



REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAID - TLEMCEN

MEMOIRE

Présenté à :

FACULTE DES SCIENCES – DEPARTEMENT DE CHIMIE

Pour l'obtention du diplôme de :

MASTER EN CHIMIE

Spécialité: Chimie Organique

Par :

Mr BELGHARRI Benali

Sur le thème

Application de la réaction de Vilsmeier-Haack

Soutenu publiquement le 24 juin 2018 à Tlemcen devant le jury composé de :

Mlle AMEUR Nawel	Maitre de conférences	Université de Tlemcen	Présidente
Mr DATOUSSAID Yazid	Maitre de conférences	ESSAT Tlemcen	Encadreur
Mr ZIANI-CHERIF Hocine	Maitre de conférences	Université de Tlemcen	Co-encadreur
Mr BENSAID Okkacha	Professeur	Université de Tlemcen	Examineur
Mme HAMZI Imane	Maitre de conférences	Université de Tlemcen	Examineur

*Laboratoire de Catalyse et Synthèse en Chimie Organique (LCSCO)
BP 119, 13000 Tlemcen – Algérie*

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à :

*Mes très chers parents avec tous mes sentiments de respect,
d'amour, de gratitude et de reconnaissance pour tous les
sacrifices déployés pour m'élever dignement et assurer mon
éducation dans les meilleures conditions.*

À mes frères

Ainsi que mes amis sans exceptions.

BELGHARRI Benali.

Remerciements

Ce travail a été réalisé au laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique (LCSCO) de l'université Abou Baker Belkaïd, Tlemcen sous la direction de **Mr Datoussaid Yazid**, maître de conférences à l'université de Tlemcen, qu'il trouve ici l'expression de ma profonde reconnaissance, pour m'avoir guidé tout au long de ce travail et l'aide précieuse qu'il m'a apportée pour la réalisation de ce mémoire. Je n'oublie pas la totale confiance qu'il m'avait accordée et sa disponibilité tout au long de ces mois de stage.

Je commence tout d'abord à adresser mes plus vifs remerciements à Mr le professeur **Choukhou-Braham Nourreddine**, pour m'avoir accueilli dans le laboratoire de catalyse et synthèse organique.

Je remercie Mr **C.Ziani-Cherif**, professeur à l'université de Tlemcen, et responsable du master de m'avoir accueilli dans son master chimie organique, ainsi que tous les enseignants qui ont assuré ma formation notamment **H.Ziani-cherif**, **N.Merad**.

Je remercie Mlle **N.Ameur**, d'avoir accepté de présider ce jury.

Mes vifs remerciements à Mr le professeur **O.Bensaid**, pour ses conseils et ses encouragements, ainsi que pour sa présence dans le jury.

Je tiens à remercier Mlle **I.Hamzi**, pour sa présence dans le jury.

Mes profonds remerciements à Mr le professeur **B.Mostefa-Kara**, qui m'a inspirée et guidée au fil des deux années.

Je tiens aussi à remercier Mr **M.Benabdallah** et **R.Hassain**, pour leurs disponibilités, leurs conseils et leurs encouragements.

Un grand merci à Mlle **F. Mokri**, pour m'avoir aidé à réaliser les analyses IR et **L. Boukenna** pour les analyse RMN effectué au sein du centre CRAPC.

Je remercie les doctorants Mr **I. Khattar** et **H. Touati**, pour l'aide et le soutien qu'ils m'ont apportés durant mon travail, ainsi que pour le temps qu'il lui était consacré.

J'adresse mes sincères remerciements à tous mes camarades de promotion pour leurs encouragements, et en particulier Mr **A. Drici**, pour le temps mémorable qu'on a passé ensemble durant le stage.

Que tous les membres du laboratoire de catalyse et synthèse en chimie organique trouvent mes profonds remerciements.

Sommaire

ABREVIATIONS

INTRODUCTION GENERALE.....	01
----------------------------	----

CHAPITRE I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Introduction.....	03
-------------------	----

I/ Acylation de Vilsmeier-Haack.....	04
--------------------------------------	----

1. Formylation.....	04
---------------------	----

a) Formylation des hétérocycles.....	04
--------------------------------------	----

b) Formylation des Amines.....	05
--------------------------------	----

II/ Cyclisation.....	06
----------------------	----

a) Cyclisation Intramoléculaire.....	06
--------------------------------------	----

b) Cyclisation des Nitriles.....	08
----------------------------------	----

c) Autres cyclisation.....	09
----------------------------	----

III/ Conclusion.....	10
----------------------	----

CHAPITRE II : RESULTATS ET DISCUSSION

Introduction.....	11
-------------------	----

I/ Préparation des produits de départ.....	11
--	----

I-1/ Préparation de 2-aminothiophène par la réaction de Gewald.....	11
---	----

I-2/ Mécanisme.....	12
---------------------	----

II/ Application de la réaction de Vilsmeier-Haack.....	12
--	----

II-1/ Préparation du 4-chloro-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3d]	
--	--

Pyrimidine.....	12
-----------------	----

II-2/ Mécanisme de formation de l'intermédiaire.....	13
--	----

II-3/ Mécanisme	14
-----------------------	----

III/ Préparation des β -chloroacroleïne.....	15
--	----

III-1/ Synthèse.....	16
----------------------	----

III-2/ Mécanisme.....	16
-----------------------	----

IV/ Préparation des Aldoxime.....	17
-----------------------------------	----

IV-1/ Synthèse.....	17
V/ Préparation des β -chloroacrylonitriles.....	18
V-1/ Synthèse.....	18
V-2/ Mécanisme.....	18
VI/ Préparation des β -isothiocyanatoacrylonitriles.....	19
VI-1/ Synthèse.....	19
VII/ Conclusion.....	20
CHAPITRE III : PARTIE EXPERIMENTAL	
MATERIEL ET METHODE.....	21
I. Synthèse de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile.....	22
II. Synthèse de 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.....	23
II.1. Synthèse N'-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)-N,N-Dimethyl-formamidine	23
II.2. Synthèse de 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-(3H)-one.....	24
II.3.Synthèse de 8-hydroxy-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one.....	25
III. Synthèse des β -chloroacroléine.....	26
IV. Synthèse des oximes des 3-aryl-chloropropénal.....	28
V. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénitriles.....	29
Conclusion générale et perspectives	
ANNEXE	

ABREVIATIONS

AcONa : Acétate de Sodium

Ac₂O : Anhydride Acétique

CCM : Chromatographie sur couche mince

DCM : Dichlorométhane

DMSO : Diméthylsulfoxyde

DMF : N,N-diméthylformamide

DMA : N,N-Diméthylacétamide

Eq : équivalent

IR : Infrarouge

POCl₃ : Oxychlorure de phosphore

R_f : Rapport frontale

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

Rdt : Rendement

T_f : Température de fusion

I. Introduction générale

Les hétérocycles forment la plus grande division de la chimie organique, de plus ils ont une immense importance non seulement biologiquement et industriellement mais aussi dans le développement de la société humaine. La majorité des produits pharmaceutiques et naturels avec une activité biologique sont des hétérocycles¹.

On définit les composés hétérocycliques dans lesquels un ou plusieurs atomes de carbone formant le cycle sont remplacés par un hétéroatome, le plus souvent l'azote. Les hétérocycles azotés présentent un intérêt particulier, à travers leurs divers modes de synthèse ainsi que leurs propriétés remarquables.

L'élaboration des systèmes hétérocycliques est une voie de recherche importante non seulement dans le domaine de la recherche fondamentale mais aussi dans la perspective d'applications pratiques de ces substances. Il est impératif de prospecter de nouvelles voies et procédures pour fabriquer ou élaborer de nouvelles molécules hétérocycliques complexes à partir de composés initiaux simples.

De ces voies de travaux et recherches pour l'élaboration de ces composés hétérocycles vont aboutir à de nouveaux composés diversifiés notamment d'un intérêt pharmaceutique et thérapeutique primordial en employant des réactifs simples voire basiques peu onéreux par des méthodes et procédures appropriées².

II. Objectif

Le premier objectif fixé de ce mémoire est de réaliser une nouvelle méthode de synthèse des dérivés des pyrimidines en une seule étape via la réaction de Vilsmeier-Haack à partir des motifs hétérocycliques qui portent des fonctions amine et nitrile en position 2 et 3

respectivement, pour cela nous avons choisi deux types d'hétérocycles sur lesquels on va tester cette réaction :

- 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile.
- 2-amino-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromene-3-carbonitrile.

Le (Schéma 15) suivant illustre les molécules cible **A** et **B** à atteindre :

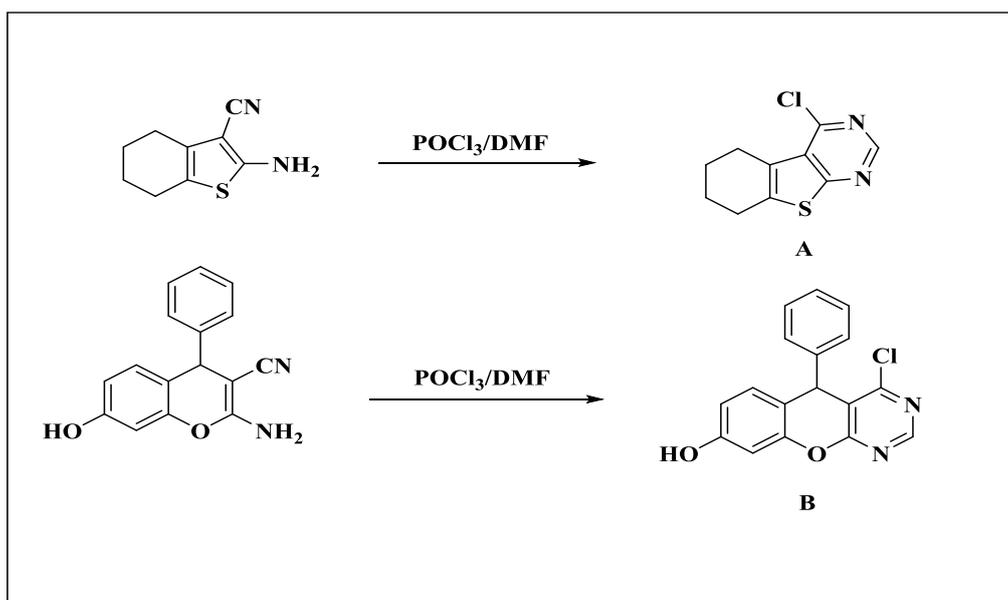


Schéma 15

En parallèle, et comme second objectif il a semblé intéressant de faire une étude préliminaire portant sur la synthèse de **β -isothiocyanato acrylonitriles**, à l'aide de la réaction de Vilsmeier-Haack. Ces derniers pourront servir de précurseurs pour de nouvelles molécules intéressantes au niveau des axes de recherche au laboratoire (Schéma 16)

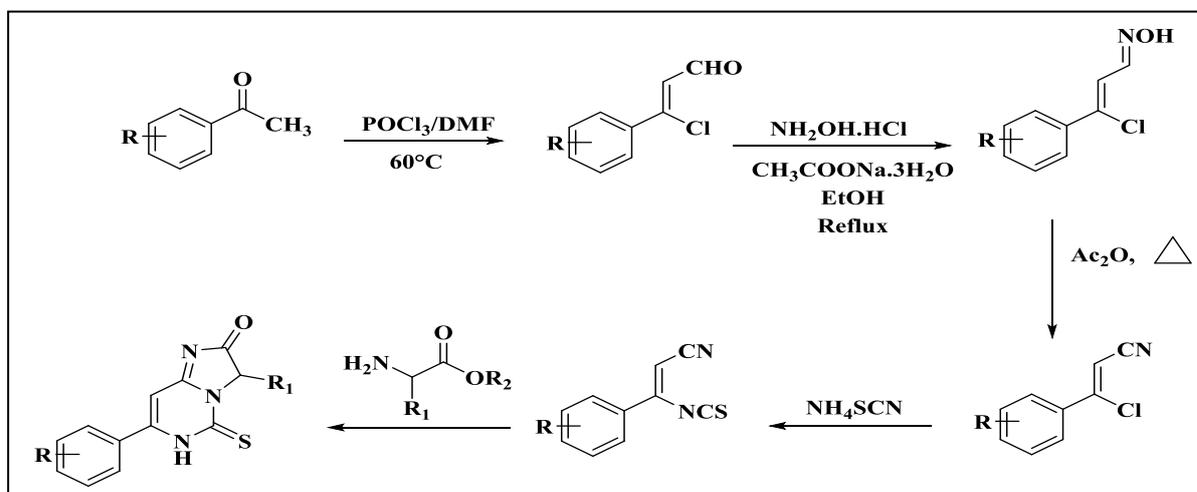


Schéma 16

Chapitre I
Etude
Bibliographique

Introduction

La réaction de Vilsmeier a toujours été un sujet de grand intérêt pour les chimistes organiciens, et elle continue d'attirer beaucoup d'attention.

Depuis sa découverte en 1927, ce réactif est devenu un puissant outil de synthèse organique. Il a été utilisé initialement pour l'introduction du groupe formyle dans les composés aromatiques et hétéroaromatiques activés. Par la suite, il a été utilisé dans la chloration, chlorofomylation, aromatisation, cyclisation,Etc.

Ces dernières années, le réactif de Vilsmeier a également trouvé une application croissante dans les réactions domino des composés hétéroaromatiques³.

Il est bien connu que les halogénures d'acides inorganiques réagissent avec les amides disubstitués, pour former des complexes actifs, sel d'halométhyliminium, dénommé « réactif de vilsmeier », le DMF est l'amide disubstitué le plus couramment utilisé, le DMA, N,N-diméthylbenzamide, N-méthylformanilide, 1,4-dicarboxypipérazine, et la morpholino(phenyl)méthanone, ont également trouvé une application occasionnelle sous forme d'amidedisubstitués. La température utilisée pour la formation du réactif de Vilsmeier avec le DMF et un chlorure d'acide inorganique est généralement comprise entre 0 et 25°C.

La représentation générale du réactif dérivé du DMF et du POCl₃ correspond aux structures **1** et **2**. Le mécanisme de formation du **1** ou **2** est présenté sur le (Schéma 1)³.

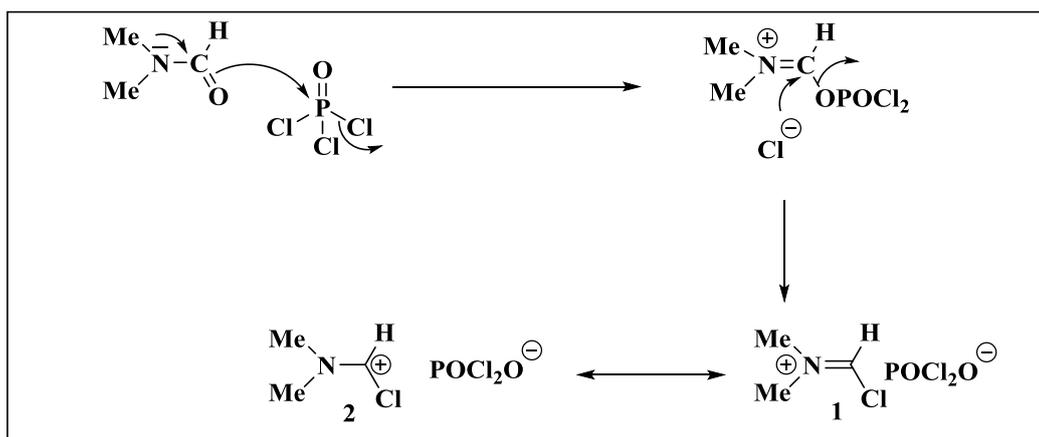


Schéma 1

Dans ce chapitre nous allons décrire quelques réactions de V-H développées depuis les années 2000.

I. Acylation de Vilsmeier-Haack :

I.1 Formylation :

La réaction de Vilsmeier-Haack est principalement une méthode douce pour la formylation d'une grande variété de substrats. Les substrats qui participent aux formylations de Vilsmeier comprennent des composés aromatiques ou hétéroaromatiques activés, des alcènes, et des groupes méthyles ou méthylène actifs en général³.

a) Formylation des hétérocycles :

La formylation du pyrrole, du thiophène, du furane et leurs dérivés se fait généralement dans la position α . Par exemple, la formylation de Vilsmeier du dipyrrométhane **3** dans des conditions normales (température ambiante, traitements avec du NaOH aqueux 10M) a donné le diformyldipyrrométhane **4** désiré⁴. **Schéma 2**

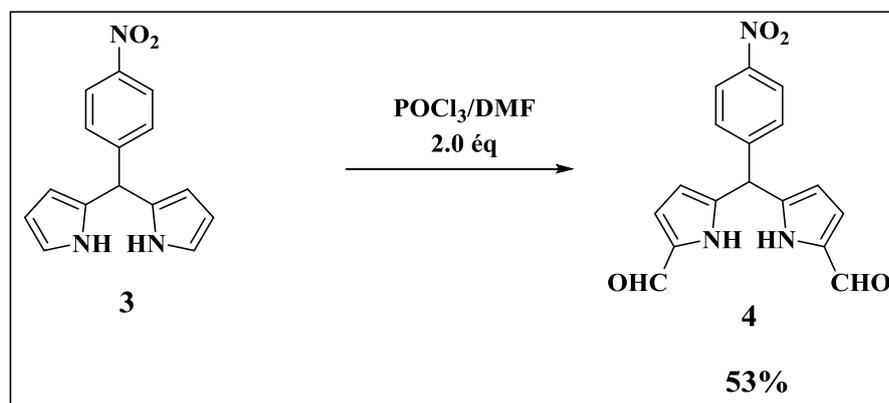


Schéma 2

Meth-cohn et coll⁵, ont examiné la formylation régiosélective du 3-méthylthiophène **5** en utilisant les amides disubstitués, tels que la N-formylpyrrolidine, le 3-méthylthiophène-2-carbaldéhyde **6** était le produit majoritaire. Lorsque l'amidedisubstitué utilisé était le dicyclohexylformamide le 4-méthylthiophène-2-carbaldéhyde **7** était le produit majoritaire.

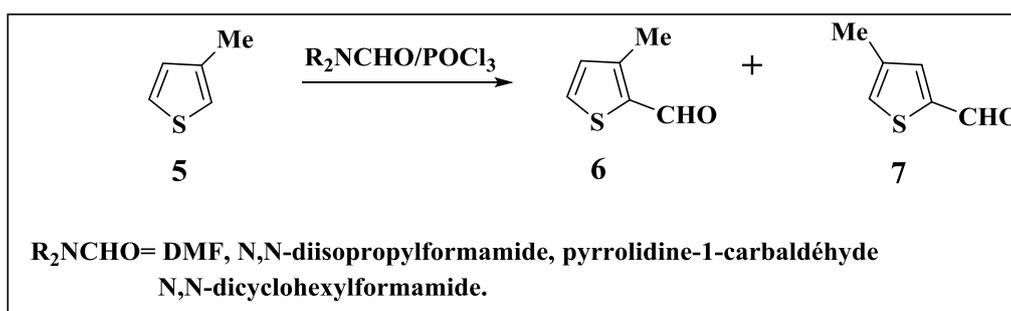


Schéma 3

b) *Formylation des Amines :*

La formylation des amines fournit généralement des produits N-formylés. Par exemple 7-amino-2-alkyle-[1,2,4]triazole[1,5-c]pyrimidine-5(6*H*)-thiones **8** est soumis à la réaction de Vilsmeier pour préparer des amides **9**. (Schéma 4)⁶

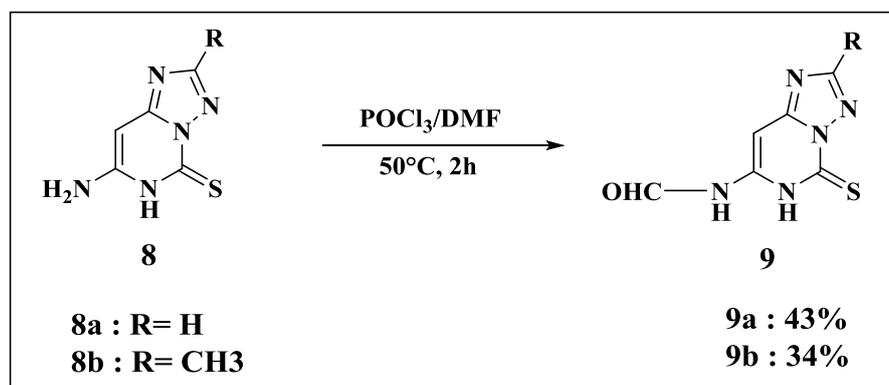


Schéma 4

Luo et Coll⁷ a conçu et synthétisé deux séries de N-arylpzazoles contenant un groupe amino actif, comme on voit dans le (schéma 5). La formylation en position 4 des N-arylpzazoles **10** donnait des intermédiaires pyrazolique **11** avec un rendement plus élevé, mais ils nécessitaient plus de temps que la formylation en position 3 des dérivés du composés **12**, car la densité d'électrons en position 4 du composé **10** est plus importante à la position 3 du composé **12**.

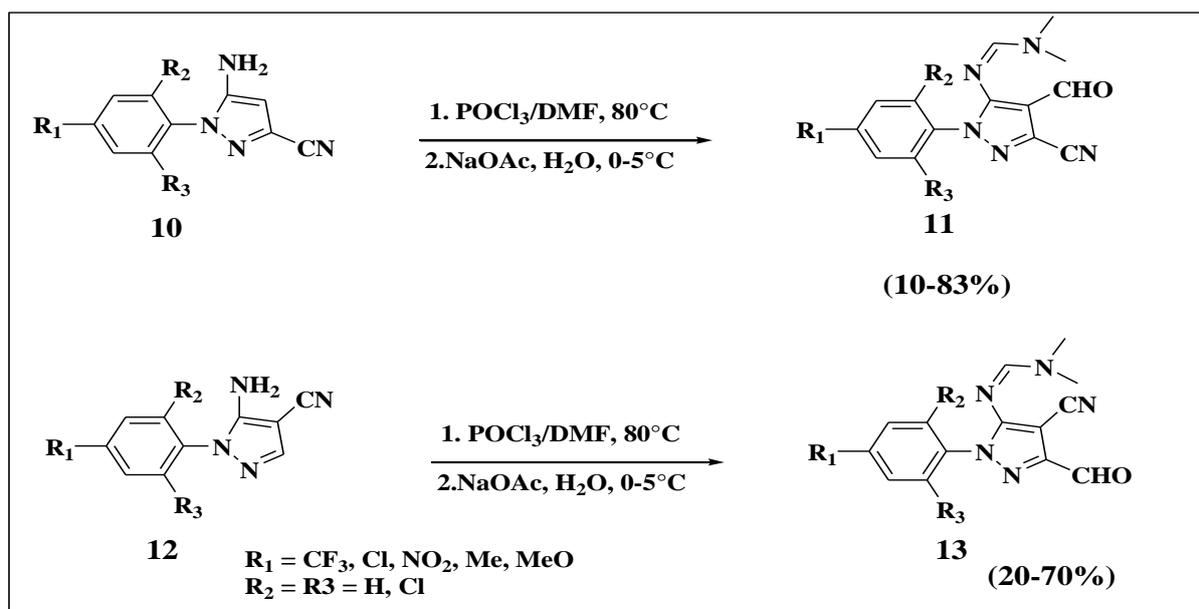


Schéma 5

II-Cyclisation

La réaction de Vilsmeier-Haack permet une entrée facile dans un grand nombre des systèmes aromatiques et hétérocycliques. La large utilité synthétique des sels d'halométhyliminium conduit à des iminoalkylation multiple en présence d'un excès de réactifs de Vilsmeier suivi d'une cyclisation pour donner des composés aromatiques ou hétérocycliques³.

a) Cyclisation Intramoléculaire :

Reddy et Coll⁸ ont rapporté une méthode efficace de synthèse en une seule étape de 3-cyano-4-benzopyrones **15**, en utilisant le 2-hydroxyacétophénone **14** comme produit de départ dans des conditions de Vilsmeier. Ce procédé, en raison de sa versatilité synthétique considérable et de sa généralité de préparation mérite d'être noté. (Schéma 6)

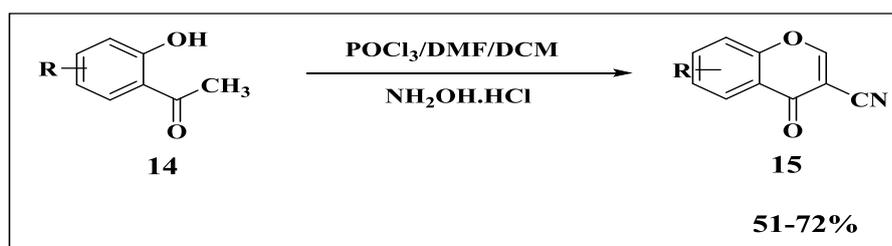


Schéma 6

Le groupe de Bulicz⁹, ont réalisé l'introduction de fonction cétone dans le substrat **16** suivie de la fermeture du cycle à l'aide du réactif de Vilsmeier. Le produit désiré, pyrido[2,3-d]pyrimidinedioneamino-substitués **18** a été obtenu par la réaction de la fonction amine avec l'intermédiaire **17**. (Schéma 7)

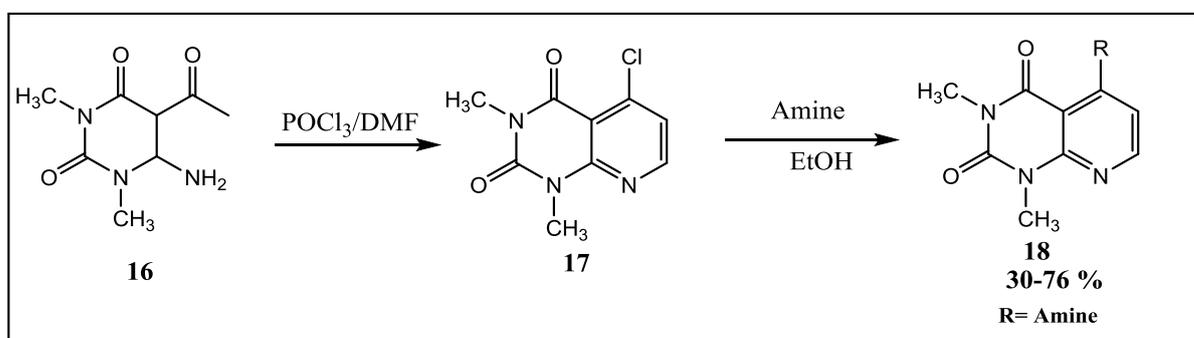


Schéma 7

Le traitement du 2-amino-3-carbamoyl-5,6-dihydro-4-pyridone **19** avec le réactif de Vilsmeier a donné les dihydropyrido[2,3]pyrimidine hautement fonctionnalisés **20-21**¹⁰.

Le composé **20** est généré par une série de transformations, y compris, catalyse acide, élimination de la diméthylamine, chlorovinylation et la formylation.

La formation du composé **21**, est générée par une séquence de réactions, N-formylation, déshydratation, l'attaque nucléophile de la diméthylamine sur l'atome de carbone et une aromatisation. (Schéma 8)

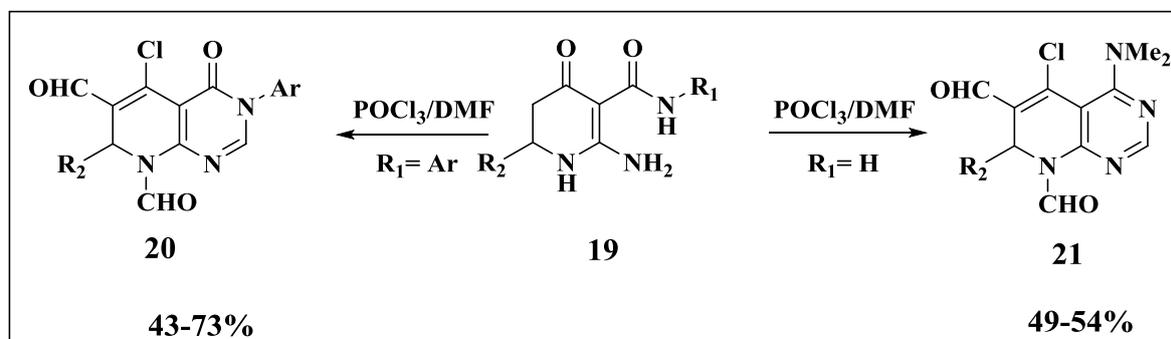


Schéma 8

Les dérivés de la naphthyridine ont été largement utilisés dans la chimiothérapie. La réaction du réactif de Vilsmeier avec les amido N- (4-méthylquinoléin-2-yl) acétamides **22** s'est révélée être une tactique efficace pour la formation de 2-chloro-3-formylbenzo [1,8] naphthyridines **23** (Schéma 9). L'irradiation par micro-ondes a donné les composés **23** avec de bons rendements (90-95%)¹¹.

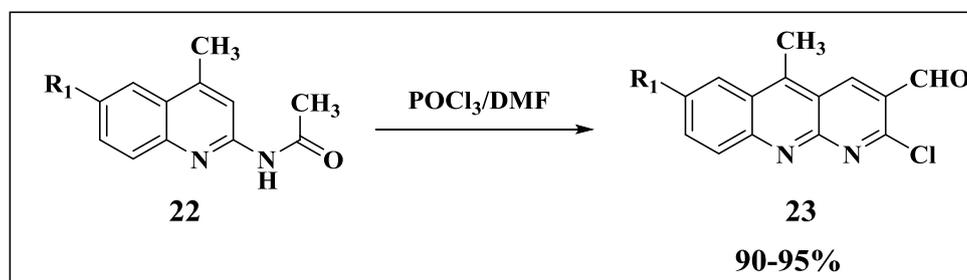


Schéma 9

M.damodiran et coll¹², ont proposé en 2009 la cyclisation intramoléculaire des amidoalkyl naphthols par la réaction de Vilsmeier pour produire les 1,3-oxazines. Ce réactif a

été utilisé comme activateur acide efficace pour la synthèse en une seule étape des dérivés des oxazines (**Schéma 10**).

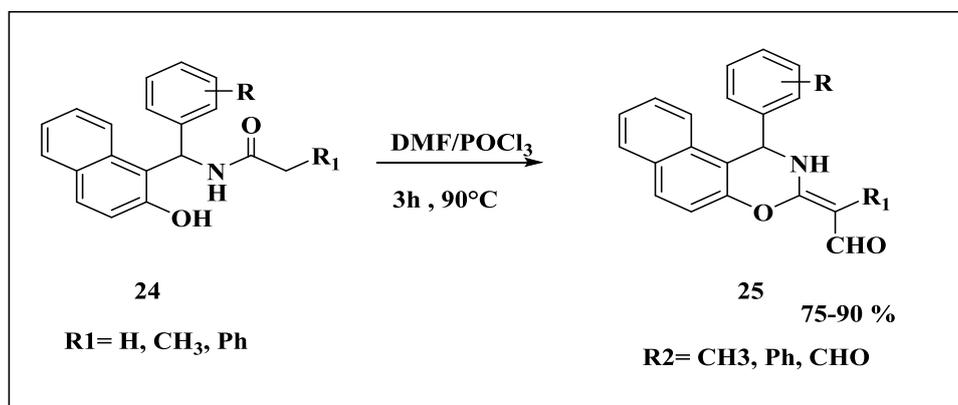


Schéma 10

Une synthèse simple et régiosélective du 2-chloro-3-formylquinoline **28**¹³ par la cyclisation de Vilsmeier du N-aryllactamide portant des groupes électro-donneurs en position méta, cependant, les rendements sont bons. (**Schéma 11**).

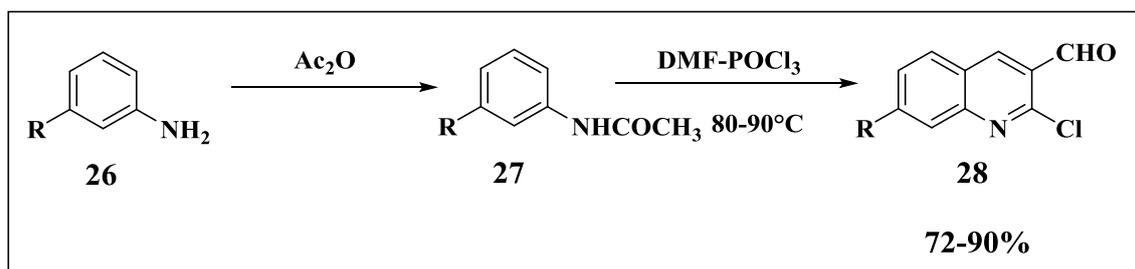


Schéma 11

b) Cyclisation des Nitriles

Cuccia et coll¹⁴, ont concentré leur travail sur la réaction de l'acétophénone cyanoimine **29** avec le réactif de Vilsmeier, pour cibler les 4-phényl-2-chloropyrimidines **31** avec des rendements acceptables (**Schéma 12**). La réaction passe vraisemblablement par l'addition du réactif de V-H sur un méthylène actif, et le HCl sur le nitrile pour donner les intermédiaires **30**, suivie d'une cyclisation intramoléculaire.

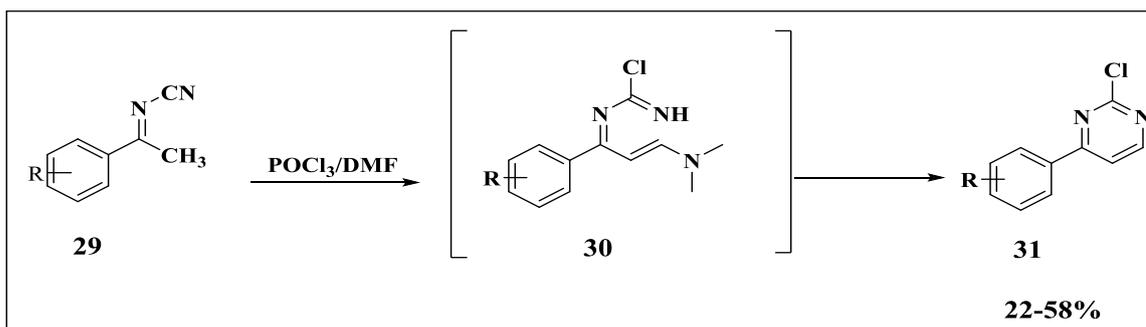


Schéma 12

La cyclisation avec le réactif de Vilsmeier est une méthode générale pour la synthèse des 2-chloro-3-cyanopyridine **33** à partir de 2-propylidène-malonitrile **32**, cependant, les rendements de cette réaction sont bons (Schéma 13)¹⁵.

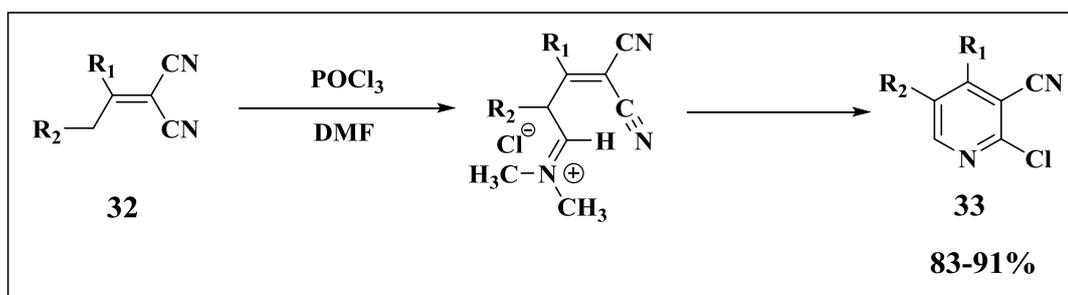


Schéma 13

c) Autres Cyclisation

5-Deazaflavine¹⁶**35** a attiré une grande attention en raison de leurs activités biologiques. Divers nouveaux dérivés de 5-deazaflavines **35** ont été synthétisé avec un rendement varie de 71-99% à partir de 6-(N-monoalkylanilino)-2-méthylthiopyrimidin-4-(3H)-ones **34** en utilisant le réactif de Vilsmeier (Schéma 14).

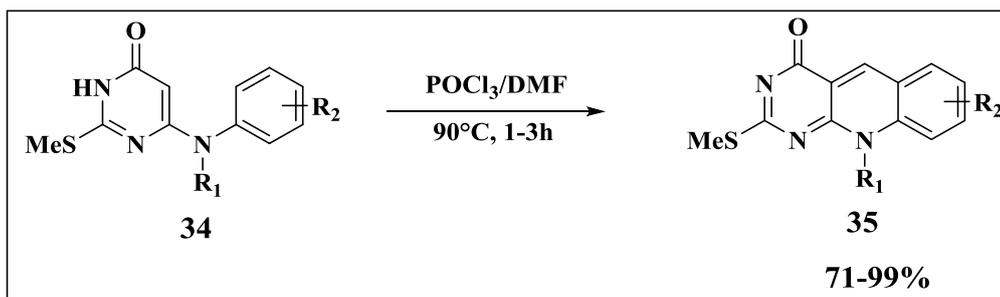


Schéma 14

III-Conclusion

Dans ce chapitre nous avons vu quelques applications et le développement de la réaction de Vilsmeier-Haack depuis les années 2000.

Aussi nous allons exploiter cette étude bibliographique pour développer à notre tour des méthodes simples et efficaces permettant d'accéder à des nouveaux hétérocycles.

Chapitre II
RESULTATS
ET
DISCUSSION

Introduction

En vue de la littérature et les différentes applications de la réaction de Vilsmeier-Haack nous allons exploiter cette réaction sur des composés cétoniques et hétérocycliques. Et dans ce chapitre notre étude est consacrée sur la synthèse des thieno-pyrimidines et les β -isothiocyanatoacrylonitriles via la réaction de Vilsmeier-Haack.

I-Préparation des produits de départs

I-1 préparation de 2-aminothiophène par la réaction de Gewald

La synthèse de 2-aminothiophène via La réaction de Gewald, c'est la condensation multi-composante entre une cétone ou un aldéhyde avec un méthylène actif en présence d'un sulfure et une base pour donner les 2-aminothiophène poly-substitués (**Schéma 17**).

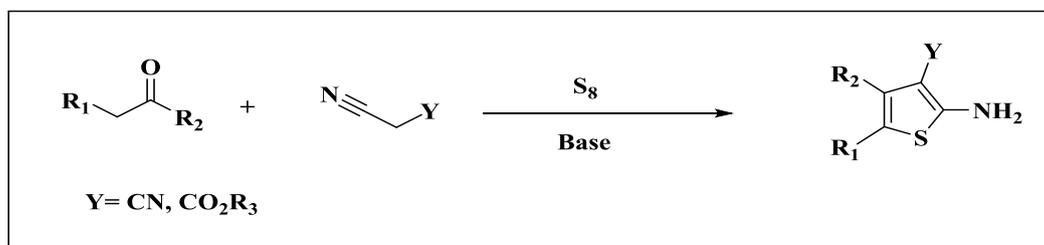


Schéma 17

De notre part nous avons utilisé dans cette réaction, la cyclohexanone, le malononitrile, du soufre, et la morpholine comme une base, le tout est mis dans le méthanol et le mélange est chauffé à 50-60°C environ pendant 10h. Le rendement de cette réaction est bon voir excellent.

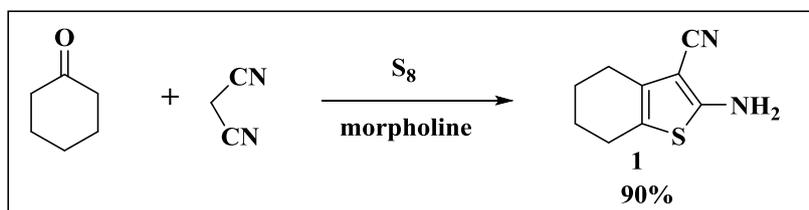


Schéma 18

I-2 Mécanisme proposé pour la formation d'aminobenzothiophène-3-carbonitrile

Le mécanisme de cette réaction consiste en une première étape la condensation type Knoevenagel-Cope du nitrile activé sur la cétone, suivi de l'addition d'un atome de soufre sur

le groupe méthylénique du composé ainsi formé. Enfin une réaction de cyclisation intramoléculaire permet la fermeture du cycle et l'obtention du thiophène.

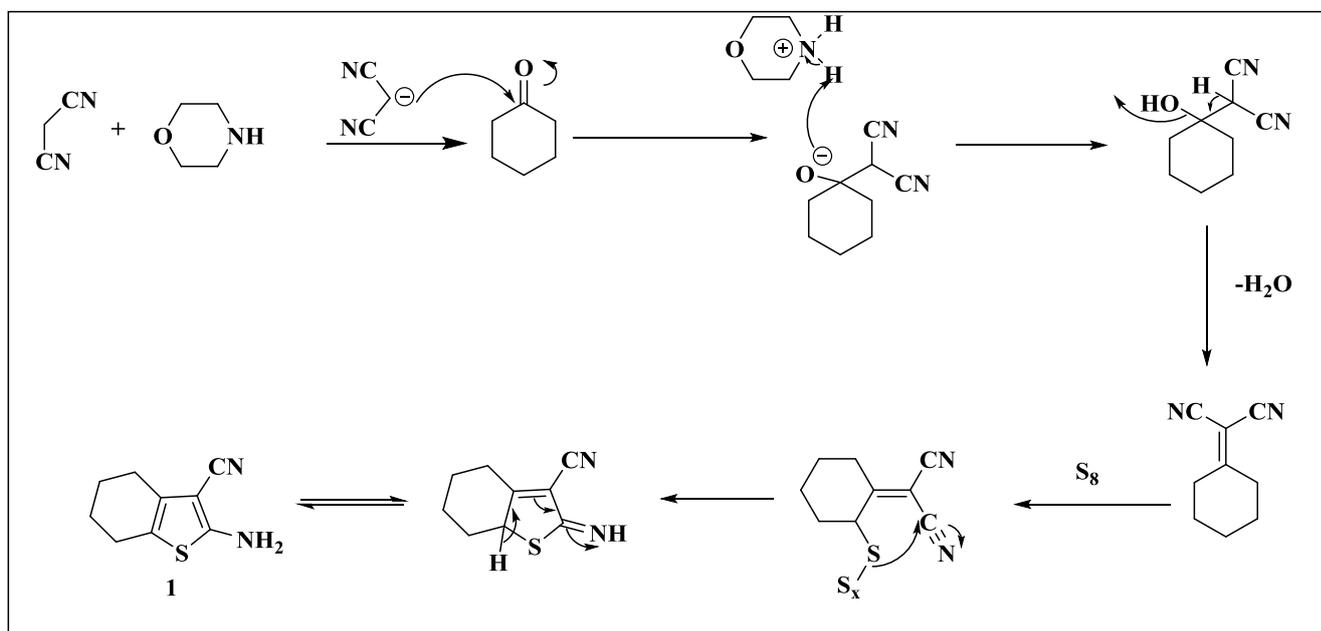


Schéma 19

II. Application de la réaction de Vilsmeier-Haack

II.1 Préparation du 4-chloro-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine

La première étape consiste à préparer le sel d'iminium (réactif de V-H), pour cela on met en jeu l'oxychlorure de phosphore (POCl_3) et le DMF à 0°C , ensuite on ajoute notre hétérocycle (2-aminobenzothiophene-3-carbonitrile) sur le sel goutte à goutte, le mélange est agité à température ambiante pendant 12 heures.

Résultat :

L'analyse RMN ^1H du produit obtenue nous a donné deux pics entre 2,98 et 3,08 ppm qui indiquent l'existence de deux méthyles, ainsi l'analyse IR nous a donné une bande caractéristique vers les 2200 cm^{-1} qui correspond à la fonction nitrile. Ces informations nous permettent de dire que le produit n'a pas cyclisé en pyrimidine, mais un intermédiaire vient de se former.

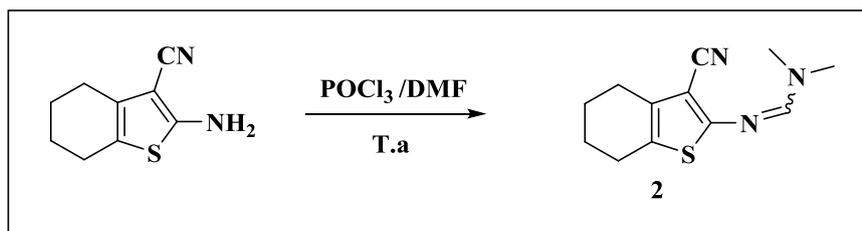


Schéma 20

II.2 Mécanisme de formation de l'intermédiaire

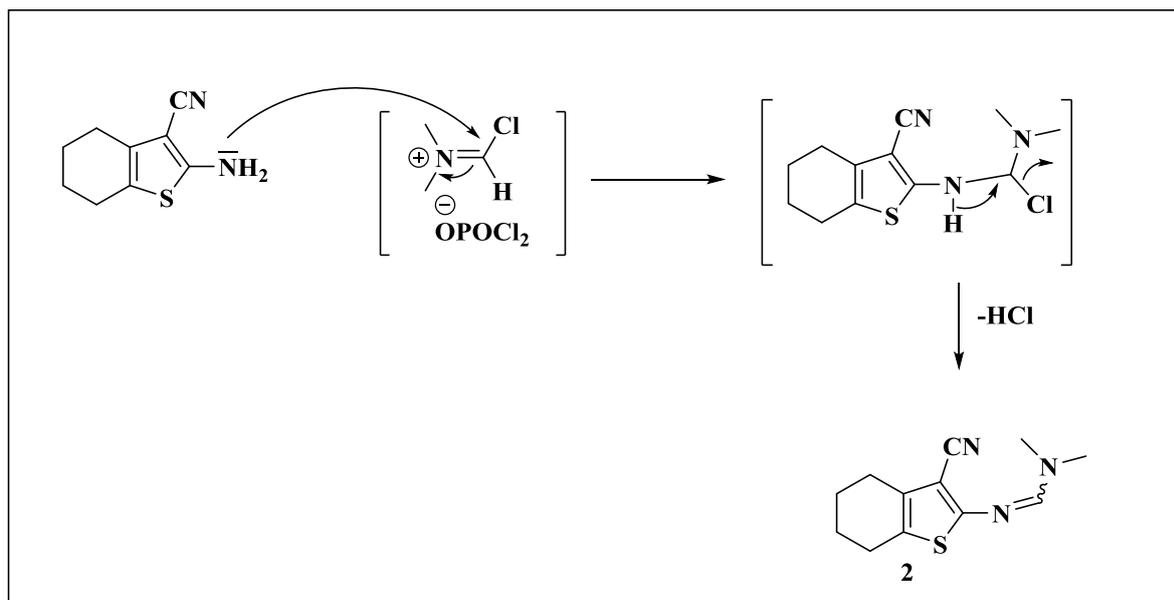


Schéma 21

Pour atteindre notre objectif, nous avons repris la même procédure que précédemment, mais cette fois ci, le mélange est porté au reflux pendant plusieurs heures.

Résultat :

Le suivie de la réaction par CCM nous a permis de remarquer que l'intermédiaire se consomme et formation d'un autre produit. Après traitement de la réaction avec l'eau et l'analyse RMN ¹H effectuée nous avons constaté que le produit obtenu n'est pas celui que nous attendions (A). Le spectre RMN ¹H nous a donné un pic vers 11,85 ppm qui correspond à un seul proton qui correspond soit à la fonction O-H ou bien N-H (amide secondaire).

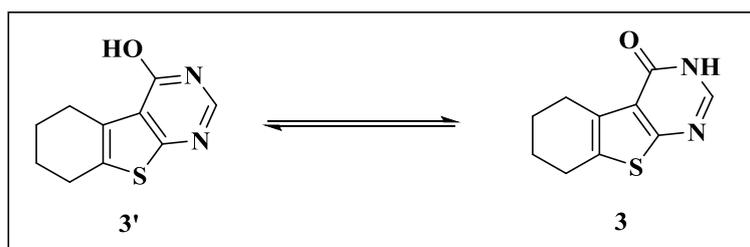


Schéma 22

Pour distinguer entre les deux, l'analyse IR nous donne une bande vers 1649 cm^{-1} qui correspond à la fonction C=O amide, et une bande vers 3174 cm^{-1} qui correspond à la liaison N-H d'amide secondaire. Donc le produit formé c'est le produit **3**.

Le traitement avec l'eau a généré une réaction de substitution nucléophile avec un mécanisme addition-élimination en position 4, ce qui explique la formation du produit **3'**, qui se tautomérise en **3**.

Donc nous avons obtenu la 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one au lieu du 4-chloro-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidine. Le mécanisme de formation du produit **3** est illustré dans le (Schéma 23).

II.3 Mécanisme proposé pour la formation 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one

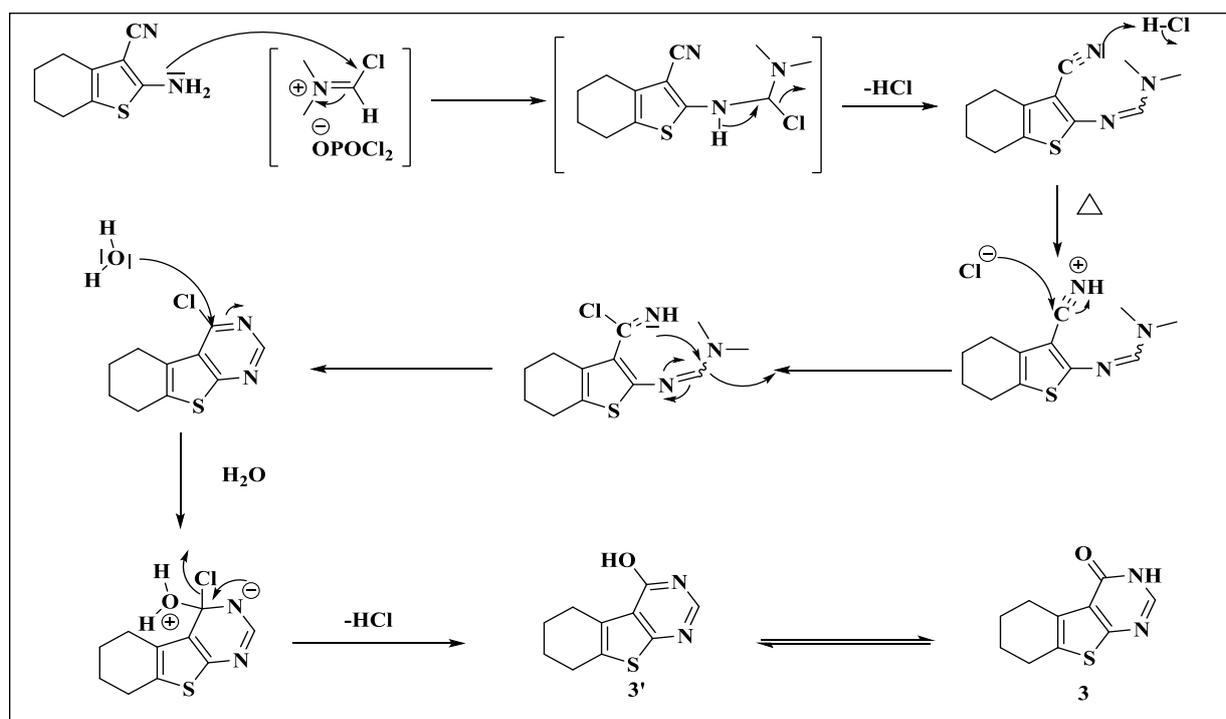


Schéma 23

Après la formation de l'intermédiaire, l'azote du groupe CN va être protoné par le HCl libéré par le réactif de vilmeier, ce qui permet son activation, ensuite le Cl⁻ va s'additionner sur le carbone de la fonction nitrile. Une fois le doublet de l'azote récupéré, ce dernier va permettre la cyclisation intramoléculaire et la formation du 4-chloro-5,6,7,8-tétrahydrobenzo[4,5]thiéo[2,3b]pyrimidine. La substitution du chlore en position 4 par une molécule d'eau va produire le 4-hydroxy -5,6,7,8-tétrahydrobenzo[4,5]thiéo[2,3b]pyrimidine qui se tautomérise en 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.

Le **Tableau 1** liste les produits formé ainsi que les intermédiaires obtenues.

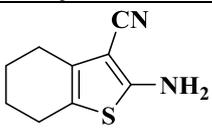
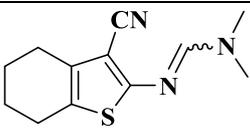
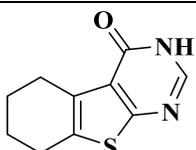
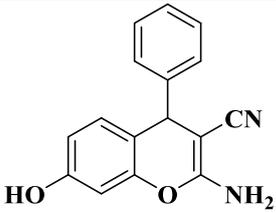
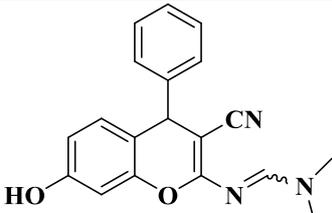
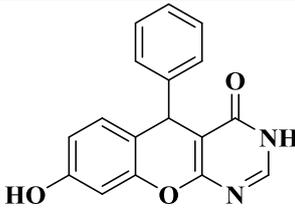
Hétérocycle de départ	Intermédiaire	Produit final
	 2	 3
	 4	 5

Tableau 1

III. Préparation des β -chloroacroléine

Pour isoler les β -chloroacrylonitrile désiré, qui est le produit de l'hydrolyse du sel d'imminium, cette étape implique de faire réagir les dérivés de l'acétophénone avec le réactif de V-H.

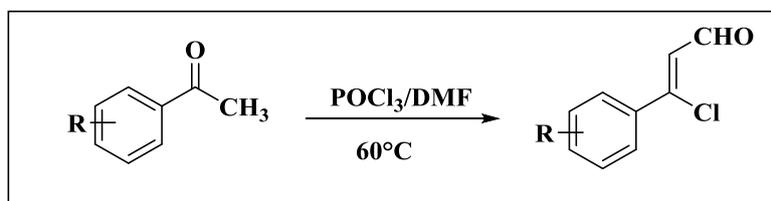


Schéma 24

III.1. Synthèse

Au niveau pratique nous avons utilisé 1,5 éq de POCl₃, et 1,5 éq de DMF pour préparer le sel de V-H, ensuite on ajoute de l'acétophénone dissoute dans le DMF, le mélange est chauffé à 60°C environ pendant 5h, les rendements de cette réaction sont modérables. Le

Tableau 2 liste les composés formés.

Cétones	β -chloroacroléine	Composé	Rendement
		6	30%
		7	82%
		8	76%

Tableau 2

III.2 Mécanisme de la réaction de vilsmeier-Haack

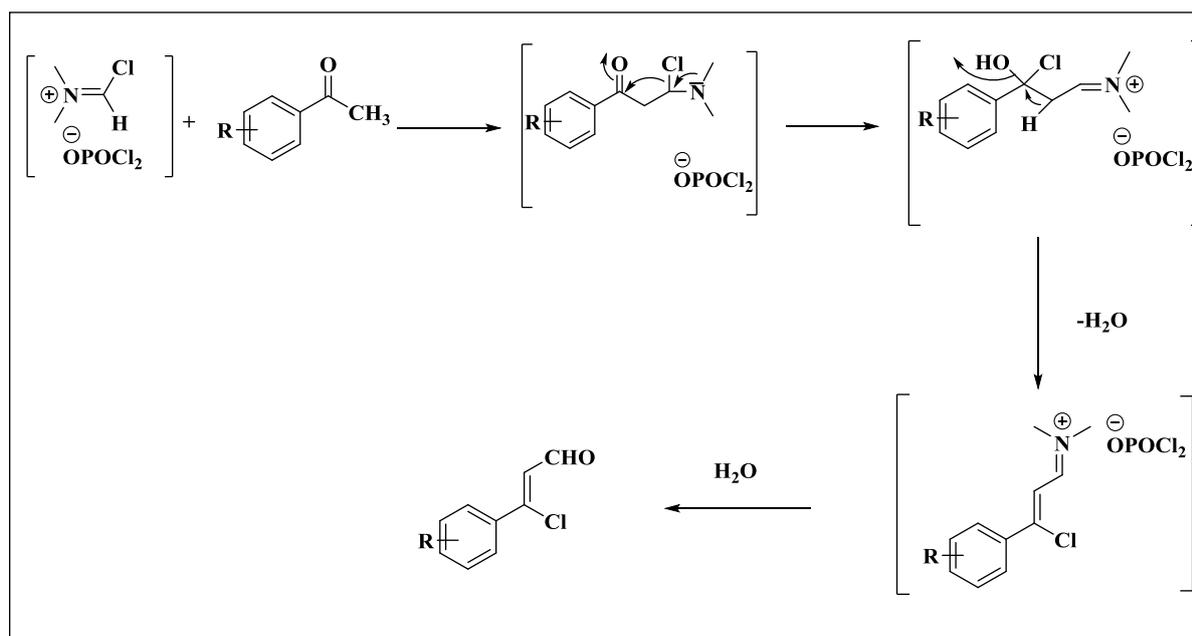


Schéma 25

IV. Préparation des Aldoximes

IV.1 Synthèse

Cette partie est consacrée à la synthèse des aldoximes qui permet le passage des aldéhydes aux nitriles.

Concernant la synthèse, nous avons utilisé 1 éq d'acroléine, 1 éq $\text{NH}_2\text{OH.HCl}$, et 1 éq d'acétate de sodium comme une base, le tout est porté aux reflux dans l'éthanol pendant 4h (**Schéma 26**). Il faut noter que la quantité de la base utilisée et l'hydroxylamine soit au même équivalent, car l'excès de la base peut conduire à la formation de l'isoxazole¹⁸. Le **Tableau 3** liste les aldoximes préparé ainsi que leurs rendements.

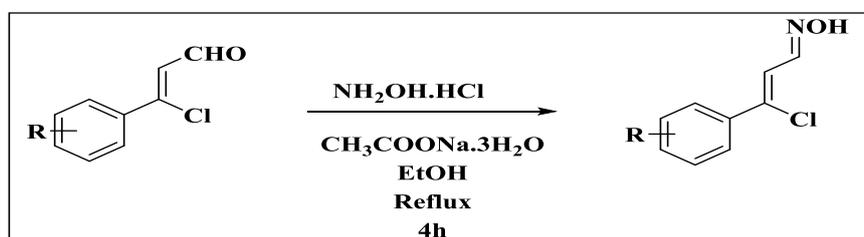


Schéma 26

β -chloroacroléine	Oxime	Composé	Rendement
		9	25%
		10	59%
		11	70%

Tableau 3

V. Préparation des β -chloroacrylonitrile

V.1 Synthèse

La préparation des β -chloroacrylonitrile se fait par la déshydratation des oximes préparées précédemment dans l'anhydride acétique au reflux pendant 18h. Les rendements sont bons ¹⁸(Schéma27).

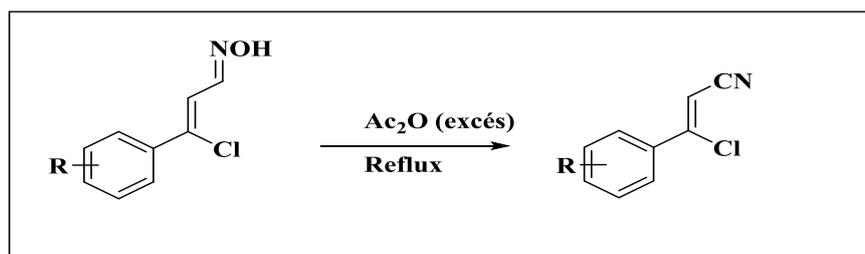


Schéma 27

V.2 Mécanisme

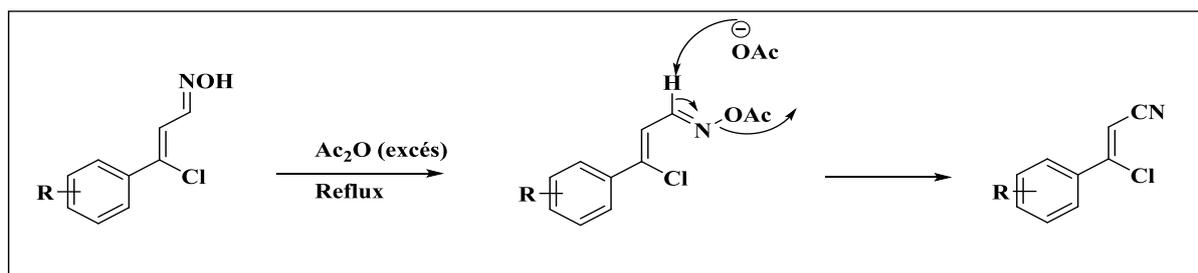


Schéma 28

Les résultats de la synthèse sont regroupés dans le **Tableau 3**.

Oxime	β -chloroacrylonitrile	Composé	Rendement
		12	12%
		13	81%

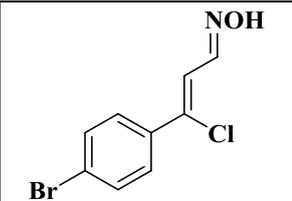
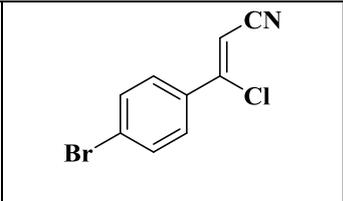
		14	83%
---	---	----	-----

Tableau 3

VI. Préparation du β -isothiocyanatoacrylonitrile

Les isothiocyanates organiques (huile de moutarde) sont des composés biologiquement actifs, et des matières premières et des intermédiaires importants pour la synthèse de divers composés organiques, y compris les produits pharmaceutiques et les produits agrochimiques. Les isothiocyanates attirent un intérêt particulier en tant qu'éléments constitutifs commodes dans les synthèses hétérocycliques ¹⁹.

La synthèse des β -isothiocyanatoacrylonitrile à partir des β -chloroacrylonitrile n'est pas décrite, pour cela nous avons tenté la synthèse du β -isothiocyanatoacrylonitrile par la méthode schématisé si dessous (**Schéma 29**).

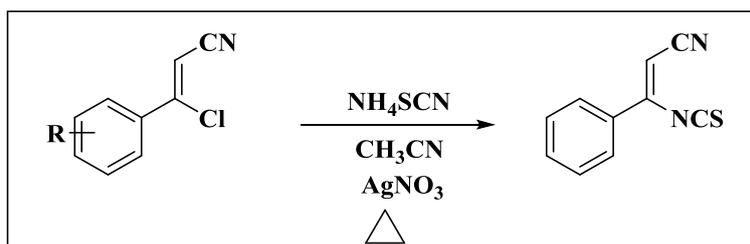


Schéma 29

VI-1/ Synthèse

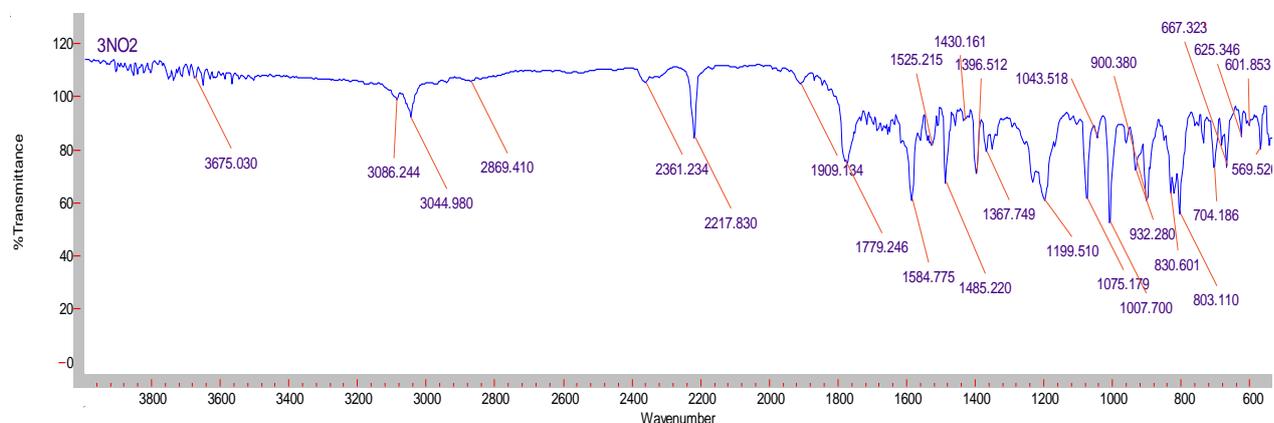
Cette méthode implique à faire réagir 1 éq de β -chloroacrylonitrile avec 1 éq de thiocyanate d'ammonium dans l'acétonitrile, plus une quantité catalytique de nitrate d'argent (AgNO_3). Le but d'ajouter le nitrate d'argent dans le milieu réactionnel est que l'atome d'argent a une très grande affinité avec les halogènes et surtout le chlore.

Résultat :

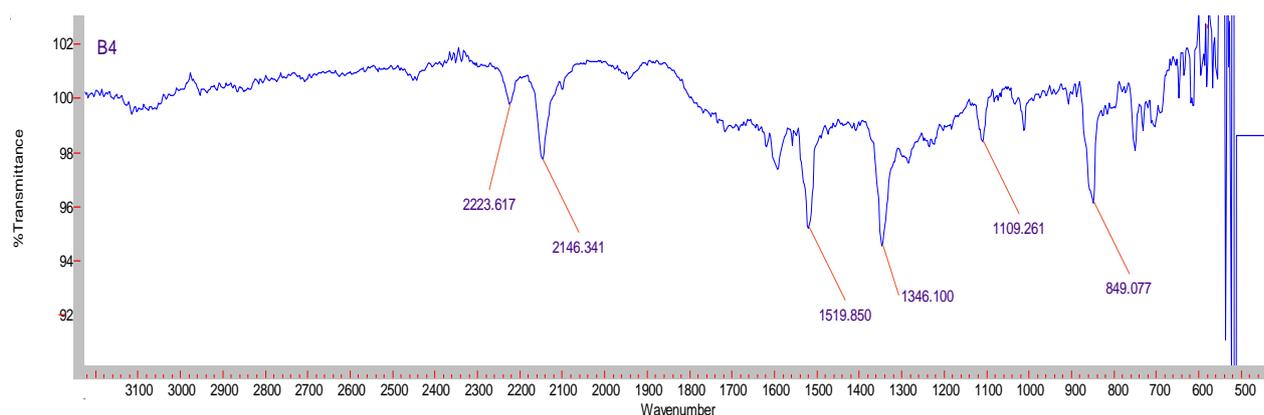
Après traitement de la réaction nous avons obtenu deux produits : le produit départ et le bon produit.

En comparaison avec les deux spectres IR (produit départ et produit final), on remarque bien l'existence de la bande $\text{N}=\text{C}=\text{S}$ vers les 2146 cm^{-1} (**Spectre 2**), alors qu'il n'existe pas

dans le spectre du produit de départ (**Spectre 1**). Donc la réaction a bien marché mais malheureusement nous n'avons pas pu isoler le bon produit, ni optimisé les conditions de cette réaction.



Spectre 1



Spectre 2

VII. Conclusion

A partir des hétérocycles fonctionnalisés, et sous des conditions assez douces, nous avons réussi à proposer une nouvelle méthode pour accéder au :

- 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.
- 8-hydroxy-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one.

Cette méthode s'est avérée être efficace, simple à mettre en œuvre, avec des moyens peu coûteux.

Aussi nous avons réussi à reproduire la synthèse des :

- β -chloroacroléine.
- Oxime de β -chloroacroleine.
- β -chloroacrylonitrile.

Avec des rendements modérables.

Concernant la synthèse des β -isothicyanatoacrylonitrile nous avons eu des difficultés pour purifier le produit, donc nous n'avons pas pu l'isoler et le caractériser.

Chapitre III
PARTIE
EXPERIMENTALE

MATERIEL ET METHODES :

Les spectres RMN¹H ont été enregistrés à 400 MHz sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm et les constantes de couplage J en Hz. Les signaux sont désignés par les abréviations suivantes : s, singulet ; d, doublet ; t, triplet ; q, quadruplet ; m, massif ; m, multiplet.

Les spectres RMN¹³C ont été enregistrés à 100,6 MHz avec découplage ¹H en large bande sur un appareil Bruker AC 400. Les produits ont été analysés dans le chloroforme deutéré (CDCl₃), le diméthylsulfoxyde (DMSO) avec comme référence interne le tétraméthylsilane (TMS). Les déplacements chimiques sont donnés en ppm.

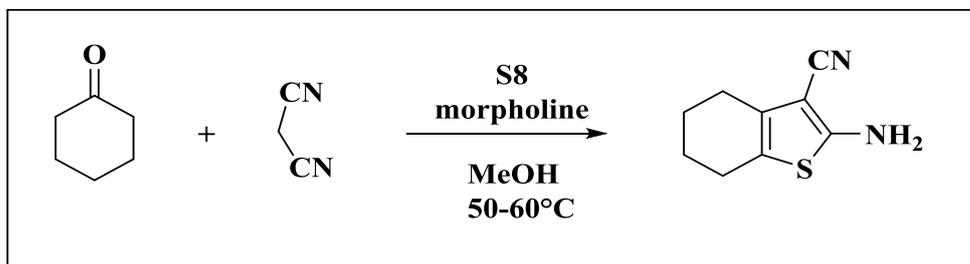
Les spectres d'absorption infrarouge ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Perkin-Elmer Spectrum one équipé d'un accessoire ATR. Les bandes d'absorption ν sont exprimées en cm⁻¹. Seuls les pics significatifs sont listés.

Les chromatographies sur colonne ont été effectuées dans une colonne en verre utilisant gel de silice Merck 60 (40-63 μ m).

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de silice Merck 60 F254.

Les températures de fusions ont été mesurées sur un appareil Bank Kofler HEIZBANK type WME 50-260°C et ne sont pas corrigées.

I. Synthèse de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile



Mode opératoire

Dans un tricol de 250 ml, sont ajoutés 0,05 mol (1 éq.) de cyclohexanone, 0,05 mol (1 éq.) malononitrile et 0,055 mol (1,1 éq.) de soufre dans 80 ml de méthanol. Puis la morpholine (5 ml, 1,1 éq.) est ajoutée sous agitation. Le mélange est ensuite chauffé à 50-60°C jusqu'à dissolution complète du soufre puis cette solution est décomposée sur un mélange d'eau et de glace. Il se forme un précipité qui est récupéré par filtration puis recristallisé dans le méthanol pour donner l'aminothiophène sous forme d'un solide brun.

I.1 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile (1)

Formule brute : C₉H₁₀N₂S

Masse Molaire : 178 g/mol

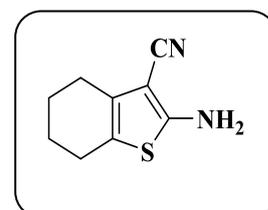
Aspect : Solide brun

Rdt : 90%

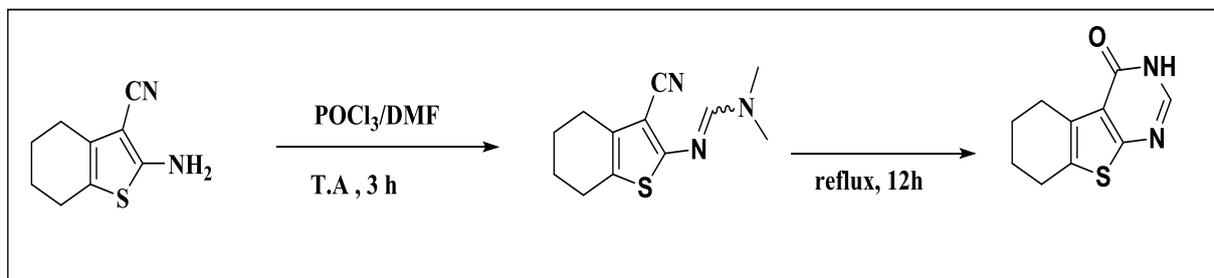
Tf : 103-104°C (litt. 104-105°C)

Rf : 0,68 (AcOEt/Héxane) (70/30)

IR: 3328-3447 cm⁻¹ (NH₂); 2197 cm⁻¹ (C≡N)



II. Synthèse de 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



II.1. Synthèse N'-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)-N,N-Dimethylformamide

Mode opératoire

Dans un tricol muni d'un réfrigérant, un thermomètre, et une ampoule à addition, 1,5 éq d'oxychlorure de phosphore sont refroidit à l'aide d'un bain de glace, 1,5 éq de DMF sont ajouté goutte a goutte pendant 30 minute. Le mélange est agité jusqu'à la précipitation du sel, ensuite on ajoute 1 éq de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile dissoute dans un minimum de DMF goutte à goutte. Une fois que l'addition est terminée, le mélange est porté sous agitation. Le suivi de CCM indique la formation d'un nouveau produit plus polaire que le produit de départ. Le mélange est repris à l'eau. Un précipité se forme, ce qui permet sa filtration, puis sa recristallisation dans l'éther.

N'-(3-cyano-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophen-2-yl)N,N-dimethylformamide (2)

Formule brute : C₁₂H₁₅N₃S

Masse Molaire : 233 g/mol

Aspect : Cristaux Jaune

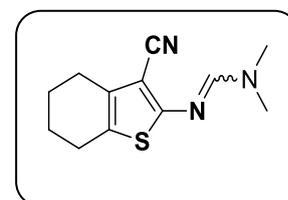
Rdt : 45%

Tf : 124°C

Rf: 0,46(AcOEt/Héxane) (70 / 30)

IR: 1030 cm⁻¹(Nter); 2210cm⁻¹ (C≡N)

RMN ¹H : δ= 1,74-1,77 (m, 4H, 2xCH₂); 2,43 (m, 2H, CH₂); 2,52 (t, 2H, CH₂); 2,98 (s, 3H, CH₃); 3,08 (s, 3H, CH₃); 7,87 (s, 1H, CH).



II.2. Synthèse de 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-(3H)-one

Mode opératoire

Dans un tricole muni d'un réfrigérant, un thermomètre, et une ampoule à brome, 1,5 éqde réactif de vilesmeir (Voir la synthèse de l'acroléine) est préparé, ensuite on ajoute 1 éq de 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene-3-carbonitrile dissoute dans un minimum de DMF goutte à goutte, une fois que l'addition est terminée, le mélange est porté sous agitation pendant 3 heures, une fois le produit départ est totalement consommé le mélange réactionnel est porté aux reflux pendant 12 heures. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pendant environ 1h30-2h. L'évolution de la réaction a été suivie par CCM. Le mélange est repris dans l'eau puis le précipité formé est essoré, séché et caractérisé après recristallisation dans l'éthanol

5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (3)

Formule brute : $C_{10}H_{10}N_2OS$

Masse Molaire : 206 g/mol

Aspect : Solide Marron

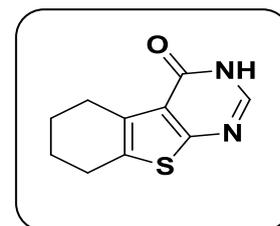
Rdt : 26%

Tf : 195°C

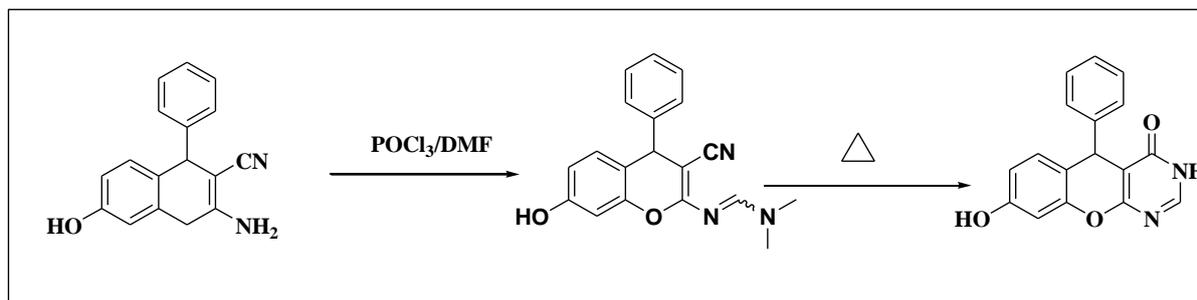
Rf : 0,79 (AcOEt/Héxane) (70/30)

IR : 1649 cm^{-1} (C=O) amide ; 3048 cm^{-1} (N-H)

RMN 1H: (400MHz, DMSO) δ = 1,74-1,77 (m, 4H, 2xCH₂); 2,33 (m, 2H, CH₂); 2,59 (t, 2H, CH₂); 8,36 (s, 1H, CH); 11,85 (s, 1H, NH).



II.3. Synthèse de 8-hydroxy-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one



Mode opératoire

Le même mode opératoire que pour la préparation de 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one.

N'-(3-cyano-7-hydroxy-4-phenyl-4H-chromen-2-yl)-N,N-dimethylformimidamide (4)

Formule brute : $C_{19}H_{17}N_3O_2$

Masse Molaire : 319 g/mol

Aspect: Solide rouge

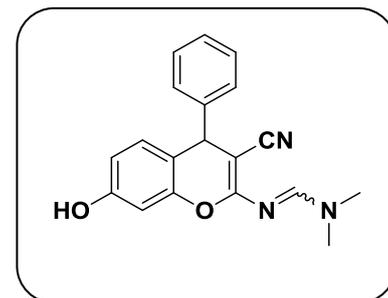
Rdt: 25%

Tf: 110°C

Rf: 0, 36 (AcOEt/Héxane) (50/50)

IR (KBr): 2196 cm^{-1} ($C\equiv N$); 1687 cm^{-1} ($C=N$).

RMN 1H : δ = 3,00 (s,3H, CH_3);3,13 (s,3H, CH_3); 4,73 (s, 1H, CH); 6,51 (m, 1H, CH); 6,81 (m, 1H, CH); 7,19 (m, 3H, 3xCH); 7,31 (m, 3H, 3xCH); 8,39 (s, 1H, OH).



8-hydroxy-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one (5)

Formule brute : $C_{17}H_{12}N_2O_3$

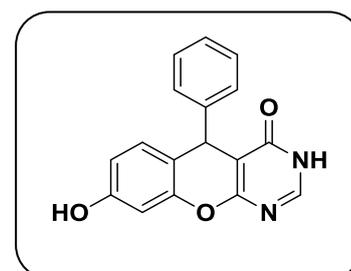
Masse Molaire : 292 g/mol

Aspect: Solide Marron

Rdt: 30%

Tf :> 260°C

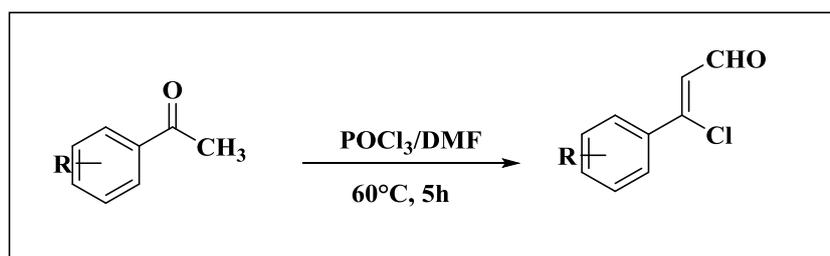
Rf: 0, 88 (AcOEt/Héxane) (70/30)



IR: 1630cm^{-1} (C=O) amide; 1546cm^{-1} (N-H) .

RMN ^1H : (400MHz, DMSO) $\delta = 5,41$ (s, 1H, CH) ; $6,58$ (d, 1H, CH) ; $6,63$ (d, 1H, NH) ; $7,14-7,29$ (m, 8H, 2Ar); $8,72$ (s, 1H, OH).

III. Synthèse des β -chloroacroléine



Mode opératoire

Dans un bicolle de 250 ml muni d'un réfrigérant, un thermomètre, et une ampoule à brome, 1,5 éq d'oxychlorure de phosphore (POCl_3) refroidis à l'aide d'un bain de glace, on additionne 1,5 éq du DMF goutte à goutte et sous agitation pendant 30 min. Après que l'addition est terminée on laisse sous agitation pendant 30 min supplémentaire.

Ensuite 1 éq de la cétone dissoute dans un minimum de DMF est ajouté. Le mélange est chauffé pendant 5h à 60°C environ.

La solution est décomposée après refroidissement dans une quantité suffisante d'eau et de la glace. Le pH est ajusté à 4 avec une solution d'acétate de sodium, un précipité se forme, il est filtré sur Büchner et séché. Une petite partie du solide est recristallisée dans le cyclohexane.

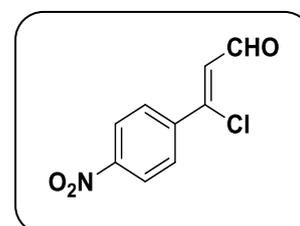
III.1 3-chloro-3-(4-nitrophényl)propéнал (6)

-préparé à partir de 4-nitroacétophénone.

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{NCl}$

Masse Molaire : 211 g/mol

Aspect: Solide orange



Rdt : 30%

Tf : 75°C (Litt : 74-75°C)

Rf : 0,44 AcOEt/Héxane) (70/30)

III.2 3-chloro-3-(3-nitrophényl)propéнал (7)

-préparé à partir de 3-nitroacétophénone.

Formule brute : $C_9H_6O_3NCl$

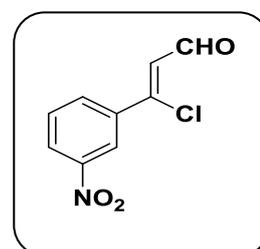
Masse Molaire : 211 g/mol

Aspect : Solide orange

Rdt : 82%

Tf : 73°C

Rf : 0,51 (AcOEt/Héxane) (70 / 30)



III.3 3-chloro-3-(4-Bromophényl)propéнал (8)

-préparé à partir de 4-Bromoacétophénone

Formule brute : C_9H_6OClBr

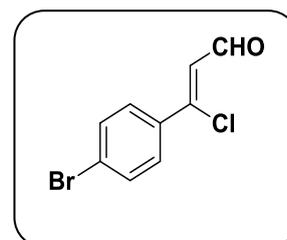
Masse Molaire : 244 g/mol

Aspect : Solide orange

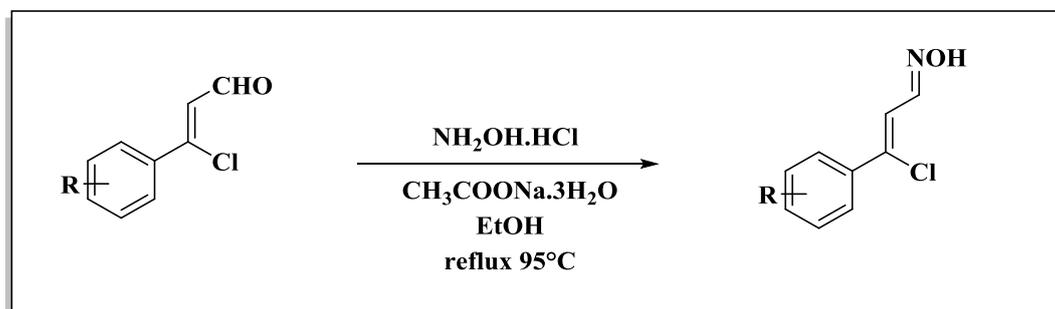
Rdt : 76%

Tf : 101°C

Rf : 0,83(AcOEt/Héxane) (70 /30)



IV. Synthèse des oximes des 3-aryl-chloropropénal



Mode opératoire générale

Dans un ballon muni d'un réfrigérant, 1 éq de β -chloroacroléine dissout dans 50 ml d'éthanol on ajoute 1,1 éq d'hydroxylamine chlorohydraté, et 1,1 éq d'acétate de sodium trihydraté. Le mélange est porté au reflux pendant 2h à 4h. Ensuite l'éthanol est évaporé presque à sec, on ajoute de l'eau et de la glace en quantité suffisante pour éliminer les sels. L'oxime se précipite, le solide est filtré et séché.

IV.1 Oxime de 3-chloro-3-(4-nitrophényl)propénal (9)

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$

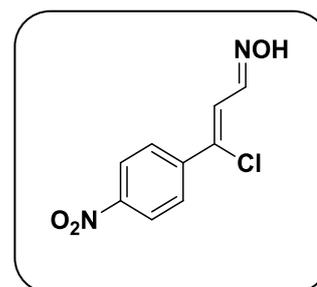
Masse Molaire : 226 g/mol

Aspect : Solide jaune

Rdt : 25%

Tf : 130°C

Rf : 0,31 (AcOEt/Héxane) (70/30)



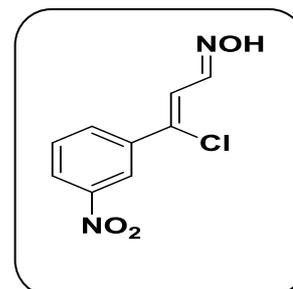
IV.2 Oxime de 3-chloro-3-(3-nitrophényl)propénal (10)

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_3$

Masse Molaire : 226 g/mol

Aspect : Solide jaune

Rdt : 59%



Tf : 142°C

Rf : 0,77 (AcOEt/Héxane) (70/30)

IV.3 Oxime de 3-chloro-3-(4-Bromophényl)propénal (11)

Formule brute : C₉H₇BrClNO

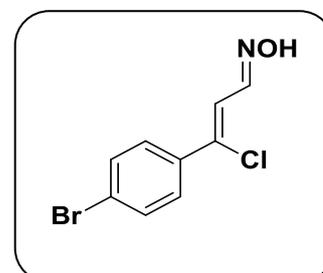
Masse Molaire : 259 g/mol

Aspect : Solide orange

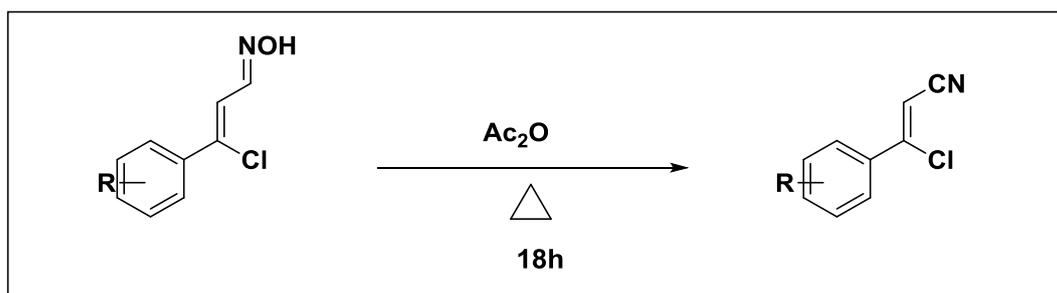
Rdt : 70%

Tf : 108-112 °C

Rf : 0,62 (AcOEt/Héxane) (70/30)



V. Synthèse des 3-aryl-3-chloropropénitriles



Mode opératoire générale

Dans un ballon de 250 ml muni d'un réfrigérant 1éq d'oxime est dissout dans 50ml d'anhydride acétique, le mélange est porté au reflux pendant 18h. Ensuite le mélange est versé dans l'eau et de la glace, un solide se forme, il est filtré et séché.

V.1 3-chloro-3-(4-nitrophényl)propénitrile (12)

Formule brute : C₉H₅ClN₂O₂

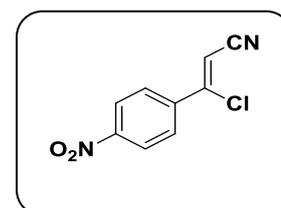
Masse Molaire : 208 g/mol

Aspect : Solide Jaune

Rdt: 12%

Tf: 122°C

Rf: 0,9 (AcOEt/ Héxane) (70/30)



Chapitre III partie expérimentale

IR: 830 cm^{-1} (C-Cl); 1585 cm^{-1} (C=C); 2221 cm^{-1} (C≡N)

RMN ^1H : (400 MHz, DMSO): δ 7,17(s, 1H, CH) ; 8,09(d, 2H, 2CH; J=8Hz) ; 8,34(d, 2H, 2CH, J= 8Hz).

V.2 3-chloro-3-(3-nitrophényl)propénitrile (13)

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_5\text{ClN}_2\text{O}_2$

Masse Molaire : 208 g/mol

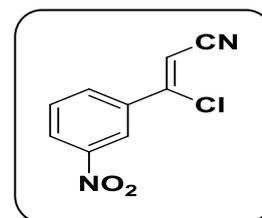
Aspect : Solide Marron

Rdt: 81%

Tf: 98°C

Rf: 0,80 (AcOEt/Héxane) 70% / 30%

IR: 851 cm^{-1} (C-Cl); 1532 cm^{-1} (C=C); 2220 cm^{-1} (C≡N)



V.3 3-chloro-3-(4-bromophényl)propénitrile (14)

Formule brute : $\text{C}_9\text{H}_5\text{BrClN}$

Masse Molaire : 240 g/mol

Aspect : Solide Marron

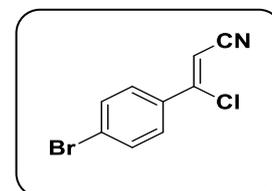
Rdt : 83%

Tf: 143°C

Rf: 0,87(AcOEt/Héxane) 70% / 30%

IR: 824 cm^{-1} (C-Cl); 1586 cm^{-1} (C=C); 2220 cm^{-1} (C≡N)

RMN ^1H (400MHz, DMSO): δ = 6.01 (s, 1H, CH) ; 7.41 (d, 2H, 2×CH, J=7.5 Hz) ; 7.6 (d, 2H, 2×CH, J=7.5 Hz).



Chapitre III partie expérimentale

Conclusion générale et perspectives

- ✓ La réaction de V-H ne se limite pas à la chloroformylation des cétones énolisable, mais aussi peut être utilisée pour accéder à des nouvelles séries d'hétérocycles, et dans ce travail nous avons pu optimiser une méthode pour la synthèse des dérivés des pyrimidines en one-pot via les conditions de Vilsmeier-Haack.
- ✓ Dans un premier temps, nous avons pu isoler l'intermédiaire (2) et (4) clé avec un rendement de 45%. L'augmentation de la température de ce dernier cyclise en 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one ou en 8-hydroxy-5-phenyl-3,5-dihydro-4H-chromeno[2,3-d]pyrimidin-4-one selon l'hétérocycle de départ utilisé.

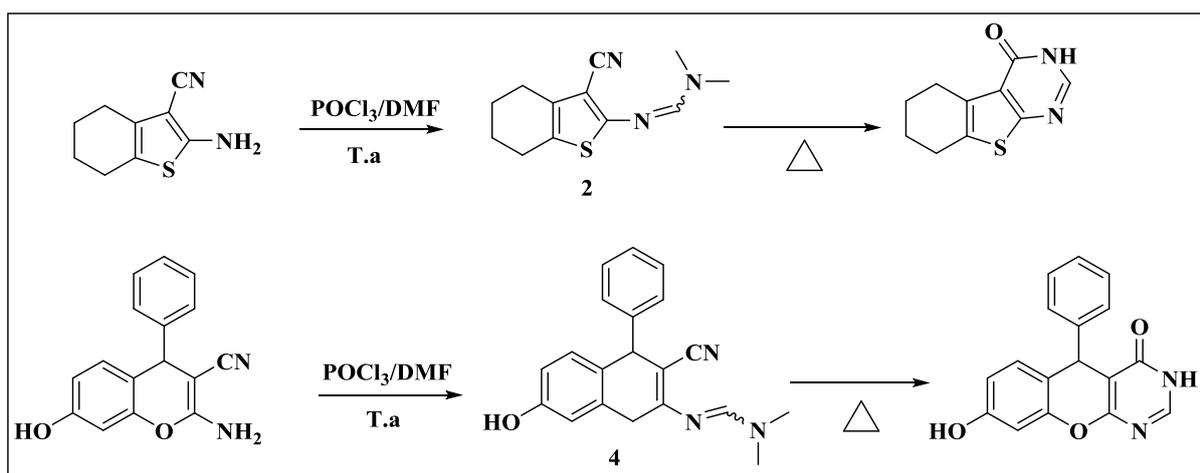


Schéma 30

- ✓ Les composés synthétisés au cours de ce mémoire peuvent servir de produit de départ pour d'autres réactions.
- ✓ 5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one par exemple peut être transformé en 4-chloro-5,6,7,8-tetrahydrobenzo[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin qui peut être à son tour substitué.

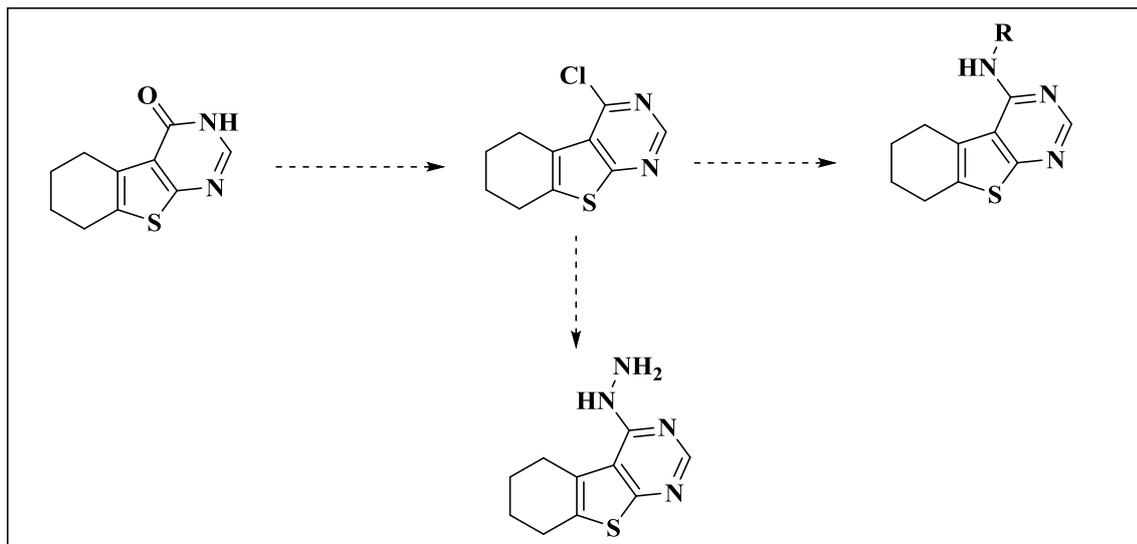


Schéma 31

- ✓ La dernière tentative concernant la synthèse du β -isothiocyanatoacrylonitrile peut être également précurseur pour d'autres réactions.

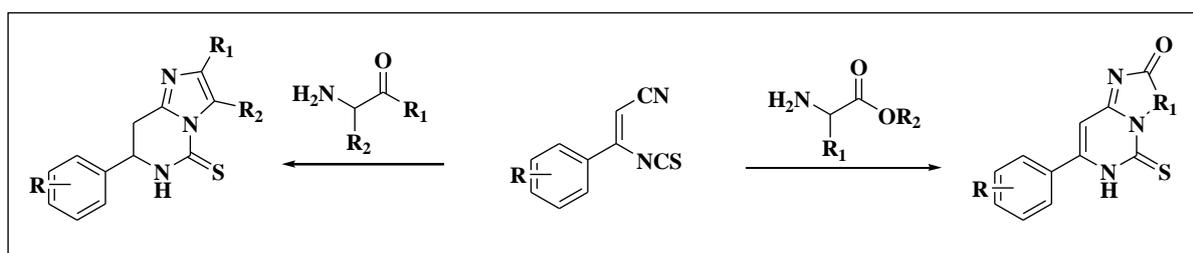


Schéma 32

- ✓ Ces composés pourraient être testés pour déterminer leurs éventuelles activités biologiques.

Résumé

Un large nombre d'hétérocycle, et en particulier ceux qui comporte dans leur constitution un ou plusieurs atomes d'azote, que ces composées soient naturels ou synthétiques, il s'est avéré qu'ils ont un potentiel thérapeutique puissant. Etant donné leurs motifs structuraux importants, plusieurs tentative ont été mises en œuvre afin d'aboutir à des nouvelles voies d'accès à ce genre de composés ainsi qu'à leurs activités biologiques.

De nos jours, notre laboratoire s'est intéressé à l'élaboration et la fonctionnalisation des systèmes hétérocycliques, pour compléter le travail déjà réalisé, nous nous proposons une nouvelle voie pour accéder aux dérivés des pyrimidines via la réaction de Vilsmeier-Haack à partir des hétérocycles fonctionnalisés.

Mot clé : Vilsmeier-Haack, Pyrimidine.

Abstract

A large number of heterocycles, and in particular those which in its countain one or more nitrogen atoms, whether natural or synthetic, have been found to have an important therapeutic potential. Given their important structural reasons, several ways have been made to find new ways to access to this type of compound and their biological activity.

Today, our laboratory is interested in the development and functionalization of heterocyclic systems, to complete the work already done; we propose a new way to access to the pyrimidine derivatives via the Vilsmeier-Haack reaction from functionalized heterocycles.

Key words: Vilsmeier-Haack, Pyrimidine.

ملخص

عدد كبير من الحلقات الغير متجانسة وعلى وجه الخصوص التي تتألف من واحدة أو أكثر من ذرة نتروجين سواء كانت طبيعية أو اصطناعية وجد أن لها إمكانيات علاجية قوية نظرا لأهميتها الهيكلية فقد بذلت عدة محاولات لإيجاد طرق جديدة للوصول إلى هذا النوع من المركب و نشاطه البيولوجي .

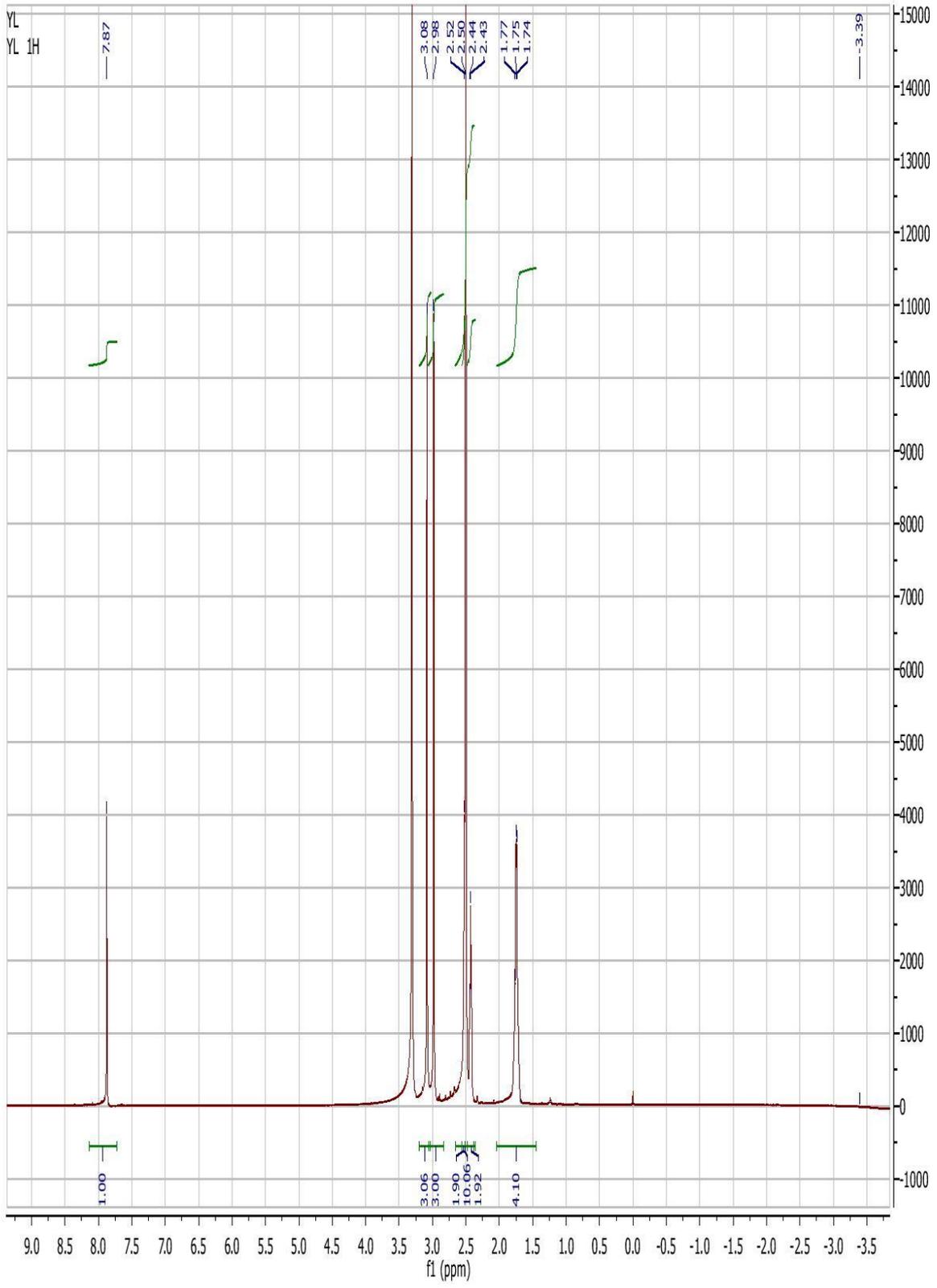
اليوم يهتم مختبرنا بتطوير النظام الوظيفي وتوظيفه. لاستكمال العمل الذي تم انجازه. نقترح طريقة جديدة للوصول إلى مشتقات البيريميدين عبر تفاعل فيلس ماير-هاك بدا من حلقات غير متجانسة وظيفية.

الكلمات الرئيسية: بريميدين- فيلس ماير-هاك

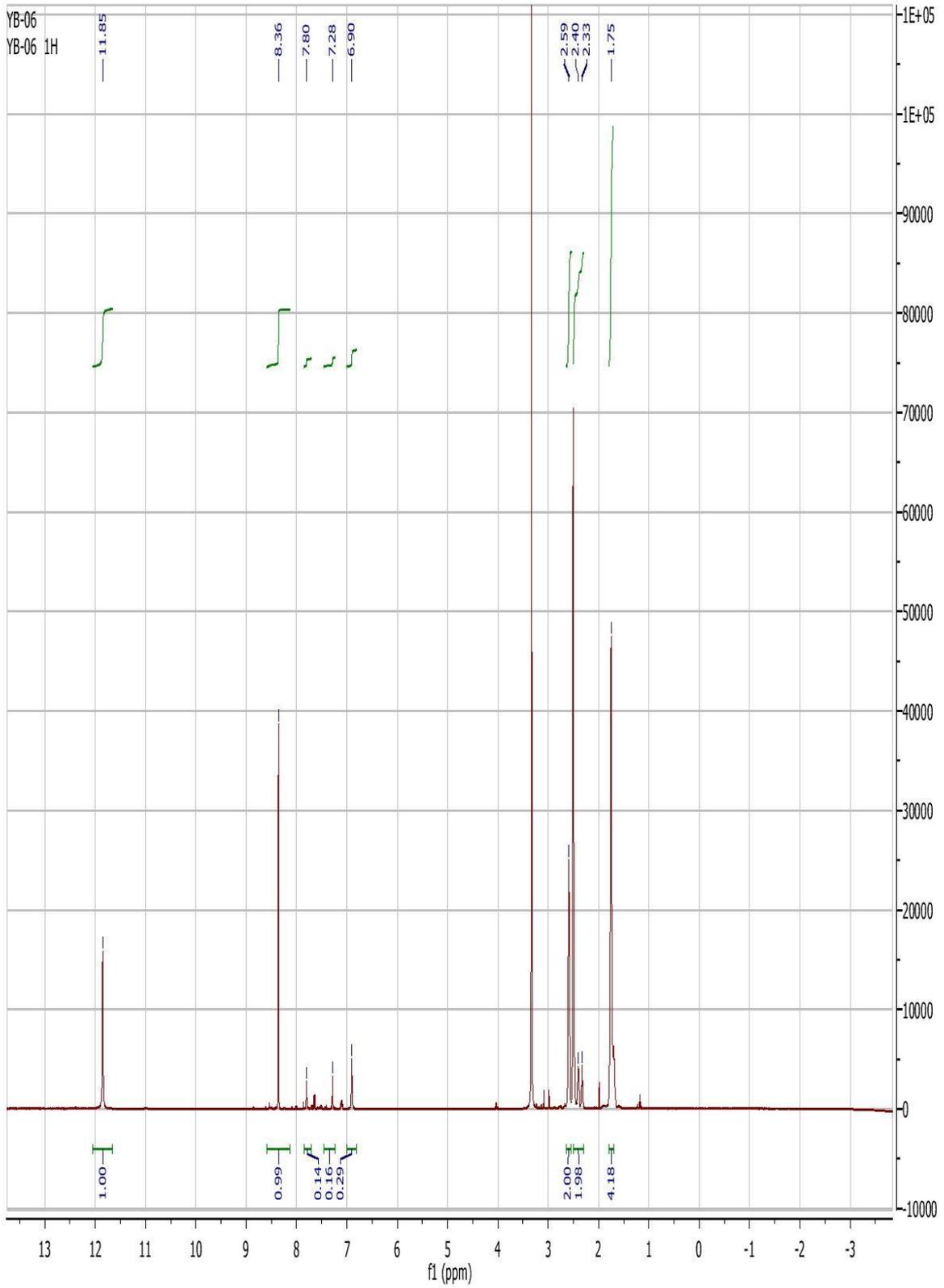
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. A. Marcos et al. 2009. *Chem. Rev*, **109**, 4140-4182.
2. ATTAR S. Mémoire, " *Synthèse et réactivité des 2-pyrridone*", Université de Tlemcen, 2013.
3. Su, W., Y. Weng, et al. (2010). "Recent Progress in the Use of Vilsmeier-Type Reagents." *Organic Preparations and Procedures International***42**(6): 503-555.
4. K. E. Borbas, H. L. Kee, D. Holten and J. S. Lindsey, *Org. Biomol. Chem.*, **6**, 187 (2008).
5. O. Meth-Cohn and M. Ashton, *Tetrahedron Lett.*,**41**, 2749 (2000).
6. T. Tsuji and K. Takenaka. *J. Heterocycl.***27**, 851 (1990).
7. Y. Luo, P. Zhong, X. H. Zhang, Q. L. Lin and Y. N. Chen, *Chin ChemLett.*, **19**, 383 (2008);*Chem. Abstr.*, **150**, 237494 (2009).
8. G. J. Reddy, D. Latha, C. Thirupathaiah and K. S. Rao, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 847 (2004).
9. J. Bulicz, D. C. G. Bertarelli, D. Baumert, F. Fulle, C. E. Muller and D. Heber, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 2837 (2006).
10. L. Zhao, F. Liang, X. Bi, S. Sun and Q. Liu, *J. Org. Chem.*, **71**, 1094 (2006).
11. T. R. R. Naik, H. S. B. Naik, M. Raghavendra and S. G. K. Naik, *Arkivoc*, **15**, 84 (2006).
12. Damodiran, M., N. PanneerSelvam, et al. (2009). "Synthesis of highly functionalized oxazines by Vilsmeier cyclization of amidoalkylnaphthols." *Tetrahedron Letters***50**(39): 5474-5478.
13. S. Ambika, R. M. Singh. *In. j. chem*, **44**, 1868-1875 (2005).
14. S. J. Cuccia, L. B. Fleming and D. J. France, *Synth. Commun.*,**32**, 3011 (2002).
15. M. Zahouily, B. Bahlaouan, Y. Abrouki, M. Salah, O. Bahlaouan, A. Rayadh, M. Aadil and S. Sebti, *J. Chem. Res.*, **34** (2006).
16. H. I. Ali, N. Ashida and T. Nagamatsu, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6336 (2007).
17. Thomae, D. ; Thèse d'Etat, Université de Metz.2002, **3**.
18. Kirsh, G. ; Thèse d'Etat, Université de Metz.1985.
19. Sharma, S. (1989). "Isothiocyanates in Heterocyclic Synthesis." *Journal of Sulfur Chemistry***8**(5): 327-454.

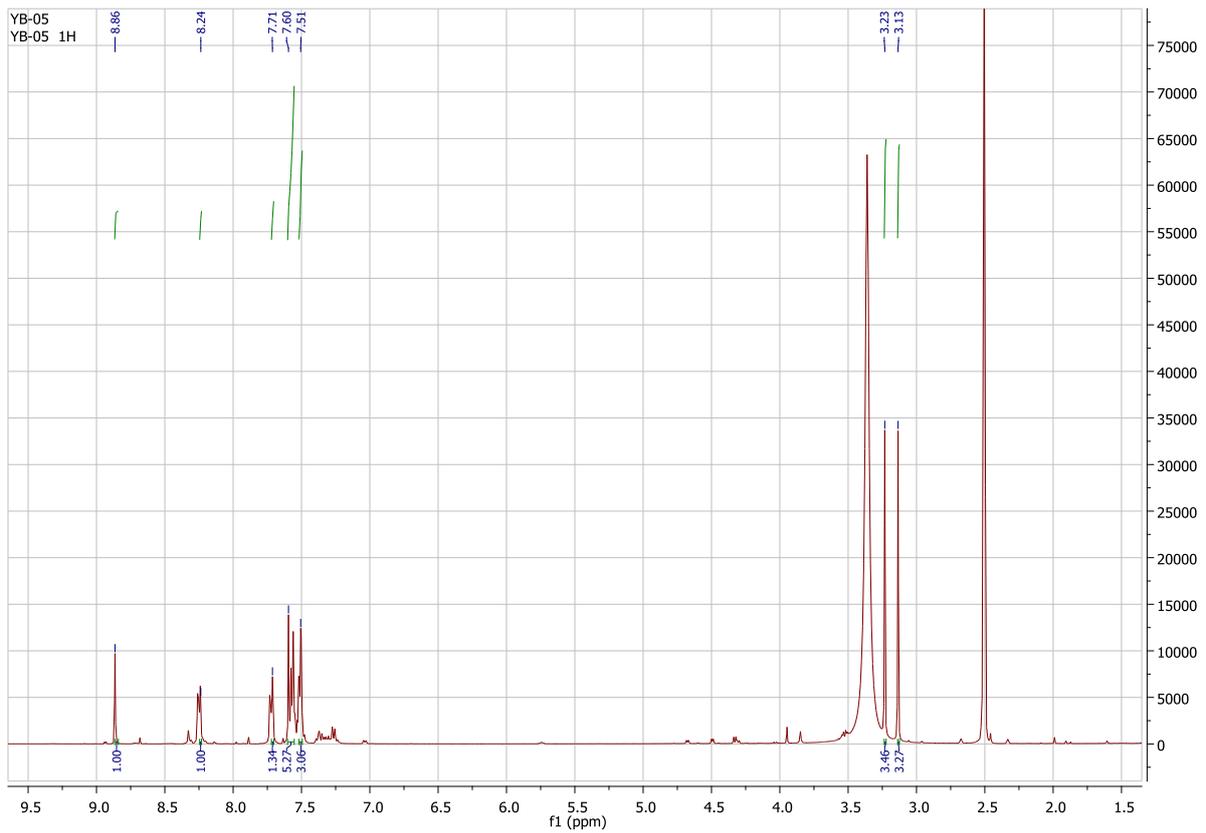
ANNEXES



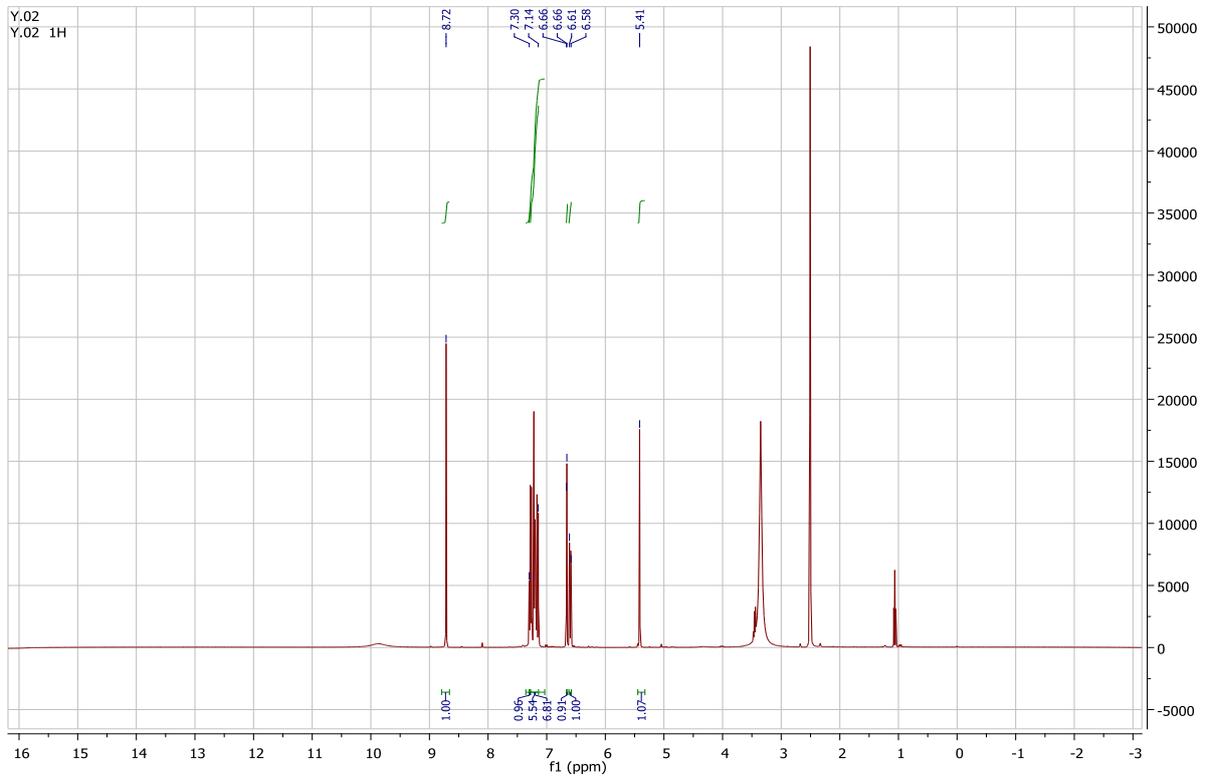
Composé 2



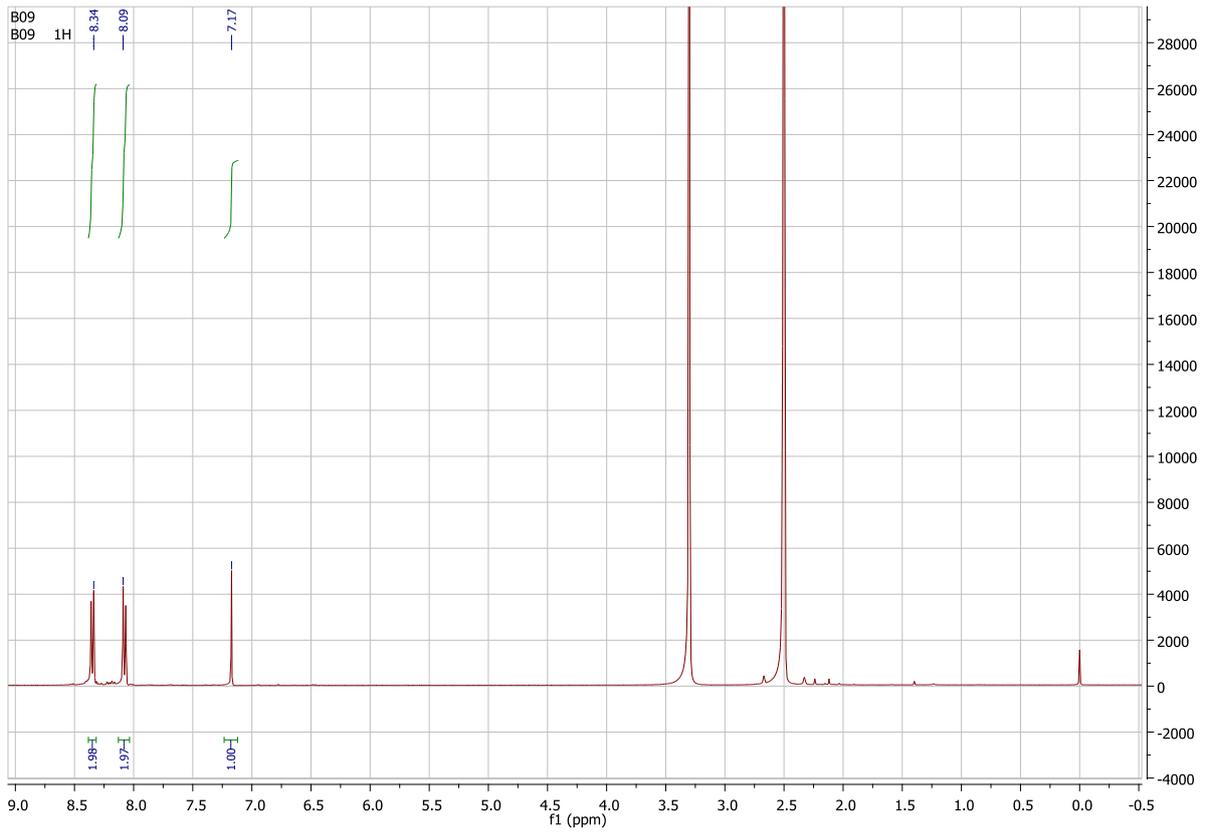
Composé 3



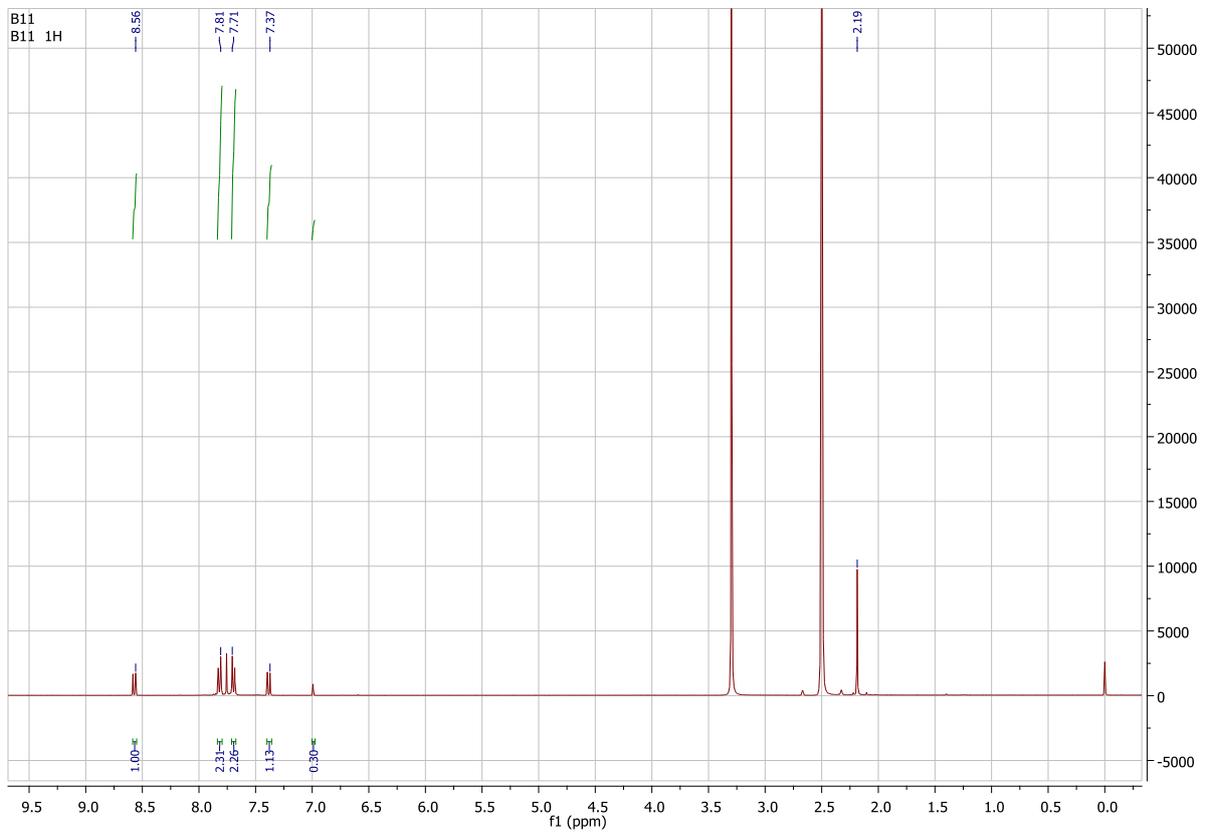
Composé 4



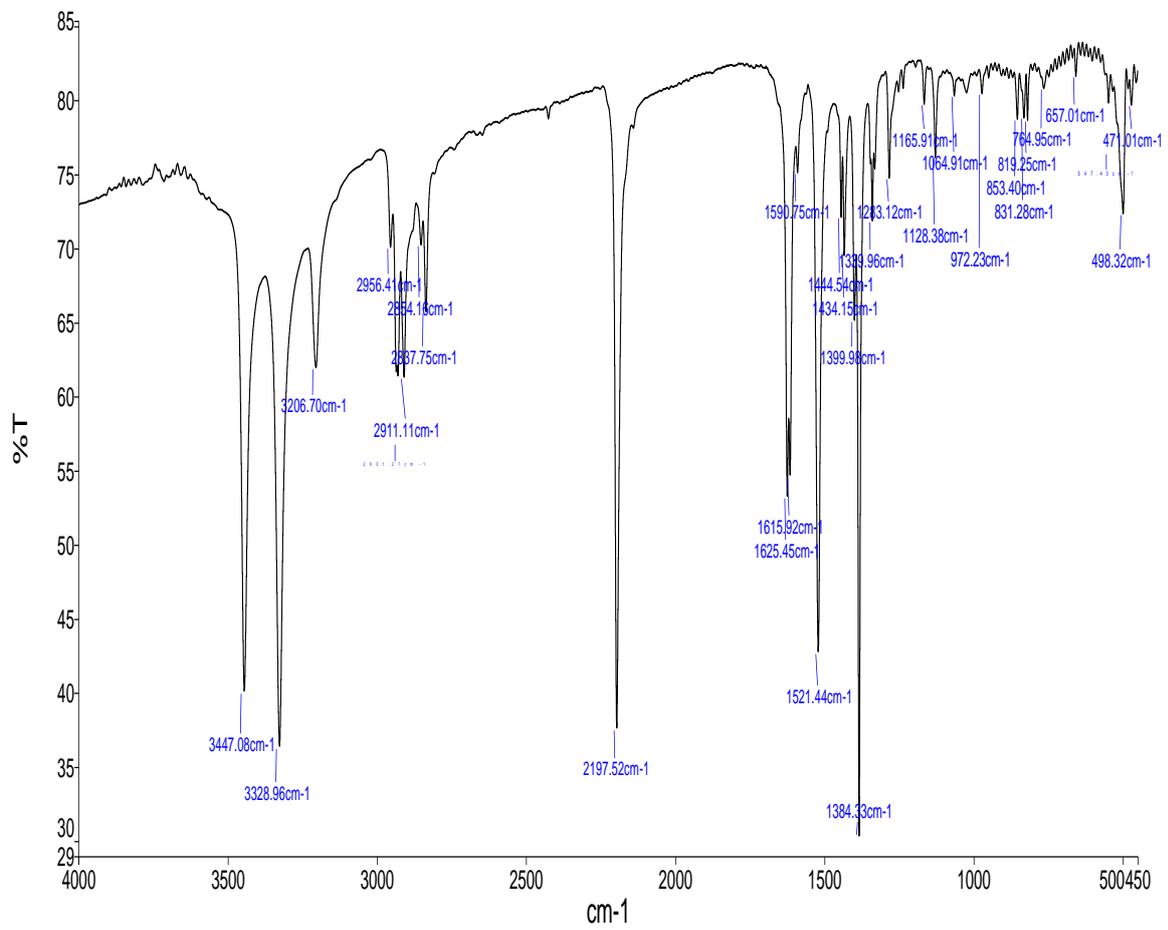
Composé 5



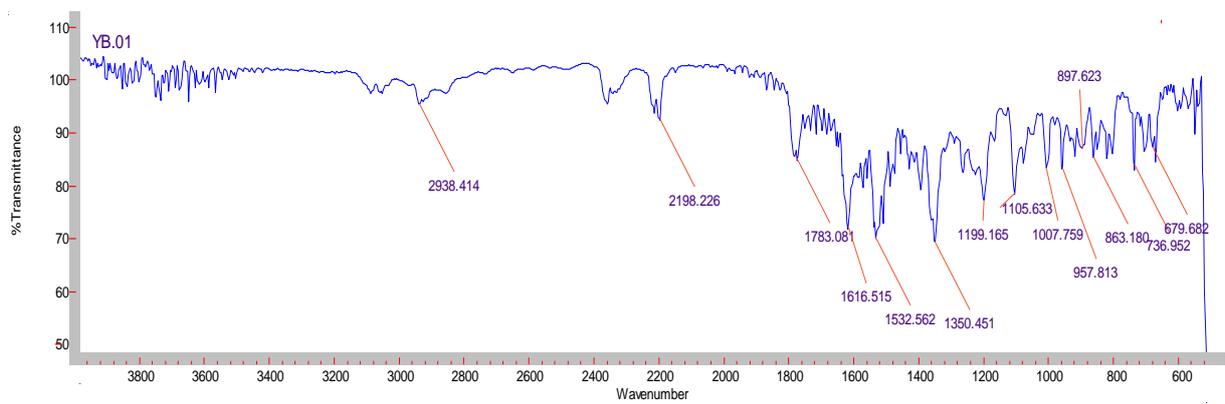
Composé 12



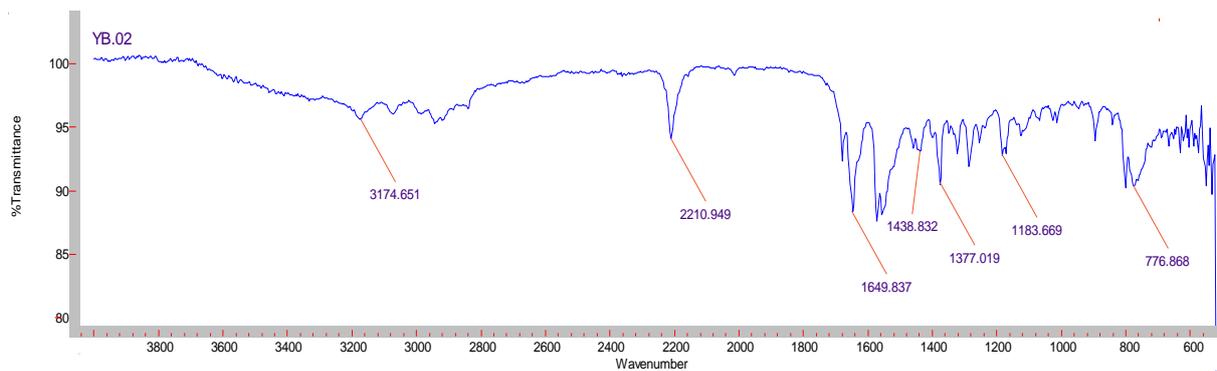
Composé 14



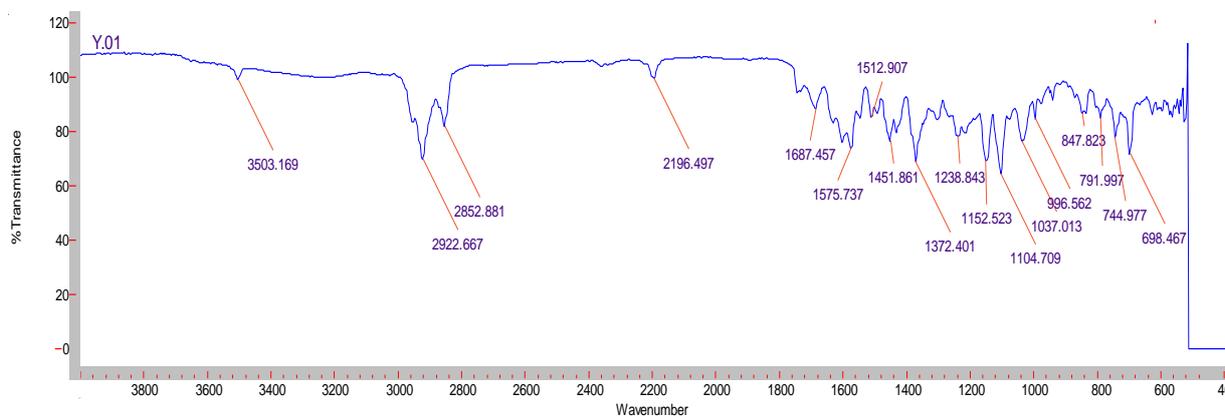
Composé 1



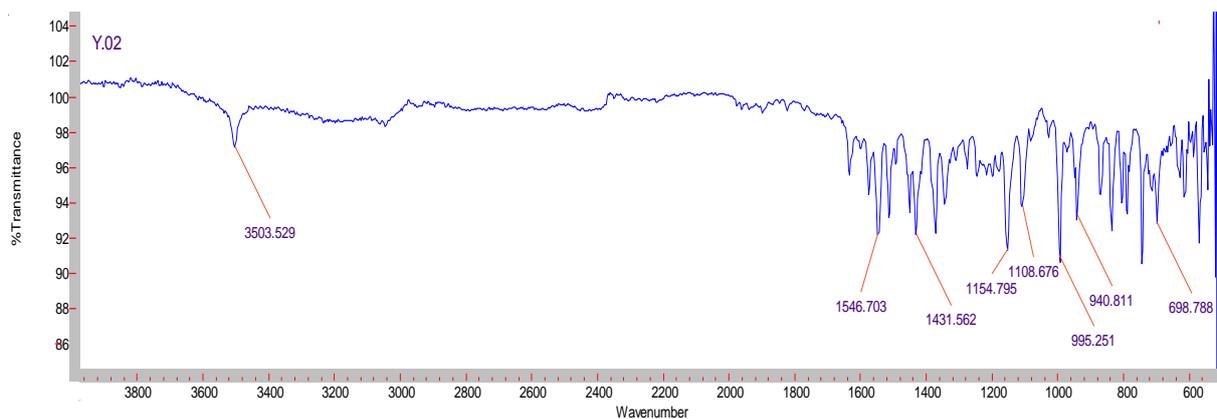
Composé 2



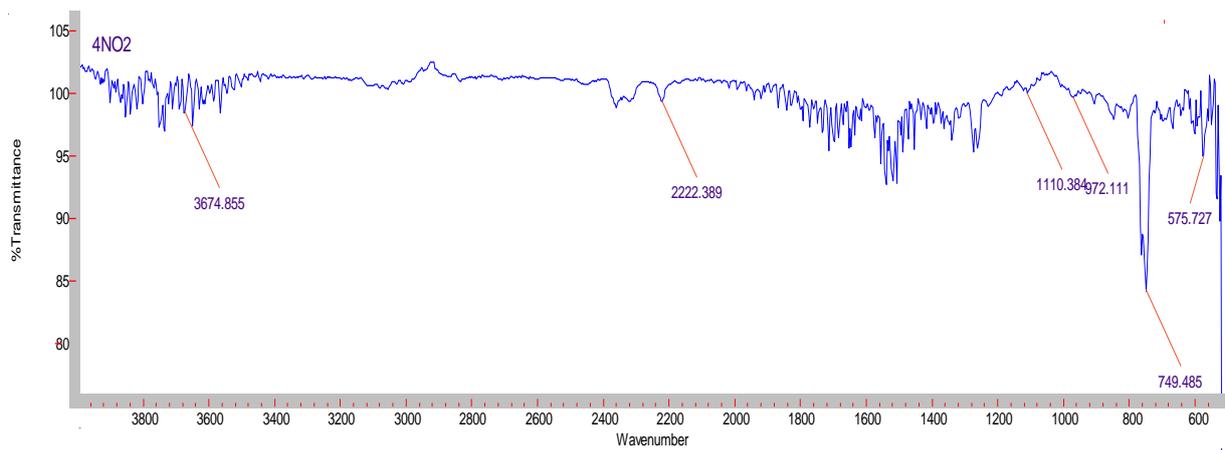
Composé 3



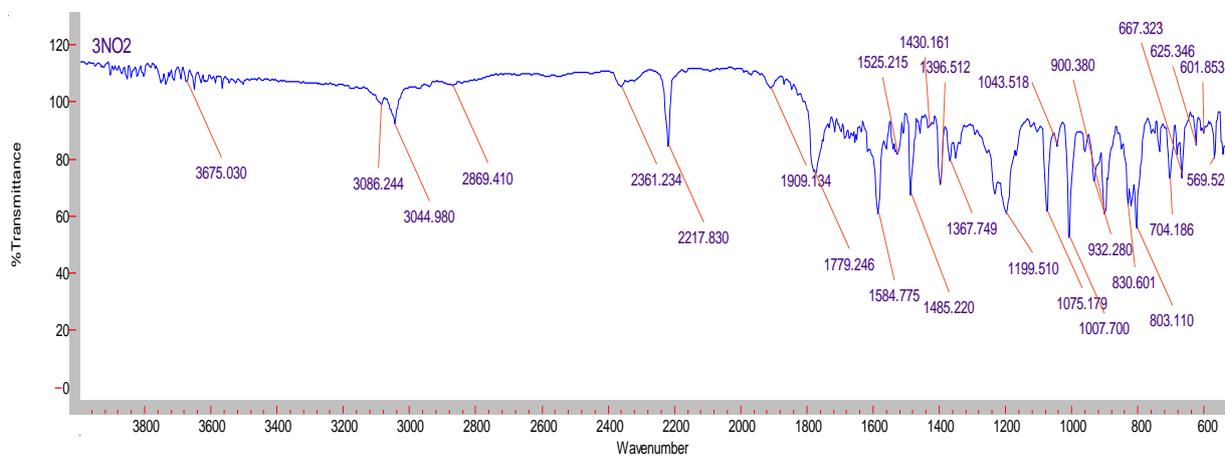
Composé 4



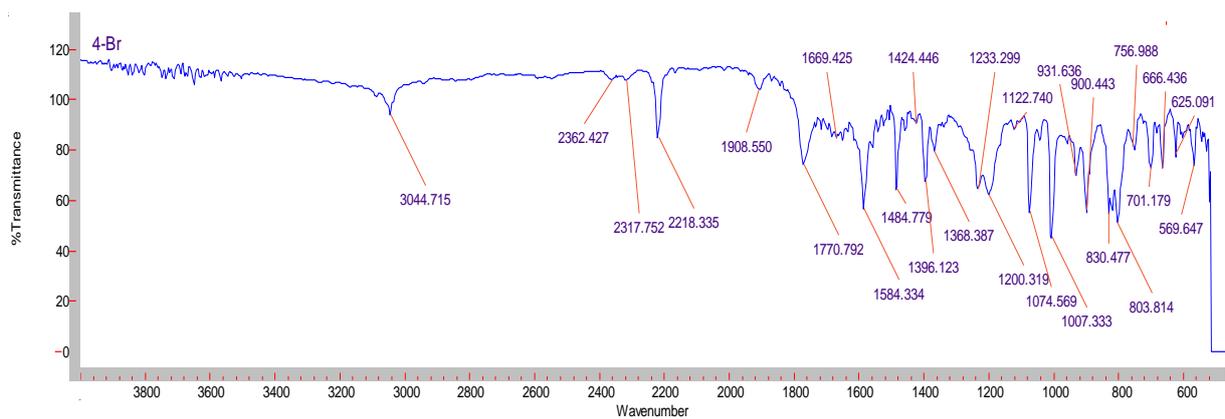
Composé 5



Composé 12



Composé 13



Composé 14