

ACTION D'IMINES SUR LES ARYLIDÈNEMALONONITRILES : SYNTHÈSE DE 2-AMINO-3-CYANO-1,4-DIHYDROPYRIDINES

S. NACEUR, H. ZANTOUR

Laboratoire de Synthèse Organique, Département de Chimie, Faculté des Sciences de Tunis, 1060 Tunis, Tunisie

(Soumis en avril 2000, accepté en septembre 2000)

RESUME : Nous montrons dans ce travail que la condensation des imines **1** sur les arylidènemalononitriles **2**, permet d'accéder en une seule étape aux 2-amino-3-cyano-1,4-dihydropyridines **3**. La structure des composés obtenus est confirmée par leurs données spectroscopiques : IR, RMN du ^1H et du ^{13}C et SM.

Mots clés : imines, énamines, arylidènemalononitriles, 1,4-dihydropyridines.

ABSTRACT : Reaction of imines **1** with arylidenemalononitriles **2** leads in one step to their corresponding 2-amino-3-cyano-1,4-dihydropyridines **3**. The structure of all obtained compounds was confirmed on the basis of their IR, NMR and MS data.

Key-words : imines, enamines, arylidenemalononitriles, 1,4-dihydropyridines.

INTRODUCTION

Les 1,4-dihydropyridines fonctionnalisées occupent une grande place en chimie organique et en biologie. Depuis leur synthèse pour la première fois [1], plusieurs mises au point décrivant diverses méthodes de préparation leur ont été consacrées [2,3].

Suite à l'apparition sur le marché des médicaments de la « nifédipine » indispensables pour le traitement des maladies cardiovasculaires telles que l'angine de poitrine et l'hypertension, le nombre considérable de publications et de brevets témoignent de l'intérêt que portent les chercheurs et les industries pharmaceutiques aux 1,4-dihydropyridines [4-9].

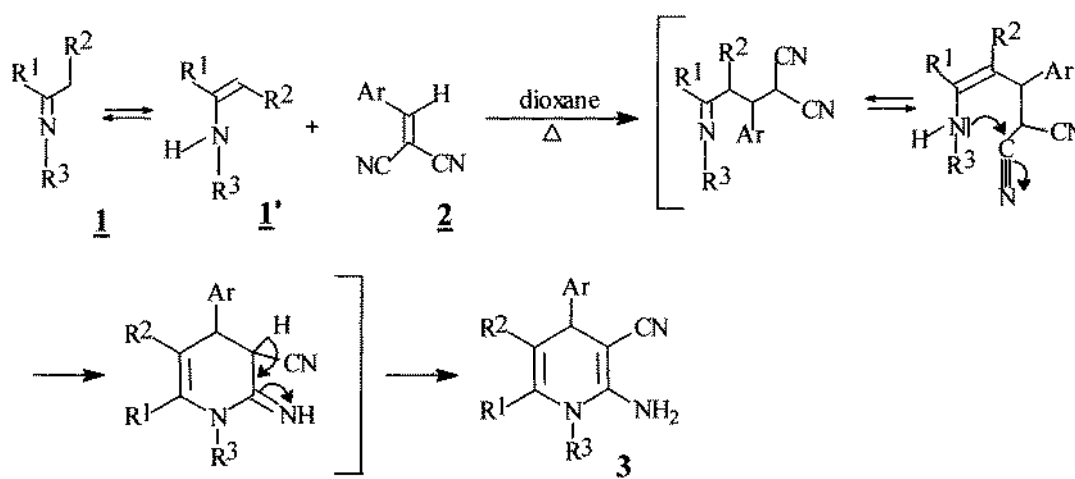
Par ailleurs, nous avons montré dans des travaux récents, que l'action des énamines de cyclanones sur des accepteurs de Michael et des éthoxyalkylidènes permet d'accéder à des hétérocycles azotés polycondensés comportant un cycle pyridinique [10-12].

Dans le cadre de cette orientation, nous montrons dans ce travail que la condensation des imines **1** sur les arylidènemalononitriles **2** constitue une voie simple et originale pour accéder à une nouvelle série de 1,4-dihydropyridines **3**.

RESULTATS ET DISCUSSION

Le chauffage sous reflux d'un mélange équimolaire d'imine **1** et d'arylidènemalononitrile **2** dans le dioxane anhydre, pendant quelques heures jusqu'à disparition de l'arylidène suivie par CCM nous a permis d'isoler les 2-amino-3-cyano-1,4-dihydropyridines **3**.

La formation des 1,4-dihydropyridines **3** peut s'expliquer selon le mécanisme suivant:



Produit	R ¹	R ²	R ³	Ar	R ¹	R ²	R ³	Ar	
<u>3a</u>	Me	H	iPr	Ph	<u>3i</u>	-(CH ₂) ₄ -	CH ₂ Ph	Ph	
<u>3b</u>	Me	H	iPr	p-MePh	<u>3j</u>	-Ph(CH ₂) ₂ -	iPr	Ph	
<u>3c</u>	Me	H	iPr	p-MeOPh	<u>3k</u>	-Ph(CH ₂) ₂ -	iPr	Thienyl	
<u>3d</u>	Me	H	CH ₂ Ph	Ph	<u>3l</u>	Me	CO ₂ Et	iPr	Ph
<u>3e</u>	Ph	H	iPr	Ph	<u>3m</u>	Me	CO ₂ Et	iPr	p-NO ₂ Ph
<u>3f</u>	-(CH ₂) ₄ -		iPr	Ph	<u>3n</u>	Me	CO ₂ Et	CH ₂ Ph	Furyl
<u>3g</u>	-(CH ₂) ₄ -		iPr	p-MeOPh	<u>3o</u>	Ph	CO ₂ Et	iPr	Ph
<u>3h</u>	-(CH ₂) ₄ -		iPr	p-NO ₂ Ph					

Schéma 1

En effet, en tenant compte du fait que l'imine **1**, en équilibre avec sa forme énamine **1'**, réagit selon une addition du type Michael sur l'arylidènemalononitrile **2**; l'intermédiaire obtenu non isolable se cyclise après une attaque nucléophile de l'azote sur le carbone électrophile de la fonction nitrile.

Ce mécanisme imine-énamine est souvent invoqué pour expliquer la réactivité et la régiosélectivité des imines [13-17].

Toutes les dihydropyridines synthétisées ont été identifiées sans ambiguïté à partir de leurs données spectroscopiques (SM, IR, RMN de ^1H et du ^{13}C) consignées dans la partie expérimentale.

En IR, on note pour tous les composés **3** l'existence de deux absorptions de vibration de valence du motif NH_2 entre 3500 et 3200 cm^{-1} et la bande de déformation relative à ce groupement vers 1620 cm^{-1} . L'absorption relative à la fonction nitrile conjuguée apparaît entre 2190 et 2215 cm^{-1} .

En RMN du proton, on note essentiellement un singulet élargi entre 6 et 7 ppm attribuable aux protons du groupement NH_2 qui disparaît par deutération.

Le proton H-4 qui résonne entre 4 et 5 ppm, apparaît sous forme d'un singulet pour tous les composés **3**.

L'analyse des spectres de RMN du ^{13}C confirme la structure des dihydropyridines ; en particulier le carbone C-4 donne un signal vers 37 ppm environ reproductible pour tous les composés **3**.

En conclusion, nous avons synthétisé quinze tétrahydropyridines originales diversement substituées en une seule étape à partir de substrats facilement accessibles et peu onéreux.

L'évaluation des propriétés pharmacologiques est en cours d'études.

PARTIE EXPERIMENTALE :

Les spectres IR ont été réalisés en solution dans le CHCl_3 sur un spectromètre Perkin Elmer Paragon 1000 PC à transformée de Fourier dont la précision de mesure est de 4 cm^{-1} dans le domaine 4000-400 cm^{-1} . Les nombres d'onde sont exprimés en cm^{-1} .

Les spectres de RMN du ^1H et du ^{13}C ont été enregistrés en solution dans le CDCl_3 et le DMSO-d_6 à l'aide d'un Brüker AC 300. Le TMS est pris comme référence interne. Les constantes de couplage sont exprimées en Hz et les déplacements chimiques en ppm. Pour la RMN de ^1H , la multiplicité des signaux est indiquée par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, sept : septuplet, m : multiplet, sl : singulet large.

Les points de fusion ont été déterminés par la méthode des capillaires à l'aide d'un appareil BÜCHI.

Les réactions ont été suivies par chromatographie sur couche mince de gel de silice 60 (Fluka).

Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Hewlett Packard 5989A à 70 ev. Les résultats sont donnés en valeurs m/z pour les pics les plus importants avec leurs abondances relatives.

Les imines **1** ont été préparées selon la méthode décrite par D.G.Norton et coll [18].

Synthèse des 2-amino-3-cyano-1,4-dihydropyridines **3** :

A une solution d'arylidènemalononitrile **2** [19] (0,01 mol) dans 30 ml de dioxane anhydre, on ajoute goutte à goutte sous agitation 0,01 mol d'imine **1** dans 5ml de dioxane. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé à reflux. A la fin de la réaction, on évapore le solvant et le résidu réactionnel est purifié par filtration rapide sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'éther et d'hexane dans les proportions 70 :30.

3a : $F = 106^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 67\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ et δ_{NH_2} : 3380, 3260, 2194 , 1622 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,21 (d, 6H, $J = 6,3$) , 2,42 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-6}$) , 3,57 (sept, 1H, $J = 6,3$) , 3,92 (d, 1H, H-4, $J = 5,8$) , 4,28 (d, 1H, H-5, $J = 5,8$) , 5,67 (sl, 2H, NH_2) , 7,21-7,53 (m, 5H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 16,8 ($\text{CH}_3\text{C-6}$) , 19,0 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 37,8 (C-4) , 44,6 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 63,1 (C-3), 95,6 (C-5) , 118,3 ($\text{C}\equiv\text{N}$) , 127,6-138,1 (Carom), 144,2 (C-6) , 150,5 (C-2). **SM** : m/z : 253,15 (M^+ , 15) , 252 (30), 238 (45), 176 (72), 210 (100).

3b : $F = 119^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 65\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ et δ_{NH_2} : 3380, 3260, 2203, 1620 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,18 (d, 6H, $J = 6,3$) , 2,27(s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$) , 2,40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-6}$) , 3,55 (sept, 1H, $J = 6,3$) , 3,97 (d, 1H, H-4, $J = 5,8$) , 4,27 (d, 1H, H-5 , $J = 5,8$) , 5,65 (sl, 2H, NH_2) , 7,21-7,32 (m, 4H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 16,5 ($\text{CH}_3\text{C-6}$) , 19,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 21,0 ($\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4$) , 37,1 (C-4) , 44,1 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 58,7 (C-3), 95,6 (C-5) , 118,7 ($\text{C}\equiv\text{N}$) , 127,6-133,1 (Carom), 143,5 (C-6) , 150,4 (C-2). **SM** : m/z : 267,17 (M^+ , 13) , 266 (6), 252 (9), 225 (53), 134 (100).

3c : $F = 142^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 63\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ et δ_{NH_2} : 3380, 3260, 2204, 1620 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,24 (d, 6H, $J = 6,3$) , 2,36 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C-6}$) , 3,58 (sept, 1H, $J = 6,3$) , 3,72 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) , 4,02 (d, 1H, H-4, $J = 5,8$) , 4,35 (d, 1H, H-5 , $J = 5,8$) , 5,70 (sl, 2H, NH_2) , 7,71-8,81 (m, 4H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 17,2 ($\text{CH}_3\text{C-6}$) , 19,7 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 37,3 (C-4) , 45,2 ($(\text{CH}_3)_2\text{CH}$) , 53,8 ($\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$) , 63,6 (C-3), 95,8 (C-5) , 119,2

(C≡N), 113,8, 128,5, 136,5, 143,8, 152, 8, 156,6 (Carom, C-6 et C-2). **SM** : m/z : 283,16 (M^+ , 5), 282 (14), 268 (6), 241 (68), 192 (100), 150 (34).

3d: F = 165°C. **Rdt** = 72%. **IR**: ν_{NH_2} , $\nu_{C\equiv N}$ et δ_{NH_2} : 3520, 3419, 2204, 1616 cm^{-1} . **RMN 1H** (DMSO- d_6) : δ : 2,31 (s, 3H, CH_3C-6), 3,72 (d, 1H, H-4, J = 5,8), 4,62 (d, 1H, H-5, J = 5,8), 4,83 (s, 2H, $NCH_2C_6H_5$), 6,21 (sl, 2H, NH_2), 7,25 (m, 10H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 18,3 ($\underline{CH_3}C-6$), 39,6 (C-4), 53,0 ($NCH_2C_6H_5$), 65,2 (C-3), 97,3 (C-5), 118,8 (C≡N), 126,5-138,7, 141,8, 153,2 (Carom, C-6 et C-2). **SM** : m/z : 301,15 (M^+ , 11), 300 (27), 224 (60), 147 (100).

3e: F = 182°C. **Rdt** = 78%. **IR**: ν_{NH_2} , $\nu_{C\equiv N}$ et δ_{NH_2} : 3503, 3403, 2220, 1615 cm^{-1} . **RMN 1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,26 (d, 6H, J = 6,5), 3,48 (sept, 1H, J = 6,5), 4,21 (d, 1H, H-4, J = 6,0), 5,38 (d, 1H, H-5, J = 6,0), 6,27 (sl, 2H, NH_2), 7,10-7,58 (m, 10H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 18,7 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 37,2 (C-4), 43,8 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 60,2 (C-3), 103,5 (C-5), 116,5 (C≡N), 125,6-134,7 (Carom), 138,9 (C-6), 152,3 (C-2). **SM** : m/z : 315,17 (M^+ , 12), 314 (29), 237 (100), 195 (69), 169 (41).

3f: F = 210°C. **Rdt** = 55%. **IR**: ν_{NH_2} , $\nu_{C\equiv N}$, δ_{NH_2} et $\nu_{C=C}$: 3480, 3386, 2216, 1622, 1600 cm^{-1} . **RMN 1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,15-2,92 (m, 14H, $(CH_2)_4$ et $\underline{(CH_3)_2CH}$), 3,66 (sept, 1H, J = 6,3), 4,78 (s, 1H, H-4), 6,21 (sl, 2H, NH_2), 7,62 (m, 5H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 17,4 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 20,8, 21,9, 24,7, 26,9 ($(CH_2)_4$), 37,9 (C-4), 42,8 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 57,8 (C-3), 117,3 (C≡N), 120,7 (C-4a), 126,4-138,2 (Carom), 143,2 (C-8a), 152,6 (C-2). **SM** : m/z : 293,18 (M^+ , 11), 292 (19), 277 (43), 216 (62), 174 (100).

3g: F = 223°C. **Rdt** = 51%. **IR**: ν_{NH_2} , $\nu_{C\equiv N}$, δ_{NH_2} et $\nu_{C=C}$: 3481, 3386, 2213, 1633, 1600 cm^{-1} . **RMN 1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,13-2,83 (m, 14H, $(CH_2)_4$ et $\underline{(CH_3)_2CH}$), 3,78 (sept, 1H, J = 6,3), 3,93 (s, 3H, $\underline{CH_3OC_6H_4}$), 4,62 (s, 1H, H-4), 6,27 (sl, 2H, NH_2), 7,72-8,02 (m, 4H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 17,9 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 21,0, 21,6, 24,9, 27,5 ($(CH_2)_4$), 36,5 (C-4), 42,3 ($\underline{(CH_3)_2CH}$), 56,0 ($\underline{CH_3OC_6H_4}$), 56,9 (C-3), 115,3 (C≡N), 120,3 (C-4a), 123,5, 128,6, 136,5, 145,2, 150,1, 156,4 (Carom, C-8a et C-2). **SM** : m/z : 323,20 (M^+ , 11), 322 (13), 308 (26), 280 (32), 238 (100).

3h : $F = 205^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 58\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, δ_{NH_2} et $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 3480, 3380, 2215, 1634, 1600 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,09-2,81 (m, 14H, $(\text{CH}_2)_4$ et $((\text{CH}_3)_2\text{CH})$, 3,61 (sept, 1H, $J = 6,3$), 4,87 (s, 1H, H-4), 6,34 (sl, 2H, NH_2), 7,70-8,13 (m, 4H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 18,2 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 20,7, 23,6, 24,8, 29,0 ($(\text{CH}_2)_4$), 38,1 (C-4), 43,1 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 57,3 (C-3), 116,9 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 121,2 (C-4a), 128,5, 128,9, 132,8, 142,4, 144,6, 156,0 (Carom, C-8a et C-2). **SM** : m/z : 338,17 (M^+ , 5), 337 (9), 322 (15), 310 (27), 216 (73), 174 (100).

3i : $F > 230^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 50\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, δ_{NH_2} et $\nu_{\text{C}=\text{C}}$: 3482, 3380, 2214, 1638, 1602 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,08-2,91 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 4,58 (2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 3,66 (sept, 1H, $J = 6,3$), 4,91 (s, 1H, H-4), 6,57 (sl, 2H, NH_2), 7,31-8,27 (m, 9H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 22,8, 23,9, 24,0, 26,9 ($(\text{CH}_2)_4$), 39,2 (C-4), 54,2 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 58,2 (C-3), 119,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 123,6 (C-4a), 127,2-138,9 (Carom), 144,6 (C-8a), 150,7 (C-2). **SM** : m/z : 341,18 (M^+ , 7), 340 (12), 264 (81), 236 (18), 210 (41), 173 (100).

3j : $F = 191^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 73\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ et δ_{NH_2} : 3345, 3245, 2220, 1630 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,34 (d, 6H, $J = 6,3$), 2,80-3,02 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,75 (sept, 1H, $J = 6,3$), 4,37 (s, 1H, H-4), 6,85 (sl, 2H, NH_2), 7,10-7,78 (m, 9H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 20,4 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 24,4, 26,9 (CH_2CH_2), 38,9 (C-4), 46,1 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 66,1 (C-3), 111,1 (C-4a), 119,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 124,2-138,9 (Carom), 147,9 (C-10b), 150,9 (C-2). **SM** : m/z : 341,18 (M^+ , 17), 340 (21), 264 (57), 222 (100), 194 (6).

3k : $F = 187^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 75\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$ et δ_{NH_2} : 3345, 3245, 2213, 1634 cm^{-1} . **RMN ^1H** (DMSO- d_6) : δ : 1,32 (d, 6H, $J = 6,3$), 2,73 (m, 4H, CH_2CH_2), 3,56 (sept, 1H, $J = 6,3$), 4,48 (s, 1H, H-4), 6,82 (sl, 2H, NH_2), 6,91-7,57 (m, 7H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 20,9 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 25,8, 27,2 (CH_2CH_2), 36,6 (C-4), 43,7 ($((\text{CH}_3)_2\text{CH})$), 68,7 (C-3), 110,5 (C-4a), 119,2 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 128,2-139,9 (Carom), 148,3 (C-10b), 151,7 (C-2). **SM** : m/z : 347,17 (M^+ , 3), 346 (13), 304 (21), 264 (100), 222 (30), 196 (14).

3l : $F = 153^{\circ}\text{C}$. $Rdt = 78\%$. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$ et δ_{NH_2} : 3400, 3320, 2220, 1700, 1630 cm^{-1} . **RMN ^1H** (CDCl_3) : δ : 0,95 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7$), 1,26 (d, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $J = 6,3$), 2,40 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}-6$), 3,38 (sept, 1H, $J = 6,3$), 4,01 (q, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7$), 4,38 (s, 1H, H-4), 6,61 (sl, 2H, NH_2), 7,21 (m, 5H, H arom). **RMN ^{13}C** (DMSO- d_6) : δ : 13,2

($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 18,4 ($\underline{\text{CH}_3\text{C-6}}$), 20,5 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 38,7 (C-4), 46,5 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 60,1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 62,7 (C-3), 106,3 (C-5), 119,6 (C \equiv N), 125,6-135,1 (Carom), 152,6 (C-6), 158,6 (C-2), 165,5 (C=O). **SM** : m/z : 325,17 (M^+ , 16), 324 (41), 248 (57), 233 (12), 191(100), 146 (34).

3m: F = 167°C. Rdt = 80%. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\nu_{\text{C=O}}$ et δ_{NH_2} : 3400, 3320, 2220, 1710, 1630 cm^{-1} . **RMN** ^1H (CDCl_3) : δ : 1,05 (t, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7), 1,27 (d, 6H, ($\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH}$, J = 6,3), 2,38 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C-6}}$), 3,43 (sept, 1H, J = 6,3), 4,01 (q, 2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7), 4,52 (s, 1H, H-4), 7,04 (sl, 2H, NH_2), 7,50-8,21 (m, 4H, H arom). **RMN** ^{13}C (CDCl_3) : δ : 13,4 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 18,6 ($\underline{\text{CH}_3\text{C-6}}$), 20,8 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 39,2 (C-4), 46,0 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 60,1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 66,2 (C-3), 105,8 (C-5), 119,6 (C \equiv N), 123,6, 128,4, 152,2, 158,0, 158,6 (Carom, C-6 et C-2), 165,4 (C=O). **SM** : m/z : 370,15 (M^+ , 11), 369 (36), 354 (56), 312 (49), 193 (100).

3n: F = 171°C. Rdt = 82%. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\nu_{\text{C=O}}$ et δ_{NH_2} : 3400, 3330, 2220, 1700, 1638 cm^{-1} . **RMN** ^1H (DMSO-d_6) : δ : 1,06 (t, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7,1), 2,42 (s, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{C-6}}$), 4,03 (q, 2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7,1), 4,54 (s, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4,65 (s, 1H, H-4), 6,40 (sl, 2H, NH_2), 7,22-7,61 (m, 8H, H arom). **RMN** ^{13}C (CDCl_3) : δ : 13,6 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 18,2 ($\underline{\text{CH}_3\text{C-6}}$), 39,0 (C-4), 52,0 ($\text{NCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 60,2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 64,0 (C-3), 105,2 (C-5), 119,2 (C \equiv N), 123,6-158,6 (Carom, C-6 et C-2), 165,0 (C=O). **SM** : m/z : 363,18 (M^+ , 8), 362 (33), 333 (65), 225 (100).

3o : F = 180°C. Rdt = 85%. **IR** : ν_{NH_2} , $\nu_{\text{C}\equiv\text{N}}$, $\nu_{\text{C=O}}$ et δ_{NH_2} : 3400, 3320, 2225, 1700, 1633 cm^{-1} . **RMN** ^1H (CDCl_3) : δ : 0,80 (t, 3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7,1), 1,24 (d, 6H, ($\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH}$, J = 6,3), 3,47 (sept, 1H, J = 6,3), 4,06 (q, 2H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$, J = 7,1), 4,56 (s, 1H, H-4), 7,01 (sl, 2H, NH_2), 7,28-7,51 (m, 10H, H arom). **RMN** ^{13}C (DMSO-d_6) : δ : 13,2 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 20,7 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 37,5 (C-4), 46,8 ($((\underline{\text{CH}_3})_2\text{CH})$), 60,1 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}}$), 63,8 (C-3), 105,9 (C-5), 119,4 (C \equiv N), 127,0-133,2 (Carom), 154,2 (C-6), 158,8 (C-2), 165,5 (C=O). **SM** : m/z : 387,22 (M^+ , 17), 386 (51), 315 (68), 161 (100).

REFERENCES

- [1] A.Hantzsch, *Justus Liebigs. Ann. Chem*, **1882**, 215, 1.
- [2] U.Eisner et J. Kuthan, *Chem. Rev*, **1972**, 72, 1.

- [3] D.M. Stout et A.I. Meyers, *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 223.
- [4] D. Alker et S.M.Denton, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 3693.
- [5] U.S. Chowdhury, *Tetrahedron*, **1990**, 46, 7893.
- [6] S. Goldman et J. Stoltefuss, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 1559.
- [7] L. Salazar et C.J. Sih, *Tetrahedron Asymmetry*, **1995**, 6, 2917.
- [8] G.C. Rovnyak, S.D. Kimball, B. Beyer, J.D. Dimarco, J. Gougoutas, A. Hedberg, J.P. Mc Carthy, R. Zhang et S.J. Moreland, *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 119 (et références citées).
- [9] M. Magdalena, *Tetrahedron. Lett.*, **1996**, 37, 6033.
- [10] A. Hafidh, H. Zantour et B. Baccar, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1996**, 3, 77, *Chem. Abstr.*, **1997**, 126, 59916b.
- [11] A. Hafidh, Thèse de Doctorat, **1996**.
- [12] S. Naceur et H. Zantour, *J. Soc. Chim. Tunisie*, **1999**, 4, 399.
- [13] M. Pfau et C. Ribière, a) *Bull. Soc. Chim. France*, **1971**, 2584. b) *Bull. Soc. Chim. France*, **1976**, 776.
- [14] M. Pfau et J. Ughetto- Monfrin, *Tetrahedron*, **1979**, 35, 1899.
- [15] K. B. Brooks et P.W. Hikmott, *S.Afr. Tydskr. Chem.*, **1989**, 42, 30.
- [16] P. W. Hikmott et K. Jutle, *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, **1990**, 2399.
- [17] J. D'Angelo, D. Desmaële, F.Dumas et A.Guinguant, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1992**, 3, 459.
- [18] D. G. Norton, V.E. Haury, F.C.Davis, L.J.Mitchell et S.A.Ballard, *J.Org.Chem.*, **1954**, 19, 1054.
- [19] P.S. Rao et R.V. Venkatartnam, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 5821.