

N° d'ordre : 35 / 2011-M / CH

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

UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
HOUARI BOUMEDIENE (USTHB) ALGER

FACULTE DE CHIMIE



MEMOIRE DE MAGISTER

Présenté par : **M^{elle} LAKHDARI HOURIA**

Thème :

**SYNTHESE ET CARACTERISATION DE
QUELQUES HETEROCYCLES SOUFRES
DERIVES DE LA DIMEDONE**

Soutenu publiquement, le **23/06/2011**, devant le jury composé de :

Mme. Cherifa RABIA	Professeur à l'U.S.T.H.B	Président
Mme. Bellara KOLLI	Professeur à l'U.S.T.H.B	Directeur de mémoire
Mme. Yasmina DAHMANI	Professeur à l'USTHB	Examinatrice
Mme. Norah BENNAMANE	Maitre de conférences(A) à l'USTHB	Examinatrice
Mr. Yazid FOUJIL CHERIF	Maitre de conférences(A) à l'U.S.T.H.B	Examineur

Dédicaces

Au terme de ce modeste travail je tiens a dédié à :

- ◆ *A ma mère, symbole d'affection, d'amour et de sacrifices.*
- ◆ *A mon père pour son amour, son encouragement, son soutien moral et matériel.*
- ◆ *A la mémoire de mon oncle.*

Avec toute ma reconnaissance.

- ◆ *A mes frères et mes sœurs : Youcef, Billaal, Fahima, Karima et Lotfi.*
- ◆ *A Kamel et à ma chère amie : Nesrine.*

A tous qui me sont chers au monde

A toute ma famille

REMERCIEMENT

Ce travail a été réalisé au sein du Laboratoire de Chimie Organique appliquée de la Faculté de chimie de l'université des sciences et de la technologie Houari Boumediene sous la direction de Madame le Professeur *B. NEDJAR-KOLLI*, à qui j'adresse ma profonde reconnaissance et mes plus vifs remerciements de m'avoir accueilli dans son laboratoire, et d'avoir acceptée d'être ma directrice de thèse, pour sa gentillesse sa disponibilité et sa rigueur scientifique. Qu'elle veuille bien accepter mon profond respect.

Je souhaiterai exprimer mes plus vive gratitude à Madame *N. BENNAMANE* maitre de conférence à la faculté de chimie de l'USTHB, qui m'a accompagné, prodigué des conseils précieux et encadré durant ces trois années. J'étais ravie d'avoir pu travailler sous sa direction, pour sa gentillesse et son efficace contribution pour la réalisation de ce mémoire. J'ai été particulièrement sensible à la confiance qu'elle m'a témoignée. Les tâches qu'elle m'a confiées m'ont permis d'acquérir une expérience très enrichissante dans le domaine de la synthèse organique.

Je suis également redevable aux membres de jury qui ont accepté d'honorer par leur présence cette soutenance et d'examiner le contenu de ce rapport et l'enrichir par leurs remarques pertinentes et leurs critiques constructives.

Je remercie vivement Madame *C. RABIA* Professeur à la Faculté de chimie de l'USTHB, qui a aimablement voulu présider ce jury, qu'elle trouve ici mes plus respectueux remerciements.

J'adresse mes sincères remerciements à Monsieur *Y. FOUJIL CHERIF* maitre de conférence à la Faculté de chimie de l'USTHB, d'avoir accepté de juger ce travail. Je le prie de trouver ici ma profonde gratitude.

Mes sincères remerciements vont également à Madame *Y. DAHMANI* Professeur à la Faculté de biologie de l'USTHB, qui a bien voulu participer au jury de ce mémoire.

Bien que la thèse soit fondamentalement un travail individuel, elle n'aurait pu être menée à bien sans une équipe de collègues qui contribuent au bon fonctionnement du laboratoire, avec lesquels il est possible d'échanger conseils et suggestions. Je remercie pour cela tous mes collègues du labo : L. Hammal, S. Bouzroua, Noura, Rachid, Yasmina, Saliha, Rachida, Lydia, Wassila, Rosa, Nadia, Brahim, Rafik, Samira et Asma.

Que tous ceux qui ont aidé de loin ou de près à la réalisation de ce travail, reçoivent l'expression de ma sincère reconnaissance.

LISTE DES ABREVIATIONS

EtOH	Ethanol
MeOH	Méthanol
CH ₂ Cl ₂	Dichlorométhane
CHCl ₃	Chloroforme
DMF	Diméthylformamide
THF	Tétrahydrofurane
H ₂ SO ₄	Acide sulfurique
HCl	Acide chlorhydrique
NaOH	Hydroxyde de sodium
KI	Iodure de potassium
KF	Fluorure de potassium
KOH	Hydroxyde de potassium
NaH	Hydruure de sodium
NaNH ₂	Amidure de sodium
NH ₄ Cl	Chlorure d'ammonium
DMF-DMA	N,N-diméthylformamide diméthyle acétal
DMA-DMA	N,N-diméthylacetamide diméthyle acétal
DHA	Acide déhydroacétique
OPDA	Orthophénylènediamine
2-MBI	2-Mercapto Benzimidazole
ZrOCl ₂ .8H ₂ O	Oxychlorure de zirconium
P ₂ O ₅ /SiO ₂	Phosphorus pentoxide/ Dioxyde de silicium
NaAuClO ₄	Sodium tetraoxyde chloroaurate
Sc(OTf) ₃	Scandium (III)trifluorométhanesulfonate
Bi(TFA) ₃	Bismuth(III)trifluoroacétate
I ₂	Diiodure
SiCl ₄	Tétrachlorure de silicium
LaCl ₃ .7H ₂ O	Chlorure de lanthane heptahydraté
[EtNH ₃]NO ₃	Nitrate d'éthylammonium
[BMIM] BF ₄	Tétrafluoroborate de 1-butyl-3 méthylimidazolium
SSA	Silica sulfuric acid
TBAB	Tertiobutyle ammonium
TBAI	Iodure de tétrabutylammonium
TBAHSO ₄	Sulfate acide de tétrabutylammonium

CPT	Catalyse par transfert de phase
CCM	Chromatographie sur couche mince
P.F	Point de fusion
Rdt	Rendement
M.O	Micro-ondes
RMN	Résonance magnétique nucléaire
IR	Infra rouge
MHz	Méga Hertz
ppm	Partie par million
TMS	Tétraméthylsilane
T.amb.	Température ambiante
°C	degré Celsius
JNK	JUN N-terminal Kinase
VIH	Virus d'immunodéficience humain
éq	équivalent
j	jours
min	minutes
ATB	antibiotique
gram ⁺	Gram positif
gram ⁻	Gram négatif

Notes Techniques

Les différentes analyses ont été réalisées sur l'appareillage suivant :

Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire :

Les spectres RMN ¹H (400 MHz) et RMN ¹³C (100,6 MHz) ont été enregistrés dans le DMSO- d₆ ou CDCl₃ sur un spectromètre Bruker Avance II. Les déplacements chimiques δ sont exprimés (ppm) par rapport au (TMS) utilisé comme référence interne.

Pour décrire la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été utilisées : s: singulet ; m: multiplet.

Spectrométrie Infra Rouge :

L'analyse IR a été effectuée à l'aide de pastilles de KBr sur un Spectromètre FTIR Paragon 1000 (Perkin-Elmer). Les fréquences d'absorption sont données en cm⁻¹.

Spectroscopie de masse :

Les spectres de masse ont été réalisés en mode d'ionisation electrospray (IES) sur un spectromètre Perkin-Elmer SCIEX API 300.

Analyse élémentaire :

Les données de l'analyse élémentaire ont été obtenues sur un appareil Thermo Electron Flash EA 1112.

Point de fusion :

Les points de fusion ont été déterminés à l'aide d'un appareil pour point de fusion à capillaire et «Stuart Scientific Melting Points SMP1» et n'ont pas été corrigés.

Chromatographie sur couche mince:

Les chromatographies analytiques (CCM) ont été effectuées sur des plaques Merck en aluminium recouvertes de gel de silice 60 F 254 (épaisseur 0,2 mm) et révélées par une lampe UV réglée sur 254 nm.

Les solvants et réactifs utilisés :

- Le dichlorométhane (CH_2Cl_2), le chloroforme (CHCl_3).
- Le N,N-diméthylformamide (DMF) , l'acétonitrile, l'acide acétique glacial.
- L'éthanol et le méthanol.
- Les réactifs commerciaux sont utilisés dans la majorité des cas sans purification préalable.

Sommaire

Sommaire

Introduction Générale	1
Références bibliographiques	3
Chapitre I : Rappel bibliographique sur les énaminones, les benzimidazolthiones, et les dérivés thio-urées	4
I-1- Rappel bibliographique sur les énaminones	5
I-1.1- Le système énaminone	5
I-1.2- Principaux modes de synthèse des énaminones	6
I-1.3- Réactivité des énaminones	9
I-1.3.1- Réaction avec les nucléophiles	9
I-1.3.2- Réaction avec les électrophiles	10
I-1.3.3- Réaction avec les isothiocyanates	11
I-1.4- Action des amines sur la dimédone	12
I-2- Rappel bibliographique sur les benzimidazolthiones et les Alkyl-thiobenzimidazoles	16
I-2.1- Synthèse et propriétés biologiques des benzimidazolthiones	17
I-2.1.1- Synthèse par la méthode conventionnelle	18
I-2.1.2- Synthèse sous irradiations aux micro-ondes	19
I-2.2- Synthèse et propriétés biologiques des alkylthio-benzimidazoles	20
I-3- Synthèse et propriétés biologiques des thio-urées	22
Conclusion	25
Références bibliographiques	27
Chapitre II : Résultats et discussion	33
II-1- Synthèse des énaminodimédones	34
II-1.1- Analyse spectroscopique	35
II-1.1.1- RMN du proton ¹ H	35
II-1.2- Mécanisme d'obtention des énaminodimédones 1	36

II-2- Réaction de cyclisation des énamino-dimédones par action du phenylisothiocyanate	37
II-2.1- Réaction au reflux de l'éthanol	37
II-2.2- Réaction sous irradiations par les micro-ondes	39
II-2.3- Analyse spectroscopique des dérivés 4	40
II-2.3.1- Infrarouge	40
II-2.3.2- RMN ¹ H	41
II-2.3.3- RMN ¹³ C	42
II-2.3.4- Spectroscopie de masse	43
II-2.4- Mécanisme réactionnel	44
II-3- Réaction d'alkylation des dérivés 4	45
II-3.1- Analyse spectroscopique	47
II-3.1.1- Infrarouge	47
II-3.1.2- RMN ¹ H	47
II-3.1.3- RMN ¹³ C	48
II-3.1.4- Spectrométrie de masse	49
II-4- Essais de cyclisation des énamino-dimédones dans le dichlorométhane à froid.	50
II-4.1- Analyse spectroscopique	52
II-4.1.1- RMN ¹ H	53
II-4.1.2- RMN ¹³ C	54
II-5- Synthèse des composés thio-uréides par action du benzoylisothiocyanate sur les énamino-dimédones	56
II-5.1- Action du benzoyl isothiocyanate sur les énamino-dimédones	56
II-5.1.1- Analyse par RMN ¹ H	58
II-5.1.2- En RMN ¹³ C	59
II-5.1.3- Mécanisme réactionnel	61
Conclusion	62
Partie expérimentale	63
Références bibliographiques	71
Chapitre III : Evaluation de l'activité antimicrobienne	72
III-1- Etude de l'activité antimicrobienne	73
III-1.1- Les bactéries	73

III-1.2- Micro-organismes utilisés	74
III-1.3- Technique utilisée pour cette étude	75
III-2- Résultats et discussion	77
III-2.1- Activité antifongique	78
III-2.2- Activité antibactérienne	80
Conclusion	81
Références bibliographiques	82
Conclusion générale	83
ANNEXE	85

Introduction Générale

Les hétérocycles jouent un rôle essentiel dans la chimie du vivant, en tant que constituants de l'ADN, de l'ARN, des hormones et des enzymes...ils interviennent dans chacun des processus biologiques. C'est l'observation de la nature qui conduit plusieurs chercheurs à l'imiter dans la conception de nouveaux produits pharmaceutiques et agrochimiques. Pour cette raison, un grand nombre de médicaments sont des mimes de produits naturels et possèdent donc un motif hétérocyclique [1].

Les analogues benzimidazolthiones en particulier, sont bien connus pour leurs applications dans des domaines aussi variés que la biologie, la pharmacologie et l'industrie [2]. D'un autre côté le motif thio-urée fait également preuve d'un grand intérêt. En effet les systèmes thio-urées présentent des propriétés antivirales, antimicrobiennes, antitumorales, anti-inflammatoires et analgésiques [3-5].

La dimédone est une 1,3-dicétone cyclique qui se distingue par une grande réactivité. C'est un synthon polyvalent qui offre de nombreuses possibilités synthétiques. En effet elle a servi de précurseur à des squelettes intégrant divers motifs hétérocycliques d'intérêt thérapeutique.

Compte tenu des propriétés pharmacologiques que présentent ces hétérocycles, et dans le but de contribuer au développement de leur chimie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de structures benzimidazol-2-thiones et d'une nouvelle série de thio-urée N,N'-disubstituées.

Dans cette optique, l'idée essentielle est d'exploiter le potentiel synthétique de la dimédone pour obtenir les systèmes énamino-dimédones précurseurs clés des structures ciblées.

Nos travaux seront présentés en trois chapitres :

Le premier chapitre rapporte un aperçu bibliographique qui souligne les motivations de notre recherche, sur la synthèse, la réactivité ainsi que les activités biologiques des systèmes énamino-dimédones, benzimidazolthiones, et des dérivés thio-urées.

Le second chapitre portera sur l'étude du comportement réactionnel des énamino-dimédones vis-à-vis des isothiocyanates qui a permis l'accès à l'hétérocycle benzimidazol-2-thione et à des thio-urées fonctionnalisées dont les structures ont été établies sur la base des données spectrales (IR, RMN ^1H , RMN ^{13}C et spectrométrie de masse).

Dans le troisième chapitre nous évaluerons l'activité antimicrobienne des dérivés synthétisés contre diverses souches bactériennes.

Références bibliographiques

- [1]- David T.Davies. *Livre chimie des hétérocycles aromatiques*.
- [2]- a) K. G. Desai, K. R. Desai, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 8271, **2006**.
b) A. Ts. Mavrova, P. Denkova, Y. A. Tsenov, K. K. Anichina, D. I. Vutchev, *Bioorg. Med. Chem.*, **15**, 6291, **2007**.
c) N. Guru, S. D. Srivastava, *J. Sci. Ind. Res.*, **60**, 601, **2001**.
- [3]- a) T. K. Venkatachalans, F. M. Uckun, *Synth. Commun.*, **35**, 2039-2056, **2005**.
b) J. Sun, S. Cai, H. Mei, J. Li, N. Yan, Y. Wang, *J. Mol. Model.*, **16**, 1805-1818, **2010**.
- [4]- A. Saeed, U. Shaheen, A. Hamed, S. Z. Haider Naqvi, *J. Fluor. Chem.*, **130**, 1028-1034, **2009**.
- [5]- V. Alagarsamy, S. Meena, K. V. Ramseshu, V. R. Salomon, K. Thirumurugan, K. Dhanabal, M. Muruga, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 1293-1300, **2006**.

Chapitre I

**Rappel bibliographique sur les
énaminones, les benzimidazolthiones et
les dérivés thio-urées**

Avant d'aborder notre travail, il nous a paru intéressant dans ce chapitre de donner un aperçu bibliographique sur les β -énaminones, intermédiaires clés impliqués dans la synthèse des structures visées. Nous illustrerons dans un second temps les principales méthodes de synthèse ainsi que les propriétés conférées aux noyaux benzimidazolthione, à son homologue methylthiobenzimidazole et aux dérivés thio-urées disubstituées décrites dans la littérature.

I-1- Rappel bibliographique sur les énamines :

Au cours de ces dernières années, les β - énamines fonctionnelles ont été d'une grande importance en synthèse organique, elles ont attiré l'attention de nombreux groupes de recherche grâce au large spectre d'activités biologiques qu'elles révèlent [1-3].

I-1.1- Le système énamine :

L'énamine est un synthon polyvalent. Elle inclut un système conjugué dont la structure est associée à une réactivité riche, due à la présence de différents centres réactifs comme le montre le schéma I-1 ci-dessous.

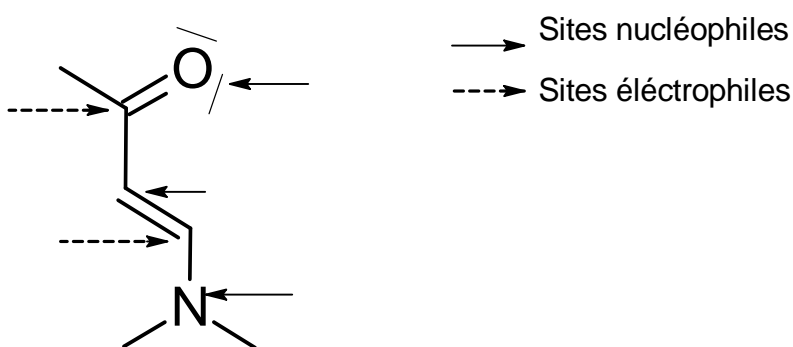
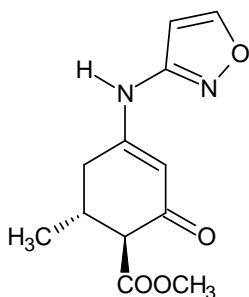


Schéma I.1 : *Différents centres réactifs des énamines.*

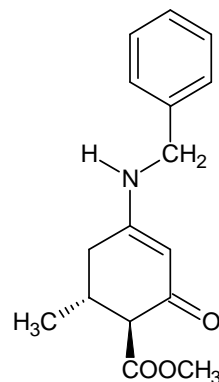
En effet la coexistence des sites nucléophiles et électrophiles sur ce système les rend très sensibles à une multitude de réactifs, générant ainsi des motifs présentant une complexité moléculaire et des activités pharmacologiques variées [4-6].

De nombreux composés comportant le système énamine ont montré des activités biologiques multiples, certaines énamines ont été citées dans la littérature comme agents anticonvulsivant et antiépileptique [1,2,7]. Une autre étude a montré que la présence d'un

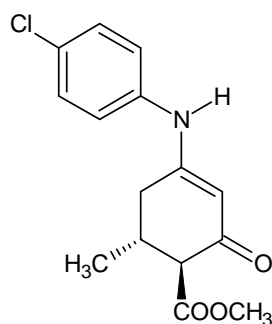
groupe méthoxy sur ces structures comme l'isoxazol énamine, la benzylamine énamine et le DM5, permettait d'améliorer leurs activités antiépileptiques [3,8] (schéma I-2).



isoxazol Enaminone



Benzylaminol Enaminone



(D.M.5)

Schéma I-2 : Agents antiépileptiques cités en littérature.

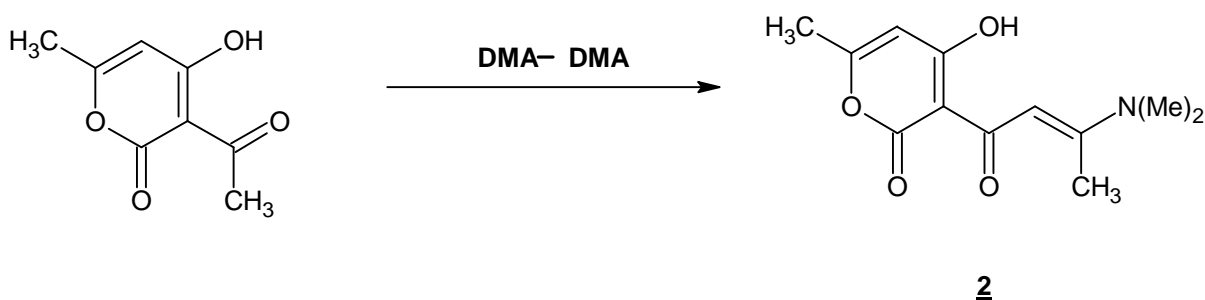
I-1.2- Principaux modes de synthèse des énamines :

Dans la littérature, plusieurs voies de synthèse des énamines sont décrites.

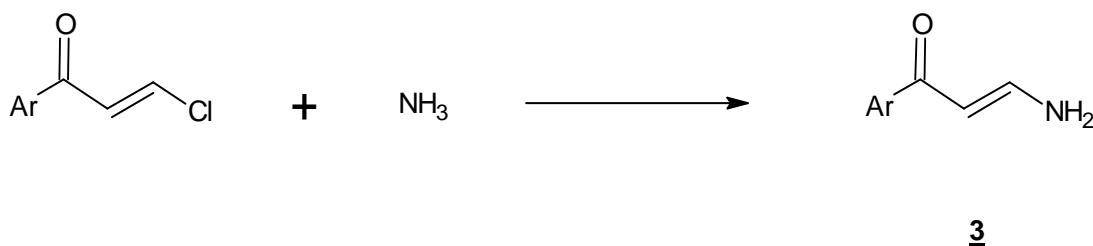
La condensation de la cyclohexanone avec le DMF-DMA dans différentes conditions opératoires (dans l'éthanol à reflux, de l'éther, sous azote dans le toluène, le DMF ou sans solvant) conduit à l'énamine **1** avec un rendement de 47% [9-14].



La préparation de l'énaminone **2** a été réalisée au départ du DHA en présence du DMA-DMA avec un rendement satisfaisant de 72% [15-16].

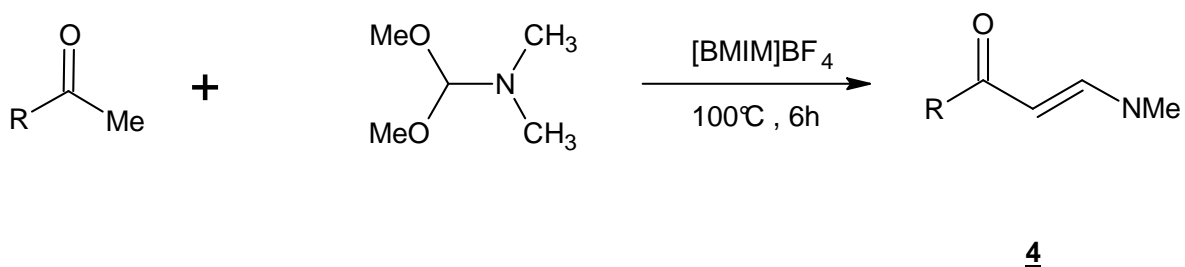


Par ailleurs la cétone α -insaturée β -chloré traitée par l'ammoniaque a donnée lieu à la formation de l'énaminone **3** [17].

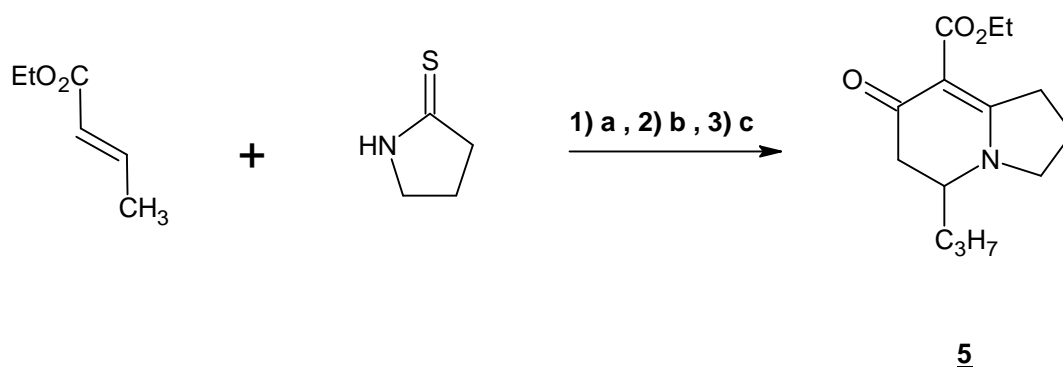


Récemment plusieurs stratégies de synthèse ont été développées pour l'élaboration des systèmes énamines en utilisant différents catalyseurs tels que P_2O_5/SiO_2 ; $NaAuClO_4$; $Sc(OTf)_3$; $Bi(TFA)_3$; I_2 ; $SiCl_4$; $LaCl_3 \cdot 7H_2O$ [18-28] et les liquides ioniques $[EtNH_3]NO_3$ [29].

Une étude récente a permis d'accéder à l'énaminones **4** via une cétone en utilisant, comme catalyseur, le liquide ionique $[BMIM]BF_4$ [30].

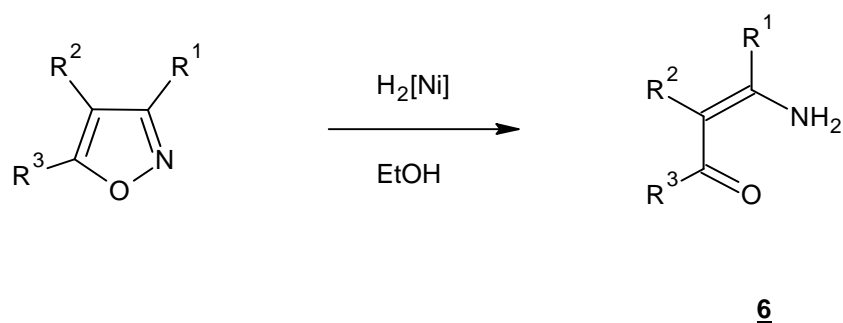


Une autre méthode de synthèse plus complexe a été développée et a permis l'obtention de l'énaminone **5** en faisant réagir un ester α -insaturé avec la pyrrolidine-2-thione [31].



a) N^- -Alkylation (base) , b) $\text{NaOH}, \text{H}_2\text{O}, \text{reflux}$, c) $\text{K}_2\text{CO}_3, \text{Ac}_2\text{O}, \text{MeCN}, \text{reflux}$

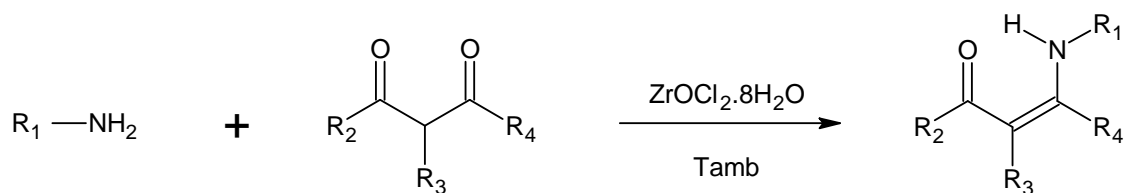
La synthèse de divers autres dérivés tels que l'énaminone **6**, selon la méthode de clivage réductif, a été également rapportée avec d'excellents rendements [32].



$\text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{C}_6\text{H}_5$
 $\text{R}_2 = \text{H}, \text{SiMe}_2\text{Ph}$
 $\text{R}_3 = \text{SiMe}_3, \text{SiMe}_2\text{Ph}$

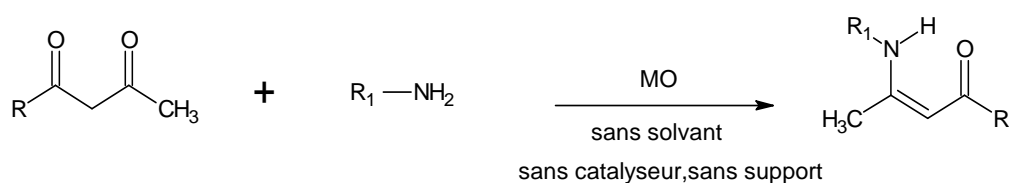
La voie la plus utilisée pour accéder aux énaminones, demeure la condensation directe d'amines primaires ou secondaires sur les dérivés β -dicarbonylés dans différentes conditions expérimentales [33].

L'énaminone **7** a été élaboré dans des conditions douces à partir d'une β -dicétone en utilisant ZrOCl_2 comme catalyseur [34].



7

De nouvelles synthèses d'énaminones utilisent la technique d'irradiations sous micro-ondes qui permet de travailler en l'absence du solvant. Nous citons la synthèse de l'énaminone **8** à titre d'exemple [35].



8

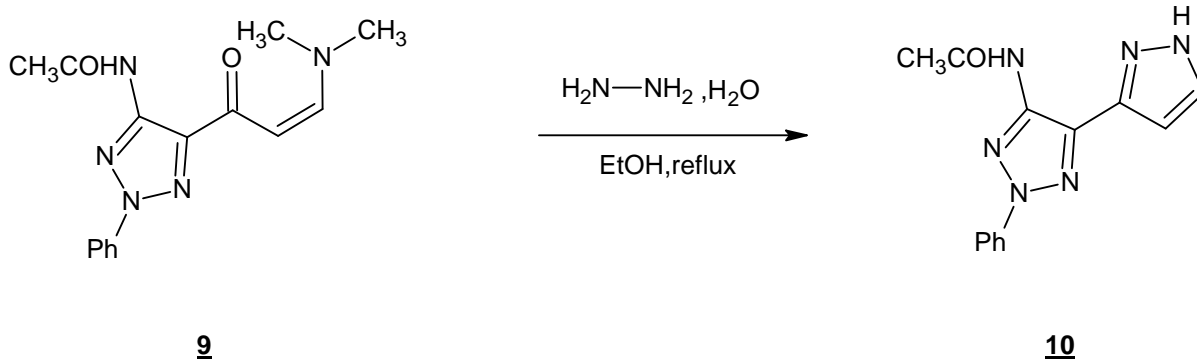
I-1.3- Réactivité des énaminones :

La réactivité des énaminones présente un grand intérêt puisqu'elle ouvre des voies particulières pour l'élaboration de nombreuses structures hétérocycliques et constitue ainsi la base d'une chimie extrêmement riche.

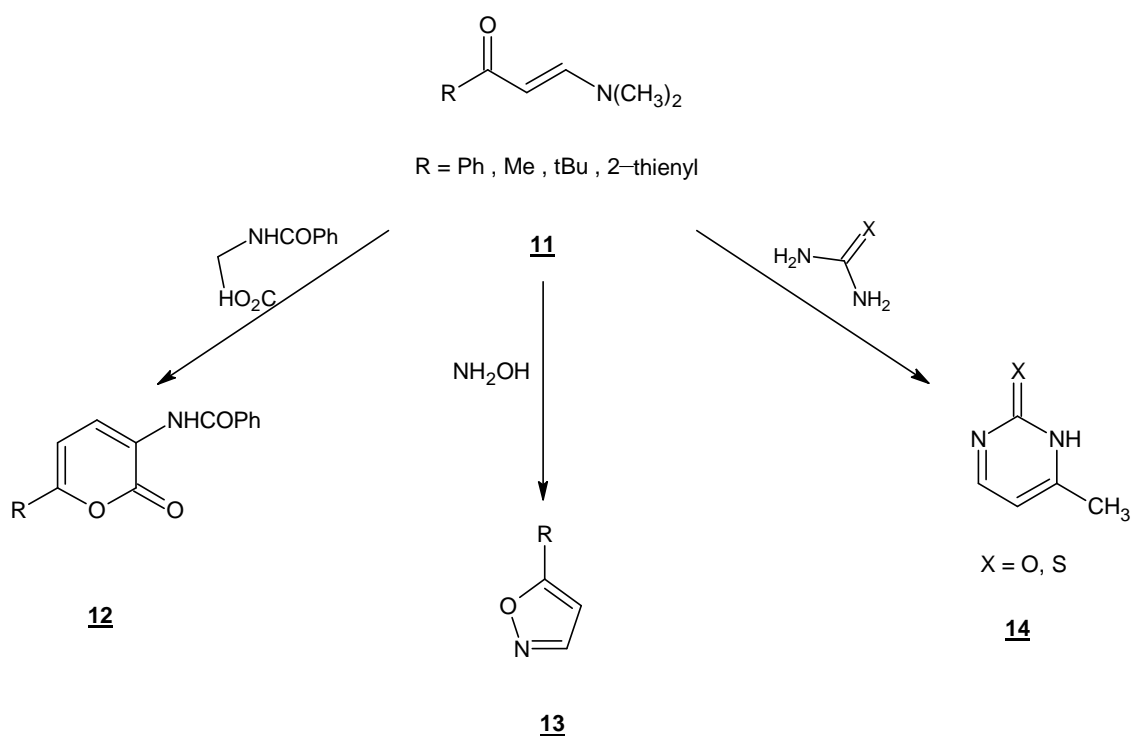
I-1.3.1- Réaction avec les nucléophiles :

Les réactifs binucléophiles réagissent, dans des conditions bien déterminées sur les sites électrophiles des énaminones, engendrant ainsi divers composés hétérocycliques. Nous donnerons à titre d'exemple les réactions suivantes :

L'action de l'hydrazine hydratée sur l'énaminone **9** dans l'éthanol à reflux a permis d'isoler le dérivé pyrazolotriazole substitué **10** [36].



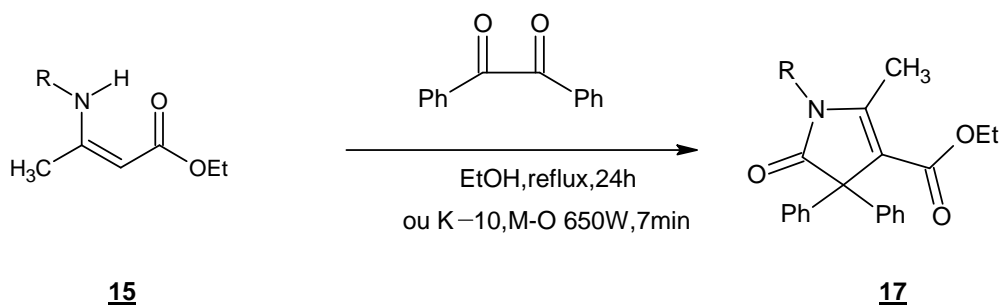
Plusieurs réactions ont été réalisées sur l'énaminone **11** en la soumettant à l'acide hippurique, l'hydroxylamine, l'urée et la thio-urée, permettant l'accès respectivement aux hétérocycles **12**, **13** et **14** [37-39].



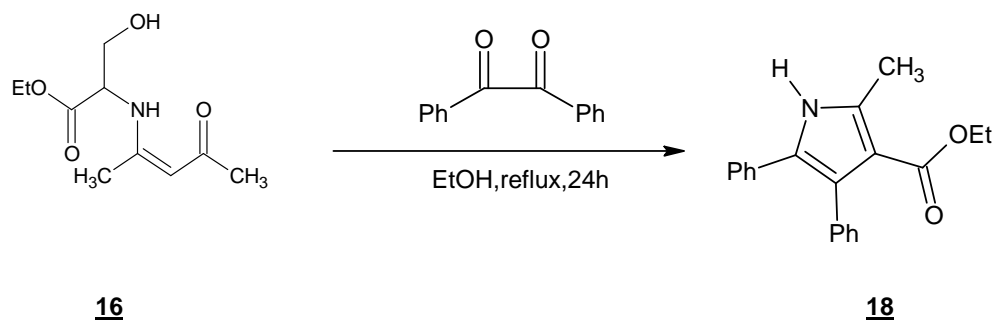
I-1.3.2- Réaction avec les électrophiles :

Ce type de réaction engage les centres nucléophiles des énaminones.

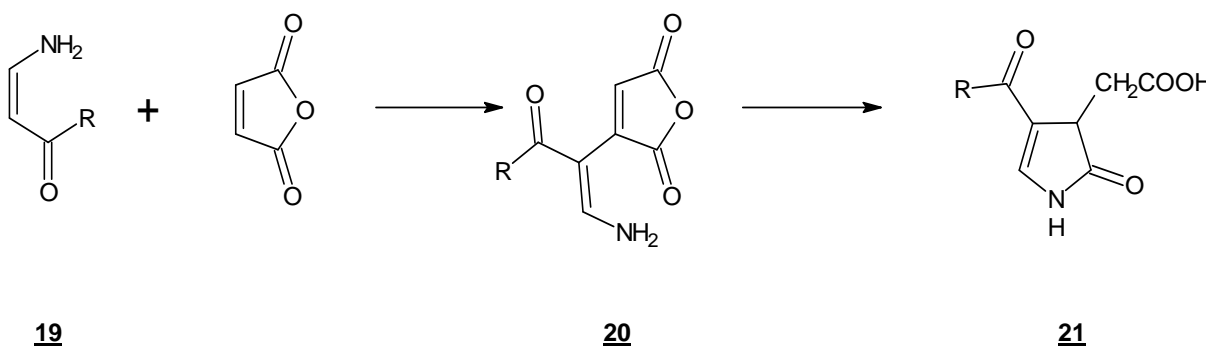
Certains auteurs [40] ont réalisé la synthèse de structures pyrrolinone **17** et pyrrole **18** par condensation du benzil sur les énaminones respectivement **15** et **16** en opérant dans différentes conditions (dans l'éthanol à reflux ou sous irradiations aux micro-ondes en présence d'un support solide, la montmorillonite K-10).



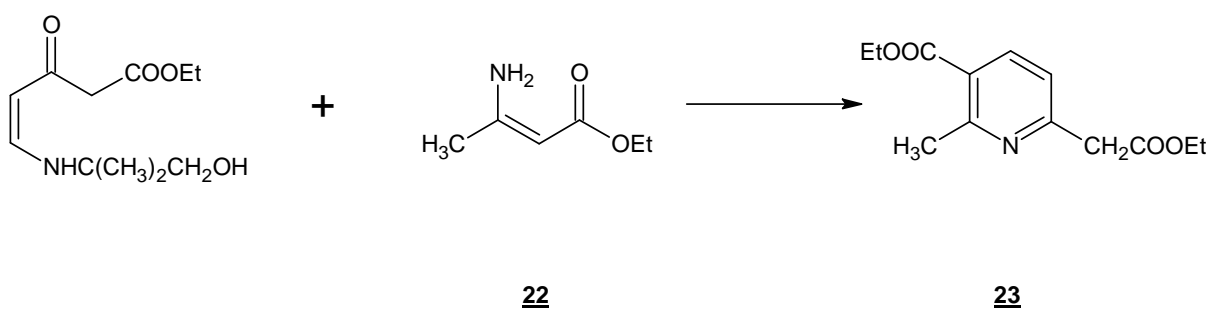
R = H , Bn , -CH₂COOEt



Une autre équipe [41] a étudié l'action de l'anhydride maléique sur l'énaminone **19**. Cette réaction a donné lieu à la formation du dérivé pyrrol-2-one **21** via l'intermédiaire **20**.



L'accès au composé 6-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-2-methyl nicotinate **23** s'effectue par action d'un énaminoester sur l'énaminone **22** [42].

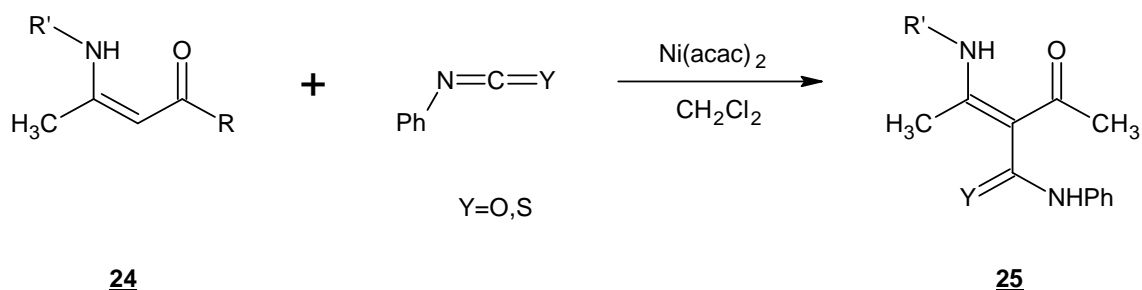


I-1.3.3- Réaction avec les isothiocyanates :

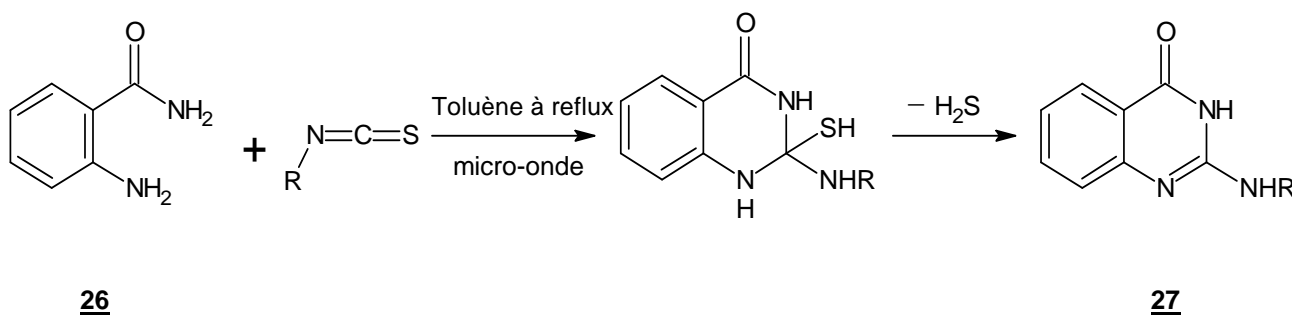
Les isothiocyanates sont considérés comme de bons électrophiles, sensibles aux réactions d'additions nucléophiles. Ils sont aussi très utilisés dans de nombreuses synthèses de composés hétérocycliques d'intérêt biologique [43].

Les énaminones opposées aux dérivés isothiocyanates, peuvent engager leurs différents sites (nucléophiles ou/et électrophiles) conduisant à des hétérocyclisations variées selon les conditions opératoires utilisées.

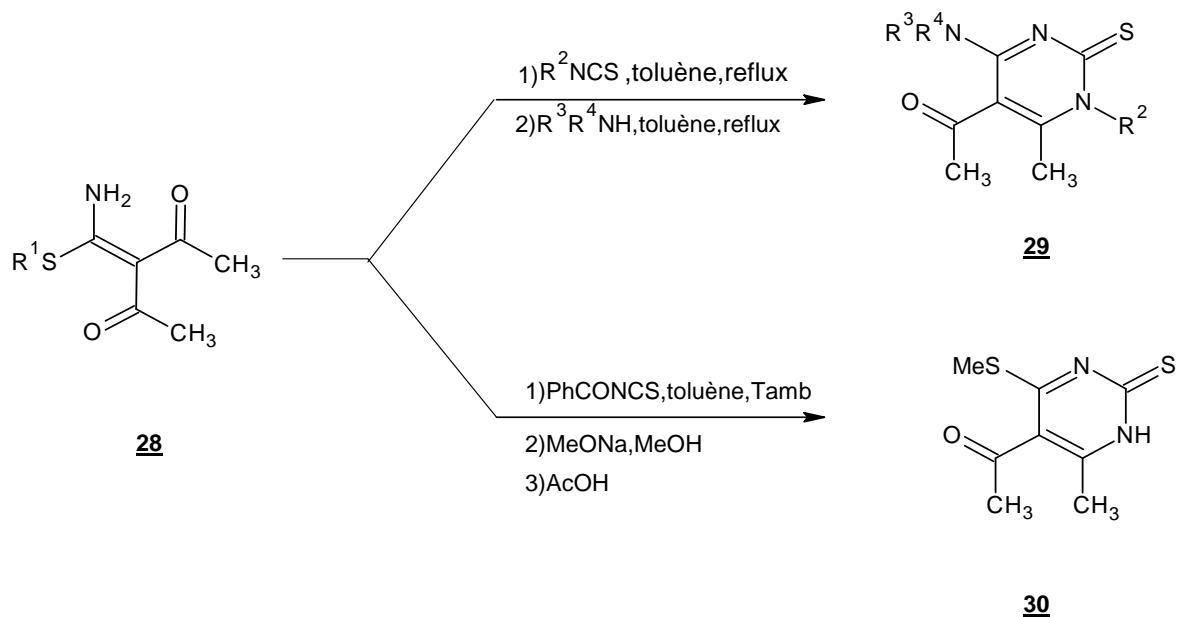
Des auteurs [44] ont décrit la synthèse de façon sélective du composé **25** par condensation de l'énaminone **24** avec les dérivés isocyanates en présence d'un catalyseur (le nickel acétylacetonate).



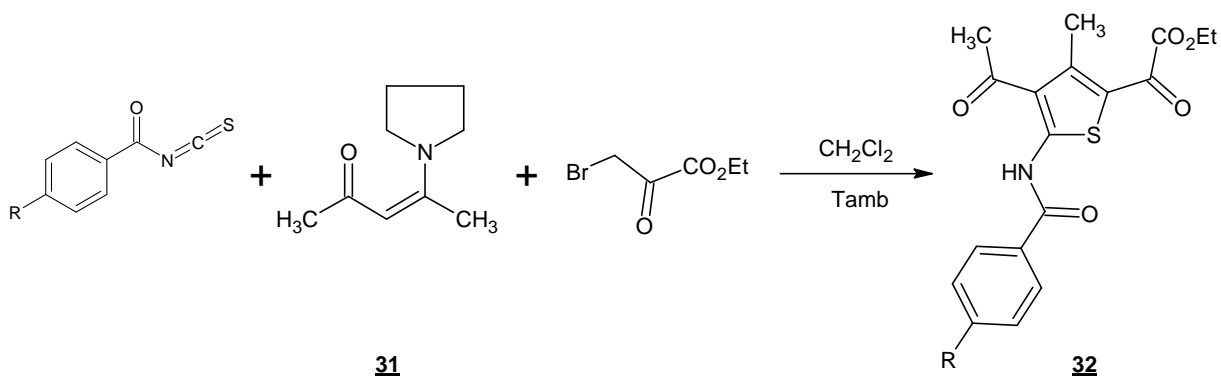
Il a été montré que la synthèse de la quinazolinone N-substituée **27** se fait par l'action du 2-aminobenzamide **26** incluant le système énaminone, sur les dérivés isothiocyanates dans le toluène à reflux ou bien 3 à 4 minutes sous irradiations aux micro-ondes [45].



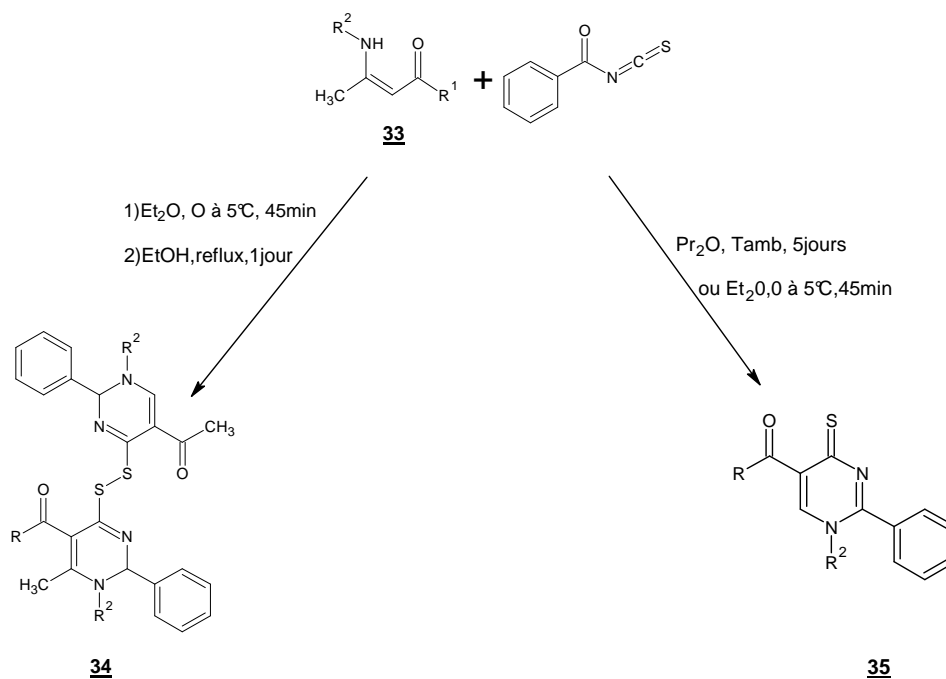
L'énaminone **28** condensée sur divers isothiocyanates dans le toluène à reflux ou à température ambiante en présence d'amines ou d'acide génère respectivement les structures **29** et **30** [46].



L'action du benzoyl isothiocyanate sur l'énaminone **31** dans des conditions douces en présence de l'éthyle bromopyruvate donne l'éthyl-2-(4-acetyl-5-benzoylamino-3-méthyl-2-théinyl)-2-oxoacétate **32** [47].



Dans une étude récente [48], l'énaminone **33** conduit en présence du benzoyl isothiocyanate dans deux conditions opératoires au dimère **34** et au motif 4-thioxopyrimidine **35**.



I-1.4- Action des amines sur la dimédone :

La dimédone est une β -dicétone cyclique qui a fait l'objet de nombreuses études elle a été utilisée comme squelette de base pour la synthèse de nombreuses structures hétérocycliques présentant un large spectre de propriétés pharmacologiques potentielles (Schéma I-3).

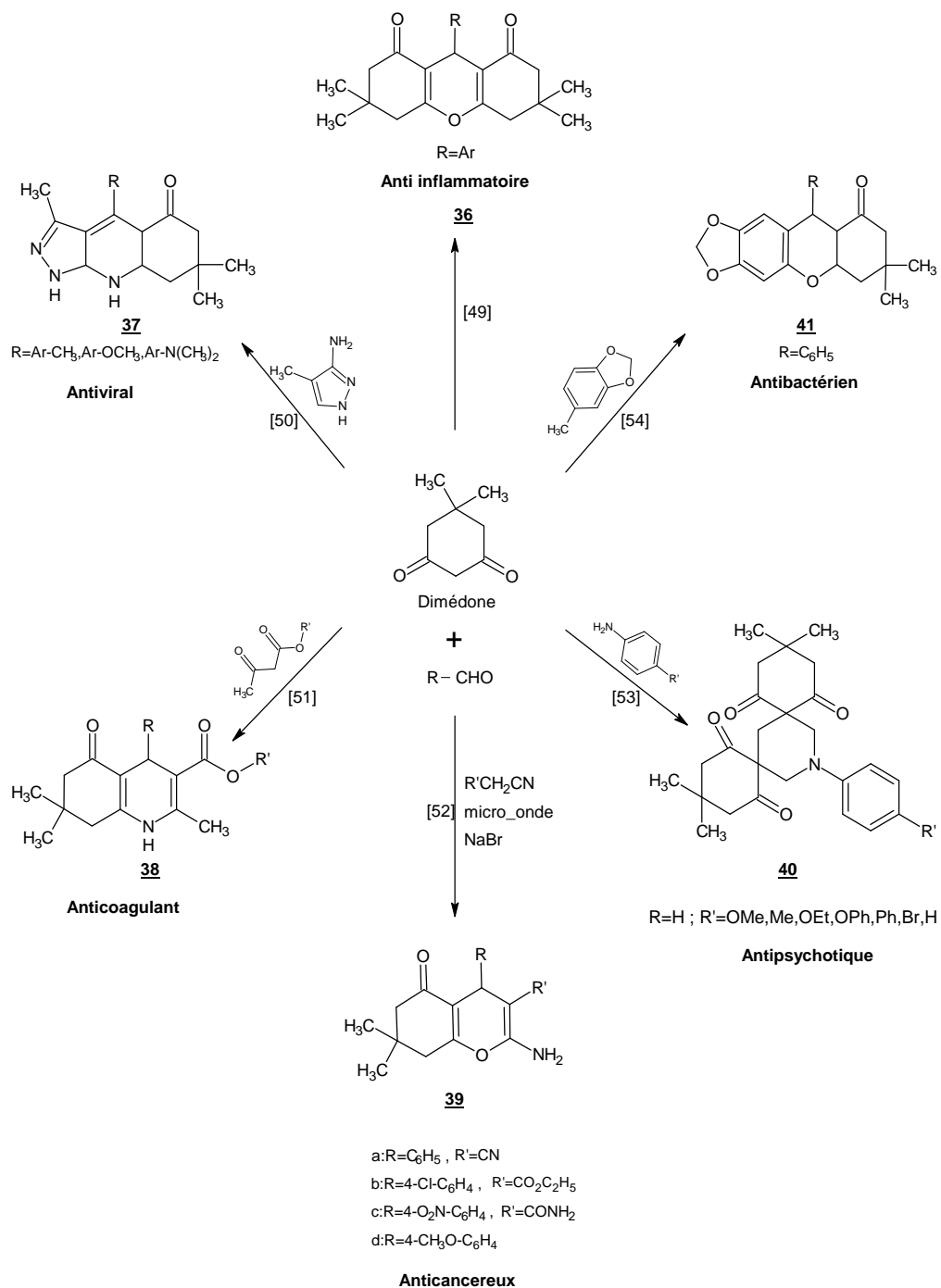
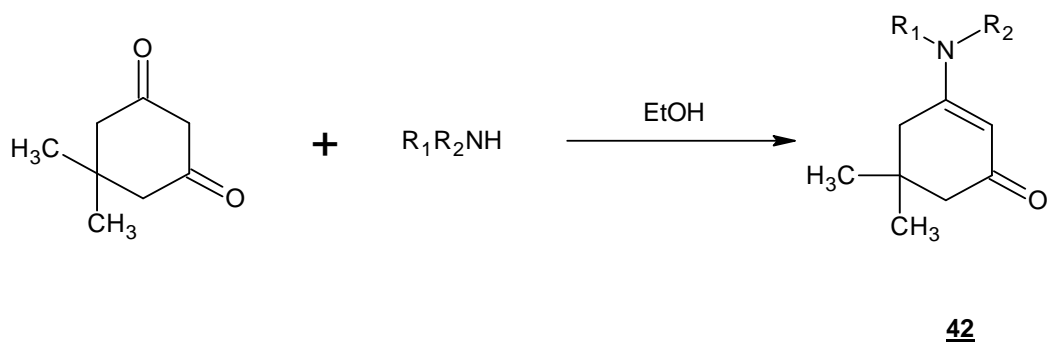
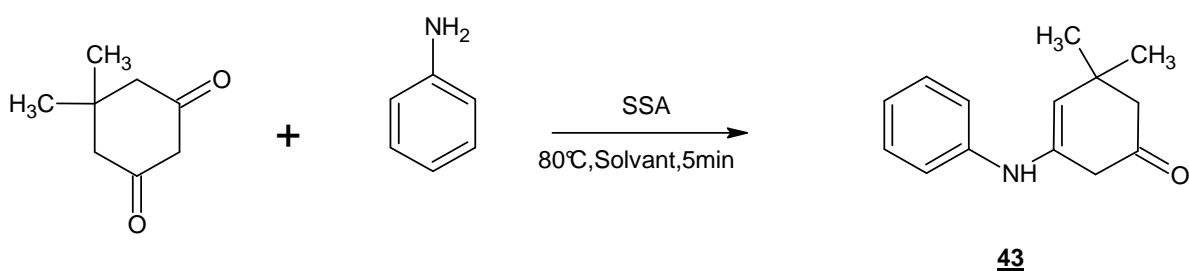


Schéma I-3 : hétérocycles dérivés de la dimédone à propriétés pharmacologiques.

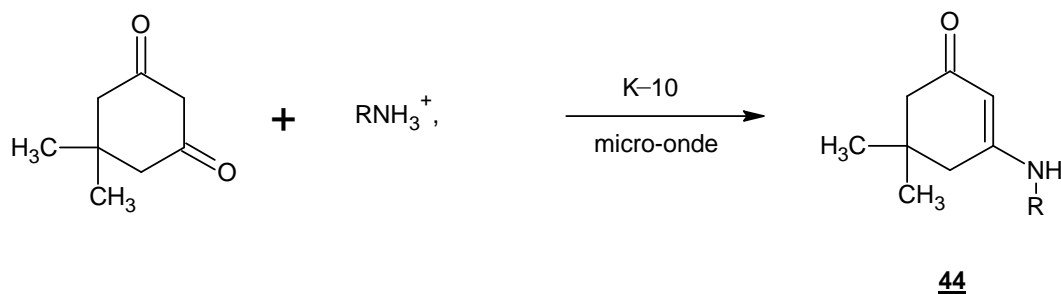
La synthèse des énamindimédones **42** se fait généralement par condensation directe des amines aliphatiques ou aromatiques sur la dimédone dans l'éthanol à reflux ou à température ambiante. Les structures sont isolées sous forme de solides stables [55].



L'énaminone **43** issue de la dimédone a été obtenu avec un bon rendement en utilisant l'aniline en présence du catalyseur SSA [56].



D'autres auteurs [57] ont soumis la dimédone sous irradiations micro-ondes à l'action d'un sel en présence de la montmorillonite K-10, comme catalyseur, conduisant en un temps très réduit et avec un bon rendement à l'énaminodimédone **44**.



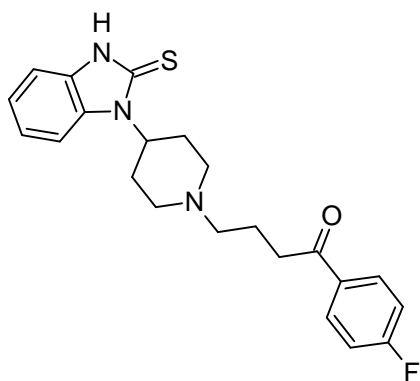
I-2-Rappel bibliographique sur les benzimidazolthiones et les alkylthio-benzimidazoles :

Le motif benzimidazole est une structure ayant un noyau benzénique juxtaposé à un hétérocycle à cinq atomes dont deux atomes d'azotes. Il est souvent incorporé dans différentes molécules d'intérêt biologique. En effet ce motif a révélé plusieurs applications telles que : anti-VIH, antihelminthique, anti-inflammatoire, antimicrobienne,

anticancéreux, et sont employés, entre autres, comme régulateurs de croissance pour les plantes [58-62].

I-2.1- Synthèse et propriétés biologiques des benzimidazolthiones :

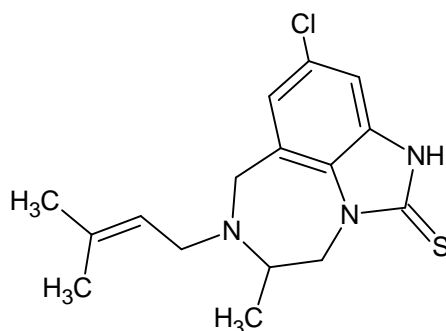
Les dérivés benzimidazolthiones (**2-MBI**), constituent une classe importante de la famille des benzimidazoles. Parmi ces substances, la timiperone est utilisée en thérapeutique en raison de ses propriétés antipsychotiques [63].



Timiperone

Ces produits sont connus aussi pour leurs activités antihistaminique et neuroleptique [64].

Le tétrahydroimidazo [4,5,1-jk][1,4]benzodiazépin-2(1H)-thione **TIBO**, introduit en 1995, a connu un succès dans le domaine clinique en tant que médicament anti-VIH-1 [65].

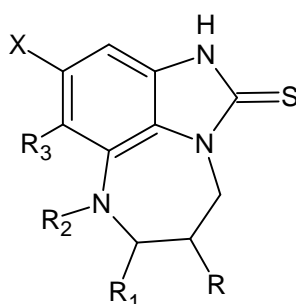


TIBO

I-2.1.1- Synthèse par la méthode conventionnelle :

L'intérêt thérapeutique de cette famille de molécule a motivé plusieurs chercheurs à synthétiser et à tester d'autres structures analogues [66-67] en vue d'accéder à un meilleur spectre d'activité pharmacologique.

La structure de type imidazo [1,4] benzodiazepin-thione **45a** a révélée une activité anti-VIH-1 très intéressante. Par contre le dérivé **45b** a présenté une activité antivirale modérée [68].

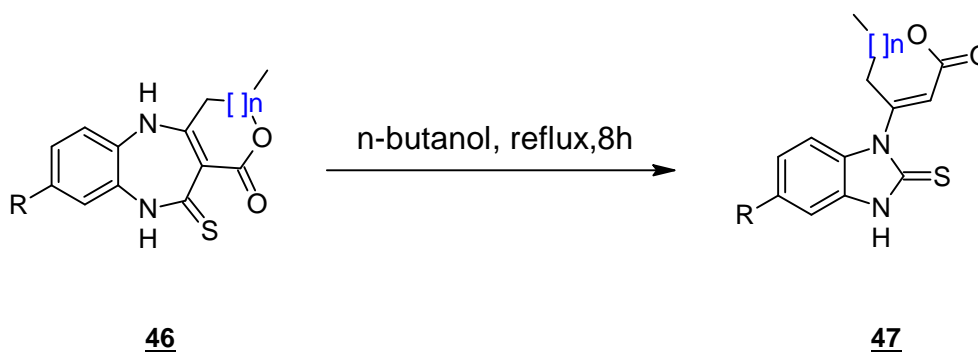


45

45a : R = R1=R2 =H; R3=Cl; X=H;

45b : R = R2 =H; R1= Me; R3=H, X=H;

Compte tenu de l'importance thérapeutique des structures benzimidazolthiones notre laboratoire a développé une méthodologie de synthèse pour l'élaboration de produit incluant ce noyau. C'est ainsi que L. Hammal a montré [68] que la structure benzimidazolethione N-substituée par une lactone **47** pouvait être obtenue par réarrangement thermique de la structure benzodiazépin-thione **46** au reflux du butanol.

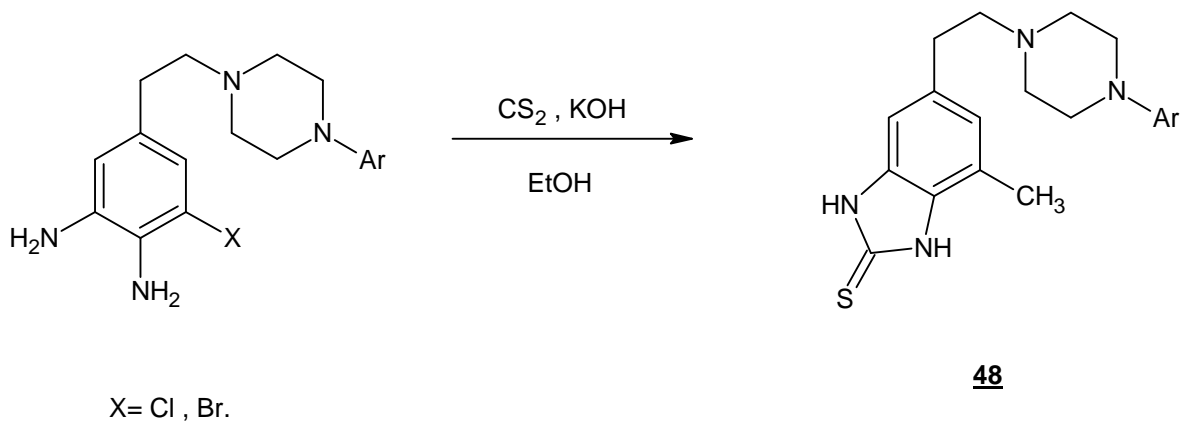


46

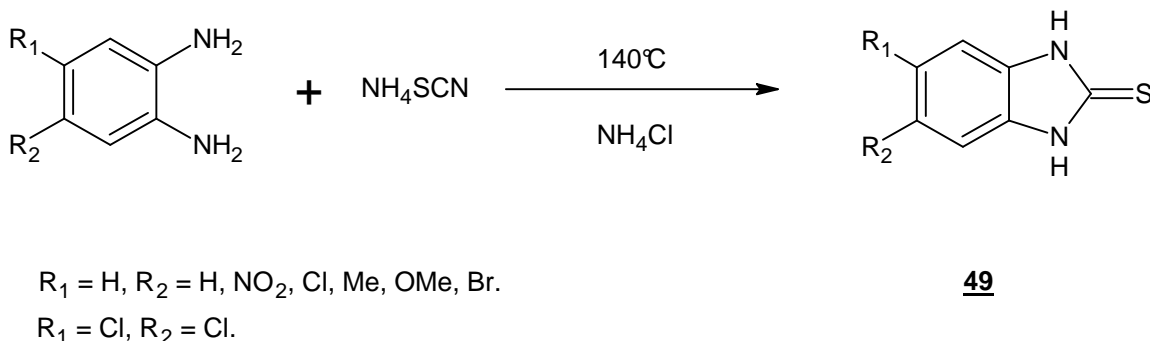
47

La stratégie de synthèse, la plus utilisée consiste généralement à condenser l'orthophénylénédiamine ou ses dérivés avec différents réactifs.

Le traitement d'une orthophénylènediamine 3,4-substituée avec le disulfure de carbone en présence de KOH dans l'éthanol, a permis l'obtention du dérivé **48** qui a montré une activité antipsychotique [69].



Récemment [70], la synthèse des dérivés **49** a été réalisée à partir des dérivés *o*-phénylènediamines substitués et du thiocyanate d'ammonium, en présence du catalyseur NH₄Cl avec un rendement élevé.



I-2.1.2- Synthèse sous irradiations aux micro-ondes :

Le chauffage traditionnel présente l'inconvénient d'être lent et de n'atteindre que progressivement l'ensemble des produits à chauffer.

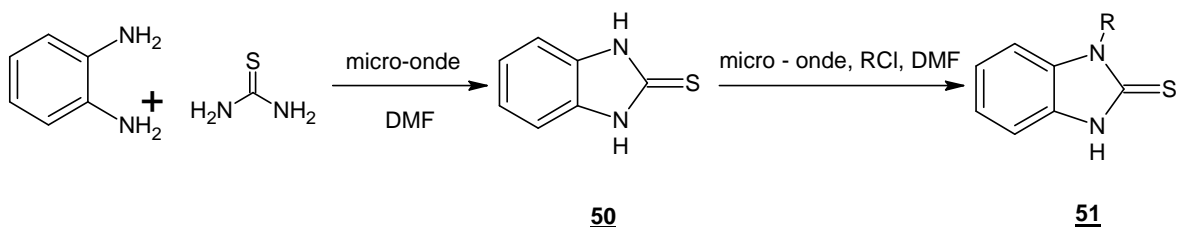
La technique des micro-ondes à plusieurs avantages par rapport à la technique conventionnelle, en effet la montée de température dans le réacteur ainsi que son refroidissement se fait très rapidement dans des temps de l'ordre des secondes ou de la minute.

Un autre avantage intrinsèque aux micro-ondes est son transfert de l'énergie, il n'y a pas de conduction, l'agitation moléculaire est directement produite par le transfert d'énergie de l'onde à la molécule par absorption, il n'y a pas de gradient de température des parois du réacteur à son centre. Les molécules polaires sont très sensibles à ce type de chauffage car leur moment dipolaire interagit avec le champ électrique de l'onde, il en résulte une forte agitation de celles-ci. Sous ce type d'irradiations, de nombreux solvants atteignent des températures supérieures à leur point d'ébullition.

L'utilisation conjointe des réactions sans solvant et du chauffage micro-ondes conduit à des synthèses propres, une récupération aisée des produits, des temps de réaction courts et dans certains cas des rendements élevés.

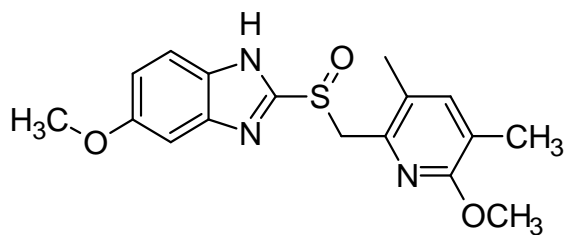
De nombreuses réactions ont été réalisées avec succès en utilisant ce procédé avec ou sans solvant [71].

Cette technique a été appliquée entre autre pour la synthèse du motif benzimidazolthione **50** ainsi que son analogue N-substituée **51** en soumettant l'orthophénylènediamine à l'action de la thio-urée dans le DMF [72].



I-2.2- Synthèse et propriétés biologiques des alkylthio-benzimidazoles :

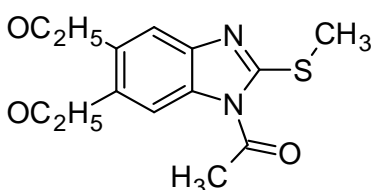
Les modifications structurales de l'hétérocycle benzimidazolthione ont permis de mettre au point des produits de plus en plus actifs et dont le spectre d'action thérapeutique ne cesse de s'élargir. En effet, un nombre important de benzimidazoles S-substitués et particulièrement alkylés, présente des activités biologiques intéressantes [73-76]. Parmi celles-ci, on peut citer l'OMEPRAZOL (Prizolec), un agent antiulcéreux utilisé dans le traitement des troubles gastriques [77].



OMEPRAZOLE (Prizolec)

Antiulcéreux

Le composé synthétique N-Aryl-2-methyl thio-benzimidazole **52** [78] est doué d'une activité cardiotonique intéressante.



52

Les réactions d'alkylation sont effectuées généralement selon deux techniques :

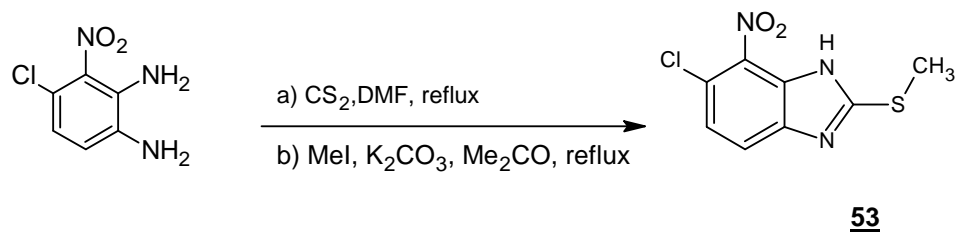
➤ **Alkylation classique :**

Lorsque la réactivité des molécules en interaction est suffisante, les réactions se font dans un solvant organique sans l'utilisation d'un catalyseur. Dans le cas échéant, l'utilisation d'une base (NaH, NaOH, NaNH₂, KOH....) est indispensable [79].

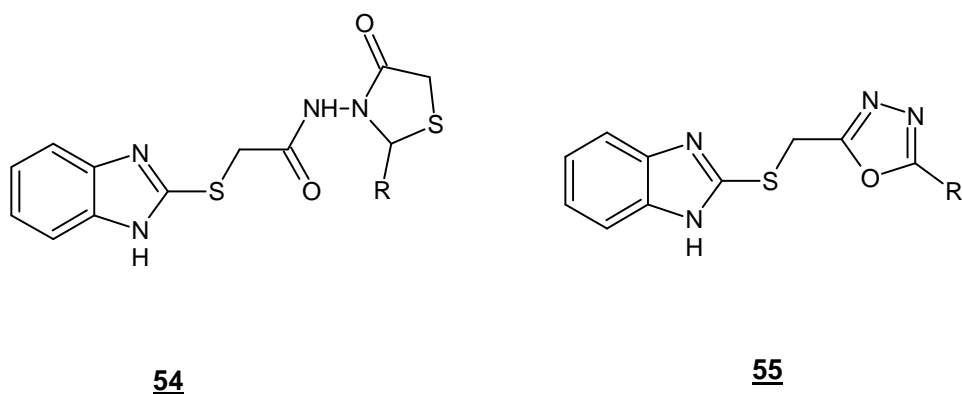
➤ **Alkylation en catalyse par transfert de phase (CTP) :**

Cette méthode se base sur l'utilisation de deux phases liquides non miscibles, une phase organique (en générale un solvant aprotique : l'acétonitrile, le toluène, le dichlorométhane) et une autre phase aqueuse (KI, KOH ou KF...) en présence d'un catalyseur [80].

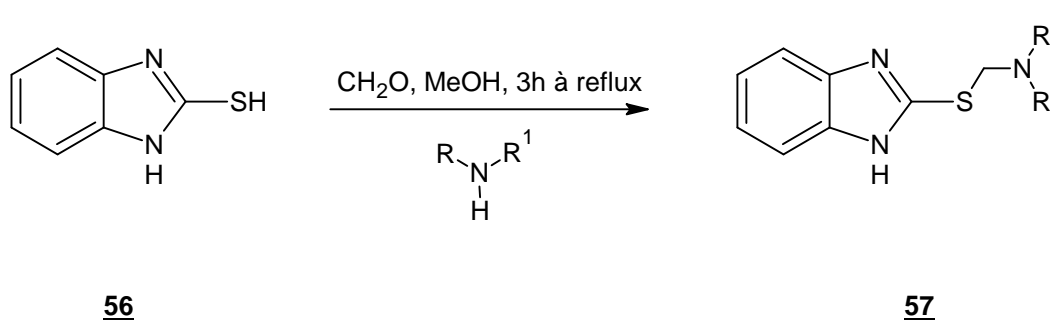
Le dérivé **53** de structure benzimidazole S-substituée a été synthétisé par une équipe de recherche [81]. Ce dernier a révélé une action inhibitrice de l'enzyme kinase JNK lui conférant ainsi une propriété anti-inflammatoire.



Une étude récente [82], s'est intéressée à la synthèse des dérivés **54** et **55** qui ont montré une activité anticonvulsivante et antidiabétique.



Une alkylation a été opérée sur le composé **56** au reflux du méthanol en présence du formaldéhyde et d'amine secondaire conduisant au dérivé **57** qui a présenté une activité anti inflammatoire, antibactérienne et antifongique importante [75].



I-3- Synthèse et propriétés biologiques des thio-urées :

Les dérivés thio-urées ont reçu une grande attention en raison de leurs applications thérapeutiques diverses. Ainsi les molécules comme la Thiacetazone, la Thiocarlide et la Methisazone sont utilisées pour le traitement de la tuberculose et d'autres infections microbiennes [83] (Schéma I-4).

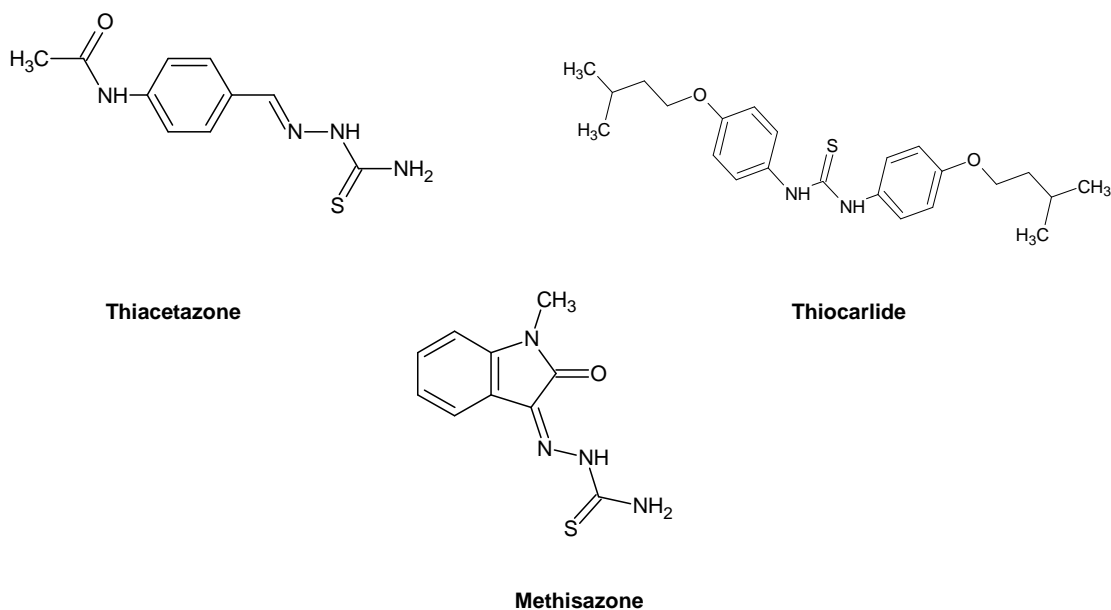
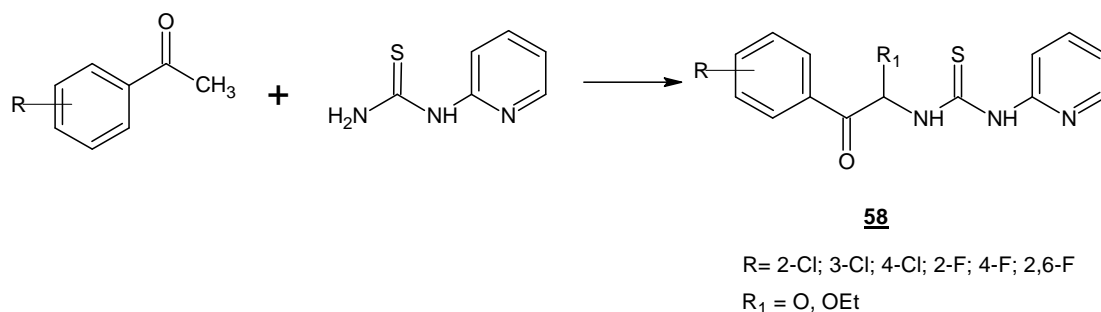


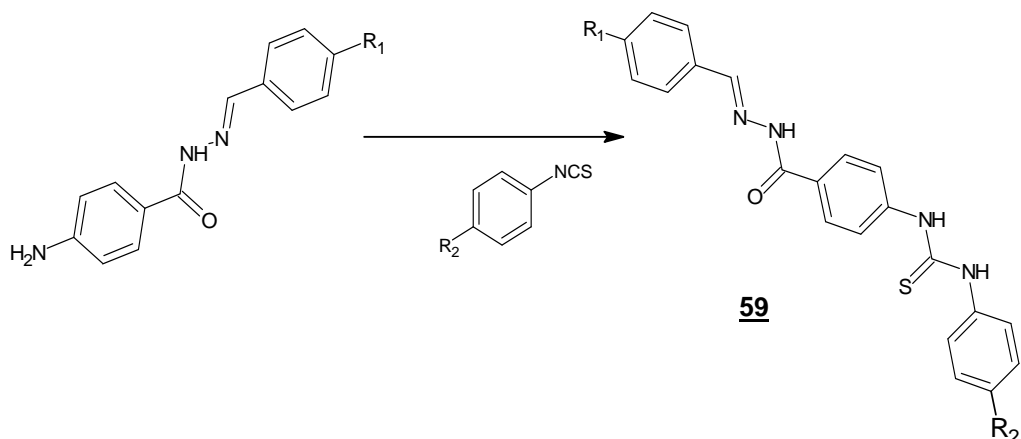
Schéma I-4 : quelques thio-urées à propriétés antibactériennes et antivirales citées dans la littérature.

D'autres travaux ont mis en évidence différentes propriétés pharmacologiques pour les thio-urées en tant qu'agents anticancéreux, anti-VIH, anti-inflammatoires et analgésiques [84-85].

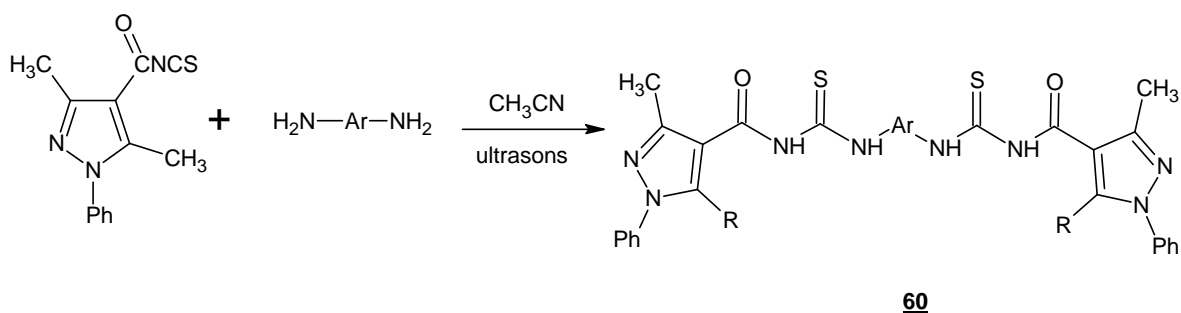
D'un point de vue synthétique, plusieurs méthodes de synthèses des dérivés thio-urées ont été décrites. A titre d'exemple, la N₁-(2-oxo-2-phenylethyl)-N₃-pyridin-2-yl-thiourée **58** a été obtenue par addition du pyridylthiourée sur les 2-oxophenyl-acétaldéhydes substitués, dans différentes conditions, a été décrite. Ces produits ont montré une bonne activité anti-VIH [86].



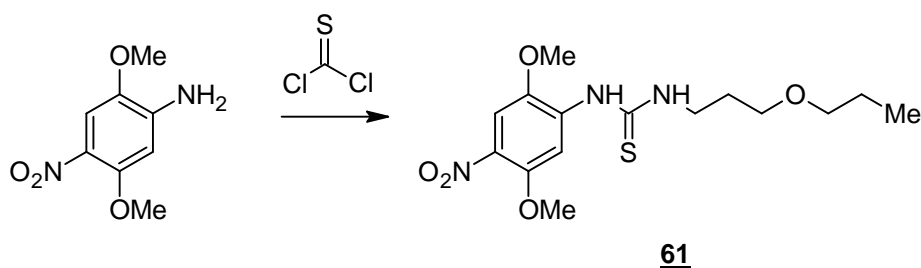
Une autre synthèse développée [87], consiste à faire réagir les 4-amino-N'-[(4-fluoro/4(trifluorométhyl)phényl)méthylène]benzohydrazide sur les phenylisothiocyanates substitués. Elle conduit à la formation du composé **59**.



Récemment, une technique de formation du dimère bis (pyrazol-4-ylcarbonyl)-thio-urées N-substitué **60** utilisant les ultrasons a été proposée [88].



Par ailleurs l'accès à la thio-urée N, N'substituée **61** s'effectue par l'action du thiophosgène sur le dérivé 2,5-diméthoxy-4-nitroaniline [89].

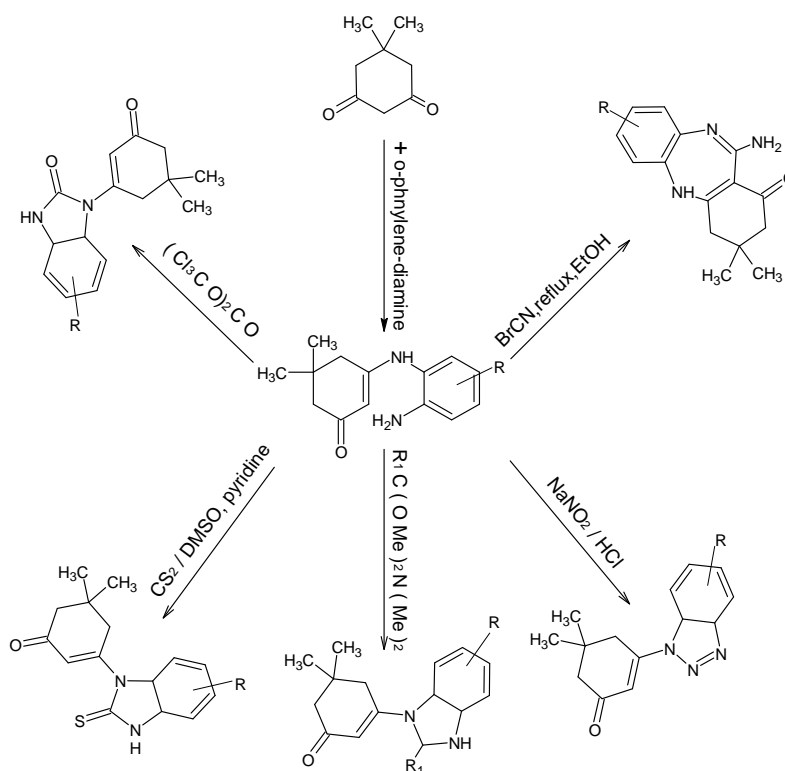


Conclusion

Dans ce chapitre l'ensemble des exemples présenté illustre bien l'ampleur de la recherche concernant les systèmes énamines qui sont de bons candidats pour des applications dans des réactions d'hétérocyclisation.

Cette chimie, largement développée dans notre laboratoire, a permis l'émergence de nouvelles méthodologies de synthèse conduisant à de nombreux motifs hétérocycliques polyfonctionnalisés.

Récemment notre équipe de recherche a judicieusement utilisé les énamines issues de la dimédone (β -dicétoone cyclique), dans la conception de divers squelettes incorporant les motifs benzimidazole, benzotriazole et benzodiazepine, potentiellement bioactifs [90-91] (Schéma I-5).



a) $\text{R}=\text{H}$; b) $\text{R}=\text{CH}_3$; c) $\text{R}=\text{Cl}$

Schéma I-5 : hétérocycles issue des énamines de dimédones.

Sur la base de ces résultats et dans le prolongement de nos travaux, nous avons pensé étendre le champ d'application des β -énaminodimédones à de nouveaux composés à potentiel pharmacologique intéressant.

Dans cette optique, nous avons choisi de développer, au départ des précurseurs β -énaminodimédones, une nouvelle voie de synthèse pour accéder à des molécules cycliques répondant aux structures benzimidazolthione, methylthiobenzimidazole ainsi que des thiourées N, N' disubstitués en adoptant le schéma réactionnel I-6.

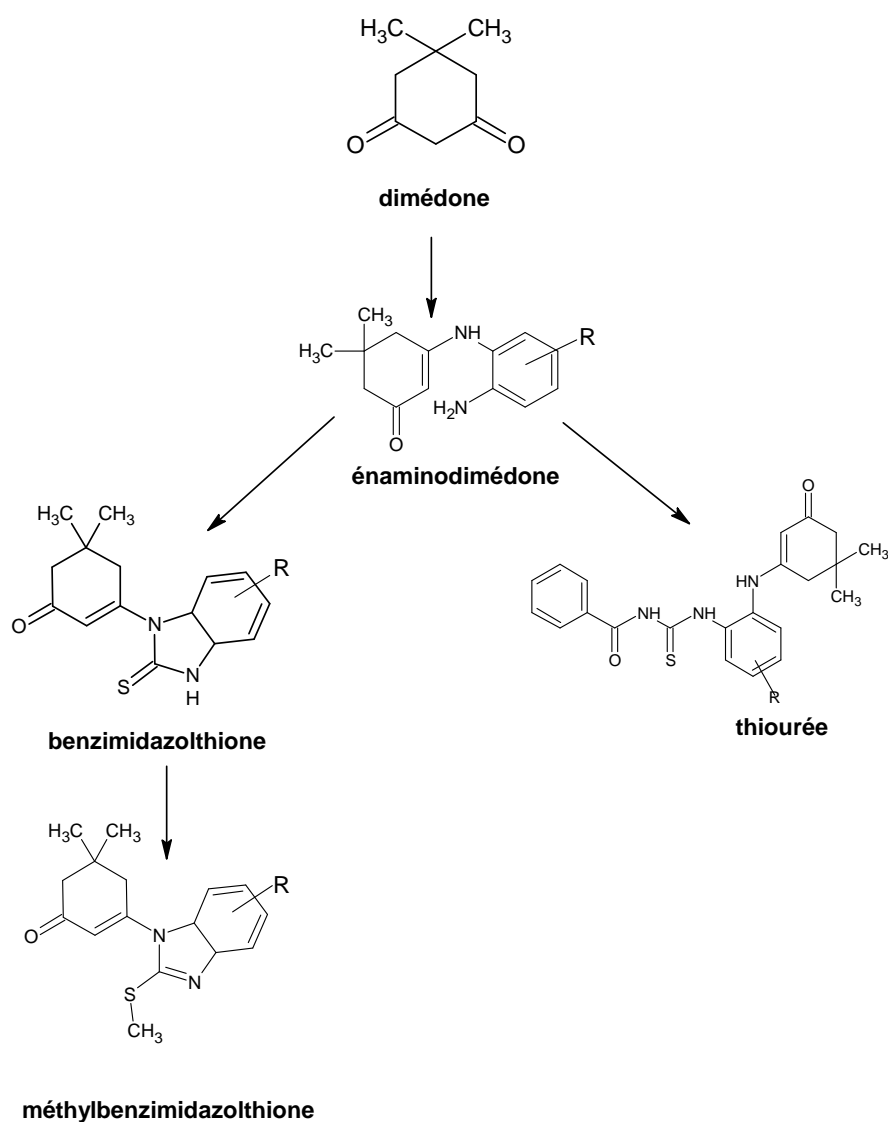


Schéma I-6 : Schéma réactionnel de notre synthèse.

L'activité antimicrobienne de ces dérivés a été également explorée à travers des tests microbiologiques sur un champignon et diverses souches bactériennes.

Références bibliographiques

- [1]- I. O. Edafiogho, K. V. V. Ananthalakshmi, S. B. Kombian, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 5266, **2006**.
- [2]- M. Khurana, N. N. Salama, K. R. Scott, N. N. Nemieboka, K. S. Bauer, N. D. Eddington, *Drug Dispos.*, **24**, 397, **2003**.
- [3]- K. R. Scott, I. O. Edafiogho, E. L. Richardson, V. A. Farrar, J. A. Moore, E. I. Tietz, C. N. Hinko, H. Change, A. El-Assadi, J. M. Nicholson, *J. Med. Chem.*, **36**, 1947, **1993**.
- [4]- C. Alan, A. C. Spivey, R. Srikanan, C. M. Diaper, J. David, D. Turner, *Org Biomol. Chem.*, 1638, **2003**.
- [5]- J. P. Michael, C. B. De Koning, D. Gravestock, G. D. Hosken, A. S. Howard, C. M. Jungmann, R. W. M. Krause, A.S. Parsons, S. C. Pelly, T. V. Stanbury, *Pure Appl. Chem.*, **71**, 979-988, **1999**.
- [6]- H. M. Hassneen, T. A. Abdallah, *Molecules*, **8**, 333, **2003**.
- [7]- T. Mahmud. J. Iqbal, A. A. Bhatti, A. R. Tariq, A. Gulzar, *J. Of scient. Resear.*, Vol. **XXXIX**, N°1, **2009**.
- [8]- C. J. Roxburgh, *Tetrahedron*, **49**, 9131, **1991**.
- [9]- a) J. Svete, M. Aljaz-Rozic, B. J. Stanovnik, *Heterocycl. Chem.*, **34**, 177, **1997**.
- b) S. Zupancic, J. Svete, B. J. Stanovnik, *Heterocycl.* , **53**, 2033. **2001**.
- c) M. E. H. Hassaneen, *Molecules*, **16**, 609-623, **2011**.
- [10]- S. G. Hegde, C. R. Jones, *J. Heterocycl. Chem.*, **30**, 1501, **1993**.
- [11]- R. S. Martin, E. M. De Marigorta, E. Dominguez, *Tetrahedron*, **50**, 2255, **1994**.
- [12]- L. V. Reis, A. M. Labo, S. Prabhakar, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2747, **1994**.
- [13]- G. Sorsak, S. G. Gradadolnik, B. Stanovnik, *J. Heterocycl. Chem.*, **35**, 1275, **1993**.
- [14]- a) C. Reidlinger, R. Dworzak, H. Junk, *Monatsh. Chem.*, **129**, 1207, **1993**.
- b) Al-Omran, A. Z. A. Elassar, A. El-Khair, A. *Tetrahedron*, **57**, 10163, **2001**.
- [15]- W. Lowe, *Arch. Pharm. (Weinheim)*, **311**, 414, **1978**.

- [16]- W. Lowe, B. Braun, Muller, J. *Heterocycl. Chem.*, **31**, 1577, **1993**.
- [17]- Y. Onural, *Chim. Acta Turc.*, **19**, 45, **1991**.
- [18]- M. R. Mohammadizadeh, A. Hasaninejad, M. Bahramzadeh, Z. S. Khanjarloo, *Synth Commun*, **39**, 115, **2009**.
- [19]- G. Bartoli, M. Bosco, M. Locatelli, E. Marcantoni, P. Melchiorre, L. Sambri, *Synlett.*, 239, **2004**.
- [20]- A. Arcadi, G. Bianchi, S. D. Giuseppe, F. Marinelli, *Green Chem.*, **5**, 64-67, **2003**.
- [21]- M. M. Khodaei, A. R. Khosropour, M. Kookhazadeh, *Synlett.*, 1980, **2004**.
- [22]- J. S. Yadav, V. N. Kumar, R. S. Rao, A. D. Priyadarshini, P. P. Rao, B. V. S. Reddy, K. Nagaiah, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **256**, 234, **2006**.
- [23]- F. Epifano, S. Genovese, M. Curini, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2717, **2007**.
- [24]- B. Das, K. Venkateswarlu, A. Majhi, M. R. Reddy, K. N. Reddy, Y. K. Rao, K. Ravikumar, B. Srihar, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **246**, 276, **2006**.
- [25]- A. R. Khosropour, M. M. Khodaei, M. Kookhazadeh, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1725, **2004**.
- [26]- S. Gogoi, R. Bhuyan, N. C. Barua, *Synth. Commun.*, **35**, 2811, **2005**.
- [27]- A. R. Gholap, N. S. Chakor, T. Daniel, R. J. Lahoti, K. V. Srinivasan, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **245**, 37, **2006**.
- [28]- R. Lenin, R. M. Raju, *ARKIVOC*, **xiii**, 204, **2007**.
- [29]- R. S. Bhosale, P. A. Suryawanshi, S. A. Ingle, M. N. Lokhande, S. P. More, S. B. Mane, S. V. Bhosale, R. P. Pawar, *Synlett.*, 933, **2006**.
- [30]- a) P. Clarissa, N. Dayse, *Cataly. Comm.*, **9**, 1375–1378, **2008**.
- b) F. P. Clarissa, L. Kelvis, Z. Nilo, B. G. Helio, M. A. P. Marcos, *Monatshefte fuer Chemie*, Vol **139**, N°9, pp. 1049-1054, **2008**.
- [31]- J. P. Michael, D. Gravestock, *Pure & Appl. Chem.*, Vol **69**, N°3, pp.583-588, **1997**.
- [32]- M. Calle, A. L. Calvo, A. Gonza´lez-Ortega, A. M. Gonza´lez-Nogal, *Tetrahedron*, **62**, 611–618, **2006**.

- [33]- D. F. Martin, G. A. Janusonis, B. B. Martin, *J. Am. Chem. Soc.*, **83**, 73, **1961**.
- [34]- Z. H. Zhang, T. S. Li, J. J. Li, *Catal. Commun.*, **8**, 1615-1620, **2007**.
- [35]- C. K. Z. Andrade, A. Fátima, S. Barreto, W. A. Silva, *Arkivoc*, **xii**, 226-232, **2008**.
- [36]- S. M. Al-Moussaoui, M. Sh. Moustafa, *Beilstein J. org. Chem.*, **3**, 12, **2007**.
- [37]- a) F. Al-Omran, N. Al-Awadi, M. M. Abdel-Khalid, K. Kaul, A. A. Al-Khair, M. H. Elnagdi, *J. Chem. Res (s)*., **84**, **1997**.
- b) V. Kepe, M. Kocevar, S. Blanc, *J. Heterocycl. Chem.*, **33**, 1707, **1996**.
- [38]- R. Cantegril, D. Croisat, P. Desbords, F. Guigues, J. Mortier, R. Piegnier, *Chem. Abstr.*, **120**, 270382h, **1994**.
- [39]- L. F. Lee, S. R. Bertenshaw, *Chem. Abstr.*, **123**, 34011g, **1995**.
- [40]- M. E. F. Braibante, H. T. S. Braibante, M. P. Uliana, C. C. Costa, M. Spenazzatto, *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol **19**, N°5, 909-913, **2008**.
- [41]- G. V. Grigaryan, K. K. Lulukyan, S. G. Agbalyan, *Arm. Khim. Zh.*, **117**, 233758c, **1992**.
- [42]- K. Singh, J. Singh, H. Singh, *Tetrahedron*, **54**, 935, **1998**.
- [43]- M. Amir, K. Shikha, *Eur. J. Med. Chem.*, **2004**.
- [44]- H. Sheibani, M. Seifi, *Arkivoc*, **xii**, 98-105, **2009**.
- [45]- Z. Tavallaii, O. Sabzevari, M. Bakavoli, M. Rahimizadeh, *Scientia Iranica*, Vol **14**, N°4, pp. 320-322. **2007**.
- [46]- V. Dorokhov, A. Komkov, S. Baranin, *Arkivoc*, **xiv**, 178-186, **2003**.
- [47]- I. Yavari, Z. Hossaini, M. Sabbaghan, *Tetrahedron Letters*, **49**, 844-846, **2008**.
- [48]- S. Cunha, R. M. Bastos, P. O. Silva, G. A. N. Costa. I. Vencato, C. Lariucci, H. B. Napolitano, C. M. A. Oliveira, L. Kato, C.C. Silva, D. Menezes, M.A.V.Santos, *Monatshefte fur Chemie*, **138**, 111-119. **2007**.
- [49]- M. R. P. Heravi, P. Noor, *Journal of the Iranian Chemical Society*, Vol **6**, N° **3**, **2009**.

- [50]- J. Quiroga, D. Mejia, B. Insuasty, R. Abonia, M. Noguerras, A. Sanchez, J. Cobo, J. N. Low, *Tetrahedron*, **57**, 6947-6953, **2001**.
- [51]- S. Kumar, P. Sharma, K. K. Kapoor, M. S. Hundal, *Tetrahedron*, **64**, 536-542, **2008**.
- [52]- I. Devi, P. J. Bhuyan, *Tetrahedron Letters*, **45**, 8625-8627, **2004**.
- [53]- N. G. Kozlov, A. P. Kadutskii, *Tetrahedron Letters*, Vol 49, 4560-4562, **2008**.
- [54]- W. Liquiang, W. Yanfang, Y. Fulin, F. Lizhen, *Munatsch Chem*, **2010**.
- [55]- J. V. Greenhill, *J. Of the Chemical Society, Pekin Transactions I*, **(20)**, 2207-10, **1976**.
- [56]- A. Hasaninejad, A. Zare, M. R. Mohammadisadeh, M. Shekouhy, A. R. Moosavizare, *E-Jornal of Chemistry*, **7(4)**, 1546-1554, **2010**.
- [57]- H. T. S. Braibante, M. E. F. Braibante, G. B. Rosso, D. A. Oriques, *J. Braz. Chem. Soc.*, Vol **14**, N° 6, 994-997, **2003**.
- [58]- E. E. Swayze, S. M. Peiris, L. S. Kucera, E. L. White, D. S. Wise, J. C. Drach, L. B. Townsend. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **3(4)**, 543-546, **1993**.
- [59]- S. B. Wagh, N. M. Gour, S. V. Patil, V. K. Mourya, *Indian. J. Heterocycl. Chem.*, **9(1)**, 227, **2000**.
- [60]- E. S. Lazer, M. R. Matteo, G. J. Possanza, *J. Med. Chem.*, **30(4)**, 726-729, **1987**.
- [61]- G. A. Kilcigil, C. Kus, E. D. Ozdamar, B. Can-Eke, M. Iscan, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **340**, 607 – 611, **2007**.
- [62]- P. Sharma, A. Kumar, M. Sharma, *J. Mol.*, **237**, 191-198, **2005**.
- [63]- T. Yamasaki , H. Kojima , M. Tanaka, S. Aibara, M. Hirohashi, Y. Kasai, M. Tsubokawa, K. Watanabe , A. Akashi, *Arzneimittelforschung*, **31(4)**, 707-15, **1981**.
- [64]- a) V. A. Mauro, H. C. Silvia, V. A. Joao, V. N. S. Marcus, *J. Sulfur Chem.*, **28(1)**, 17-22, **2007**.
- b) M. Marco, B. Fabrizio, S. Claudia, S. Rivara, Z. Valentina, V. Federica, R. Mirko, B. Elisabetta, B. Simona, B. Vigilio, M. Francesca, I. Mariannina, V. P. Pier, *Bioorg. Med. Chem.*, **12(4)**, 663-674, **2004**.

- c) E. V. Bakhareva, M. G. Voronkov, M. S. Sorokin, V. A. Lopyrev, S. B. Seredenin, G. M. Gaidarov, *Pharmaceut. Chem.*, **30(2)**, 89-91, **1996**.
- [65]- E. J. Salaski, *Tetrahedron Lett.*, Vol. **36**, No. 9, pp. 1387-1390, **1995**.
- [66]- R. Pauwels, K. Andries, Z. Debyser, M. J. Kukla, D. Schols, H. J. Breslin, R. Woestenborghs, J. Desmyter, M. A. C. Janssen, E. De Clercq, P. A. Janssen, *Antimicrob. Agents Chemother.*, p. 2863-2870, **1994**.
- [67]- H. Benedikta, D. Puodziunaite, R. Janciene, L. Kosychova, Z. Stumbreviciute, *Arkivoc*, vol **1**, 4, **2000**.
- [68]- L. Hammal, Y. Bentarzi, R. Kaoua, S. Bakhta, B. Nedjar-Kolli, C. Andre, P. Hoffmann, *J. Soc. Alger. Chem.*, **18(1)**, 45-54, **2008**.
- [69]- D. Andric, G. Tovilovic, G. Raglic, V. Soskic, M. Tomic, S. Kostic-Rajacic, *J. Serbian Chem. Soc.*, **72**, 747, **2007**.
- [70]- H. Thakuria, G. Das, *Arkivoc*, (xv) 321-328, **2008**.
- [71]- a) R. Gedye, F. Smith, K. Westaway, H. Ali, L. Laberge, J. Roussel, *Tetrahedron Lett.*, **7**, 270, **1986**.
- b) R. J. Guiguere, T. L. Bray, S. M. Duncan, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 4945, **1986**.
- [72]- a) M. L. Wang, B. L. Liu, *J. Chinese Institute of Chem. Engineers*, **38**, 161-167, **2007**.
- b) K. Anandarajagopal, R. N. Tiwari, N. Venkateshan, P. Promwichit, *International Journal of Chemical and Analytical Science*, **1(9)**, 214-216, **2010**.
- c) A. Singh, A. C. Rana, *International Journal of PharmTech Research*, Vol 2, N°3, pp 1969-1977, **2010**.
- [73]- H. Zarrinmayeh, D. M. Zimmerman, B. E. Cantrell, D. A. Schober, R. E. Bruns, S. L. Gackenheimer, P. L. Ornstein, P. A. Hipskind, T. C. Britton, D. R. Gehlert., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, 647, **1999**.
- [74]- K. Sztanke, K. Pasternak, A. S. Wojtowicz, J. Truchlinska, K. Jozwiak, *Bioorg. Med. Chem.*, **14**, 3635, **2006**
- [75]- M. Andrzejewska, L. Yopez-Mulia, A. Tapia, R. Cedillo-Rivera, A. E. Laudy, B. J. Starosciak, Z. Kazimierzczuk, *Eur. J. Pharm. Sci.*, **21**, 323, **2004**.
- [76]- J. Gupta, K. Urbahns, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**, 3315, **2005**.
- [77]- a) J. E. Richter, *Am. J. Gastroenterol.*, **92**, 34, **1997**.
- b) J. C. Hazelton, B. Iddon, H. Suschitzky, L. H. Wolley, *Tetrahedron*, **51**, 10771, **1995**.
- c) H. J. Al Muhaimed, *Int. Res.*, **25**, 175, **1997**.

- [78]- A. Brukshtus, A. Sirvidite, V. Garalene, L. Labanauskas, *Chemistry of heterocyclic Comp.*, **33** (6), 665, **1997**.
- [79]- J. Valdez, R. Cedillo, A. H. Campos, L. Yepez, F. H. Luis, G. N. Vazquez, A. Tapia, R. Cortes, M. Hernandez, R. Castillo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **12**, 2221–2224, **2002**.
- [80]- a) R. Janciene, Z. Stumbreviciute, L. Pleckaitiene, B. Puodziunaite, *Chem. Heterocyclic Comp., Vol 38*, No. 6, **2002**.
b) R. Achour, E. M. Essassi, R. Zniber., *Tetrahedron Lett.*, **29**(2), 195-8, **1988**.
- [81]- S. J. Teague, S. Barber, S. King, L. Stein, *Tetrahedron Letters*, Vol **46**, **27**, 4613-4616, **2005**.
- [82]- R. V. Shingalapur, K. M. Hosamani, R. S. Keri, M. H. Hugar, *Euro. J. of Med. Chem.*, 3957, **2010**.
- [83]- a) L. E. Bermudez, R. Reynolds, P. Kolonoski, P. Aralar, C. B. Inderlied, L. S. Young, *Antimicrob Agents Chemother*, **47**: 2685-2687, **2003**.
b) B. Phetsuksiri, A. R. Baulard, A. M. Cooper, D. E. Minnikin, J. D. Douglas, G. S. Besra, P. J. Brennan, *Antimicrob Agents Chemother*, **43**:1042-1051, **1999**.
- [84]- a) A. Mahajan, S. Yeh, M. Nell, C. E. J. V. Rensburg, K. Chibale, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **17**, 5683-5685, **2007**.
b) I. Küçükgülzel, E. Tatar, S. G. Küçükgülzel, S. Rollas, E. D. Clercq, *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 381-392, **2008**.
- [85]- V. Alagarsamy, S. Meena, K. V. Ramseshu, V. R. Salomon, K. Thirumurugan, K. Dhanabal, M. Muruga, *Eur. J. Med. Chem.*, **41**, 1293-1300, **2006**.
- [86]- R. Ettari, A. Pinto, N. Micale, *Arkivoc*, (**xiv**), 227-234, **2009**.
- [87]- L. Xiao, L.C. Jiang, L. Y. Ping, *Molecules*, **14**, 1423-1428, **2009**.
- [88]- M. Weitman, K. Lerman, A. Nudelman, D. T. Major, A. Hizi, A. Herschhorn, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **46**, 447-467, **2011**.
- [89]- P. Venkatesh, S. N. Pandeya, *Inter. J. Chem. Research*, Vol **1**, N°3, pp 733-741, **2009**.
- [90]- N. Bennamane, R. Kaoua, L. Hammal, B. Nedjar-Kolli, *Org. Commun.* **1**:3, 62-68, **2008**.
- [91]- N. Bennamane, K. Zaïoua, Y. Akacem, R. Kaoua, Y. Bentarzi, S. Bakhta, B. Nedjar-Kolli, L. Ouhab, *Org. Commun.* **2**:2, 49-59, **2009**.

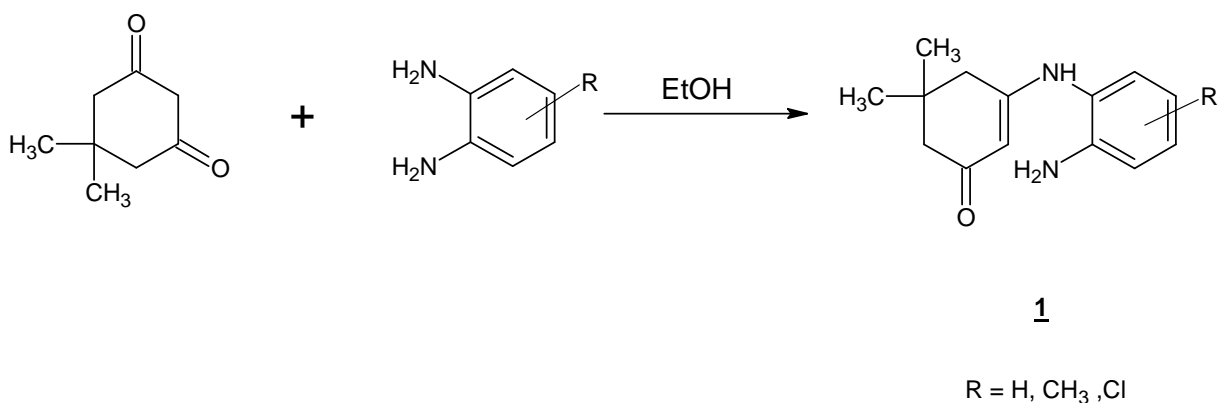
Chapitre II:



Résultats et discussion

II-1- Synthèse des énaminodimédones :

Compte tenu des activités pharmacologiques importantes que présentent les hétérocycles et dans le but de contribuer au développement de la chimie des énamines, nous avons réalisé la synthèse de l'énamine de départ par une condensation de la dimédone avec les o-phenylènediamine dans l'éthanol, selon la méthode donnée [1]. Il nous a été possible d'isoler un seul produit **1**, avec élimination d'une molécule d'eau, le rendement est de l'ordre de 80%. La structure a été déterminée sur la base des données spectrales RMN ^1H .



Le mode de préparation de ces composés est le suivant :

Dans un ballon de 200 ml, on dissout 4,2g (30 mmol, 1éq) de dimédone dans une solution de 50ml d'éthanol, on ajoute ensuite (30 mmol, 1éq) d'orthophénylènediamine. La solution est portée à reflux pendant 3 heures ou abandonnée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 12 heures, conduit au produit final qui est récupéré après évaporation du solvant sous forme d'un précipité qu'on lave avec l'éther pour éliminer les traces de l'amine restante.

Nous représentons sur le tableau II-1, quelques propriétés physiques de tous les dérivés de structure **1** (après purification).

Tableau II-1 : Propriétés physiques des dérivés 1

Composés	1a	1b	1c
R	H	CH ₃	Cl
Rdt. (%)	80	74	65
P.F (°C)	165	180	191
couleur	marron	blanc	bleu-foncé

II-1.1- Analyse spectroscopique :

II-1.1.1- R.M.N. du proton ¹H :

Le spectre RMN ¹H, pris dans le diméthyl sulfoxyde deutéré (DMSO-d₆), révèle la structure du composé 1.

Le schéma II-1 donne à titre d'exemple les déplacements chimiques du proton de l'énaminone 1a.

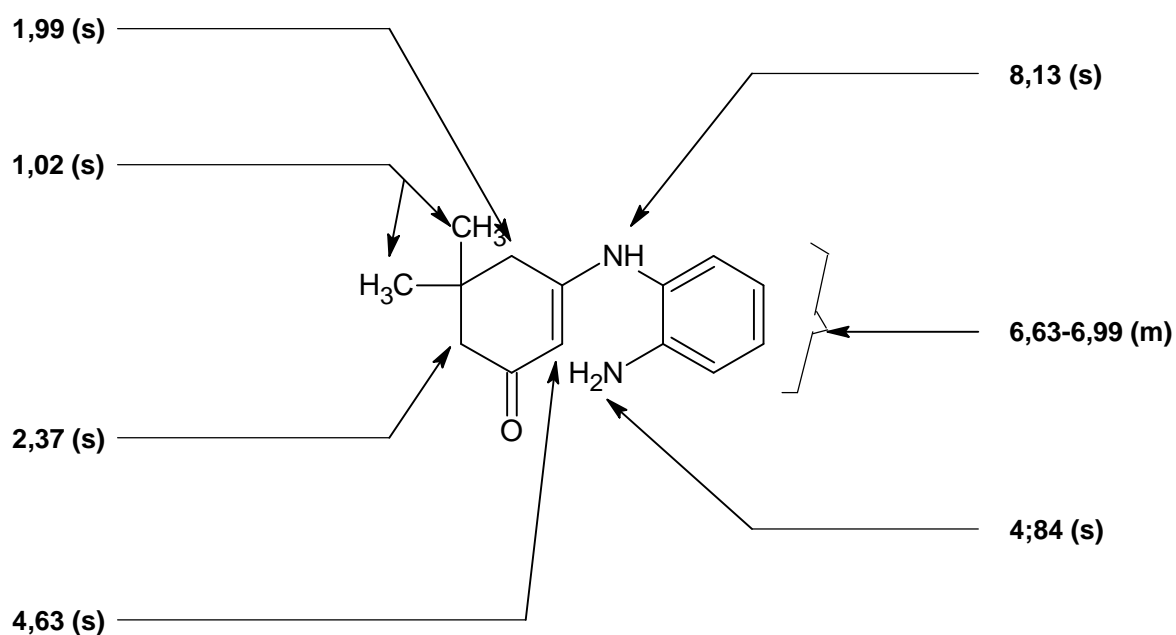


Schéma II-1 : Les déplacements chimiques du proton de l'énaminone 1a.

Les résultats de tous ces dérivés sont consignés dans le tableau II.2.

Tableau II-2 : Caractéristiques spectrales RMN ¹H des dérivés 1.

composé	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) (δ/ppm)
<u>1a</u>	1,02 (s, 6H, 2CH ₃); 1,99 (s, 2H, NC-CH ₂); 2,37 (s, 2H, OC-CH ₂); 4,63(s, 1H, OC-CH); 4,84 (s, 2H, NH ₂); 6,63-6,99 (m, 4H, Ar); 8,13 (s, 1H, NH).
<u>1b</u>	1,01 (s, 6H, 2CH ₃); 1,98 (s, 2H, NC-CH ₂); 2,18 (s, 3H, ArCH ₃); 2,35 (s, 2H, OC-CH ₂); 4,62 (s, 1H, OC-CH); 4,75 (s, 2H, NH ₂); 6,36-6,78 (m, 3H, Ar); 8,06 (s, 1H, NH).
<u>1c</u>	1,02 (s, 6H, 2CH ₃); 2,00 (s, 2H, NC-CH ₂); 2,36 (s, 2H, OC-CH ₂); 4,61 (s, 1H, OC-CH); 5,19 (s, 2H, NH ₂); 6,53-6,92 (m, 3H, Ar); 8,11 (s, 1H, NH).

II-1.2- Mécanisme d'obtention des énamino-dimédones 1 :

Les produits 1 ont été obtenus par attaque nucléophile d'un groupement NH₂ suivi de l'élimination d'une molécule d'eau.

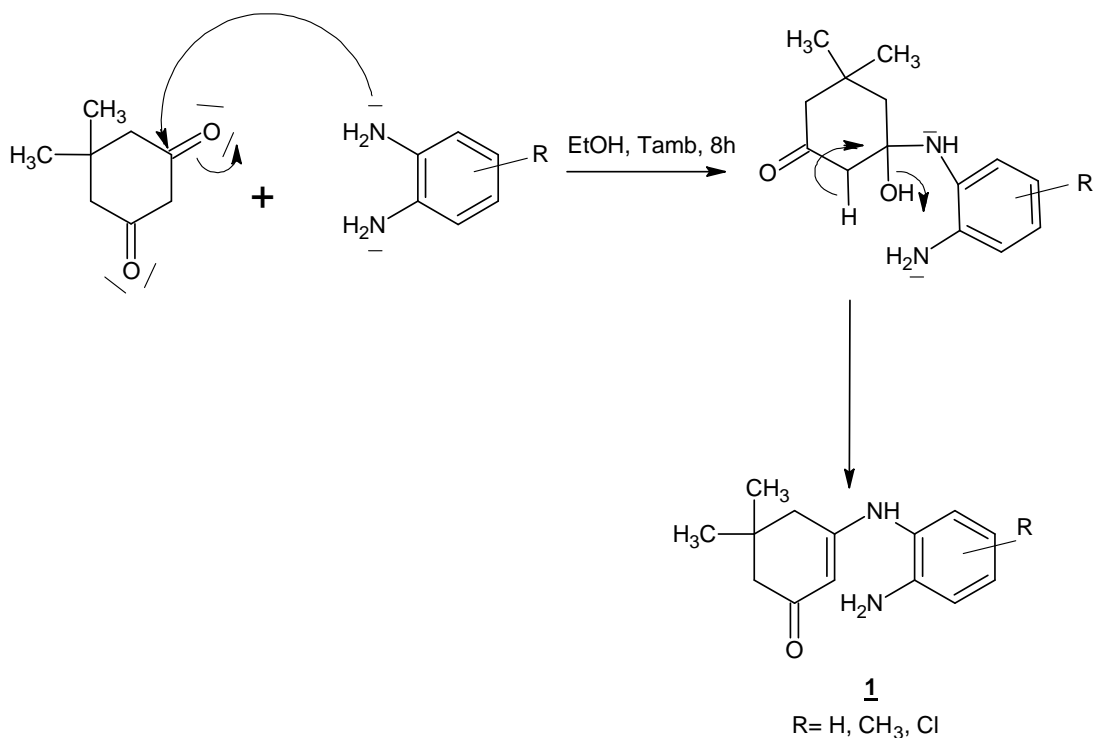


Schéma II-2 : Mécanisme réactionnel d'obtention des énamino-dimédones.

Connaissant la grande réactivité des dérivés soufrés en synthèse organique, il nous a paru intéressant de poursuivre notre travail dans ce domaine en élaborant de nouveaux composés hétérocycles soufrés à partir des énamino-dimédones **1** et du phénylthiocyanate.

II-2- Réaction de cyclisation des énamino-dimédones par action du phénylthiocyanate :

Nous avons choisi dans un premier temps d'opérer des réactions d'hétérocyclisation visée selon une technique conventionnelle utilisant l'éthanol à reflux, puis par irradiation aux micro-ondes à sec, afin d'apprécier les paramètres expérimentaux des deux méthodes. Nous avons ensuite réalisé la réaction d'alkylation du dérivé pur isolé et caractérisé.

Enfin, la même réaction opposant les énamino-dimédones **1** et le phényle isothiocyanate a été reprise dans un solvant aprotique, le CH_2Cl_2 , dans le but de mieux cerner le mécanisme de cette transformation.

II-2.1- Réaction au reflux de l'éthanol :

La méthode de synthèse appliquée [2] est décrite ci-dessous :

Dans un ballon de 100 ml muni d'un barreau magnétique, contenant (1mmol, 1éq) d'énamino-dimédone **1**, on ajoute 0,132ml (1,1mmol, 1,1éq) de phényle isothiocyanate. Le mélange réactionnel est porté à reflux dans l'éthanol pendant 9heures.

Face aux diverses fonctions contenues dans les produits en réaction, les dérivés **1** et le phénylthiocyanate, nous avons envisagé quatre hypothèses réactionnelles possibles.

Le schéma II-3 ci dessous montre les différentes possibilités de composés attendus pour cette réaction.

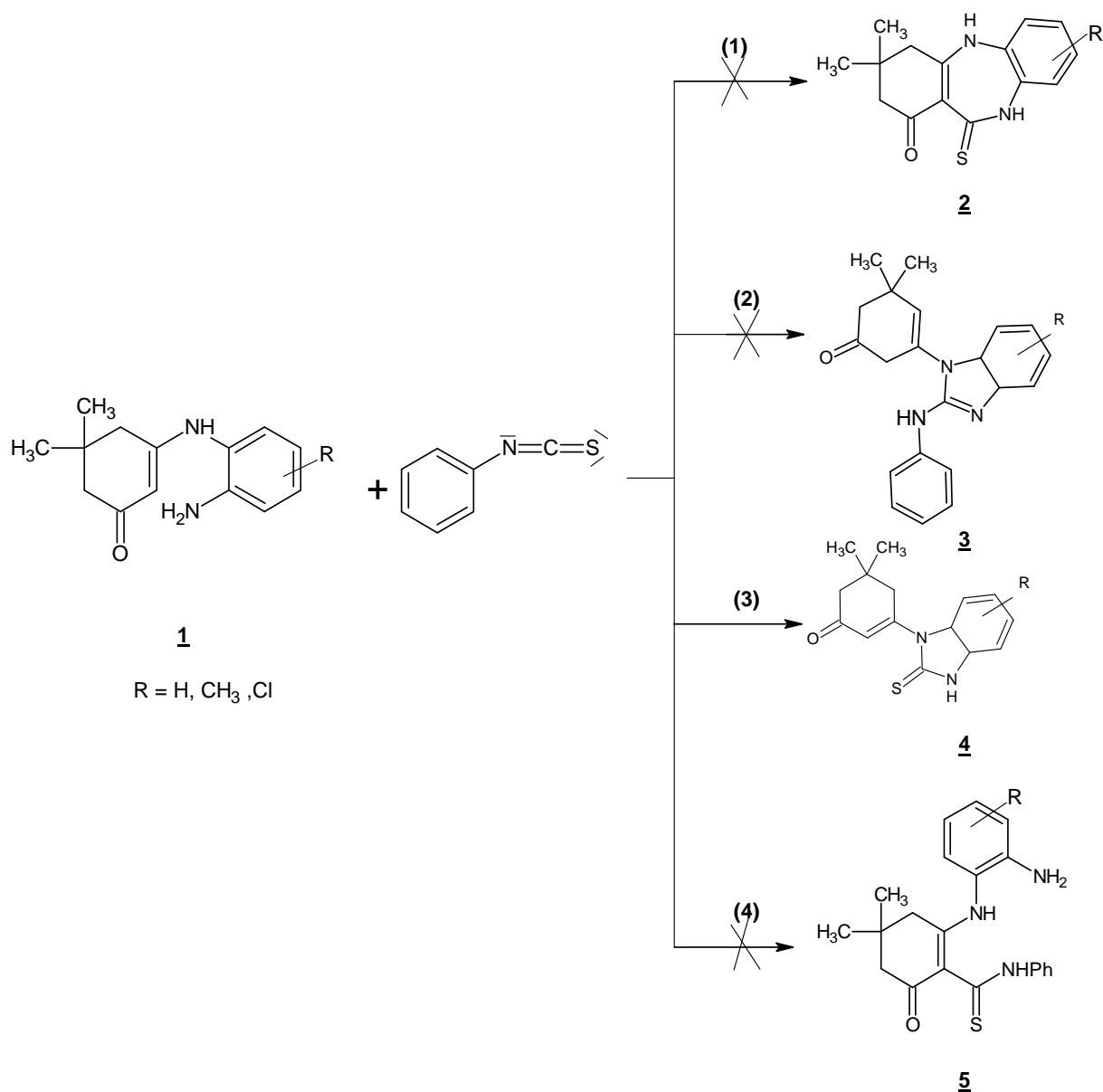


Schéma II-3 : Différentes possibilités de composés attendus.

L'évolution de la réaction a été suivie par CCM, montre à chaque fois l'obtention d'un seul produit final qui a été récupéré par évaporation puis recristallisation dans l'éthanol.

Après étude spectroscopique (RMN ¹H, RMN ¹³C et spectrométrie de masse), la structure du produit isolé s'identifie au dérivé **4**, les benzimidazoles-thiones substituées dont le squelette est d'une importance notoire en chimie thérapeutique.

Le tableau II-3 résume quelques données physiques des dérivés **4**.

Tableau II-3 : Propriétés physiques des dérivés **4.**

Dérivés		4a	4b	4c
R		H	CH ₃	Cl
Rdt %		91	94	74
Temps (h)		10	9	15
PF (°C)		200-202	206-208	218-220
Couleur		blanc	jaune	gris
I.R(KBr) ν cm⁻¹	$\nu_{C=O}$	1211	1214	1215
	$\nu_{C=S}$	1630	1632	1636

II-2.2- Réaction sous irradiations par les micro-ondes :

Au cours de notre recherche bibliographique, nous avons noté les avantages liés aux réactions réalisées sous irradiations aux micro-ondes. En effet, ces synthèses se caractérisent souvent par des temps réactionnels courts et des rendements élevés ; ce qui nous a incité à appliquer cette technique qui, du reste, est maintenant largement utilisée dans les laboratoires de synthèse organique.

Nous avons réalisé cette synthèse à sec selon la procédure suivante :

Un tube pyrex contenant (1mmol, 1éq) d'énamine **1** et (1,1mol, 1,1éq) de phenylisothiocyanate, a été introduit dans un four à micro-ondes domestique (sumsung, Ceramic enamel CE297DN) et irradié pendant 18-27 min (300 W). Le four a été éteint à chaque fois, après des périodes de 3 minutes de chauffage pour éviter l'évaporation des réactifs. Les réactions ont été suivies par CCM, le mélange réactionnel a été refroidi et le produit final récupéré par recristallisation dans l'éthanol.

Le tableau II-4 montre à titre comparatif les résultats de synthèse des dérivés **4** obtenus selon les deux techniques décrites ci-dessus.

Tableau II-4 : comparaison de la synthèse des dérivés **4** dans l'EtOH à reflux et l'utilisation des micro-ondes.

	Dérivés	4a	4b	4c
	R	H	CH ₃	Cl
EtOH à reflux	Rdt %	91	94	74
	Temps (h)	10	9	15
Micro-ondes (300W)	Rdt %	95	95	89
	Temps (min)	18	22	28

D'après les résultats ci-dessus nous constatons que la technique par irradiation aux micro-ondes est très avantageuse par rapport à la technique conventionnelle puisqu'elle nous a permis d'améliorer les paramètres réactionnels suivants :

- rendement élevé.
- temps réduit.

II-2.3- Analyse spectroscopique des dérivés **4** :

II-2.3.1- Infrarouge :

Sur le spectre IR du composé **4**, pris en suspension dans le KBr, on note la présence :

- d'une bande d'absorption à 1632 cm⁻¹ attribuable au groupement C=O du cycle dimédone.
- d'une bande d'absorption à 1213 cm⁻¹ attribuable au groupement C=S du cycle benzimidazol-2-thione.

II-2.3.2- RMN ^1H :

Nous donnons dans le schéma II-4 les différents déplacements chimiques du dérivé **4a** à titre représentatif.

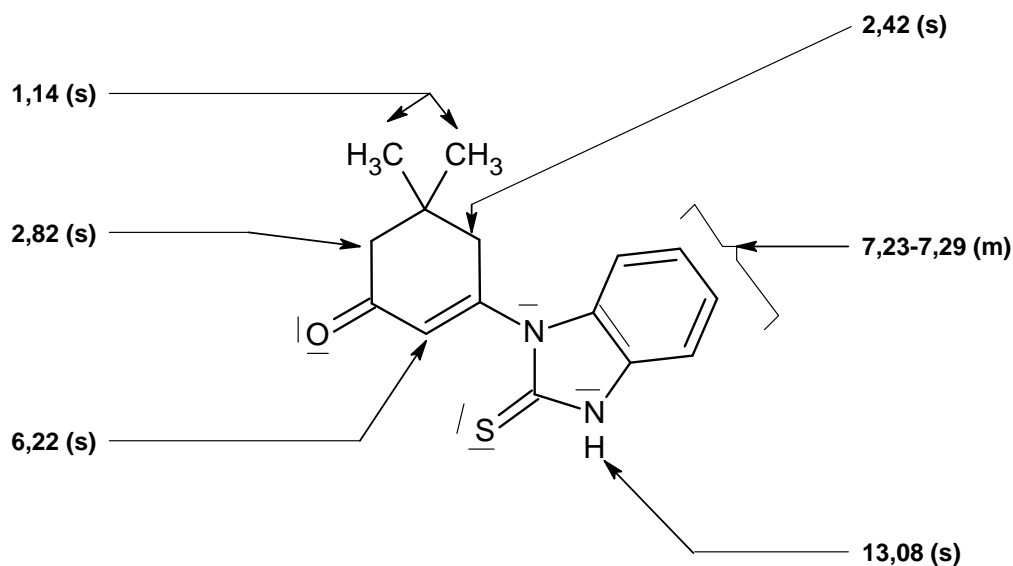


Schéma II-4 : Les différents déplacements chimiques du proton du dérivé **4a**.

Les résultats de RMN du proton des dérivés **4** sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau II-5 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H des dérivés **4**.

composé	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm)
4a	1,14 (s, 6H); 2,42 (s, 2H); 2,82 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,23-7,29 (m, 4H); 13,08 (s, 1H).
4b	1,13 (s, 6H); 2,37 (s, 3H phenyl); 2,41 (s, 2H); 2,82 (s, 2H); 6,19 (s, 1H); 7,01-7,15 (m, 3H) ; 12,99 (s, 1H) .
4c	1,13 (s, 6H); 2,41 (s, 2H); 2,79 (s, 2H); 6,22 (s, 1H); 7,23-7,28 (m, 4H); 13,20 (s, 1H).

Les spectres de résonances magnétiques nucléaires ^1H (DMSO- d_6 à 400 MHz) des dérivés **4** présentent deux changements majeurs par rapport à celui du produit de départ **1** :

- La disparition du signal correspondant au groupement NH_2 , qui apparaît dans les produits de départ aux environs de 4,7 ppm, et apparition d'un signal relatif au groupement NH de l'imidazole à 13 ppm (le proton du NH dans les produits de départ, résonne à 11 ppm).
- La disparition de l'autre signal correspondant au groupement NH situé en β de la fonction carbonyle de la dimédone, qui apparaît dans les produits de départ aux environs de 8 ppm ; ce qui confirme la cyclisation de notre produit.
- La présence du signal du $=\text{C}-\text{H}$ de la dimédone est incompatible avec la formation des produits **2** ou **5** et est donc en faveur de la formation exclusive de **4**.

II-2.3.3- RMN ^{13}C :

Nous représentons les éléments du composé **4a** sur le schéma II-5.

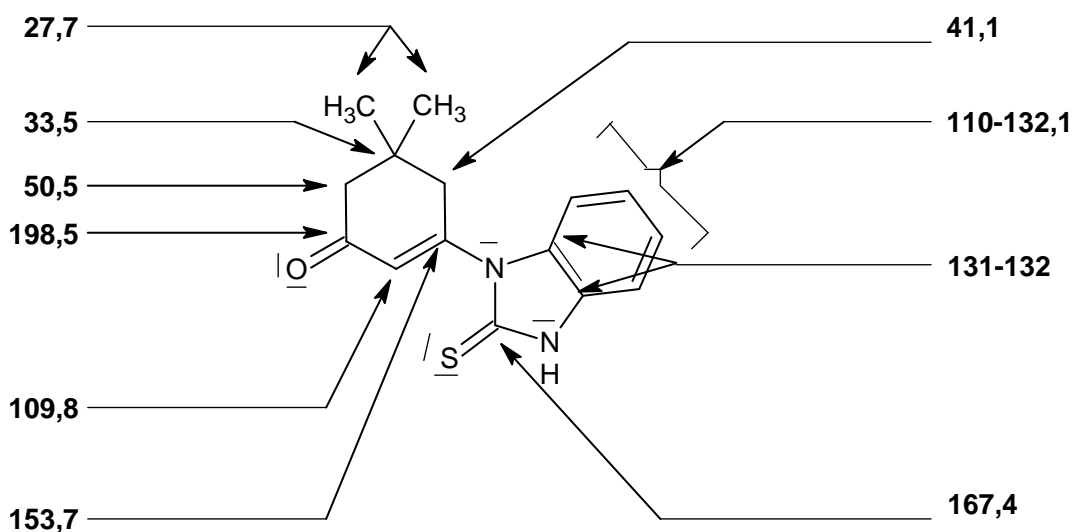


Schéma II-5 : Les différents déplacements chimiques du carbone du dérivé **4a**.

Les résultats de RMN du carbone sont présentés dans le tableau II-6.

Tableau II-6 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C des dérivés **4.**

composé	RMN ^{13}C (100.6 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm)
4a	27,7 (2CH ₃ en 5') ; 33,5 (C ₅ ') ; 41,1 (C ₄ ') ; 50,5 (C ₆ ') ; 109,8 (C ₂ ') ; 110,0 (C phenyl) ; 122,7 (C phenyl) ; 123,6 (C phenyl) ; 127,3 (C phenyl) ; 131,5 (C phenyl) ; 132,1 (C phenyl) ; 153,7 (C ₁ ') ; 167,4 (C=S) ; 198,5 (C=O).
4b	20,8 (CH ₃ phenyl) ; 27,6 (2CH ₃ en 5') ; 33,5 (C ₅ ') ; 41,1 (C ₄ ') ; 50,5 (C ₆ ') ; 109,4 (C ₂ ') ; 110,0 (C phenyl) ; 123,5 (C phenyl) ; 126,9 (C phenyl) ; 130,1 (C phenyl) ; 131,6 (C phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 153,8 (C ₁ ') ; 167,1 (C=S) ; 198,5 (C=O).
4c	27,7 (2CH ₃ en 5') ; 33,4 (C ₅ ') ; 141,0 (C ₄ ') ; 50,5 (C ₆ ') ; 109,5 (C ₂ ') ; 111,0 (C phenyl) ; 122,5 (C phenyl) ; 127,4 (C phenyl) ; 127,9 (C phenyl) ; 131,1 (C phenyl) ; 132,41 (C phenyl) ; 153,3 (C ₁ ') ; 168,3 (C=S) ; 198,5 (C=O).

L'analyse des spectres de RMN ^{13}C (DMSO- d_6 à 100,6 MHz) de nos composés est basée essentiellement sur les observations suivantes :

- L'apparition du signal de la fonction thiocarbonyle C=S aux environs de 197 ppm.
- La présence du signal relatif au carbone éthylénique du cycle dimédone qui se trouve déblindé vers les champs faibles à 110 ppm atteste la formation du cycle benzimidazole-2-thione.

II-2.3.4- Spectroscopie de masse :

Les structures des composés **4** sont confirmées sans ambiguïté par la spectrométrie de masse (IES), les pics quasi-moléculaires expérimentaux $[\text{M}+\text{H}]^+$ attendus ainsi que les ions pseudo moléculaires $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (**Tableau II-7**).

Tableau II-7 : Spectrométrie de masse (IES) des dérivés **4.**

composés	m/z $[\text{M}^+]$ théorique	m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ expérimentale	m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ expérimentale
4a	272,3	273,0	295,0
4b	286,3	287,0	309,0
4c	306,7	307,5	329,5

Toutes ces méthodes d'analyse utilisées ont confirmé la structure **4** des composés synthétisés.

II-2.4- Mécanisme réactionnel :

Cette réaction conduite dans des conditions similaires à celle décrite dans la littérature [3], donne de façon inattendue, accès exclusivement à la structure benzimidazole-2-thione **4**.

Comme le présente le schéma II-6, la formation de ce composé peut être expliquée par la sélectivité de l'attaque de l'amine primaire de l'*o*-phenylènediamine sur la fonction thiocarbonyle C=S (voie a) suivie d'une attaque nucléophile par l'azote de l'amine secondaire sur le groupement isothiocyanate de l'intermédiaire **I** (voie 2a), ce qui provoque le départ d'un groupement aniline C₆H₅NH₂ qui est considéré comme un bon groupement partant. L'attaque nucléophile impliquant la double liaison C=C du cycle dimédone conduisant au système benzodiazépine-thione **2** (voie a) ne peut donc être retenue. Il en est de même de la formation du dérivé **5**. L'exclusion du dérivé **3**, supposé être obtenu par élimination d'une molécule de H₂S, s'explique donc par l'absence du motif C=S dans cette structure.

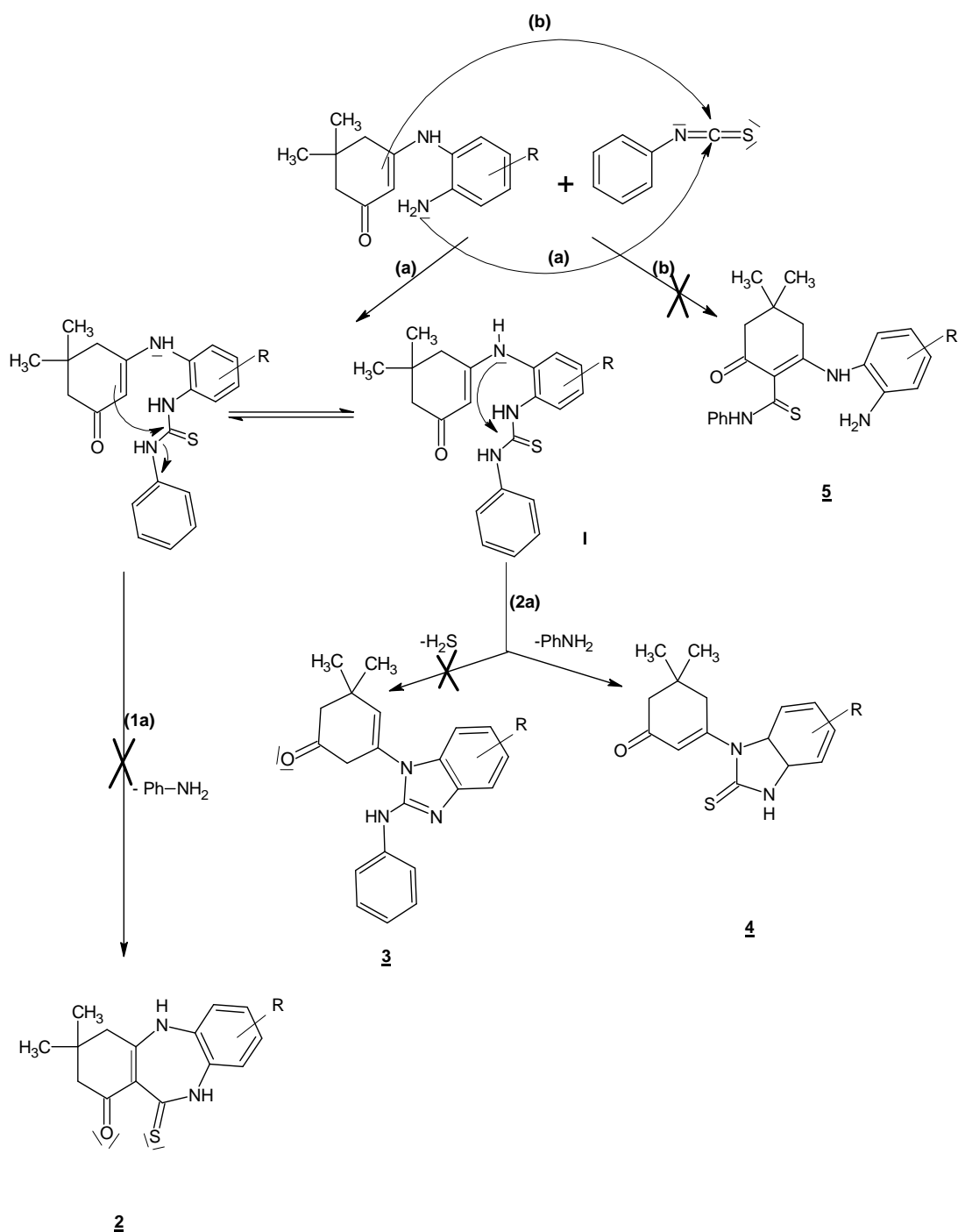
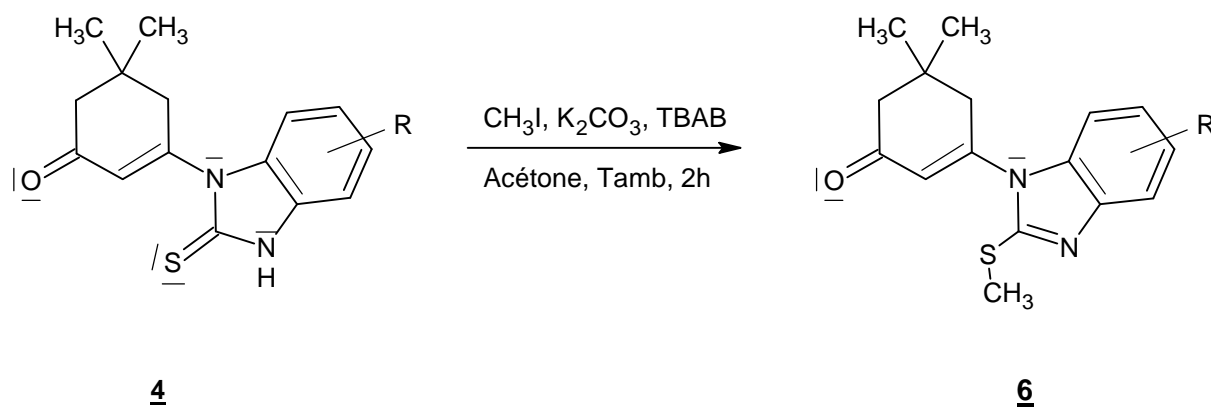


Schéma II-6 : Mécanisme réactionnel d'obtention des dérivés 4.

II-3- Réaction d'alkylation des dérivés 4 :

Les réactions d'alkylation des dérivés thioxo constituent un moyen sûr de confirmation de cette fonction tout en favorisant l'obtention de nouveaux dérivés dans lesquels la fonction thioxo $\text{C}=\text{S}$ est transformée en fonction $=\text{C}-\text{S}-\text{R}$. Pour y accéder, nous avons adopté ici la méthode en catalyse par transfert de phase qui est la technique la plus appropriée pour alkyler de telles structures.

Pour cela nous avons procédé à l'alkylation de nos structures en appliquant les conditions décrites dans la littérature [4]. La procédure consiste à faire dissoudre les benzimidazole-thiones dans l'acétone en présence de 2 équivalents de la base (K_2CO_3), d'un équivalent de l'agent alkylant iodométhane et d'une quantité catalytique du bromure de tertiobutyle ammonium (TBAB). Après deux heures d'agitation à température ambiante, le sel obtenu est filtré. Le résidu obtenu après évaporation de l'acétone, est repris dans un mélange de chloroforme-eau. La phase aqueuse a été extraite plusieurs fois avec le chloroforme. Les extraits, après avoir été séchés sur Na_2SO_4 , sont évaporés. Le résidu ainsi obtenu est dissous dans le minimum d'éthanol pour donner un précipité, qui a été filtré et lavé avec de l'eau puis recristallisé dans l'éthanol, pour donner les composés **6** de couleur jaunâtre.



Les dérivés **6** ainsi obtenus sont soumis à une étude spectroscopique détaillée. Nous résumons dans le tableau II-8 les données physiques de ces composés.

Tableau II-8: Caractéristiques physiques des composés **6.**

Composés	6a	6b	6c
R	H	CH ₃	Cl
Rdt. (%)	60	70	78
P.F (°C)	192 - 194	198 - 200	213 - 215
I.R(KBr) $\nu_{C=O} \text{ cm}^{-1}$	1624	1631	1632

II-3.1- Analyse spectroscopique:

II-3.1.1- Infrarouge :

A partir des spectres IR du composé isolé en suspension dans KBr, nous relevons les éléments caractéristiques suivants :

- La présence d'une bande d'absorption relative au C=O du cycle dimedone à 1624 - 1632 cm^{-1} .
- La disparition de la bande d'absorption relative au groupement C=S.

II-3.1.2- RMN ^1H :

Nous donnons dans le schéma II-7 les différents déplacements chimiques du dérivé

6a.

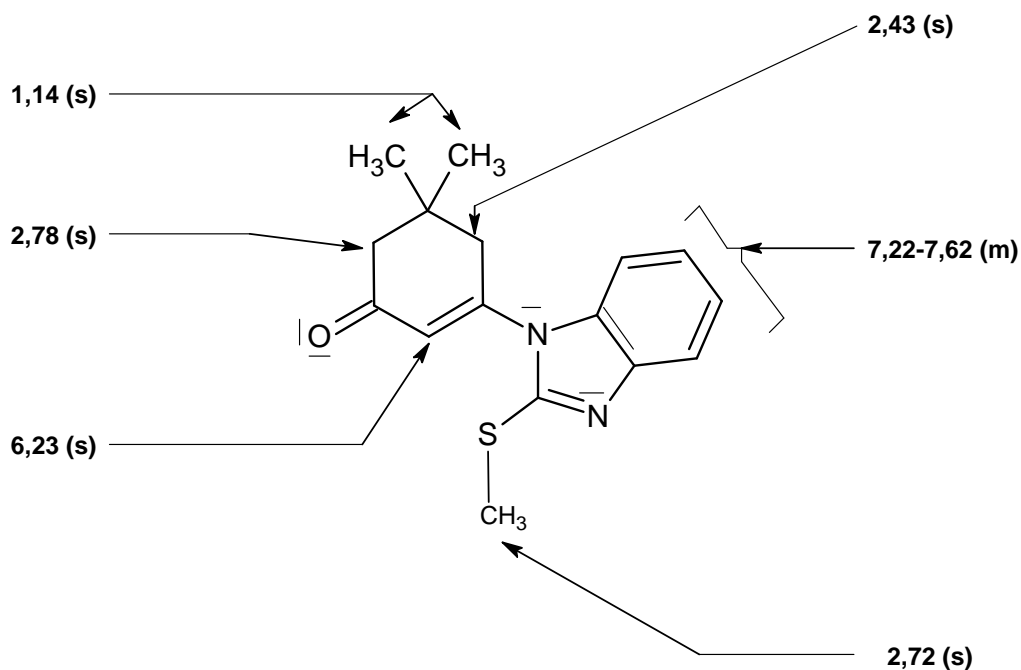


Schéma II-7 : Déplacements chimiques de RMN ^1H du dérivé 6a

Le tableau ci-dessous regroupe les résultats du RMN proton réalisé dans le DMSO deutéré.

Tableau II-9 : Caractéristiques spectrales RMN ¹H des dérivés 6.

composé	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) (δ/ppm)
<u>6a</u>	1,14 (s, 6H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,78 (s, 2H) ; 6,23 (s, 1H) ; 7,22-7,62 (m, 4H).
<u>6b</u>	1,14 (s, 6H) ; 2,41 (s, 3H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,72 (s, 3H phenyl) ; 2,78 (s, 2H) ; 6,21 (s, 1H) ; 7,05-7,41 (m, 3H).
<u>6c</u>	1,14 (s, 6H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,76 (s, 2H) ; 6,26 (s, 1H) ; 7,24-7,70 (m, 3H).

L'examen des spectres RMN ¹H (DMSO-d₆ à 400MHZ) des structures 6 indique particulièrement :

- La présence des signaux habituellement observés sur les spectres des produits de départ 4.
- La disparition du signal relatif au proton du groupement NH qui apparait dans le produit de départ aux environs de 13 ppm.
- L'apparition des signaux relatifs aux protons du groupement S-CH₃ (un singulet d'intensité trois protons) aux environs de 2,70 ppm.

II-3.1.3- RMN ¹³C :

Nous représentons, sur le schéma II-8, les éléments structuraux du composé 6a à titre indicatif.

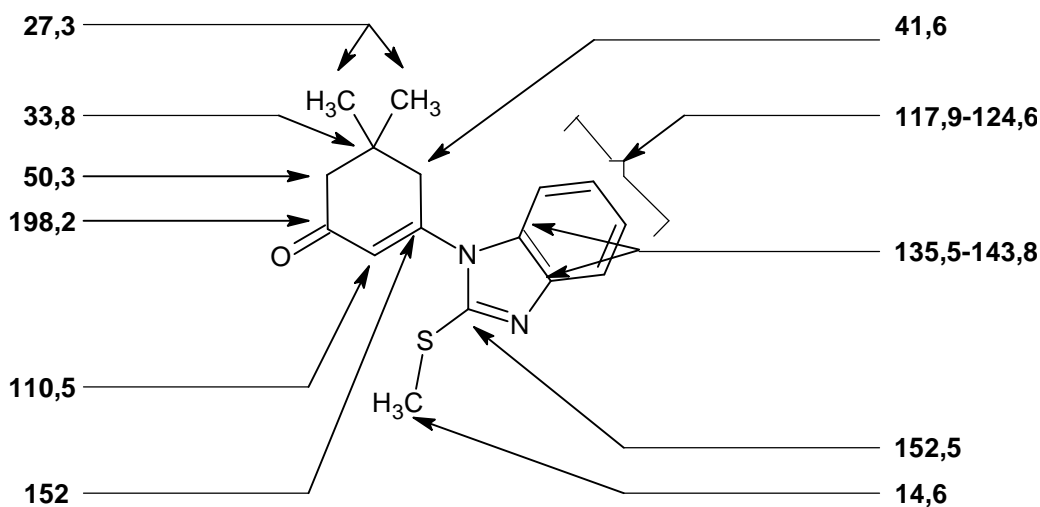


Schéma II-8 : Déplacements chimiques de RMN¹³C du dérivé 6a.

Tableau II-10 : Caractéristiques spectrales RMN ^{13}C des dérivés 6.

composé	RMN ^{13}C (100,6 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm)
<u>6a</u>	14,6 (CH ₃ -S) ; 27,3 (2CH ₃ en 5') ; 33,8 (C ₅ ') ; 41,6 (C ₄ ') ; 50,3 (C ₆ ') ; 110,5 (C ₂ ') ; 117,9 (C phenyl) ; 122,5 (C phenyl) ; 122,6 (C phenyl) ; 124,6 (C phenyl) ; 135,5 (C phenyl) ; 143,8 (C phenyl) ; 151,6 (C ₁ ') ; 152,5 (C-S) ; 198,2 (C=O).
<u>6b</u>	14,6 (CH ₃ -S) ; 20,9 (CH ₃ phenyl) ; 207,3 (2CH ₃ en 5') ; 33,9 (C ₅ ') ; 41,6 (C ₄ ') ; 50,3 (C ₆ ') ; 110,2 (C ₂ ') ; 117,8 (C phenyl) ; 123,6 (C phenyl) ; 124,0 (C phenyl) ; 131,8 (C phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 143,6 (C phenyl) ; 151,4 (C ₁ ') ; 152,6 (C-S) ; 198,1 (C=O).
<u>6c</u>	14,6 (CH ₃ -S) ; 27,3 (2CH ₃ en 5') ; 33,8 (C ₅ ') ; 41,5 (C ₄ ') ; 50,2 (C ₆ ') ; 111,7 (C ₂ ') ; 117,4 (C phenyl) ; 122,4 (C phenyl) ; 125,1 (C phenyl) ; 127,0 (C phenyl) ; 134,1 (C phenyl) ; 144,2 (C phenyl) ; 152,1 (C ₁ ') ; 153,6 (C-S) ; 198,2 (C=O).

Les spectres RMN ^{13}C enregistrés (DMSO- d_6 a 100,6 Mhz) des composés 6 ont permis de confirmer leurs structures par :

- la disparition d'un signal correspondant au groupement C=S situé à 167 ppm.
- La présence d'un nouveau signal à 15 ppm caractéristique du carbone du groupement méthyl thio.
- L'apparition d'un signal à 152 ppm relatif au carbone du groupement imidothiométhyl (N=C-S-CH₃).

II-3.1.4- Spectrométrie de masse :

En spectrométrie de masse (IES), l'étude des spectres réalisés confirme la présence du pic de l'ion moléculaire M^+ pour chaque produit de structure 6.

Les pics quasi-moléculaire expérimentaux $[\text{M}+\text{H}]^+$ sont données dans le tableau II-11.

Tableau II-11 : Spectrométrie de masse (IES) des dérivés 6.

composés	m/z [M ⁺] théo	m/z [M+H] ⁺ exp
6a	286,3	287,5
6b	299,3	300,5
6c	320,5	321,5

II-4- Essais de cyclisation des énamindimédones dans le dichlorométhane à froid :

Récemment, dans un travail réalisé dans notre laboratoire, N. Bennamane et L.Hammal [5] ont étudié l'action du sulfure de carbone sur les énaminones. Cette méthode consiste à dissoudre le produit de départ dans le minimum du mélange de pyridine et du DMSO avant d'ajouter le CS₂(en excès). La solution est laissée sous agitation à température ambiante pendant 24h. Le résultat obtenu montre que lorsque l'énaminoone utilisée est dérivée du cycle pyrone la réaction conduit au cycle benzodiazépin-2-thione. Par contre, si l'énaminoone utilisée est un dérivé de la dimédone on obtient une benzimidazol-2-thione.

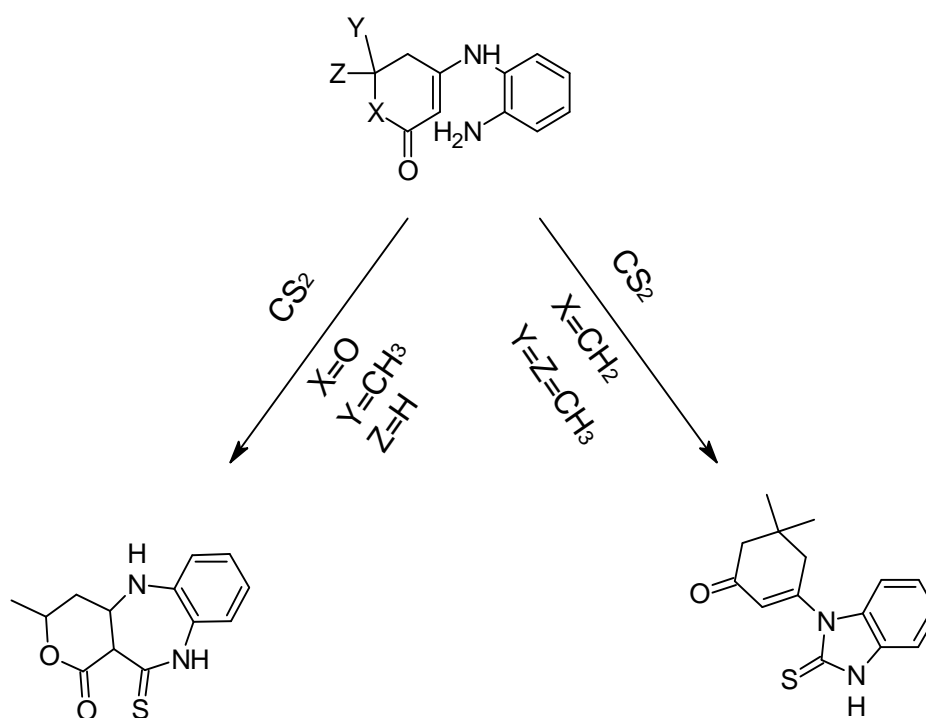


Schéma II-9

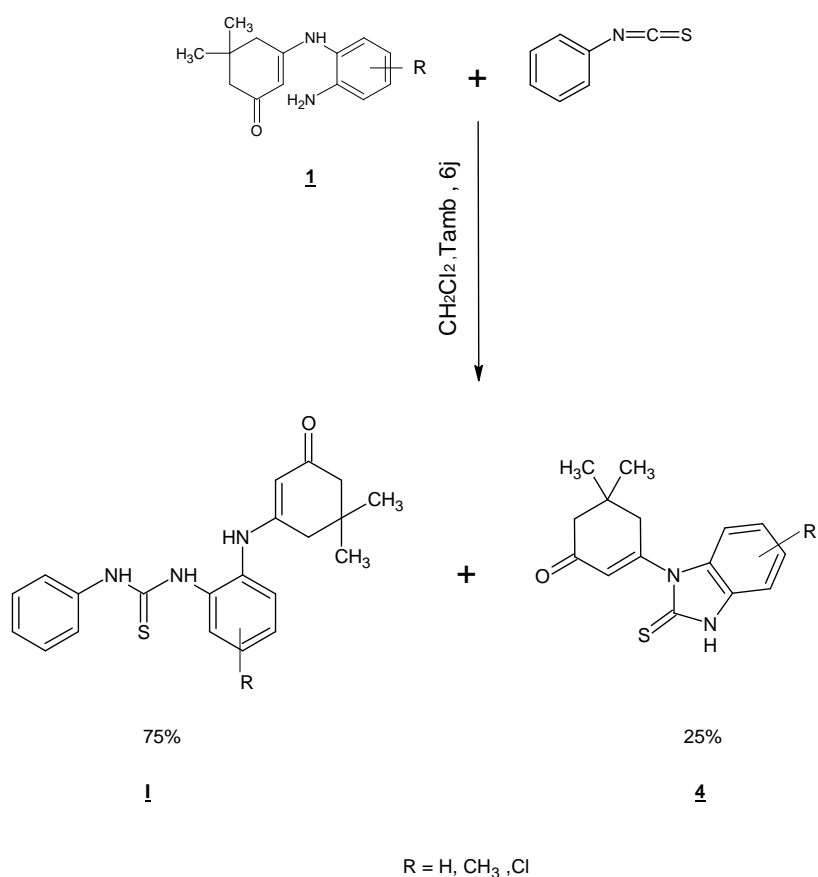
Pour notre part et compte tenu des différents résultats rapportés dans notre laboratoire, nous avons entrepris l'extension de cette réaction en opposant les énaminones au phényl isothiocyanate dans d'autres conditions opératoires (solvant et température), afin d'observer éventuellement l'influence de ces dernières sur la réaction.

L'analyse par CCM et les spectres RMN ^1H et ^{13}C nous ont montré la présence d'un mélange du composé **4** et de l'intermédiaire I avec un pourcentage d'environ 25% et 75%.

L'intermédiaire **I** appartient à la famille de composés thio-urées qui sont une classe très intéressante de composés organiques fonctionnels.

Notre méthode de synthèse consiste à dissoudre la même quantité de réactifs utilisées auparavant pour la préparation du composé **4**, dans 20ml de dichlorométhane qui est un solvant aprotique, moins polaire que l'éthanol, la réaction est maintenue sous agitation à température ambiante pendant 6 jours, avec un suivie par CCM pour s'assurer que le produit de départ **1** a complètement réagit. Le produit final est récupéré par évaporation puis lavé à l'éther et recristallisé dans l'éthanol.

Le dérivé chloré **1c** n'a pas donné un bon résultat à cause de l'insolubilité de ce dernier dans le dichlorométhane à froid.



L'analyse par RMN ^1H et RMN ^{13}C nous a permis d'identifier un mélange de deux produits qui se sont avérés être le produit cyclisé à côté de l'intermédiaire **I** non cyclisé. Le dosage de ces dérivés à partir des spectres de RMN ^1H a donné les pourcentages ci-dessous.

Tableau II-12 : Pourcentage des deux produits **I** et **4** dans le mélange obtenu.

Dérivé \ Pourcentage	Pourcentage de l'intermédiaire I dans le mélange.	Pourcentage du dérivé 4 dans le mélange.
R=H	75	25
R=CH₃	95	5

Le tableau II-13 rassemble les caractéristiques physiques du mélange obtenu:

Tableau II-13: les Propriétés physiques du mélange (**I** + **4**).

Dérivés	(I+4) a	(I+4) b
R	H	CH ₃
Rdt %	80	85
Temps (j)	6	6
P.F (°C)	152	145
Couleur	marron	blanc

II-4.1- Analyse spectroscopique :

Notons que l'élucidation de toutes les structures, est basée sur leurs propriétés spectroscopiques RMN ^1H et ^{13}C .

II-4.1.1- RMN ¹H :

Nous détaillons les attributions des déplacements chimiques du composé **Ib** dans le schéma II-10.

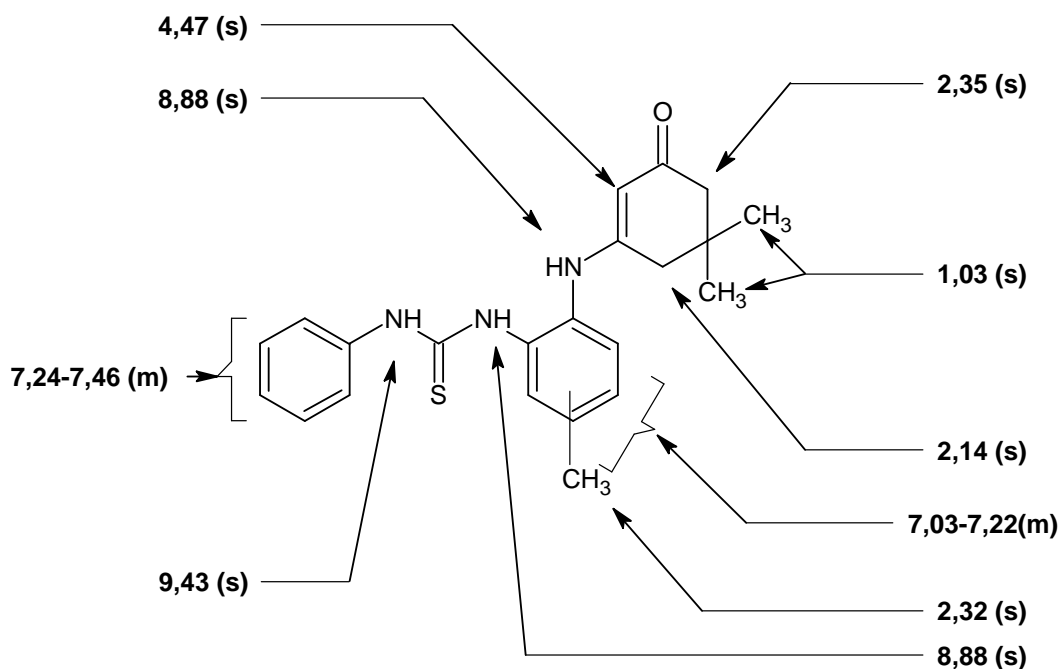


Schéma II-10 : Déplacements chimiques de RMN ¹H du dérivé **Ib**.

Les résultats spectroscopiques de RMN ¹H de ce mélange sont consignés dans le tableau II-14.

Tableau II-14 : Caractéristiques spectrales RMN ¹H des dérivés **I** et **4**.

composé	RMN ¹ H (400 MHz, CDCl ₃) (δ/ppm)
Ia	1,04 (s, 6H); 2,25 (s, 2H); 2,42 (s, 2H); 4,93 (s, 1H); 7,05-7,61 (m, 9H "4H ArOPDA + 5H ArBenz"); 8,16 (s, 1H); 9,02 (s, 1H); 9,24 (s, 1H).
4a	1,23 (s, 6H) ; 2,41 (s, 2H) ; 2,88 (s, 2H) ; 6,21 (s, 1H) ; 7,42-7,33 (m, 4H) ; 11,70 (s, 1H).
Ib	1,03 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H phenyl) ; 2,14 (s, 2H) ; 2,35 (s, 2H) ; 4,47 (s, 1H) ; 7,03-7,46 (m, 8H "3H ArOPDA + 5H ArBenz"); 8,88 (s, 1H) ; 8,88 (s, 1H); 9,43 (s, 1H) .
4b	1,08 (s, 6H) ; 2,35 (s, 3H phenyl) ; 2,32 (s, 2H) ; 2,82 (s, 2H) ; 6,19 (s, 1H) ; 7,22-7,28 (m, 3H) ; 12,99 (s, 1H).

Le spectre RMN du proton pris dans le CDCl_3 , du mélange, révèle la présence de signaux suivants :

- un singulet à 8,16 ppm attribuable au groupement NH du cyclisé **4**.
- deux autres singulet à 9,88 et 9,43 ppm qui correspondent au NH du dérivé ouvert

I.

II-4.1.2- RMN ^{13}C :

Nous représentons, sur le schéma II-11, les éléments structuraux du composé **Ib** à titre indicatif.

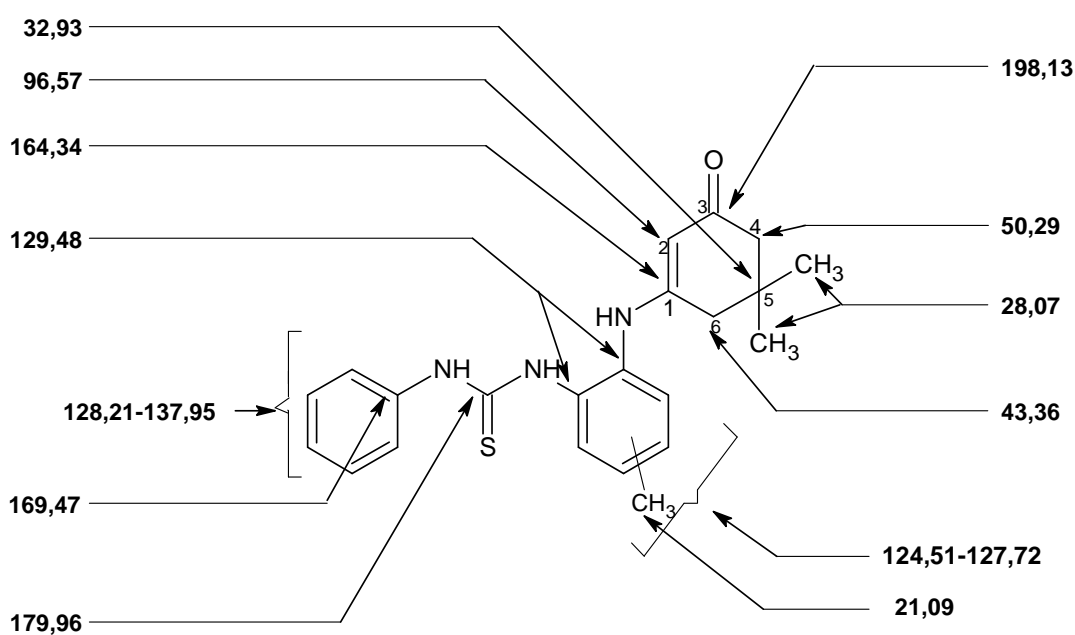


Schéma II-11 : Déplacements chimiques de RMN ^{13}C du dérivé **Ib**.

Tableau II-15 : Caractéristiques spectrales RMN ^{13}C des dérivés **I et **4**.**

composé	RMN ^{13}C (100.6 MHz, CDCl_3) (δ/ppm)
<u>Ia</u>	28,11 (2CH ₃ en 5') ; 32,92 (C ₅ ') ; 43,22 (C ₄ ') ; 50,15 (C ₆ ') ; 124,70–127,63 (C « Ar-OPDA ») ; 129,30–133,89 (C « Ar-benz ») ; 96,93 (C ₂ ') ; 163,54 (C ₁ ') ; 179,86 (C=S) ; 198,32 (C=O « dimedone »).
<u>4a</u>	28,23 (CH ₃ phenyl) ; 34,01 (2CH ₃ en 5') ; 33,5 (C ₅ ') ; 41,1 (C ₄ ') ; 50,5 (C ₆ ') ; 109,4 (C ₂ ') ; 110,0 (C phenyl) ; 123,5 (C phenyl) ; 126,9 (C phenyl) ; 130,1 (C phenyl) ; 131,6 (C phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 153,8 (C ₁ ') ; 167,1 (C=S) ; 198,5 (C=O).
<u>Ib</u>	21,09 (CH ₃ phenyl) ; 28,07 (2CH ₃) ; 32,93 (C ₅ ') ; 50,29 (C ₄ ') ; 96,57 (C ₂ ') ; 43,36 (C ₆ ') ; 124,51–127,72 (C « Ar-OPDA ») ; 128,21–137,95 (C « Ar-benz ») ; 164,34 (C ₁ ') ; 179,96 (C=S) ; 198,13 (C=O « dimedone »).
<u>4b</u>	28,07 (CH ₃ phenyl) ; 27,6 (2CH ₃ en 5') ; 33,50 (C ₅ ') ; 43,36 (C ₄ ') ; 50,50 (C ₆ ') ; 109,4 (C ₂ ') ; 110,0 (C phenyl) ; 123,5 (C phenyl) ; 126,9 (C phenyl) ; 130,1 (C phenyl) ; 131,6 (C phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 153,8 (C ₁ ') ; 167,1 (C=S) ; 198,12 (C=O).

Le spectre RMN ^{13}C , pris dans le CDCl_3 , du mélange est caractérisé par la présence :

- d'un signal à 179 ppm correspondant au groupement C=S, en plus d'un autre plus déblindé à 198 ppm attribuable au carbonyle de la dimédone du produit cyclisé.
- d'un pic correspondant au groupement C=N du dérivé non cyclisé qui apparaît à 164 ppm, et d'un autre à 198 ppm caractéristique du C=O de la dimédone dans la même structure.

Connaissant l'importance des thio-uréides analogues aux dérivés **I**, dans divers domaines industriels (ils participent à la fabrication des engrais, des plastiques...) et thérapeutiques (à chaîne ouverte, ils ont une action sédatrice et à chaîne fermée, ils constituent, entre autres les barbituriques), nous nous sommes demandés dans quelle mesure nous pouvons les isoler de façon spécifique. C'est ainsi que nous avons pensé à réaliser la réaction suivante.

II-5- Synthèse des composés thio-uréïdes par action du benzoyl isothiocyanate sur les énaminodimédones :

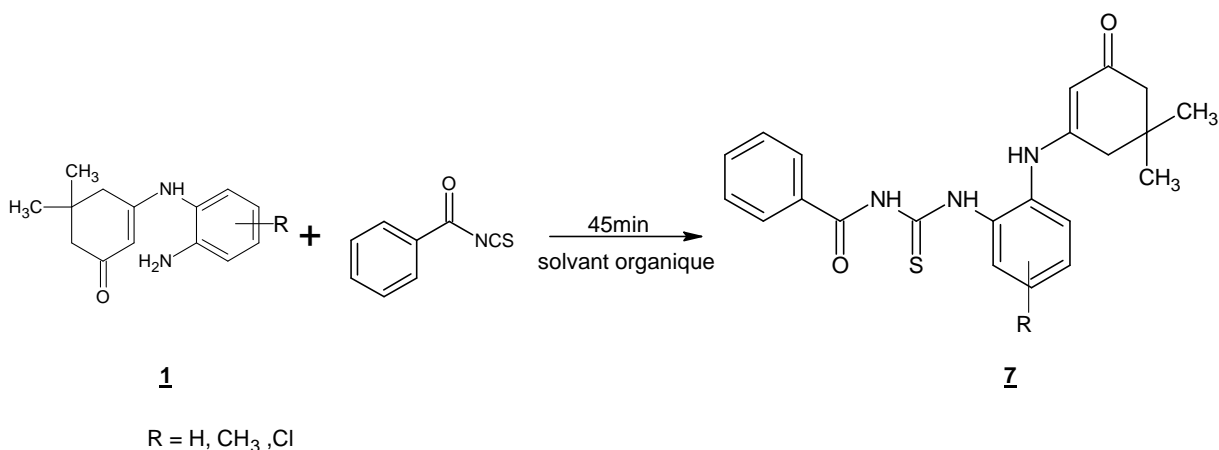
Les thio-uréïdes diversement substitués constituent des systèmes chimiques simples. Leurs caractéristiques résident dans une combinaison appropriée des substituants. C'est pourquoi nous avons choisi de reprendre la synthèse précédente en utilisant le benzoyl isothiocyanate dans un double but :

- diversifier les produits de structure thio-urée dont les analogues structuraux trouvent de nombreuses applications.
- définir les conditions permettant leur obtention de façon exclusive.

II-5.1- Action du benzoyl isothiocyanate sur les énaminodimédones :

Au cours de notre recherche bibliographique, nous avons constaté que la nature des solvants employés dans les diverses synthèses rapportés [6] exerce une influence déterminante sur le cours des réactions. Dans cette optique, nous avons mené l'action du benzoyl isothiocyanate sur le composé **1** dans différents solvants : l'éthanol, l'éthanol en présence d'un catalyseur acide (H_2SO_4) ou catalyseur basique (KOH), l'acétonitrile, le dichlorométhane, le DMF, l'acétone ou l'acide acétique. Au reflux du solvant employé ou à température ambiante, la réaction conduit d'une façon reproductible à la formation exclusive du composé **7** avec un rendement qui varie selon le solvant utilisé (Tableau II.16).

Notons qu'on obtient des rendements meilleurs lorsque la réaction se fait dans l'un des solvants suivants : l'éthanol, l'acétonitrile, le dichlorométhane, ou le DMF à température ambiante.



Le tableau II-16 regroupe les caractéristiques physiques ainsi que les rendements relatifs au composé **7** dans les différents solvants utilisés.

Tableau II-16 : les caractéristiques physiques relatives au composé **7**.

	Dérivés	<u>7a</u>	<u>7b</u>	<u>7c</u>
	R	H	CH₃	Cl
	P.F (°C)	197-200	210-212	205-207
	Couleur	Blanc	Blanc	gris
Acetonitrile	Rdt %	78	82	78
Dichloromethane	Rdt %	73	75	73
EtOH	Rdt %	69	79	77
DMF	Rdt %	76	80	78

La technique employée ici correspond au mode de préparation décrit dans la littérature [6] :

Dans un ballon de 100ml, on dissout (1mmol ; 1éq) de l'énaminone **1**, dans 20ml de solvant, on ajoute goutte à goutte avec un léger excès 0,14ml (1,1mmol ; 1,1éq) de benzoyl isothiocyanate. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température ambiante, la durée de la réaction, dont l'évolution est suivie par chromatographie sur couche mince, est limitée lorsque la tache du produit de départ disparaît totalement. Le produit **7** précipite, il est filtré, lavé à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol 95%.

Dans le cas de l'utilisation du DMF le produit final précipite après rajout de 30ml d'eau ; il est récupéré par filtration et lavage à l'éther puis recristallisé dans l'éthanol.

L'identification de la structure du composé **7** à été confirmée grâce aux données spectrales de RMN ^1H et RMN ^{13}C .

II-5.1.1- Analyse par RMN ^1H :

Nous donnons dans le schéma ci-dessous les différents déplacements chimiques relevés pour le dérivé **7a**.

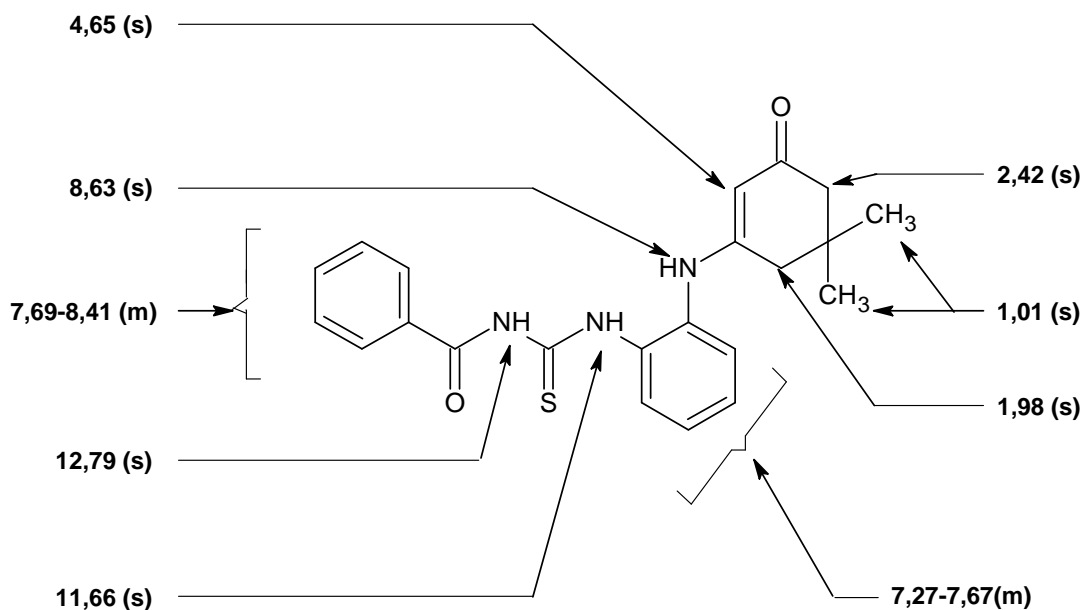


Schéma II-12 : Les différents déplacements chimiques du dérivé **7a**.

Tableau II-17 : Caractéristiques spectrales RMN ^1H des dérivés **7**.

composé	RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) (δ /ppm)
7a	1,01 (s, 6H) ; 1,98 (s, 2H) ; 2,42 (s, 2H) ; 4,65 (s, 1H) ; 7,27 – 7,67 (m, 4H “Ar OPDA”) ; 7,69 – 8,41 (m, 5H “Ar Benz”) ; 8,63 (s, 1H) ; 11,66 (s, 1H) ; 12,79 (s, 1H).
7b	1,00(s, 6H) ; 1,97 (s, 3H) ; 2,37 (s, 2H) ; 2,40 (s, 2H) ; 4,66 (s, 1H) ; 7,16-7,67 (m, 3H “Ar OPDA”) ; 7,69 – 8,25 (m, 5H “Ar Benz”) ; 8,53 (s, 1H) ; 11,64 (s, 1H) , 12,76 (s, 1H).
7c	1,02 (s, 6H) ; 1,98 (s, 2H) ; 2,43 (s, 2H) ; 4,63 (s, 1H) ; 7,30 – 7,67 (m, 3H “Ar OPDA”) ; 7,69 – 8,38 (m, 5H “Ar Benz”) ; 8,70 (s, 1H) ; 11,83 (s, 1H) , 12,90 (s, 1H).

L'examen du spectre de RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à 400MHz du composé **7** indique par rapport à celui du produit de départ :

- La disparition du signal correspondant au groupement NH_2 , qui apparaît dans les produits de départ aux environs de 4,8 ppm.
- L'apparition d'un singulet relatif au groupement NH à 11,68 ppm, et un autre NH aux environs 12,81 ppm.
- La présence d'un multiplet relatif aux protons aromatiques du benzoyl isothiocyanate.

II-5.1.2- En RMN ^{13}C :

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone du composé **7a** sont donnés dans le schéma II-13 suivant :

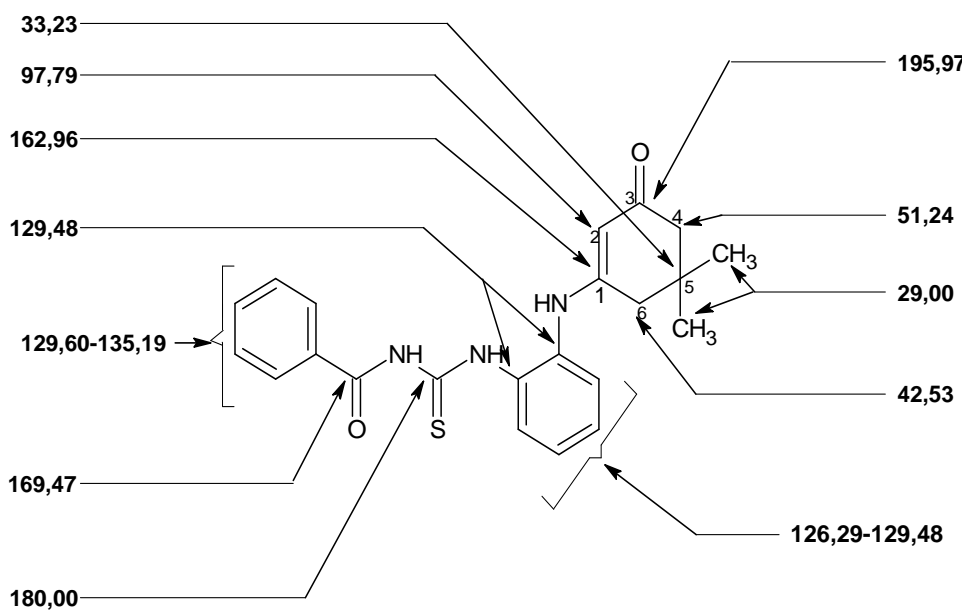


Schéma II-13 : Les différents déplacements chimiques RMN ^{13}C du dérivé **7a**.

Tableau II-18 : Caractéristiques spectrales RMN ¹³C des dérivés 7.

composé	RMN ¹³ C (100,6 MHz, DMSO-d ₆) (δ/ppm)
<u>7a</u>	29,00 (2CH ₃) ; 33,23 (C ₅ ') ; 51,24 (C ₄ ') ; 97,79 (C ₂ ') ; 42,53 (C ₆ ') ; 126,29 – 129,48 (C « Ar- OPDA ») ; 129,60–135,19 (C « Ar-benz ») ; 162,96 (C ₁ ') ; 169,47 (C=O « benzoyl ») ; 180,00 (C=S) ; 195,97 (C=O « dimedone »).
<u>7b</u>	22,01 (CH ₃ phenyl) ; 29,20 (2CH ₃) ; 33,17 (C ₅ ') ; 51,21 (C ₄ ') ; 97,86 (C ₂ ') ; 42,92 (C ₆ ') ; 125,91–130,02 (C « Ar- OPDA ») ; 135,00 – 137,50 (C « Ar-benz ») ; 163,53 (C ₁ ') ; 170,00 (C=O « benzoyl ») ; 180,00 (C=S) ; 196,95 (C=O « dimedone »).
<u>7c</u>	29,09 (2CH ₃) ; 33,63 (C ₅ ') ; 51,81 (C ₄ ') ; 98,48 (C ₂ ') ; 43,03 (C ₆ ') ; 125,75 – 129,39 (C « Ar- OPDA ») ; 131,00-136,60 (C « Ar-benz ») ; 163,33 (C ₁ ') ; 169,69 (C=O « benzoyl ») ; 180,30 (C=S) ; 196,36 (C=O « dimedone »).

L'examen des résultats, que nous avons obtenus en RMN ¹³C (DMSO-d₆ à 100,6 MHz) tranchent de façon nette sur la structure des composés obtenus, particulièrement par :

- l'apparition d'un signal aux environs de 169 ppm relatif au groupement C=O du groupement *N*-thioformylbenzamide.
- l'apparition du signal de la fonction thiocarbonyle C=S aux environs de 180 ppm.
- la présence de nouveaux signaux aromatiques correspondant au cycle benzénique.

II-5.1.3-Mécanisme réactionnel :

Le composé **7**, est issu d'une attaque nucléophile sélective de l'amine primaire du composé **1** sur le site électrophile C=S du benzoyl isothiocyanate.

Le mécanisme réactionnel est décrit comme suit :

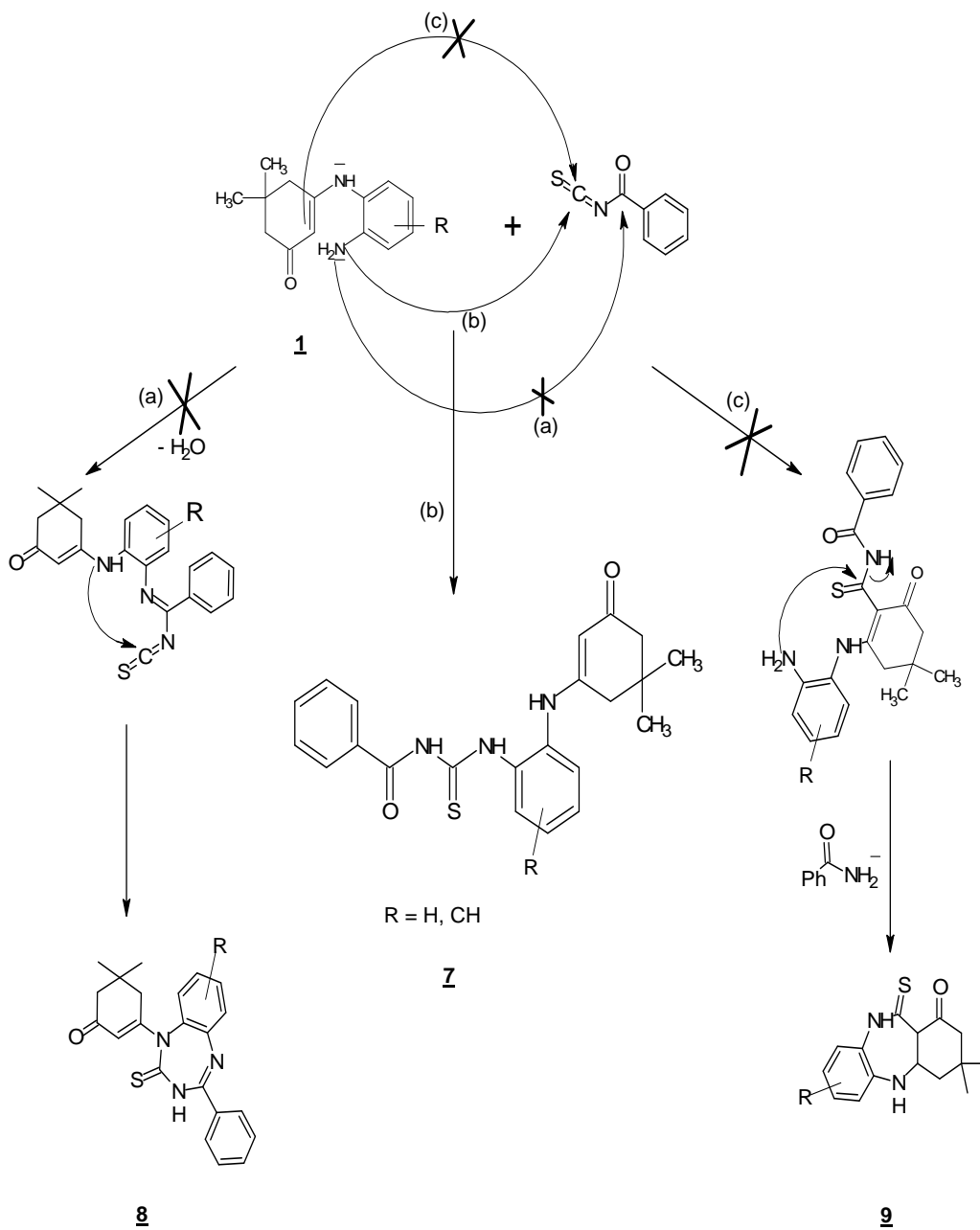


Schéma II-14 : Mécanisme réactionnel d'obtention des dérivés **7**.

Conclusion

Dans cette partie, nous avons étudié la réactivité des dérivés de structure énamine **1** vis-à-vis de deux isothiocyanates, le phénylisothiocyanate et le benzoyl isothiocyanate.

Les dérivés énamines **1** qui ont ouvert la voie à de nombreuses perspectives nouvelles en synthèse hétérocyclique dans notre laboratoire, ont été obtenus par condensation de la dimédone avec l'orthophénylène-diamine.

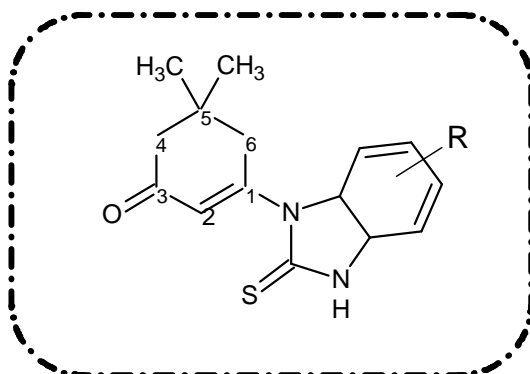
L'utilisation du phénylisothiocyanate comme réactif électrophile opposé à l'énamine **1**, au reflux de l'éthanol ou bien sous irradiations par les micro-ondes à sec, nous a permis d'accéder à un système hétérocyclique à cinq chaînons, les benzimidazole-thiones substituées de structure **4**. Nous avons pu constater au cours de ces réactions que le solvant joue un rôle primordial. En effet, lorsqu'on utilise le dichlorométhane (solvant aprotique), comme support réactionnel, on observe la présence simultanée des dérivés **4** et du produit précurseur **I** de structure thio-urée. Ce dernier se trouve prédominant dans le mélange.

L'alkylation des hétérocycles **4**, selon la méthode en catalyse par transfert de phase, conduit aux dérivés monoalkylés **6**; elle a permis, par ailleurs, de montrer qu'elle s'effectue sur l'atome de soufre.

Enfin nous avons soumis les dérivés **1** à l'action d'un autre dérivé de l'isothiocyanate, le benzoyl isothiocyanate, dans différents solvants. Les différentes réactions nous ont permis d'isoler et de caractériser dans tous les cas, une nouvelle famille de composés organiques fonctionnels de structure thio-urée **7** capable d'ouvrir des perspectives prometteuses aussi bien en synthèse hétérocyclique que dans le(s) domaine(s) appliqué(s).

Partie expérimentale

Procédé générale d'obtention des composés de structure **4** :



A (1 mmol, 1éq) d'énaminone **1**, dans 20ml d'éthanol, on ajoute (1,1 mmol, 1,1 éq) de phenylisothiocyanate. L'ensemble est porté au reflux sous agitation entre 9 à 11 heures, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après évaporation à sec du mélange réactionnel, le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

5,5-dimethyl-3-(2-thioxo-2,3-dihydro- benzimidazol-1-yl)cyclohex-2-en-1-one: **4a**

Rendement : 91% ; **P.F** = 200-202 °C ; **IR** (KBr, cm^{-1}) 1211 (C=S), 1630 (C=O),
recristallisation dans l'éthanol.

^1H RMN (DMSO- d_6 , 400MHz, δ/ppm): 1,14 (s, 6H) ; 2,42 (s, 2H) ; 2,82 (s, 2H) ; 6,22 (s, 1H) ; 7,23-7,29 (m, 4H) ; 13,08 (s, 1H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 , 100,6MHz, δ/ppm): 27,7 (2CH₃ en 5') ; 33,5 (C₅') ; 41,1 (C₄') ; 50,5 (C₆') ; 109,8 (C₂') ; 110,0 (C phenyl) ; 122,7 (C phenyl) ; 123,6 (C phenyl) ; 127,3 (C phenyl) ; 131,5 (C phenyl) ; 132,1 (C phenyl) ; 153,7 (C₁') ; 167,4 (C=S) ; 198,5 (C=O).

Spectre de masse: (ESI) m/z 273,0 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₅H₁₆N₂OS: Calculée : C: 66,15 ; H: 5,92 ; N: 10,29 ; S: 11,77.

Trouvée : C: 65,98 ; H: 5,71 ; N: 10,15 ; S: 11,47.

5,5-dimethyl-3-(2-thioxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)cyclohex-2-en-1-one: 4b

Rendement : 94% ; **P.F** = 206-208 °C ; **IR (KBr, cm⁻¹)** 1214 (C=S), 1632 (C=O),
recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-d₆ a 400MHz, δ/ppm) : 1,13 (s, 6H) ; 2,37 (s, 3H) ; 2,41 (s, 2H) ; 2,82
(s, 2H) ; 6,19 (s, 1H) ; 7,01-7,15 (m, 3H) ;
12,99 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-d₆ a 100,6MHz, δ/ppm) : 20,8 (CH₃ phenyl) ; 27,6 (2CH₃ en 5') ; 33,5
(C_{5'}) ; 41,1 (C_{4'}) ; 50,5 (C_{6'}) ; 109,4 (C_{2'}) ;
110,0 (C phenyl) ; 123,5 (C phenyl) ; 126,9
(C phenyl) ; 130,1 (C phenyl) ; 131,6 (C
phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 153,8 (C_{1'}) ;
167,1 (C=S) ; 198,5 (C=O).

Spectre de masse : (ESI) m/z 287,0 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₆H₁₈N₂OS : Calculée : C: 67,10 ; H: 6,33 ; N: 9,78 ; S: 11,20.
Trouvée : C : 66,88 ; H: 6,09 ; N: 9,61 ; S: 10,80.

3-(5-chloro-2-thioxo-2,3-dihydro-benzimidazol-1-yl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one : 4c

Rendement : 74% ; **P.F** = 218-220 °C ; **IR (KBr, cm⁻¹)** 1215 (C=S), 1636 (C=O),
recristallisation dans l'éthanol.

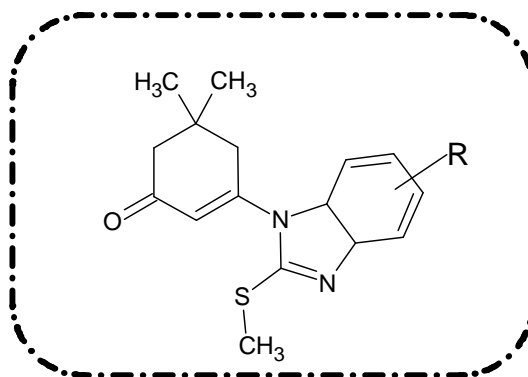
¹H RMN (DMSO-d₆ a 400MHz, δ/ppm) : 1,13 (s, 6H) ; 2,41 (s, 2H) ; 2,79 (s, 2H) ; 6,22
(s, 1H) ; 7,23-7,28 (m, 4H) ; 13,20 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-d₆ a 100,6MHz, δ/ppm) : 27,7 (2CH₃ en 5') ; 33,4 (C_{5'}) ; 141,0 (C_{4'}) ;
50,5 (C_{6'}) ; 109,5 (C_{2'}) ; 111,0 (C phenyl) ;
122,5 (C phenyl) ; 127,4 (C phenyl) ; 127,9
(C phenyl) ; 131,1 (C phenyl) ; 132,41 (C
phenyl) ; 153,3 (C_{1'}) ; 168,3 (C=S) ; 198,5
(C=O).

Spectre de masse : (ESI) m/z 307,5 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₅H₁₅ClN₂OS : Calculée : C: 58,72 ; H: 4,93 ; N: 9,13 ; S: 10,45.
Trouvée : C: 58,59 ; H: 4,75 ; N: 8,88 ; S: 10,12.

Procédé générale d'obtention des composés de structure 6 :



A (2 mmol, 1éq) du composé 4 dans 20ml d'acétone, on ajoute (2,2 mmol, 1,1 éq) d'iodomethane, (4,4 mmol, 2,2éq) de la base (K_2CO_3), d'un équivalent et 0,2 mmol de (TBAB). Le mélange est laissé sous agitation pendant deux heures à température ambiante, le sel obtenu est filtré, après évaporation de l'acétone, le brut obtenu est repris dans un mélange de chloroforme-eau. La phase aqueuse a été extraite (3 x 20 ml) avec le chloroforme. Les phases organiques sont séchées sur Na_2SO_4 , filtrées et évaporées. Le résidu obtenu est dissous dans le minimum d'éthanol pour donner un précipite, qui a été filtré et lavé avec de l'eau puis recristallise dans l'éthanol.

5,5-dimethyl-3-[2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]cyclohex-2-en-1-one: 6a

Rendement : 60% ; P.F = 192-194 °C ; IR (KBr, cm^{-1}) 1624 (C=O), recristallisation dans l'éthanol.

1H RMN (DMSO- d_6 a 400MHz ; δ/ppm) : 1,14 (s, 6H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,78 (s, 2H) ; 6,23 (s, 1H) ; 7,22-7,62 (m, 4H).

^{13}C RMN (DMSO- d_6 a 100,6MHz ; δ/ppm) : 14,6 (CH_3-S) ; 27,3 ($2CH_3$ en 5') ; 33,8 (C_5') ; 41,6 (C_4') ; 50,3 (C_6') ; 110,5 (C_2') ; 117,9 (C phenyl) ; 122,5 (C phenyl) ; 122,6 (C phenyl) ; 124,6 (C phenyl) ; 135,5 (C phenyl) ; 143,8 (C phenyl) ; 151,6 (C_1') ; 152,5 (C-S) ; 198,2 (C=O).

Spectre de masse : (ESI) m/z 287,5 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₆H₁₈N₂OS : Calculée : C: 67,10; H: 6,33; N: 9,78; S: 11,20.

Trouvée : C: 67,40; H: 6,12; N: 9,56; S: 11,58.

5,5-dimethyl-3-[5-methyl-2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-yl]cyclohex-2-en-1-one:
6b

Rendement : 70% ; **P.F** = 198-200 °C ; **IR (KBr, cm⁻¹)** 1631 (C=O), recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-d₆ a 400MHz ; δ/ppm) : 1,14 (s, 6H) ; 2,41 (s, 3H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,72 (s, 3H) ; 2,78 (s, 2H) ; 6,21 (s, 1H) ; 7,05-7,41 (m, 3H).

¹³C RMN (DMSO-d₆ a 100,6MHz ; δ/ppm) : 14,6 (CH₃-S) ; 20,9 , 27,3 (2CH₃ en 5') ; 33,9 (C₅') ; 41,6 (C₄') ; 50,3 (C₆') ; 110,2 (C₂') ; 117,8 (C phenyl) ; 123,6 (C phenyl) ; 124,0 (C phenyl) ; 131,8 (C phenyl) ; 133,2 (C phenyl) ; 143,6 (C phenyl) ; 151,4 (C₁') ; 152,6 (C-S) ; 198,1 (C=O).

Spectre de masse : (ESI) m/z 301,5 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₇H₂₀N₂OS : Calculée : C: 67,97; H: 6,71; N: 9,32; S: 10,67.

Trouvée : C: 67,73; H: 6,46; N: 9,72; S: 11,07.

3-(5-chloro-2-(methylthio)-1H-benzimidazol-1-yl)-5,5-dimethylcyclohex-2-en-1-one
6c :

Rendement : 78% ; **P.F** = 213-215 °C ; **IR (KBr, cm⁻¹)** 1632 (C=O), recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-d₆ à 400MHz ; δ/ppm) : 1,14 (s, 6H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,43 (s, 2H) ; 2,73 (s, 3H) ; 2,76 (s, 2H) ; 6,26 (s, 1H) ; 7,24-7,70 (m, 3H).

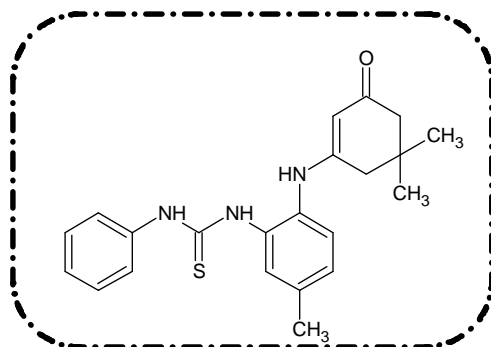
¹³C RMN (DMSO-d₆ à 100,6MHz ; δ/ppm) : 14,6 (CH₃-S) ; 27,3 (2CH₃ en 5') ; 33,8 (C₅') ; 41,5 (C₄') ; 50,2 (C₆') ; 111,7 (C₂') ; 117,4 (C phenyl) ; 122,4 (C phenyl) ; 125,1 (C phenyl) ; 127,0 (C phenyl) ; 134,1 (C phenyl) ; 144,2 (C phenyl) ; 152,1 (C₁') ; 153,6 (C-S) ; 198,2 (C=O).

Spectre de masse: (ESI) m/z 321,0 (ion quasi-moléculaire [M+H]⁺).

Analyse Centésimale : C₁₆H₁₇ClN₂OS : Calculée : C: 59,9 ; H: 5,34 ; N: 8,73 ; S: 9,99.

Trouvée : C: 60,18 ; H: 5,19 ; N: 9,10 ; S: 10,37.

Procédé générale d'obtention de l'intermédiaire I :



A (1 mmol, 1éq) d'énaminone **1**, dans 20ml de dichlorométhane, on ajoute (1,1 mmol, 1,1 éq) de phenylisothiocyanate. L'ensemble est laissé sous agitation pendant 7jours, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. Après évaporation à sec du mélange réactionnel, le résidu obtenu est recristallisé dans l'éthanol.

1-{2-[(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)amino]phenyl}-3-phenylthio-urée: Ia

Rendement : 80% ; **P.F** = 152°C ; recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz, δ/ppm): 1,04 (s, 6H) ; 2,25 (s, 2H) ; 2,42 (s, 2H) ; 4,93 (s, 1H) ; 7,05-7,61 (m, 9H "4H ArOPDA + 5H ArBenz"); 8,16 (s, 1H) ; 9,02 (s, 1H) ; 9,24 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-d₆, 100,6MHz, δ/ppm): 28,11 (2CH₃ en 5') ; 32,92 (C₅') ; 43,22 (C₄') ; 50,15 (C₆') ; 124,70–127,63 (C « Ar-OPDA ») ; 129,30–133,89 (C « Ar-benz ») ; 96,93 (C₂') ; 163,54 (C₁') ; 179,86 (C=S) ; 198,32 (C=O « dimedone »).

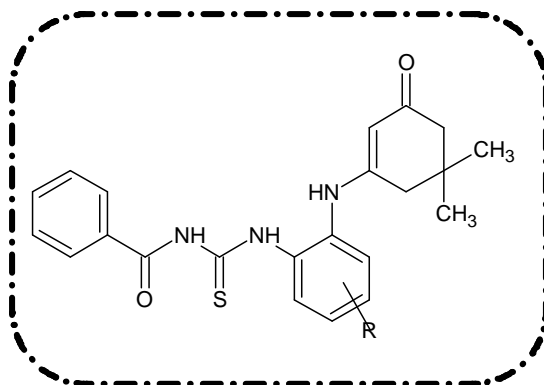
1-{5-methyl-2-[(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-yl)amino]phenyl}-3-phenylthio-urée : Ib

Rendement : 85% ; P.F = 145°C, recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-d₆ a 400MHz, δ/ppm) : 1,03 (s, 6H) ; 2,32 (s, 3H phenyl) ; 2,14 (s, 2H) ; 2,35 (s, 2H) ; 4,47 (s, 1H) ; 7,03-7,46 (m, 8H "3H ArOPDA + 5H ArBenz") ; 8,88 (s, 1H) ; 9,43 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-d₆ a 100,6MHz, δ/ppm) : 21,09 (CH₃ phenyl) ; 28,07 (2CH₃) ; 32,93 (C₅') ; 50,29 (C₄') ; 96,57 (C₂') ; 43,36 (C₆') ; 124,51–127,72 (C « Ar- OPDA »), 128,21–137,95 (C « Ar-benz ») ; 164,34 (C₁') ; 179,96 (C=S) ; 198,13 (C=O « dimedone »).

Procédé générale d'obtention des composés de structure 7 :



A (1 mmol, 1éq) d'énaminone 1, dans 20ml d'acetonitrile, on ajoute (1,1mmol, 1,1 éq) de benzoyl isothiocyanate. L'ensemble est porté à température ambiante sous agitation entre 45min à 1 heure, l'avancement de la réaction est suivi par CCM. , le précipité obtenu est filtré puis lavé à l'éther est recristallisé dans l'éthanol.

***N*-{[2-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-ylamino)phenyl]carbamothioyl}benzamide:
7a**

Rendement : 78% ; **P.F** = 197-200 °C ; recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-*d*₆ à 400MHz, δ/ppm) : 1,01 (s, 6H) ; 1,98 (s, 2H) ; 2,42 (s, 2H) ; 4,65 (s, 1H) ; 7,27 – 7,67 (m, 4H “Ar OPDA”) ; 7,69 – 8,41 (m, 5H “Ar Benz”) ; 8,63 (s, 1H) ; 11,66 (s, 1H) ; 12,79 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆ à 100,6MHz, δ/ppm) : 29,00 (2CH₃) ; 33,23 (C₅') ; 51,24 (C₄') ; 97,79 (C₂') ; 42,53 (C₆') ; 126,29 – 129,48 (C « Ar- OPDA ») ; 129,60–135,19 (C « Ar-benz ») ; 162,96 (C₁') ; 169,47 (C=O “ benzoyl”) ; 180,00 (C=S) ; 195,97 (C=O « dimedone »).

***N*-{[5-methyl-2-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-ylamino)phenyl] carbamothioyl} benzamide : 7b**

Rendement : 82% ; **P.F** = 210-212 °C, recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-*d*₆ à 400MHz, δ/ppm) : 1,00(s, 6H) ; 1,97 (s, 3H) ; 2,37 (s, 2H) ; 2,40 (s, 2H) ; 4,66 (s, 1H) ; 7,16-7,67 (m, 3H “Ar OPDA”) ; 7,69-8,25 (m, 5H “Ar Benz”) ; 8,53 (s, 1H) ; 11,64 (s, 1H) ; 12,76 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆ à 100,6MHz, δ/ppm) : 22,01 (CH₃ phenyl) ; 29,20 (2CH₃) ; 33,17 (C₅') ; 51,21 (C₄') ; 97,86 (C₂') ; 42,92 (C₆') ; 125,91-130,02 (C « Ar- OPDA ») ; 135,00–137,50 (C « Ar-benz ») ; 163,53 (C₁') ; 170,00 (C=O “ benzoyl”) ; 180,00 (C=S) ; 196,95 (C=O « dimedone »).

N-{[5-chloro-2-(5,5-dimethyl-3-oxocyclohex-1-en-1-ylamino)phenyl] carbamothioyl}
benzamide : **7c**

Rendement : 78% ; **P.F** = 205-207 °C, recristallisation dans l'éthanol.

¹H RMN (DMSO-*d*₆ à 400MHz, δ/ppm) : 1,02 (s, 6H) ; 1,98 (s, 2H) ; 2,43 (s, 2H) ; 4,63 (s, 1H) ; 7,30-7,67 (m, 3H "Ar OPDA") ; 7,69-8,38 (m, 5H "Ar Benz") ; 8,70 (s, 1H) ; 11,83 (s, 1H) ; 12,90 (s, 1H).

¹³C RMN (DMSO-*d*₆ à 100,6MHz, δ/ppm) : 29,09 (2CH₃) ; 33,63 (C₅') ; 51,81 (C₄') ; 98,48 (C₂') ; 43,03 (C₆') ; 125,75 – 129,39 (C « Ar- OPDA ») ; 131,00–136,60 (C « Ar-benz ») ; 163,33 (C₁') ; 169,69 (C=O"benzoyl") ; 180,30 (C=S) ; 196,36 (C=O « dimedone »).

Références bibliographiques

- [1]- B. N. Kolli, M. Hamdi, J. Pecher, *Synth. Comm.*, **20**, 1579-1587, **1990**.
- [2]- V. Dorokhov, A. Komkov, S. Baranin, *Arkivoc*, **xiv**, 178-186, **2003**.
- [3]- Z. Tavallaii, O. Sabzevari, M. Bakavoli, M. Rahimizadeh, *Scientia Iranica*, Vol **14**, N°4, pp. 320-322. **2007**.
- [4]- R. Janciene, Z. Stumbreviciute, L. Pleckaitiene, B. Puodziunaite, *Chem. Heterocyclic Comp.*, Vol. **38**, N° 6, **2002**.
- [5]- a) N. Bennamane , K. Zaïoua , Y. Akacem, R. Kaoua , Y. Bentarzi, S. Bakhta, B. Nedjar-Kolli , L. Ouhab, *Org. Commun.* **2:2**, 49-59 , **2009**.
- b) L. Hammal, S. Bouzroura, C. André, B. N. Kolli, P. Hoffmann, *Comm.*, **37**, 501-511, **2007**
- [6]- S. Cunha, R. M. Bastos, P. O. Silva, G. A. N. Costa, I. Vencato, C. Lariucci, H. B. Napolitano, C. M. A. Oliveira, L. Kato, C. C. Silva, D. Menezes, M.A.V.Santos, *Monatshefte fur Chemie*, **138**, 111-119, **2007**.

Chapitre III :



**Evaluation de l'activité
antimicrobienne**

La progression importante des infections microbiennes et l'émergence de mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques utilisés actuellement, incite le monde de la recherche à la découverte de nouvelles classes d'agents antibactériens plus actifs.

Il est connu que les structures benzimidazoles comptent parmi les hétérocycles qui ont reçu le plus d'attention du fait de la richesse de leurs propriétés pharmacologiques. En effet les dérivés benzimidazolthiones ont montré une activité antimicrobienne, antifongique et anti-inflammatoire [1-4].

Les pharmacomodulations réalisées sur les différentes positions du squelette de base du Benzimidazolthione, notamment l'Alkylation au niveau du soufre, permet de modifier son profil pharmacologique ou peut induire d'autres propriétés biologiques.

Par ailleurs les thio-urées N, N disubstituées sont une classe de composés qui présentent un spectre d'activités diversifié [5-7].

Dans ce contexte, afin de valoriser les composés homologues préparés dans le cadre de ce travail, il nous a paru intéressant d'explorer leurs éventuelles propriétés antimicrobiennes sur quelques germes pathogènes.

III-1-Etude de l'activité antimicrobienne :

Un agent antimicrobien désigne toute substance utilisée pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques, antiviraux, les antifongiques et les antiparasitaires.

L'antibiotique est une molécule qui inhibe la croissance des bactéries ou provoque leur mort.

III-1.1-Les bactéries :

Les bactéries sont des êtres microscopiques unicellulaires qui ne possèdent pas de noyau. On distingue deux types de bactéries, BGP (Gram⁺) et les BGN (Gram⁻) différenciées par le test de coloration de Gram. Cette différence de coloration traduit deux structures différentes de la paroi bactérienne dont l'absorption de l'antibiotique dépend.

La plupart des bactéries possèdent des parois qui sont des enveloppes rigides assurant leur forme ainsi que leur stabilité. Ces dernières sont formées de peptidoglycane un

glycoaminopeptide, constitué d'enchainements de sucres aminés relié par des ponts peptidiques.

On peut séparer les bactéries en deux groupes en fonction de la composition de leur paroi (Schéma III-1).

- Les bactéries gram⁺ : possèdent une paroi de peptidoglycane épais relativement poreuse, perméable à la plupart des antibiotiques.
- Les bactéries gram⁻ : possèdent en plus de la couche fine de peptidoglycane une membrane externe complexe (de nature lipidique) qui constitue une barrière imperméable aux antibiotiques hydrophobes.

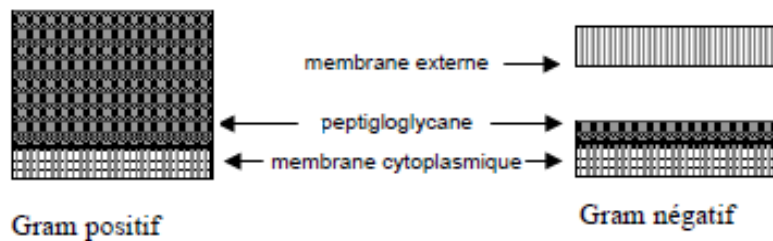


Schéma III-1 : Structures des parois bactériennes.

III-1.2- Micro-organismes utilisés :

Les tests microbiologiques des produits synthétisés ont été réalisés sur une gamme variée de micro-organismes.

Nous avons choisi quatre germes cibles dont un champignon (*Candida Albicans*) et trois bactéries (*Escherichia Coli*, *Pseudomonas Aeruginosa* et *Staphylococcus Aureus*) décrits dans le tableau III-1.

Tableau III-1 : Souches microbiennes utilisées pour les tests d'activité antimicrobienne.

Souches microbiennes	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Candida Albicans</i>
Type	Bacille Gram ⁻	Bacille Gram ⁻	cocci Gram ⁺	Champignon
Pathologies	Infections : -Intestinales -Urinaires -Pulmonaire Méningites	Infections -Cutanées -Du tractus digestif -Oculaires méningées	Infections -Cutanéomuqueuses -Voies respiratoires. Septicémies	-Infections fongiques (candidoses) -essentiellement au niveau des muqueuses digestives et gynécologiques

III-1.3- Technique utilisée pour cette étude :

L'évaluation de l'activité antimicrobienne des composés synthétisés a été réalisée par la méthode des disques en boîte de pétri sur milieu de culture gélosé Mueller-Hinton [8].

Elle consiste à déposer des disques de papier filtre (6mm de diamètre) imprégnés d'une concentration fixe (1mg/ml) des composés à étudier, à la surface de la gélose préalablementensemencée par une suspension du micro-organisme cible.

Le produit testé diffuse radialement et crée un gradient de concentration. Les boîtes de pétri sont par la suite incubées à une température de 37°C pendant 18 à 24 heures.

A la sortie de l'étuve, l'absence de croissance microbienne se traduit par une zone circulaire translucide autour des disques appelés zone d'inhibition (auréole d'inhibition).

L'activité antimicrobienne est ainsi estimée qualitativement par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition (Schéma III-2).

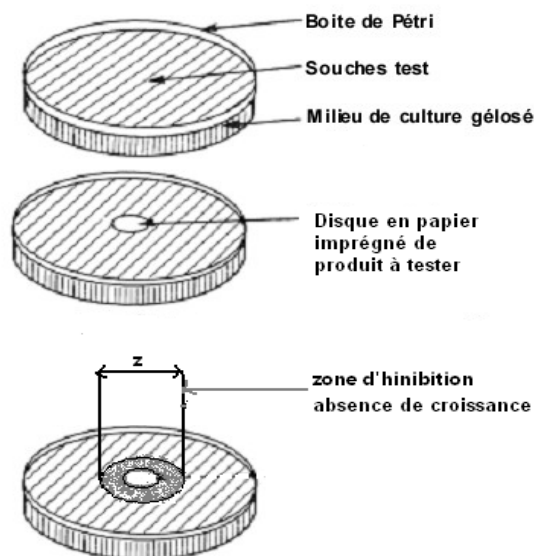


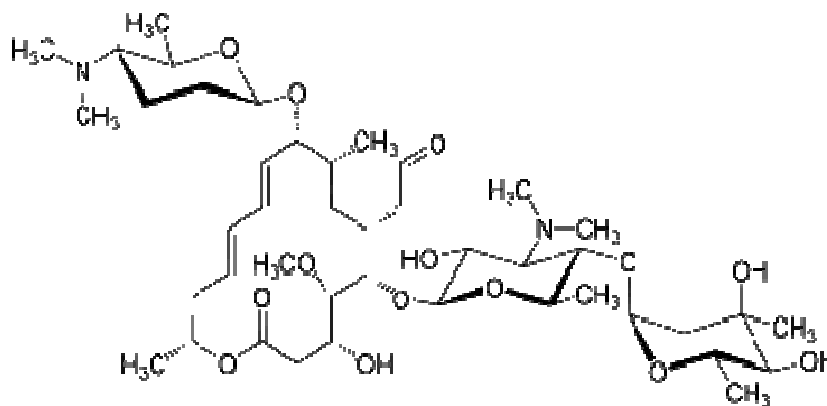
Schéma III-2 : illustration de la méthode de diffusion en milieu solide sur boîte de Pétri.

Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'agent antimicrobien. Le micro-organisme est d'autant plus résistant que ce diamètre est faible.

Un produit est considéré actif s'il donne un diamètre d'inhibition supérieur à 6mm.

Nous avons également testé dans les mêmes conditions opératoires le témoin diméthyle sulfoxyde (DMSO) solvant dans lequel ont été solubilisés les composés à tester, ainsi que la spiramycine que nous avons pris comme antibiotique de référence.

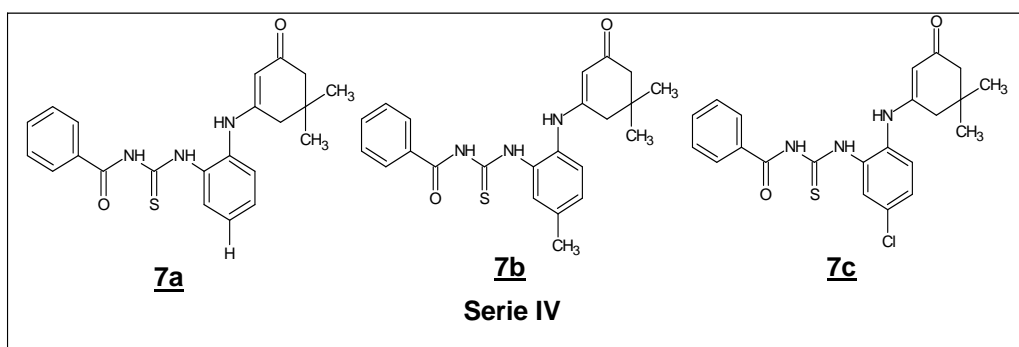
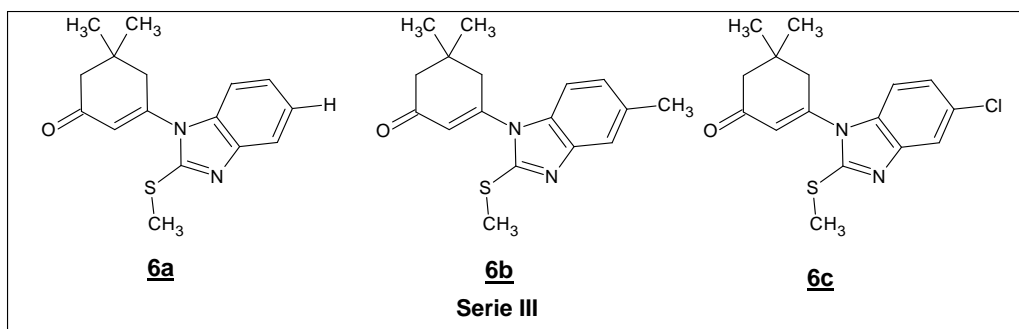
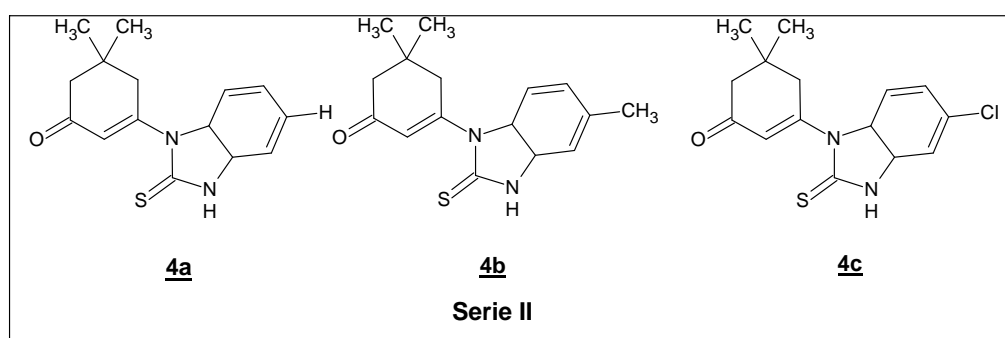
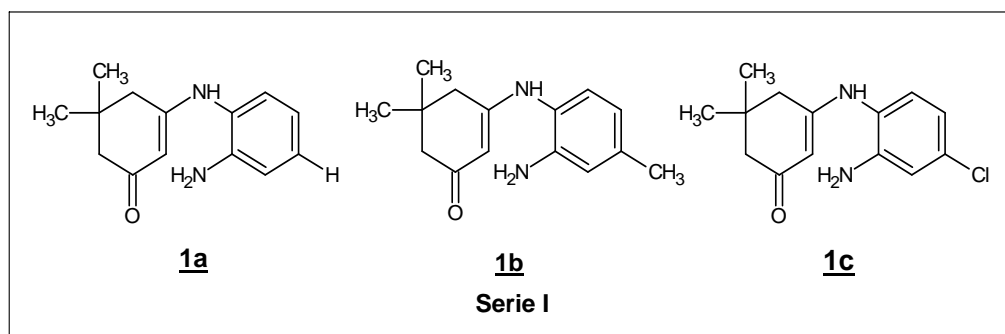
La spiramycine appartient à la famille des macrolides. C'est un macrocycle lactonique à 16 atomes de carbone sur lequel sont greffés des sucres aminés.



Spiramycine

III-2- Résultats et discussion :

Nous avons évalué l'activité antimicrobienne des quatre séries de produits ci dessous.

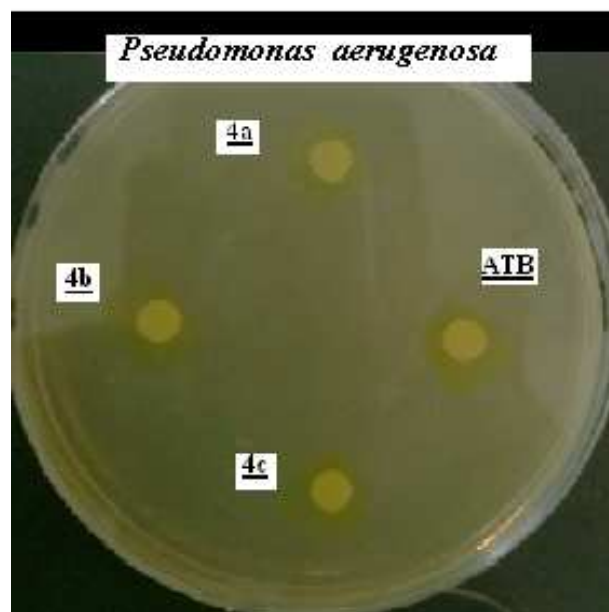
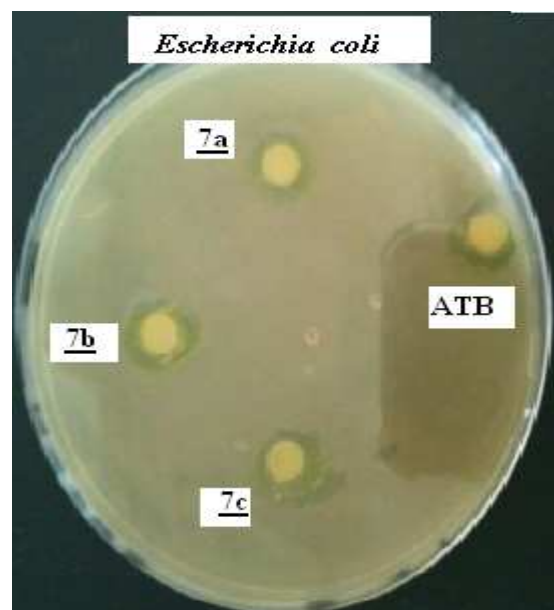
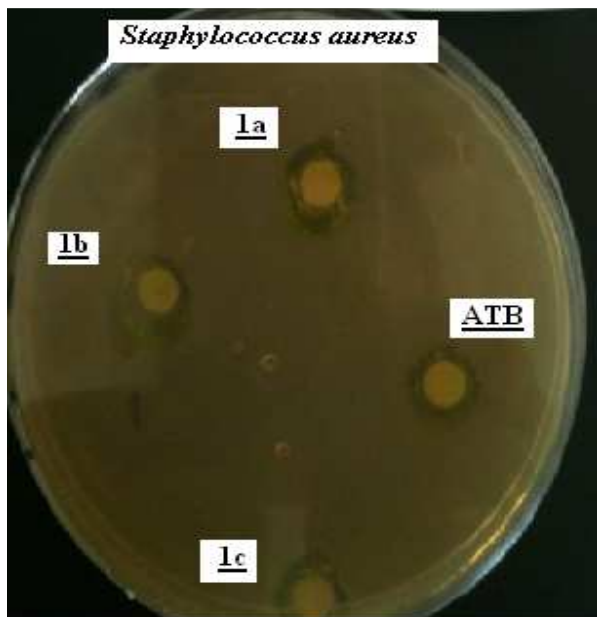


Les tests expérimentaux réalisés sur les diverses séries sont données dans le tableau III-2.

Tableau III-2 : Diamètre des zones d'inhibition (mm) des composés synthétisés sur les différentes souches

		Activités antibactériennes			Activités antifongiques
Composés		<i>Escherichia Coli</i> ATCC4157	<i>Staphylococcus Aureus</i> ATCC6538	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i> ATCC9027	<i>Candida Albicans</i> ATCC24433
Série I	<u>1a</u>	10	12	<06	08
	<u>1b</u>	12	13	<06	12
	<u>1c</u>	09	11	10	10
Série II	<u>4a</u>	15	10	11	10
	<u>4b</u>	12	11	08	09
	<u>4c</u>	12	11	<06	<06
Série III	<u>6a</u>	14	11	<06	<06
	<u>6b</u>	10	13	<06	09
	<u>6c</u>	09	12	09	09
Série IV	<u>7a</u>	15	10	10	10
	<u>7b</u>	13	15	08	09
	<u>7c</u>	13	12	<06	<06
ATB (spiramycine)		<06	11	<06	<06
DMSO		<06	<06	<06	<06

Le solvant (DMSO) utilisé pour dissoudre les quatre séries de produits n'a pas montré d'effet sur la croissance microbienne dans les conditions des tests effectués.



III-2.1-Activité antifongique :

Il ressort de ces résultats que parmi les séries testées les composés :

- 1a, 1b, 1c (série I) ; 4a, 4b (série II) ; 6b, 6c (série III) ; 7a, 7b (série IV), exercent une activité antifongique modérée sur la souche *Candida Albicans*. Le diamètre de l'auréole d'inhibition est situé entre 8 et 12 mm.

III-2.2- Activité antibactérienne :

A partir de ces résultats plusieurs constatations peuvent être dégagées

- Les énaminones (série I) ont montrés une activité sur la bactérie gram⁻ *Escherichia coli* (9-12mm), ainsi que la bactérie à gram⁺ *Staphylococcus Aureus* (11-13mm).
- La substitution du H de l'amine primaire (série I), par un groupement *N*-thioformylbenzamide conduisant aux thio-urées (série IV) a induit une légère amélioration de l'activité antimicrobienne sur ces souches avec des diamètres compris entre (13-15mm) pour *Escherichia coli* et (10-15mm) pour *Staphylococcus Aureus*.
- La S-méthylation des composés de la série II (12-15mm) réduit l'activité antimicrobienne sur la souche *Escherichia coli* dans série III (9-14mm). En effet l'introduction du groupement CH₃ renforce le caractère hydrophobe de ces molécules entraînant une diminution de leur perméabilité donc leur diffusion à travers la paroi des gram⁻ infranchissable par les antibiotiques très hydrophobes. Par contre on note que la présence du substituant CH₃ renforce l'activité antimicrobienne sur les bactéries gram⁺ avec des diamètres (10-11mm) pour la série II contre (11-13mm) pour la série III, ceci peut être due à lipophilité des composés de la série III qui franchissent la paroi bactérienne.
- Notons que pour les différentes séries le dérivé portant le groupement hydrophobe CH₃ sur le noyau benzénique présente le meilleur pouvoir antibactérien contre la souche gram⁺.
- Le remplacement d'un CH₃ par un Cl induit globalement une diminution de l'activité antibactérienne contre les germes gram⁺ et gram⁻.

On ce qui concerne la souche *Pseudomonas Aeruginosa*, toutes les séries testées ont montré une sensibilité relativement modérée, ce résultat peut être expliqué par le fait que cette souche gram⁻ possède une résistance intrinsèque à une large gamme d'antibiotiques associé à la nature complexe de sa membrane externe.

Par comparaison avec la spiramycine pris comme antibiotique de référence, les composés testés ont montré une activité inhibitrice proche ou plus importante sur le germe gram⁺ *Staphylococcus Aureus*.

Conclusion

Les tests microbiologiques des quatre séries de produits synthétisés sur des souches microbiennes d'intérêt médical (*Escherichia Coli*, *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas Aeruginosa*, *Candida Albican*), a permis de mettre en évidence une activité antifongique modérée ainsi qu'une activité antibactérienne d'intensité variable selon la structure des composés et les souches étudiées.

Ces résultats préliminaires sont prometteurs, il serait intéressant de poursuivre les investigations en opérant d'autres pharmacomodulations sur ces structures afin d'améliorer l'activité antimicrobienne ou d'induire d'autres propriétés biologiques.

Références bibliographiques

- [1]- M. Mishra, R. M. Mishra, A. Wahab, *Indian J. heterocycl. Chem.*, **13**, 29, **2003**.
- [2]- V.A. Mauro, H.C. Silvia, V.A. Joao, V.N.S. Marcus, *J. Sulfur. Chem.*, **28**, 17-22, **2007**.
- [3]- M. Marco, B. F. S. Claudia, S. Rivara, Z. Valentina, V. Federica, R. Mirko, B. Elizabetta, B. Simona, B. Vigilio, M. Francesca, I. Mariannina, V. P. Pier, *Bioorg. Med. Chem.*, **12**, 663-674, **2004**.
- [4]- K. Anandarajagopal, R. N. Tiwari, N. Venkateshan, P. Promwichi. *Int. J. Chem. Sci*, **1(9)**, 214-216, **2010**.
- [5]- a) H. Pervze, H. P. Iqbal, M. Y. Tahir, F. H. Nasim, M. I. Choudhary, K. M. Khan, *J. Enzym. Inhib. Med. Chem.*, **23**, 848-854, **2008**.
- b) H. Saeed, V. Shaheen, H. Hameed, S. Z. Haider Naqvi, *J. Fluor. Chem.*, **130**, 1028-1034, **2009**.
- [6]- D. C. Greenbaum, Z. Mackey, E. Hansell, P. Doyle, J. Gut, C. R. Caffrey, J. Lehrman, P. J. Rosenthal, J. H. Mckerrow, K. Chibale, *J. Med. Chem.*, **47**, 3212-3219, **2004**.
- [7]- H. Arslan, N. Duran, G. Borekci, C. K. Ozer, C. Akbay, *Molecules*, **14**, 519-527, **2009**.
- [8] a) A. N. Bauer, W. M. M. Kirby, J. C. Sherris, M. Turck, *Am. J. Clin. Pthol.*, **45**, 493-496, **1966**.
- b) S. M. Thatib, S. O. Gnan, G. B. A. Veitch, *J. Food. Prot.*, **48**, 681, **1988**.

Conclusion générale

Le présent travail, a pour but d'explorer les stratégies de synthèse qui permettront l'accès à des systèmes hétérocycliques fonctionnels potentiellement bioactifs.

Les diverses synthèses utilisent, comme synthon de départ, une β -dicétone cyclique (dimédone) non couteuse et qui se distingue par une grande réactivité.

En exploitant les potentialités synthétiques de la dimédone dans une réaction avec les orthophénylène-diamines substituées, nous avons préparé les énamino-dimédones, précurseurs clés de ce travail. L'action du phényl isothiocyanate sur ces derniers conduit à la formation d'un motif hétérocyclique de type Benzimidazol-2-thione N-substitué, à côté des structures intermédiaires Thio-urées fonctionnalisés.

Nous avons relevé que le cours de cette réaction et les proportions des deux produits formés dépendent essentiellement de la polarité des solvants et de la température.

En effet il nous a été possible, après une optimisation des conditions opératoires, d'isoler exclusivement l'hétérocycle à cinq chaînons, la Benzimidazolthione en opérant au reflux de l'éthanol ou sous irradiations aux micro-ondes à sec. Nous avons par la suite procédé à l'alkylation de ces derniers dans les conditions de catalyse par transfert de phase qui a permis l'obtention d'un seul dérivé S-méthylé.

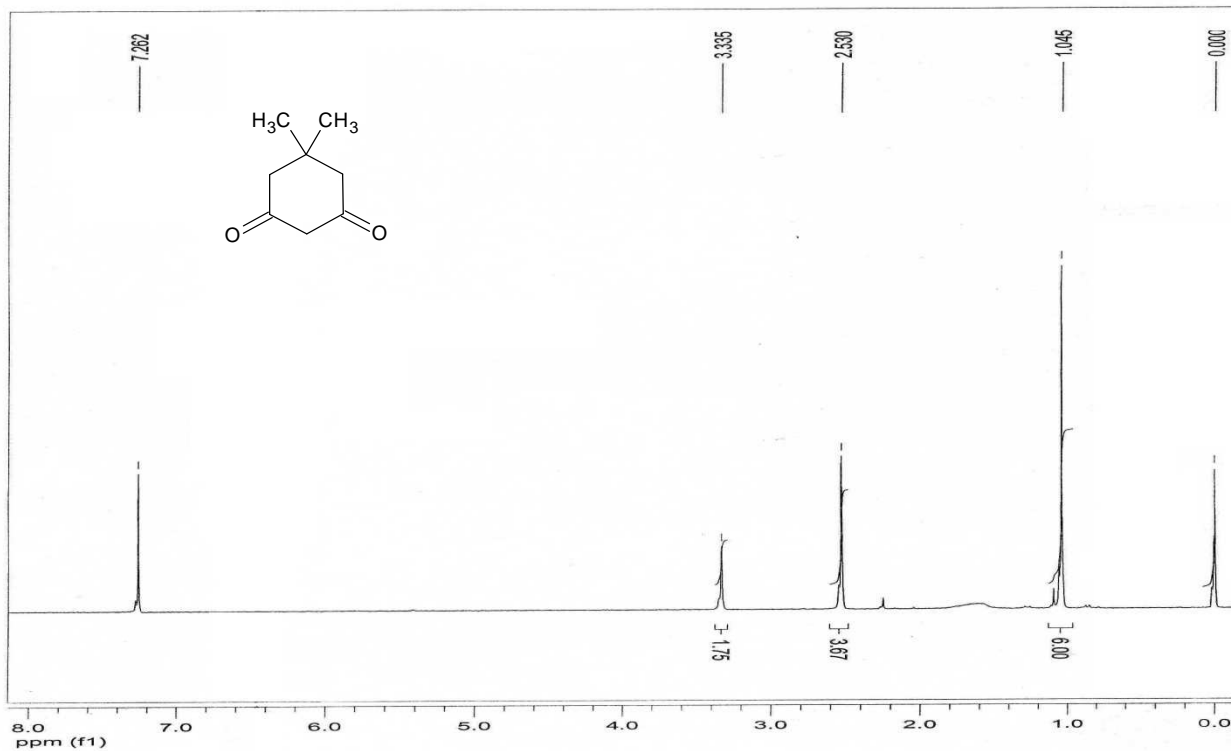
Par contre l'utilisation du dichloromethane (solvant aprotique) à température ambiante, conduit majoritairement à la formation d'un dérivé thio-urée en mélange avec le benzimidazolthione.

Afin d'orienter la réaction vers d'autres voies d'hétérocyclisation, nous avons examiné l'action d'un autre dérivé isothiocyanate biélectrophile le benzoyl isothiocyanate sur les énamino-dimédones dans divers solvants. Cette étude nous a permis d'isoler et de caractériser dans tous les cas une nouvelle classe de composés polyfonctionnels incorporant le motif thio-urée N,N-disubstitués. Toutes les structures des produits synthétisés ont été établies sur la base des données RMN ^1H , ^{13}C , et la spectrométrie de masse.

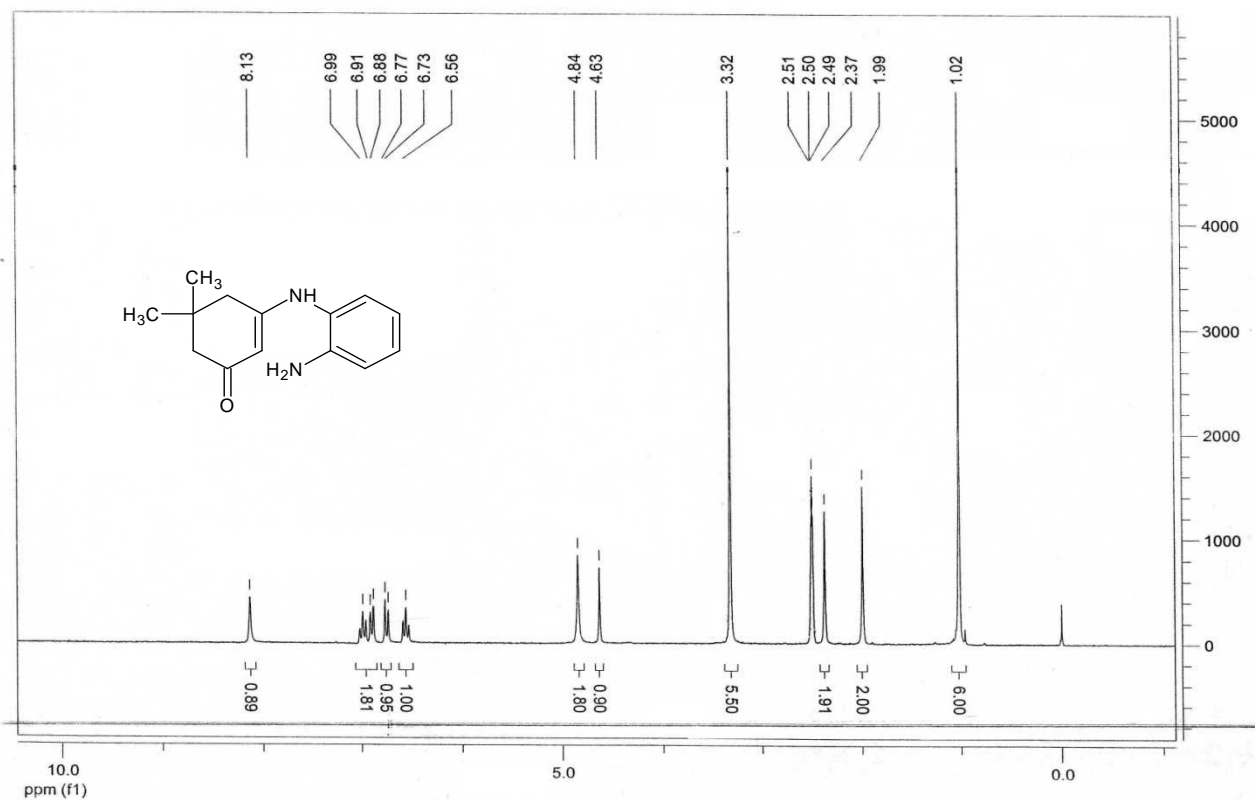
L'évaluation du pouvoir antimicrobien des produits synthétisés sur des souches microbiennes d'intérêt médical, a permis de mettre en évidence une activité antifongique modérée ainsi qu'une activité antibactérienne d'intensité variable selon la structure des composés et les souches étudiées. Ces résultats préliminaires sont prometteurs, il serait intéressant de poursuivre les investigations en opérant d'autres pharmacomodulations sur ces structures afin d'améliorer l'activité antimicrobienne ou d'induire d'autres propriétés biologiques telle que l'activité anti-inflammatoire.

ANNEXE

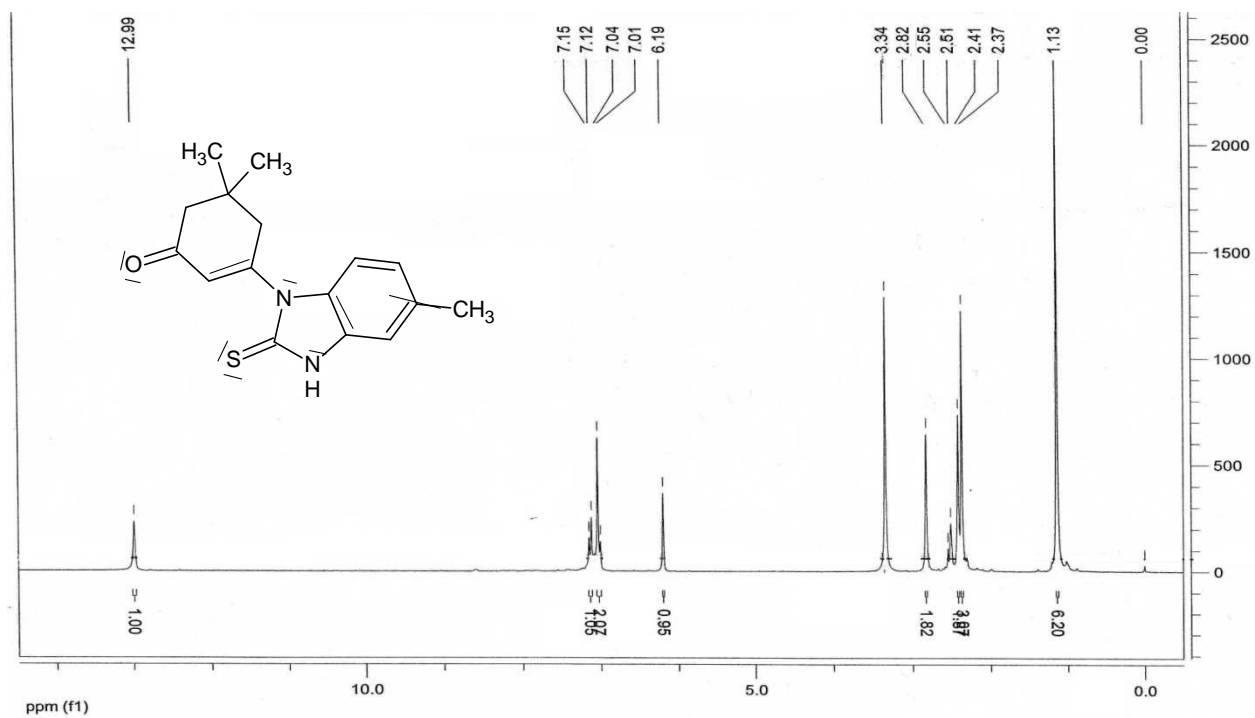
Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 à 400 MHz de la dimédone



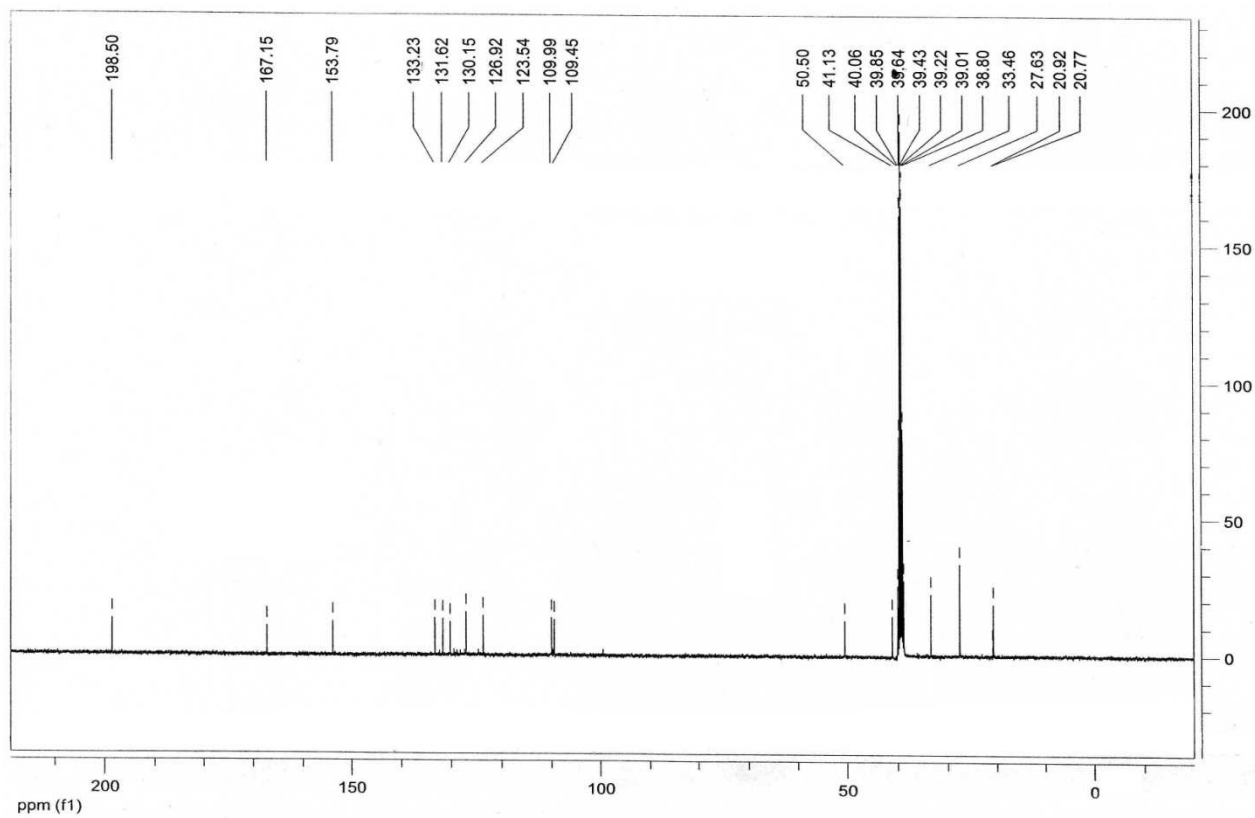
Spectre RMN ^1H dans le DMSO-d_6 à 400 MHz du composé 1a



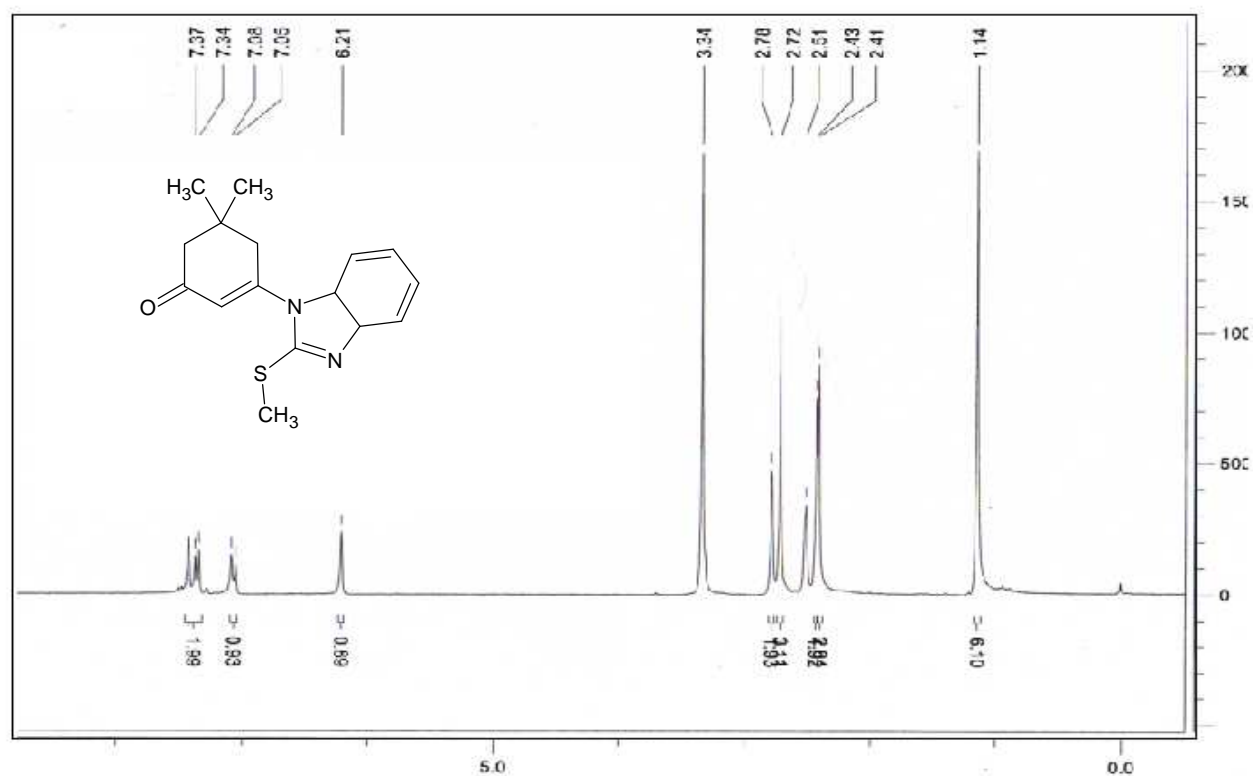
Spectre RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à 400 MHz du composé **4b**



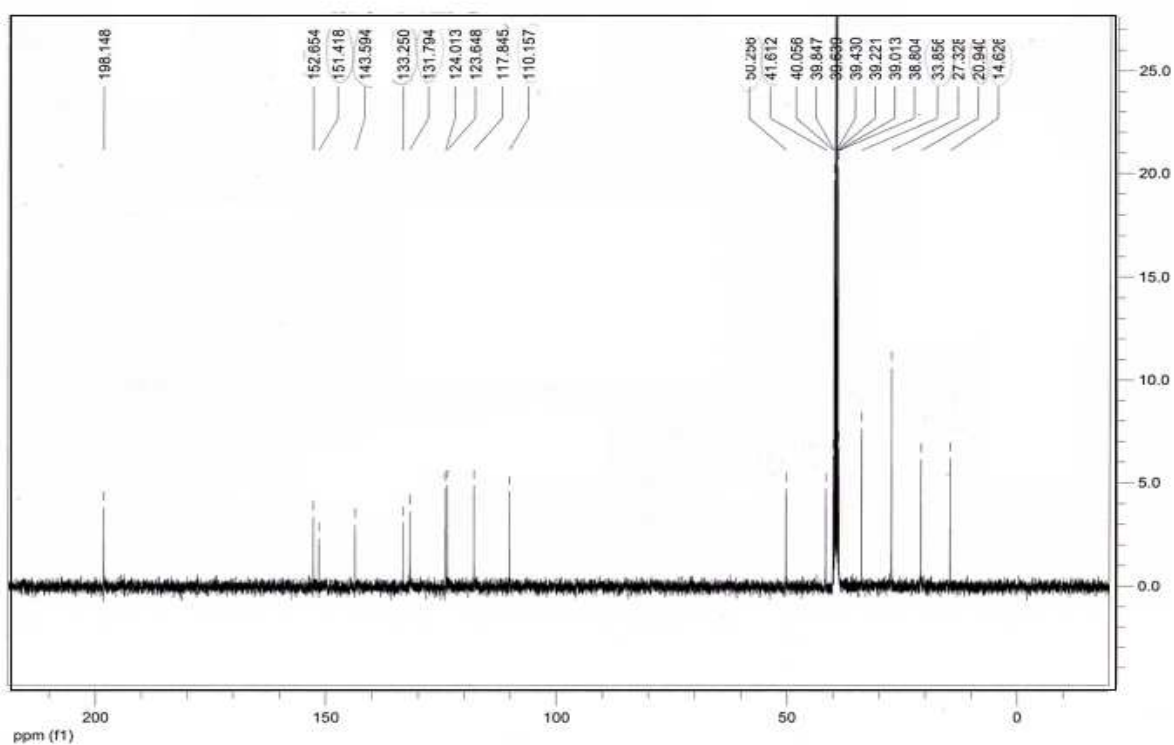
Spectre RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6 à 100,6 MHz du composé **4b**



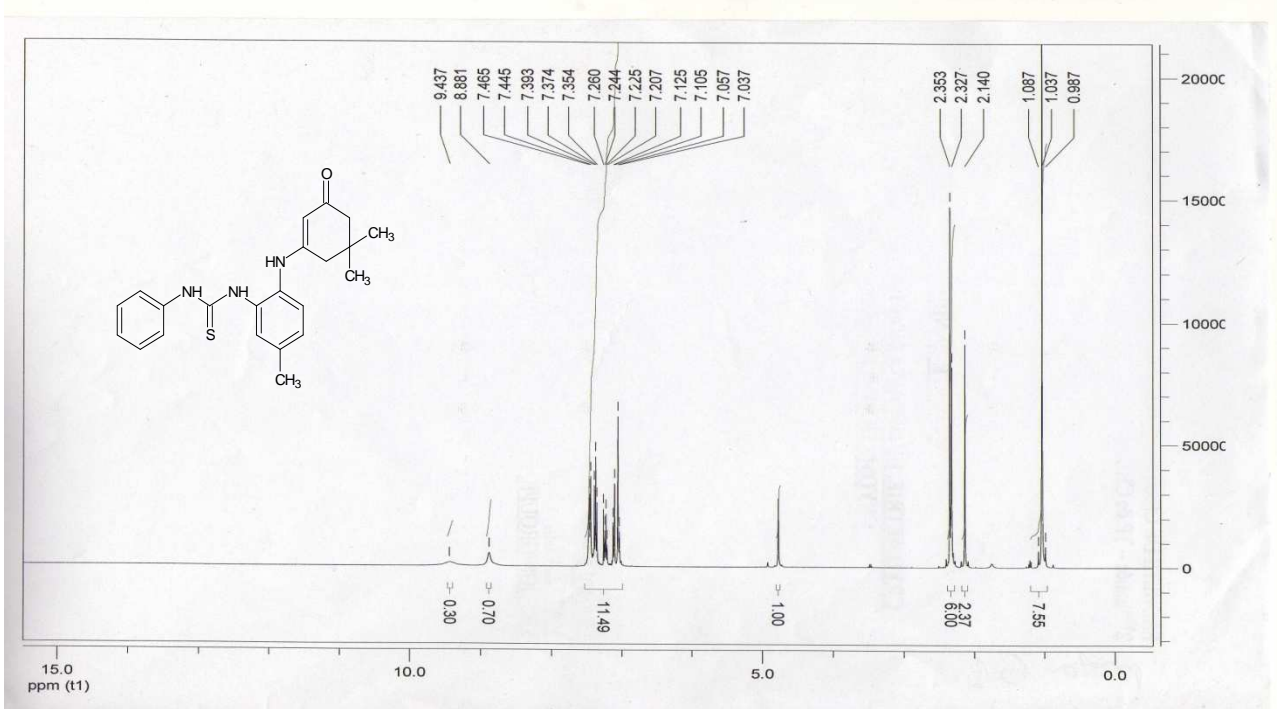
Spectre RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à 400 MHz du composé **6a**



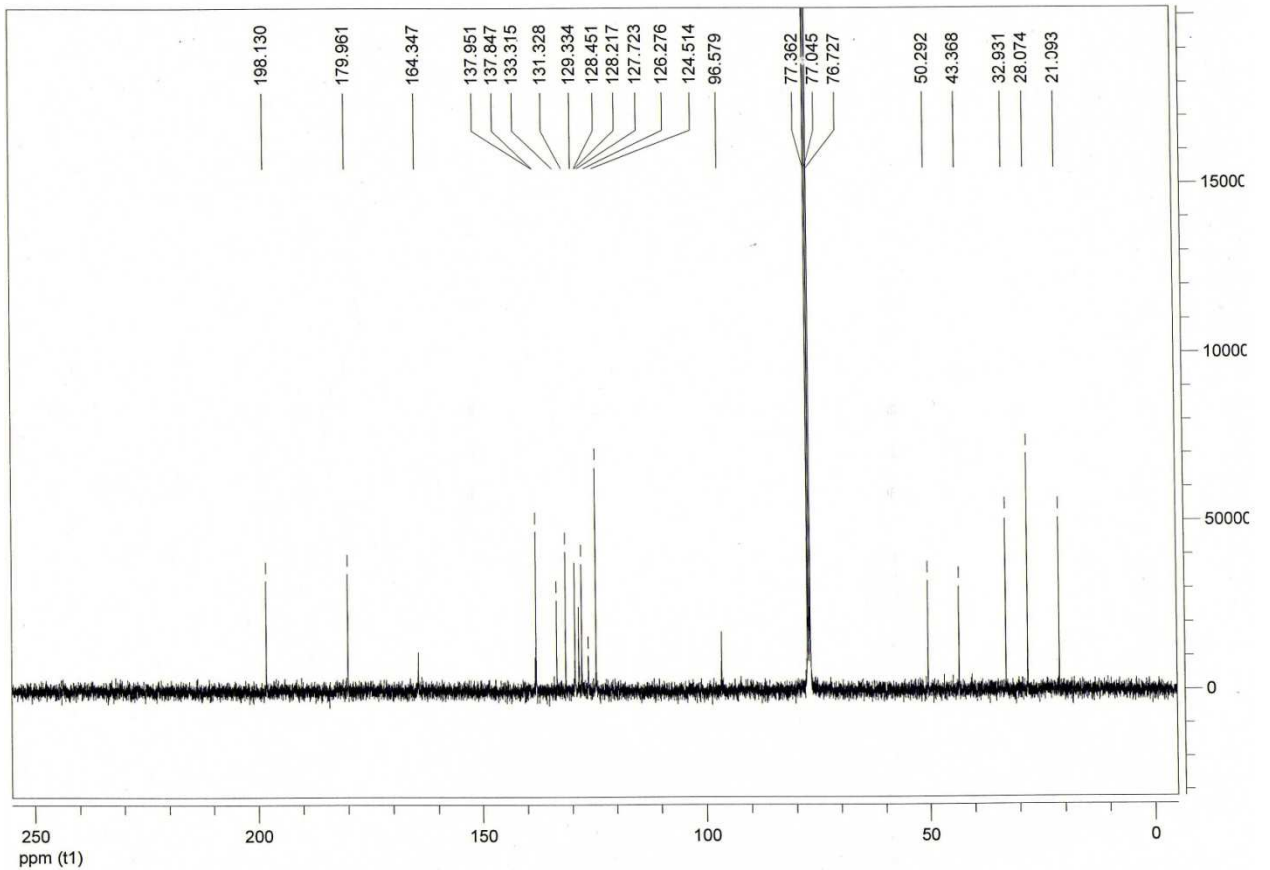
Spectre RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6 à 100,6 MHz du composé **6a**



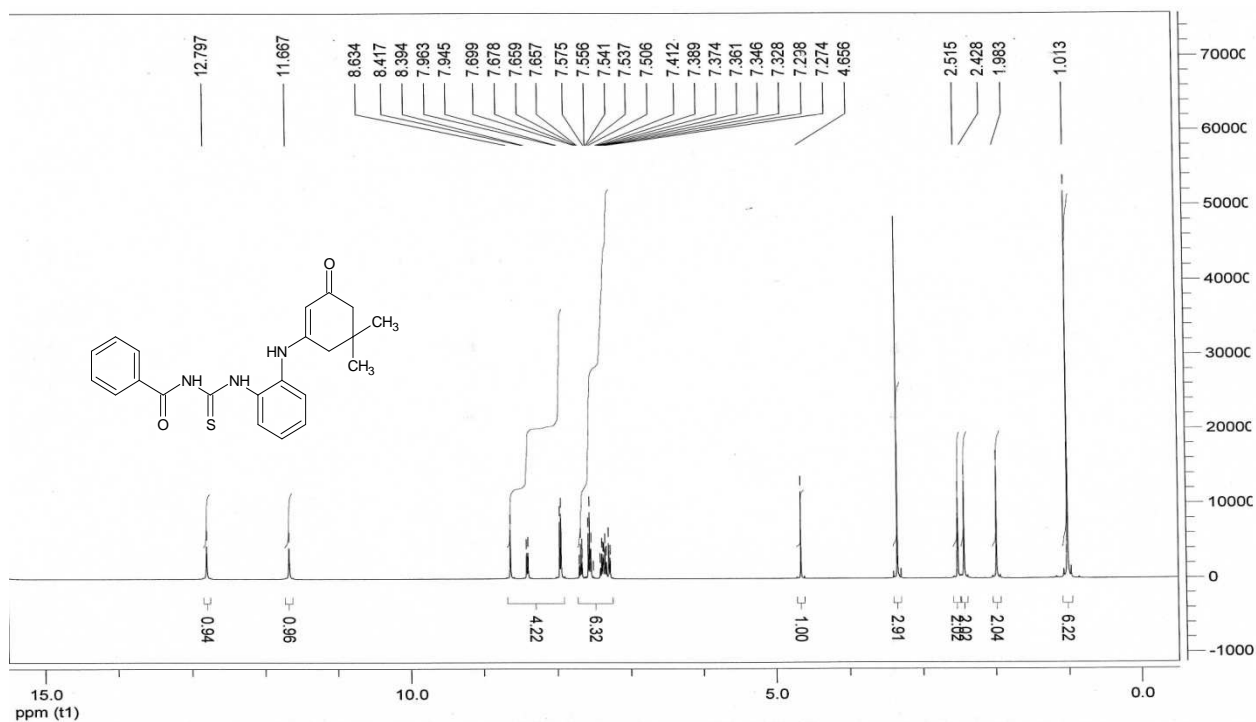
Spectre RMN ^1H dans le CDCl_3 à 400 MHz du composé **1b**



Spectre RMN ^{13}C dans le CDCl_3 à 100.6 MHz du composé **1b**



Spectre RMN ^1H dans le DMSO- d_6 à 400 MHz du composé **7a**



Spectre RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6 à 100,6 MHz du composé **7a**

