

**UNIVERSITE DE BLIDA 1**

---

**Faculté de Technologie**

Département de Génie des Procédés



## **THESE DE DOCTORAT ES SCIENCE**

en Chimie Industrielle

Spécialité : Génie des procédés

**Par**

**Kamel HACHAMA**

### **THEME**

---

## **Synthèse d'hétérocycles à base des dérivés de l'acide 2-oxoglutarique**

---

devant le jury composé de :

|                                 |            |       |            |
|---------------------------------|------------|-------|------------|
| Mr. Ali AOUABED                 | Professeur | USDB  | Président  |
| Mr. Abdelkader TOUATI           | Professeur | ENSK  | Examineur  |
| Mr. Yazid FOUJIL-CHERIF         | Professeur | USTHB | Examineur  |
| Mme. Samia AICHOUCHE- BOUZROURA | MCA        | USTHB | Examineur  |
| Mr. Mohamed ZOUKRI              | MCA        | USDB  | Examineur  |
| Mr. Mohamed KHODJA              | Professeur | USDB  | Rapporteur |

Blida, Mai 2014

**UNIVERSITE DE BLIDA 1**

---

**Faculté de Technologie**

Département de Génie des Procédés

## **THESE DE DOCTORAT ES SCIENCE**

en Chimie Industrielle

Spécialité : Génie des procédés

**Par**

**Kamel HACHAMA**

### **THEME**

---

## **Synthèse d'hétérocycles à base des dérivés de l'acide 2-oxoglutarique**

---

devant le jury composé de :

|                                 |            |       |            |
|---------------------------------|------------|-------|------------|
| Mr. Ali AOUABED                 | Professeur | USDB  | Président  |
| Mr. Abdelkader TOUATI           | Professeur | ENSK  | Examineur  |
| Mr. Yazid FOUJIL-CHERIF         | Professeur | USTHB | Examineur  |
| Mme. Samia AICHOUCHE- BOUZROURA | MCA        | USTHB | Examineur  |
| Mr. Mohamed ZOUKRI              | MCA        | USDB  | Examineur  |
| Mr. Mohamed KHODJA              | Professeur | USDB  | Rapporteur |

Blida, Mai 2014



# RESUME

## ملخص

الهدف من هذا العمل هو تصنيع مركبات حلقيّة غير متجانسة، جديدة و نشطة بيولوجيا، انطلاقا من مشتقات حامض 2- أوكسوجلوتاريك ، والتي يمكن الوصول إليها بسهولة.

التفاعل الكيميائي لـ 2- أوكسوجلوتارات ثنائي الميثيل مع 2-أمينوفينول ومشتقاته أعطى المشتق الجديد 3-(2-أوكسو-4،1-بنزوكسازين-3-يل) بروبانوات الميثيل.

تفاعل 2-2-ثنائي إيتوكسي غلوتارات ثنائي الميثيل، و الذي تحصلنا عليه من عملية الأستلة لمركب 2- أوكسوجلوتارات ثنائي ميثيل، مع متفاعلات بنكيلوفيلية مثل الهيدرازين أحادي هيدرات، أورتو أمينوفينول وأورتو فينيلان ثنائي أمين أعطى على التوالي: المركب الحمضي 3-إيتوكسي-6-أوكسو هيكسايدرو بيريدازين-3- كربوكسيل بمرود عالي ، 3 - (3- إيتوكسي-2-أوكسو،3،4- ثنائي هيدرو -H2-1،4- بنزوكسازين-3-يل) بروبانوات الميثيل ، إضافة إلى 3-(2- إيتوكسي-3-أوكسو،1،2،3،4- رباعي هيدروكينوكزالين-2-يل) بروبانوات الميثيل.

أجريت تحاليل للمركبات المنتجة بمختلف الطرق الفيزيائية، كالمطيافية تحت الحمراء، الرنين المغناطيسي النووي، مطيافية الكتلة، إضافة إلى التحليل العنصري.

إختبار جميع المركبات الحلقيّة غير المتجانسة الجديدة المصنعة على ستة سلالات ميكروبية أظهر نشاط ملحوظ.

**الكلمات المفتاحية:** حامض 2- أوكسوجلوتاريك ، 2- أوكسوجلوتارات ثنائي الميثيل، 2-2-ثنائي إيتوكسي غلوتارات ثنائي الميثيل، بنزوكسازين ، بيريدازين • كينوكزالين.

# RESUME

Le but de ce travail était de synthétiser de nouveaux hétérocycles bioactifs à partir de dérivés, facilement accessibles, de l'acide 2-oxoglutarique.

La réaction du 2-oxoglutarate de diméthyle avec le 2-aminophénol et ses dérivés a donné un nouveau dérivé 3-(2-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle.

L'action du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle, obtenu par acétalisation du 2-oxoglutarate de diméthyle, sur les réactifs binucléophiles tels que l'hydrazine monohydrate, l'ortho-aminophénol ou l'ortho-phénylènediamine a donné respectivement un nouveau dérivé 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique avec un excellent rendement, un nouveau dérivé 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle et un nouveau dérivé 3-(2-éthoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle.

Les produits synthétisés ont été caractérisés par les différentes méthodes physiques d'analyses. A savoir, la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$ , la spectrométrie de masse et l'analyse élémentaire pour certains composés.

Tous les produits hétérocycliques issus de ce travail, ont été testés sur six souches microbiennes auxquelles ils ont montré des activités remarquables.

**Mots clés :** acide 2-oxoglutarique, 2-oxoglutarate de diméthyle, 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle, 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle, benzoxazine, pyridazine et quinoxaline.

# ABSTRACT

The aim of this work is to synthesize new bioactive heterocycles from easily accessible derivatives of 2-oxoglutaric acid.

The reaction of dimethyl 2-oxoglutarate with 2-aminophenol and its derivatives gave a new compound 3 - (2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl) propanoate.

The action of dimethyl 2,2-diéthoxyglutarate, obtained by acetalization of 2-oxoglutarate dimethyl on the binucléophiles reagents such as hydrazine monohydrate, ortho-aminophenol or ortho-phenylenediamine gave respectively : a novel 3-ethoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylic acid with excellent yield, a new compound 3-(3-ethoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl) propanoate and a novel derived methyl 3 - (2-ethoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl) propanoate.

The synthesized products were characterized by various physical methods of analysis. Namely, the infrared Fourier transform spectroscopy (FTIR) spectroscopy, nuclear magnetic resonance (NMR) of proton  $^1\text{H}$  and of carbon  $^{13}\text{C}$ , mass spectrometry and elemental analysis for certain compounds.

All the new obtained heterocycles were tested on six microbial strains and all which of them have shown remarkable activities.

**Keywords:** 2-oxoglutaric acid, dimethyl 2-oxoglutarate, dimethyl 2,2-diéthoxyglutarate, benzoxazin, pyridazine and quinoxalin.

# DEDICACES



## **DEDICACES**

*A mes parents*

*A ma famille et belle-famille*

*A mes amis*

*A tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

# REMERCIEMENTS

# Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de chimie organique , département de chimie industrielle, faculté de technologie, Université Saad Dahlab de Blida, sous la direction du Professeur **Mohammed Khodja**. Je tiens ici à lui exprimer mes plus vifs remerciements et ma profonde reconnaissance pour m'avoir donné la possibilité de réaliser ce travail dans un environnement aussi enrichissant tant sur le plan scientifique que personnel, et également pour sa disponibilité permanente, l'enthousiasme et la compétence avec lesquels il a guidé mes recherches, et m'avoir fait bénéficier de ses connaissances en chimie organique hétérocyclique.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur **Ali AOUABED**, Professeur à l'Université Saad Dahlab de Blida, à Monsieur **Abdelkader TOUATI**, Professeur à l'école Normale supérieure de Kouba «Alger», Monsieur **Yazid FOUJIL-CHERIF**, Professeur à l'Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene «Alger», Madame **Samia AICHOUCHE - BOUZROURA**, Maître de Conférences classe A à l'Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene «Alger» et à Monsieur **Mohamed ZOUIKRI**, Maître de Conférences classe A à l'Université Saad Dahlab de Blida, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail en acceptant de le juger.

Je voudrais aussi exprimer toute ma reconnaissance au Professeur **Dieter Sicker** et au Docteur **Lothar Hennig** de l'institut de chimie organique de l'université de Leipzig d'Allemagne pour le temps qu'ils nous ont consacré pour la réalisation des différentes analyses.

Je remercie infiniment le Docteur **Hocine Boutoumi** pour son aide et son soutien, ainsi que le Professeur **Saad Moulay** pour sa propre contribution.

## *Remerciements*

---

J'adresse mes innombrables remerciements à tous les collègues du laboratoire pour leur sympathie, leur collaboration et leur bonne humeur: **H. Leuttrache**, **Z. Cheurfa**, **H. Akir**, **F. Messaadia**, **A. Khen** et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Je veux par ailleurs remercier toutes les personnes qui, par leur disponibilité et leur compétence professionnelle, ont participé à l'aboutissement de ce travail, et plus particulièrement Monsieur **M. Tahar** pour les tests biologiques réalisés sur les composés synthétisés.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement tous les "sacrifiés" : famille et vieux copains, qui ont fait preuve de beaucoup de patience, de soutien et d'encouragements pendant ces années où nos rencontres se sont inexorablement espacées. Merci d'avoir été et d'être toujours présents.

# SOMMAIRE

# SOMMAIRE

|          |    |
|----------|----|
| Résumé   | i  |
| Sommaire | ii |

---

|                       |   |
|-----------------------|---|
| INTRODUCTION GÉNÉRALE | 1 |
|-----------------------|---|

---

## CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

|  |    |
|--|----|
| I.1. Introduction  | 03 |
| I.2. Propriétés, réactions et synthèses de l'acide 2-oxoglutarique.          | 03 |
| I.2.1. Propriétés et réactions chimiques.                                    | 03 |
| I.2.2. Synthèse de l'acide 2-oxoglutarique.                                  | 07 |
| I.3. Synthèse d'hétérocycles.  | 09 |
| I.3.1. Synthèse d'hétérocycles avec l'acide 2-oxoglutarique                  | 09 |
| I.3.2. Synthèse d'hétérocycles avec les esters de l'acide 2-oxoglutarique.   | 14 |
| I.3.3. Synthèse d'hétérocycles avec le 3-bromo-2-oxoglutarat de diméthyle... | 15 |
| I.3.4. Synthèse d'hétérocycles avec le 2-oxoglutaconate de diméthyle.....    | 17 |
| I.3.5. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle.    | 19 |

## CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

|   |    |
|---|----|
| II.1. Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle   | 21 |
| II.2. Synthèse du dérivé 1,4-benzoxazin-2-one.  | 24 |
| II.3. Synthèse d'hétérocycles avec le 2-oxoglutarate de diméthyle   | 36 |
| II.4. Synthèse du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle  | 38 |
| II.5. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle  | 40 |
| II.5.1. Réaction avec l'hydrazine monohydrate : synthèse de l'acide<br>3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique | 40 |

|  |    |
|--|----|
| II.5.2. Réaction avec l'ortho-aminophénol : synthèse de 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle . . . . . | 45 |
| II.5.3. Réaction avec l'o-aminophénylène : synthèse de 3-(2-éthoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle . . . . .   | 48 |
| II.6. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle . . . . .   | 51 |
| II.6.1. Réaction avec l'hydrazine monohydrate. . . . .   | 51 |
| II.6.2. Réaction avec l'ortho-aminophénol : synthèse du dérivé 1,4-benzoxazin-2-one. . . . .   | 54 |
| II.6.3. Réaction avec l'ortho-aminophénylène : synthèse du dérivé quinoxaline . .  | 55 |
| II.7. Synthèse de 3-bromo-2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle . . . . .  | 58 |
| II.8. Synthèse du 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle. . . . .  | 60 |
| II.9. Tests de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés . . . . .   | 62 |

### **CHAPITRE III : PARTIE EXPÉRIMENTALE**

|   |    |
|---|----|
| III.1. Généralités. . . . .   | 64 |
| III.1.1 Réactifs et solvants. . . . .   | 64 |
| III.1.2. Appareillage et techniques analytiques. . . . .                              | 65 |
| III.2. Préparation des produits . . . . .   | 66 |
| - 2-oxoglutarate de diméthyle 2. . . . .  | 66 |
| - Synthèse des dérivées de benzoxazine 4a-e. . . . .                                  | 67 |
| - 3-(2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4a. . . . .                   | 67 |
| - 3-(7-méthyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4b. . . . .          | 68 |
| - 3-(6-méthyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4c. . . . .          | 69 |
| - 3-(5-méthyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4d. . . . .          | 70 |
| - 3-(6-chloro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4e. . . . .          | 71 |
| - 2,2 diéthoxyglutarate de diméthyle 5. . . . .                                       | 72 |
| - 2,2 diméthoxyglutarate de diméthyle 6. . . . .                                      | 73 |
| - Acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique 7. . . . .                   | 73 |
| - 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-3-yl) propanoate de méthyle 8. . . . . | 74 |

|   |    |
|---|----|
| - 3-(2-methoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle 9. ....  | 75 |
| - 3-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl) propanoate d'éthyle 10. ....                   | 76 |
| - 3-(3-methoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyl 12. .... | 77 |
| - 3-bromo- 2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle 13. ....                               | 78 |
| - 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle 14. ....                                       | 79 |
| III.3. L'activité antimicrobienne. ....   | 79 |
| III.3.1. Technique d'étude sur un milieu culture solide. ....                         | 79 |
| III.3.1.2. Préparation de l'inoculation bactérienne. ....                             | 80 |
| III.3.1.3. L'ensemencement. ....  | 80 |
| III.3.1.5. La distribution des disques. ....  | 80 |

---

|  |           |
|--|-----------|
| <b>CONCLUSION GENERALE ET PERSPECTIVES</b> | <b>81</b> |
|--|-----------|

---

**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**



# LISTES DES TABLEAUX, FIGURES ET SCHEMAS

## LISTE DES TABLEAUX

|                      |   |    |
|----------------------|---|----|
| <b>Table II.1 :</b>  | Résultats des tests antimicrobiens de <b>4a-e</b> , la concentration de la solution mère est de 160 mg/mL dans le DMSO. ....                    | 62 |
| <b>Table II.2 :</b>  | Résultats des tests antimicrobiens de concentrations de 140 mg/mL, pour les composés 8, 9, 10, et 15 mg/mL pour le composé 7, dans le DMSO..... | 63 |
| <b>Table III.1 :</b> | Réactifs utilisés.....  | 64 |
| <b>Table III.2 :</b> | Solvants utilisés.....  | 65 |

## LISTE DES FIGURES

|                       |   |    |
|-----------------------|---|----|
| <b>Figure I.1 :</b>   | Acide 2-oxoglutarique .....                               | 3  |
| <b>Figure II.1 :</b>  | Les valeurs de pKa de l'acide 2-oxoglutarique .....       | 22 |
| <b>Figure II.2 :</b>  | Spectre IR de 2-oxoglutarate de diméthyle <b>2</b> . .... | 24 |
| <b>Figure II.3 :</b>  | Spectre IR du composé <b>4a</b> .....                     | 26 |
| <b>Figure II.4 :</b>  | Spectre IR du composé <b>4b</b> .....                     | 26 |
| <b>Figure II.5 :</b>  | Spectre IR du composé <b>4c</b> .....                     | 27 |
| <b>Figure II.6 :</b>  | Spectre IR du composé <b>4d</b> .....                     | 27 |
| <b>Figure II.7 :</b>  | Spectre IR du composé <b>4e</b> .....                     | 28 |
| <b>Figure II.8 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>4a</b> .....     | 28 |
| <b>Figure II.9 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>4b</b> .....     | 29 |
| <b>Figure II.10 :</b> | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>4c</b> .....     | 30 |
| <b>Figure II.11 :</b> | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>4d</b> .....     | 31 |
| <b>Figure II.12 :</b> | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>4e</b> .....     | 32 |
| <b>Figure II.13 :</b> | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>4a</b> .....    | 32 |
| <b>Figure II.14 :</b> | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>4b</b> .....    | 33 |
| <b>Figure II.15 :</b> | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>4c</b> .....    | 33 |
| <b>Figure II.16 :</b> | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>4d</b> .....    | 34 |
| <b>Figure II.17 :</b> | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>4e</b> .....    | 34 |

|                        |   |    |
|------------------------|---|----|
| <b>Figure II.18 :</b>  | Spectre de masse du composé <b>4a</b> .....   | 35 |
| <b>Figure II.19 :</b>  | Spectre de masse du composé <b>4e</b> .....   | 35 |
| <b>Figure II.20 :</b>  | Spectre IR du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle. ....                                    | 38 |
| <b>Figure II.21 :</b>  | Spectre IR du 2,2- diméthoxyglutarate de diméthyle <b>6</b> .....                         | 39 |
| <b>Figure II.22 :</b>  | Spectre IR de l'acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-<br>carboxylique <b>7</b> ..... | 42 |
| <b>Figure II.23-a:</b> | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>7</b> .....                                      | 43 |
| <b>Figure II.23-b:</b> | Traitement du spectre de la Figure II.26-a de 0 à 4.5 ppm. ....                           | 43 |
| <b>Figure II.24 :</b>  | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>7</b> .....                                     | 44 |
| <b>Figure II.25 :</b>  | Spectre de masse du composé <b>7</b> .....  | 44 |
| <b>Figure II.26 :</b>  | Spectre IR du composé <b>8</b> .....  | 46 |
| <b>Figure II.27 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>8</b> .....                                      | 47 |
| <b>Figure II.28 :</b>  | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>8</b> .....                                     | 48 |
| <b>Figure II.29 :</b>  | Spectre de masse du composé <b>8</b> .....  | 48 |
| <b>Figure II.30 :</b>  | Spectre IR du composé <b>9</b> .....  | 49 |
| <b>Figure II.31 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>9</b> .....                                      | 50 |
| <b>Figure II.32 :</b>  | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>9</b> .....                                     | 51 |
| <b>Figure II.33 :</b>  | Spectre IR du composé <b>10</b> .....   | 52 |
| <b>Figure II.34 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>10</b> .....                                     | 53 |
| <b>Figure II.35 :</b>  | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>10</b> .....                                    | 53 |
| <b>Figure II.36 :</b>  | Spectre de masse du composé <b>10</b> .....   | 54 |
| <b>Figure II.37 :</b>  | Spectre IR du composé <b>12</b> .....   | 56 |
| <b>Figure II.38 :</b>  | Spectre <sup>1</sup> H-RMN du composé <b>12</b> .....                                     | 57 |
| <b>Figure II.39 :</b>  | Spectre <sup>13</sup> C-RMN du composé <b>12</b> .....                                    | 57 |
| <b>Figure II.40 :</b>  | Spectre IR du composé <b>13</b> .....   | 59 |
| <b>Figure II.41 :</b>  | Spectre IR du composé <b>14</b> .....   | 60 |

**LISTE DES SCHEMAS**

|                     |   |    |
|---------------------|---|----|
| <b>Schéma I.1:</b>  | Réaction d'oxydation de l'acide 2-oxoglutarique .....   | 4  |
| <b>Schéma I.2:</b>  | Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec l'hydroxylamine chlorhydrate.....                                  | 4  |
| <b>Schéma I.3:</b>  | Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec différents hydrazines.....   | 4  |
| <b>Schéma I.4:</b>  | Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec HFA  |    |
| <b>Schéma I.5:</b>  | Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'orthoformiate de triméthyle.....   | 5  |
| <b>Schéma I.6 :</b> | Hydrogénation énantiosélective de l'acide 2-oxoglutarique .....   | 5  |
| <b>Schéma I.7:</b>  | La bioestérification de l'acide 2-oxoglutarique.....  | 6  |
| <b>Schéma I.8:</b>  | Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique .....   | 7  |
| <b>Schéma I.9:</b>  | Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique à partir de nitroacétate d'éthyle.....                                      | 8  |
| <b>Schéma I.10:</b> | Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique à partir de l'acide glutamique.....   | 8  |
| <b>Schéma I.11:</b> | Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique de l'ester 1-(acétylamino) cyclopropane-1,2-dicarboxylate de diméthyle..... | 8  |
| <b>Schéma I.12:</b> | Réaction de synthèse du dérivé [1,2,4]triazino[2,3- <i>a</i> ]benzimidazole.....  | 9  |
| <b>Schéma I.13:</b> | Réaction de synthèse de l'acide 3-(3-oxo-3,4-dihydro[1,2,4]triazino[2,3- <i>a</i> ]benzimidazol-2-yl)propanoïque....        | 10 |
| <b>Schéma I.14:</b> | Réaction de synthèse du dérivé imidazo[1,2- <i>b</i> ][1,2,4]triazino[4,3- <i>d</i> ][1,2,4]triazepine.....                 | 10 |
| <b>Schéma I.15:</b> | Réaction de synthèse du dérivé de l'acide 3-(5-oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propanoïque.....          | 11 |
| <b>Schéma I.16:</b> | Réaction de synthèse du dérivé dérivé benzoxazin-2-one.....   | 11 |
| <b>Schéma I.17:</b> | Réaction de synthèse du dérivé dérivé quinoxaline .....   | 11 |
| <b>Schéma I.18:</b> | Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'o-phénylènediamine   | 11 |
| <b>Schéma I.19:</b> | Réaction de synthèse de benzoquinoxalinone .....  | 12 |

|                     |   |    |
|---------------------|---|----|
| <b>Schéma I.20:</b> | Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'hydrazine et la phénylhydrazine.....                                       | 12 |
| <b>Schéma I.21:</b> | Synthèse du 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazine-3-carboxylique..   | 12 |
| <b>Schéma I.22:</b> | Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec la benzyltriptamine...   | 13 |
| <b>Schéma I.23:</b> | Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec le Bromure d'allyle....  | 13 |
| <b>Schéma I.24:</b> | Réaction de condensation du 2-oxoglutarate de diméthyle avec le semicarbohydrazide et le thiosemicarbohydrazide ..... | 14 |
| <b>Schéma I.25:</b> | Réaction du 2-oxoglutarate de diméthyle avec la tryptamine chlorhydrate.....  | 14 |
| <b>Schéma I.26:</b> | Réaction de synthèse du dérivé 1,4- benzothiazin-2-one .....  | 15 |
| <b>Schéma I.27:</b> | Réaction du dérivé 3,4-dihydro[1,6-a]benzimidazole .....  | 15 |
| <b>Schéma I.28:</b> | Réaction du 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle avec le 2-aminothiophenol .....                                       | 16 |
| <b>Schéma I.29:</b> | Réaction du 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle avec le 2-aminophenole.....   | 16 |
| <b>Schéma I.30:</b> | Réaction de synthèse d'hétérocycles avec le 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle .....                                 | 16 |
| <b>Schéma I.31:</b> | Réaction de synthèse d'hétérocycles avec le 2-oxoglutaconate de diméthyle.....  | 17 |
| <b>Schéma I.32:</b> | Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le 2-aminothiophenol.....  | 17 |
| <b>Schéma I.33:</b> | Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle sur l'azadiène .....  | 18 |
| <b>Schéma I.34:</b> | Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le dérivé aminé benzimidazole.....                                     | 18 |
| <b>Schéma I.35:</b> | Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le dérivé 7-aminodiazépine .....                                       | 19 |
| <b>Schéma I.36:</b> | Réaction de synthèse du 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle.....  | 19 |
| <b>Schéma I.37:</b> | Réaction de synthèse des hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle .....                                 | 20 |

|                       |   |    |
|-----------------------|---|----|
| <b>Schéma II.1:</b>   | Estérfication de l'acide 2-oxoglutarique <b>1</b> .....   | 21 |
| <b>Schéma II.2:</b>   | Réaction de synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle <b>2</b> .....  | 23 |
| <b>Schéma II.3:</b>   | Réaction de synthèse du dérivé 3-(2-oxo-2 <i>H</i> -1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle <b>4a-e</b> ..... | 25 |
| <b>Schéma II.4 :</b>  | Réaction de Synthèse de 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle <b>5</b> ...   | 36 |
| <b>Schéma II.5 :</b>  | Mécanisme d'acétalisation du 2-oxoglutarate de diméthyle <b>2</b> .....   | 37 |
| <b>Schéma II.6 :</b>  | Réaction de Synthèse du 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle <b>6</b> .  | 39 |
| <b>Schéma II.7 :</b>  | Réaction de synthèse du dérivé pyridazine <b>7</b> .....  | 40 |
| <b>Schéma II.8 :</b>  | Mécanisme réactionnel de la cyclisation du dérivé pyridazine <b>7</b> ...                                       | 41 |
| <b>Schéma II.9 :</b>  | Réaction de synthèse du dérivé benzoxazine <b>8</b> .....   | 46 |
| <b>Schéma II.10 :</b> | Mécanisme réactionnel de synthèse du dérivé de quinoxaline <b>9</b> ...   | 49 |
| <b>Schéma II.11 :</b> | Réaction de synthèse du dérivé quinoxaline <b>10</b> .....  | 49 |
| <b>Schéma II.12 :</b> | Essai d'obtention de l'acide 3-méthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique <b>11</b> .....                  | 55 |
| <b>Schéma II.13 :</b> | Réaction de synthèse du dérivé benzoxazine <b>12</b> .....  | 55 |
| <b>Schéma II.14 :</b> | Réaction de synthèse du 3-bromo-2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle <b>13</b> .....                             | 58 |
| <b>Schéma II.15 :</b> | Réaction de synthèse du du 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle <b>14</b> .....                                 | 59 |

# ABBREVIATIONS

## LISTE DES ABREVIATION

### Groupement fonctionnels et composés chimiques

|                                |                           |                                 |                                       |
|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------------|
| AcONa                          | Acétate de sodium         | Me                              | Méthyle                               |
| AcOH                           | Acide acétique            | MeOH                            | Méthanol                              |
| Ac                             | Groupement Acétyle        | MgSO <sub>4</sub>               | Sulfate de magnésium                  |
| Ar                             | Groupement Aryle          | Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Carbonate de sodium                   |
| Bz                             | Groupement Benzyle        | NaHCO <sub>3</sub>              | Hydrogénocarbonate de sodium          |
| CCl <sub>4</sub>               | Tétrachlorure de carbone  |                                 |                                       |
| DMSO                           | Diméthylsulfoxyde         | NEt <sub>3</sub>                | Triéthylamine                         |
| DMSO-d <sub>6</sub>            | Diméthylsulfoxyde deutéré | Ph                              | Groupement phényle                    |
| Et                             | Groupement éthyle         | <i>t</i> -Bu                    | Groupement tert-butyle                |
| HBr                            | Acide bromhydrique        | R                               | Radical                               |
| HCl                            | Acide chlorhydrique       | TMS                             | Triméthylsilane                       |
| HFA                            | Hexafluoroacetone         | TBu ou <i>t</i> -Bu             | <b><i>Tertiobutyl</i></b> tert-butyle |
| K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> | Carbonate de potassium    | X                               | Halogène                              |

### Unités et Mesures

|         |                     |           |                                       |
|---------|---------------------|-----------|---------------------------------------|
| cm      | centimètre          | mol, mmol | mole, millimole                       |
| °C      | degré Celsius       | M         | mol.L <sup>-1</sup>                   |
| eV      | électron-volt       | min       | minute                                |
| eq.     | équivalent          | ppm       | partie par million                    |
| g, mg   | gramme, milligramme | µg        | microgramme                           |
| Hz, MHZ | hertz, mégahertz    | m/z       | unité de masse par charge élémentaire |
| h       | heure               | e         |                                       |
| L, mL   | litre, millilitre   |           |                                       |



## Liste des abréviations

---

### Chromatographie et spectroscopie

|          |                                     |          |   |
|----------|-------------------------------------|----------|---|
| AE       | Analyse élémentaire                 | q        | Quadruplet                                  |
| CCM      | Chromatographie sur<br>couche mince | RMN      | Résonance magnétique<br>nucléaire           |
| d        | Doublet                             | s        | Singulet                                    |
| dd       | Doublet de doublet                  | sl       | Singulet large                              |
| IE (EI)  | Ionisation électronique             | t        | Triplet                                     |
| IC       | Ionisation chimique                 | SM (MS)  | Spectrométrie de masse                      |
| IR       | Infrarouge                          | $\delta$ | Déplacement chimique<br>relativement au TMS |
| <i>J</i> | Constante de couplage               |          |   |
| m        | Multiplet                           |          |   |

### Autres abréviations

|               |                                       |                     |   |
|---------------|---------------------------------------|---------------------|---|
| Aq.           | Aqueux                                | $T_{eb}$            | Température d'ébullition                |
| <i>i.e.</i>   | c'est-à-dire ( <i>id est</i> )        | $H_{arom}$          | Hydrogène aromatique                    |
| CMI           | Concentration minimale<br>inhibitrice | $P_f$               | Point de fusion                         |
| <i>coll.</i>  | Collaborateurs                        | $P_{ka}$            | Indication de la constante<br>d'acidité |
| $\Delta$      | Chauffage                             | <i>P. vulgaris</i>  | <i>Proteus vulgaris</i>                 |
| <i>et al.</i> | et collaborateurs ( <i>et alii</i> )  | <i>S. aureus</i>    | <i>Staphylococcus aureus</i>            |
| $n_D^{20}$    | Indice de réfraction                  | <i>E. coli</i>      | <i>Escherichia coli</i>                 |
| M             | Masse molaire                         | <i>S. sp.</i>       | <i>Staphylococcus sp.</i>               |
| MO            | Micro-Onde                            | <i>Strept. Sp.</i>  | <i>Streptococcus sp.</i>                |
| Rdt           | Rendement                             | <i>P. mirabilis</i> | <i>Proteus mirabilis</i>                |
| Rflx          | Reflux                                |                     |   |

# INTRODUCTION GENERALE

# Introduction générale

Depuis ces vingt dernières années, le nombre croissant de travaux consacrés à l'obtention de nouveaux hétérocycles, s'explique par une large application de ces derniers dans différents domaines de la vie humaine, plus particulièrement ceux possédant des activités biologiques importantes. En effet la plupart des composés physiologiquement actifs doivent leurs propriétés biologiques à la présence d'hétéroatomes, surtout sous la forme d'hétérocycles. Une grande majorité de substances naturelles connus sont hétérocycliques. Il n'est dès lors pas surprenant que plus de la moitié de toutes les études chimiques publiées traitent de tels composés, de leur synthèse, de leur isolement et de leurs interconversions [1].

Le progrès des produits hétérocycliques dans les différents tests cliniques laisse présumer un grand avenir à cette famille dans la recherche pharmaceutique [2]. La grande diversité structurale des dérivés hétérocycliques à base des diacides aliphatiques en font des cibles de choix pour les chimistes organiciens [3-10], en particulier les acides 2-oxocarboxyliques jouent un rôle important dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protides. Les acides 2-oxoanalogues des acides aminés naturels comme l'acide pyruvique (alanine), l'acide oxaloacétique (acide aspartique) et l'acide 2-oxoglutarique (acide glutamique) jouent un rôle fondamental dans la constitution des tissus vivants. Ainsi par exemple le processus de la glycolyse l'acide pyruvique est réduit en acide lactique. Dans le cycle de l'acide citrique ou cycle de Krebs l'acide 2-oxoglutarique est un intermédiaire dans le métabolite. L'acide glutamique est formé à partir de l'acide 2-oxoglutarique par transamination [11-13].

Les propriétés biologiques de ces composés sont remarquables. Parmi eux, l'acide 2-oxoglutarique tient une place de choix par la diversité de son activité pharmacologique et le rôle prépondérant qu'il joue dans certaines biosynthèses naturelles. [14]

L'acide 2-oxoglutarique fut longtemps très peu utilisé dans la synthèse organique. Cependant ces dernières années le nombre de publications de synthèses organiques avec l'acide 2-oxoglutarique et ses dérivés augmenta considérablement.

## *Introduction générale*

---

Le but du présent travail est de synthétiser de nouveaux hétérocycles à base des dérivés de l'acide 2-oxoglutarique et l'évaluation de leur activité biologique.

A cet effet les objectifs de ce travail sont les suivants :

- Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle et application dans la synthèse d'hétérocycles.
- Synthèse du 2,2-éthoxyglutarate de diméthyle et étude de sa réactivité dans des réactions de cyclocondensation avec des réactifs binucléophiles.
- Bromation de cet acétal afin d'obtenir le 3-bromo-2,2-éthoxyglutarate de diméthyle. Ce dérivé halogéné non décrit dans la littérature, a été soumis à l'action avec des réactifs binucléophiles.
- Enfin la déhydrobromation de ce dérivé halogéné pour accéder au 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle, qui sa mise en réaction avec des réactifs binucléophiles est à étudier.

La présente thèse comporte trois chapitres :

Le premier chapitre présente une étude bibliographique sur l'acide 2-oxoglutarique et ses dérivés et leurs utilisations en tant que composés de départ pour la synthèse d'hétérocycles. Des exemples choisis de la littérature de synthèses d'hétérocycles avec l'acide 2-oxoglutarique et ses dérivés sont exposés, montrant ainsi le choix de ces précurseurs.

Le deuxième chapitre est consacré aux résultats et discussions. Il comporte la description des synthèses des composés, leurs caractérisations par les différentes méthodes spectroscopiques d'analyse à savoir l'infrarouge à transformée de Fourier (FTIR), la résonance magnétique nucléaire (RMN) du proton  $^1\text{H}$  et du  $^{13}\text{C}$  et la spectrométrie de masse avec l'interprétation de tous les spectres. L'activité biologique des composés obtenus a été évaluée in vivo contre des germes les plus courants et couramment responsables de diverses pathologies, par la méthode des disques.

Le troisième chapitre est réservé à la partie expérimentale et décrit en détails les protocoles expérimentaux des composés synthétisés.

Enfin une conclusion relatant les résultats obtenus au cours de ce travail avec des recommandations futures en vue d'améliorer et de poursuivre ce travail.

# CHAPITRE I

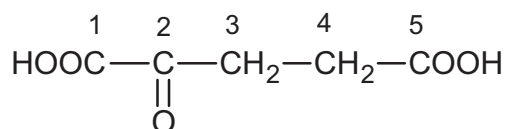
## ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

# Chapitre I

## Etude Bibliographique

### I.1. Introduction

L'utilisation de l'acide 2-oxoglutarique dans la synthèse organique est due à la présence des groupements fonctionnels dans la molécule. En effet l'acide 2-oxoglutarique avec un groupement oxo, deux groupements carboxyliques et deux groupements méthylènes activés dispose de cinq centres réactifs (figure I.1).



**Figure I.1 :** Acide 2-oxoglutarique

Par une fonctionnalisation correspondante de cet acide cétodicarboxylique et par une large variation de réactifs binucléophiles de nombreux hétérocycles ont été et sont encore synthétisés.

Dans ce chapitre nous allons donner un bref aperçu sur les propriétés et synthèse de cet acide ainsi que ces dérivés. Mais nous présenteront surtout la mise en œuvre de l'acide 2-oxoglutarique et de ses dérivés dans la synthèse de différents hétérocycles.

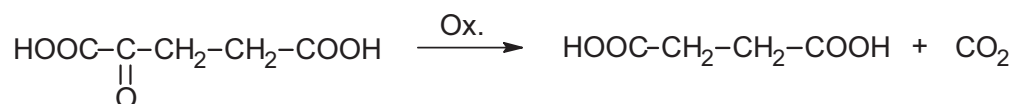
### I. 2. Propriétés, réactions et synthèses de l'acide 2-oxoglutarique

#### I.2.1. Propriétés et réactions chimiques

H. Wilde et H. Schwesinger ont rapporté un résumé complet sur les propriétés et réactions chimiques de l'acide 2-oxoglutarique [15]. A titre d'exemple nous citons quelques propriétés des plus importantes qui ne sont pas rapportés dan [15].

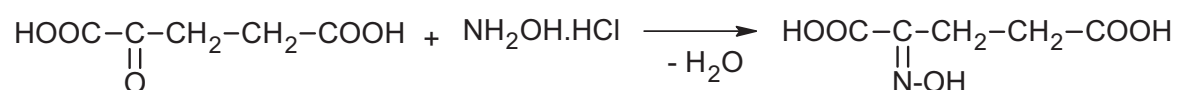
L'acide 2-oxoglutarique est sous forme des cristaux incolores, avec un point de fusion de 112–116 °C. Il est très soluble dans l'eau, le méthanol et l'éthanol.

Sous l'action d'oxydants il subit une décarboxylation et se transforme en acide succinique (Schéma I.1) [16].



**Schéma I.1** : Réaction d'oxydation de l'acide 2-oxoglutarique

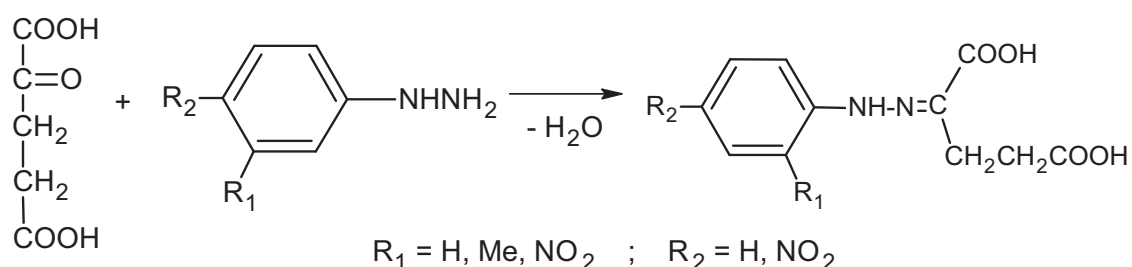
En raison du groupement oxo une réaction de condensation avec les composés aminés se déroule facilement. L'acide 2-hydroxyiminoglutarique s'obtient par condensation avec l'hydroxylamine chlorhydrate (Schéma I.2) [17].



**Schéma I.2** : Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec l'hydroxylamine chlorhydrate

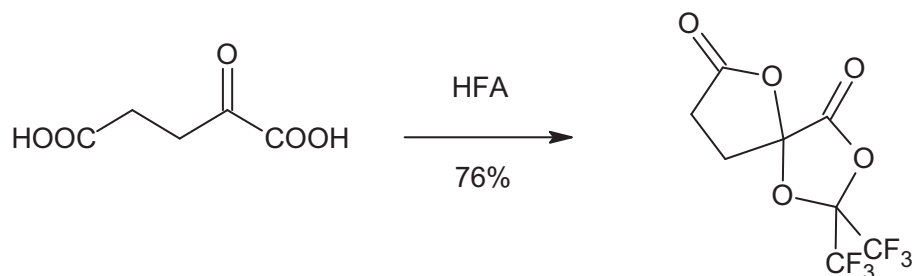
Cette oxime est utilisée pour synthétiser plusieurs composés importants par exemple l'acide 2-hydroxyaminoglutarique [18], l'acide glutamique [19].

Avec différents hydrazines l'acide 2-oxoglutarique se condense facilement pour donner les hydrazones correspondants (Schéma I.3): phénylhydrazone [20], o-méthylphénylhydrazone [21] et 2,4-dinitrophénylhydrazone [22] (Schéma I.3).



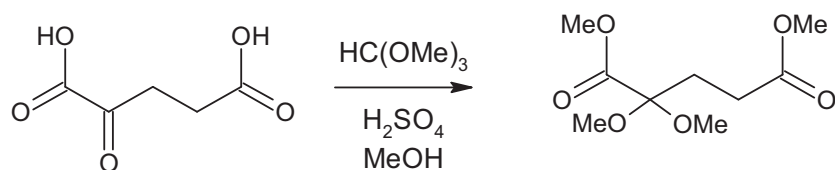
**Schéma I.3** : Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec différents hydrazines

L'acide 2-oxoglutarique et l'hexafluoroacétone (HFA) donnent un composé spiro après addition intramoléculaire (Schéma I.4) [23].



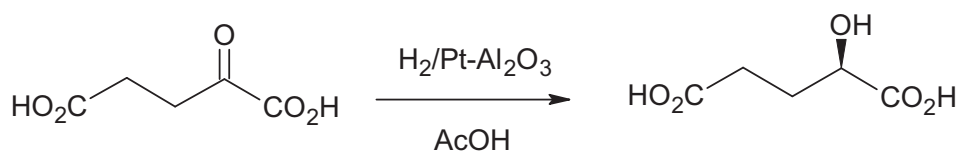
**Schéma I.4 :** Réaction de condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec HFA

L'action de l'orthoformiate de méthyle sur l'acide 2-oxoglutarique dans le méthanol absolu en présence de l'acide sulfurique donne le 2,2-diméthoxypentanedioate de diméthyle avec un rendement de 90% (Schéma I.5) [24-28].



**Schéma I.5 :** Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'orthoformiate de méthyle

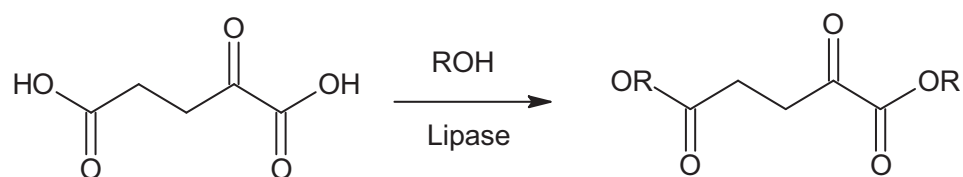
L'acide 2-oxoglutarique peut être transformé en acide (2*R*)-2-hydroxypentanedioïque par hydrogénation énantiosélective catalysée par Pt-Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> avec un rendement de 92 % (Schéma I.6) [29].



**Schéma I.6 :** Hydrogénation énantiosélective de l'acide 2-oxoglutarique

Plusieurs esters de dialkyle de l'acide 2-oxoglutarique peuvent être obtenus en utilisant une lipase comme biocatalyses (Schéma I.7) [30].





**Schéma I.7:** La bioestérification de l'acide 2-oxoglutarique

L'acide 2-oxoglutarique s'estérifie facilement avec différents alcools en présence d'acides minéraux comme catalyseurs. Comme l'acide dicarboxylique il peut former, suivant les conditions réactionnelles, aussi bien des mono- que des diesters.

Les esters connus de l'acide 2-oxoglutarique sont les suivants :

- *2-oxoglutarate de diméthyle*

Il est obtenu par la méthode classique d'estérification des acides carboxyliques qui consiste à chauffer l'acide 2-oxoglutarique dans le méthanol en présence d'acide sulfurique [31]. La littérature rapporte aussi l'estérification avec le diazométhane [32], avec le triméthylsilyldiazométhane [33].

- *2-oxoglutarate de 1-monométhyle*

Il se forme comme produit secondaire lors de l'estérification de l'acide 2-oxoglutarique [34].

- *2-oxoglutarate de diéthyle*

Il est obtenu par les méthodes classiques d'estérification des acides carboxyliques [35-39].

- *2-oxoglutarate de 1-monoéthyle*

Il est synthétisé par estérification de l'acide 2-oxoglutarique avec le chloroformate d'éthyle en présence de triéthylamine [40]. Il se forme aussi comme produit secondaire dans [34].

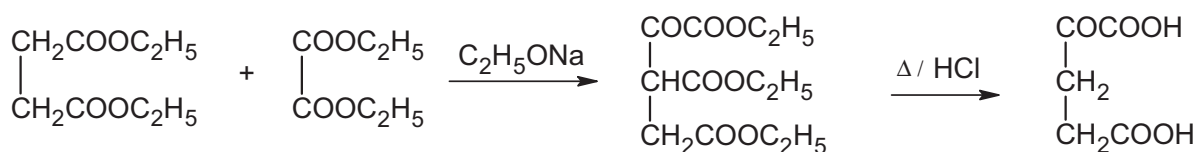
- *2-oxoglutarate de di-butyle*

Il est obtenu par chauffage de l'acide 2-oxoglutarate avec le n-butanol dans le benzène en présence d'acide sulfurique [41]. De même manière est obtenu aussi le 2-oxoglutarate de di-tert-butyle [42].

La littérature décrit aussi bien le 2,2,-diméthoxyglutarate de diméthyle [43] que le 2,2,-diéthoxyglutarate de diéthyle [44,45]. Les deux acétals sont synthétisés suivant le procédé de Claisen. Cooper et ses collaborateurs publièrent en 1983 un résumé complet sur les procédés chimiques et biochimiques d'obtention des acides 2-oxocarboxyliques y compris l'acide 2-oxoglutarique [46].

### I.2.2. Synthèses de l'acide 2-oxoglutarique

Une variante de synthèse chimique plus avantageuse en ce qui concerne le rendement et la conduite de la réaction pour l'acide 2-oxoglutarique, consiste à chauffer l'oxalosuccinate de triéthyle avec l'acide chlorhydrique concentré. Dans une première étape l'oxalate et le succinate de diéthyle dans l'éther anhydre et sous l'action de l'éthylate de sodium sont convertis en oxalosuccinate de triéthyle qui, finalement, subit une hydrolyse et une décarboxylation (Schéma I.8) [47].



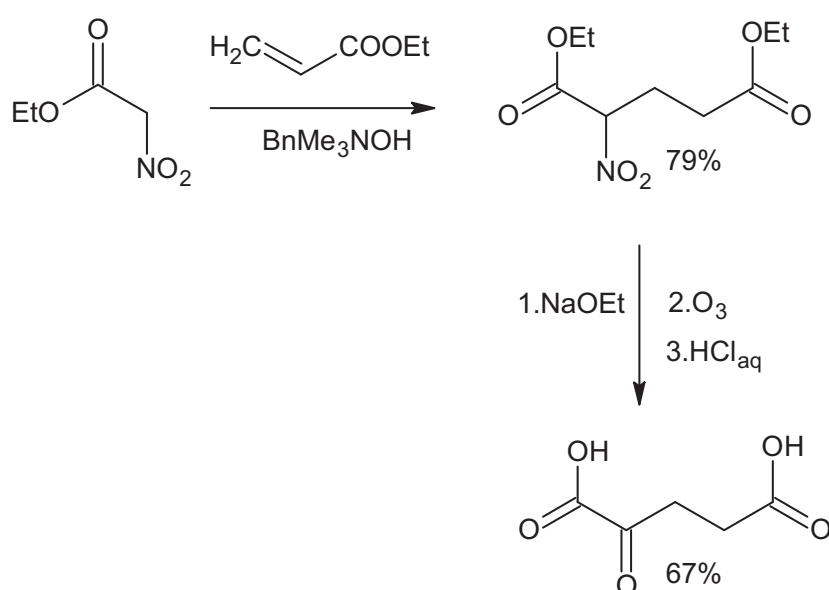
**Schéma I.8 :** Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique

Ce procédé de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique est approprié à l'échelle du laboratoire. Un rendement de 75% pour les deux étapes est atteint.

L'addition du nitroacétate d'éthyle avec l'acrylate d'éthyle conduit au 2- nitroglutarate de diéthyle , ce dernier subit ensuite une oxydation pour obtenir le 2-oxoglutarate de diéthyle dont l'hydrolyse donne l'acide 2-oxoglutarique (schéma I.9) [48].

L'irradiation aux rayons gamma ( $\gamma$ ) d'une solution aqueuse d'acide glutamique produit l'acide 2-oxoglutarique avec dégagement d'ammoniac (Schéma I.10) [49].

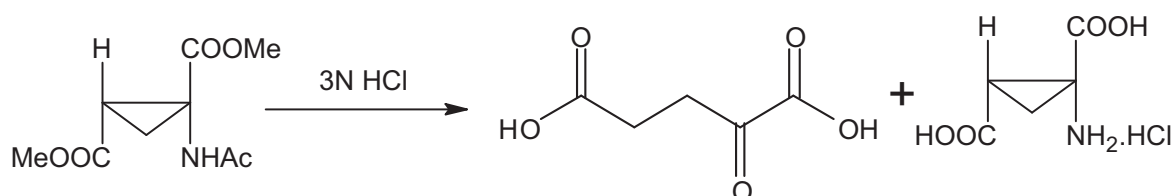
L'hydrolyse de l'ester 1-(acétylamino) cyclopropane-1,2-dicarboxylate de diméthyle donne l'acide 2-oxoglutarique avec un rendement de 60% (Schéma I.11) [50].



**Schéma I.9 :** Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique à partir de nitroacétate d'éthyle



**Schéma I.10 :** Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique à partir de l'acide glutamique



**Schéma I.11 :** Réaction de synthèse de l'acide 2-oxoglutarique de l'ester 1-(acétylamino) cyclopropane-1,2-dicarboxylate de diméthyle

### I. 3. Synthèse d'hétérocycles

Les réactions décrites dans la littérature pour la synthèse d'hétérocycles avec l'acide 2-oxoglutarique et ses esters ont lieu à travers les atomes C1 et C2 ou bien à travers les atomes C2 et C5. Par cette voie de synthèse des hétérocycles de 5 et de 6 membres respectivement sont synthétisés.

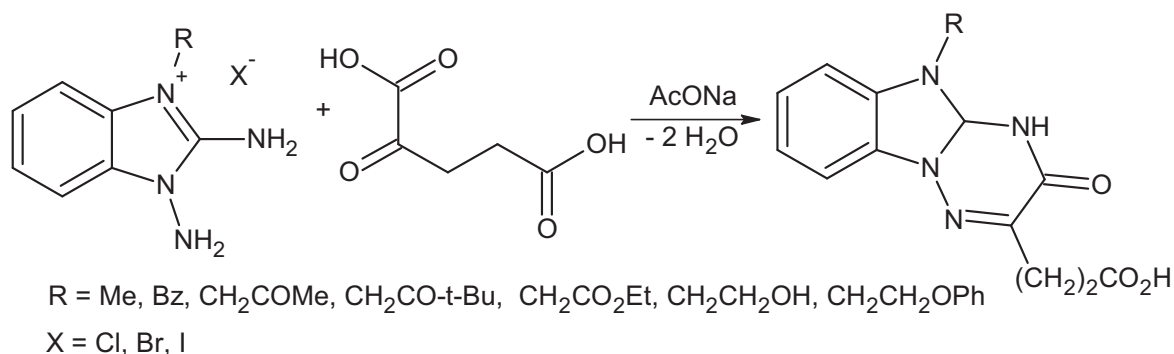
La synthèse d'hétérocycles impliquant les carbones en position 1 et 5 n'est pas encore décrite dans la littérature ; permettrait d'obtenir des cycles de 7 ou 9 membres.

Par cette voie de synthèse nous rapportons dans ce qui suit des exemples choisis de la littérature de synthèses d'hétérocycles à base de l'acide 2-oxoglutarique et ses dérivés.

#### I. 3.1. Synthèse d'hétérocycles avec l'acide 2-oxoglutarique

##### I. 3.1.1. Cyclisation à travers les atomes C1 et C2

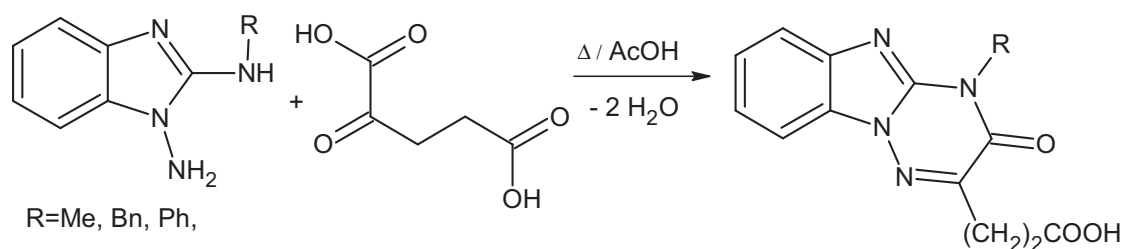
Le dérivé [1,2,4]triazino[2,3-*a*]benzimidazole est obtenu par condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec les sels du dérivé benzimidazole (Schéma I.12) [51].



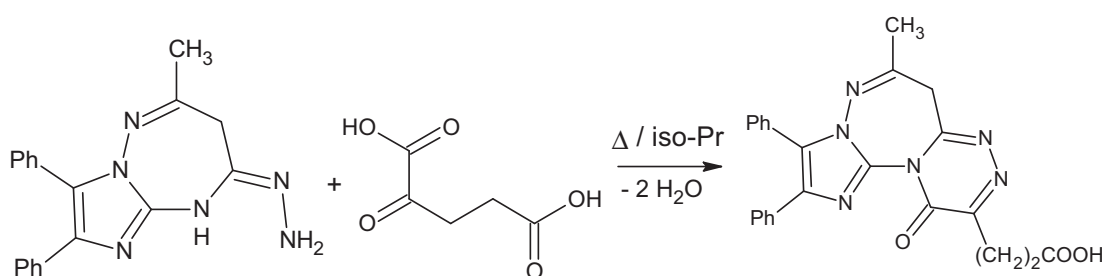
**Schéma I.12** : Réaction de synthèse du dérivé [1,2,4]triazino[2,3-*a*]benzimidazole

Le chauffage de l'acide 2-oxoglutarique avec le 2-alkylamino-1-aminobenzimidazole dans l'acide acétique glacial donne le dérivé de l'acide 3-(3-oxo-3,4-dihydro[1,2,4]triazino[2,3-*a*]benzimidazol-2-yl)propanoïque (Schéma I.13) [51].

Le dérivé imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazino[4,3-*d*][1,2,4]triazepine est obtenu avec un rendement de 68% par action de l'acide 2-oxoglutarique sur le dérivé imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazepine par chauffage dans l'isopropanol (Schéma I.14) [52].



**Schéma I.13 :** Réaction de synthèse de l'acide 3-(3-oxo-3,4-dihydro[1,2,4]triazino[2,3-*a*]benzimidazol-2-yl)propanoïque



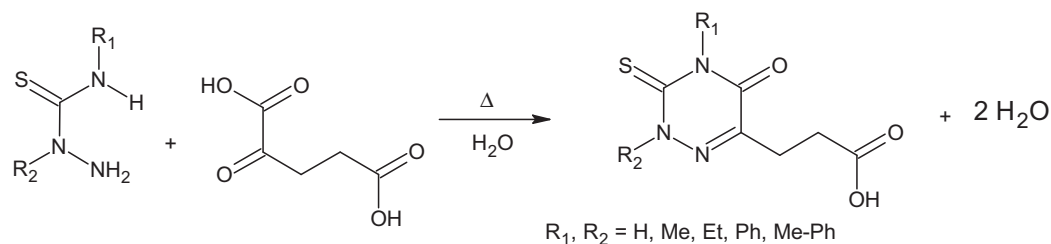
**Schéma I.14:** Réaction de synthèse du dérivé imidazo[1,2-*b*][1,2,4]triazino[4,3-*d*][1,2,4]triazepine

Le dérivé de l'acide 3-(5-oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propanoïque doué d'activité pharmacologique est accessible par condensation de l'acide

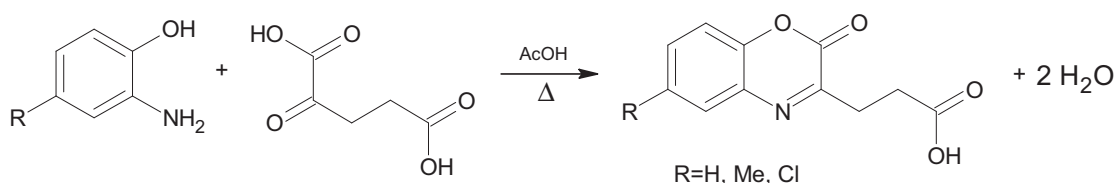
2-oxoglutarique avec les dérivés de thiosemicarbazide (Schéma I.15) [53].

L'action de l'acide 2-oxoglutarique sur le dérivé 2-aminophénol dans l'acide acétique donne le dérivé benzoxazin-2-one doué d'activité biologique (Schéma I.16) [54].

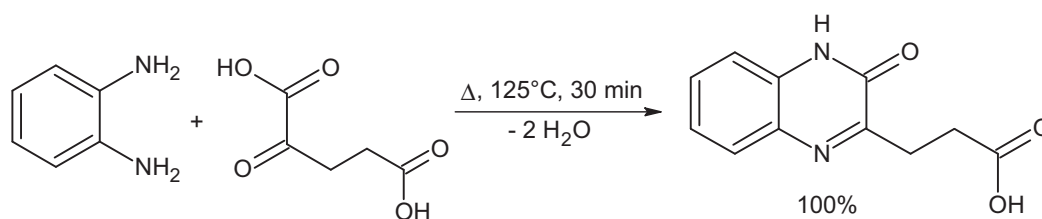
Le chauffage sans solvant de l'acide 2-oxoglutarique avec l'*o*-phénylènediamine donne le dérivé quinoxaline avec un rendement de 100% (Schéma I.17) [55].



**Schéma I.15 :** Réaction de synthèse du dérivé de l'acide 3-(5-oxo-3-thioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,2,4-triazin-6-yl)propanoïque

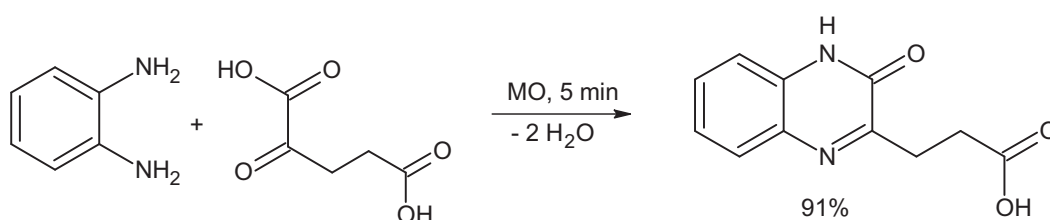


**Schéma I.16 :** Réaction de synthèse du dérivé benzoxazin-2-one



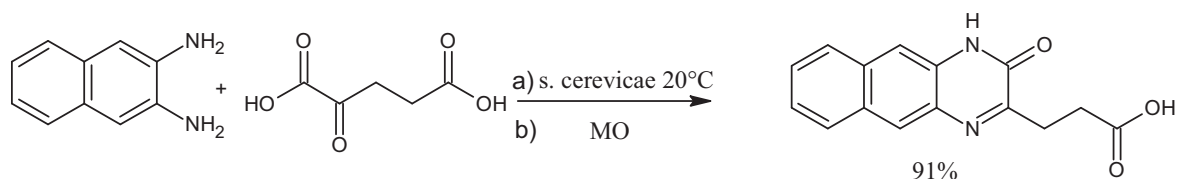
**Schéma I.17 :** Réaction de synthèse du dérivé quinoxaline

A fin d'améliorer le temps de cette réaction, le dérivé quinoxaline est aussi obtenu avec un haut rendement par action de l'acide 2-oxoglutarique sur l'o-phénylènediamine sans solvant sous irradiation de micro-ondes (Schéma I.18) [55-58].



**Schéma I.18 :** Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'o-phénylènediamine

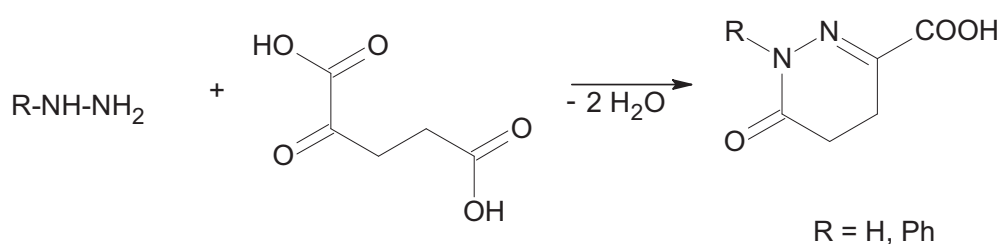
La synthèse des dérivés de benzoquinoxalinone peut avoir lieu par la réaction d'Hinsberg (sous irradiation aux micro-ondes en absence de solvant, ou par biocatalyse). Les produits sont isolés avec un très bon rendement (Schéma I.19) [58].



**Schéma I.19 :** Réaction de synthèse de benzoquinoxalinone

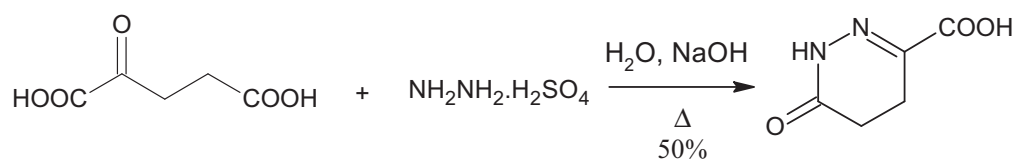
### I. 3.1.2. Cyclisation à travers les atomes C2 et C5

Les dérivés pyridazinones sont obtenus par réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'hydrazine et la phénylhydrazine (Schéma I.20) [59].



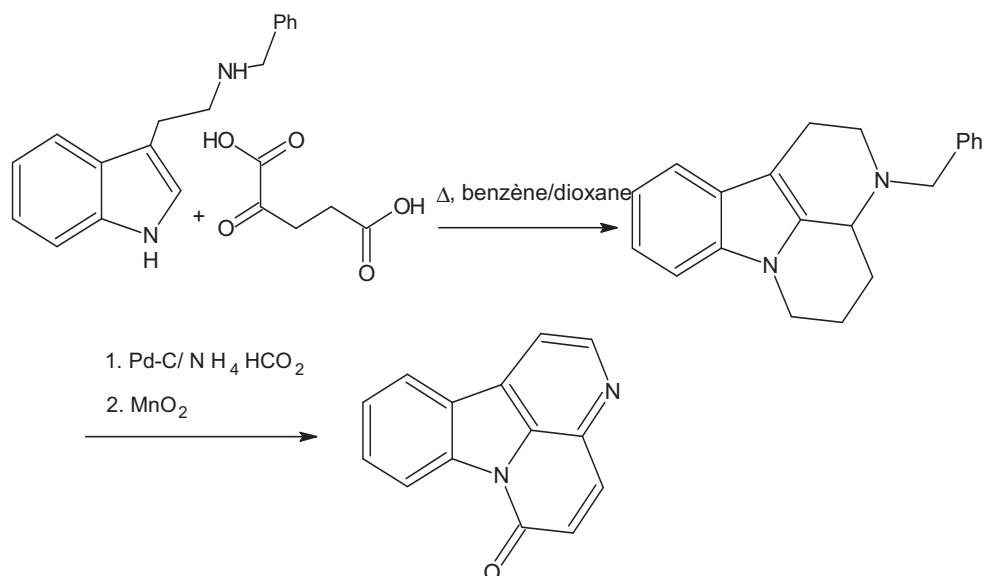
**Schéma I.20 :** Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec l'hydrazine et la phénylhydrazine

L'action de l'acide 2-oxoglutarique sur le sulfate d'hydrazine conduit à l'acide 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazine-3-carboxylique avec un rendement de 50% (Schéma I.21) [60].



**Schéma I.21:** Synthèse de l'acide 6-oxo-1,4,5,6-tetrahydropyridazine-3-carboxylique

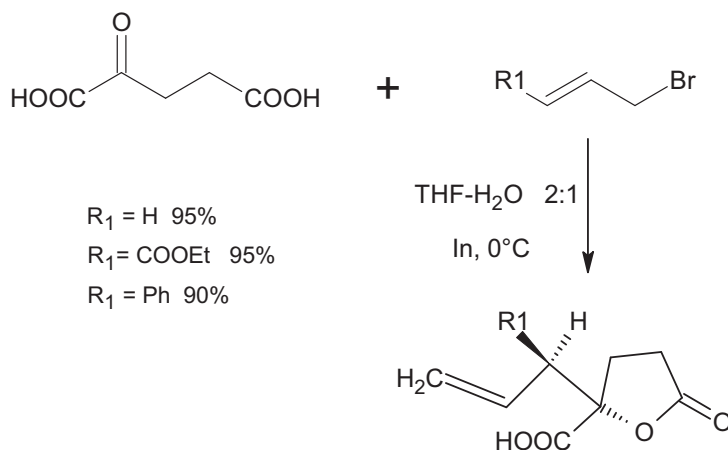
L'alcaloïde cantin-6-one anticancéreux est synthétisé avec un rendement de 65% en deux étapes par condensation de l'acide 2-oxoglutarique avec la benzyltriptamine sous reflux dans un mélange de benzène et dioxane. L'hexahydrocantin-6-one obtenue est traitée à l'aide de formiate d'ammonium et du palladium sur du carbone suivie d'une oxydation avec du dioxyde de manganèse (Schéma I.22) [61].



**Schéma I.22 :** Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec la benzyltriptamine

### I. 3.1.3. Cyclisation à travers les atomes C1 et C4

L'action de l'acide 2-oxoglutarique sur le bromure d'allyle en suspension de l'indium métallique, dans le rapport (1:1.5:1) dans le THF-H<sub>2</sub>O (2/1) à 0°C aboutit aux acides (2S)-5-oxo-2-(prop-2-en-1-yl)tetrahydrofurane-2-carboxylique, (2S)-2-[(2R)-1-ethoxy-1-oxobut-3-en-2-yl]-5-oxotetrahydrofurane-2-carboxylique et (2S)-5-oxo-2-[(1S)-1-phenylprop-2-en-1-yl]tetrahydrofurane-2-carboxylique (Schéma I.23) [62].



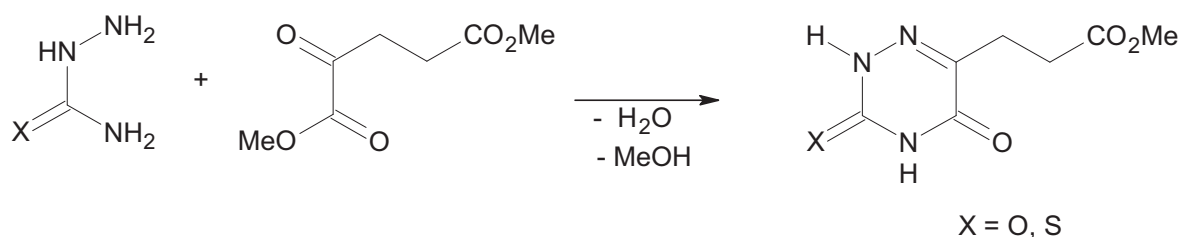
**Schéma I.23:** Réaction de l'acide 2-oxoglutarique avec le bromure d'allyle



### I. 3.2. Synthèse d'hétérocycles avec les esters de l'acide 2-oxoglutarique

#### I. 3.2.1. Cyclisation à travers les atomes C1 et C2

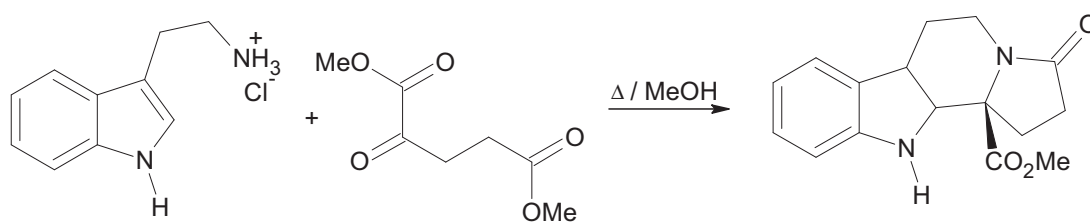
Les composés 1,2,4-triazines doués d'activité biologique et sont utilisés comme herbicides sont préparés par condensation de l'ester diméthyle de l'acide 2-oxoglutarique avec le semicarbazide et le thiosemicarbazide (Schéma I.24) [34].



**Schéma I.24 :** Réaction de condensation du 2-oxoglutarate de diméthyle avec le semicarbohydrazide et le thiosemicarbohydrazide

#### I. 3.2.2. Cyclisation à travers les atomes C2 et C5

Le chauffage du 2-oxoglutarate de diméthyle avec la tryptamine chlorhydrate dans le méthanol donne le 3-oxo-9-méthoxycarbonylindolizino[8,7-b]indole avec un rendement de 92% (Schéma I.25) [63].



**Schéma I.25 :** Réaction du 2-oxoglutarate de diméthyle avec la tryptamine chlorhydrate

L'action du 2-oxoglutarate de diméthyle sur le 2-aminothiophénol dans le toluène à la température ambiante conduit au dérivé 1,4-benzothiazin-2-one (Schéma I.26) [64].

Le dérivé 3,4-dihydro[1,6-a]benzimidazole est obtenu en deux étapes par action du dérivé 2-nitrophénylhydrazine sur le 2-oxoglutarate de dialkyle suivie par une hydrogénation catalytique avec traitement ultérieur du mélange réactionnel par NaOH (Schéma I.27) [65].

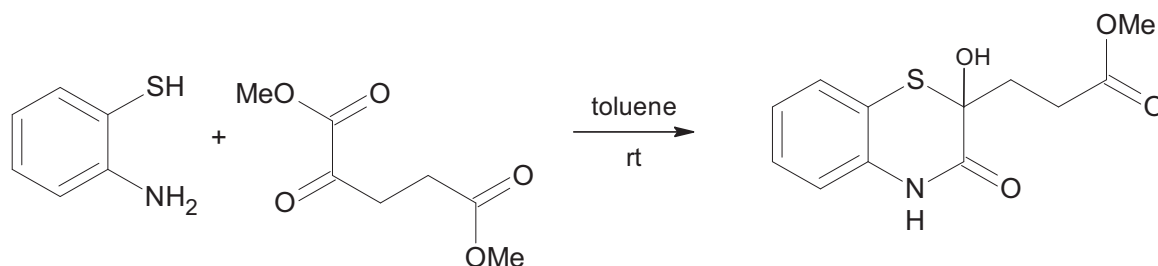


Schéma I.26 : Réaction de synthèse du dérivé 1,4- benzothiazin-2-one

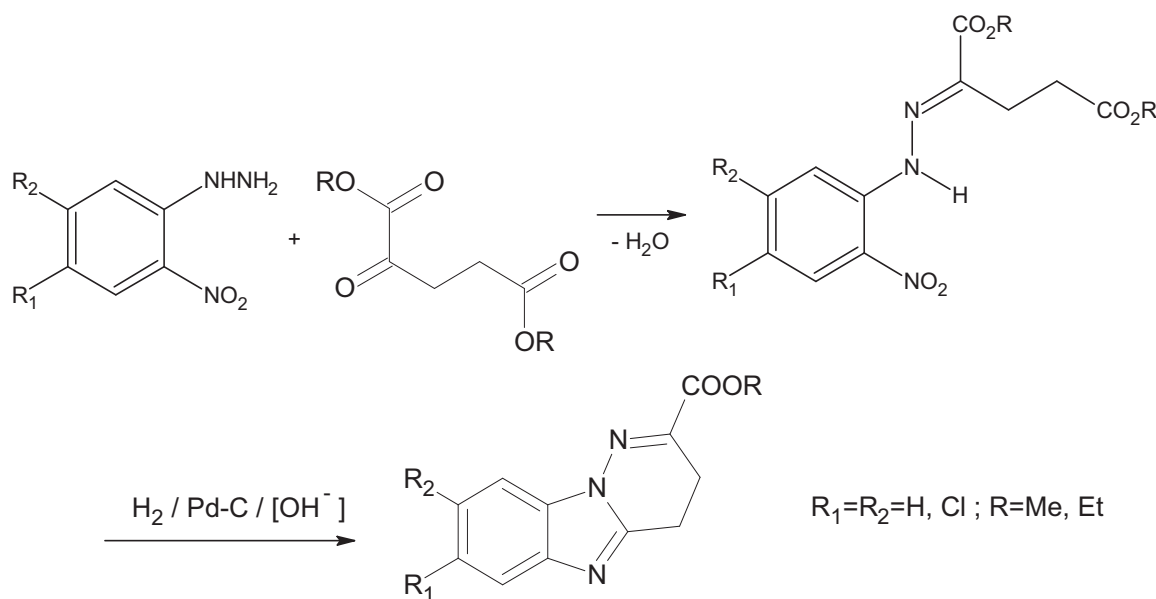
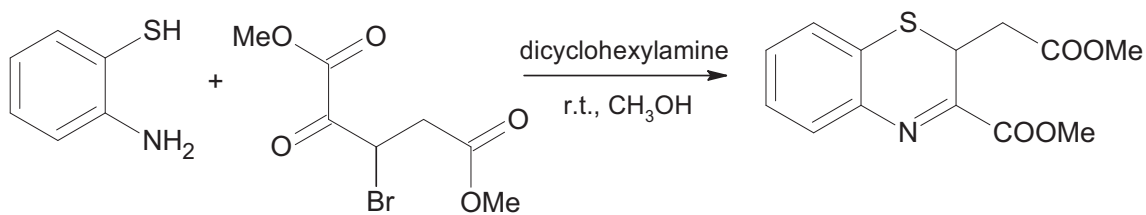


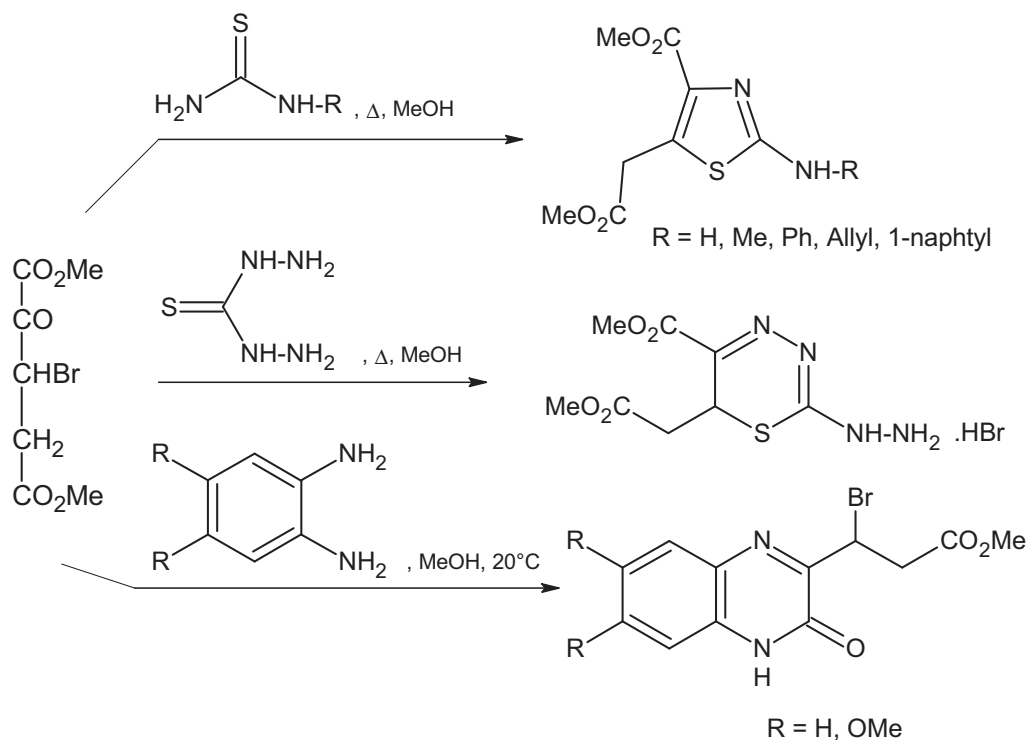
Schéma I.27 : Réaction du dérivé 3,4-dihydro[1,6-a]benzimidazole

### I.3.3. Synthèse d'hétérocycles avec le 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle et de diéthyle

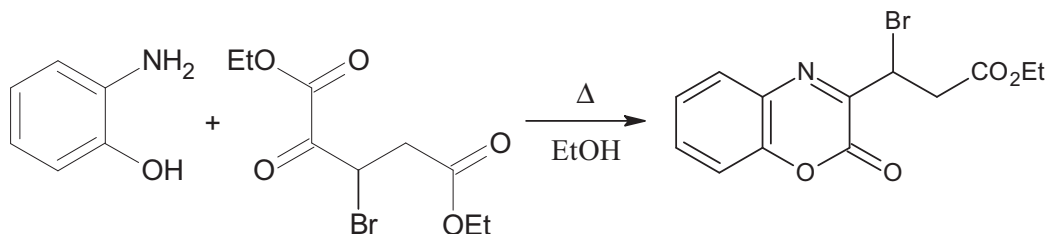
Très peu de travaux ont été réalisés avec ce dérivé bromé qui est obtenu avec un haut rendement par action du brome moléculaire sur l'acide 2-oxoglutarique et ses esters diméthylque et diéthylque. Ainsi le 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle réagit avec des réactifs binucléophiles tels que le 2-aminothiophenol pour donner le dérivé 1,4-benzothiazine (Schéma I.28) [66], la thiosemicarbazine pour donner le dérivé thiazole, le thiocarbohydrazide pour donner le dérivé 1,3,4-thiadiazine et l'o-phénylènediamine pour donner le dérivé 3-oxo-3,4-dihydroquinoxaline (Schéma I.29) [67]. Le 3-bromo-2-oxoglutarate de diéthyle peut réagir avec le 2-aminophenol pour aboutir au dérivé de 1,4-benzoxazine (Schéma I.30) [66].



**Schéma I.28** : Réaction du 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle avec le 2-aminothiophenol



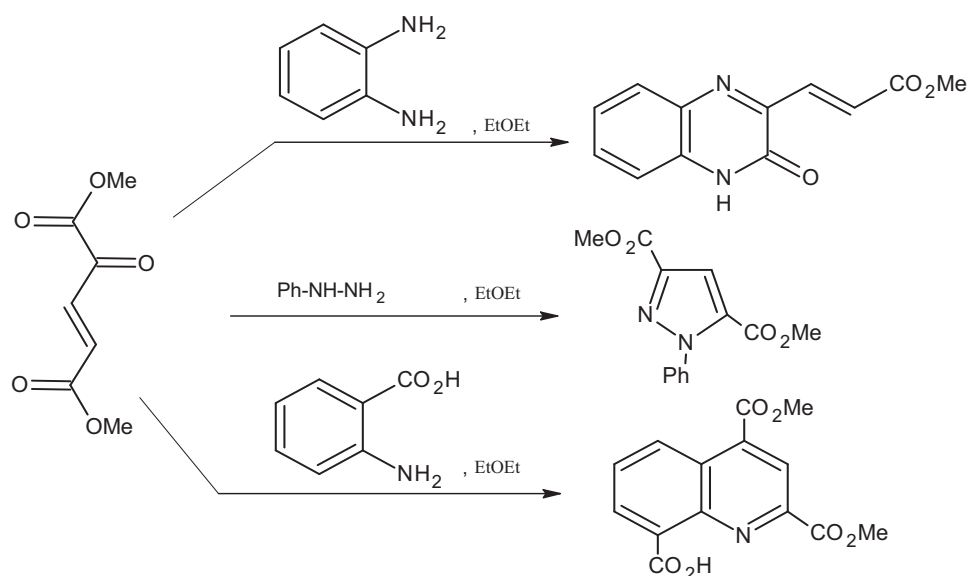
**Schéma I.29** : Réaction de synthèse d'hétérocycles avec le 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle



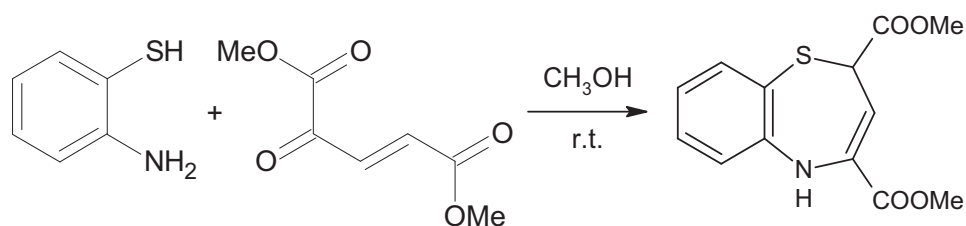
**Schéma I.30** : Réaction du 3-bromo-2-oxoglutarate de diéthyle avec le 2-aminophénol

### I.3.4. Synthèse d'hétérocycles avec le 2-oxoglutaconate de diméthyle

Ce composé, qui est préparé par bromation suivi d'une déhydrobromation du 2-oxoglutarate de diméthyle, est beaucoup utilisé dans la synthèse d'hétérocycles. Il réagit avec l'*o*-phénylènediamine, la phénylhydrazine, et l'acide anthranilique et fournit respectivement les dérivés de la quinoxaline, du pyrazole et la quinoléine (Schéma I.31) [68], et même avec le 2-aminophénol pour donner le 2,5-dihydro-1,5-benzothiazepine-2,4-dicarboxylate de diméthyle (Schéma I.32) [65].



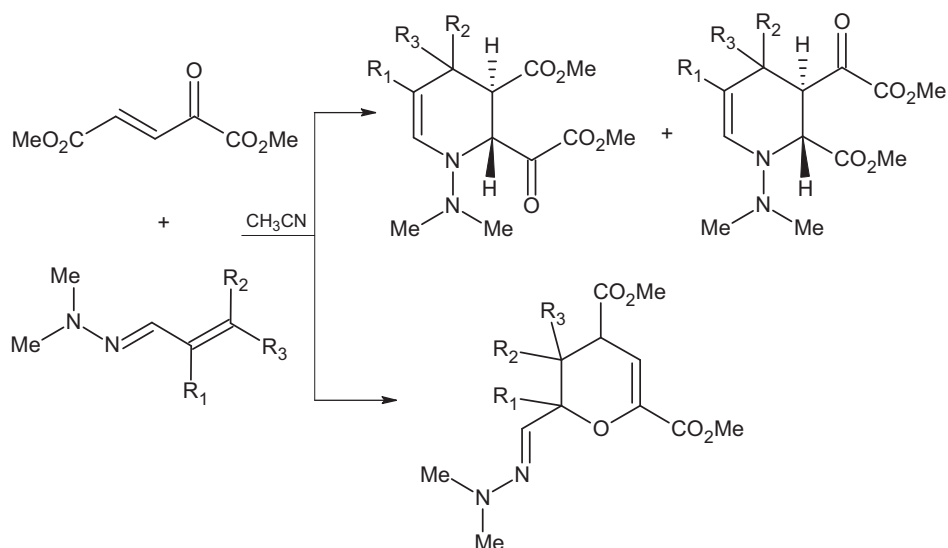
**Schéma I.31 :** Réaction de synthèse d'hétérocycles avec le 2-oxoglutaconate de diméthyle



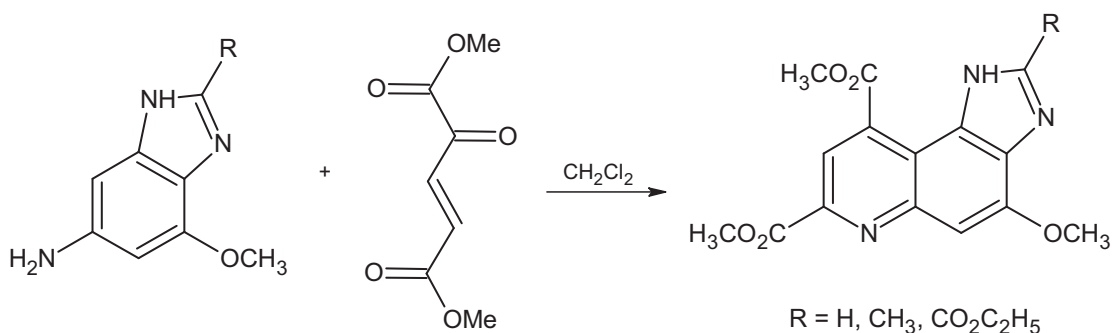
**Schéma I.32 :** Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le 2-aminothiophénol

La pipéridine et la pyranne hautement fonctionnalisées sont formées par l'action du 2-oxoglutaconate de diméthyle sur l'azadiène (Schéma I.33) [69].

Suivant la réaction de Doebner von Miller le 2-oxoglutaconate de diméthyle réagit avec le dérivé aminé benzimidazole dans le dichlorométhane et à température ambiante et donne le dérivé imidazo[4,5-f]quinoléine (Schéma I.34) [70].

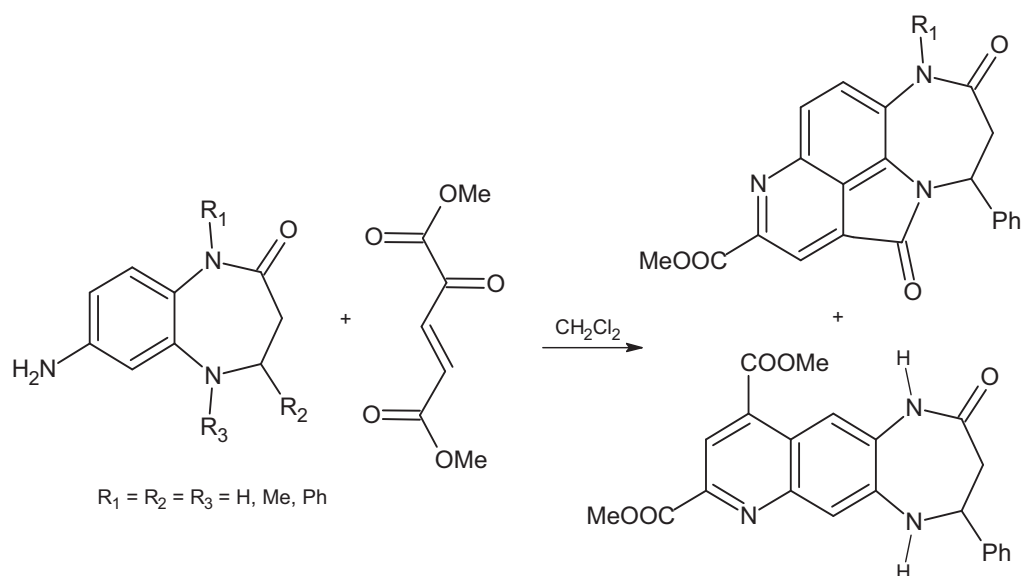


**Schéma I.33 :** Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle sur l'azadiène



**Schéma I.34 :** Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le dérivé aminé benzimidazole

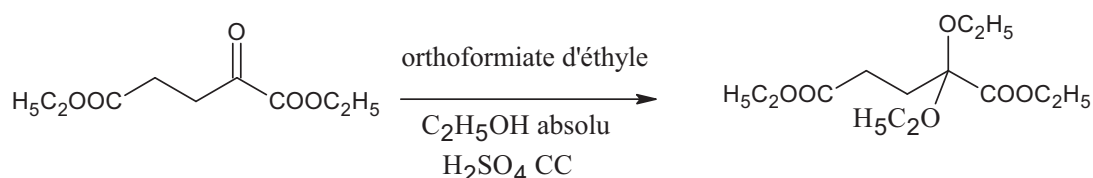
De même suivant la réaction de doebner von Miller le 2-oxoglutarate de diméthyle réagit avec le dérivé 7-aminodiazépine pour donner le dérivé [1,4]diazepino[3,2,1-hi]pyrido[4,3,2-cd]indole et le dérivé [1,4]diazepino[2,3-g]quinoline (Schéma I.35) [71].



**Schéma I.35 :** Réaction du 2-oxoglutaconate de diméthyle avec le dérivé 7-aminodiazépine

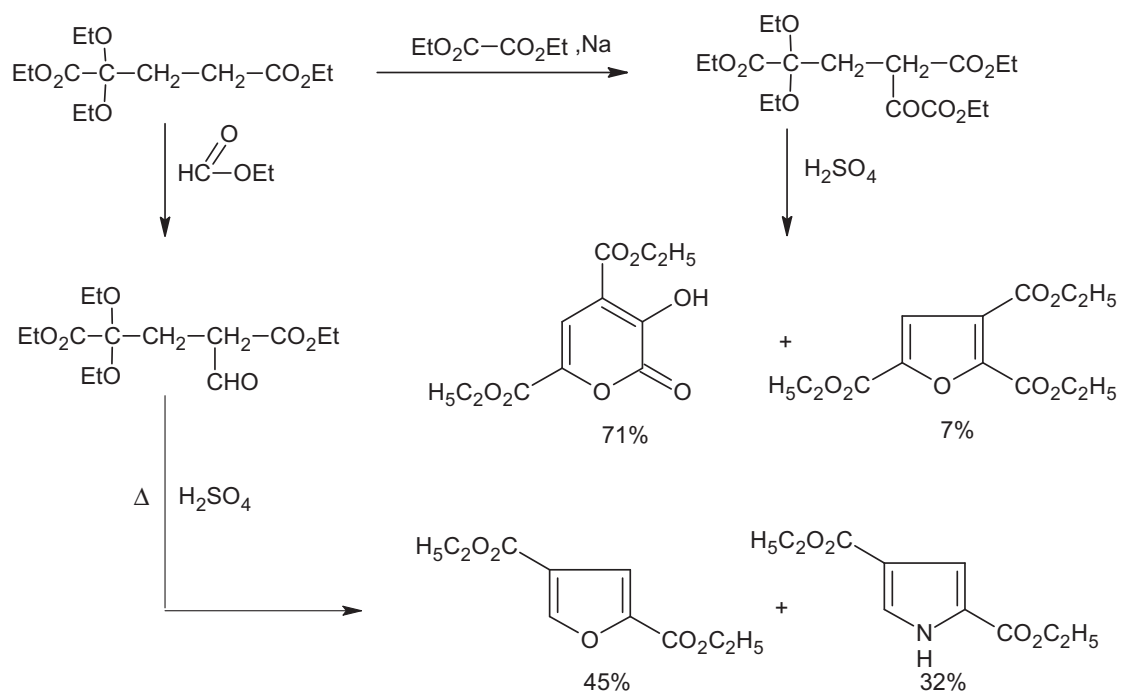
### I. 3.5. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle

Le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle peut être synthétisé par action de l'ester 2-oxoglutarate de diéthyle sur une solution d'orthoformiate d'éthyle dans l'éthanol absolu catalysé par l'acide sulfurique concentré (Schéma I.37) [72].



**Schéma I.36 :** Réaction de synthèse du 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle

Le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle élaboré a pu se condenser successivement avec l'oxalate d'éthyle pour donner le 2,2-diéthoxy-3-éthoxalylglutarate de diéthyle et avec le formiate d'éthyle pour aboutir le 2,2-diéthoxy-3-formylglutarate de diéthyle. Le traitement avec de l'acide sulfurique concentré du 2,2-diéthoxy-3-éthoxalylglutarate de diéthyle a conduit avec un rendement de 71% au dérivée 3-hydroxy-2-oxo-2*H*-pyran-4,6-dicarboxylate de diéthyle, et seulement par contre un rendement de 7% de furan-2,3,5-tricarboxylate de triéthyle et avec du 2,2-diéthoxy-3-formylglutarate de diéthyle a exclusivement donné furan-2,4-dicarboxylate de diéthyle et 1*H*-pyrrole-2,4-dicarboxylate de diéthyle avec des rendement de 45% et 32% (Schéma I.38) [72].



**Schéma I.37** : Réactions de synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diéthyle

# CHAPITRE II

## RESULTATS ET DISCUSSION



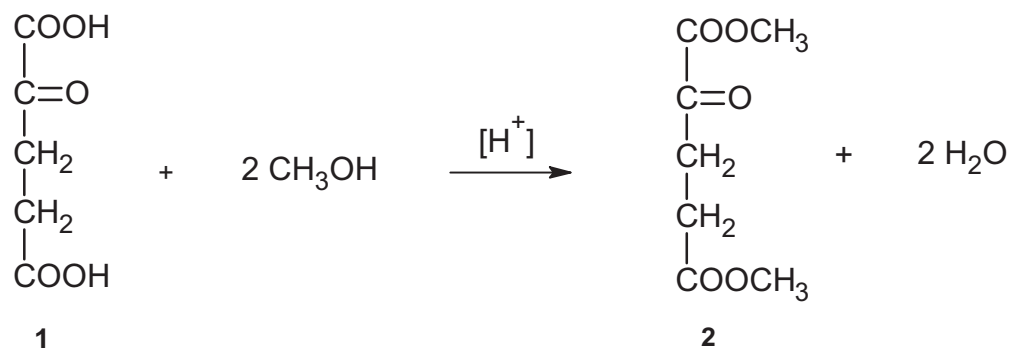
## Chapitre II

### Résultats et discussion

#### II.1. Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle 2

L'acide 2-oxoglutarique comme tous les acides 2-oxocarboxyliques, sous l'action de la chaleur, et en présence d'un oxydant, subit une décarboxylation [73]. Cette réaction secondaire non désirable, qui mènerait à un mélange de produits, cette réaction peut être évitée par une estérification. Il est connu que les esters méthyliques, en ce qui concerne les processus ultérieurs de cristallisation, sont mieux appropriés que les esters éthyliques.

D'après une procédure générale de synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle [74] qui consiste à chauffer l'acide 2-oxoglutarique dans le méthanol en présence d'acide sulfurique, et finalement extraction avec l'éther éthylique donne un rendement maximal de 50 % seulement d'ester 2 (schéma II.1).



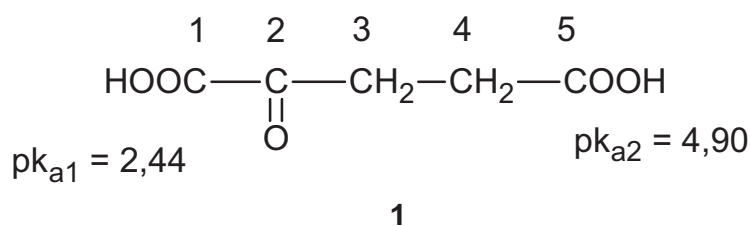
**Schéma II.1** : Estérification de l'acide 2-oxoglutarique 1

La variation des conditions opératoires (augmentation du temps de réaction, de l'excès d'alcool, de la quantité catalytique d'acide et une distillation ménagée...), n'améliore en aucun cas ce rendement. La réaction d'estérification des acides carboxyliques est une réaction équilibrée. L'estérification est limitée par une réaction réversible appelée hydrolyse.

A l'équilibre les quatre constituants (l'acide, l'alcool, l'ester et l'eau) sont présents dans des proportions qui ne varient plus au cours du temps, par suite de l'égalité des vitesses de

réaction dans les deux sens. On peut déplacer l'équilibre dans le sens favorable à la formation de l'ester en utilisant un excès de l'un des réactifs par rapport à l'autre ou en éliminant l'un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation.

La méthode usuelle pour rendre l'estérification complète consiste précisément à éliminer l'eau qui se forme par divers procédés. Les valeurs pKa de l'acide 2-oxoglutarique ont été déterminées (Figure II.1) [75].



**Figure II.1** : Les valeurs de pKa de l'acide 2-oxoglutarique

En comparant l'acidité des deux groupements carboxyles (C<sub>1</sub> et C<sub>5</sub>), il apparaît une différence considérable de réactivité à l'intérieur de l'acide 2-oxoglutarique.

La différence à la valeur p<sub>k<sub>a</sub></sub> de l'acide glutamique montre clairement l'effet fort attracteur du groupement 2-oxo. Il s'ensuit que l'acidité de l'acide 2-oxoglutarique est suffisante pour qu'il s'autocatalyse dans une estérification.

En laissant reposer l'acide 2-oxoglutarique dans un grand excès molaire de méthanol pendant un jour à température ambiante ensuite on distille on obtient le 2-oxoglutarate de diméthyle avec un rendement de 50 % [75].

Le problème est cependant l'élimination de l'eau de la réaction car lors d'une estérification avec le méthanol elle ne forme pas de mélange azéotrope. Une solution adéquate pour éliminer l'eau du mélange réactionnel, consiste à ajouter une quantité équimolaire d'acétone diméthylacétal (2,2-diméthoxypropane). Celui-ci réagit exclusivement avec l'eau pour donner le méthanol et l'acétone [76] (Schéma II.2).

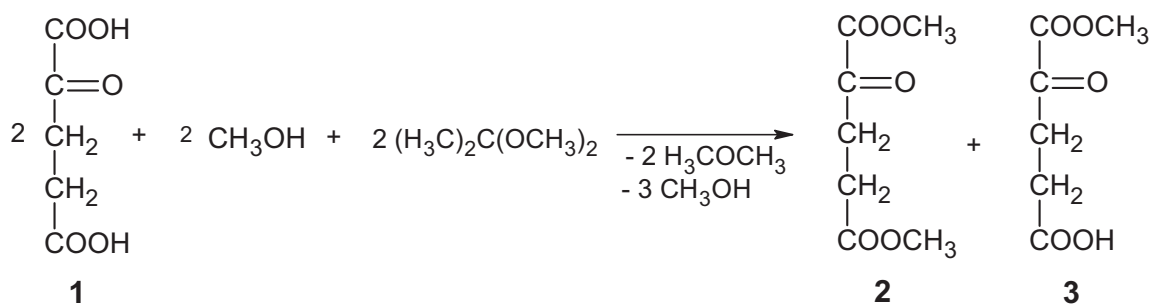


Schéma II.2 : Synthèse du 2-oxoglutarate de diméthyle

Le fractionnement du mélange réactionnel sous vide, donne d'abord le 2-oxoglutarate de diméthyle et après élévation de la température, encore une petite quantité de 2-oxoglutarate de monométhyle est distillé. Ceci explique la différence de réactivité des deux groupements acides dans l'acide 2-oxoglutarique, l'attaque nucléophile est portée de préférence sur le groupement carboxyle 1.

L'ester monométhyle peut être transformé en ester diméthyle par le procédé décrit ci-dessus, le rendement total en diméthylester peut alors atteindre 95 % [34].

Les excellents rendements cités plus haut ont été réalisés par un fractionnement sous vide de 1 mm de mercure ce qui a considérablement abaissé le point d'ébullition de l'ester diméthyle.

Le composé **2** a été caractérisé par son indice de réfraction  $n_D^{20} = 1,4414$  conformément à la littérature [34], ainsi que par une analyse spectroscopique IR (figure II.2).

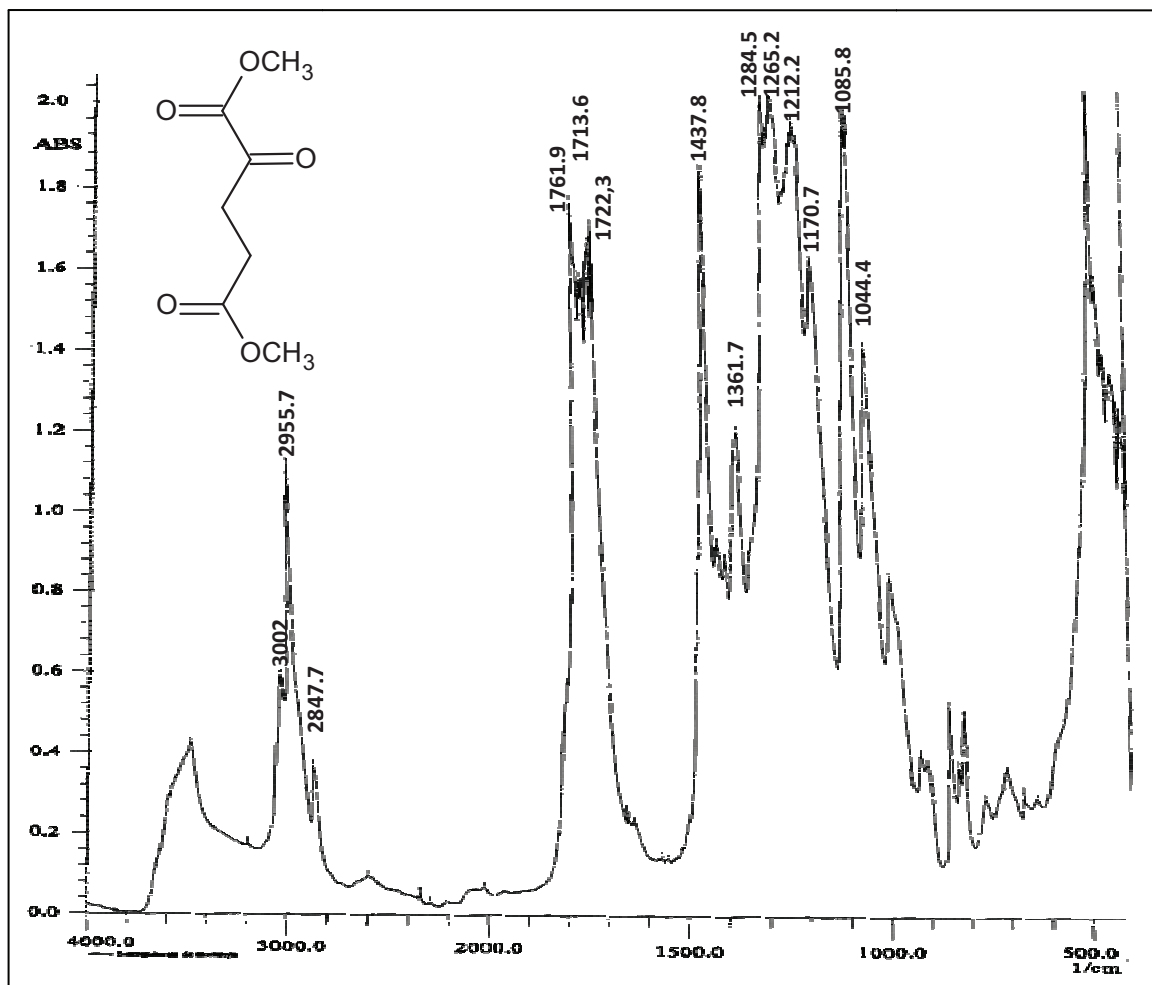


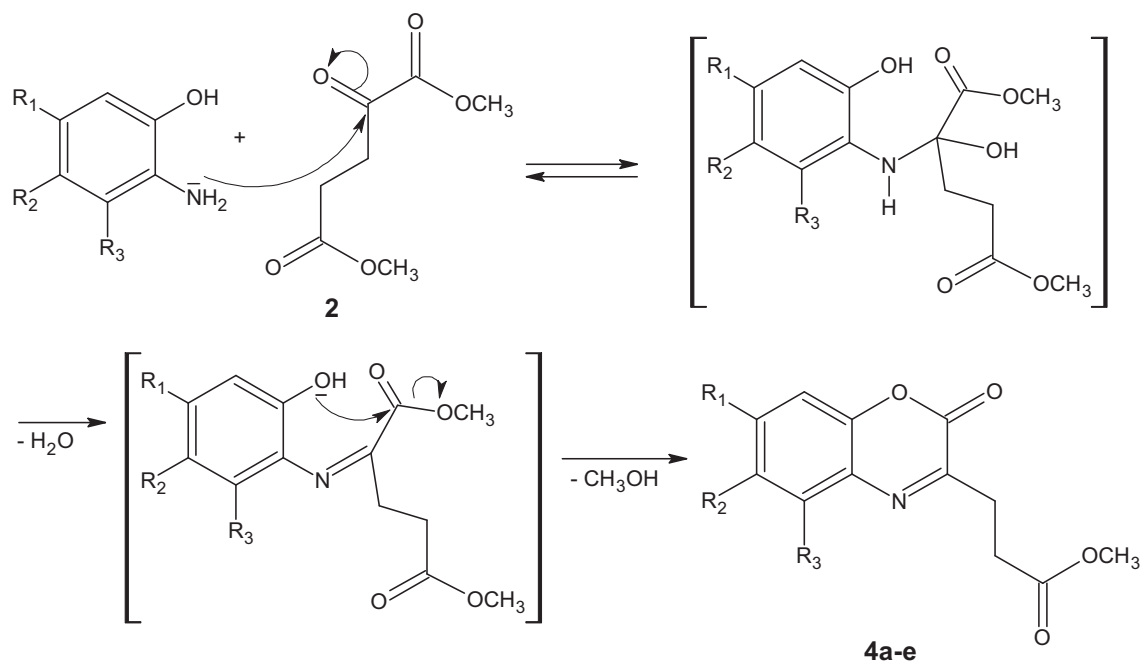
Figure II.2: Spectre IR de 2-oxoglutarate de diméthyle 2

Le spectre IR du 2-oxoglutarate de diméthyle fait apparaître les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle (C=O) à 1761,9 ; 1722,3 et 1713,6  $\text{cm}^{-1}$ . Il montre aussi deux fortes absorptions d'élongations vers 1212,2 et 1265,2  $\text{cm}^{-1}$  (C-O) ainsi que l'absorption d'élongations des alcanes ( $\text{CH}_2$ ) à 2955,7 et 3002  $\text{cm}^{-1}$

## II.2. Synthèse du dérivé 1,4-benzoxazin-2-one (4a-e)

Le 2-oxoglutarate de diméthyle renfermant un groupement carbonyle et deux groupements carboxyles offre ainsi à travers des attaques nucléophiles plusieurs possibilités de synthèse d'hétérocycles. Cependant ces groupements montrent une réactivité décroissante. La plus forte est manifestée par le groupement 2-oxo suivi par le carboxylate 1 et le carboxylate de méthyle en position 5 avec la plus faible réactivité.

Les réactions de cyclisation du 2-oxoglutarate de diméthyle avec les réactifs binucléophiles tels que l'*o*-phénylènediamine substituée et non substituée ainsi que le 1,2-diaminonaphtalène non substitué sont depuis longtemps connues et rapportées par la littérature [77-79]. L'action du 2-oxoglutarate de diéthyle sur l'*o*-aminophénol a donné le dérivé 1,4-benzoxazin-2-one [80]. Nous avons appliqué l'ester diméthyle de l'acide 2-oxoglutarique préalablement synthétisé sur l'*o*-aminophénol et ses dérivés : des quantités équimolaires d'*o*-aminophénol et de 2-oxoglutarate de diméthyle sont mélangés dans le méthanol et agités à température ambiante. Nous avons obtenu, comme prévisible, le dérivé 3-(2-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle, non décrit dans la littérature. Le mécanisme d'obtention du composé 4 est représenté dans le (schéma II. 3).



| <b>4</b> | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  |
|----------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>a</b> | H               | H               | H               |
| <b>b</b> | H               | H               | CH <sub>3</sub> |
| <b>c</b> | H               | CH <sub>3</sub> | H               |
| <b>d</b> | CH <sub>3</sub> | H               | H               |
| <b>e</b> | H               | Cl              | H               |

**Schéma II. 3** : Synthèse du dérivé 3-(2-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle **4a-e**

La structure des composés **4a-e** est confirmée par les méthodes spectroscopiques. Les spectres IR (Figure II.3-7) montrent les absorptions caractéristiques du groupement carbonyle à 1740, 1700  $\text{cm}^{-1}$  et les absorptions du groupement N=C entre 1612 et 1616  $\text{cm}^{-1}$ .

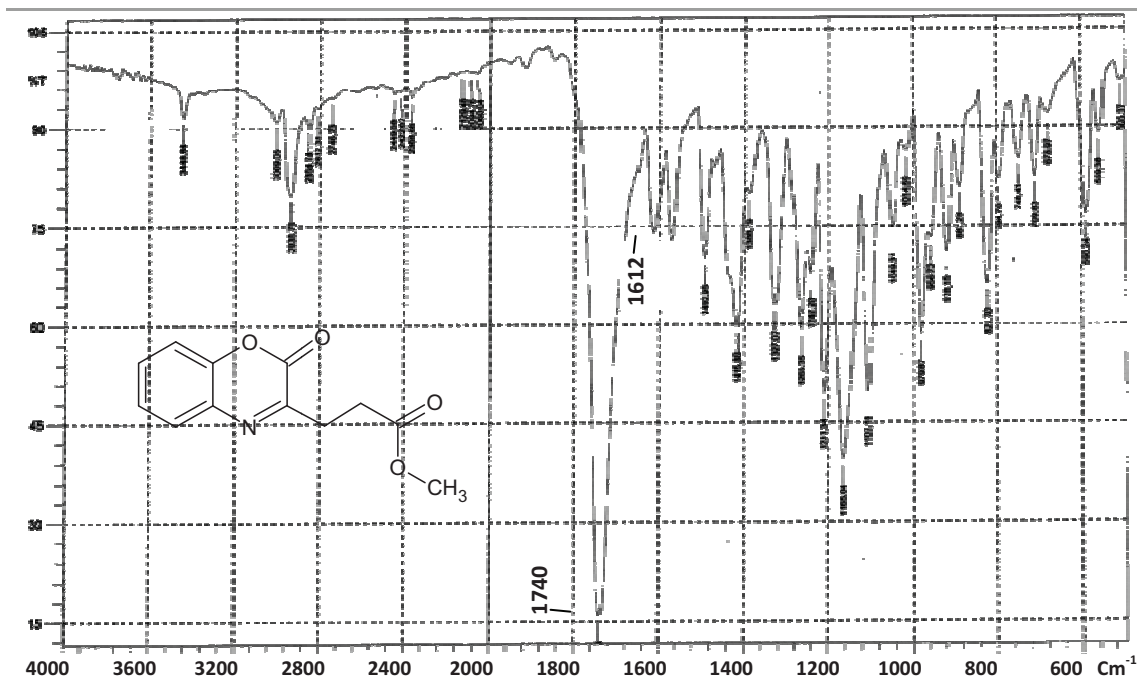


Figure II.3: Spectre IR du composé **4a**

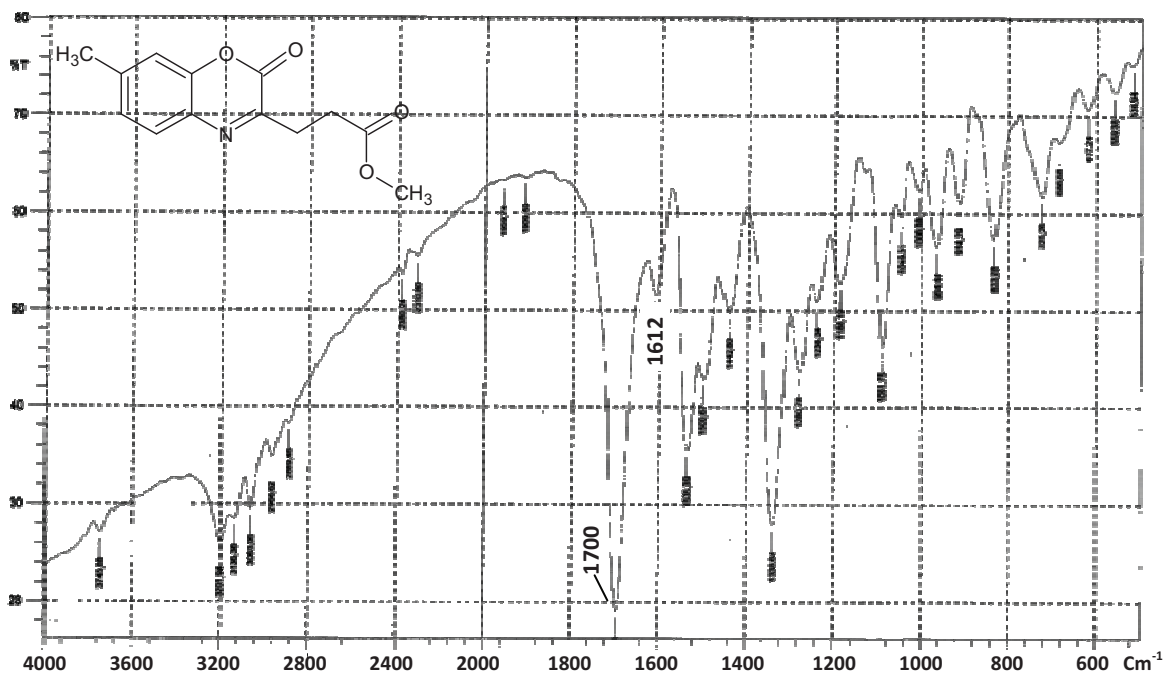


Figure II.4: Spectre IR du composé **4b**

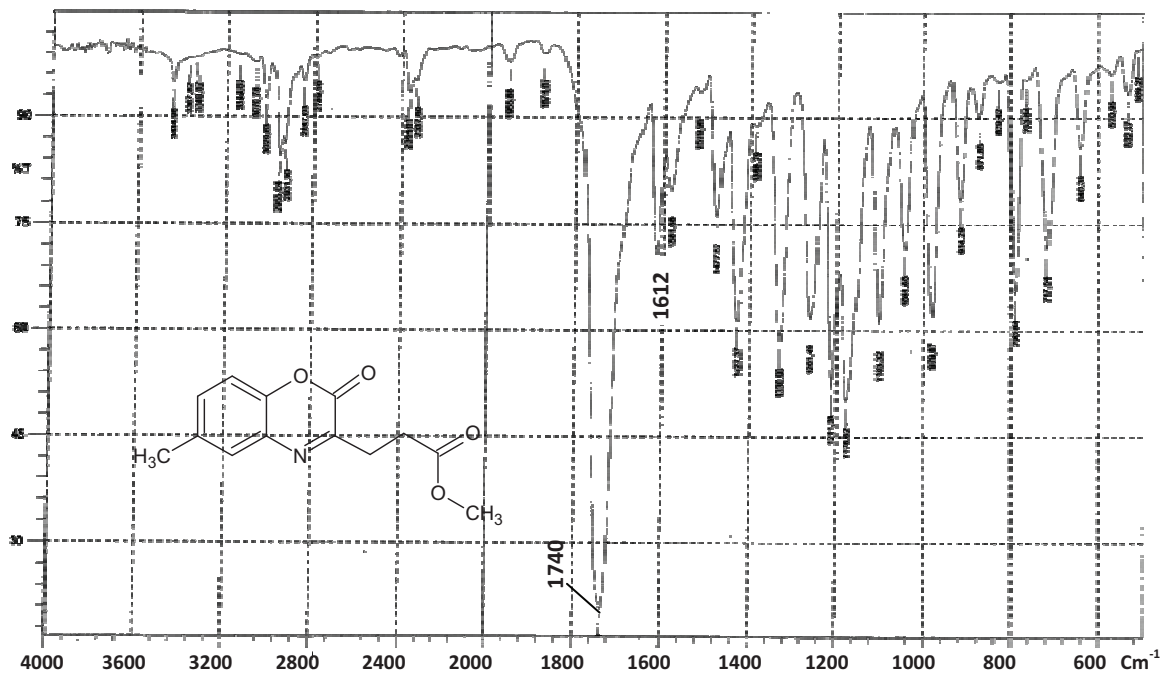


Figure II.5: Spectre IR du composé 4c

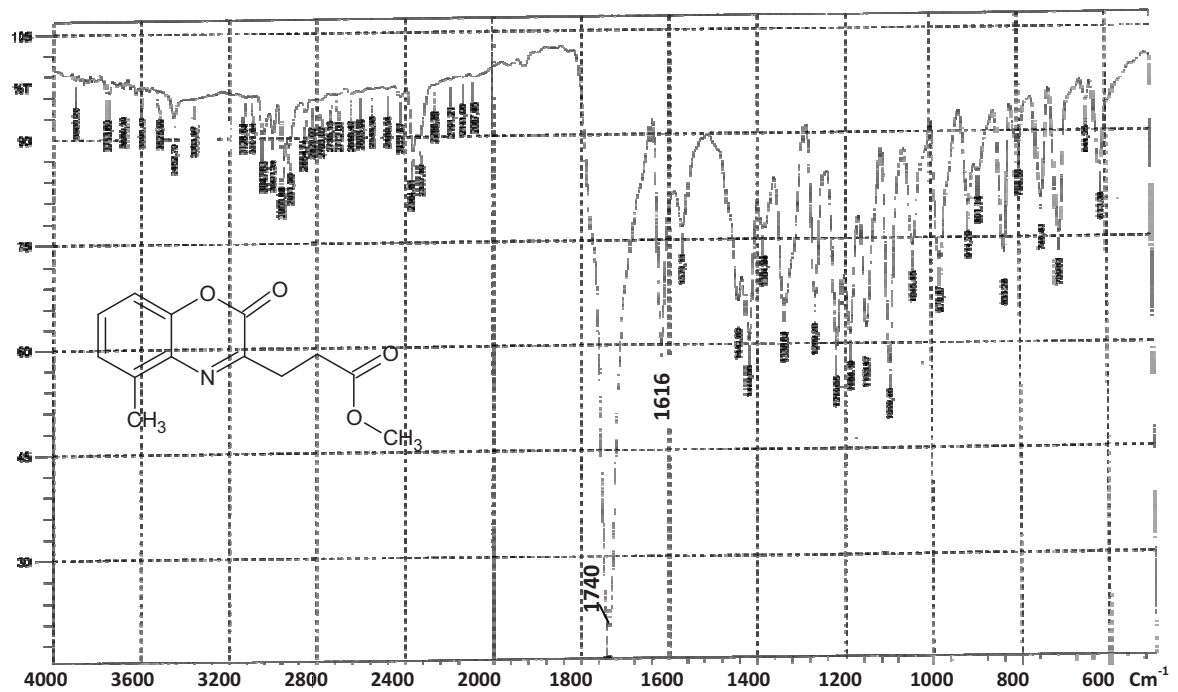


Figure II.6: Spectre IR du composé 4d

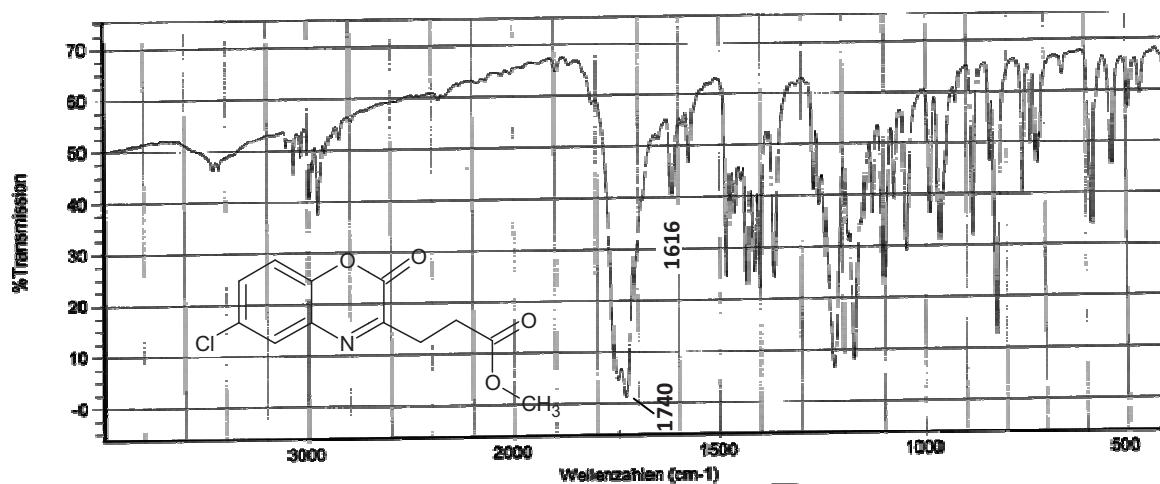
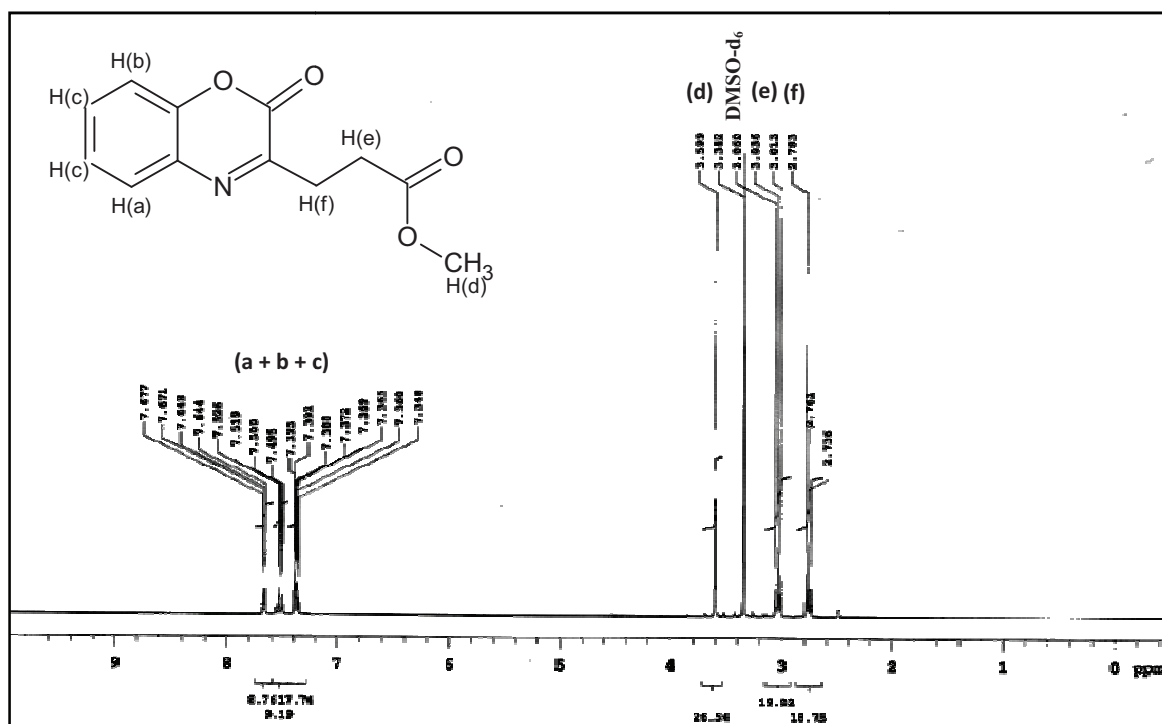


Figure II.7: Spectre IR du composé 4e

Dans les spectres  $^1\text{H}$ -RMN pris dans le DMSO- $d_6$  du composé 4a (figure II. 8) les signaux des groupements méthylènes apparaissent à 2,76 et 3 ppm sous forme de deux triplets (2H,  $J = 7,5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) , (2H,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ). Un singulet apparait à 3,59 ppm un singulet correspondant au groupement méthoxy (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,37 ppm un multiplet (2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), 7,51 un triplet (1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) et 7,67 un doublet (1H,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

Figure II.8: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé 4a



Pour le composé **4b** (figure II.9), un singulet présente à 2,38 ppm est attribué aux protons méthyle (3H, CH<sub>3</sub>). Les protons des groupements méthylènes sont observés sous forme deux triplets à 2,74 (2H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>) et 3,01 ppm (2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>). Le signal du groupement méthoxy est un singulet, apparait à 3,59 ppm (3H, OCH<sub>3</sub>) et les protons aromatiques apparaissent sous forme deux doublets à 7,19 ppm (2H,  $J = 6,9$  Hz, H<sub>arom</sub>) et à 7,54 ppm (1H,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>arom</sub>).

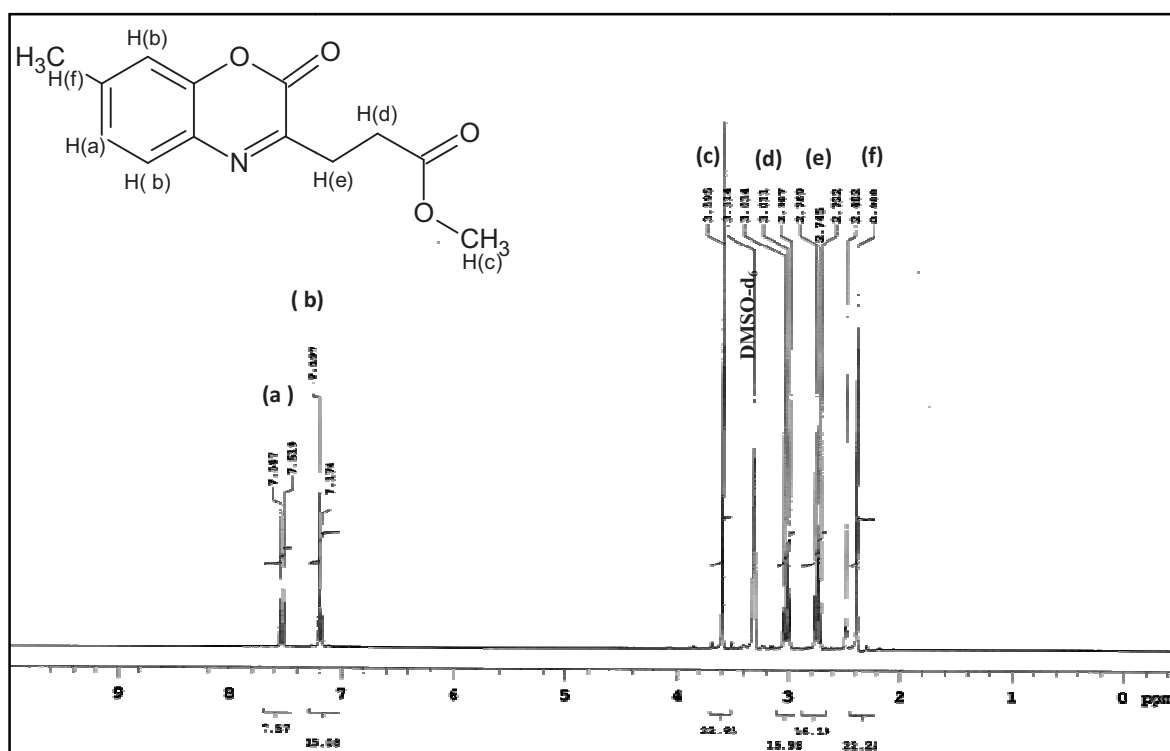


Figure II.9: Spectre <sup>1</sup>H-RMN du composé **4b**

Pour le composé **4c** (figure II.10) le singulet des protons méthyle apparait à 2,35 ppm (3H, CH<sub>3</sub>), les protons des groupements méthylènes, deux triplets, apparaissent à 2,74(2H,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>) et 3,02 ppm (2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>). Le signal du groupement méthoxy, un singulet, apparait à 3,59 ppm (3H, s, OCH<sub>3</sub>) et les protons aromatiques apparaissent, deux doublets et un singulet à 7,26 (1H,  $J = 8,7$  Hz, H<sub>arom</sub>); 7,31 (1H,  $J = 1,5$  Hz, H<sub>arom</sub>) et 7,46 ppm (1H, H<sub>arom</sub>).

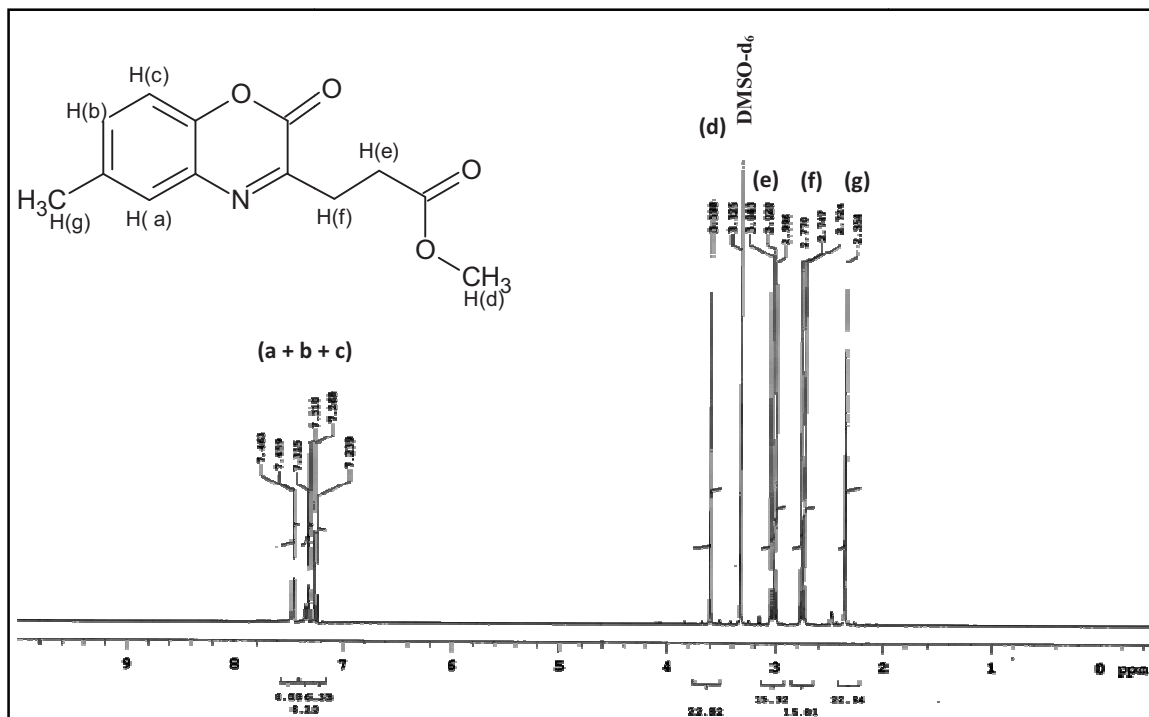


Figure II.10: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé **4c**

Pour le composé **4d** (figure II.11) le singulet des protons méthyle apparaît à 2,48 ppm (3H,  $\text{CH}_3$ ), les protons des groupements méthylènes, deux triplets, apparaissent à 2,74 (2H,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) et 3,04 ppm (2H,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ ). Le signal du groupement méthoxy, un singulet, apparaît à 3,60 ppm (3H,  $\text{CH}_3$ ) et les protons aromatiques apparaissent à 7,23 un multiplet (2H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) et à 7,41 ppm un singulet (1H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

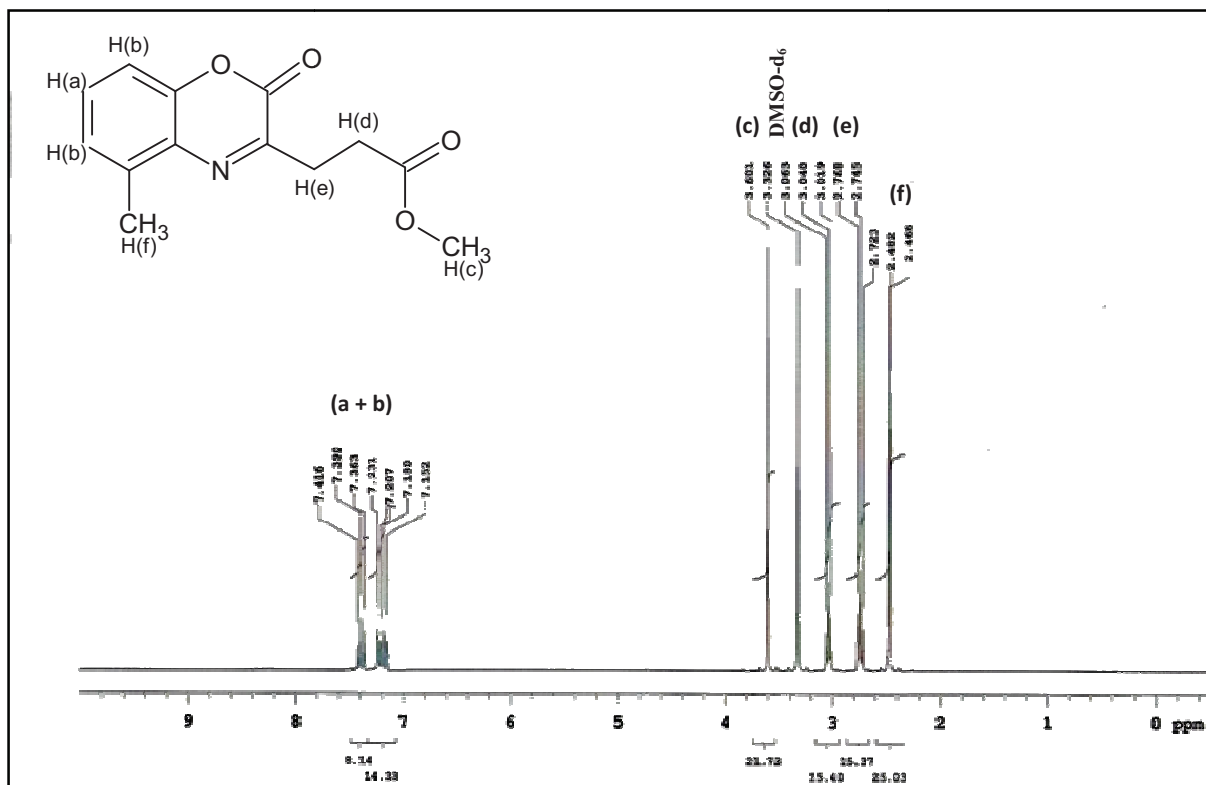
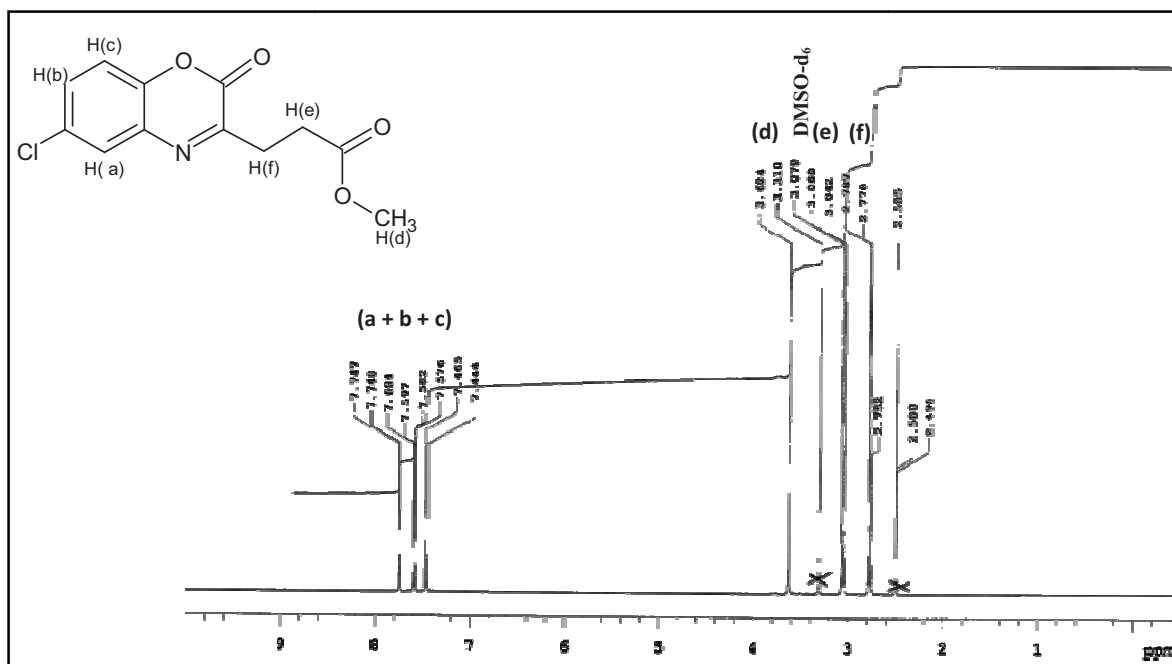
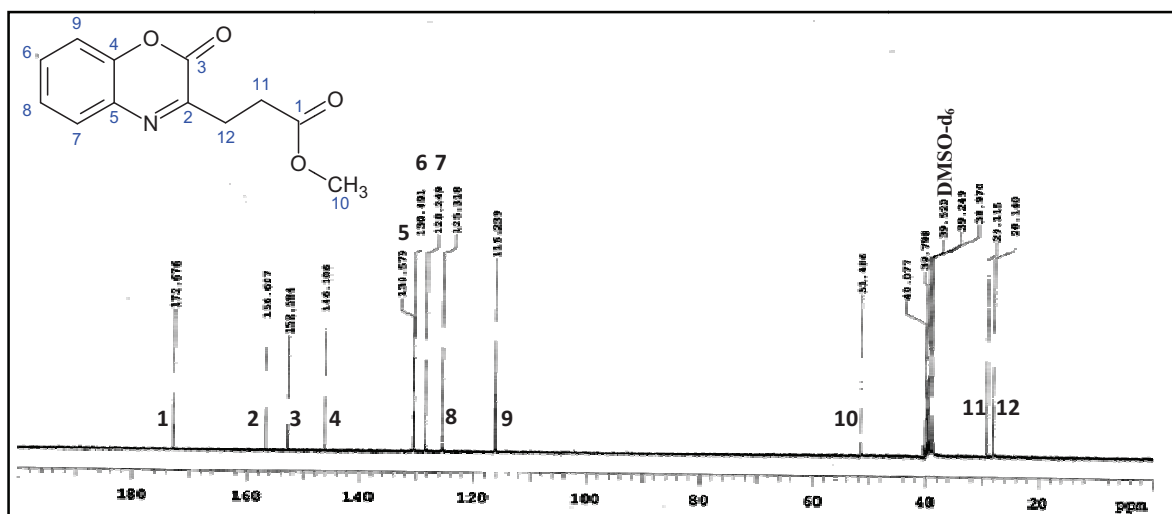


Figure II.11 : Spectre <sup>1</sup>H-RMN du composé **4d**

Pour le composé **4e** (figure II.12) les protons des groupements méthylènes, deux triplets, apparaissent à 2,77 (2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>); et à 3,06 ppm (2H,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>). Le signal du groupement méthoxy, un singulet, apparait à 3,62 ppm (3H, OCH<sub>3</sub>) et les protons aromatiques, deux multiplets et un singulet apparaissent à 7,46 (1H,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>arom</sub>), 7,60 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, H<sub>arom</sub>) et 7,74 ppm (1H, s, H<sub>arom</sub>).

Figure II.12: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé **4e**

Les spectres  $^{13}\text{C}$ -RMN pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  montrent 12 pics pour les composés **4a** et **4e** et 13 pics pour les composés **4b-d** situés dans leur domaine d'apparition (figures II.13-17).

Figure II.13: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé **4a**

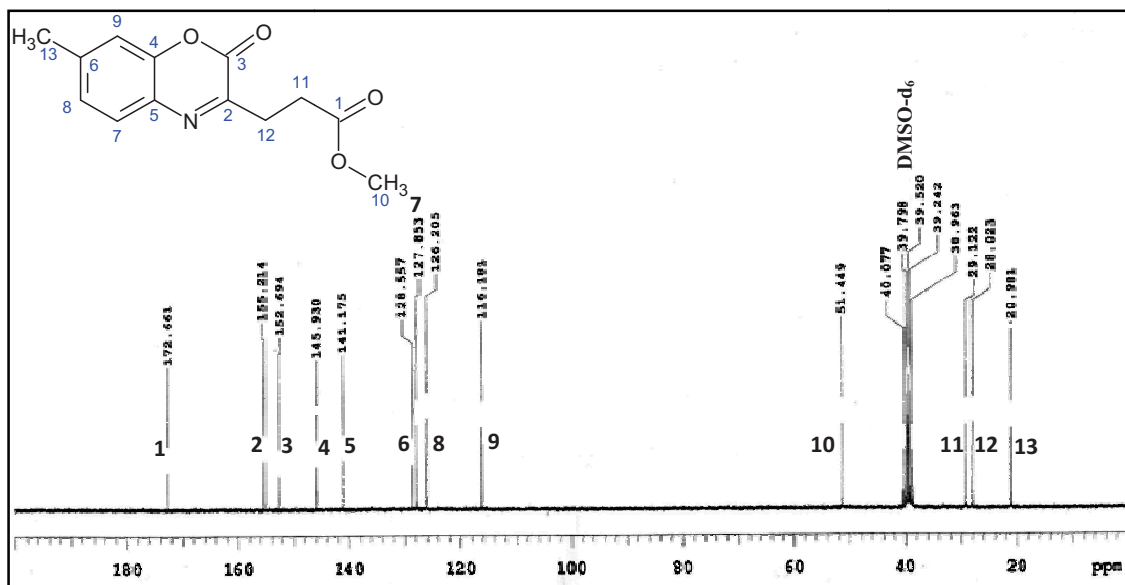


Figure II.14: Spectre <sup>13</sup>C-RMN du composé 4b

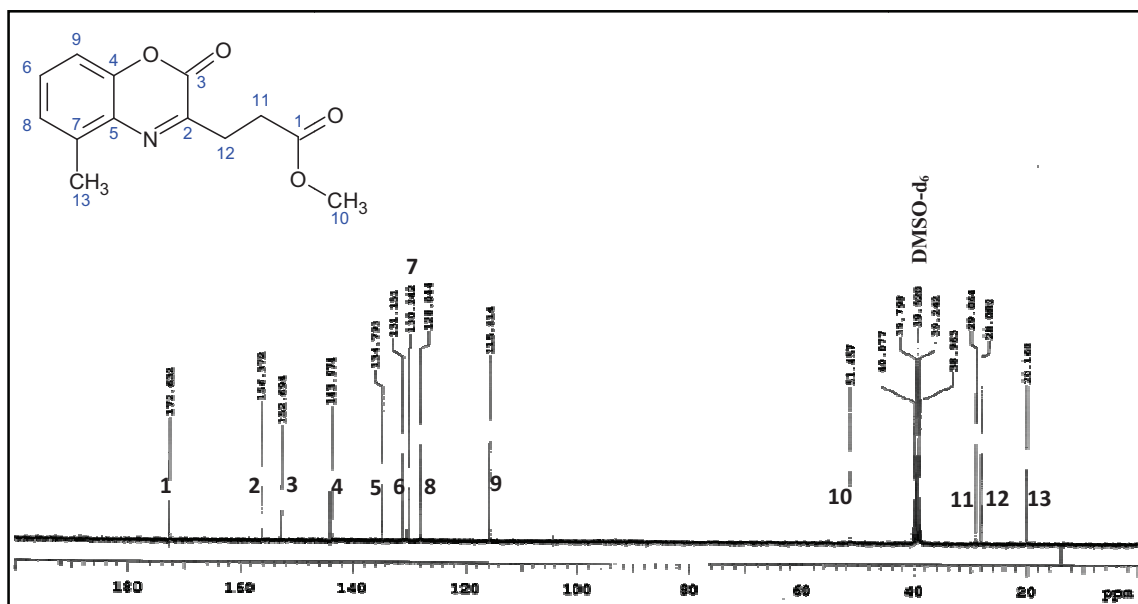
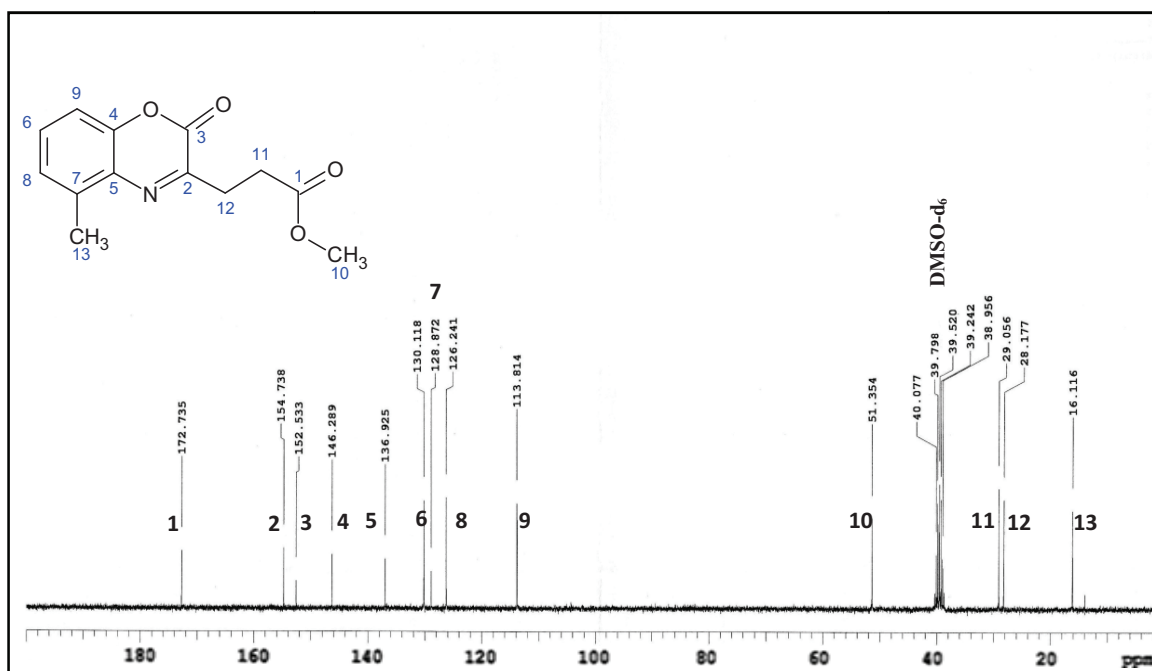
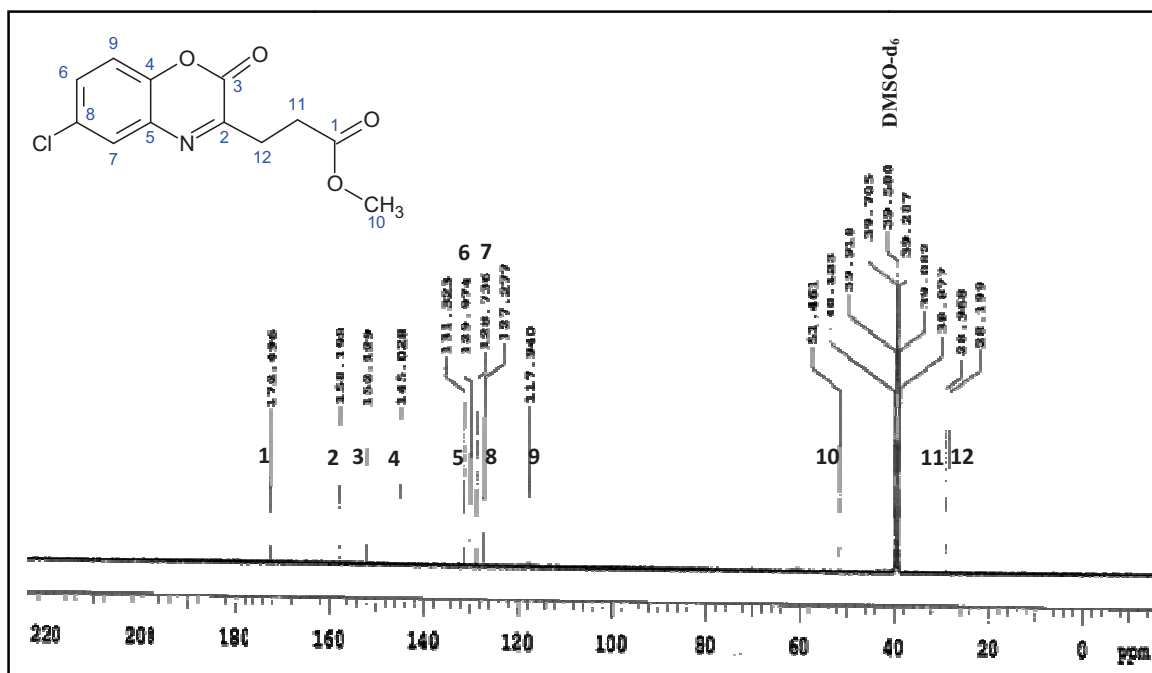


Figure II.15: Spectre <sup>13</sup>C-RMN du composé 4c

Figure II.16: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé **4d**Figure II.17: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé **4e**

Les spectres de masse dans le mode (IE), montrent les pics des ions moléculaires correspondant aux masses moléculaires des composés **4a** et **4e** (figures II.18-19).

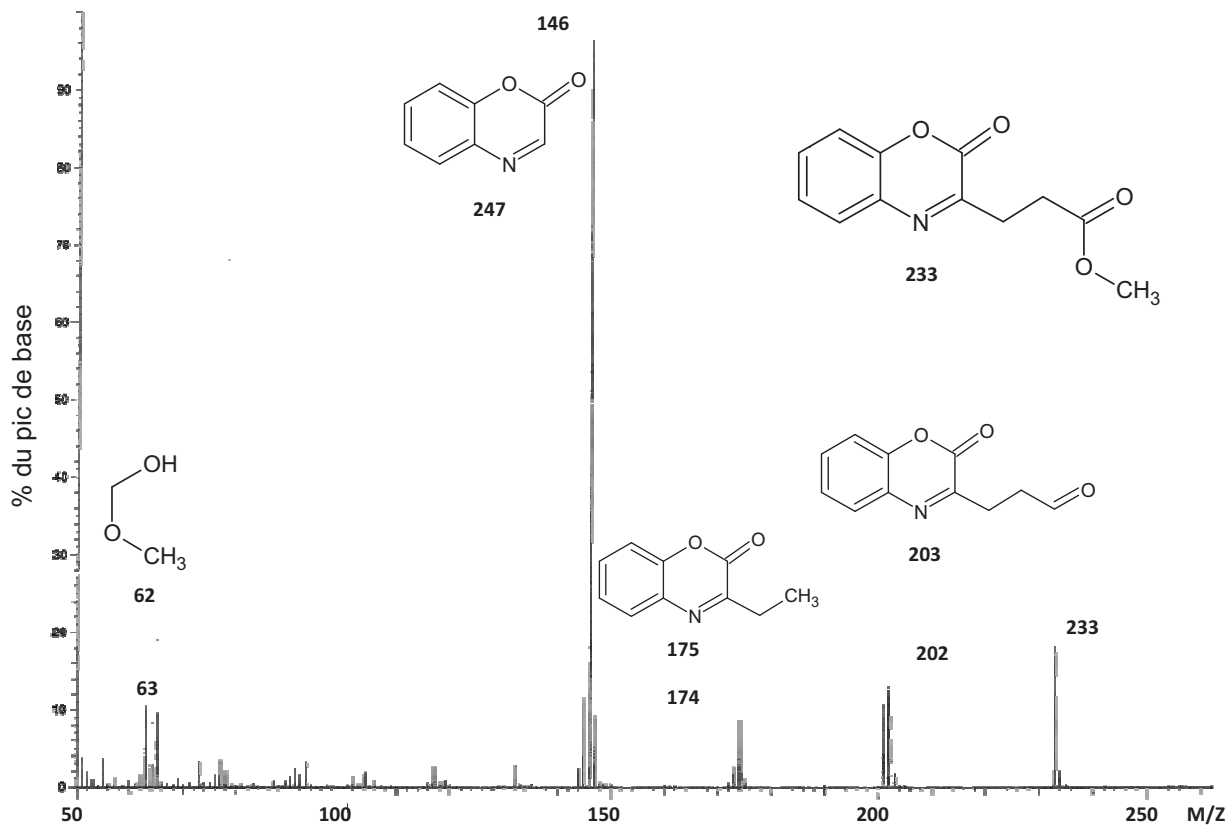


Figure II.18: Spectre de masse du composé 4a

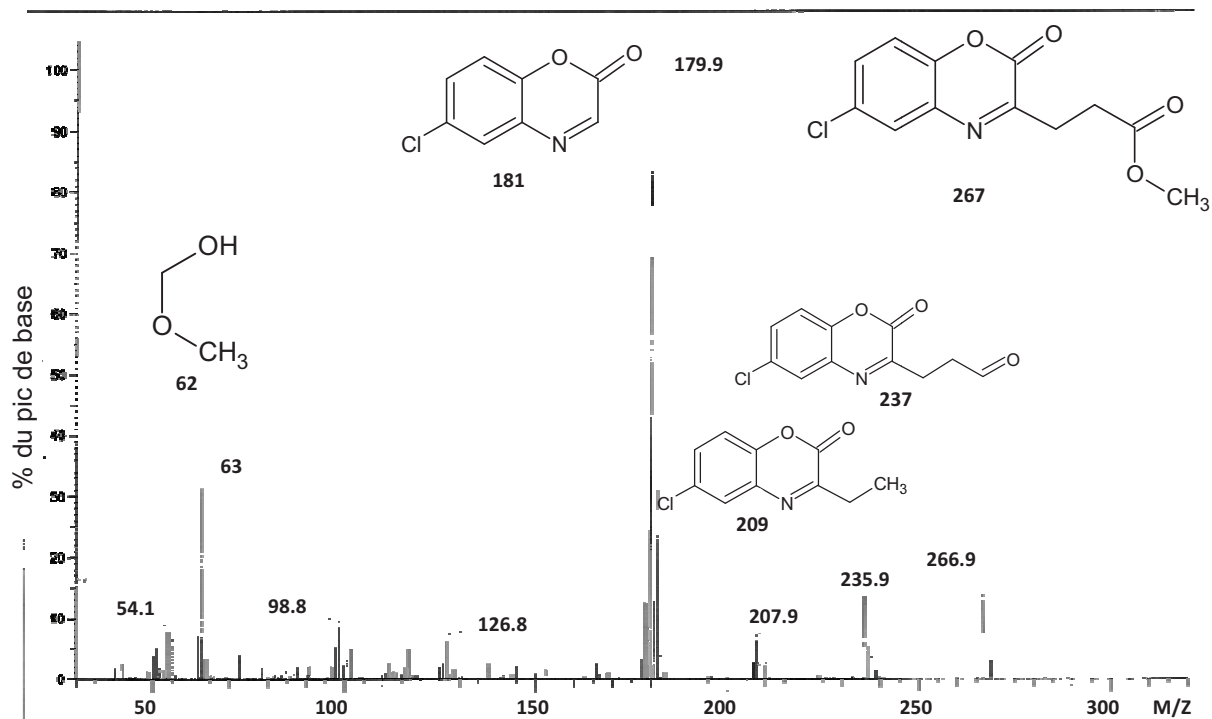


Figure II.19: Spectre de masse du composé 4e

L'analyse élémentaire confirme les compositions centésimales des composés. Ainsi les valeurs(%) calculées/trouvées sont les suivantes :

**4a** : C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub> : C 61,80/61,63; H 4,75/4,74; N 6,01/5,91.

**4b** : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> : C 63,15/63,08; H 5,30/5,11; N 5,67/5,61.

**4c** : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> : C 63,15/ 63,03; H, 5,30/5,04; N 5,67/5,59.

**4d** : C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub> : C 63,15/63,10; H 5,30/5,14; N 5,67/5,58.

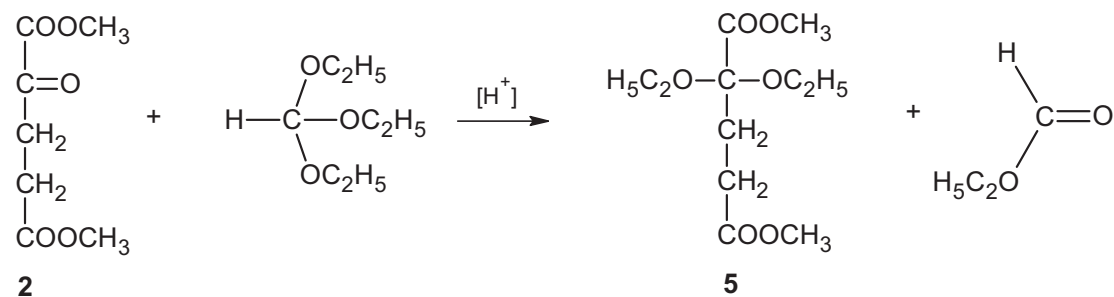
**4e** : C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>: C 53,85/53,83; H 3,77/3,73; N 5,23/5,16.

Les 1,4- benzoxazin-2-ones ont été essentiellement synthétisés par réaction de l'o-aminophénol substitué avec les 2-oxoesters [81-84], avec les alkylpropiolates [85] ou bien avec les β-nitroacrylates[86].

Les dérivés 1,4-benzoxazin-2-ones représentent une classe de composés d'une grande importance. Vu leurs utilisations diverses un grand nombre a été synthétisé. Ce sont des composés d'activité photochimique [87-90] et surtout d'un grand intérêt pharmacologique [91-93].

### II.3. Synthèse du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle 5

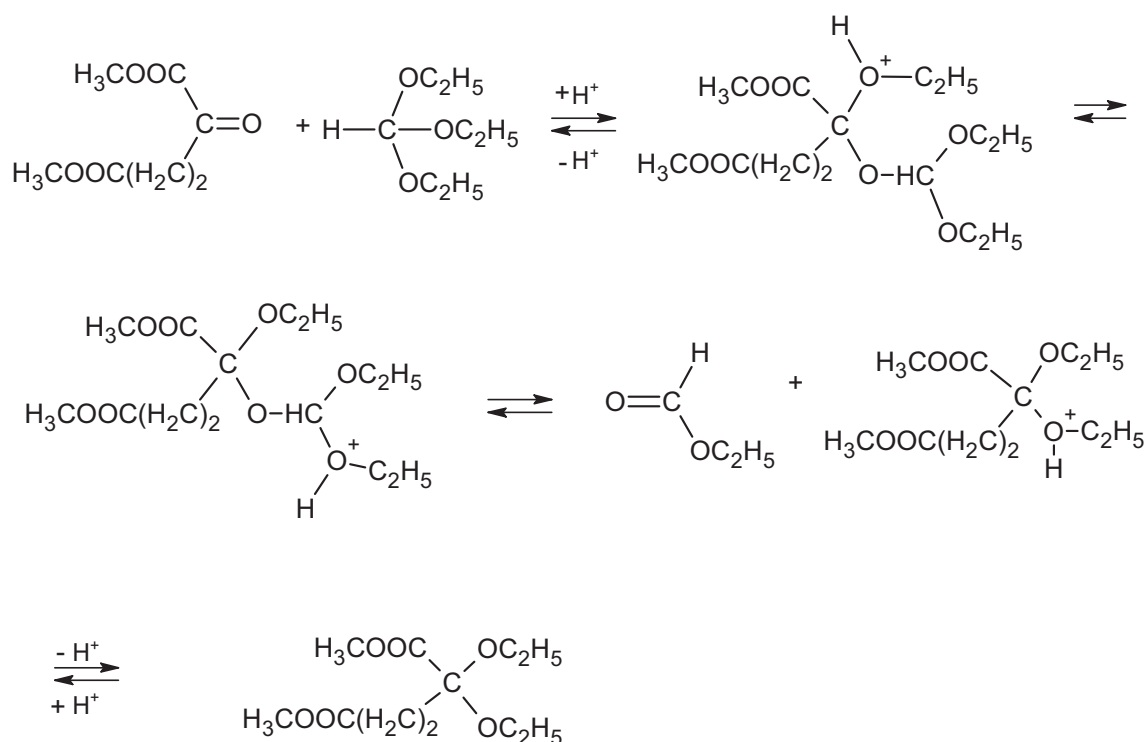
Nous avons synthétisé le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle suivant le procédé d'acétalisation de L. Claisen : action de l'ortho-formiate d'éthyle sur les aldéhydes et les cétones en présence de catalyseurs acides [94]. La réaction se déroule d'après l'équation globale suivante :



**Schéma II.4** : Synthèse de 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle 5



Le processus est réversible et son mécanisme pourrait être représenté comme suit [95,96] :



**Schéma II.5** : Mécanisme d'acétalisation du 2-oxoglutarate de diméthyle **5**

Un ajout d'alcool favorise considérablement la réaction, en générale il est même indispensable. Il est possible que l'action de l'ortho-formiate d'éthyle dans ce cas consiste aussi en partie à éliminer irréversiblement l'eau réactionnelle formée lors de l'acétalisation [97].

Dans notre présent travail nous avons procédé à l'acétalisation du 2-oxoglutarate de diméthyle d'après ce procédé de Claisen. On laisse reposer durant toute une nuit à température ambiante un mélange de 2-oxoglutarate de diméthyle, d'ortho-formiate d'éthyle, d'éthanol absolu et d'une quantité catalytique d'acide sulfurique concentré. Ensuite le mélange réactionnel est chauffé dans un bain marie d'où le formiate d'éthyle et l'éthanol formé seront distillés. Après refroidissement le mélange est lavé avec une solution saturée de carbonate de sodium, séché sur du sulfate de magnésium et fractionné sous vide. L'acétal obtenu est incolore, moins visqueux que l'ester avec une odeur caractéristique et un indice de réfraction  $n_D^{23} = 1,4334$ .

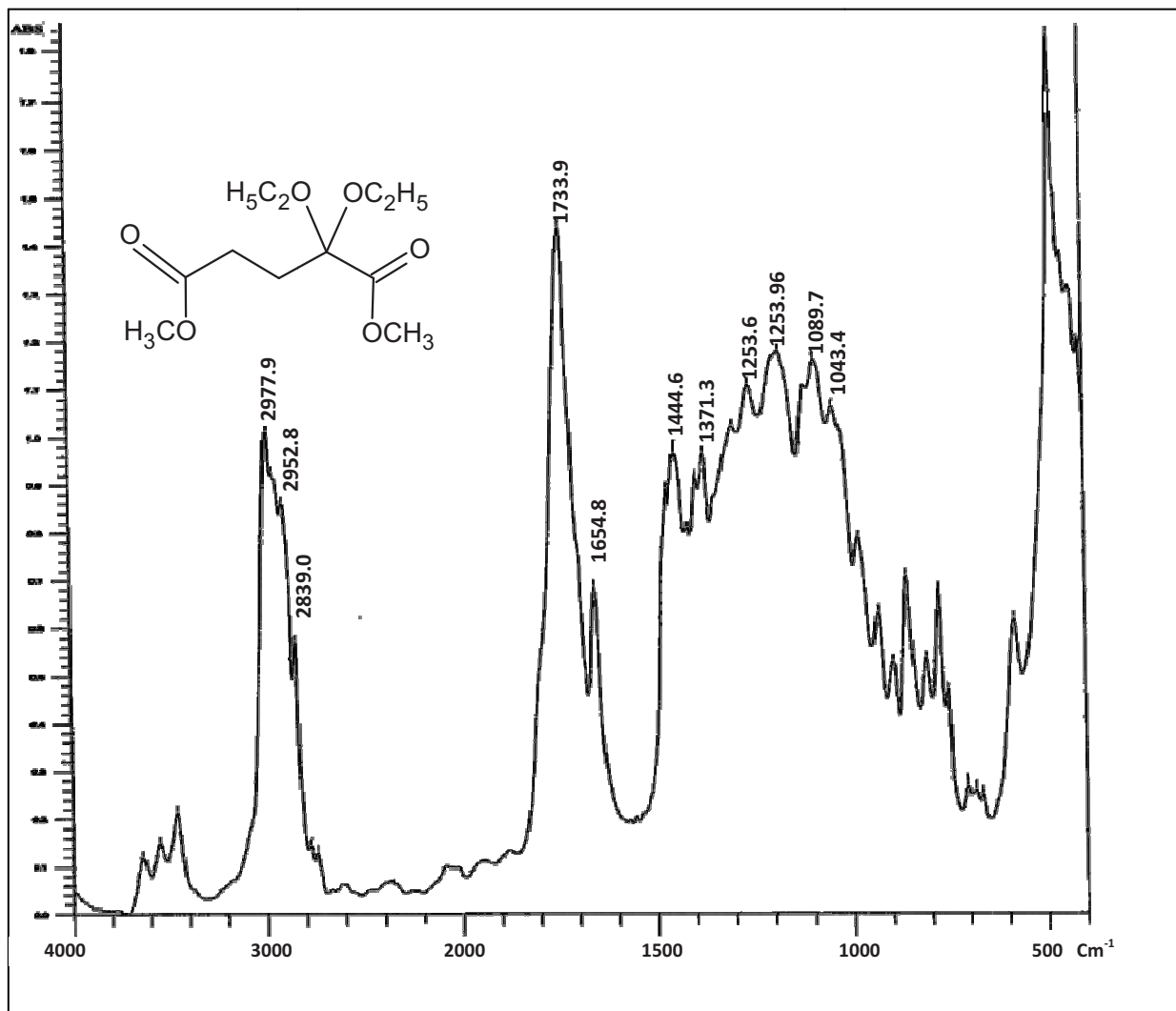


Figure II.20: Spectre IR du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle 5

Le spectre IR (figure II.20) fait apparaître les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle à 1654,8 et 1733,9  $\text{cm}^{-1}$ .

#### II.4. Synthèse du 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle 6

Nous avons synthétisé cet acétal par le même procédé décrit précédemment, en remplaçant l'ortho-formiate d'éthyle par l'ortho-formiate de méthyle et l'éthanol par le méthanol (schéma II.6).

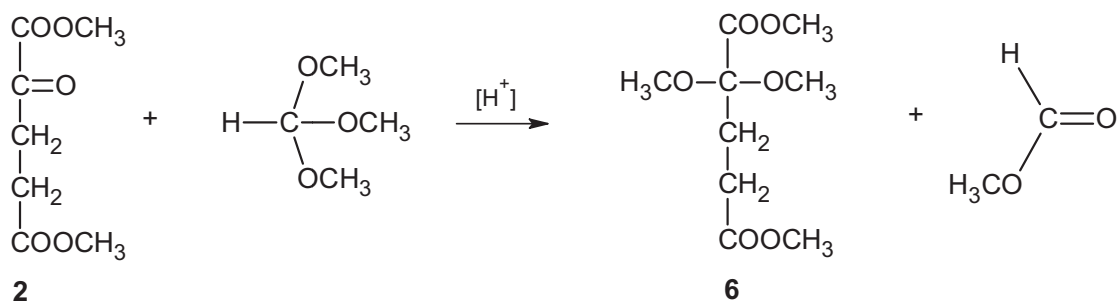


Schéma II.6 : Synthèse du 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle 6

Cet acétal 6 est aussi incolore, moins visqueux que l'ester avec une odeur caractéristique et un indice de réfraction  $n_D^{23} = 1,4334$ .

Le spectre IR (figure II.21) fait apparaître les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle à 1741,6 et 1726,2  $\text{cm}^{-1}$ .

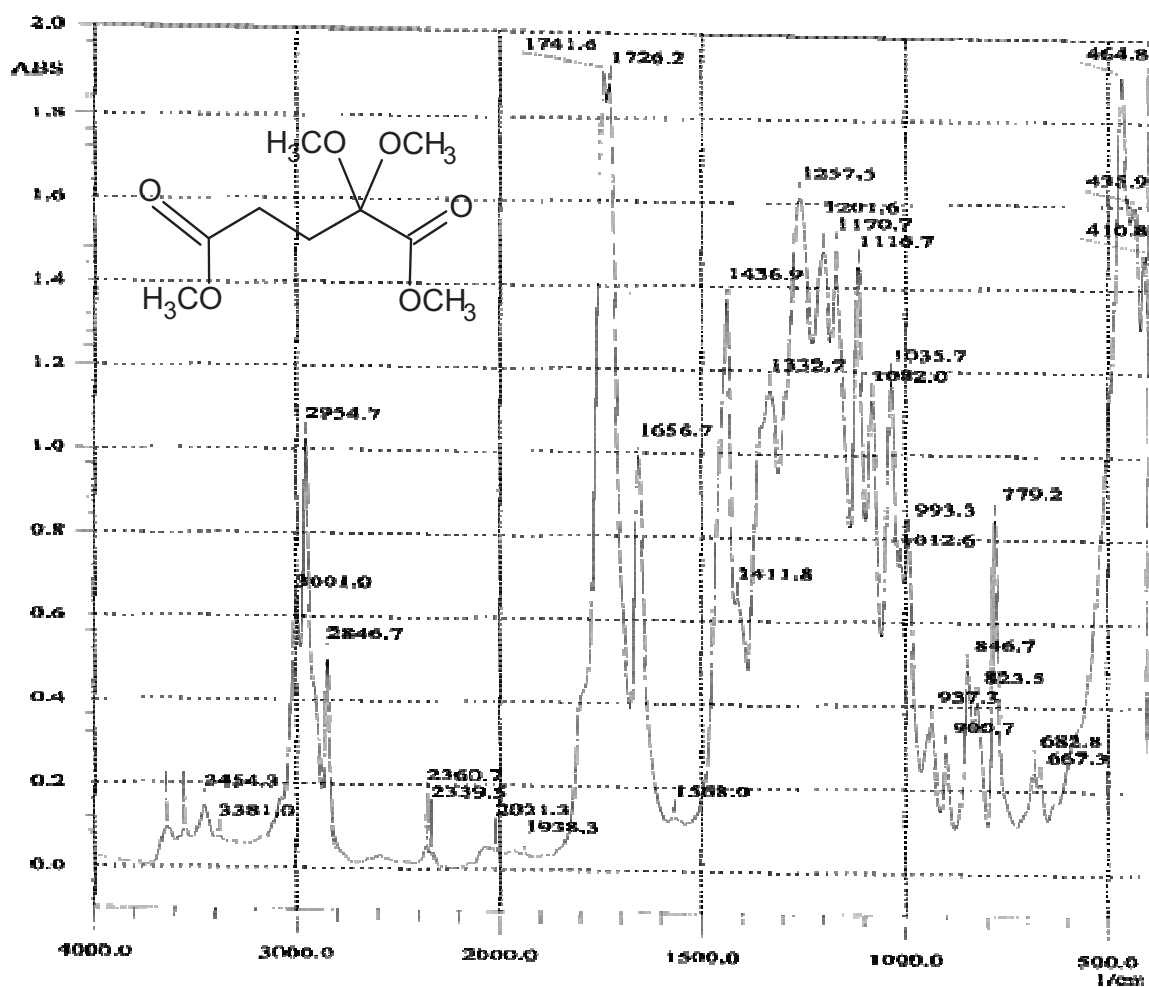


Figure II.21: Spectre IR du 2,2- diméthoxyglutarate de diméthyle 6

## II.5. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle 5

Les réactions de cyclisation de l'ester diméthyle de l'acide 2-oxoglutarique avec les réactifs binucléophiles comme 2-aminothiophénol [65], 1,2-diaminonaphtalène et l'ortho-phénylènediamine [77-79] sont bien étudiées.

Par suite du blocage du groupement carbonyle 2-oxo, les attaques nucléophiles ne peuvent se porter, en principe, que sur les groupements carboxylates de méthyle en positions C1 et C5. D'autant plus il est connu que les acétals sont stables en milieu basique. A partir de cette optique nous avons recherché à synthétiser des hétérocycles de 7, 8 et 9 membres en mettant en réaction nos acétals diéthoxy- et diméthoxyglutarate de diméthyle avec les réactifs binucléophiles sus-cités.

### II.5.1. Réaction avec l'hydrazine monohydrate : synthèse de l'acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique 7

Le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle et l'hydrazine monohydrate en excès sont mélangés dans le méthanol et portés sous reflux pendant quelques heures. Après évaporation du solvant sous vide et purification du produit par recristallisation, nous avons obtenu avec un haut rendement un nouveau dérivé pyridazine 7 dont la structure est confirmée par les différentes méthodes physiques d'analyse. Ce composé n'est pas encore jusque là décrit dans la littérature. La présence de plusieurs sites électrophiles dans le précurseur 5 pourrait donner lieu à la formation de deux hétérocycles à sept membres le 1,2-diazépine 6 et à six membres un dérivé pyridazine 7.

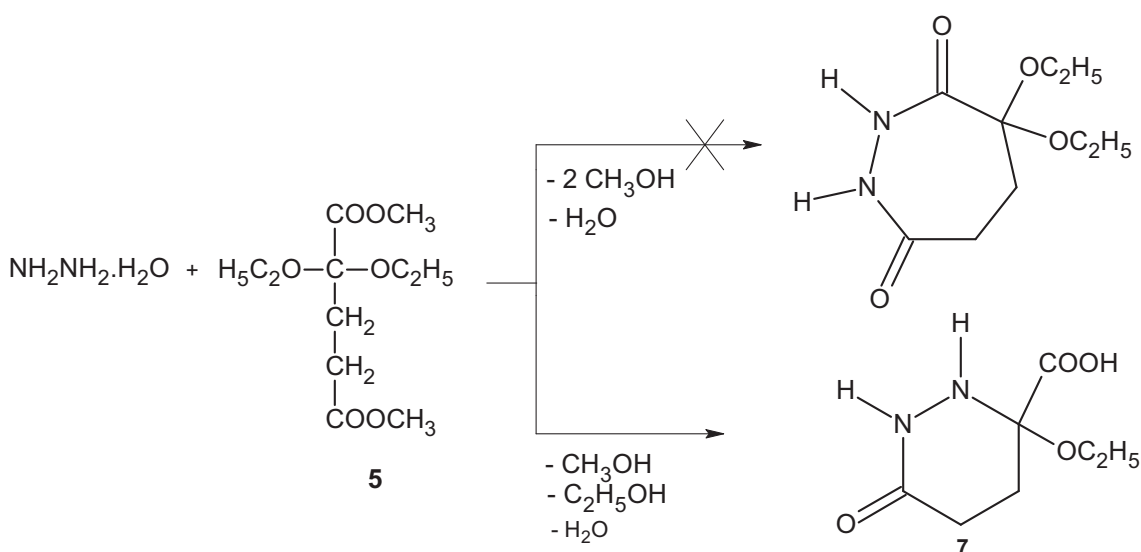
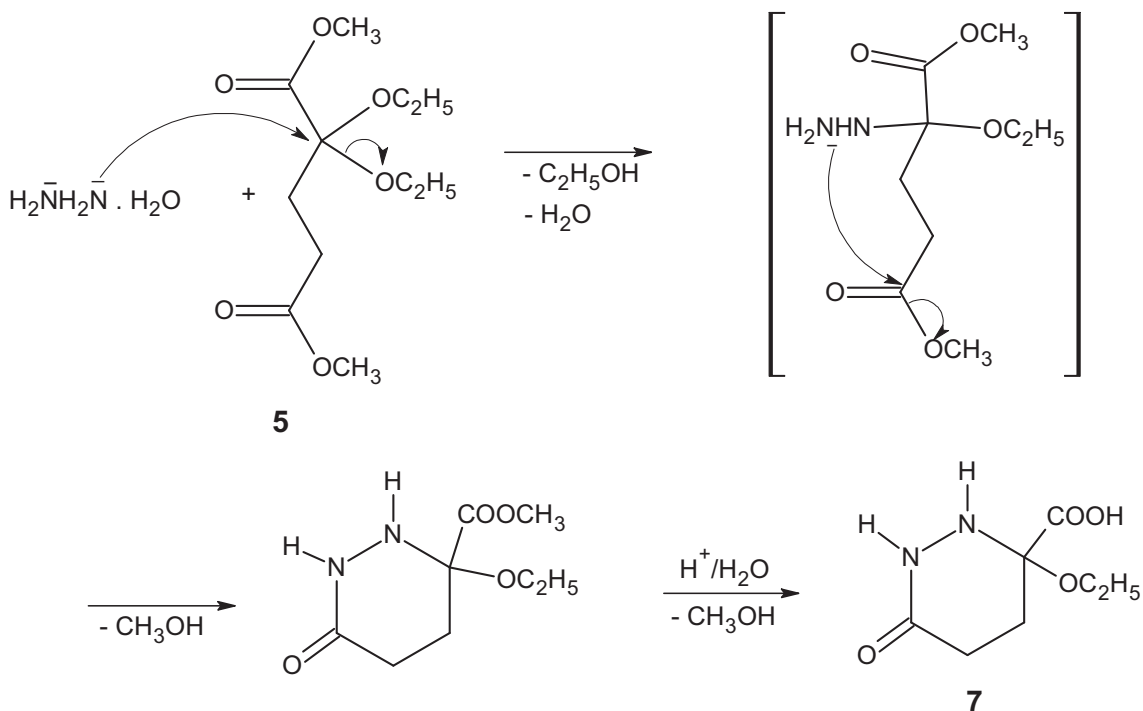


Schéma II.7 : Synthèse du dérivé pyridazine 7

Il s'avère que le carbone C2 est plus déficitaire en densité électronique que le carbone C1. Nous proposons le mécanisme ci-dessous, les étapes de formation du dérivé pyridazine 7



**Schéma II.8 :** Mécanisme réactionnel de la cyclisation du dérivé pyridazine 7

Les résultats de l'analyse spectrale du composé isolé exclut la structure 6 et confirme la structure du composé 7.

Dans le spectre IR (figure II.22) les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle de la fonction amide apparaissent à  $1730\text{ cm}^{-1}$  et celles des liens NH à  $3201,94$  et  $3132,5\text{ cm}^{-1}$ .

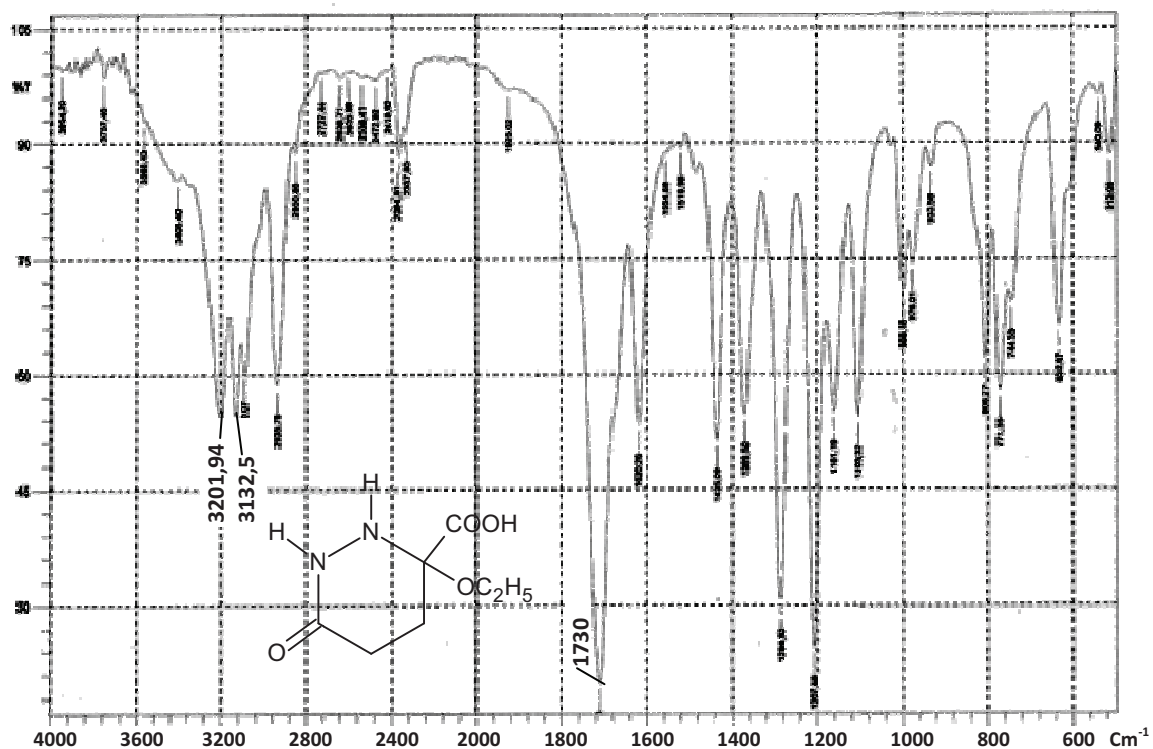


Figure II.22: Spectre IR de l'acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique 7

Dans le spectre  $^1\text{H-RMN}$  pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  du composé 7 (figure II. 23-a et figure II. 23-b), le signal du groupement méthyle, un triplet, apparait à 1,11 ppm et celui du groupement méthylène, un multiplet, apparait à 3,33 ppm. Le signal des deux groupements méthylènes, un multiplet, apparait à 1,87 ppm. Les deux singulets larges des protons NH apparaissent à 3,09 et 4,21 ppm. Le signal du proton OH, un singulet large, apparait 8,02 à ppm.

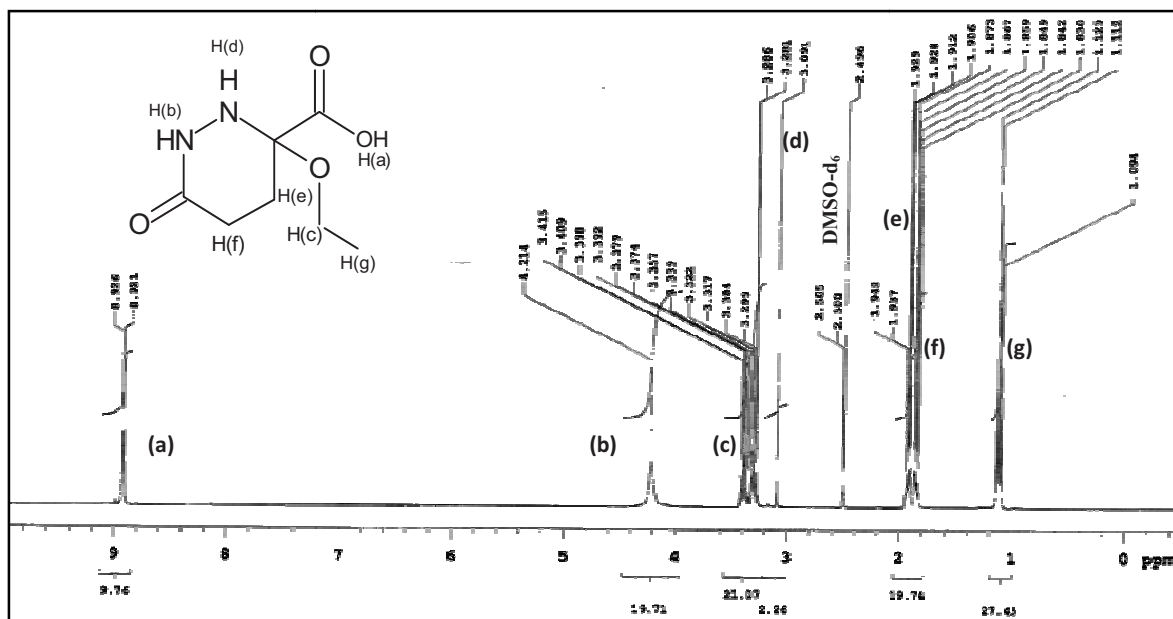


Figure II.23-a: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé 7

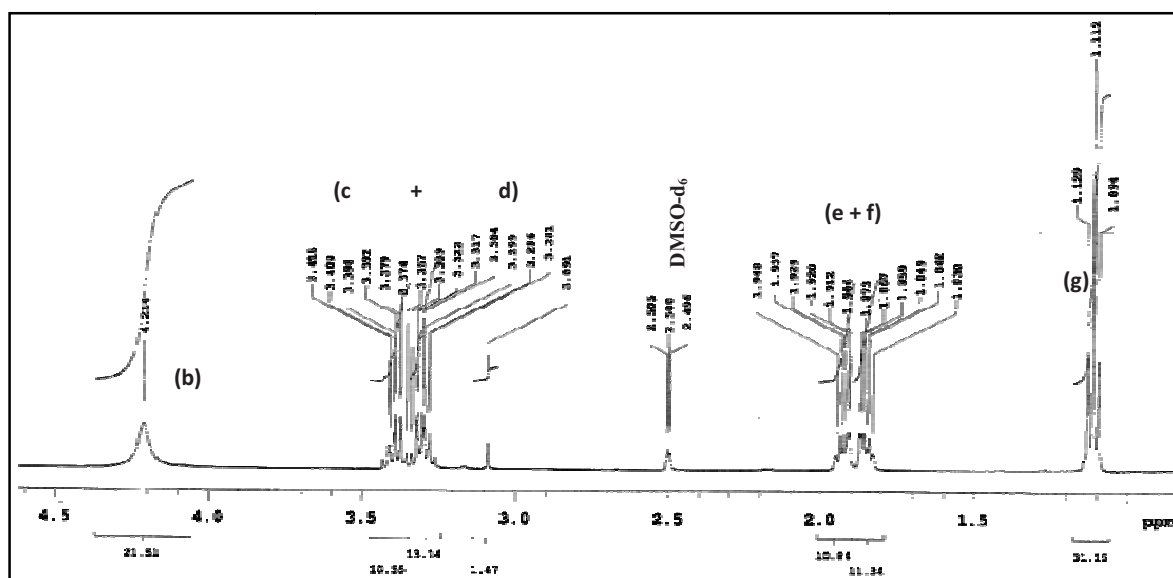


Figure II.23-b: Traitement du spectre de la Figure II.26-a de 0 à 4.5 ppm.

Dans le spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  (figure II. 24) apparaissent distinctement 11 signaux dans leurs domaines d'apparition.

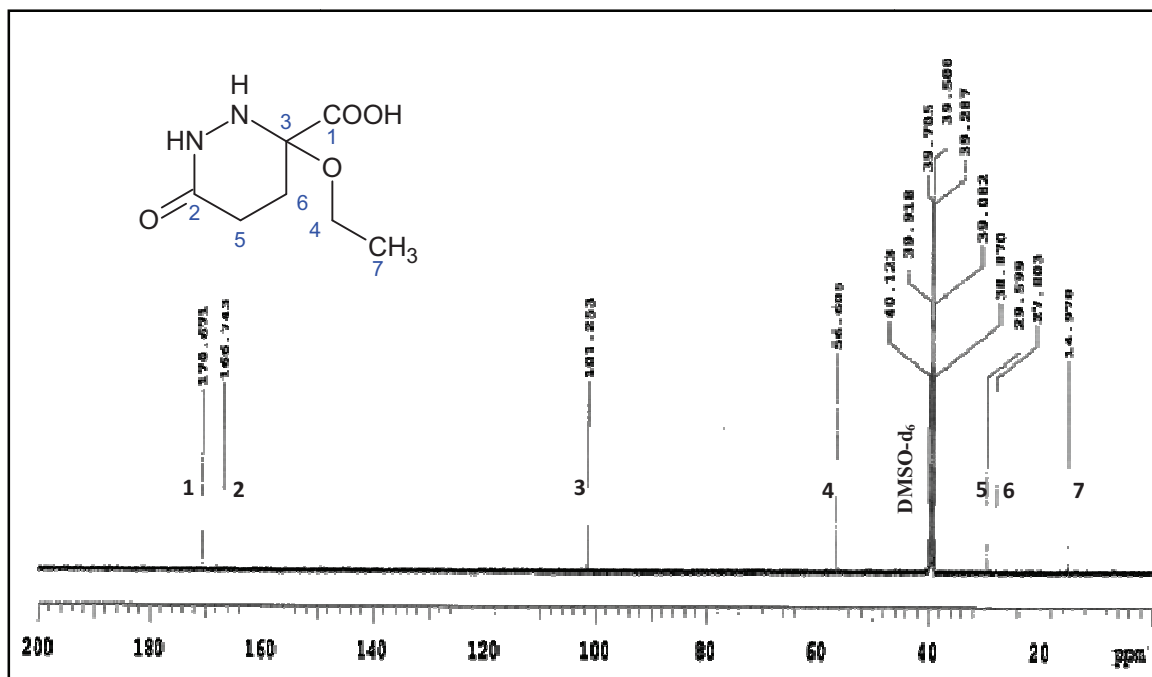


Figure II. 24: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé 7

Le spectre de masse dans le mode (IC) (figure II. 25), montre le pic de l'ion moléculaire  $m/z = 189 [M+H]^+$  confirmant ainsi la masse du composé.

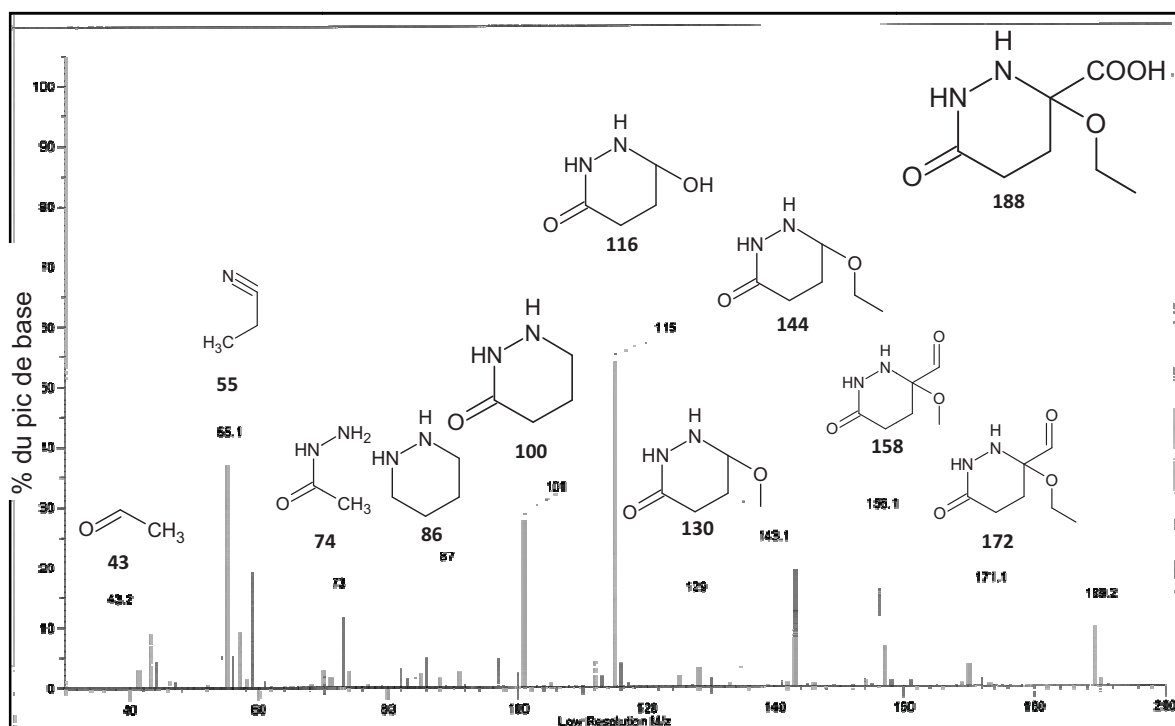


Figure II. 25: Spectre de masse du composé 7



Il existe très peu des dérivés naturels contenant la pyridazine, les seuls composés connus sont extraits des champignons de type *streptomyces* [98], par contre de nombreux dérivés de la pyridazine ont été essentiellement synthétisés par réaction d'hydrazine et le sulfate d'hydrazine avec des composés saturés 1,4-dicarbonylés [99], avec l'acide 2-oxoglutarique [99,100], ou bien avec les  $\beta$ -benzoylpropionique [98].

Les dérivés pyridazinique sont des produits très importants en raison de leurs propriétés pharmacologiques, ils ont de nombreuses applications dans la chimie médicinale, ils se retrouvent comme principes actifs dans certains médicaments comme la cefozopran, la minaparine [101]. Ce sont aussi des composés d'activité antimicrobienne, antiparasitaire, antifongique [98,101-106], anticancéreuse [107,108], anti-virale [109,110], cardiotonique [111], anti-inflammatoire [112,113], antituberculeuse [114], et surtout d'un grand intérêt sur le système nerveux centrale [111,115,116].

#### **II.5.2. Réaction avec l'ortho-aminophénol : synthèse de 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 8**

Nous avons procédé à cette réaction dans les mêmes conditions qu'avec l'hydrazine monohydrate : le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle et l'ortho-aminophénol en quantités équimolaires sont mélangés dans le méthanol et portés sous reflux pendant quelques heures. Après évaporation du solvant sous vide et purification du produit obtenu, la caractérisation par la RMN du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  correspond à un nouveau dérivé 1,4-benzoxazin-2-one qui n'est pas encore jusque là décrit dans la littérature. Le mécanisme réactionnel de cette cyclisation est le suivant :

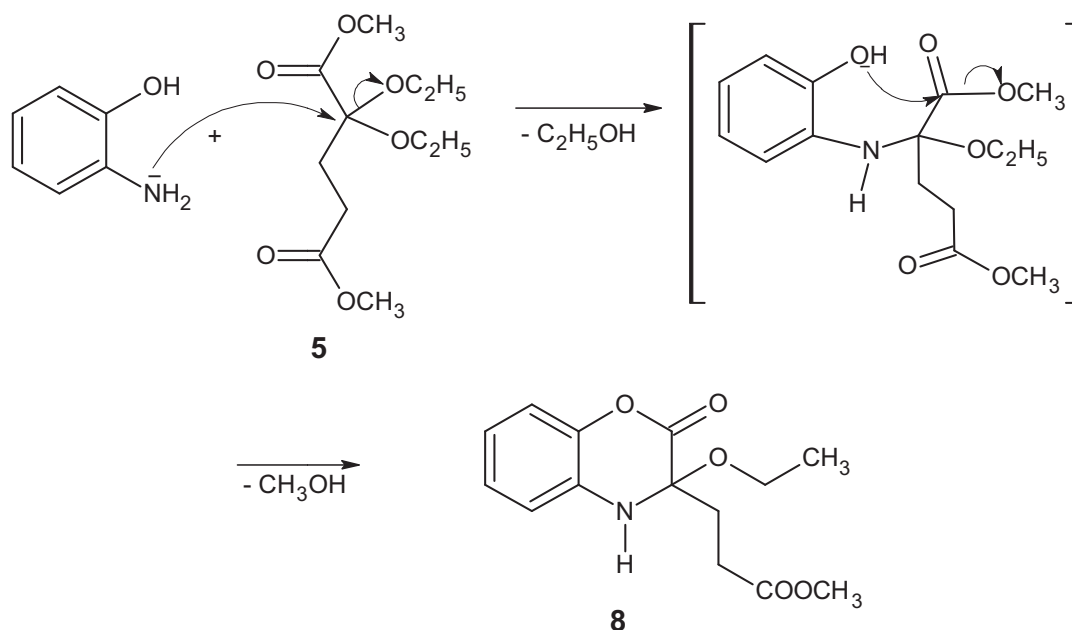


Schéma II.9 : Synthèse du dérivé benzoxazine 8

Les résultats spectroscopiques du composé 8 sont en bon accord avec la structure proposée. On relèvera, en spectroscopie Infra-Rouge (FT. IR) (figure II.26), la présence des bandes d'absorptions caractéristiques du groupement carbonyle apparaissent à  $1740\text{ cm}^{-1}$  et celles du groupement (N-H) à  $3437$  et  $1570\text{ cm}^{-1}$ .

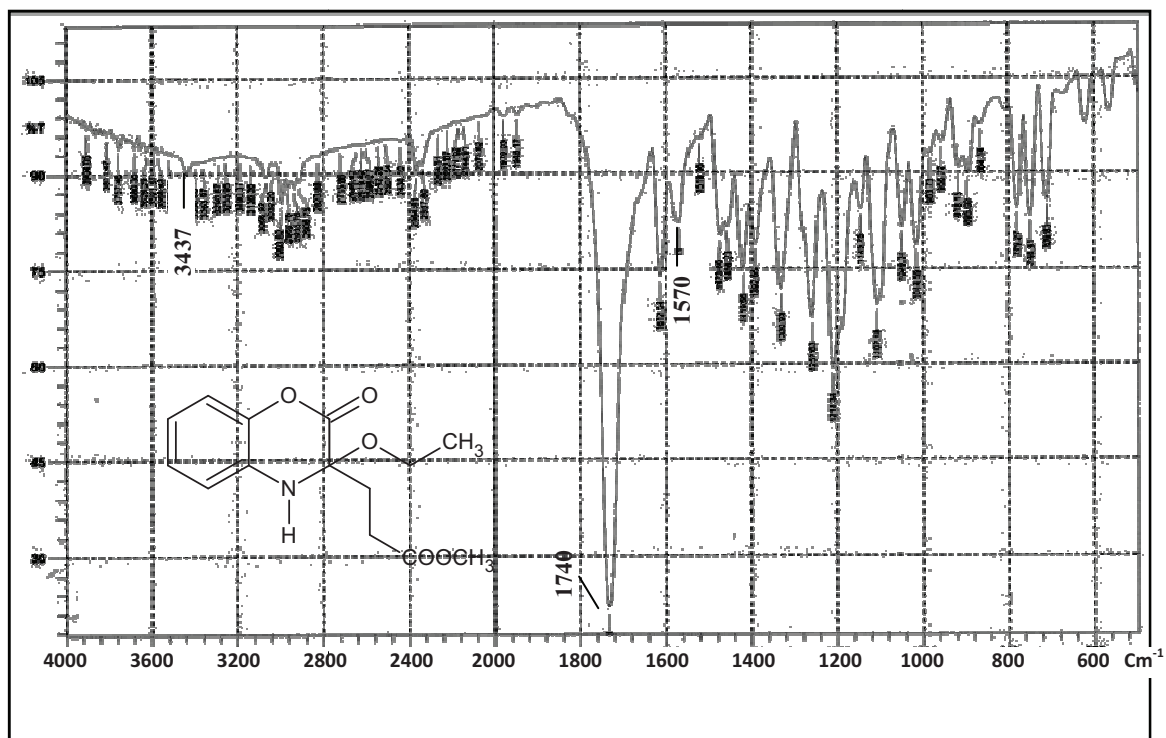


Figure II. 26: Spectre IR du composé 8

Le spectre  $^1\text{H}$ -RMN, pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  (figure II. 27), montre le signal du groupement éthoxy à 1,16 ppm sous forme d'un triplet (3H,  $J = 7,2$  Hz) ainsi qu'à 4,05 ppm un quadruplet (2H,  $J = 6,8$  Hz). Le groupement méthoxy apparaît à 3,30 ppm par un singulet (3H). Les signaux des deux groupements méthylènes se trouvent à 2,76 ppm un triplet (2H,  $J = 6,8$  Hz) ainsi qu'à 3,03 ppm un triplet (2H,  $J = 6,4$  Hz). Le proton du groupement NH un singulet se trouve à 3,60 ppm. Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,38 ppm un triplet (2H,  $J = 6,8$  Hz), à 7,51 ppm un triplet (1H,  $J = 7,2$  Hz) et à 7,65 ppm un doublet (1H,  $J = 6,8$  Hz).

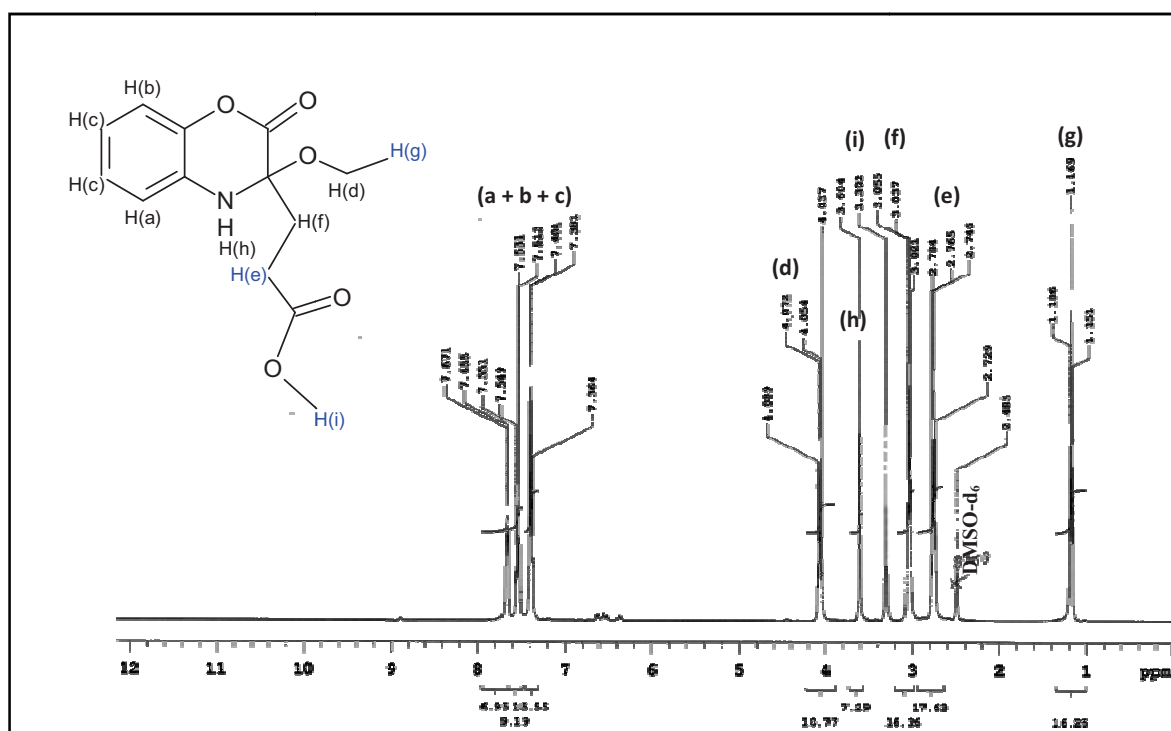
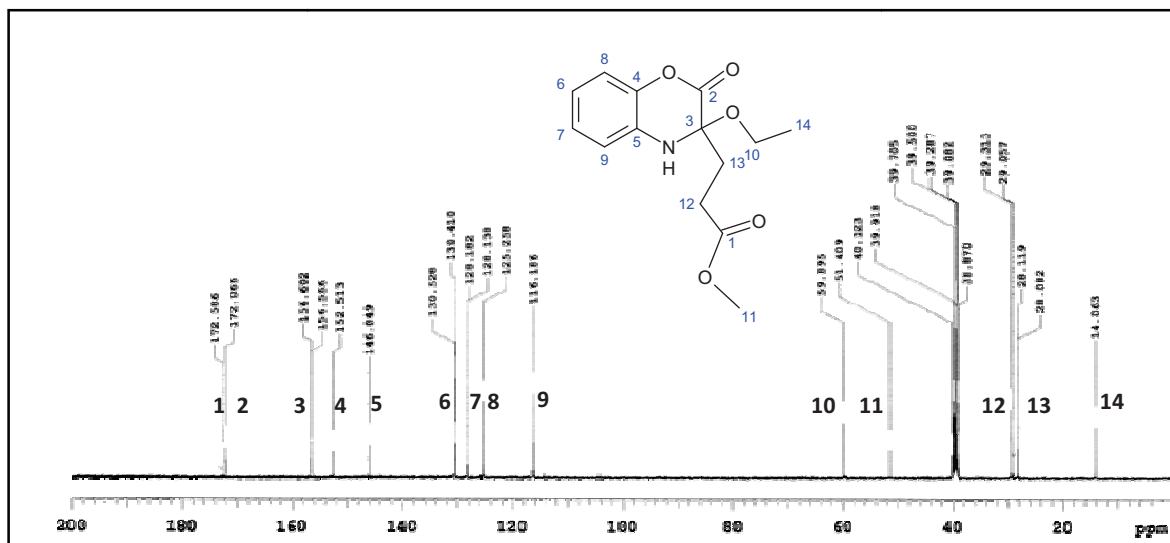


Figure II. 27: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé 8

Le spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  (figure II. 28) montre en tout 14 signaux situés dans leur domaine d'apparition.

Figure II. 28: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé 8

Le spectre de masse dans le mode (IE) (figure II. 29), montre le pic de l'ion moléculaire  $m/z = 279$  [ $\text{M}^+$ ] confirmant ainsi la masse du composé.

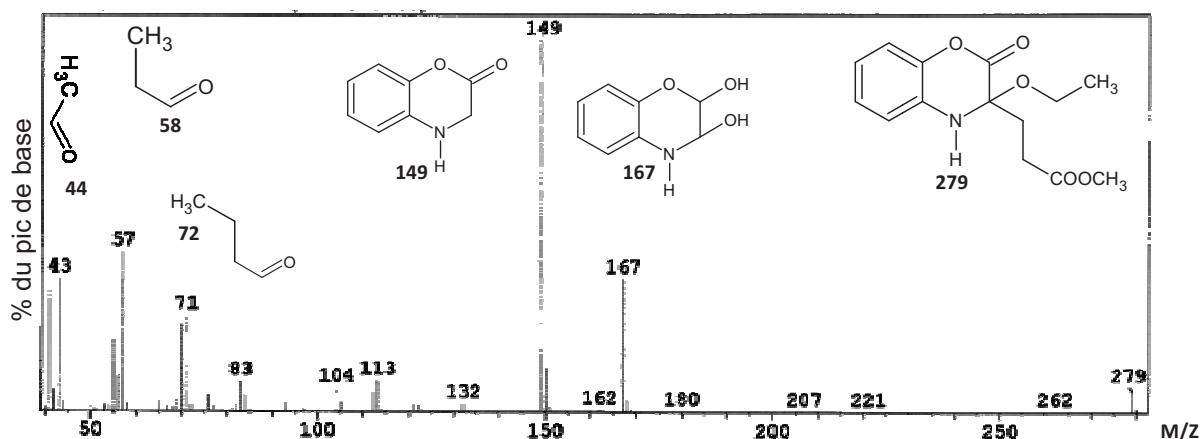
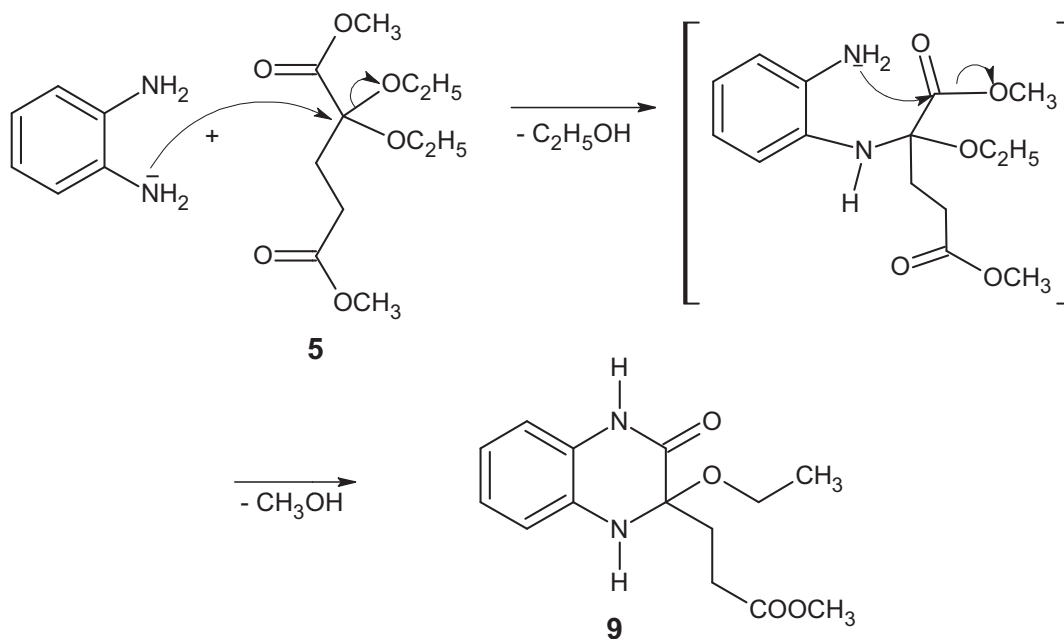


Figure II. 29: Spectre de masse du composé 8

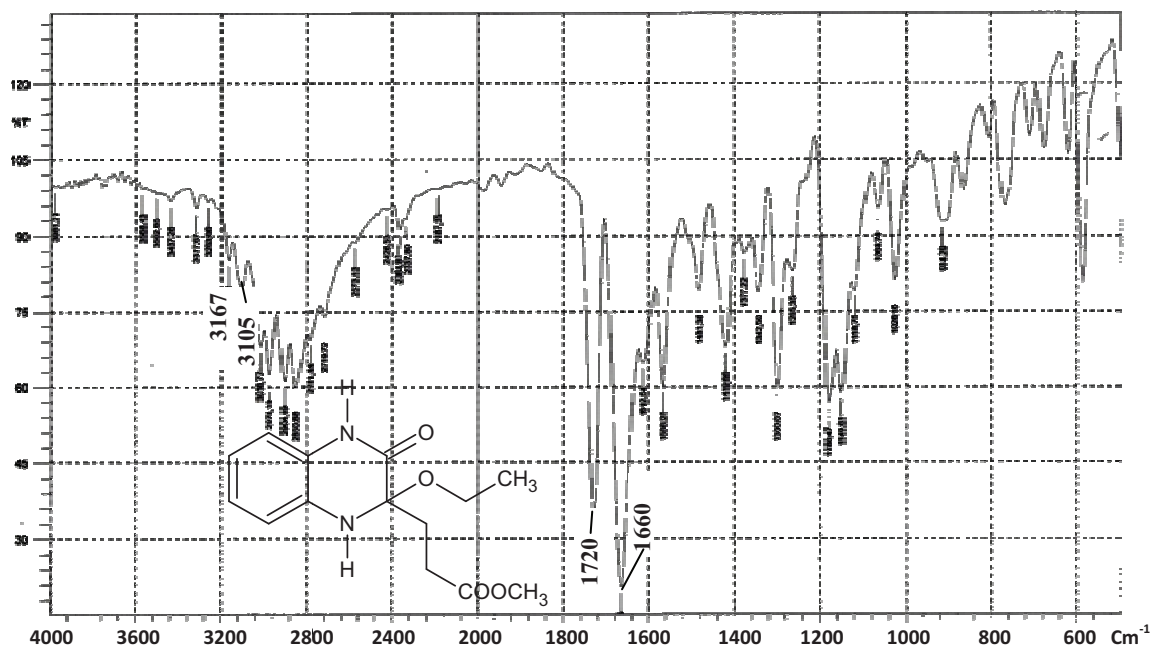
### II.5.3. Réaction avec l'ortho-aminophénylène : synthèse de 3-(2-éthoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle 9

De même cette réaction du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle avec l'ortho-phénylènediamine opérée dans les mêmes conditions qu'avec l'ortho-aminophénol a donné un nouveau dérivé quinoxaline dont la structure est conforme aux spectres  $^1\text{H}$ - et  $^{13}\text{C}$ -RMN. Ce dérivé quinoxaline n'est pas encore aussi décrit dans la littérature. Le mécanisme de cyclisation est le suivant :

Schéma II.10 : Synthèse du dérivé quinoxaline **9**

La structure du composé **9** est confirmée par les méthodes physiques d'analyse.

Dans le spectre IR (figure II.30) les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle apparaissent à  $1720\text{ cm}^{-1}$  et celles du groupement NH à  $3167$ ,  $3105$  et  $1660\text{ cm}^{-1}$ .

Figure II. 30: Spectre IR du composé **9**

Le spectre  $^1\text{H}$ -RMN, pris dans le DMSO- $d_6$  (figure II. 31), montre le signal du groupement éthoxy à 1,14 ppm un triplet (3H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_3$ ) ainsi qu'à 4,03 ppm un quadruplet (2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ). Le groupement méthoxy apparaît à 3,30 ppm un singulet (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Les signaux des deux groupements méthylènes se trouvent à 2,74 ppm un quadruplet (2H,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{CH}_2$ ) ainsi qu'à 3,02 ppm un triplet (2H,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{CH}_2$ ). Les protons des groupements NH deux singulets se trouvent à 3,31 et 12,32 ppm. Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,24 ppm un triplet (2H,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ), à 7,45 ppm un triplet (1H,  $J = 7,6$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ) et à 7,62 ppm un doublet (1H,  $J = 8,8$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

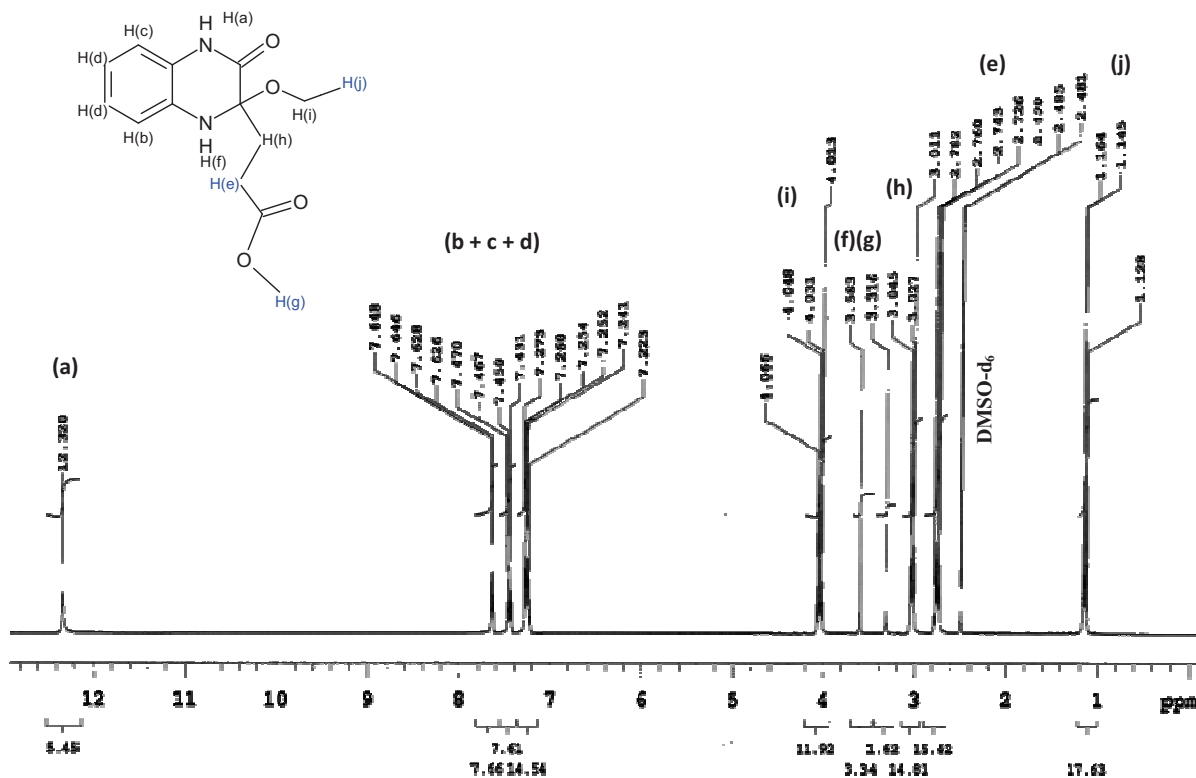
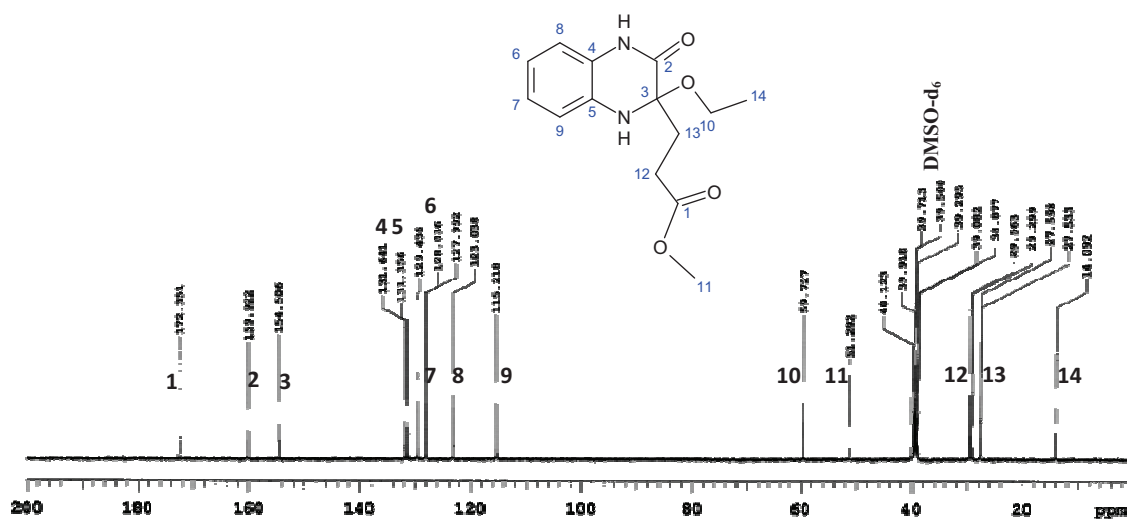


Figure II.31: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé 9

Dans le spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN pris dans le DMSO- $d_6$  (figure II. 32), apparaissent 14 signaux dans leur domaine d'apparition.

Figure II.32: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé 9

## II.6. Synthèse d'hétérocycles avec le 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle 6

Vu les hétérocycles obtenus avec le 2,2-diéthoxyglutarate de méthyle nous avons procédé aux mêmes réactions avec le 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle dans le but d'obtenir d'autres dérivés de ces nouveaux hétérocycles.

### II.6.1. Réaction avec l'ortho-aminophénylène : synthèse du dérivé quinoxaline 10

De même cette réaction du 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle avec l'ortho-phénylènediamine opérée dans les mêmes conditions qu'avec l'ortho-aminophénol a donné le dérivé quinoxaline qui est décrit dans la littérature. La structure est conforme aux spectres  $^1\text{H}$ - et  $^{13}\text{C}$ -RMN et au spectre de masse. Comme dans le cas avec l'ortho-aminophénol, il n'y a pas eu cyclisation à un nouveau dérivé quinoxaline escompté.

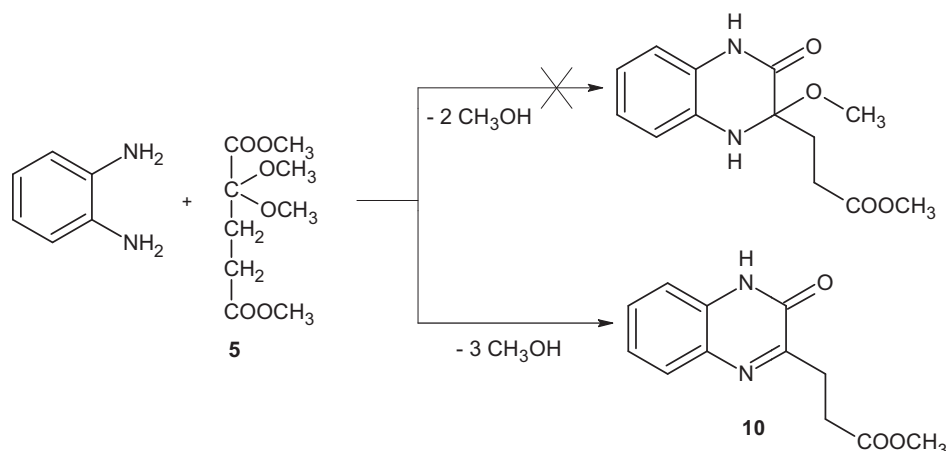
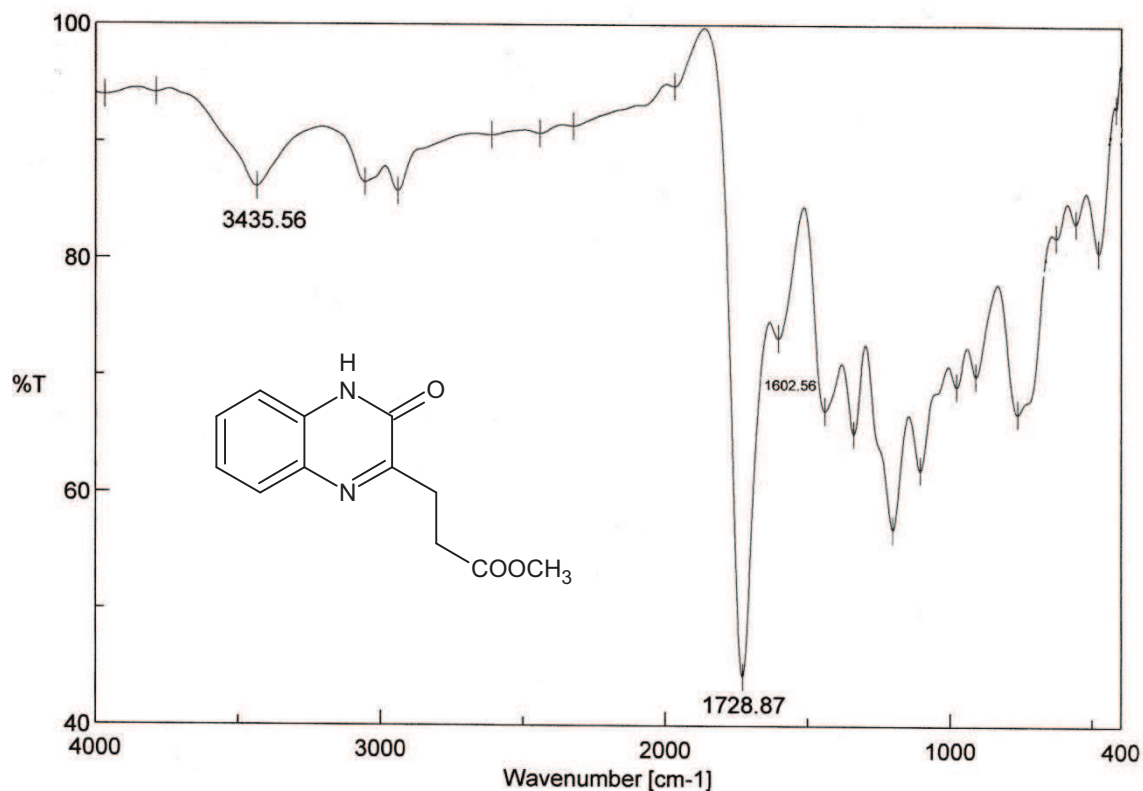


Schéma II.11 : Synthèse du dérivé quinoxaline 10

Le spectre IR du dérivé quinoxaline **10** (figure II. 33), fait apparaître les bandes d'absorption caractéristiques du groupement (N-H) à  $3535\text{ cm}^{-1}$ , du groupement carbonyle (C=O) à  $1728\text{ cm}^{-1}$  ainsi que la fonction (C=N) à  $1602\text{ cm}^{-1}$ .



**Figure II. 33:** Spectre IR du composé **10**

Le spectre <sup>1</sup>H-RMN, pris dans le DMSO-d<sub>6</sub> (figure II. 34), montre le signal du groupement méthoxy à 3,58 ppm un singulet (3H, OCH<sub>3</sub>). Les signaux des deux groupements méthylènes se trouvent à 2,76 ppm un triplet (2H,  $J = 6,6\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>) ainsi qu'à 3,03 ppm un triplet (2H,  $J = 6,9\text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>). Les protons aromatiques sont résolus et apparaissent à 7,24 ppm un triplet (2H,  $J=7,2\text{ Hz}$ , H<sub>arom</sub>), 7,45 un triplet (1H,  $J=6,6\text{ Hz}$ , H<sub>arom</sub>) et 7,66 ppm un doublet (1H,  $J=7,8\text{ Hz}$ , H<sub>arom</sub>). Le singulet large du proton NH apparait à 12,32 ppm.



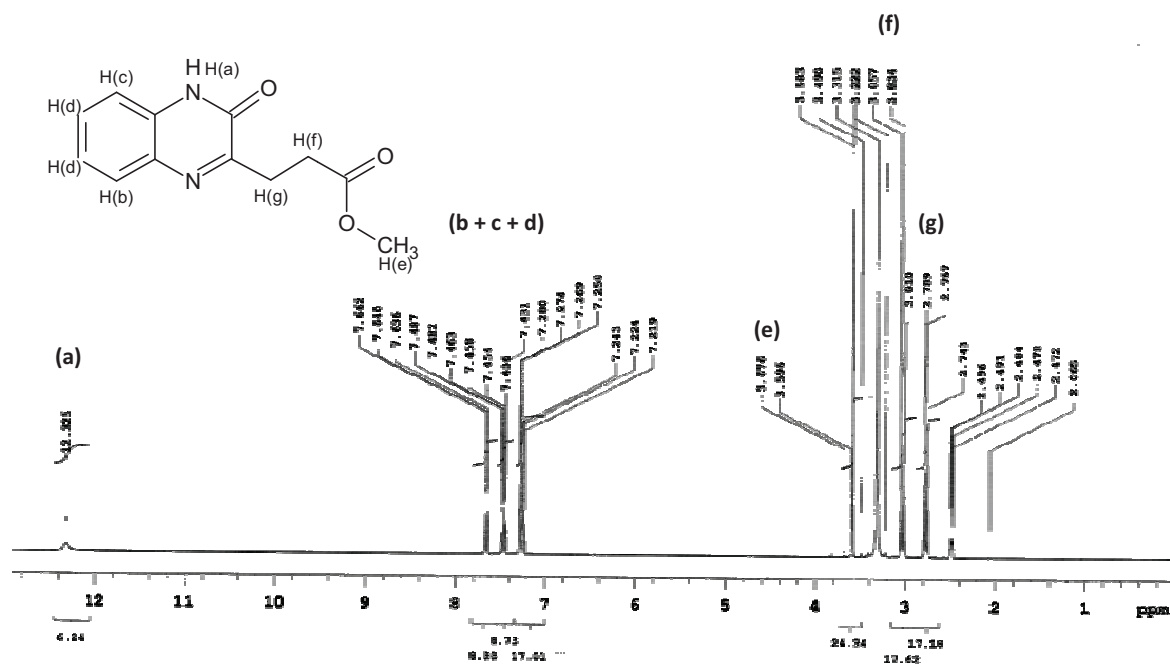


Figure II.34: Spectre  $^1\text{H}$ -RMN du composé 10.

Le spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN pris dans le  $\text{DMSO-d}_6$  (figure II. 35) montre en tout 12 pics dans leur domaine d'apparition.

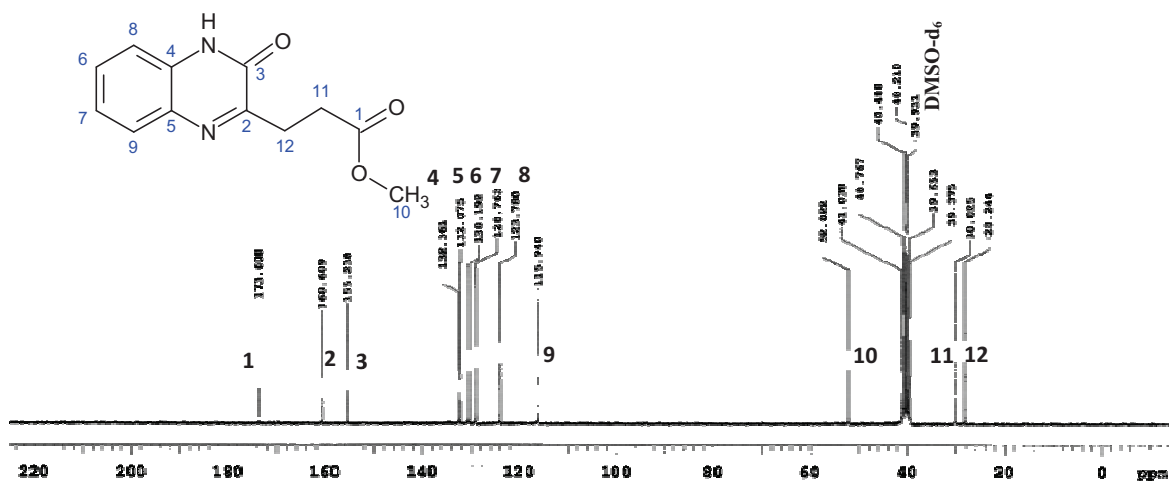


Figure II.35: Spectre  $^{13}\text{C}$ -RMN du composé 10.

Le spectre de masse en mode de (IE), montre le pic de l'ion moléculaire  $m/z= 232$  correspondant à la masse moléculaire du composé.

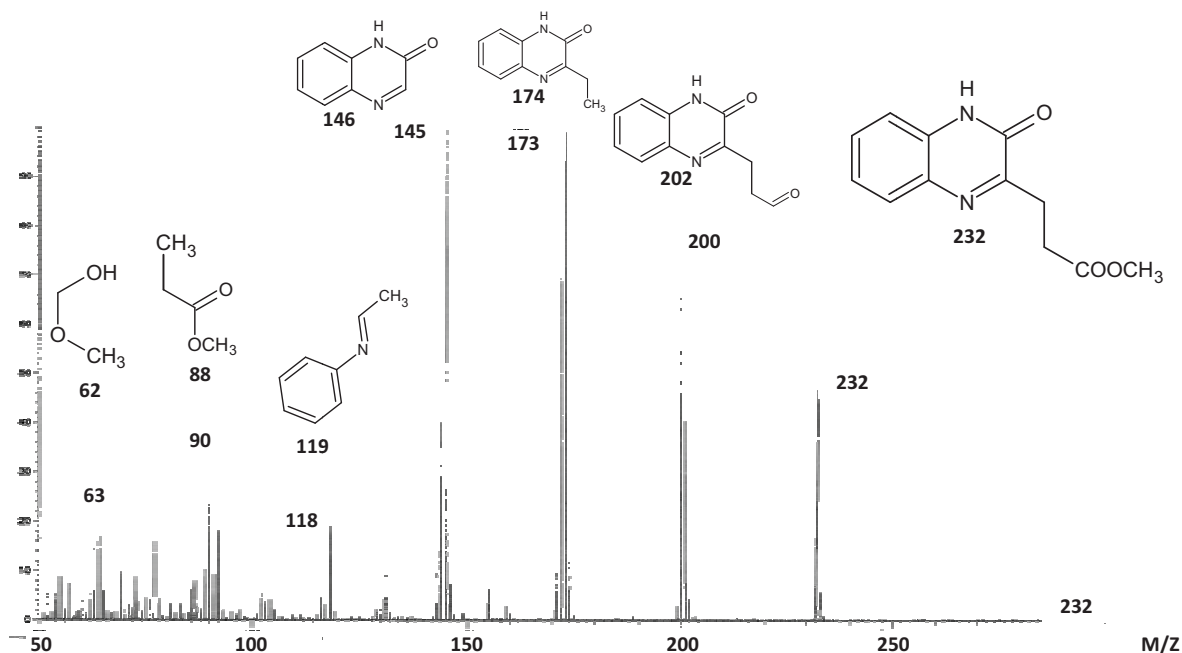


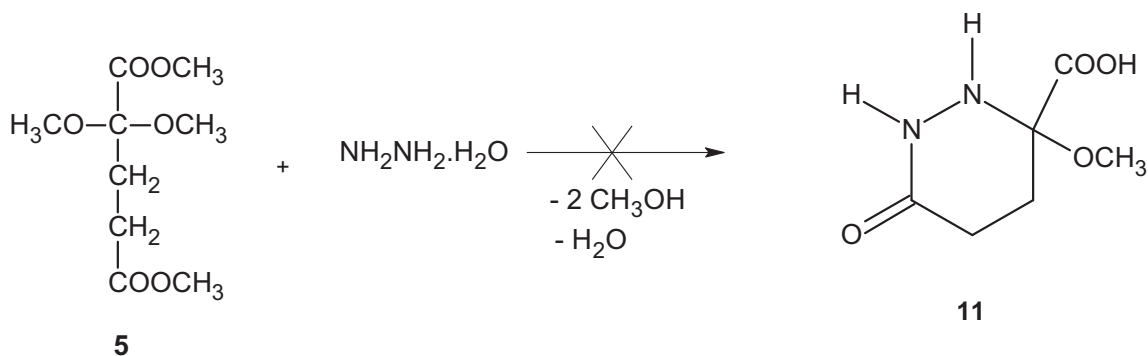
Figure II.36: Spectre de masse du composé 10

La quinoxaline et ses dérivés jouent un rôle intéressant comme squelette de base pour la synthèse de produits pharmacologiquement et biologiquement actifs : insecticides, herbicides, antifongiques, [117] antibactériens, antiviraux, anticancéreux. [118,119].

Ils sont bien connus et bien utilisés dans l'industrie pharmaceutique, où le noyau quinoxaline intervient dans plusieurs antibiotiques [120,121] et comme principe actif contre des tumeurs [122]. Pour la préparation du noyau quinoxalinone, la réaction d'Hinsberg [123] est la plus utilisée, c'est une réaction de condensation entre l'*o*-phénylènediamine et les acides  $\alpha$ -cétocarboxylique ou leurs esters. Plusieurs d'autres travaux cités dans la littérature utilisent la condensation des dérivés de l'*o*-phénylènediamine sur : un  $\alpha$ -halo ester [124], l'acide glyoxalique ou le pyruvate de méthyle [125,126], la pyrimidine [127], l'oxalate d'alkyle [128], l'acide oxalique dihydraté [129,130], ou bien par des réactions d'addition sur les alcynes [131].

### II.6.2. Réaction avec l'hydrazine monohydrate

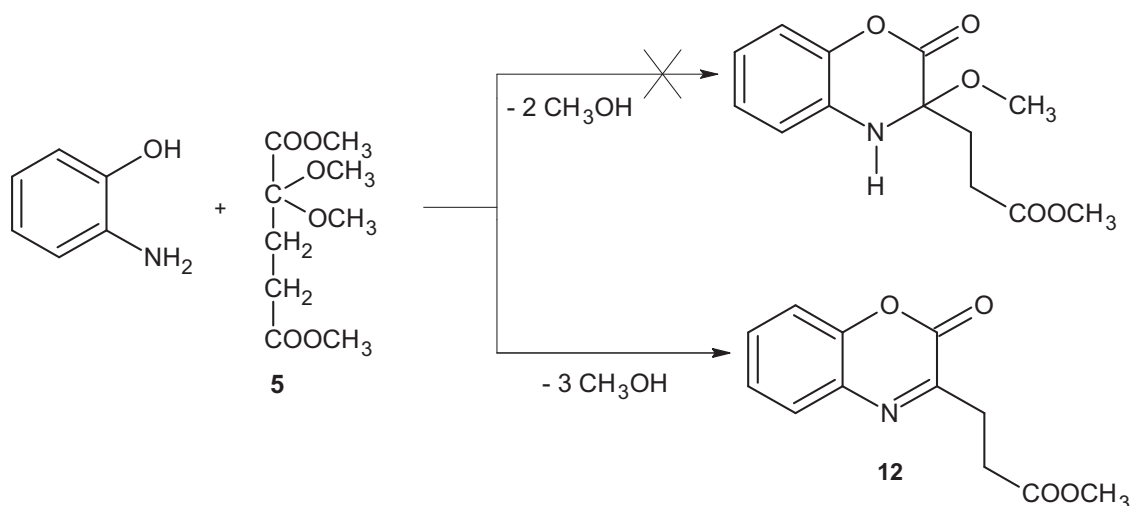
Bien que nous ayons opéré dans les mêmes conditions qu'avec le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle nous n'avons isolé aucun produit solide. La variation des conditions opératoires (prolongement du temps de réaction, variation des concentrations des réactifs...) n'a donné aucun résultat. Nous avons toujours obtenu un produit résineux consistant.



**Schéma II.12** Essai d'obtention de l'acide  
3-méthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique **11**

### II.6.3. Réaction avec l'ortho-aminophénol : synthèse du dérivé 1,4-benzoxazin-2-one 12

Nous avons procédé à cette réaction dans les mêmes conditions qu'avec l'hydrazine monohydrate et nous avons isolé un composé solide pur. La caractérisation par la RMN du proton  $^1\text{H}$  et du carbone  $^{13}\text{C}$  et la spectrométrie de masse a montré que la structure de ce composé est celle du dérivé 1,4-benzoxazin-2-one que nous avons obtenu avec le 2-oxoglutarate de diméthyle. Il n'y a pas eu de cyclisation au composé escompté. Ceci peut être expliqué par le fait que le groupement méthoxy est un bon partant nucléofuge.



**Schéma II.13** : Synthèse du dérivé benzoxazine **12**

La structure du composé 12 est confirmée par les méthodes physiques d'analyse. Dans le spectre IR (figure II.37) les bandes d'absorption caractéristiques du groupement carbonyle apparaissent à  $1740\text{ cm}^{-1}$  et celle du groupement  $\text{N}=\text{C}$  à  $1600\text{ cm}^{-1}$ .

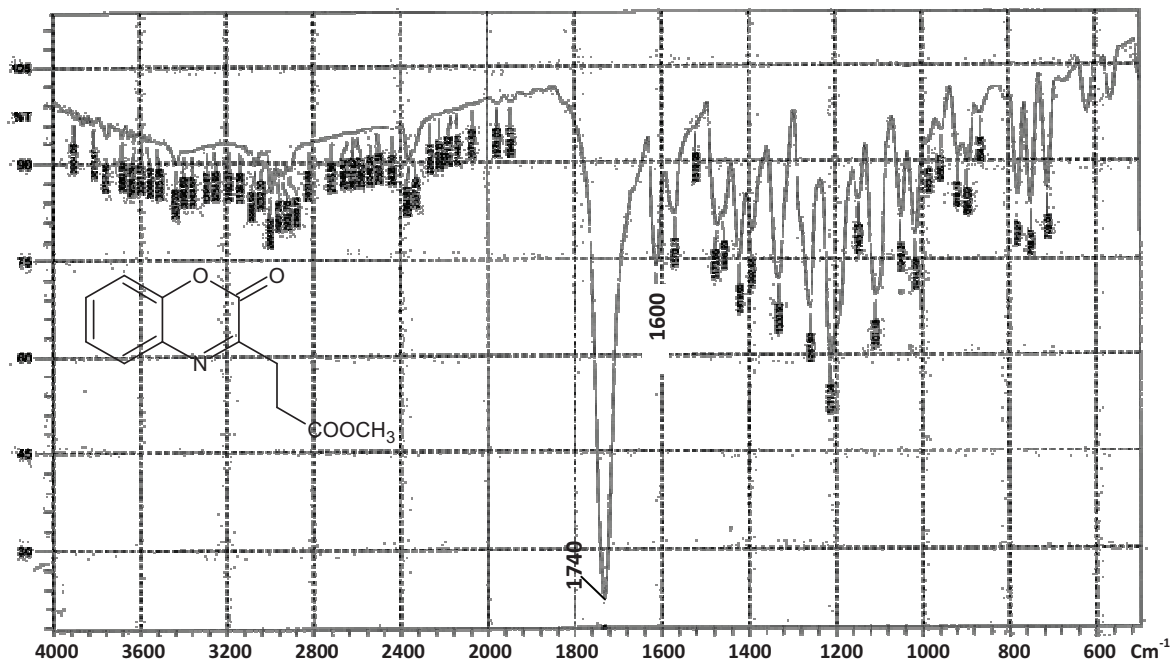
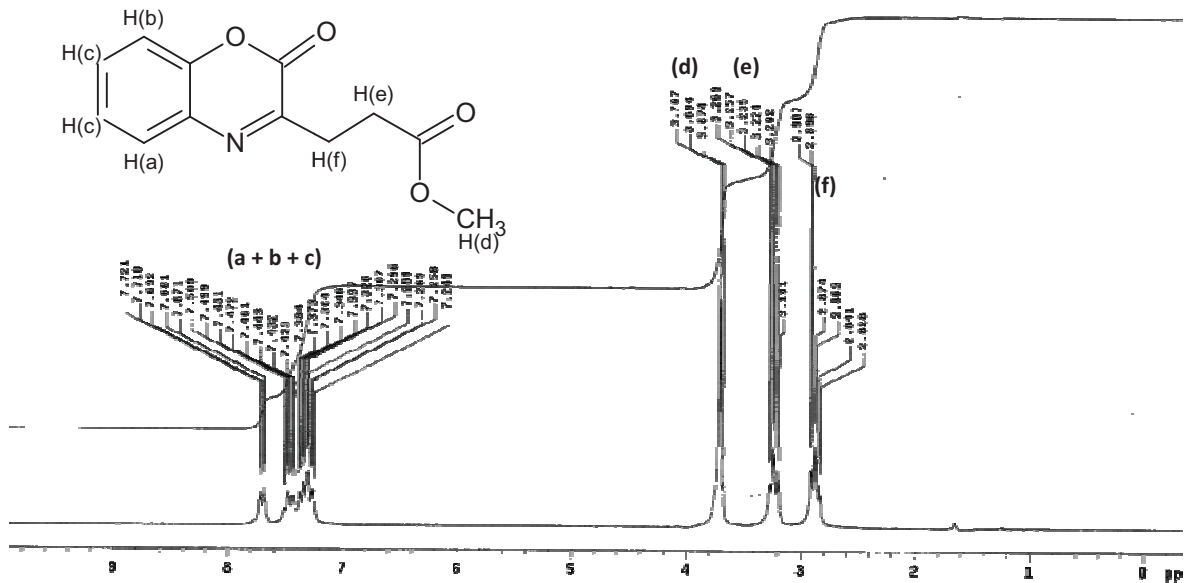
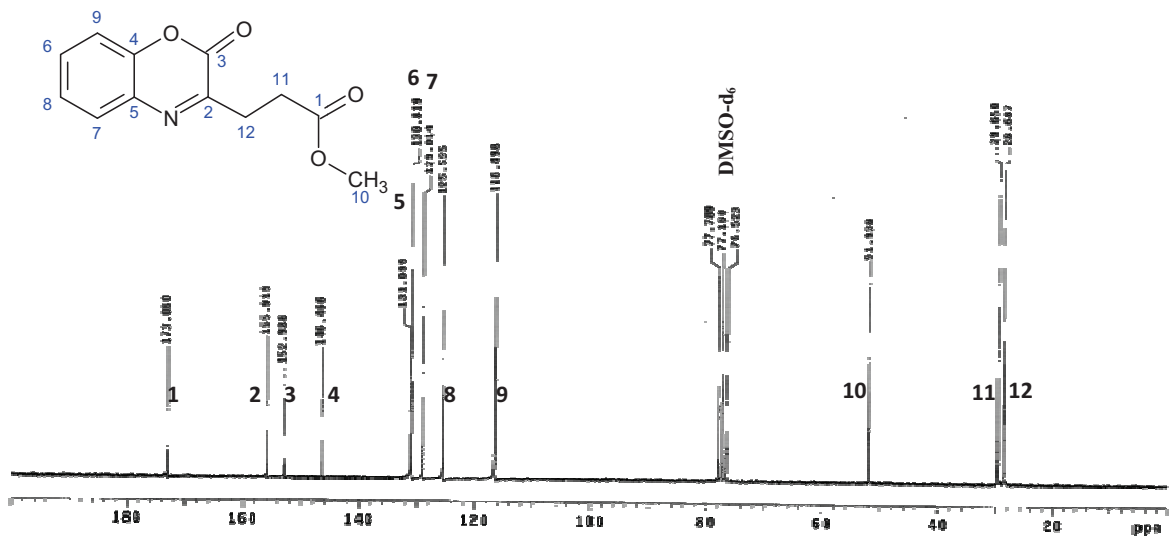


Figure II.37: Spectre de masse du composé 12

Le spectre  $^1\text{H}$ -RMN, pris dans le  $\text{CDCl}_3$  (figure II. 38), montre le signal du groupement méthoxy à 3,68 ppm un triplet (3H,  $\text{OCH}_3$ ). Les signaux des deux groupements méthylènes se trouvent à 2,86 ppm un multiplet (2H,  $J = 7\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ) ainsi qu'à 3,22 ppm un multiplet (2H,  $J = 6,6\text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ). Les protons aromatiques forment des multiplets et apparaissent entre 7,24 et 7,72 ppm (4H,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

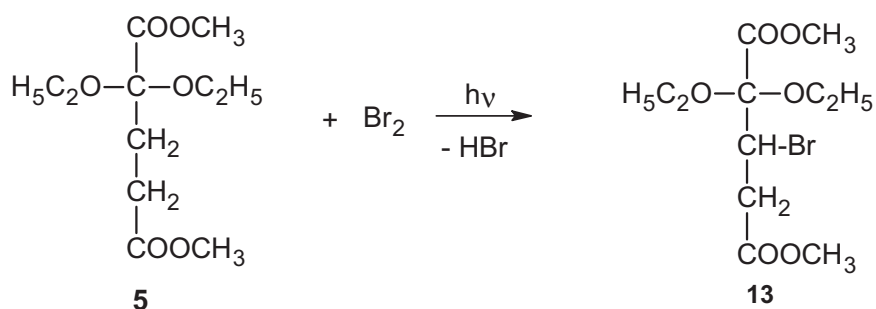
Figure II.38: Spectre  $^1\text{H-RMN}$  du composé 12

Le spectre  $^{13}\text{C-RMN}$  pris dans le  $\text{CDCl}_3$  (figure II. 39) montre en tout 12 pics dans leur domaine d'apparition.

Figure II.39: Spectre  $^{13}\text{C-RMN}$  du composé 12

### II.7. Synthèse de 3-bromo-2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle 13

L'action du brome moléculaire sur le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle en quantité équimolaire sous les conditions d'une réaction radicalaire donne le 3-bromo-2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle **13** avec un haut rendement.



**Schéma II.14** : Synthèse du 3-bromo-2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle **13**

Cet acétal bromé **13** de l'ester diméthylque de l'acide 2-oxoglutarique obtenu avec un rendement de 85% n'est pas encore décrit dans la littérature.

Cette bromation du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle se déroule suivant une réaction sélective comme dans le cas de la bromation du 2-oxoglutarate de diméthyle [43]. La substitution radicalaire d'un atome d'hydrogène a lieu seulement sur l'atome de carbone C3 car avec un excès de brome il ne s'ensuit pas une deuxième bromation ni sur l'atome de carbone C3 ni sur celui du carbone C4.

Ceci peut être expliqué par le fait que l'atome de carbone C2 est déficitaire en densité électronique comme cela a été observé dans le chapitre II.6.1. De ce fait le groupement méthylène du carbone C3 est plus activé que celui du carbone C4. Mais cela reste à confirmer par une caractérisation complète de cet acétal bromé.

Nous avons procédé à la synthèse de ce dérivé bromé par action du brome moléculaire sur le 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle sous les conditions d'une réaction radicalaire dans le tétrachlorométhane au point d'ébullition de ce dernier. Après évaporation du solvant le produit huileux jaune-brun se laisse fractionner sous vide sans se décomposer.

Le spectre IR du composé **13** (figure II.40) fait apparaître les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement carbonyle à  $1735\text{ cm}^{-1}$ , du groupement (C-O) à  $1257$  et  $1195\text{ cm}^{-1}$ , ainsi que l'absorption d'élongations des alcanes ( $\text{CH}_2$ ) à  $2983$  et ( $\text{CH}_3$ ) à  $2955\text{ cm}^{-1}$ . La bande d'absorption caractéristique du lien C-Br apparaît à  $660\text{ cm}^{-1}$ .

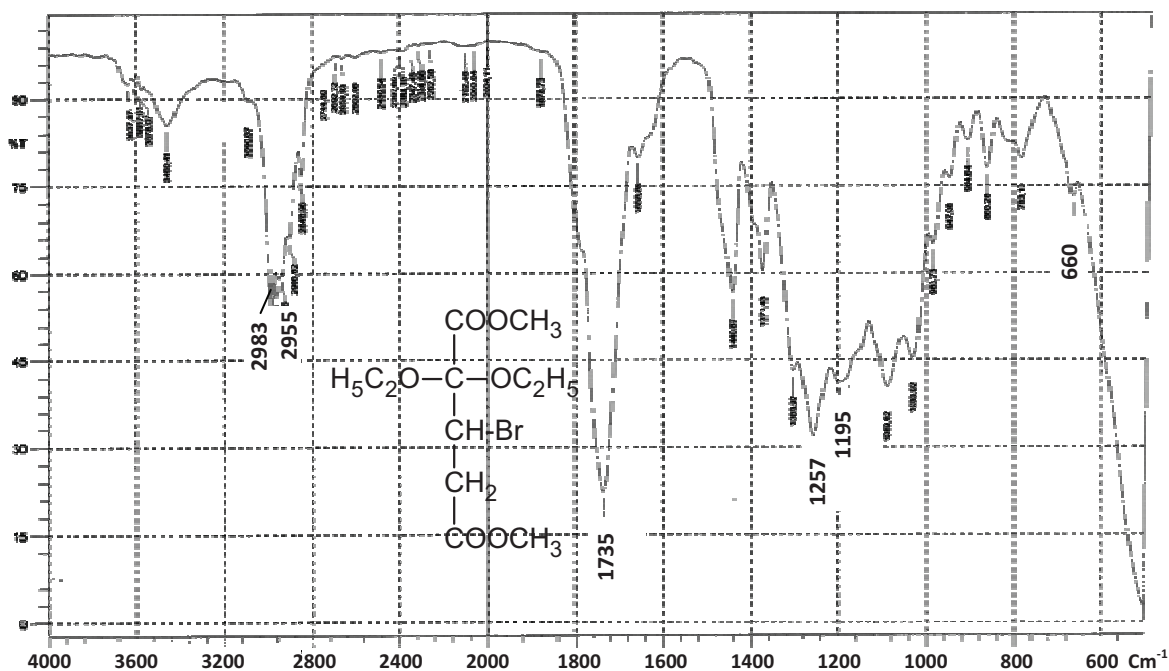


Figure II.40: Spectre IR du composé **13**

## II.8. Synthèse du 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle **14**

Ce dérivé fort intéressant qui n'est pas décrit dans la littérature peut être obtenu par déshydrobromation du 3-bromo-2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle au moyen de triéthylamine.

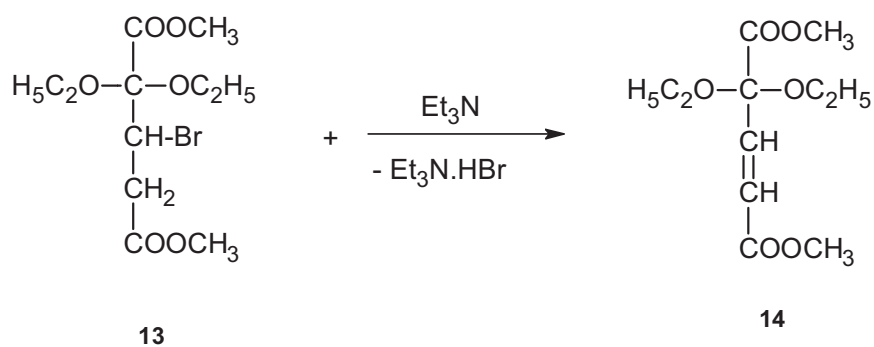


Schéma II.15 : Synthèse du 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle **14**

Nous avons réalisé cette réaction dans l'éther diéthylique avec des quantités équimolaires d'acétal bromé et de triéthylamine. Après filtration du sel triéthylaminebromhydrate formé et évaporation du solvant le produit huileux restant est fractionné sous vide. Nous avons obtenu un seul produit de couleur jaune clair.

Le spectre IR du composé **14** (figure II.41) fait apparaître les bandes d'absorptions caractéristiques du groupement carbonyle à  $1735\text{ cm}^{-1}$ , du groupement (C-O) à  $1257$  et  $1219\text{ cm}^{-1}$ , ainsi que l'absorption d'élongations des alcanes ( $\text{CH}_2$ ) à  $2983$  et ( $\text{CH}_3$ ) à  $2957\text{ cm}^{-1}$ . La bande d'absorption caractéristique du lien  $\text{C}=\text{C}$  apparaît à  $1635\text{ cm}^{-1}$ .

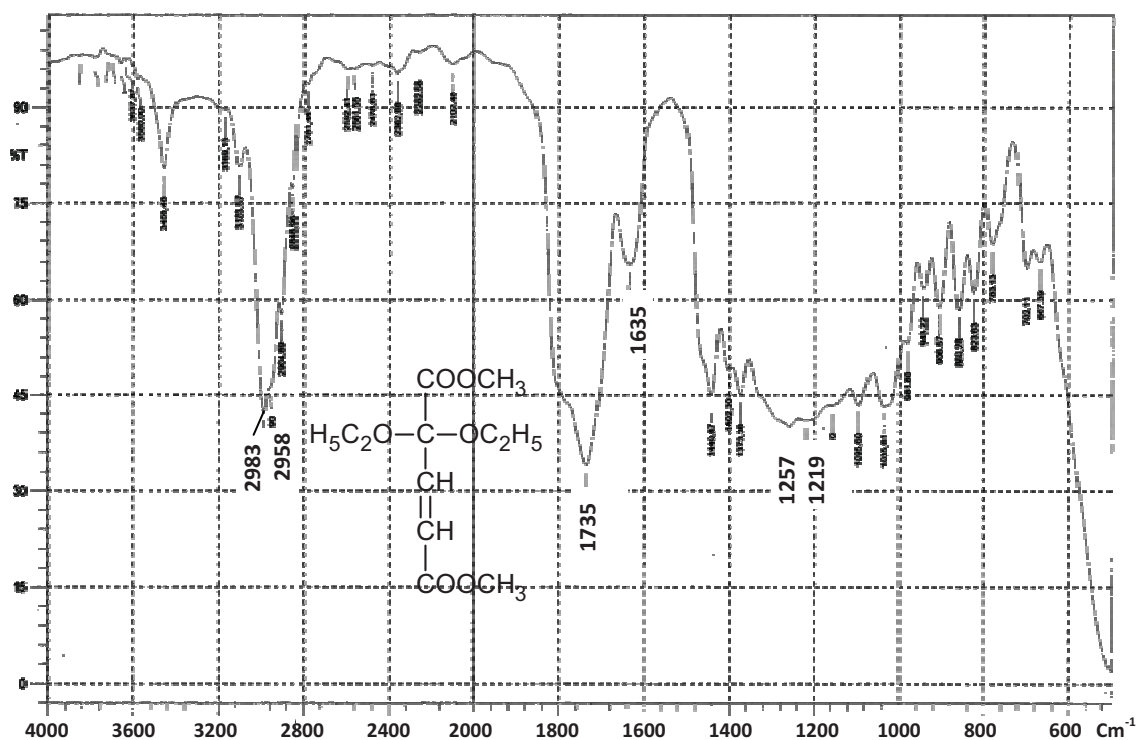


Figure II. 41: Spectre IR du composé **14**

L'obtention d'un seul produit signifie que cette réaction de déshydrobromation est diastéréospécifique, comme dans le cas de la déshydrobromation de 3-bromo-2-oxoglutarate de diméthyle [133]. Il se forme seulement l'isomère (E) plus stable. Elle se déroule donc suivant un mécanisme d'élimination bimoléculaire.



## II.9. Tests de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés 4a-e, 7, 8, 9 et 10

La progression importante des infections microbiennes, les pertes économiques dues aux altérations des aliments d'origines microbiennes ne cessent d'augmenter au fil du temps. En plus les intoxications alimentaires ainsi que les contaminations qui en résultent, posent de plus en plus de problèmes de santé publique à l'échelle mondiale. D'autant plus la résistance des microorganismes aux agents antimicrobiens chimiques (antibiotiques, conservateurs des aliments...) ne cesse d'augmenter. Ainsi la mise au point de nouvelles molécules bioactives s'avère indispensable [134].

Donc dans ce qui suit nous présentons les résultats d'étude expérimentale établie pour évaluer le pouvoir antibactérien et antifongique des nouveaux hétérocycles obtenus sur des espèces bactériennes et une espèce de levure choisies pour leur pouvoir pathogène sur l'homme.

L'activité antimicrobienne in vitro des composés (**4a-e**, **7**, **8**, **9** et **10**) sous forme de solutions dans le DMSO a été évaluée contre les germes les plus courants et numériquement majoritaires et couramment responsables de diverses pathologies, par la méthode des disques, aussi connu comme méthode Bauer-Kirby [135,136]. Six souches microbiennes de référence ont été utilisées dans notre étude : deux bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus Sp*), quatre bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* et *Citrobacter*) et un champignon (*Candida albicans*). Un essai à blanc a été réalisé avec le DMSO, le résultat a été négatif.

Les résultats des tests antimicrobiens des composés (**4a-e**) présentés dans le Tableau II.1 montrent clairement que tous les composés présentaient une activité antifongique dans l'ordre **4a**> **4c**> **4d**> **7e**> **4b**. Les souches sont avérées sensibles vis-à-vis du dérivé 3 - (6-méthyl-2-oxo-2H-benzo [b] [1,4] oxazin-3-yl) propanoate de méthyle (**7c**) notons que son activité antifongique était 2,5 fois supérieure à celle antibactérienne. Les composés **7a** et **7e** étaient actifs contre *P. vulgaris*, et le composé **7c** est le plus actif contre toutes les souches bactériennes testées. D'autre part, les concentrations minimales inhibitrices (CMI), définies comme la plus faible concentration d'un antimicrobien qui inhibe la croissance visible d'un micro-organisme après incubation, ont également été déterminées [137] (Tableau II.1).

Comme on le voit, tous les CMI ont été jugées dans le spectre de 1250 à 2500  $\mu\text{g} / \text{mL}$  pour **4c** vis à vis *S. aureus*, *E. coli* et *P. vulgaris*. Il convient de rappeler que les CMI annoncée pour (7)-substituée-3-acylmethylene-1,4-benzoxazine-2-ones et éthacridine lactate vers les deux premières bactéries étaient de l'ordre de 500-2000  $\mu\text{g} / \text{mL}$  [138]. L'activité antimicrobienne des composés présents dépend fortement du type de souche testée de la nature et de la position du substituant dans le noyau benzénique. De toute évidence, le dérivé 6-méthyle **4c** a montré la plus forte activité biologique.

**Tableau II.1:** Résultats des tests antimicrobiens de **4a-e**, la concentration de la solution mère est de 160 mg/mL dans le DMSO. [139]

| composés testés | activité antibactérienne     |                         |                         | Activité antifongique |
|-----------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                 | Gram-positive (+)            | Gram-negative (-)       |                         |                       |
|                 | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus vulgaris</i> |                       |
| DMSO            | 00                           | 00                      | 00                      | 00                    |
| 4a              | 00                           | 00                      | 09 (20 000)             | 34 (10 000)           |
| 4b              | 00                           | 00                      | 00                      | 16 (5000)             |
| 4c              | 13 (2500)                    | 13 (2500)               | 12 (1250)               | 30 (40 000)           |
| 4d              | 00                           | 00                      | 00                      | 25 (20 000)           |
| 4e              | 00                           | 00                      | 13 (40 000)             | 21 (10 000)           |

Le diamètre de l'aurole formée en millimètres (mm); les numéros ci-dessous et entre parenthèses sont les valeurs minimales de concentration inhibitrice en  $\mu\text{g} / \text{mL}$ . La concentration minimale inhibitrice a été évaluée comme décrit dans la littérature en utilisant la méthode de dilution [137].

De même la première remarque établie des tests biologiques des composés (7, 8, 9 et 10) présentés dans le tableau 2, est que le composé 7 présente une activité sur toutes les souches utilisées. L'activité antifongique des composés dans l'ordre 7 > 8, 9 sauf le composé 10 qui est inactif. Les Composés 10 et 8 étaient plus actifs contre *Citrobacter*.

Les concentrations minimales inhibitrices (CMI) des composés les plus actifs, déterminées dans les intervalles de 546,5 à 35 000  $\mu\text{g} / \text{mL}$ , montrent la grande efficacité inhibitrice du composé 7 sur les bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Sp*) qui ont un intérêt alimentaire et industriel, et sur *Candida albicans*. Par contre pour les bactéries Gram négatifs, qui ont un intérêt hygiénique (*E. coli*, *Proteus mirabilis* et *Citrobacter*), l'activité antimicrobienne mesurée s'est montrée meilleur en utilisant le composé 8 contre *E. coli*, 9 contre *Proteus mirabilis*, cependant, la *Citrobacter* est inhibée efficacement par le composé 10.

**Tableau II.2:** Résultats des tests antimicrobiens de concentrations de 140 mg/mL, pour les composés 8, 9, 10, et 15 mg/mL pour le composé 7, dans le DMSO. [139]

| composés testés | Activité antibactérienne     |                         |                         |                          |                    | Activité antifongique   |
|-----------------|------------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------|-------------------------|
|                 | Gram-positive (+)            |                         | Gram-negative (-)       |                          |                    | <i>Candida albicans</i> |
|                 | <i>Staphylococcus aureus</i> | <i>Streptococcus Sp</i> | <i>Escherichia coli</i> | <i>Proteus mirabilis</i> | <i>Citrobacter</i> |                         |
| DMSO            | 00                           | 00                      | 00                      | 00                       | 00                 | 00                      |
| 7               | 16 (1875)                    | 15 (1875)               | 16 (1875)               | 16 (3750)                | 10 (15 000)        | 12 (3750)               |
| 8               | 12 (4375)                    | 12 (35000)              | 18 (1093.75)            | 16 (2187.5)              | 20 (1093.75)       | 11 (8750)               |
| 9               | 14 (8750)                    | 12 (17500)              | 00                      | 18 (1093.75)             | 16 (2187.5)        | 11 (17 500)             |
| 10              | 14 (4375)                    | 00                      | 12 (17 500)             | 10 (35000)               | 30 (546,5)         | 00                      |

# CHAPITRE III

## PARTIE EXPERIMENTALE

# Chapitre III

## Partie expérimentale

### III.1. Généralités

#### III.1.1. Réactifs et solvants

L'origine et la pureté des réactifs et solvants utilisés au cours de ce travail sont présentés dans les tableaux III.1 et III.2.

**Tableau III.1 : Réactifs utilisés**

| Réactifs                   | Formule brute       | Pureté      | Origine    |
|----------------------------|---------------------|-------------|------------|
| Acétone diméthylacétal     | $C_5H_{12}O_2$      | 98,0%       | Panreac    |
| Acide 2-oxoglutarique      | $C_5H_6O_5$         | 99,0%       | Fluka      |
| Ortho formiate d'éthyle    | $C_7H_{16}O_3$      | 98,0%       | Panreac    |
| Carbonate de sodium        | $Na_2CO_3$          | 99,8%       | Coprochim  |
| Carbonate de potassium     | $K_2CO_3$           | 99,5%       | Fluka      |
| Chlorure de calcium        | $CaCl_2$            | 98,0%       | Panreac    |
| Hydrazine monohydrate      | $N_2H_4 \cdot H_2O$ | 98,0%       | Avocado    |
| Coupeaux de magnésium      | Mg                  | 99,8%       | Panreac    |
| 2,2 Diméthoxypropane       | $C_5H_{12}O_2$      | 98%         | Panreac    |
| Ortho formiate d'éthyle    | $C_7H_{16}O_3$      | 98,0%       | Panreac    |
| 2-hydroxy- 5-méthylaniline | $C_7H_{10}NO$       | 99%         | fluka      |
| 2-hydroxy 6-méthylaniline  | $C_7H_{10}NO$       | 99%         | fluka      |
| Brome                      | $Br_2$              | 99%         | fluka      |
| 2-hydroxy 4-méthylaniline  | $C_7H_{10}NO$       | 99%         | fluka      |
| Triéthylamine              | $C_6H_{15}N$        | 99%         | fluka      |
| Ortho aminophénol          | $C_6H_7NO$          | 98%         | Biochimien |
| Ortho formiate d'éthyle    | $C_7H_{16}O_3$      | 98%         | Panreac    |
| Ortho phénylènediamine     | $C_6H_8N_2$         | $\geq 98\%$ | Fluka      |
| Sulfate de magnésium       | $MgSO_4$            | 97,0%       | Panreac    |

Tableau III.2 : Solvants utilisés

| Solvants          | Formule brute                                | Pureté | Origine   |
|-------------------|--|--------|-----------|
| Acétone           | C <sub>3</sub> H <sub>6</sub> O              | 99%    | Coprochim |
| Acétate d'éthyle  | C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub> | 99%    | Panreac   |
| Acide sulfurique  | H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>               | 98%    | Organics  |
| Ethanol           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH             | 95,0%  | Panreac   |
| Diméthylsulfoxyde | C <sub>2</sub> H <sub>6</sub> OS             | 99,8%  | Panreac   |
| Ethanol           | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH             | 96%    | Panreac   |
| Ethanol absolu    | C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH             | 99%    | Panreac   |
| Méthanol          | CH <sub>3</sub> OH                           | 99,5%  | Aldrich   |
| Méthanol absolu   | CH <sub>3</sub> OH                           | 99,99% | Aldrich   |
| Tétrahydrofurane  | C <sub>4</sub> H <sub>8</sub> O              | 99,7%  | Panreac   |
| Toluène           | C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>                | 99,8%  | Panreac   |
| Triéthylamine     | C <sub>6</sub> H <sub>15</sub> N             | 99,5   | Panreac   |

Tous ces composés sont utilisés tels quels. La pureté indiquée est la pureté minimale garantie par le fournisseur. Le cas échéant, les solvants sont séchés et purifiés selon les méthodes usuelles.

### III.1.2. Appareillage et techniques d'analyses

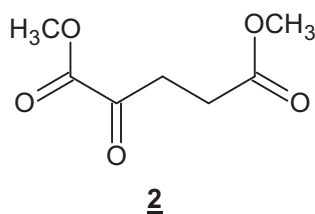
- Les indices de réfraction ont été déterminés par le réfractomètre d'ABBE.
- Les points de fusions  $P_f$  (°C) sont déterminés à l'aide d'un appareil à plaque chauffante de MELTING POINT SMPA (à lamelles).
- Les spectres infrarouges (IR) ont été enregistrés sur deux spectromètres à transformée de fourrier, PARAGON 1000 Pc et Perkin-Elmer 1710 en solution ou sur pastille de KBr. Les fréquences d'absorption sont exprimées en  $\text{cm}^{-1}$  à leur maximum d'intensité.
- La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) a été effectuée sur gel de silice 60 F254, d'épaisseur 0,2 mm, déposé sur feuille d'aluminium (Merck).
- Les spectres de masse (SM) en impact électronique (IE) et en ionisation chimique (IC), ont été enregistrés avec un spectromètre de masse Thermo Finnigan MAT 8230, 70 eV.
- L'analyse élémentaire a été mesurée avec un analyseur élémentaire El Vario de Elementar Analysensysteme GmbH Hanau.
- Les spectres RMN  $^1\text{H}$  et RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés dans le DMSO- $d_6$  sur un appareil Bruker Avance 300 avec une fréquence de 300 et 400 MHz pour le proton ( $^1\text{H}$ ) et de 75 MHz pour le carbone ( $^{13}\text{C}$ ).

Les déplacements chimiques sont exprimés en parties par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne.

- Les constantes de couplage  $J$  sont exprimées en Hertz (H). La multiplicité des signaux de résonance est indiquée par les abréviations : (s) singulet, (sl) pour singulet large, (d) doublet, (t) triplet, (q) quadruplet, (m) multiplet et (dd) doublet de doublet.

### III.2. Préparation des produits

#### 2-oxoglutarate de diméthyle 2



73,05 g (0,5 mole) d'acide 2-oxoglutarique (**1**) sont dissous dans 300 mL de méthanol absolu et laissés reposer à température ambiante pendant 5 jours.

Le 6<sup>ème</sup> jour 104,15 g (1 mole) de 2,2-diméthoxypropane y sont ajoutés et le mélange réactionnel est laissé reposer encore un autre jour. Ensuite le méthanol ainsi que l'acétone formé sont distillés sous vide et le produit huileux restant est fractionné sous vide. Tout d'abord le 2-oxoglutarate de diméthyle est distillé et après élévation de la température une infime partie de 2-oxoglutarate de monométhyle est distillée. Ce dernier peut être transformé en diméthyle par le même mode opératoire.

$M(C_7H_{10}O_5)$  : 174,1 g/mole

Aspect: Huile incolore

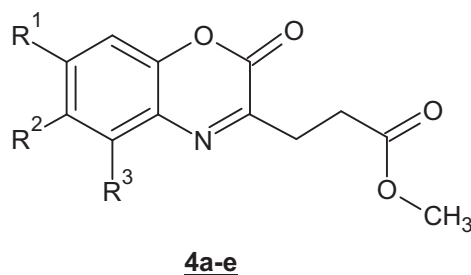
Rendement : 85 %. (74,0 g)

$T_{éb}$  (160mm de Hg) : 110-120°C

$n_D^{20} = 1,4414$

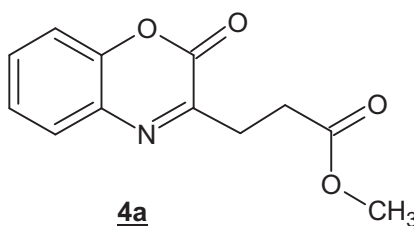
**IR** (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2955,7 et 3002 (C-H) ; 176,9 ; 1722,3 et 1713,6 (C=O); 1212,2 et 1265,2 (C-O).

## Synthèse des dérivés de benzoxazine 4a-e



| Composés | R <sup>1</sup> | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> |
|----------|----------------|----------------|----------------|
| 4a       | H              | H              | H              |
| 4b       | Me             | H              | H              |
| 4c       | H              | Me             | H              |
| 4d       | H              | H              | Me             |
| 4e       | H              | Cl             | H              |

Une solution de 1,74 g (0,01 mole) de 2-oxoglutarate de diméthyle (**2**) dans 10 mL de méthanol absolu est égouttée à 20°C et sous agitation à une solution des dérivés de 2-aminophénol (**1a-e**) (0,01 mole) dans 20 mL de méthanol absolu. Après une heure d'agitation à 20°C le produit formé est filtré et recristallisé dans le méthanol.

*3-(2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4a*

M (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>) : 233,22 g/mole

Aspect: Cristaux oranges

Rendement : 60 % (1,39 g)

Point de fusion : 134-135°C

IR (KBr)  $\nu = 1740$  (C=O) cm<sup>-1</sup>

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 2,76 (2H, t,  $J = 7,5$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,03 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,59 (3H, s, OMe); 7,37 (2H, m, H<sub>arom</sub>); 7,51 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, H<sub>arom</sub>); 7,67 (1H, d,  $J = 7,1$  Hz, H<sub>arom</sub>).



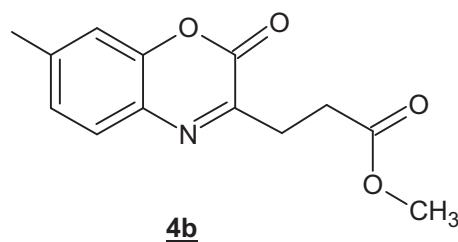
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75,44 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 28,14 ( $\text{CH}_2$ ); 29,11 ( $\text{CH}_2$ ); 51,48 (OMe); 116,23 (C-8); 125,31 (C-6); 128,24 (C-5); 130,49 (C-7); 130,57 (C-4a); 146,10 (C-8a); 152,28 (C=O); 156,60 (N=C); 172,67 (COO).

**MS (EI 70eV):** m/z 233 ( $\text{M}^+$ , 58%), 231 ( $\text{M}^+ - \text{OCH}_3$ , 37%), 174 ( $\text{M}^+ - \text{CO}_2\text{CH}_3$ , 35%), 146 ( $\text{M}^+ - \text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CO}_2\text{CH}_3$ , 100%).

#### Analyse élémentaire :

Calculée / trouvée (%): C = 61,80 / 61,63; H = 4,75 / 4,74; N = 6,01 / 5,91.

#### *3-(7-méthyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4b*



M ( $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{NO}_4$ ) : 247.246 g/mole

Aspect: Cristaux oranges

Rendement : 40 % (0,98 g)

Point de fusion : 99-100°C

**IR** (KBr)  $\nu = 1740$  (C=O)  $\text{cm}^{-1}$

**RMN  $^1\text{H}$**  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 2,38$  (3H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,74 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,01 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,59 (3H, s, OMe); 7,19 (2H, d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,54 (1H, d,  $J = 8,4$  Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

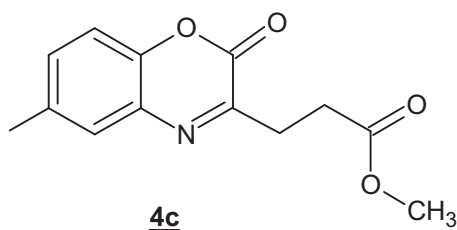
**RMN  $^{13}\text{C}$**  (75,44 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta = 20,98$  ( $\text{CH}_3$ ); 28,02 ( $\text{CH}_2$ ); 29,12 ( $\text{CH}_2$ ); 51,44 (OMe); 116,18 (C-8); 126,20 (C-6); 127,85 (C-5); 128,55 (C-7); 141,17 (C-4a); 145,93 (C-8a); 152,69 (C=O); 155,21 (N=C); 172,66 (COO).

**MS** (EI 70eV): m/z 247 (M<sup>+</sup>, 88%), 216 (M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 51%), 188 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 36%), 160 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 100%).

**Analyse élémentaire :**

Calculée / trouvée (%): C = 63,15 / 63,08; H = 5,30/ 5,11; N = 5,67/ 5,61.

**3-(6-methyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de methyl 4c**



M (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) : 247,246 g/mole

Aspect: Cristaux jaune-pale

Rendement : 50 % (1,23 g)

Point de fusion : 100-101°C

**IR** (KBr):  $\nu = 1740$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

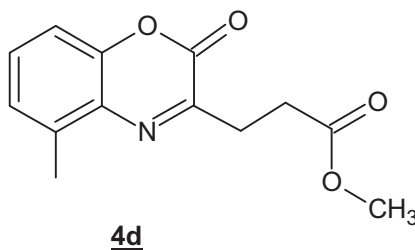
**RMN** <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,35$  (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,74 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,02 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,59 (3H, s, OMe); 7,26 (1H, d,  $J = 8,7$  Hz, H<sub>arom</sub>); 7,31 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz, H<sub>arom</sub>); 7,46 (1H, s, H<sub>arom</sub>).

**RMN** <sup>13</sup>C (75,44 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 20,16$  (CH<sub>3</sub>); 28,08 (CH<sub>2</sub>); 29,06 (CH<sub>2</sub>); 51,45 (OMe); 115,81 (C-8); 128,04 (C-6); 130,24 (C-5); 131,15 (C-7); 134,79 (C-4a); 143,97 (C-8a); 152,69 (C=O); 156,37 (N=C); 172,63 (COO).

**MS** (EI 70eV): m/z 247 (M<sup>+</sup>, 81%), 216 (M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 43%), 188 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 19%), 160 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 100%).

**Analyse élémentaire :**

Calculée / trouvée (%): C = 63,15 / 63,03; H = 5,30/ 5,04; N = 5,67/ 5,59.

**3-(5-methyl-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4d**

M (C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>) : 247,246 g/mole

Aspect: Cristaux jaune-pale

Rendement : 50 % (1,23 g)

Point de fusion : 132-134°C

**IR** (KBr)  $\nu = 1740$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

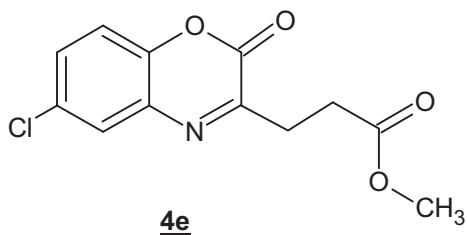
**RMN <sup>1</sup>H** (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,48$  (3H, s, CH<sub>3</sub>); 2,74 (2H, t,  $J = 6,6$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,04 (2H, t,  $J = 6,3$  Hz, CH<sub>2</sub>); 3,60 (3H, s, OMe); 7,23 (2H, m, H<sub>arom</sub>); 7,41 (1H, t,  $J = 7,2$  Hz, H<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (75,44 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 16,11$  (CH<sub>3</sub>); 28,17 (CH<sub>2</sub>); 29,05 (CH<sub>2</sub>); 51,35 (OMe); 113,81 (C-8); 126,24 (C-6); 128,87 (C-5); 130,11 (C-7); 136,92 (C-4a); 146,28 (C-8a); 152,53 (C=O); 154,73 (N=C); 172,73 (COO).

**MS (EI 70eV):** m/z 247 (M<sup>+</sup>, 80%), 215 (M<sup>+</sup>-CH<sub>3</sub>OH, 100%), 188 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 10%), 160 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 80%).

**Analyse élémentaire :**

Calculée / trouvée (%): C = 63,15 / 63,10; H = 5,30/ 5,14; N = 5,67/ 5,58.

**3-(6-chloro-2-oxo-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle 4e**

M (C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>ClNO<sub>4</sub>) = 267,665 g/mole

Aspect: Cristaux blancs

Rendement : 50 % (1,33 g)

Point de fusion : 114-116°C

IR (KBr):  $\nu = 1740$  (C=O) cm<sup>-1</sup>.

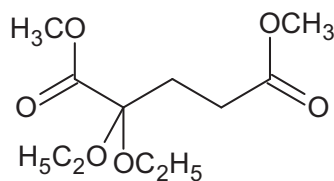
**RMN <sup>1</sup>H** (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 2,77$  (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>);  $3,06$  (2H, t,  $J = 7,2$  Hz, CH<sub>2</sub>);  $3,62$  (3H, s, OMe);  $7,46$  (1H, d,  $J = 8,4$  Hz, H<sub>arom</sub>);  $7,60$  (1H, d,  $J = 8,8$  Hz, H<sub>arom</sub>);  $7,74$  (1H, s, H<sub>arom</sub>).

**RMN <sup>13</sup>C** (100,58 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta = 28,19$  (CH<sub>2</sub>);  $28,96$  (CH<sub>2</sub>);  $51,46$  (OMe);  $117,94$  (C-8);  $127,27$  (C-5);  $128,73$  (C-7);  $129,97$  (C-6);  $131,32$  (C-4a);  $145,02$  (C-8a);  $152,12$  (C=O);  $158,19$  (N=C);  $172,49$  (COO).

**MS (EI 70eV):** m/z 267 (M<sup>+</sup>, 16%), 236 (M<sup>+</sup>-OCH<sub>3</sub>, 15%), 208 (M<sup>+</sup>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 5%), 180 (M<sup>+</sup>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, 100%).

**Analyse élémentaire :**

Calculée / trouvée (%): C = 53,85 / 53,83; H = 3,77 / 3,73; N = 5,23 / 5,16.

**2,2 diéthoxyglutarate de diméthyle 5****5**

A 10 g (57,42 mmol) de 2-oxoglutarate de diméthyle (**2**) sont ajoutés 8,5 g (57 mmole) d'orthoformiate d'éthyle, 2,64 g d'éthanol absolu et 0,4 mL d'acide sulfurique concentré. La solution est laissée au repos pendant une journée à température ambiante. Après le mélange réactionnel est chauffé dans un bain marée pendant 4 heures d'où le formiate d'éthyle formé ainsi que l'éthanol sont distillés. Ensuite le mélange réactionnel restant est refroidi, lavé avec 6 mL d'une solution de carbonate de sodium saturée et séché sur du sulfate de magnésium, filtré et fractionné sous vide ; un liquide incolore avec une odeur caractéristique est récupéré.

M(C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) : 248,27 g/mole

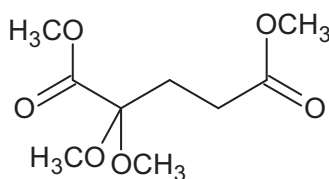
Aspect : Huile incolore

Rendement : 60% (51,34g)

Téb (160mm de Hg) : 120-125 °C.

$$n_D^{23} = 1,4334$$

**IR** (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954 (C-H) ; 1740, 1728 et 1743 (C=O) ; 1438, 8 (C-C) ; 1178.4 (C-O).

**2,2 diméthoxyglutarate de diméthyle 6****6**

A 30 g (136,23 mmole) de 2-oxoglutarate de diméthyle (**2**) sont ajoutés 25,5 g (171 mmole) d'orthoformiate de méthyle, 7,92 g de méthanol absolu et 0,9 mL d'acide sulfurique concentré. La solution est laissée au repos pendant une journée à température ambiante. Ensuite le mélange réactionnel est porté sous reflux dans un bain marie pendant 4 heures d'où le formiate de méthyle formé ainsi que le méthanol sont distillés. Après refroidissement à l'air, la solution est lavée avec 18 mL d'une solution de carbonate de sodium saturée, séchée sur du sulfate de magnésium, filtrée et distillée sous vide : obtention d'un liquide incolore avec une odeur caractéristique.

$M(C_9H_{16}O_6)$  : 220,21 g/mole

Aspect : Huile incolore

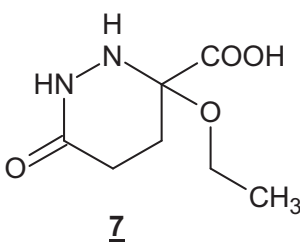
Rendement : 56% (21 g)

Téb<sub>(160mm de Hg)</sub> : 100-105 °C.

$n_D^{23} = 1,4237$

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954 (C-H) ; 1740, 1728 et 1743 (C = O) ; 1438,8 (C-C); 1178,4 (C-O).

### *Acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique 7*



On dissout 6 g (0,242 mole) de 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle dans 20 mL de méthanol absolu et on ajoute sous agitation une solution de 8 g (0,16 mole) d'hydrazine monohydrate dans le méthanol absolu ; le mélange est chauffé sous reflux pendant 4 heures et 30 mn. Le solvant est évaporé sous vide et le produit formé est filtré et recristallisé dans le méthanol.

$M(C_7H_{12}N_2O_4)$  : 188,18 g/mole

Aspect : cristaux blancs

Rendement : 97 % (5,15 g)

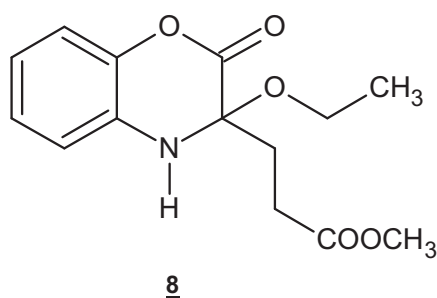
Point de fusion : 154 -156 °C

IR (KBr)  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3680,25 (C-N) ; 3356 et 3248,23 (NH) ; 1628,51 (C=O).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 1,12 (3H, d,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3$ ) ; 1,85 (2H, d,  $J$  = 4 Hz,  $\text{CH}_{2\text{arom}}$ ); 1,92 (2H, d,  $J$  = 3,2 Hz,  $\text{CH}_{2\text{arom}}$ ); 3,09 (1H, s, NH); 3,35 (1H, s, NH); 3,40 (2H, q,  $J$  = 4,4 Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 4,21 (1H, s, NH); 8,92 (1H, s, OH).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100,58 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14,97 (C-7/  $\text{CH}_3$ ); 27,80 (C-6/ $\text{C}_{\text{cycl}}$ ); 29,59 (C-5/ $\text{C}_{\text{cycl}}$ ); 56,60 (C-4/  $\text{OCH}_2$ ); 101,25 (C-3/C-N); 166,74 (C-2/C=O); 170,67 (C-1/COO).

**3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-1,4-benzoxazin-3-yl) propanoate de méthyle 8**



On dissout 0,44 g (4,036 mmoles) de 2- aminophénol dans 25 mL de méthanol absolu et on ajoute à température ambiante une solution de 1g (4,028 mmoles) de 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle. La solution est agitée pendant 4 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_5)$  : 269,30 g/mole

Aspect : Cristaux marron clair

Rendement : 21,12% (0,23 g)

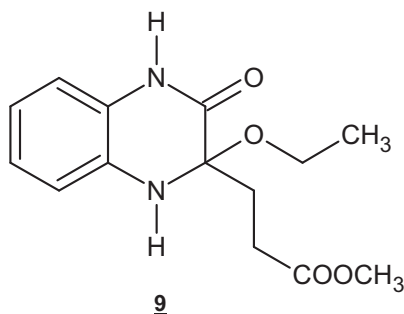
Point de fusion : 126-128 °C

IR (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1765 (C=O) ; 1211,34 et 1257,63 (C-O) ; 709,83 ; 748,41 et 779,29 (C-C) ; 3437,26 (N-H) ; 1612,54 (C=C).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 1,16 (3H, t,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,76 (2H, t,  $J$  = 7,6 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,03 (2H, t,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ) ; 3,30 (3H, s, OMe); 3,60 (1H, s, NH); 4,07 (2H, t,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ) ; 7,38 (2H, m,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,54 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,65 (1H, d,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100,58 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 14,06 (C-14); 28,11 (C-13); 29,31 (C-12); 51,40 (C-11/OMe); 59,89 (C-10/ $\text{CH}_2$ ); 116,18 (C-9/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 125,25 (C-8/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 128,18 (C-7/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 130,41 (C-6/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 146,04 (C-5/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 152,51 (C-4/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 156,60 (C-3/ $\text{C}=\text{O}$ ); 172,06 (C-2/ $\text{C}=\text{O}$ ); 172,58 (C-1/ $\text{COO}$ ).

**3-(2-methoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle 9**



Une solution de 1g (4,028 mmoles) de 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle dans 10 mL d'éthanol absolu est égouttée à 20°C et sous agitation à une solution de 0,45g (4,166 mmoles) d'ortho phénylènediamine dans 20 mL d'éthanol absolu. Après 4 heures d'agitation à 20°C, on évapore le solvant sous vide, le produit formé est recristallisé dans l'éthanol.

$M(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4)$  : 270,30 g/mole

Aspect : Cristaux jaunes

Rendement : 9,55 (0,14g)

Point de fusion : 202-204 °C

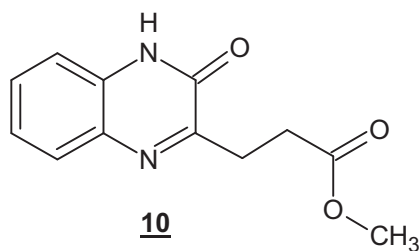
**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1728,28 ( $\text{C}=\text{O}$ ); 1180,47 et 1149,61( $\text{C}-\text{O}$ ); 1566,25 ( $\text{C}=\text{C}$ ); 2850,88 et 2904,89 ( $\text{C}-\text{H}$ ); 3437,26 ( $\text{N}-\text{H}$ ); 1419,66 ( $\text{C}-\text{H}$ ).



**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 1,14 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz,  $\text{CH}_3$ ); 2,76 (2H, q,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{OCH}_2$ ); 3,02 (2H, t,  $J$  = 6,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,31 (3H, s, OMe); 3,58 (1H, s, NH) ; 4,04 (2H, q,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{CH}_2$ ) ; 7,25 (2H, m,  $J$  = 0.8 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,46 (1H, d,  $J$  = 6,8 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,64 (1H, d,  $J$  = 7,2 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 12,32 (1H, s, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100,58 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  = 14,09 (C-14/ $\text{CH}_3$ ); 27,59 (C-13/ $\text{CH}_2$ ); 29,56 (C-12/  $\text{CH}_2$ ); 51,29 (C-11/OMe); 59,72 (C-10/ $\text{OCH}_2$ ); 115,21 (C-9/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 123,03 (C-8/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 128,03 (C-7/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 129,43 (C-6/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 131,35 (C-5/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 131,64 (C-4/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 154,50(C-3/O-C-N); 159,92 (C-2/ $\text{C}=\text{O}$ ); 172,35 (C-1/ $\text{COO}$ ).

### *3-(3-oxo-3,4-dihydroquinoxalin-2-yl) propanoate d'éthyle 10*



Une solution de 1g (4,028 mmoles) de 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle dans 10 mL d'éthanol absolu est égouttée à 20°C et sous agitation à une solution de 0,45 g (4,166 mmoles) d'ortho phénylènediamine dans 20 mL d'éthanol absolu. Après 4 heures d'agitation à 20°C, on évapore le solvant sous vide et le produit formé est recristallisé dans l'éthanol.

M ( $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ ) : 232,225 g/mole

Aspect : Cristaux marrons

Rendement : 27,55 (0,3g)

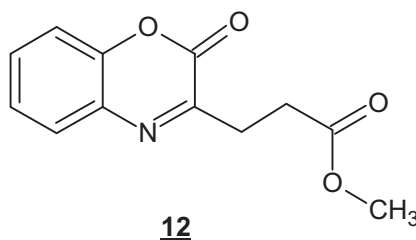
Point de fusion : 210-112 °C

**IR** (KBr) :  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1662 et 1724 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ; 3008 (N- H) ; 1662,5( $\text{C}=\text{C}$ ) ; 1504 et 1562 ( $\text{C}-\text{C}$ ) ; 1261,4 et 1303,8 ( $\text{C}-\text{O}$ ) ; 891,1 ( $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 2,76 (2H, d,  $J$  = 9,6 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,05 (2H, d,  $J$  = 9,2 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,59 (3H, s, OMe) ; 7,25 (2H, m,  $J$  = 2,8 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,46 (1H, d,  $J$  = 2 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,64 (1H, d,  $J$  = 1,6 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 12,32 (1H, s, NH).

**RMN  $^{13}\text{C}$**  (100,58 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 28,24 (C-12/  $\text{CH}_2$ ); 30,02 (C-11/ $\text{CH}_2$ ); 52,02 (C-10/OMe); 115,94 (C-9/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 123,78 (C-8/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 128,76 (C-7/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 130,19 (C-6/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 132,07 (C-5/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 132,36 (C-4/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 155,23 (C-3/ $\text{C}=\text{O}$ ); 160,60 (C-2/ $\text{C}=\text{N}$ ); 173,60 (C-1/ $\text{COO}$ ).

**3-(3-methoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyl 12**



On dissout 0,44 g (4,036 mmoles) de 2- aminophénol dans 25 mL d'éthanol absolu et on ajoute à température ambiante une solution de 1g (4,028 mmoles) de 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle. La solution est agitée pendant 4 heures. Le précipité formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.

M ( $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ ) : 233,220 g/mole

Aspect : cristaux marrons

Rendement : 18,4% (0,125g)

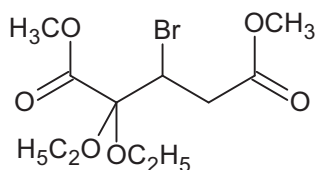
Point de fusion : 170-172 °C

**IR** (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 1765 ( $\text{C}=\text{O}$ ) ; 1211,34 et 1257,63 ( $\text{C}-\text{O}$ ) ; 709,83, 748,41 et 779,29 ( $\text{C}-\text{C}$ ) ; 3437,26 ( $\text{N}-\text{H}$ ) ; 1612,54 ( $\text{C}=\text{C}$ ).

**RMN  $^1\text{H}$**  (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 2,89 (2H, m,  $J$  = 8,8 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,23 (2H, m,  $J$  = 4,4 Hz,  $\text{CH}_2$ ); 3,69 (3H, t, OMe); 7,30 (2H, m,  $J$  = 4,4 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,47 (1H, m,  $J$  = 4,4 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ); 7,69 (1H, m,  $J$  = 4 Hz,  $\text{H}_{\text{arom}}$ ).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100,58 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  = 28,68 (C-12/  $\text{CH}_2$ ); 29,65 (C-11/ $\text{CH}_2$ ); 51,93 (C-10/OMe); 116,49 (C-9/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 125,53 (C-8/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 129,01 (C-7/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 130,81 (C-6/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 131,09 (C-5/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 146,46 (C-4/ $\text{C}_{\text{arom}}$ ); 152,98 (C-3/ $\text{C}=\text{O}$ ); 155,91 (C-2/ $\text{C}=\text{N}$ ); 173,06 (C-1/ $\text{COO}$ ).

**3-bromo- 2,2- diéthoxyglutarate de diméthyle 13**



**13**

Dans un ballon bicol d'un litre, muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome sont dissous 15 g de 2,2 diéthoxyglutarate de diméthyle dans 34 mL de  $\text{CCl}_4$ . Le mélange réactionnel est porté au reflux sous agitation. Par l'intermédiaire de l'ampoule, une solution de 9,67g de brome dans le tétrachlorure de méthane absolu est ajoutée goutte à goutte. Au cours de la réaction un dégagement de HBr est indiqué par le papier Congo (virage du rouge au bleu). Le chauffage continue jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement de HBr. Après le milieu est évaporé sous pression réduite et le résidu est distillé sous vide.

M ( $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{BrO}_6$ ) : 327,17 g/mole

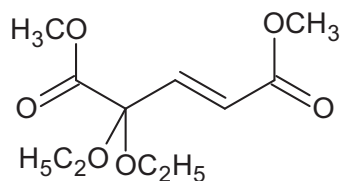
Aspect : liquide jaune clair.

Rendement : 70%

Téb (220mm de Hg) : 145-150°C.

$n_D^{20} = 1,4675$

IR (KBr):  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 2954 (C-H) ; 1740, 1728 et 1743 (C = O) ; 1438, 8 (C-C) ; 1178,4 (C-O).

**2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle 14****14**

A une solution de 2 g (6,11303 mmoles) de 3-bromo-2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle dans 25 mL de dichlorométhane est ajoutée 0,62 g (6,13861 mmoles) de triéthylamine ; le mélange réactionnel est agité pendant 30 min à température ambiante. On filtre le précipité formé, le triéthylaminebromhydrate, et on évapore le solvant à pression réduite puis on fractionne le mélange récupéré sous vide.

M (C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>) : 246,26 g/mole

Aspect : Liquide jaune clair.

Rendement : 35 % (0,53 g)

Téb (220mm de Hg) : 180-185°C

$n_D^{20} = 1,4395$

IR (KBr):  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>) = 2954 (C-H) ; 1740, 1728 et 1743 (C=O) ; 1438, 8 (C-C) ; 1178,4(C-O).

**III.3. L'activité antimicrobienne****III.3.1. Technique d'étude sur un milieu culture solide**

Cette technique utilisée en bactériologie médicale, appelée antibiogramme ou encore méthode des disques est une méthode en milieu gélosé réalisée dans une boîte de pétri, le contact se fait par l'intermédiaire d'un disque de papier sur lequel on dispose une quantité donnée de produit à tester.

La technique consiste à utiliser des disques de papier imprégnés des différents produits à tester, les disques sont déposés à la surface d'une gélose uniformémentensemencée avec une suspension de la bactérie à étudier. Chaque produit à tester diffuse à partir du disque au sein de la gélose et y détermine un gradient de concentration.

Les bactéries croissent sur toute la surface de la gélose sauf là où elles rencontrent une concentration d'antibiotique suffisante pour inhiber leur croissance, on observe ainsi autour des disques une zone circulaire échappée de colonies appelée zone d'inhibition [136,137].

### III.3.1.2. Préparation de l'inoculation bactérienne

Les suspensions de microorganismes sont préparées à partir des bouillons d'enrichissement de différentes souches.

Dans chaque tube de 5mL de bouillon nutritif on ensemence chaque bactérie à part et on les incube pendant 18 heures à 37 °C.

### III.3.1.3. L'ensemencement

En premier lieu il faut chauffer le milieu de culture à 100 °C dans un bain marie, le laisser refroidir jusqu'à 50 °C, ensuite couler les boîtes de pétri à une épaisseur de 4 mm, les sécher pendant 30 minutes, puis déverser 2 à 6 mL de l'inoculation bactérienne d'une façon à recouvrir toute la surface gélosée, enfin sécher les boîtes ensemencées pendant 15 minutes.

### III.3.1.4. Préparation des dilutions

On prépare des solutions mères à des concentrations de 160 mg/mL pour les composés de 4a-e, 140 mg/mL pour les composés 8, 9, 10, et 15 mg/mL pour le composé 7, dans le DMSO stérile, puis on prépare des dilutions.

### III.3.1.5. La distribution des disques

On dépose des disques vierges et stériles dans les solutions de substrats étudiés aux différentes doses, pendant 30 min pour assurer une bonne absorption. Les disques qui absorbent l'échantillon sont placés sur la gélose séchée dans des boîtes pétri, puis les boîtes sont laissées durant 20 min à la température ambiante pour assurer une bonne diffusion de l'échantillon. Ensuite les incubent à 37°C pendant 24 heures pour les espèces bactérienne et à 30 °C pendant trois jours pour la *Candida albicans* ; à la sortie de l'étuve, l'absence de la croissance microbienne se traduit par un halo translucide autour du disque. La lecture se fait par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition et exprimée en millimètre.

# CONCLUSION GENERALE

## Conclusion générale

L'objectif de ce travail était la synthèse d'hétérocycles à partir des dérivés de l'acide 2-oxoglutarique : 2-oxo-, 2,2-diéthoxy- et 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle.

Le 2-oxoglutarate de diméthyle a été préparé par estérification dans un grand excès molaire de méthanol absolu en présence d'une quantité équimolaire d'acétone diméthylacétal pour éliminer l'eau de la réaction. Le 2-oxoglutarate de diméthyle est obtenu avec un rendement de 80%. Les 2,2-diéthoxy- et 2,2-diméthoxyglutarates de diméthyle ont été préparés par acétalisation suivant le procédé de L. Claisen par action de l'ortho-formiate d'éthyle dans l'éthanol et l'ortho-formiate de méthyle dans le méthanol respectivement.

L'action du 2-oxoglutarate de diméthyle sur l'o-aminophénol et ses dérivés conduit au dérivé 3-(2-oxo-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate.

La réaction du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle avec un excès d'hydrazine monohydrate dans le méthanol au point d'ébullition a donné l'acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique avec un haut rendement. Ce nouveau dérivé pyridazine n'est pas jusque là décrit dans la littérature.

Dans les mêmes conditions l'action du 2,2-diéthoxyglutarate de diméthyle sur l'o-aminophénol et l'o-phénylènediamine a donné le 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2*H*-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle et le 3-(2-éthoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle respectivement. Ce sont de nouveaux dérivés benzoxazine et quinoxalique qui ne sont pas aussi jusque là décrits dans la littérature.

Par contre l'action du 2,2-diméthoxyglutarate de diméthyle sur les mêmes réactifs nucléophiles et dans les mêmes conditions réactionnelles n'a pas donné les résultats escomptés. La réaction avec l'hydrazine monohydrate n'a donné aucun produit solide.

## *Conclusion générale*

---

La réaction avec l'o-aminophénol a donné le même dérivé 1,4-benzoxazine qu'avec le 2-oxoglutarate de diméthyle et avec l'o-aminophénylènediamine a donné le dérivé quinoxaline qui est décrit dans la littérature.

Tous les nouveaux hétérocycles obtenus ont été soumis à des tests biologiques in vitro sur six souches microbiennes de référence : deux bactéries à Gram positif (*Staphylococcus aureus*, et *Streptococcus Sp*), quatre bactéries à Gram négatif (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* et *Citrobacter*) et un champignon (*Candida albicans*). Tous les composés testés ont présenté des activités inhibitrices remarquables.

Les résultats obtenus dans ce travail nous permettent d'envisager les perspectives suivantes :

- Fonctionnalisation des nouveaux hétérocycles obtenus : acide 3-éthoxy-6-oxohexahydropyridazine-3-carboxylique, 3-(3-éthoxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)propanoate de méthyle et 3-(2-éthoxy-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxalin-2-yl)propanoate de méthyle.
- Caractérisation complète du 3-bromo-2,2-diéthoxyglutarate et du 2,2-diéthoxyglutaconate de diméthyle.
- Application de ces nouveaux dérivés de l'acide 2-oxoglutarique dans la synthèse d'hétérocycles en les faisant réagir avec les mêmes réactifs binucléophiles.



REFERENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. K. Peter, C. Vollhardt et Neil Eric Schore, *Traité de chimie organique*, 4<sup>e</sup> édition, De Boeck, (2004).
- [2]. C. Couturier, *Etude vers la synthèse totale de la Lemonomycine, synthèse d'acides  $\beta$ -amines par ouverture nucléophile d'Aziridiniums dérivés de sérine*, Thèse de doctorat, Institut de chimie des substances naturelles (ICSN), France, (2005).
- [3]. E. C. Taylor, A. McKillop, and R. E. Ross, Facile Reductive Cyclizations. New Routes to Heterocycles II, *Journal of the American Chemical Society*, 87 (1965) 1990-1995.
- [4]. H. Kwart and K. King, *The Chemistry of Carboxylic Acids and Esters*, J. Patai, Ed. Interscience, London, (1969).
- [5]. R. Milcent, *Chimie organique hétérocyclique Structures fondamentales, Chimie et biochimie des principaux composés naturels*, EDP Sciences (2003).
- [6]. P. Wyatt and S. Warren, *Organic Synthesis: Strategy and Control*, John Wiley & Sons Ltd, (2007).
- [7]. U. W. Bert Maes, *Synthesis of Heterocycles via Multicomponent Reactions II, Topics in Heterocyclic Chemistry, V. 25*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg (2010).
- [8]. J. A. Joule and K. Mills, *Heterocyclic Chemistry, Fifth Edition*, John Wiley & Sons, Ltd., Blackwell Publishing (2010).
- [9]. A. R. Katrizky and A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry, Third Edition*, Elsevier Ltd, (2010).
- [10]. L. D. Quin and J. A. Tyrell, *Fundamentals of heterocyclic chemistry, Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, John Wiley & Sons, Inc, (2010).
- [11]. P. Karlson, 'Biochimie', George Thieme Verlag, Auflage, Stuttgart- New York (1988).

- [12]. P. M. Dewick, *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Ltd. (2009).
- [13]. S. Weinman, P. Méhul, *Toute la biochimie*, Dunod, Paris, (2004).
- [14]. S. Yolou, *Analyse rationnelle et structurale de diacides aliphatiques oxo et gem-diméthyle substitués et de leurs sels alcalins en solution aqueuse*, Thèse de doctorat, Université de Montpellier I, (1992).
- [15]. H. Wilde and H. Schwesinger, G-1-Bericht, *Synthesechemische Veredlung von 2-oxocarbonsäuren, für CKB (11/86)*, (1986).
- [16]. R. W. Hanson, *J. Chem. Educ.* 64 (1987) 591.
- [17]. J. G. Wood, M. R. Hone, M. E. Matter and C. P. Symons, *Austr. J. Sci. Res., Ser. B*, 1 38, (1948).
- [18]. A. Ahmad, *Bull. Chem. Soc. Japan*, 47 (1974) 1819.
- [19]. C. Hoffman, R. S. Tanke and J. M. Miller, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 3750.
- [20]. S. Motoki, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82 (1962) 740.
- [21]. *Chemical Abstract* 48 (1954) 4443.
- [22]. F. A. Isherwood and R. L. Jones, *Nature*, (London) 175 (1955) 419.
- [23]. J. Spengler, Ch. Bottcher, F. Albericio and K. Burger, *Chem. Rev.* 106, (2006) 4728-4746.
- [24]. J. H. Bushweller, P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* 54, (1989) 2404.
- [25]. V. Helaine, J. Bolte, *Eur. J. Org. Chem.* 12, (1999) 3403.
- [26]. Q. Y. Chen, Q. S. Liu, C. J. Schofield, *Chinese Chemical Letters*, Vol. 17, No. 2, (2006) 156-158.
- [27]. A.P. Mityuk, A.V. Denisenko, O. Grygorenko, and A. Tolmachev, *ARKIVOC* viii (2012) 226-230.
- [28]. K. Michail, H. Juan, A. Maier, V. Matzi, J. Greilberger, R. Wintersteiger, *Analytica Chimica Acta*, 581 (2007) 287-297.
- [29]. K. Felföldi, K. Szöri, M. Bartók, *Applied Catalysis A: General* 251 (2003) 457-460.
- [30]. E. M. Rustoy, E. N. Pereyra, Silvia Morenob and A. Baldessaria, *Tetrahedron Asymmetry*, 15 (2004) 3763-3768
- [31]. S. Hachihama, *J. Chem. Soc. Jap. Ind. Chem. Sect.* 58 (1955) 806.
- [32]. T. J. Hagen, K. Narayanan, J. Names and J. M. Cook, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2170.

- [33]. N. Hashimoto, T. Aogama and T. Shioiri, *Chem. Pharm. Bull.* 29 (1981) 1475.
- [34]. H. Schwesinger, Thèse de doctorat, Université de Leipzig, Section chimie, (1991).
- [35]. W. Wislicenus, M. Waldmueller, *Chem. Ber.* 44 (1911) 1571.
- [36]. C. Temple, C. L. Kussner and J. A. Montgomery, *J. Med. Chem.* 18 (1975) 1255.
- [37]. J. Kozlowski and P. Zuman, *J. Electroanal Chem.* 226 (1987) 69.
- [38]. N. Ikota, K. Achiwa and S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.* 31 (1983) 887.
- [39]. J. T. Slama, R. K. Satsangi, A. Simmons, V. Lynch, R. E. Bolger and J. Suttie, *J. Med. Chem.* 33 (1990) 824.
- [40]. J M. Domagala, *Tetrahedron Letters* 21 (1980) 4997.
- [41]. T. Takemoto and Y. Suzuki, *Kogyo Kagaku Zasshi* 61 (1958) 1384.
- [42]. H. Molines, M. H. Massoudi, D. Cantacuzene and C. Wakselman, *Synthesis* (1983) 322.
- [43]. J. H. Bushweller and P. A. Bartlett, *J. Org. Chem.* 54 (1989) 2404.
- [44]. R. G. Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 4074.
- [45]. G. Solladie and Ch. Gerber, *Synlett.* 5 (1992) 449.
- [46]. A. J. L. Cooper, J. Z. Ginos and A. Meister, *Chem. Rev.* 83 (1983) 321.
- [47]. E. M. Bottorff and L. C. Moore, *Org. Synthesis.* 44 (1964) 67.
- [48]. R. Ballini, L. Barboni, D. Fiorini, A. Palmieri, and M. Petrini, Nitro compounds as useful reagents for the synthesis of dicarbonyl derivatives, *ARKIVOC* vi (2006) 127-152.
- [49]. H. Hiroyuki and R. Souji, Oxidative Deamination of Several Amino Acids in Aqueous Solution by Gamma Irradiation, the 4th Symposium on Isotope in Japan, (May 1962), the Proceedings, R -35, p. 401.
- [50]. N. A. Anisimova, G. A. Berkova, and L. I. Deiko, *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 72, No. 1, (2002) 86-390. Translated from *Zhurnal Obshchei Khimii*, Vol. 72, No. 1, (2002) 93397.
- [51]. T. A. Kuzmenko, V. V. Kuzmenko, A. S. Morkovnik, and L. N. Divaeva, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 42, N°5, (2006) 648-656.
- [52]. V. P. Kruglenko, M. V. Povstyanoi, N. A. Klyuev, and V. A. Idzikovskii, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 33, No. 10, (1997) 1238.

- [53]. M. Baldini, M. Belicchi-Ferrari, F. Bisceglie, S. Capacchi, G. Pelosi and P. Tarasconi, *Journal of Inorganic Biochemistry* 99 (2005) 1504-1513.
- [54]. V. L. Gein, N. A. Rassudikhrina, N. V. Shepelina, M. I. Vakhrin, E. B. Babushkina, and E. V. Voronina, *Pharmaceutical Chemistry Journal*, Vol. 42, N°9 (2008) 529.
- [55]. G. Kaup, J. Naimi, *Eur. J. Org. Chem.* 8 (2002) 1368.
- [56]. J. Gris, R. Glisoni, L. Fabian, B. Fernández and A. G. Moglioni, Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction, *Tetrahedron Letters*, Vol. 49, Issue 6, (2008) 1053-1056.
- [57]. S. M. Kaurase, S. J. Wadher, N. A. Karande, P. G. Yeole, *International Journal of Universal Pharmacy and Life Sciences* 1(2) (2011) 117-126
- [58]. Javier Gris, Romina Glisoni, Lucas Fabian, Beatriz Fernandez, Albertina G. Moglioni, *Tetrahedron Letters*, Vol. 49, Issue 6, (2008) 1053–1056
- [59]. M. Takaya, T. Yamada and A. Yamaguchi, *Yagugaku Zasshi*, 99 (1979) 221.
- [60]. B. R. Castleman Evans and F. Y. Wiselogie, *Journal of the American Chemical Society* 67 (1945) 60-62.
- [61]. Brian E. Love, Synthesis of Carbolines Possessing Antitumor Activity, *Top Heterocycl Chem*, 2 (2006) 93–128.
- [62]. P. Singh, A. Mittal, P. Kaur and S. Kumar, *Tetrahedron* 62 (2006) 1063–1068.
- [63]. Timothy J. Hagen and James M. Cook, *Tetrahedron Letters*, Vol. 29, N°20, (1988) 2421-2427.
- [64]. T. Blitzke, D. Sicker and H. Wilde, *J. Heterocyclic Chem.* 34 (1997) 453-455.
- [65]. M. Khodja, D. Sicker and H. Wilde, *Heterocycles*, 37 (1994) 401.
- [66]. E. Biekert, D. Hoffmann, and F. J. Meyer, *Chem. Ber.*, 94 (1961) 1664-1675.
- [67]. H. Hartenstein, T. Blitzke, D. Sicker and H. Wilde; *J. Prakt. Chem.*, 335 (1993) 176.
- [68]. T. Blitzke, H. Hartenstein, D. Sicker and H. Wilde, *J. pract. Chem.* 335 (1993) 683.
- [69]. J. E. Mullins, J. L. G. Etoga, M. Gajewski, J. I. Degraw, and C. M. Thompson, *Tetrahedron Letters*, Vol. 50, issue 20, (2009), 2298.

- [70]. M. D. David, L.M.V. Fouchard, L. M. V. Tillekeratne, and R. A. Hudson, Synthesis of Imidazolo Analogues of the Oxidation–Reduction Cofactor Pyrroloquinoline Quinone (PQQ), *J. Org. Chem* 69 (2004) 2626.
- [71]. R. Janciene, Z. Stumbreviciute, A. Vektariene, R. Sirutkaitis, D. Podeniene, A. Palaima, and B. Puodziunaite, Interaction of derivaction 7-amino-1,5-benzodiazepin-2-ones with  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 46, No. 8, (2010), 998-1005.
- [72]. B. Reuben, G.Jones, *J. Am. Chem. Soc.* 77 (1955) 4074.
- [73]. W. L. Mc Keehan, K. A. Mc Keehan, *Biosci. Rep.* (1981) 661.
- [74]. S. Schmit, Thèse, Université de Leipzig, Section chimie, (1988).
- [75]. H. Hartenstein, Thèse, Université de Leipzig, section chimie, (1990).
- [76]. N. B. Lorette, J. H. Brown, *J. Org. Chem.*, 24 (1959) 1809.
- [77]. H. Reinheckel, *Monatsh. Chem.*, 99 (1968) 2203.
- [78]. I. Kumashiro, *Nippon Kagaku Zasshi*, 82 (1961) 1224.
- [79]. G. A.R. Kon, A. Stevenson and J. F. Thorpe, *J. Chem. Soc.*, 121 (1922) 664.
- [80]. E. Biekert, L. Enslein, *Chem. Ber.*, 94 (1961) 1851-1860.
- [81]. E. Biekert, D. Hoffmann and F. J. Meyer, *Chem. Ber.*, 94 (1961) 1664-1675.
- [82]. H. Weidinger, K. Joachim, *Chem. Ber.*, 97(6) (1964) 1599-1608.
- [83]. D. G. Orphanos, A. Taurins, *Can. J. Chem.*, 44(15) (1966) 1795-1800.
- [84]. M. R. Bruce, *J. Med Chem.*, 9(4) (1966) 475-478.
- [85]. I. Yavari, S. Souri, M. Sirouspour, H. Djahaniani, *Synthesis*, 19 (2006) 3243-3249.
- [86]. R. Ballini, A. Palmieri, M. A. K. Talaq, S. Gabrielli, *Adv. Synth. Catal.*, 351(16) (2009) 2611-2614.
- [87]. G. Hassan, *Egypte. J. Pharm. Sci.*, 18(2) (2004) 129-137.
- [88]. J. B. S. Bredenberg, E. Honcanen, A. I. Vitonen, *Acta Chem. Scand.*, 16 (1962) 135-141.
- [89]. C. Benzatti, F. Heidemoergher, P. Melloni, *J. Heterocycl. Chem.* 20 (1983) 259-265.
- [90]. S. R. Hagen, J. D. Thompson, *J. Chromatogr. a*, 692 (1995) 167-172.
- [91]. K. Shimada, K. Mitamura, S. Ishitoya, K. Hirakata, *Japan, J. Liquid Chromatogr.*, 16(18) (1993) 3965-3976.

- [92]. F. Fery, S. Le Bris, M. Therese, G. Jean Paul; V. Bernard, *J. Phys. Chem.*, 92(22) (1988) 6233-6237.
- [93]. K. Azuma, S. Suzuki, S. Uchiyama, T. Kajiro, T. Santa, K. Imai, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2, (2003) 443-449.
- [94]. L. Claisen, *Chem. Ber.* 29, (1896) 1005; 40, (1907) 3903.
- [95]. H. E. Carswell and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* 50, (1928) 235.
- [96]. J. Preiffer and H. Adkins, *J. Am. Chem. Soc.* 53, (1931) 1043.
- [97]. R. D. Haworth and A. Lapworth, *J. Am. Chem. Soc.* 121 (1922) 76.
- [98]. J. Litchfield, T. G. Wilcoxon, *J. Pharmacol*, 14, (1970) 407.
- [99]. R. C. Evans, F. Y. Wiselogle, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, (1945) 60.
- [100]. J. Mirek, B. Kawalak, *Tétrahedron*, 26, (1970) 1261.
- [101]. J. Majoral, J. Naweck, P. Kraemer, *Tétrahedron*, 24, (2000) 5885.
- [102]. S. Yamamoto, I. Touida, N. Watanabe, T. Ueda, *Anti-microb. Agent Chemother*, 39, (1995) 2088.
- [103]. R. W. Carling, A. Madin, A. Guiblin, K. W. Moore et al, A functionally active activity of 7-(1,1-Dimethylethyl)-6-(2-ethyl-2H-1,2,4-triazol-3-ylmethoxy)-3-(2-fluorophenyl)-1,2,4-triazolo [4,3-b]pyridazine, *J. Org. Chem.* Vol. 48, (1983) 708-709.
- [104]. H. Frank, G. Heinnisch, *progress in medicinal chemistry*, 3 (1999) 49.
- [105]. A. Kumar, A. Mishra, *Bioorganic Medicinal Chemistry*, 9 (2001) 715-718.
- [106]. Anna. Katrusiak, Andrzej. Katrusiak, *journal of molecular structure*, 16 (2007) 90.
- [107]. S. Fokin, V. Burgart, I. Viktor, N. Yamima, *organic synthesis*, 15 (2005) 252-253.
- [108]. M. Hidalgo, S. G. Eckhlrdt, Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy, *J. Nat. Cancer Inst.*, 93 (2001) 178-193.
- [109]. S. Mirzova, A. Sawkar, M. Zesadzk, L. Guo, A. V. et al, *J. Med. Chem.*, 45(3): (2002) 563-566.
- [110]. J. X. A. Junior, S. Martine et al, *Tetrahedron letters*, 47 (2006) 6125.
- [111]. A. Coelho, E. Sotelo, N. Héctor and M. Oswald, *Tetrahedron*, 60 (2004) 1277.
- [112]. O. Elias, Laszlo Karlyhazy, J. Horvath, *molecular structures* Vol, (2003) 625-626, 666-667.

- [113]. M. Schmitt, M, J.X. Oumoch and S. Bourgugnon, *Molecular Diversity*, Vol. 10, Issue 3, (2006 ) 429-434.
- [114]. F. Alphone ,A.Suzente ,F. Keromnes , A. Iebret ,B.Guillaenet, *Org .Lett* , 5 (2003) 6.
- [115]. M. A. Espinal , K.Laverason, M.Camacho et al , *Int J Tuberc Lung Dis.* 5(10) (2001) 887-93.
- [116]. A. Benmoussa, J .Lansaouri, M.Ansar, Y.Cherrah, et J.Taoufik, *Biologie & Santé* vol. 7, n° 1, (2007) 20-30.
- [117]. N.Moore, M. Molimard, A. Fourrier, R. Karin, L.F. Haramburu, G. Miremont, S. K. Titier , pharmacologie générale , 3<sup>ème</sup> edition, (Paris, 2006) P 300.
- [118]. S. Raw, C. Wilfred, R. Taylor, *J. K. Org, Biomol. Chem.*, 2 (2004) 788.
- [119]. G. Cheeseman, R. Cookson, in: A. Weissberger, E.C. Taylor, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 35, John Wiley and Sons, New York, (1979).
- [120]. A. Porter, A. Katrizky, C. Rees, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, 3, Pergamon Press, New York, (1984) 195.
- [121]. A. Dell, D. William, H. Morris, G. Smith, J. Feeney, G. Roberts, *J. Am. Chem. Soc*, 97 (1975) 2497.
- [122]. C. Bailly, S. Echeperre, F Gago, M. Waring, *J. Anti- Cancer Drug Des*, 15 (1999) 291.
- [123]. O. Hinsberg *Liebigs, Ann. Chem*, 237 (1887)1228.
- [124]. F. King, J. Clark-Lewis, *J. Am. Chem. Soc*, 73 (1951) 3379.
- [125]. J. L'Italien, C. Banks, *J. Am. Chem.Soc*, 73 (1951)3246.
- [126]. C. L. Leese, H. N. Rydon, *J. Am. Chem. Soc*, 77 (1955), 303.
- [127]. Y. Kurasawa, J. Satoh, M. Ogura, Y. Okamoto, A. Takada, *Heterocycles*, 22 (1984) 1531.
- [128]. S. Lin, *Molecules*, 1 (1996) 37.
- [129]. H.Thakuria, G. Das, *J. Chem. Sci.*, 118 (2006) 425.
- [130]. G. Olayiwola, C. Obafemi, F. Taiwo, *African Journal of Biotechnology*, 6, (2007) 777.
- [131]. Y. Iwanami, *J. Chem. Soc. Japan*, 83, (1962) 316.
- [132]. E. J. Corey, A. Tramontano, *J. Am. Chem. Soc.*, 103 (1981) 5599.
- [133]. E.Biekert, D.Hoffman und F.J.Meyer; Universität Leipzig (1991).
- [134]. Ouahiba et al. , *Rev.Microbiol .Ind . San et Environn*, Vol 4, (2010) 114-128.



- [135]. A. W. Bauer, W. M. Kirby, J. C. Sherris, and M. Turck, Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am. J. Clin. Pathol.* 44, (1966) 493.
- [136]. J.D. Cavallo, H. Chardon, C. Chidiac, P. Choutet et al. , Communiqué de la Comité Française de l'Antibiogramme. *Société Française de Microbiologie*. Edition de (janvier 2006).
- [137]. A. Balows, W. J. Hausler, K. L. Herrmann, H. D. Isenberg, H. J. Shadomy, *Manual of Clinical Microbiology*; American Society for Microbiology: Washington, DC., 5th ed.; (1991) 360–477.
- [138]. G.D. Clayton, Clayton FE – Patty's, "Industrial hygiene and toxicology", 3ème édition, New York. (1982).
- [139]. K. Hachama, M. Khodja, S. Moulay, H. Boutoumi, L. Hennig, and D. Sicker; *J. Heterocyclic Chem.*, 50, 413 (2013).