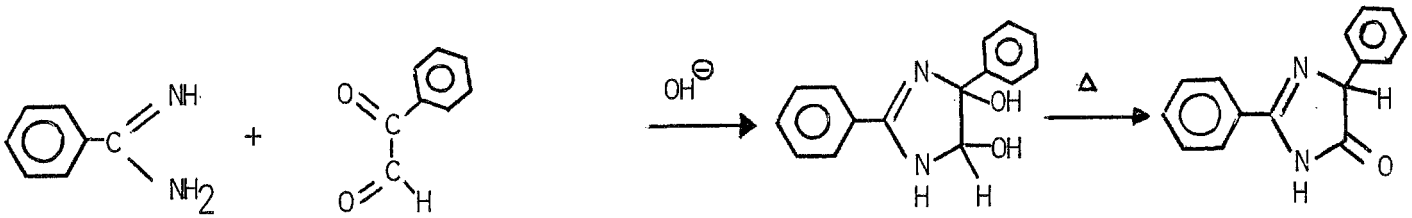
L' intermédiaire semble être une amidine, mais elle n'a pas été isolée.

L'apparition de synthèses utilisant les amidines comme matière première débute en 1949 avec les travaux de Ruheman (95) dans lesquels une amidine est condensée avec le phényl propiolate d'éthyle,suivis des travaux de Kunckell (96) utilisant une α -halogéno cétone en remplacement du phényl propiolate d'éthyle.

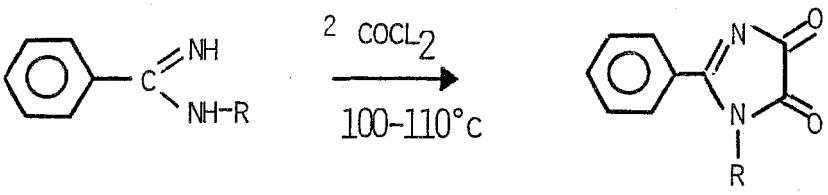
Il faut attendre les années 1970 pour trouver de nouveaux schémas de synthèse et l'apparition de dérivés fonctionnalisés.

Les synthèses ayant pour matière première les amidines sont les suivantes :

La condensation des α -hydroxycétones (97) ou des α -céto aldéhydes (98).

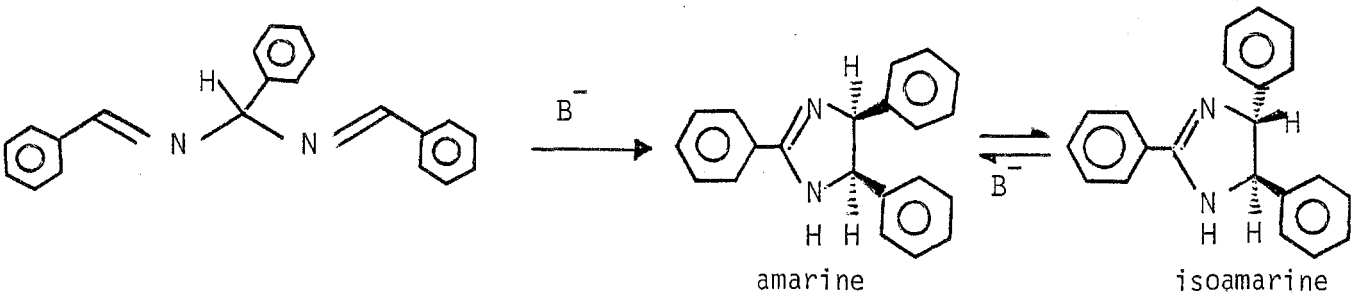


La réaction de thermocyclisation avec le phosgène conduit à une imidazoline dione (99):

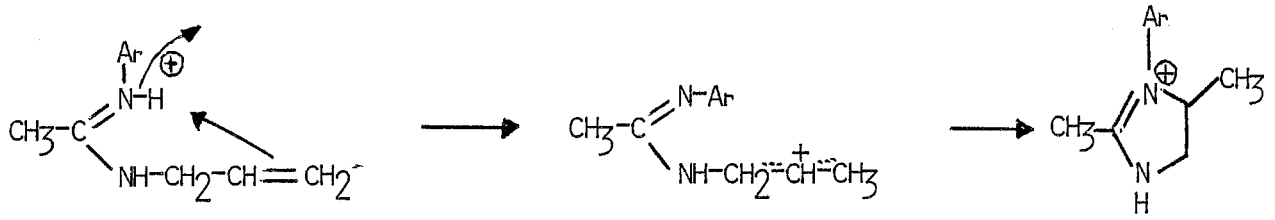


Les réactions de thermocyclisation découvertes avant l'avènement des réactions concertées électrocycliques ont été reprises et développées.

Exemple : la synthèse de l'amarine et de l'isoamarine et de ses dérivés N benzoylés par cyclisaton de l'hydrobenzamide que nous avons citée plus haut, est reprise et étudiée sous ce nouvel aspect (100, 101 ,102).



Une autre réaction peut lui être adjointe : (103)

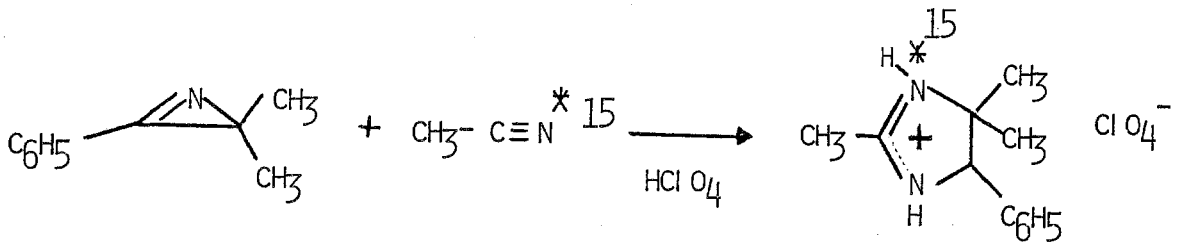


Signalons à ce propos le principe important de R. Huisgen (104) concernant les réactions d'électrocyclisation 1.5 en chimie hétérocyclique.

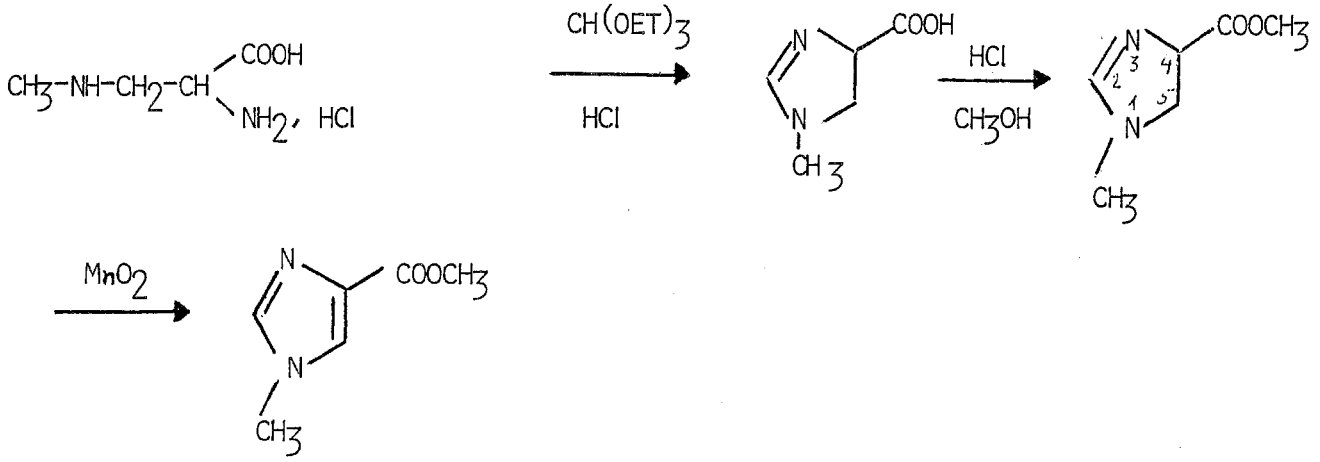
2.2.2.3 Synthèse utilisant des intermédiaires non classiques

Nous trouvons en particulier:

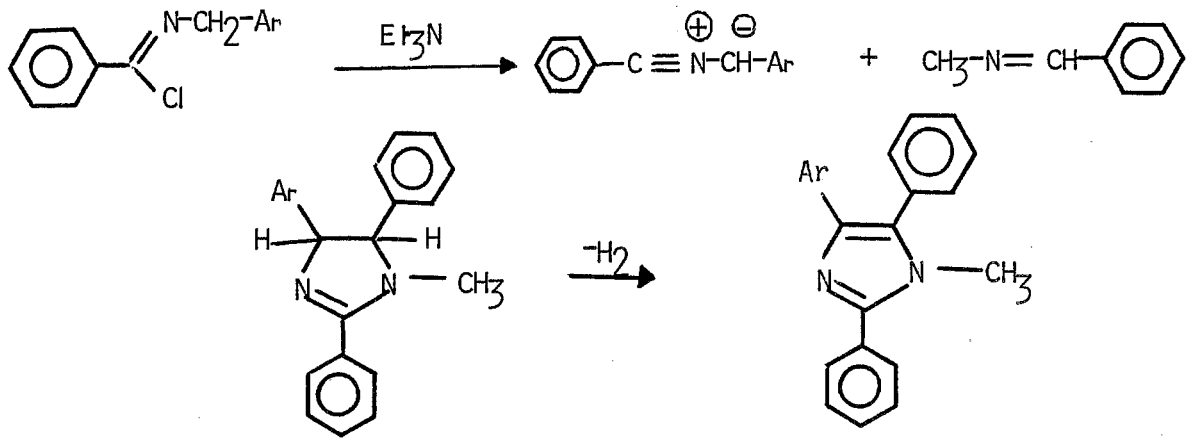
-l'utilisation d'une azirine (105, 106) conduisant à un ion imidazolium tétrasubstitué.



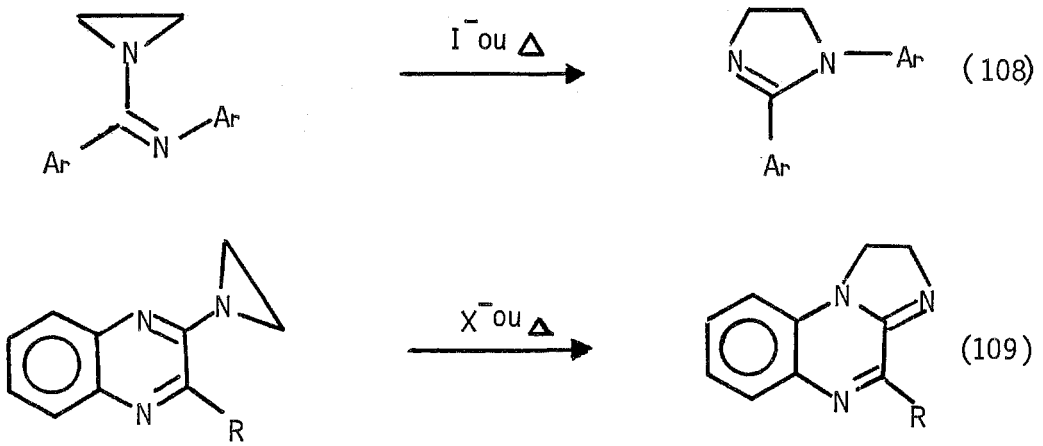
-l'utilisation d'un amino acide (107) fournissant un dérivé fonctionalisé en 4 :



Plus récemment l'utilisation d'iminochlorures, sources d'ylures, capables de donner des réactions d'électrocyclisation 1.3 dipolaire (108), conduit aux dérivés tétrasubstitués en une étape.



Citons pour terminer les réactions d'isomérisation d'imino-aziridines (108, 109) par les nucléophiles ou par pyrolyse.



2.2.3 Travaux Personnels :

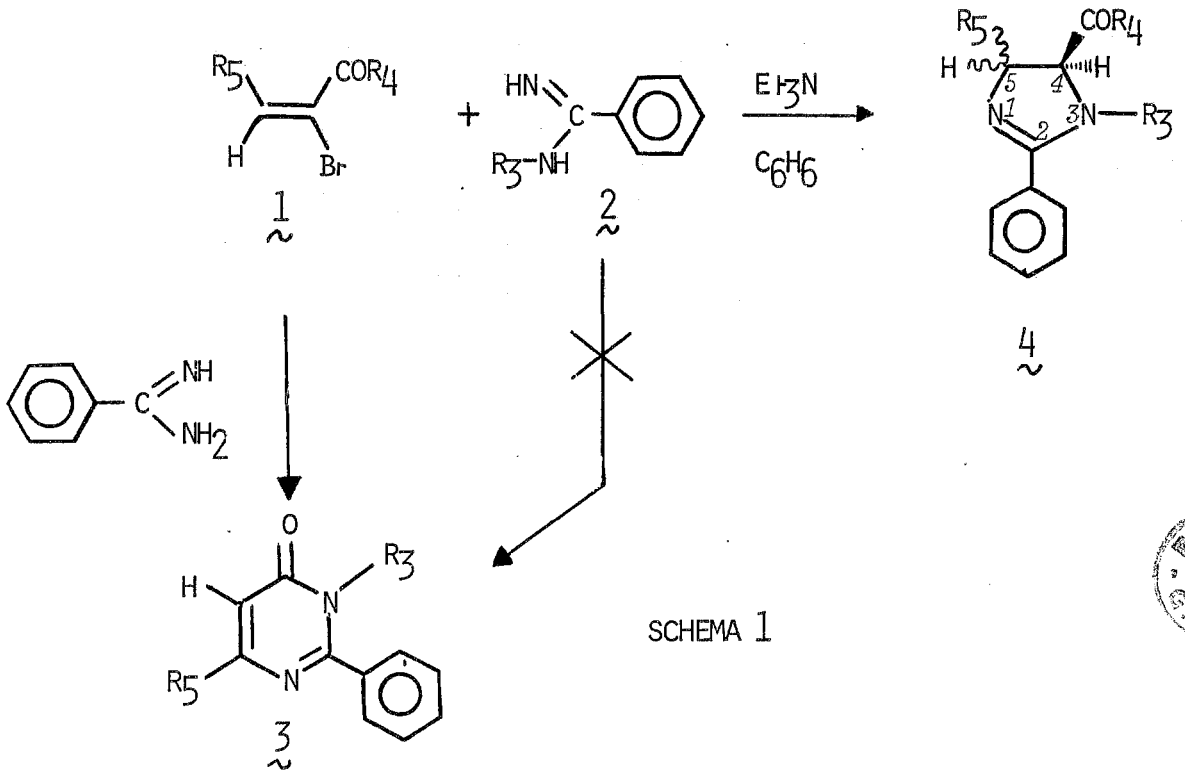
2.2.3.1 Introduction :

Nos travaux sont consacrés pour l'essentiel à l'étude de la réaction entre les amidines non substituées et monosubstituées et les dérivés carbonylés α,β éthyléniques α bromés.

Les amidines non substituées conduisent, comme nous le décrirons au chapitre suivant, aux (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6 , les amidines monosubstituées conduisent aux Δ -2-imidazolines tétrasubstituées et fonctionnalisées (schéma 1).

2.2.3.2 Résultats :

Contrairement aux amidines non substituées; les amidines monosubstituées réagissent avec les composés carbonylés α-bromés α,β-éthyléniques pour donner, dans des conditions douces les Δ -2-imidazolines tétrasubstituées en 2,3,4,5 et fonctionnalisées; (Schéma 1).



SCHEMA 1

B.U. MED. GRENOBLE

Il nous semble que la réaction est générale puisqu'elle s'applique aussi bien aux aldéhydes,cétones, esters,aromatiques et aliphatiques qu'aux nitriles aromatiques.

Tableau 1 - Rendements de réactions et pourcentages relatifs des diastéréoisomères obtenus pour les Δ -2-imidazolines 4

N°	R_5	R_4	R_3	Rdt%±	cis	trans
1	C_6H_5	OEt	CH_3	10	90	10
2	C_6H_5	OEt	$CH(CH_3)_2$	40	50	50
3	C_6H_5	OMe	CH_2-C_6H_5	22	95	5
4	C_6H_5	OEt	CH_2-C_6H_5	14	61	39
5	C_6H_5	OEt	C_6H_5	≃ 1	-	-
6	C_6H_5	OEt	tBu	O	-	-
7	4 Cl-C_6H_4	OEt	$CH(CH_3)_2$	37.5	75	25
8	4 Me-C_6H_4	OEt	CH_2-C_6H_5	7.3	60	40
9	C_6H_5	C_6H_5	$CH(CH_3)_2$	46	O	100
10	C_6H_5	C_6H_5	CH_2-C_6H_5	23	100	0
11	C_6H_5	C_6H_5	C_6H_5	≃ 1	-	-
12	C_6H_5	C_6H_5	tBu	O	-	-
13	C_6H_5	CH_3	CH_2-C_6H_5	32.5	0	100
14	C_6H_5	CH_3	$CH(CH_3)_2$	29.5	0	100
15	C_6H_5	tBu	$CH(CH_3)_2$	18	0	100
16	C_6H_5	tBu	CH_2-C_6H_5	9	0	100
17	C_6H_5	H	$CH(CH_3)_2$	10	mélange non déterminé	
18	C_6H_5	CN (= CO-R_4)	$CH(CH_3)_2$	3	0	100

± rendements établis après séparation des produits et pesée devant être considérés comme des rendements d'une seule transformation et ne tenant pas compte des produits initiaux récupérés.

Le chloroforme choisi comme solvant, pour la meilleure solubilité des réactifs et pour une meilleure homogénéité du milieu réactionnel n'influe pas sur le déroulement de la réaction. Toutefois, une étude plus complète de l'effet de solvant sur la stéréochimie des composés obtenus est nécéssaire.

En ce qui concerne les limites de la réaction, nous avons noté l'absence de réaction avec les amidines disubstituées et les amidines monosubstituées possédant un important encombrement stérique à l'azote : la N-tertiobutyl benzamidine ne réagit pas.

La réaction étudiée dans ce chapitre présente une nouvelle voie d'accès aux Δ-2-imidazolines fonctionnalisées-4 dans des conditions douces. En effet nous n'avons pas trouvé mention de ces dérivés dans la littérature.

Les résultats du tableau 1 montrent dans l'ensemble que le rendement d'hétérocyclisation est dépendant de l'encombrement stérique de l'azote de l'amidine.

En ce qui concerne la stéréochimie des produits obtenus nous constatons globalement une réaction dont le résultat est stéréosélectif avec les esters et stéréospécifique avec les cétones. Cette constatation ne doit pas exclure d'autres possibilités stéréochimiques du mécanisme réactionnel.

2.2.3.3 Discussion des résultats

Il est indispensable de développer dans ce paragraphe les deux aspects principaux de la réaction étudiée, à savoir :

A Le mécanisme réactionnel en tenant compte de la différence de réactivité entre les amidines non substituées et monosubstituées.

B La stéréochimie qui recouvre :

- l'aspect statique : configurations relatives, conformations, des Δ-2-imidazolines qui sera développé dans la partie spectroscopie de R.M.N. .

- L'aspect dynamique qui est en relation étroite avec le mécanisme de réaction et sera donc intégré à ce niveau.

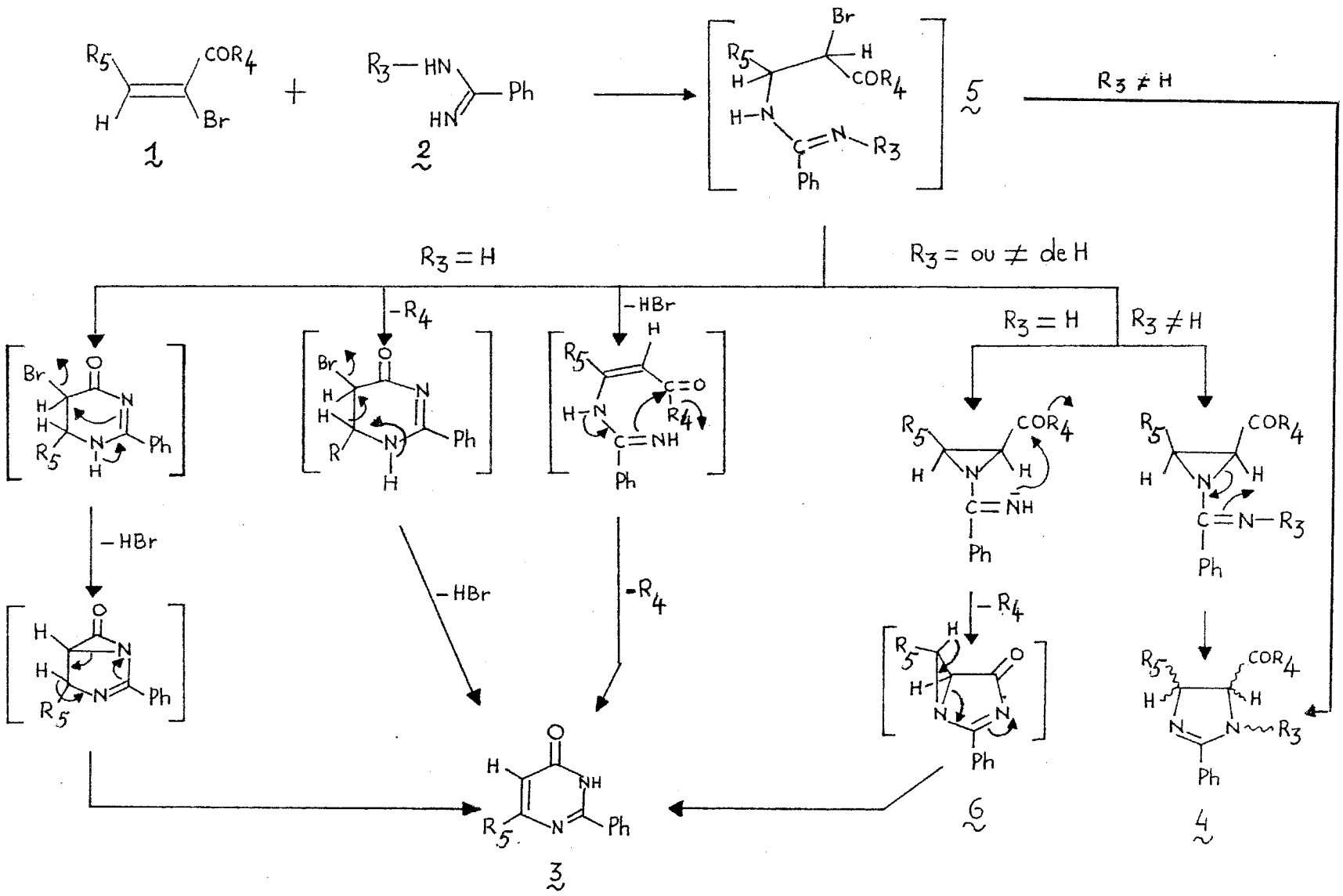


Schéma 2

MECANISMES DE REACTIONS

A - Mécanisme réactionnel:

Plusieurs mécanismes de réaction peuvent être proposés pour la formation des Δ-2 -imidazolines et en même temps pour les (3H)pyrimidinones-4. Ils sont décrits dans le schéma ci-contre.

Nous observons dans ce schéma que si R_3 est différent d'un atome d'hydrogène, la réaction ne fournit pas de (3H) pyrimidinone-4 N-substituée 3
Inversement, lorsque R_3 est un hydrogène on obtient les (3H) pyrimidinones-4 à l'exclusion des Δ-2-imidazolines 4

Par contre, nous trouvons dans la littérature des réactions similaires (111, 112, 113) conduisant aux pyrimidinones 3 aussi bien avec les amidines non substituées qu'avec les amidines monosubstituées. Ces faits expérimentaux suggèrent un mécanisme différent pour cette réaction.

Une analogie avec la condensation entre les amines primaires et l'α-bromo cinnamate d'éthyle (110, 114), nous autorise à proposer le mécanisme suivant (schéma 2):

La première étape est assurément une addition 1-4 (de type Michaël) de l'amidine sur le carbone β de l'ester ou de la cétone α,β insaturée, qui fournit l'adduit 5. Celui-ci peut alors se cycliser en aziridine ester ou cétone par un mécanisme SNi. D'après les résultats expérimentaux observés l'intermédiaire aziridine peut alors réagir de deux manières différentes :

1° - par une hétérocyclisation intramoléculaire en un système oxo-2 diaza 1-3 bicyclo (3.1.0) hexène, qui, très instable, fournit par réarrangement intramoléculaire une pyrimidinone 3

Schéma 3

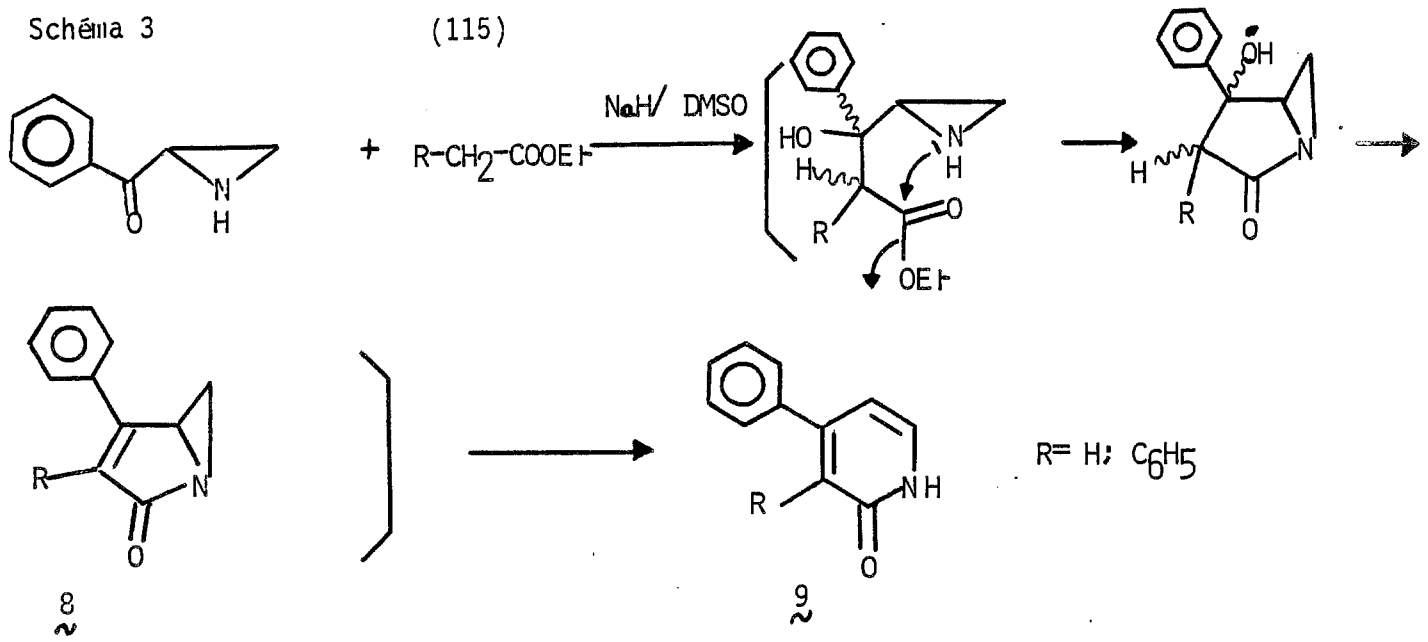


Schéma 4

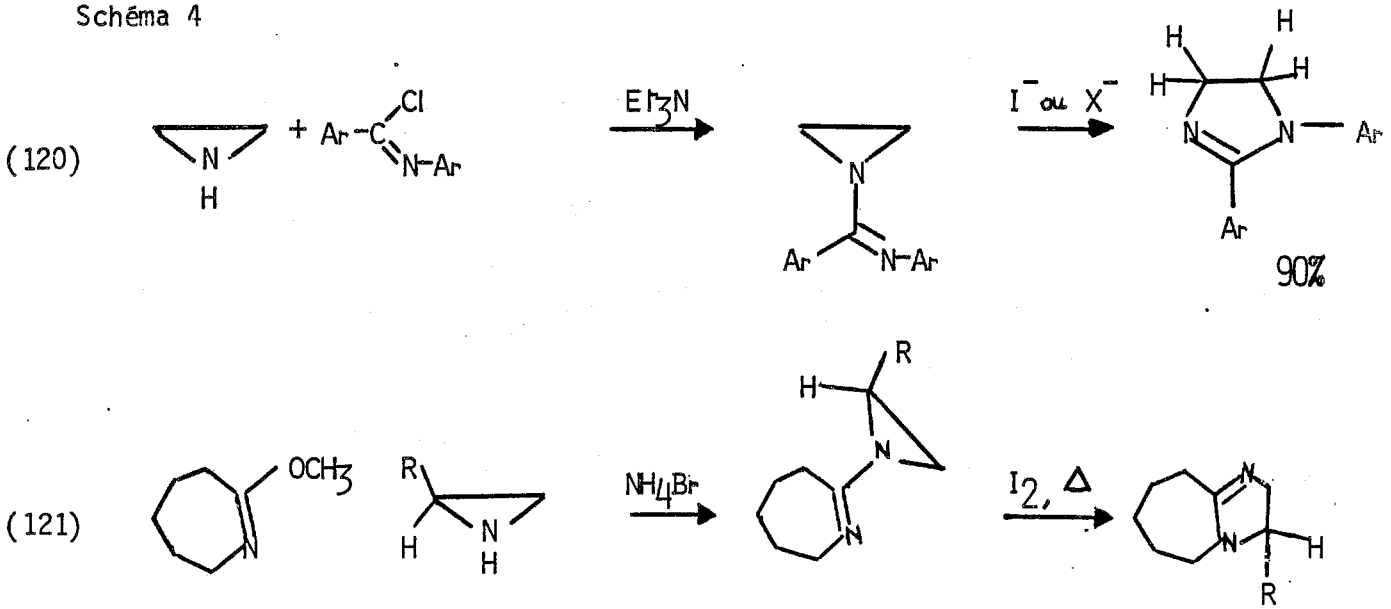
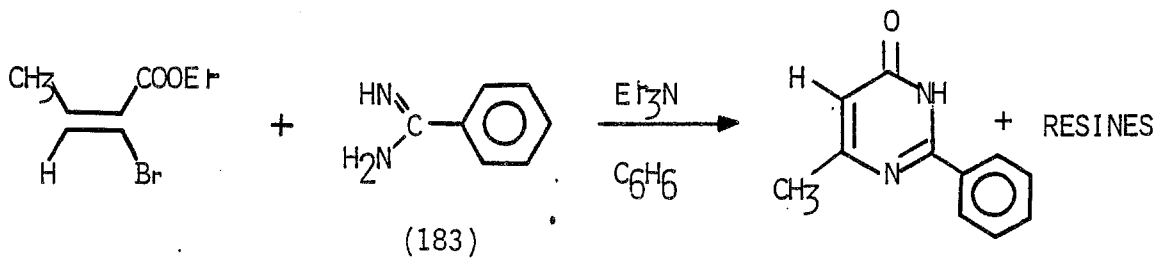


Schéma 5



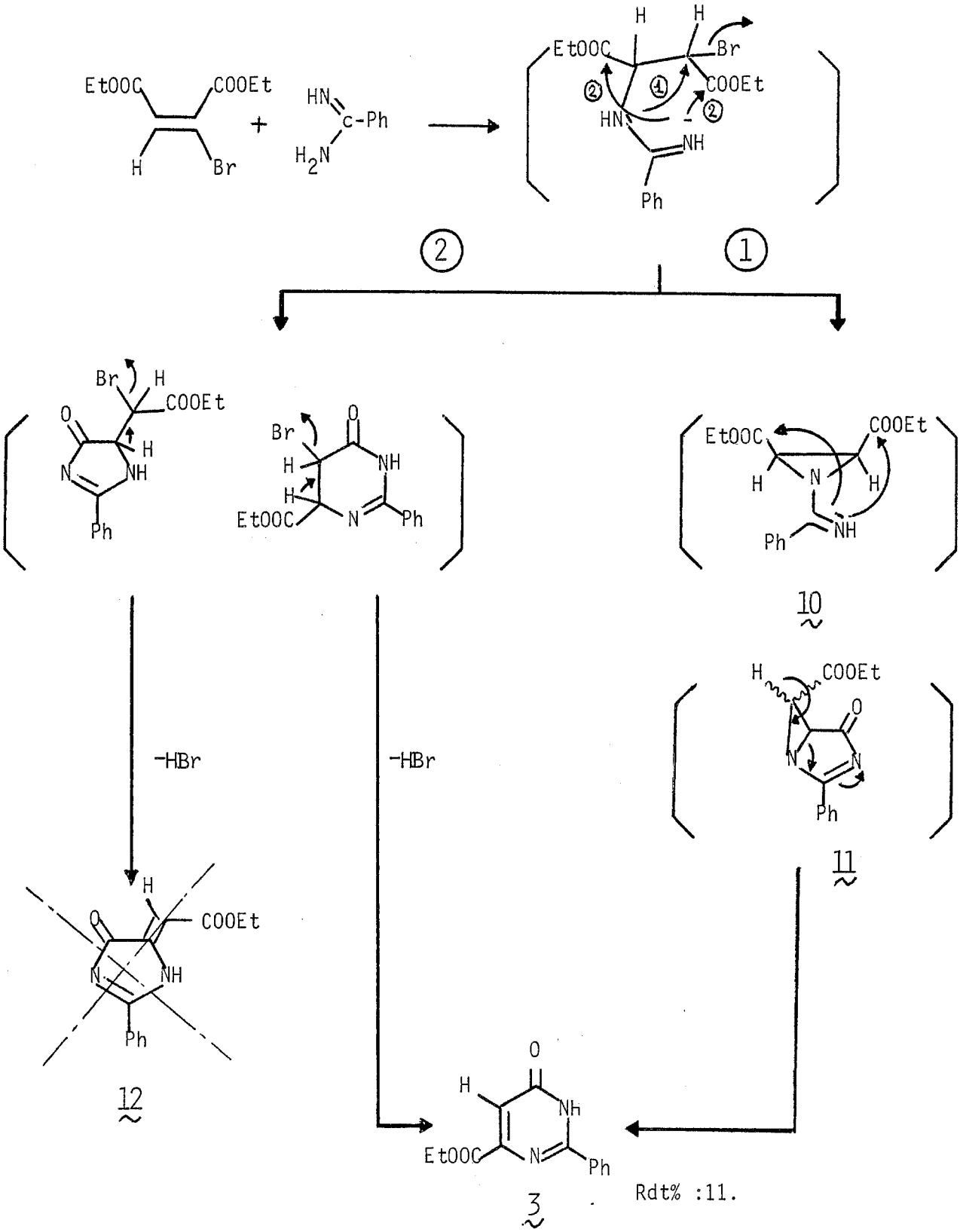
2° - Si R_3 est différent d'un atome d'hydrogène, l'hétérocyclisation en 6 est impossible et l'aziridine peut alors s'isomériser par un mécanisme connu en Δ-2-imidazoline 4

Ceci est l'unique mécanisme cohérent pour expliquer les résultats du schéma **B**. Les autres voies ne peuvent expliquer entièrement ces résultats. Néanmoins dans nos conditions de réaction,nous n'avons pu isoler ni l'aziridine, ni l'azabicyclo intermédiaires .

Ces résultats s'ajoutent à ceux acquis antérieurement pour démontrer la validité d'un tel mécanisme. Moureu et coll. (110) ont obtenu dans la réaction entre l'éthylènediamine et l'α-bromo cinnamate d'éthyle, 16% d'un système azabicyclo norcarane très instable. Cependant les auteurs ne peuvent isoler l'aziridine intermédiaire qui lui donne naissance. Laurent et coll. (115) n'isolent pas l'oxo-2 aza-1 bicyclo (3.1.0) hexane 8 (116) dans leur réaction, mais obtiennent la preuve de sa formation après isolement de son produit de réarrangement direct : la (1H) pyridone-2 9 . Plusieurs auteurs ont démontré la présence de ces mêmes intermédiaires dans des réactions proches (117, 118, 119).

Enfin, si R_3 est différent d'un atome d'hydrogène, l'obtention des Δ - 2-imidazolines 4 peut être expliquée par les observations précédentes de Heine et coll. (120) et Bormann (121). Les auteurs montrent que dans des conditions analogues, les iminoaziridines se réarrangent avec de très bons rendements en imidazolines correspondantes. Plus convaincant est peut être le fait suivant. Dans notre travail sur la synthèse des (3H) pyrimidinones-4 (2) (Schéma 5 p. 104), La réaction entre le crotonate d'éthyle et la benzamidine produit une réaction très exothermique et très rapide (3 mn). De surcroît la pyrimidinone obtenue dans ce cas est accompagnée de résines rouges inhabituelles, non identifiées, mais qui sont très probablement des polymères résultant de la transformation d'intermédiaires instables et peut-être donc de ces aziridines et des systèmes azabicycliques que nous avons proposés (la même présence de résines a été décrite initialement par Moureu et coll. (114).

SEQUENCE 1 : condensation entre la benzamidine et le bromo maléate d'éthyle



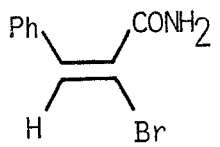
Dans le but d'apporter des preuves expérimentales plus convaincantes de la présence de tels intermédiaires, nous avons réalisé les séquences réactionnelles suivantes :

Séquence 1 : D'après cette séquence il est clair, théoriquement, que si l'aziridine intermédiaire est présente (et dès lors l'azabicyclo qui lui succède) dans la réaction, on ne doit trouver en fin de réaction qu'un seul produit: la pyrimidinone 3.

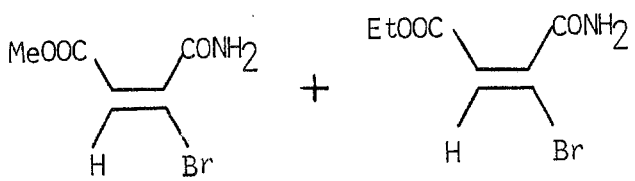
C'est ce que nous obtenons après séparation chromatographique. Nous n'avons isolé qu'un seul produit avec un rendement de 11% répondant, après identification à l'éthoxycarbonyl-6 (3H) pyrimidinone-4 3. A aucun moment nous n'avons pu déceler de trace de l'imidazolone insaturée. Cependant cette séquence ne permet pas d'éliminer complètement le passage par la voie 2 (séquence 1).

Pour éliminer l'éventualité d'une hétérocyclisation directe à partir du composé d'addition 1-4 (type Michaël) en bromo-5 pyrimidinone la séquence n° 2 a été mise au point. *(page suivante)*

D'après la théorie tout autre résultat que l'obtention de B et C en quantité équivalente laissera subsister un doute sur la voie suivie. Or les résultats démontrent que nous obtenons, après séparation chromatographique du mélange réactionnel B et C, avec un même pourcentage. Un produit de dégradation cependant accompagne B et C dans ce cas précis. Nous l'avons identifié par I.R. (une fonction amide primaire) puis par résonance magnétique nucléaire* et comparé enfin avec un amide de dégradation rencontré et identifié en cours de la synthèse d'une (3H) pyrimidinone-4 à savoir :

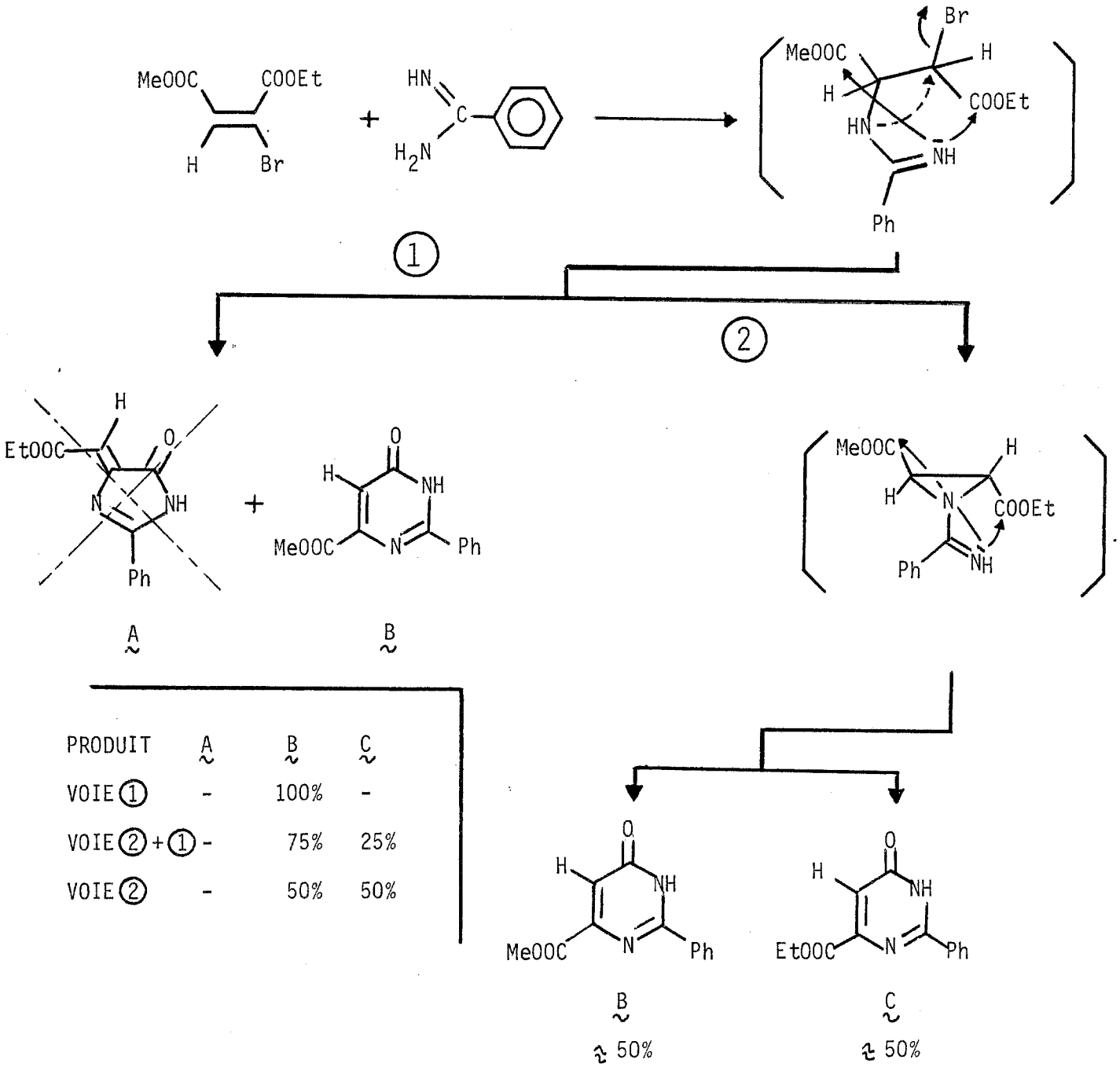


* Dans ce cas précis le produit séparé serait un mélange des amides α-bromés suivants :



trouvés en quantités équivalentes dans le mélange.
La provenance exacte de ces amides primaires éthyléniques reste cependant incertaine.

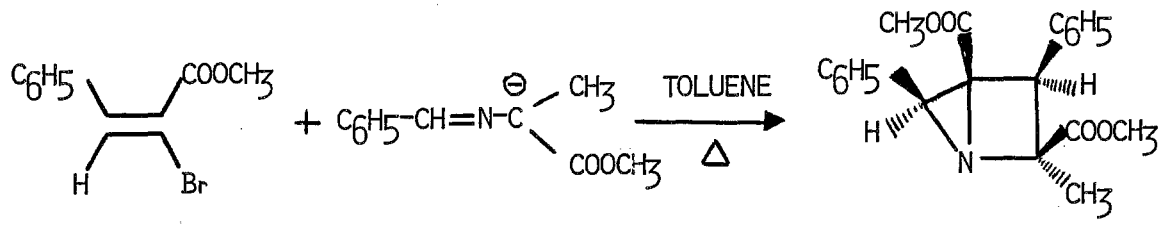
SEQUENCE 2 : Condensation entre le bromo maléate d'éthyle et de méthyle et la benzamidine.



PRODUIT	A	B	C
VOIE 1	-	100%	-
VOIE 2 + 1	-	75%	25%
VOIE 2	-	50%	50%

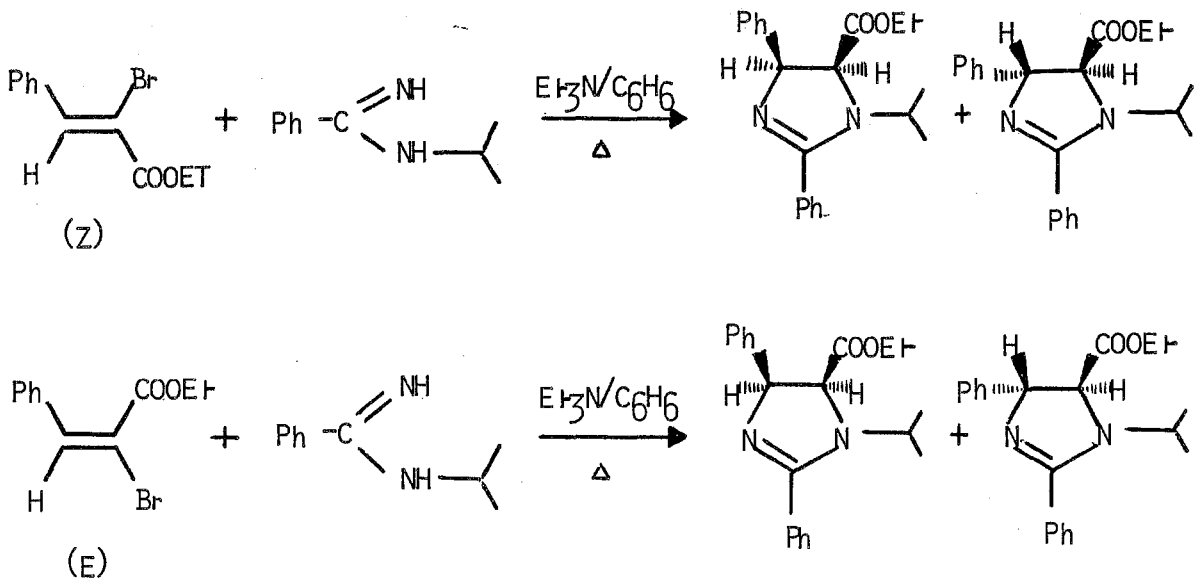
Les résultats obtenus dans nos deux séquences et nos réactions sont en bonne relation avec la théorie; ceci nous permet de proposer un mécanisme de réaction passant effectivement par un intermédiaire aziridine clé.

Une suggestion faite récemment (122) sur la possibilité d'une réaction de type 1.3. dipolaire dans notre cas, nous a amené à vérifier cette autre hypothèse. En effet Hamelin et coll. ont conduit la réaction suivante à partir de l'imino ester :



(X)

et de l'isomère de configuraton (trans) de l'$_{\alpha}$-bromo cinnamate de méthyle. La réaction est stéréospécifique et ne conduit qu'à un seul isomère azabicyclique de configuration (X). A titre de vérification, dans notre cas finalement assez proche, nous avons réalisé la séquence suivante avec les $_{\alpha}$-bromo cinnamates d'éthyle après séparation des isomères Z et E :



Nous obtenons le même résultat stéréochimique que ce soit avec le mélange des esters isomères ou avec chaque isomère pris individuellement.

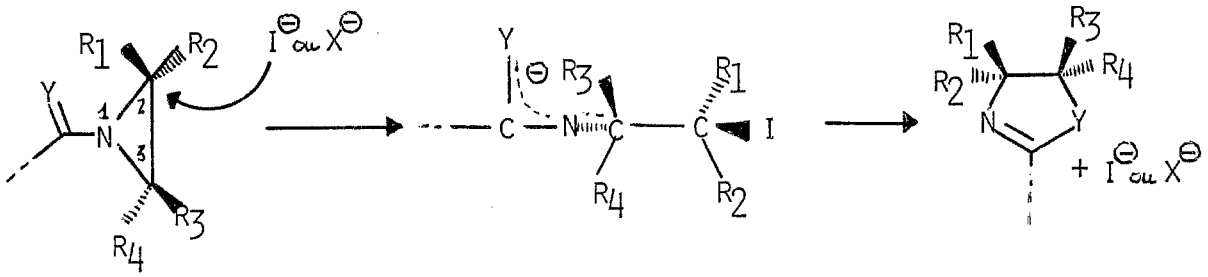
Cette expérience suffit à écarter la possibilité d'une réaction de type dipole 1.3. avec les amidines mono substituées en particulier, et apporte une information supplémentaire: notre réaction passe par un intermédiaire présentant un mélange de configurations. Signalons aussi que ce mécanisme dipolaire n'est pas applicable aux amidines non substituées, puisque le résultat obtenu est alors contradictoire.

A ce stade, les résultats obtenus sont donc en accord avec la théorie; ceci nous permet de proposer un mécanisme de réaction passant par un intermédiaire aziridine clé qui, bien que non isolé, reste le seul permettant une explication rationnelle et complète de nos résultats expérimentaux.

B - Aspect stéréochimique

Il est connu que le cours stéréochimique d'une réaction est d'une importance capitale et en relation étroite avec le mécanisme de réaction. Le mécanisme aboutissant aux Δ -2 imidazolines via les imino aziridines N-substituées, passe obligatoirement par une étape d'isomérisation de cette aziridine.

On ne peut ignorer dès lors l'apport important de Heine et coll. (123) à l'étude de cette réaction d'isomérisation ; en particulier par les ions nucléophiles. Cette méthode d'isomérisation fut mise au point sur les aroylaziridines puis les benzimidoyl aziridines (124), et le mécanisme suivant fut proposé (123, 124, 125) :



Y = O, S, N-R

Une première étape consiste en l'attaque de l'ion nucléophile X- sur un des carbones du cycle aziridine pour former un ion N-β-halogéno éthyl amidinium (ou amide); l'étape suivante montre la recyclisation intramoléculaire de cet ion en imidazoline, thiazoline ou oxazoline selon l'hétéroatome engagé.

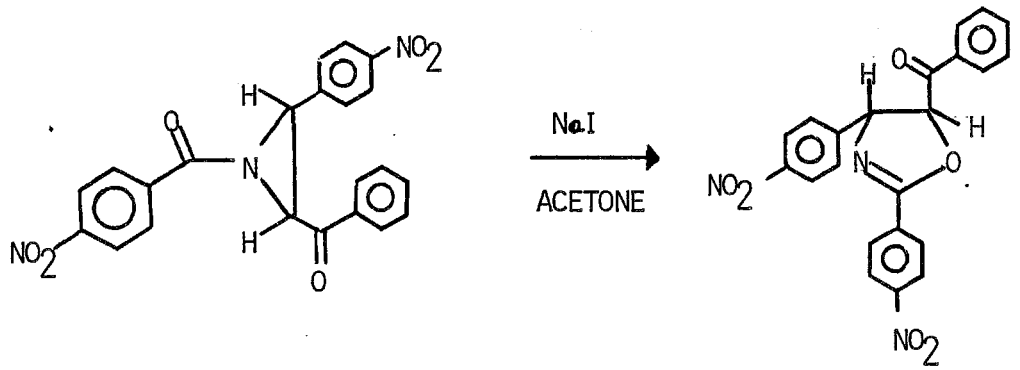
Dans les conclusions apportées par les auteurs le mécanisme implique :

- une rétention de configuration complète au niveau du carbone intéressé, puisque celui-ci subit deux SN_2 successives , rétablissant la configuration de départ.

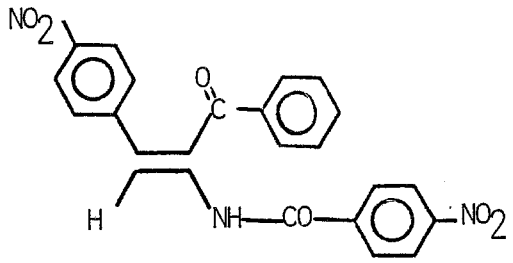
- **l'attaque par le nucléophile du carbone le plus positif, les facteurs électroniques s'avérant les plus importants quelque soit l'encombrement du carbone interessé. Dans chacun des cas le carbone "positif" est celui qui subit l'attaque (125).**

En conclusion, l'isomérisation par les nucléophiles est à la fois <u>stéréo et régiospécifique</u>.

- A propos des diaroyl-1,3 aziridines, les auteurs signalent (125) l'obtention, pour la première fois, de dérivés fonctionnalisés, et <u>surtout l'importance accrue des facteurs électroniques</u> dans ce cas.

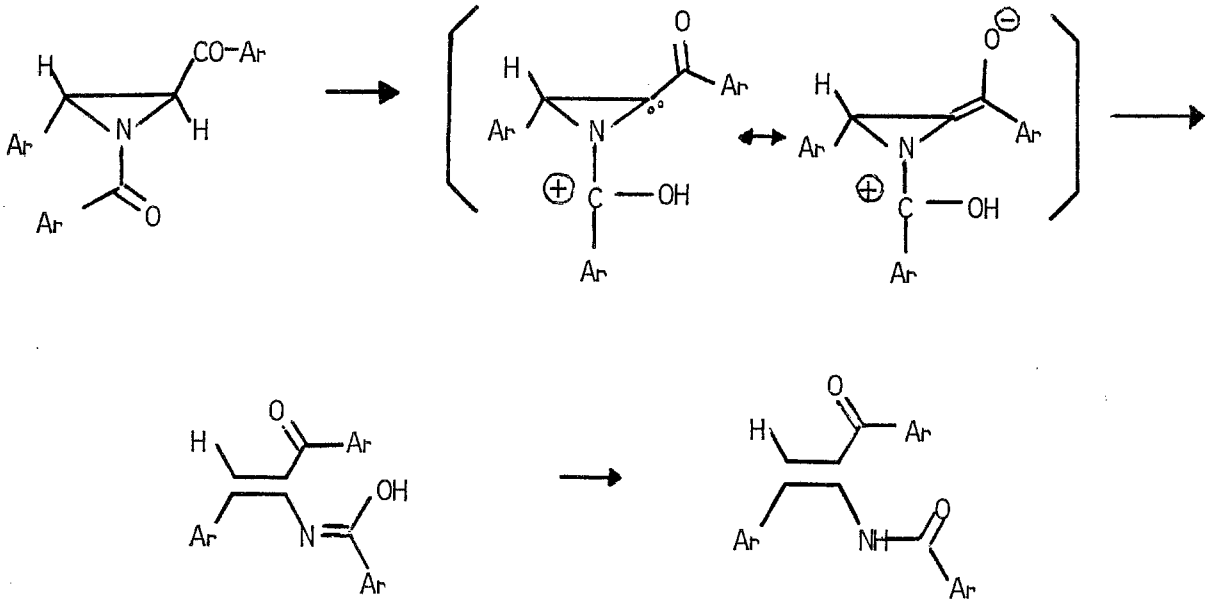


Pour le moment l'éventualité d'une isomérisation thermique, dans notre cas, et à la lecture des résultats antérieurs, est certainement à écarter. Heine et coll. (125) démontrent en effet que les aziridines fonctionnalisées sur le carbone 3 ne fournissent pas par pyrolyse les aroyl oxazolines mais des α-benzamido, p nitro benzalacétophénones (X).

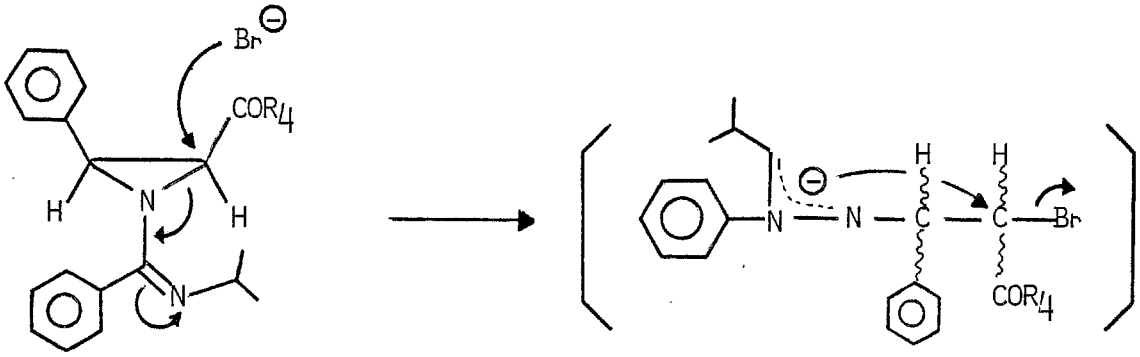


(X)

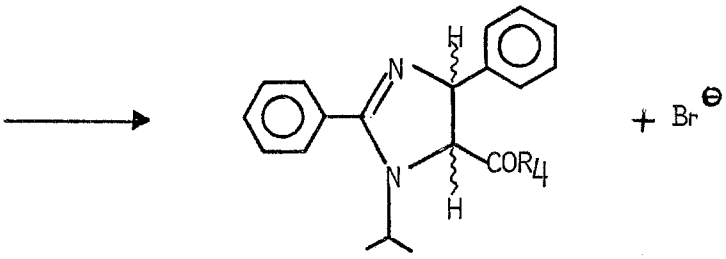
Le réarrangement thermique des aroyl-3 aziridines dans ce cas est sans doute provoqué par l'hydrogène très acide adjacent au groupe carbonyle. Les auteurs proposent une réaction qui procèderait par un transfert de l'hydrogène aziridinique vers l'oxygène du groupe amide, en concurence avec la rupture de la liaison carbone-azote du cycle.



La stéréospécificité de l'isomérisation est difficile à déterminer sans connaitre la proportion des diastéréoisomères aziridines intermédiaires. Nous pouvons cependant conclure comme Heine et coll. (125) à propos de l'isomérisation par les nucléophiles des diaroyl-1,3 aziridines. En effet ,toutes les structures de nos Δ-2 imidazolines cétones et esters sont issues d'un même mécanisme d'isomérisation impliquant une attaque régiospécifique du carbone le plus "positif" au stade de l'aziridine.



ion; N, β-bromoéthyl amidinium



L'étude de la structure configurationnelle de tous nos dérivés le confirme (voir partie spectroscopie du chapitre). Ainsi à aucun moment nous n'avons rencontré de structures cohérentes avec l'attaque de l'autre carbone du cycle aziridine .

Nous pouvons donc conclure que notre réaction possède la même régiospécificité. Un surcroit de preuve serait de démontrer la stéréospécificité de la réaction.

En effet bien que Heine et coll. (126) présument que les oxazolines obtenues à partir des trans aroyl-1,3 aziridines aient une configuration trans (2 SN_2 successives), ils concluent qu'un travail supplémentaire est nécessaire dans ce sens pour pouvoir l'affirmer. (Ils démontrent cette stéréospécificité uniquement dans le cas des aroyl-1 diphényl-2,3 aziridines).

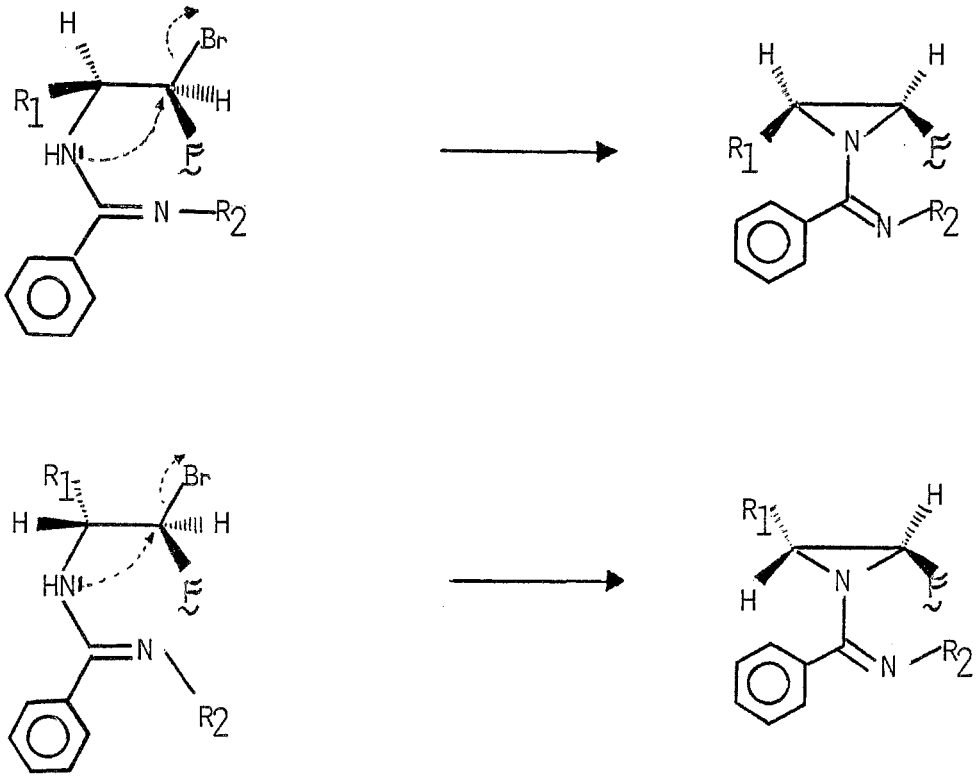
Est-il possible de donner une réponse à cette question ?

Dans notre cas la réponse est incertaine, les expériences menées à partir des cinnamates d'éthyle cis et trans séparément avec la N-isopropyl benzamidine conduisent à (voir schéma p.109) un mélange de diastéréoisomères cis et trans aux carbones 4 et 5 du cycle Δ-2-imidazoline. Malheureusement, nous ne pouvons pas conclure à une non stéréospécificité du réarrangement car nous ne connaissons pas le rapport des configurations cis et trans des aziridines intermédiaires; le résultat obtenu peut simplement refléter un rapport sans préjuger de la stéréospécificité de la réaction.

Le problème est tout à fait différent avec les cétones. En effet (tableau 1 p.100) dans ce cas précis, la réaction ne fournit qu'un seul diastéréoisomère : l'isomère trans (sauf pour le composé 10).
De toute manière, une réaction de réarrangement non stéréospécifique ne pourrait fournir qu'un mélange de Δ-2-imidazolines diastéréoisomères, que ce soit à partir d'une aziridine 100% cis ou 100% trans, ou bien d'un mélange des deux. Or nous constatons que le résultat est alors contradictoire.

Ce fait expérimental suffirait à démontrer la stéréospécificité de la réaction d'isomérisation pour ce qui est des benzimidoyl-1 aroyl-3 phenyl-2 aziridines intermédiaires. Il nous renseignerait également sur la stéréochimie de l'aziridine précurseur. Cet aziridine ne peut avoir évidemment dès lors qu'une seule configuration. Ceci signifierait que pour le composé 10 l'aziridine intermédiaire serait de configuration cis tandis que toutes les autres seraient de configuration trans.

En relation avec la stéréochimie de la réaction de Cromwell (127), il a été démontré que la cyclisation en aziridine se réalise avec une inversion de configuration (SN_2) sur le carbone situé en α de la fonction carbonylée. Les proportions des aziridines diastéréoisomères obtenues correspondent à celles des β -halogéno amines diastéréoisomères précurseurs. Il en est de même , dans le cas des β-bromo amidines ci-dessous :

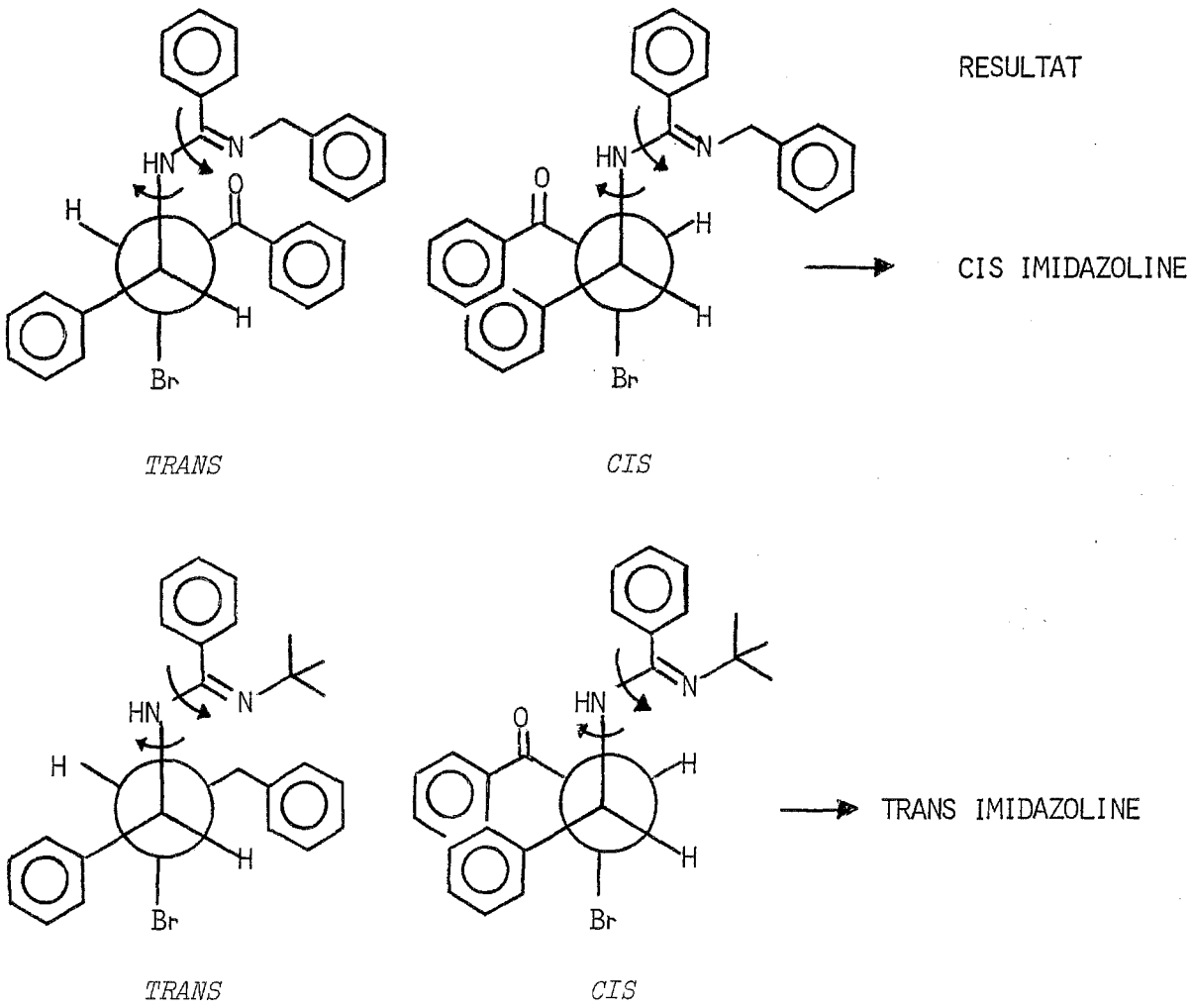


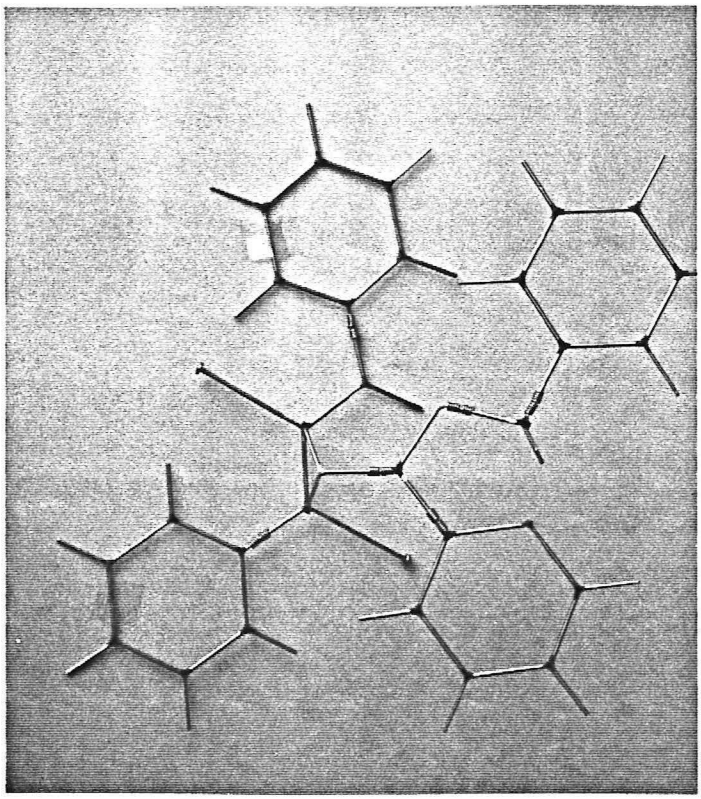
Si notre raisonnement est correct cela veut dire qu'au premier niveau, c'est-à-dire dans la formation de la β -bromo amidine, nous sommes en présence d'un seul diastéréoisomère. Dans le cas du composé 10 cela signifie que la β -bromo amidine adopte ici une configuration totalement inverse des autres termes. Cette particularité conduit, par une SN_2, à une aziridine intermédiaire de configuration cis.

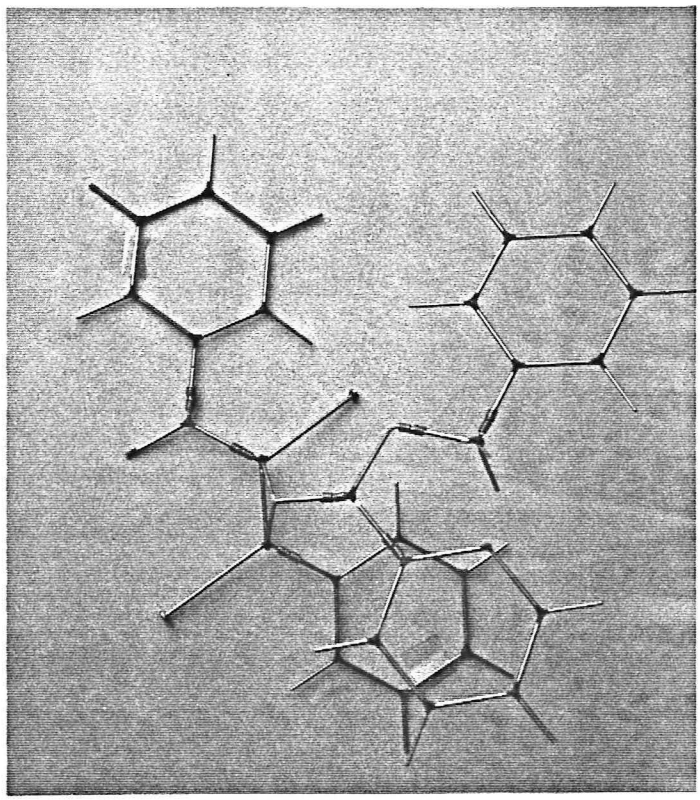
Peut-on rationnellement expliquer cette brusque inversion de la stéréospécificité ?

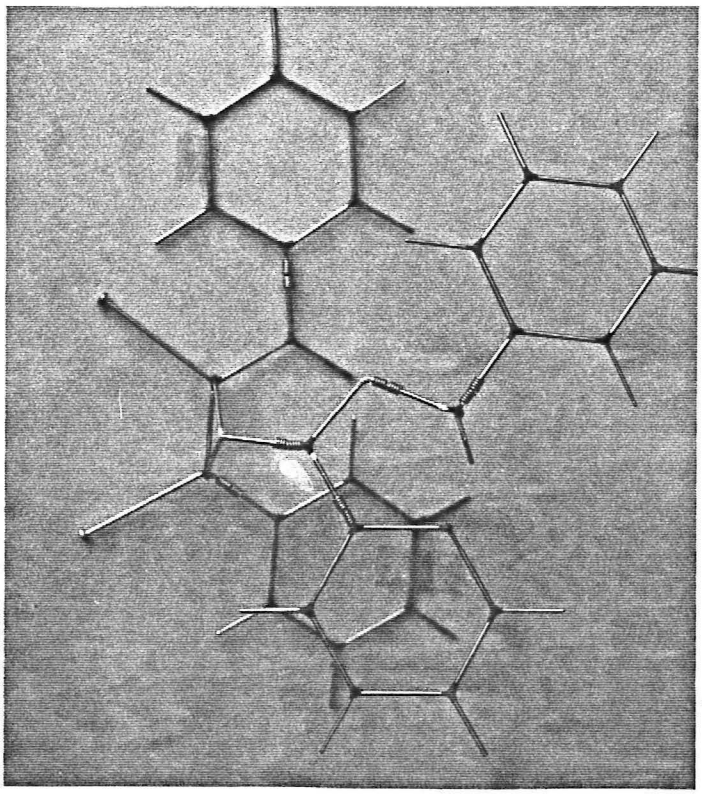
- L'argument de l'augmentation de l'encombrement stérique à l'azote ne peut tenir si l'on compare les β -bromo amidines suivantes :

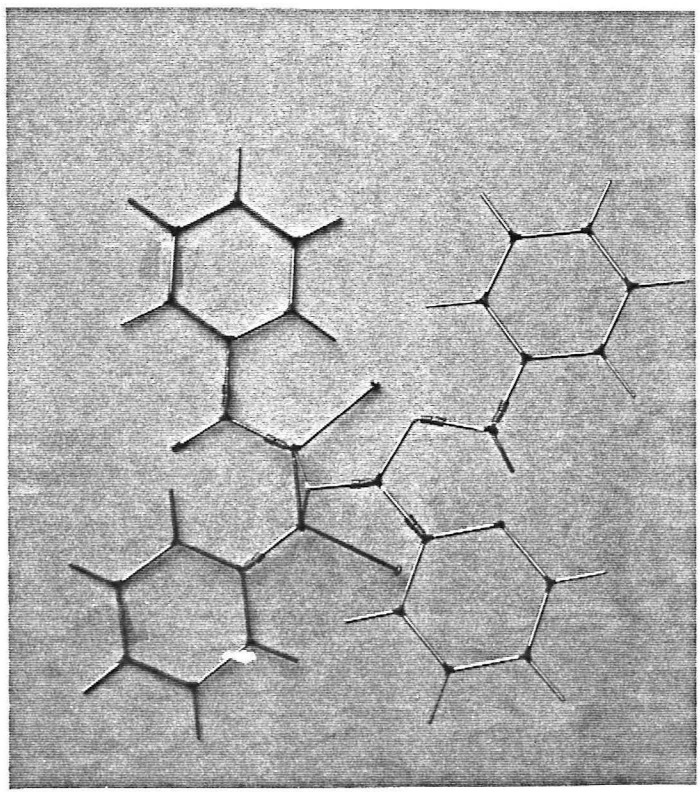
SCHEMA : β -BROMO AMIDINES







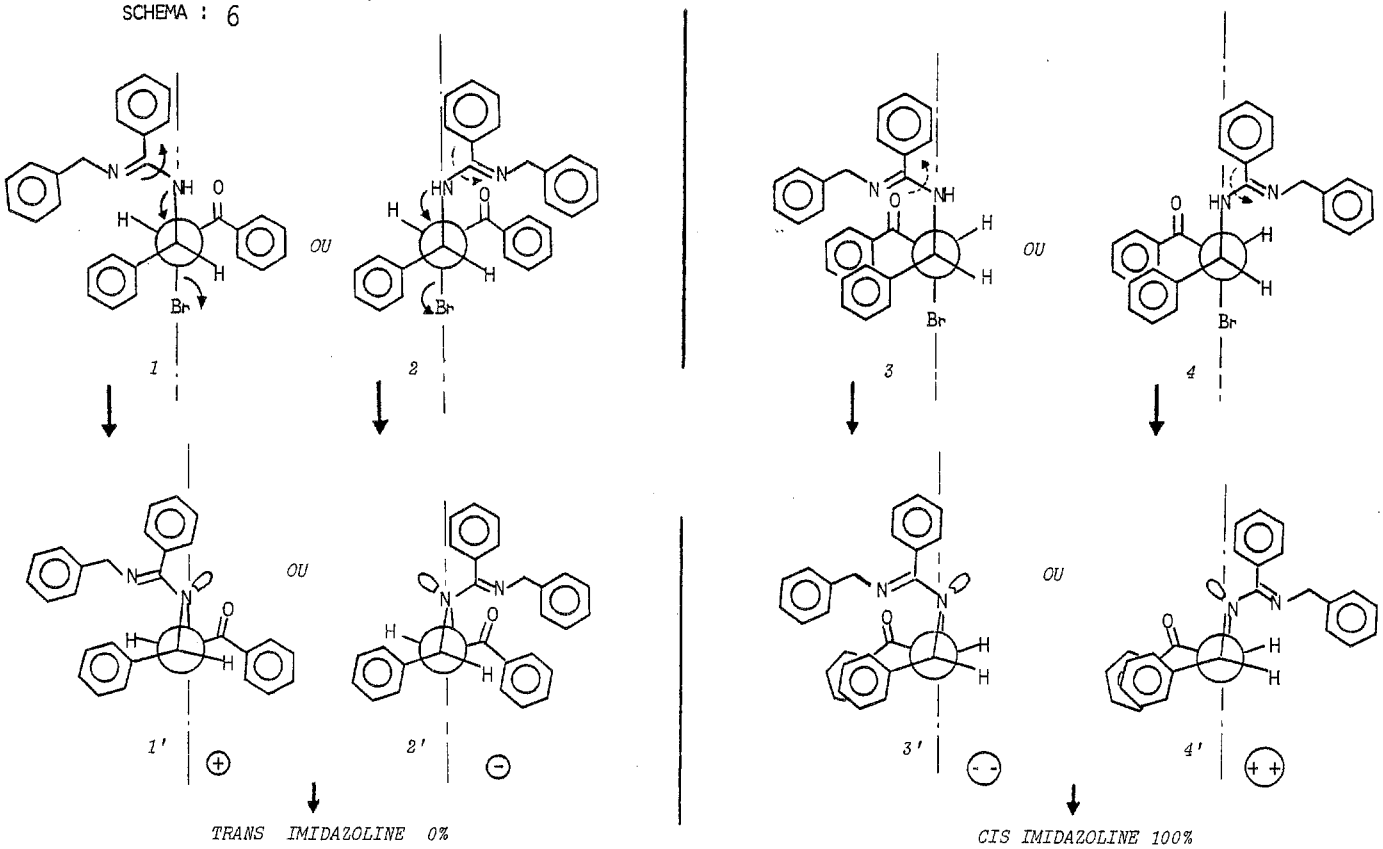




Comme on peut voir sur ce schéma,le groupe substituant l'azote du fait de ces degrés de libertés ne présente pas dans l'un des deux cas une situation particulière. Cependant, notons que l'interaction gauche entre PhCO et Ph (configuration cis) est défavorable. Ce fait confirme sans doute la raison pour laquelle tous les autres termes possédent une configuration trans.

Le dérivé 10 a donc une particularité extérieure à la stéréospécificité du mécanime réactionnel. Cette particularité, si elle existe, se manifeste d'emblée, c'est à dire dès l'attaque nucléophile de l'azote imine sur le carbone β de l'α -bromo cétone insaturée. Elle conduit **spécifiquement** à une cis aziridine, puis à une cis imidazoline (schéma 6).

SCHEMA : [&] 6



[&] *Le schéma ne fait figurer que les cas extrêmes*

Il est clair d'après les stuctures du schéma précédent que seule l'aziridine de configuration cis n° 4', présente une répartition spatiale favorable des 4 groupes aromatiques. L'accumulation dans le même demi-espace des groupes aromatiques montre, d'après les modèles de Dreiding, l'établissement de contraintes importantes entre ces groupes ce qui défavorise fortement (quelle que soit l'orientation des cycles aromatiques pris individuellement) les configurations 1', 2' et 3'.

En conclusion, l'accumulation de cycle phényles dans le dérivé 10 serait donc à l'origine de l'inversion de la stéréochimie obtenue dans l'imidazoline finale. Ce résultat ne fait que traduire un cas d'espèce et ne remet pas en cause la stéréospécificité du réarrangement.

2.2.3.4 Conclusion :

La stéréochimie de nos molécules sont en accord avec les conclusions établies pour le mécanisme de réaction. La convergence des deux résultats permet de prendre une option en faveur du mécanisme via les aziridines imines.

Cette réaction présente certains avantages :

- Une grande souplesse dans le choix des fonctions sur la position 5, donnant accès à de nouvelles structures qui peuvent être utilisées comme synthons pour l'accès à d'autres molécules plus élaborées (ce travail est en cours).

- Elle se déroule dans des conditions douces.

- Elle est régiospécifique pour tous les termes, et stéréospécifique pour les cétones .

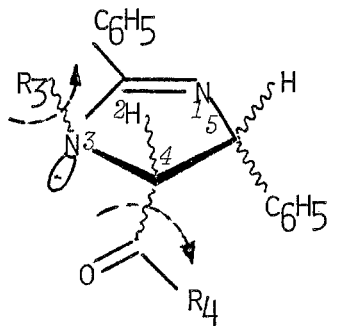
2.3. Spectroscopie et stéréochimie des Δ-2-imidazolines en solution :

2.3.1 Introduction

La stéréochimie des Δ -2 -imidazolines fonctionnalisées en 4 implique plusieurs problèmes fig (1)

-Les configurations relatives aux carbones C_4C_5 (diastéréoisomérie), éventuellement la configuration à l'azote 3 (reliée au problème de l'inversion pyramidale Nsp^3).

-L'isomèrie de rotation autour de la liaison C_4-C = O et éventuellement autour de la liaison N-R_3

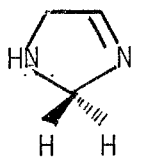


R_3= benzyle, isopropyle, methyle

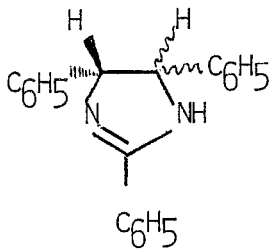
R_4= phényle, méthyle, tertiobutyle, OC_2H_5, OCH_3.

Fig 1 : Stéréochimie des Δ - 2 -imidazolines fonctionnalisées-4 trisubstituées-2,3,5.

Peu de travaux sont consacrés à l'étude spectrale et stéréochimique des imidazoles réduits. Les rares exemples que nous avons rencontrés concernent: -l'étude du couplage géminé des imidazolines 1 (128) et la stéréochimie relative aux triphényl-2,4,5 Δ -2 imidazolines (amarine et isoamarine) 2(100, 101, 102).



1



2

A notre connaissance aucune donnée n'existe à propos des Δ -2 -imidazolines fonctionnalisées.

La plus grande partie de notre travail ayant été effectué en Résonance Magnétique Nucléaire, nous ne donnerons pour les autres spectroscopies que les données observées (I.R., masse).

Nos résultats de Résonance Magnétique Nucléaire sont classés par type de problèmes stéréochimiques abordés, puisqu'en général ceux-ci s'appliquent à l'ensemble des molécules étudiées, sauf cas d'espèce. Parallèlement, la mesure des moments dipolaires expérimentaux et les calculs théoriques par CNDO/2 ont été effectués et viendront étayer les résultats obtenus en R.M.N.

2.3.2 Spectroscopie infrarouge

L'identification de nos molécules se rapporte ici à l'observation dans le spectre de deux bandes d'absorption caractéristiques :

- la double liaison C = O (cétones, esters, aldéhydes),
- la double liaison C = N (imine intracyclique).

2.3.2.1 Résultats

En ce qui concerne les esters la bande carbonyle donne une absorption à la fréquence caractéristique des esters carboxyliques. Nos valeurs sont centrées à 1750 cm^{-1} $\pm$ 5. Pour les vibrations carbonyle des dérivés cétoniques, les variations de fréquence selon les termes sont plus significatives.
Deux classes se distinguent :

- les produits portant en α du carbonyle un groupe aromatique donnent des fréquences habituellement rencontrées pour les cétones aromatiques à 1700 $\pm$ 5 cm^{-1}
  Il est à signaler en particulier la plus basse fréquence enregistrée pour le produit 10 composé le plus aromatique de la série.

- Les produits portant en α du carbonyle des groupes aliphatiques fournissent les fréquences habituellement rencontrées avec les alkyl cétones. Ces fréquences sont centrées autour de 1720 cm^{-1} ± 10 cm^{-1}.

Pour la vibration de valence des imines intracycliques ,les valeurs sont groupées entre 1630 et 1620 cm^{-1}, valeurs normales pour une double liaison imine dans une amidine cyclique. Ces valeurs présentent peu de différence par rapport à celles des amidines trisubstituées aromatiques (129).

Un produit montre cependant une fréquence anormalement basse, il s'agit du composé 16 dont la fréquence d'absorption se situe à 1600 cm^{-1}.

2.3.3 Spectroscopie de masse :

2.3.3.1 Travaux antérieurs :

Ils sont consacrés à l'étude des fragmentations générales des imidazolines mono ou disubstituées (aromatiques et aliphatiques).

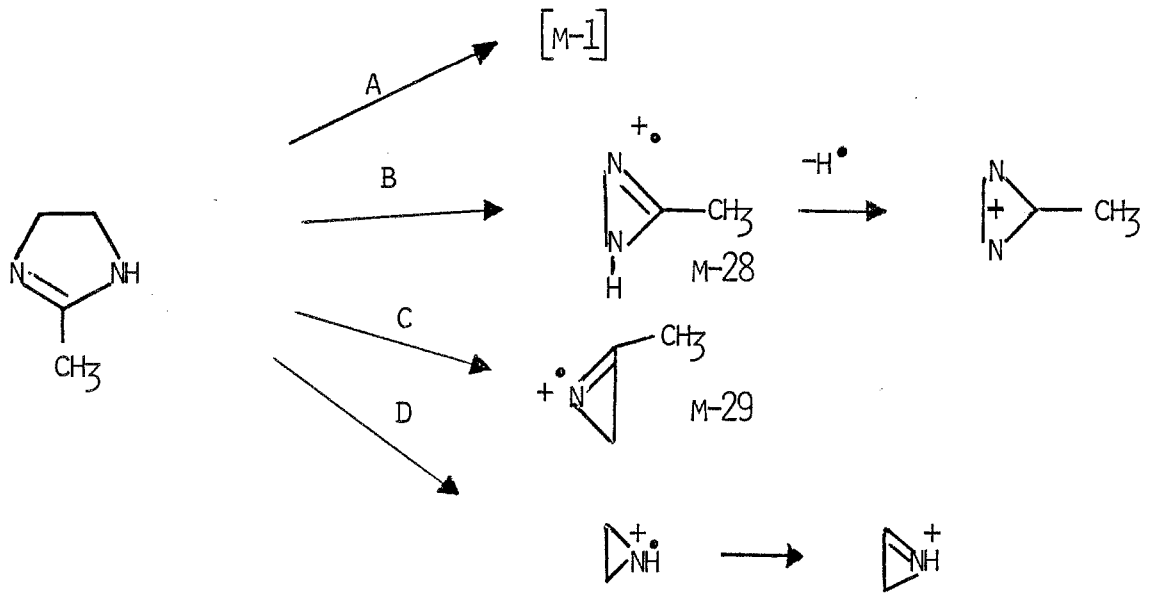
Les principaux résultats sont groupés dans l'ouvrage de Baldas et coll. (130) et dans l'article de Ohashi et coll. (131).

Ces auteurs distinguent à travers les ions fragments qu'ils ont identifiés deux groupes: d'un côté les alkyl-2 imidazolines (schéma 7) et de l'autre , les phényl-2 imidazolines.

Nous résumerons surtout les résultats obtenus avec les phényl-2 imidazolines, car tous nos produits possédent ce fragment de squelette chimique.

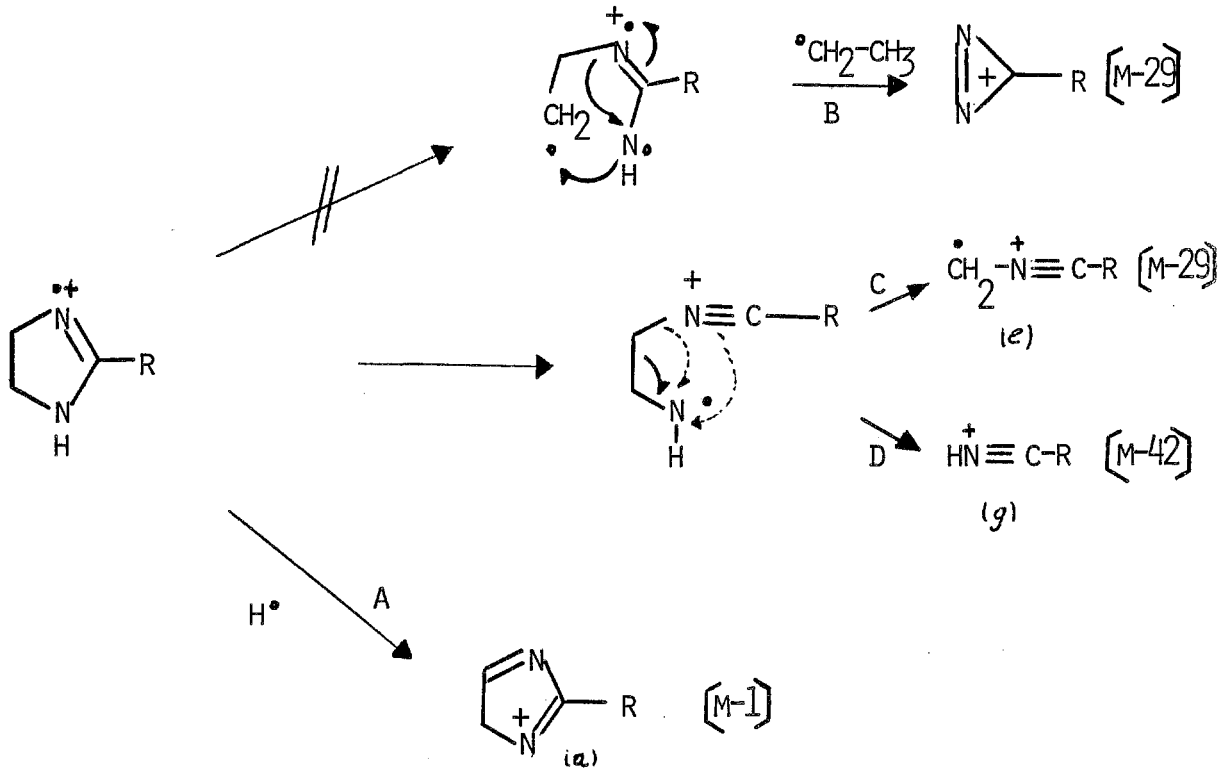
Schéma : 7

Voies principales de fragmentation obtenues par Ohashi et coll. (131) pour la méthyl-2 imidazoline .



Les mesures de masse exactes effectuées par les auteurs précités donnent pour les Δ -2 imidazolines substituées en 2 le schéma général suivant :

Fragmentations générales des Δ -2 -imidazolines substituées en 2:

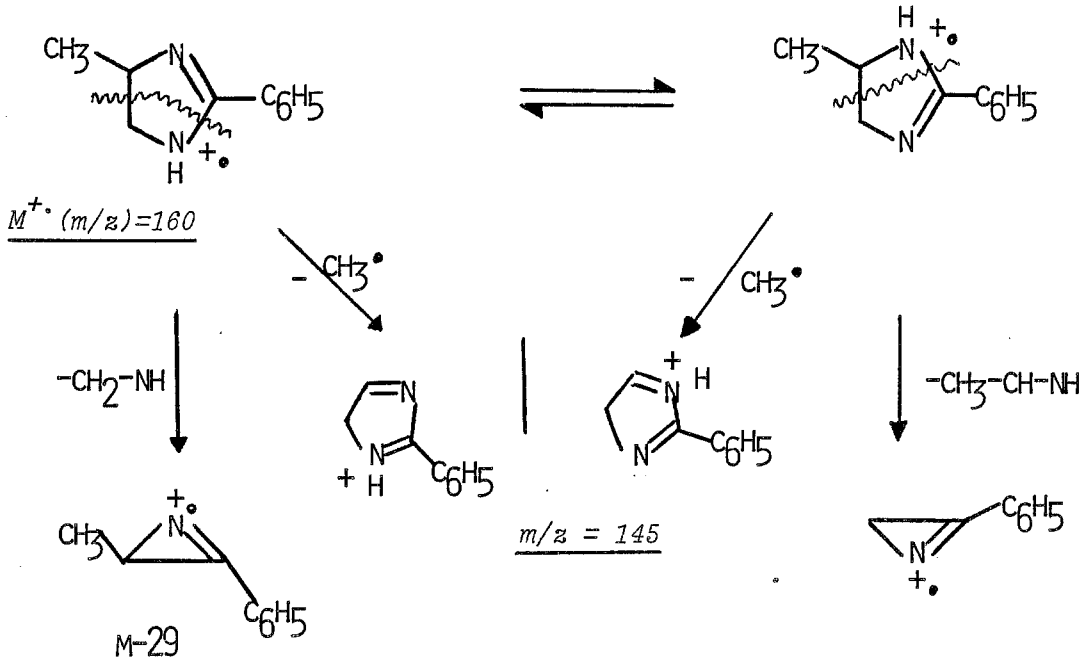


- Cas des imidazolines disubstituées :

Les auteurs décrivent les fragmentations des produits disubstitués-2,4. Les spectres se compliquent avec la substitution supplémentaire; la fragmentation est alors très différente de celle des produits monosubstitués.

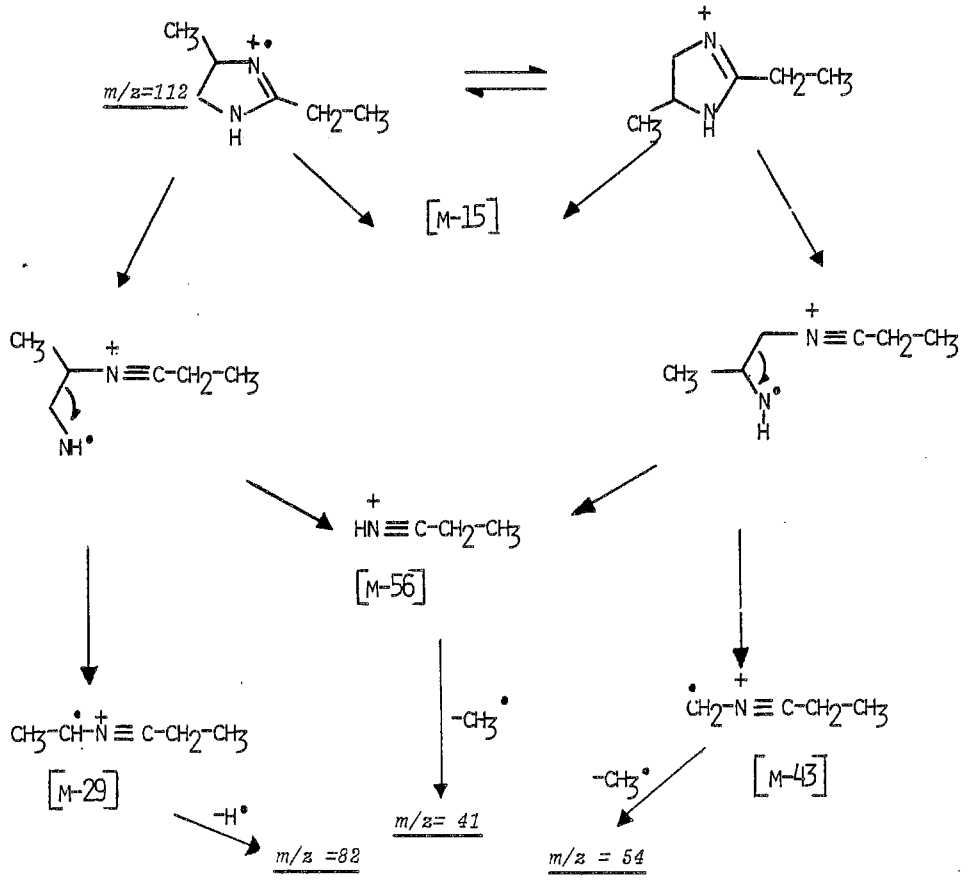
Si les auteurs s'accordent sur le résultat des fragmentations observées à partir de deux formes tautomères de l'ion moléculaire, leur interprétation du phénomène diverge sérieusement.

Pour Baldas et coll. (130) la méthyl-4 phényl-2 imidazoline fournit le schéma suivant :



(La tautomérie est de caractère "céto-énolique" dans ce schéma).

Pour Ohashi et coll (131), l'exemple typique de fragmentation des imidazolines disubstituées-2,4 est donné comme suit:



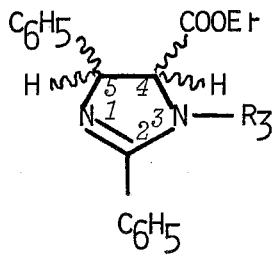
Les auteurs précisent que l'équilibre "tautomérique" n'est pas de type céto-énolique. On constate une très grande différence d'écriture quant aux ions fragments identifiés *.

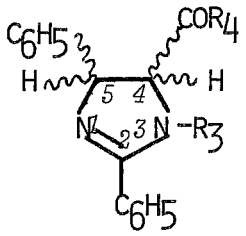
2.3.3.2 Travaux personnels

N'ayant trouvé aucune donnée à propos des Δ-2 imidazolines fonctionnalisées, nous avons collectionné systématiqueent les données obtenues en spectrométrie de masse. (voir tableau (2) p.128pour le détail de chaque spectre).

Les spectres ont été réalisés pour confirmer la structure des produits obtenus, et en étudier la fragmentation.

L'étude de celle-ci a été établie à partir de sept molécules, esters et cétones de structure :





$R_3 = CH(CH_3)_2$; $CH_2-C_6H_5$; CH_3.

$R_4 = C_6H_5$; CH_3.

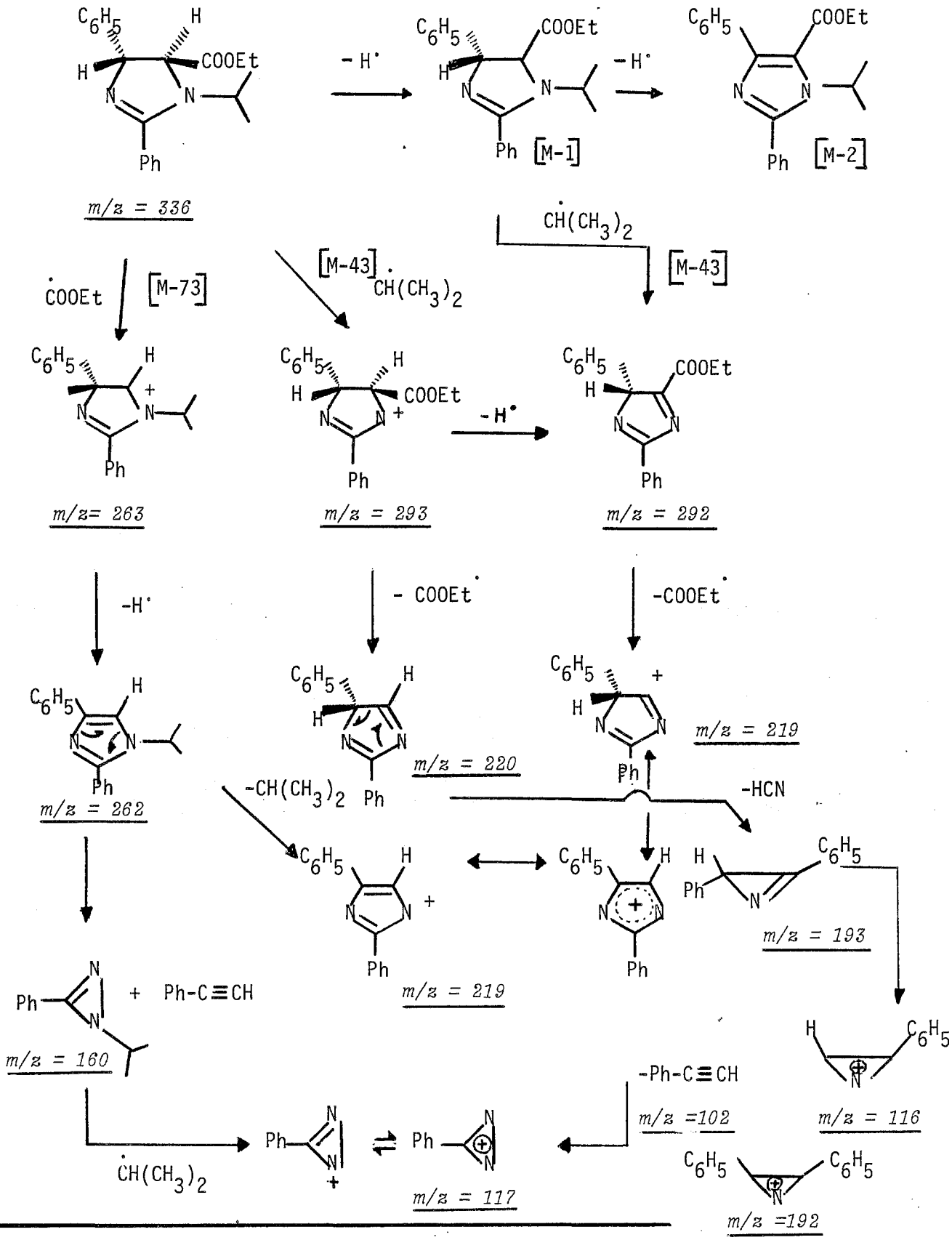
$R_3 = CH(CH_3)_2$; $CH_2-C_6H_5$.

A titre d'exemple, nous représentons ici le schéma de fragmentation préliminaire des produits 2(trans) et 14 (trans) (schéma 8) et (schéma9)

---

* Cette dernière explication du schéma de fragmentation nous paraît discutable surtout en ce qui concerne l'équilibre "tautomère" invoqué.

Schéma 8 :fragmentation du produit 2 (trans) obtenu en S.M.I.E.[&]



[&] S.M.I.E. : Spectrométrie de masse en impact électronique

Schéma 9: fragmentation du produit 14(trans) en S.M.I.E.

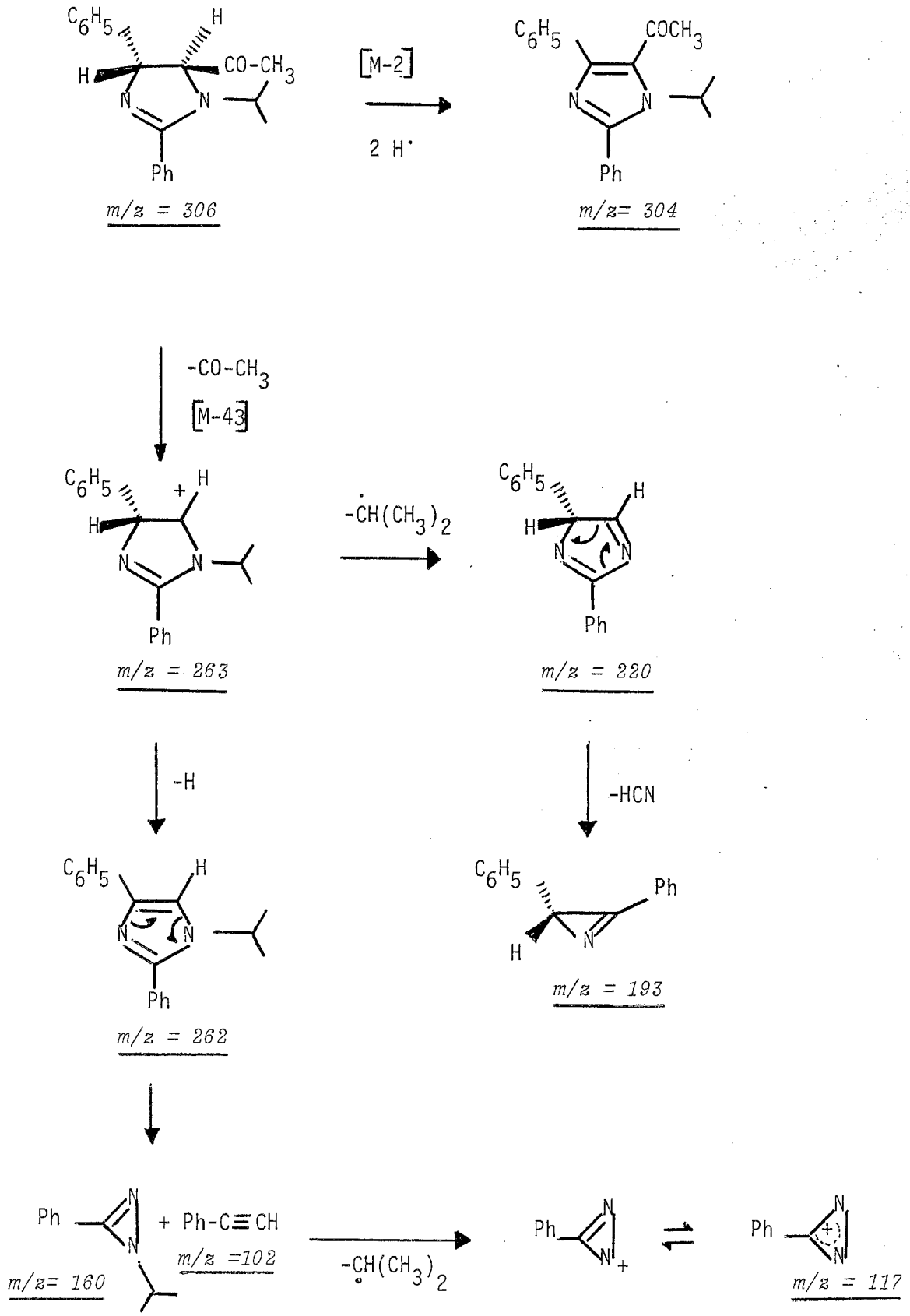


Tableau 2 : Principaux ions fragments obtenus après Ionisation Chimique et Impact Electronique pour les Δ-2-imidazolines

Produit	Méthode	$M^{+\cdot}$	M-1	M-2	M-105	M-91	M-73 ou M-60	M-43	Autres ions
2 trans	I.C.	337(100)					263(11,4)		118(11); 193(21,4)
	I.E.	336(13,5)	335(7)	334(6)			263(68,3)	293(18,6)	221(11,6); 193(100); 160(11,5); 117(10,6); 105(11); 91(21).
2 cis	I.C.	337(100)	336(14)	335(31,5)			263(9)		193(20); 118(5).
	I.E.	336(6,7)	335(15)	334(55)			263(20)	293(8)	292(19,6); 247(18); 246(59,6); 220 (13,4); 218(18); 210(26); 193(68); 144(61); 118(27); 116(25); 115(32); 105(100).
3 cis	I.C.	371(100)				279(3)	311(3)		193(13,7); 91(13,8).
	I.E.	370(5)	369(3,7)	368(8,3)		279(9,8)	311(16,7)		211(15,3); 210(36,7); 193(79); 178 (15); 121(11); 105(96); 91(100).
4 trans	I.E.	384(1,6)	-	382(6)		293(4,6)	311(9)		291(3,2); 225(2,3); 219(4,7); 211 (4); 210(5); 193(19,3); 122(11); 121(15); 105(11); 104(7); 91(100).
4 cis	I.E.	384(3,3)	383(2,8)	382(7,6)		293(6,6)	311(11,9)		211(3,2); 210(4,3); 193(37,3); 117 (12,6); 105(24); 91(100).
9 trans	I.C.	369(100)			263(20)				209(6,5); 192(8,3); 164(29); 122(18) 105(7,5).
	I.E.				263(12,7)				223(5); 149(92,4); 122(13,3); 105 (43); 84(100).
10 cis	I.C.	417(100)			311(49,2)				312(12,7); 212(11,3); 153(4,3)
	I.E.			414(7,4)	311(13,2)				225(7,5); 122(16,7); 105(80,4); 91 (100); 89(20).
13 trans	I.E.	352(2)							193(3,6); 105(6); 91(100); 89(11).
14 trans	I.E.			304(1,6)				263(80)	264(18); 221(11,7); 193(9,6); 160 (18); 145(6,7); 118(100).

Par rapport aux Δ -2 -imidazolines simples non fonctionnalisées, nous trouvons ici des schémas de fragmentation très différents. La première différence est expérimentale; en effet, l'ion moléculaire (100 %) n'est accessible que par ionisation chimique, ce fait explique que nous ayons conduit cette étude à la fois en I.E. et en C.I.

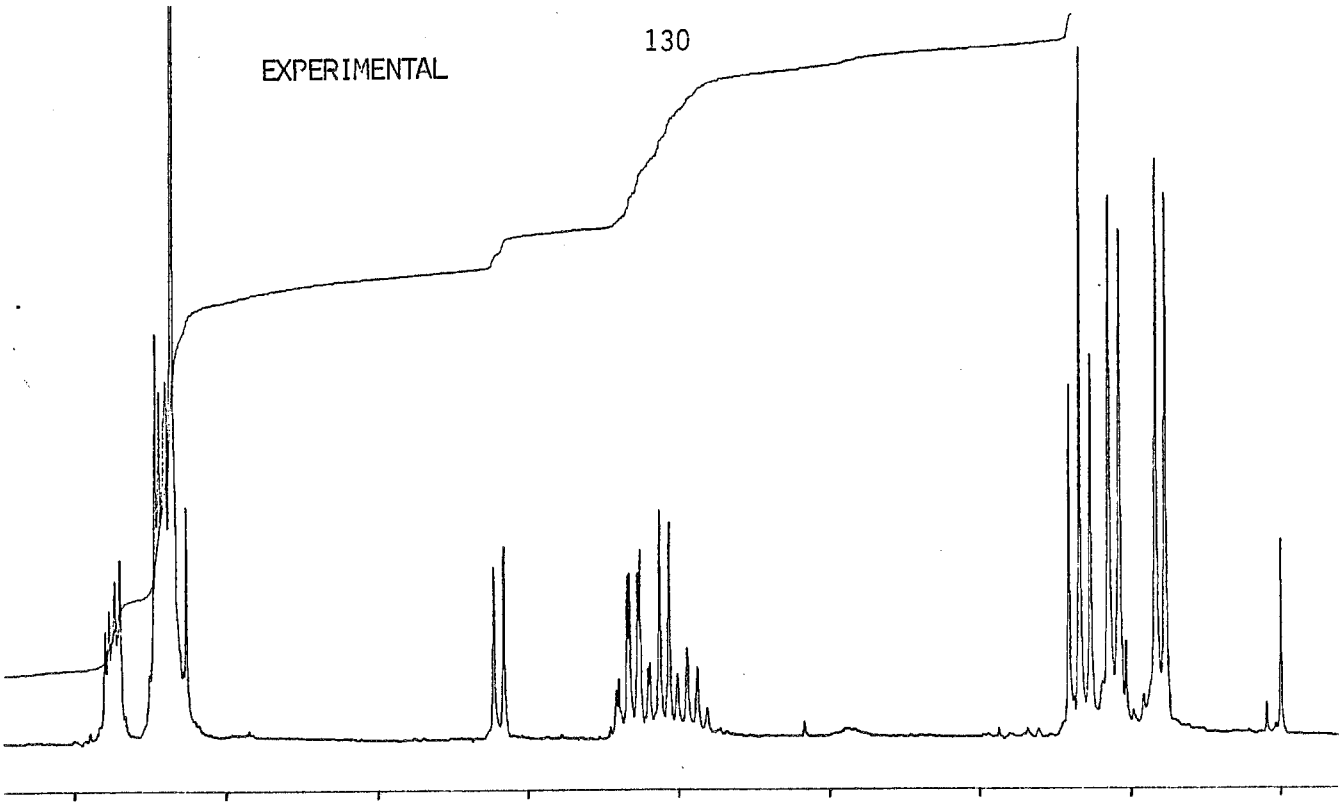
Les étapes les plus caractéristiques pour nos produits sont principalement :

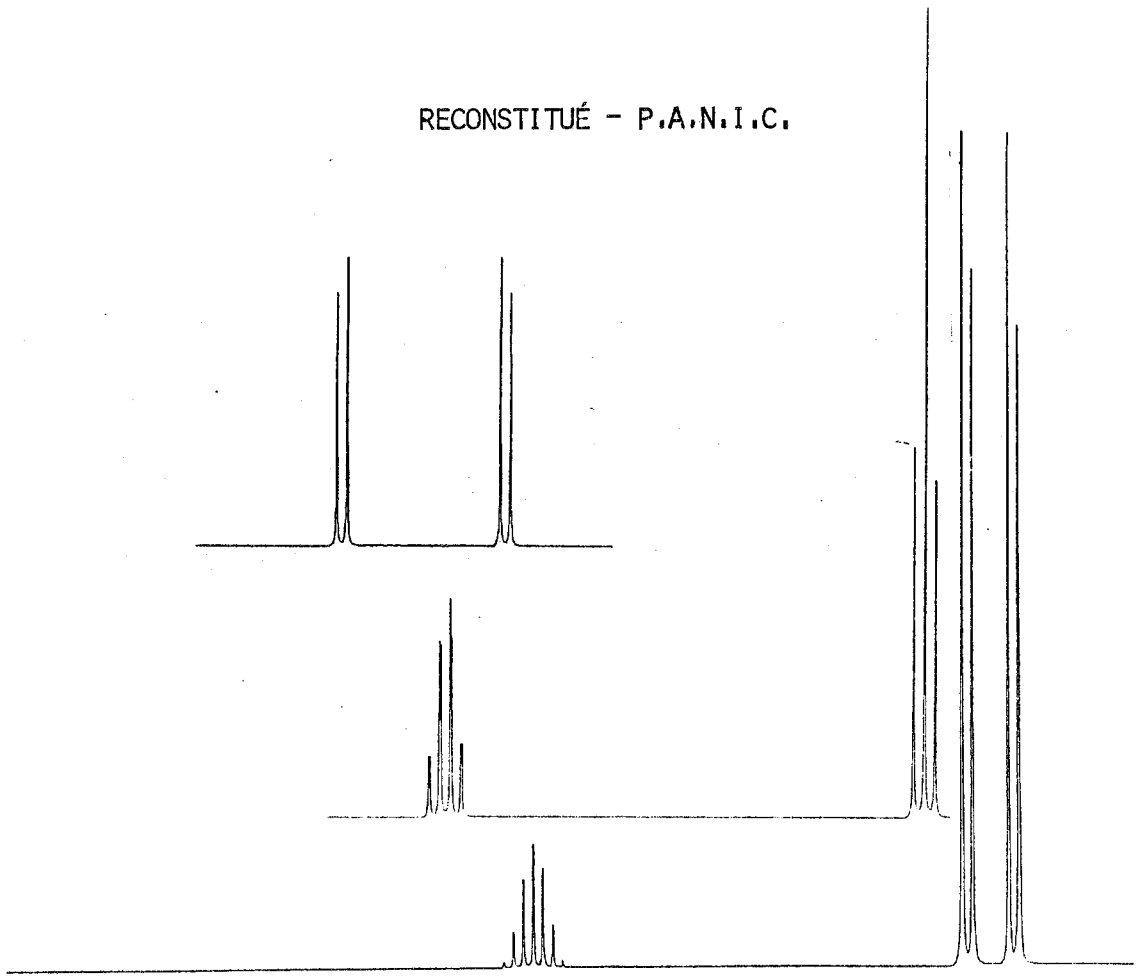
- La perte de la fonction carbonylée en 4 et du substituant à l'azote-3 d'une manière générale et sans préjuger de la chronologie des deux ruptures.

- La présence des ions (M-1) et (M-2) qui proviennent de la perte d'un ou deux radicaux hydrogènes à partir de l'ion moléculaire. Notons à ce propos que dans les mêmes conditions d'enregistrement, l'abondance relative de ces deux espèces varie entre les différents stéréoisomères (ex 2trans et 2cis); parfois même, les deux espèces ne sont pas ou partiellement détectées (ex 14trans avec une faible abondance relative.)

- La similitude des fragmentations avec les imidazolines simples intervient seulement au stade des fragmentations secondaires des imidazoles défonctionnalisés.

L'identité d'un certain nombre de fragments reste à préciser. Nous poursuivons actuellement des mesures de masses en haute résolution et la recherche des ions métastables. Ces mesures doivent nous permettre de lever les ambiguïtés et les inconnues de nos schémas initiaux. Il est également possible, théoriquement, de distinguer par S.M.I.E. les stéréoisomères (cis et trans) d'un même produit. Nous remarquons dans notre cas, des différences non seulement quantitatives entre des ions fragments identiques appartenant aux deux stéréoisomères, mais également des différences qualitatives dans les fragments obtenus. Une étude approfondie sur ce sujet est actuellement en cours de réalisation.





P.A.N.I.C. = *Parameter Adjustments by N.M.R. Iterations and Calculations*

2.3.4. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire

2.3.4.1 Spectrométrie de résonance magnétique nucléaire du proton :

Dans cette partie de ce travail, nous avons abordé les différents problèmes stéréochimiques relatifs aux Δ -2 -imidazolines 1 à 18 (tableau 1) successivement :

- configuration relative des carbones 4 et 5,
- conformation autour de la liaison C_4-CO,
- configuration à l'azote 3
- effets de la température sur nos dérivés en R.M.N. du proton .

2.3.4.1.1. Etude de la configuration relative des carbones 4 et 5.

Les attributions des signaux de R.M.N. du proton dans les produits 1 à 18 (tableau 3) sont déduites des valeurs observées sur les paires d'isomères cis et trans d'autres composés hétérocycliques de référence (132 à 138).

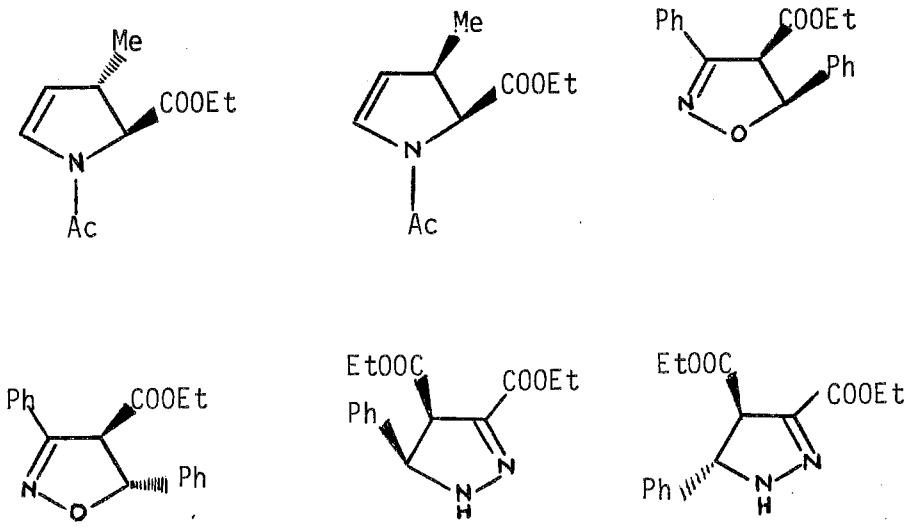


Tableau 3 : Spectres RMN2H des Δ 2 imidazolines 1 à 18 à 100 MHz ; δ ppm ; J en Hz dans $CDCl_3$[a] ; C_6D_6[b] ; CD_3COCD_3[c].

Produit	H_4-H_5	Solvant	H_5	H_4	J	N-CH	N-CH-$(CH_3)_2$	N-CH_2-ph	N-CH_3
1	Cis	a	5.50	6.50	12				2.9
		b	5.50	4.21	12				2.5
		c	5.50	4.59	12				2.86
	Trans	a	5.25	4.5	7				2.4
2	Trans	a	5.19	4.10	7	3.99	1.1 et 0.8		
		b	5.50	4.10	7	3.80	0.5 et 0.95		
		c	5.14	4.07	7	4.03	0.75 et 1.1		
	Cis	a	5.66	4.69	12	4.04	1.08 et 1.24		
		b	5.80	4.62	12	3.97	1.05 et 1.20		
		c	5.61	4.68	12	-	-		
3	Cis	a	5.52	4.48	12			4.74 et 4.15	
		b	5.48	4.45	12			4.11 et 4.60	
		c	5.55	4.51	12			4.68 et 4.16	
4	Trans	a	5.31	4.51	7			5.07q	
	Cis	a	5.52	4.75	12			4.18 et 4.48	
7	Trans	a	5.17	4.04	7	3.9	1.10 et 0.95		
	Cis	a	5.63	4.64	12	3.65	0.80		
8	Trans	a	5.24	-	7			-	
	Cis	a	5.51	-	12			-	
9	Trans	a	5.15	4.87	7	4.00	0.95		
		b	5.42	4.83	7	3.80	0.75 et 0.57		
		c	5.07	4.95	7	3.99	0.98		
10	Cis	a	4.69	4.26	15			4.87 et 5.07	
		b	4.46	4.18	15			4.93 et 5.30	
		c	4.65	4.31	16			5.03 et 4.89	
13	Trans	a	5.07	4.01	7	-	-	4.29q	
14	Trans	a	5.14	3.97	7	3.61	0.38 et 0.66	-	-
15	Trans	b	5.02	4.64	5	3.86	0.69 et 0.83	-	-
16	Trans	a	4.90	4.48	5.5	-	-	4.22 et 4.50	
18	Trans	a + CCl_4	4.85	5.5	7	4.0	0.86 et 1.36	-	-

L'attribution des configurations relatives en C_4 et C_5 est déduite des constantes de couplage J^3 mesurées pour nos produits. Elles sont respectivement de 7Hz pour les isomères de configuration trans et de 12Hz pour les isomères de configuration cis.

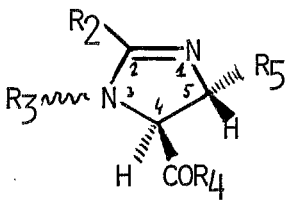
Quelques déviations sont constatées par rapport à ces deux valeurs; c'est notamment le cas des composés 10 (15-16 Hz); 15 (5Hz); 16 (5,5 Hz).

Les configurations ci-dessus peuvent également être déduites du fait suivant: Les protons des groupements esters se trouvant en cis par rapport à un groupe phényle subissent toujours un blindage (de l'ordre de 0,5ppm dans notre cas). Ce fait expérimental est connu et a été observé dans le cas des esters α,β -éthyléniques de configuration cis, dans le cas des aziridines et des azétidines (139) et dans les cycles à cinq chaînons (140).

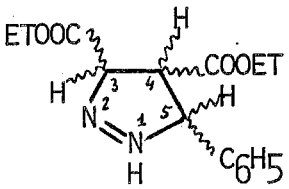
Nous remarquons (Tableau 3) que les valeurs des couplages observés pour nos produits ne suivent pas la courbe empirique de Karplus établie pour des structures simples. Notre affirmation est basée sur les faits suivants:

-Les carbones 4 et 5 sont substitués par des groupements attracteurs et donneurs (Schéma 1 à18) d'électrons connus pour établir des déviations significatives par rapport à la courbe de Karplus (2Hz environ dans notre cas).

-Les Δ -2 -pyrazolines 2b étudiées par Hassner et coll. (133) montrent une telle déviation. Etant donné la proximité structurale de ces dérivés par rapport à nos produits, ils peuvent servir ici de référence.



1 à 18



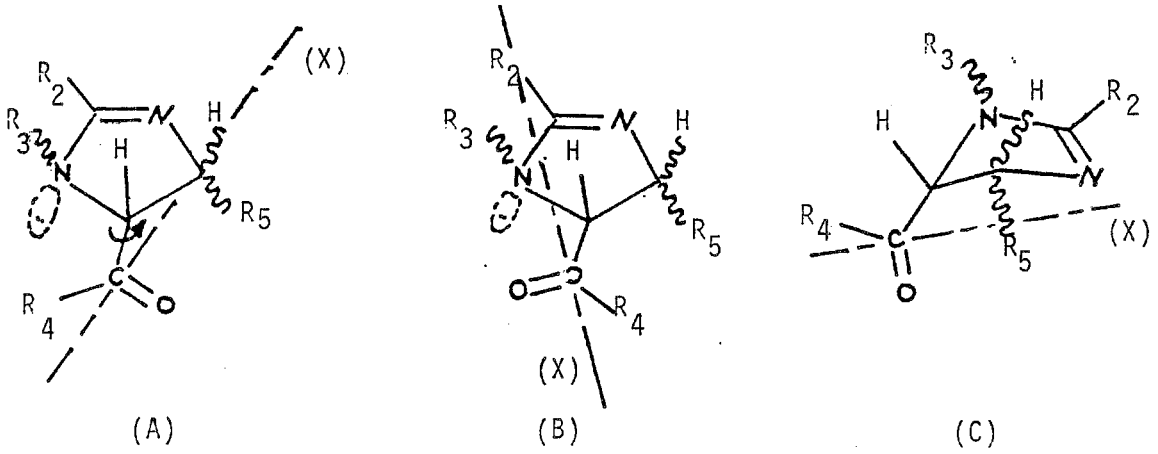
2b

2.3.4.1.2 **Etude de la conformation autour de la liaison C_4-CO**

L'étude a été réalisée en R.M.N. du proton, par l'effet A.S.I.S., en observant en particulier les déplacements chimiques induits des protons H_4 et H_5. Les résultats trouvés sont regroupés dans le tableau suivant:

Trois conformations **limites** sont possibles pour le carbonyle en C_4 (Schéma 10):

Schéma 10 : Conformations limites (A),(B),(C) pour les Δ 2-imidazolines 1 à 17.



-Une forme dite "transoïde" (A) qui place la liaison carbonyle du côté opposé à l'azote-3.

-Une forme dite "cisoïde" (B) où le vibrateur carbonyle est du même côté que l'azote-3.

-Enfin une troisième forme situant le vibrateur carbonyle dans un plan orthogonal au plan moyen du cycle Δ -2 -imidazoline.

A priori, si l'on ne tient pas compte des contraintes stériques qui peuvent s'ajouter à certaines conformations , une amplitude de rotation de 180° est possible autour de la liaison C_4-CO .

En règle générale,(141 à 143) on considère que les valeurs de Δ sont négatives pour les protons situés du même côté que le carbonyle par rapport au plan orthogonal à cette liaison et passant par le carbone de celle-ci. Les valeurs de Δ sont positives pour les protons situés de l'autre côté du plan . Connaissant la configuration relative des protons H_4 et H_5 la mesure de l'effet de solvant peut nous permettre d'appréhender les conformations privilégiées autour de la liaison C_4-CO . Bien que l'association entre le benzène et la partie amidine de la molécule soit théoriquement possible, celle-ci se trouve assez loin du site des protons H_4 et H_5. Ainsi, soit elle n'a aucune influence, soit elle apporte la même contribution sur les deux protons. Elle ne peut en aucun cas contrarier ou inverser l'effet de l'association benzène/carbonyle sur les protons considérés.

Tableau 4 : Valeurs de l'effet A.S.I.S pour les Δ 2 imidazolines
$\Delta = (\delta CCl_4 - \delta C_6D_6)$; δ ppm ; $\Delta' = (\delta CDCl_3 - \delta C_6D_6)$

Produit	Isomère	proton	solvant CCl_4	solvant C_6D_6	Δ	Δ'	conformation
1	cis	H_5	5.53	5.50	+ 0.03		(B) ou (C)
		H_4	4.33	4.21	+ 0.012		
2	trans	H_5	5.10	5.50	- 0.40		(A)
		H_4	4.10	4.10	0.00		
	cis	H_5	5.50	5.80	- 0.30		
		H_4	4.50	4.62	- 0.12		(A)
3	cis	H_5	5.42	5.48	- 0.06		
		H_4	4.35	4.45	- 0.10		(A)
9	trans	H_5	5.06	5.42	- 0.36		
		H_4	4.61	4.83	- 0.22		(A)
10	cis	H_5	4.85	4.46	+ 0.39		
		H_4	4.50	4.18	+ 0.32		(B) ou (C)
13	trans	H_5 ($CDCl_3$)	5.07	5.15	-	- 0.08	
		H_4 ($CDCl_3$)	4.01	3.96	-	+ 0.05	(A)
14	trans	H_5	5.05 ($CDCl_3$)	5.14	-	- 0.09	
		H_4	4.05 ($CDCl_3$)	3.97	-	+ 0.08	(A)
15	trans	H_5	4.76 ($CDCl_3$)	5.02	-	-	(B)
		H_4		4.64	-	-	cristallographie
16	trans	H_5	4.90 ($CDCl_3$)	5.75	-	- 0.85	(A)
		H_4	4.48 ($CDCl_3$)	4.55	-	- 0.07	

Le signe et l'amplitude des Δ et Δ' montrent (Tableau 4), comme on pouvait le prévoir d'après les modèles moléculaires de Dreiding, que la conformation cisoïde est dans l'ensemble défavorisée au profit des conformations (A) et (C).

Ceci peut s'expliquer par le fait que (A) et (C) minimisent l'interaction dipolaire entre le doublet de l'azote-3 et l'oxygène du carbonyle, mais aussi la gène stérique entre les substituants R_4 et R_5.

Seuls deux produits, 1 et 10, montrent un signe de Δ positif avec la même amplitude sur H_4 et H_5 ; pour 10 ce résultat n'est compatible qu'avec une situation du type (B) et à la limite (C). Il est impossible, de toute manière, à partir du seul effet de solvant de trancher entre (B) et (C). On peut néammoins supposer que pour des contraintes élevées intervenant entre R_4 et R_5 , la conformation probable se situe entre ces deux formes. Signalons également le cas du produit 15 pour lequel il n'a pas été possible de donner des valeurs; en effet, dans le chloroforme deutérié H_4 et H_5 ne fournissent qu'un seul et unique signal. Ceci est probablement dû à un effet inattendu du solvant. On sait également par ailleurs que le chloroforme est un solvant qui n'est pas totalement inerte et qu'il peut former des associations molécule/solvant. Un terme correctif est certainement à introduire dans la mesure de l'amplitude des Δ' observés avec ce solvant, compte tenu du fait des autres possibilités d'association .

Nous avons constaté en effet que nos premières mesures effectuées dans le chloroforme, sans intervenir toutefois sur le signe de Δ',montrent en général une amplitude inférieure à Δ . L'effet de solvant nous amène naturellement à discuter des effets provoqués sur les autres groupes substituants en alpha du carbonyle.

2.3.4.1.3 Non équivalence magnétique des protons des substituants à l'azote-3

Les protons des groupes considérés sont diastéréotopiques (Schéma 11);ceci implique, en théorie et quelle que soit la nature du solvant utilisé, la non équivalence de ces protons.

SCHEMA 11

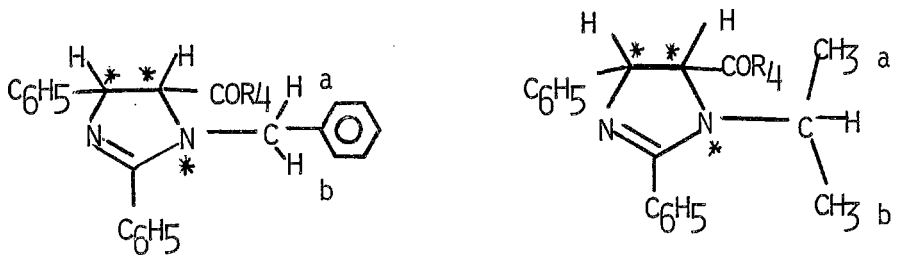


Tableau 5 : Valeurs des déplacements chimiques, observés pour les groupes substituant l'azote-3 ; dans [a]$CDCl_3$; [b]C_6D_6 ; [c]CD_3COCD_3

Produit	Solvant	Déplacement chimique/TMS		Différence de déplacement chimique en ppm
		Protons benzyliques	Groupes méthyles	
2 (trans)	a		1.11 ; 0.80	0.31
	b		0.95 ; 0.50	0.45
	c		1.10 ; 0.75	0.35
2 (cis)	a		1.24 ; 1.08	0.16
	b		1.20 ; 1.05	0.15
3(cis)	a	4.74 ; 4.15	-	0.59
	b	4.60 ; 4.11	-	0.49
	c	4.68 ; 4.16	-	0.52
4(cis)	a	4.48 ; 4.18	-	0.30
7(trans)	a	-	1.10 ; 0.95	0.15
9(trans)	a		0.95	-
	b		0.95 ; 0.57	0.18
	c		0.98	-
10(cis)	a	5.07 ; 4.87	-	0.20
	b	5.30 ; 4.93	-	0.37
	c	5.03 ; 4.89	-	0.14
14(trans)	a	-	0.66 ; 0.38	0.28
15(trans)	a	-	0.83 ; 0.69	0.14
16(trans)	a	4.50 ; 4.22	-	0.28
18(trans)	a	-	1.36 ; 0.86	0.50

C'est ce que l'on observe pour la plupart des produits possèdant un groupe N-benzyle ou N-isopropyle (Tableau 1).

Un tel phénomène est connu pour des situations analogues: groupes évoluant à proximité de structures qui possèdent des circulations électroniques importantes (144) (ex: ici le groupe CO-R_4), ou bien à proximité d'une zone d'anisotropie créée par la paire libre d'un azote en alpha (145). Pour nos produits, la somme des trois contributions citées existe. L'amplitude des déplacements chimiques des protons peuvent, dans certains cas, être très importante (146). Nous avons observé pour nos produits les valeurs suivantes (Tableau 5).

Nous constatons des valeurs allant de 0.14 à 0.59 ppm selon les cas et les solvants. Les variations les plus importantes sont enregistrées dans le benzène deutérié à cause de l'effet particulier lié à ce solvant.

Or, on sait que si l'effet de solvant est actif sur les déplacements chimiques de H_4 et H_5,il l'est théoriquement aussi sur les groupes substituant l'azote-3 situés en β par rapport au carbonyle, comme l'ont démontré par ailleurs Williams et coll. (142, 143). On peut en tirer Δ'' dont le signe vient confirmer l'effet A.S.I.S. observé sur H_4 et H_5 (Tableau 6).

Tableau 6 : Valeurs de Δ'' pour les groupes substituants l'azote-3

Produit	Résonance	$CDCl_3$	C_6D_6	Δ''
1 (cis)	CH_3	2.9	2.5	+ 0.40
2 (trans)	CH_{3a}	1.11	0.95	+ 0.16
	CJ_{3b}	0.80	0.50	+ 0.30
2 (cis)	CH_{3a}	1.24	1.20	+ 0.04
	CH_{3b}	1.08	1.05	+ 0.03
3 (cis)	CH_{2a}	4.74	4.60	+ 0.14
	CH_{2b}	4.15	4.11	+ 0.04
9 (trans)	CH_{3a}	0.95	0.75	+ 0.20
	CH_{3b}	0.95	0.57	+ 0.38
10 (cis)	CH_{2a}	5.07	5.30	- 0.23
	CH_{2b}	4.87	4.93	- 0.06

Schéma 12: Conformations de cycle.

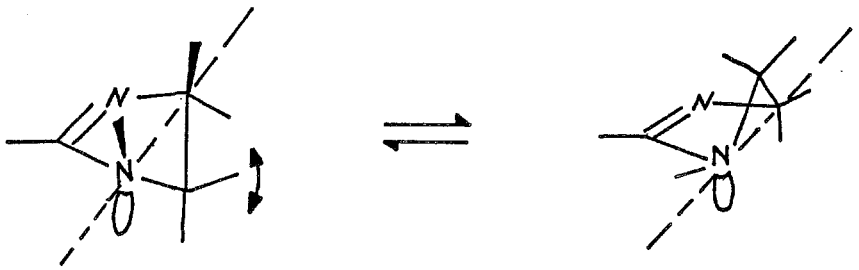
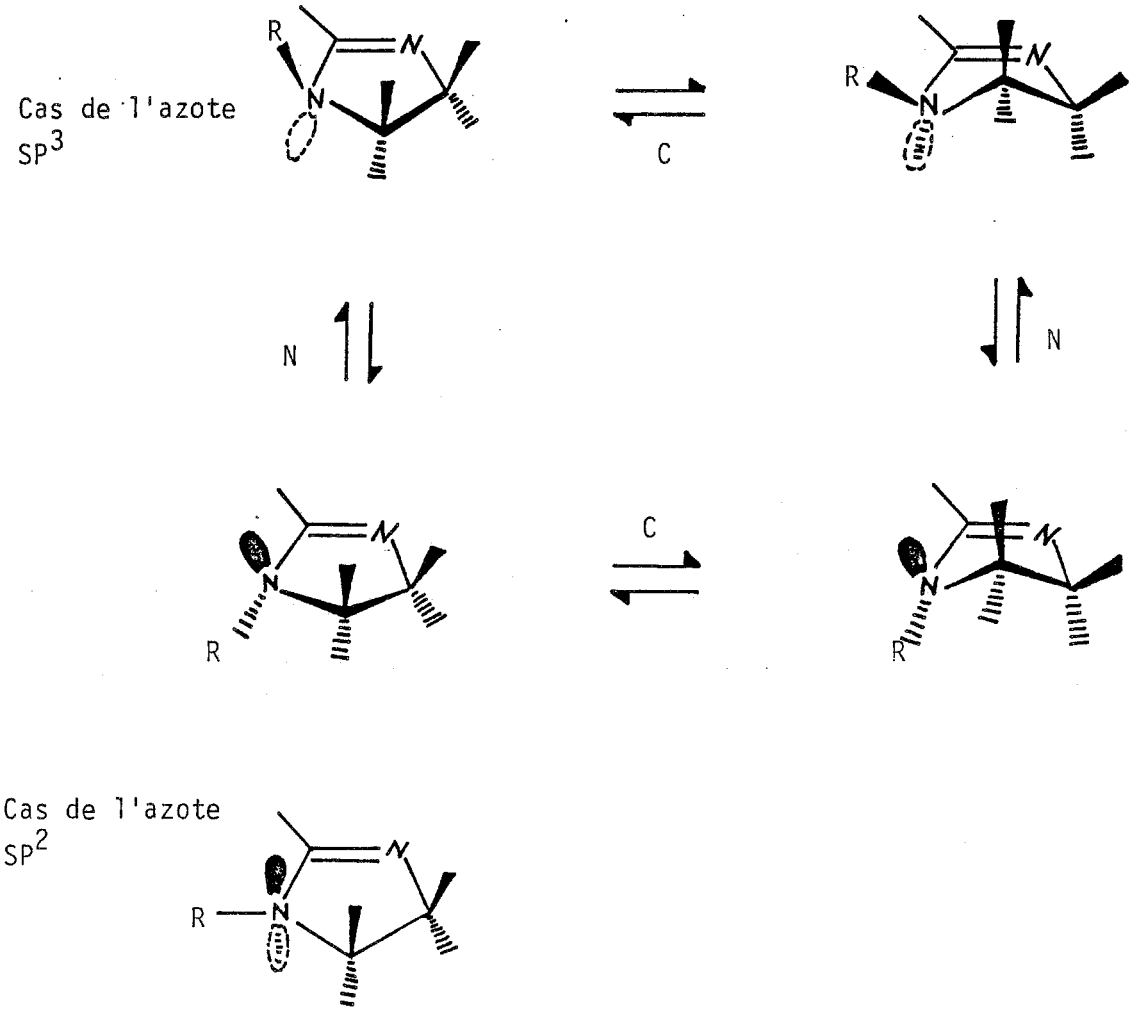


Schéma 13: Processus d'interconversions des 2-imdazolines*



---

* Les interconversions de type N décrivent l'inversion de l'azote. Celles de type C les conformations de cycle.

Nous avons remarqué cependant quelques anomalies. Les produits 7, 9 et 15 ont montré des effets particuliers. Par exemple, le spectre de 7 montre que les méthyles du groupe isopropyle apparaissent sous forme de deux doublets dans l'isomère trans et sous forme d'un seul doublet dans l'isomère cis (méthyles équivalents), dans le même solvant. Pour 9 c'est le passage du chloroforme au benzène qui fait apparaître la non équivalence. Dans le cas de 15 l'effet se manifeste alors au niveau de H_4 et H_5 qui apparaissent équivalents (système AB dégénéré) sous forme d'un singulet centré à 4,76 ppm. Au stade de ces premières mesures de R.M.N., nous n'avons pas attribué ces effets à un phénomène précis.

2.3.4.1.4 Configurations relatives à l'azote-3

Les interconversions représentées dans les schémas 3 et 4 décrivent les deux phénomènes dynamiques pouvant exister pour le cycle Δ -2-imidazoline.

Comme il est démontré pour le cyclopentène (147), le cycle Δ -2 -imidazoline N-substitué possède un angle de torsion nul, contrainte imposée par la double liaison imine intracyclique. Deux conformations de cycle sont donc possibles; ce sont les conformations dites "enveloppes" dont la mobilité est située au carbone 4 (Schéma 12). Indépendamment, les interconversions de type N établissent deux configurations possibles pour l'azote par rapport au plan moyen du cycle (Schéma 13).

Aucune donnée précise ne nous est fournie par la littérature à ce sujet, mais nous pouvons envisager deux cas possibles pour la configuration relative à l'azote-3 du cycle imidazoline.

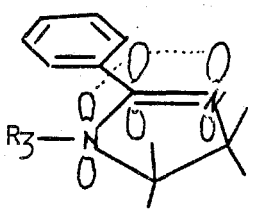
-L'azote est du type sp^3: deux configurations sont alors possibles.

-L'azote est du type sp^2, le cycle imidazoline est plan: une seule configuration est alors possible.

L'interconversion de type C (Schéma12) n'est en principe pas accessible par R.M.N. dans la gamme de température que nous avons eu la possibilité d'explorer (173 à 433°K).
La barrière d'énergie de celle-ci est très faible, l'interconversion est donc très rapide et nous oblige à considérer le cycle imidazoline quasiment plan devant le temps R.M.N. Nous avons tenté, par contre, d'observer l'interconversion de type N par R.M.N. à température variable. L'étude conformationnelle a été réalisée dans la gamme de température indiquée plus haut. Ces limites nous ont été imposées par l'expérience. En effet, au delà de ces deux températures, soit les produits cristallisent soit ils se décomposent partiellement. Les phénomènes observés sont regroupés au tableau 7.

Tableau 7 : Paramètres spectraux et phénomènes observés en fonction de la température pour les Δ 2-imidazolines 2 à 6.

Produit	signaux observés	gamme de température observée en T°K	Phénomène observé
2	$CH(CH_3)_2$	173 à 423	Aucun changement
1	CH_3 et H_4,H_5	183 à 433	Isomérisation (cis,trans).
4	CH_2-C_6H_5	183 à 403	Aucun changement
9	$CH(CH_3)_2$	173 à 433	Aucun changement 423°K décomposition
10	CH_2-C_6H_5	203 à 433	Dégénérescence du système AB. 433°K décomposition



Courbe d'énergie potentielle en fonction de la distance S de l'atome d'azote au plan X_3

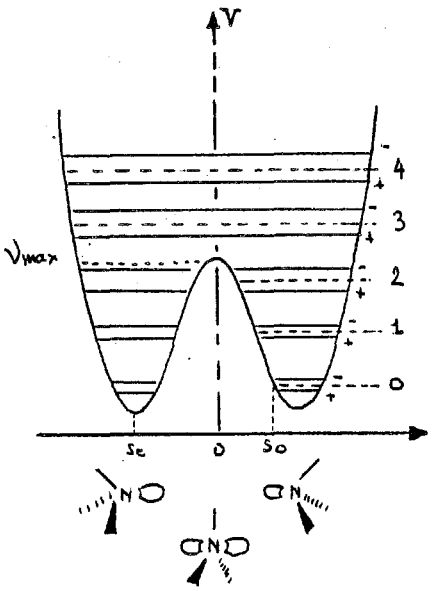
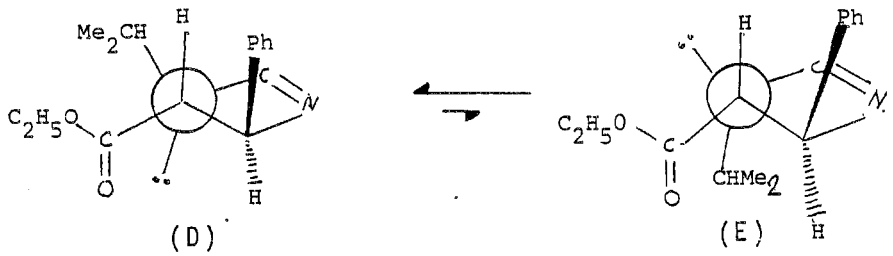


Schéma 14: Représentations de Newman selon $C_4 \rightarrow N$ des configurations à l'azote de la Δ2-imidazoline 2



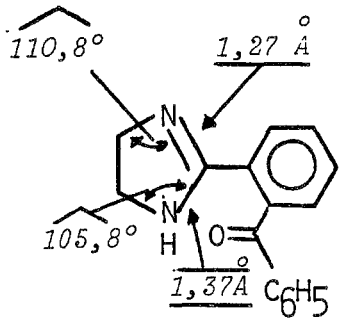
-Dans le cas d'un azote sp^3, il se pourrait que l'équilibre reste trop rapide devant le temps R.M.N. même à 173°K (cycle à cinq chaînons). Il ne nous est pas possible malheureusement de descendre à une température plus basse, sans provoquer la cristallisation du produit. Cependant une autre solution peut être envisagée, celle d'une conformation bloquée; dans cet éventuel cas de figure, il paraît logique d'attribuer la configuration relative (D) (Schéma 14) aux Δ -2 -imidazolines, plaçant les groupes substituant l'azote-3 en position anticlinale par rapport aux groupes esters ou cétones en -4.

-Dans le cas d'un azote sp^2 une seule configuration est également possible. Cette situation **limite** correspondrait à l'état de transition plan d'un azote pyramidal; elle est en principe énergétiquement défavorable, si l'on regarde la forme de la barrière d'inversion. Cependant, une telle configuration est favorable si l'on tient compte du caractère π de l'azote en -3 et si l'on néglige la tension de cycle supplémentaire apportée dans cette situation et les contraintes (compression stérique) entre les groupes substituants en éclipse.

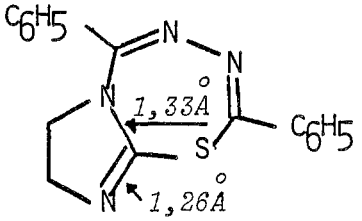
Nous allons essayer de montrer que la situation d'un azote sp^3 est néanmoins la plus favorable pour nos produits.

Nos arguments sont les suivants:

a) Il a été démontré par Mc Kechnie et coll. (148) puis par Beagley et coll.(149) que le cycle Δ -2 -imidazoline est significativement non plan dans les molécules ci-dessous; même si la longueur de la liaison C_{15}-N_{16} est intermédiaire (1,37 Å) entre la longueur d'une liaison C-N (σ pure) (1,47 Å) et celle d'une liaison C=N (π) (1,26 Å), (152). De même, on peut remarquer que l'angle C_{17}-N_{16}-C_{15} est de 105,8° seulement ; cette mesure est en faveur d'une structure **angulaire** et non pas **trigonale stricte.**

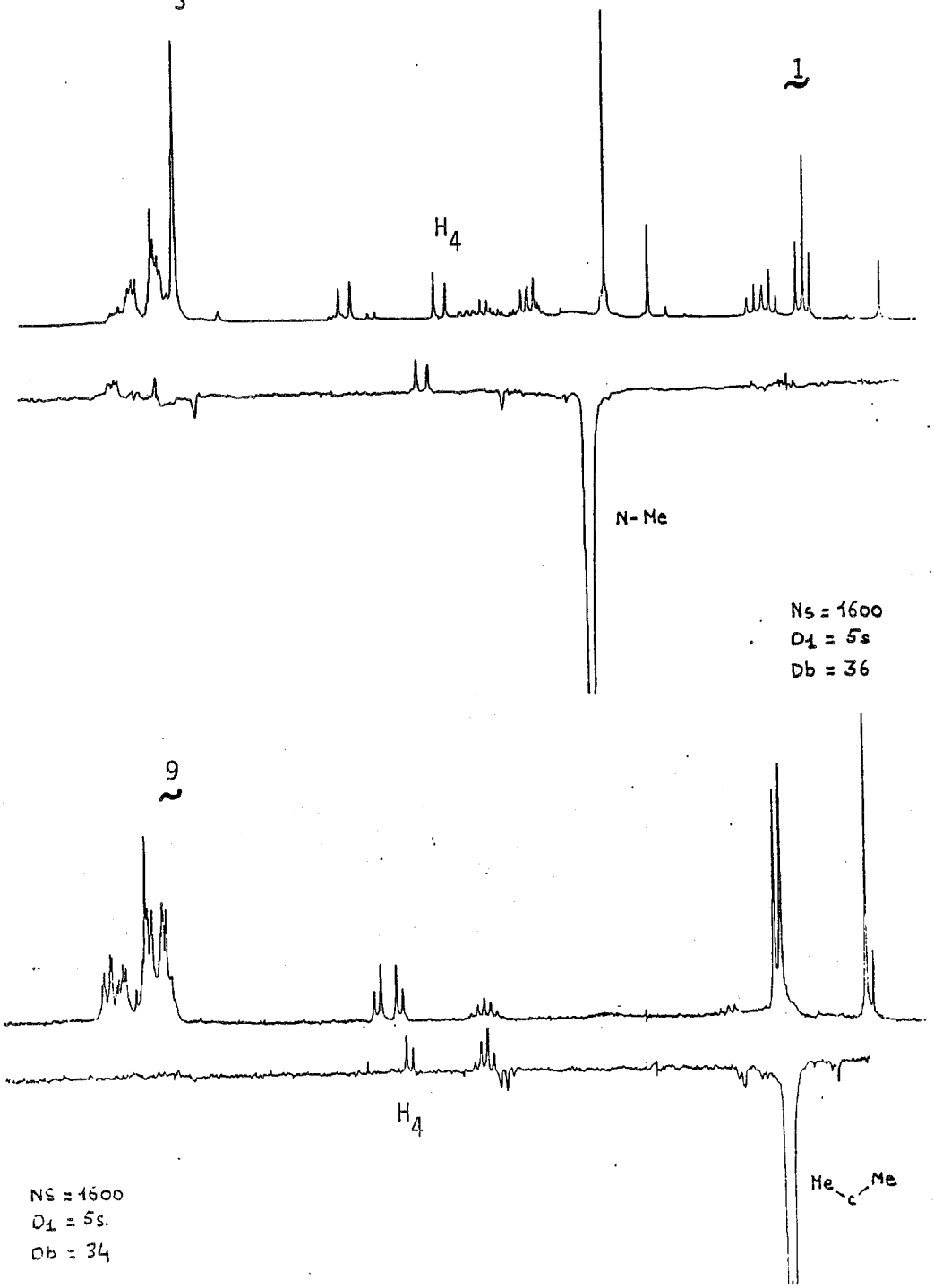


(148)

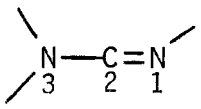


(149)

Spectres R.M.N. ^1H et spectres de différence NOE de 1 et 9 à 100 MHz dans $CDCl_3$.



Il est nécessaire de rapporter ici les conclusions de Häfelinger (150) et les résultats des calculs théoriques H.M.O. qui définissent pour l'enchaînement ci-dessous les valeurs du caractère π et les distances interatomiques pour les liaisons C-N et C=N.



(M)

p 1-2= 0,789 ; d 1-2= 1,29 Å
p 2-3= 0,520 ; d 2-3= 1,355 Å

Les valeurs du caractère π indiquent, selon Häfelinger, une non équivalence des deux liaisons C-N correspondant à la forme mésomérique (M). La liaison (C=N) présente un caractère π élevé et la liaison (C-N) un caractère π faible, inférieur au caractère π de la même liaison dans le cation amidinium.

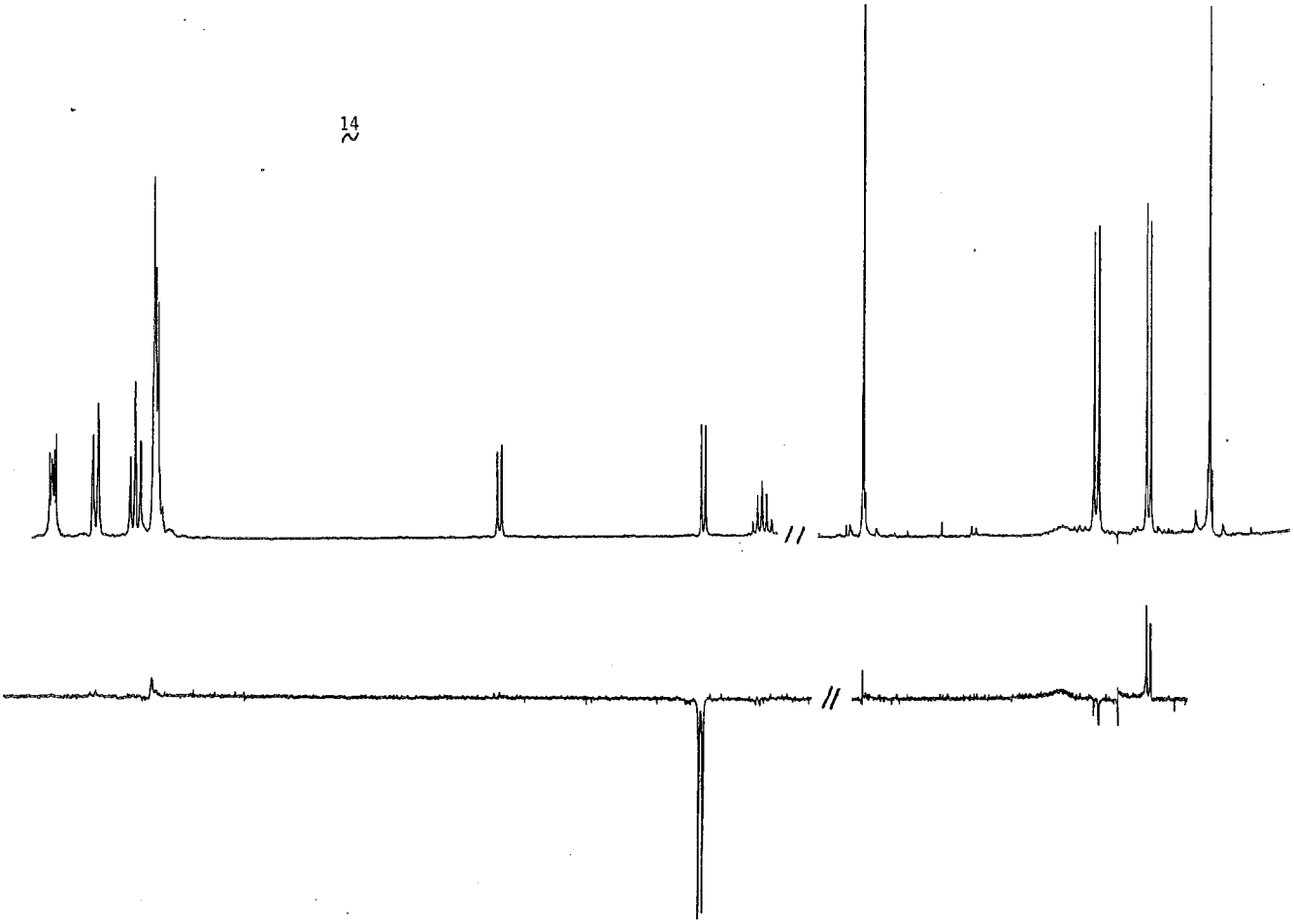
Bien que l'atome d'azote simplement lié des amidines soit souvent considéré dans la littérature comme purement trigonal (151), nous pensons d'après ces données que cette situation n'est en aucun cas généralisable à tous les hétérocycles partiellement hydrogénés comportant cet enchainement (Ex: les Δ -2 -imidazolines).

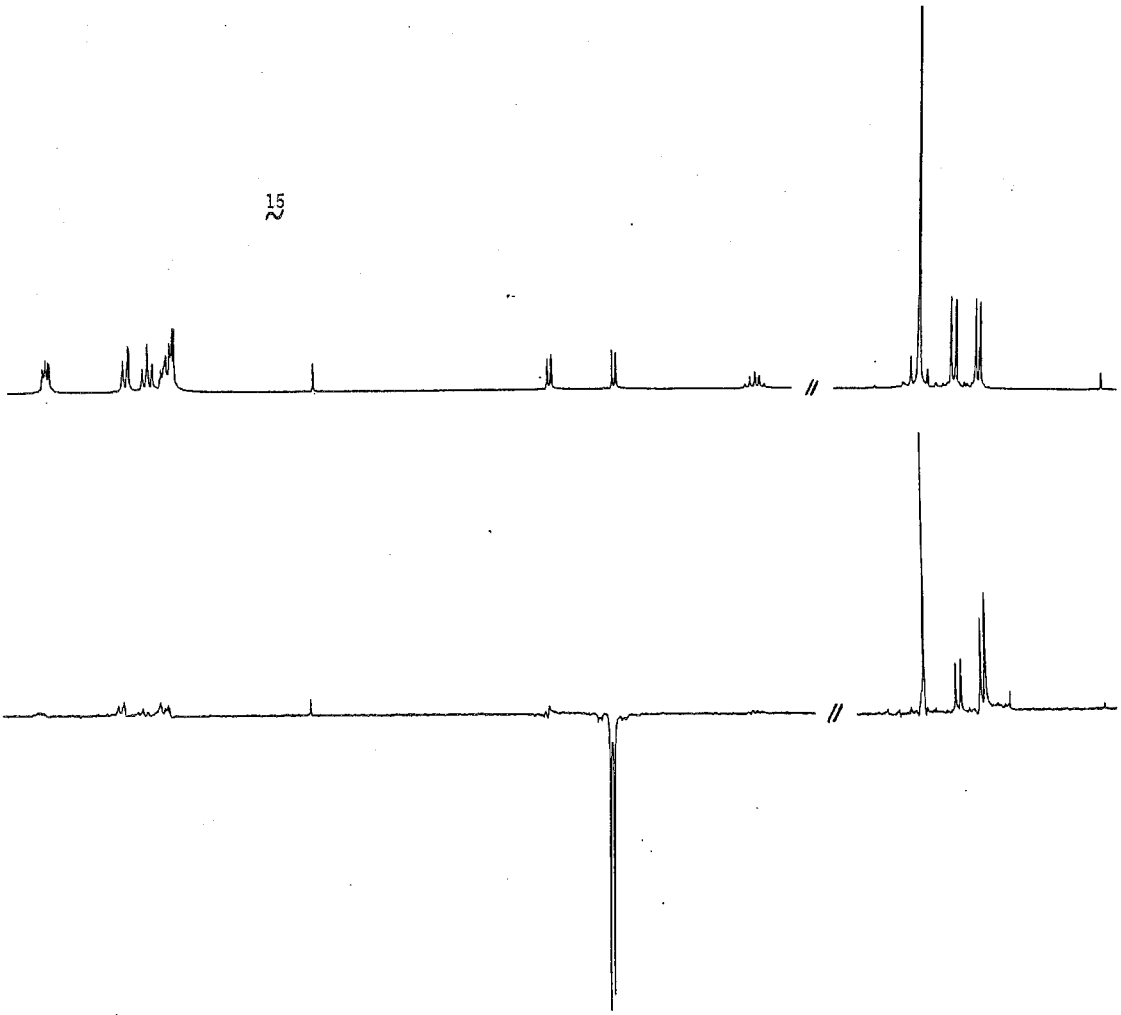
Ces différents résultats nous ont fait considérer que dans le cas d'un azote angulaire et d'une conformation bloquée (au sens de l'inversion) c'est-à-dire une situation telle que (D),on aboutit à un rapprochement dans l'espace entre le proton H_4 et les protons des groupes substituant l'azote. Cette situation peut être vérifiée par les mesures d'effet Overhauser nucléaire intramoléculaire en proton.

b) -Les mesures d'effet Overhauser nucléaire par différence (NOED) que nous avons effectuées sur les produits 1, 9, 14, et 15 semblent en effet privilégier une situation plus proche d'un azote sp^3.

Nous constatons qu'après irradiation des protons du groupement N-méthyle dans 1, seul le proton H4 montre une augmentation sélective positive de son signal, indiquant ainsi sa proximité avec le méthyle irradié. De même, la saturation des protons des méthyles du groupe N-isopropyle dans 9 montre une augmentation sélective de H_4 . Ajoutons que l'irradiation du proton H_5 ne produit aucun effet sur les protons du groupe N-isopropyle ce qui supprime la possibilité d'un effet moyen observé à partir des deux sites possibles de ce groupe. Ce résultat suffit à éliminer une configuration relative telle que (E);(Schéma 14).

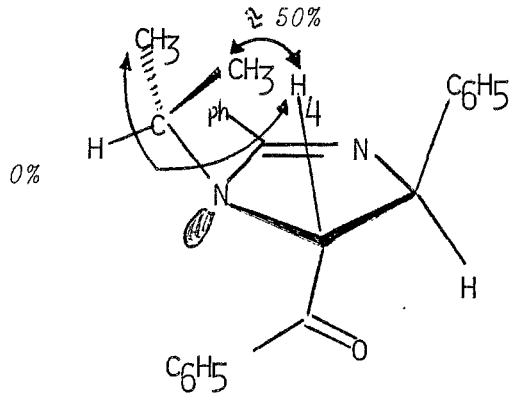
Un autre élément d'information peut être ajouté : Dans le cas de 1 la distance entre H_4 et les protons du N-méthyle (mesurée à partir des modèles de Dreiding) est de 3 Å au minimum, si on place l'azote-3 dans l'hybridation sp^2 stricte.


14

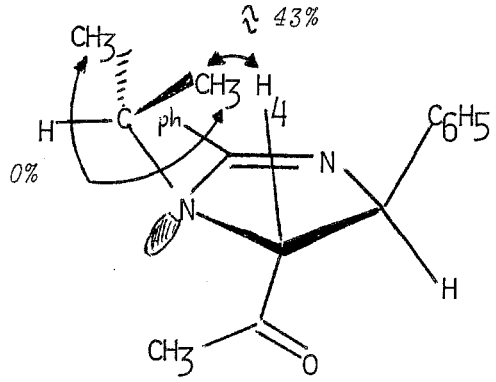

15

Or cette distance est proche de la limite théorique d'observation d'un effet Overhauser, si l'on se réfère à la littérature (153). Par contre si l'azote est placé dans l'hybridation sp^3 cette distance est réduite à 1 Å au **minimum.**

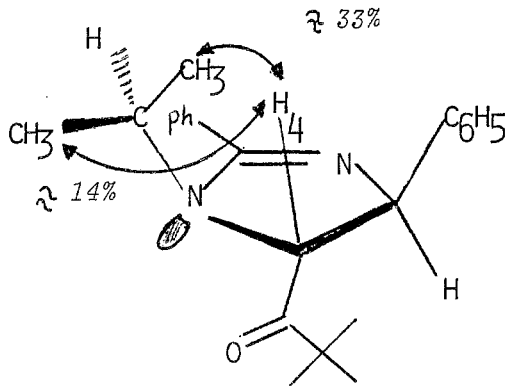
D'autre part, les mesures d'effet Overhauser par différence effectuées à haut champ (250 MHz) sur les produits 9, 14 et 15 nous ont montré que l'irradiation de H4 produit une augmentation spécifique d'un seul des deux méthyles du groupe isopropyle; les valeurs observées sont les suivantes:



9

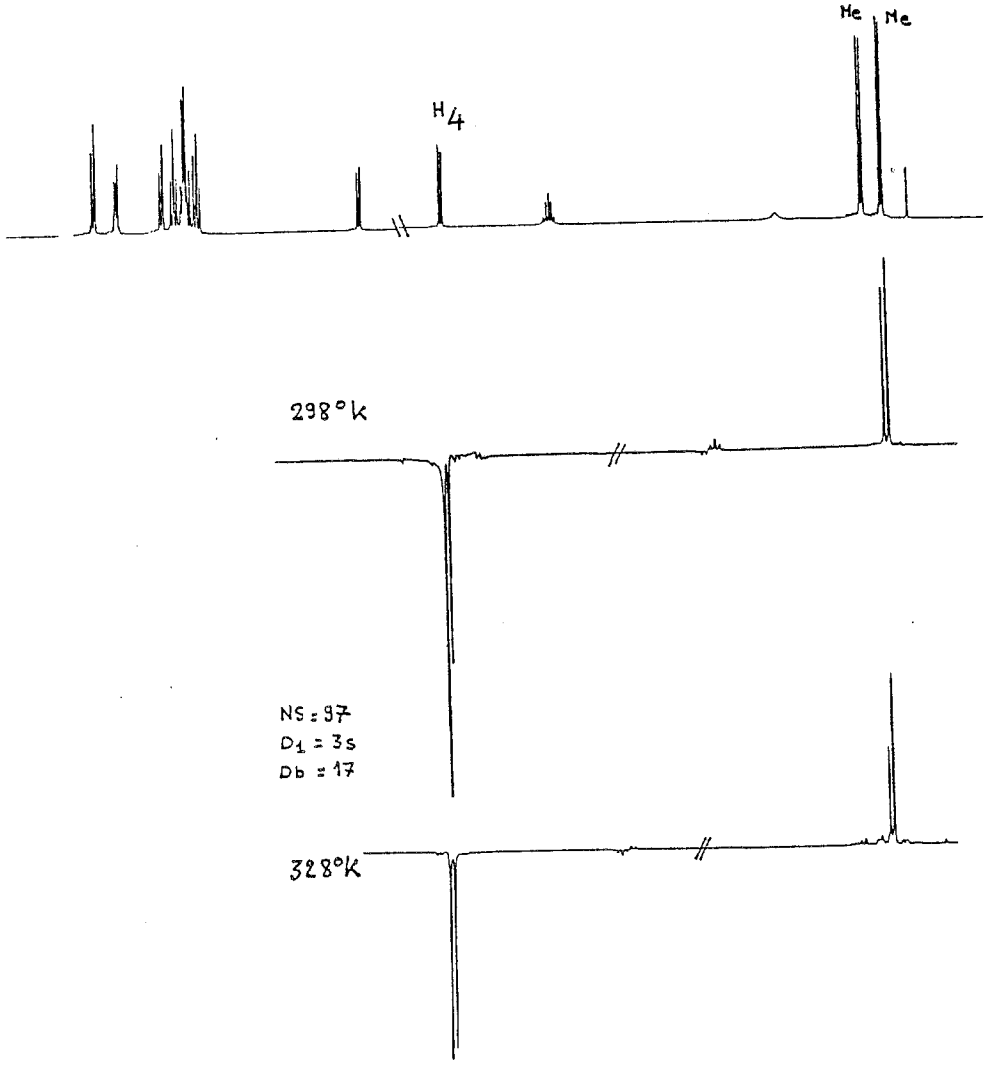


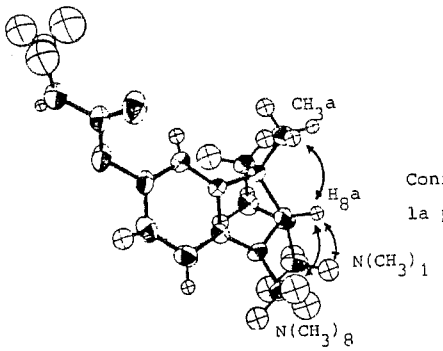
14



15

Spectre R.M.N. ^1H de 9 et spectre de différence NOE à 250 MHz, après irradiation du proton H_4 dans C_6D_6 à 298°K et 328°K.





Configuration absolue de la physostigmine selon Pauling (155).

On fera plusieurs remarques : Pour les trois produits un effet Overhauser spécifique ou sélectif sur 15 est obtenu sur un seul des méthyles du goupe N-isopropyle (on notera également les pourcentages élevés).

Nous avons noté dans le cas de 9 que l'enregistrement des spectres de 298 à 328°K ne montre pas de modification de l'intensité de l'effet Overhauser.

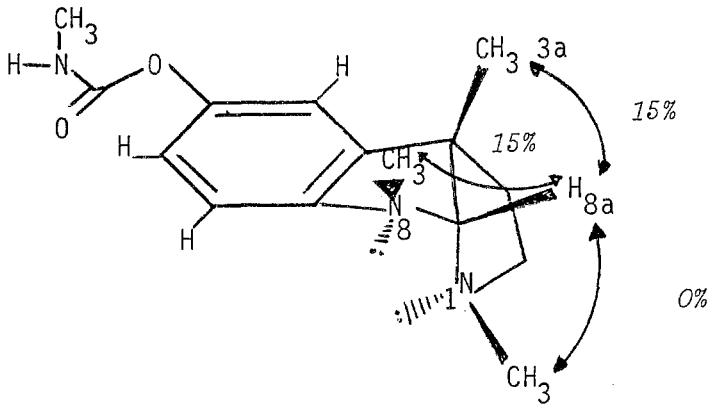
Ces remarques tendent à établir deux faits:

1- Compte tenu des intensités importantes observées pour le NOED, une grande proximité entre le site d'irradiation et les protons perturbés.

2- L'existence à température ordinaire et moyenne de conformations privilégiées autour de la liaison C-N3 que nous ne suspections pas et qui révèlent une rotation non libre des substituants autour de cette liaison.

Pour augmenter encore la crédibilité de nos interprétations,il était intéressant de confronter nos mesures avec celles données par un composé connu reproduisant à peu de choses près une situation similaire pouvant servir de référence.

C'est le cas de la physostigmine dont l'effet NOE a été décrit par Newkome et coll. (154). Le cycle azoté adjacent au phényle est dans la même situation stéréochimique (une double liaison, un angle de torsion nul imposé par cette double liaison) que nos imidazolines.



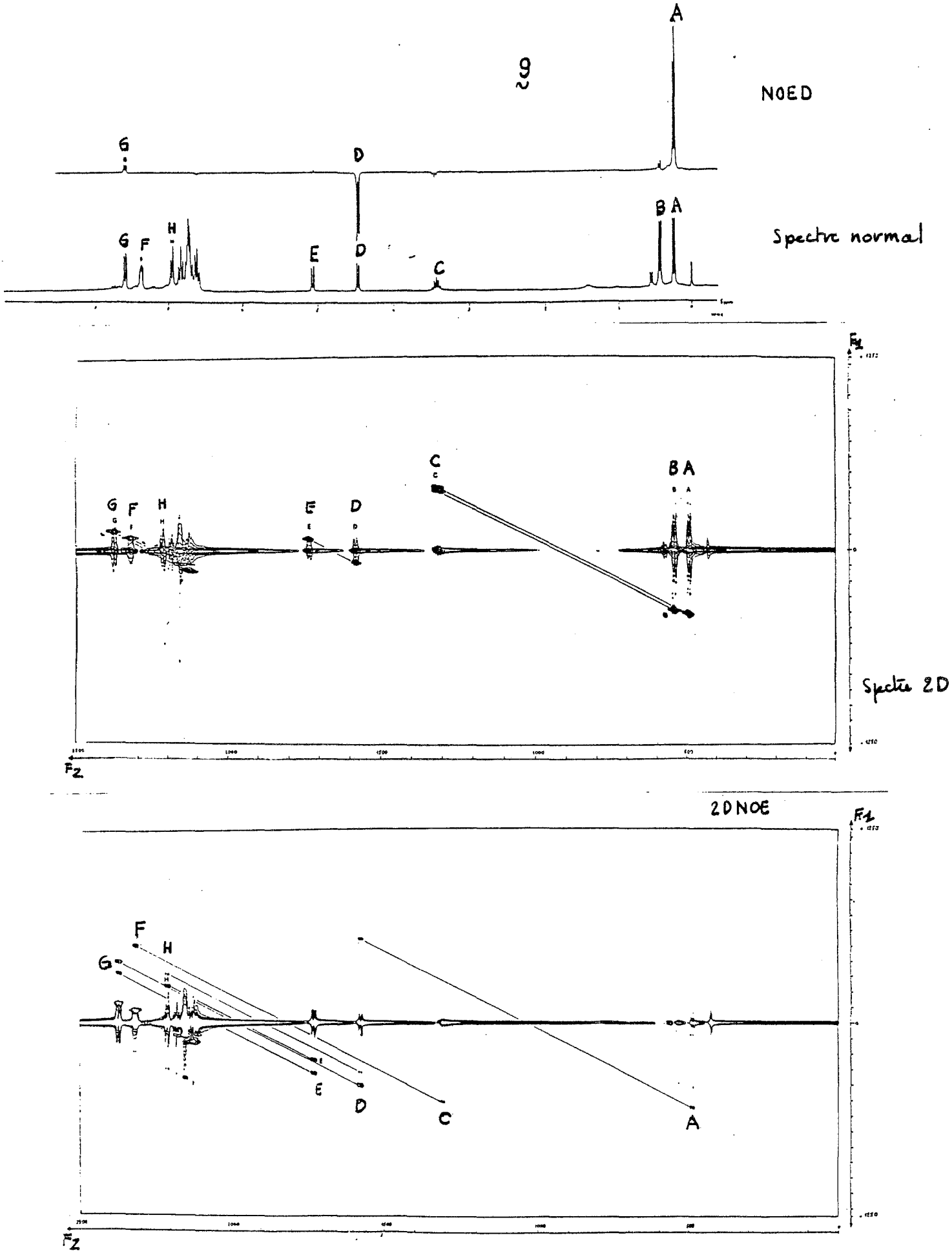
ESERINE : Effet N.O.E. selon (154)

Les pourcentages des variations d'intensités dues à l'effet NOE sont reportés sur la figure ci-contre. L'absence d'effet entre CH_3-N_1 et H_{8a} est expliquée par l'auteur comme pouvant résulter d'une distance moyenne assez large entre CH_3-N_1 et H_{8a} due soit à l'inversion rapide de N_1; soit à une stéréochimie complètement trans par rapport à H_8 *

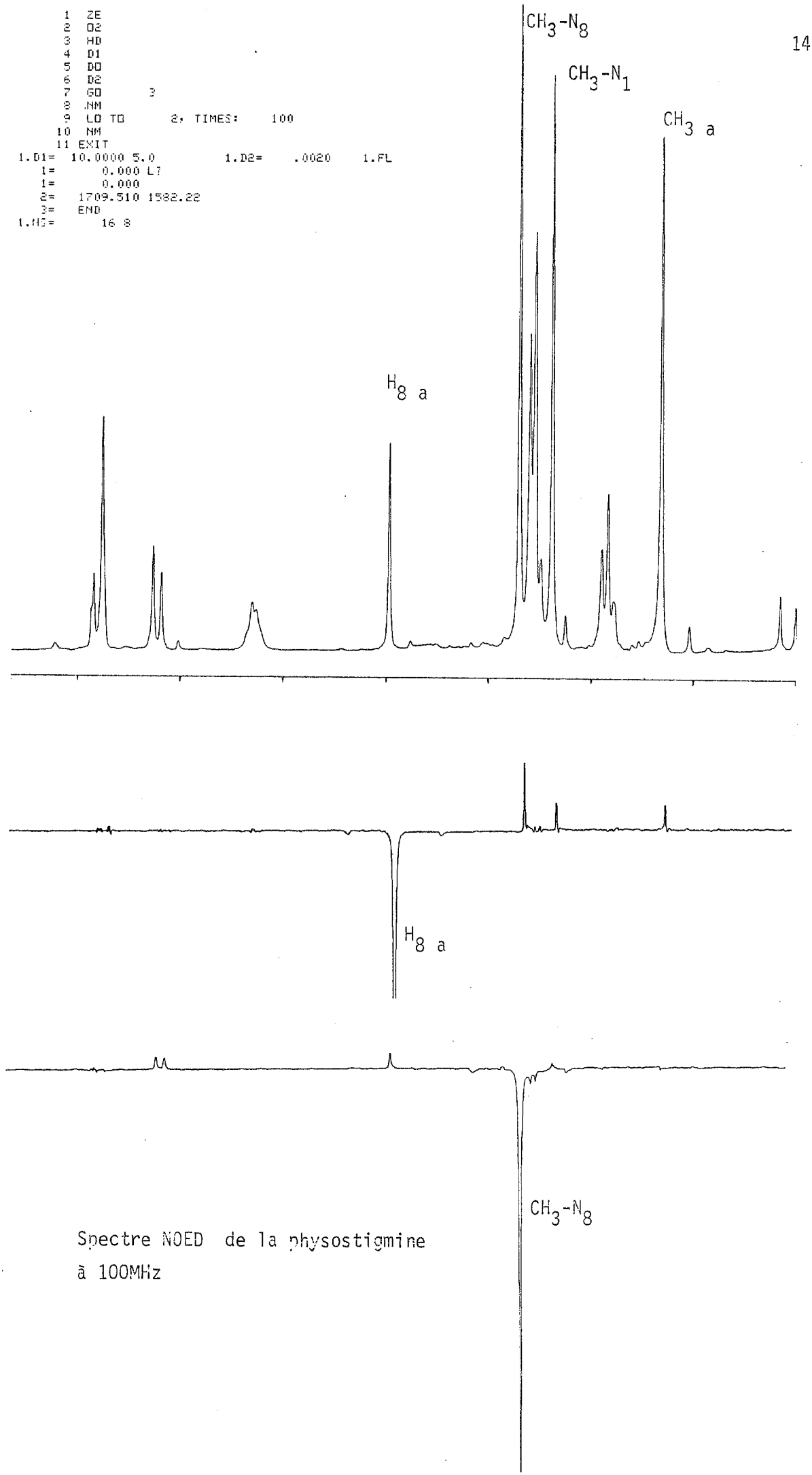
L'une des conclusions des auteurs est intéressante: "les mesures d'effet NOE indiquent de plus que le CH_3-N_8 est cis par rapport au proton H_{8a} et **n'est pas impliqué dans un processus rapide d'inversion de l'azote".**

---

*Cette dernière conclusion est à notre avis discutable; en effet,nous avons trouvé par NOED après saturation de H_{8a} un effet sur les trois méthyles (N_1-Me, N_8-Me et CH_{3a}). Ce résultat est d'ailleurs en meilleur accord avec la structure cristallograhique de la physostigmine établie postérieurement par Pauling et Coll.(155).


9
NOED
Spectre normal
Spectre 2D
2D NOE
A
B
C
D
E
F
G
H
F1
F2

```
 1  ZE
 2  O2
 3  HD
 4  D1
 5  DO
 6  D2
 7  GO      3
 8  .NM
 9  LO TO      2. TIMES:    100
10  NM
11 EXIT
1.D1=  10.0000 5.0          1.D2=    .0020    1.FL
   1=       0.000 L7
   1=       0.000
   2=   1709.510 1582.22
   3=   END
1.NS=       16 8
```



Spectre NOED de la physostigmine
à 100MHz

2.3.4.1.5 Effets particuliers observés pour certains produits dans les spectres R.M.N. en température variable.

2.3.4.1.5.1 Isomérisation thermique de 1

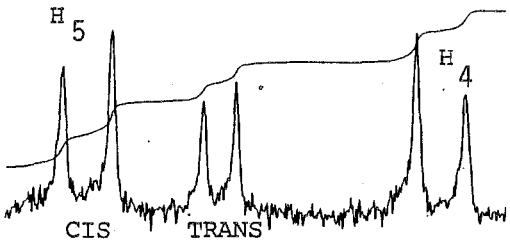
Les spectres en température variable nous ont montré pour ce produit son isomérisation à partir de 403°K. Les pourcentages relatifs des diastéréoisomères en fonction de la température sont donnés au tableau 8.

Tableau 8: Pourcentages relatifs des diastéréoisomères cis/trans de 1 à différentes températures.

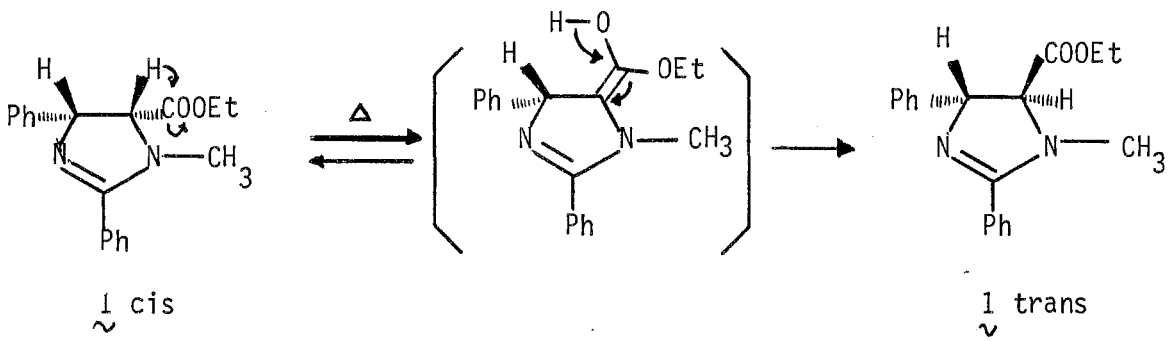
T°K	% relatifs des isomères± cis	trans
403	79	21
413	72	28
423	62	38
428	49	51

±Obtenus par intégration des signaux H_4 ou H_5 à ± 5% max.

Spectre R.M.N. ^1H(100MHz) à 423°K de la partie C_4-C_5 du mélange d'isomères cis/trans de 1.



Cette isomérisation est probablement réalisée par le biais d'une forme énolique; en effet, le proton H_4 est un proton très labile dans sa position et peut facilement migrer pour donner la forme trans plus stable.



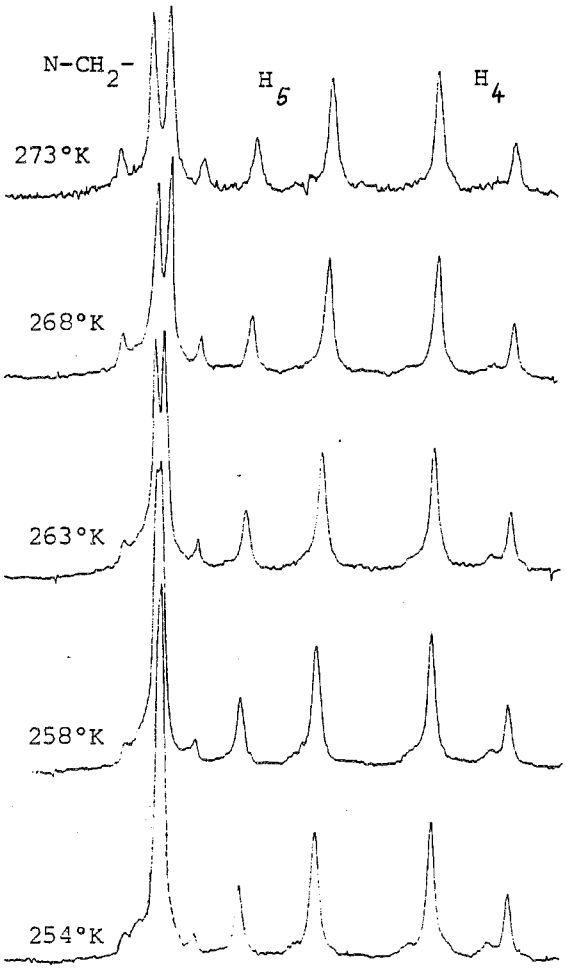
1 cis

1 trans

Ce résultat montre que le produit de configuration cis est probablement le produit cinétique de la réaction.

2.3.4.1.5.2 Effet de la température sur le produit 10

Enfin, pour le produit 10, l'abaissement de la température provoque la dégénérescence du système AB représentant les deux protons diastéréotopiques du groupe benzyle.



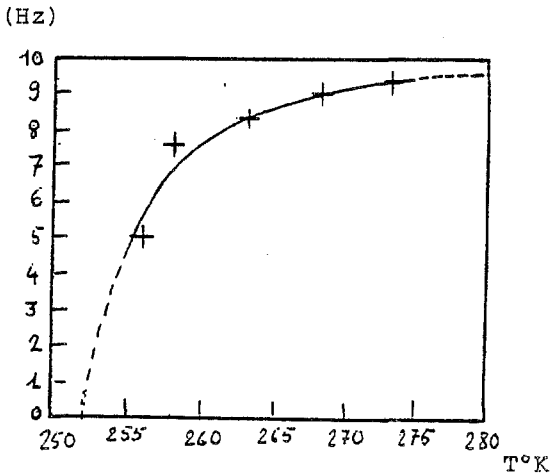


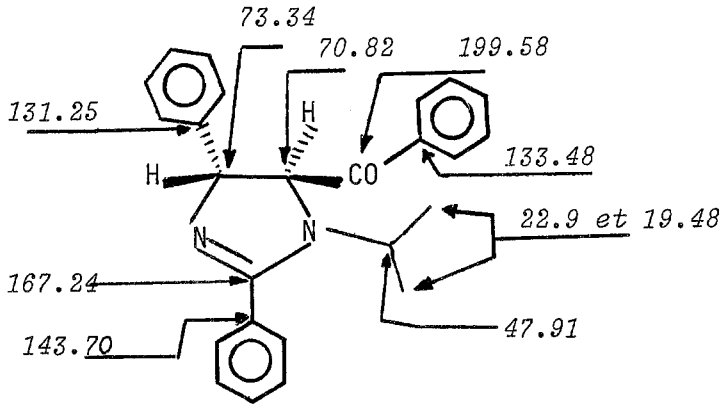
Diagramme de $\Delta\delta$(Hz)=f(T°K) pour les protons N-$\underline{CH_2}$-Ph.

Spectre R.M.N. ^{1}H de 10 dans $CDCl_3$ de 254 à 273°K. (agrandissement de la partie C_4-C_5 et N-$\underline{CH_2}$-Ph).

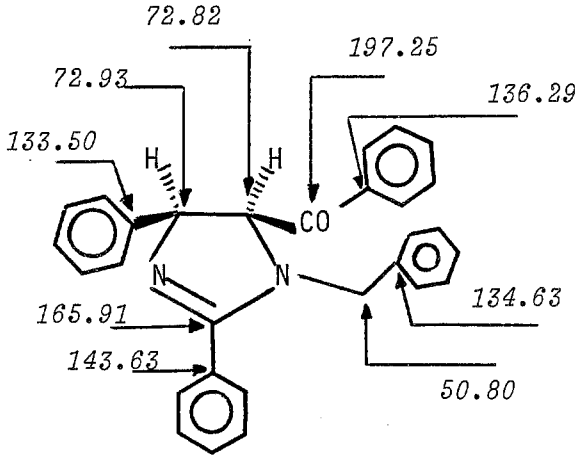
Cette image n'est pas l'image classique d'un échange entre deux sites A et B (aucune coalescence). Les spectres nous montrent une décroissance de $\Delta\delta$ (sans modification de J) avec l'abaissement de la température*. L'augmentation du $\Delta\delta$ avec la température est cependant un fait connu et décrit dans la littérature par Jennings (156)

---

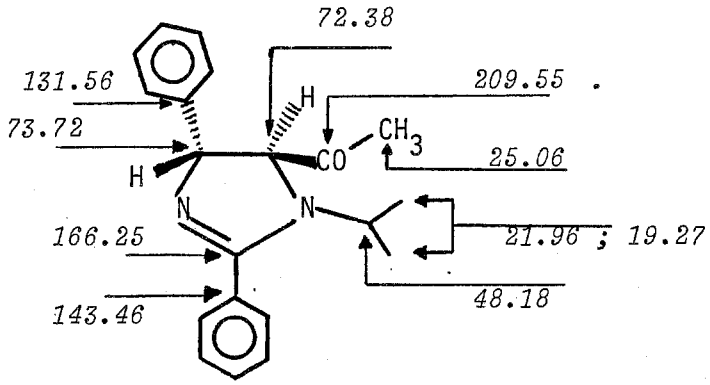
* Nous signalons qu'à plus haute température, jusqu'a 433°K, le spectre n'est pas modifié pour les protons benzyliques, de même qu'en dessous jusqu'à 203°K (température de cristallisation du produit) une seule raie fine est obtenue.



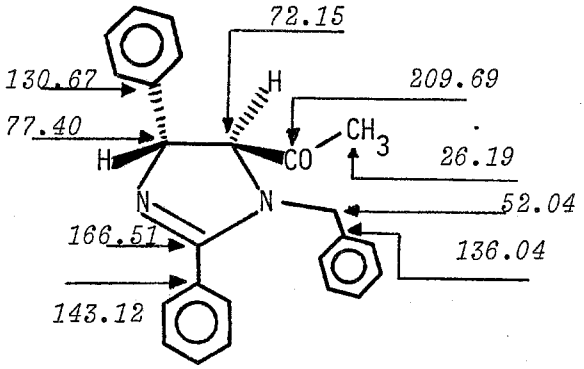
9



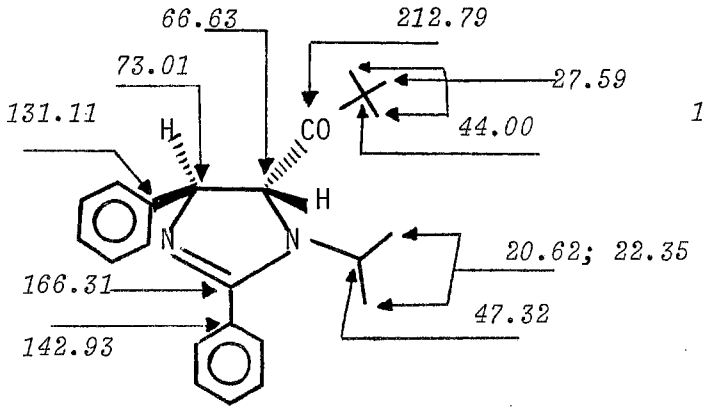
10



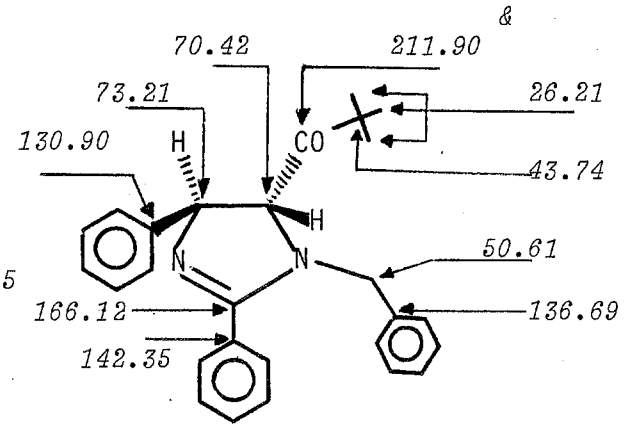
13



14



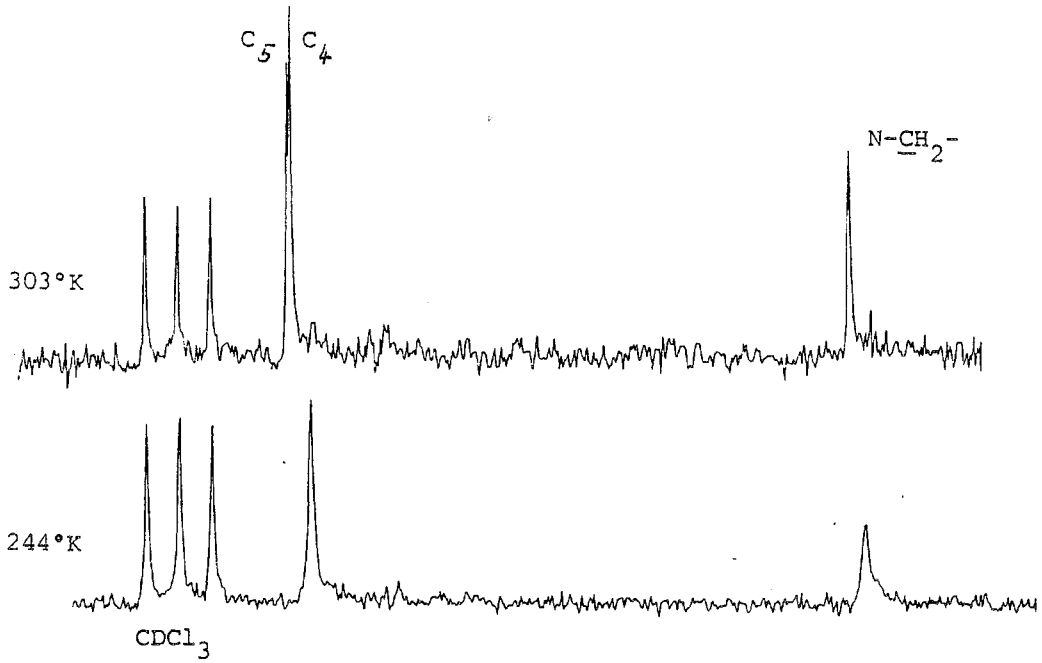
15



16

&déplacements chimiques des ^{13}C en ppm.

comme "effet anormal de température". A notre avis et dans ce cas précis ce phénomène n'est pas interprétable en terme d'échange entre deux populations, ce que confirment les spectres de RMN du ^{13}C de 10 effectués dans les mêmes conditions, au-dessus et au-dessous de 254°K.



Spectres R.M.N. ^{13}C de 10 entièrement découplé du proton à 244 et 303°K (agrandissement de la partie N-$\underline{CH}_2$- et C_4-C_5)

A ces deux températures,nous enregistrons un signal unique pour N CH_2-Ph; ceci démontre l'absence d'une seconde population. Nous observons entre 303 et 244°K l'élargissement du signal correspondant, provoqué, sans nul doute, par l'effet direct du quadrupôle de l'azote-3 sur le carbone benzylique.

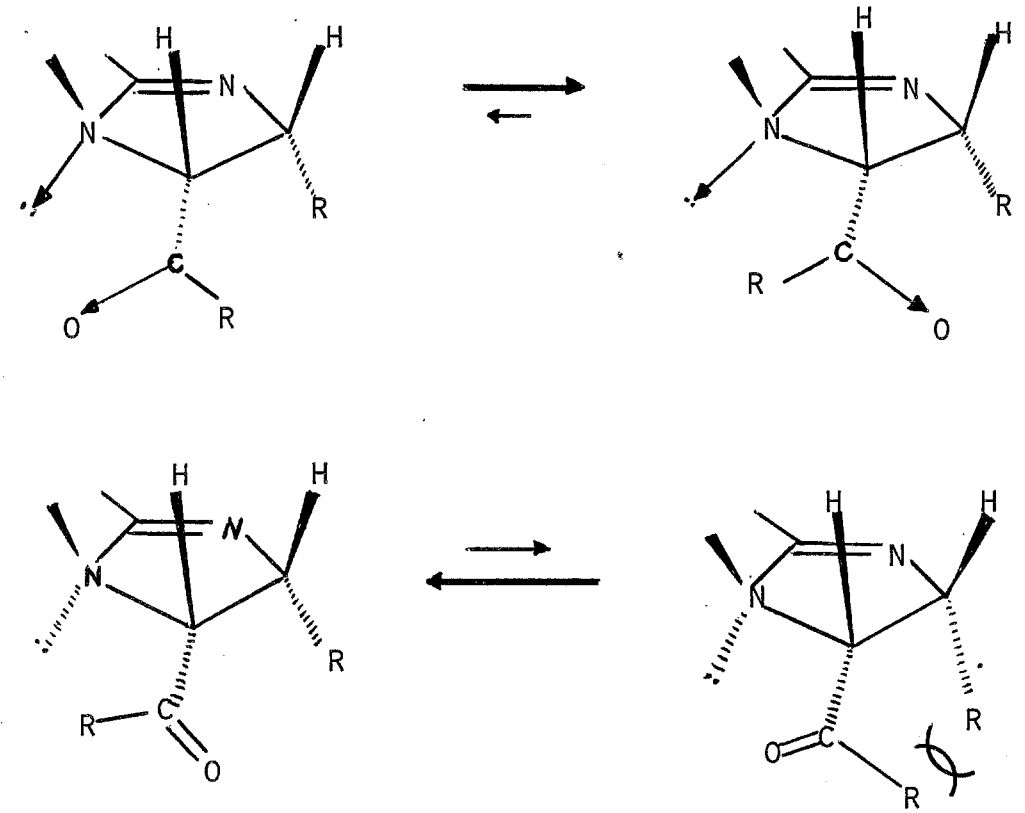
2.3.4.2 Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire du ^{13}C

Nous avons réalisé les spectres de R.M.N.^{13}C entièrement découplés du proton des six cétones suivantes 9, 10, 13, 14, 15 et 16.

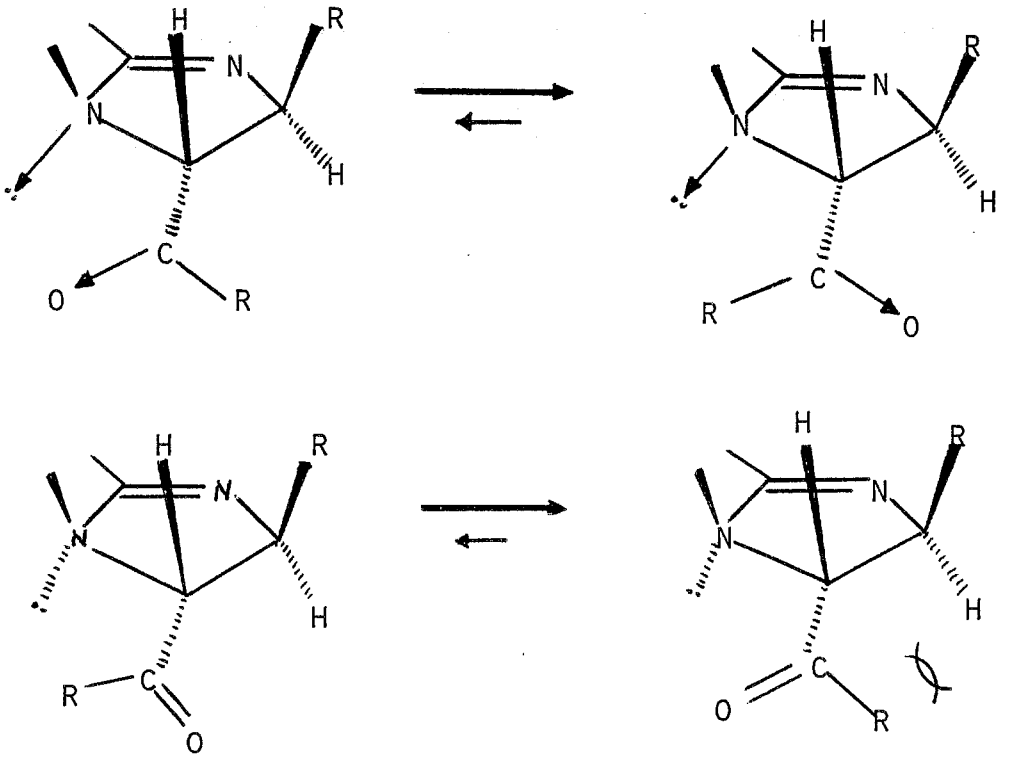
Nous reportons ici les déplacements chimiques des différents carbones des molécules:

SCHEMA 15

CONFIGURATION CIS EN C_4-C_5



CONFIGURATION TRANS EN C_4-C_5



Les valeurs observées pour les différents carbones sont conformes aux structures décrites et confirment les mesures effectuées, notamment en R.M.N. du proton. Les déplacements chimiques mesurés sont en accord avec ceux donnés dans la littérature (157, 158). L'enregistrement de 9 en température variable de 303 à423°K ne montre aucun changement dans son spectre, hormis un faible déplacement normal de tous les carbones. Ce résultat confirme l'observation faite en RMN du proton sur ce produit.

Chaque technique d'analyse apporte isolément ses informations, partielles en général, (limites de précision de la méthode ou cas particulier). C'est le cas à ce stade pour la RMN du proton. L'effet de solvant et l'effet Overhauser ont permis une approche cohérente de la géométrie des produits mais ils sont encore insuffisants quantitativement et parfois qualitativement pour désigner avec plus de précision la conformation privilégiée dans chaque cas. Il est donc nécessaire de prévoir l'acquisition de paramètres de nature différente, par l'apport expérimental et théorique d'autres méthodes. En général ceci permet souvent de compléter ou de conforter les mesures déjà réalisées. Ce faisceau d'informations une fois acquis, permettra de mieux définir l'image réelle d'une molécule.

A l'exception de l'étude cristallographique, les méthodes d'investigation en solution permettant l'acquisition de nouvelles données structurales utiles sont peu nombreuses. En effet des mesures préliminaires effectuées en I.R., en solution dans différents solvants de polarité croissante ne nous ont pas montré d'effets notables sur les spectres, ce qui nous a conduit à abandonner provisoirement cette méthode. Par ailleurs, la présence de groupes polarisés ou polarisables (C=O; C=N) et l'existence d'un enchainement homogène entre les différents termes, mettent en présence deux facteurs antagonistes par nature, intervenant dans l'équilibre conformationnel.

-L'un est l'interaction dipolaire entre le vecteur $C_4 \rightarrow O$ et le vecteur N_3 qui tend à destabiliser toute conformation **cisoïde.**

-L'autre est l'interaction stérique entre les groupes substituants le carbonyle et les groupes substituants en C_5 sur le cycle.(Schéma15)

Une étude dipolmétrique nous apportera une réponse sur l'interaction dipolaire et sur les mesures effectuées par RMN à propos de l'équilibre conformationnel autour de la liaison carbonylée. Elle s'imposait aussi par son originalité puisqu' aucun travail n'a été publié sur ces composés.

Tableau 9 : Moments dipolaires expérimentaux, et vectoriels (en debye) et valeurs de τ_4 (en degrés).

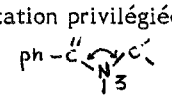
Composé	N°	μ dipolaire experimental	μ vectoriels (calculés) Pa	Pb	Pc	Pd	Libre rotation	τ_4
	9	3.78	4.13	2.56	2.73	1.52	2.87	+ 45 - 45
	10	3.94	3.99	3.05	2.19	1.68	2.86	+ 20 - 9
	13	3.51	4.27	2.62	2.72	1.57	2.96	+ 66 - 68
	14	3.56	4.17	2.62	2.80	1.44	2.92	+ 67 - 63
	15	4.08	4.12	2.58	2.75	1.50	2.89	+ 9 - 9
	16	3.85	4.23	2.62	2.66	1.66	2.94	+30 -30

: Le calcul μ vectoriel est évalué par addition vectorielle des moments dipolaires élémentaires, des liaisons ou groupement contitutifs de la molécule ; le détail de ceux-ci est reproduit en même temps que le modèle géométrique idéal du cycle utilisé pour les calculs. (p.158)

pa, pb, pc et pd = position limites du vecteur c → O par rapport au plan du cycle.

≠ la libre rotation est calculée par la formule :

$$\mu = 1/4\,\mu_a 2 + 1/4\,\mu^2_b + 1/4\,\mu^2_c + 1/4\,\mu^2_d$$

* En ce qui concerne l'étude des positions limites adoptée par le groupe N-CH_2-ph les valeurs calculées de τ_4 montreraient une orientation privilégiée du substituant en relation avec la R.M.N. . Cette position bissecte l'angle: 

2.3.4.3 Etude dipolmétrique

2.3.4.3.1 Travaux antérieurs

Très rares sont les données acquises à propos des Δ -2 -imidazolines:
Les travaux de Lumbroso et coll. (159) font mention des moments dipolaires:
-de la phényl-2 Δ -2 -imidazoline (3,08 D; C_6H_6 à 25°C)
-de l'éthyl-2 Δ -2 -imidazoline (3,42 D; C_6H_6 à 25°C)
-des Δ -2 -imidazolines bicycliques, telles que le DBN et DBU montrant des moments dipolaires qui sont respectivement de (3,29 et 3,41 D; C_6H_6 à 25°C).
Les auteurs évaluent au moyen des moments dipolaires, le moment mésomère de l'enchainement R-N-C=N-R et en déduisent sa stéréochimie Z ou E (par exemple dans les amidines substituées).

2.3.4.3.2 Travaux personnels

Les mesures des moments dipolaires et les calculs CNDO/2 ont été réalisés par l'équipe du Professeur J. Barbe à Marseille. Nous rapporterons ici les résultats obtenus sur six molécules; celles-ci constituaient un échantillon regroupant les différentes situations rencontrées au niveau du carbonyle en C_4 : **9**; **10**; **13**; **14**; **15** et **16** .

Trois méthodes de détermination ont été employées:

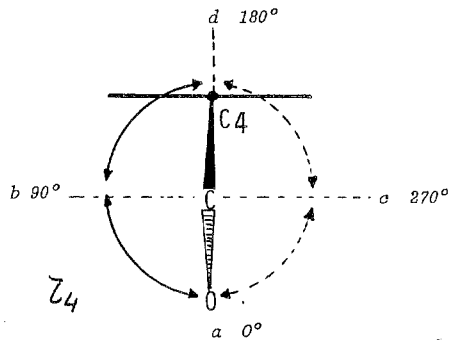
-une méthode expérimentale (Guggenheim et Smith (160, 161))
-une méthode de détermination par calcul vectoriel.
-une méthode de calcul: CNDO/2 (calcul théorique).

Les détails du principe de ces trois méthodes sont résumés dans la thèse de C. Charlon (162).

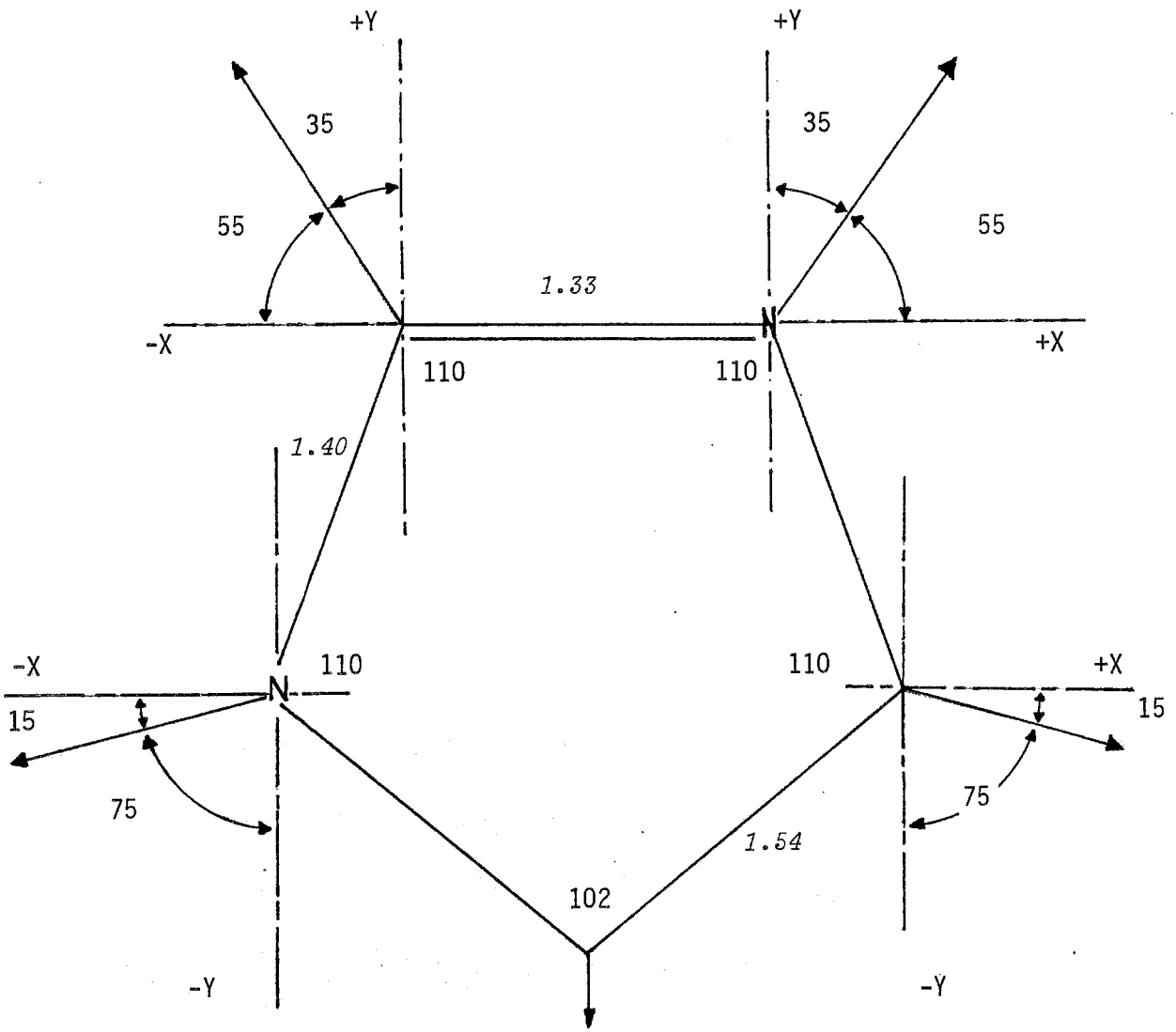
2.3.4.3.3 Méthode expérimentale et calculs vectoriels.

Les principaux résultats sont rassemblés dans le tableau (9) p. 156
Pour l'étude des positions limites adoptées par le groupe N-CH_2-Ph, les valeurs calculées de τ_4 montrent une orientation privilégiée du substituant en relation avec la RMN: cette position est bissectrice de l'angle C_2-N_3-C_4 du cycle.

POSITIONS LIMITES pa, pb, pc, pd.



GEOMETRIE IDEALE POUR CALCULS DES μ VECTORIELS



CONVENTIONS: LIAISONS

A=B (Asp^2);(Bsp^2)	*1.33 Å*
A-B (Asp^3);(Bsp^2)	*1.40 Å*
A-B (Asp^3);(Bsp^3)	*1.54 Å*

Tableau 10 : Incréments utilisés pour le calcul vectoriel de μ et modèle géométrique utilisé.

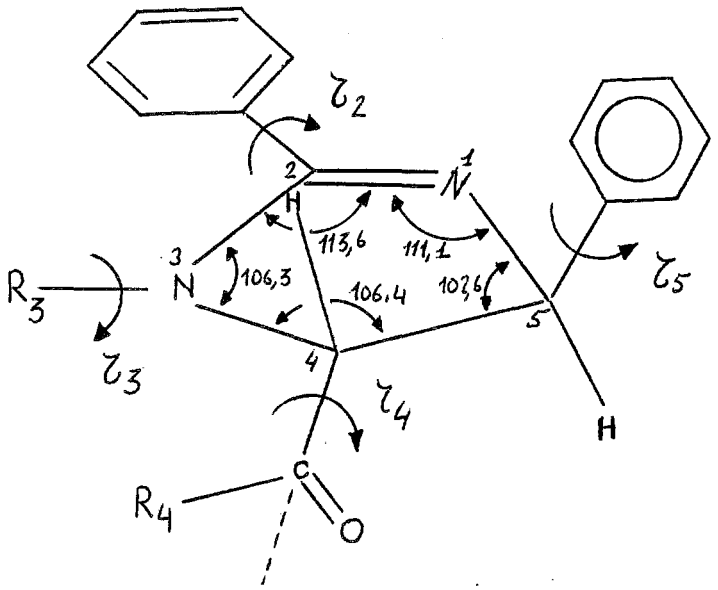
Composé	Liaisons ou groupements	
9 ≠	Isopropyl pyrrole	= 2.00 D (hétérocycle)
	Toluène	= 0.4 D (phenyle - C)
	Pyridine	= 2.2 D (C = N)
	C = O	= 2.3 D
10 ≠	Benzyl pyrrole	= 2.20 D
	Toluène	= 0.4 D (165)
	Pyridine	= 2.2 D (167)
	C = O	= 2.3 D
13 ≠	Benzyl pyrrole	= 2.20 D
	Toluène	= 0.4 D
	Pyridine	= 2.2 D
	C = O	= 2.3 D
	Csp_2 -Csp_3	= 0.3 D
14 ≠	Isopropyl pyrrole	= 2.00 D
	Toluène	= 0.4 D
	Pyridine	= 2.2 D
	C = O	= 2.3 D
	Csp_2-Csp_3	= O.3 D
15 ≠	Isopropyl pyrrole	= 2.00 D
	Toluène	= 0.4 D
	Pyridine	= 2.2 D
	C = O	= 2.3 D
	Csp_2-Csp_3	= O.37 D
16 ≠	Benzyl pyrrole	= 2.20 D
	Toluène	= 0.4 D
	Pyridine	= 2.2 D
	C = O	= 2.3 D
	Csp^2-Csp^3	= 0.3 D

≠ L'isopropyl pyrrole est calculé à partir du méthyl pyrrole (163) et de la contribution Csp_3-Csp_3 = 0.07 D (164) - la valeur Cp_2-Csp_3 = 0.3 D (166) - le benzyl pyrrole est calculé à partir du méthyl pyrrole et du toluène.

2.3.4.3.4 Méthode CNDO/2

Les caractéristiques géométriques employées dans cette étude ont été **arbitrairement choisies du fait de l'absence de données réelles au moment du calcul.**

Les moments dipolaires calculés par CNDO/2 sont comparés aux moments calculés par la méthode d'addition vectorielle et aux moments expérimentaux; ils figurent dans le tableau (11).



-Paramètres de construction du cycle Δ -2 -imidazoline:

longueurs standard de liaisons	angles de liaisons[&]
r C=N =1,32 Å	θ_1= 111,1
r C-N(1-2)= 1,40 Å	θ_2= 113,6
r N-C(1-5)= 1,47 Å	θ_3= 106,3
r C_4-C_5=1,54 Å	θ_4= 106,4
r C-N(3-4) =1,47 Å	θ_5= 102,6

-Le cycle est plan. Position des substituants: le phényle en 2 est coplanaire avec la liaison C=N, le phényle (R_4) est coplanaire avec C=O. L'optimisation de la conformation des autres substituants est réalisée pour une variation systématique de 0 à 360° de l'angle de torsion τ_4.

[&]Valeurs prises telles que:$(\theta_1-109,47)^2+(\theta_2-120)^2+(\theta_3-120)^2+(\theta_4-109,47)^2+(\theta_5-109,47)^2$ soit minimale.

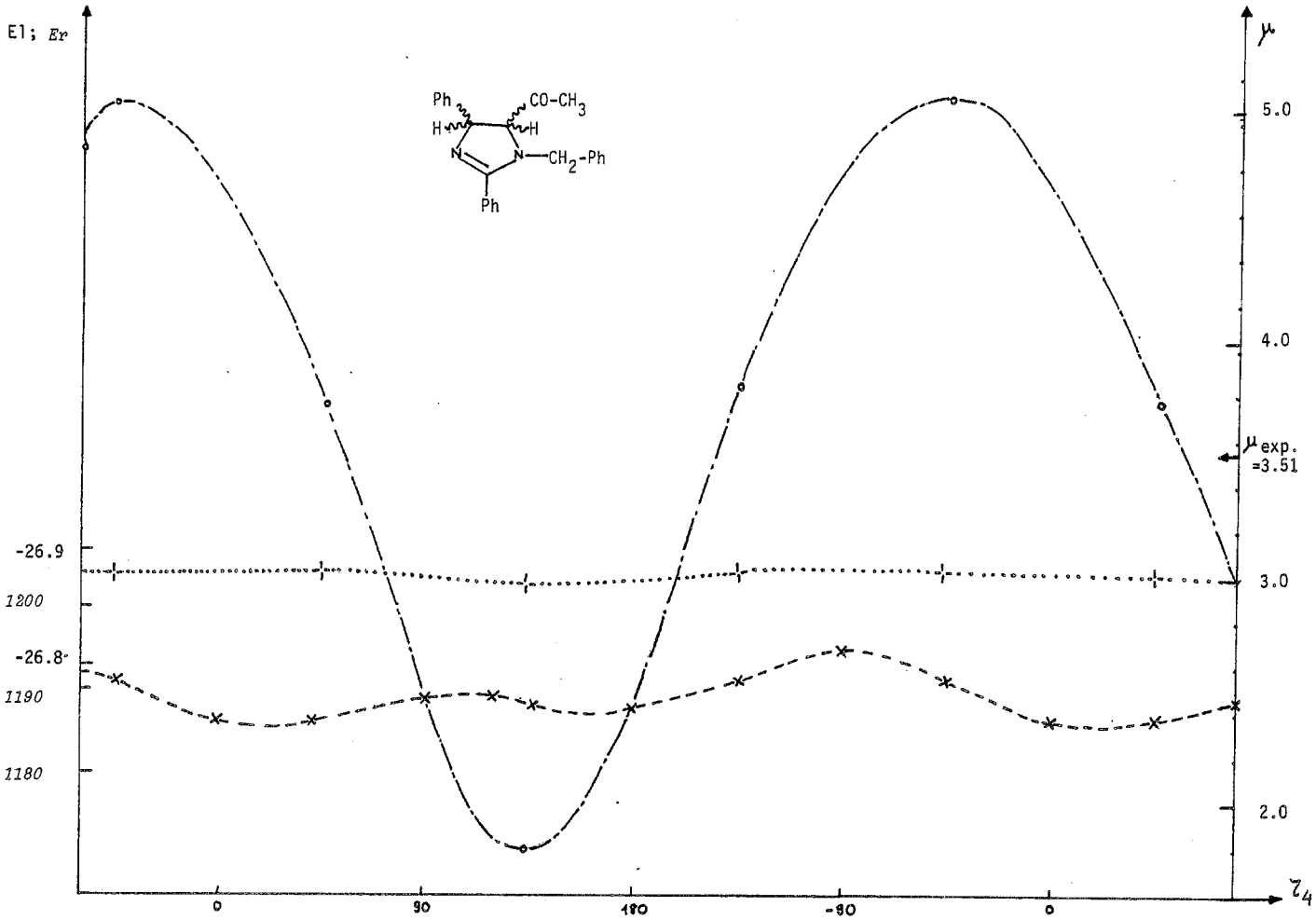
τ_3 et τ_5 sont choisis de telle manière que les différents substituants soient éloignés les uns des autres au maximum (encombrement stérique minimum).

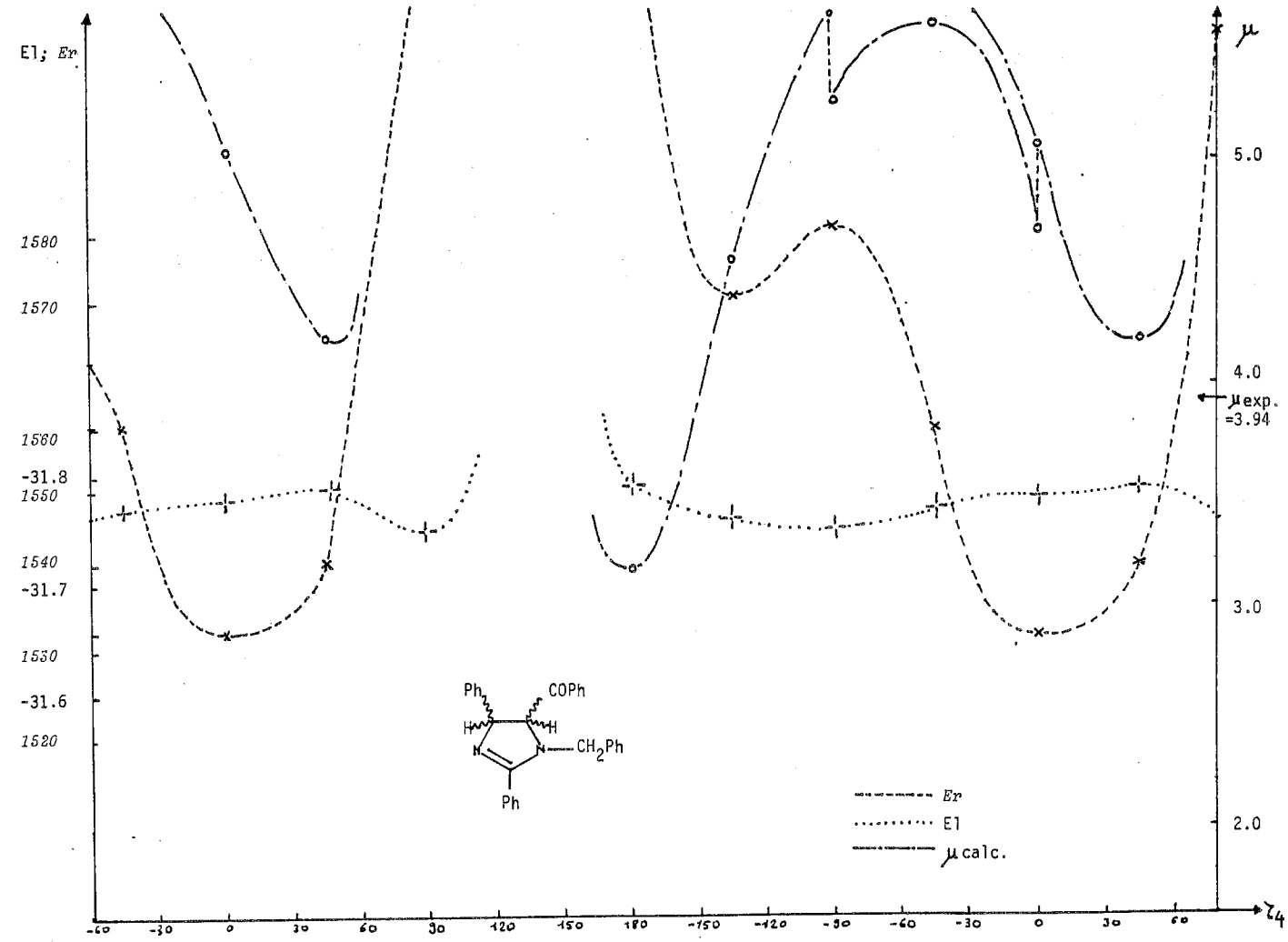
Dans cette étude, pour évaluer la stabilité d'une conformation, on utilise le terme **El** (Energie de liaison) en le pondérant par le terme **Er** (Energie de répulsion), ce qui permettra de juger de la possibilité d'existence de cette conformation.

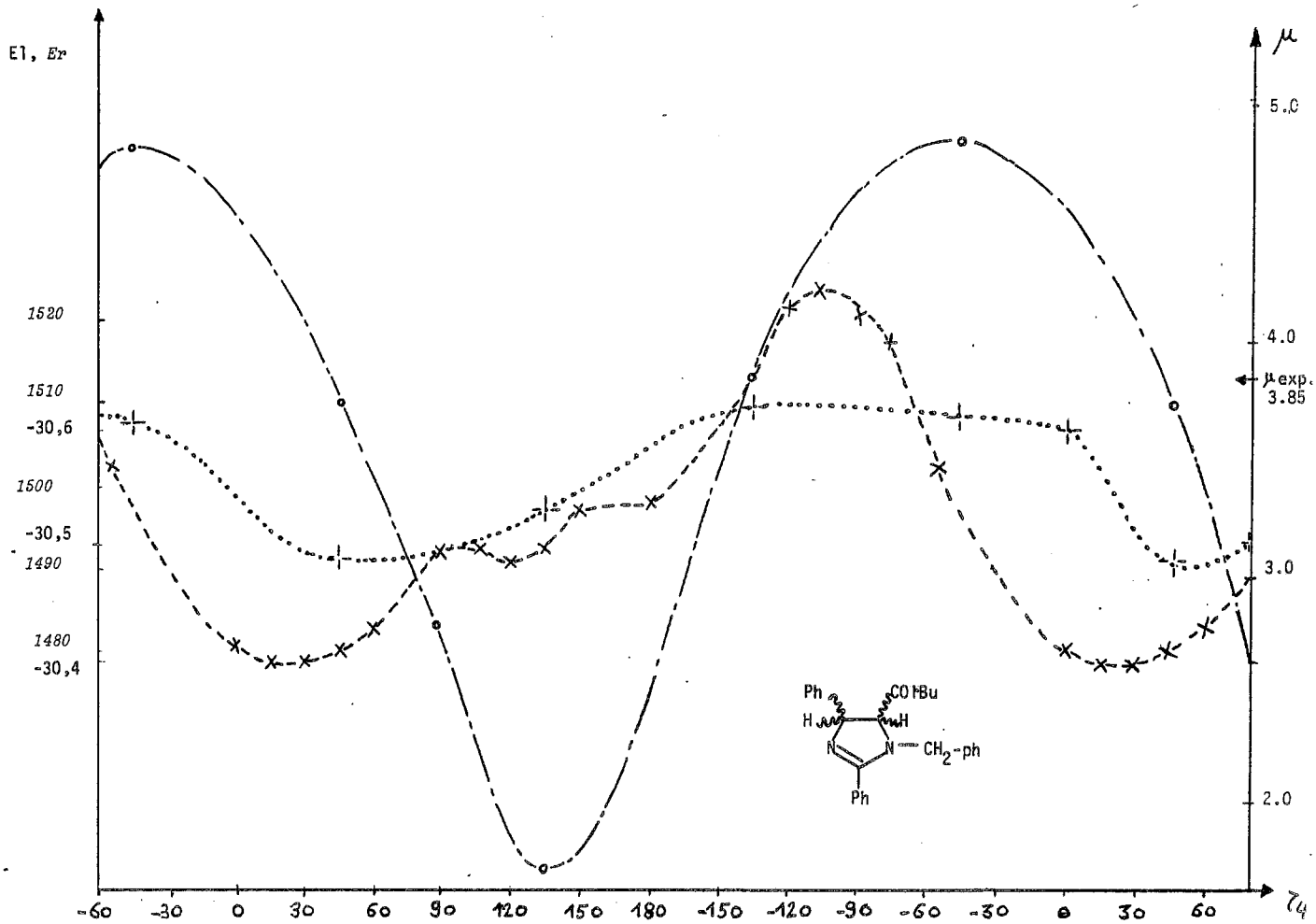
Tableau (11): Moments dipolaires CNDO/2 en debyes et valeurs de **Er,El** et τ_4

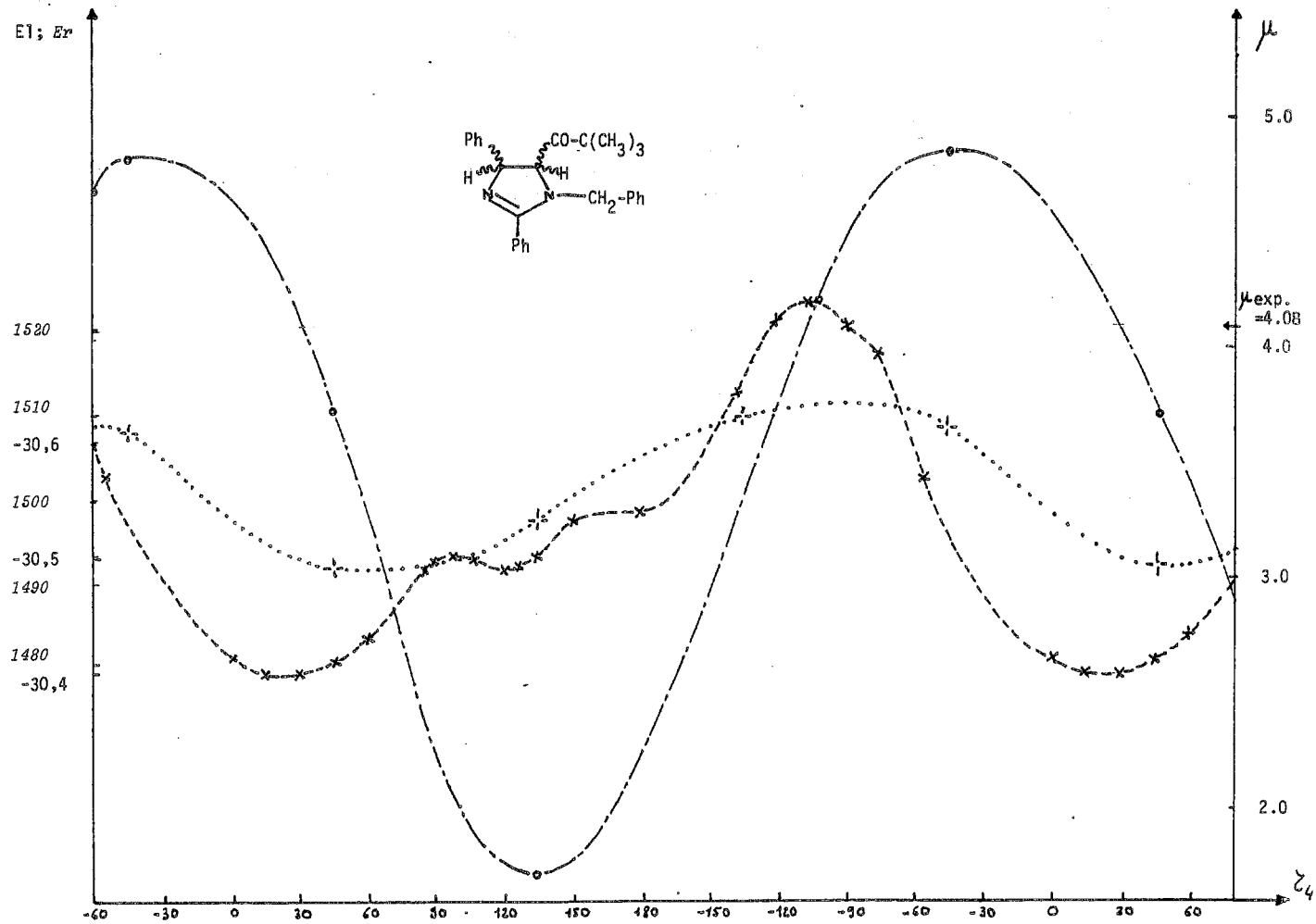
Composé	El	Er	μ calc.	μ exp.	$\tau_4°$
9	-27,93	1297	3,8	3,78	+60
	-28,09	1317	3,8	,,	-150
10	-31,78	1539	4,1	3,94	+45
	-31,76	1590	4,0	,,	-150
13*	courbes	linéaires	3,5	3,51	+60
					-150
14*	courbes	linéaires	3,6	3,56	+60
					-150
15	-26,85	1260	4,1	4,08	+35
	-26,94	1274	4,1	,,	-130
16	-30,40	1494			+30
	-30,48	1491	4,23	3,85	-30
	-30,68	1510			-135

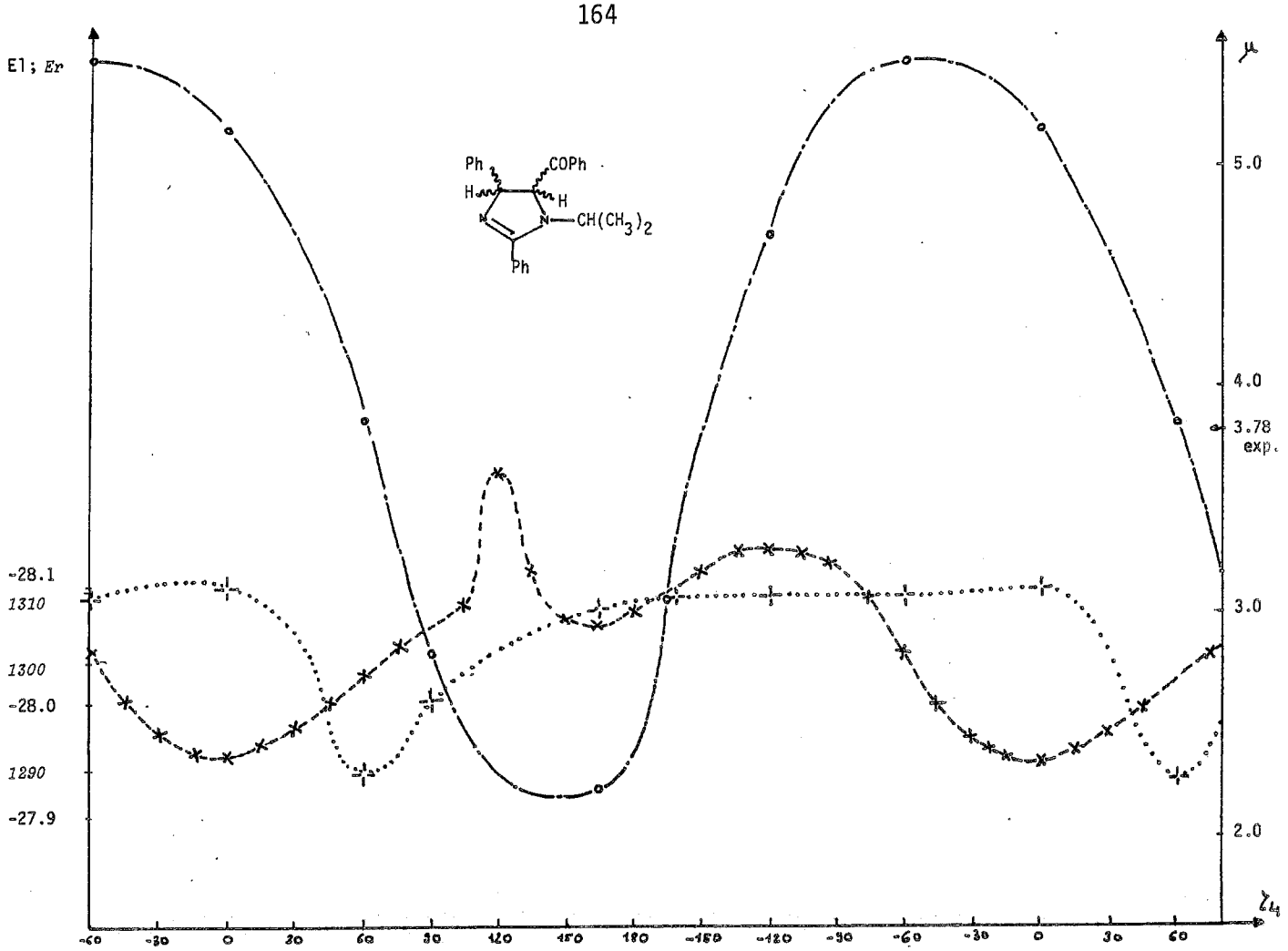
* Ceci ne signifie pas pour autant que la rotation soit libre.

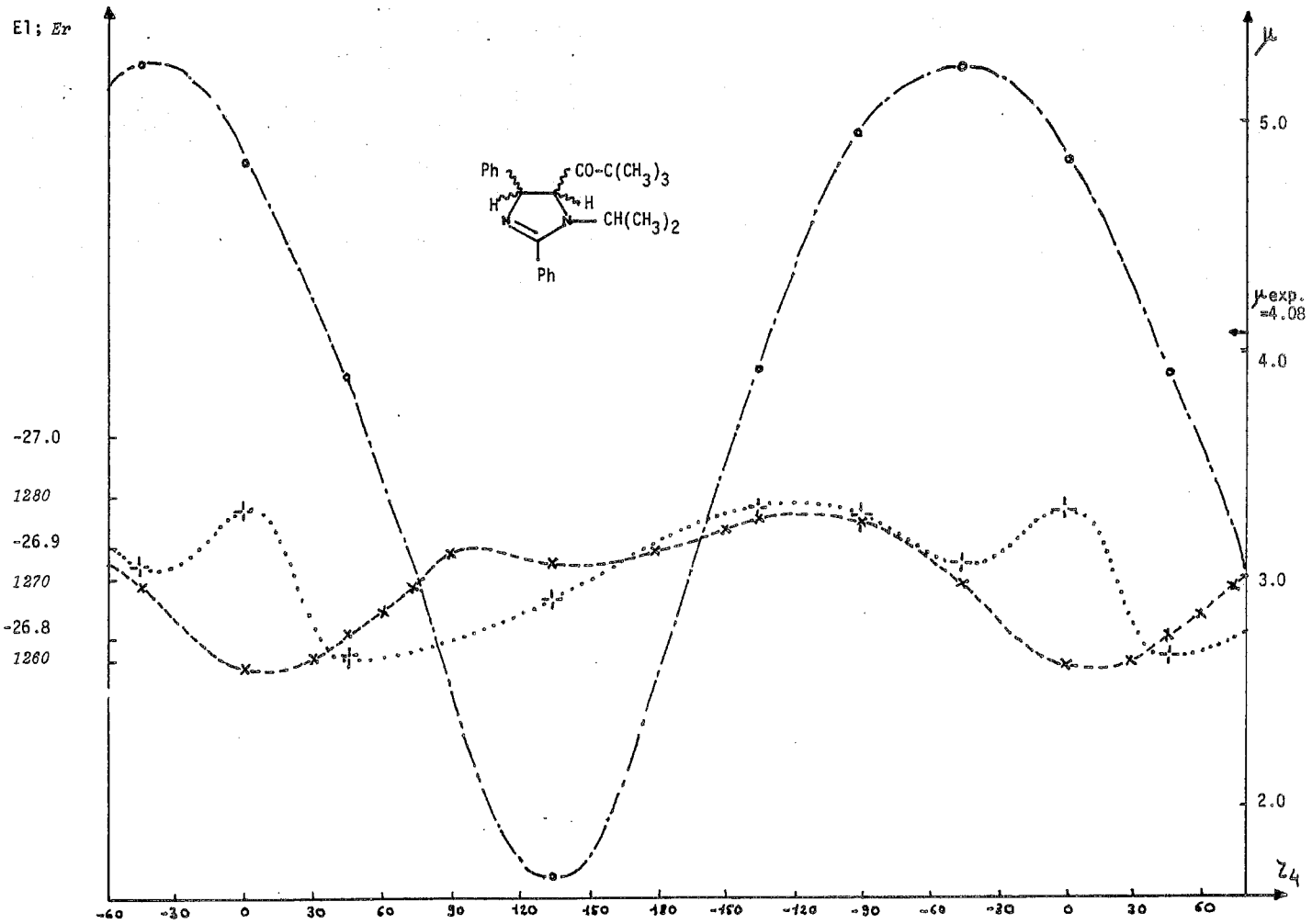

El; Er
μ
5.0
4.0
μexp. =3.51
3.0
2.0
-26.9
1200
-26.8
1190
1180
0
90
180
-90
0
Ζ4
Ph
CO-CH3
H
H
N
N
CH2-Ph
Ph

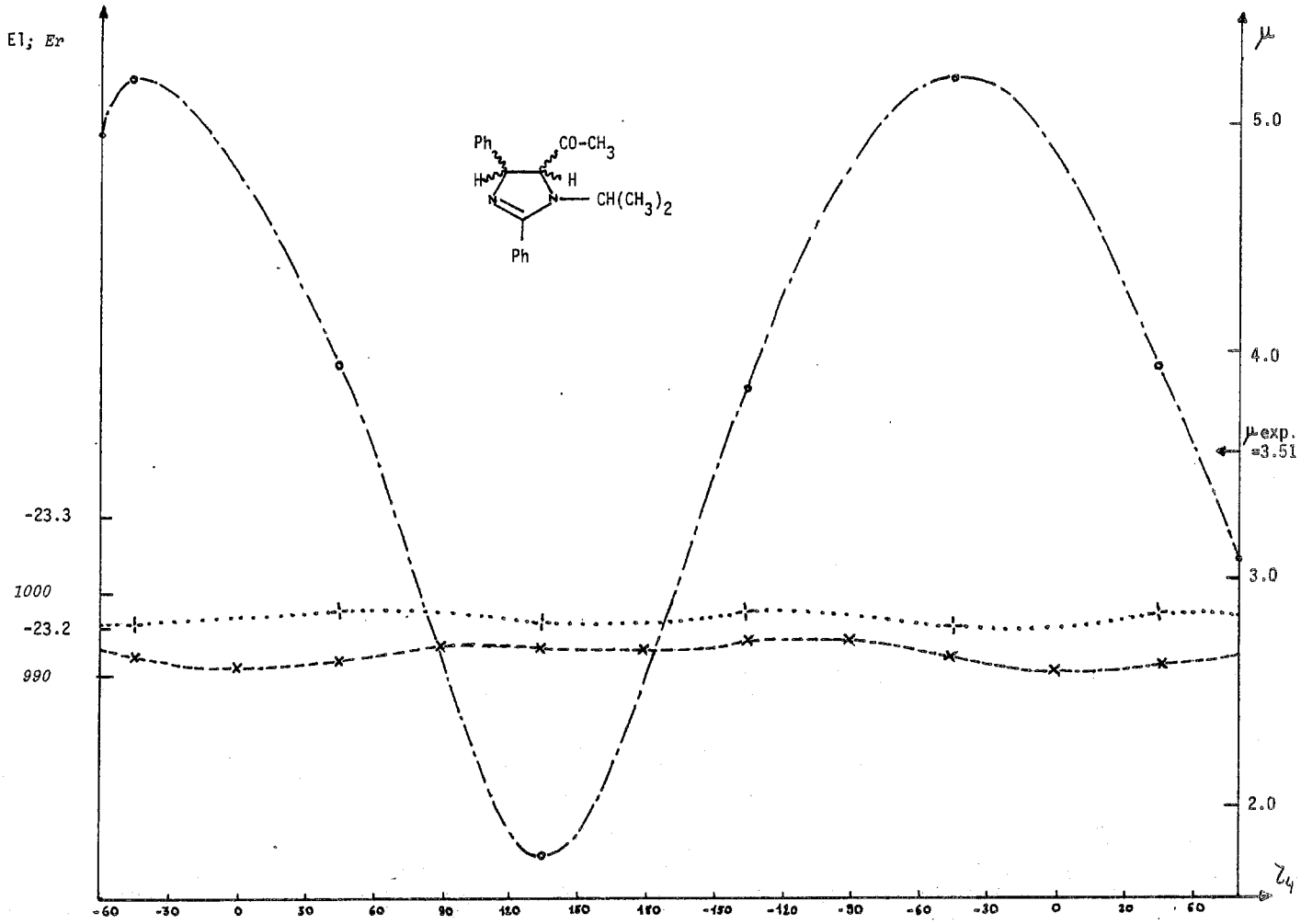

El; Er
μ
5.0
4.0
μexp. =3.94
3.0
2.0
1580
1570
1560
-31.8
1550
1540
-31.7
1530
-31.6
1520
-60
-30
0
30
60
90
120
150
180
-150
-120
-90
-60
-30
0
30
60
Ζ4
Ph
COPh
H
H
N
N
CH2Ph
Ph
Er
El
μcalc.


El, Er
μ
5.0
4.0
μexp.
3.85
3.0
2.0
1520
1510
-30,6
1500
-30,5
1490
1480
-30,4
Ph
CO tBu
H
H
N
N
CH2-ph
Ph
-60 -30 0 30 60 90 120 150 180 -150 -120 -90 -60 -30 0 30 60
τ4


El; Er
μ
5.0
μexp.
=4.08
4.0
3.0
2.0
1520
1510
-30,6
1500
-30,5
1490
1480
-30,4
Ph
CO-C(CH3)3
H
H
N
N
CH2-Ph
Ph
-60 -30 0 30 60 90 120 150 180 -150 -120 -90 -60 -30 0 30 60
τ4


El; Er
μ
5.0
4.0
3.78
exp.
3.0
2.0
-28.1
1310
1300
-28.0
1290
-27.9
Ζ4
Ph
COPh
H
H
N
CH(CH3)2
Ph


El; Er
μ
5.0
μexp.
=4.08
4.0
3.0
2.0
-27.0
1280
-26.9
1270
-26.8
1260
Ζ4
Ph
CO-C(CH3)3
H
H
N
CH(CH3)2
Ph


El; Er
μ
5.0
4.0
μexp. =3.51
3.0
2.0
-23.3
1000
-23.2
990
Ph
CO-CH3
H
H
N
N
CH(CH3)2
Ph
-60
-30
0
30
60
90
120
150
180
-150
-120
-90
-60
-30
0
30
60

2.3.4.3.5 **Discussion**

Composé 9 : La RMN est en accord avec une position transoïde . La position -45° (transoïde) est également la plus favorable si on regarde les courbes énergétiques. Les moments calculés par CNDO/2 indiquent -150° et sont en désaccord avec la RMN (a cause du changement de quadrant pour la position transoïde).
Le balancement de C_6H_5-C=O rend assez bien compte de l'encombrement stérique par rapport au groupement acétyle dans 13 et 14.

Composé 10 : La RMN nous indique une conformation cisoïde. Les valeurs de τ_4 sont équiprobables en ce qui concerne les courbes énergétiques (+20° est légèrement favorisé). Les moments CNDO sont compatibles avec les résultats RMN bien que paraissant un peu excessifs.
Le balancement de C_6H_5-C=O est réduit ici par rapport à 9 et rend assez bien compte de l'augmentation de l'encombrement stérique à cause de la configuration cis en C_4-C_5 pour ce produit. Cette configuration place les deux phényles en éclipse du même côté du cycle.

Composés 13 et 14 : la RMN nous indique une conformation transoïde. Les valeurs de τ_4 (-63 et -68°) sont compatibles avec les courbes énergétiques. Les moments calculés par CNDO sont en désaccord complet avec la RMN (même hémisphère possible, mais pas le même quadrant).
Le balancement du groupe acétyle est plus important , ceci va dans le sens des conclusions données pour 9 et 10 pour cette grandeur.

Composé 15 : la RMN ne nous donne pas de conformation privilégiée. La conformation cisoïde (τ_4=+9°) est en accord avec les courbes énergétiques et la cristallographie qui donnent un τ_4 de 25° (cisoïde). Les moments calculés par CNDO (τ_4= -130°) s'opposent complètement aux résultats de cristallographie. La mesure CNDO est probablement éxagérée.

En effet si on néglige les μ CNDO, une conformation très stable du point de vue énergétique apparait pour τ_4 =0 ou proche de cette valeur et pour un angle d'une vingtaine de degrés au plus.

Composé 16 : la RMN nous indique une conformation "transoïde". Les valeurs de τ_4 (+ 30 et -30°) sont équiprobables et les moments CNDO donnent τ_4 (+35 et -135°). Une fois encore il y a désaccord entre RMN et CNDO du fait du changement de quadrant. Le balancement du groupe COtBu est supérieur à celui de 15; ceci est cohérent d'après le modèle moléculaire qui montre une interaction moindre entre le groupe COtBu et le groupe benzyle.

On remarquera dans les résultats CNDO/2 que la méthode fournit enréalité dans tous les cas, une mesure de τ_4= -130°; les modèles moléculaires nous montrent que cette image est en quelque sorte l'image virtuelle de l'autre valeur de τ_4 pour chaque molécule. En théorie, celle-ci n'est pas impossible, mais en théorie seulement, car le calcul ne tient pas compte des autres réalités.
Le balancement du groupe CO-tBu est également réduit dans ce cas précis et vient confirmer, une fois de plus, sa dépendance vis-à-vis de l'encombrement stérique entre les groupes substituant le cycle et le carbonyle en 4.

2.3.4.3.6 **Conclusion**

Les valeurs de τ_4 obtenues nous définissent pour chaque produit un secteur de balancement pour le vecteur carbonyle autour de la position a=0°. Ces secteurs sont très différents selon les produits. Ils donnent une image assez fiable, à notre avis, de l'encombrement stérique entre le substituant du carbonyle et les groupes substituants en C_4 (par exemple: groupe acétyle/groupe benzoyle et groupe diméthyl-2,2 propanoyle). Le cas de 9 permet une situation moyenne grâce à la configuration trans en C_4 ,C_5 ce qui n'est pas le cas de 10 par exemple.

Une remarque générale : les valeurs des moments expérimentaux s'approchent le plus des moments calculés pour la position **a** ; ceci signifie probablement que la position du vecteur C⟶O se situe autour de cette position d'équilibre.

On peut conclure, provisoirement, que les mesures en RMN ne sont pas incompatibles avec les moments dipolaires observés et calculés (vectoriellement). Ces derniers ont l'avantage de fixer des limites quantitatives par rapport à la RMN ; dont seuls les signes de Δ et Δ' doivent être retenus comme données qualitatives.

Pour ce qui concerne les calculs de CNDO/2 on peut remarquer que les courbes varient conjointement pour une bonne partie du domaine de τ_4; ceci veut dire que les interactions provoquées par le rapprochement de deux atomes **(Er croissant)** sont stabilisantes pour la CNDO puisque **El** croît aussi et vice versa.

L'utilisation de la CNDO/2 semble souvent ici en contradiction avec les autres mesures. Cependant il faut remarquer que:

-les calculs ont été réalisés à partir d'un modèle théorique, ayant des paramètres qui sont peut être un peu trop éloignés de la réalité.(Ce que tendent à montrer les premiers résultats cristallographiques de 15).

-les molécules possèdent sans nul doute un axe de polarité très privilégié et la CNDO ne semble pas y être très adaptée.

Les mesures cristallographiques sur 10 et 14 viendront compléter notre étude . Nous pourrons alors conclure définitivement sur la structure tridimensionnelle des produits de la série.

2.3.4.3.7 Etude cristallographique de 15

Nous avons exposé dans les paragraphes précédents les méthodes d'étude en solution pour les Δ -2 -imidazolines.

Il est important de savoir si la géométrie prévue en phase liquide est retrouvée en phase solide .

2.3.4.3.7.1 Travaux antérieurs

Deux publications font référence à l'étude structurale des Δ -2 -imidazolines; nous les avons citées plus haut en exemple théorique p. 142 (148, 149). Les auteurs indiquent essentiellement un cycle non plan avec une simple liaison C-N (1,37 Å) intermédiaire entre une liaison σ pure (1,47 Å) et une liaison C=N π pure (1,26 Å). De même, l'angle C-N-C est de 105,8° mesure en faveur d'une situation tétragonale de l'azote (148, 149).

Rapportons ici, pour mémoire les conclusions de Häfelinger (150) données sur l'enchaînement -N-C=N- qui ne vont pas précisément dans le sens d'une conjugaison totale du système.

2.3.4.3.7.2 Travaux personnels

Il convient pour cette étude de remercier Messieurs M. Perrot et A. Baldy du laboratoire de Cristallochimie de la Faculté des Sciences et Techniques St Jérome (Marseille) à qui revient le mérite d'avoir mené à son but ce travail de cristallographie.

La molécule cristallise dans le système monoclinique $P2_1/C$, les données cristallographiques sont les suivantes: a= 10,931 Å; b= 13,989 Å; c= 13,849 Å. β = 106; Z= 4. 1516 reflexions d'intensité :($I>3\sigma(I)$) ont été retenues pour l'affinement des mesures .

Les mesures des angles de torsion et des moindres carrés nous indiquent sans ambiguïté que le cycle Δ -2 -imidazoline n'est pas plan et même fortement gauchi, plus particulièrement au niveau de la liaison C_4-C_5 qui forme un angle d'environ 6,5° avec le plan des moindres carrés.

Il ne semble pas que l'on puisse envisager une conjugaison entre le doublet de l'azote N_3 et la double liaison N_1=C_2, contrairement à ce qu'on a l'habitude de voir écrit souvent a priori. En effet, les longueurs de liaisons C_2-N_3 (1,39 Å) et C_2=N_1 (1,29 Å) sont plus proches des valeurs théoriques admises pour des liaisons simples C-N et doubles C=N pures. D'autre part, l'angle C_2-N_3-C_4 n'est que de 107°, donc inférieur à une situation de type sp^2.

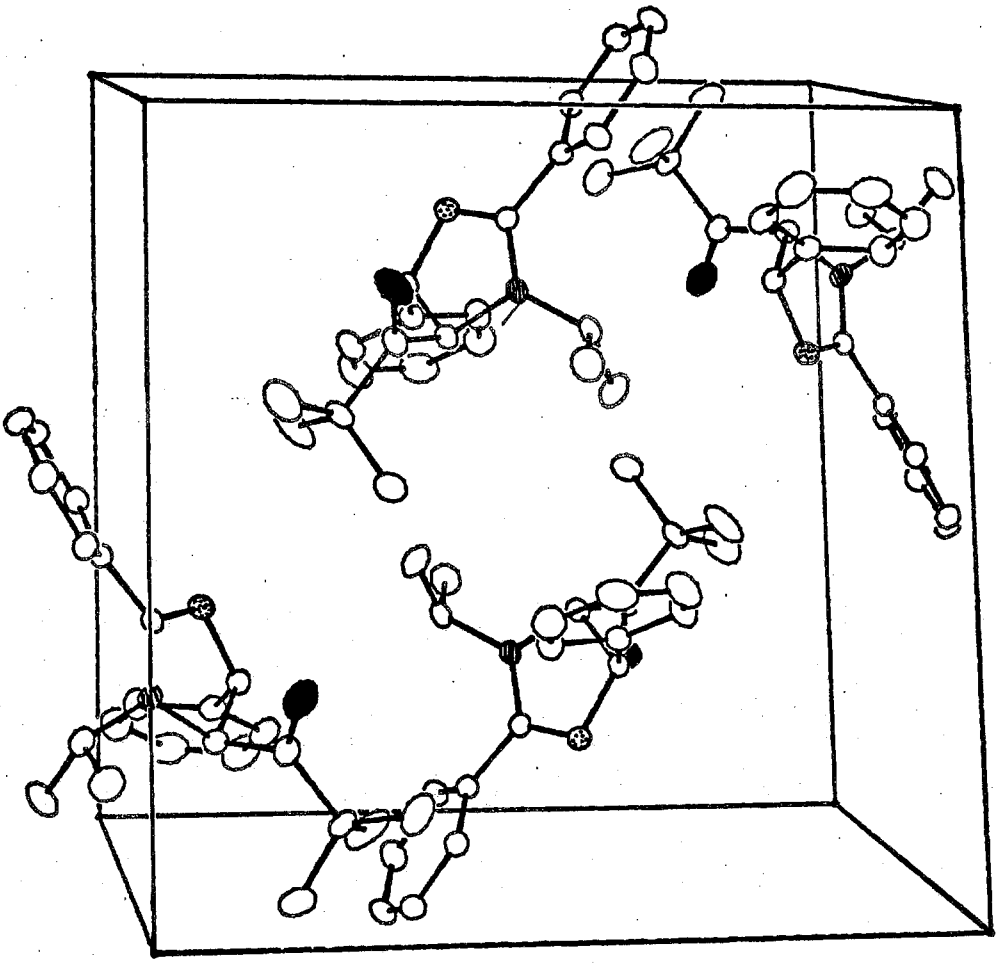
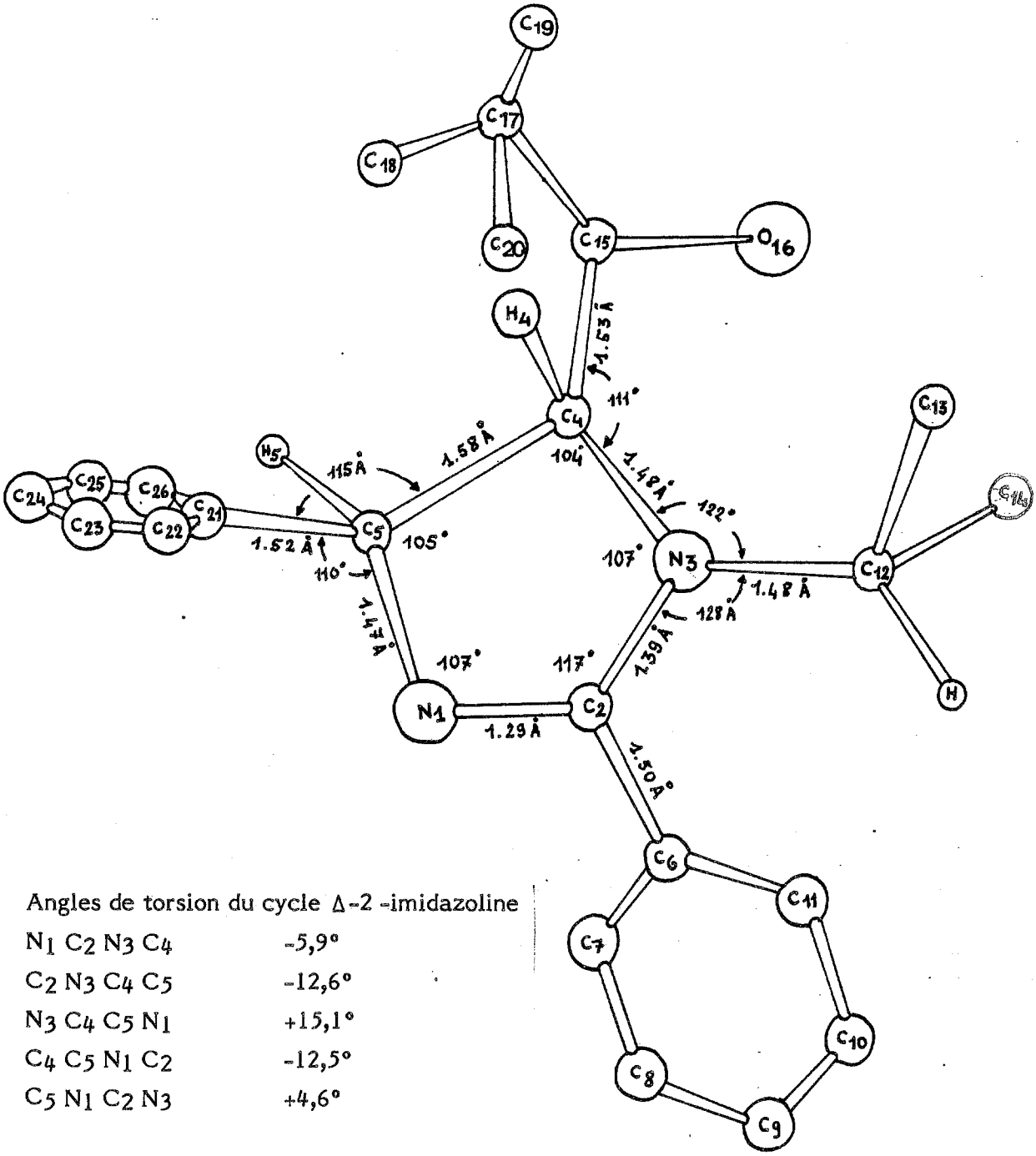


FIG 2 : Maille cristalline de 15

-FIGURE : 3

-Angles de liaisons en degrés.

-Longueurs de liaisons en Angströms.



Angles de torsion du cycle Δ-2 -imidazoline

N_1 C_2 N_3 C_4	-5,9°
C_2 N_3 C_4 C_5	-12,6°
N_3 C_4 C_5 N_1	+15,1°
C_4 C_5 N_1 C_2	-12,5°
C_5 N_1 C_2 N_3	+4,6°

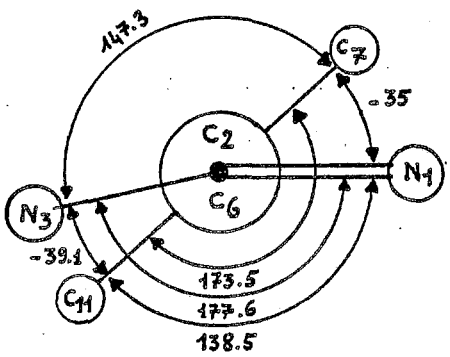
Plan des moindres carrés: (les distances à ce plan sont en Å).

Atomes définissant le plan		Autres atomes	
N_1	-0,057	C_6	-0,070
C_2	-0,005	C_{12}	+0,658
N_3	+0,064	C_{15}	-1,495
C_4	-0,089	C_{21}	+1,413
C_5	+0,088		

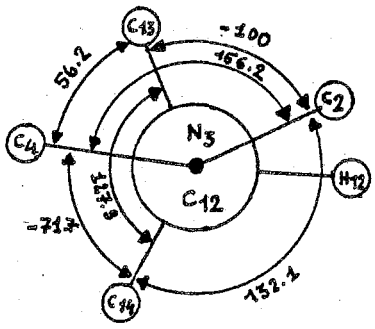
Orientation des substituants

Ceux-ci sont en position antipériplanaire les uns par rapport aux autres.
On peut noter que les gauchissements du cycle imidazoline et les orientations des substituants vont dans le même sens, produisant ainsi une décompression stérique maximale.

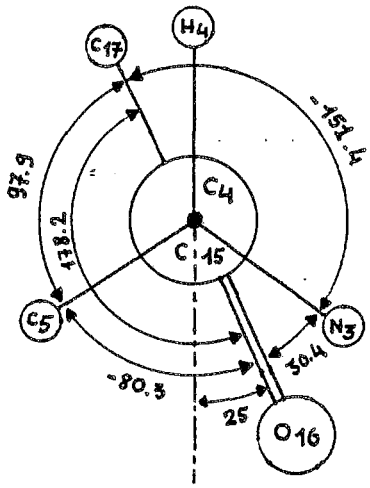
Représentations selon la convention de **Newman**



-Phényle en position 2
Le phényle fait un angle d'environ 35° avec le plan moyen du cycle imdazoline; il n'est donc pas conjugué avec la double liaison imine intracyclique.

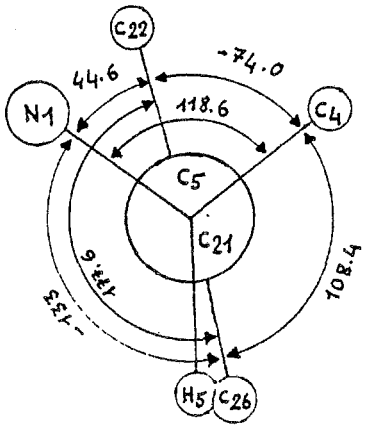


-N-isopropyle en position 3
La projection de l'angle C_2-N_3-C_4 est ici de 156,2°; pour un azote sp^3 pur elle serait de 120° seulement et pour un azote sp^2 de 180°. On peut donc raisonnablement attribuer à l'azote N_3 un caractère sp^3 à 48% et sp^2 à 52%.
La projection de l'angle C_{13}-C_{12}-C_{14} vaut 127,9° valeur assez proche de la théorie pour un carbone sp^3 (120°). Les deux méthyles C_{13} et C_{14} sont quasiment en position décalée par rapport à la liaison N_3-C_4 et on observe des angles de + 56,2 et - 71,7° au lieu des + 60 et - 60° théoriques.



-Diméthyl-2,2 propanoyle en position 4 Le carbonyle présente un τ_4 de 25° avec le plan bissecteur de l'angle N_3-C_4-C_5. (valeur qui confirme les mesures des μ dipolaires et les calculs CNDO). La fonction C=O et l'isopropyle sont donc cisoïdes.
On peut noter également que la distance

moyenne entre le méthyle C_{13} de l'isopropyle et l'hydrogène H_4 est de l'ordre de 2,1 Å, valeur qui confirme sur le modèle moléculaire une situation tétragonale de l'azote N_3.



-Phényle en position 5

Le phényle en position 5 fait pratiquement un angle de 90° avec le plan moyen du cycle imidazoline. L'angle dièdre H_4-C_4-C_5-H_5 réalise un score proche de 180°, ceci confirme le fait que le couplage H_4/H_5 (5,5 Hz) ne suit pas les courbes de Karplus classiques comme nous l'avions énoncé plus haut.

L'ensemble des résultats cristallographiques est en accord avec les mesures effectuées par les autres méthodes en solution, hormis une ou deux valeurs virtuelles données par les calculs théoriques .

2.4 PARTIE EXPERIMENTALE

2.4 .1 Mode opératoire des synthèses

2.4 .2 Constantes physicochimiques

2.4 .2.1 Données spectroscopiques et analyses des Δ -2 imidazolines

2.4 .2. 2 Données spectroscopiques de l'amarine et l'isoamarine

2.4.1 Mode opératoire des synthèses

Méthode générale de synthèse des cétones et esters α-bromo α,β-éthyléniques

Voir partie expérimentale (3.5.1) p. 233.

Méthode générale de synthèse des céto et éthoxycarbonyl-5 Δ 2 imidazolines

A 0.01 mole de cétone ou d'ester α-bromé α,β-éthylénique en solution dans 20 cm^3 de benzène anhydre on ajoute, goutte à goutte, en 15 mn le mélange de 0.012 mole d'amidine base et de 0.09 mole (7 cm^3) de triéthylamine à 0 °C. Après addition,la réaction est poursuivie à température du laboratoire pendant 3 heures.
Pour activer la réaction il est parfois nécessaire de porter la réaction une heure au reflux du benzène. Le bromure de triéthylammonium formé est filtré après refroidissement et le filtrat évaporé sous vide. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur colonne

Méthode de synthèse de l'hydrobenzamide

A 250 cm^3 d'ammoniac liquide on ajoute par petites portions 1 mole de benzaldéhyde. Le mélange est alors abondonné au repos, et agité de temps en temps. Lorsque tout l'ammoniac s'est évaporé, on obtient un résidu solide jaune pâle. Le produit brut est recristallisé dans le cyclohexane.

Méthode de synthèse modifiée de l'amarine ; (cis)triphényl 2.4.5 Δ 2 imidazoline

20 g d'hydrobenzamide dans 150 cm^3 de toluène sont portés au reflux (116°C) pendant 5 à 6 heures. On laisse refroidir à la température de la pièce. Après controle chromatographique sur C.C.M. le mélange hydrobenzamide qui n'a pas réagi et d'amarine est séparé sur colonne chromatographique de gel de silice (120 g) Merck ; éluant : chloroforme/acétate d'éthyle. L'amarine est éluée pour un mélange chloroforme 50 %/acétate d'éthyle 50 %.

Méthode de synthèse de l'isoamarine (trans) triphényl 2.4.5 Δ 2 imidazoline(168)

A 0.01 mole(3 g) d'amarine; on ajoute 2,5 g de soude, 5 cm^3 d'eau, 8 cm^3 de diethylène glycol, dans un erlenmeyer ouvert, on chauffe au bain d'huile jusqu'à 155°C et on maintient cette température pendant 40 minutes, pendant ce temps le sel de l'isoamarine précipite et la solution devient pateuse au refroidissement. La pâte est traitée par 50 cm^3 d'acide acétique chaud, après dissolution totale on ajoute 250 cm^3 d'éthanol à 95%. La solution est portée à ébullition.
Au refroidissement la solution est neutralisée par un excès d'ammoniaque (solution à 28% dans H_2O). L'isoamarine précipite lentement en cristaux brillants. On filtre et on lave le produit par de l'éthanol froid à 95%. Le produit brut obtenu est suffisamment pur pour des manipulations ultérieures.

2.4 .2. Constantes physicochimiques

2.4 .2.1 Données spectroscopiques et analyses des Alkyl-1 diaryl-2,4 éthoxycarbonyl-5 et benzoyle-5 Δ 2-Imidazolines

Méthyl-1 diphényl-2,4 éthoxycarbonyl-5 Δ 2 imidazoline 1 ($C_{19}H_{20}N_2O_2$)

Le produit brut est chromatographié sur C.C.M. préparative de gel de silice MERCK-F254; éluant : $CHCl_3$ 60%/AcOET 40%. 500 mg de mélange des diastéréoisomères sont obtenus.
I.R. (ν cm^{-1}) : ν C = O 1750 ; ν C = N 1630.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) :**isomère cis** : 0.9 (3H,t) ; 2.9 (3H,s) ; 3.7 (2H,q) ; 4.5 (1H,d) J = 12 HZ ; 5.5 (1H,d) J = 12 Hz ; 7 à 8 (10 H, m) aromatiques.
isomère trans : 1.2 (3H,t) ; 2.4 (3H,s) ; 3.7 (2H, q) ; 4.5 (1H,d) J = 7.0 Hz ; 5.25 (1H,d) J = 7.O Hz ; 7 à 8 (10 H, m) aromatiques.
Masse [I.C.(NH_3 + isobutane) 70ev; m/z (A%)] 309 [$M^{\cdot+}$] (100).
Analyse : calc. C% 74.00 ; H% 6.54 ; N% 9.09
trouv. C% 73.80 ; H% 6.52 ; N% 9:08
Rdt% : 10

Isopropyl-1 diphényl-2,4 éthoxycarbonyl-5 Δ 2 imidazoline 2 ($C_{21}H_{24}N_2O_2$)

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (60 g) ; éluant : benzène/éther. Le mélange d'isomères est élué par un pourcentage benzène 70%/éther30%.Eb°C = 190-192/0.05 mmHg.
Le mélange des stéréoisomères est séparé par C.C.M. préparative de gel de silice MERCK-F 254 ; éluant : $CHCl_3$ 92%/EtOH 8%.
Isomère cis : I.R. (νcm^{-1}) : ν C = O 1755 ; ν C = N 1630.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) : 0.9 (3H,t) ; 1.05 (3H,d) ; 1.2 (3H,d) ; 3.65 (2H,q) ; 3.95 (1H, sept) ; 4.7 (1H,d) J = 12 Hz ; 5.67 (1H,d) J = 12 Hz ; 7.2 à7.8(10H,m)aromatiques.
Masse [I.C. (NH_3 + isobutane) 70ev; m/z (A%)] 337 [$M^{\cdot+}$] (100) ; 263 (11) ; 193 (21.4) ; 118 (11) ; 91 (6.4).

Isomère Trans : I.R. (νcm^{-1}) : ν C = O 1755 ; ν C = N 1630.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) : 0.83 (3H,d) ; 1.07 (3H,d) ; 1.3 (3H,t) ; 3.9 (1H,sept) ; 4.9 (1H,d) J = 7.0 Hz ; 4.2 (2H,q) ; 5.19 (1H,d) J = 7.OHz ; 7.2 à 7.9 (10 H, m) aromatiques.
Masse [I.C. (NH_3 + isobutane) 70ev; m/z (A%)] 337 [$M^{\cdot+}$] (100) ; 263 (9) ; 193 (20) ; 118 (5) ; 91 (5) ; 84 (11).
Analyse : calc. C% 74.97 ; H% 7.19 ; N% 8.33
trouv. C% 75.OO ; H% 7.21 ; N% 8.31.
Rdt% 40.

Benzyl-1 diphényl-2,4 méthoxycarbonyl-5 Δ2 imidazoline 3 ($C_{24}H_{22}N_2O_2$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (60 g) éluant : $CHCl_3$/AcOET. Le produit est élué par le chloroforme pur. Le produit brut obtenu est alors purifié sur C.C.M. préparative de gel de silice MERCK-F254 ; éluant : $CHCl_3$ 50%/AcOET 50% . 600 mg d'un seul isomère de configuration cis sont obtenus.

Isomère Cis : I.R. (νcm^{-1}) : ν C = O 1750 ;ν C = N 1625.
R.M.N.^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) : 3.12 (3H,s) ; 4.15 (1H,d) ; 4.48 (1H,d) J = 12.0 Hz 4.74(1H,d) ; 5.52 (1H,d) J = 12.0 Hz ; 7.0 à 8.0 (15H, m) aromatiques.
Masse [C.I. NH_3 + isobutane m/z (A%)] (150°C) : [M·+] 370 (100) ; 193 (14) ; 91 (14).
Analyse : calc. C% 77.81 ; H% 5.99 ; N% 7.56,
trouv. C% 77.95 ; H% 5.95 ; N% 7.58.
Rdt% : 22.

Isopropyl-1 (chloro 4' phényl)-4 phényl-2 éthoxycarbonyl-5 Δ 2-imidazoline 7
($C_{21}H_{23}N_2O_2Cl$)

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (60 g) ; éluant chloroforme/éther de pétrole/acétate d'éthyle. Le mélange des isomères cis et trans est élué par un mélange de $CHCl_3$ 70%/ACOEt 30%. pds obtenu : 6.1 g.
Mélange Cis + trans :
I.R. (νcm^{-1}; film) : ν CH,CH_3 2970, 2880 ;ν C = O 1750 à 1720 plusieures bandes ; ν C =N 1620 ; ν C--O 1185.
R.M.N.^1H (100 MHz ; δ ppm; $CDCl_3$; TMS)
isomère trans : 1.35 (3H,t) ; 3.9 (1H,sept) ; 4.31 (2H,q) ; 4.04 (1H,d ; J^{3HH} = 7Hz) ; 5.17 (1H,d) ; J^{3HH} = 7 Hz) ; 7.26 (2H,d) aromatiques ; 7.48 (4H,m) aromatiques ; 7.74 (2H,m) aromatiques ; 1.10 (3H,d) ; 0.95 (3H,d).

isomère cis : 0.93 (3H,t) ; 0.80 (3H,d) ; 3.47 (2H,d) ; 3.65 (1H,sept) ; 4.64 (1H,d ; J^{3HH} = 12 Hz) ; 5.63 (1H,d ; J^{3HH} = 12 Hz) ; 7.26 (2H,d)aromatiques ; 7.48 (4H,m) aromatiques ; 7.74 (2H,m) aromatiques.

isomère trans : 35% ;isomère cis : 65% (par intégration des signaux des protons H_4 et H_5).
Rdt% : 37.5.

Benzyl-1 (méthyl 4' phényl)-4 phényl-2 éthoxycarbonyl-5 Δ 2-imidazoline 8
($C_{26}H_{16}N_2O_2$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice.
Eluant : $CHCl_3$ 70%/ACOEt 30%. Poids obtenu 0.97 g
I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1750 ; ν C = N 1630.
R.M.N.^1H (100 MHz, δ ppm, $CDCl_3$,T.E. 303°k)
isomère cis : 0.81 (3H,t) ; 2.30 (3H,s) ; 5.51 (1H,d);J^{3HH} = 12 Hz) ; 7.0 à 8.0 (14H, m) aromatiques.

isomère trans : 1.29 (3H,t) ; 2.33 (3H,s); 5.24 (1H,d,J^{2HH} = 7 Hz); 7.0 à 8.0 (14H, m) aromatiques.
Pourcentages relatifs : isomère cis : 61% ; isomère trans : 39% (mesurés par intégration des signaux des protons H_4/H_5)
Rdt% : 7,3.

Benzyl-1 diphényl-2,4 éthoxycarbonyl-5 Δ 2-imidazoline 4 ($C_{22}H_{20}N_2O$)

Le produit brut est chromatographié sur une colonne de gel de silice ; éluant: chloroforme/acétate d'éthyle. Le mélange des isomères est élué par un mélange $CHCl_3$ 80%/AcOEt 20%.
isomère trans : 38% ; isomère cis : 62% (mesurés par intégration des signaux des protons H_4 et H_5).
Le mélange d'isomères a été séparé par H.P.L.C semi préparative ; phase stationnaire Partisil 5μm, phase mobile $CHCl_3$ 70%/AcOEt 30% ; longueur de colonne : 25 cm ; diamètre 7 mm. Quantité injectée 100 mg. Pression : 15 bars.
Rdt% 14.

I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1750 , ν C = N 1630.
isomère cis : R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$;TMS) 0.80(3H,t);3.58 (2H,q) ; 4.18 (1H,d) ; 4.48 (1H,d ; J^3HH = 12 Hz) ; 4.75 (1H,d ; J^3HH =12Hz) 5.52 (1H,d ; J^3HH = 12Hz); 7.0 à 8.0 (15H, m) aromatiques.
isomère trans : R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) 1.26 (3H,t) ; 5.07 (2H,q) ; 4.51 (1H,d ; J^3HH = 7Hz) ; 5.31 (1H,d) ; J^3HH = 7 Hz) ; 7.0 à 8.0(15H,m) aromatiques.

Méthyl-1 diphényl-2,4 benzoyle-5 Δ 2-imidazoline ($C_{22}H_{20}N_2O$)

Le produit brut obtenu après évaporation est chromatographié sur colonne de gel de silice (60 g) ; éluant : éther de pétrole/CH_2Cl_2. La fraction contenant le produit brut attendu est éluée par un pourcentage CH_2Cl_2 60%/ET_2O 40%.
isomère trans : I.R.(νcm^{-1}) : ν C = O 1700 ; ν C = N 1620.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) : 2.85 (3H,d) ; 4.80 (1H,d) J = 7.0 Hz ; 5.30 (1H,d)J=7.OHz 7.0 à 8.0 (15H, m) aromatiques.
Le produit obtenu est purifié par "Chromatographie éclair" sur colonne de gel de silice MERCK Kieselgel 60 (granulométrie = 0.040 à 0.060 mm). Seul le produit de dégradation est alors isolé , il s'agit de la N-méthyl benzamidine de départ identifiée par spectroscopie et par comparaison avec un échantillon authentique.

Isopropyl-1 diphényl-2,4 benzoyle-5 Δ 2-imidazoline 9 ($C_{25}H_{24}N_2O$)

Le produit brut obtenu après évaporation est chromatographié par C.C.M. préparative de gel de silice MERCK-F254 ; éluant : $CHCl_3$ 70%/AcOEt 30%. 230 mg de produit (un seul isomère de configuration trans) sont obtenus à partir de 500 mg de produit brut.
F°C : 118; rdt% : 46.
I.R. (νcm^{-1}) : ν C = O 1700 (plusieurs bandes) ; ν C = N 1620.
R.M.N. ^1H ($CDCl_3$; δ ppm; TMS) : 0.98 (6H,d) ; 4.0 (1H,sept) ; 4.87 (1H,d) J = 7.0 Hz ; 5.15 (1H,d) J = 7.0 Hz ; 7.2 à 8.0 (15H,m) aromatiques.
Masse I.C.(isobutane + NH_3) m/z; (A%)) ($M^{+\cdot}$) 369 (100) ; 263 (20) ; 192 (8) ; 164 (29) ; 163 (7) ; 122 (18) ; 118 (5), 105 (7.5).
Analyse : calc. C% 81.49 ; H% 6.57 ; N% 7.60.
trouv. C% 81.39 ; H% 6.52 ; N% 7.63.

Benzyl-1 diphényl-2,4 benzoyle-5 Δ2-imidazoline 10 ($C_{29}H_{24}N_2O$)

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (60g) ; éluant: $CHCl_3$/AcOEt. Le mélange d'isomères est élué par un mélange de $CHCl_3$ 80%/AcOET20%. Le mélange des stéréoisomères est purifié par C.C.M. préparative de gel de silice MERCK-F254 ; éluant : $CHCl_3$ 50%/AcOEt 50%. 390 mg du mélange des stéréoisomères purs sont obtenus.
F°C: 50; rdt% : 23.

Isomère cis : I.R. (νcm^{-1}) : ν C = O 1755 ; ν C = N 1630.
R.M.N. ^1H (100 MHz; δppm; $CDCl_3$; TMS) : 4.26 (1H,d)J=15.0Hz ; 4.69 (1H,d)J = 15.0 Hz ; 4.87 (1H,d); 5.07 (1H,d) ; 7.0 à 8.0 (20H,m) aromatiques.
Masse [I.C.(isobutane + NH_3) m/z;(A%)] (150°C) 417 (100),[$M^{+\cdot}$] 312 (13), 311 (49), 226 (4), 212 (11).
Analyse : calc. C% 83.63 ; H% 5.80 ; N% 6.73 .
trouv. C% 83.52 ; H% 5.82 ; N% 6.69.

Benzyl-1 diphényl-2, acétyle-5 Δ2 imidazoline 13($C_{24}H_{22}N_2O$)

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice (60 g) ; éluant : chloroforme/acétate d'éthyle. L'isomère trans est élué avec un mélange $CHCl_3$ 80%/AcOEt 20%. Poids obtenu : 4.61 g. F°C 40; rdt% 32.5.
I.R. (νcm^{-1} ; film) ; ν CH aromatiques : 3040 à 3080 ; ν C = O 1720 ; ν C = N 1620 ; νCH aromatique 2040-2060 ; νCH aliphatique : 2980 et 2880.
R.M.N. ^1H (100 MHz; δppm; $CDCl_3$; TMS) : 2.13 (3H,s) ; 4.01 (1H,d ; J^{3HH} = 7 Hz) ; 4.29 (2H, q) ; 5.07 (1Hd, J^{3HH} = 7.0 Hz) ; 7.0 à 8.0 (15H,m) aromatiques (isomère trans).
Masse [I.E. 70ev; m/z; (A%)] (150°): 311 (46); 193 (4); 105 (6); 91 (100); 89 (11).

Isopropyl-1 diphényl-2,4 acétyle-5 Δ2-imidazoline 14($C_{20}H_{23}N_2O$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice ; éluant chloroforme/acétate d'éthyle. L'isomère trans est élué par un mélange $CHCl_3$80%/AcOEt20%.
Poids obtenu : 2,49 g ; rdt% : 29.4.
I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1720 ; ν C = N 1620 ; ν CH aromatique 2040-2060 ; ν CH aliphatique 2980 et 2880.
R.M.N. ^1H (100 MHz; δppm; $CDCl_3$; TMS) : 0.38 (3H,d) ; 0.66 (3H,d) ; 2.02 (3H,s) ; 3.61 (1H, sept) ; 3.97 (1H,d), J = 7Hz) ; 5.14 (1H,d ; J = 7Hz) ; 7.13 à 7.67 (8H, m) aromatiques ; 7.70 à 7.74 (2H,m) aromatiques.
Masse [I.E. 70ev; m/z; (A%)] (150°): 263 (80); 221 (12); 193 (9.6); 160 (18); 118 (100); 104 (7.4); 103 (7.4); 91 (31); 89 (19).

Benzyl-1, phényl-2,(dimetyl 2,2 propanoyle)-5 Δ 2-imidazoline 16 ($C_{27}H_{28}N_2O$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice ; éluant : chloroforme/Acétate d'éthyle. Le produit est élué par un mélange $CHCl_3$ 50%/AcOEt50%.
Pds obtenu : 0.40 g; rdt% : 9.
I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1710 ; ν C = N 1620.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δppm ; $CDCl_3$; TMS) **isomère trans** : 0.95 (9H,s) ; 4.22 (1H,d) ; 4.50 (1H,d) ; 4.48 (1H, d ; JHz = 5.5) ; 7.06 (13H,m) ; 7.50 (2H,m) aromatiques.

Isopropyl-1,phényl-2, formyle-5 Δ 2-Imidazoline 17 ($C_{19}H_{20}N_2O$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice, deux fois.
Eluant. Ether de pétrole/benzène/acétate d'éthyle. Le produit brut est purifié sur la seconde colonne. Eluant: éther de pétrole.
Rdt% : 10
I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν OH 3440; ν C=O 1730; ν C=N 1620.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δppm ; C_6D_6; TMS) : 1.29 (6H,m) ; 3.63 (1H, sept) ; 3.62 (1H,large)OH forme énol ; 4.44 à 5.55 (2H,m, système ABX) ; 7 à 8.2(10H,m)aromatiques ; 9.35 (1H,s) CHO.

Isopropyl-1, phényl-2 (diméthyl-2,2 propanoyle)-5 Δ 2-imidazoline 15 ($C_{23}H_{28}N_2O$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice.
Eluant : Acétate d'éthyle/Chloroforme. Le produit est élué par un mélange $CHCl_3$ 50%/AcOEt 50%. Pds obtenu : 0.910 g; rdt% 18 ; F°C : 141-142.
I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = O 1715 ; ν C = N 1600.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δppm ; C_6D_6; TMS) 0.69 (3H,d) ; 0.83 (3H,d) ; 1.02 (9H,s) ; 3.86 (1H,d) ; 5.02 (1H, d) ; 7.08 à 7.35 (8H,m) aromatiques ; 7.69 (2H,m) aromatiques.

Isopropyl-1 phényl-2 cyano-5 Δ 2-imidazoline 18 ($C_{19}H_{19}N_3$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice. Eluant. Ether de pétrole/benzène. Le produit est élué par l'éther de pétrole seul. Purifié par recristallisation : éther de pétrole/hexane.
F°C : 100-101.
I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C $\equiv$ N 2240 ; ν C = N 1640.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δppm ; CCl_4/$CDCl_3$; TMS) : 0.86 (3H,d) ; 1.36 (3H,d) ; 4.0 (1H,sept) ; 4.85 (1H,d ; J = 7 Hz) ; 5.5 (1H,d ; J = 7 Hz) ; 7.35 à 7.65(12H,m)aromatiques.

2.4 .2.2 Données spectroscopiques de l'amarine et de l'isoamarine

Hydrobenzamide 19 ($C_{21}H_{18}N_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νCH aromatique 3040-3060 ; ν C = N 1640.
R.M.N ^1H ($CDCl_3$; TMS ; δ ppm ; 60 MHz) : 5.9 (1H,s) ; 7.35 (11H,m) aromatiques ; 7.75 (4H,m) aromatiques ; 8.5 (2H,s).
F°C : 101-102 (Litt. 101-102); rdt% : 50.(litt. 99.5)

(cis)-2,4,5 Triphényl Δ-2 imidazoline (amarine) 20 ($C_{21}H_{18}N_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3160 ; νCH aromatiques 3080-3030 ; ν C = N 1610.
R.M.N. ^1H (δ ppm ; $CDCl_3$; TMS ; 60 MHz) : 5.35 (2H,s) ; 6.90 (10H,s) : 7.4 (3H,m) ; 5.15 (1H, s, NH) ; 7.75 (2H,m).
F°C : 128-130 (litt. 128-131),rdt% 50 (litt. 71).

(trans 2,4,5 Triphényl Δ-2 imidazoline (isoamarine) 21 ($C_{21}H_{18}N_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3420; ν C=N 1620.
F°C : 201-202 (litt. 198-201); rdt% : 37.

2.4.3 Matériels et Méthodes: (Partie expérimentale 2.4)

En ce qui concerne les points d'ébullition, de fusion, l'I.R., la RMN^{13}C, la masse, et l'analyse élémentaire, les matériels utilisés et les méthodes sont identiques à celles des parties expérimentales 1.6 et 3.5

La spectrométrie de RMN^{1}H est effectuée sur les mêmes appareils dont un appareil Brüker WM 250 fonctionnant à 250 MHz, équipé d'une sonde à température variable. Les spectres ont été enregistrés en solution dans $CDCl_3$, CD_3COCD_3, C_6D_6 et CCl_4 à la température de 303°K ± 1°K. La référence interne est le T.M.S. Les spectres en température ont été enregistrés à des intervalles de 5°K ± 1°K au maximum. Pour les hautes températures nous avons utilisé l'hexachlorobutadiène et pour les basses températures $CFCl_3$ (Fréon 11^{R}) comme solvants.

Les pourcentages des différentes espèces ont été mesurées par intégration avec une précision de ± 5%.

Les effets Overhauser Nucléaires ont été effectués en TF par la méthode de différence , sur des échantillons préalablement dégazés sous vide poussé (10^{-6}mmHg) pendant 24 heures. Les tubes sont ensuite scellés sous vide. Les solvants utilisés sont C_6D_6 et $CDCl_3$.

<u>Mesures de dipolmétrie:</u>

Les mesures de permittivité et d'indices de réfraction ont été effectuées respectivement à l'aide d'un dipolmètre W.T.W DMO1, équipé d'une cellule DFL1 et mFL1 (capacité géométrique 2ml, constante $1.680\ 10^{-3}$) et d'un réfractomètre de ABBE O.P.L. à prisme interchangeable. Les appareils ont été maintenus au cours des mesures à une température constante au moyen d'un ultrathermostat Haake.

Les moments dipolaires des molécules étudiées ont été mesurées en solution dans le benzène anhydre à la température de 25.00 ± 0.05°C. Les permittivités et les indices de réfraction furent extrapolés à dilution infinie selon les méthodes déjà décrites de Guggenheim et Smith (160, 161).

Le moment dipolaire permanent a été calculé à l'aide de la formule suivante :

$$\mu^2 = \frac{27KT}{4\pi N} \cdot \frac{M2}{\rho_1(\varepsilon_1+2)^2} \cdot (a_\varepsilon - a_n).$$

M2 = Masse moléculaire du soluté.

ρ_1 et ε_1 = masse volumique et permittivité du solvant.

a^{ε} et a_n représentent les pentes des droites traduisant les variations de $\varepsilon_{1,2}$ et $n^2_{1,2}$ en fonction de la fraction massique du soluté ω_2.

Trois solutions de concentrations différentes, dans le benzène distillé séché, de masse volumique 0,8790 l ont été réalisées pour chaque produit. En outre une étude de la variation de l'indice de réfraction du solvant en fonction de la température a été mesurée, elle a permis de déterminer la valeur n pour la température utilisée. La cellule de mesure a été étalonnée au moyen de plusieurs solvants étalons.

Les moments dipolaires mesurés expérimentalement sont alors confrontés aux moments calculés par la méthode semi empirique CNDO/2.

Etude cristallographique:

Les cristaux du produit sont obtenus à partir d'une solution saturée dans le chloroforme, laissée à l'évaporation lente à 25°C. Au bout d'une semaine les cristaux sont séparés de l'huile résiduelle et lavés avec un peu d'ether et d'hexane.

Les mesures des intensités de diffraction ont été collectées sur un diffractomètre quatre cercles CAD-4 ENRAF-NONIUS couplé à un ordinateur D.E.C. PDP 11/44.

Les programmes utilisés pour les mesures sont les suivants:

-logiciel SPD (B.A. Frenz 1978) incluant le progamme Multan 80 (P. Main 1980).

Les mesures ont été effectuées au laboratoire de Cristallochimie de la Faculté des Sciences et Techniques St Jérome (Marseille).

BIBLIOGRAPHIE 2.5

66 - K. Hoffman "Imidazole and its derivatives" (Part I) in Chemistry of Heterocyclic Compounds Ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, New York (1953), chap. VII, 213-45.

67 - Annual Reports in Medicinal Chemistry Academic Press (1974 à 1982), vols 9 à 17. voir les différentes références çi-après.

68 - Annual Drug Data Reports, Ed. J.R. Prous, International Publishers, (1981), vols 1 à 3.

68 bis Annual Drug Data Reports, Ed. J.R. Prous, J.R. Prous Publishers, (1979), 133.

69 - Brevet Américain 3.202.660 (1965).

70 - Annual Reports in Medicinal Chemistry, Ed. F.H. Cklarke, Academic Press, (1978), 13, 72-73.

71 - J.T. Burke, J. Kochweser, Clin. Pharmacol. (1977), 21, 99.

72 - C.P. Lipinski, L.A. Hohnke "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H.J. Hess, Academic Press, (1979), 14, 65.

73 - L. Matier, N.T. Comer "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed H. J. Hess, Academic Press (1977), 12, 91.

74 - voir réf. 68 (1979-80), 2, 106.

75 - voir réf. 68 (1981), 3, 254-55.

76 - M. Pinder " Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H.J. Hess. Academic Press, (1979) 14, 7.

77 - voir réf. 68 (1979-80), 3, 94.

78 - W. Bondinell, C. Kaiser, "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H. J. Hess, Academic Press, (1982), 17, 43.

79 - voir réf 68 (1981), 3, 9.

80 - C.D. Ginger, "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H.J. Hess, Academic Press, (1981), 16, 127.

81 - C.D. Ginger "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H.J. Hess, Academic Press, (1982), 17, 137.

82 - N. Mc Hardy, J. Berger, R.J. Taylor, D. Farebrother, J.A. James, Res. Vet. Sci. (1980), 29, 198.

83 - C.D. Rasmussen, B.E. Maryanoff, G.F. Tuttwiller "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H. J. Hess, Academic Press, (1981), 16, 182.

84 - C.R. Ganellin "Annual Reports in Medicinal Chemistry" Ed. H.J. Hess Academic Press, (1979), 14, 94.

85 - voir réf. 68 (1979 - 80), 2, 58.

86 - H. Foks, M. Hanowiec Acta Polon. Pharm. (1982), 39, 79-82.

87 - M.A. Laurent Ann. (1937), 21, 58.

88 - M.A. Laurent C.R. Acad. Sci. Paris (1844), 19, 353.

89 - A.W. Hoffman Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1888), 21, 2332.

90 - J.R. Riebsomer J. Amer. Chem. Soc. (1948), 70, 1629.

91 - G. Forssel Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1892), 25, 2132.

92 - W. Klarer, E. Urech Helv. Chem. Acta (194), 27, 1762.

93 - C. Djerassi, C.R. Scholz J. Amer. Chem. Soc. (1947), 69, 1688.

94 - A.M. Partridge, H.A. Turner J. Chem. Soc. (1949), 1308.

95 - S. Ruheman, A.V. Cunnington J. Chem. Soc. (1899), 954.

96 - F. Kunckell Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1901), 34, 637.

97 - A. Kreutzberger, R. Schücker Arch. Pharm. (1972), 935.

98 - J.L. Imbach, R. Jacquier, J.M. Lacombe, G. Maury Bull. Soc. Chim. Fr. (1971), 1053.

99 - J. Goerdeler, R. Sappelt Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1967), 100, 2064.

100 - D.H. Hunter, S.K. Sim J. Amer. Chem. Soc. (1969), 91, 6202-6203.

101 - D.H. Hunter, S.K. Sim J. Can. Chem. (1972), 50, 669-77.

102 - D.H. Hunter, S.K. Sim J. Can Chem. (1972), 50, 678-89.

103 - M.W. Patridge, A. Smith J. Chem. Soc. Perkin Trans I (1973), 5, 453.

104 - R. Huisgen Angew Chem. Int. Ed. (1980), 19, 947-1034. et réf. citées

105 - N.J. Leonard, B. Zwanenburg J. Amer. Chem. Soc. (1967), 89, 4456.

106 - K. Bürge, R. Huisgen, R. Raab, H.J. Storn Chem. Ber. (1972), 105, 1307.

107 - M.R. Grimmett Advances in imidazole chemistry; "Advances in Heterocyclic Chemistry" Ed. A.R. Katritzky, Academic Press, (1970), 12, 103-183.

108 - H.W. Heine, H.S. Bender J. Org. Chem. (1960), 25, 461.

109 - H.W. Heine, A.C. Brooker J. Org. Chem. (1962), 27, 2943.

110 - H. Moureu, P. Chovin, L. Petit Bull. Soc. Chim. Fr. (1956), 1785.

111 - R.M. Dodson, J.K. Seyler J. Org. Chem. (1952), 16, 461.

112 - K.A. Gupta, A.K. Saxena, P.C. Jain Synthesis (1981), 905.

113 - A.V. Dean, R.C. Anderson Synthesis (1974), 286.

114 - H. Moureu, P. Chovin, L. Petit Bull. Soc. Chim. Fr. (1955), 1573.

115 - B. Kryczca, A. Laurent, B. Marquet Tetrahedron (1978), 3291.

116 - R. Bartnik, A. Laurent, S. Lesniak C.R. Acad. Sci. Paris, ser. C; (1979) 505-506.

117 - H.W. Heine, R.P. Henzel J. Org. Chem. (1969), 34, 171-73.

118 - H.W. Heine, R.H. Weese, R.A. Cooper, A.J. Durbetaki J. Org. Chem. (1967), 32, 2708-10.

119 - V.D. Orlov, E.G. Yaremenko, V.F. Lavrushin Chem. Heter. Comp. (1979), 15, 438-42.

120 - H.W. Heine, H.S. Bender J. Org. Chem. (1960), 25, 461.

121 - D. Bormann Angew Chem. Int. Ed. (1973), 12, 468-69.

122 - R. Hamelin (Communication personnelle).

123 - H.W. Heine Angew Chem. Int. Ed. Engl. (1962), 1, 528 et réf. citées.

124 - H.W. Heine, M.E. Fetter, E.M. Nicholson J. Amer. Chem. Soc. (1959), 81,2202.

125 - H.W. Heine, M.S. Kaplan J. Org. Chem. (1967), 32, 3069.

126 - H.W. Heine, D.C. King, L.A. Portland J. Org. Chem. (1966), 31, 2662.

127 - N.H. Cromwell, G.V. Hudson, R.A. Wankel, P.J. Van der Horst J. Amer.Chem. Soc. (1953), 75, 5384.

128 - R.C. Cookson, T.A. Crabb Tetrahedron (1968), 34, 2385.

129 - D. Dolphin, A.E. Wick "Tabulation of Infrared Spectral Data" Wiley, Interscience (1977), 135-36.

130 - J. Baldas, Q.N. Porter Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds, Interscience Publishers (1971), 454-56.

131 - M. Ohashi, M. Ohno, H. Kakisawa, A. Tatematsu, H. Yoshizumi Org. Mass. Spectrometry (1968), 1, 703-12.

132 - L.M. Jackman, S. Sternhell "Applicaton of Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry" 2nd Ed., Pergamon Press, (1969), 268-290.

133 - A. Hassner et M.H. Michelson J. Org. Chem. (1962), 27, 3974.

134 - G. Binsch, R. Huisgen, H. König Chem. Ber. (1964), 97, 2893.

135 - A.B. Mauger, F. Irreverre, B. Witkop J. Amer. Chem. Soc. (1966), 88, 2019.

136 - G.L. Closs, L.E. Closs J. Amer. Chem. Soc. (1960), 82, 5728.

137 - C.A. Reilly, J.D. Swallen J. Chem. Phys. (1960), 32, 1378.

138 - J.B. Hyne J. Amer. Chem. Soc. (1959), 81, 6058.

139 - M. Vaultier Thèse de Doctorat d'Etat, Rennes (1973).

140 - R. Hamelin Thèse de Doctorat d'Etat, Rennes (1968).

141 - D.H. Williams, N.S. Bhacca Tetrahedron, (1965), 21, 161.

142 - D.H. Williams, N.S. Bhacca Tetrahedron, (1965), 21, 2021-28.

143 - S. Bory., M. Fetizon, P. Lazlo, D.H. Williams Bull. Soc. Chim. Fr. (1965), 2541-44.

144 - P.L. Southwick, J.A. Fitzgerald, G.E. Milliman Tetrahedron Lett. (1965), 1242-54.

145 - M.L. Martin, C.J. Martin "Manuel de Résonance Magnétique Nucléaire". Azoulay, Paris, (1971), 175.

146 - J.L. von Rosenberg, J. G. Muhler, R. Petit J. Amer. Chem. Soc. (1962), 84, 2842.

147 - R. Bucourt in "Topics in Stereochemistry", J. Wiley Interscience, (1974), 8, 2842.

148 - J.S. Mc Kechnie, L.C. Paul J. Chem. Soc., B, (1968), 984-88.

149 - B. Reagley, S.F. Moss, R.G. Pritchard, R.D. Taylor Acta Cryst. B, (1981), 37, 486-89.

150 - G. Häfelinger "The chemistry of Amidines and Imidates" Saul Patai (1975), p 77.

151 - D.J. Bertelli, J.T. Gerig Tetrahedron Lett. (1967), 2481.

152 - Handbook of Chemistry and Physics, Ed. R.C. Weast, C.R.C. Press Inc., 62 nd Ed. (1981-82), p. F179.

153 - J.H. Noggle, R.E. Shirmer "The Nuclear Overhauser Effect" Chemical Applications, Academic Press (1972), 184.

154 - G.R. Newkome, N.S. Bhacca J. Chem. Soc., D, (1969), p 385.

155 - P. Pauling, J.J. Petcher J.C.S. Perkin Trans. II, (1973), 6, 1342-45.

156 - W.B. Jennings Chem. Rev. (1975), 75, 314-15.

157 - F.W. Wehrli, T. Wirthlin "Interpretation of Carbon 13, NMR Spectra", Heyden and sons (1978), p 34-35.

158 - G.C. Levy, G.L. Nelson "Carbon 13 Nuclear Magnetic Resonance for Organic Chemists"Ed. Wiley Interscience, (1972), chap. 4, 79-105 et chap. 5, 110-116.

159 - C. Pigenet, H. Lumbroso Bull. Soc. Chim. Fr. (1972), 3743-50.

160 - E.A. Guggenheim Trans.Faraday Soc. (1949), 45, 714-20.

161 - J.W. Smith Trans. Faraday Soc. (1950), 46, 394-99.

162 - C. Charlon Thèse de Doctorat d'Etat ès Sciences Pharmaceutiques Grenoble 1983, p 112, 113 et 148.

163 - M. Gomel; H. Lumbroso Bull. Soc. Chim. Fr. (1962), 2000.

164 - J. Barbe, J.P. Galy, H. Hurwie C.R. Acad. Sci, Paris, Ser. C, (1971), 98.

165 - H. Falk, G. Haller Monatsch. Chem. (1968), 99, 1103.

166 - C.W.N. Cumpper Tetrahedron (1969), 25, 3131.

167 - C.W.N. Cumpper, A. Singleton J. Chem. Soc., B, (1967), 1096.

168 - O.F. Williams, J.C. Bailar J. Amer. Chem. Soc. (1959), 81, 4466.

CHAPITRE III

SYNTHESE ET REACTIVITE DES (3H) PYRIMIDINONES-4 DISUBSTITUEES-2,6

3 PARTIE THEORIQUE

3.1. INTRODUCTION

L'hétérocycle de la pyrimidinone est un composé très connu en thérapeutique. Nombre de ses dérivés ont été brevetés pour leurs applications médicales (169 à 171). Il est difficile de donner un aperçu de toutes les applications thérapeutiques de la (3H)pyrimidinone-4 et de ses dérivés en quelques lignes; aussi préférons-nous nous en abstenir.

La découverte récente de propriétés immunologiques liées à un certain nombre de dérivés halogénés de la (3H) pyrimidinone-4 (172,173) a suscité la recherche de nouvelles méthodes de synthèses. Dans notre cas, la réaction entre les amidines et les composés α-halogenés α, β-insaturés étudiée au chapitre précédent nous à permis l'obtention directe de (3H) pyrimidinones-4 ayant une potentialité pharmacologique.

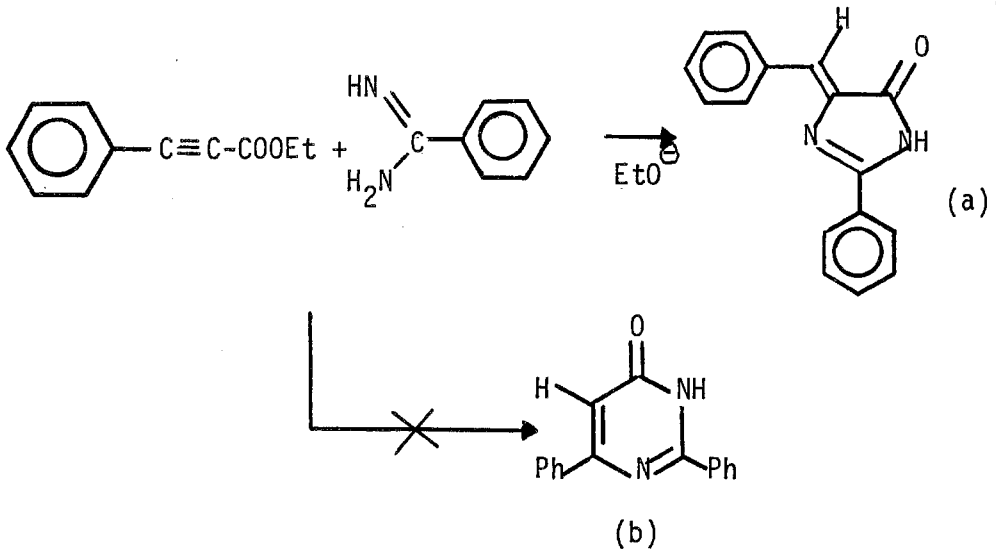
3.2 SYNTHESES

3.2.1 Travaux antérieurs

De nombreuses méthodes de synthèse sont déjà décrites. Les deux ouvrages fondamentaux de Brown (174) ont le mérite de faire le point jusqu'en 1970, sur les principales méthodes (au nombre de 17) d'obtention des pyrimidinones. En effet, il est inutile de vouloir faire figurer ici la totalité de ces méthodes; nous reprendrons seulement, une des deux références indispensables à notre discussion et les méthodes de synthèses postérieures aux ouvrages de Brown. Ceux-ci doivent d'ailleurs être complétés par la revue de Gauthier et coll. (175) en ce qui concerne les méthodes de synthèse à partir des amidines et des imidates.

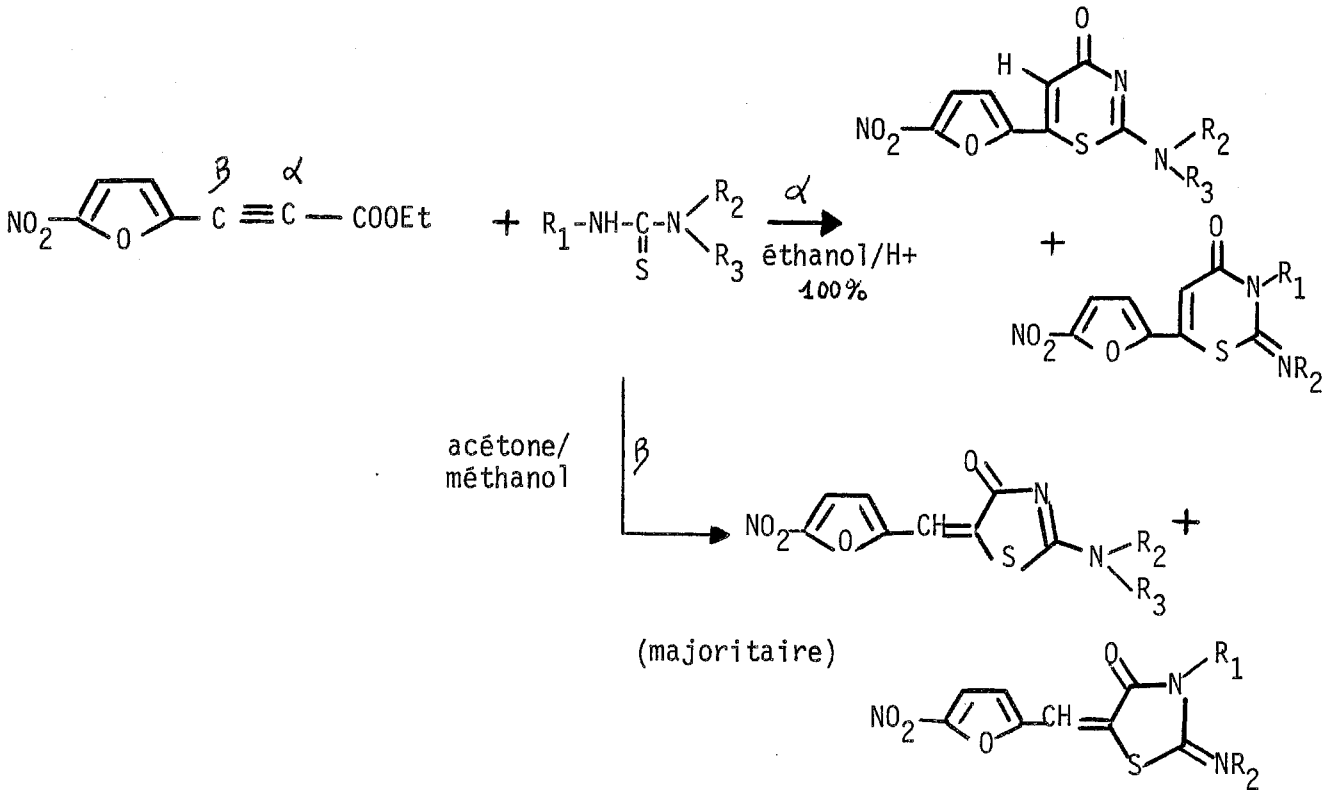
Nous avons limité notre domaine d'étude aux réactions entre les amidines et les composés carbonylés α,β-insaturés .

Les premiers travaux sont dus à Ruheman et coll.(12) et décrivent la condensation suivante :



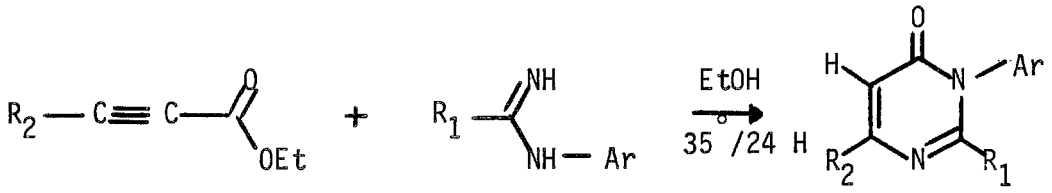
L'auteur identifie (a) comme l'unique produit de réaction issu de l'attaque du carbone en α et élimine la possibilité d'obtention de (b).

Nous retrouvons à nouveau les réactions entre les composés carbonylés α,β-acétyléniques et les amidines dans deux articles. Akerblom (177) décrit l'action des thiourées sur le nitro-5 furyl-2 propiolate d'éthyle :



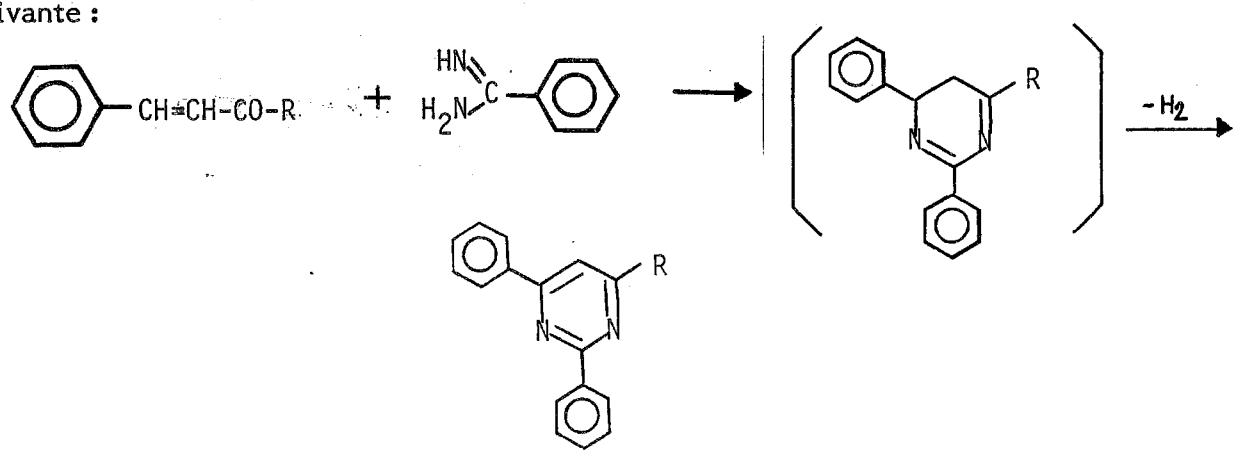
Il est intéressant de noter qu'ici l'attaque α n'est plus exclusive et que, selon les conditions opératoires, un mélange des deux attaques du nucléophile aux carbones α et β conduit à un mélange des hétérocycles thiazoline et thiazinone-4.

Plus récemment, Saxena et coll. (178) décrivent une nouvelle méthode de synthèse à partir des amidines N-aryl substituées et des aryl-2 propiolates d'éthyle. L'obtention des pyrimidinones trisubstituées est ici exclusive, les auteurs ne font pas mention de produits secondaires.



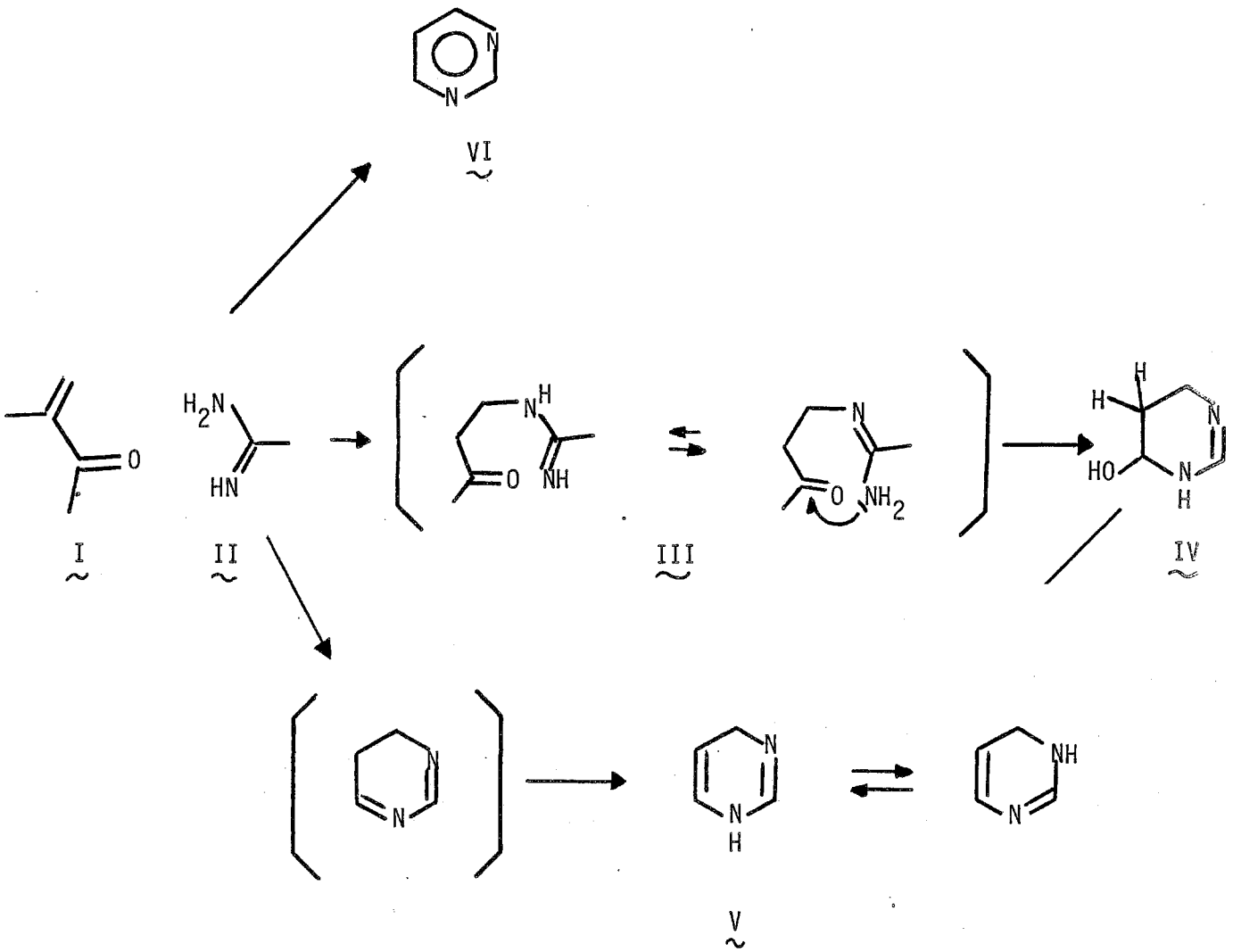
(C) (d) (e)

Dodson et coll. (176) décrivent l'obtention de triaryl pyrimidines lors de la réaction suivante :



Les auteurs signalent que R dans le composé α,β -éthylénique ne doit pas posséder un hydrogène en α. La condensation se fait également ici en milieu alcoolo-basique; un excès de base est nécessaire. Il faut noter que les produits solides obtenus avec l' α -bromo cinnamaldéhyde et la dibromo benzalacétone n'ont pas les propriétés des pyrimidines.

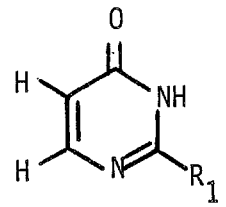
Weiss et coll. (179) signalent également la difficulté d'isolement des produits condensés à partir des composés carbonylés simples et proposent le mécanisme suivant :



Les auteurs considèrent le mécanisme ci-dessus comme général en ce qui concerne la réaction entre les amidines et les composés carbonylés α,β- insaturés.
Nous reviendrons sur cette notion au cours de la discussion .

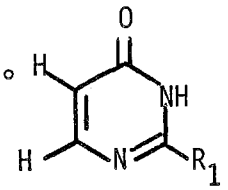
Parmi les synthèses utilisant les composés carbonylés α,β -insaturés citons les travaux d'Adams et coll. (180) conduisant aux (3H) pyrimidinones-4 :

Méthode A R_1-C(OEt)$_3$ + R_2-CO-CH$_2$-COOEt (f) $\xrightarrow[\Delta]{NH_3/EtOH}$

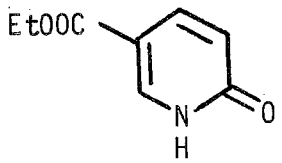


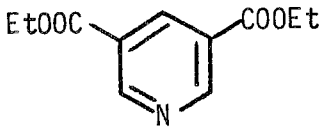
R_1 = H

Méthode B R_1-C(OEt)$_3$ + C_2H_5-O-CH=CH-COOEt (g) $\xrightarrow{NH_3/120°}$



Les auteurs constatent que la réaction de (g) + NH_3 conduit au produit suivant:





(h)

Lorsque NH_3 est utilisé en excès, elle conduit alors à un produit (h) qui est une pyridine. Ceci démontre que la réaction se fait en deux étapes, la première étant vraissemblablement la transformation de l'orthoformiate par NH_3 en amidine intermédiaire, connue pour réagir sur (g) et donner enfin une pyridine.

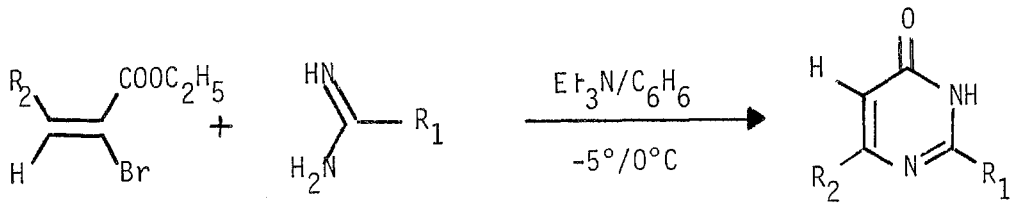
Les principaux faits qui se dégagent de ces travaux sont les suivants :

- les réactions entre acétyléniques et amidines font apparaître un certain nombre de divergences dans les résultats expérimentaux. Il est difficile de tirer une conclusion générale quant au moteur principal de l'attaque en α ou β par le composé aminé. On remarque que les conditions de milieu sont assez semblables dans les différents cas. Le résultat obtenu dépend donc de la nature et de la structure du réactif aminé et de la stucture du composé acétylénique .

- Parmi les composés carbonylés α,β-éthyléniques,il faut considérer d'une part les cétones et les α-halogéno cétones qui fournissent avec les amidines non substituées des pyrimidines portant ou non l'halogène (181, 182); et d'autre part, les esters conduisant aux hydroxy pyrimidines, halogénées ou non . Gauthier et coll. (181) notent à propos des composés carbonylés α -halogénés ou dihalogénés, que la nature du groupe R_1 (groupe substituant la double liaison en α du carbonyle) n'influence pas la réaction. Ce groupe R_1 apparait comme substituant dans le produit final. Nous reviendrons sur cette conclusion, qui à notre avis, n'est pas générale.

3.2.2 Travaux personnels :

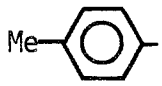
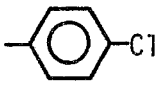
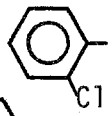
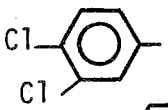
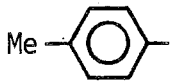
A notre connaissance la réaction, entre les amidines non substituées et les esters α bromo α,β-éthyléniques n'a jamais été décrite :



(183)

10 à 80%

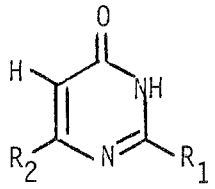
Initialement nous avons réalisé la réaction avec la benzamidine uniquement (183) ; l'étude des applications et des limites de cette réaction nous a permis d'étendre ensuite celle-ci aux amidines aliphatiques.
Les produits suivants ont été synthétisés
tableau 1 :

Produit	R_1	R2	Rdt %	pF° (c)	Formule moléculaire ou litt. F°C (°C)
1	Ph	CH_3	23	219-220	Litt. 223-225 (184)
2	Ph	C_2H_5	26	221-222	$C_{12}H_{12}N_2O$
8	$CH(CH_3)_2$	Ph	8	238	$C_{13}H_{14}N_2O$
10	tBu	Ph	22	227	$C_{14}H_{16}N_2O$
3	Ph	Ph	60	282-283	litt. F°C 284 (185)
4	Ph		57	270-271	$C_{17}H_{14}N_2O$
5	Ph		56	285-286	$C_{16}H_{11}ClN_2O$
6	Ph		76	239-240	$C_{16}H_{11}ClN_2O$
7	Ph		25	278	$C_{16}H_{10}Cl_2N_2O$
15	adamantyl		12.5	334	$C_{21}H_{24}N_2O$
18	Ph	COOEt	11	205/206	$C_{13}H_{12}N_2O_3$

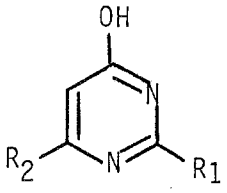
La réaction n'a pas lieu avec l'acétamidine, la guanidine et l' O-méthyl isourée. Ces produits de départ, ainsi que les esters α- bromés α, β- éthyléniques sont retrouvés intégralement, même dans des conditions drastiques (KOH dans l'éthanol).Les (3H) pyrimidinones-4 sont les seuls produits de réactions obtenus.

3.2.2 Nomenclature

Devant le grand nombre d'appellations:(hydroxy-4 pyrimidine ;pyrimidol-4 pyrimidinol-4 ; pyrimidinone-4 ; pyrimidone-4 ; (3H) pyrimidone-4 ; (3H) pyrimidinone-4 oxo-4 pyrimidine) , nous avons choisi la nomenclature des Chemical Abstracts et en tenant compte du fait que les pyrimidinones de notre série sont sous la forme "OXO"(j) et non pas hydroxy (k) (186).



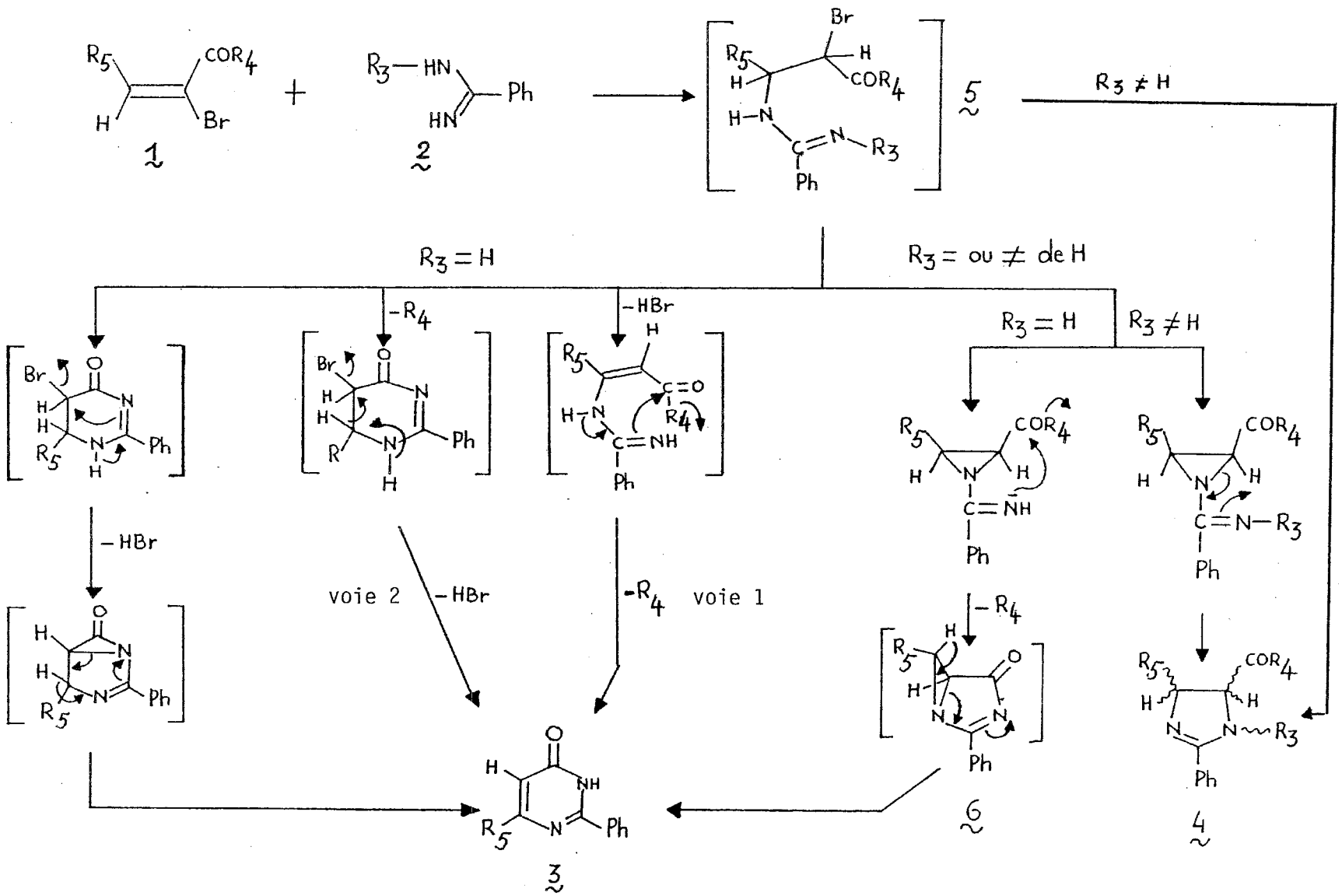
(j)



(k)

Exemples de nomenclature :

Produit	R_1	R_2	Nom
1	Ph	CH_3	Phényl-2 méthyl-6 (3H) pyrimidinone-4
3	ph	Ph	Diphényl-2,6 (3H) pyrimidinone-4
8	$CH(CH_3)_2$	Ph	Isopropyl-2 phényl-6 (3H) pyrimidinone-4



MECANISMES DE REACTIONS

3.2.3 Mécanismes réactionnels

Ils sont décrits dans le cas des amidines non substituées dans le schéma général ci-contre. A priori cinq voies sont possibles. Ce schéma appelle plusieurs remarques :

- a trois des cinq voies font apparaître un intermédiaire cyclique à trois chaînons (aziridine ou aziridinone),

- b à aucun moment l'halogène (ici Br) n'est retrouvé dans le produit d'arrivée.

- c comme nous l'avons démontré au chapitre II pour les imidazolines, seul le mécanisme conduisant à 6 ou 4 explique dans les deux cas (amidines substituées et non substituées) le résultat obtenu.

Les travaux antérieurs et les remarques particulières que nous avons faites, démontrent que le passage par un acétylénique est à exclure pour deux raisons :

- la base employée est incapable d'éliminer, dans nos conditions de réaction, le brome éthylénique en α.

- aucun produit, résultat d'une attaque en alpha, n'est isolé.

Selon le mécanisme le plus probable l'hétérocyclisation dans sa deuxième phase fournit (181) comme il est décrit (p.195) une hydroxypyrimidine halogènée dans le cas des esters et une halogéno pyrimidine dans le cas des cétones ; l'influence de l'halogène n'intervient pas. Il est clair alors, d'après les résultats obtenus, que ce mécanisme décrit n'est pas celui qui a lieu dans notre cas, puisque l'halogène n'est pas retrouvé dans les produits. D'autre part, l'attaque du deuxième azote de l'amidine sur le carbonyle n'est pas un résultat constant. Un schéma réactionnel impliquant d'abord l'attaque nucléophile du carbone β puis une cyclisation directe par attaque du second atome d'azote de l'amidine sur la fonction carbonylée, n'est concevable que s'il intervient une étape d'élimination (E_2) de HBr. Cette étape peut être:

-soit préliminaire (voie 1 : cas d'une "ène" réaction)

-soit postérieure à la cyclisation (voie 2) ; sous l'influence de la base du milieu. (Cette base peut d'ailleurs être l'amidine).

Une question vient naturellement à l'esprit par rapport à la remarque faite par Miocque et coll. (175): au sujet des produits halogénés et dihalogènés, en effet pourquoi une telle élimination n'intervient elle pas dans des conditions aussi basiques que la potasse alcoolique ? Il semble y avoir quelque divergence entre les auteurs à ce sujet. Nous avons effectué la réaction entre l'α -bromo chalcone et la benzamidine, de même qu'entre la dibromochalcone et la benzamidine: dans les deux cas, seule la triphényl-2,4,5 pyrimidine non halogénée est obtenue.

Le mécanisme de type "Favorski" (voies 3 et 2) nécessite le passage par un intermédiaire aziridinone, qui se réarrange spontanément en (3H) pyrimidinone-4 par une migration du proton en position 6; c'est un mécanisme intéressant qui n'explique pas cependant l'attaque exclusive sur le carbone du carbonyle par un seul des deux types d'amidines. Par contre, en considérant l'amidine comme un réactif diaminé au même titre que l'éthylène diamine (travaux de Moureux et coll. (110); voir discussion p.104)et en admettant une voie similaire (formation d'une aziridine et d'un azabicyclohexène intermédiaire), on peut alors expliquer la différence de réactivité (vis-à-vis d'un même ester ou d'une cétone α-bromée) entre une amidine non substituée ou monosubstituée. Ces considérations expliquent également la non réactivité des amidines disubstituées , le principe de microréversibilité jouant dès l'addition sur le carbone intéressé. Bien qu'il ne soit pas possible d'isoler l'intermédiaire clé, preuve absolue du mécanisme proposé, cette voie reste celle qui explique le mieux les résultats obtenus et la réactivité des deux types d'amidines dans les <u>mêmes conditions de réactions</u>.

Dans le cas particulier du crotonate d'éthyle et de la benzamidine, cette réaction s'est révélée, dans les mêmes conditions opératoires exagérément rapide et exothermique par rapport aux autres (temps de réaction 3 mn). Nous avons également constaté qu'à température de réaction contrôlée (-10 et -20 °C), de nombreux sous-produits non identifiés sont obtenus en fin de synthèse; ils composent un mélange de résines rouges, probablement issu de la décomposition d'intermédiaires hautement instables (aucune tentative d'isolement de tels intermédiaires n'a réussi à ce jour).

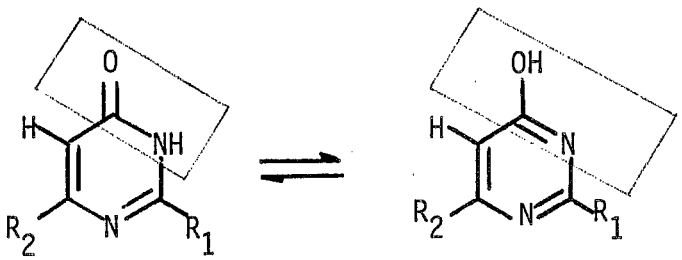
Nous avons observé le déroulement de cette réaction par R.M.N.^{1}H en température variable (213 à 298°C) ; les signaux supplémentaires apparaissant dans les spectres au cours des enregistrements, n'ont pu être attribués avec une certitude absolue aux intermédiaires caractéristiques recherchés. De même, différents essais de synthèse spécifique d'une aziridine telle que 7 (schéma B) ont échoué.

En conclusion: même si la preuve directe n'a pu être fournie au cours de cette étude, le mécanisme que nous proposons reste une alternative nouvelle et cohérente avec l'expérimentation.

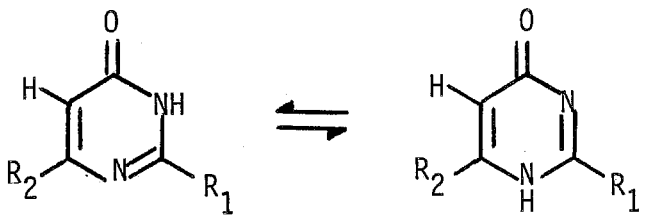
3.3 Spectroscopie et structure des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6

Les deux problèmes structuraux essentiels de ces molécules peuvent être décrits par les deux équilibres suivants:

a-L'équilibre tautomérique hydroxy-4 pyrimidine ⇄ (3H) pyrimidinone-4



b-L'équilibre tautomérique "quinone" ⇄ lactame



3.3.1 Spectroscopie Infrarouge

Le cas de nos produits s'inscrit dans le cas plus général des hydroxy-4 pyrimidines Il est acquis depuis les travaux de Albert et coll. (187) confirmés par ceux de Inoue et coll. (186) effectués en spectrocopies raman et infrarouge que la structure oxo est prédominante dans cette série.

Trois vibrations de valence sont caractéristiques des (3H) pyrimidinones-4 étudiées (Tableau 2):

-la bande de valence du carbonyle,

-la bande de valence de la liaison N-H,

-la bande de valence de la liaison imine.

Tableau (2) : Fréquences IR νcm-1 caractéristiques des (3H) pyrimidinones-4 1 à 11

Produit	νC = O	νC = N	νNH
1	1660	1605	3140
2	1660	1605	3160
3	1660	1605	-
4	1660	1605	3140
5	1660	1605	3160
6	1675	1610	3140
7	1680	1605	3160
8	1670	1600	3150
9	1660	1590	3150
10	1675	1590	3160
11	1670	-	3160

-Bande de valence du carbonyle

L'identification de l'hétérocycle se fait d'abord sur la position et l'intensité de la vibration de valence du carbonyle du cycle.

Pour tous nos produits, cette vibration se situe entre 1660 et 1680 cm^{-1}. C'est la bande d'absorption la plus intense du spectre.

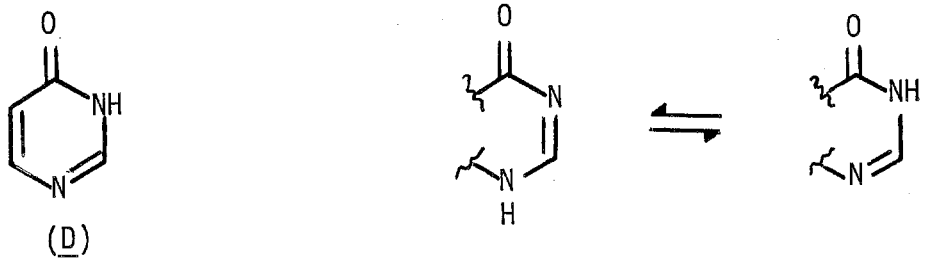
En accord avec les données de la littérature (189, 190, 191) et dans nos conditions d'enregistrement (dispersion dans KBr) nos produits se trouvent uniquement sous la forme lactame.

-Bande de valence N-H

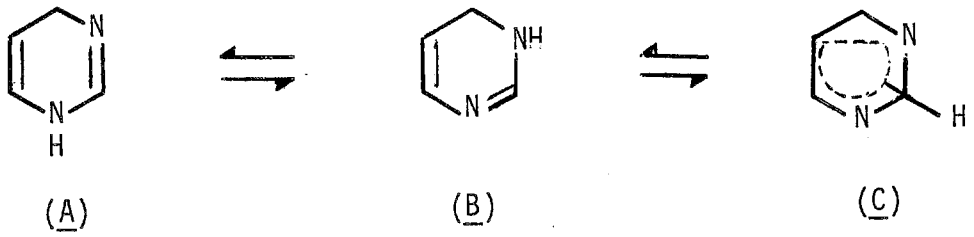
La bande de valence N-H est de faible intensité et se situe entre 3160 et 3140 cm^{-1}. Mason et coll. (190) situent cette dernière à 3200 cm^{-1}. La présence de cette bande d'absorption favorise l'existence de la forme lactame. Gompper et coll. (191) constatent aussi dans le cas de l' hydroxy-4 pyrimidine un rapport d'alkylation de 1/5 (une partie de produit O-alkylé pour cinq parties de N-alkylé) , ce qui confirme un enchaînement du type (D).

-Bande de valence C=N

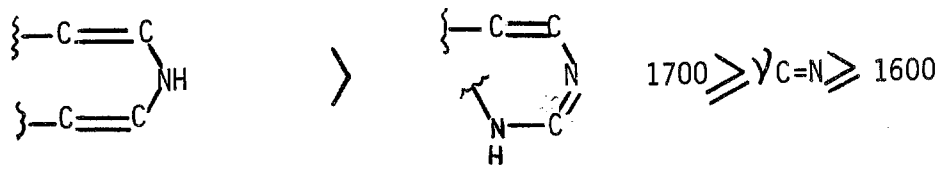
Elle est située pour nos produits à l'intérieur d'une bande de fréquence étroite (1590 à 1615 cm^{-1}). Cette fréquence est reliée au problème de l'équilibre tautomérique de la partie amidine.



Dans le domaine des dihydropyrimidines, les différents auteurs suggèrent plusieurs formes tautomériques:



Des travaux effectués ces dernières années, (179, 192) menés en confrontant plusieurs méthodes (I.R., R.M.N.^{13}C, R.M.N.^{2}D, R.X.), ont montré que l'équilibre tautomérique était influencé par de nombreux paramètres: température, concentration, pourcentage d'eau, microconcentration de H^+, solvant. Ces mesures peuvent être corrélées à celles des pK et d'ultraviolet réalisées antérieurement (193, 194). Weiss et coll. (192) indiquent en outre une différence de fréquence d'absorption en infrarouge $\Delta\nu$ de 30 à 60 cm^{-1} entre les deux formes.



D'après nos mesures, il s'établirait plutôt une forme telle que (D) et non pas une conjugaison entre la liaison carbonyle et la liaison imine. Néanmoins compte tenu du nombre de paramètres influençant cet équilibre, les conclusions que nous apportons pour nos produits ne s'appliquent probablement pas d'une manière générale et dans toutes les conditions.

3.3.2 Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton

Peu de travaux sont rattachés spécifiquement à l'étude structurale des (3H) pyrimidinones-4. L'étude comparative (188) des dérivés méthyl-1 et -3 de la (3H) pyrimidinone-4 et du composé non substitué, a montré que le déplacement chimique du proton H_5 de ce dernier est plus proche de celui du composé méthyl-3 (6,55 ppm; D_2O). Cette évidence est considérée comme suffisante pour confirmer une structure dihydro oxo-4 pour les pyrimidines voisines. Il faut cependant tenir compte du solvant utilisé: dans le DMSO D_6 (solvant avec lequel nous travaillons) cette valeur de H_5 est de 6,29 ppm seulement (188).

Le tableau ci-dessous (3) résume les valeurs trouvées pour nos produits:

Produit	H_5
1	6,24
2	6,20
3	6,90
4	6,90
5	6,60
6	6,21
7	7,00
8	6,72
9	7,65
10	7,05
11	7,16

Si certaines de ces valeurs sont en accord avec les observations antérieures, un nombre non négligeable de termes présente un déplacement chimique de H_5 assez éloigné de la valeur annoncée. Dans ces conditions il devient assez hasardeux d'affirmer sur cette seule donnée l'existence d'une forme tautomère dans l'équilibre $A \rightleftarrows B$, d'autant qu'il est démontré par ailleurs (186) que cet équilibre varie avec la constante diélectrique du solvant. Une autre incertitude peut s'ajouter encore sur la valeur du déplacement chimique observé pour H_5 : pour des problèmes de solubilité, l'enregistrement des spectres a été effectué à des températures variables, toutes plus élevées que la température ambiante (25°C). Par conséquent un déplacement non négligeable peut s'en suivre. Devant l'impossibilité d'enregistrer les spectres aux basses températures, il est difficile de prouver l'existence d'une seule forme tautomère à partir du déplacement chimique de H_5.

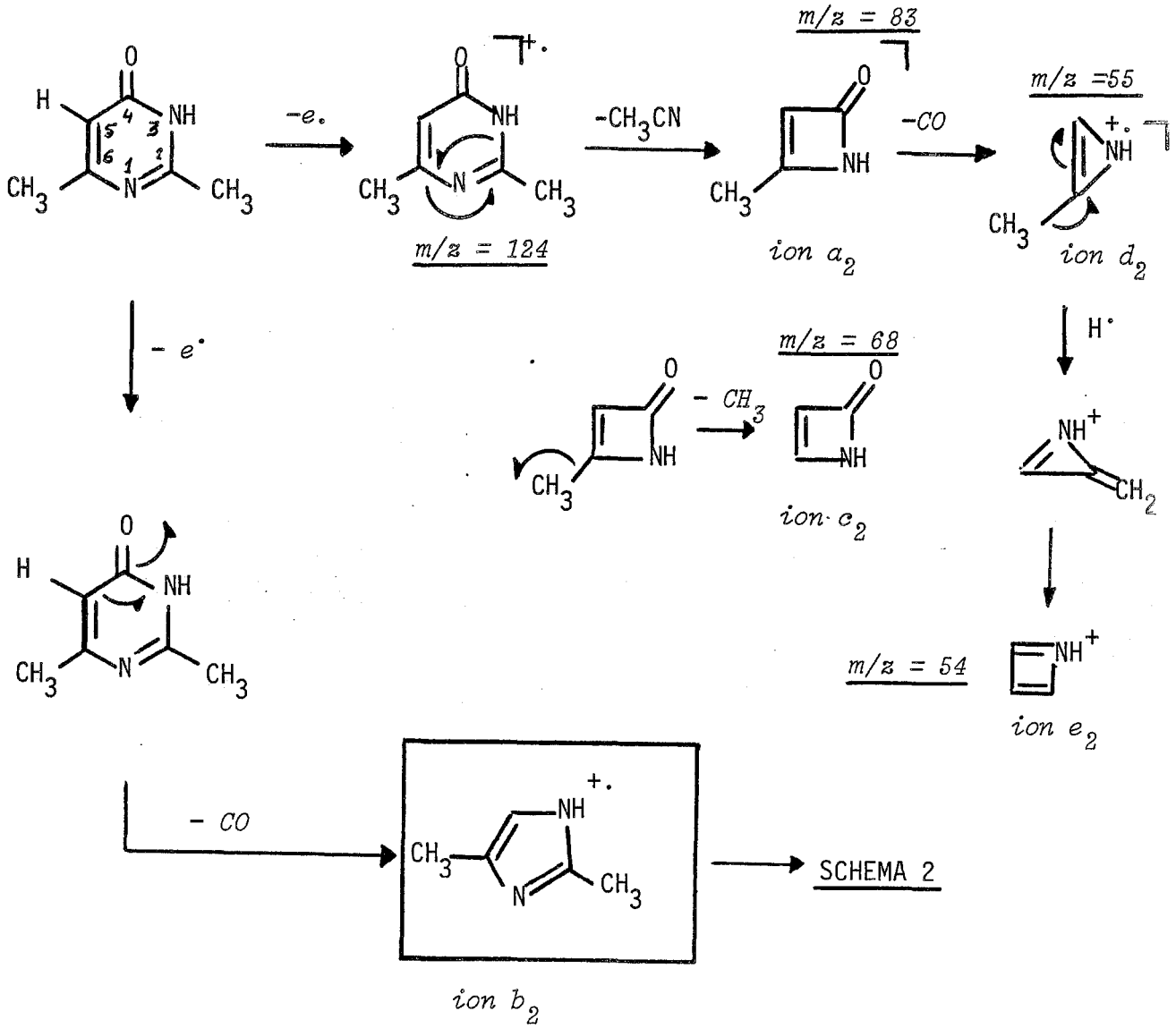
3.3.3 Spectrométrie de masse

3.3.3.1 Travaux antérieurs:

Les fragmentations de dix-sept (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6 et trisubstituées-2,3,6 ont été étudiées par Kato et coll. (195). Un résumé sur les fragmentations générales des pyrimidines, pyrimidinones et quinazolones est également donné dans l'ouvrage de Porter et coll. (196).

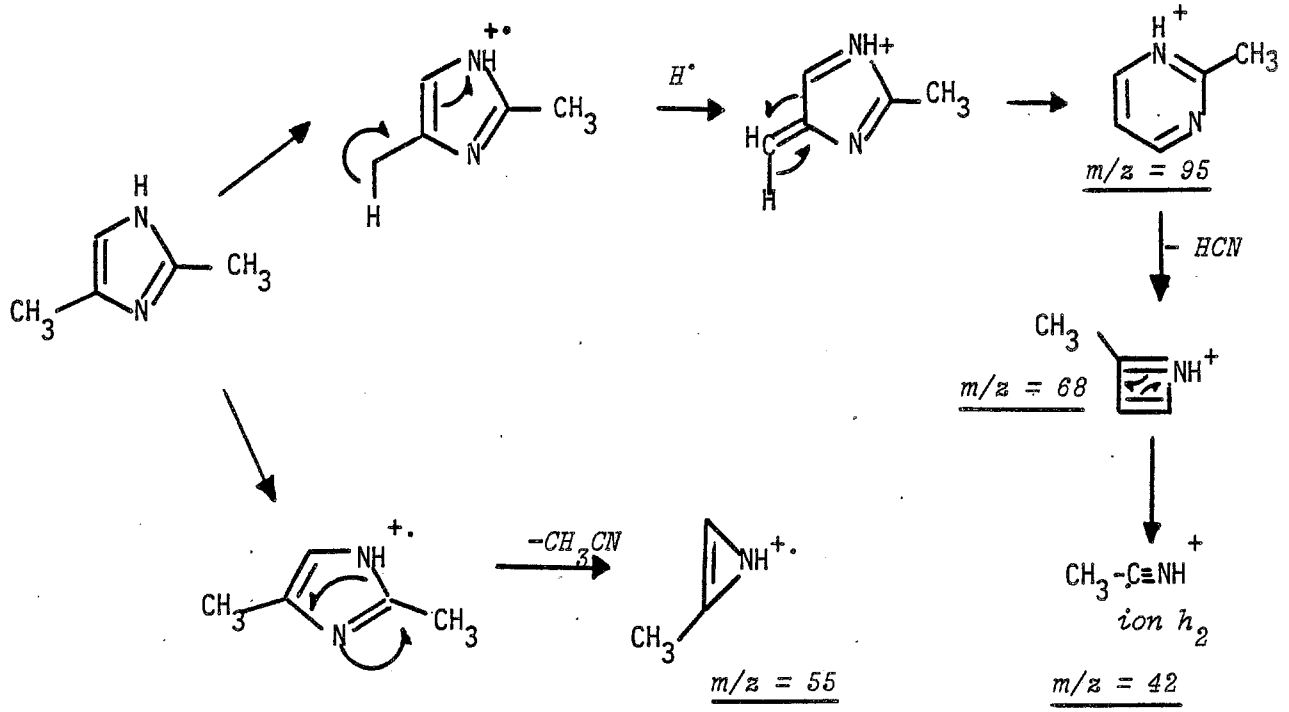
En ce qui concerne les méthyl-6 (3H) pyrimidinones-4 Kato,(195) illustre leurs fragmentations en cinq schémas, après considération des ions métastables et des mesures de masses exactes de plusieurs ions fragments.

Le premier schéma décrit le départ du carbonyle m/z= 28, selon deux processus:

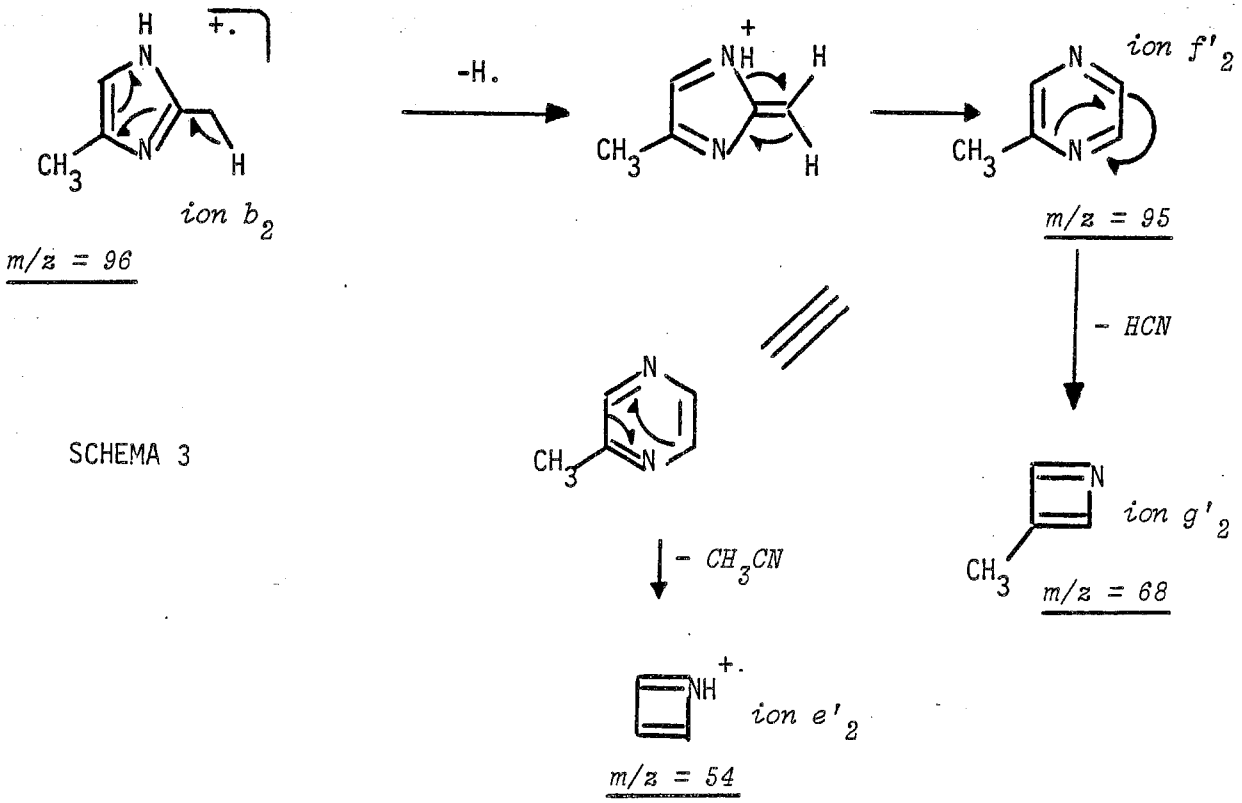


La décomposition de l'ion m/z = 96 (diméthyl imidazole) est donnée par le schéma 2:

SCHEMA 2

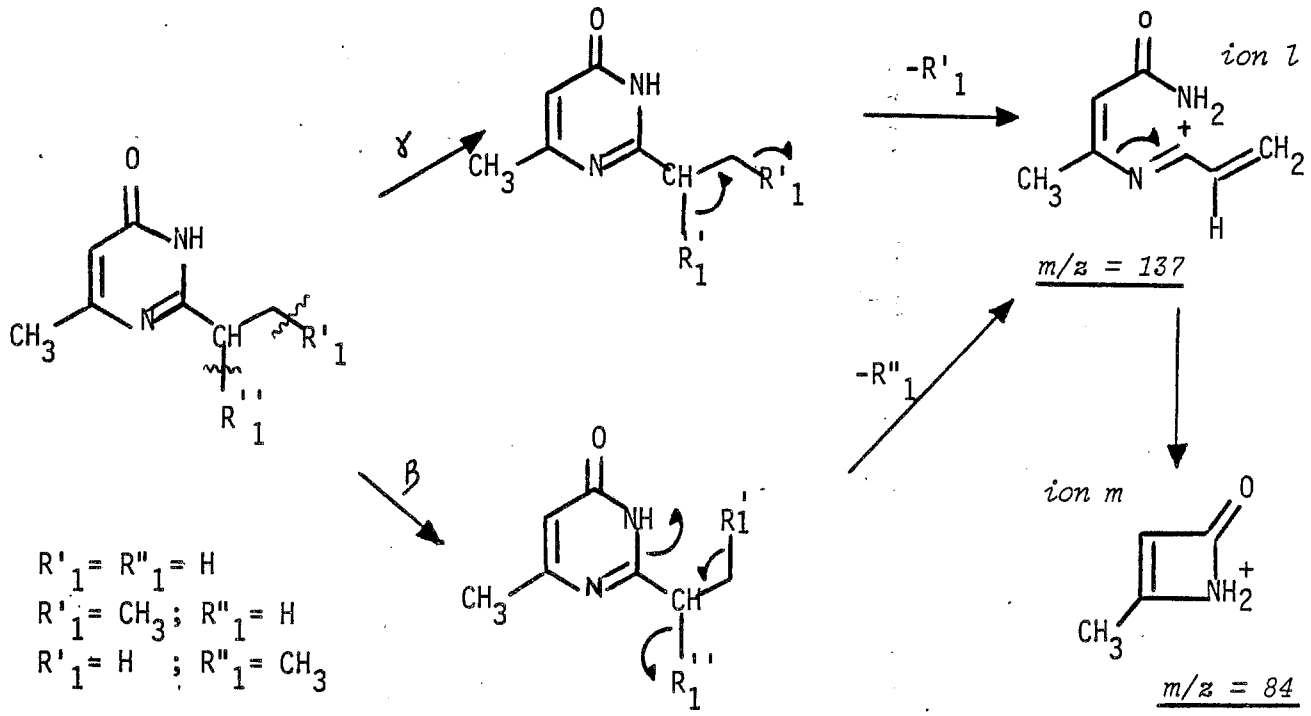


Un autre schéma d'élimination d'un hydrogène à partir de l'ion b_2 est donné dans le schéma ci-dessous:

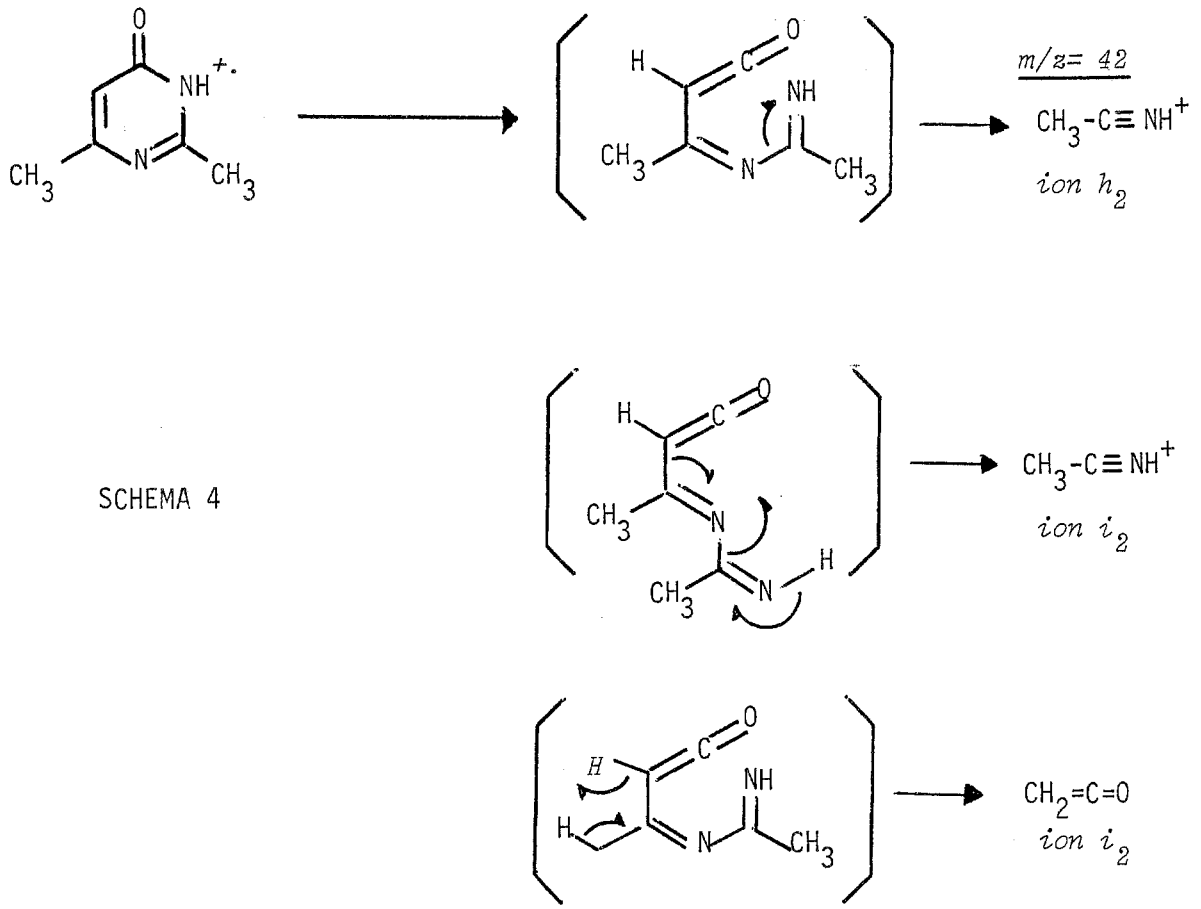


SCHEMA 3

Schéma 5 : Fragmentation des dérivés alkyls-2



Les auteurs démontrent ainsi que la provenance de l'ion h_2 (schémas 1 à 3) peut provenir d'un intermédiaire dérivant de l'ion moléculaire (schéma 4).



SCHEMA 4

On remarque que les trois ions ont une masse nominale identique. Or, il a été démontré par les mesures en haute résolution que leur composition était différente et par conséquent leur origine aussi. Il faut ajouter enfin que les dérivés ayant en position 2 un groupe alkyle plus important que le méthyle (ex. : propyle) donnent des fragmentations selon le schéma 5.

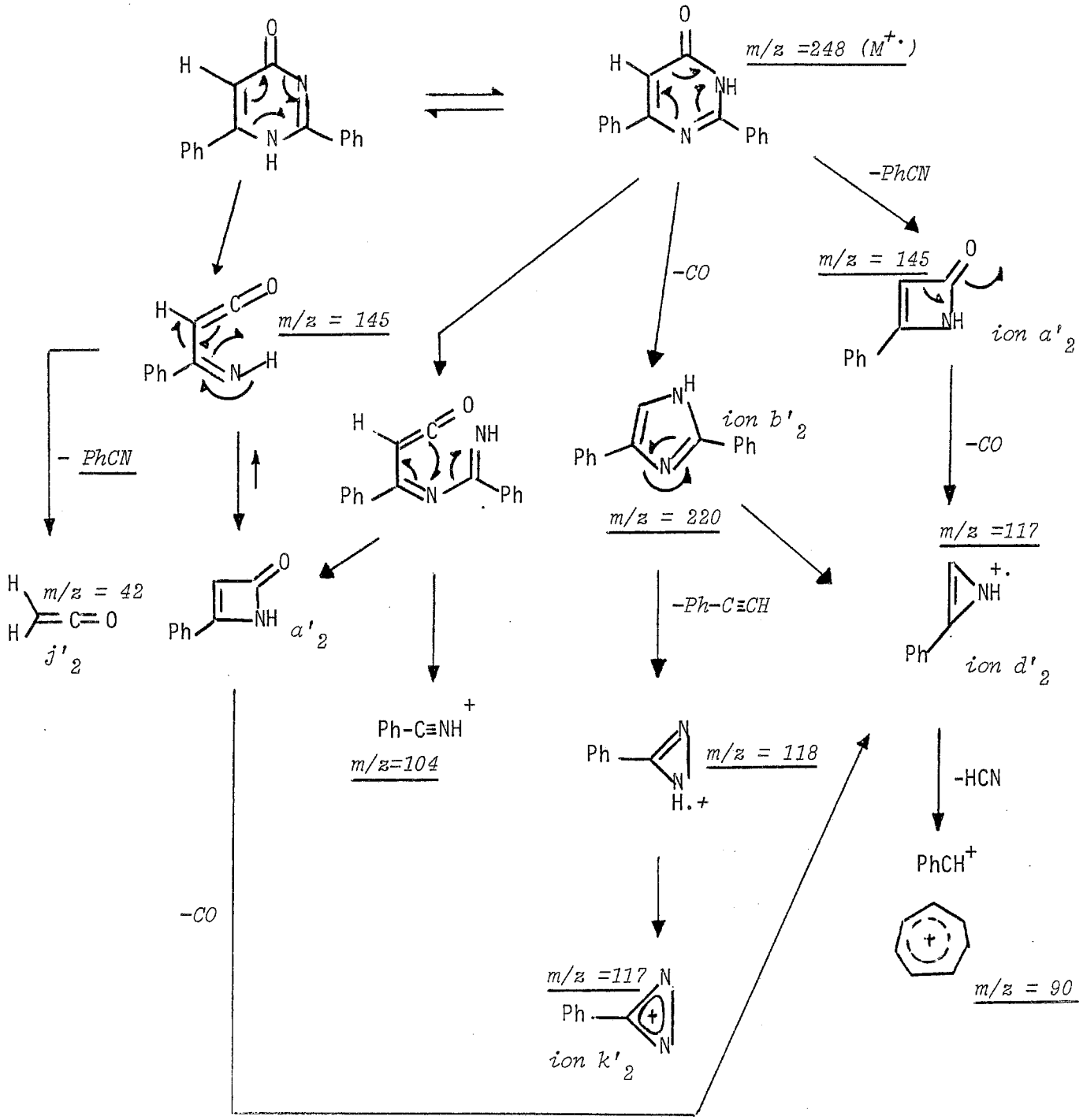
En résumé, la fragmentation générale des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6 fait apparaitre trois principaux faits expérimentaux:

-les trois modes de départ du carbonyle du cycle qui lui sont caractéristiques

-la présence de l'ion intermédiaire clé imidazole (h_2) et le problème lié à son réarrangement,

-un schéma de fragmentation différent pour les alkyl-2 dérivés stériquement encombrés.

Schéma 6 : Processus de fragmentation de la diphényl-2,6 (3H)pyrimidinone-4 (S.M.I.E.)



3.3.3.2 Travaux personnels

Dans notre série, nous avons étudié les fragmentations de trois types de molécules:

a) des molécules disubstituées en 2,6 par des cycles aromatiques;

b) des molécules substituées en position 6 par un groupe alkyle et en positon 2 par un groupe aromatique;

c) des molécules substituées en position 6 par un groupe aromatique et en position 2 par un groupe alkyle.

Les travaux de Kato et coll. (195), nous l'avons vu, décrivent essentiellement la fragmentation des dérivés méthyl-6 et dialkyl-2,6. Or la majorité de nos produits sont eux substitués dans les mêmes positions par des groupes aromatiques. Seul le produit 1 (dérivé méthyl-6 phényl-2) a également été étudié par ces auteurs.

Nous décrirons les trois exemples suivants pour illustrer notre série:

-la diphényl-2,6 (3H) pyrimidinone-4 comme exemple du premier type;

-les tertiobutyl-2 phényl-6 et isopropyl-2 phényl-6 (3H) pyrimidinone-4 comme exemples du troisième type de molécules.

La diphényl-2,6 (3H) pyrimidinone-4 donne le spectre suivant:

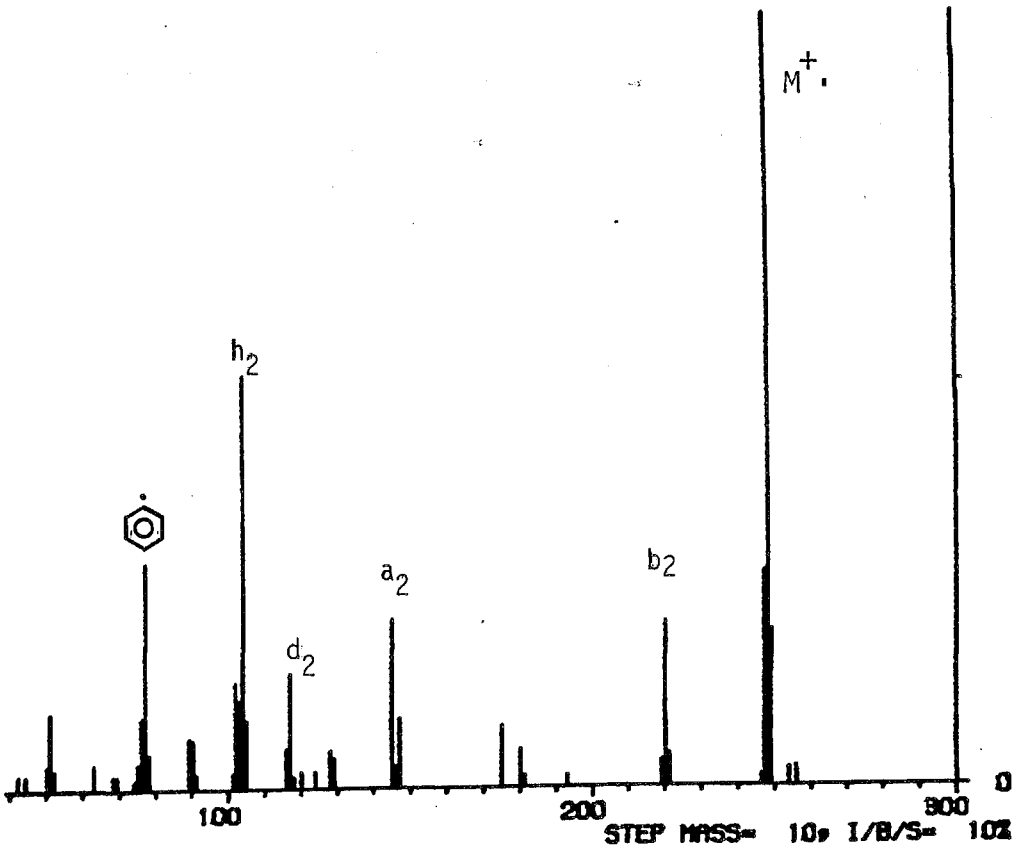
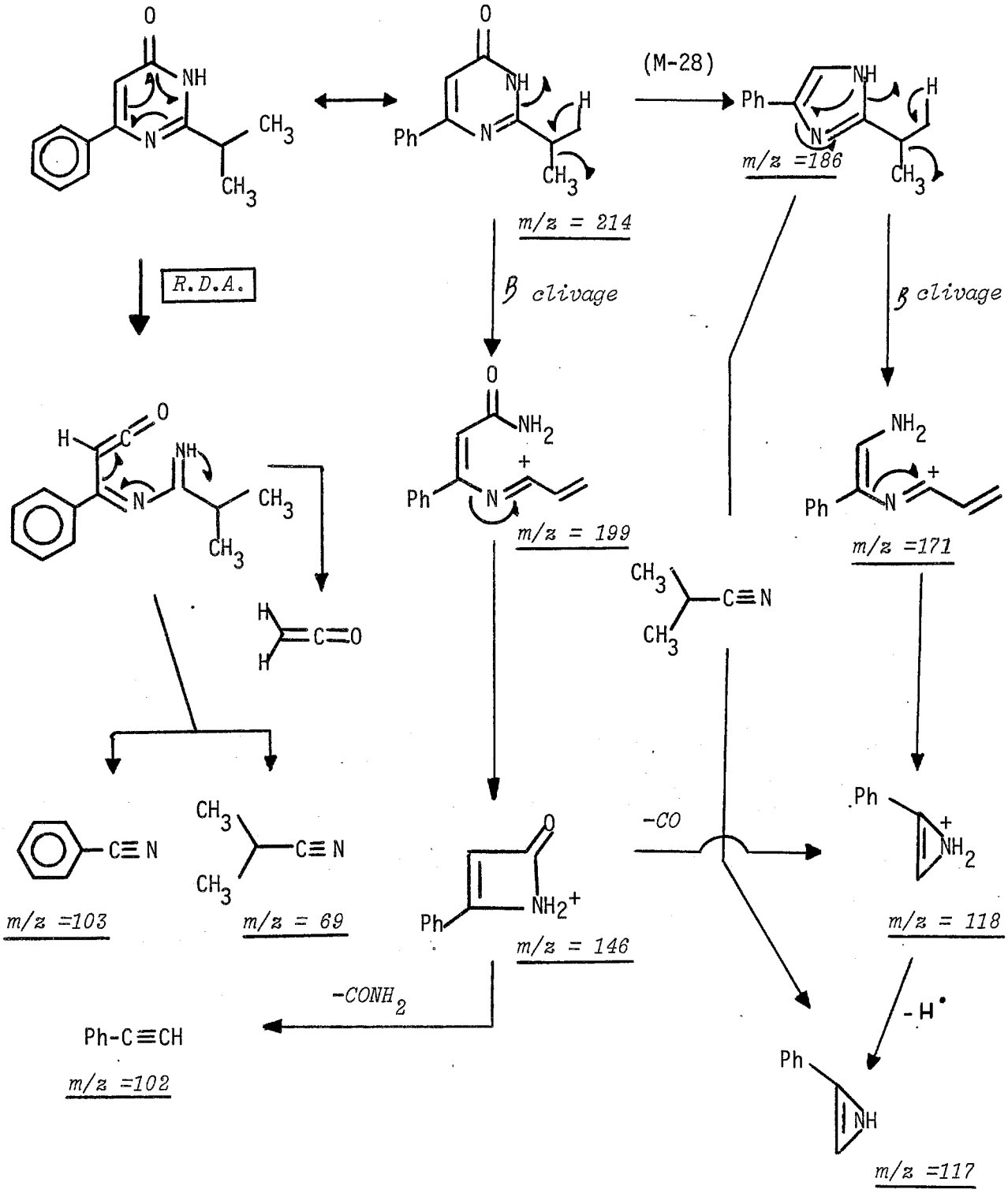


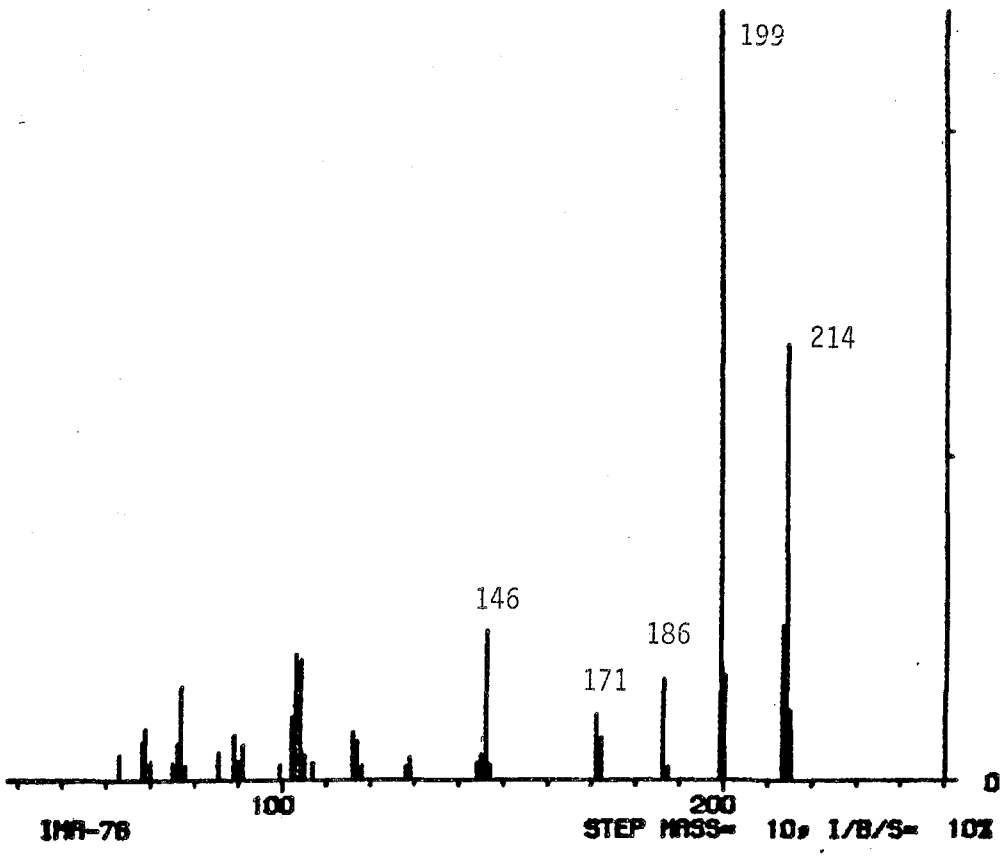
Schéma 7 : Processus de fragmentation de l'isopropyl-2 phényl-6 (3H)pyrimidinone-4 (S.M.I.E.)



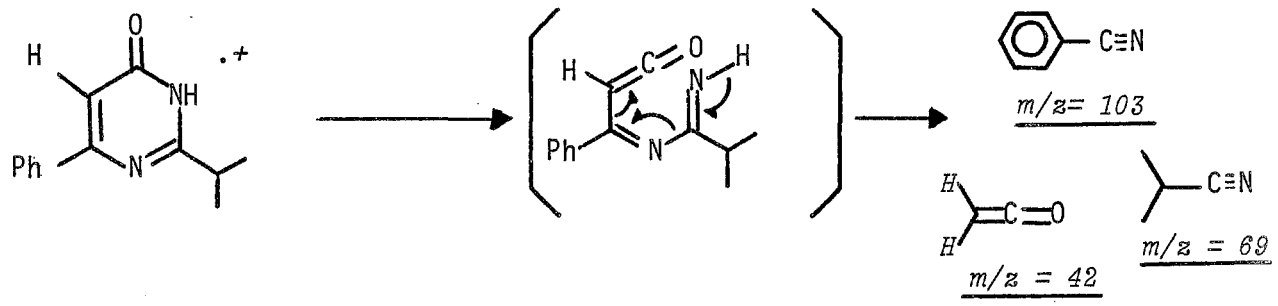
Le processus de fragmentation est illustré par le schéma ci-contre.

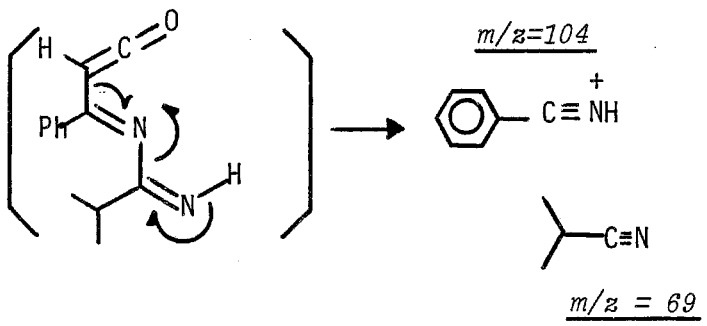
Comme dans le schéma de Kato (195), l'ion moléculaire m/z= 248 perd soit PhCN pour donner l'ion a'_2 soit le monoxyde de carbone pour donner l'ion b'_2 (diphényl imidazole). a'_2 et b'_2 se fragmentent à leur tour. Pour les molécules aromatiques, la différence essentielle avec les schémas de Kato réside dans le fait que l'ion b'_2 ne se fragmente pas comme le diméthyl imidazole. Les deux mécanismes de transfert de protons suivis d'un agrandissement du cycle par réarrangement, n'ont pas lieu dans ce cas (abscence des ions g_2, f_2, e_2 etc...). Les autres différences viennent d'une seconde voie possible de décomposition de l'ion b'_2 qui donne le phénylacétylène de masse 102 et un ion phényldiazirinium de masse 117 . Les ions d'_2 et k'_2 de même masse nominale, ont donc deux sources différentes. Une mesure de masse en haute résolution devrait permettre de savoir si la composition de ces deux ions proposés est différente. Nous suggérons d'autre part que l'ion de masse 145 puisse venir de la décomposition de la forme tautomérique de l'ion moléculaire: ce serait dans ce cas un ion ouvert pouvant évoluer soit vers l'ion a'_2 (cyclisation) soit vers l'ion j'_2 de masse 42 (perte du benzonitrile m/z= 103).

Spectre de masse de l'isopropyl-2 phényl-6 (3H) pyrimidinone-4

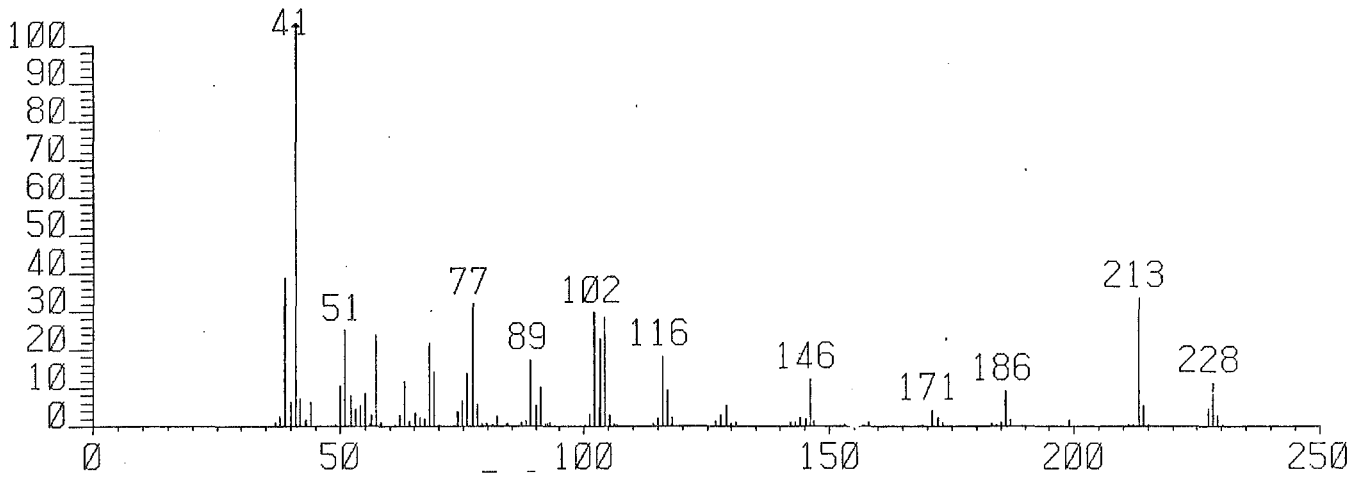


La fragmentation de l'ion moléculaire peut se réaliser selon plusieurs mécanismes:

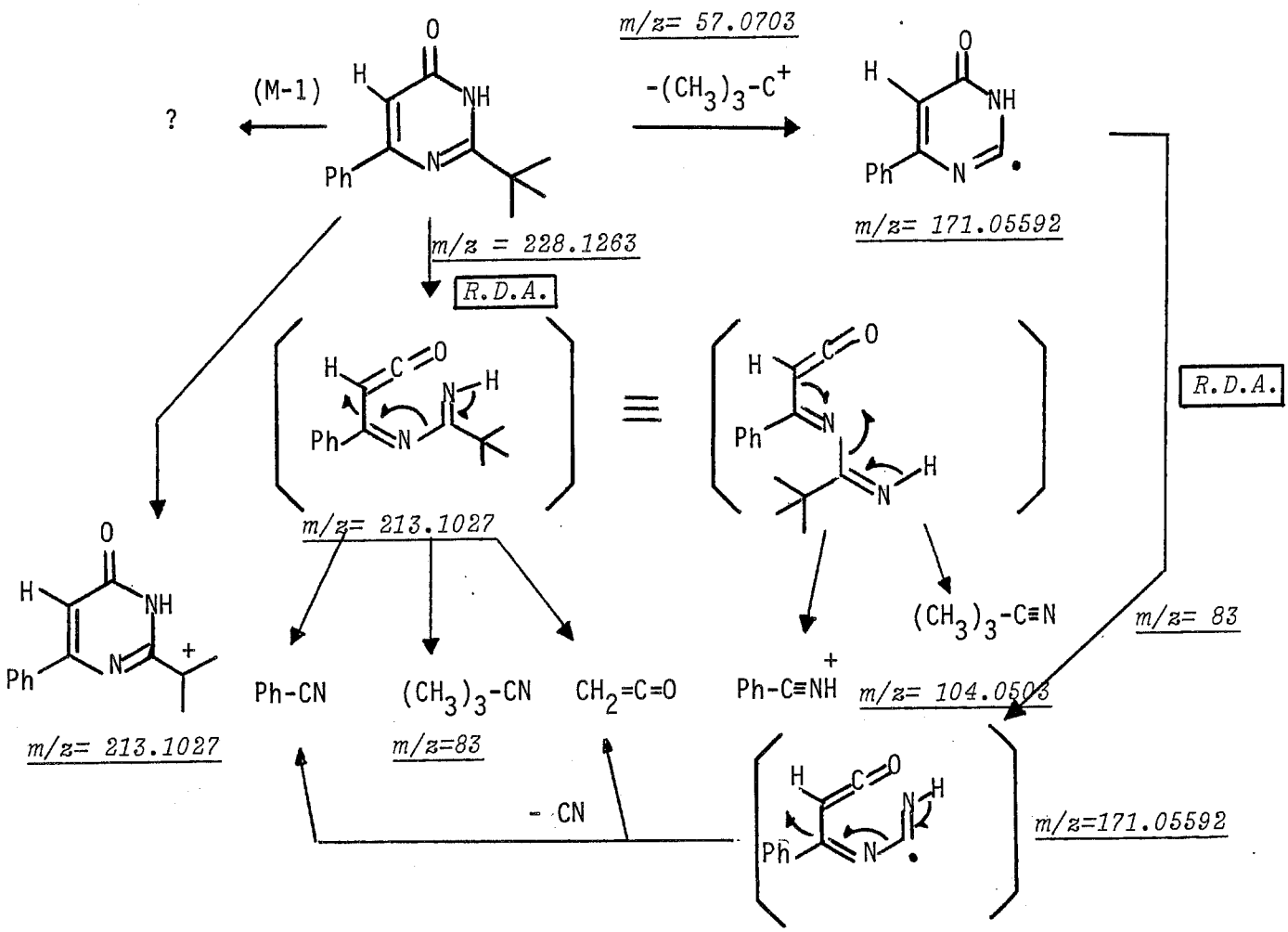




Spectre de masse haute résolution de la tertiobutyl-2 phényl-6 (3H) pyrimidinone-4.



Processus de fragmentation de la tertiobutyl-2 phényl-6 (3H) pyrimidinone-4



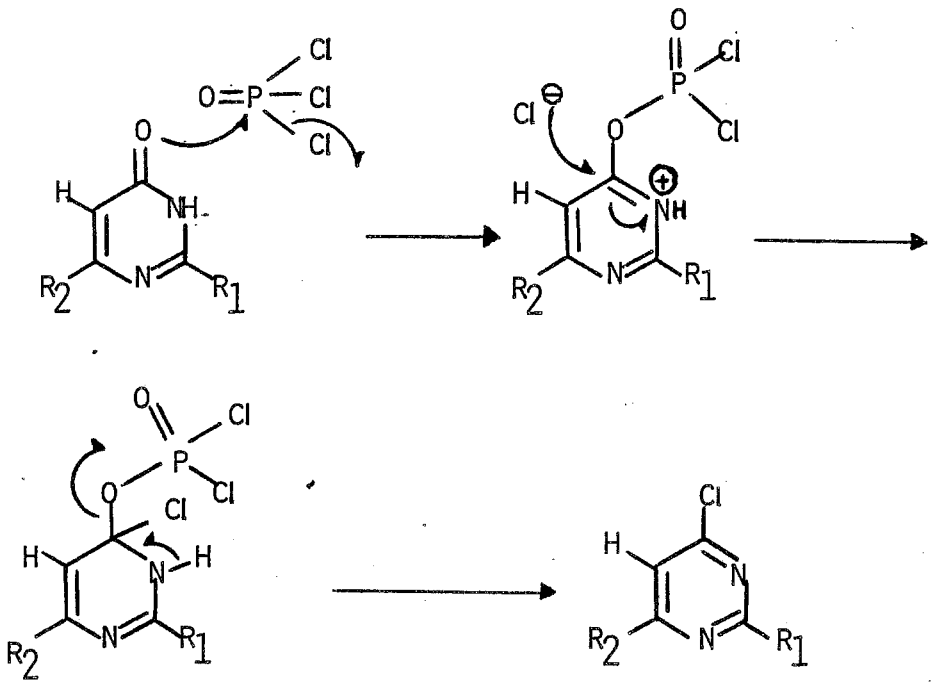
Dans ce dernier exemple, les choses sont plus compliquées qu'il n'y paraît; en effet en première analyse, nous n'avons pu attribuer les ions de masse m/z= 146, 186, 116. Seules des mesures complémentaires sur ces ions pourraient nous permettre de vérifier avec une meilleure précision leur composition et de là leur origine. Nous n'avons pu les réaliser pour l'instant.

En conclusion, et par rapport aux résultats annoncés par Kato, nous pouvons remarquer qu'il existe une analogie partielle entre la fragmentation des diméthyl-2,6 pyrimidinones et celle de nos produits. Pour les dérivés ayant en position 2 un substituant alkyle (autre que méthyle), les schémas de fragmentation évoluent beaucoup d'un terme à l'autre en fonction de la structure de ce groupe.

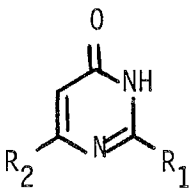
3.4 Réactivité des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6

3.4.1 Synthèse des chloro-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6

L'oxychlorure de phosphore est un réactif couramment utilisé pour remplacer la fonction cétonique sur des hétérocycles de ce type. Il doit être utilisé en excès; les réactions se font avec un rendement généralement élevé (> 80%).



La réaction est appliquée aux produits suivants:



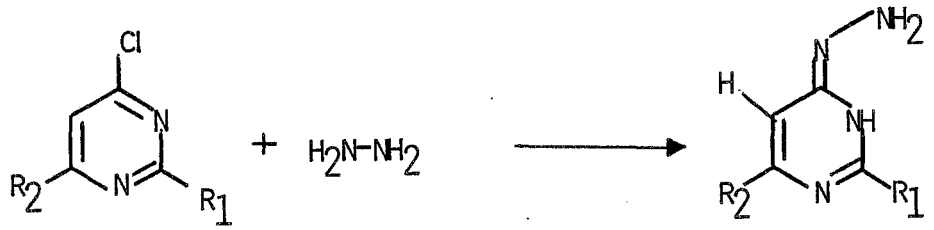
N°	R_1	R_2
13	$CH(CH_3)_2$	C_6H_5
14	$CH(CH_3)_3$	C_6H_5
15	C_6H_5	C_6H_5
16	C_6H_5	CH_3-C_6H_4

Les produits obtenus sont identifiés par spectroscopie infrarouge essentiellement basée sur la disparition dans le spectre de la vibration de valence du carbonyle entre 1660 et 1680 cm^{-1}.

Les constantes physicochimiques et les modes opératoires des synthèses sont rassemblés en partie expérimentale 3.5.

3.4.2 Synthèse des hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6

Il sagit d'une réaction classique réalisée avec l'hydrazine anhydre en excès et sans solvant.



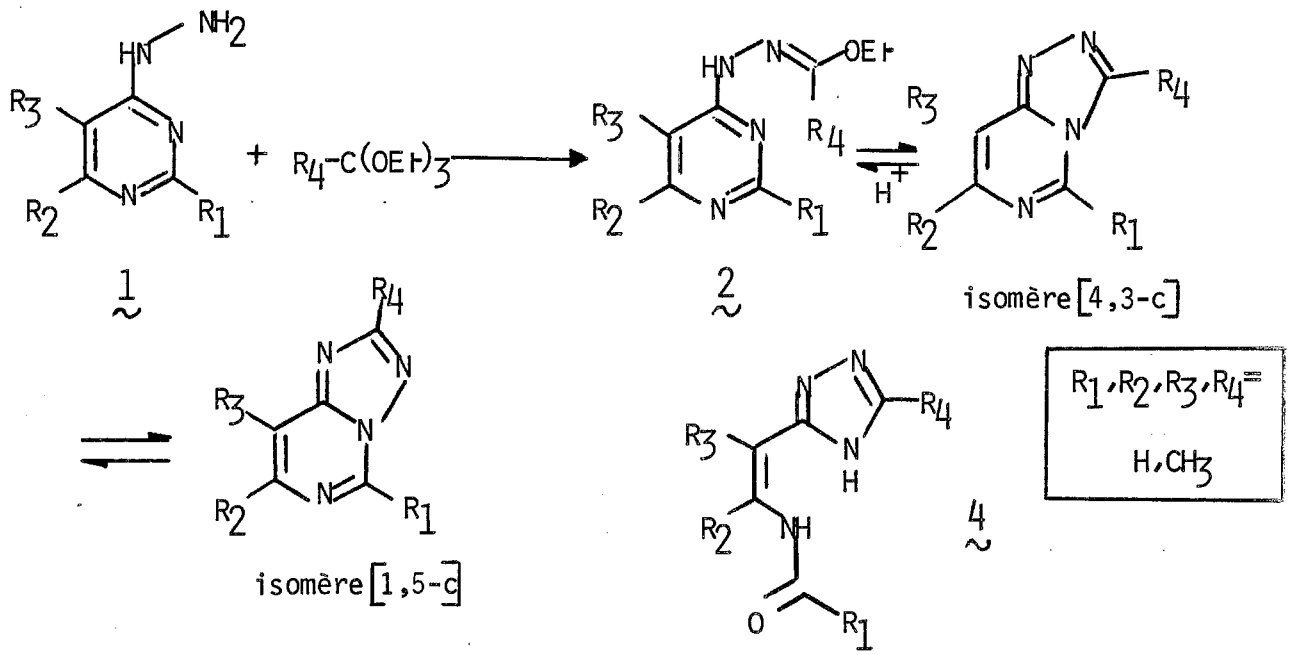
Nous l'avons conduite pour les quatre chloropyrimidines précédentes. Les produits sont identifiés par spectrométrie de masse, I.R. et R.M.N.^{1}H. Les données physicochimiques sont rassemblées en partie expérimentale 3.5.

3.4.3 Réactivité des hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6

3.4.3.1 Action de l'orthoformiate d'éthyle.

La découverte récente des propriétés anxiolytiques des triazolo pyrimidines ont amenés certains auteurs à s'intéresser au réarrangement de type Dimroth intervenant entre les isomères (4,3-c) et (1,5-c) (197).

L'étude fondamentale du phénomène est due aux travaux de Brown et coll. (198, 199). Le cas de l'isomérisation des triazolo pyrimidines disubstituées-5,7 nous intéresse plus particulièrement à cause de leur similitude avec nos molécules (199). Brown étudie principalement les dérivés simples en ne faisant intervenir volontairement qu'une seule sorte de substituant (méthyle); le nombre de ceux-ci variant en proportion inverse avec celui des hydrogènes.



Les hydrazino pyrimidines 1 réagissent avec l'orthoformiate d'éthyle pour donner, selon des conditions opératoires plus ou moins sévères, un mélange des produits 2, d'isomère (4,3-c) et d'isomère (1,5-c), chacun des constituants prédomine en fonction des conditions utilisées. En ce qui concerne l'intermédiaire 2, Brown et coll. (199) parviennent à en isoler deux: 2e (R_1, R_2, R_3 = H ; R_4 = CH_3) et 2f (R_1, R_2, R_3 = H ; R_4= Et)* L'isomérisation entre (4,3-c) et (1,5-c) est réalisée via l'intermédiaire 4 .

La préparation des isomères (1,5-c) est réalisée par chauffage à reflux dans l'acide acétique des isomères (4,3-c). Les triazoles eux sont préparés par ébullition prolongée d'une solution aqueuse de l'un ou l'autre des isomères précédemment cités. La recyclisation des triazoles 4 en isomère (1,5-c) a lieu par ébullition dans l'acide acétique ou par fusion.

Des conclusions apportées par Brown et coll. (198) sur le réarrangement et les vitesses de rupture des liaisons des cycles, nous devons retenir les passages suivants:

La stabilité relative plus grande de 4 par rapport à l'intermédiaire participant au réarrangement entre les pyrimidines (4,3-a) et (1,5-a) complique le réarrangement de Dimroth.

- la catalyse acide et basique intervient de façon primordiale dans les passages (4,3-c) ⇌ 4 et 4 ⇌ (1,5-c). Notons à ce sujet que le premier est sept fois plus rapide que le second.

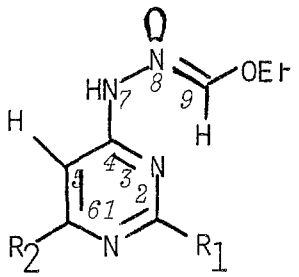
- le nombre et la position des substituants influe sur les réarrangements (4,3-c) ⇌ 4 ⇌ (1,5-c). Les positions 5 et 8 sont les plus importantes; elles retardent fortement toute isomérisation de (4,3-c) alors que les positions 7 et 3 l'accèlèrent modèrement.

-en ce qui concerne la stabilité des isomères (1,5-c), la substitution en 5 retarde considérablement la rupture de la liaison 4,5 . Celle-ci est par contre légèrement accélérée par une substitution en 7.

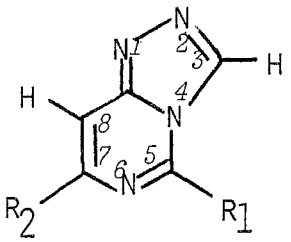
une curiosité est à noter à propos du dérivé méthyl-7. En effet, le méthyle en 7 stimule la cyclisation en isomère (1,5-c), mais par contre stabilise complètement ce dernier contre la rupture de cycle. Ceci n'explique pas l'éventualité d'un mécanisme complètement réversible (3,4-C) ⇌ (4) ⇌ (1,5-c).

3.4.3.1.2 Travaux personnels

Notre première série d'expériences décrit la condensation entre l'orthoformiate d'éthyle et les hydrazino-4 (3H) pyrimidines 17 à 20. Les conditions opératoires sont celles de Brown et coll. (199) utilisées pour l'obtention des N-éthoxyalkylidène pyrimidyl hydrazines 2. Nous avons choisi trois exemples différents 17, 18, 19 et nous avons obtenu les résultats suivants (Tableau 4):



2



(4,3-c)

R_4, R_3 =H

Tableau (4) : Composés obtenus par condensation de 17 18 et 19 avec l'orthoformiate d'éthyle en excès (à 75°C ; temps de réaction 1 heure).

N°	R_1	R_2	Rdt%	F°C	Produit obtenu	N°
17	$(CH_3)_2CH$	Ph	61	-	(4,3-c)	21
18	$(CH_3)_3C$	Ph	98	112	2	22
19	Ph	Ph	68	133-135	2	23

Nous avons également conduit la condensation des hydrazino-4 pyrimidines avec l'acide formique. Les résultats obtenus sont décrits au Tableau (5).

Tableau (5) : Produits de condensation des hydrazino-4 pyrimidines avec l'acide formique (temps de réaction 1 heure ; T°C = 75).

N°	R_1	R_2	Rdt %	F°C	Produit obtenu
19	Ph	Ph	93	180	24
20	Ph	CH_3-Ph	66	182	25

Nous confirmons:

-le rôle primordial de la catalyse acide ou basique dans le réarrangement de Dimroth. En effet la température seule (75 à 400°C dans le DMF)* ne permet pas de cycliser les produits 3 et 2 en triazolo pyrimidines (4,3-c) ou (1,5-c). Par contre l'adjonction d'acide para toluènesulfonique à un produit tel que 3 provoque à température ambiante son réarrangement de type Dimroth.

-dans le cas des aryl-2,6 hydrazino-4 (3H) pyrimidines, l'influence très marquée de la substitution par un groupe aromatique en position 5 sur les produits d'arrivée. En effet, ceux-ci sont très résistants au réarrangement; de plus ici, la substitution de la position 7 pourtant favorable ne permet pas le réarrangement de Dimroth (du moins à pH proche de la neutralité).

Au cours de ces réactions de condensation, nous n'avons jamais obtenu de produits secondaires .
Par rapport aux dérivés de Brown, citons le résultat curieux que nous avons obenu avec 17 et qui donne le produit de cyclisation(4,3-c) dans les mêmes conditions. La règle générale selon laquelle la substitution en 5 défavorise toute cyclisation et réarrangement semble souffrir quelques entorses, car l'encombrement stérique en 5 ne peut être tenu comme seul responsable du non réarrangement des intermédiaires 2 et 3.

3.4.3.2 Spectroscopie et stéréochimie des produits de condensation avec l'orthoformiate d'éthyle et l'acide formique.

Pour ces premiers travaux nous décrirons uniquement, la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton des produits de type 2 et 3 . Pour les autres spectroscopies nous ne donnerons qu'un exemple de spectre.

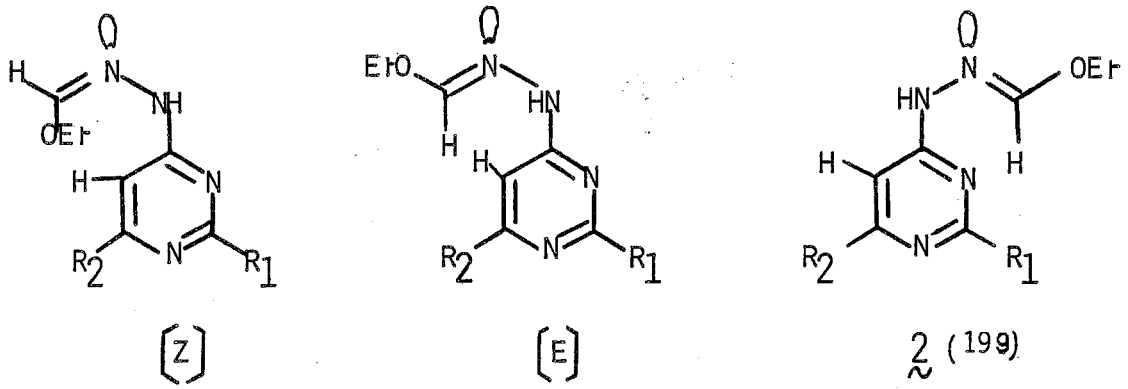
---

* DMF porté à cette température dans un four tubulaire et sous courant d'azote.

3.4.3.2.1 Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire et Stéréochimie des (N-éthoxyméthylène et N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines.

Sur la base des spectres de RMN^{1}H il est possible d'assigner à ces molécules deux configurations (Z) et (E) (schéma 8)

Schéma (8) : Configurations (Z) et (E) des N-éthoxyméthylène hydrazino-4 (3H) pyrimidines 2



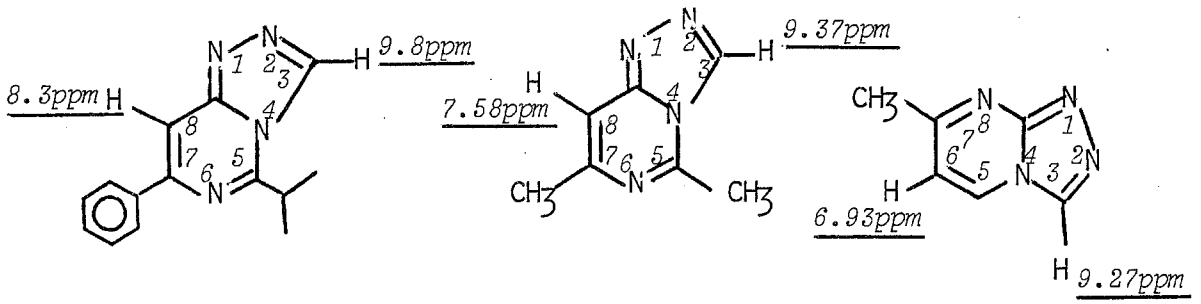
Les spectres des deux conformères sont virtuellement identiques en accord avec les mesures de Brown (199); cependant un déplacement à champ fort de 0.4 ppm* est constaté pour H_5 dans une situation qui le place proche de l'oxygène du groupe éthoxy c'est-à-dire la conformation (Z) 23.

---

* Une telle différence entre isomères géométriques n'a pas lieu dans les autres conformations (199): 2

Notons que ce blindage est plus intense que dans les dérivés non substitués en 2,6 (Δ =-0.13 ppm).

La comparaison des déplacements chimiques des protons H_3 et H_8 pour 21est en accord avec une structure de type (4,3-c) et avec les déplacements chimiques de ces mêmes protons dans les (4,3a) s-triazolo pyrimidines (188) et les dialkyl (4,3-c) s-triazolo pyrimidines (199).



21 (199) [4,3-a] triazolo pyrimidine (188)

solvant = DMSO D_6

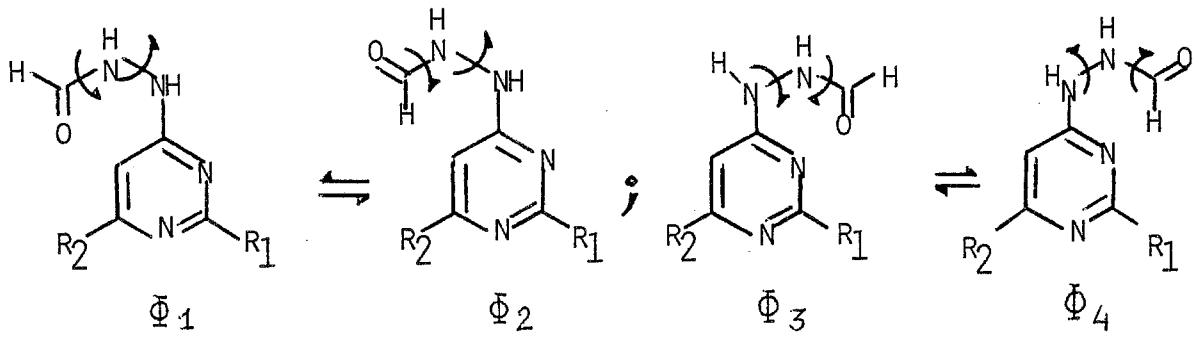
Le proton H_3 dans une structure de type (4,3-c) est nettement plus déblindé que son homologue H_2 dans une structure de type (1,5-c) : ex. par exemple H_2 = 8.48 ppm (199). Ceci suffit pour trancher entre les deux structures. Nos enregistrements à 60 MHz ne nous permettent pas, dans le cas de 21, d'appréhender le couplage longue distance entre H_8 et H_3 (0.2 à 0.4 Hz).

- Stéréochimie des (N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines

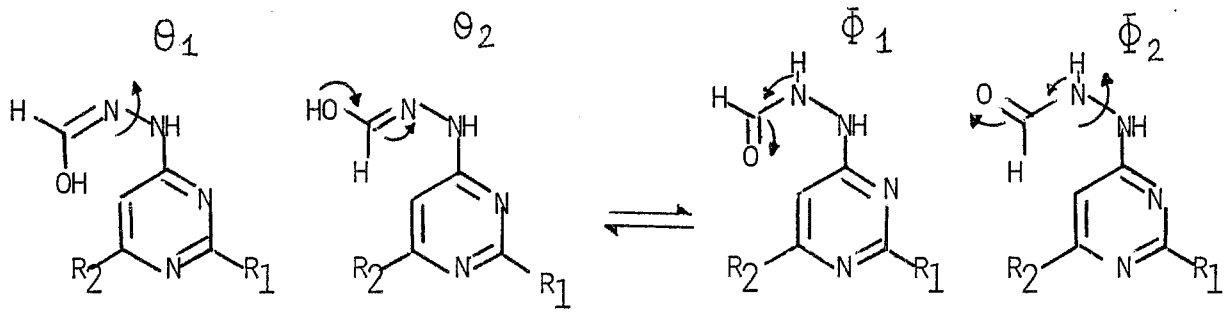
Si la stéréochimie des dérivés N-éthoxyméthylène est simple, il en est tout autre de celle des dérivés N-formylidène. Cela tient essentiellement à l'apport, par le groupe formyle, d'un nombre supérieur de degrés de liberté, dont découle la superposition de problèmes dynamiques. (schéma 9)*

* Nous n'avons fait figurer que les principaux problèmes pouvant théoriquement se poser; il est évident que des combinaisons supplémentaires entre ces problèmes sont possibles.

Schéma (9) différents problèmes stéréochimiques des (N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines

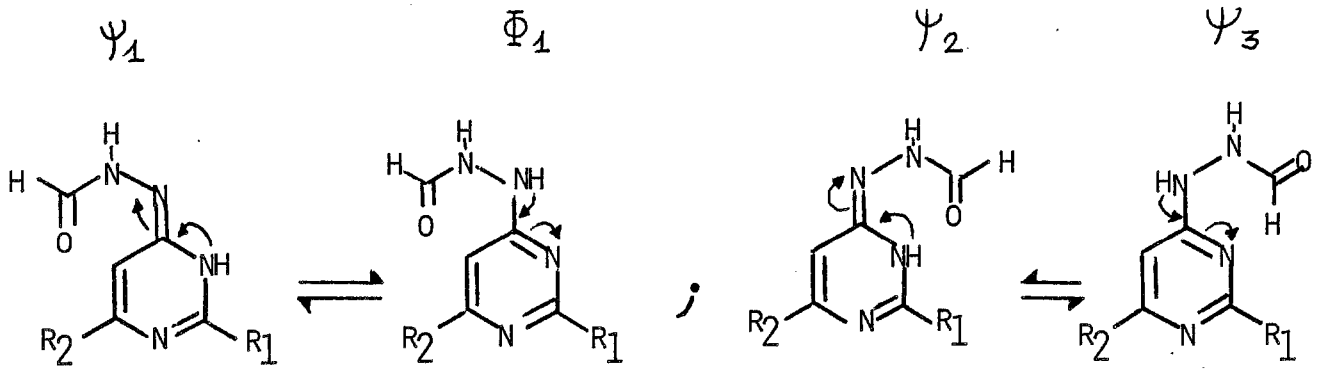


Conformations du groupe amide (barrière de rotation)



Forme hydroxyimino *Forme amide*

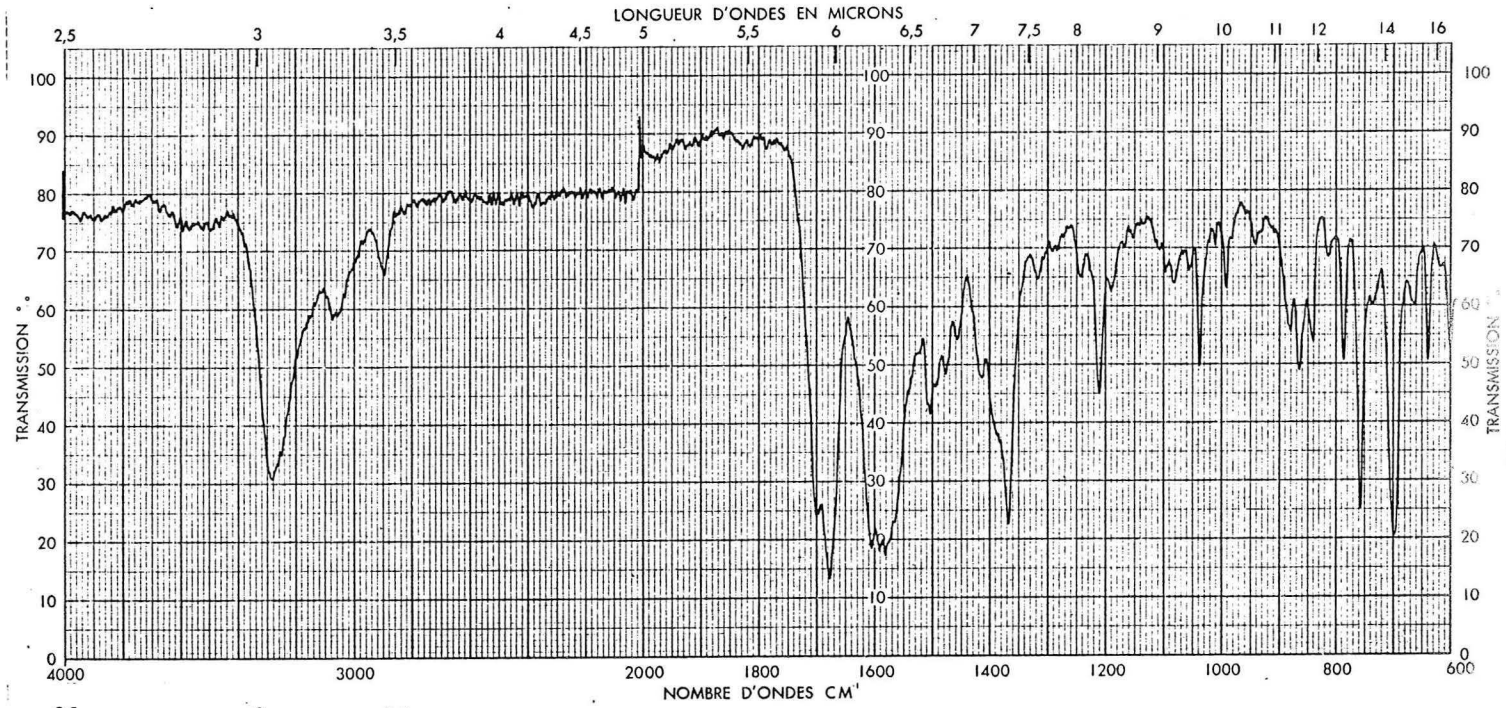
- *tautomérie: hydroxyimino* ⇌ *amido*

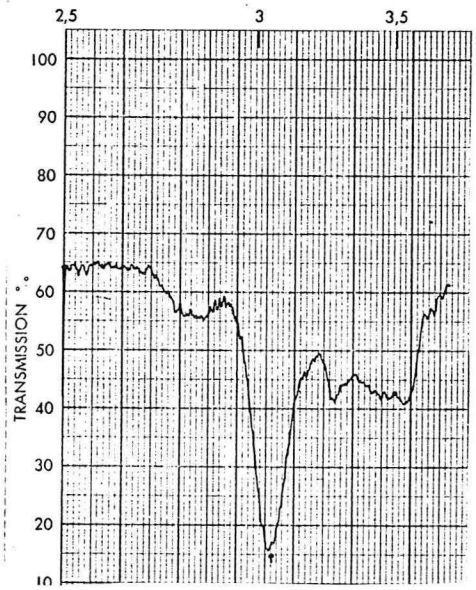


- *tautomérie: amino pyrimidine ⇌ imino pyrimidine*

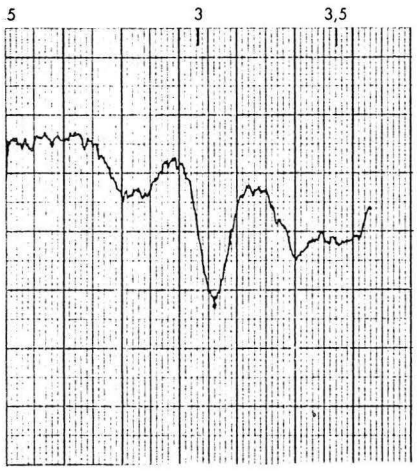
Nos études préliminaires ont été réalisées sur le produit 24 (R_1, R_2 = Ph). La corrélation entre les résultats obtenus en infrarouge (dispersion et solution), en RMN^{1}H et en spectrométrie de masse nous a permis un premier triage parmi les conformations possibles ci-dessus et leurs combinaisons.

Spectres I.R. de 24 dans KBr à 2% et en solution dans le diglyme.



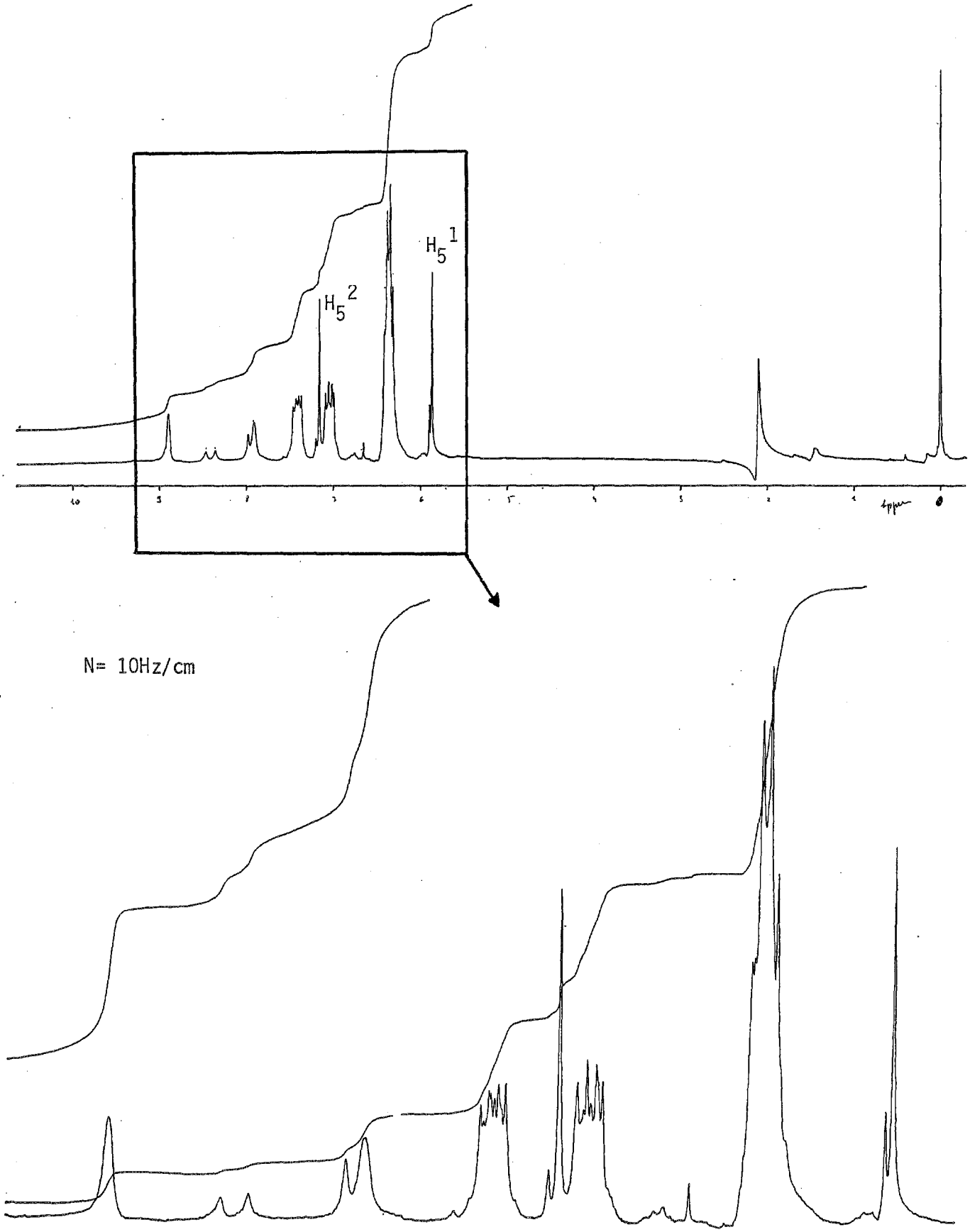


CONCENTRE

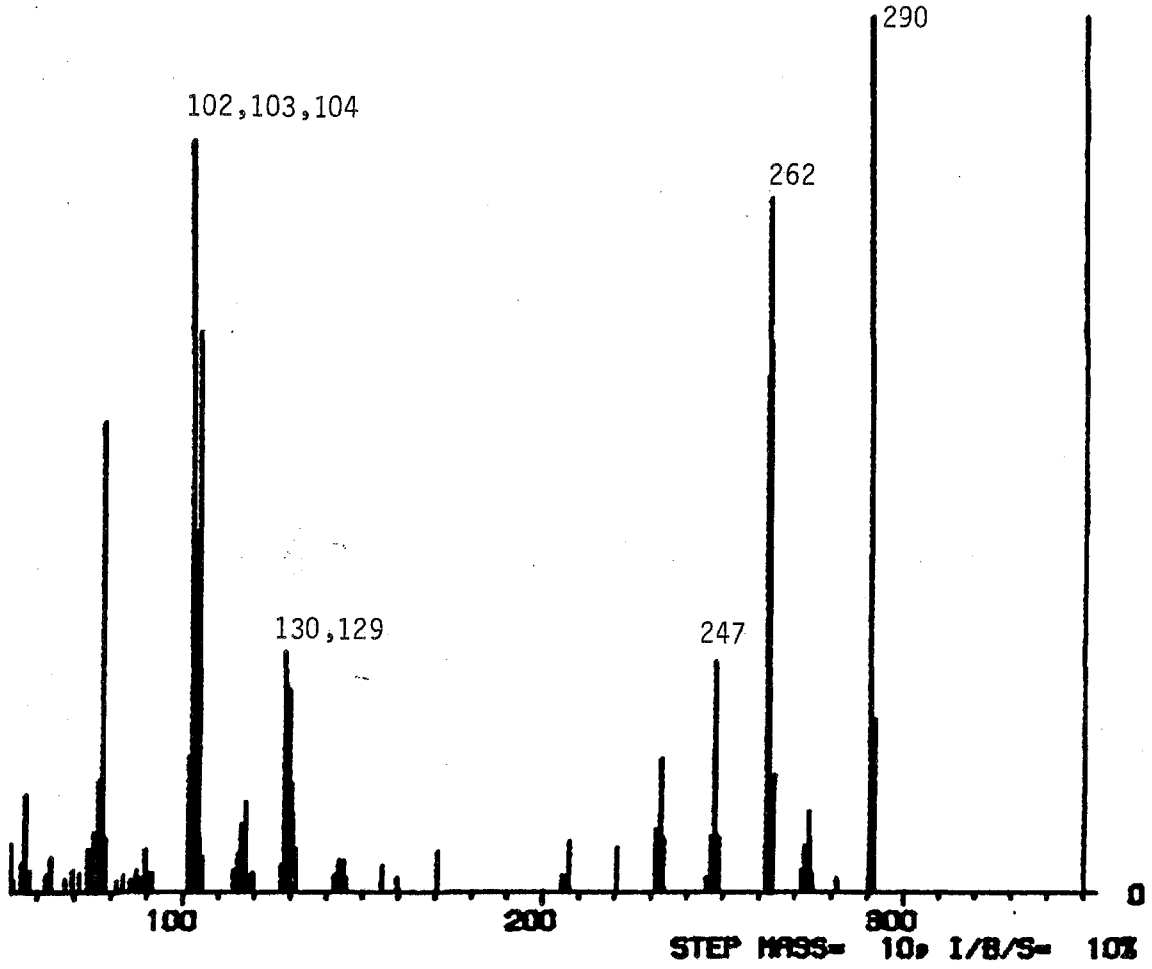


DILUE

Spectre R.M.N.^{1}H (100 MHz)



Spectre de masse 24



Chaque spectroscopie apportant ses propres éléments de réponse, nous les passerons en revue l'une après l'autre en mentionnant l'apport de chacune dans la détermination des conformations privilégiée de 24.

Les spectres I.R. réalisés en dispersion dans KBr nous montrent la présence d'une vibration carbonyle intense, dédoublée (1700 et 1680 cm^{-1}). Ceci est en faveur d'une forme lactame et écarte la possibilité de formes lactimes telles que $\theta 1$ et $\theta 2$. Néanmoins des mesures préliminaires effectuées sur 21 en solution dans le diglyme nous montrent un rapport différent à basse et haute dilution entre la bande de fréquence des NH (3280 cm^{-1}) et celle d'un OH énol (3550- 3600 cm^{-1}). Les premières mesures montrent donc qu'un équilibre de type céto/énol entre Φ 1 et $\theta 2$ ou $\theta 1$ n'est pas impossible. Le dédoublement de la bande du carbonyle ne nous permet pas pour le moment d'attribuer exclusivement le phénomène à un mélange de conformères. Cette possibilité reste cependant valable.

La spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du proton à 100 MHz nous révèle, par contre, la présence de deux espèces dont les spectres sont initialement équivalents sauf en ce qui concerne les déplacements chimiques des protons H_5 et H_9.
A partir de ces déplacements chimiques on peut tenter, dans une première approche, d'assigner plus étroitement les conformations privilégiées de 24 et 25.
Nous constatons en effet pour H_5 un $\delta 1$ de 5.95 ppm et un $\delta 2$ de 7.21 ppm soit un $\Delta \delta_{1,2}$ = 1.26 ppm ce qui est considérable. Pour H_9 un $\delta 3$ de 7.9 ppm et un $\delta 4$ de 8.96 ppm soit un $\Delta \delta_{3,4}$ = 1.06 ppm. De surcroit,on peut constater un couplage (J= 3 Hz) sur H_5 (couplage longue distance H_5-H_9 à travers l'espace ?).
Une telle situation et des déplacements analogues sont décrits pour 25. Ces résultats ne sont rationnels que dans le cas où l'une des conformations au moins place H_5 dans une situation où celui-ci est très perturbé par son environnement. Les situations qui permettent un tel effet ne peuvent être (parmi celles qui restent) que Φ_1 ; $\Phi 2$; ψ_1. Les conformations des chaines (formylidène hydrazino-4) dans les exemples $\Phi 3$; $\Phi 4$ et $\psi 2$; $\psi 3$ ne peuvent expliquer de telles différences de δ.

Le spectre de masse en I.E. nous apporte un seul élément en première analyse, confirmant l'observation faite en infrarouge. Le spectre montre un ion de masse nominale (M-28) (80%) correspondant à la perte du monoxyde de carbone et un ion (M-29) (59%) correspondant à la perte d'un groupe formyle (CH = O) . Ce résultat confirme la forme lactame.

En conclusion de ces premières mesures et en accord avec les observations réalisées, il apparait un nombre restreint de conformations privilégiées. En dehors du problème dynamique de la barrière de rotation autour de la liaison N_8-C_9, deux conformations Φ_1 et Φ_2 peuvent être retenues. (ψ_1 est également possible mais moins favorable car moins aromatique que les deux précédentes).

Des mesures supplémentaires devront être faites pour différencier les nombreux phénomènes qui se superposent.

3.5 . PARTIE EXPERIMENTALE

3.5.1 Mode opératoire des synthèses

3.5.2. Constantes physicochimiques

3.5.2.1. Données spectroscopiques des esters et α-bromo esters α,β-éthyléniques

3.5.2.2. Données spectroscopiques et analyses des (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6

3.5.2.3. Données spectroscopiques et physicochimiques des chloro-4 et hydrazino-4 3(H) pyrimidines disubstituées-2,6

3.5.1 Modes opératoires

Méthode générale de synthèse des β aryl acrylates d'éthyle (200)

200 cm^3 d'acétate d'éthyle fraîchement distillés, 2 cm^3 d'éthanol et 11.g de Sodium, lavés au toluène et coupés en petits dés sont placés dans un ballon tricol. O.5 mole d'aldéhyde aromatique est dilué dans un peu d'acétate d'éthyle et ajouté goutte à goutte à la température de 0 à 5°C ; l'addition doit se faire en 1h - 1h30. L'agitation est pousuivie 2 heures encore . Lorsque tout le sodium a disparu ou presque on ajoute 50 cm^3 d'acide acétique glacial. Le mélange est alors dilué avec de l'eau distillée jusqu'à séparation des phases. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (40cm^3). Les phases organiques sont réunies et séchées sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé. Le résidu huileux est distillé sous pression réduite.

Méthode de synthèse des β-alkyl acrylates d'éthyle (201)

Un mélange de 0.12 mole d'α-bromo ester et 0.3 mole (44.7g) de N,N diéthylamine sont chauffés 2 heures à reflux. Après refroidissement,on neutralise par de l'acide sulfurique à 20% ; on dilue par de l'eau distillée et on extrait par l'éther trois fois. Les phases éthérées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre. Le solvant est évaporé. Le résidu huileux est distillé sous pression réduite.

Estérification des acides β-aryl acryliques :

A 0.1 mole d'acide acrylique dans 100 cm^3 d'éthanol absolu,on ajoute 5 cm^3 d'acide sulfurique concentré, on porte au reflux pendant 6 à 10 heures selon les termes . En fin d'opération,on évapore l'alcool sous vide et on reprend le résidu huileux par de l'eau distillée ; la phase aqueuse est extraite à l'éther, les phases éthérées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées. Le résidu huileux est distillé sous pression réduite.

Méthode générale de synthèse des dérivés α,β-éthyléniques (R-CH = CBr-COR_2)(202)

A une solution de dibromo ester ou de dibromo cétone (0,2 mole) dans 200 cm^3 de chloroforme,on ajoute sous agitation magnétique à température ambiante une solution de 0.22 mole (22.6 g) de triéthylamine dans le chloroforme. Après addition de l'amine, le mélange est laissé sous agitation à la température du laboratoire pendant 4 heures. Le chloroforme est évaporé et le résidu repris par l'éther. On filtre la suspension de bromure de triéthylammonium, le filtrat éthéré est lavé par un peu d'eau distillée, les phases éthérées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre, l'éther évaporé sous vide. Le résidu huileux est distillé sous pression réduite.

Méthode générale de synthèse des (3H)pyrimidinones-4 disusbtituées-2,6(183)

Le mélange de 37.5 mmole d'amidine et de 28 mmole (2.83 g) de triéthylamine dans 20 cm^3 de benzène anhydre est ajouté goutte à goutte, à une solution d'α,β éthyléniques (25 mmole) dans 20 cm^3 de benzène anhydre à la température de 0 à 5°C. Après addition du mélange amidine + triéthylamine,le bain de glace est retiré et l'agitation du mélange poursuivie selon les cas de 6 à 10 heures à la température de 25 à 30°C. En général,un précipité de triéthyl ammonium se produit. Le mélange est alors filtré sous vide et le filtrat évaporé. Le résidu pâteux est traité par de l'acide chlorhydrique 25% (100 cm^3) ; le produit brut est filtré et séché à l'éther sur le filtre. Le produit ainsi obtenu est recristallisé dans le solvant approprié.

Synthèse du Bromo-2 maléate d'éthyle :

0.028 mole (5 g) d'anhydride bromo maléique (99% Aldrich) est porté au reflux pendant 5 heures dans un mélange de 50 cm^3 d'éthanol absolu et de 2 cm^3 d'acide sulfurique concentré. Après refroidissement,l'éthanol est évaporé sous vide, le résidu repris par de l'eau distillée. La phase aqueuse est extraite à l'éther. La phase éthérée est séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée sous vide. Le résidu liquide est distillé sous pression réduite.

Synthèse du Bromo-2 maléate d'éthyle et de méthyle :

A 0.028 mole (5g) d'anhydride bromo maléique (99% Aldrich) dans 10 cm^3 de benzène anhydre, on ajoute goutte à goutte 0.028 mole (1.28 g) d'éthanol + quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Après addition presque totale,on ajoute 0.028 mole(0.86 g) de méthanol dans les mêmes conditions ; le mélange est porté au reflux du benzène pendant 1 heure. Le benzène est évaporé, le résidu repris par l'eau distillée puis extrait à l'éther. Les phases éthérées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées . Le produit brut est chromatographié sur colonne.

Méthode générale de synthèse des chloro-4 (3H)pyrimidines disubstituées-2,6 (203)

0,003 mole de (3H)pyrimidinone-4 et 10 cm^3 d'oxychlorure de phosphore sont mélangés dans un ballon de 100 cm^3 et portés à reflux 1 heure. Après refroidissement on évapore l'oxychlorure en excès et on reprend le résidu par 50 cm^3 d'eau distillée. Une poudre blanche amorphe précipite. Celle çi est filtrée et lavée à l'eau distillée sur le filtre. Le produit brut est alors recristallisé dans l'éthanol à 95°. Le produit ainsi purifié est utilisé pour les manipulations suivantes.

Méthode générale de synthèse des hydrazino-4 (3H)pyrimidines disubstituées-2,6 (203)

A 0,002 mole de chloro-4 (3H)pyrimidine on ajoute 6 cm^3 d'hydrazine anhydre (Aldrich 21-515,5). La solution est alors portée une heure à reflux. Après refroidissement le produit précipite soit naturellement, soit après évaporation de l'hydrazine en excès. Le produit brut est filtré puis lavé sur le filtre par de l'hexane ou du cyclohexane. Le produit brut est alors recristallisé une fois dans le solvant approprié.

Méthode de synthèse des N(éthoxyalkylidène-1) hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6.

Un mélange de 0,002 mole d'hydrazino-4 (3H)pyrimidine et de 5 cm^3 d'orthoformiate d'éthyle du commerce est porté pendant 1 heure à la température de 75-80°C. On évapore l'orthoformiate en excès sous vide poussé à l'évaporateur rotatif. Le résidu est repris par un peu d'éther ou d'hexane. Un précipité jaune est obtenu. Le produit brut est recristallisé dans l'éthanol.

3.5.2 Constantes physicochimiques :

3.5.2.1 Données spectroscopiques des esters et des α bromo esters α,β éthyléniques :

Pentène-2 acétate d'éthyle ($C_6H_{10}O_2$)

I.R.ν(cm^{-1} ; film) ; νC = O 1725 ; ν C = C 1660 ; ν C - O 1190.
R.M.N.^1H (60 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.2 (3H,t) ; 1.85 (3H,d) ; 4.1 (2H, q) ; 5.65 (1H,s) ; 6.80 (1H,q) ; 7.05 (1H,q) (mélange des isomères Z + E). Eb°C/18 mmHg : 40 ; rdt% 37.

Methyl-4' cinnamate d'éthyle ($C_{12}H_{14}O_2$) :

Eb°C/18 mmHg : 155 ; rdt% 60.

Chloro-4' cinnamate d'éthyle ($C_{11}H_{14}O_2Cl$) :

Eb°C/18 mmHg : 165 ; F°C : 230 ; rdt% : 42.

Dichloro-3',4' cinnamate d'éthyle ($C_{11}H_{10}O_2Cl_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1710 ; ν C = C 1650. Eb°C/0.1 mmHg :150; rdt% : 54.

Bromo-2 butène-2 oate d'éthyle ($C_6H_9BrO_2$) :

I.R.(νcm^{-1} ; film) ν C = O 1730 ; ν C = C 1640 ; νC - O 1260. Eb°C/18 mmHg : 80 ; rdt% 58.

Bromo-2 pentène-2 oate d'éthyle ($C_7H_8BrO_2$) :

I.R. (νcm^{-1} ; film) : ν C = O 1735 ; ν C = C 1630 ; ν C - O 1250. Eb°C/18 mmHg : 30 : rdt% 86.

Bromo-2 cinnamate d'éthyle ($C_{11}H_{11}O_2Br$) :

Isomère E
I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1730 : ν C = C 1620 ; ν C - O 1250.
R.M.N. ^{1}H (60 mHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.5 (3H,t) ; 4.9 (2H,q) ; 8.4 (3H,m) ; 8.95 (2H,m) ; 9.4 (1H,s).Eb°C/0.5 mmHg : 110; pds obtenu 6.60 g (bande tournante); rdt%: 64.

Isomère Z
I.R.(ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1730 ; ν C = C 1620 ; ν C-O 1260.
R.M.N. ^{1}H (60 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.3 (3H,t) ; 4.25 (2H,q) ; 7.3 (3H, m) ; 7.75 (2H,m); 8.15 (1H,s).
Eb°C/0.5 mmHg : 120; pds obtenu 3.73g; rdt% : 36.

Chloro-4' bromo-2 cinammate d'éthyle ($C_{11}H_{10}O_2BrCl$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1725 ; ν C = C 1620 ; ν C-O 1260 à 1220.
R.M.N. ^{1}H (60 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.4 (3H,t) ; 4.35 (2H,q) ; 4.75 (1H,d); 5.35 (1H,d) ; 7.2 (5H,s) aromatiques.
Eb°C/0.07 mmHg : 155; rdt% : 64.4.

Methyl-4' bromo-2 cinnamate d'éthyle ($C_{12}H_{13}O_2Br$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1720 ; ν C = C 1610 ; ν C - O 1250-1230.
Eb°C/0.05 mmHg : 116 ; rdt% : 68.6.

Chloro-2' bromo-2 cinnamate d'éthyle ($C_{11}H_{10}O_2BrCl$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1730 ; ν C = C 1630 ; ν C-O 1270.
R.M.N. ^{1}H (60 MHz ; δ ppm ; CD_3COCD_3 ; TMS) ; 1.35 (3H,t) ; 4.25 (2H,q) ; 7 à 8 (4H,m)aromatiques ; 8.3 (1H,s).
Eb°C/0.5 mmHg: 145; rdt% : 64.

Dichloro-3',4' bromo-2 cinnamate d'éthyle ($C_{11}H_9O_2BrCl_2$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1700 ; ν C -O 1270.
R.M.N. ^{1}H (60 MHz ; δ ppm ; CD_3COCD_3 ; TMS) : 1.55 (3H,t) ; 4.35 (2H,q) ; 7.5 à 8.3 (4H,m)aromatiques. Eb°C/0.05 mmHg : 135-40 ; F°C : 68 ; rdt% 41.7.

Bromo-2 maléate d'éthyle ($C_8H_{11}O_4Br$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; film) : ν C = O 1735 ; ν C = C 1635 ; ν C - O 1250.
Eb°C/0.05 mmHg : 90-100; rdt% : 57.

Bromo-2 maléate d'éthyle et de méthyle ($C_7H_9O_4Br$) :

Le produit brut est chromatographié sur colonne de gel de silice MERCK 60 (0,040/0,060 mm) en utilisant la technique de "chromatographie éclair".
Eluant : Ether de pétrole 20%/chloroforme 80%.
On obtient 2.86 g de produit ; rdt% : 42.6.
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm : $CDCl_3$; TMS) : 1.35 (2x3H, 2t) 2-méthylate + 2-éthylate ; 3.7 (3H,s) ; 3.85 (3H,s) : 4.25 (2x2H, 2q) ; 6.5 (1H,s) ; 7.4 (1H,s).

3.5.2.2 Données spectroscopiques et analyses des (3H)pyrimidinones-4 disubstituées-2,6

Phényl-2 méthyl-6 (3H) pyrimidinone-4 1 ($C_{12}H_{12}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) ; ν NH 3140; νCH_3 2940; ν C = O 1660 ; ν C = N 1605.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm : DMSO D_6 ; TMS) : 2.32 (3H,s) ; 6.24 (1H,d; J=0.8Hz) ; 7.6 (3H,m)aromatiques; 8.16 (2H,m) ; 12.5 (1H,s,NH).
F°C : 219-20 ; rdt% : 23.

Phényl-2 éthyl-6 (3H)pyrimidinone-4 2 ($C_{12}H_{12}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1}; KBr 1%): νNH 3160; $\nu CH,CH_3$ 2960; νC=O 1660; νC=N 1605.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; DMSO D_6; TMS): 1.3 (3H,t); 6.2 (1H,d); 7.5 à 8.2 (5H,m) aromatiques.
F°C : 221-22; rdt% : 26.

Diphényl-2,6 (3H) pyrimidinone-4 3 ($C_{16}H_{12}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3080 ; ν C = O 1660 ; ν C = N 1605.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm; DMSO D_6) : 6.9 (1H,s) ; 7.5 (3H,m) ; 8.1 (2H,m) ; 12.6 (1H,s,NH).
Masse (I.E. 70ev; m/z (A%)) : 248 (100), ($M^{+\cdot}$) ; 220 (21.8) ; 145 (22.5) ; 117 (15.4) ; 104 (53.6) ; 103 (11.8) ; 102 (14) ; 77 (29.8).
F°C : 282-83; rdt% : 60.

Phényl-2 tolyl-6 (3H) pyrimidinone-4 4 ($C_{17}H_{14}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3140 ; ν C = O 1660 ; ν C = N 1605.
R.M.N. ^1H (100 MHz; δ ppm; DMSO D_6) : 2.4 (3H,s) ; 6.89 (1H,s) ; 7.35 (1H,d); 7.60 (3H,m) ; 8.12 (2H,d) ; 8.29 (2H,m).
Masse (I.E. 70ev; m/z (A%)) : 262 (14.3) ; 161 (16) ; 120 (87) ; 104 (100) ; 78 (17) ; 77 (43.4) ; 51 (23) ; 43 (22).
F°C : 270-71; rdt% 57.

(Chloro-4' phényl)-6 phényl-2 (3H) pyrimidinone-4 5 ($C_{16}H_{11}N_2OCl$):

I.R. (ν cm^{-1}; KBr 1%): νNH 3160; νC=O 1660; νC=N 1605.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz; δ ppm; DMSO D_6): 6.60 (1H,s); 7.53 (3H,m); 7.66 (2H,d); 7.87 (2H,m); 8.21 (2H,d).
Masse (I.E. 70ev; m/Z (A%)):284 (30); 282 (100); 281 (25); 254 (15); 179 (14); 138 (17.5); 118 (8.6); 104 (62.5); 77 (30.6); 51 (13.6).
F°C : 285-86; rdt% 56.

(Chloro-2' phényl)-6 phényl-2 (3H) pyrimidinone-4 6 ($C_{16}H_{11}N_2OCl$):

I.R. (ν cm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3140 ; νCH 3040 ; ν C = O 1675 ; ν C = N 1610.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz; δ ppm ; DMSO D_6) : 6.21 (1H,s) ; 7.3 à 8.4 (9H,m) aromatiques.
Masse (I.E. 70ev; m/z, (A%)) (150°C) : 282 (10.6) ; 246 (5) ; 227 (5) ; 225 (5.2) ; 179 (3) ; 146 (4.3), 139 (5.6) ; 137 (5.2) ; 120 (34.2) ; 119 (10) ; 105 (12) ; 104 (57) ; 103 (100); 91 (5.6) ; 77 (38) ; 76 (32).
F°C: 239-40; rdt% 76.

(Dichloro-3',4' phényl)-6 phényl-2 (3H) pyrimidinone-4 7 ($C_{16}H_{10}N_2OCl_2$) :

I.R. (ν cm^{-1} ;KBr 1%) : νNH 3160 ; νCH aromatiques 3060 ; ν C = O 1680 ; ν C = N 1605.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm ; DMSO D_6 ; T.E. 313°K) 7.0 (1H,s) ; 7.5 à 8 (4H,m) ; 8.1 à 8.5 (4H,m) ; 3.72 (1H,s, NH).
Masse (I.E. ; m/z (A%)) (150°); 318 (35.4)(M+·) ; 317 (21.5) ; 316 (54) ; 288 (10) ; 290 (6) ; 215 (7) ; 214 (21) ; 213 (10) ; 172 (10) ; 104 (40) ; 77 (24) ; 58 (40) ; 42 (100).
F°C : 278; rdt% : 25
Analyse calc. : C% 60.59 H% 3.18 N% 8.83
Analyse tr. : C% 60.24 H% 3.16 N% 8.54.

Phényl-6 isopropyl-2 (3H) pyrimidinone-4 8 ($C_{13}H_{14}N_2O$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3150 ; ν CH_3 et CH 2960 , 2880 ; ν C = O 1670 ; νC=N 1600.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm : DMSO D_6 ; T.E. 323°K) : 1.32 (6H,d) ; 3.0 (1H, sept) ; 6.72 (1H,s) ; 7.52 (3H,m) aromatiques, 8.08 (2H,m) aromatiques ; 12.28 (1H,s,NH).
Masse (I.E. 70ev; m/z (A%)) : (150°C) : 214 (56.7),(M+·) ; 192 (100) ; 186 (13.4) ; 146 (20) ; 104 (16) ; 103 (17) ; 77 (12.5).
F°C : 238 ; rdt% : 8.
Analyse calc. : C% 72.87 ; H% 6.59 ; N% 13.07
Analyse tr. : C% 73.05 ; H% 6.53 ; N% 12.98.

Phényl-6 cyclopropyl-2 (3H) pyrimidinone-4 9 ($C_{13}H_{12}N_2O$) :

I.R. (ν cm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3160 ; ν C = O 1675 ; ν C = N 1615.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm : DMSO D_6 ; T.E. 328°K) : 1.11 (4H,m) ; 2.0 (1H,m) ; 6.68 (1H,s) ; 6.83 (1H,s, NH) ; 7.45 (3H,m) ; 8.0 (2H,m).
F°C : 258-59; rdt% : 11.
Analyse calc. : C% 73.56 ; H% 5.70 ; N% 13.20
Analyse tr. : C% 73.12 ; H% 5.74 ; N% 13.11.

Phényl-6 tertiobutyl-2 (3H) pyrimidinone-4 10 ($C_{14}H_{16}N_2O$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3160 ; ν CH_3 tBu 2980 ; 2880 ; ν C = O 1675 ; ν C = N 1590.
R.M.N. ^1H (60 MHz; δ ppm; DMSO D_6) : 1.7 (9H,s) ; 7.05 (1H,s) ; 7.8 (3H,m) aromatiques ; 8.3 (2H,m) aromatiques.
F°C 227; rdt% :22.
Analyse calc. : C% 73.66 ; H% 7.06 ; N% 12.27
Analyse tr. : C% 73.08 ; H% 7.22 ; N% 12.15.

Ethoxycarbonyl-6 phényl-2 (3H) pyrimidinone-4 11 ($C_{13}H_{12}N_2O_3$) :

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3160 ; ν C = O (ester) 1730) ; ν C = O (cycle) 1670 ; ν C-O 1280 .
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.43 (3H,t) ; 4.44 (2H,q) ; 7.16 (1H,d) ; 7.59 (3H, m) ; 8.26 (2H,m).
Masse [I.E 70ev; m/z (A%)] ; (150°C): 244 (20) ($M^{+\cdot}$) ; 172 (100) ; 144 (14) ; 105 (11) ; 103 (11) ; 77 (21) ; 69 (22.5) ; 68 (12).
F°C : 205-206 ; rdt% 11.

* Le produit est séparé par "chromatographie éclair" sur Kiesegel Merck (0.040-0.060 mm) Eluant: chloroforme 90%/Acétate d'éthyle 10%, purifié par C.C.M préparative ; éluant:chloroforme 55% / Acétate d'éthyle 45% puis, recristallisé dans l'éthanol.

Ethoxycarbonyl-6 + méthoxycarbonyl-6 phényl-2 (3H) pyrimidinone-4 12 :

Mélange 54% dérivé méthoxycarbonyl/46% dérivé éthoxycarbonyl± . Le mélange des deux produits est séparé par "chromatographie éclair" sur gel de silice ; éluant: chloroforme, éther de pétrole , acétate d'éthyle ; les produits sont élués pour un mélange de chloroforme 80%/acétate d'éthyle 20%. Ils sont alors purifiés par C.C.M. préparative de gel de silice : éluant chloroforme 50%/acétate d'éthyle 50%.
I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3170 ; ν C = O ester 1730-1750 ; ν C = O 1675 ; ν C-O 1270.
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm; $CDCl_3$; TMS) : 1.43 (3H,t) ; 3.9 (3H,d) ; 4.47 (2H,d) ; 7.15 (1H,s) ; 7.45 (6H,m) aromatiques ; 7.88 (2H,m) aromatiques ; 8.16 (2H,m) aromatiques.
rdt% 12.

± Les pourcentages relatifs des deux produits ont été mesurés par intégration sur ce spectre R.M.N.

3.5.2.3. - Données spectroscopiques et physicochimiques des chloro-4 et hydrazino-4 (3H) pyrimidines disusbstituées-2,6.

Phényl-6 isopropyl-2 chloro-4 (3H) pyrimidine 13 ($C_{13}H_{11}N_2Cl$)
I.R. (νcm^{-1}; KBr 1%): ν C=N 1570-1540 (plusieurs bandes); ν CH_3 2980 (iPr).
F°C 104 (Ethanol 95); rdt% : 94.

Phényl-6 tertiobutyl-2 chloro-4 (3H) pyrimidine 14 ($C_{14}H_{13}N_2Cl$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νC = N 1570-1540 (plusieurs bandes) ; νCH_3 (tBu) 2960.
F°C 86-87 (Ethanol 95); rdt% : 99.

Diphényl-2,6 chloro-4 (3H) pyrimidine 15 ($C_{16}H_{11}N_2Cl$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν C = N 1570-1540 (plusieurs bandes) ;
F°C 104 (Ethanol absolu); rdt% : 94.

(Méthyl-4' phényl)-6, phényl-2 (3H) pyrimidine 16 ($C_{17}H_{13}N_2Cl$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νC = N 1660-et 1640 (deux bandes).
F°C 117 (Ethanol/eau); rdt% : 85.

Phényl-6 isopropyl-2 hydrazino-4 (3H) pyrimidine 17 ($C_{16}H_{16}N_4$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νN-H 3240 ; ν C = N 1650 .
R.M.N. ^1H (60 MHz ; δ ppm, $CDCl_3$ + DMSO D_6) : 1.25 (3H,s) ; 1.35 (3H,s) ; 3.0 (1H, sept) ; 4.85 (3H, singulet large NH + NH_2) ; 7.O (1H,s) ; 7.45 (3H,m) ; 8.0 (2H, m).
F°C 94 (Ethanol); rdt% 99.

Phényl-6 tertiobutyl-2 hydrazino-4 (3H) pyrimidine 18 ($C_{14}H_{18}N_4$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νN-H, NH_2 3300-3200 ; νC = N 1660 et 1590.
F°C 94 (cyclohexane); rdt% 72.

Diphényl-2,6 hydrazino-4 (3H) pyrimidine 19 ($C_{16}H_{14}N_4$) :

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3300 ; νC=N 1600 à 1550 (trois bandes).
R.M.N. ^1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$) : 3.65 (3H, s large ; NH + NH_2) : 6.95 (1H,s) ; 7.45 (6H,m) ; 8.10 (2H,m) ; 8.50 (2H,m).
F°C 140 (Ethanol); rdt% 83.

(Méthyl-4' phényl)-6 phényl-2 hydrazino-4 (3H) pyrimidine 20 ($C_{17}H_{16}N_4$):

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νNH, NH_2 3400 cm-3200 ; νC = N 1610 et 1590.
Masse (I.E.; 70ev ; m/z (A%) 150°C ; (M+.) 276 ; 261 (8.7) ; 246 (8.2) ; 142 (12) ; 117 (15.3) ; 116 (52) ; 115 (37.6) ; 104 (17.3) ; 91 (11.6) ; 77 (9.2).
F°C 140 (Ethanol/eau); rdt% 84.6.

3.5.2.4 - Données spectroscopiques et physicochimiques des produits des réactions des hydrazino-4 (3H) pyrimidines disubstituées-2,6.

Isopropyl-5 phényl-7 triazolo (4,3-C) pyrimidine 21 ($C_{14}H_{14}N_4$):

I.R. (νcm^{-1} ; KBr 1%) : νC = N 1650 intense ;
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm; DMSO D_6 + $CDCl_3$) : 1.5 (6H,d) ; 3.81 (1H,sept) ; 7.56 (2H,m)aromatiques ; 8.21 (2H,m) aromatiques ; 8.3 (1H,s) H.8 ; 9.8 (1H,s) H.3.
Masse (I.E. 70 ev ; m/z (A%)) : 150°C : (M+.) 238 (100) : 223 (54) ; 210 (28.5) ; 195 (12) ; 170 (39.6) ; 128 (6.5) ; 114 (12).
Rdt% 61.

Phényl-6 tertiobutyl-2 (N-éthoxyméthylène hydrazino)-4 (3H) pyrimidine 22 ($C_{17}H_{22}N_4O_2$):

I.R. : (νcm^{-1} ; KBr 1%) : ν-NH 3390 ; νC=N 1590 ; νC-O 1100.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.44 (12H,m) tertiobutyl + méthyle ; 4.2 (2H,q) ; 6.6 (1H,s) ; 7.3 (1H,s) ; 7.42 (3H,m) aromatiques ; 8.15 (2H,m) aromatiques; 8.36 (1H,s,large) NH.
Masse (C.I. (NH_3 + isobutane) ; 70 ev, m/z (A%), 150°C : (M+.) 299 ; 253 (6) ; 228 (4) ; 102 (2.5).
F°C 112 (Ethanol/eau); rdt% 10

Diphényl-2,6 (N-éthoxyméthylène hydrazino)-4 (3H) pyrimidine 23 ($C_{19}H_{18}N_4O_2$):

I.R. : (ν cm^{-1} ; KBr 1%) : νNH 3400 ; 3300 (libre et liée) ; νC = N 1600 ; 1580.
R.M.N. ^{1}H (60 MHz ; δ ppm ; DMSO D_6) : 1.35 (3H,t) ; 3.4 (1H,s ; NH) ; 4.25 (2H,q) ; 7.05 (1H,s) H-5 (Z) ; 7.45 (1H,s) H-5 (E) ; 7.6 (6H,m) aromatiques ; 8.2 (2H,m) aromatiques ; 8.5 (2H,m) aromatiques ; 9.6 (1H,s) H-9.
Masse (C.I. (NH_3 + isobutane) 70 ev ; m/z (A%)) ; 150°C ; (M+.) 319 (100) ; 273 (27) ; 248 (13) ; 128 (6).
F°C 133-35; rdt% 68.

Diphényl-2,6 (N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidine 24 ($C_{17}H_{14}N_4O$) :

I.R. : (ν cm^{-1} ; KBr 1%) : ν NH 3280 ; ν C = O 1700 et 1680 deux bandes ; ν C = N plusieurs bandes à 1610 , 1590 , 1580.
R.M.N. ^{1}H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$ + $DMSOD_6$; TMS) : 5.95 (1H,d) H-5 (Z) ; 6.40 (6H,m) ; 7.12 (2H,m) ; 7.21 (1H,d) H-5 (E) ; 7.48 (2H,m) ; 8.1 (1H,d) + 8.51 (1H,d) NH (en cours d'échange) ; 9.0 (1H,s) 9H.

Masse : (I.E. ; 70 ev ; m/z (A%)) ; 150°C : (M+·) 290 (100) ; 263 (17) ; 262 (79.4) ; 261 (59) ; 247 (27) ; 232 (15) ; 130 (13) ; 129 (23) ; 128 (28) ; 117 (11) ; 104 (64) ; 103 (41) ; 102 (86) ; 101 (16) ; 56 (11) ; 51 (15) ; 44 (25).
F°C 180; rdt%: 93.

(Méthyl-4'phényl)-6 phényl-2 (N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidine 25

($C_{18}H_{16}N_4O$):

I.R. : (νcm-1 ; KBr1%) : νNH 3260 ; νC = O 1670 ; νC = N plusieurs bandes à 1590-1580.
R.M.N. 1H (100 MHz ; δ ppm ; $CDCl_3$; TMS) : 1.5 (3H,s) ; 6.03 (1H,d) H-5 **(Z)**; 6.33 (2H,d) ; 6.5 (3H,m) aromatiques ; 7.15 (2H,d) aromatiques ; 7.4 (1H,d) H-5 **(E)** ; 7.6(2H,m)aromatiques ; 7.9 (1H,d, large) NH + 8.5 (1H,d, large)NH (en échange) ; 9.07(1H,s).
F°C : 182; rdt% : 66 .

BIBLIOGRAPHIE 3.6

169 - R.N. Lacey Brevet Anglais 699 812 (1963), C.A. (1965), 49; 2527 .

170 - P. Beiersdorf Brevet Belge 620 379 (1963) C.A. (1963), 59, 7537 f .

171 - H. Rushig, K. Schmitt, L. Thor, W. Meixner Brevet Americain 3 185 689 (1965) ; C.A (1965); 63, 2985 .

172 - E. Lotzova, C.A. Savary, S.A. Stringfellow J. Immunol. (1982), 130, 965.

173 - L. Milas, N. Hunter, H. Ito, E. Lotzova, D.A. Stringfellow Clin. Exp. Metastasis (1983), 1, 213.

174 - D.J. Brown "The pyrimidines", The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Ed. A. Weissberger, Interscience Publishers, (1962), chap. II et III et D.J. Brown "The Pyrimidines", Supplement I, Wiley Interscience, (1970) chap II et III.

175 - J.A. Gauthier, M. Miocque, C. Combet Farnoux in "The Chemistry of Amidines and Imidates" Saul Patai, John Wiley (1975) chap. 7, 283-348.

12 - S. Ruheman, A.V. Cunnington J. Chem. Soc. (1899),954.

176 - R.M. Dodson, J.K. Seyler J. Org. Chem. (1952), 16, 461.

177 - E. Akerblom Chem. Scripta (1974), 6, 35 - 44.

178 - K.A. Gupta, A.K. Saxena, P.C. Jain Synthesis (1981), 905.

179 - A. Weiss, M. Bernstein, D. Zamir Communication au 9ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique, Tokyo (1983) p. 496.

180 - R.C. Anderson, V.D. Adams Synthesis (1974), 286.

181 - Voir réf.175 p 327-329.

182 - C.A. (1970), 72, 90504 f .

183 - A. Marsura, C. Luu Duc Synthesis (1982), 595.

184 - A. Pinner Ber. Deutsch. Chem. Ges. (1890), 23, 3820.

185 - A. Pinner Ber. Deutsch Chem. Ges. (1889), 22, 1626.

110 - H. Moureu, P. Chovin, L. Petit Bull. Soc. Chim. Fr. (1956), 1785.

186 - Y. Inoue, N. Furutachi, K. Nakanishi J. Org. Chem. (1966), 31, 175.

187 - A. Albert, E. Spinner J. Chem. Soc. (1960), 1221.

188 - T.J. Batterham "N.M.R. Spectra of Simple Heterocycles" Wiley Interscience, (1973), 102.

189 - D. Dolphin, A.E. Wick "Tabulation of Infrared Spectral Data" Wiley Interscience (1977), 289.

190 - S.F. Mason J. Chem. Soc. (1957), 4874.

191 - R. Gompper Chem. Ber. (1960), , 198.

192 - A. Weiss communication au 8ème Congrès International de Chimie Hétérocyclique, Graz, (1981) p 469.

193 - D.J. Brown, E. Hoerger, S.F. Mason J. Chem. Soc. (1955), 211-17.

194 - T. Kitawaga, S. Mizukami, E. Hirai Chem. Pharm. Bull. (1974), 22, 1239-55.

195 - T. Kato, H.Yamanaka, H. Ichikawa, T. Chiba, H. Abe, S. Sasaki Org. Mass. Spectrometry (1970), 4, 181-94.

196 - Q.N. Porter, J. Baldas "Mass Spectrometry of Heterocyclic Compounds" Wiley Interscience (1971), 468-83.

197 - R.A. Hardy Jr., J.S. Baker, G.O. Morton, Q.N. Quinones Communication au 8ème Congrès de Chimie Hétérocyclique, Graz, (Autriche) (1981) 421.

198 - D.J. Brown, T. Nagamatsu Aust. J. Chem. (part III), (1977), 30, 2515-25.

199 - D.J. Brown, T. Nagamatsu Aust. J. Chem. (Part IV), (1978), 31, 2505-15.

200 - C.S. Marvel, N.B. King Org. Synth. , coll. vol. I, (1967), 252.

201 - F.R. Goss, C. K. Ingold, J.C. Thorpe J. Chem. Soc. (1923), 123, 3352.

202 - L. Wartski, C. Wakselman Bull. Soc. Chim. Fr. (1972), 1978.

203 - J. Taoufik Thèse de Doctorat d'Etat ès sciences Pharmaceutiques, Clermont Ferrand (1982), p 196-212.

Conclusions Générales

Chapitre I

La réaction d'hétérocyclisation en une étape selon Devasia, légèrement modifiée s'est révélée la plus efficace et la plus générale des voies de synthèse. De nombreuses structures, qui malgré leur simplicité apparente, ne sont pas accessibles par les autres voies sont obtenues ici avec des rendements importants.

L'étude sommaire du mécanisme de cette réaction nous a montré que:

-l'anion "imidazolinone-5" est bien l'intermédiaire réactionnel.

-l'ouverture des esters glycidiques (intermédiaires hypothétiques) par les amidines peut conduire dans les mêmes conditions aux imidazolinones-5 insaturées-4 mais, de manière inconstante et dans des proportions incompatibles avec le fait que ces esters puissent être considérés comme les intermédiaires privilégiés de cette réaction. Néanmoins les différents essais réalisés nous ont permis de mettre en évidence un nouveau comportement de ces esters en milieu catalytique hétérogène. Nos travaux se poursuivent sur ce point.

L'étude stéréochimique nous a montré une réaction complètement stéréospécifique avec les aldéhydes aromatiques et les aldéhydes aliphatiques ramifiés. L'isomère de configuration Z est obtenu. La réaction devient stéréoselective avec les cétones et les aldéhydes aliphatiques linéaires.

Enfin, les trois centres réactifs de la molécule (C=O, C=C, N-H) ont montrés les réactivités suivantes:

-celle de la fonction carbonyle est quasiment nulle, et montre que celle-ci ne doit pas être considérée comme une cétone.

-celle de l'azote-1 est très variable selon la méthode d'alkylation , les produits et les conditions de réaction utilisés. Nous n'avons pas trouvé de méthode plus générale s'appliquant à une majorité de structures.

La réaction de Devasia appliquée aux amidines monosubstituées, s'est révélée très moyenne et rapidement sensible à l'encombrement stérique apporté par le substituant sur l'azote de l'amidine.

Chapitre II

La réaction entre les amidines monosubstituées et les dérivés carbonylés α bromés α,β -éthyléniques, conduit spécifiquement aux Δ -2-imidazolines fonctionnalisées. Les limites de la réaction, son mécanisme et sa stéréochimie ont été étudiés .

Les configurations et conformations des produits ont été déterminées successivement par RMN, Masse, Dipolmétrie, CNDO et par Cristallographie. Le faisceau d'informations apporté par les différentes méthodes nous a permis une bonne approche de

la structure tridimensionnelle des molécules. Nous travaillons actuellement à l'étude de la réactivité de ces nouveaux dérivés et nous envisageons aussi leur éventuelle application pharmacologique.

Chapitre III

La réaction étudiée au précédent chapitre nous a fourni ici avec les amidines non substituées une nouvelle voie d'accès aux (3H) pyrimidinones-4. Les limites de la réaction et son mécanisme sont discutés en relation avec celui décrit au chapitre précédent.

Les structures moléculaires ont été examinées par les méthodes spectroscopiques et physicochimiques habituelles. Celles-ci ont montré pour les (3H) pyrimidinones-4 une forme tautomère lactame privilégiée.

En ce qui concerne leur réactivité, c'est l'accès aux triazolo pyrimidines via le réarrangement de Dimroth qui a retenu plus particulièrement notre attention.

La partie pharmacologique absente, pour les raisons que nous avons indiquées au début du manuscrit est néanmoins poursuivie parallèllement à l'avancement des travaux de synthèse, avec le temps et le sérieux qu'elle nécessite.

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

(par ordre alphabétique des noms d'auteurs)

	Réf.	Pages
A		
Ajmera S.	(10)	3
Akerblom E.	(177)	192
Albert A.	(187)	202
Allen C.H.F.	(24)	12, 60
Anderson R.C.	(180)	195
B		
Badr M.Z.A	(9)	3, 21, 24, 49, 51, 52, 53
Baldas J.	(130)	121, 124
Ballantine J.A.	(48)	37, 42, 44
Barbe J.	(164)	159
Barrett C.G.	(3, 29)	2, 12
Bartnik R.	(116)	105
Batterham T.J.	(188)	205, 224
Beagley B.	(149)	142, 168
Beiersdorf P.	(170)	191
Bellamy L.J.	(39, 40)	26, 27
Bentley T.W.	(51)	42
Bergman E.	(23)	12
Bernabé M.	(43)	27
Bertelli D.J.	(151)	144
Binsch G.	(134)	131
Bisson R.	(42)	27
Bondinell W.	(78)	87
Boucherle A.	(18)	49
Bousquet E.	(8)	3
Bormann D.	(121)	105
Bory S.	(143)	134, 138

Brown D.J.	(174, 193, 198, 199)	191, 218, 219, 223, 224
Bucourt R.	(147)	140
Bürge K.	(106)	97
Burke J.T.	(71)	86
Bursey M.M.	(49, 50, 52)	42

C

Charlon C.	(162)	157
Closs G.L.	(136)	131
Cookson R.C.	(128)	119
Cromwell N.H.	(127)	114
Cumpper C.W.N.	(166, 167)	159
Culvenor C.C.J.	(31, 32)	12

D

Darzens G.	(19, 20, 21)	12
Dean A.V.	(113)	103
Devasia G.M.	(6, 16)	6, 11
Djerassi C.	(93)	93
Dodson R.M.	(111, 176)	103
Dolejsek Z.	(54)	48
Dolphin D.	(38, 129, 189)	26, 121, 204
Doucet J.P.	(36)	21
Dox A.W.	(64)	59

E

Effland R.C.	(11)	3
Ekeley J.B.	(14)	5

F

Falk H.	(165)	159
Filler R.	(13)	4
Finger H.	(15)	5
Foks H.	(86)	90
Forssel G.	(91)	93

G

Ganellin C.R.	(84)	89
Gauthier J.A	(175)	191, 201
Ginger C.D.	(80, 81)	88
Gladiali S.	(23 bis)	12
Goerdler J.	(99)	96
Gomel M.	(163)	159
Gompper R.	(191)	204
Goss F.R	(201)	233
Grimmett M.R.	(107)	97
Guggenheim E.A	(160)	157
Gupta K.A.	(178, 112).	103, 193

H

Häfelinger	(150)	144, 168
Hamelin R.	(122, 140)	109, 133
Mc Hardy N.	(82)	88
Hardy R.A.	(197)	218
Harry R.O.	(62)	59
Hassner A.	(133)	131, 133
Heine H.W.	(108, 109, 117, 118, 120, 123, 124, 125, 126)	98, 105, 110, 111, 112, 113
Hoffman A.W.	(89)	91

Hoffman K.	(66, 1)	4, 5, 84, 90, 93, 94
Huisgen R.	(104)	97
Hunt R.H.	(65)	60
Hunter D.H.	(100, 101, 102)	96, 119
Huth A.	(33)	12
Hyne J.B.	(138)	131

I

Imbach J.L.	(98)	96
Inoue Y.	(186)	198, 202, 206
Islam A.M.	(37, 58, 59)	24, 52, 61

J

Jackman L.M.	(132)	131
Jennings W.B.	(156)	151

K

Kao T.Y.	(25, 26)	12
Kato T.	(195)	206, 212, 214
Mc Kechnie J.S.	(148)	142, 168
Kingsbury C.A.	(45)	28
Kitawaga T.	(194)	205
Kjaer A.	(5)	2
Klarer W.	(92)	93
Kreutzberger A.	(97)	96
Kryczca B.	(115)	105
Kumar P.	(7, 17)	10
Kunckell F.	(96)	95

L

Lacey R.N.	(169)	191
Mc Lafferty F.W.	(53)	46
Landini D.	(61)	54
Laurent M.A.	(87, 88)	91
Lehr H.	(4)	2
Leonard N.J.	(105)	97
Letcher R.M.	(46)	28
Levy G.C.	(158)	155
Lipinski C.P.	(72)	86
Lotzova E.	(172).	191

M

Marsura A.	(34, 183)	14, 196, 197, 234
Martin M.L.	(145)	138
Marvel C.S.	(200)	233
Mason S.F.	(190)	204
Matier L.	(73)	87
Mauger A.B.	(135)	131
Milas L.	(173)	191
Moureu H	(110, 114)	103, 105, 201

N

Newkome G.R.	(154)	148
Newman M.S.	(27)	12
Noggle J.H.	(153)	146

O

Ohashi M.	(131)	121, 122, 124
Orlov V.D.	(119)	105

P

Parameswaran K.N.	(28)	12
Partridge M.W.	(94, 103)	95, 97
Pauling P.	(155)	148
Pedersen B.S	(55, 56)	50
Pigenet C.	(159)	157
Pinder M.	(76)	87
Pinner A.	(63)	59
Porter Q.N.	(196)	206
Posner G.H.	(35)	20

Q

R

Rao Y.S.	(2, 41)	4, 27
Rao C.S.	(57)	50
Rasmussen C.D.	(83	89
Reilly C.A.	(137)	131
Riebsomer J.R.	(90)	92
von Rosenberg J.L.	(146)	138
Ruhemann S.	(12, 95)	4, 192
Rushig H.	(171)	191

S

Sasaki T.	(60)	54
von Schickh O.V.	(30)	12
Smith J.W.	(161, 162)	157
Southwick R.L.	(144)	138

T

Taoufik J.	(203)	234

U

V

Vaultier M.	(139)	133
Vögeli U.	(44)	28

W

Wartski L.	(202)	233
Wehrli F.W.	(47, 157)	31, 155
Weiss A.	(179, 192)	194, 205
Williams D.H.	(141, 142)	134, 138
Williams O.F.	(168)	174

BIBLIOTHÈQUE INTERUNIVERSITAIRE GRENOBLE MÉDECINE-PHARMACIE

DERNIERE PAGE D'UNE THESE

VU

GRENOBLE, le 17 Février 1984

Le Président de la Thèse

VU, et permis d'imprimer,

GRENOBLE, le

Le Président de l'Université
Scientifique et Médicale

UNIVERSITE SCIENTIFIQUE ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Le Président
M. TANCHE

Titre: Hétérocycles dérivés de l'imidazoline et de la pyrimidine
Nouvelles voies de synthèses et études structurales.

Résumé: La première partie de ce travail est consacrée à l'étude et à l'extension de la réaction de Devasia. Un nombre important de structures d'imidazolinones-5 insaturées-4, non accessibles directement par d'autres voies est ainsi réalisé. Le mécanisme de cette réaction et sa catalyse sont étudiés. Les structures des produits sont confirmées par les méthodes spectrométriques et analytiques habituelles. La stéréochimie des composés est déterminée en particulier par R.M.N.^{1}H et ^{13}C. La réactivité des molécules vis-à-vis de plusieurs réactifs est abordée.

Au second chapitre nous décrivons une nouvelle voie d'accès à des Δ-2-imidazolines polysubstituées et fonctionnalisées originales. La réaction est appliquée aux composés α-bromés α,β-insaturés possédant une fonction carbonylée ou nitrile. L'étude de cette réaction nous a permis de mettre en évidence un mécanisme particulier présentant des intermédiaires non classiques. La structure tridimensionnelle des molécules est déterminée par R.M.N.^{1}H, ^{13}C, dipolmétrie, CNDO-2 et cristallographie.

La troisième et dernière partie, traite de l'application de la réaction précédente, étendue au cas des amidines non substituées. Elle constitue dans ce cas une nouvelle voie d'accès aux (3H) pyrimidinones-4 disubstituées-2,6. Les structures moléculaires sont déterminées par les méthodes spectroscopiques et analytiques courantes. La réactivité des molécules est alors étudiée vis-à-vis de plusieurs réactifs. En particulier le réarrangement de type Dimroth concernant les (N-éthoxyméthylène et N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines est abordé et discuté.

Mots clés: Alkyl(ou Aryl) idène-4 alkyl(ou aryl)-2 imidazolinones-5; Δ-2-imidazolines trisubstituées et fonctionnalisées; (3H) pyrimidinones-4; (N-éthoxyméthylène et N-formylidène hydrazino)-4 (3H) pyrimidines. Synthèses, mécanismes, stéréochimie. UV; RMN; IR; Dipolmétrie; CNDO-2; Cristallographie. - Imidazole, hétérocycle dérivé
- Pyrimidine, "

Adresse: A. Marsura Laboratoire de Chimie Pharmacie, U.E.R. des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques . Université Scientifique et Médicale de Grenoble 38700-La Tronche.