



## UTILISATION D' $\alpha$ -FORMYL- $\alpha$ -ARYLACÉTONITRILES EN SYNTHÈSE HÉTÉROCYCLIQUE

A. Khlifi \*, M.L. El Efrit, H. Zantour

*Laboratoire de Synthèse Organique et Hétérocyclique, Département de Chimie,  
Faculté des Sciences de Tunis,  
Campus Universitaire 2092 Manar 2, Tunis, Tunisie*

(Reçu le 16 Mai 2005, accepté le 18 Novembre 2005)

**RESUME:** La condensation des réactifs binucléophiles en position -1,2 et -1,4 sur les  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles constitue une nouvelle voie de synthèse de composés hétérocycliques à cinq et à sept chaînons tels que les aminopyrazoles, les aminodiazépines, les aminooxazépines et les aminothiazépines.

Mots clés :  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitrile, aminopyrazoles, aminodiazépines, aminooxazépines, aminothiazépines.

**ABSTRACT:** The condensation of -1,2 and -1,4 binucleophilic compounds with the  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacetonitriles constitutes a new route to the synthesis of five and seven membered heterocycles such as aminopyrazoles, aminodiazepines, aminooxazepines and aminothiazepines.

Key words:  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacetonitriles, aminopyrazoles, aminodiazepines, aminooxazepines, aminothiazepines.

### I- INTRODUCTION

L'utilisation d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles comme substrats de base pour accéder à des composés hétérocycliques biologiquement actifs fait, régulièrement, l'objet de nombreuses publications [1-5].

Nous nous proposons dans ce travail, de préparer des  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles en vue d'étudier leur réactivité vis-à-vis de quelques réactifs binucléophiles -1,2 et -1,4 comportant des atomes d'azote, de soufre et d'oxygène.

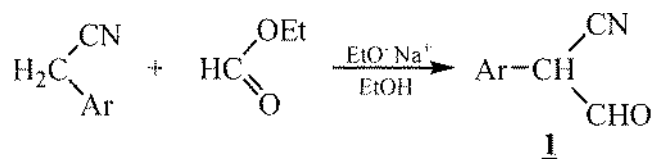
### II- RESULTATS ET DISCUSSION

#### II-I- Synthèse des $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles

Plusieurs méthodes de synthèse des  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles sont proposées dans la littérature. Feischauer, Walter et Bodroux furent les premiers à décrire la synthèse de ces substrats à partir de la condensation de Claisen entre le phénylacétonitrile et le formiate d'éthyle en présence d'amidure de sodium [6-8]. D'autres méthodes de synthèse ont été développées par la suite [9-11]. Elles sont, cependant, caractérisées soit par des rendements faibles, soit par une mise en pratique assez laborieuse ou bien encore par les deux à la fois.

Pour accéder aux  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles **I**, nous avons utilisé la méthode de Lamant et coll. [12] qui consiste en une condensation du formiate d'éthyle sur le phénylacétonitrile en présence d'éthylate de sodium dans l'éthanol absolu. Nous avons étendue cette méthode à plusieurs groupements aryles selon le schéma suivant:

\* correspondant, e-mail : khlifi\_akila@yahoo.fr

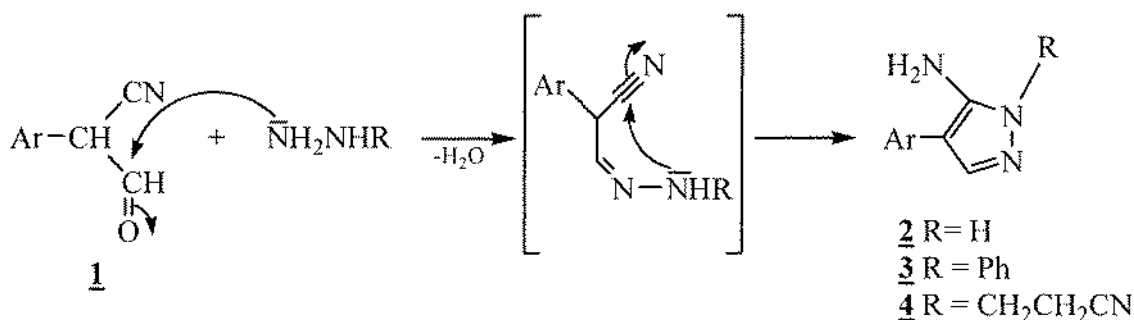


composés	<b>1-a</b>	<b>1-b</b>	<b>1-c</b>	<b>1-d</b>	<b>1-e</b>
Ar	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	
Rdt %	69	68	61	66	67

Schéma-1-

## II-2- Synthèse des aminopyrazoles

Les  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles possèdent deux sites électrophiles situés en position 1 et 3. Leur réaction avec des réactifs binucléophiles en position 1 et 2, peut de ce fait engendrer des hétérocycles à cinq chaînons. Ainsi, opposés respectivement à l'hydrazine, la phénylhydrazine et la 2-cyanoéthylhydrazine, ils conduisent aux aminopyrazoles correspondants **2**, **3** et **4**.



Composés	Ar	Rdt %	Composés	Ar	Rdt %	Composés	Ar	Rdt %
<b>2-a</b>	Ph	65	<b>3-a</b>	Ph	60	<b>4-a</b>	Ph	68
<b>2-b</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	54	<b>3-b</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	61	<b>4-b</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	53
<b>2-c</b>	<i>p</i> -ClPh	63	<b>3-c</b>	<i>p</i> -ClPh	64	<b>4-c</b>	<i>p</i> -ClPh	61
<b>2-d</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	60	<b>3-d</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	60	<b>4-d</b>	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	59
<b>2-e</b>		59	<b>3-e</b>		58	<b>4-e</b>		62

Schéma-2-

Expérimentalement, la réaction est réalisée à reflux de toluène en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. La première attaque fait probablement intervenir le motif NH<sub>2</sub> sur la fonction aldéhyde pour conduire à une hydrazone, intermédiaire instable, qui se cyclise au fur et à mesure de sa formation en 5-amino-4-arylpnyrazoles **2**, **3** et **4** (Schéma-2-).

## II-3- Synthèse de dérivés de diazépines, oxazépines et thiazépines

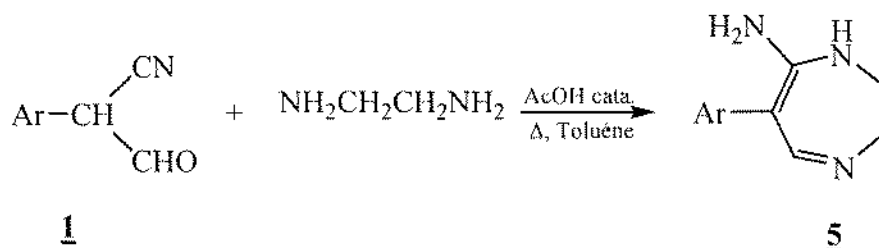
Les composés hétérocycliques du type diazépines, oxazépines et thiazépines sont très recherchés en raison de leurs intéressantes propriétés psychothérapeutiques [13-21]. Ils sont, en effet, utilisés en tant que neuroleptiques, antidépresseurs, tranquillisants, anticonvulsifs etc....

Les stratégies développées pour la synthèse de ces composés sont nombreuses et variées. Elles peuvent cependant être regroupées en deux catégories : une condensation de binucléophiles sur des

biélectrophiles [22-26] ou bien une condensation de dipolarophiles -1,4 sur des substrats appropriés [27-29]. Nous nous proposons de montrer dans le présent travail que les  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles sont d'excellents précurseurs de tels hétérocycles.

### a. Aminodiazépines 5

Pour accéder aux 2,3-dihydro-7-amino-6-aryl-1,4-diazépines 5, nous avons chauffé à reflux de toluène, un mélange équimolaire d' $\alpha$ -aryl- $\alpha$ -formylacétonitrile et d'éthylènediamine en présence d'acide acétique (**Schéma-3**). Le déroulement de la réaction est suivi par chromatographie sur plaque de silice. Le rendement est de l'ordre de 65%.




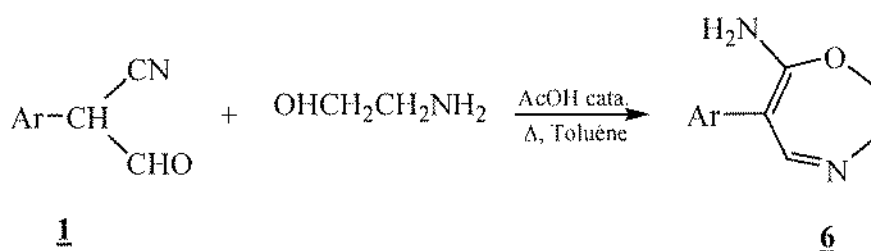
Composés	<u>5-a</u>	<u>5-b</u>	<u>5-c</u>	<u>5-d</u>	<u>5-e</u>
Ar	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	
Rdt %	64	65	63	65	66

Schéma-3-

### b. Aminooxazépines 6 :

Dans les mêmes conditions opératoires que précédemment, l'action du 2-aminoéthanol sur les  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles conduit aux 2,3-dihydro-7-amino-6-aryl-1,4-oxazépines 6 (**Schéma-4**). La réaction est régiospécifique et nous n'observons pas de formation de son régioisomère le 5-amino-6-aryloxazépines qui pourrait avoir lieu.




Composés	<u>6-a</u>	<u>6-b</u>	<u>6-c</u>	<u>6-d</u>	<u>6-e</u>
Ar	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	
Rdt %	58	65	63	63	61

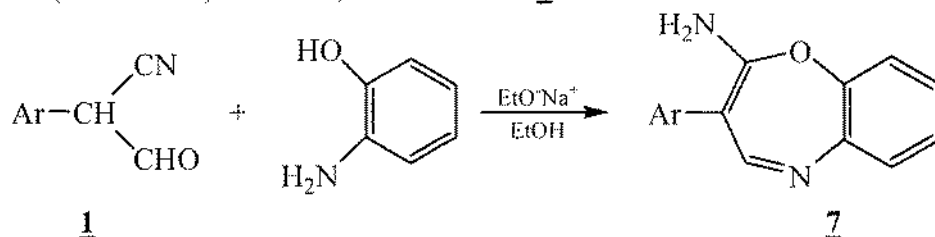
Schéma-4-

### c. Aminobenzoxazépines 7 :

L'action de l'orthoaminophénol sur les  $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitriles peut être réalisée aussi bien en milieu acide qu'en milieu basique. Catalysée par une base, telque l'éthanolate de sodium par



exemple, le rendement de la réaction est plus important que lors de l'utilisation de l'acide acétique comme catalyseur (**Schéma-5-**). Là aussi, seul l'isomère **7** est obtenu.

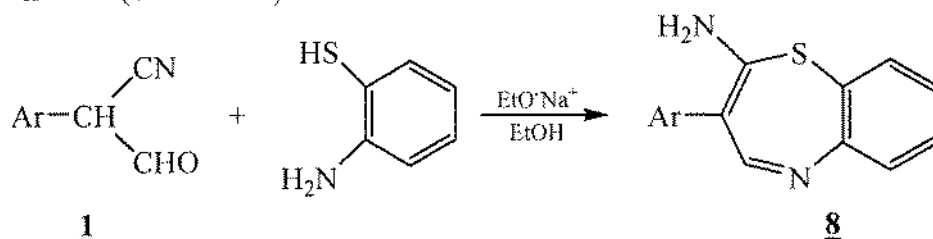


Composés	<b>7-a</b>	<b>7-b</b>	<b>7-c</b>	<b>7-d</b>	<b>7-e</b>
Ar	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	
Rdt %	56	54	54	52	59

**Schéma-5-**

#### d. Aminobenzothiazépines **8** :

Contrairement aux orthoaminophénols, les orthoaminothiophénols ne conduisent pas aux 2-amino-3-phényl-1,5-benzothiazépines par catalyse acide. Il a donc été nécessaire d'envisager une seconde approche pour la formation de ce cycle. Notre choix s'est porté sur la méthode de Yaccoubi et coll. [30] qui consiste à former dans un premier temps l'ion thiolate sous l'action d'un excès d'éthylate de sodium. Puis, dans un second temps, le mélange réactionnel est porté au reflux d'éthanol pendant 24 h (**Schéma-6-**).



Composés	<b>8-a</b>	<b>8-b</b>	<b>8-c</b>	<b>8-d</b>	<b>8-e</b>
Ar	Ph	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> Ph	<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	
Rdt %	56	54	54	52	66

**Schéma-6-**

### III. ETUDE SPECTROSCOPIQUE :

#### III-1 Spectroscopie Infrarouge

Les principales bandes caractéristiques observées en IR sont consignées dans la partie expérimentale.

On note en effet, la disparition de la bande d'absorption de la fonction nitrile et l'apparition d'une bande large vers 3340 cm<sup>-1</sup> attribuable au motif NH<sub>2</sub>. La bande d'absorption relative au vibreur C=N se situe sur tous les spectres vers 1615 cm<sup>-1</sup>.

#### III-2 Spectroscopie de RMN <sup>1</sup>H

Les données relatives à la RMN du proton sont consignées dans la partie expérimentale.



L'examen des spectres de RMN du proton montre que les pics correspondants aux protons mobiles des groupes  $\text{NH}_2$  apparaissent dans la région de 4 à 4,8 ppm et disparaissent par deutération.

### III-3 Spectroscopie de RMN $^{13}\text{C}$

Les données des spectres de RMN du  $^{13}\text{C}$  confirment les structures proposées. On note en particulier la disparition de tout signal caractéristique du groupement nitrile qui devait sortir vers 118 ppm.

## IV- PARTIE EXPERIMENTALE

### IV-1 Appareillage

Les spectres IR ont été réalisés dans le chloroforme sur un spectromètre Perkin-Elmer Paragon modèle 1000 PC dont la précision de mesure est de  $4\text{ cm}^{-1}$  dans le domaine  $4000\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ . Les nombres d'ondes sont donnés en  $\text{cm}^{-1}$ .

Les spectres de RMN  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés en solution soit dans le  $\text{CDCl}_3$ , soit dans le  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  ou bien encore dans le DMSO- $d_6$  ou un mélange  $\text{CDCl}_3$ -DMSO- $d_6$  sur un spectromètre Bruker AC-300. Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et comptés positivement vers les champs faibles par rapport au TMS pris comme référence interne.

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires avec un appareil Büchi.

### IV-2 Synthèse des aminopyrazoles **2**

On porte à reflux de benzène en présence de quelques gouttes d'acide acétique, un mélange de 0,5 mmol d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitrile et de 0,5 mmol d'hydrazine monohydrate pendant 24h. Le toluène est ensuite évaporé; le solide obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

**2-a:** F =  $128^\circ\text{C}$ . Rdt = 65 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3369 et 3254;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3471;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1688;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1610. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 4,65 (m, 2H); 7,08-7,56 (m, 6H); 9,12 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  133,9;  $\text{C}_3$  149,1;  $\text{C}_{\text{ar}}$  105,6-128,4.

**2-b:** F =  $168^\circ\text{C}$ . Rdt = 59 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3370 et 3321;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3491;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1689;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1618. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 2,33 (m, 3H); 4,98 (s, 2H); 7,19-7,98 (m, 5H); 8,89 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  131,6;  $\text{C}_3$  150,0;  $\text{C}_{\text{ar}}$  119,5-129,3;  $\text{C}_8$  21,5.

**2-c:** F =  $165^\circ\text{C}$ . Rdt = 63 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3365 et 3350;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3469;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1688;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1611. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 4,35 (m, 2H); 7,20-8,59 (m, 5H); 10,12 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  134,6;  $\text{C}_3$  153,9;  $\text{C}_{\text{ar}}$  118,9-133,2.

**2-d:** F =  $120^\circ\text{C}$ . Rdt = 60 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3367 et 3224;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3478;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1685;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1617. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 3,68 (m, 3H); 4,8 (m, 2H); 7,02-7,89 (m, 5H); 9,21 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  133,9;  $\text{C}_3$  148,3;  $\text{C}_{\text{ar}}$  117,0-134,2;  $\text{C}_8$  56,8.

**2-e:** F =  $190^\circ\text{C}$ . Rdt = 59 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3354 et 3320;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3466;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1679;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1599. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 4,81 (m, 2H); 7,09-8,31 (m, 4H); 9,23 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  135,7;  $\text{C}_3$  152,8;  $\text{C}_{\text{ar}}$  110,5-130,4.

### IV-3 Synthèse des aminopyrazoles **3**

Dans 20 mL de toluène, on mélange 0,5 mmol d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -arylacétonitrile, 0,5 mmol de phénylhydrazine et quelques gouttes d'acide acétique. La solution est portée à reflux pendant 24h. On évapore le solvant, le résidu obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

**3-a:** F =  $133^\circ\text{C}$ . Rdt = 60 %. IR ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3350 et 3201;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1682;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1596. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ +DMSO- $d_6$ ): 5,21 (m, 2H); 7,08-7,82 (m, 11H). RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\text{C}_1$  133,4;  $\text{C}_3$  156,5;  $\text{C}_{\text{ar}}$  117,5-130,6.



**3-h:** F = 153°C. Rdt = 61 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3349 et 3314;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1682;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1594. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 2,33 (s, 3H); 5,12 (m, 2H); 7,11-7,92 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 132,3; C<sub>3</sub> 159,2; C<sub>ar</sub> 113,5-131,2; C<sub>8</sub> 22,5.

**3-c:** F = 180°C. Rdt = 64 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3336 et 3254;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1692;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1609. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,38 (m, 2H); 7,35-7,72 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 138,8; C<sub>3</sub> 158,8; C<sub>ar</sub> 103,4-138,7.

**3-d:** F = 165°C. Rdt = 60 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3346 et 3294;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1678;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1607. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 3,76 (m, 3H); 5,45 (m, 2H); 6,95-7,69 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 138,5; C<sub>3</sub> 157,1; C<sub>ar</sub> 104,8-138,3; C<sub>8</sub> 55,1.

**3-e:** F = 205°C. Rdt = 58 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3341 et 3289;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1679;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1599. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,21 (m, 2H); 7,01-7,98 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 135,3; C<sub>3</sub> 157,2; C<sub>ar</sub> 119,3-131,4.

#### IV-4 Synthèse des β-cyanoéthylaminopyrazoles 4

On ajoute 0,5 mmol de β-cyanoéthylhydrazine à 0,5 mmol d'α-formyl-α-aryl-acétonitrile dans 20 mL de toluène en présence de quelques gouttes d'acide acétique. On porte à reflux le mélange pendant 24 h, le solvant est évaporé sous vide et le solide obtenu est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

**4-a:** F = 145°C. Rdt = 68 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3372 et 3336;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1688;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1610. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 2,09 (m, 4H); 4,75 (m, 2H); 7,16-8,41 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): C<sub>1</sub> 112,2; C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 21,1; C<sub>4</sub> 134,4; C<sub>6</sub> 159,4; C<sub>ar</sub> 107,6-130,7.

**4-b:** F = 150°C. Rdt = 53 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3377 et 3354;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1692;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1634. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 2,10 (s, 3H); 2,30 (m, 4H); 4,55 (m, 2H); 7,11-7,48 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 125,6; C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 30,6; C<sub>4</sub> C<sub>6</sub> 158,4; C<sub>ar</sub> 105,8-133,8; C<sub>11</sub> 20,7.

**4-c:** Visqueux; Rdt = 61 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3379 et 3349;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1684;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1621. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,58 (m, 4H); 5,16 (m, 2H); 7,02-7,56 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 117,6; C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 29,1; C<sub>4</sub> 133,9; C<sub>6</sub> 161,5; C<sub>ar</sub> 106,6-132,7.

**4-d:** F = 175°C. Rdt = 59 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3377 et 3365;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1598;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1580. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 2,18 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,54 (m, 2H); 6,89-7,65 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): C<sub>1</sub> 115,0; C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 22,3; C<sub>4</sub> 132,0; C<sub>6</sub> 158,1; C<sub>ar</sub> 118,5-131,3; C<sub>11</sub> 55,8.

**4-e:** F = 110°C. Rdt = 62 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3362 et 3331;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1616;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1599. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): 2,56 (m, 4H); 4,51 (m, 2H); 7,06-8,32 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + (CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO): C<sub>1</sub> 121,2; C<sub>2</sub> C<sub>3</sub> 23,9; C<sub>4</sub> 135,6; C<sub>6</sub> 160,3; C<sub>ar</sub> 124,4-143,9.

#### IV-5 Synthèse des aminodiazépines 5

On porte à reflux de toluène un mélange de 0,5 mmol d'α-formyl-α-arylacétonitrile et de 0,5 mmol d'éthylènediamine en présence d'une quantité catalytique d'acide acétique. Après 24 h de reflux, le solvant est évaporé et le résidu obtenu est un liquide visqueux.

**5-a:** Visqueux; Rdt = 64 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3386 et 3352;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3440;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1682;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1520;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1632. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,88 (m, 2H); 3,37 (m, 2H); 5,67 (m, 2H); 7,26-8,14 (m, 6H); 8,35 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 41,4; C<sub>2</sub> 57,1; C<sub>3</sub> 130,2; C<sub>5</sub> 162,5; C<sub>ar</sub> 118,2-129,1.

**5-b:** Visqueux; Rdt = 65 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3383 et 3257;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3438;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1681;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1578;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1627. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (s, 3H); 2,62 (m, 2H); 3,58 (m, 2H); 4,99 (m, 2H); 7,04-7,22 (m, 5H); 9,06 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 44,3; C<sub>2</sub> 57,6; C<sub>3</sub> 137,7; C<sub>5</sub> 161,7; C<sub>ar</sub> 118,2-129,7; C<sub>10</sub> 21,1.



**5-c:** Visqueux; Rdt = 63 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3380 et 3204;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3442;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1683;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1594;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1629. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,22 (m, 2H); 3,72 (m, 2H); 5,28 (m, 2H); 7,31-7,59 (m, 5H); 8,97 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 41,0; C<sub>2</sub> 58,3; C<sub>3</sub> 134,1; C<sub>5</sub> 162,2; C<sub>ar</sub> 117,6-133,8.

**5-d:** Visqueux; Rdt = 65 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3347 et 3214;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3423;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1675;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1581;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1618. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,35 (m, 2H); 3,14 (m, 2H); 3,25 (s, 3H); 5,22 (m, 2H); 6,89-7,42 (m, 5H); 9,15 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 42,9; C<sub>2</sub> 58,2; C<sub>3</sub> 133,2; C<sub>5</sub> 159,8; C<sub>ar</sub> 118,9-132,4; C<sub>10</sub> 56,9.

**5-e:** Visqueux; Rdt = 66 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3343 et 3198;  $\nu_{\text{NH}}$  = 3443;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1675;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1581;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1637. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,25 (m, 2H); 3,32 (m, 2H); 4,95 (m, 2H); 6,92-7,35 (m, 4H); 9,51 (s, 1H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 41,1; C<sub>2</sub> 49,7; C<sub>3</sub> 132,1; C<sub>5</sub> 161,7; C<sub>ar</sub> 117,1-130,3.

#### IV-6 Synthèse des aminooxazépines 6

A une suspension de 0,5 mmol d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -phénylacétonitrile dans 20 mL de toluène, on ajoute 0,5 mmol de 2-aminoéthanol et quelques gouttes d'acide acétique. Le mélange est porté à reflux pendant 24h. Après élimination du solvant, on obtient un liquide visqueux.

**6-a:** Visqueux. Rdt = 58 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3398 et 3245;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1678;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1598;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1630. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,31 (m, 2H); 3,60 (m, 2H); 4,90 (s, 2H); 7,22-7,61 (m, 6H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 65,6; C<sub>2</sub> 61,6; C<sub>3</sub> 134,4; C<sub>5</sub> 160,4; C<sub>ar</sub> 119,5-132,9.

**6-b:** Visqueux. Rdt = 65 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3397 et 3289;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1682;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1562;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1630. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 2,27 (s, 3H); 3,36 (m, 2H); 3,71 (m, 2H); 4,86 (m, 2H); 7,04-7,25 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 62,1; C<sub>2</sub> 58,5; C<sub>3</sub> 134,8; C<sub>5</sub> 162,7; C<sub>ar</sub> 119,8-131,1; C<sub>10</sub> 21,10.

**6-c:** Visqueux. Rdt = 63 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3396 et 3268;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1673;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1596;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1630. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,39 (m, 2H); 3,79 (m, 2H); 5,25 (m, 2H); 7,15-7,39 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 61,8; C<sub>2</sub> 58,3; C<sub>3</sub> 132,8; C<sub>5</sub> 162,9; C<sub>ar</sub> 117,6-132,1.

**6-d:** Visqueux. Rdt = 63 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3395 et 3365;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1627;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1583;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1618. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,19 (m, 2H); 3,46 (m, 2H); 3,79 (s, 3H); 5,21 (m, 2H); 6,85-7,32 (m, 5H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 62,7; C<sub>2</sub> 58,3; C<sub>3</sub> 133,8; C<sub>5</sub> 158,1; C<sub>ar</sub> 117,6-132,5; C<sub>10</sub> 55,9.

**6-e:** Visqueux. Rdt = 61 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3365 et 3298;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1671;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1581;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1617. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>): 3,35 (m, 2H); 3,69 (m, 2H); 5,03 (m, 2H); 6,75-7,32 (m, 4H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>): C<sub>1</sub> 61,7; C<sub>2</sub> 50,7; C<sub>3</sub> 135,1; C<sub>5</sub> 156,1; C<sub>6</sub> 117,3-138,3.

#### IV-7 Synthèse des aminobenzo-1,4-oxazépines 7

A une solution d'éthylate de sodium (0,1 mol de Na dans 50 mL d'éthanol absolu), on ajoute, goutte à goutte 0,5 mmol d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -phénylacétonitrile et 0,5 mmol d'orthoaminophénol. La réaction est abandonnée sous agitation pendant 3h, puis le mélange est porté à reflux pendant 24h. Après refroidissement le solvant est évaporé. Le résidu obtenu est repris par 20 mL de dichlorométhane et hydrolysé avec une solution d'acide chlorhydrique à 10%. Après extraction, la phase organique est séchée sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Le dichlorométhane est évaporé, le résidu obtenu est traité par l'éther jusqu'à obtention d'un produit solide que l'on recristallise dans l'éthanol.

**7-a:** F = 110°C; Rdt = 56 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3374 et 3289;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1653;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1586-1538;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1601. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 4,96 (m, 2H); 7,27-7,59 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,4; C<sub>3</sub> 161,3; C<sub>ar</sub> 117,8-133,8.

**7-b:** F = 153°C; Rdt = 54 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3366 et 3298;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1682;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1569-1544;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1606. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 2,29 (s, 3H); 5,12 (m, 2H); 7,24-8,11 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,4; C<sub>3</sub> 163,4; C<sub>8</sub> 21,5; C<sub>ar</sub> 117,9-134,5.



**7-c:** F = 224°C; Rdt = 54 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3350;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1635;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1592-1496;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1612. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,23 (m, 2H); 7,13-7,69 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 133,5; C<sub>3</sub> 160,2; C<sub>ar</sub> 118,3-134,9.

**7-d:** F = 182°C; Rdt = 52 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3320 et 3254;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1687;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1581-1532;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1629. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 3,78 (s, 3H); 5,12 (m, 2H); 6,83-7,45 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,8; C<sub>3</sub> 162,7; C<sub>8</sub> 55,0; C<sub>ar</sub> 117,5-134,5.

**7-e:** F = 192°C; Rdt = 59 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3301 et 3275;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1661;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1561-1542;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1609. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 4,92 (m, 2H); 7,01-7,65 (m, 8H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,2; C<sub>3</sub> 161,7; C<sub>ar</sub> 117,5-133,2.

#### IV-8 Synthèse des aminothiazépines **8**

Dans un milieu basique (EtO<sup>-</sup>, Na<sup>+</sup>) on ajoute goutte à goutte un mélange de 0,5 mmol d' $\alpha$ -formyl- $\alpha$ -phénylacétonitrile et de 0,5 mmol d'orthoaminothiophénol. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 3h, puis porté à reflux pendant 24h. Le solvant est évaporé, le résidu est traité avec du dichlorométhane, on l'acidifie avec du HCl (10 %). On sèche la phase organique sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et le dichlorométhane est évaporé, le produit est filtré et enfin recristallisé dans l'éthanol.

**8-a:** F = 170°C; Rdt = 56 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3405 et 3326;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1654;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1565-1528;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1608. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,21 (m, 2H); 7,21-8,22 (m, 10H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,1; C<sub>3</sub> 164,3; C<sub>ar</sub> 118,2-133,6.

**8-h:** F = 180°C; Rdt = 54 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3396 et 3282;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1681;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1586-1535;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1621. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 2,34 (s, 3H); 5,04 (m, 2H); 7,01-8,09 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 135,1; C<sub>3</sub> 159,4; C<sub>ar</sub> 118,3-135,1; C<sub>8</sub> 20,5.

**8-c:** F = 270°C; Rdt = 54 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3348 et 3281;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1683;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1578-1547;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1612. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,14 (m, 2H); 7,21-7,78 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,8; C<sub>3</sub> 163,4; C<sub>ar</sub> 117,4-135,2.

**8-d:** F = 182°C; Rdt = 52 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3341 et 3321;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1678;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1594-1521;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1615. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 3,72 (s, 3H); 5,21 (m, 2H); 6,83-7,45 (m, 9H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 134,8; C<sub>3</sub> 159,7; C<sub>8</sub> 55,0; C<sub>ar</sub> 113,5-137,3.

**8-e:** F = 225°C; Rdt = 66 %. IR (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\text{NH}_2}$  = 3343 et 3296;  $\nu_{\text{C=N}}$  = 1672;  $\nu_{\text{C=C}}$  = 1581-1566;  $\delta_{\text{NH}_2}$  = 1607. RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): 5,38 (m, 2H); 6,91-7,48 (m, 8H). RMN <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub> + DMSO-d<sub>6</sub>): C<sub>1</sub> 135,3; C<sub>3</sub> 162,1; C<sub>ar</sub> 118,5-135,2.

#### BIBLIOGRAPHIE

- [1] P. B. Russel; G. M. Mitchings; B. M. Chase et J. Walker. *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 5403.
- [2] A. Novel; A.P.G.V. De Varela et J.D. Bonafede. *Tetrahedron.*, **1968**, 24, 2481.
- [3] G. A. dembi; E. Belgdere; G. Speroniund et P. Tedeschi. *Boll. Sci. Fac. Chim. Ind. Bologna.*, **1965**, 23, 255.
- [4] A. Watanabe; N. Sugimoto; Y. Noguchi, R. Ishida et Y. Kowa. *Kaugaku Zasshi*. **1963**, 83, 118, *Chem. Abstr.*, **1964**, 60, 13234g.
- [5] B. H. Chase; J. P. Thurston et J. Walker. *J. Chem. Soc.*, **1951**, 3439.
- [6] H. Fleischauer. *J. Prakt. Chem.*, **1889**, 39, 238.
- [7] W. Walter. *J. Prakt. Chem.*, **1897**, 163, 305.
- [8] F. Bodroux. *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1910**, 7, 848.
- [9] A. Munno et V. Bertini. *Chim.Ind.*, **1976**, 58, 880.
- [10] Dynamit Nobel A.-G.Belg 872,357. *Chem. Abstr.*, **1979**, 91, 56390y.
- [11] Ube Industries. Ltd. Jpn.Kokai.Tokkyo Koho.JP57,203,052. *Chem. Abstr.*, **1983**, 99, 5228j.
- [12] M. Lamant. *Ann. Chem.*, **1959**, 87.



- [13] A. Chirri; R. Gitto; S. Grasso; A.M. Monforte et M. Zappala. *Heterocycles.*, **1993**, 36, 601.
- [14] H. Harrada; Y. Hirokawa; T. Morie et S. Kato. *Heterocycles.*, **1995**, 41, 363.
- [15] B. Kotelko et T. Rokita. *Acta. Pol. Pharm.*, **1972**, 29(4).
- [16] D. Darzynkiewicz-Czernik; A. Zajac et B. Kotelko. *Acta. Pol. Pharm.*, **1975**, 32(4), 499.
- [17] a) J. Bernstein; E. R. Squibb and Soons Inc. *U.S.Pat.*, **1967**, 3341521. b) J. Bernstein; E. R. Squibb and Soons Inc. *U.S.Pat.*, **1967**, 3322752.
- [18] J. Krapcho; E.R. Squibb and Soons Inc. *U.S.Pat.*; **1967**, 3341159.
- [19] L. H. Sternbach; H. Lehr; E. Reeder; T. Hayes et N. Sreiger. *J. Org. Chem.*, **1965**, 30, 2812.
- [20] K. H. Wiinsch et A. Ehlers. *Zeitschrift fur Chemie.*, **1970**, 10, 361.
- [21] A. Lévai. *Trends in Heterocyclic Chemistry.*, **1995**, 4, 51.
- [22] W. Ried et W. Marx. *Chem. Ber.*, **1957**, 90, 2683.
- [23] L. K. Muskalo. *Zh. Obshch. Khim.*, **1958**, 507.
- [24] A. Lévia. *Pharmazie.*, **1989**, 44, 317.
- [25] J. B. Carr. *J. Heterocycl. Chem.*, **1971**, 8, 511.
- [26] T. Erker et H. Bartsch. *Monatsh. Chem.*, **1992**, 123, 1023.
- [27] R. W. Simpson. Ger. Offen.; 2512510. *Chem. Abstr.*, **1976**, 84, 17446g.
- [28] R. W. Simpson. *U.S. Pat*; 4096017. *Chem. Abstr.*, **1978**, 89, 163608f.
- [29] C. S. Carlos; M. P. Ramon. V.N. Salvador et Span.; 442743.; *Chem. Abstr.*, **1978**, 89, 163607e.
- [30] F. Yaccoubi; M.L. El Efrif et H. Zantour. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and related elements.*, **2002**, 177, 2321.