

Synthèse de nouveaux dérivés γ -lactames assistée par micro-ondes en milieu sec: comparaison à la méthode classique de chauffage à reflux

[Microwave synthesis of new γ -lactames derivatives in dry media: comparison with the conventional reflux heating method]

Ahmad Oubair¹, Rachid Fihri¹, and Driss Chebabe¹⁻²

¹Laboratoire des Substances Naturelles & Synthèse et Dynamique Moléculaire,
Département de chimie, Université My Smail Meknes, Faculté des Sciences et Technique, Errachidia, Maroc

²Laboratoire de Matériaux, Électrochimie et Environnement,
Département de chimie, Université Ibn Tofail Kénitra, Faculté des Sciences, Kénitra, Maroc

Copyright © 2017 ISSR Journals. This is an open access article distributed under the **Creative Commons Attribution License**, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

ABSTRACT: New γ -lactam derivatives are synthesized with good yields on a mineral support in "dry" medium and under microwave irradiations in a domestic furnace. The structures of the various products are established using ¹HNMR, ¹³CNMR and IR spectroscopy.

KEYWORDS: α -arylidene- γ -butyrolactone, chlorhydrate d'hydroxylamine, γ -lactames derivatives, microwave, silice.

RESUME: De nouveaux dérivés γ -lactames sont synthétisés avec de bons rendements sur support minéral en "milieu sec" et sous irradiations micro-ondes dans un four domestique. Les structures des différents produits sont établies par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN ¹H, ¹³C et IR).

MOTS-CLEFS: α -arylidène- γ -lactones, chlorhydrate d'hydroxylamine, dérivés γ -lactames, micro-ondes, silice.

1 INTRODUCTION

Les composés hétérocycliques continuent d'attirer l'attention des chimistes en raison de la grande gamme d'activités biologiques qu'ils possèdent [1-7]. Parmi ce large éventail d'hétérocycles on trouve les dérivés γ -lactames, également appelés γ -butyrolactames (pyrrolidin-2-ones). Ils font partie de la structure d'un grand nombre de composés naturels et synthétiques, couvrant un large spectre d'activités biologiques [8]. Ainsi, certaines substances à base de noyau γ -lactame, sont dotées d'activité psychotrope, antihypertenseur et antimuscarinique. [9-11], d'autres possèdent de remarquables propriétés antimicrobiennes [12-16], alors que d'autres sont directement utilisés dans le traitement de l'épilepsie [17, 18] du VIH, [19, 20] des maladies neurodégénératives et de la dépression [21, 22].

En raison de la prévalence de ce précieux hétérocycle dans le développement pharmaceutique, la littérature rapporte de nombreuses voies de la synthèse des dérivés γ -lactames [23-33].

Ces effets attrayants nous ont poussés à contribuer dans la synthèse de nouveaux composés à base de noyau γ -lactame insaturés et à N substitué susceptibles de présenter diverses propriétés ou être utilisés comme intermédiaires clés dans la synthèse de molécules biologiquement actives.

A fin de réaliser cette synthèse, nous avons utilisé deux modes d'activation de réaction dont le premier mode se caractérise par l'utilisation de l'irradiation micro-ondes (méthode A) en milieu sec (SiO_2), tandis que dans le deuxième processus, nous avons utilisé le chauffage classique (chauffage à reflux (méthode B)) (schéma 1). Tout en respectant l'environnement par le choix des solvants non toxiques. Les résultats obtenus sont consignés dans le tableau 1:

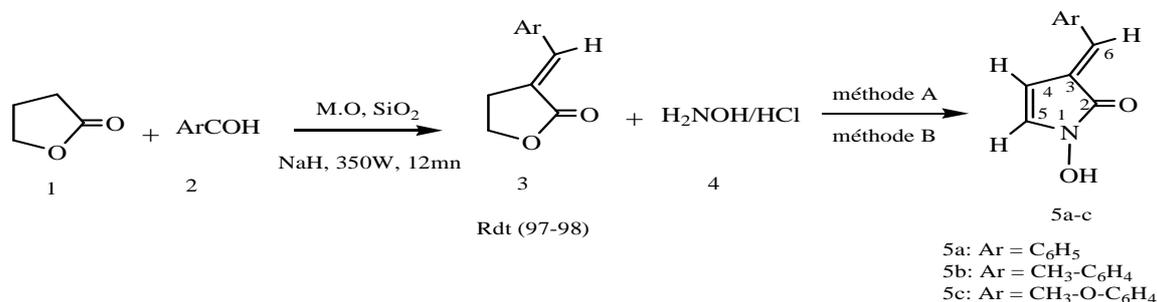


Schéma 1: Réactions de condensation de l' α -arylidène- γ -lactone avec le chlorhydrate d'hydroxyle amine: méthode A: M.O, SiO_2 , acétate de sodium, 300W, 12mn; méthode B: acétate d'éthyle, acétate de sodium, reflux 24h.

Tableau 1: Résultats des produits synthétisés par la méthode classique et par la technique de four à micro-ondes

produit	Ar	chauffage à reflux (méthode B)		micro-ondes (M.O) (méthode A)			F°C
		Temps (h)	Rendement (Rdt)	Temps (mn)	Puissance (w)	Rendement (Rdt)	
5a	C ₆ H ₅	24	70	12mn	300	98	52
5b	CH ₃ -C ₆ H ₄	"	68	"	"	98	74
5c	CH ₃ -O-C ₆ H ₄	"	65	"	"	95	100

2 RÉSULTATS ET DISCUSSION

Poursuivant nos travaux de recherche sur la synthèse des hétérocycles [34, 35], en l'occurrence, de nouvelles molécules à base de noyau γ -lactames. Pour ce faire, nous avons adopté un processus synthétique qui consiste à faire préparer en premier lieu le précurseur α -arylidène- γ -lactone [36]. En deuxième étape ce réalise le traitement de ce dernier par le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence de l'acétate de sodium.

Après récupération et purification des produits finaux 5a-c, on constate que:

Les réactions menées sous chauffage à reflux dans l'éthanol, conduisent après 24 heures, à la formation des dérivés γ -lactames avec des rendements compris entre 65 et 70 %. Cependant lorsque les réactions sont soumises aux irradiations micro-ondes en milieu sec pendant 12 mn et sous une puissance de 300 W, nous avons remarqué une forte augmentation des rendements variant entre 95 et 98 % au détriment des produits secondaires ce qui minimise les déchets. Cette amélioration des réactions dans un temps très court et respectueuse de l'environnement par l'élimination du solvant, mis en évidence que la technique du four à micro-ondes reste une méthode de choix dans la synthèse organique.

Les structures des produits obtenus montrent la substitution au niveau de l'azote par un groupe hydroxyle. Ainsi, la présence d'un système π délocalisé dans la structure, donne à ces nouveaux composés une réactivité importante et un pouvoir d'acquies des activités biologiques remarquables [37, 39].

Les structures des composés synthétisés ont été établies sur la bases des données spectrales RMN ¹H, ¹³C et IR.

L'analyse des spectres RMN du proton des composés obtenus 5a-c montre les signaux des noyaux aromatique qui processionnent dans l'intervalle (7,01-7,81 ppm) sous différents massives suivant la substitution sur le noyau aromatique. Les deux protons des deux carbones C₄ et C₅ apparaissent sous forme de deux doublés respectivement à (5,13-5,31 ppm), (5,05-6,10 ppm) et (5,51-5,81 ppm). Le proton du motif arylidène résonne sous forme d'un singulet à 7,96; 8,06 et 8,61 ppm respectivement. Le proton attendu du groupe OH sort sous forme d'un singulet large de faible intensité dans la zone du champ fort respectivement à 2,48; 2,48 et 2,48 ppm. Les protons de groupe méthyle du produit 5b s'observent sous forme

d'un singulet à 2,30 ppm. Alors que les protons du groupe méthoxy du produit 5c apparaissent sous forme d'un singulet à 3,73 ppm.

Par ailleurs, les spectres RMN du ^{13}C montrent que les structures des produits 5a-c sont caractérisées par la présence de groupement carbonyle (C=O) dont son carbone résonne respectivement à 167,85; 167,75 et 167,50 ppm dans la zone du champ magnétique faible. Le pic du groupement méthyle du composé 5b apparaît à 21,39 ppm. Le groupement méthoxy du composé 5c résonne à 55,9 ppm. Ces spectres confirment la disparition des deux méthylènes (CH_2) du précurseur de départ (α -arylidène- γ -lactone).

Les spectres IR des produits 5a-c permettent de relever en particulier une bande d'absorption intense caractéristique de groupement carbonyle qui apparaît respectivement à 1730; 1725 et 1733 cm^{-1} et une autre bande large d'absorption correspondant à la vibration du groupement OH vers 3484; 3482 et 3449 cm^{-1} .

3 PARTIE EXPÉRIMENTALE

3.1 GÉNÉRALITÉS

La source des micro-ondes est un four multimode. Les ondes émises ne sont pas focalisées et la puissance incidente varie de 100 à 900 W. Les points de fusion ont été mesurés sur banc de kofler. Les spectres de RMN ^1H et ^{13}C ont été enregistrés sur un appareil Bruker (300 Mhz pour le RMN ^1H et 75 Mhz pour RMN ^{13}C). Les spectres IR ont été réalisés sur un spectromètre FT/ IR-4100 type A. L'évolution des réactions a été suivie par chromatographie sur couche mince (gel de silice comme support) et (hexane: éther diéthylique 8: 2 comme éluant).

3.2 SYNTHÈSE DES COMPOSÉS 5A-C

3.2.1 MÉTHODE A

Dans un erlenmeyer de 100ml, on mélange 1g (6.2mmol) de l' α -arylidène- γ -lactone **3**, 0.41g (6.2mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine **4**, 1.02g d'acétate de sodium 2ml de l'éthanol et 5g de la silice (SiO_2). Le mélange est activé sous l'irradiation micro-ondes avec une puissance de 300W pendant 12mn. La matière organique est récupérée par l'éther diéthylique, la silice est éliminée par filtration et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le produit solide obtenu est purifiés par recristallisation dans l'éthanol.

3.2.2 MÉTHODE B

Dans un ballon de 250ml équipé d'un agitateur magnétique et d'un réfrigérant ascendant, on introduit 1g (6.2mmol) de l' α -arylidène- γ -lactone **3**, 0.41g (6.2mmol) de chlorhydrate d'hydroxylamine **4**, 1,02g d'acétate de sodium et 40ml d'acétate d'éthyle. Le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 24h. Après évaporation du solvant sous vide, le produit solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'éther diéthylique (80 / 20).

3.3 IDENTIFICATION DU PRODUIT A-BENZÉLIDÈNE-N-HYDROXY- γ -LACTAME 5A

RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ (en ppm): 2.48 (s, 1H, OH); 5.13 (d, 1H, ^4CH); 5.31 (d, 1H, ^5CH); 7.31-7.58 (m, 5H, CH aromatique); 7.96 (s, 1H, ^6CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ (en ppm): 127.00- 128.93- 129.73- 131.25- 133.21- 135.6- 144.90- 148.90 (C insaturés); 167.85 (C=O);

IR (KBr), (ν en cm^{-1}): $\nu(\text{N-H}) = 3484$; $\nu(\text{C=O}) = 1730$; $\nu(\text{C=C}) = 1647$

3.4 IDENTIFICATION DU PRODUIT A-TOLYLIDÈNE-N-HYDROXY- γ -LACTAME 5B

RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ (en ppm): 2.30 (s, 3H, CH_3); 2.48 (s, 1H, OH); 5.05 (d, 1H, ^4CH); 6.10 (d, 1H, ^5CH); 7.16-7.85 (m, 4H, CH aromatique); 8.2 (s, 1H, ^6CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ (en ppm): 21.39- 126.78- 128.68- 129.40-129.62- 130.78- 143.29- 145.17- 148.48- (C insaturés); 167.75 (C=O);

IR (KBr), (ν en cm^{-1}): $\nu(\text{N-H}) = 3482$; $\nu(\text{C=O}) = 1725$; $\nu(\text{C=C}) = 1646$

3.5 IDENTIFICATION DU PRODUIT A-(P-MÉTHOXYBENZYLIDÈNE)-N-HYDROXY- γ -LACTAME 5c

RMN ^1H (300 MHz, DMSO), δ (en ppm): 2.48 (s, 1H, OH); 3.73 (s, 3H, O-CH₃); 5.51 (d, 1H, ^4CH); 5.80 (d, 1H, ^5CH); 7.01-7.81 (m, 4H, CH aromatique); 8.61 (s, 1H, ^6CH).

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO), δ (en ppm): 55.9- 114.2- 124.3- 126.5- 127.4- 127.5-130.45- 138.50- 142.50 (C insaturés); 167.50 (C=O);

IR (KBr), (ν en cm^{-1}): $\nu(\text{N-H}) = 3394$; $\nu(\text{C=O}) = 1730$; $\nu(\text{C=C}) = 1642$

4 CONCLUSION

Nous avons synthétisé une série de nouveaux dérivés N-hydroxy- α -arylidène- γ -lactames. La technique du four à micro-ondes en milieu sec se caractérise par la sélectivité des réactions, la simplicité d'emploi, gain d'énergie et la contribution dans la protection de l'environnement. Les produits synthétisés sont susceptibles de présenter des activités biologiques et inhibitrices de corrosion très importantes.

REFERENCES

- [1] J. A. Carlos Ribeiro, S. Praveen Kumar, Rui Moreira, M. M. Maria Santos, *Tetrahedron Lett.*, 53,281-284, 2012.
- [2] P. Zhang, C. Wei, E. Wang, W. Wang, M. Liu, Q. Yin, H. Chen, K. Wang, X. Li, J. Zhang, *Carbohydrate Research.*, 351, 7-16, 2012.
- [3] E. Ahmed Kamal, V. Bharathi, J. Surendranadha Reddy, M. Janaki Ramaiah, D. Dastagiri, M. Kashi Reddy, A. Viswanath, T. Lakshminarayan Reddy, T. Basha Shaik, S.N.C.V.L. Pushpavalli, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 691-703, 2011.
- [4] A. Pinto, P. Conti, G. Grazioso, L. Tamborini, U. Madsen, B. Nielsen, C. De Micheli, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 787-793, 2011.
- [5] M. Nonn, L. Kiss, E. Forró, Z. Mucsi, F. Fülöp, *Tetrahedron.*, 67, 4079-4085, 2011.
- [6] C. Dallanoce, F. Frigerio, G. Grazioso, C. Matera, G. L. Visconti, M. De Amici, L. Pucci, F. Pistillo, S. Fucile, C. Gotti, F. Clementi, C. De Micheli, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 5790-5799, 2011.
- [7] K. Pekka, Poutiainen, A. Tuomas, Venäläinen, M. Peräkylä, M. Juha, Matilainen, S. Väisänen, P. Honkakoski, R. Laatikainen, T. Juha, *Pulkkinen, Bioorg. Med. Chem.*, 18, 3437-3447, 2010.
- [8] J. Caruano, G. G. Muccioli, R. Robiette, *Org. Biomol. Chem.*, 14, 10134-10156, 2016.
- [9] Moody, C.M.; Young, D.W. *Tetrahedron Lett.*, 35, 7277, 1994.
- [10] Bergmann, R.; Gericke, R. *J. Med. Chem.*, 33, 492, 1990.
- [11] Nilsson, B.M.; Ringdhal, B.; Hacksell, U.A. *J. Med. Chem.*, 33, 580, 1990.
- [12] A. Breccia. B. Cavalerri, G. E. Adams, *Chemistry, Pharmacology and Clinical Application. Plenum Press, NY.*, 224, 1982.
- [13] M. D. Nair, K. Nagaragan, *Progress in Drug Research Birkhauser Verlag, Basel, Vol 27*, 163-152, 1983.
- [14] D. I. Edwards, *Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibition Antibiotics Springer-Verlag, Berlin, Vol VI*, 122-135, 1983.
- [15] R. Docampo, S. N. J. Moreno, *Free radical in Biology, Academic Press, NY, Vol VI*, 243-288, 1984.
- [16] S. Kernbaum, *Pharmacologie Clinique, Bases de la thérapeutique Expansion Scientifique, Paris*, 1512-1519, 1984.
- [17] P. A. Reddy, B. C. H. Hsiang, T. N. Latifi, M. W. Hill, K. E. Woodward, S. M. Rothman, J. A. Ferrendelli, D. F. Covey, *J. Med. Chem.*, 39, 1898, 1996.
- [18] K. Das Sarma, J. Zhang, Y. Huang, J. G. Davidson, *Eur. J. Org. Chem.*, 3730, 2006.
- [19] A. Spaltenstein, M. R. Almond, W. J. Bock, D. G. Cleary, E. S. Furfine, R. J. Hazen, W. M. Kazmierski, F. G. Salituro, R. D. Tung, L. L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 1159, 2000.
- [20] W. M. Kazmierski, W. Andrews, E. Furfine, A. Spaltenstein, L. Wright, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 5689, 2004 .
- [21] K. Tang, J. T. Zhang, *Neurol. Res.*, 24, 473, 2002.
- [22] D. M. Barnes, J. G. Ji, M. G. Fickes, M. A. Fitzgerald, S. A. King, H. E. Morton, F. A. Plagge, M. Preskill, S. H. Wagaw, S. J. Wittenberger, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, 124, 13097, 2002.
- [23] M. Bortolussi, R. Bloch, J. M. Conia, *Tetrahedron Letters*, N° 42, 4171-4172, 1973.
- [24] M. Jubault, A. Lebouc, A. Tallec, *Electrochimica Acta. Vol 27, N° 9*, 1339-1341, 1982.
- [25] N. El Alami, C. Belaud, J. Villieras, *Journal of Organique Chemistry*, 319, 303-309, 1987.
- [26] S. Knapp, F. S. Gibson, *Organic Syntheses, Coll.*, Vol 9, 516-519, 1992.
- [27] J. Qi, C. Sun, Y. Tian, X. Wang G. Li, Q. Xiao, D. Yin, *Org. Lett.*, 16, 190-192, 2014.

- [28] T. Ben Ayed, H. Amri, M. M. El Gaied, J. Villieras, *Tetrahedron*, Vol 51, N° 35, 9633-9642, 1995.
- [29] S. Dugar, M. P. Krikup, J. W. Clader, S. I. Lin, R. Rizvi, M. E. Snow, H. R. Davis Jr, S. W. McCombie, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, Vol 5, N° 25, 2947-2952, 1995.
- [30] R. Mylavarapu, R. V. Anand, G. C. M. Kondaiah, L. A. Reddy, G. S. Reddy, A. Roy, A. Bhattacharya, K. Mukhanti et R. Bandichhor, *Green Chem. Lett. Rev.*, 3, 225-230, 2010.
- [31] O. S. Kanishchev, A. Lavoignat, S. Picot, M. Médebielle, J. P. Bouillon, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 23, 6167-6171, 2013.
- [32] K. Kim, S. H. Hong, *J. Org. Chem.*, 80, 4152-4156, 2015.
- [33] H. Tye, M. Whittaker, *Org. Biomol. Chem.*, 2, 813-815, 2004.
- [34] A. Oubair, J. C. Daran, R. Fih, L. Majidi, M. Azrour, *Act Cryst.*, E65, o1350, 2009.
- [35] A. Oubair, R. Fih, *J.MAR.CHIM.HETEROCYCL.* Vo 15, N° 1, 18-23, 2016.
- [36] A. Oubair, R. Fih, *International Journal of Innovation and Applied Studies ISSN 2028-9324* Vol. 18, N° 2, 381-387, 2016.
- [37] M. P. Crozet, O. Jentzer, P. Vanelle: *Free Radical in Synthesis and Biology (Minisci F, ed) Kluwer Academic Publishers, Dordrecht*, 325-333, 1989 .
- [38] O. Jentzer, P. Vanelle, M. P. Crozet, J. Maldonado, M. Barreau, *Eur. J. Med. Chem.*, 26, 687-697, 1991.
- [39] J. E. Baldwin, G. P. Lynch and J. Pitlik, *in The Journal of Antibiotics*, vol. 44, 1-24, 1991.