

N° d'ordre : 07/2012 - D/CH

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE
HOUARI BOUMEDIENE (USTHB) ALGER



FACULTE DE CHIMIE

THESE

Présentée pour l'obtention du diplôme de

DOCTORAT EN CHIMIE

Spécialité : Chimie Organique Appliquée

Par :

M^{me} : BENTARZI- HANANA YAMIN

Sujet:

**SYNTHESE, FONCTIONNALISATION ET VALORISATION
DE QUELQUES COMPOSES HETEROCYCLIQUES
SOUFRES**

Soutenue publiquement le 23/01/2012, devant le jury composé de

M. H. MEGHEZZI	Professeur à l'USTHB	Président
M^{me} B. NEDJAR-KOLLI	Professeur à l'USTHB	Directrice de thèse
M. Y. TROIN	Professeur à l'U.B.P.C.F.	Examinateur
M. K. HAMMOUDI	Professeur, à l'U.M.B.B.	Examinateur
M. N. AOUF	Professeur à l'U.B.M.A.	Examinateur
M^{me}. N. BENAMANE	Maître de Conférences A à l'USTHB	Examinatrice

Dédi cace s

Je dédie très sincèrement ce manuscrit de thèse à :

A mon père, ma mère et ma sœur

A mon mari qui m'a soutenue et encouragée

A mes trois enfants : Lydia, Sara et Islam

REMERCIEMENTS

Ce travail a été effectué dans le laboratoire de Chimie Organique Appliquée de la Faculté de Chimie de l'Université Houari Boumediene, sous la direction de Madame le Professeur Bellara NEDJAR-KOLLI.

Mes remerciements vont en premier lieu à ma directrice, le Professeur B. NEDJAR KOLLI, sous la direction de la quelle j'ai effectué ce travail. Je voudrai lui exprimer toute ma gratitude et mon respect. Ses explications ont été souvent très claires et de par sa patience, sa gentillesse et son optimisme, elle a joué un rôle crucial dans la réalisation de ce travail.

Monsieur Mr. H. MEGHEZZI, Professeur à l'Université Houari Boumediene, qui me fait l'honneur de présider la Commission d'Examen. Qu'il trouve ici l'expression de mes respectueux remerciements.

Je tiens à exprimer toute ma gratitude aux membres du jury, Monsieur K. HAMMOUDI, Professeur à l'Université M. Bouguerra (Boumerdès), Monsieur N. AOUF, Professeurs à l'Université Badji Mokhtar (Annaba) et M^{me} N.BENAMANE, Maitre de Conférences (classe A) à l'Université Houari Boumediene.

Monsieur Y. TROIN, Professeur à l'Université Blaise Pascal de Clermont Ferrand (France) qui me fait l'honneur de juger ce travail. Je le remercie aussi par m'avoir accueillie à Clermont Ferrand et de m'avoir aimablement aidée. Qu'il trouve ici l'expression de ma gratitude et de ma reconnaissance.

Je suis sincèrement reconnaissante en vers Monsieur P. CHALARD, Maître de Conférences à l'Université Blaise Pascal de Clermont Ferrand (France) pour avoir suivi avec un grand intérêt ce travail durant mon séjour au laboratoire.

Mes sincères remerciements et ma profonde gratitude à Monsieur le professeur B. MEKLATI, Directeur du CRAPC, qui a mis à ma disposition tous les moyens nécessaires pour réaliser ce travail.

Mes remerciements vont enfin à l'ensemble de mes collègues du laboratoire qui ont contribué à rendre l'ambiance de travail très agréable et avec qui j'ai eu le plaisir de partager de nombreux moments de sympathie, en particulier Samia, Hammal, Rachid et Noura.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
Chapitre I : SYNTHESE DES CYANO ACETOHYDRAZIDE SUBSTITUEES	
I. Rappel bibliographique	4
I.1. Réactivité de la maléimide	4
I.2. Réactivité de l'hydrazide de l'acide cyano acétique.	9
I.3. Réactivité des lactones de dihydropyrone et acide tétronique	15
II. Résultats	18
II.1. Action de l'acide cyano acétique hydrazide sur la maléimide.	18
II.1.1. Spectrométrie de masse	19
II.1.2. Spectrométrie Infrarouge	19
II.1.3. RMN ¹³ C	20
II.1.4. Equilibre tautomère	20
II.1.5. Conformation des dérivés 3	24
III. Action de l'acide cyano acétique hydrazide sur la 4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydropyran-2-one et sur l'acide tétronique	25
III.1. RMN ¹ H	26
III.2. RMN ¹³ C	27
III.3. Spectrométrie de masse	28
Conclusion	28
Partie expérimentale	29
Bibliographie	34
Chapitre II : SYNTHESE ET VALORISATION DE NOUVELLES STRUCTURES 2-THIOXO IMIDAZOLIDINE-4-ONES	
I. introduction	37
II. Quelques synthèses des 2-thioxoimidazolidinones décrites dans la littérature	39
III. synthèse des composés de structure 2-thioxo-imidazolidine-4-one ou thiohydantoïne	48
III. 1. Synthèse des dérivés de la 2-thioxo-imidazolidine-4-one	49
III.1.1. Mécanisme réactionnel	50

III.1.2. Apport théorique	51
III.1.3. Résultats	54
III.1.3 .1. RMN du proton	55
III.1.3 .2. RMN ¹³ C	57
III.1.3 .3 spectrométrie de masse des composés 14	57
III.1.3.4 spectroscopie Infrarouge	58
III. 2. Synthèse des dérivé de la 2-thioxoimidazolidin-4-one 16 via les dérivé 15	59
III.2.1. Condensation de Knoevenagel	59
III. 2.1.1. Mécanisme de la condensation de Knoevenagel	60
III. 2.1.2 : RMN du proton	61
III.2.1.3. RMN ¹³ C	61
III. 2.1.4. Spectrométrie de masse des composés 15	62
III.2.2 : Synthèse des dérivés 2-thioxo-imidazolidine-4-ones	63
III.2.2.1. Mécanisme réactionnel	63
III.2.2.2. RMN du proton	64
III.2.2.3. RMN ¹³ C	65
III.2.2.4. Spectroscopie infra rouge	66
III.2.2.5. spectrométrie de masse des composés 16	66
IV. Evaluation de l'activité antibactérienne des 2-thioxoimidazolidinones synthétisées	67
IV.1. Etude de l'activité antibactérienne	67
IV.1.1. Les bactéries	67
IV.1.2. souches bactériennes utilisées	68
IV.1.3. Technique utilisée pour cette étude	69
IV.2. Résultats et discussions	70
IV.3. influence de la <i>N</i> -substitution en position 3 du cycle 2-thioxo imi dazolidinone sur l'activité antibactérienne	73
Conclusion	76
Partie expérimentale	77
Bibliographie	83
Chapitre III : PREPARATION DE QUELQUES THIAZOLO [3,2-a]BENZIMIDAZOLES	
I. introduction	86
II. Méthode de préparation des thiazolo [3.2a]benzimidazoles	89

II.1 Synthèse à partir des 2-mercaptobenzimidazoles	89
II.2 Synthèse à partir des 1-alkylbenzimidazoles	95
II.3. Synthèse à partir des 2-chlorobenzimidazoles	96
II.4. Synthèse à partir des 1,3-thiazoles	96
III. Résultats et discussion	98
III.1. RMN du proton	99
III.2. RMN ¹³ C	100
III.3. Spectrométrie de masse des composés <u>19</u>	101
III.4. Spectroscopie Infrarouge	101
III.5. Mécanisme réactionnel	102
III.6. Conformation des dérivés <u>19</u>	103
Conclusion	104
Partie expérimentale	105
Bibliographie	108
CONCLUSION GENERALE	112

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'élaboration de nouvelles molécules à activité thérapeutique potentielle constitue le souci majeur et permanent du chimiste organicien. Parmi celles-ci recherchées, les hétérocycles représentent une classe de composés privilégiés en raison de leur diversité et de leurs multiples applications.

La maléimide est un hétérocycle oxygéné et azoté à cinq chaînons, elle est connue pour être un substrat à de nombreuses synthèses hétérocycliques et entre dans la structure d'un grand nombre de molécules biologiquement actives. Par ailleurs, les lactones simples, telles que la dihydropyrone et l'acide tétronique sont des molécules employées comme précurseurs dans la synthèse des composés ayant diverses activités biologiques et thérapeutiques.

Notre laboratoire s'est investi depuis plusieurs années, dans la synthèse des composés hétérocycliques employant la dihydropyrone, l'acide tétronique et la maléimide comme matières premières. Leur emploi en présence de réactifs divers, et dans différentes conditions opératoires, a permis d'obtenir une grande variété de composés hétérocycliques biologiquement actifs tels que les benzodiazépines, benzimidazoles, quinoxalinones, 2-thioxo-imidazolidine-4-ones [1-4]. Dans la continuité, il a semblé intéressant d'utiliser les mêmes précurseurs, en présence de réactifs multi fonctionnels azotés, oxygénés et soufrés afin de synthétiser de nouveaux composés hétérocycliques.

Dans le présent travail, nous développons la synthèse de nouvelles molécules hétérocycliques de type : 2-thioxo imidazolidinone et thiazolo benzimidazole, dont les analogues structuraux sont doués d'activité biologique remarquable.

Dans le premier chapitre, après une mise au point bibliographique relative aux modes d'obtention des dérivés de la maléimide et des lactones, et ainsi qu'à leurs applications dans le domaine biologique, il a été décrit l'action de l'hydrazide de l'acide cyanoacétique sur les dérivés de la maléimide et des lactones (acide tétronique et dihydropyrone). Ces différentes réactions nous ont permis d'accéder à des produits d'addition qui nous ont servi d'intermédiaires réactionnels pour la suite de notre travail.

Le deuxième chapitre décrit la synthèse de certains composés dont la structure contient le noyau thioxo imidazolidinone en partant des intermédiaires décrits précédemment. Aussi, deux voies ont été suivies :

- réaction en une seule étape des intermédiaires précédemment obtenus vis à vis des dérivés de l'isothiocyanate.

- Condensation de *Knoevenagel* permet l'obtention de l'intermédiaire benzylidène.

L'action de l'isothiocyanate de phényle sur celui-ci conduit à la 2-thioimidazolidinone ciblée, dont les structures ont été caractérisées par voie spectrale (RMN¹H, RMN ¹³C, IR, spectrométrie de masse et analyse élémentaire).

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

Dans le troisième chapitre nous décrirons une nouvelle voie d'accès aux structures originales thiazolo benzimidazoles par réaction de la maléimide sur le 2-mercaptobenzimidazole.

REFERENCES:

[1] - G. Easland, Jr , *Drugs Future* 9, **1986**, 773-776.

[2]- a)- C. D.Wivedi, T. K. Gupta, S. S, Parm, *J. Med..Chem.*15, **1972**, 553. b)- S.P.Singh, T.K. Auyong, S. S. Parm, *J. Pharm. Sci.*, 63, **1974**, 960. c)- N. Karali, A. Gursoy, N. Terzioglu, S. Ozkirimli, H. OZer, A. C. A. Ekinici, *Arch. Pharm. Med. Chem.*, 331, **1998**, 254.

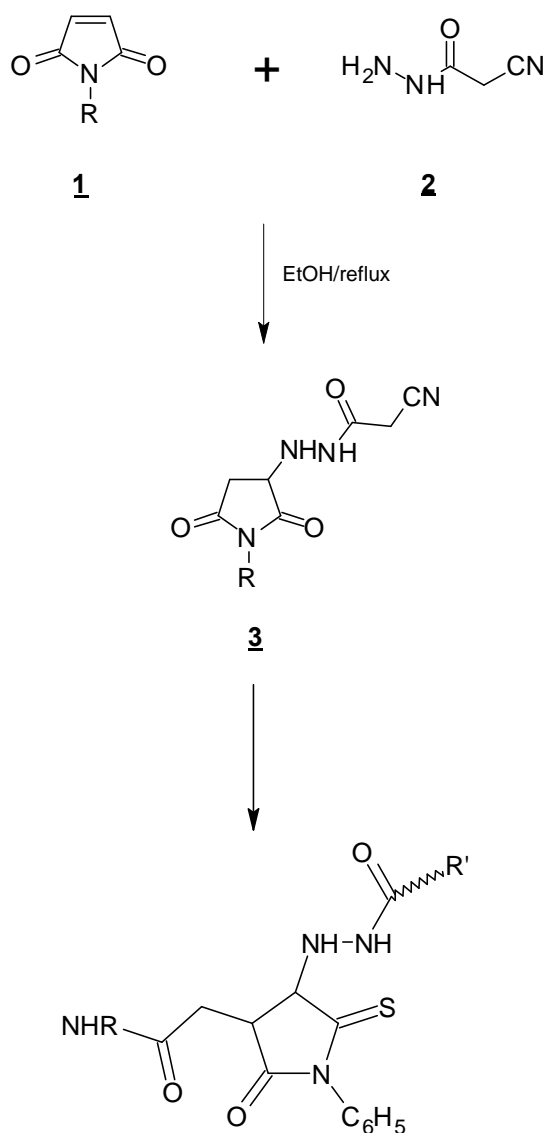
[3] - W. J. Brouillette, V. P. Jestkou, M. L. Brawn , M. S. Akhtar, T. M. DeLorey, G. B. Brawn, *J. Med. Chem.*, 37, **1994**, 3289-3293.

[4] - J. J. Scicinski, M. D. Barker, P. J. Murray, E. M. Jarvie, *Bioorg. Med .Chem. Lett.*, 8, **1998**, 3609-3614.

Chapitre I

SYNTHESE DES CYANO ACETOHYDRAZIDE SUBSTITUES

Parmi les divers squelettes hétérocycliques à vocation thérapeutique nous nous sommes intéressés au schéma structural thiohydantoïne ou 2-thioxo-imidazolidine-4-one dont l'axe d'activité pharmacologique se situe dans les domaines thérapeutiques, industriels et agricoles. Prenant en considération les multiples applications pratiques des maléimides et des lactones en particulier, comme précurseurs des hétérocycles, nous avons choisi de réaliser la synthèse de quelques dérivés thiohydantoïne substituées à partir des maléimides fonctionnels.



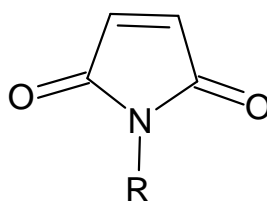
Nous développons dans ce chapitre la synthèse et la caractérisation des dérivés fonctionnels intermédiaires **3**, selon une technique décrite au laboratoire [1], pouvant conduire, dans une seconde étape aux structures thiohydantoïne, par action du phényle

isothiocyanates sur les dérivés **3**. Ensuite, nous étendrons, dans une première approche cette réaction aux dérivés lactoniques, la dihydropyrone et l'acide tétronique.

I. Rappel bibliographique:

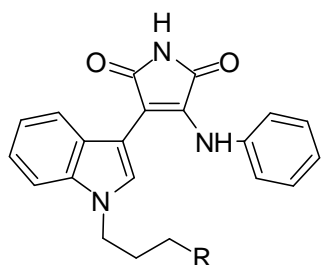
I.1. Réactivité de la maléimide :

La réactivité des maléimides et leur implication dans les additions de Michael est due à la double liaison C=C qui est un caractère électrophile.

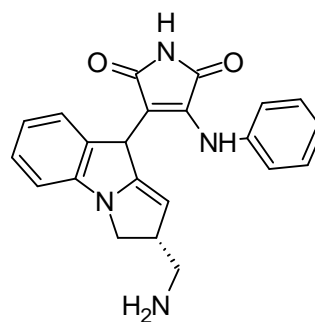


Structure chimique de la maléimide

N. Zhang et ses collaborateurs [2] ont rapporté une nouvelle série de dérivés de l'indolylindazolyl maléimide (**A**) capables d'inhiber une nouvelle classe de la protéine Kinase *in vivo* et présentant des effets curatifs du diabète sur les animaux. Le dérivé le plus efficace est le **B** : non seulement il présente une grande inhibition *in vivo* sur la protéine Kinase C β (PKC β) mais aussi sur le flux sanguin dans la rétine par voie orale sur le rat, quand on opère à des concentrations IC₅₀ [3-4].

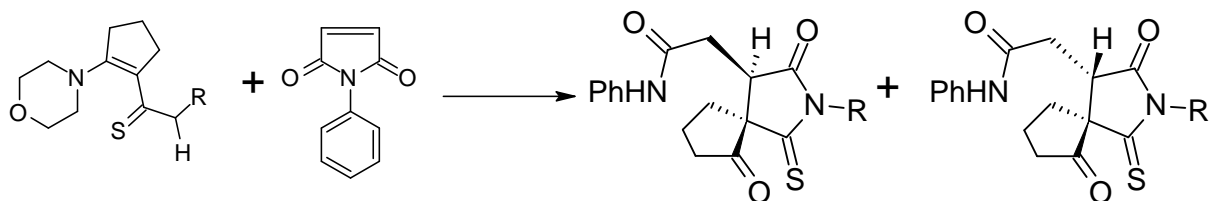


(A) R = NMe₂ et OH

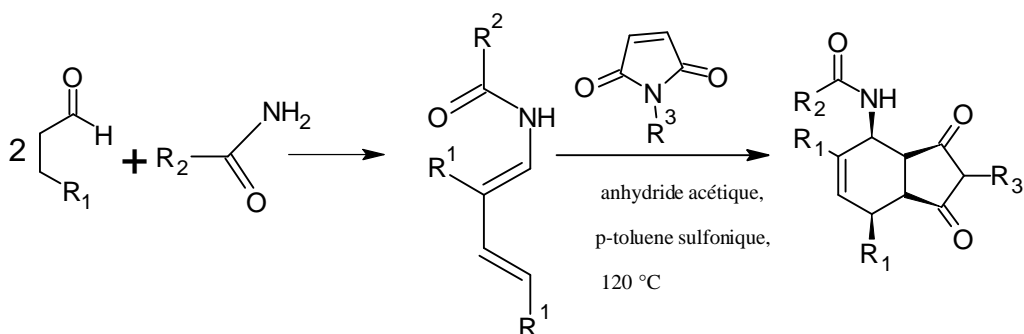


B

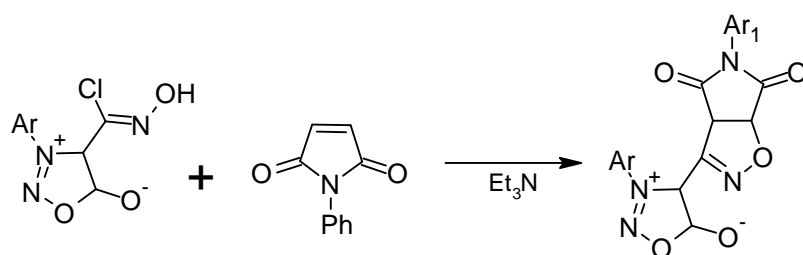
L'addition de Michael des thioamides sur les maléimides à température ambiante conduit à un mélange de monothioimides diastéréoisomères suivant le schéma ci-dessous [5].



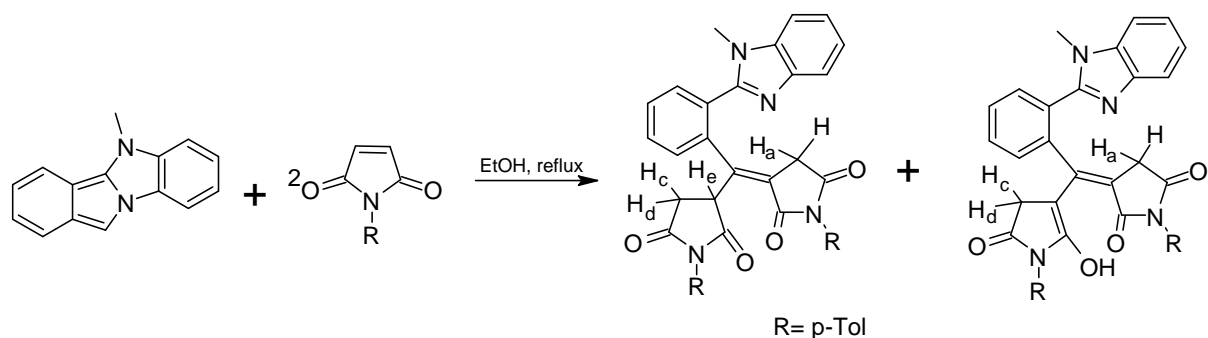
Dans une synthèse énantiosélective, la combinaison de l'aldéhyde, la phenylacétamide et la maléimide substituée aboutit de façon régiosélective aux dérivés de N-phenyl-acétamidocyclohexane avec un bon rendement [6].



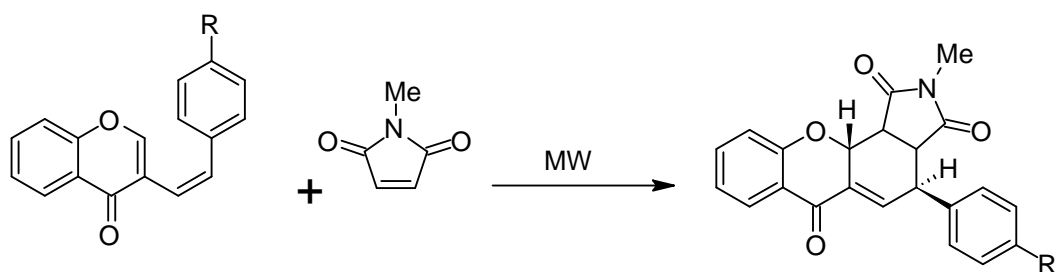
La 1,3-cycloaddition dipolaire du chlorure d'acide carboxyhydrique avec la maléimide, entraîne la formation des composés suivants [7] :



L'action de 2 équivalents de dérivés de la maléimide sur un équivalent d'isoindole donne deux formes diastéréoisomères et une forme énolique [8].

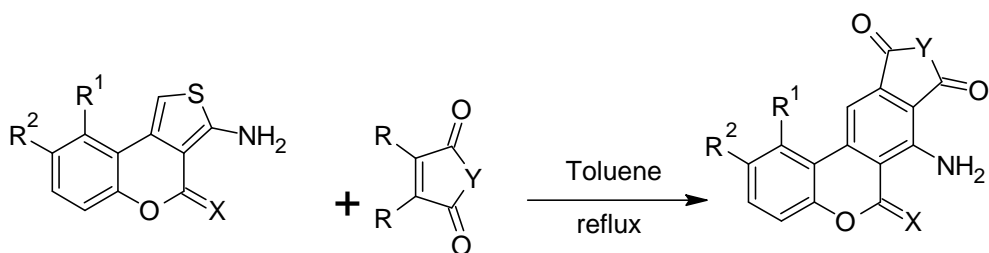


Dans une synthèse énantiosélective, la cycloaddition de la N-méthylmaléimide avec la styrylchromone conduit de façon régiosélective aux dérivés de tétrahydroxanthone [9].



R = H, Cl, OEt

La réaction de Diels-Alder de la maléimide et de la N-phénylmaléimide avec les dérivés de la 2-amino thiophène, sous reflux en présence de toluène, aboutit à des composés polycycliques [10].



X = NH, R¹ = R² = H

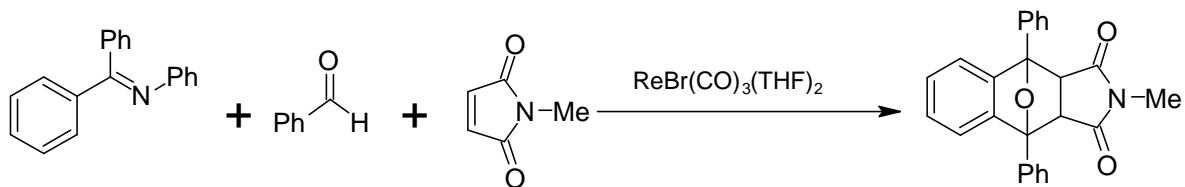
R = H, Y = NH

X = O, R¹ = R² = H

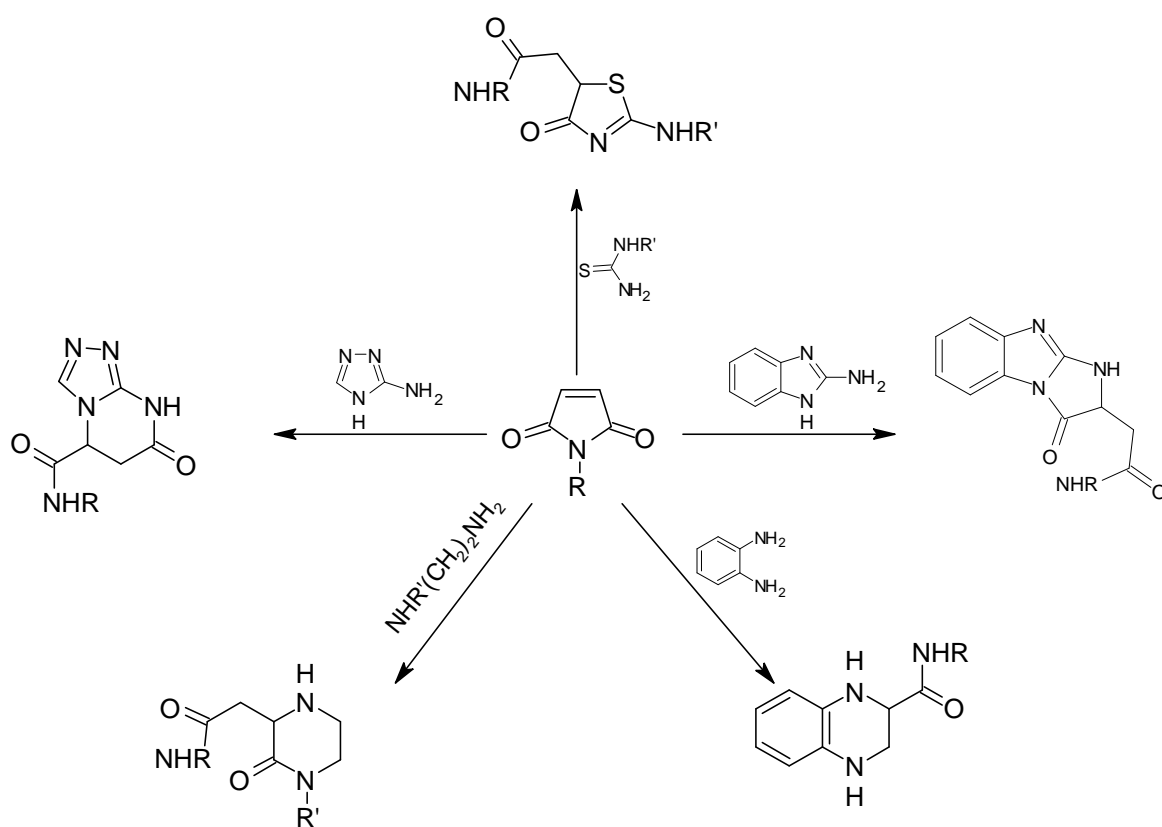
R = H, Y = N-Ph

X = O, R¹, R² = C₄H₄

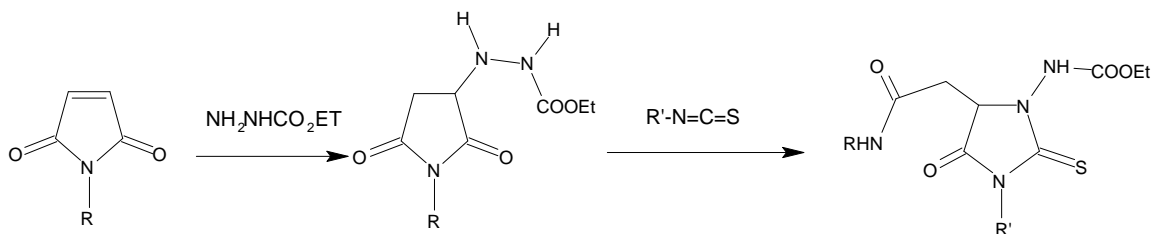
Des dérivés de naphthalène ont été obtenus par réaction de la cétimine aromatique avec le benzaldéhyde et la N-méthylmaléimide en présence de $[\text{Re}-\text{Br}(\text{CO})_3(\text{THF})_2]$ [11].



L'action des diamines (aromatiques ou aliphatiques), de la 2-amino benzimidazole, 2-aminotriazole et de la thiourée sur les dérivés de la maléimide conduit, en une seule étape, respectivement à des structures de type : quinoxaline, pipérazinone, tétrahydropyrimidine, dihydroimidazole et thiazolone [12-13]. L'ensemble de ces réactions est illustré dans le schéma ci-dessous :



Une approche récente a consisté à faire réagir l'acide cyano acétique hydrazide sur la maléimide afin le but de parvenir à la formation de structures thiohydantoïne [1] en deux étapes.



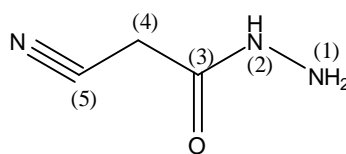
R= H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

R'= C₂H₅, C₆H₅

En nous inspirant de cette réaction nous avons choisi d'opposer les maléimides à l'acide cyanoacétique hydrazide dans le but d'accéder, dans une seconde étape, à des thiohydantoïnes homologues.

Nous avons dans un premier temps effectué une bibliographie sur le comportement chimique du réactif choisi, l'acide cyano acétique hydrazide.

I.2. Réactivité de l'acide cyano acétique hydrazide:



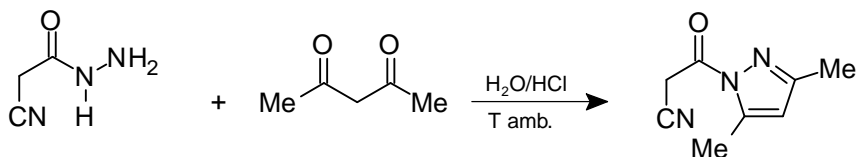
Acide cyanoacétique hydrazide

L'acide cyanoacétique hydrazide est un agent polyvalent et pratique; il est impliqué dans la synthèse d'une large variété de composés hétérocycliques. Grâce à la présence de la fonction nitrile [14,17] en position β , la molécule peut être engagée dans des réactions d'addition suivie de cyclisation ou bien dans des réactions de cycloaddition avec de nombreux réactifs pour aboutir à des composés hétérocycliques de différentes tailles avec un ou plusieurs hétéroatomes.

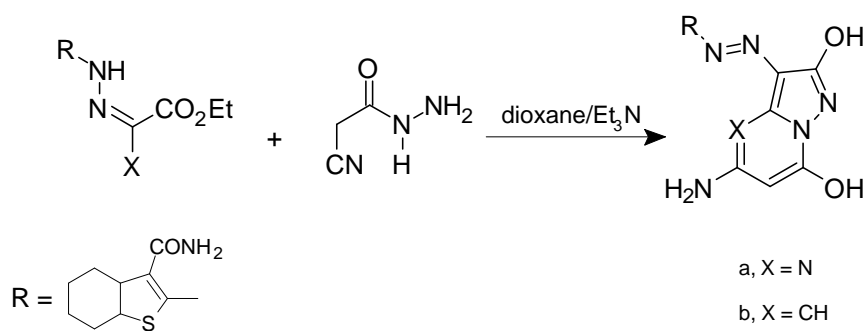
L'interaction de ce réactif avec les binucléophiles conduit souvent à la formation de composés hétérocycliques.

L'acide cyanoacétique hydrazide peut agir comme un *C*- et un *N*-nucléophile grâce à la présence du groupe méthylène (position 4) et des groupes aminés (position 1 et 2). Il peut aussi agir comme un électrophile grâce à la présence des deux sites : l'atome de carbone de la fonction carbonyle (position 3) et celui de la fonction nitrile (position 5).

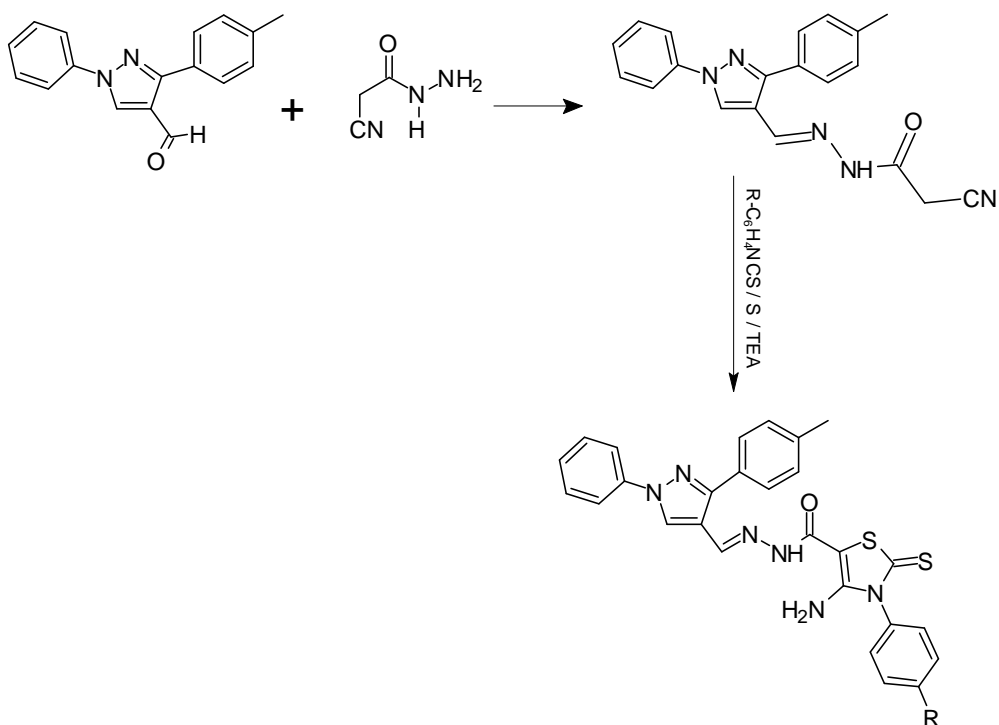
Le traitement de l'acide cyanoacétique hydrazide avec de l'acétyl acétone dans l'eau en présence d'une quantité catalytique de HCl concentré à température ambiante aboutit à la formation de la structure pyrazole [18] en une seule étape.



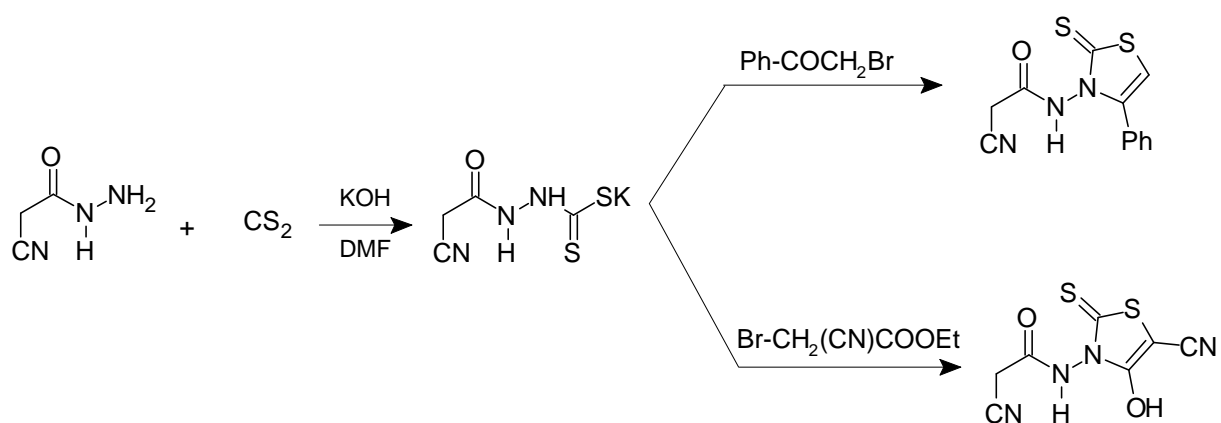
La réaction des dérivés hydrazones avec l'acide cyanoacétique hydrazide au reflux du dioxane, contenant une quantité catalytique de triéthylamine, a permis d'isoler les composés de structures pyrazoloazines [19].



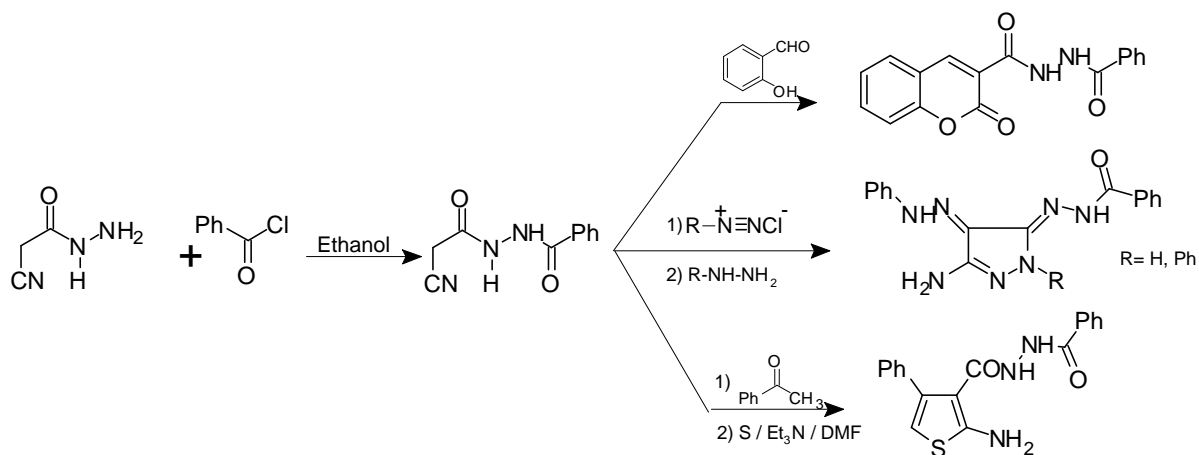
Certains auteurs, ont utilisé la réaction de Gewald pour accéder à des pyrazoles, connus par leurs activités biologiques [20].



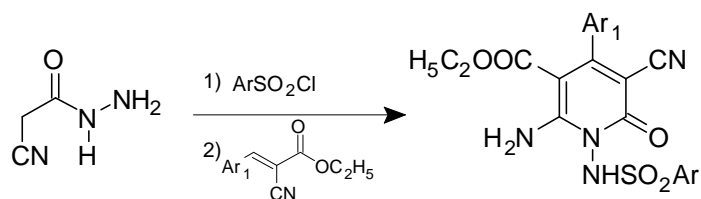
L'acide cyano acétique hydrazide réagit avec le disulfure de carbone dans le DMF pour donner un intermédiaire qui subit une hétérocyclisation en présence des α -halogénocétone conduisant à des dérivés du thiazole, connus pour leurs activités anti-inflammatoire, analgésique et anti-tumorale [21].



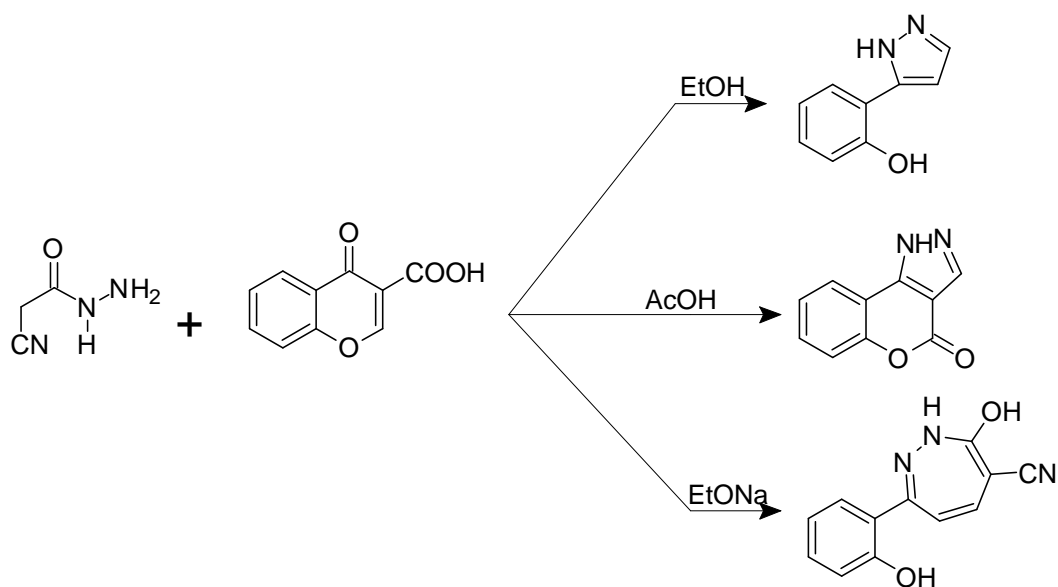
Une équipe de chercheurs [22] a décrit la préparation de plusieurs nouveaux composés hétérocycliques possédant potentiellement une activité biologique en appliquant l'hydrazine cyanoacétyle de benzoyle comme intermédiaire.



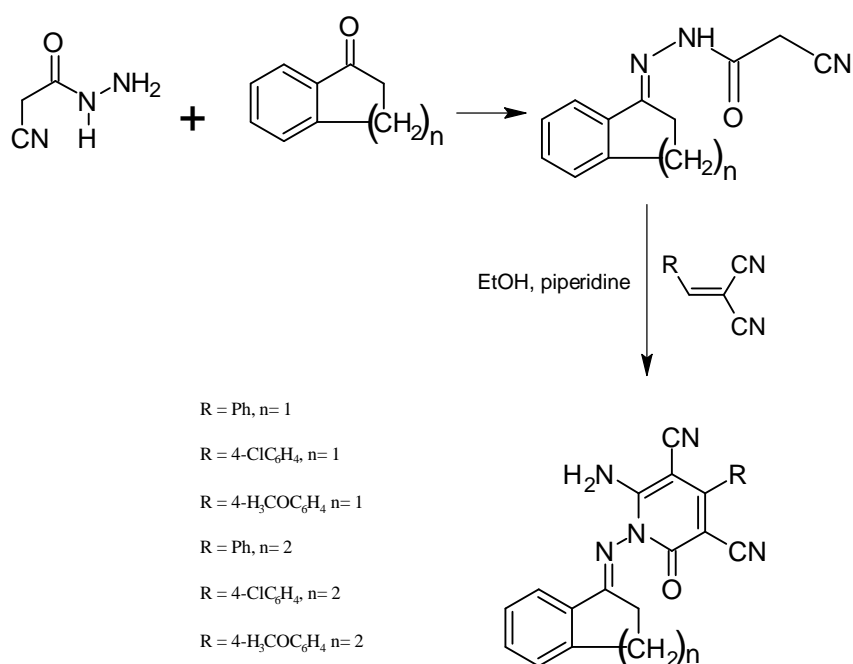
Une méthode efficace pour la synthèse des pyridones utilisant la réaction de l'acide cyanoacétique hydrazide avec les dérivés de l'éthyle arylidencyanoacétate a été développée [23].



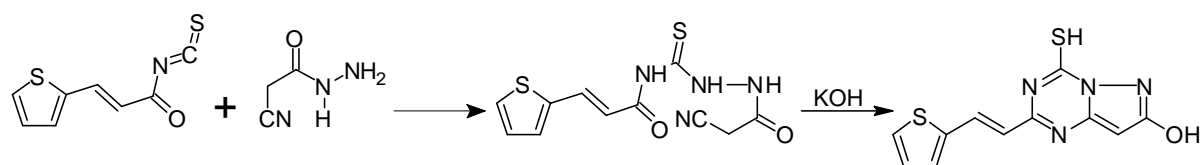
L'acide cyanoacétique hydrazide réagit sur la chromone dans différents milieux et conduit à différents hétérocycles, suivant le schéma réactionnel ci-dessous [24].



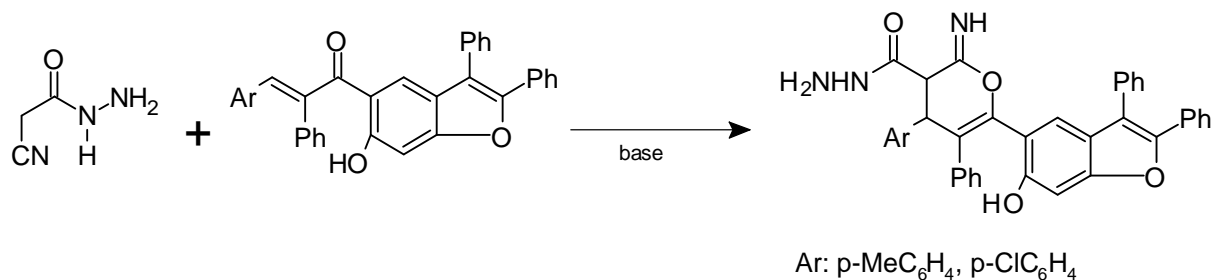
La synthèse des pyridinedicarbonitriles présentant une activité anti cancérigène, anti hypertensive, antibactérienne et antifongique a été effectuée à partir de l'acide cyano acétique hydrazide dans de l'éthanol en présence de la pyridine [25].



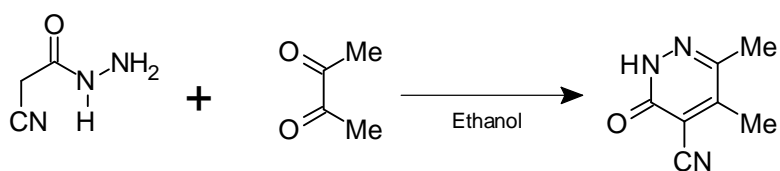
La réaction d'addition nucléophile du thiophen-2-yl-acrylisothiocyanate avec l'acide cyanoacétique hydrazide aboutit aux dérivés du thiocarbamoyle qui, après traitement avec l'hydroxyde de potassium, conduit aux dérivés du pyrazolo triazine [26]



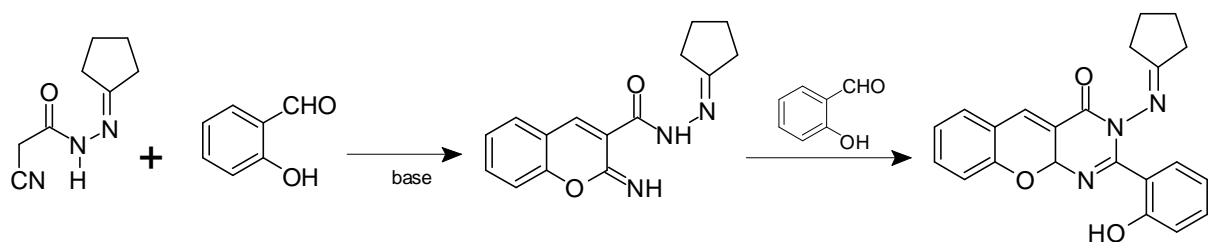
La cyclocondensation de l'acide cyano acétique hydrazide avec des dérivés de benzofuranyle selon une réaction de Claisen-Schmidt, conduit à des structures de type pyranique [27].



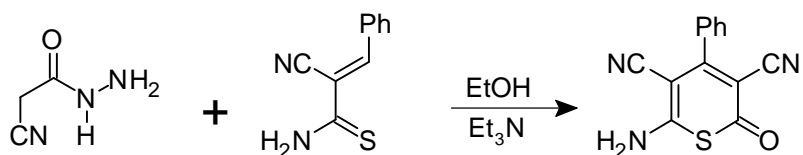
La réaction de l'acide cyano acétique hydrazide avec la butan-2,3-dione dans l'éthanol à température ambiante sous agitation a permis d'isoler les dérivés de la pyridazin-3-one [28].




En soumettant le cyclopentylidène hydrazide de l'acide cyano acétique à l'action de l'aldéhyde salicylique en présence d'une base on obtient des dérivés pyrimidiniques [29].



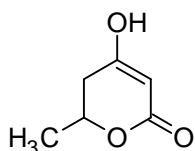
La réaction de condensation de l'acide cyano acétique hydrazide avec le benzalcyanothioacétamide dans l'éthanol contenant une quantité catalytique de triéthylamine conduit aux dérivés thiopyraniques [30].



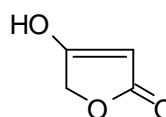
Ce survol bibliographique nous a permis de constater que le réactif que nous avons choisi réagit, selon le cas, par des sites aussi bien nucléophiles qu'électrophiles et que la fonction C  est généralement impliquée dans des réactions utilisant des bases fortes (Et₃N, Piperidine, ...).

I.3 Réactivité des lactones de type dihydropyrone et acide tetronique :

Les lactones sont des esters cycliques comportant un oxygène dans la chaîne. Ils proviennent généralement de la cyclisation intramoléculaire (ou lactonisation) d'hydroxyacides. Elles forment le noyau de base de nombreuses substances importantes dans le domaine végétal [31-35] et thérapeutique [36-39]. Suivant la taille du cycle lactone, on distingue trois classes qui sont : les grandes ou macrocycliques (plus de 11 chaînons), les moyennes (de 8 à 11 chaînons) et les petites lactones de taille inférieure à 8 chaînons. Les lactones simples telles que la dihydropyrone et l'acide tétronique (tétrahydrofuran-2,4-dione) sont employées comme précurseurs dans la synthèse de nombreux composés biologiquement intéressants.

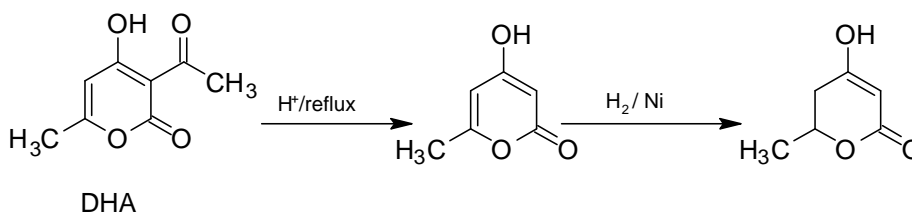


dihydropyrone

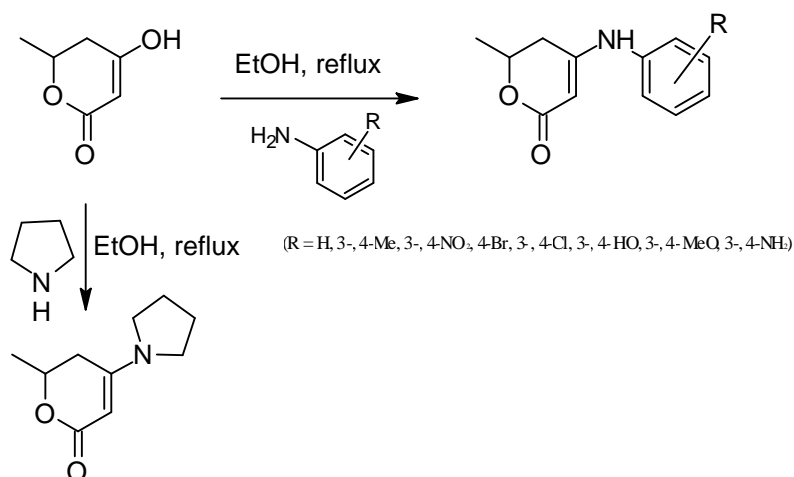


Acide tetronique

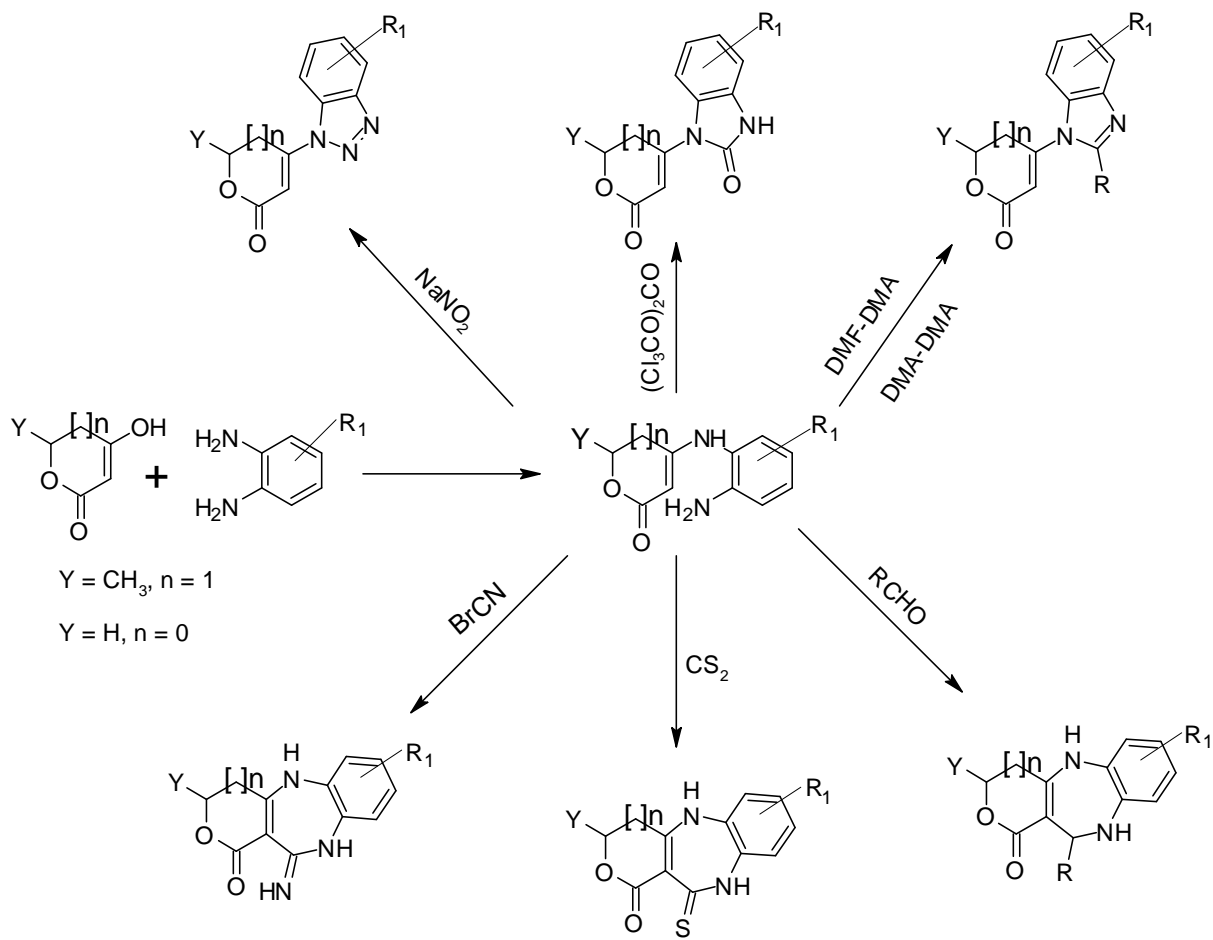
La synthèse du 5,6-dihydro-4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrone est obtenue, soit par lactonisation de composés β -cétoester, soit par désacétylation de l'acide déhydroacétique (DHA), suivie d'une hydrogénation catalytique de la double liaison $C_5=C_6$.



La réaction de la 4-hydroxy-5,6-dihydro-2-pyrone avec des amines primaires aromatiques et secondaires a été étudiée en détail dans notre laboratoire [40-41]. Les résultats sont compatibles dans leur ensemble avec la fixation d'une molécule d'amine sur le carbone en position 4, suivie de l'élimination d'une molécule d'eau.



D'autres travaux plus récents réalisés toujours dans notre laboratoire, ont étudié la réactivité des pyrano (et furano) énamines issues de la 2-pyrone et de l'acide tétronique respectivement, vis-à-vis de plusieurs réactifs électrophiles. Cette étude a permis l'accès à de nouveaux hétérocycles condensés ou substitués soit par la pyrone soit par l'acide tétronique : des benzimidazoles, benzimidazolones, aminobenzodiazépines, benzotriazoles, benzodiazépine-thiones et pyranobenzodiazépines [42,43, 44]. Ces hétérocycles sont susceptibles de présenter des activités biologiques intéressantes.



II. Résultats :

II. 1. Action de l'acide cyano acétique hydrazide sur la maléimide :

Après avoir montré clairement le potentiel synthétique élevé de la maléimide, dans la synthèse des composés hétérocycliques ayant un intérêt pharmacologique, nous présentons ici nos propres résultats concernant l'utilisation de ce composé dans la synthèse d'une série d'intermédiaires polyfonctionnels.

L'action de l'acide cyano acétique hydrazide au reflux de l'éthanol sur les dérivés de la maléimide a permis d'isoler, à chaque fois, un seul produit.

Sachant que la maléimide présente deux sites électrophiles, la fonction carbonyle et la double liaison C=C, nous avons envisagé deux voies d'attaque possibles 1 et 2 selon le schéma II.1. Afin de déterminer la structure du produit obtenu, nous avons soumis dans un premier temps le produit à l'analyse spectroscopique en RMN ^1H (400 Mhz, DMSO- d_6).

Les spectres obtenus confirment la disparition des signaux relatifs aux protons éthyléniques du cycle maléimide à 5-6 ppm, et l'apparition de deux nouveaux signaux correspondants au proton CH (4.1 ppm) et aux protons CH_2 (2.3 ppm). Ces résultats sont en accord avec la structure **3** et excluent la structure **4**.

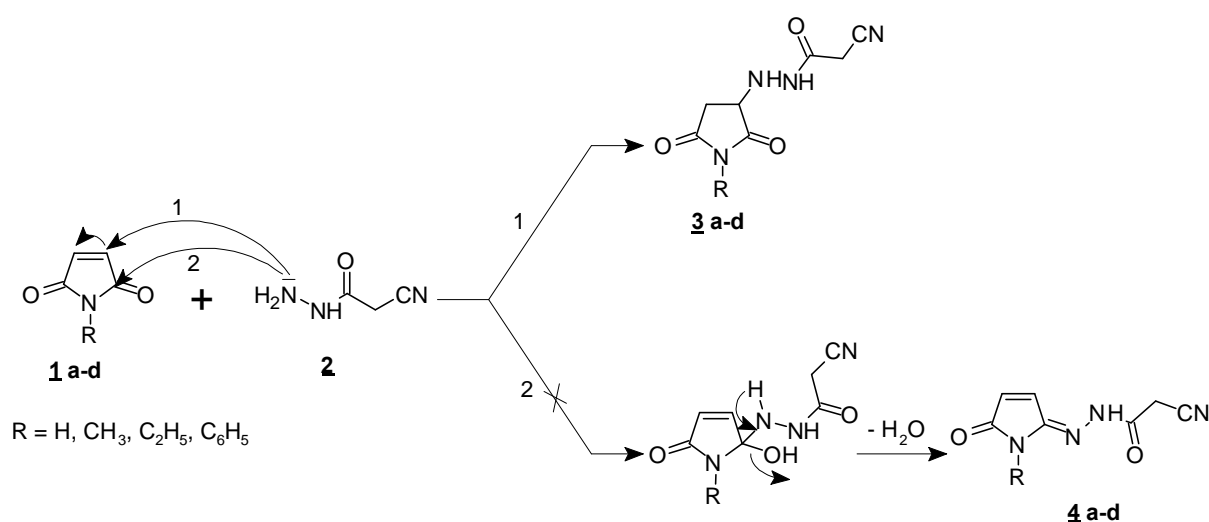


Schéma 1. Obtention des dérivés **3 a-d**

Ces données ont été confirmées grâce à l'analyse élémentaire dont les résultats sont portés sur le tableau ci-dessous.

Tableau 1. : Caractéristiques physiques des dérivés **3 a-d**

Composés	R	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale							
				% H		% C		% N		% O	
				Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr
3a	H	52	102-103	4.11	4.25	42.86	42.75	28.56	28.65	24.47	24.59
3b	CH ₃	56	121-122	4.80	4.88	45.71	45.59	26.66	26.41	22.84	22.78
3c	C ₂ H ₅	44	99-100	5.39	5.43	48.21	48.37	24.99	25.07	21.41	21.13
3d	C ₆ H ₅	55	179-180	57.35	57.25	4.44	4.46	20.58	20.29	17.63	17.87

II.1.1 Spectrométrie de masse:

Les spectres de masse de tous les composés **3** confirment également cette structure par la présence systématique de l'ion quasi-moléculaire [M⁺+Na] correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau 2.

Tableau 2. : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **3**.

composés	m/z(M ⁺ + Na) Théor.	m/z(M ⁺ + Na)Exp.	Formule brute
3a	219.0491	219.0494	C ₇ H ₈ N ₄ O ₃ Na
3b	233.0651	233.0651	C ₈ H ₁₀ N ₄ O ₃ Na
3c	247.0808	247.0807	C ₉ H ₁₂ N ₄ O ₃ Na
3d	295.0811	295.0807	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ Na

II.1.2 Spectroscopie Infrarouge:

Les spectres de nos échantillons synthétisés ont été réalisés dans le KBr ; ils montrent clairement :

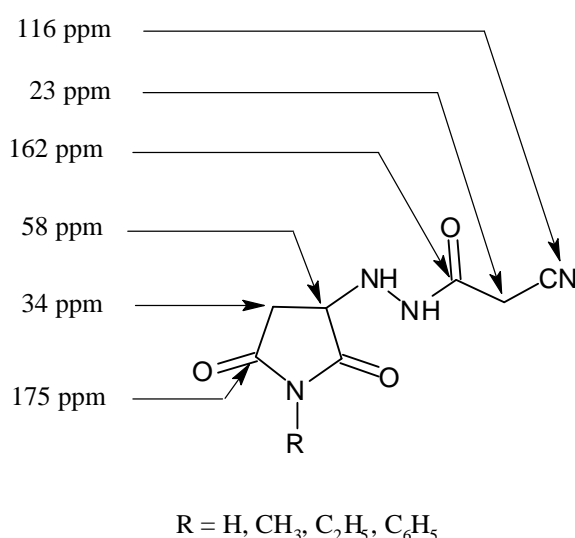
- La présence d'une bande large aux environs de 3348 cm⁻¹ attribuable au groupement hydroxyle.
- Une bande aux environs de 3300 cm⁻¹ caractéristique de la présence d'une fonction amine secondaire.

- L'apparition d'une bande aux environs de 2258 cm^{-1} qui signale la présence du groupement nitrile.
- Trois bandes situées vers 1700 , 1780 et 1600 cm^{-1} attribuables respectivement au carbonyle du cycle maléimide et au carbonyle du groupement NHCOCH_2CN .

II.1.3 RMN ^{13}C :

Les données spectrales de RMN ^{13}C sont en accord avec les structures proposées (**3 a-d**) particulièrement par la disparition des carbones de la double liaison, habituellement observés pour la maléimide, à 135 ppm et l'apparition de $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ à 34 ppm et de $\underline{\text{C}}\text{H}$ à 58 ppm .

Nous représentons ci-dessous, à titre indicatif, les éléments communs aux dérivés **3**.



3

Schéma 2 : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C des dérivés **3**

II.1.4 Equilibre tautomère :

Les données observées en infrarouge suggèrent pour ces composés l'existence d'un équilibre tautomère, par la présence des bandes à 3348 cm^{-1} et 1250 cm^{-1} attribuables respectivement à un OH et un $\text{N}=\text{C}$.

L'examen des spectres de RMN ^1H et de RMN ^{13}C montrent bien les éléments de l'équilibre tautomère entre la forme cétonique (I) et la forme énol (II) Schéma **I.1.4**.

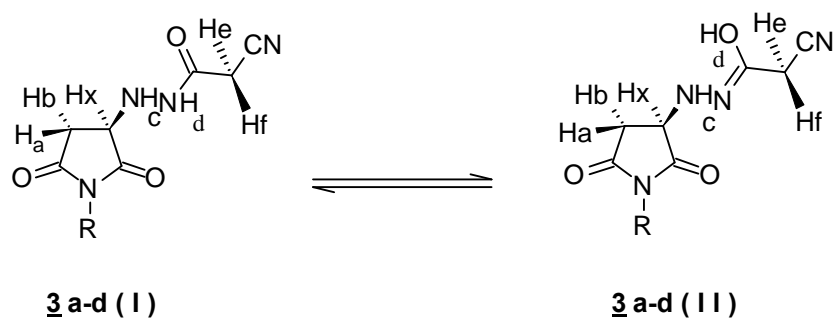
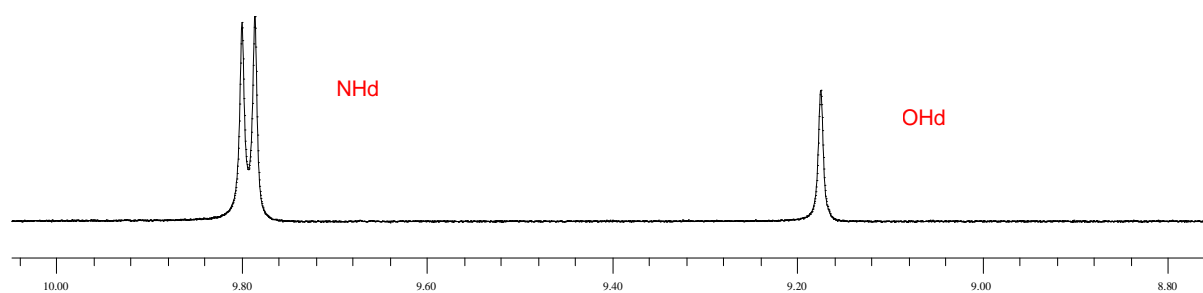


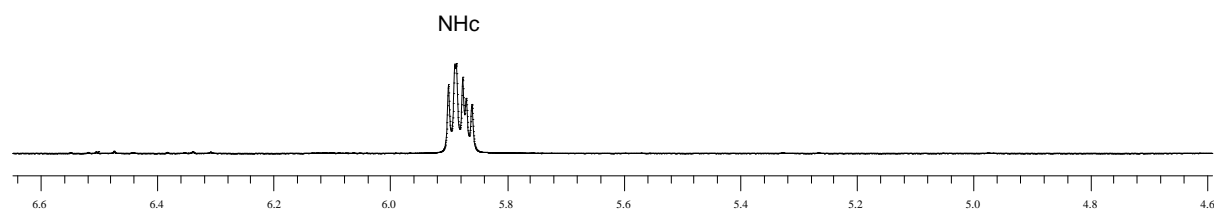
Schéma 3

En effet, l'apparition de deux signaux dans les champs faibles sur le spectre de RMN ^1H confirme la présence d'une forme énolique, le premier signal à 9.17 ppm attribué au proton OH_d et le deuxième plus intense à 9.77 ppm est compatible avec le proton NH_d .



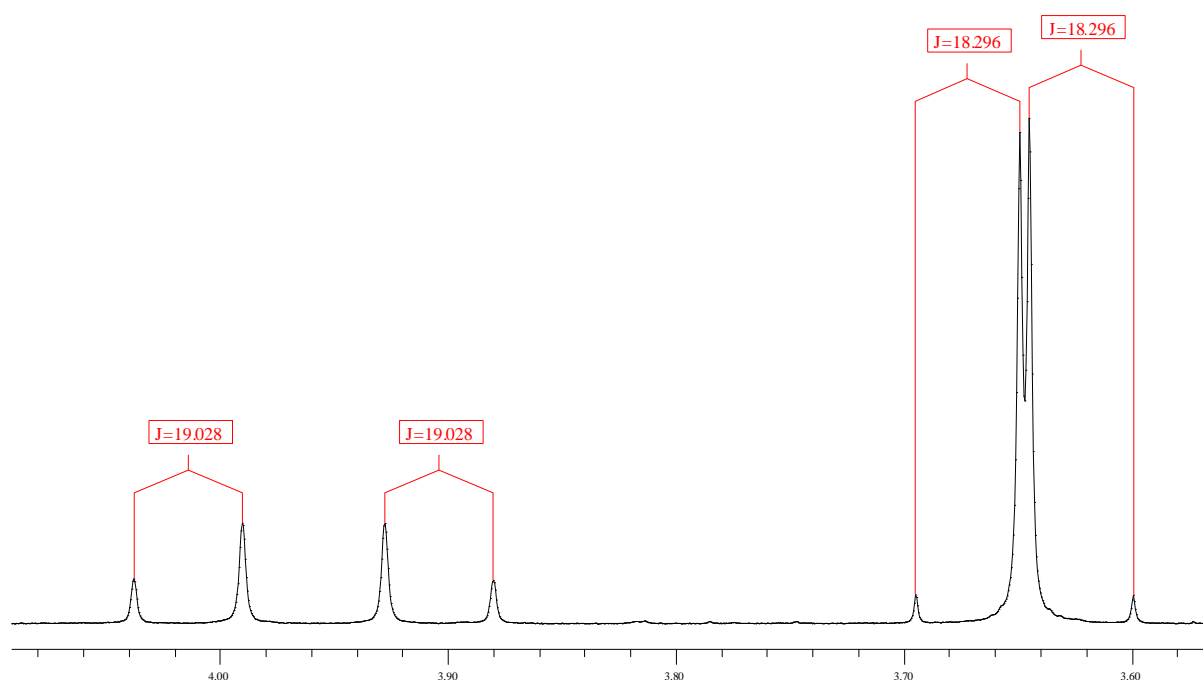
Déplacement chimique de NH_d et OH_d (I,II)

L'apparition d'un multiplet à 5.88 ppm est attribuable au proton NH_c .



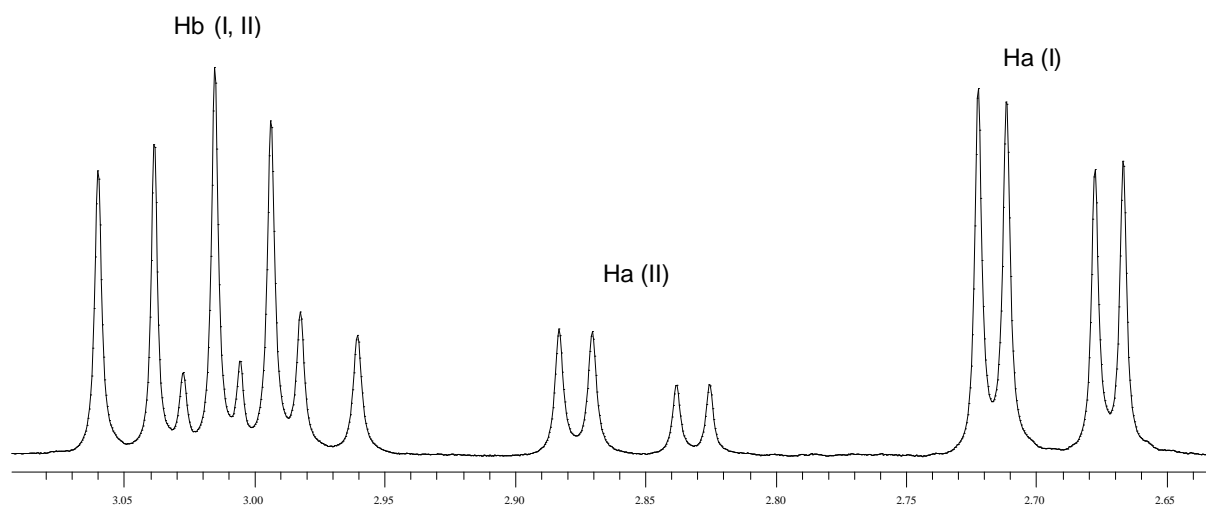
Déplacement chimique de NH_c

En plus, les protons H_e et H_f de chaque forme sortent sur le spectre de RMN¹H sous forme de deux doublets distordus, pouvant facilement être confondus avec un quadruplet car ils sont dans des environnements chimiques très différents. Dans la forme (I), H_e et H_f donnent deux doublets respectivement à 3.62 ppm (pour H_e) et à 3.67 ppm (pour H_f) avec une même constante $J = 18\text{Hz}$. Les signaux de ces mêmes protons apparaissent à 3.90 ppm (pour H_e) et 4.08 ppm (pour H_f) avec un $J = 19\text{Hz}$ dans la forme (II).



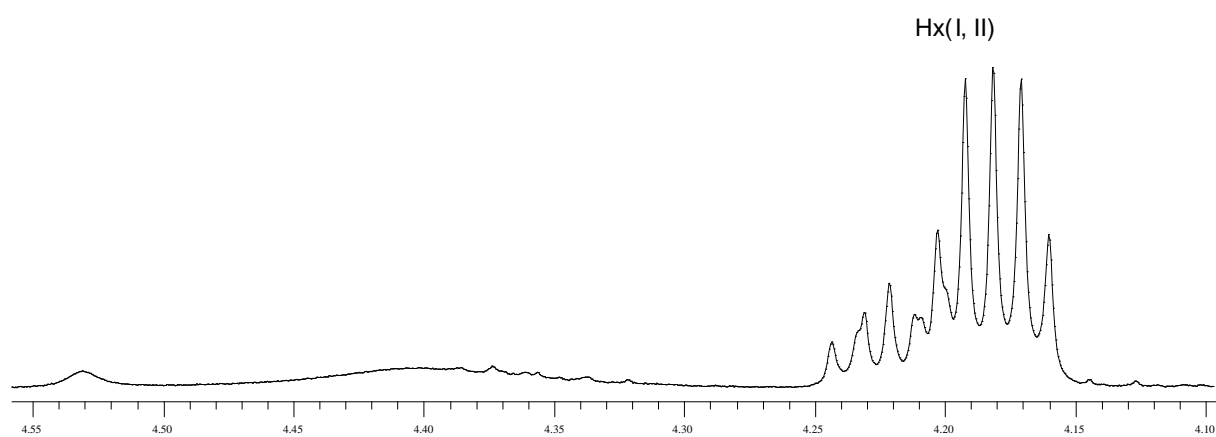
Déplacement chimique de CH_eH_f (I,II)

Les mêmes observations peuvent être faites sur les signaux relatifs aux protons H_a et H_b qui donnent deux doublets dédoublés dus au couplage de ces protons entre eux et avec H_x . Le proton H_a résonne à 2.69 ppm ($J = 4$, $J = 18$ Hz) dans la forme (I) et à 2.85 ppm ($J = 8$, $J = 18$ Hz) dans la forme (II). Pour le proton H_b , le déplacement chimique observé est à 3.05 ppm ($J = 8$ et $J = 18$ Hz) dans le tautomère (I) et à 3. ppm ($J = 4$, $J = 18$ Hz) dans la forme (II).



Déplacement chimique de CH_aH_b (I, II)

Le proton H_x sort à 4.17 ppm ($J = 4$ et 8 Hz) dans la forme (I) et à 4.20 ppm ($J = 4$ et 8 Hz) dans le tautomère (II).



Déplacement chimique de H_x(I,II)

Nous reportons sur le schéma ci-dessous les déplacements chimiques des protons des formes (I) et (II) pour le dérivé **3d**.

D'après les constantes de couplage $J_{ab} = 18\text{Hz}$, $J_{ax} = 8\text{Hz}$ et $J_{bx} = 4\text{Hz}$ des composés **3 a-d**, nous avons pu conclure que le proton H_a est en anti et le H_b est en gauche par rapport à H_x , pour tous les dérivés **3a-d**.

III. Action de l'acide cyano acétique hydrazide sur la 4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydropyran-2-one et sur l'acide tétronique :

L'action de l'acide cyano acétique hydrazide **2** sur la 4-hydroxy-6-méthyl-5,6-dihydropyran-2-one ($Y = \text{CH}_3$, $n=1$) ou sur l'acide tétronique ($Y = \text{H}$, $n=0$) conduit d'une façon spécifique à des dérivés de substitution d'un hydroxyle en position 4, avec conservation du cycle pyronique.

Comme indiqué précédemment cette réaction a été entreprise dans le but de réaliser ultérieurement de nouvelles hétérocyclisations.

La réaction de condensation schématisée ci-dessous, a permis d'isoler par filtration les composés de structure **6** et **7** avec de bons rendements.

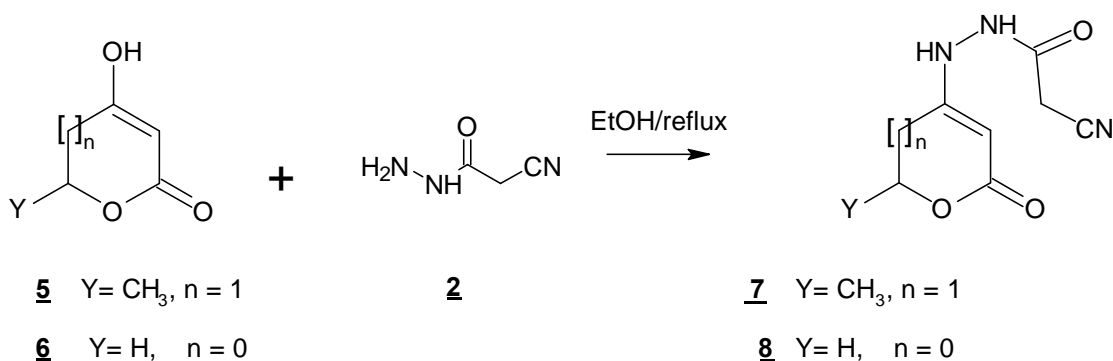


Schéma 5.

Les caractéristiques physiques des structures **7** et **8** (rendement, point de fusion) sont résumées dans le tableau 3.

Tableau 3. : Caractéristiques physiques de composé **7** et **8**.

Composés	Rdt(%)	PF (°C)	IR(KBr)
7	95	182-184	C=O, 1657.30 C=O, 1704.60
8	98	158-160	C=O, 1651.60 C=O, 1731.25

Les produits **7** et **8** ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques usuelles. Les spectres RMN ^1H (400MHz) et RMN ^{13}C (100MHz) ont été enregistrés dans le DMSO- d_6 .

III.1 RMN du proton :

Les différents déplacements chimiques de structure **7** et **8** sont rapportés, à titre représentatif, dans les schémas 6 et 7.

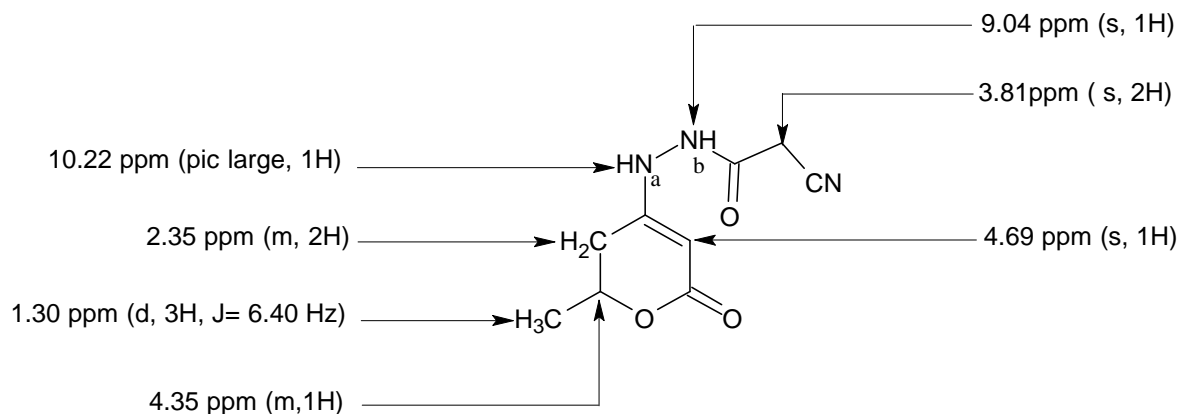


Schéma 6 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé **7**

Le spectre de RMN ^1H du composé **7** montre en premier lieu l'apparition des signaux relatifs à la pyrone :

- le proton en position 6 est couplé avec les protons CH_3 en position 6 et les protons CH_2 en position 5 et sort sous forme d'un multiplet à 4.35 ppm.
- Les protons du groupe méthyle en position 6 sortent sous forme d'un doublet à 1.30 ppm ($J= 6.40\text{Hz}$).
- Le couplage de deux protons CH_2 en position 5 avec l'hydrogène du carbone asymétrique 6 donne un signal sous forme de multiplet à 2.35 ppm.
- Le proton éthylénique apparaît à 4.69 ppm, sous forme d'un singulet.

On constate en second lieu l'apparition de :

- Deux singulets correspondant aux deux protons amines HN_a et HN_b respectivement à 10.22 ppm et 9.04 ppm.
- Les deux protons en α de la fonction nitrile apparaissent à 3.81 ppm sous forme d'un singulet.

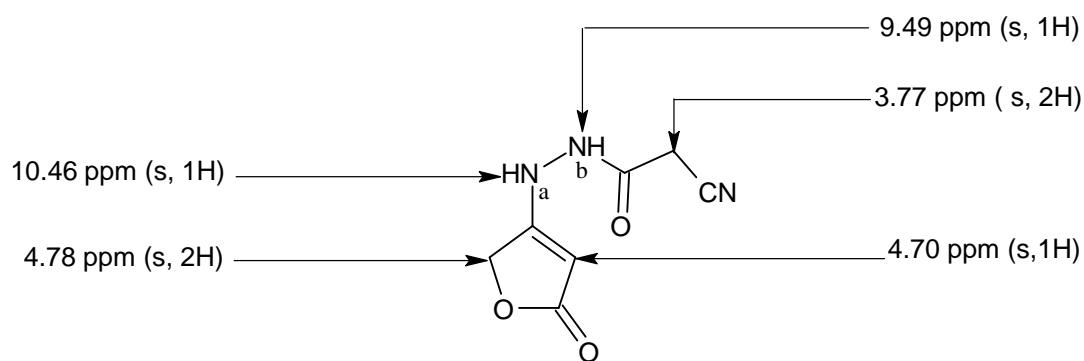


Schéma 7 : Caractéristiques spectrales de RMN ^1H du composé **8**

Le spectre de RMN ^1H du composé **8** montre en plus des signaux relatifs à l'acide tétronique, ceux relatifs au motif acide cyano acétique hydrazide :

- deux singulet correspondant aux deux protons amine NH_a et NH_b respectivement à 10.46 ppm et 9.49 ppm.
- un signal à 3.77 ppm correspondant aux deux protons en α de la fonction nitrile.

III.2 RMN ^{13}C :

Les différents déplacements chimiques de structure **7** et **8** sont rapportés, à titre représentatif, dans les schémas 8 et 9.

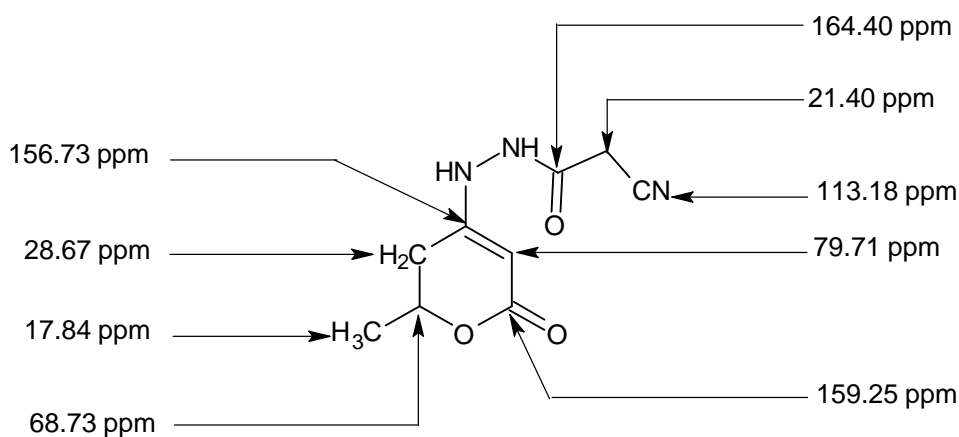


Schéma 8. : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **7**

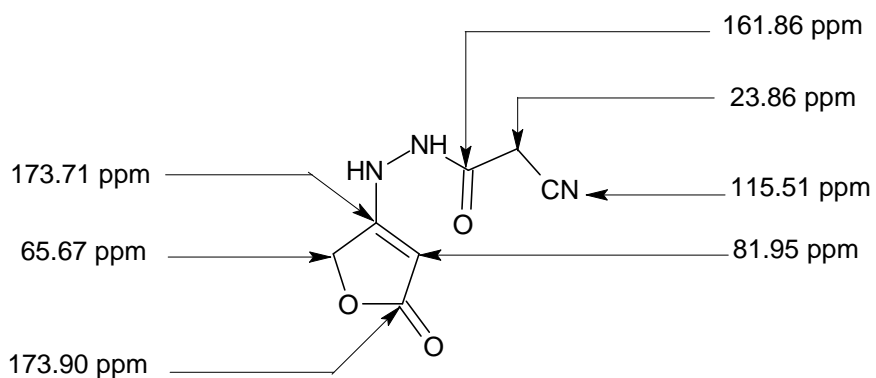


Schéma 9. : Caractéristiques spectrales de RMN ^{13}C du composé **8**

III.3. spectrométrie de masse:

Les spectres de masse des composés **7** et **8** confirment également les structures proposées par la présence systématique de l'ion quasi-moléculaire $[\text{M}^+]$ correspondant à la masse molaire de la structure attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau 4.

Tableau 4. : Spectrométrie de masse en mode (ESI) des composés **7** et **8**.

composés	$m/z(\text{M}^+)$ Théor.	$m/z(\text{M}^+)$ Exp.	Formule brute
7	210.0888	210.0879	$\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$
8	182.0555	182.0566	$\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$

CONCLUSION:

nous avons montré que l'acide cyano acéto hydrazide **1** réagit par réaction d'addition nucléophile sur la double liaison de la maléimide, pour donner les intermédiaires **3** et sur la dihydropyrone et l'acide tétronique sur le carbone en position 4 pour donner les intermédiaires **7** et **8** dans des conditions simples et rapides. Les composés **3** serviront comme précurseurs dans la synthèse de nouveaux hétérocycles que nous décrivons au chapitre suivant. Les dérivés **7** et **8** utilisés dans ces mêmes réactions n'ont pas donné de résultats concluants et seront repris dans un travail ultérieur.

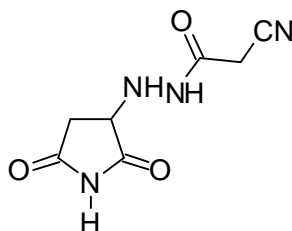
PARTIE EXPERIMENTALE

Les point de fusion ont été pris en tube capillaire sur un appareil BÜCHI B-540. Les spectres infrarouge ont été réalisés sur un appareil Shimadzu FTIR 8400s (pastille de KBr). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker à 400.13 et 100.61MHz respectivement. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres de masse d'électro impact a haute résolution (HR-ESI-MS) ont été obtenus à partir du l'Université Blaise Pascal (Clermont II), France. Les analyses élémentaires (C, H, O, N, S) ont été effectuées au centre de Microanalyses du le CNRS, Lyon, France.

Technique d'obtention des dérivés **3** :

Dans un ballon de 100 ml, on place 10 mmole de la maléimide, on ajoute 10 mmole d'acide cyano acétohydrazide, dans 20 ml d'éthanol. On chauffe à reflux sous agitation magnétique, pendant 12 h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM. Le solide obtenu est filtré puis recristallisé dans l'éthanol.

2-Cyano-*N'*-(2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) acetohydrazide (**3a**).



3 a

Rdt: 52%; PF: 102-103 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 3282, 3194, 3136, 2260, 1703, 1685, 1622

RMN ^1H : 11.25 (1H, br s, NH (I, II)), 9.68 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H_d (I)), 9.07 (1H, s, H_d (II)), 5.67 (1H, d, $J = 3.5$ Hz, H_c (II)), 5.64 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, H_c (I)), 4.05-3.95 (3H, m, H_x (I, II) and H_f (II)), 3.86 (1H, d, $J = 19.0$ Hz, H_e (II)), 3.63 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f (I)), 3.58 (1H, d, $J =$

18.0 Hz, H_e(I)), 2.80 (1H, dd, $J = 18.0, J = 8.0$ Hz, H_b(I)), 2.77 (1H, dd, $J = 18.0, J = 8.0$ Hz, H_b(II)), 2.65 (1H, dd, $J = 18.0, J = 5.0$ Hz, H_a(II)), 2.43 (1H, dd, $J = 18.0, J = 4.0$ Hz, H_a(I))

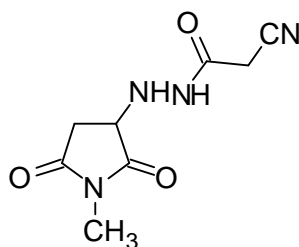
RMN ¹³C: 178.0 (C=O imide, I), 177.8 (C=O imide, II), 176.8 (C=O imide, II), 176.6 (C=O imide, I), 167.4 (C=O amide, I), 162.0 (C(OH)=N, II), 116.2 (CN, II), 115.8 (CN, I), 58.9 (CH_x, II), 58.3 (CH_x, I), 34.9 (CH_aH_b, I), 34.2 (CH_aH_b, II), 23.7 (CH_eH_f, I), 23.6 (CH_eH_f, II)

HRMS m/z : (M+Na)⁺ (calculée, trouvée pour C₇H₈N₄O₃Na) : 219.0491, 219.0494

Analyse Centésimale C₇H₈N₄O₃ : calculée : C, 42.86; H, 4.11; N, 28.56; O, 24.47.

Trouvée : C, 42.75; H, 4.25; N, 28.65; O, 24.59.

2-Cyano-*N'*-(1-methyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl) acetohydrazide (**3b**).



3b

Rdt: 56%; PF: 121-122 °C

IR (KBr, cm⁻¹): 3348, 3308, 3198, 2258, 1786, 1705, 1654.

RMN ¹H: 9.69 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H_d(I)), 9.29 (1H, br s, H_d(II)), 5.78 (2H, m, H_c(I, II)), 4.08-3.99 (2H, m, H_x(I, II)), 3.98 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f(II)), 3.87 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_e(II)), 3.63 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_e(I)), 3.58 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f(I)), 2.87-2.75 (8H, m, H_b(I), H_b(II), CH₃(I, II)), 2.67 (1H, dd, $J = 18.0, J = 4.0$ Hz, H_a(II)), 2.54 (1H, dd, $J = 18.0, J = 4.0$ Hz, H_a(I)).

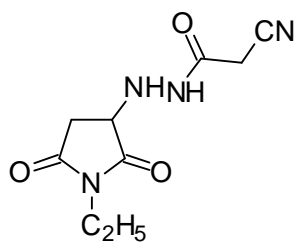
RMN ¹³C: 176.5 (C=O imide, II), 176.3 (C=O imide, I), 175.5 (C=O imide, I), 175.3 (C=O imide, II), 162.0 (C=O amide, I), 161.9 (C(OH)=N, II), 116.0 (CN, I), 115.8 (CN, II), 57.7 (CH_x, I), 57.2 (CH_x, II), 33.7 (CH_aH_b, I), 33.0 (CH_aH_b, II), 24.3 (CH_eH_f, II), 24.2 (CH_eH_f, I), 23.7 (CH₃, II), 23.5 (CH₃, I).

HRMS m/z : (M+Na)⁺ (calculée, trouvée pour C₈H₁₀N₄O₃Na) : 233.0651, 233.0651

Analyse Centésimale C₈H₁₀N₄O₃ : calculée : C, 45.71; H, 4.80; N, 26.66; O, 22.84.

Trouvée : C, 45.49; H, 4.88; N, 26.41; O, 22.78.

2-Cyano-*N'*-(1-ethyl-2,5-dioxopyrrolidin-3-yl)acetohydrazide (3c).



3 c

Rdt: 44%; PF: 99-100 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3348, 3306, 3267, 2258, 1774, 1701, 1624.

RMN ^1H : 9.78 (1H, br s, $\text{H}_d(\text{I})$), 9.22 (1H, br s, $\text{H}_d(\text{II})$), 5.79 (2H, m, $\text{H}_c(\text{I, II})$), 4.20 (1H, dd, $J = 8.0$ and 4.0 Hz, $\text{H}_x(\text{II})$), 4.15 (1H, dd, $J = 8.0$ and 4.0 Hz, $\text{H}_x(\text{I})$), 3.90 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $\text{H}_f(\text{II})$), 3.85 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $\text{H}_e(\text{II})$), 3.65 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $\text{H}_f(\text{I})$), 3.58 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, $\text{H}_e(\text{I})$), 3.40 (4H, q, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_2(\text{I, II})$), 2.82 (1H, dd, $J = 18.0, J = 8.0$ Hz, $\text{H}_b(\text{I})$), 2.80 (1H, dd, $J = 18.0, J = 8.0$ Hz, $\text{H}_b(\text{II})$), 2.64 (1H, dd, $J = 18.0, J = 4.0$ Hz, $\text{H}_a(\text{II})$), 2.40 (1H, dd, $J = 18.0, J = 4.0$ Hz, $\text{H}_a(\text{I})$), 1.02 (6H, t, $J = 7.0$ Hz, $\text{CH}_3(\text{I, II})$).

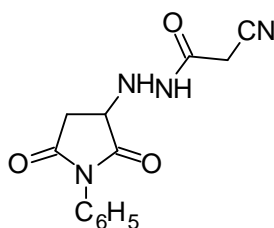
RMN ^{13}C : 176.2 (C=O imide, II), 176.0 (C=O imide, I), 175.2 (C=O imide, I), 175.1 (C=O imide, II), 167.3 (C=O amide, I), 162.0 (C(OH)=N, II), 116.4 (CN, II), 115.8 (CN, I), 57.7 (CH_x , II), 57.1 (CH_x , I), 33.8 (CH_2 , I, II), 33.0 ($\text{CH}_{a,b}$, II), 32.8 ($\text{CH}_{a,b}$, I), 23.7 ($\text{CH}_{e,f}$, I), 23.5 ($\text{CH}_{e,f}$, II), 12.6 (CH_3 , I, II)

HRMS m/z : ($\text{M}+\text{Na}$)⁺ (calculée, trouvée pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$ Na) : 247.0808, 247.0807.

Analyse Centésimale $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: calculée : C, 48.21; H, 5.39; N, 24.99; O, 21.41.

Trouvée : C, 48.37; H, 5.43; N, 25.07; O, 21.13.

2-Cyano-*N*'-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl) acetohydrazide (3d) :



3 d

Rdt: 55%; PF: 179-180 °C

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3483, 3288, 3211, 2258, 1784, 1710, 1680.

RMN ^1H : 9.77 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H_d (I)), 9.17 (1H, s, H_d (II)), 7.53-7.25 (10H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$ (I, II)), 5.88 (2H, m, H_c (I, II)), 4.20 (1H, dd, $J = 8.0$ and 4.0 Hz, H_x (II)), 4.17 (1H, dd, $J = 8.0$ and 4.0 Hz, H_x (I)), 3.90 (1H, d, $J = 19.0$ Hz, H_f (II)), 3.87 (1H, d, $J = 19.0$ Hz, H_e (II)), 3.67 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f (I)), 3.62 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_e (I)), 3.05 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 8.0$ Hz, H_b (I)), 3.00 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 8.0$ Hz, H_b (II)), 2.85 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 4.0$ Hz, H_a (II)), 2.69 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 4.0$ Hz, H_a (I)).

RMN ^{13}C : 175.7 (C=O imide, II), 175.4 (C=O imide, I), 174.6 (C=O imide, I), 174.4 (C=O imide, II), 167.4 (C(OH)=N, II), 162.1 (C=O amide, I), 132.2 (I), 132.1 (II), 128.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, II), 128.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, I), 128.3 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, II), 128.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, I), 127.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, I), 126.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$, II), 116.4 (CN, I), 115.8 (CN, II), 57.9 (CH_x , II), 57.4 (CH_x , I), 34.0 ($\text{CH}_{\text{a b}}$, I), 33.4 ($\text{CH}_{\text{a b}}$, II), 23.8 ($\text{CH}_{\text{e f}}$, I), 23.5 ($\text{CH}_{\text{e f}}$, II).

HRMS m/z : (M+Na) $^+$ (calculée, trouvée pour $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3\text{Na}$) : 295.0811, 295.0807.

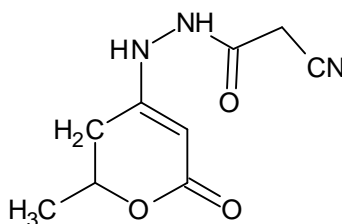
Analyse Centésimale $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_3$: calculée : C, 57.35; H, 4.44; N, 20.58; O, 17.63.

Trouvée : C, 57.25; H, 4.46; N, 20.29; O, 17.87

Procédé général d'obtention les composés 7 et 8 :

On porte à reflux sous agitation magnétique le mélange de 10 mmole de la dihydropyrone ou de l'acide tétronique et 10 mmole d'acide cyano acétohydrazide 2 dans 20 ml d'éthanol. Le reflux est maintenu pendant 5 h. La fin de la réaction est déterminée par la formation d'un précipité. Après refroidissement puis filtration, le produit est recristallisé dans l'éthanol.

2-cyano-*N'*-(2-méthyl-6-oxo-3,6-dihydro-2*H*-pyran-4-yl) acétohydrazide 7 :



7

Rdt: 95 %; PF: 182-184°C

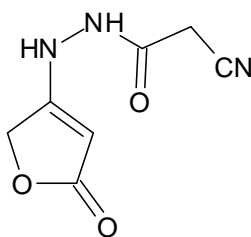
IR (KBr, ν cm^{-1}): 1657.30, 1704.60

RMN ^1H : 1.30 (d, 3H, $J = 6.40\text{Hz}$), 2.35 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 4.35 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 10.22 (pic large, 1H)

RMN ^{13}C : 17.84 (C_7 , $\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 21.40 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$ -CN), 28.67(C_5), 68.73 (C_6), 79.71 (C_3), 113.18 ($\underline{\text{C}}\text{N}$), 156 (C_4), 159.25 (C_2), 164.40 (C_9 imide)

HRMS m/z : M^+ (calculée, trouvée pour $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}_3$) : 210.0888, 210.0879

2-cyano-*N'*-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-3-yl) acétohydrazide 8 :



8

Rdt: 98 %; PF: 158-160 °C

IR (KBr, ν cm^{-1}): 1651.60, 1731.25

RMN ^1H : 3.77 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 9.49 (s, 1H), 10.46 (s, 1H).

RMN ^{13}C : 23.86 (C_9), 65.67 (C_5), 81.95 (C_3), 115.51 ($\underline{\text{C}}\text{N}$), 161.86 (C_8), 173.71 (C_4), 173.90 (C_2).

HRMS m/z : M^+ (calculée, trouvée pour $\text{C}_7\text{H}_8\text{N}_3\text{O}_3$) : 182.0555, 182.0566.

BIBLIOGRAPHIE

1. a) S. Bouzroua, L. Hammal, B. Nedjar-Kolli, F. Balegroune, M. Hamadène, S. Poulain, *Synthetic Communications*, 2007, 38, 448-455.
b) S. Bouzroua, *Thèse de Doctorat d'Etat*, USTHB, Alger, 2007.
2. N. Zhang, Y. Jiang, B. Zhang, H. Jin, Y. Wang, Q. Yu, *Eur. J. Med.*, 41, 2006, 373.
3. H. Ishii, M. R. Jirousek, D. Koya, *Science*, 272, 1996, 728.
4. M. Tanaka et al., *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 2006, 5781.
5. Artur Budzowski, Mateusz Pitak, Katarzyna Stadnicka, *Monatshefte Fur Chemie*, 138, 1257-1266, 2007.
6. D. Strubing, *tetrahedron*, 60, 2004, 683.
7. Mei-Hsiu Shih, *Tetrahedron*, 58, 2002, 104437-10445.
8. Zoia Voitenko, Volodymyr Lyaskovskyy, Jean Gérard Wolf, Joel Jaud, *Arkivoc*, 2007, 90-100.
9. Artur M. S. Silva, Diana C. G.A. Pinto, José A. S. Cavaleiro, Albert Levai, Tamas Patonay, *Arkivoc*, 2004, 106-123.
10. E.Sopbué Fondjo, Dopp, *Arkivoc*, 2006, 90-101.
11. Y. Kuninobu, Y. Nishina, K. Takai, *Tetrahedron*, 2007, 63, 8463-8468.
12. a) M. M. Abelman, K. J. Fisher, E. M. Doerffler, P. J. Edwards, *Tetrahedron Letters.*, 44, 2003, 1823.
b) D. Romanenko, N. E. Kul'chitskaya, S. I. Burmistrov, *Khim.Geterosikl. Soedin.*; 264, 1973.
13. a) Y. A. Kovygin, D. V. Krylsky, A. V. Zorina, Kh. S. Shikhaliev, *Chemistry of heterocyclic Compounds.*, 40, 2004, 9.
b) T. Takido, S. Tamura, K. Sato, and all., *J. Heterocycl. Chem.*, 35, 1998, 437.
c) M. Y. Krysin, Kh. S. Shikhaliev, D. V. Krylsky, V. V. Petro, in: *Abstract, Organic Chemistry in the Twentieth Centur*, Zvenigorod, Moscow, 2000, 58.
d) Y. Bentarzi, *Mémoire de Magister*, U.S.T.H.B., Alger, 2004.
14. Elnagdi, M. H.; Elmoghayar, M. R. H.; Elgemeie, G. E. H., *Synthesis* 1984, 1.
15. Gaber, A. M.; El-Gaby, M. S. A.; El-Dean, A. M. K.; Eyada, H. A.; Al-Kamali, A. S. N., *J. Chin. Chem. Soc.* 2004, 51, 1325.
16. Elagamey, A. G. A.; El-Taweel, F. M.; Khodeir, M. N. M.; Elnagdi, M. H., *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1993, 66, 464.
17. Hussein, A. H. M., *Heteroatom. Chem.* 1996, 7, 2.
18. Gorolets, N. Y.; Yousefi, B. H.; Belaj, F.; Kappe, C. O., *Tetrahedron* 2004, 60, 8633.
19. Mohareb, R. M.; Sherif, S. F.; Gaber, H. M.; Ghabrial, S. S.; Aziz, S. I., *Heteroatom. Chem.* 2004, 15, 15.

20. Adnan A. Bekhit, Hesham T.Y. Fahmy, Sherif A.F. Rostom, Azza M.Baraka, *European J. of Med. Chem.* **38** **2003** 27-36.
21. Rafat M.Mohareb, Suzan AAziz, Nadia I.Abdel-Sayed and Ahmed U El-Banna ; *J. chem. research (M)*, **1999**, 0101-0128.
22. Rafat M. Mohareb, Jonathan Z. ho and fatma O. Alfarouk, *Journal of the Chinese Chemical Society*, **2007**, 54, 1053-4066.
23. Galal H. Elgmeie, Ahmed H H.Elghandour, Hosny A. Ali and Hassan M. Abdel-Azzez, *J. Chem. Research (M)*, **1999**, 0141-0145.
24. Magdy A.Ibrahim, *Arkivoc*, **2008**, 192-204.
25. Adel S. Girgis, Hanaa M. Hosni, I. S.Ahmed-Farag, *Z. Naturforsch.*, **2003**, 58b, 678-685.
26. Abde, N. M. ; Elgamey, A. G. A.; Harb, A.F. A., *J. Chem. Soc. Pak.*, **1988**, 10, 151; *Chem. Abstr.*, **1989**, 110, 173140.
27. Hishmat, O.H. ; El-Diwani, H. I. ; Bakr, S. M. A. ; Mahmoud, S. S. ; Nada, S. A., *Arch. Pharm. Res.* **1993**, 16, 166; *Chem. Abstr.* **1994**, 120, 315144.
28. Kamal-Eldeen, A. M.; El-Gaby, M.S. A.; Gaber, A. M.; Al-Kamali, A. S. N., *Phosphorus, Sulfur and Silicon and Relat. Elem.*, **2005**, 18, 418.
29. Abu-Elmaati, T. M.; El-Taweel, F. M.; Elmougi, S. M. ; S. M. ; Elagamey, A., *J. Heterocycl. Chem.*, **2004**, 41, 655.
30. Riad, B. Y.; Hassan, S. M., *Sulfur Lett.*, **1989**, 10, 1; *Chem. Abstr.*, **1990**, 113, 6091.
31. A. Ichihara, M. Miki, H. Tazaki, S. Sakamura, *Tetrahedron Letters.*, **1987**, 1175.
32. a) N. Zorn, *Tetrahedron Letters.*, 47, **2006**, 4325.
b) J. S. Yadav, N. Niranjana Kumar, M. Sridhar Reddy, A. R. Prasad, *Tetrahedron Letters.*, 63, **2007**, 2689.
33. T. Shimizu, S. Hiranuma, T. Watanabe, *Heterocycles*, 36, **1993**, 2445.
34. P. R. Krishna, R. Srinivas, *Tetrahedron*, 48, **2007**, 2013.
35. H. Tabuchi, T. Hamamoto, S. Shakyō, T. Tejima, A. Ichihara, *J. Org. Chem.* 59, **1994**, 4749.
36. a) M. E. Jung, S. J. Min, *Tetrahedron*, 63, **2007**, 3701.
b) R. W. Carling, M. G. N. Russel, K. W. Moore, A. Mitchinson, A. Guiblin, Smith, K.A. Wafford, G. Marshall, J. R. Atack, J. Street, *Bioorg. Med. Lett.*, 16, **2006**, 3550.
37. M. J.Plunkett, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* 117, **1995**, 3306.
38. S. Gattinoni, L. Merlini, S. Dallavalle, *Tetrahedron Letters.*, 48, **2007**, 1049.
39. J. P. Mayer, J. Zhang, K. Bjergarde, D. M. Lenz, J. J. Gaudino, *Tetrahedron Letters.*, 37, **1996**, 8081.
40. B.Nadjar. Kolli, M.Hamdi, J.Perie, V.Hérault., *J. Heterocycl. Chem.*, 15(7), **1978**, 1153-8.
41. B.Nadjar. Kolli, M.Hamdi, J.Périé, V.Hérault., *J. Heterocycl. Chem.*, 18(3), **1981**, 543-7.
42. M. Amari, M.Fodili, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, J. Périé, *J. Heterocycl. Chem.*, 39, **2002**, 811.

43. L. Hammal, S. Bouzroua, C. Andre, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, *Synthetic. Commun.* 37 (3), **2007**, 501.
44. Hammal, C. Andre, B. Nedjar-Kolli, P. Hoffmann, *J. Soc. Alg. Chim.*, Vol 18 (1), **2008**, 45-54.
45. Robert M. Silverstein, Francis X. Webster, David J. Kiemle, *Identification Spectrométrique de Composés Organiques*, 7^{ème} Edition, **2007**.

Chapitre II

**SYNTHESE ET VALORISATION DE
NOUVELLES STRUCTURES 2-THIOXO
IMIDAZOLIDINE-4-ONES**

I. Introduction :

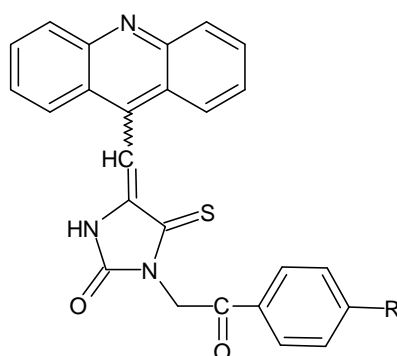
Le motif thiohydantoïne est connu depuis les travaux de Klason en 1890 [1]. C'est un analogue soufré de l'hydantoïne où un à deux groupements carbonyles sont remplacés par des thiocarbonyles [2].

L'importance pharmacologique, industrielle et agricole des dérivés 2-thioxo imidazolidinones, a suscité l'intérêt des chimistes et a orienté leurs recherches vers la synthèse de nouveaux composés dans le but de diversifier leurs activités biologiques.

En effet, les 2-thioxo imidazolidinones (2-thio-hydantoïne) possèdent des propriétés thérapeutiques et biologiques variées [3-4]. L'intérêt porté à ces dérivés est lié aussi bien à la présence du noyau thioxo imidazolidinone qu'à la nature et la position d'un substituant sur l'hétérocycle. Quelques thiohydantoïnes sont employées en tant qu'agents cardioprotecteurs pour la prévention de l'athérosclérose chez l'homme [5]. Lambert et al. ont prouvé une affinité du récepteur du cannabinoïde humain CB1 et CB2 aux thiohydantoïnes [6].

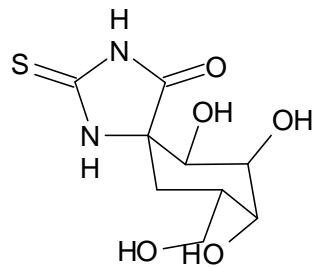
Ces composés présentent aussi des activités hypolipidémiques [7], anticarcinogéniques [8], antimutagéniques [9], antithyroïdales [10] antivirales (contre le virus d'herpès simplex), HSV [11], le HIV [12] antituberculeuses [13], antimicrobiennes [14], anti-ulcère, anti-inflammatoires [15] et pesticides [16]. De plus, les 2-thiohydantoïnes ont été utilisées comme normes de référence pour le développement de protéines [17]. Elles ont, par ailleurs, de nombreuses applications industrielles [18-19].

La molécule acridine-thioxo-imidazolidinone, est utilisée en thérapie comme agent anticancéreux.



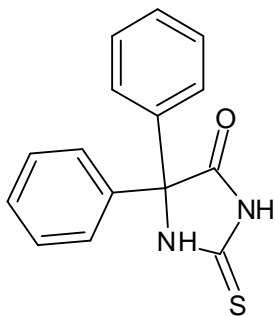
acridine-imidazolidinone

Le glucopyrano-spiro-thiohydantoïne est décrit comme un bon inhibiteur de la phosphorylase glycogène des muscles et du foie [22-23].

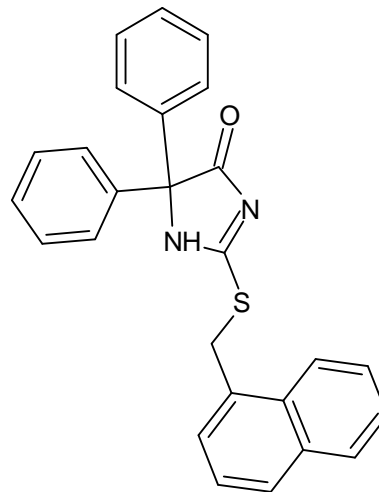


Spirothiohydantoïne

Le 5,5- diphenyl-2-thiohydantoin (DPTH) et son dérivé alkylé le 5,5 diphenyl-2-thiohydantoin-N10 (DPTH-N10) possèdent des propriétés biologiques intéressantes. Ils sont utilisés comme agents d'anti-prolifération des cellules endothéliales humaines [24]. Le (DPTH-N10) est aussi préconisés dans le traitement du cancer du colon humain [25].

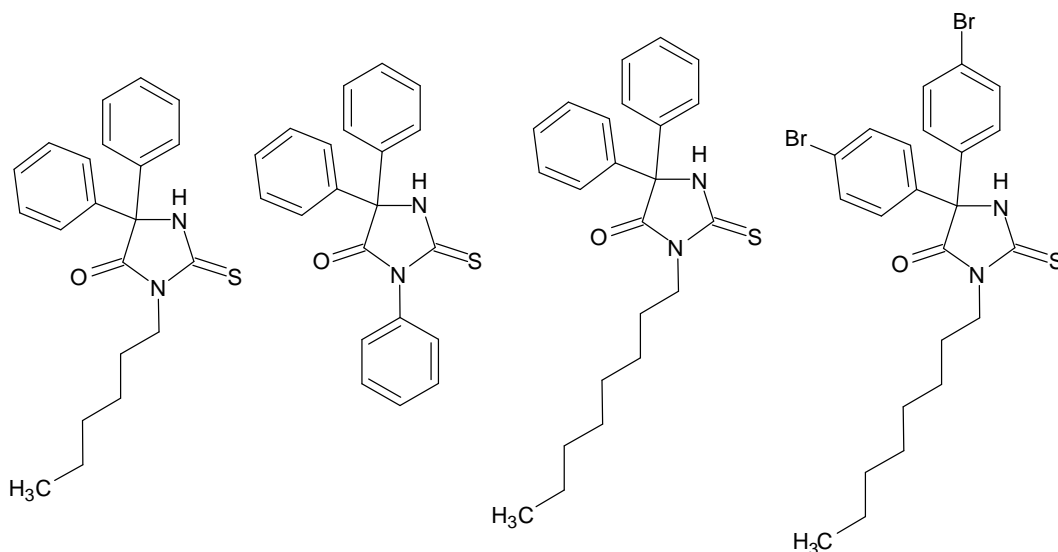


DPTH



DPTH-N10

Certaines thiohydantoïnes substituées (2-thioxoimidazolidinones) ont été rapportées en tant que nouveaux inhibiteurs réversibles potentiels d'amidase et amidinases d'acide gras (FAAH) [26].

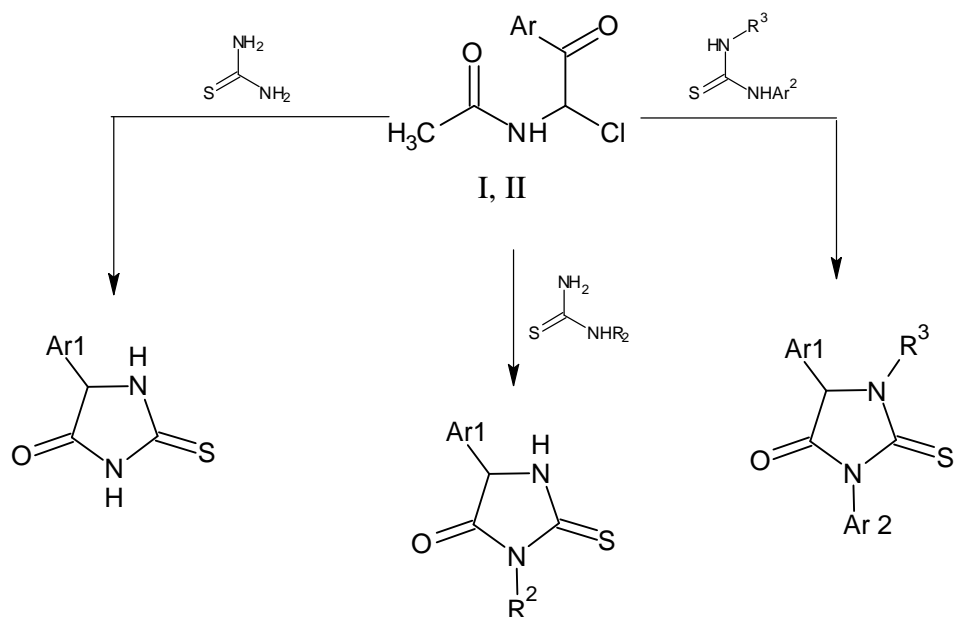


Entre autres propriétés, les 2-thiohydantoïnes sont connues comme ligands capables de coordonner des ions Hg(II) ou de Tl(III) par l'intermédiaire des atomes d'azote et/ou de soufre [20]. Ils peuvent également former des réseaux supramoléculaires par liaisons hydrogène de type NH...S et NH...O. [21].

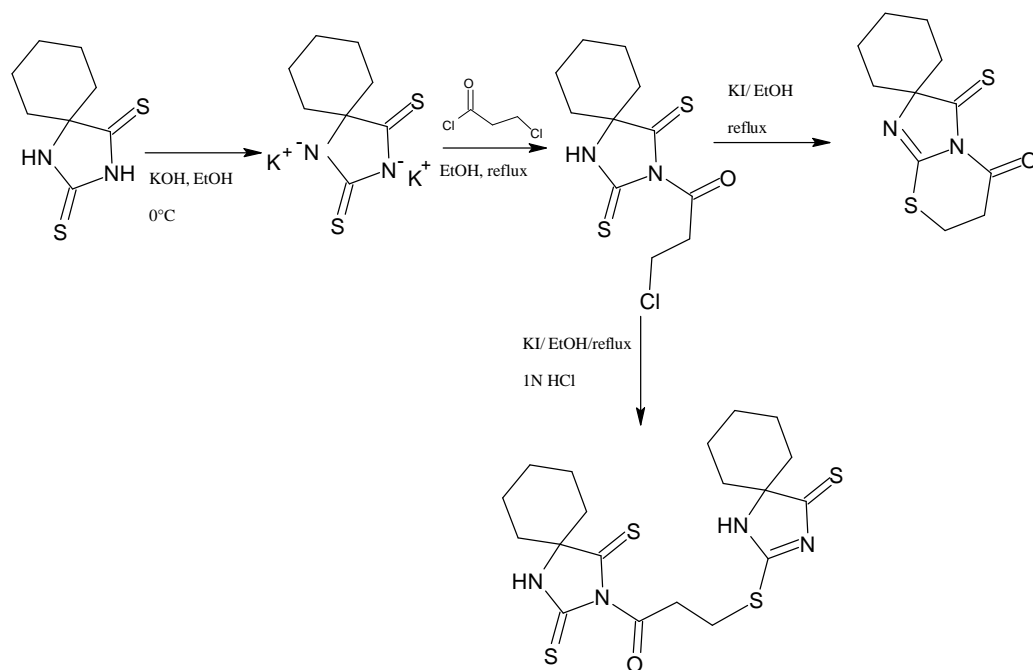
II. Quelques synthèses des 2-thioxoimidazolidinone décrites dans la littérature:

En raison de l'intérêt pharmacologique et biologique de ces hétérocycles, de nombreuses méthodes de synthèses ont été décrites dans la littérature. Seules les plus importantes, sont rapportées dans ce qui suit.

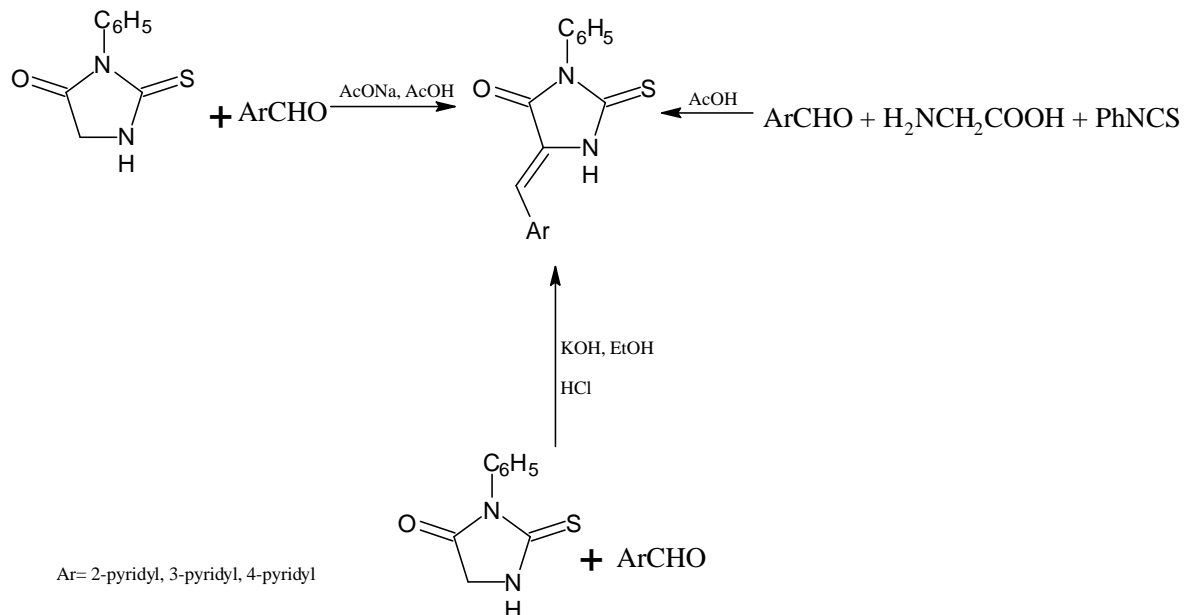
La réaction de Hantzsch des composés I et II ($Ar_1 = Ph, 4-MeC_6H_4$, $Ar_2 = 4-CH_3C_6H_4$, $R^2 = 4-CH_3C_6H_4$) thiouré N, N'-disubstituées, a permis l'accès à des structures 2-thiohydantoïnes substituées. Cette méthode simple et rapide a donné de bons rendements [27].



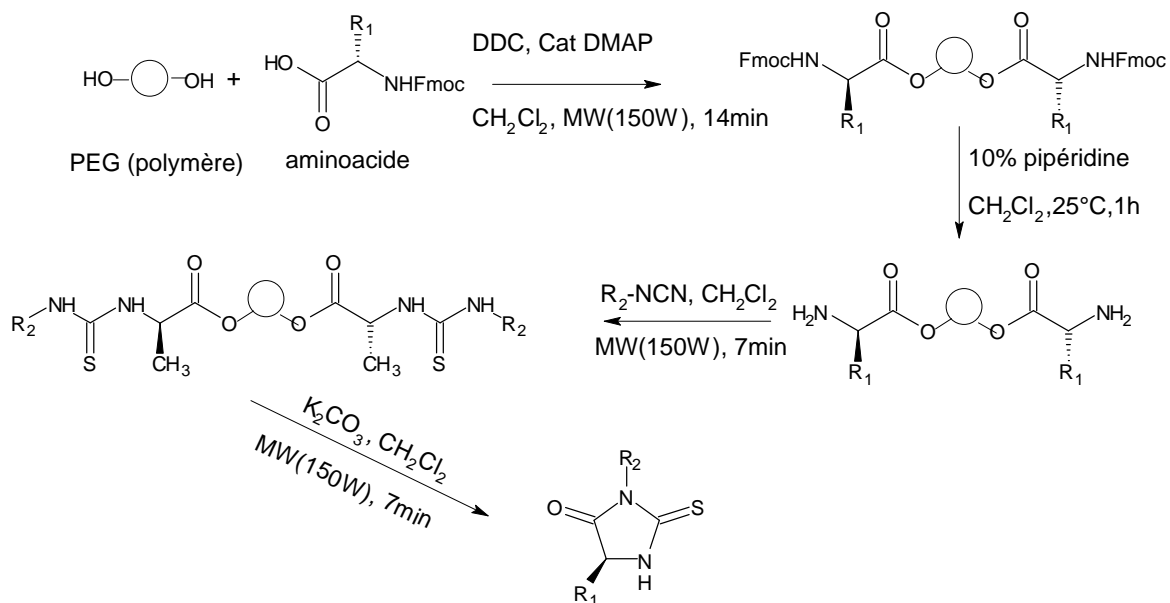
Une série de spiro-dithiohydantoïnes a été synthétisée par Abdel-Sattar et al. en chauffant le 5-spirocyclohexyl-2,4- dithiohydantoïne en présence de sel de potassium et de chlorure du 3-chloropropanoyle. Ces composés ont été évalués *in vitro* sur cinq souches pour leur activité anti- Leishmaniale [28].



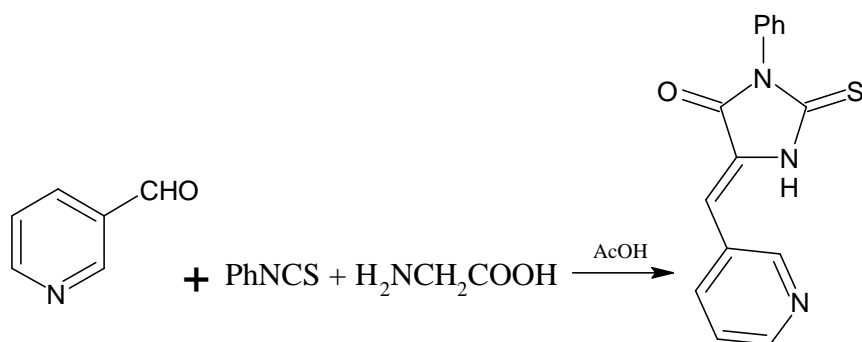
Trois procédures ont été développées par A.G. Majouga et al. [29] pour la synthèse des thiohydantoïnes substituées selon le schéma ci-dessous :



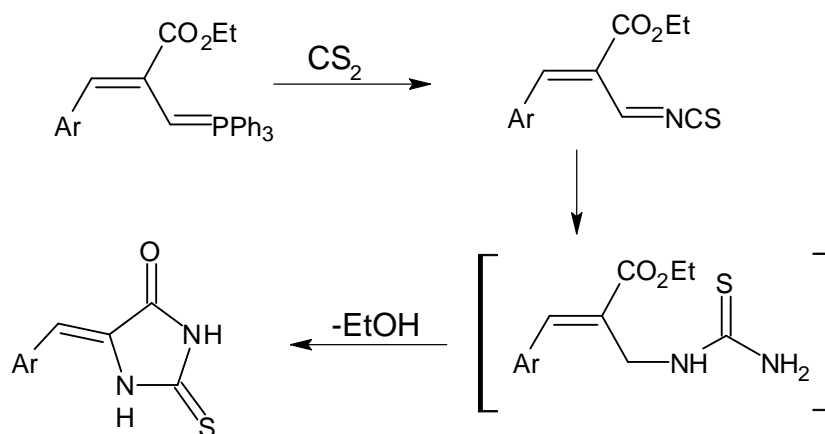
Des dérivés 3,5-thiohydantoïnes ont été préparés sous micro-ondes, en associant la chimie combinatoire en phase liquide, dans des conditions optimisées avec de bons rendements, des temps réduits et peu d'étapes de purification [30].



Sergey Z. Vatsadze [31] a réalisé la synthèse de la 2-thiohydantoïne, à partir de la condensation de l'isothiocyanate phénolique, le carboxaldéhyde de la pyridine et la glycine substituée.

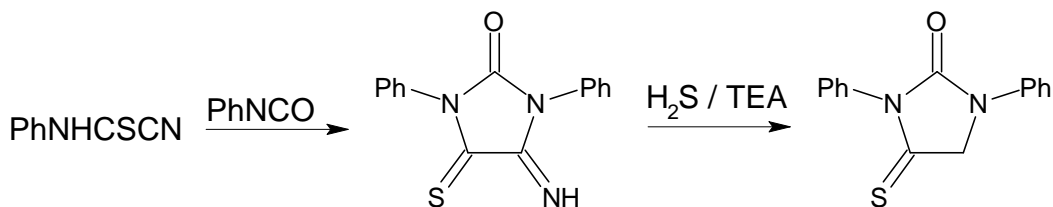


Une voie de synthèse utilisant de l'imino-phosphorane et le disulfure de carbone dans une solution ammoniacal à 28% permet de préparer la 2-thio- imidazolidinone -4-one avec un rendement de 90% [32-33].

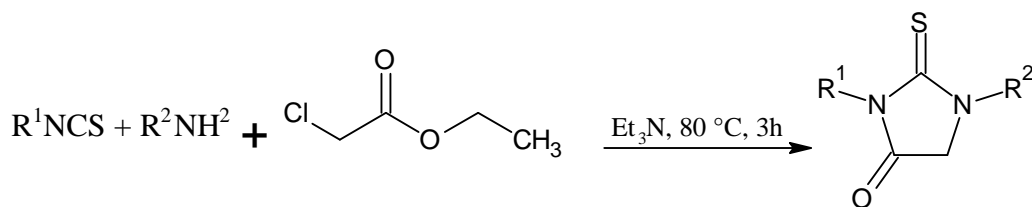


Des auteurs ont décrit une méthode de synthèse en deux étapes de la thiohydantoïne à partir des dérivés cyanothioformanilide et l'isocyanate [34-35] :

Dans la première étape le cyanothioformanilide réagit avec le phényl isocyanate conduisant à la 5-imino-1,3-diphényl-2-imidazolidinone-4-thione. Cette dernière, traitée avec le sulfure d'hydrogène (H_2S) donne la thiohydantoïne [36].



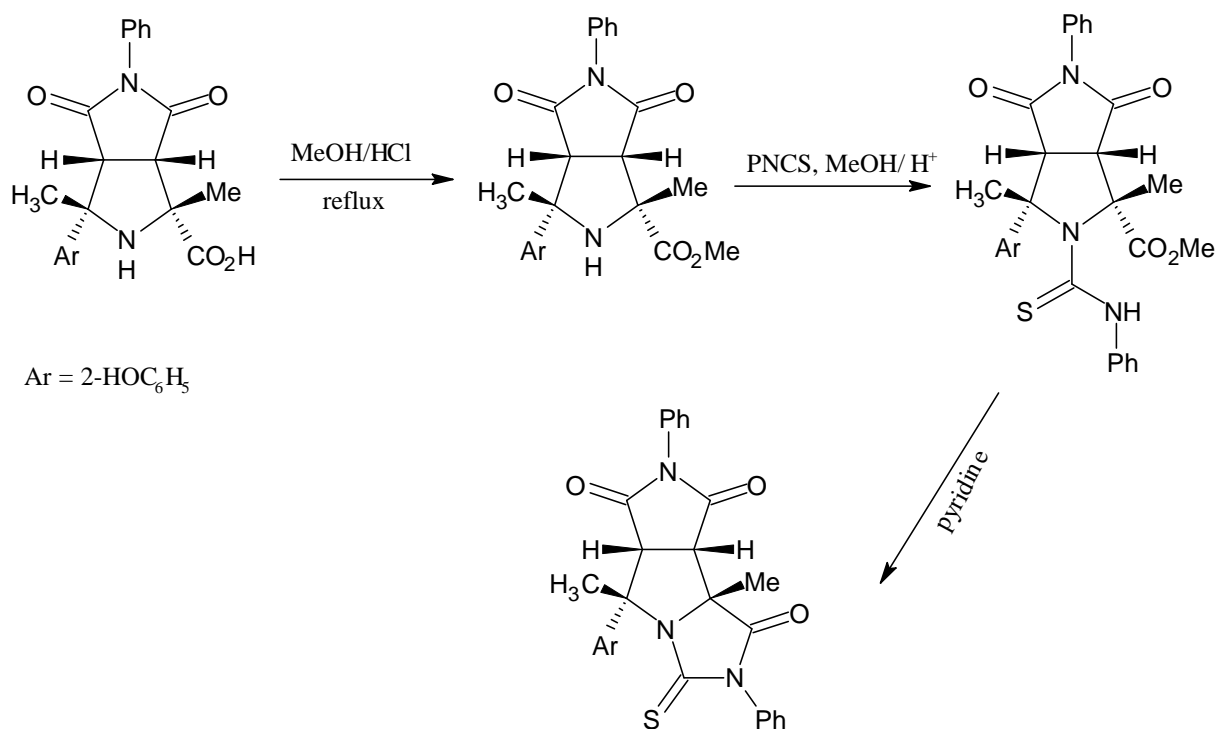
En 2008, une équipe chinoise a proposé la synthèse de thiohydantoïne, en mettant en jeu trois composés (l'isothiocyanate, le chloroacétate d'éthyle, et l'amine) en l'absence de solvant, à $80^\circ C$ [37].



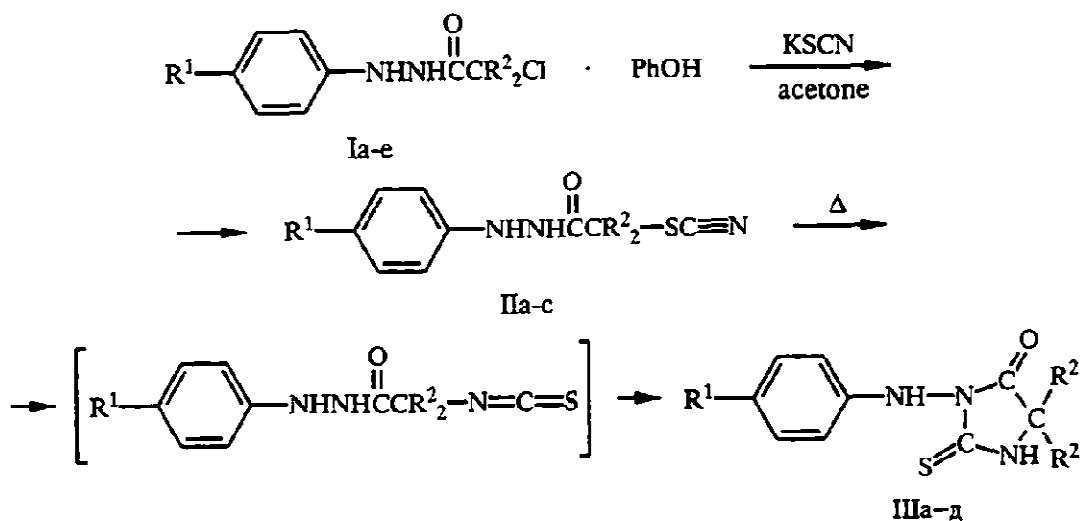
$R^1 = Ph, MeS$

$R^2 = alkyl, aryl$

Une thiohydantoïne a été également obtenue quantitativement par l'intermédiaire d'une réaction à trois composants, en faisant réagir l'ester et le phénylisothiocyanate dans la pyridine pendant 24 heures, à température ambiante [38].

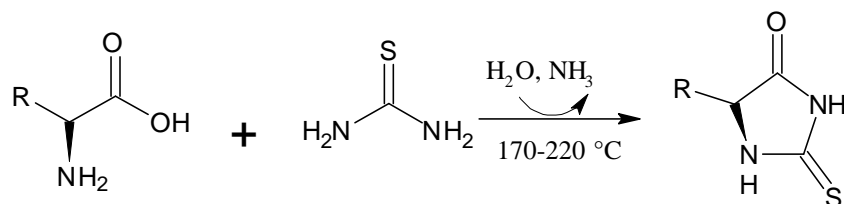


En 1997 V. A. Giushkovet all. [39] ont développé la synthèse de la 5,5-dialkyl-3-arylamino-2-thiohydantoïne, en utilisant des acides arylhydrazides de l' α -alkyl- α -chlorocarboxyliques et des sels de sulfocyanate.

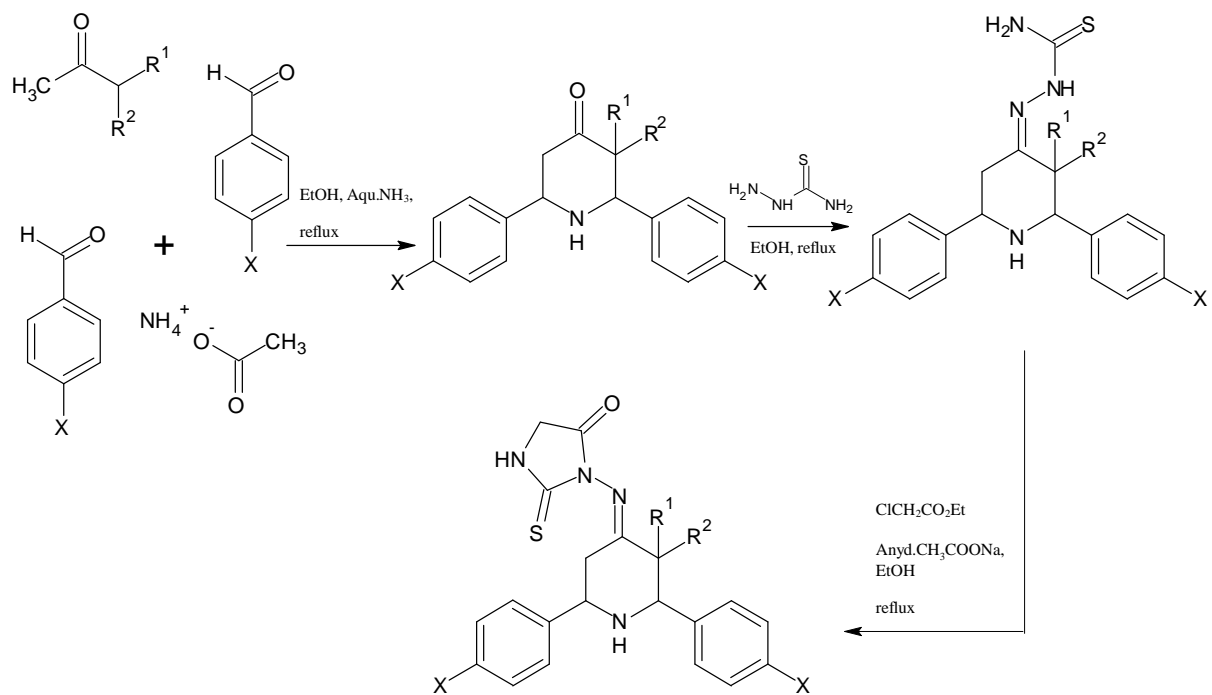


I, II, III a $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Et}$; b $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Pr}$; c $\text{R}^1 = \text{H}, \text{R}^2 = \text{Bu}$; d $\text{R}^1 = \text{Me}, \text{R}^2 = \text{Bu}$;
 e $\text{R}^1 = \text{Br}, \text{R}^2 = \text{Bu}$

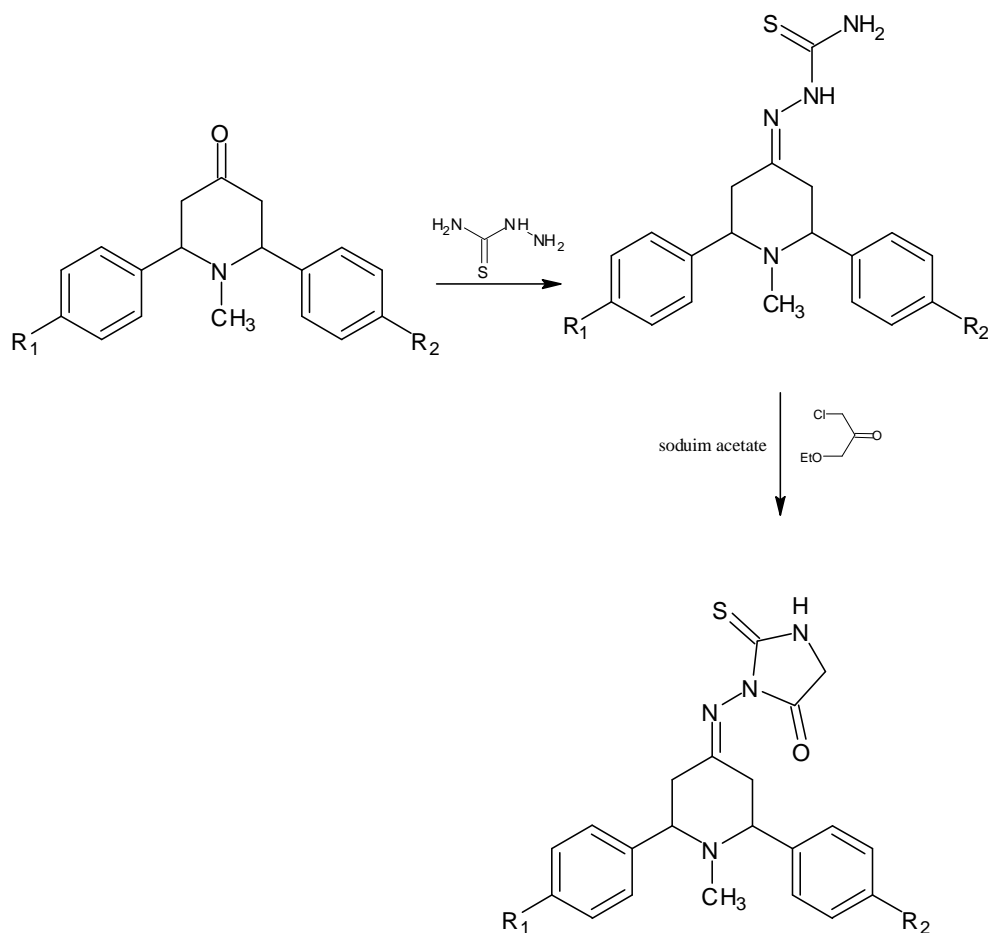
En 2006, de nouveaux dérivés 2-thiohydantoïnes substitués ont été préparés en chauffant un mélange de thio-urées et un acide α -aminé [40].



Une série de bis hétérocycles le 3-(3-alkyl-2,6-diarylpiperin-4-ylidene)-2-thioxoimidazolidin-4-ones comportant les noyaux pipéridine et thiohydantoïne a été synthétisée par réaction entre des thiosemicarbazones, l'acétate chloroéthylique et l'acétate de sodium anhydre au reflux de l'éthanol [41].



La réaction de la thiosemicarbazide sur la diphenyl-pipéridin-4-one trisubstituée conduit à un intermédiaire qui cyclise sous l'action du chloroacétate d'éthyle pour donner des dérivés de structure thioxo-imidazolidin-2-one [42].



L'examen des données bibliographique décrites dans la présente étude montre que le motif 2-thioxo imidazolidinone (2-thio-hydantoïne) peut être synthétisé par différentes méthodes à partir de substrats divers : thiourée, thiosemicarbazide, ..

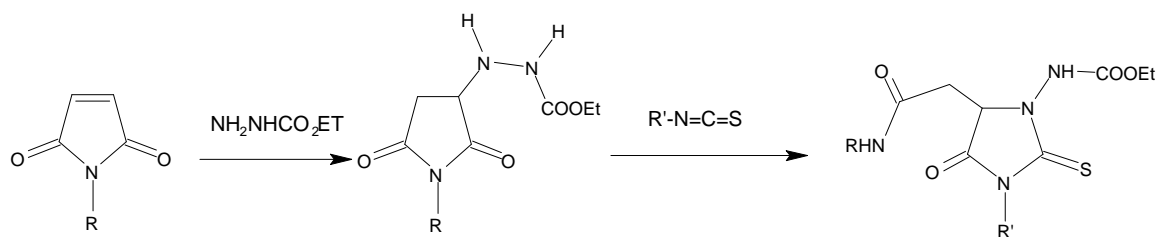
Diverses réactions sont mises en jeu dans le processus d'obtention de ces hétérocycles de grande importance à savoir : des réactions d'addition, élimination ou de substitution.

Notre contribution à la synthèse de ce motif consiste à étudier l'action des agents isothiocyanates sur les dérivés **3** de la maléimides rapportés dans le chapitre précédent.

III. SYNTHÈSE DE COMPOSES DE STRUCTURE 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONE OU THIOHYDANTOÏNE :

Notons que dans le chapitre précédent, l'introduction du motif hydrazinocarbonylate peut conférer à la maléimide une grande réactivité. En effet, les dérivés **3** qui présentent plusieurs sites réactifs sont susceptibles de réagir en développant diverses synthèses.

Par ailleurs, la synthèse d'une série de 2-thioxo-imidazolidine-4-ones (thiohydantoïne) réalisée dans notre laboratoire par S. Bouzroua [43] utilise comme précurseurs des dérivés analogues. Cette réaction se fait en deux étapes. La première étape met en jeu une réaction d'addition de Michael de l'hydrazine carboxylate d'éthyle sur les dérivés de la maléimide. La seconde étape consiste en une ouverture du cycle maléimide par le phényle isothiocyanate suivie d'une recyclisation conduisant aux 2-thioxo-imidazolidine-4-ones.



R= H, CH₃, C₂H₅, C₆H₅

R'= C₂H₅, C₆H₅

Schéma 1

Nous avons choisi, dans un premier temps, d'étendre cette réaction aux intermédiaires **3** en présence de l'isothiocyanate, qui est un réactif polyfonctionnel, capable de réagir en tant qu'électrophile donc sensible aux réactions d'addition nucléophiles.

Nous montrerons ici qu'il s'agit d'une réaction de recyclisation qui procède en une seule étape. Elle conduit de façon régiospécifique aux dérivés **14** présentant le motif 2-thioxo-imidazolidine-4-ones.

Nous avons entrepris ensuite, de réaliser la synthèse d'une autre série, les dérivés **16**, via la condensation de *Knoevenagel* appliquée aux dérivés **3** suivie de la réaction avec le phényl isothiocyanate, dans un but de diversifier les substituants portés par le noyau 2-thioxo-imidazolidine-5-ones,

Nous savons par ailleurs, que les dérivés incorporant le motif 2-thioxo-imidazolidine-5-ones, dont le chef de file est la thiohydantoïne, sont connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes. Pour cela, nous avons tenu, par la suite à explorer quelques unes des propriétés biologiques des dérivés **14**.

III. 1. Synthèse des dérivés 2-thioxo-imidazolidine-4-one :

Les nouvelles structures thiohydantoïnes ou 2-thioxo imidazolidine-5-one sont formées en soumettant les composés **3** décrits dans le chapitre précédent à l'action des dérivés isothiocyanates. Cette réaction régiospécifique s'effectue en une seule étape et avec de bons rendements (Schéma 2).

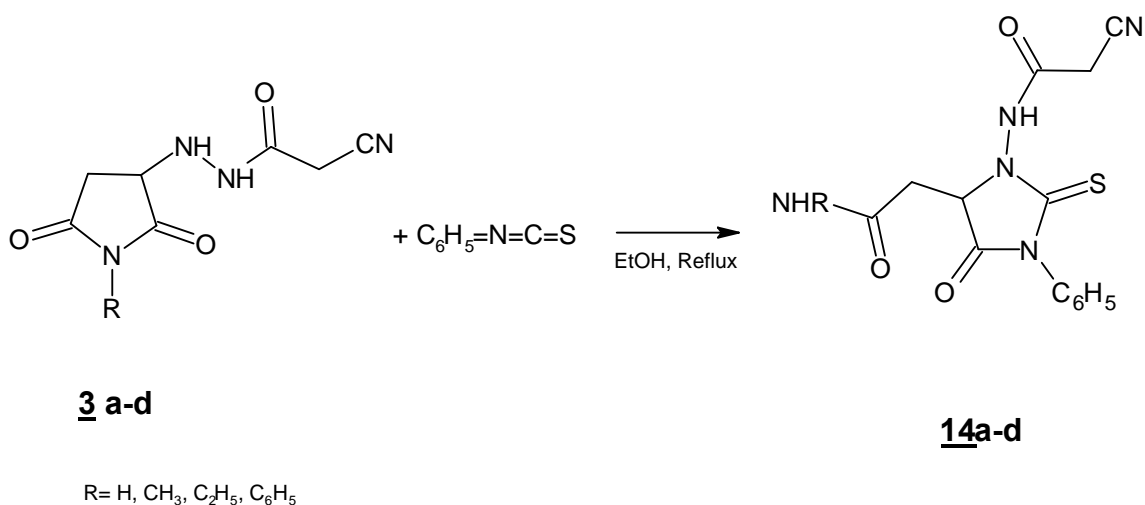


Schéma 2

Les dérivés **3** présentent des sites polyfonctionnels et laissent, de ce fait, présager plusieurs possibilités réactionnelles. Nous décrivons dans ce qui suit leurs possibilités réactionnelles vis à vis du phényle isothiocyanate.

III.1.1. Mécanisme réactionnel.

Les dérivés **3** en présence de phénylthiocyanate peuvent fournir les dérivés **11**, **12**, **13** ou **14** via les intermédiaires **9** ou **10** issus respectivement de l'attaque de N_b et N_a sur le thiocarbonyle de l'isothiocyanate, comme illustré sur le schéma 3.

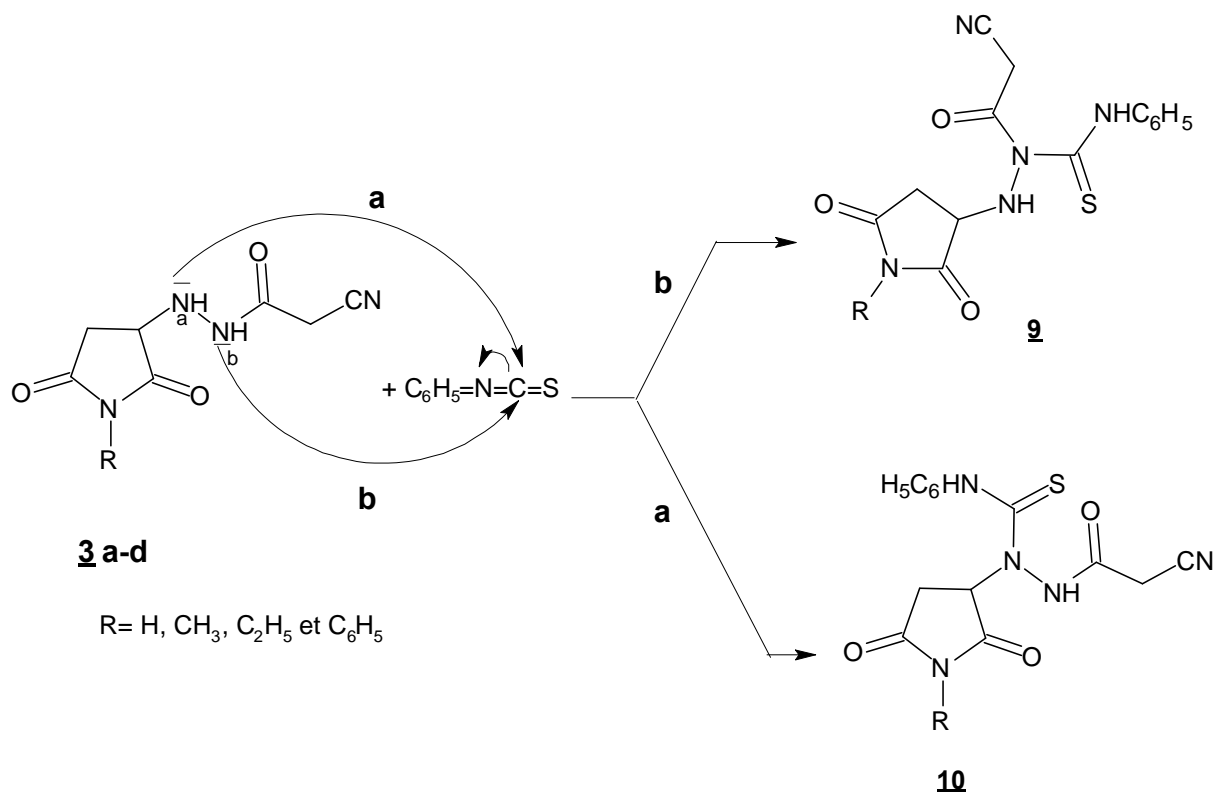


Schéma 3

L'intermédiaire **9** peut cycliser selon la voie 1 ou 2 pour donner respectivement les dérivés **11** ou **12**.

La même possibilité se présente pour l'intermédiaire **10** qui peut fournir les structures **13** ou **14**.

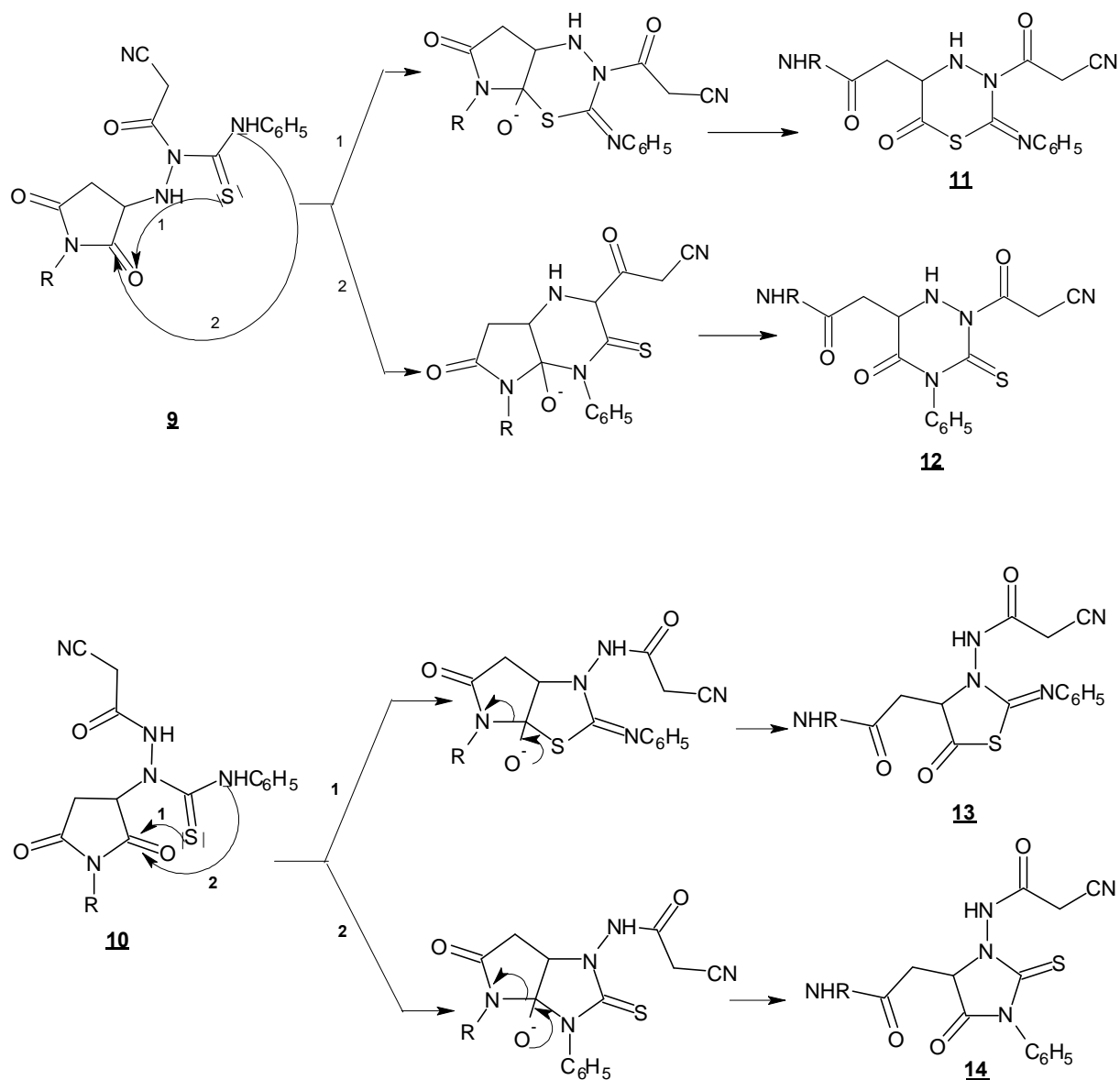


Schéma 4 : Mécanisme réactionnel de l'obtention des composés **14**

III.1.2. Apport théorique :

Notons qu'une réaction similaire utilisant la maléimide et méthylhydrazino carboxylate, menée dans le cadre d'une thèse de notre laboratoire, a été étudiée en théorie (calculs réalisés par le Pr. Y. Akacem) et a porté essentiellement sur la réactivité des espèces mises en jeu et la description du mécanisme réactionnel en accord avec l'obtention du produit de synthèse **14**.

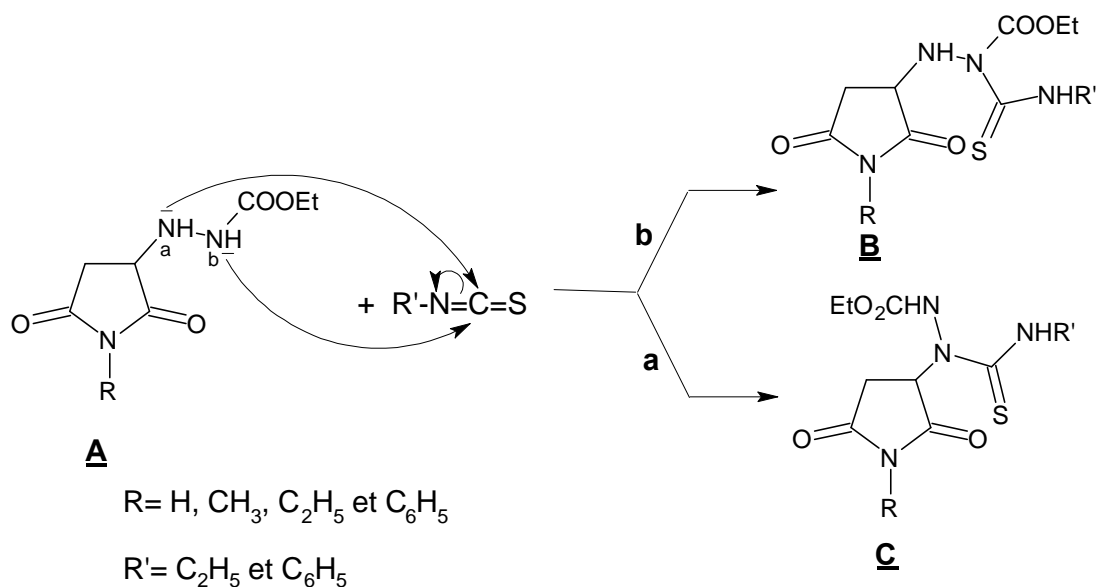


Schéma 5 : Réaction d'obtention des intermédiaires **B** et **C**

Cette étude a été réalisée, pour la phase gazeuse, au moyen des méthodes PM3(Parametric Model 3) [44] et DFT (Density functional Theory) [45] avec la fonctionnelle B3LYP [46] et la base 6-31G** implantées dans le programme Gaussian [47]. Les valeurs des énergies des orbitales moléculaires frontières, HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) et LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital), envisagent le rôle du nucléophile pour le dérivé **A** et celui de l'électrophile pour l'isothiocyanate.

Par extrapolation, nous pouvons affirmer dans notre cas que l'atome de carbone est le site électrophile privilégié. En effet, bien que son implication dans la LUMO ou BV [48] (Schéma 6) ne soit pas la plus importante, il est l'atome le moins chargé en B3LYP (tableau 1).

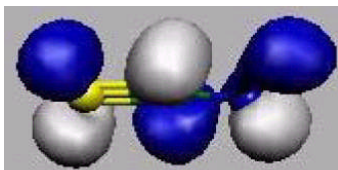


Schéma 6: Iso densité de la LUMO de l'isothiocyanate.

Tableau 1 : charges atomiques dans l'isothiocyanate

		L'acide isothiocyanique	
Méthodes Atomes	PM3	B3LYP/6-31G**	
	Mulliken	Mulliken	NPA
C	-0.2157	0.2806	0.1789
S	0.0897	-0.0742	0.0267
N	-0.0916	-0.5139	-0.6457

Les indices de Fukui [49] favorisent une attaque nucléophile des atomes N_a et N_b , donnés dans le tableau 2 et expliquent clairement la préférence pour l'atome d'azote N_a , qui est le plus réactif.

Tableau 2 : les indices de Fukui des sites nucléophiles N_a et N_b du composé **3** en PM3, sont calculés par l'expression suivante:

$$f_{kA}^- = q_{kA(N_A)} - q_{kA(N_A-1)}$$

Atome	f_{ka}^- (Mulliken)	f_{ka}^- (MK)	f_{ka} (NPA)
N_a	0.00589	0.04308	0.02340
N_b	-0.00806	0.02008	-0.00646

Q_{KA} : densité électronique.

NPA : Natural Population Analysis.

MK : Merz-Kollman charge dérivés du potentiel électrostatique.

NBO: Natural Bond Orbitals method.

Sans tenir compte des paramètres du milieu réactionnel, les résultats de l'étude théorique, expliquent qualitativement l'obtention de l'intermédiaire **10**.

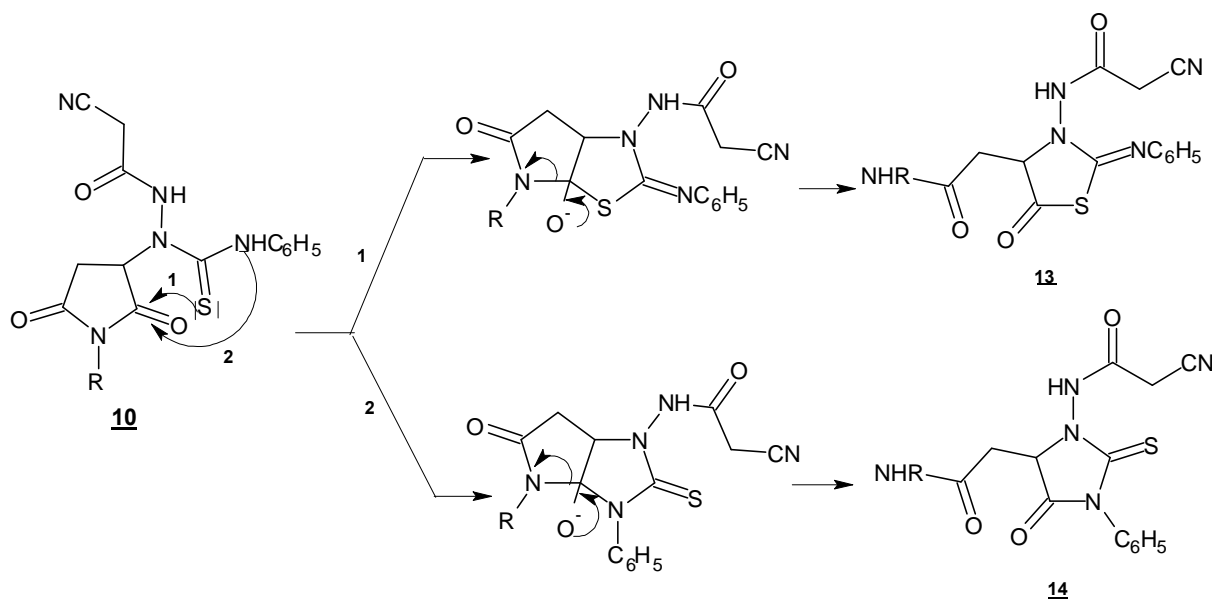


Schéma 5

L'étude théorique a appuyé l'hypothèse du mécanisme réactionnel proposé, en justifiant la spécificité de la réaction. Cette dernière a suivi un mécanisme complexe, dont l'étape déterminante est la formation de l'intermédiaire **10**. Les autres étapes élémentaires, très rapides, expliquent pourquoi les intermédiaires instables (très réactifs) n'ont pas pu être isolés expérimentalement [50].

III.1.3. Résultats :

La structure des composés **14** a été élucidée grâce aux données spectrales de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆), RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆), de l'analyse élémentaire, l'IR et la spectrométrie de masse en mode Électrospray positif (ESI).

Les données spectrales (RMN ¹H et ¹³C) sont en accord avec les structures proposées **14 a-d** (Schéma 6).

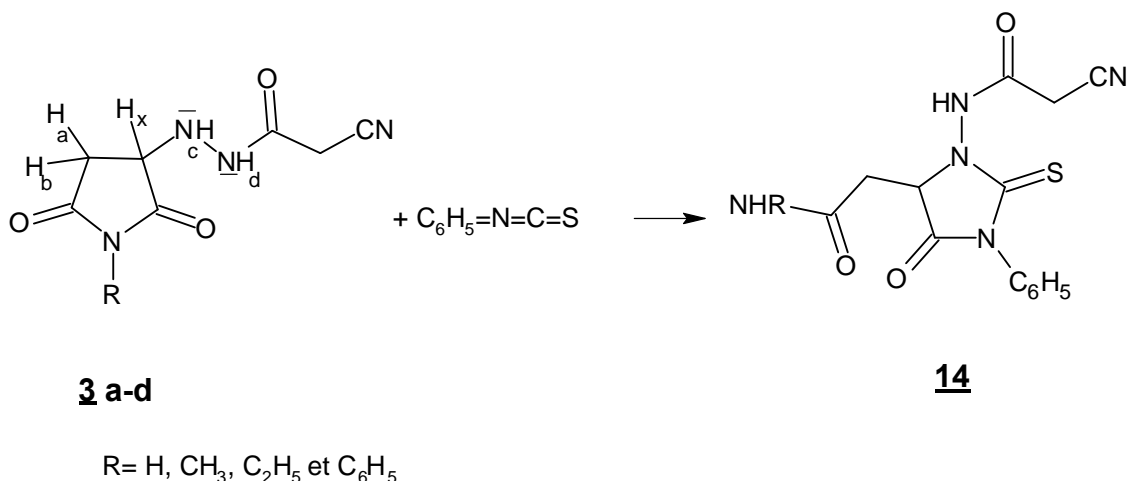


Schéma 6

Les données physiques des composés **14** ainsi que leur analyse centésimale sont reportés dans le tableau 3.

Tableau 3 : Caractéristiques physiques des dérivés **14 a-d**.

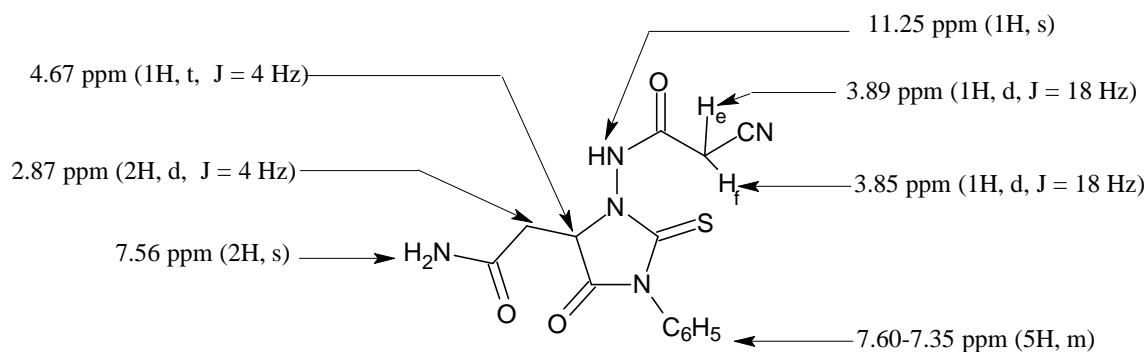
Co mp.	R	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
				% H		% C		% N		% O		% S	
				Cal.	Tr	Cal.	Tr	Cal.	Tr	Cal.	Tr	Cal.	Tr
14a	H	57	158- 160	3.95	4.09	50.75	50.84	21.14	21.35	14.49	14.98	9.68	9.74
14b	CH ₃	66	222- 224	4.38	4.29	52.16	51.95	20.28	20.37	13.90	14.24	9.28	9.15
14c	C ₂ H ₅	53	145- 146	4.77	4.73	53.47	52.70	19.49	19.53	13.35	13.82	8.92	8.73
14d	C ₆ H ₅	57	258- 259	4.21	4.26	58.96	58.83	17.19	17.14	11.78	12.03	7.87	7.36

III.1.3 .1. RMN du proton:

Pour tous les produits **14a-d**, les spectres RMN ¹H mettent en évidence tous les signaux attendus. La constance des déplacements chimiques δ_H observés confirme l'homogénéité structurale de toute la série des dérivés **14**.

En outre, l'équilibre tautomère céto-énolique décrit dans le cas des précurseurs n'est pas observé ici.

Les signaux observés sur les différents spectres de RMN ^1H et leurs intégrations sont en accord avec le nombre total de protons dans chaque molécule.



14 a

Schéma 7. : Déplacement chimiques en RMN ^1H du dérivé **14a**

Ces résultats ont permis de confirmer la structure **14a-d** par l'observation des éléments essentiels suivants :

- 1- L'absence du système caractéristique ABX sous forme de doublets dédoublés relatif aux protons H_a , H_b et H_x
- 2- La disparition du singulet à δ 9.17 ppm attribué au proton OH_d des dérivés **3 a-d** confirme l'inexistence d'un l'équilibre tautomère.
- 3- L'absence du multiplet à 5.88 ppm d'intensité 1H, dû au NH_c observé dans le cas des composés **3** est un indice d'hétérocyclisation pour tous les composés.
- 4- L'apparition d'un signal à δ =2.87 ppm d'intensité deux protons sous forme d'un doublet de constante de couplage 4 Hz correspond aux protons du méthylène en position 6.
- 5- Le triplet apparaissant à 4.67 ppm de constante de couplage 4 Hz est attribuable au proton $\text{C}_4\text{-H}$.
- 6- La présence à δ 11.25 ppm du signal de la fonction amide extra cyclique confirme l'ouverture et recyclisation du cycle maléimide.

III.1.3 .2. RMN ^{13}C :

L'étude des spectres de RMN ^{13}C des dérivés **14a-d** en association avec la méthode DEPT enregistrés dans le DMSO- d_6 à 100.6MHz ont permis de relever les déplacements chimiques δ (ppm). Ces derniers nous ont permis d'indexer tous les carbones et de mettre en évidence la formation du noyau 2-thioimidazolidin-4-one. En effet, ils montrent le signal du carbone du groupement thiocarbonyle C=S aux environs 184 ppm.

Le schéma 8 indique les attributions des signaux observés pour le composé **14a**

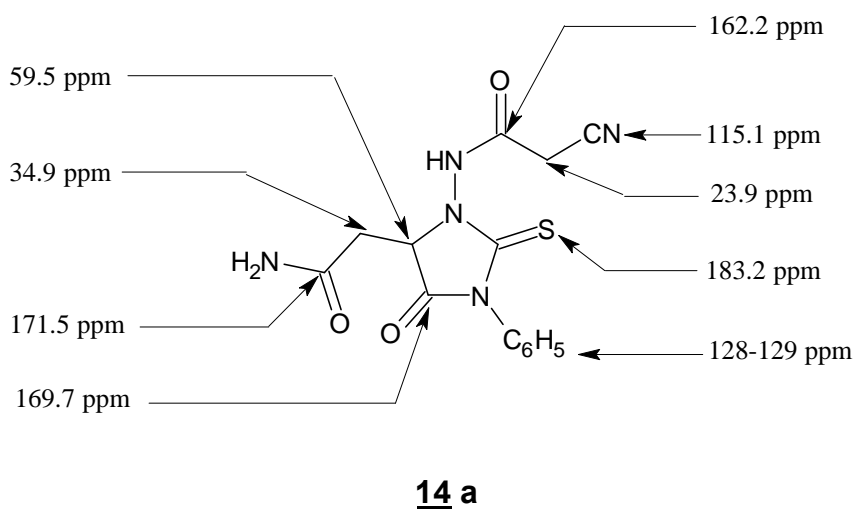


Schéma 8: Déplacement chimiques en RMN ^{13}C du dérivé **14a**

III.1.3 .3 spectrométrie de masse des composés **14** :

Les spectres de masse de tous les composés **14** confirment également leur structure par la présence systématique de l'ion quasi-moléculaire $[\text{M}+\text{H}]$ correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **14**.

composés	m/z(M ⁺ +H) Théor.	m/z(M ⁺ +H)Exp.	Formule brute
14a	332.0824	332.0817	C ₁₄ H ₁₃ N ₅ O ₃ S
14b	346.0971	346.0974	C ₁₅ H ₁₆ N ₅ O ₃ S
14c	360.3541	360.3543	C ₁₆ H ₁₈ N ₅ O ₃ S
14d	408.1131	408.1130	C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₃ S

III.1.3.4 spectroscopie Infrarouge:

Les spectres infrarouges des composés **14** réalisés sur pastille de KBr montrent :

- 1- la disparition du signal du groupement OH indiquant l'absence de l'équilibre tautomère observés dans le cas des intermédiaires **3 a-d**.
- 2- la disparition du signal du groupement NH_a qui appuie l'ouverture du cycle maleimide.
- 3- L'apparition d'une bande d'absorption intense correspondant aux vibrations du thiocabonyl (C=S) à environ 1500 cm⁻¹.
- 4- L'apparition de deux bandes situées vers 1766 et 1700 cm⁻¹ attribuables au carbonyle des deux amides extracyclique NHCOCH₂CN et CONHR et celle à 1600 cm⁻¹ à l'amide intracyclique.
- 5- Une bande d'absorption de la fonction NH aux environs de 3190-3300 cm⁻¹.
- 6- Une bande d'absorption du NH de la fonction amide cyclique à environs de 3340-3350 cm⁻¹.

III. 2. SYNTHÈSE DE DERIVES 2-THIOXOIMIDAZOLIDIN-4-ONE 16 VIA LES DERIVES 15.

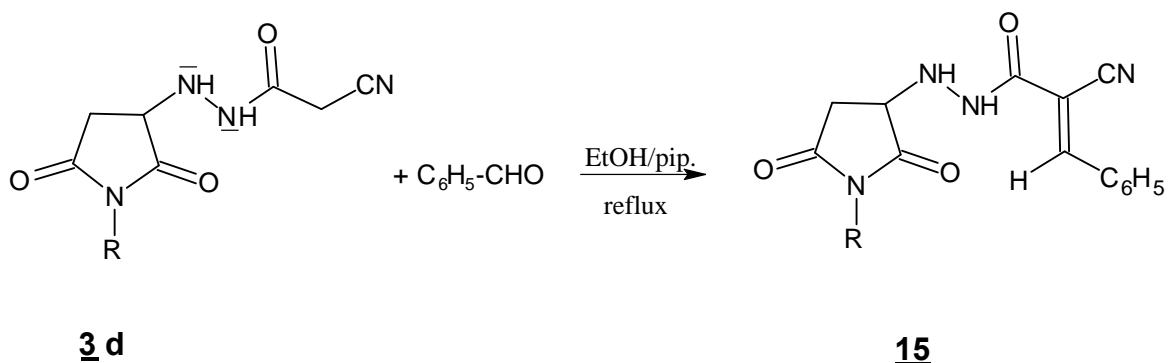
Compte tenu de l'importance des composés 2-thioxoimidazolidin-4-one, il nous a paru intéressant d'entreprendre la synthèse des composés analogues aux dérivés **14** par une autre voie de synthèse utilisant la condensation de *Knoevenagel*.

III.2.1. Condensation de Knoevenagel :

La réaction de *Knoevenagel* consiste en général à condenser un aldéhyde ou une cétone sur un méthylène actif.

Nous envisageons ici d'examiner la réactivité de l'intermédiaire **3** en lui appliquant la réaction de *Knoevenagel*.

La condensation de l'intermédiaire **3d** sur le benzaldéhyde en chauffant au reflux de l'éthanol à permis d'isoler le benzylidène **15** avec un bon rendement.



La structure du composé **15** a été établie en s'appuyant sur les méthodes spectroscopiques RMN ¹H, RMN ¹³C et la spectrométrie de masse en mode (ESI) et l'Infrarouge.

Le mode opératoire que nous avons utilisé a été inspiré de différents travaux décrits dans la littérature sur la préparation des benzylidène par la réaction de *Knoevenagel*.

Nous avons étudié la réactivité des composés **3** en manipulant dans différentes conditions opératoires.

Dans un premier temps, la réaction a été essayée en chauffant une quantité équimolaire de benzaldéhyde et du composé **3d** dans l'éthanol en présence de la pipéridine en quantité catalytique mais la réaction n'a pas eu lieu.

Nous avons ensuite repris la réaction en faisant varier la base (pyridine,..) et les temps de réaction, en gardant les mêmes proportions en produits de départ. Ces essais se sont avérés infructueux.

Après optimisation des conditions opératoires nous avons retenu la pipéridine comme base et avons utilisé le benzaldéhyde en excès. Le benzylidène **15** a été obtenu avec un rendement brut de 58%.

Malgré de nombreux essais, nous avons rencontré des difficultés à substituer la position C₉ du groupement NHNHCOCH₂CN par d'autres réactifs et n'avons pas réussi à obtenir les composés désirés. Faute de temps nous avons dû abandonner ces réactions.

III. 2.1.1. Mécanisme de la condensation de Knoevenagel:

Le mécanisme de cette condensation (schéma 9) implique tout d'abord une dissociation de l'intermédiaire **3d** suivie de la condensation du carbanion formé sur le carbonyle :

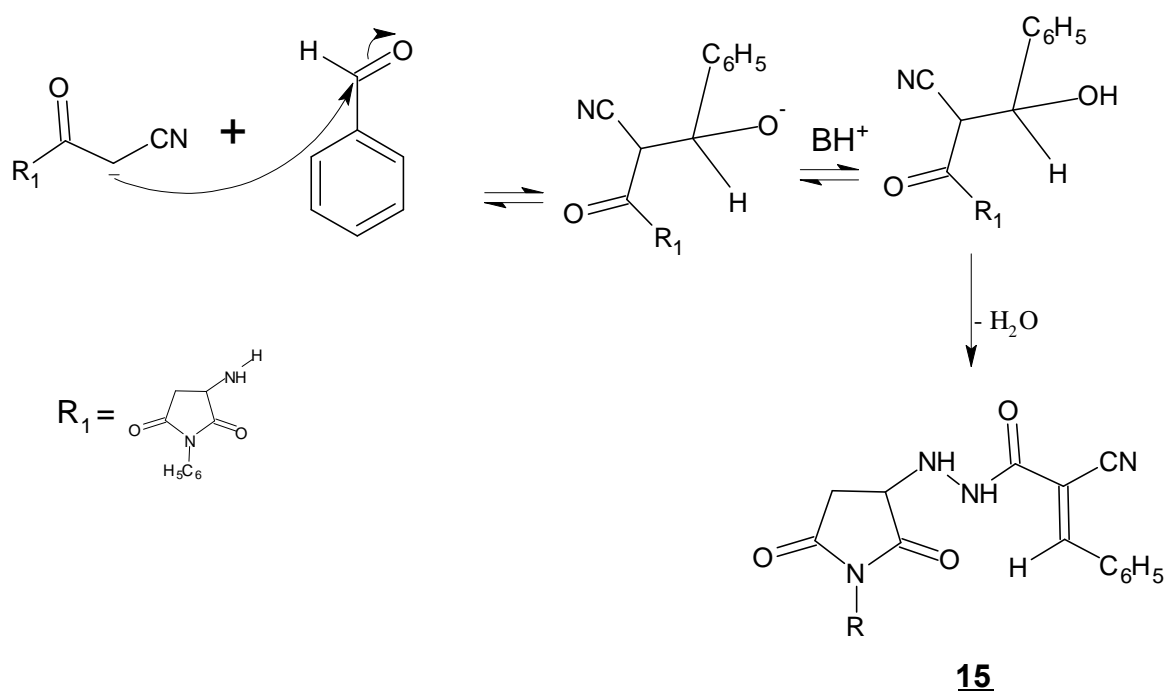


Schéma 9

III. 2.1.2 : RMN du proton :

L'examen des spectres RMN ^1H indique un changement majeur par rapport à celui du produit de départ **3d**. En effet, l'apparition d'un nouveau signal sous forme d'un singulet à environ 8.16 ppm attribuable au proton éthylénique $\text{HC}=\text{C}$, la présence du massif à 7.55-7.95 ppm d'intensité 5H et l'absence du signal à 3.85-3.89 ppm relatif aux protons méthylène du groupement COCH_2CN dans le précurseur est la preuve que la réaction a lieu.

Le schéma 10 indique les attributions des signaux observés pour le composé **15**.

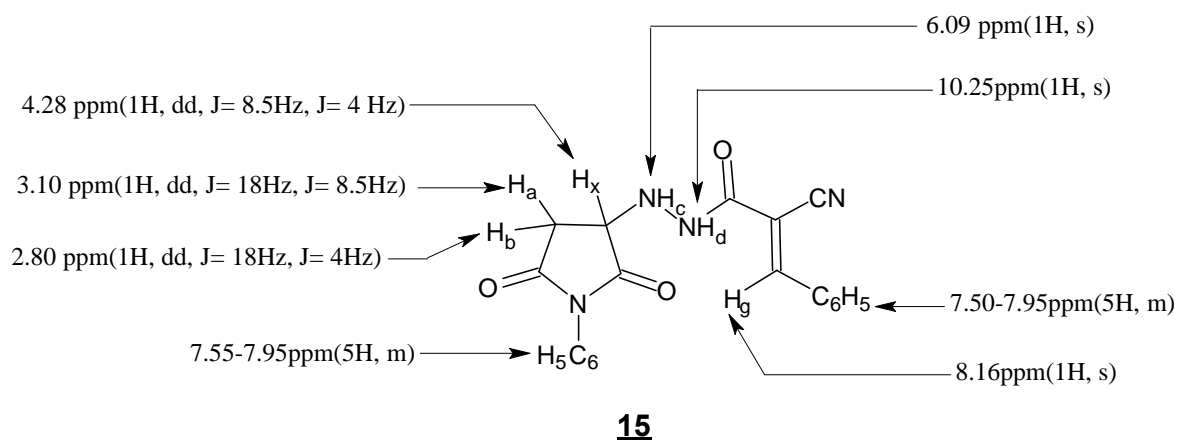


Schéma 10: Déplacements chimiques RMN ^1H du dérivé **15**

III.2.1.3. RMN ^{13}C :

Le spectre de RMN ^{13}C du composé **15**, comparé aux données spectrales du produit de départ a permis de confirmer la structure proposée.

Les différents déplacements chimiques relatifs à chaque atome de carbone du composé **15d** sont donnés sur le schéma 11.

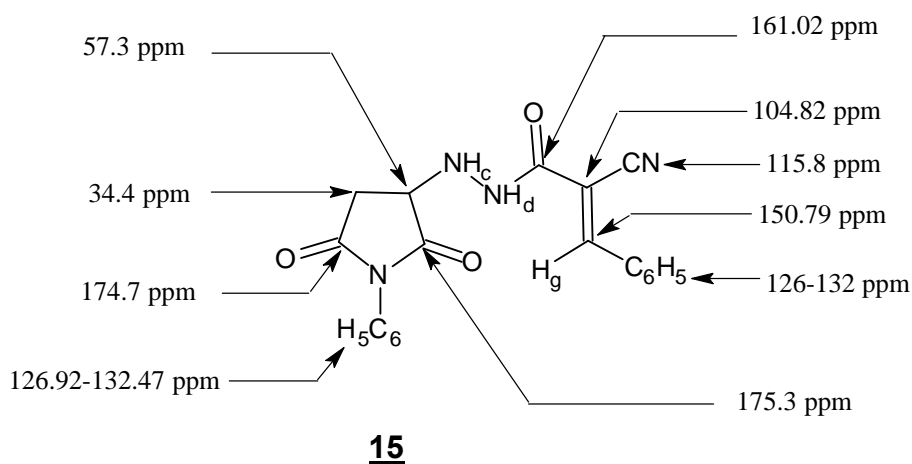


Schéma 11

L'analyse en résonance magnétique nucléaire du carbone en J modulé nous a permis, en plus de tous les signaux attendus, de confirmer la structure par l'absence du signal correspondant au carbone méthylénique et l'apparition des pics des carbones quaternaires à 104.82 et 150.79 ppm ainsi que ceux des carbones aromatiques à 126-132 ppm.

III. 2.1.4. Spectrométrie de masse des composés 15:

Le spectre de masse du composé 15 confirme également sa structure par la présence de l'ion quasi-moléculaire $[M+H]$ correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau.5.

Tableau.5 : Spectrométrie de masse ESI du dérivé 15d.

composés	m/z(M ⁺ +H) Théor.	m/z(M ⁺ +H)Exp.	Formule brute
<u>15d</u>	408.1131	408.1130	C ₂₀ H ₁₈ N ₅ O ₃ S

III.2.2 : SYNTHÈSE DES DÉRIVÉS 2-THIOXO-IMIDAZOLIDINE-4-ONES.

Le dérivé 2-thioxo-imidazolidine-4-one **16** est obtenu suivant la méthode décrite précédemment. Elle consiste à faire réagir l'intermédiaire **15** (1éq.) dissout dans l'éthanol absolu avec (1éq) de phényle isothiocyanate, le mélange est, par la suite, porté à reflux pendant une heure pour fournir le produit **16** avec un excellent rendement.

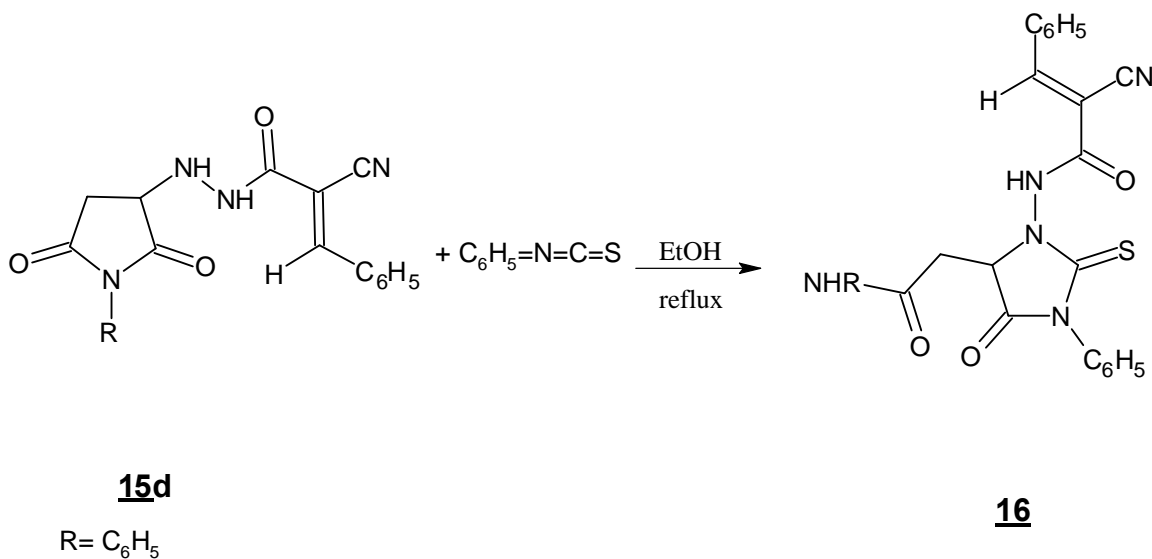


Schéma 12

III.2.2.1. Mécanisme réactionnel :

Le mécanisme que nous proposons débute par une attaque nucléophile du doublet libre de l'azote sur le carbone du phényle isothiocyanate pour obtenir l'intermédiaire (I) qui cyclise par la suite pour donner lieu à la formation de la 2-thioxo-imidazolidine-4-one **16** désirée.

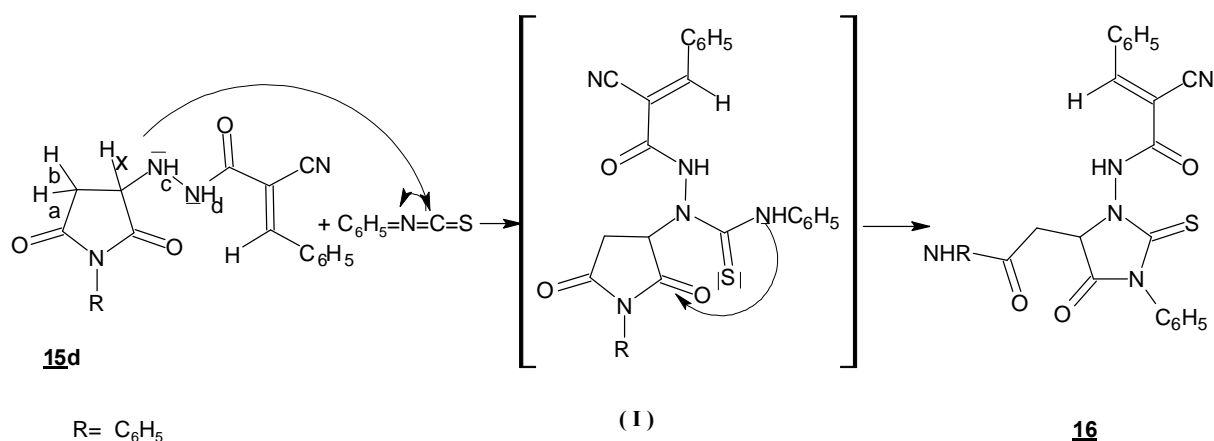


Schéma 13

III.2.2.2. RMN du proton :

Le spectre RMN ¹H est en accord avec la structure de ce produit. En effet, nous observons la disparition du signal relatif au groupement NH_c dans le composé **15d** ce qui appuie sa participation dans la cyclisation intramoléculaire.

La comparaison avec le spectre du produit de départ est très instructive; on note la présence des mêmes types de signaux avec des déplacements différents. Quant aux déplacements chimiques de protons de la fonction amine NH_d (11.62 ppm) et CH_g (8.32 ppm) qui se trouvent plus déblindés par rapport au produit de départ.

L'apparition d'un nouveau signal à 10.9 ppm relatif au NH du groupement amide qui résulte de l'ouverture du cycle maléimide.

On remarque dans ce cas également la présence de système ABX:

- Le proton Ha sous forme d'un doublet dédoublé à 3.20 ppm, avec une constante de couplage ($J = 17.9$ Hz, $J = 4$ Hz).
- Le proton Hb sous forme d'un doublet dédoublé à 3.17 ppm ($J = 17.9$ Hz, $J = 4$ Hz).
- le proton Hx sous forme d'un triplet à 4.87 ppm ($J = 4$ Hz).

Le schéma 14 indique les attributions des signaux observés pour le composé **16**.

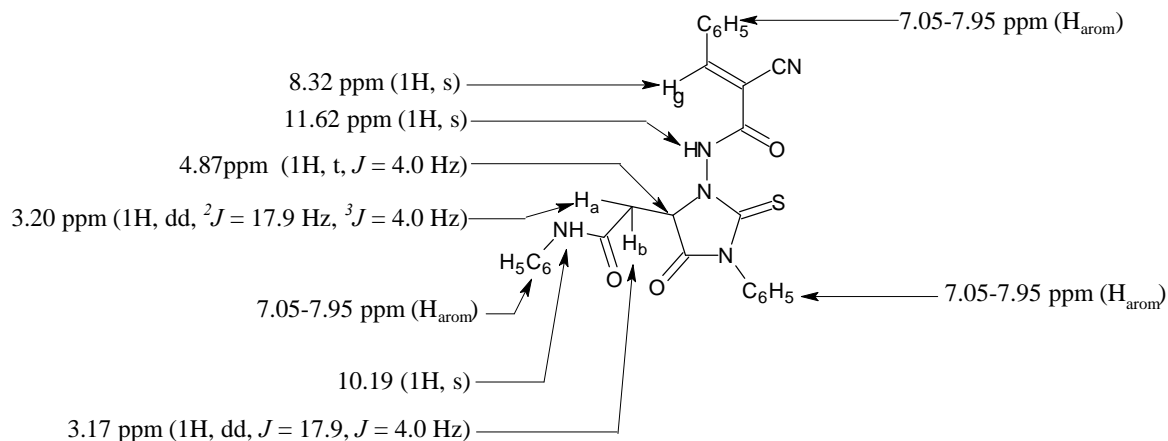


Schéma 14 : Déplacements chimiques en RMN ^1H du dérivé **16**

III.2.2.3. RMN ^{13}C :

En spectroscopie de résonance magnétique nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C), la présence du noyau 2-thioxo imidazolidinones pour le composé **16** est caractérisée par l'apparition d'un signal déblindé à 184 ppm correspondant au carbone de la fonction thiocarbonyle.

En comparant les données spectrales (RMN ^{13}C) des composés **16** et **15** nous relevons les éléments suivants qui attestent de la formation du noyau 2-thioxo imidazolidinones :

- L'apparition des signaux résonants à 166.0 et 170 ppm relatifs respectivement aux carbones des carbonyles de l'amide extracyclique et du noyau 2-thioxo imidazolidinones.
- Les pics des carbones secondaires et tertiaire $\underline{\text{C}}\text{H}_a\text{H}_b$ et $\underline{\text{C}}\text{H}_x$ apparaissant respectivement à 35.0 et 59.9 ppm mettent en évidence l'ouverture du cycle maléimide.
- L'apparition d'un nouveau signal à 166.0 ppm correspondant au carbone du carbonyle de l'amide CONHC_6H_5 .
- La présence d'un nouveau signal à champ magnétique faible (170.0 ppm) relatif au carbone de carbonyle du noyau de 2-thioxo imidazolidinone.
- Les pics des carbones aromatiques apparaissant entre [119.0-138.8] ppm.
- Le signal du carbone du groupement thiocarbonyle $\text{C}=\text{S}$ à 184.7 ppm.

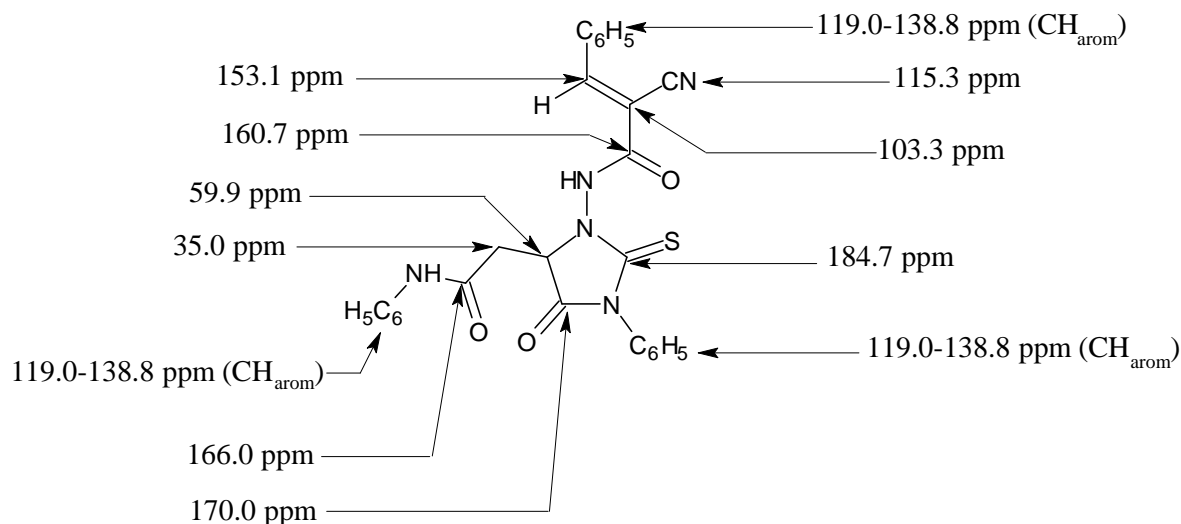


Schéma 15 : Déplacements chimiques de RMN ^{13}C du dérivé **16**

III.2.2.4. Spectroscopie infra rouge :

En spectroscopie IR, la présence des bandes d'absorptions caractéristiques de la 2-thioimidazolidinone ne laisse aucun doute quant à sa formation. En effet, on observe :

- une bande fine et intense vers 1271 cm^{-1} ($\nu_{\text{C}=\text{S}}$) caractéristique de la fonction thiocarbonyle.
- La disparition du signal du groupement NH_a .
- L'apparition de deux bandes situées à 1686 et 1753 cm^{-1} attribuables au carbonyle des deux amides extracyclique NHCOCH_2CN et CONHC_6H_5 et celle à 1647 cm^{-1} à l'amide intracyclique.
- La présence de deux bandes d'absorption situées à 3129 et 3258 cm^{-1} correspondants respectivement aux NH des deux groupements amides N-NH-CO et $\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-C=O}$.
- Une bande située vers 2220 cm^{-1} attribuable au groupement nitrile CN.

III.2.2.5. spectrométrie de masse des composés **16** :

Le spectre de masse du composé **16** confirme également la structure par la présence de l'ion quasi-moléculaire $[\text{M}+\text{H}]$ correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique et expérimentale de l'ion quasi-moléculaire moléculaire observé sont indiquées dans le Tableau 6.

Tableau 6 : Spectrométrie de masse ESI des dérivés **16**:

composés	$m/z(\text{M}^++\text{H})$ Théor.	$m/z(\text{M}^++\text{H})$ Exp.	Formule brute
16	496.1443	496.1448.	$\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$

IV. EVALUATION DE L'ACTIVITE ANTIBACTERIENNE DES 2-THIOXOIMIDAZOLIDINONES SYNTHETISEES

L'utilisation massive et abusive d'antibiotiques, a contribué à l'émergence de souches bactériennes multi résistantes. Les chercheurs sont donc appelés à la découverte de nouvelles molécules plus actives qui pourraient contrecarrer les problèmes de résistance actuels des bactéries.

A travers le bref rappel bibliographique il ressort que les 2-thioxo imidazolidinones (2-thio-hydantoïne) compte parmi les composés bioactifs qui ont reçu le plus d'attention. En effet, ils possèdent des propriétés antivirales [11-12], antituberculeuses [13] et antimicrobiennes [14], ce qui nous a incité à évaluer le pouvoir antibactérien, des structures homologues, préparées sur divers germes pathogènes.

IV.1. Etude de l'activité antibactérienne :

Les substances antibiotiques sont des agents antibactériens qui possèdent la propriété soit d'empêcher la prolifération des bactéries, soit de les déduire de façon ciblée. On parlera selon le cas d'antibiotique « bactériostatique » ou « bactéricide ».

IV.1.1. Les bactéries :

Les bactéries sont des êtres microscopiques unicellulaires qui ne possèdent pas de noyau. L'élément important de la bactérie est sa paroi cellulaire qui est le support de la rigidité, de la forme bactérienne et qui a un rôle de protection. Les bactéries peuvent être divisées en deux groupes (Bactérie Gram négatif et Gram positif) basés sur la différence de la structure et de la composition chimique de la paroi bactérienne mise en évidence grâce à la coloration de Gram.

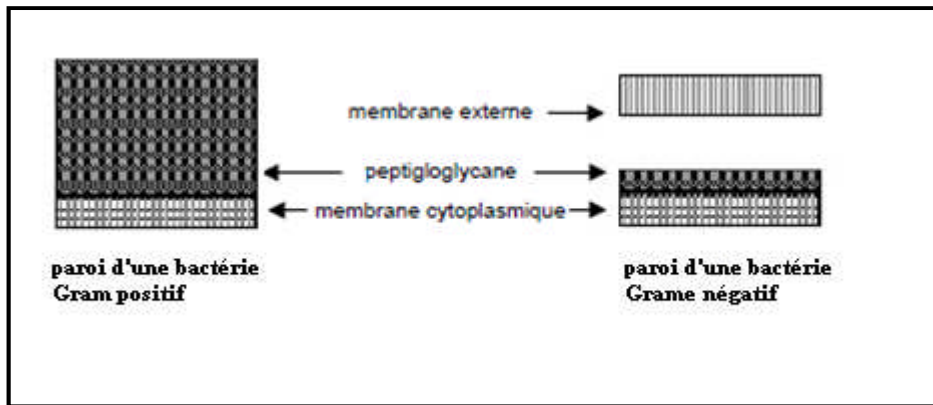


Schéma 16 : Structures des parois bactériennes.

- Les bactéries gram⁺ : possèdent une paroi cellulaire contenant un peptidoglycane (polymère réticule composé de chaînes glucidiques reliées les unes aux autres par des ponts peptidiques) épais qui ne s'oppose pas à la pénétration des agents antibactériens. Les molécules les plus hydrophobes pénètrent le mieux.
- Les bactéries gram⁻ : la paroi plus complexe et constituée d'une fine couche de peptidoglycane et d'une membrane externe. Elle forme une barrière importante à la pénétration des antibiotiques particulièrement hydrophobes.

IV.1.2. souches bactériennes utilisés :

Les tests microbiologiques préliminaires des produits synthétisés ont été effectués sur une gamme variée de bactéries.

Nous avons ciblé quatre bactéries (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 43300)). Les références et les pathologies de ces dernières sont données dans le tableau VI.1.2.

Tableau 7 : Identification des bactéries tests utilisées.

Souches microbiennes	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
Type	Bacille Gram ⁻	Bacille Gram ⁻	cocci Gram ⁺	Gram ⁺
Pathologies	Infections : -Intestinales -Urinaires -Pulmonaire Méningites	Infections : -Cutanées -Du tractus digestif -Oculaires méningées	Infections : -Cutanéomuqueuses -Voies respiratoires. Septicémies	Infections : -Urinaires

IV.1.3. Technique utilisée pour cette étude :

Nous avons étudié in vitro le pouvoir antibactérien des dérivés synthétisés par la méthode de diffusion des disques sur un milieu gélosé Muller Hinton, réalisé dans une boîte de Pétri [44]. Les milieux sontensemencés par quelques millilitres de l'inoculum de façon à recouvrir toute la surface gélosée, et avec une dilution de 1/100 en bactéries. Les boîtes de pétri sont ensuite mises à sécher 5 min à 40 °C.

Sur les boîtes de pétri inoculées, on réalise avec une pipette stérile des puits (diamètre de 4 mm) qui sont remplis par 50µl des produits **14** à tester solubilisés dans le diméthyle sulfoxyde (DMSO) de concentration 0.5 mg/ml. Les boîtes de pétri ainsi préparées sont incubées pendant 24 h à 37°C.

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

L'activité antibactérienne est ainsi estimée qualitativement par la mesure du diamètre de la zone d'inhibition (Schéma 17).

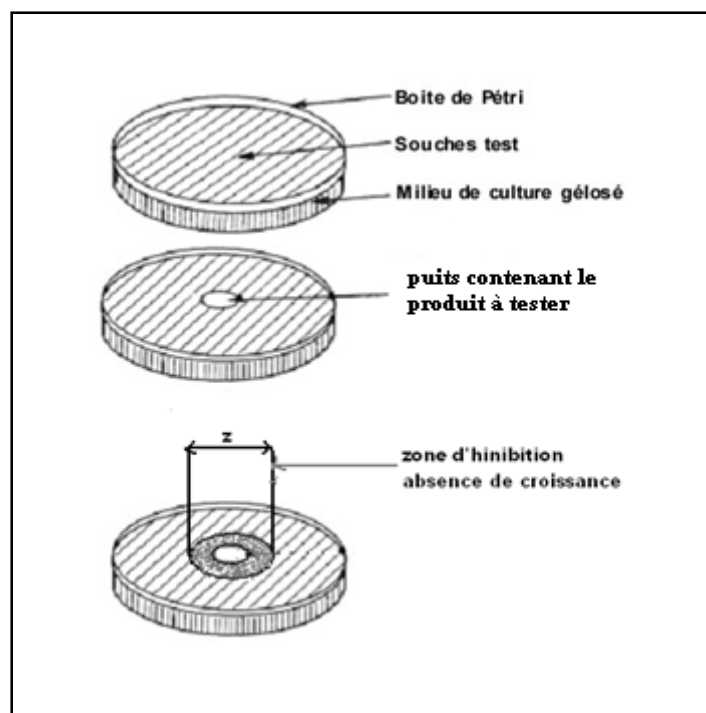


Schéma 17: illustration de la méthode de diffusion en milieu solide sur boîte de Pétri.

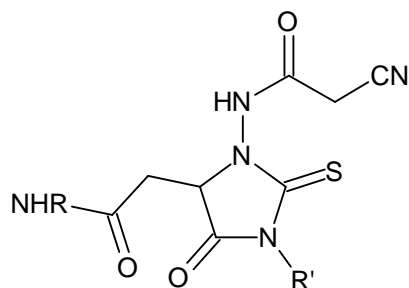
Plus le diamètre de cette zone est grand, plus la souche est sensible à l'agent antimicrobien. Le micro-organisme est d'autant plus résistant que ce diamètre est faible.

Un produit est considéré actif s'il donne un diamètre d'inhibition supérieur à 4mm.

Nous avons également testé dans les mêmes conditions opératoires le témoin diméthyle sulfoxyde (DMSO) solvant dans lequel ont été solubilisés les composés à tester.

IV.2. Résultats et discussion :

Nous avons évalué l'activité antimicrobienne des huit produits de la série **14** 2-thioxo imidazolidinones.



14 a-h

- a** R = H, R' = C₆H₅
- b** R = CH₃, R' = C₆H₅
- c** R = C₂H₅, R' = C₆H₅
- d** R = C₆H₅, R' = C₆H₅
- e** R = H, R' = C₂H₅
- f** R = CH₃, R' = C₂H₅
- g** R = C₂H₅, R' = C₂H₅
- h** R = C₆H₅, R' = C₂H₅

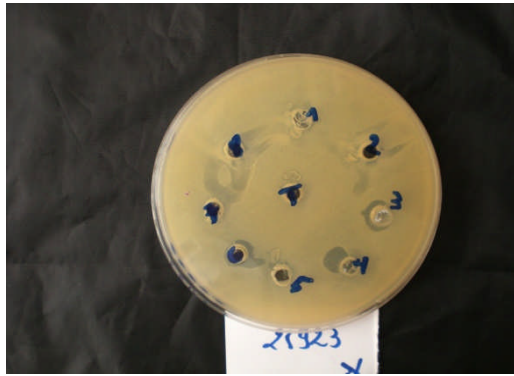
Les tests expérimentaux réalisés sur les produits **14** ont conduit aux résultats regroupés dans le tableau 8. Les zones d'inhibition des composés **14 a-h** correspondant respectivement aux numéros 1 à 8 sur les boîtes de pétri sont visualisées sur la figure 1.

Tableau 8: Diamètre des zones d'inhibition (mm) des différentes souches par les composés **14 a-h.**

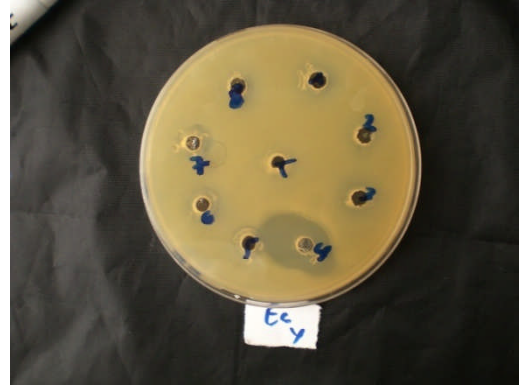
Produits	Diamètre (mm)			
	<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25992)	<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923)	<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27852)
<u>14a</u>	-	-	12	15
<u>14b</u>	-	-	15	16
<u>14c</u>	-	11	20	-
<u>14d</u>	24	10	23	9
<u>14e</u>	-	-	22	9
<u>14f</u>	10	10	20	-
<u>14g</u>	11	-	18	9
<u>14h</u>	-	15	16	9

- : aucune inhibition

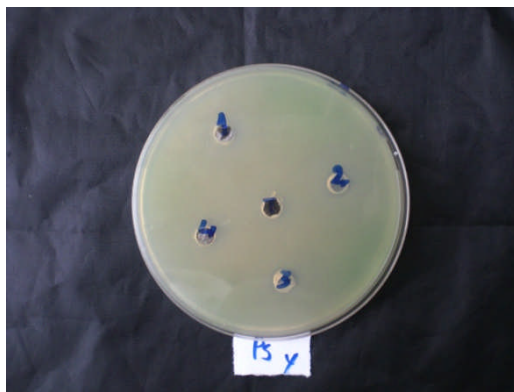
Le solvant (DMSO) utilisé pour dissoudre les quatre séries de produits n'a pas montré d'effet sur la croissance microbienne dans les conditions des tests effectués.



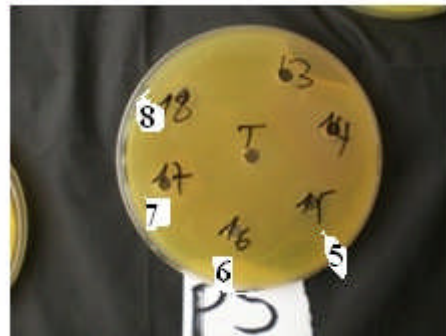
Staphylococcus aureus
ATCC 25923



EC : *Escherichia coli*
(ATCC 25992)



PS : Pseudomonasa
(ATCC 27852)



Enterococcus faecalis (ATCC)

Figure 1 : Illustration de l'activité des composés **14** sur les quatre souches bactériennes.

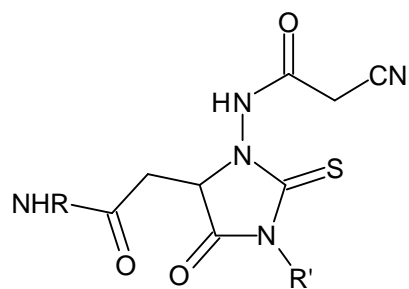
Ces résultats montrent :

- Aucune inhibition de la croissance d'*Escherichia coli* (Gram⁻) n'est observée pour les composés **14a**, **14c**, **14e** et **14h**. le composé **14d** est le plus actif avec un diamètre de 24 mm.
- Nous notons également une bonne activité des composés **14a-h** sur les souches Gram⁺ d'*Enterococcus faecalis* avec de diamètre compris entre 12 et 23 mm et modérée sur *Staphylococcus aureus* (10-15) mm.
- Parmi les composés **14 a-h** seuls les composés **14a** (15 mm) et **14b** (16 mm) peuvent être considérés comme actifs sur *Pseudomonas aeruginosa* (gram⁻).

Les composés **14** semblent avoir une activité plus importante sur les bactéries Gram- positif que sur les Gram-négatif. De cette évaluation, il ressort que le composé **14d** intégrant deux groupements phényles, présente la meilleure activité avec une préférence pour *Escherichia coli* (24 mm) et *Enterococcus faecalis* (23mm).

IV.3. influence de la N-substitution en position 3 du cycle 2-thioxo imi dazolidinone sur l'activité antibatérienne.

Afin d'étudier l'influence de la substitution en N₃ du cycle 2-thioxo imi dazolidinone sur l'activité antibactérienne, les 2-thioxo imi dazolidinones **17a-h** (série II) et les 2-thioxo imi dazolidinones **18a-h** (série III) synthétisés dans notre laboratoire ont été soumis à des tests antibactériens sur les mêmes souches et dans les mêmes conditions expérimentales que la série I homologue.



14 a-h

a R = H, R' = C₆H₅

b R = CH₃, R' = C₆H₅

c R = C₂H₅, R' = C₆H₅

d R = C₆H₅, R' = C₆H₅

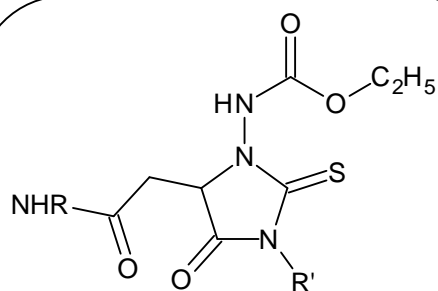
e R = H, R' = C₂H₅

f R = CH₃, R' = C₂H₅

g R = C₂H₅, R' = C₂H₅

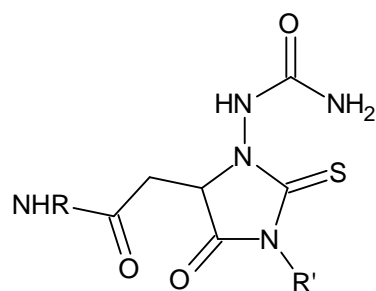
h R = C₆H₅, R' = C₂H₅

Série I



17a-h

Série II



18 a-h

Série III

Le tableau 9 résume les résultats obtenus en présentant les diamètres d'inhibition des souches par les composés **17a-h** et **18a-h**. Dans ce même tableau nous avons rappelé les diamètres des dérivés **14 a-h** (série I) à titre comparatif.

Tableau 9 : diamètre d'inhibition des différentes souches par les composés **17 a-h** (série II) et **18a-h** (série III).

Activités antibactériennes					
	Composés	<i>Escherichia Coli</i>	<i>Staphylococcus Aureus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC)	<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>
Série I	14a	-	-	12	15
	14b	-	-	15	16
	14c	-	11	20	-
	14d	24	10	23	9
	14e	-	-	22	9
	14f	10	10	20	5
	14g	11	-	18	9
	14h	-	15	16	9
Série II	17a	-	10	15	9
	17b	-	15	17	12
	17c	-	13	18	9
	17d	-	10	19	-
	17e	-	-	20	-
	17f	12	-	20	9
	17g	13	10	17	-
	17h	10	13	15	9
Série III	18b	-	19	-	-
	18c	14	-	-	9
	18d	13	15	10	-
	18f	12	15	-	10
	18g	15	17	9	13
	18h	-	18	-	14

A partir de ces résultats plusieurs constatations peuvent être dégagées :

- Pour *Escherichia Coli* l'activité est diminuée ou s'annule lorsque le groupement cyanoacétamide en N₃ dans le composé **14d** (24 mm) est substitué par un motif urée **18d** (13mm) puis par un groupement carbamate **17d** (0 mm) respectivement.
- Pour la bactérie *Staphylococcus Aureus* (Gram⁺) les composés N₃-substitué par le motif urée sont globalement plus actifs que leurs homologues N-carbamates (série II) qui sont à leurs tours plus actifs que les N-cyanoacétamide (série I) correspondants.
- Par contre pour la bactérie *Enterococcus faecalis* (Gram⁺) l'activité bactérienne augmente dans le sens N-urée < N-carbamate < N-cyanoacétamide. Ce phénomène peut être en relation avec la polarité du groupement introduit sur l'azote N₃ du cycle thioxo imidazolidinone lui confèrent un caractère hydrophile ou hydrophobe qui pourrait lui permettre d'interagir avec la membrane bactérienne de différents façons.

CONCLUSION :

Dans ce chapitre et après un survol bibliographique, nous avons relevé l'importance des composés thioxo-imidazolidinones. Cette structure, présente dans de nombreuses molécules rencontrées dans les domaines biologiques, et pharmaceutique peut être obtenue par divers protocoles chimiques.

Pour notre part nous avons développé deux voies permettant l'accès à cette structure :

- La réaction des dérivés de l'isothiocyanate avec les composés **3**.

- une réaction de condensation de type *Knoevenagel* qui dans une première étape a permis l'accès à l'intermédiaire benzylidène **15**. L'action du phenyl isothiocyanate sur ce dernier permet l'ouverture du cycle maleimide, puis une recyclisation intramoléculaire conduisant au dérivé **16**.

Les rendements d'obtention des composés thioxo-imidazolidinones sont relativement bons dans les deux techniques employées.

L'évaluation du pouvoir antimicrobien des huit produits de la série **14** (2-thioxo imidazolidinones), sur des souches microbiennes d'intérêt médical, a permis de mettre en évidence une activité antibactérienne d'intensité variable selon la structure des composés et des souches étudiées.

Ces résultats préliminaires obtenus 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.

PARTIE EXPERIMENTALE

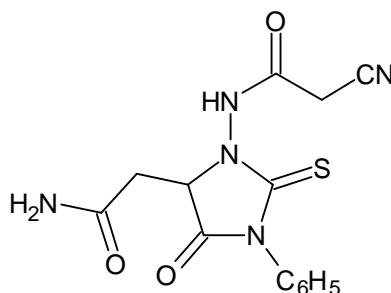
Les point de fusion ont été pris en tube capillaire sur un appareil BÜCHI B-540. Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Shimadzu FTIR 8400s (pastille de KBr). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker respectivement à 400.13 et 100.61MHz. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres de masse à haute résolution (HR-ESI-MS) ont été réalisés à l'Université Blaise Pascal (Clermont II), France. Les analyses élémentaires (C, H, O, N, S) ont été effectuées au centre de Microanalyses du CNRS, Lyon, France.

Procédé général de synthèse des dérivés **14**

On solubilise 10 mmole du dérivé **3** dans 20 ml d'éthanol et 12 mmole de phényl isothiocyanate. Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique. Le contrôle de la réaction est effectué par un suivi chromatographique sur couche mince. Le produit est récupéré par filtration après refroidissement, lavé à l'éther et recristallisé dans méthanol.

Tous les dérivés **14** ont été synthétisés selon la même technique.

N-[5-(2-Amino-2-oxoethyl)-4-oxo-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-1-yl]-2-cyanoacetamide (**14a**).



Rdt: 57%; PF: 158-160 °C;

IR (KBr, cm^{-1}): 3340, 3284, 2262, 1710, 1697, 1670, 1512.

RMN ¹H: 11.25 (1H, s, H_d), 7.56 (2H, s, NH₂), 7.60-7.35 (m, 5H, H_{arom.}), 4.67 (1H, t, *J* = 4.0 Hz, H_x), 3.89 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H_e), 3.85 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H_f), 2.87 (2H, d, *J* = 4.0 Hz, H_a, H_b)

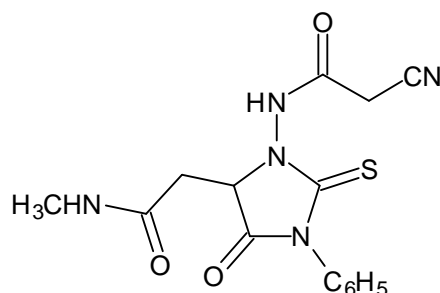
RMN ¹³C: 183.2 (C=S), 171.5 (NH₂C=O), 169.7 (C=O thioimidazole), 162.2 (NNHC=O), 133.8 (*Cipso*), 128.9(CH_{arom.}), 128.8 (CH_{arom.}), 128.5 (CH_{arom.}), 115.1 (CN), 59.5 (CH_x), 34.9 (CH_aH_b), 23.9

HRMS *m/z*: (calculée, trouvée pour C₁₄H₁₃N₅O₃S (M+H)⁺) : 332.0824, 332.0817

Analyse Centésimale C₁₄H₁₃N₅O₃S : calculée: C, 50.75; H, 3.95; N, 21.14; O, 14.49; S, 9.68.

Trouvée : C, 50.84; H, 4.09; N, 21.35; O, 14.98; S, 9.74.

2-Cyano-N-{5-[2-(methylamino)-2-oxoethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioimidazolidin-1-yl}acetamide 14b.



Rdt: 66%; PF: 222-224 °C

IR (KBr, ν^{cm⁻¹}) : 3379, 3286, 2260, 1766, 1654, 1500.

RMN ¹H: 11.20 (1H, s, H_d), 8.05 (1H, q, *J* = 4.5 Hz, NH), 7.65-7.35 (5H, m, H_{arom.}), 4.75 (1H, t, *J* = 4.0 Hz, H_x), 3.95 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H_e), 3.88 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H_f), 2.93 (2H, d, *J* = 4.0 Hz, H_a, H_b), 2.65 (3H, d, *J* = 4.5 Hz, NCH₃).

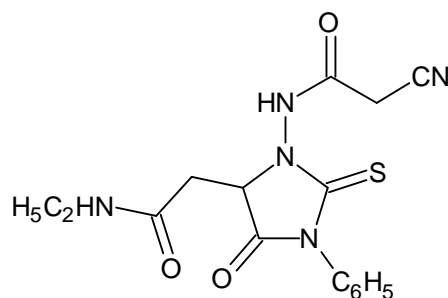
RMN ¹³C: 183.1 (C=S), 171.3 (NHCH₃)C=O), 167.8 (C=O thioimidazole), 162.1 (NNHC=O), 133.7 (*Cipso*), 128.8 (CH_{arom.}), 128.7 (CH_{arom.}), 128.4 (CH_{arom.}), 115.0 (CN), 59.5 (CH_x), 33.3 (CH_aH_b), 25.5 (NCH₃), 23.8 (CH_eH_f).

HRMS *m/z*: (calculée, trouvée pour C₁₅H₁₆N₅O₃S (M+H)⁺) : 346.0971, 346.0974.

Analyse Centésimale $C_{15}H_{15}N_5O_3S$: calculée: C, 52.16; H, 4.38; N, 20.28; O, 13.90; S, 9.28.

Trouvée : C, 51.95; H, 4.29; N, 20.37; O, 14.24; S, 9.15.

2-Cyano-*N*-{5-[2-(ethylamino)-2-oxoethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-1-yl}acetamide **14c**.



Rdt: 53%; PF: 145-146 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3369, 3169, 2258, 1766, 1708, 1647, 1500.

RMN 1H : 11.20 (1H, s, H_d), 8.05 (1H, t, $J = 4.5$ Hz, NHC_2H_5), 7.60-7.30 (5H, m, $H_{arom.}$), 4.75 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H_x), 3.89 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_e), 3.85 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f), 3.10 (2H, m, NCH_2), 2.86 (2H, d, $J = 4.0$ Hz, H_a, H_b), 1.00 (3H, t, $J = 7.0$ Hz, CH_3).

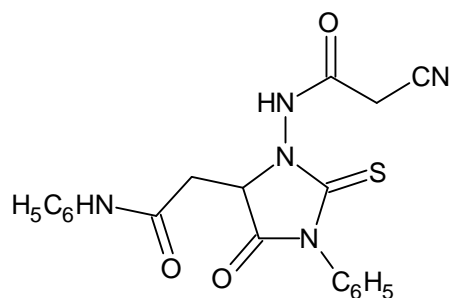
RMN ^{13}C : 183.1 (C=S), 171.4 (NH (C_2H_5) C=O), 167.1 (C=O thioimidazole), 162.2 (NNHC=O), 133.8 (*Cipso*), 128.9 ($CH_{arom.}$), 128.8 ($CH_{arom.}$), 128.5 ($CH_{arom.}$), 115.1 (CN), 59.6 (CH_x), 33.5 ($CH_{a,b}$), 33.1 (NCH_2), 23.9 ($CH_{e,f}$), 14.5 (CH_3).

HRMS m/z : (calculée, trouvée pour $C_{16}H_{18}N_5O_3S$ ($M+H$) $^+$): 360.3541, 360.3543

Analyse Centésimale $C_{20}H_{17}N_5O_3S$: calculée: C, 53.47; H, 4.77; N, 19.49; O, 13.35; S, 8.92.

Trouvée: C, 52.70; H, 4.73; N, 19.53; O, 13.82; S, 8.73.

N-[5-[2-Anilino-2-oxoethyl]-4-oxo-3-phenyl-2-thioxoimidazolidin-1-yl]-2-cyanoacetamide **14d** :



Rdt: 57%; PF: 258-259 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3335, 3190, 2260, 1763, 1710, 1668, 1502.

RMN ^1H : 11.29 (1H, s, H_d), 10.20 (1H, s, NHPH), 7.60–7.45 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.50 (1H, tt, $J = 7.0$ Hz, $J = 1.5$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.40-7.30 (4H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.05 (1H, tt, $J = 7.5$ Hz, $J = 1.0$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.81 (1H, dd, $J = 4.0$ Hz and 3.5 Hz, H_x), 3.90 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_e), 3.85 (1H, d, $J = 18.0$ Hz, H_f), 3.17 (1H, dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 3.5$ Hz, H_a), 3.13 (1H, dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 4.0$ Hz, H_b).

RMN ^{13}C : 183.1 (C=S), 171.3 (NH (Ph) C=O), 166.6 (C=O thioimidazole), 162.3 (NNHC=O), 138.7 (C_{ipso}), 133.7 (C_{ipso}), 129.0 (CH_{arom.}), 128.8 (CH_{arom.}), 128.7 (CH_{arom.}), 128.5 (CH_{arom.}), 123.4 (CH_{arom.}), 119.1 (CH_{arom.}), 115.1 (CN), 59.5 (CH_x), 34.5 (CH_{a b}), 23.9 (CH_{e f}).

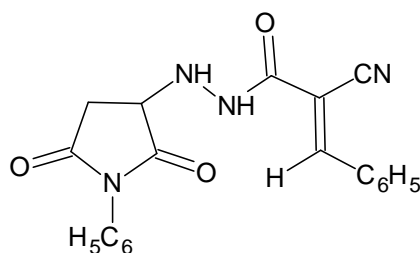
HRMS m/z : (calculée, trouvée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺): 408.1131, 408.1130.

Analyse Centésimale $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: calculée: C, 58.96; H, 4.21; N, 17.19; O, 11.78; S, 7.87.

Trouvée: C, 58.83; H, 4.26; N, 17.14; O, 12.03; S, 7.36.

2-Cyano-*N'*-(2,5-dioxo-1-phenylpyrrolidin-3-yl)-3-phenylacrylohydrazide 15 :

A une solution de 1 mmole de la **14d** et de 10 mmol de benzaldéhyde dans l'éthanol (20 ml), on ajoute 3 gouttes de la pipéridine. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux pendant 12h. L'avancement de la réaction est suivi par CCM jusqu'à la disparition du produit de départ. Après refroidissement, le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol pour donner un solide jaune.



Rdt: 58%; PF: 163-165 °C.

IR (KBr, ν cm^{-1}): 3298, 3059, 1780, 1708, 1651, 1604.

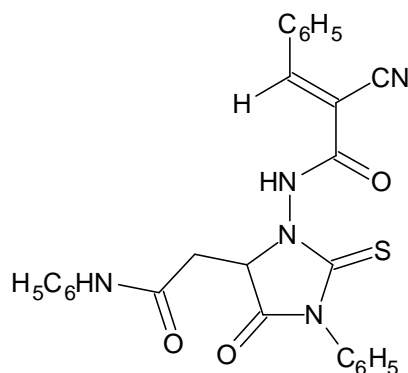
RMN ^1H : (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.25 (1H, br s, H_d), 8.16 (1H, s, H_g), 7.95 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.65-7.55 (3H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.50 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.30 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 6.09 (1H, br s, H_c); 4.28 (1H, dd, $J = 8.5$ and 4.0 Hz, H_x), 3.10 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 8.5$ Hz, H_a), 2.80 (1H, dd, $J = 18.0$, $J = 4.0$ Hz, H_b).

RMN ^{13}C : (100 MHz, DMSO- d_6) δ 175.3 (C=O imide), 174.7 (C=O imide), 161.0 (NNHC=O), 150.8 (CH=C), 132.4 (*Cipso*), 132.2 (*Cipso*), 131.8 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 130.0 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 129.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 128.5 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 126.9 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.8 (CN), 104.8 (C=CH), 57.3 (CH_x), 34.4 ($\text{CH}_{\text{a b}}$).

HRMS m/z (calculée, trouvée pour $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_3$): 383.1106, 383.1120.

***N*-(4-(2-Anilino-2-oxoethyl)-5-oxo-1-phenyl-2-thioxopyrrolidin-3-yl)-2-cyano-3-phenylacrylamide **16**.**

A une solution d'éthanol (20 ml) contenant 1 mmole de **15d**, on ajoute du phényle isothiocyanate en excès. La solution est chauffée à reflux pendant 5h. La réaction est suivie par CCM. Après refroidissement, le solide formé est filtré et recristallisé dans l'éthanol.



Rdt: 45%; PF: 216-218 °C;

IR (KBr, ν cm⁻¹): 3258, 3129, 2220, 1753, 1686, 1647, 1595, 1271.

RMN ¹H: (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.62 (1H, s, H_d), 10.19 (1H, s, NHPh), 8.32 (1H, s, H_g), 7.95 (2H, d, $J = 6.5$ Hz, H_{arom.}), 7.65-7.55 (7H, m, H_{arom.}), 7.50 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, H_{arom.}), 7.45 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, H_{arom.}), 7.35 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, H_{arom.}), 7.05 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, H_{arom.}), 4.87 (1H, t, $J = 4.0$ Hz, H_x), 3.20 (2H, dd, $J = 17.9$ Hz, $J = 4.0$ Hz, H_a); 3.17 (1H, dd, $J = 17.9$, $J = 4.0$ Hz, H_b).

RMN ¹³C: (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 184.7 (C=S), 170.0 (C=O thioimidazole), 166.0 (C=O amide), 160.7 (NNHC=O), 153.1 (CH=C), 138.8 (*Cipso*), 133.7 (*Cipso*), 131.3 (*Cipso*), 130.2 (CH_{arom.}), 129.3 (CH_{arom.}), 128.9 (CH_{arom.}), 128.8 (CH_{arom.}), 128.7 (CH_{arom.}), 128.6 (CH_{arom.}), 128.4 (CH_{arom.}), 123.2 (CH_{arom.}), 119.0 (CH_{arom.}), 115.3 (CN), 103.3 (C=CH), 59.9 (CH_x), 35.0 (CH_a H_b).

HRMS *m/z* (calculée, trouvée pour C₂₇H₂₂N₅O₃S (M+H)⁺ : 496.1443, 496.1448.

BIBLIOGRAPHIE

1. P. Klason, *P.Chem.Ztg.* 14, **1890**, 543.
2. T.B. Johnson, L.H. Chernoff, *J. Am. Chem. Soc.* 35, **1913**, 1208.
3. a) Mehat, N.; Risinger, C.A.; Soroko, F.E. *J. Med. Chem.*, 24, **1981**, 465; b) Wessels, F.L.; Schwan, T.J.; Pong, S.F. *J. Pharm. Sci.*, 69, **1980**, 1102; c) Cadwell, A.G.; Harris, C.J.; Stepney, R.; Wittaker, N. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans.* 1, **1980**, 495.
4. a) Nagpal K.L., Williamsville N.Y., *US Patent* 4473393, **1984**; b) Erve J.C.L., Amarnath V, Sills RC, Morgan DL, Valentine WM, *Chem. Res. Toxicol.* 11, **1998**, 1128; c) Teng X, Degterev A., Jagtap P., Xing X., Choi S., Denu R., Yuan J., Cuny G.D., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15, **2005** 5039; d) LeTiran A., Stables J.P., Kohn. H., *Bioorg. Med. Chem.*, 9, **2001**, 2693.
5. Elokdah H., Sulkowski T.S., Abou-Gharbia M., Butera J.A., Chai S.Y., McFarlane G.R., McKean M., Babiak J.L., Adelman S.J., Quinet E.M., *J Med Chem* 47, **2004**, 681.
6. a) Muccioli G.G., Wouters J., Scriba G.K.E., Poppitz W., Poupaert J.H., Lambert D.M., *J Med Chem* 48, **2005**,7486; b) Muccioli G.G., Martin D., Scriba G.K.E., Poppitz W., Poupaert J.H., Wouters J., Lambert D.M., *J Med Chem* 48, **2005**, 2509; c) Muccioli G.G., Fazio N., Scriba G.K.E., Poppitz W., Cannata F., Poupaert J.H., *J Med Chem* 49, **2006**,417.
7. J.E. Tompkins, *J. Med. Chem.* 29, **1986**, 855.
8. A.M. Al-Obaid, H.I. El-Subbagh, A.I. Khodair, M.M. Elmazar, *Anticancer Drugs* 7, **1996**, 873.
9. E. Froelich, A. Fruehan, M. Jackman, F.K. Kirchner, E.J. Alexander, S. Archer, *J. Am. Chem.Soc.* 76, **1954**, 3099.
10. J.V. Marx, D.A. Richert, W.W. Westerfeld, *J. Med. Chem.* 13, **1970**,1179.
11. A.A. El-Barbary, A.I. Khodair, E.B. Pedersen, C. Nielsen, *J. Med. Chem.* 37, **1994**, 73.
12. J.R. Che´rouvrier, F. Carreaux, J.P. Bazureau, *Molecules*, 9, **2004**, 867.
13. S. Archer, M.J. Unser, E. Froelich, *J. Am. Chem. So.*,78, **1956**, 6182.
14. J. Marton, J. Enisz, S. Hosztafi, T. Timar, *J. Agric. Food Chem.* 41, **1993**, 148.
15. A.C.W. Curran, *U.S. Patent* 3984430, **1976**.
16. K.L. Nagpal, *U.S. Patent* 4473393, **1984**.
17. L.D. Cromwellt, G.R. Stark, *Biochemistry* 8, **1969**, 4735.
18. J.V. Nelson, M.J. Helber, M. Brick, *U.S. Patent* 5695917, **1997**.

19. S.S. Kandil, G.B. El-Hefnawy, E.A. Baker, *Thermochim. Acta* 414, **2004**, 105.
20. J. Casas, E. Castellano, A. Macfas, N. Playa, A. Sanchez, J. Sordo and J. Zukerman-Schpector, *Inorg. Chim. Acta*, 238, **1995**, 129.
21. M. M. Chowdhry, D. M. Mingos, A. White and D. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1, **2001**, 20, 3495.
22. Kuang, R.; Epp, J. B.; Ruan, S.; Chong, L. S.; Venkataraman, R.; Tu, J.; He, S.; Truong, T. M.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, **2000**, 1005–1016.
23. He, S.; Kuang, R.; Venkataraman, R.; Tu, J.; Truong, T.M.; Chan, H. T.; Groutas, W. C. *Bioorg. Med. Chem.*, 8, **2000**, 1713–1717.
24. Liu Y, Wu J, Ho PY, Chen LC, Chen CT, Liang YC, Cheng CK, Lee WS, *Cancer. Lett.* 271, **2008**, 294–305.
25. Tong-Sheng Lee & Li-Ching Chen & Yuan Liu & Jender Wu & Yu-Chih Liang & Wen-Sen Lee, *Naunyn-Schmied Arch. Pharmacol* , 382, **2010**, 43–50.
26. Catherine Michaux, Giulio G. Muccioli, Didier M. Lamberta, and Johan Woutersa, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16, **2006**, 4772–4776.
27. A. G. Balya, A. N. Chernegab, S. A. But, A. N. Vasilenko, V. S. Brovarets, and B. S. Drach, *Russian Journal of General Chemistry*, Vol. 78, No. 7, **2008**, 1427–1435.
28. Abdel-Sattar S. Hamad Elgazwy, Saad R. Atta-Allha , Sherif M. A. S. Keshk, *Monatsh Chem* , 140, **2009**, 243–249.
29. A. G. Majouga, E. K. Beloglazkina, S. Z. Vatsadze, N. A. Frolova, and N. V. Zyk, *Russian Chemical Bulletin, International Edition*, Vol. 53, No. 12, , **2004**, 2850—2855.
30. Mei-Jung Lin and Chung-Ming Sun, *Tetrahedron Letters*, 44, **2003**, 8739–8742.
31. Sergey Z. Vatsadze, Alexander G. Majouga, Elena K. Beloglazkina, Andrey V. Mironov and Nikolay V. Zyk, *Mendeleev Commun.*, 17, **2007**, 77–79.
32. P. Molina, P. M. Fresneda, and F. Hurtado, *Synthesis.*, 45, **1987**.
33. P. Molina, A. Pastor and M. J. Vilaplana, *Tetrahedron.*, 49, **1993**.
34. E. P. Papadopoulos, *J. Org. Chem.*, 44, **1979**, 3858.
35. J. Huang and M. D Graves, *J. Heterocyclic Chem.*, 24, **1987**, 1781.
36. A. M. SH. EL- Sharief, A. M- Hussein, M. S. A. EL- Gaby, A. A Atalla and A. Ahmed, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*. 170, **2001**, 47-63.
37. Song Cao^{1,2}, Longjie Zhu, Chuanmeng Zhao¹, Xiuhong Tang, Huajun Sun, Xin Feng, Xuhong Qian, *Monatsh Chem*, 139, **2008**, 923–926.
38. Moustafa F. Aly, Hussien H. Abbas-Temirek, and Elghareeb E. Elboray , *ARKIVOC*, **2010**, 237-263.

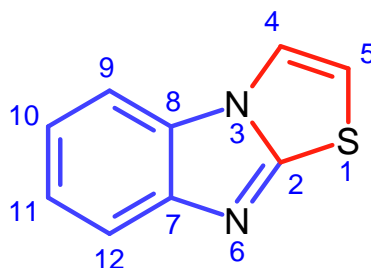
39. V. A. Giushkov, I. V. Mashevskaya, V. I. Sokol, E. V. Feshin, and O. A. Maiorova, *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Vol. 33, No. 7, **1997**.
40. Zerong Daniel Wang *, Samia O. Sheikh and Yulu Zhang, *Molecules*, **11**, **2006**, 739-750
41. J. Thanusu • V. Kanagarajan • M. Gopalakrishnan, *Res Chem Intermed*, **36**, **2010**, 1073–1084.
42. A. J. Abdul Nasser, A. Idhayadhulla, R.S. Kumar and J. Selvin, *E-Journal of Chemistry*, **7**(4), **2010**, 1320-1325.
43. Bouzroua, S.; Hammal, L.; Nedjar-Kolli, B.; Balegroune, F.; Hamadène, M.; Poulain, S. *Synth. Commun.*, **38**, **2007**, 448.
44. J. J. P. Stewart, *J. Comput. Chem.*, **10**, **1989**, 209-264.
45. a) - P. Hohenberg et W. Kohn, *Phys. Rev.*, B **136**, **1964**, 864.
b)- W. Kohn et L. J. Sham, *Phys. Rev.*, A **140**, **1965**, 1133.
46. a) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **98**, **1993**, 5648. b) A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, **104**, **1996**, 1040.]
47. Gaussian 98, Revision A.9, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, V. G. Zakrzewski, J. A. Montgomery, R. E. Stratmann, J. C. Burant, S. Dapprich, J. M. Millam, A. D. Daniels, K. N. Kudin, M. C. Strain, O. Farkas, J. Tomasi, V. Barone, M. Cossi, R. Cammi, B. Mennucci, C. Pomelli, C. Adamo, S. Clifford, J. Ochterski, G. A. Petersson, P. Y. Ayala, Q. Cui, K. Morokuma, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. Cioslowski, J. V. Ortiz, A. G. Baboul, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, C. Gonzalez, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, C. Gonzalez, M. Head-Gordon, E. S. Replogle, J. A. Pople, *Gaussian, Inc., Pittsburgh PA*, **1998**.
48. J. L. Rival, *Element de chimie quantique à l'usage des chimistes*, Paris, **1999**.
49. K. Fukui, N. Koga, H. Fujimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, **1981**, 196.
50. K. Zaouia, *Thèse de magistère*, USTHB, Alger, **2006**.

Chapitre III

PREPARATION DE QUELQUES THIAZOLO [3,2-a]BENZIMIDAZOLES

1. Introduction:

Le motif thiazolo [3,2-a] benzimidazole est un composé condensé qui correspond à la juxtaposition de deux hétérocycles : le **thiazole** et le **benzimidazole**.



*Formule chimique du motif **thiazolo** [3,2-a] **benzimidazole***

Cette unité structurale, très recherchée, se distingue par des propriétés considérables.

En effet, au cours de ces dernières années, de nombreux chercheurs se sont intéressés à la synthèse des thiazolo[3,2-a]benzimidazoles ainsi qu'à leurs activités biologique, pharmacologique et thérapeutique. Ces différentes applications nous ont incités à rechercher et concevoir de nouveaux thiazolo [3,2-a] benzimidazole à partir de l'action du 2-mercapto benzimidazole sur la maléimide

Diverses propriétés biologiques ont été associées aux dérivés thiazolo [3,2-a] benzimidazoles, tels que les effets antibactérien [1, 2, 3], antifongique [4], anti-inflammatoire [5, 6], anti ulcère [7, 8], antiviral [9, 10], anthelminthique [11, 12] et anticancéreux [13, 14, 15]. L'étude parasitologique *in vitro* a montré que les hétérocycles de structure benzimidazole des thiazolo-[3,2-a]benzimidazoles ont une activité plus élevée que celle de l'albendazole contre les *spiralis de Trichinella* [16].

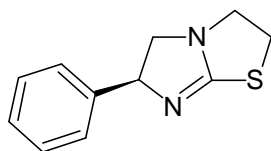
D'ailleurs, les dérivés thiazolo [3,2-a]benzimidazole sont bien connus comme étant des antagonistes de facteur de déclenchement de plaquettes [17] et des inhibiteurs de néoplasme [18]. Quelques dérivés thiazolo [3,2-a] benzimidazole inhibent la (H⁺/K⁺-ATPase) et la sécrétion gastrique et sont ainsi utilisés comme agents antiulcéreux [19]. En outre, le thiazolo [3,2-a] benzimidazol-1-oxide a montré une activité anti sécrétrice gastrique [20].

De nombreux dérivés thiazolo [3,2-a] benzimidazole ont une activité antidiabétique [21], broncholytique [22], immunotropique [23] et antitrichomonal [24]. Des séries de dérivés thiazolo [3,2-a]benzimidazole sont également employés dans la prévention de l'infarctus cérébral [25], et le traitement et/ou la prévention des maladies de l'os [26].

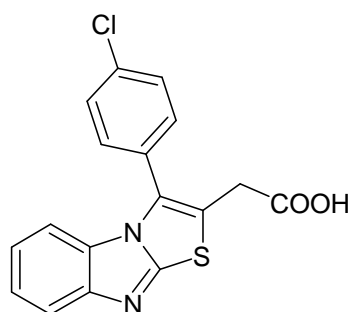
Parmi les dérivés les plus importants de la thiazolo [3,2-a]benzimidazole nous retrouvons le Tilomisole et le 6-amino-*N*-cyclohexyl-*N*, 3-dimethylthiazolo[3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxamide.

- Le Tilomisole [27-28] (Figure 1) a été largement étudié. Il a montré plusieurs activités efficaces, tels que l'activité anti inflammatoire [29-30], l'activité anticancéreuse et est considéré comme un analogue de Levamisole (un immunomodulateur bien connu, employé dans le traitement auxiliaire du cancer du colon).

Le Tilomisole a des effets biologiques favorables *in vivo* et par conséquent, il peut être considéré comme une alternative appropriée au Levamisole dans les traitements contre le cancer [31.32].

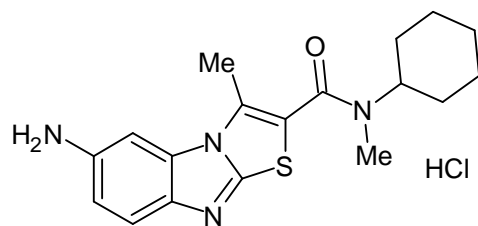


Levamisole.



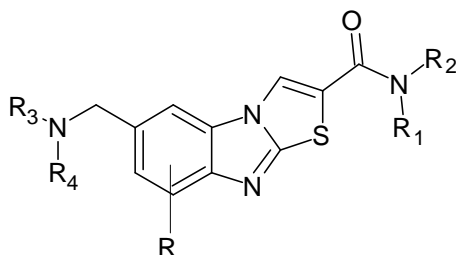
Tilomisole

- Le 6-amino-*N*-cyclohexyl-*N*, 3-dimethylthiazolo [3,2-*a*]benzimidazole-2-carboxamide (figure 2) [33-34].



Ce composé est connu comme dresseur le plus efficace de type mécanorécepteur [34]. Il a également été employé dans le traitement de la douleur neurogène [35].

Les dérivés substitués du 6-aminométhyl- thiazolobenzimidazole ($R = H$) (Figure 3) agissent en tant que remèdes pour la schizophrénie [36] et sont également utilisés dans le traitement ou la prévention de l'épilepsie, maladie de Parkinson, l'inhibition de la mort des cellules nerveuses, infarctus cérébral et douleur neurogène [37]. Le composé 6-aminométhyl fluorothiazolobenzimidazole substitué par $R = F$ est connu comme récepteur métabotrope du glutamate.



L'utilité des dérivés thiazolo [3,2-a] benzimidazole dépasse le domaine thérapeutique, ils sont par exemple, employés dans les disques d'enregistrement magnétique [38] et dans le domaine photographique [39-40].

II. Méthodes de préparation des thiazolo [3,2a]benzimidazoles :

On recense, dans la littérature, plusieurs méthodes de préparation des dérivés thiazolo [3,2-*a*] benzimidazole.

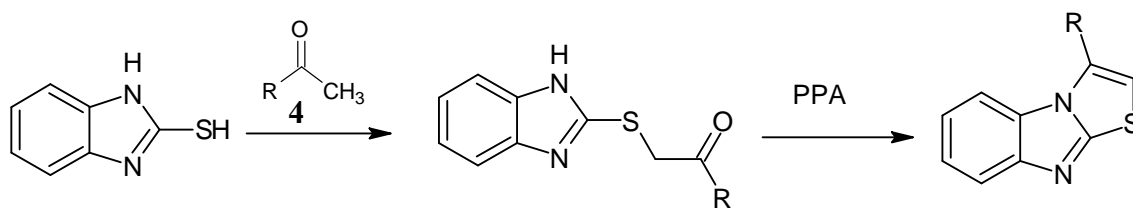
Dans ce qui suit, nous citerons quelques exemples portant sur les méthodes de synthèse les plus significatives des dérivés de la thiazolo [3,2-*a*] benzimidazole.

La première synthèse de thiazolo [3,2-*a*]benzimidazol-3(2*H*) one a été réalisée par Stephen, H.W. en 1926 [41], alors que la synthèse du thiazolo [3,2-*a*]-benzimidazoles n'a été décrite qu'en 1966 [42.43].

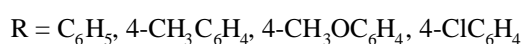
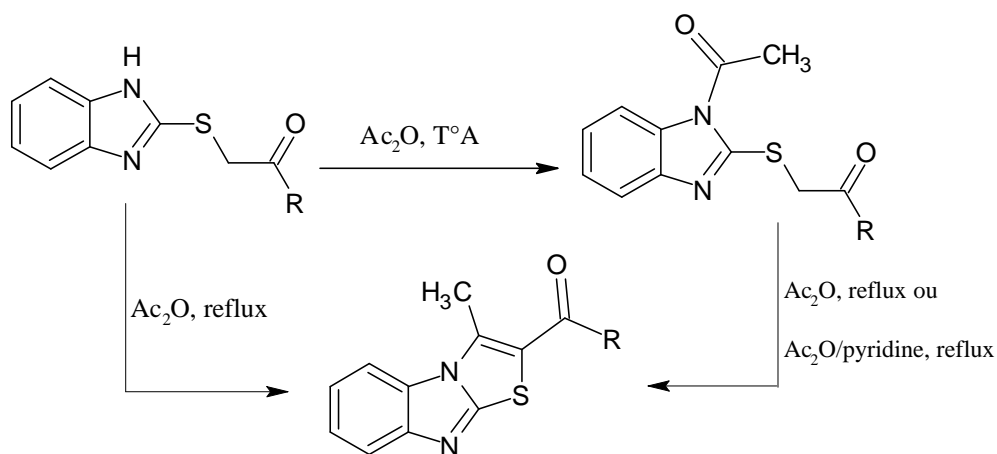


II.1 Synthèse à partir des 2-mercaptobenzimidazoles :

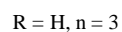
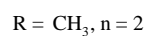
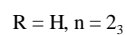
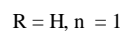
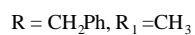
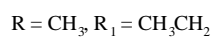
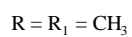
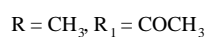
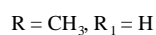
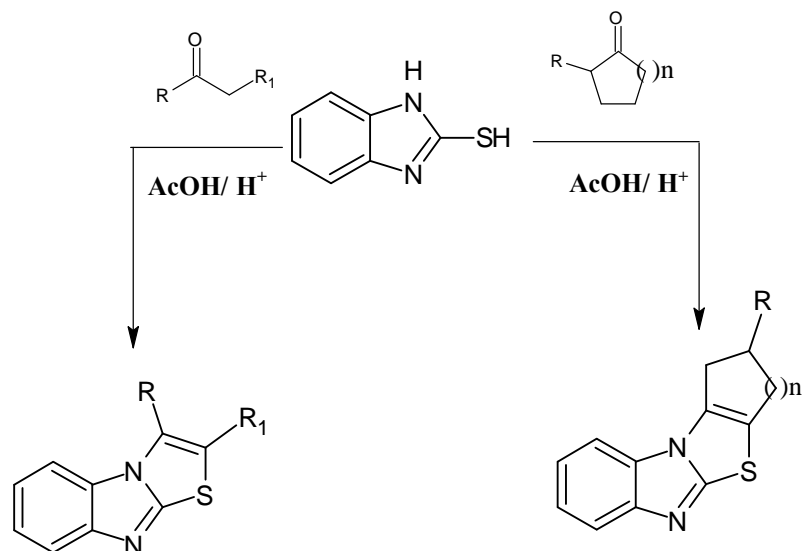
La réaction de la 2-mercaptobenzimidazole avec les cétones au reflux du mélange AcOH/H₂SO₄ donne les dérivés de structure 2-benzimidazolylthioacétophénone [44-45]. Ces derniers cyclisent en présence d'acide polyphosphorique (PPA) pour donner les thiazolo [3-2a]benzimidazole.



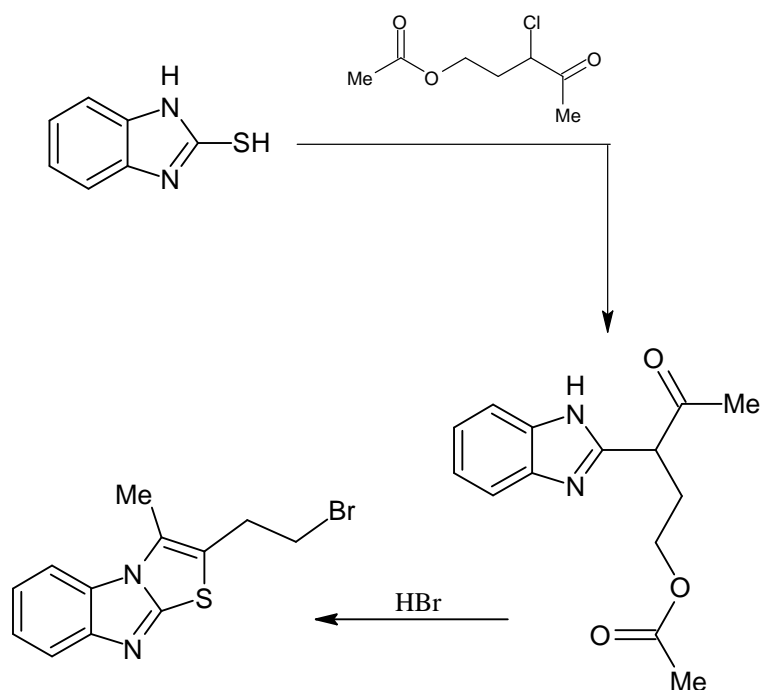
Le traitement des sulfures ci-dessous avec de l'anhydride acétique donne à température ambiante les dérivés d'acylation sur l'azote et conduit à reflux aux 2-aroyle-3-methylthiazolo [3,2-*a*]benzimidazoles [46]. Ces derniers peuvent aussi être obtenus à partir du composé.



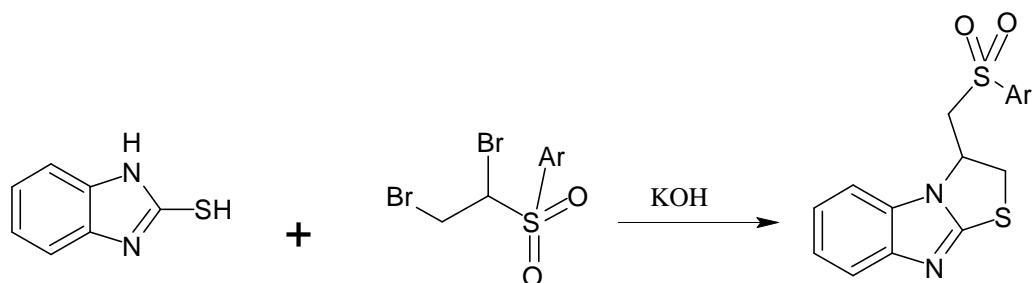
La réaction du 2-mercaptobenzimidazole avec les cétones aliphatiques [46] en présence d'acide acétique a donné les thiazolo [3,2-a] benzimidazoles correspondants avec de bons rendements. Les cétones alicycliques comme la cyclopentanone, cyclohexanone, la 2-methylcyclohexanone et la cycloheptanone réagissent avec la 2-mercaptobenzimidazole dans les mêmes conditions que les cétones aliphatiques pour conduire à des composés tétracycliques ci-dessous.



L'action du 3-chloro-3-acétopropyl acétate de méthyle sur la 2-mercaptobenzimidazole [47] passe par un intermédiaire, qui, après cyclisation en présence d'acide bromhydrique aboutit à la 2-bromoéthyl-3-méthylthiazolo [3,2-a] benzimidazole.

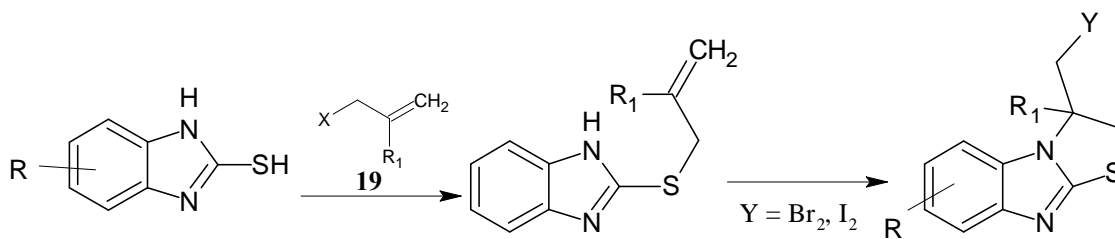


Les arylsulphones [48] ont été préparés par la réaction d'hétérocyclisation des 1.2-dibromoéthylsulfonyles avec le 2-mercaptobenzimidazole en présence d'hydroxy de potassium (schéma 5).



Ar = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-naphthyl

Les dérivés 3-(halométhyl)-2,3-dihydro-3-méthyl-thiazolo [3,2-a]benzimidazole, ont été obtenus en deux étapes. Dans la première, le dérivé intermédiaire est synthétisé par action de l'allylhalogénure sur la 2-mercaptobenzimidazole qui subit, dans une deuxième étape, une hétérocyclisation en présence de l'iode ou du brome, pour conduire au produit final [49.50].

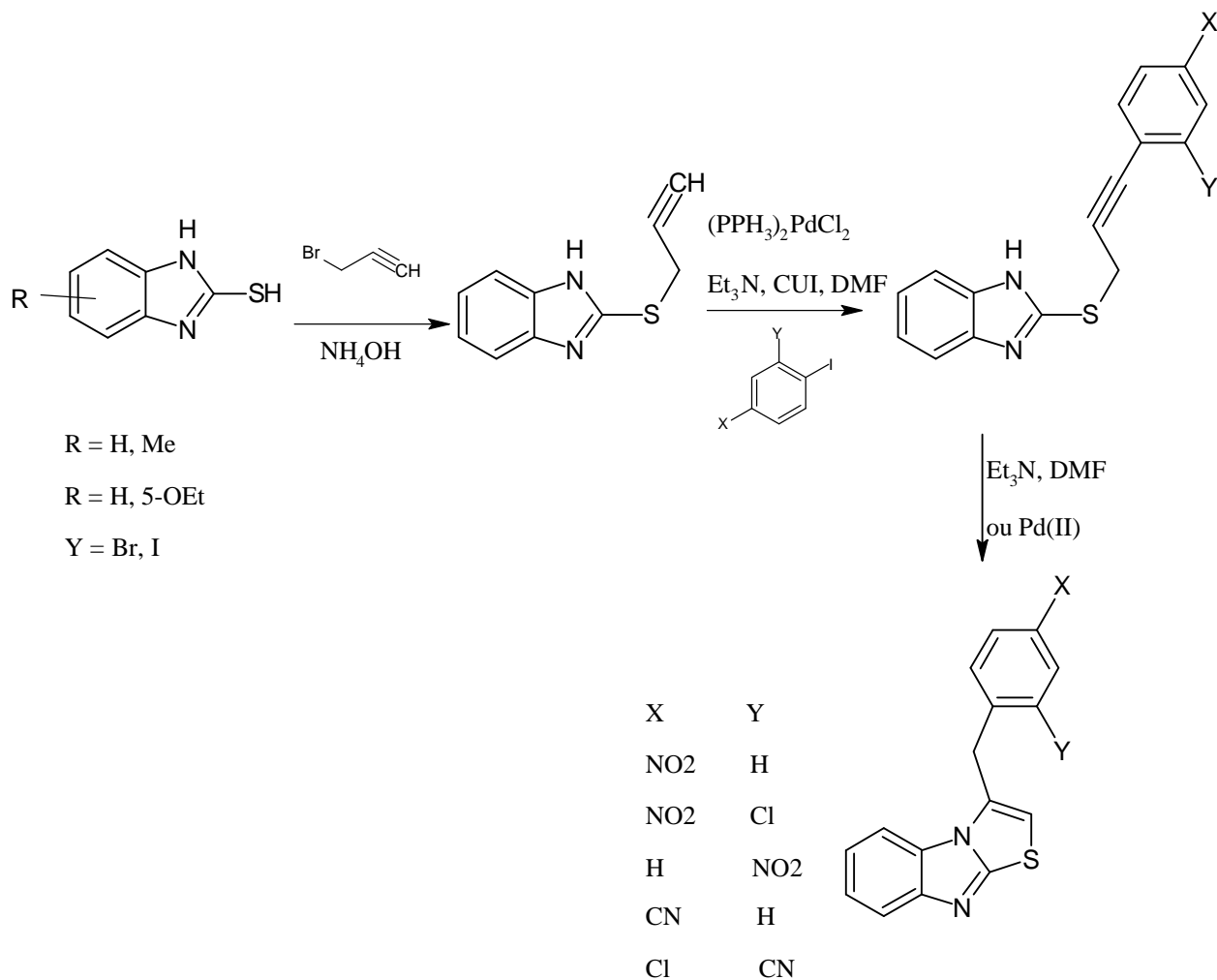


R = H, Me

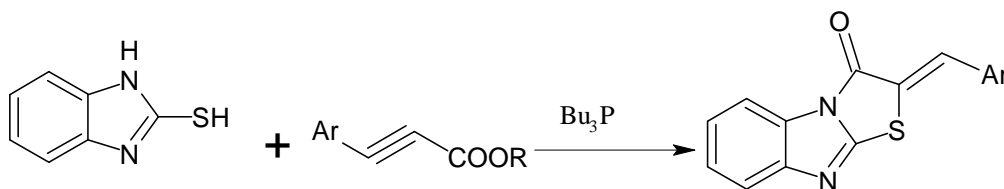
R = H, 5-OEt

Y = Br, I

Le 2-mercaptobenzimidazole réagit avec le bromure de propargyl au reflux de l'EtOH et en présence de NH_4OH pour donner les 2-propargylmercaptobenzimidazoles [51]. Le traitement de ces derniers composés dans le DMF avec des arylhalogénures et la triéthylamine en présence du chlorure de bis triphénylphosphine palladium et l'iodure, à température ambiante, donne, après cyclisation, les dérivés 3-benzylthiazolo [3,2-a] - benzimidazole.

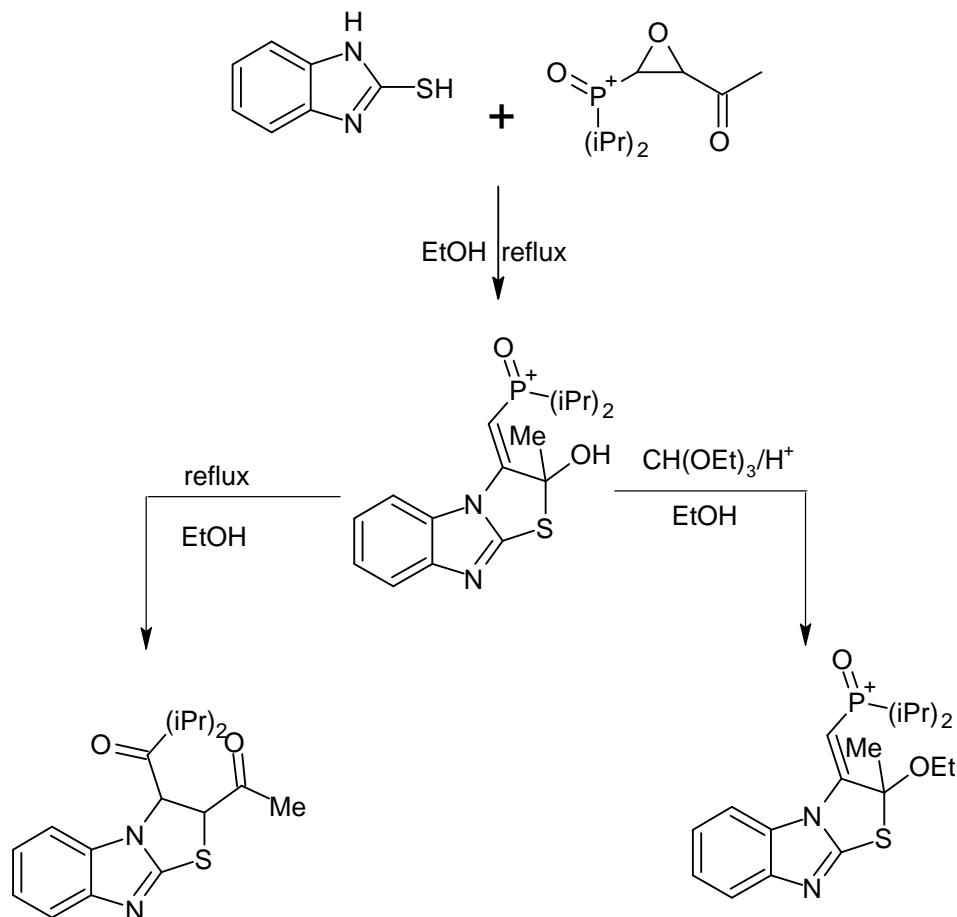


L'accès aux 2-Arylidinethiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-ones passe par l'action de la 2-mercaptobenzimidazole sur les arylopropinoates suivant une cyclisation intramoléculaire [52].



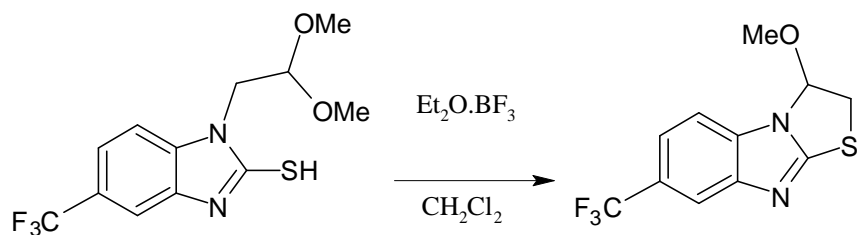
La 2-mercaptobenzimidazole se condense avec le dérivé époxyde [53] dans l'éthanol pour former l'intermédiaire. Le réarrangement de ce dernier dans l'éthanol conduit au dérivé

acétylé, alors que sa réaction avec le triéthyl orthoformiate en présence d'acide fournit le dérivé éthoxy.



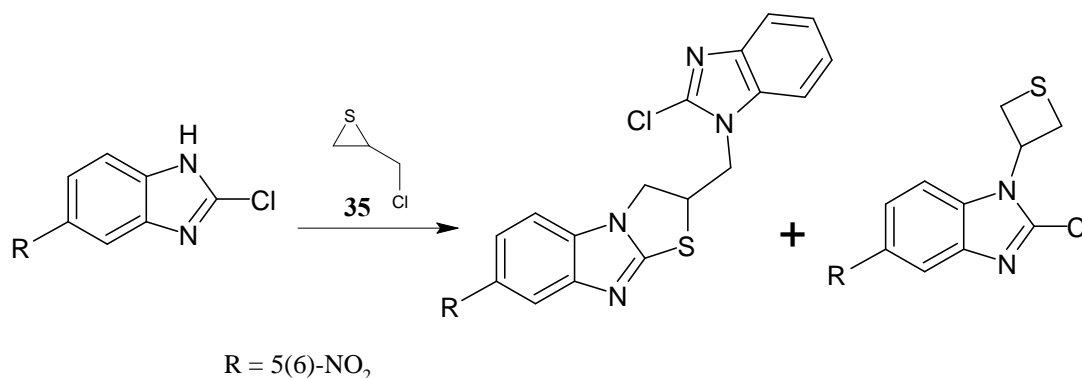
II.2. Synthèse à partir des 1-alkylbenzimidazoles :

La cyclisation intermoléculaire du dérivé 1-(diméthoxyéthyl)-2-mercaptobenzimidazole [54] en présence du trifluorure de bore de diéthyl-éther conduit au dérivé 2.3- dihydrothiazolo[3, 2-a].benzimidazole.



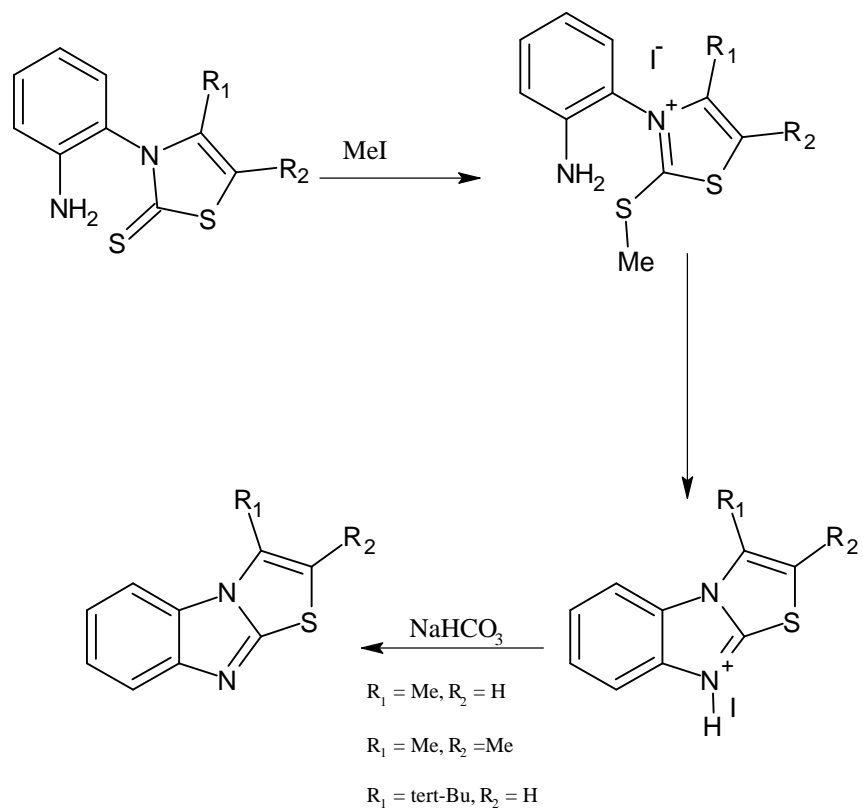
II.3. Synthèse à partir des 2-chlorobenzimidazoles :

La condensation du 2-chloro-5(6)-nitrobenzimidazole avec le (chlorométhyle)thiirane [55, 56] donne un mélange de deux types de composés : les 2,3-dihydro-2-[(2-chlorobenzimidazol-1-yl)méthyle]thiazolo[3,2-*a*]-benzimidazoles et les 2-chloro-1-(3-thiétanyl) benzimidazoles (Schéma 10).



II.4. Synthèse à partir des 1,3-thiazoles :

La condensation du N-(2-aminophenyl)-thiazoline-2-thione avec de l'iodure de méthyle dans l'acétone, à température ambiante, conduit au composé intermédiaire, l'iodure de thiazolium [57], qui par chauffage au reflux du méthanol mène à l'iodure de thiazolo[3,2-*a*]benzimidazolium. Le traitement de ce dernier sel avec NaHCO₃ conduit aux dérivés thiazolo[3,2-*a*]benzimidazole.



III. Résultats et discussion:

Dans ce troisième chapitre, nous avons examiné une autre fois la réactivité de la maléimide avec un autre nucléophile le 2-mercaptobenzimidazole.

L'action du 2-mercaptobenzimidazole sur la maléimide en présence d'acide sulfurique, au reflux de l'acide acétique glacial a permis d'isoler un seul produit de structure thiazolo[3,2-*a*] benzimidazole **19**, selon le schéma réactionnel ci-dessous.

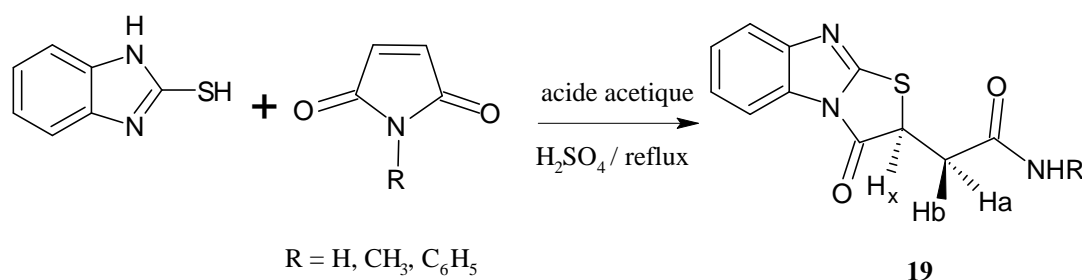


Schéma 1 : réaction de formation des dérivés **19**

Les caractéristiques physiques des structures **19** (rendement, point de fusion, et analyse élémentaire) sont résumées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques physiques des dérivés **19** (a, b et d).

Comp.	R	Rdt (%)	PF (°C)	Analyse centésimale									
				% H		% C		% N		% O		% S	
				Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr	Calc	Tr
19a	H	43	190-192	3.67	3.75	53.43	53.04	16.99	16.80	12.94	13.08	12.97	12.88
19b	CH ₃	46	156-157	4.24	4.23	55.16	54.59	16.08	15.92	12.25	12.64	12.27	12.60
19d	C ₆ H ₅	42	258-260	3.59	3.61	48.45	48.05	9.97	9.94	22.78	22.82	15.22	15.53

Les dérivés **19** ont été caractérisés par les techniques spectroscopiques usuelles.

Les spectres RMN ^1H (400 MHz) et RMN ^{13}C (100.6 MHz) ont été enregistrés dans le DMSO- d_6

III.1. RMN ^1H :

Pour tous les composés **19**, les spectres RMN ^1H mettent en évidence tous les signaux attendus pour le noyau thiazolo benzimidazole, ainsi que les signaux caractéristiques du groupement R, fragment introduit (schéma 2).

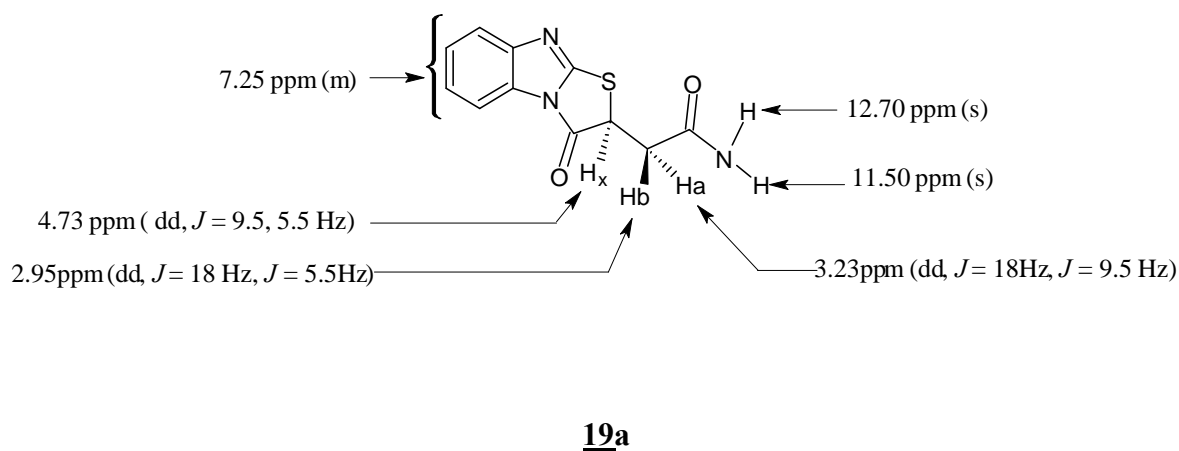


Schéma 2 : Caractéristique spectrales de RMN ^1H du dérivé **19a**

Nous relevons particulièrement sur les spectres RMN ^1H des produits obtenus, l'apparition de système ABX relatif aux protons H_a , H_b et H_x , ce qui confirme l'ouverture du cycle maléimide puis recyclisation pour tous les composés préparés.

Pour le composé **19a** les protons H_a et H_b apparaissent sous forme de doublet dédoublé entre 3.23 et 2.95 ppm avec les constantes de couplage ($J = 18.0 \text{ Hz}$, $J = 9.5 \text{ Hz}$) et ($J = 18$, $J = 5.5 \text{ Hz}$) respectivement. Alors que le proton H_x apparaît sous forme d'un doublet dédoublé à 4.73 ppm avec des constantes de couplage ($J = 9.5$ et $J = 5.5 \text{ Hz}$).

On notera également l'apparition de deux singulets à 12.70 et 11.50 ppm correspondant aux protons NH_2 du groupement amide extra cyclique. La multiplicité de ce signal peut s'expliquer par la non équivalence de ces deux protons. Cette hypothèse pourrait être étayée par la formation d'une liaison hydrogène intramoléculaire entre le doublet de l'oxygène du carbonyle en $\text{C}_{14}=\text{O}$ et l'un des hydrogènes du groupement amine NH_2 tel que schématisé ci-dessous :

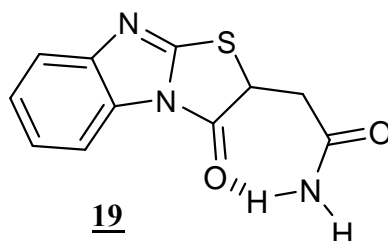


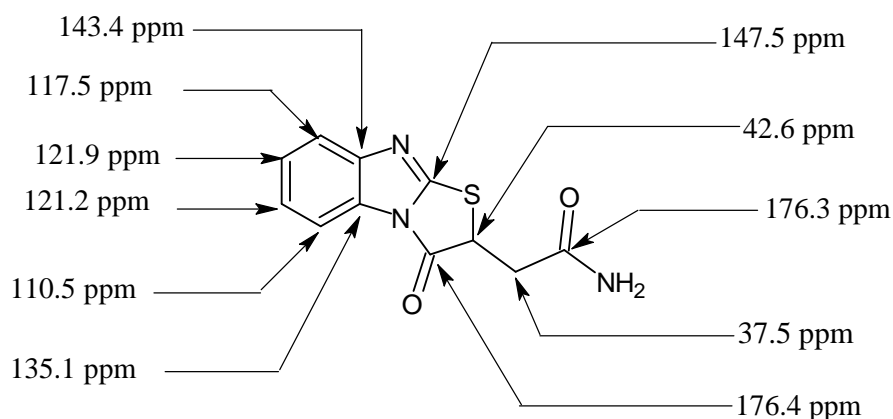
Schéma 3 : Liaison hydrogène intramoléculaire

On observe également sur tous les spectres de RMN ^1H des composés **19a**, **19c** et **19d** la présence des multiplets, entre 7.25 et 7.60 ppm attribuables aux protons aromatiques du noyau thiazolo [3,2-*a*] benzimidazole.

III.2. RMN ^{13}C :

La spectroscopie RMN ^{13}C , permet d'appuyer la structure proposée par la présence des pics caractéristiques résonnant à :

- 176.4 et 176.3 ppm correspondant respectivement aux carbones des groupements carbonyles de l'amide extra cyclique et celle du noyau thioimidazole.
- 143 et 110.5 ppm attribuables aux carbones aromatiques.
- 37.5 et 42.6 ppm dûs respectivement au carbone du méthylène et au carbone tertiaire du noyau thioimidazole.
- 147.5 ppm correspondant au carbone du groupement imine C=N du noyau thiazolo [3,2-*a*] benzimidazole.



19 a

Schéma 4 : Caractéristiques spectrales de RMN¹³C du dérivé **19a**

III.3. Spectrométrie de masse des composés **19**:

Les spectres de masse de tous les composés **19** confirment également leurs structures par la présence systématique de l'ion quasi-moléculaire [M+H] correspondant à la formule globale attendue. La masse théorique de l'ion moléculaire et la masse expérimentale observée sont reportées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Spectrométrie de masse ESI des dérivés **19**.

composés	m/z(M ⁺ +H) Théor.	m/z(M ⁺ +H)Exp.	Formule brute
19a	248.0504	248.0494	C ₁₁ H ₁₀ N ₃ O ₂ S
19b	262.2805	262.2803	C ₁₂ H ₁₂ N ₃ O ₂ S
19d	324.0813	324.0807	C ₁₇ H ₁₄ N ₃ O ₂ S

III.4. Spectroscopie Infrarouge:

Les spectres Infra rouges des composés **19** montrent la présence de bandes d'absorption intense correspondant aux vibrations des carbonyles de l'amide extra cyclique du noyau thioimidazole et de l'amine respectivement à 1780-1751 cm⁻¹, 1708-1668 cm⁻¹ et 3169-3227cm⁻¹.

III.5. Mécanisme réactionnel:

Le mécanisme proposé pour cette réaction est décrit sur le schéma 3.5.

La réaction est amorcée par l'attaque du doublet libre de l'atome de soufre sur la double liaison de la maléimide conduisant à l'intermédiaire **I**. En second lieu, l'hétérocyclisation de ce dernier se fait selon un réarrangement intramoléculaire pour donner lieu à la formation du noyau thiazolo benzimidazole **19**.

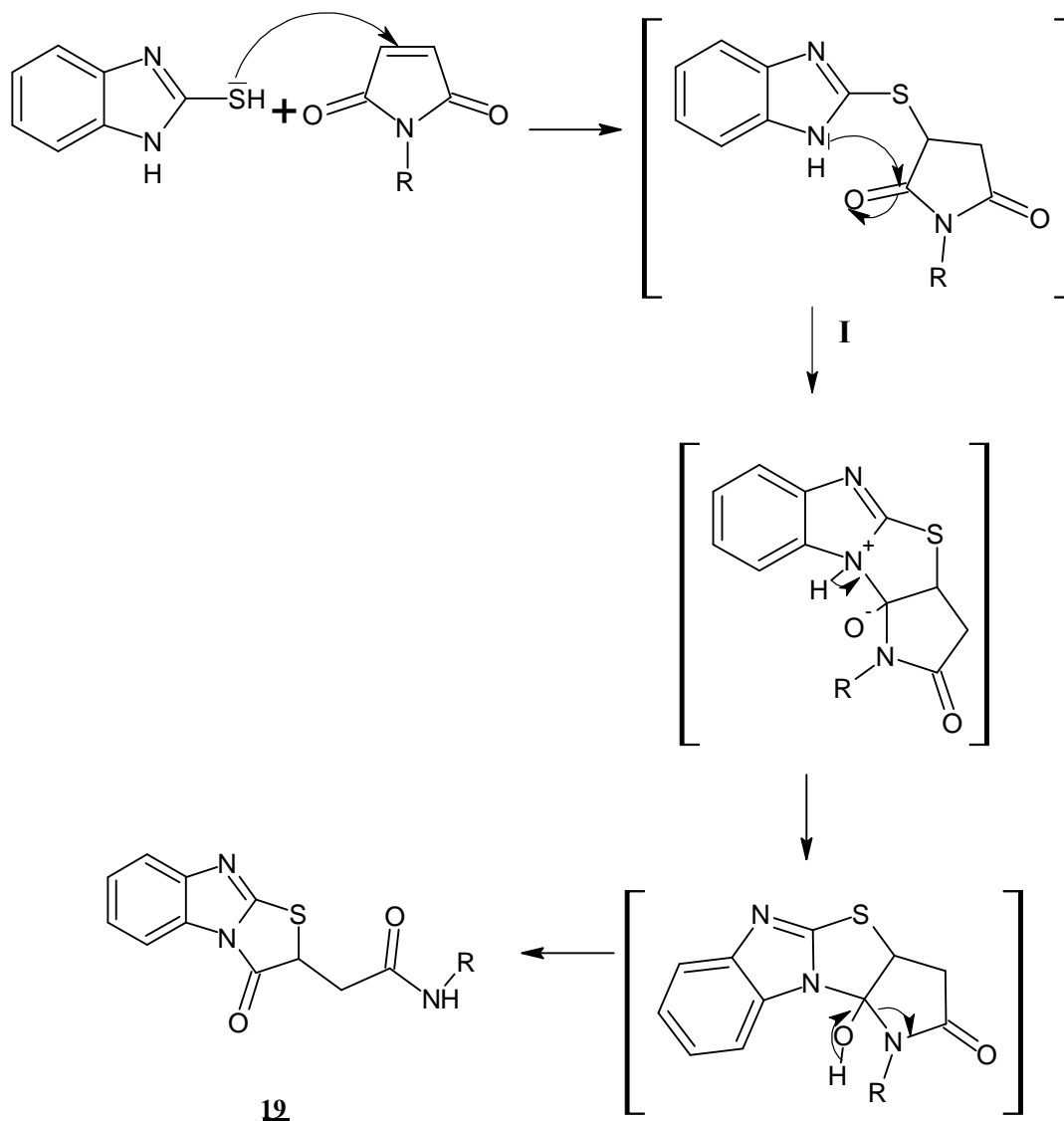


Schéma. 5 : Mécanisme réactionnel de formation des dérivés **19**

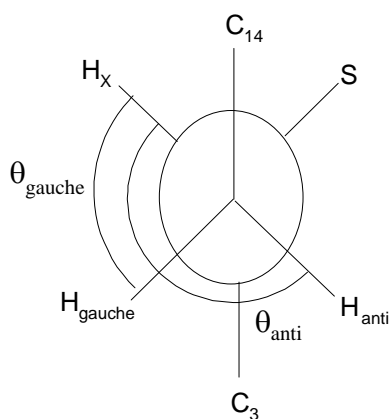
III. 6. Conformation des dérivés **19** :

Comme pour les dérivés **3**, on observe sur les spectres des dérivés **19**, la présence du groupement méthylène (-CH₂-) pour lequel les deux protons H_a et H_b ne sont pas équivalents. Ces deux protons forment avec le proton H_x un système ABX.

Le signal de chacun de ces deux protons H_a et H_b sur le spectre RMN ¹H sort sous forme d'un doublet dédoublé provenant du couplage de chacun avec l'autre et avec le proton H_x.

La constante de couplage de chacun des deux protons H_a et H_b avec H_x identifie leur position en *anti* ou en *gauche* (J_{anti} \square J_{gauche}).

Les deux protons H_a et H_b forment deux angles dièdres (θ_{gauche} , θ_{anti}) avec le proton H_x.

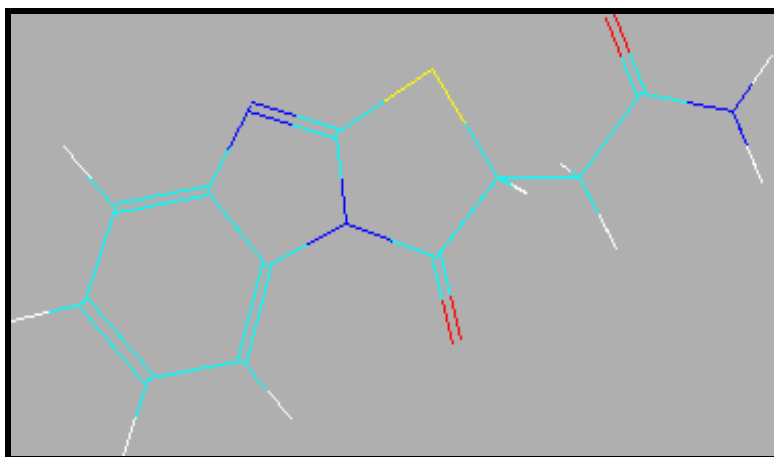


Angles dièdres (θ_{gauche} , θ_{anti})

D'après les constantes de couplage $J_{\text{ab}} = 18$ Hz, $J_{\text{ax}} = 9$ Hz et $J_{\text{bx}} = 5$ Hz des composés **19a**, **19c** et **19d**, nous pouvons conclure que le proton H_a est en *anti* et le H_b est en *gauche* par rapport à H_x.

Cette situation implique vraisemblablement une déformation au niveau du cycle thiazolo.

Ces données nous permettent d'imaginer la conformation ci-dessous pour **19a**.



Composé **19a**

Conclusion :

En nous appuyons sur les techniques de synthèse décrites dans la littérature pour les thiazolo [3,2-*a*]benzimidazole, nous avons recherché un procédé simple et rentable de préparation en une seule étape des dérivés originaux **19** à potentialités bioactives. Nous avons ainsi choisi des réactants à bas pris, le 2- mercapto benzimidazole et la maléimide.

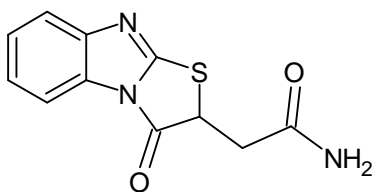
PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion ont été pris en tube capillaire sur un appareil BÜCHI B-540. Les spectres infrarouges ont été réalisés sur un appareil Shimadzu FTIR 8400s (pastille de KBr). Les spectres de résonance magnétique nucléaire ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker à 400 MHz. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en ppm par rapport au tétraméthylsilane pris comme référence interne. Les spectres de masse à haute résolution (HR-ESI-MS) ont été réalisés à l'Université Blaise Pascal (Clermont II), France. Les analyses élémentaires (C, H, O, N, S) ont été effectuées au centre de Microanalyses du CNRS, Lyon (France).

Procédé général d'obtention des dérivés **19** :

Une solution contenant 1 mmol de 2-mercapto benzimidazole, 1 mmol des dérivés de la maleimide, 1 mmol d'acide sulfurique dans 5 ml d'acide acétique glacial, est portée à reflux pendant 10 h. Après refroidissement, la solution est traitée avec une solution de NH_4OH jusqu'à pH neutre. Le précipité obtenu après filtration est lavé plusieurs fois avec de l'eau. Le solide obtenu est recristallisé dans l'éthanol pour donner les composés **19a-d**.

2-(3-oxo-2,3-dihydro [1,3] thiazolo [3,2-a] benzimidazol-2-yl) acetamide **19a**:



19a

Rdt: 43 %; **PF:** 190-192 °C

IR (KBr, cm^{-1}): 3227, 1780, 1708.

RMN ^1H (400MHz, DMSO- d_6): δ 12.70 (1H, s, NH), 11.50 (1H, s, NH), 7.42 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 7.25 (2H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.73 (1H, dd, $J = 9.5, 5.5$ Hz, H_x), 3.23 (1H, dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, H_a), 2.95 (1H, dd, $J = 18, J = 5.5$ Hz, H_b).

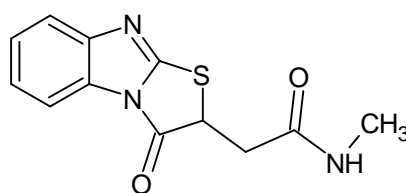
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 176.4 (C=O amide), 176.3 (C=O thioimidazole), 147.5 (C=N), 143.4 (C), 135.1 (C), 121.9 (CH_{arom.}), 121.2 (CH_{arom.}), 117.5 (CH_{arom.}), 110.5 (CH_{arom.}), 42.6 (CH_x), 37.5 (CH_aH_b).

HRMS *m/z*: (calculée, trouvée pour C₁₁H₁₀N₃O₂S (M+H)⁺ : 248.0504, 248.0494

Analyse Centésimale: C₁₁H₉N₃O₂S calculée: C, 53.43; H, 3.67; N, 16.99; O, 12.94; S, 12.97.

Trouvée: C, 53.04; H, 3.75; N, 16.80; O, 13.08; S, 12.88.

***N*-methyl-2-(3-oxo-2, 3-dihydro [1, 3] thiazolo [3,2-*a*]benzimidazol-2-yl) acetamide 19b:**



19 b

Rdt: 46 %; **PF:** 156-157°C.

IR (KBr, cm⁻¹): 3195, 1766, 1697.

RMN ¹H(400MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.61 (1H, br s, NH), 7.40 (2H, m, H_{arom.}), 7.30 (2H, m, H_{arom.}), 4.76 (1H, dd, *J* = 9.5, 5.0 Hz, H_x), 3.31 (1H, dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 9.5 Hz, H_a), 2.90 (1H, dd, *J* = 18.0 Hz, *J* = 5.0 Hz, H_b), 2.85 (3H, s, CH₃).

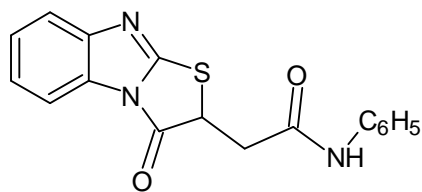
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 175.4 (C=O amide), 175.2 (C=O thioimidazole), 147.6 (C=N), 134.5 (C), 132.1 (C), 122.2 (CH_{arom.}), 109.4 (CH_{arom.}), 41.2 (CH_x), 36.5 (CH_aH_b), 24.9 (CH₃).

HRMS *m/z*: (calculée, trouvée pour C₁₂H₁₂N₃O₂S (M+H)⁺) : 262.2805, 262.2803.

Analyse Centésimale: C₁₂H₁₁N₃O₂S calculée: C, 55.16; H, 4.24; N, 16.08; O, 12.25; S, 12.27.

Trouvée: C, 54.59; H, 4.23; N, 15.92; O, 12.64; S, 12.60.

2-(3-oxo-2, 3-dihydro [1, 3]thiazolo[3,2-*a*]benzimidazol-2-yl)-*N*-phenylacetamide 19d:



19 d

Rdt: 42 %; **PF:** 258-260°C

IR (KBr, cm^{-1}): 3169, 1751, 1668.

RMN ^1H (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 12.63 (1H, s, NH), 7.56-7.13 (9H, m, $\text{H}_{\text{arom.}}$), 4.86 (1H, dd, $J = 9.5, 5.0$ Hz, H_x), 3.46 (1H, dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 9.5$ Hz, H_a), 3.09 (1H, dd, $J = 18.0$ Hz, $J = 5.0$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 174.5 (C=O amide), 174.2 (C=O thioimidazole), 148.9 (C=N), 138.9 (C), 138.5 (C), 130.8 (C), 128.7 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 124.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 123.2 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 121.6 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 115.4 ($\text{CH}_{\text{arom.}}$), 41.4 (CH_x), 36.6 (CH_a H_b)

HRMS m/z : (calculée, trouvée pour $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺) : 324.0813, 324.0807.

Analyse Centésimale: $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$: calculée: C, 48.45; H, 3.59; N, 9.97; O, 22.78; S, 15.22.

Trouvée: C, 48.05; H, 3.61; N, 9.94; O, 22.82; S, 15.53.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allanson, N.M.; Leslie, B.W.; Thomson, S.; Brit. U.K. Pat. Appl. GB 2, 376,944, 2001; *Chem. Abstr.*, 138, **2003**, 55966t.
2. Oh, C.; Ham, Y.; Hong, S.; Cho, J; *Arch. Pharm.*, 328, **1995**, 289–291.
3. Venkatesan, A.M.; Mansour, T.S.; Abe, T.; Mihira, A.; Agarwal, A.; Ushiroguchi, H.; Gu, Y.; Tamai, S.; Sum, F.; *PCT Int. Appl. WO.*,393, **2002**, 280.; *Chem. Abstr.* 139, **2003**, 381302u.
4. Pattanaik, J.M.; Pattanaik, M.; Bhatta, D.; *Indian. J. Het. Chem.*, 8, **1998**, 75–76.
5. Andrews, P.; Djakiew, D.; *PCT Int. Appl. WO* 0, 298, **2002**, 403.; *Chem. Abstr.* 138, **2003**, 11401a.
6. Dianov, V.M.; Chikayeva, I.G.; Timirkhanova, G.A.; Strokin, Y.V.; Zarudiy, F.S.; Lifanov, V.A.; *Khim. Farm. Zh.* **1994**, 28, 21–23; *Chem. Abstr.* 123, **1995**, 329538f.
7. Yoshida, A.; Oda, K. Tabata, K.; Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP, 0,314,566, **1991**; *Chem. Abstr.* 115, **1991**, 71600z.
8. Crossley, R.; Meade, P.J.; *Brit. U.K. Pat. Appl. GB*, 2,194, **1988**, 230.; *Chem. Abstr.*, 109, **1988**, 931011m.
9. Moormann, A.E.; Becker, D.P.; Flynn, D.L.; Li, H.; Vilamil, C.I.; *U.S. Patent* 5,945, **1999**, 425.
10. Moormann, A.E.; Becker, D.P.; Flynn, D.L.; Li, H.; Vilamil, C.I.; *PCT Int. Appl. WO* 9, **1995**, 529,897.; *Chem. Abstr.*, 124, **1996**, 202255b.
11. Rached, A.; Baziard-Mouysset, G.; Payard, M.; Bellan, J.; Bonnafous, R.; Tisne-Versailles, J.; Bories, C.; Loiseau, P.; Gayral, P.; *Eur. J. Med. Chem.*, 27, **1992**, 425–429.
12. Jaguelin, S.; Robert, A.; Gayral, P.; *Eur. J. Med. Chem.*, 26, **1991**, 51–57.
13. Abdel-Aziz, H.A.; Saleh, T.S.; El-Zahabi, H.S.A.; *Arch. Pharm.*, 343, **2010**, 24–30.
14. Abdel-Aziz, H.A.; Hamdy, N.A.; Gamal-Eldeen, A.M.; Fakhr, I.M I.; *Z. Naturforsch. C* **2010**,
15. Abdel-Aziz, H.A.; Gamal-Eldeen, A.M.; Hamdy, N.A.; Fakhr, I.M.I.; *Arch. Pharm.*, 342, **2009**, 230–237.
16. Mavrova, A.T.; Anichina, K.K.; Vuchev, D.I.; Tsenov, J.A.; Kondeva, M.S.; Micheva, M.K.; *Bioorg. Med. Chem.*, 13, **2005**, 5550–5559.

17. Whittaker, M.; Davidson, A.H.; Spavold, Z.M.; Bowles, S.A.; *PCT Int. Appl. WO* 9,117, **1991**, 157.; *Chem. Abstr.*, 117, **1992**, 26321q.
18. Ao, E.; Tanaka, H.; Nakao, T.; Yamagami, K.; Fujii, A.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 0,377, **1991**, 881.; *Chem Abstr.*, 115, **1991**, 255995p.
19. Kovalev, G.V.; Spasov, A.A.; Bakumov, P.A.; Reshetov, M.E.; Anisimova, V.A.; Kuz"menko, T.A.; Strokin Yu.V.; Dianov, V.M.; *Pharm. Chem. J.* **1990**, 24, 123–127.
20. Dijoseph, J.F.; Palumbo, G.J.; Crossley, R.; Santili, A.A.; Nielsen, S.T.; *WY-26,769. Drug. Dev. Res.*, 23, **1991**, 57–64.
21. Shorbagi, A.A.; Hayallah, A.A.; Omar, N.M.; Ahmed, A.N.; *Bull. Pharm. Sci. Assiut. Univ.*, 24, **2001**, 7–20; *Chem. Abstr.*, 136, **2002**, 151102n.
22. Park, Y.J.; Such, K.H.; Kang, E.C.; Yoon, H.S.; Kim, Y.H.; Kang, D.P.; Chang, M.S.; *Korean J. Med. Chem.*, 3, **1993**, 124–129; *Chem. Abstr.*, 121, **1994**, 9242e.
23. Dianov, V.M.; Sibiryak, S.V.; Sadykov, R.F.; Strokin Yu.V.; Khaibullina, S.F.; *Khim. Farm. Zh.*, 25, **1991**, 40–42; *Chem. Abstr.*, 115, **1991**, 29202w.
24. Alcalde, E.; Perez-Garcia, L.; Dinares, I.; Frigola.; *Chem. Pham. Bull.*, 43, **1995**, 493–498.
25. Itahana, H.; Okada, S.; Ohara, A.; Negoro, K.; Nozawa, S.; Kamikubo, T.; Sakamoto, S. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP* 105,085, **2002**; *Chem. Abstr.*, 136, **2002**, 294827p.
26. Oku, T.; Kawai, Y.; Yatabe, T.; Sato, S.; Yamazaki, H.; Kayakiri, N.; Yoshihara, K.; *PCT Int. Appl. WO* 9,710,219, **1997**; *Chem. Abstr.*, 126, **1997**, 293352m.
27. Rainsford, K.D.; *J. Pharm. Pharmacol.*, 41, **1989**, 112–117.
28. Yocum, D.E.; *Semin. Arthritis Rheum.*, 23, **1994**, 44–49.
29. Franson, N.M.; Snyder, D.R.; *PCT Int. Appl. WO* 9,624,336, **1996**; *Chem. Abstr.*, 125, **1996**, 230824a.
30. Calhoun, W.; Gilman, S.C.; Datko, L.J.; Copenhaver, T.W.; Carlson, R.P.; *Agents Actions (Inflamm. Res.)*, 36, **1992**, 99–106.
31. Dillman, R.O.; Ryan, K.P.; Dillman, J.B.; Shawler, D.L.; Maguire, *Mol. Biother.*, 4, **1992**, 10–14.
32. Yocum, D.E.; *Semin. Arthritis Rheum.*, 23, **1994**, 44–49.
33. Kohara, A.; Toya, T.; Tamura, S.; Watabiki, T.; Nagakura, Y.; Shitaka, Y.; Hayashibe, S.; Kawabata, S.; Okada, M.; *J. Pharm. Exp. Ther.*, 315, **2005**, 163–169.
34. Cahusac, P.M.B.; Mavulati, S.C.; *Neuroscience*, 163, **2009**, 933–941.
35. Okada, M.; Nagakura, Y.; Kiso, T.; Toya, T.; Hayashibe, S.; *PCT Int. Appl. WO* 0,108, **2001**, 705; *Chem. Abstr.*, 134, **2001**, 141763y.

36. Ohta, H.; Tanaka, T.; Sato, A.; Ohkubo, M.; Tsukamoto, N.; Mitsuya, M.; *PCT Int. Appl. WO* 16,287, **2004**; *Chem Abstr.*, 140, **2004**, 193088a.
37. Itahana, H.; Fujiyasu, J.; Hayashibe, S.; Watanabe, T. Okada M.; Toya, T.; *PCT Int. Appl. WO* 0,378, **2002**, 441.; *Chem. Abstr.*, 139, **2003**, 261301w.
38. Momose, S.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP.*; 115, **1997**, 126.; *Chem. Abstr.*, 127, **1998**, 59685w.
39. Ito, H.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 06 258, **1994**, 75.; *Chem. Abstr.*, 122, **1995**, 174217d.
40. Kita, H.; Kaneko, Y.; Ikesu, S.; *Jpn. Kokai Tokkyo Koho JP*, 04,260, **1992**, 035.; *Chem. Abstr.*, 118, **1993**, 222791c.
41. Stephen, H.W.; Wilson, F.J.; *Part I. J. Chem. Soc.* **1926**, 2531–2538.
42. Kochergin, P.M.; Krasovskii, A.N.; *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, , 6, **1966**, 945–946.
43. Alper, A.E.; Taurins, A.; *Can. J. Chem.*, 45, **1967**, 2903–2912.
44. Kotovskaya, S.K.; Perova, N.M.; Baskakova, Z.M.; Remanova, S.A.; Charushin, V.N.; Chupakhin, O.N.; *Russ. J. Org. Chem.*, 37, **2001**, 564–569.
45. Barchéath, S.D.; Tawatao, R.I.; Corr, M.; Carson, D.A.; Cottam H.B.; *J. Med. Chem.*, 48, **2005**, 6409–6422.
46. Sarhan, A.A.O.; El-Shereif, H.A.H.; Mahmoud, A.M.; *Tetrahedron*, 52, **1996**, 10485–10496.
47. Dianov, V.M.; Zeleev, K.M.; Enikeev, D.A.; Timirkhanova, L.V.; *Bashk. Khimi. Zh.*; 11, **2004**, 32–33; *Chem. Abstr.*, 143, **2005**, 7639v.
48. Shklyarenko, A.A.; Yakovlev, V.V.; Chistokletov, V.N. Aryl 2,3-dibromopropyl sulfones in S,Ntandem heterocyclizations.; *Russ. J. Org. Chem.*, 40, **2004**, 591–592.
49. Korotkikh, N.I.; Aslanov, A.F.; Raenko, G.F.; Shvaika, O.P.; *Russ. J. Org. Chem.*, 35, **1999**, 730–740.
50. Slivka, N.Yu.; Gevaza, Y.I.; Staninets, V.I.; Turov, A.V.; *Ukrainskii. Zh.*, 69, **2003**, 104–110; *Chem. Abstr.*, 141, **2004**, 23506p.
51. Heravi, M.M.; Keivanloo, A.; Rahimizadeh, M.; Bakavoli, M.; Ghassemzadeh, M.; *Tetrahedron Lett.*, 45, **2004**, 5747–5749.
52. Gabillet, S.; Lecercelé, D.; Loreau, O.; Carboni, M.; Dézard, S.; Gomis, J.; Taran, F. ; *Org. Lett.*, 9, **2007**, 3925–3927.
53. Sissouma, D.; Adjou, A.; Touré, S.A.; Zoakouma, S.; Gnon, B.; Téa, G.C.; *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 180, **2005**, 1375–1378.

54. Lee, K.J.; Jeong, J.U.; Choi, D.O.; Kim, S.H.; Kim, S.; Park, H.; *Bull. Korean Chem. Soc.*, **12**, **1991**, 360.
55. Khaliulin, F.A.; Katayev, V.A.; Zaks, A.S.; Terekhova, N.M.; Strokin, Y.V.; *Khim. Farm. Zh.*, **27**, **1993**, 25–26; *Chem. Abstr.*, **122**, **1995**, 9937f.
56. Kataev, V.A.; Spirkin, L.V.; Khaliulin, A.N.; Gailyunas, I.A.; *Russ. J. Org. Chem.*, **38**, **2002**, 1507–1509.
57. Roussel, C.; Andreoli, F.; Roman, M.; Hristova, M. Vanthuyn, N.; *Molecules*, **10**, **2005**, 327–333.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Ce travail avait pour objectif principal l'élaboration de nouveaux hétérocycles à partir des composés réactifs : la maleimide, les lactones, l'acide cyanoacétique hydrazide et l'isothiocyanate dont les potentialités synthétiques sont remarquables.

Dans un premier temps, nous avons décrit la synthèse des nouveaux produits de structure **3** en partant de la maléimide et de l'acide cyanoacétique hydrazide. L'étude structurale de ces composés a révélé un équilibre tautomère céto-énolique. Ces dérivés fonctionnels nous ont servi ensuite d'intermédiaires réactionnels très efficaces dans la synthèse de produits de structure 2-thioxo-imidazolidine-4-one décrits dans le chapitre II.

La réaction de la dihydropyrone et de l'acide tétronique avec l'acide cyanoacétique hydrazide nous a permis d'accéder à des lactones substitués inédites. Toutefois, la réactivité de ces dérivés, dans les conditions choisies, n'a pas conduit aux produits escomptés. Ces réactions restent à élucider antérieurement.

Le potentiel synthétique des précurseurs **3** a été mis à profit dans les réactions de ces derniers vis-à-vis de l'isothiocyanate. Ces différentes réactions ont conduit de façon régiospécifique aux structures originales de type 2-thioxo-imidazolidine-4-one **14** avec de bons rendements et dans des conditions simples.

La série des dérivés **14**, après une étude biologique antimicrobienne, vis-à-vis de quatre germes, a révélé dans ce sens, un effet relativement intéressant.

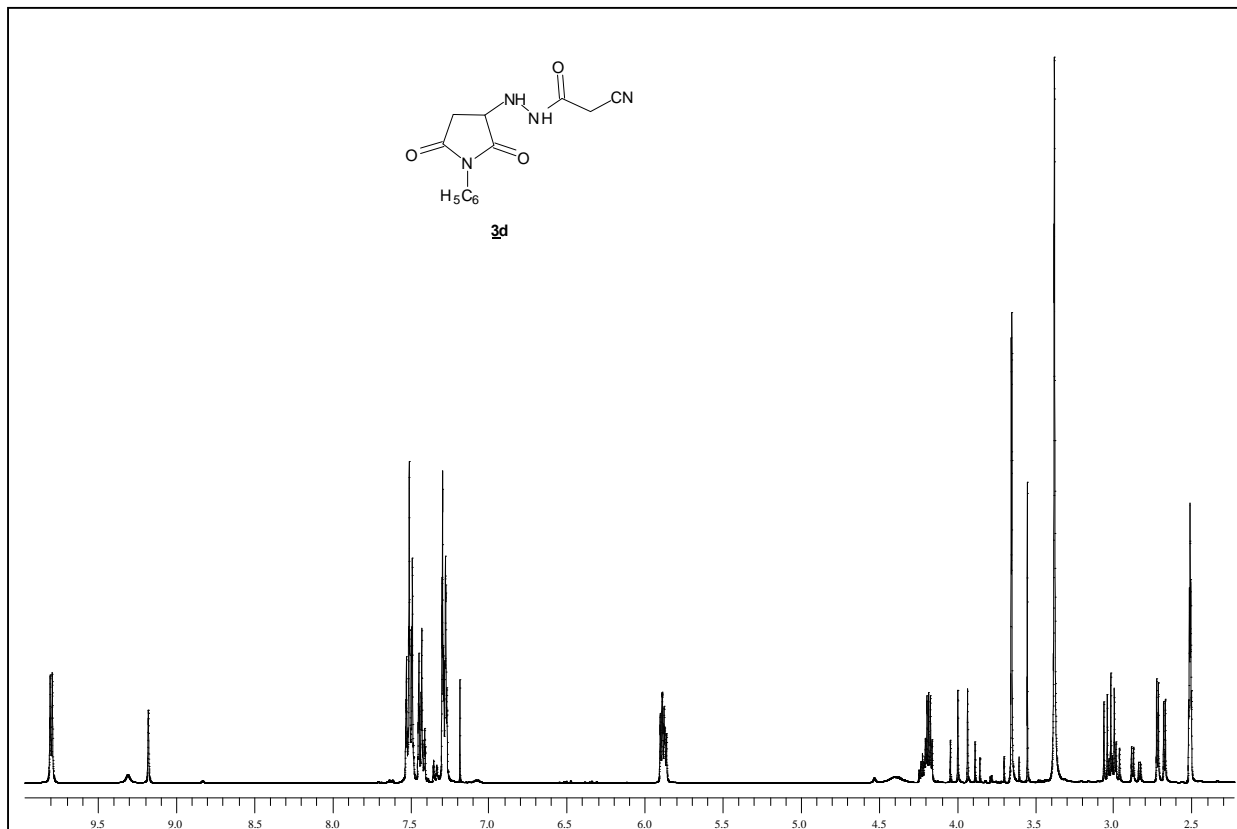
Dans le but de diversifier les substituants sur le noyau 2-thioxo-imidazolidine, nous avons exploité la fonctionnalité des dérivés **3**. Ainsi une deuxième série des 2-thioxo-imidazolidine, les dérivés **16**, a été élaborée, via la réaction de *Knoevenagel*, en deux étapes et après optimisation des conditions opératoires.

Grâce à la réactivité des maléimides, des réactions d'hétérocyclisation ont été opérées en opposant ces dernières à des binucléophiles tels que le dérivé 2-mercapto benzimidazole selon la réaction de Michael, pour conduire aux dérivés **19** associant deux motifs hétérocycliques, le benzimidazole et le thiazole, connus pour leurs propriétés biologiques intéressantes. La structure de tous les composés synthétisés a complètement été élucidée par les méthodes spectroscopiques usuelles.

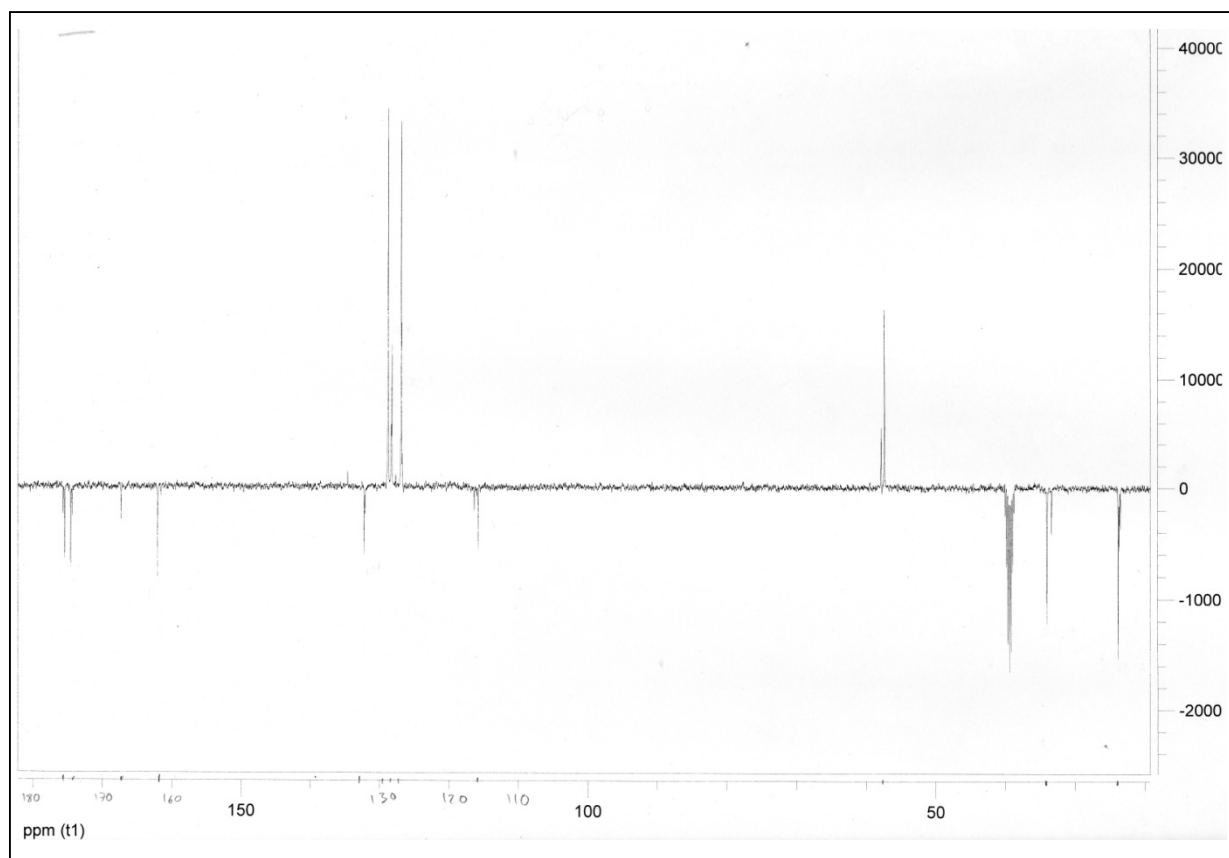
Les différentes séries de dérivés synthétisés de type **14**, **16** et **19** promettent des propriétés chimiques considérables et ouvrent la voie à des perspectives certaines. En effet, ces classes de composés offrent de nombreuses possibilités de synthèses dans la conception de

nouveaux hétérocycles susceptibles de manifester des propriétés bioactives. Il conviendra cependant d'ajuster les paramètres expérimentaux en fonction de la nature des propriétés de l'hétérocycle considéré. Nous espérons exploiter alternativement les possibilités liées aussi bien à la réactivité qu'à l'activité biologique de ces différents dérivés.

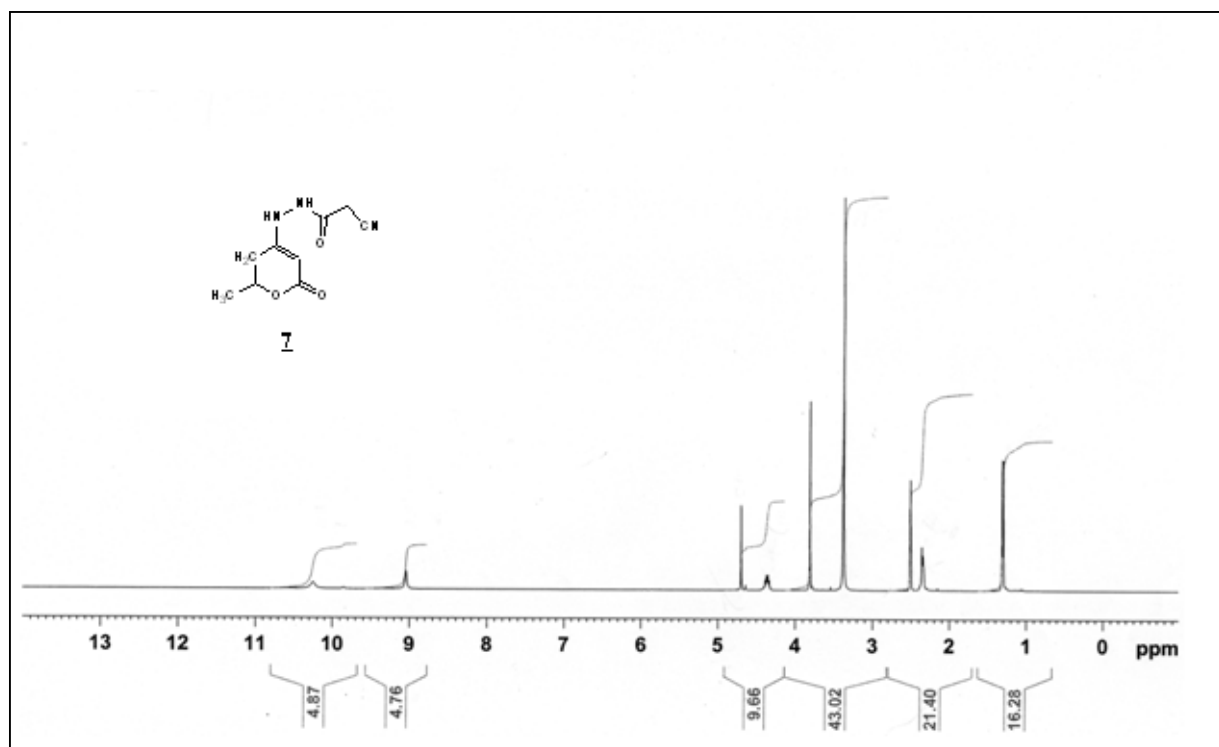
ANNEXES



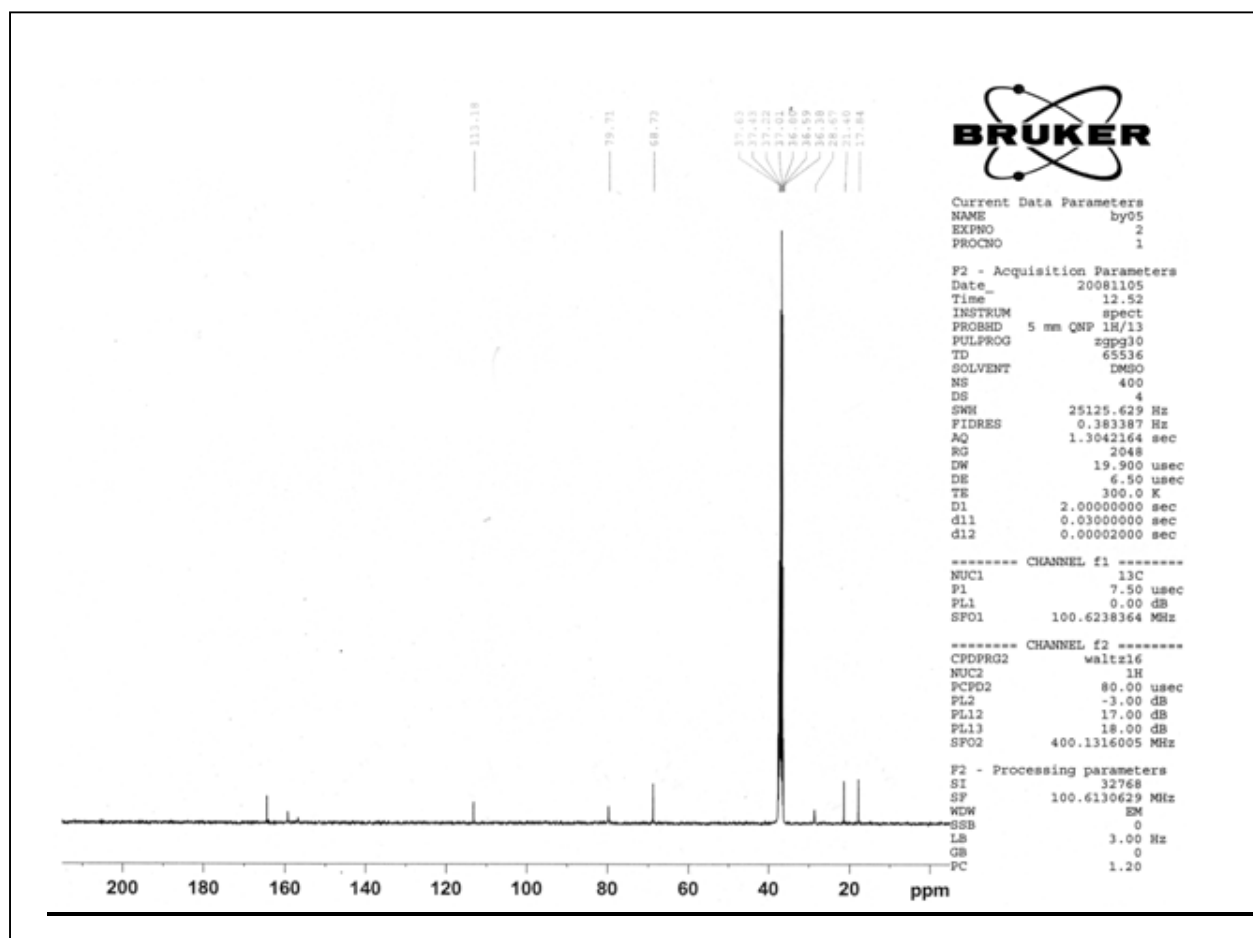
Spectre R.M.N ¹H du composé **3d**



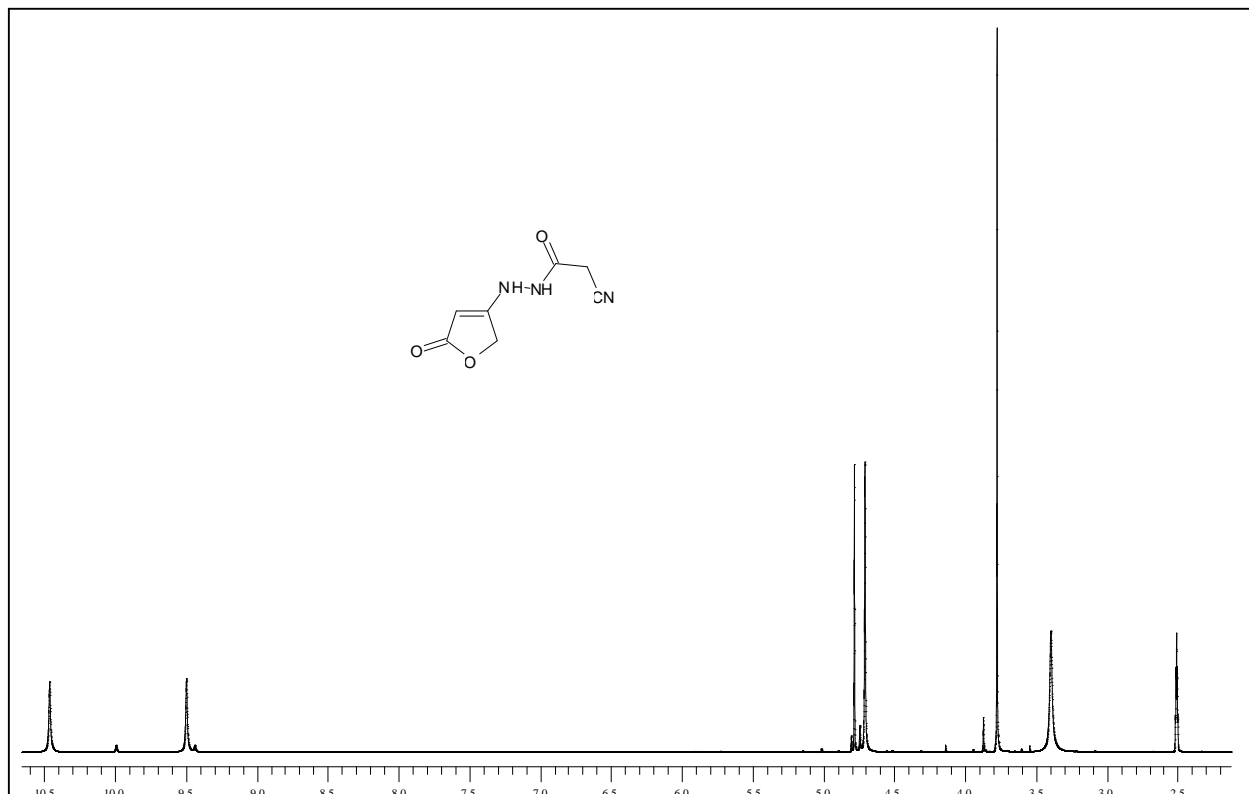
Spectre R.M.N ¹³C du composé **3d**



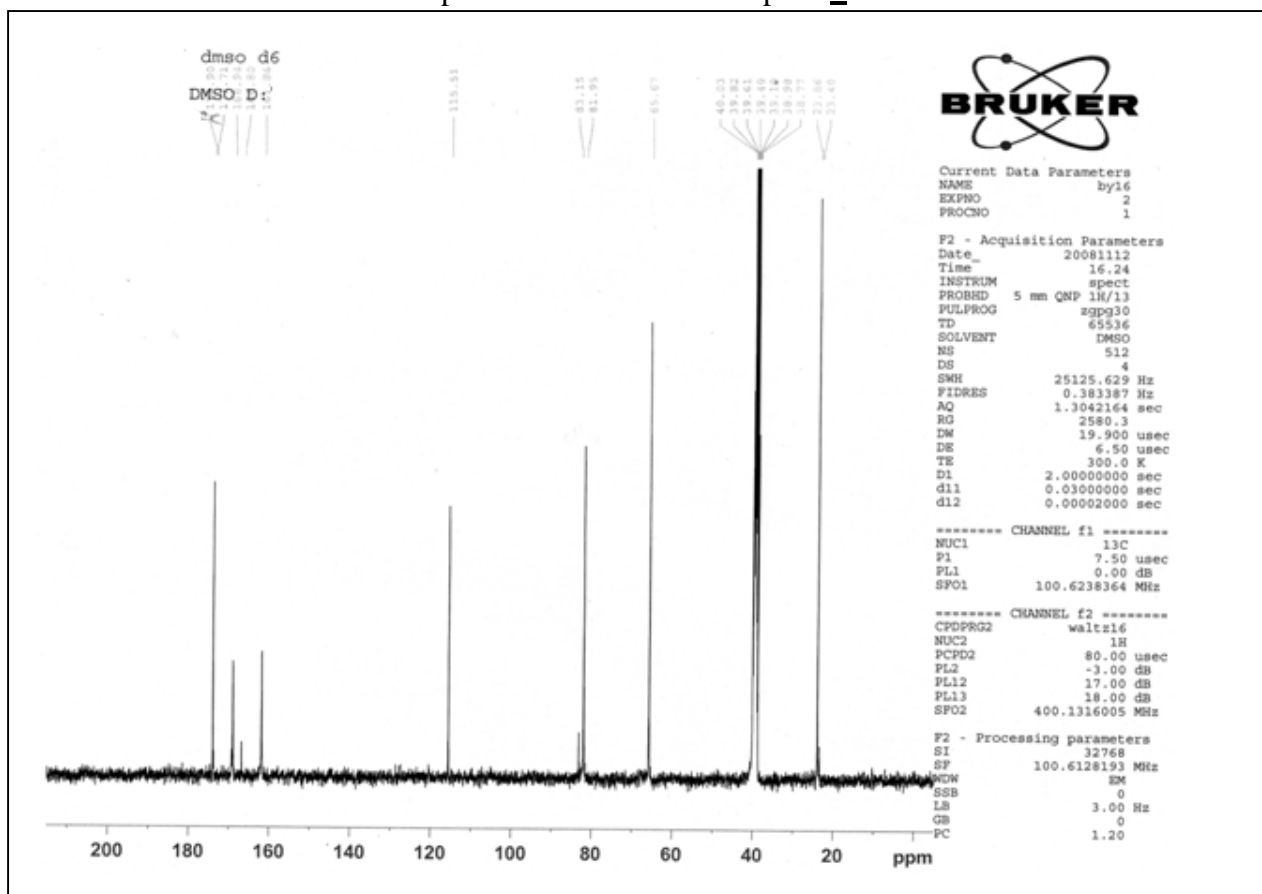
Spectre R.M.N ¹H du composé **7**



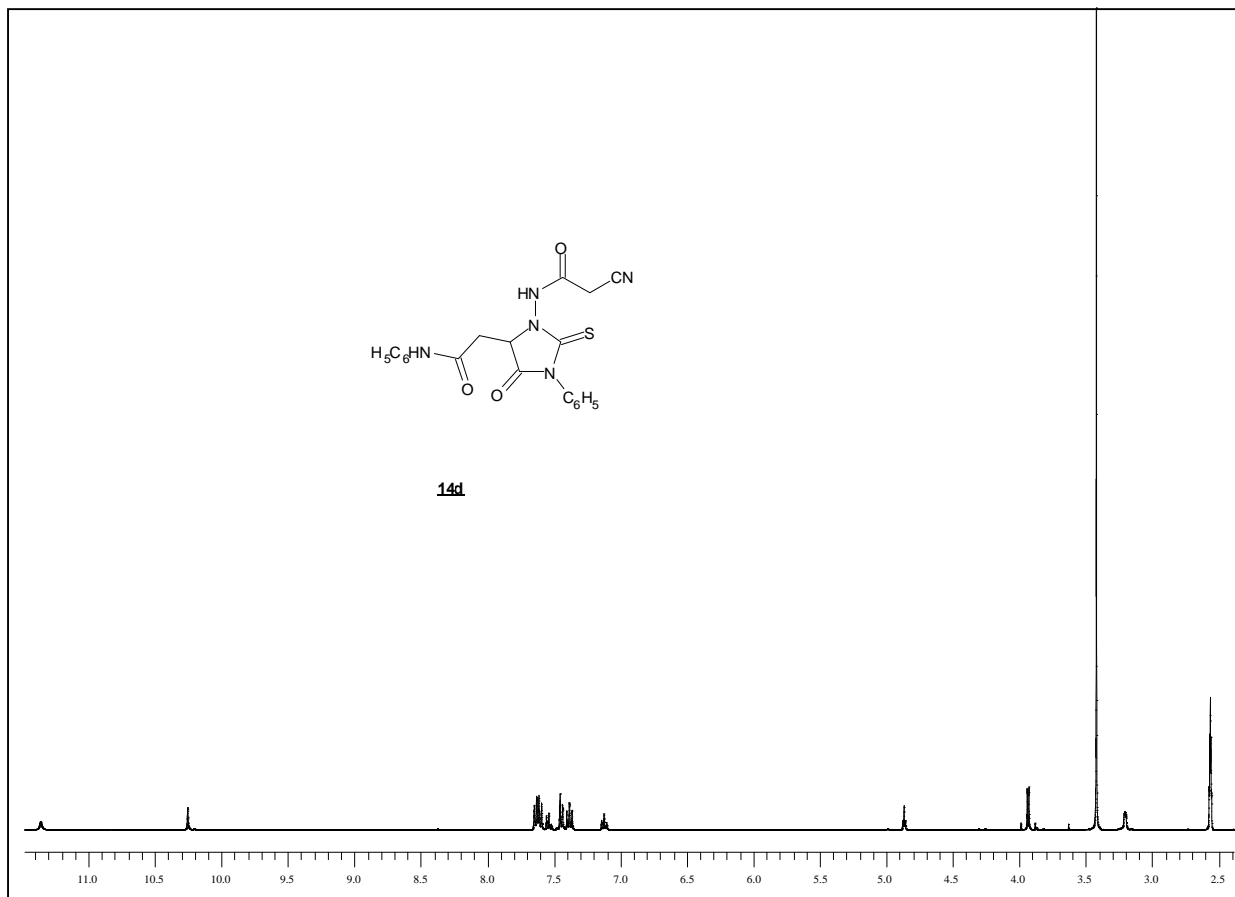
Spectre R.M.N ¹³C du composé **7**



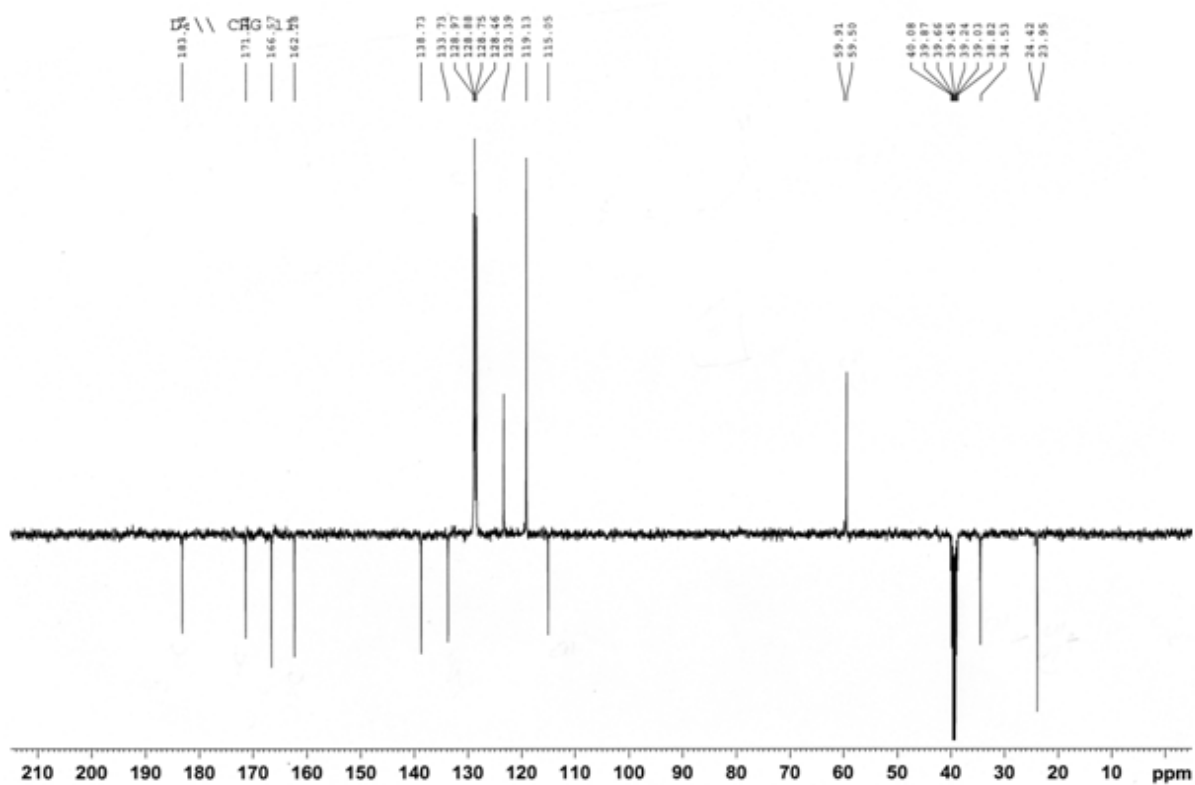
Spectre R.M.N ^1H du composé **8**



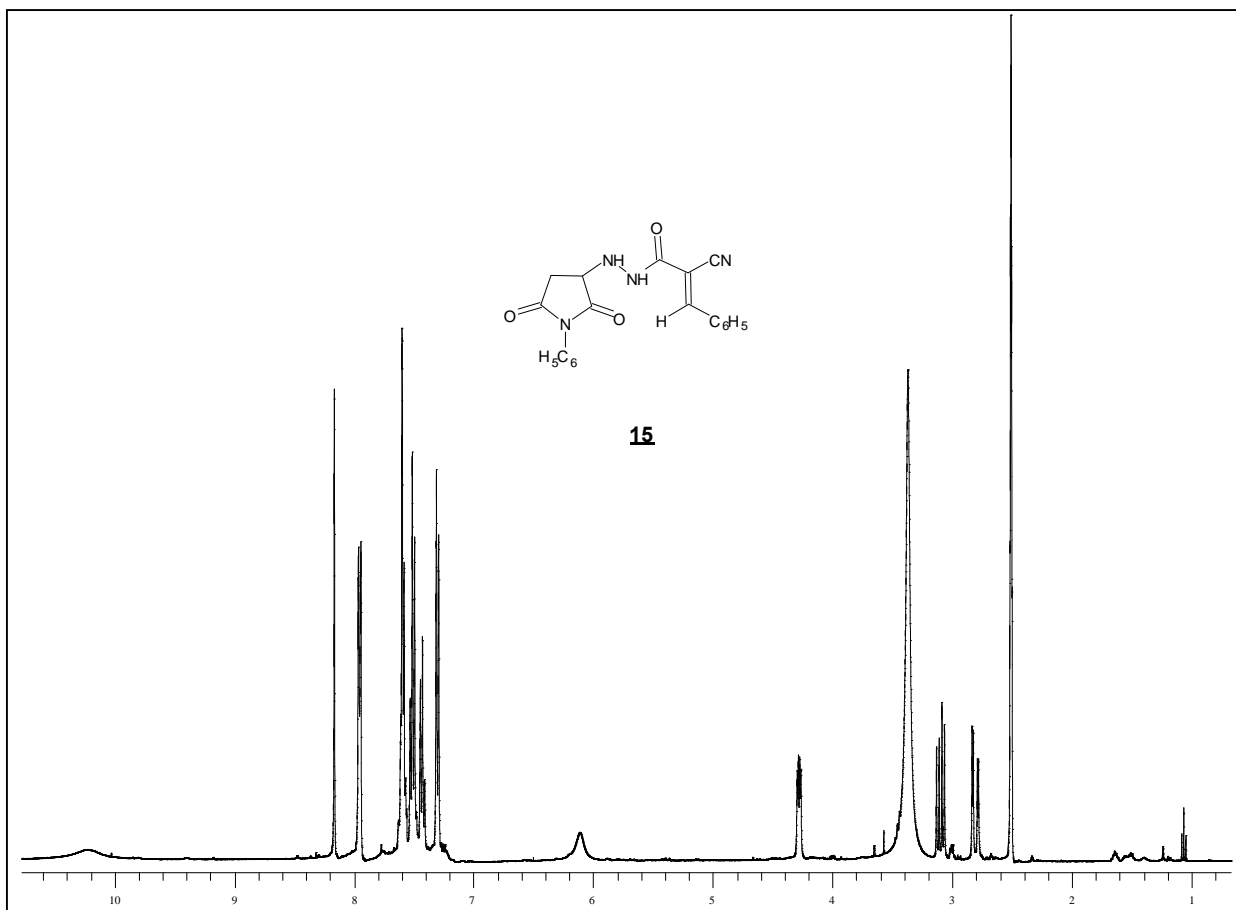
Spectre R.M.N ^{13}C du composé **8**



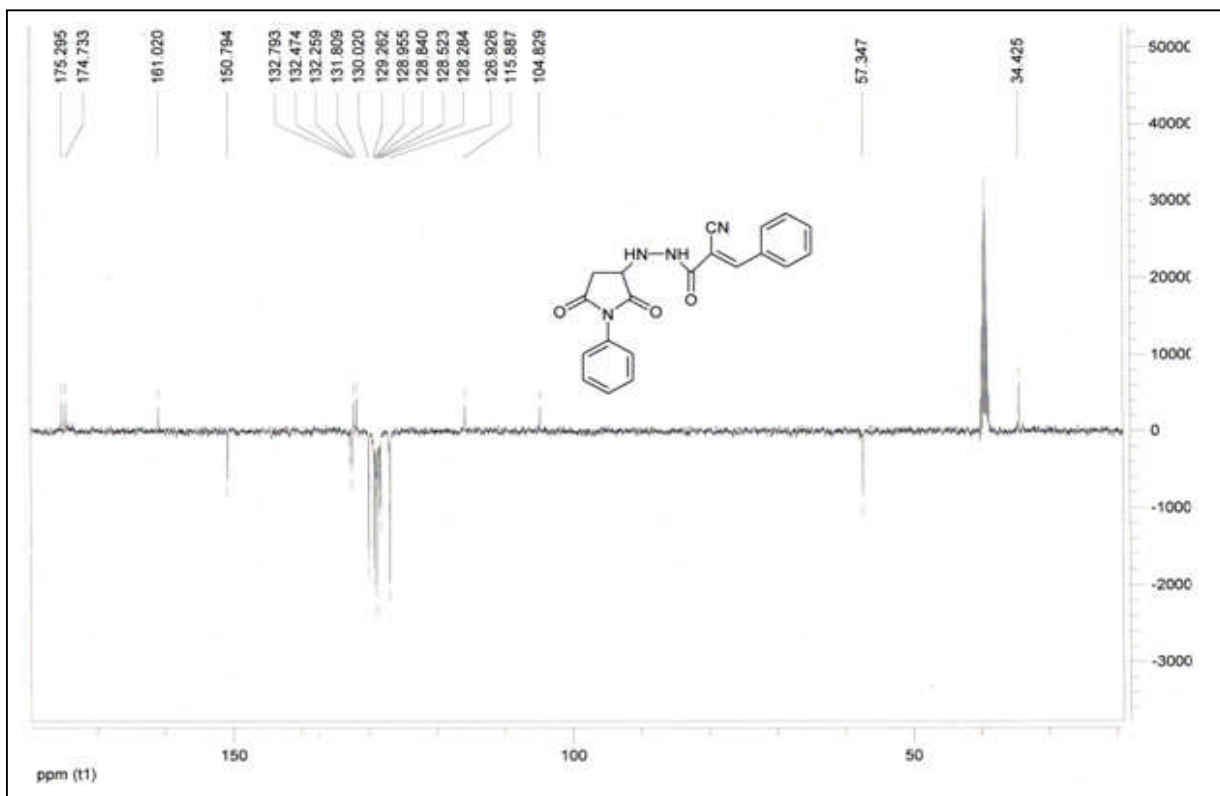
Spectre R.M.N ¹H du composé **14d**



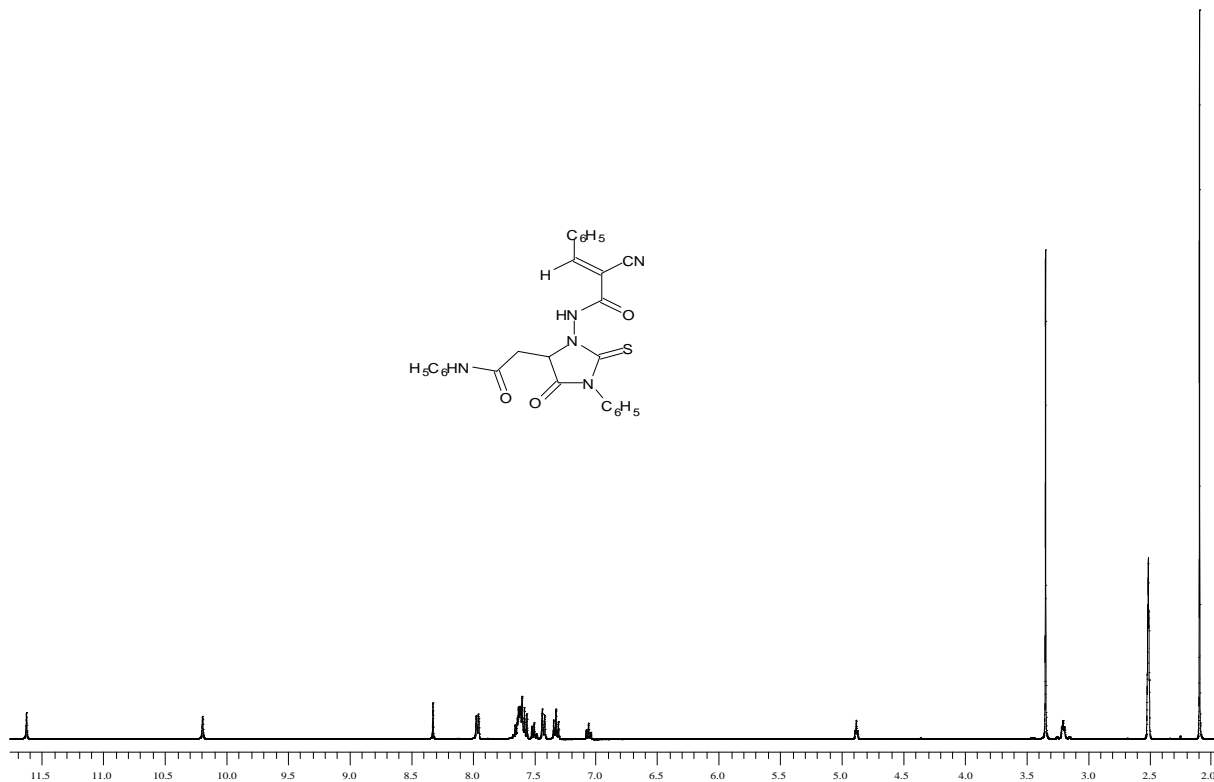
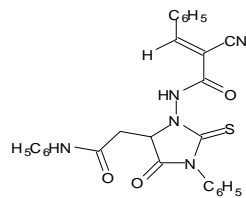
Spectre R.M.N ¹³C du composé **14d**



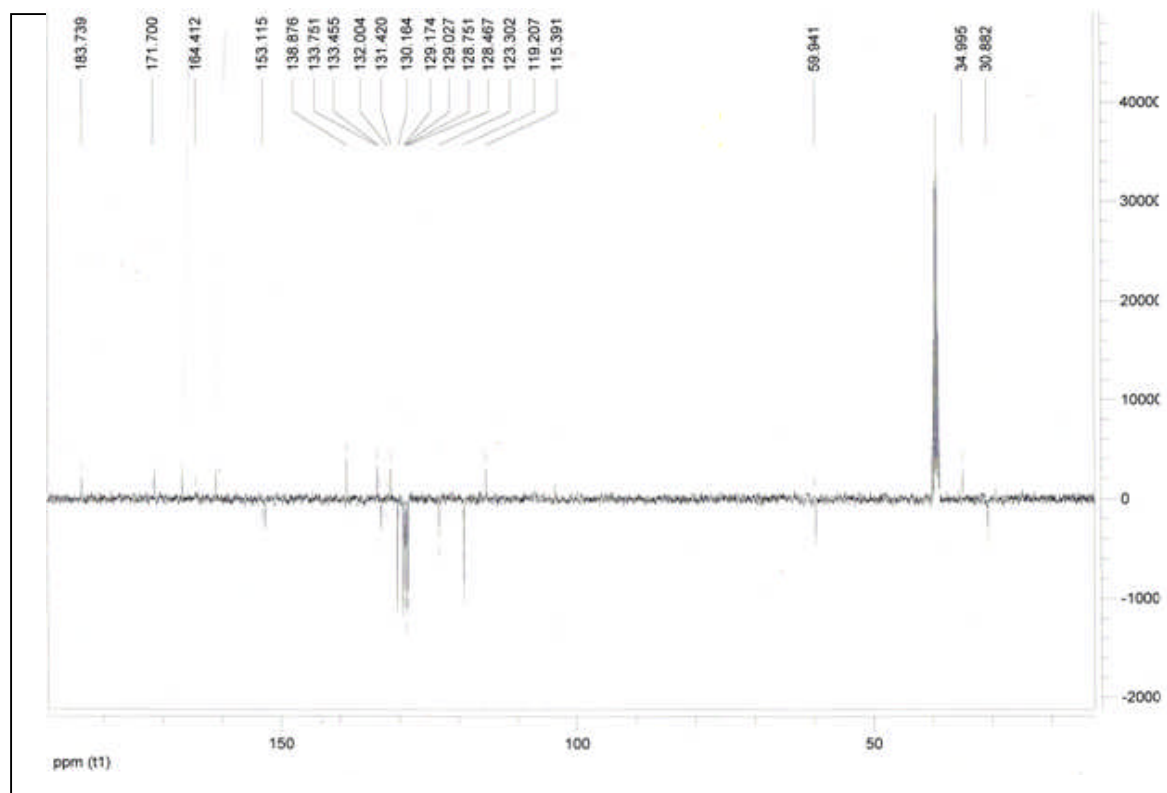
Spectre R.M.N ^1H du composé **15**



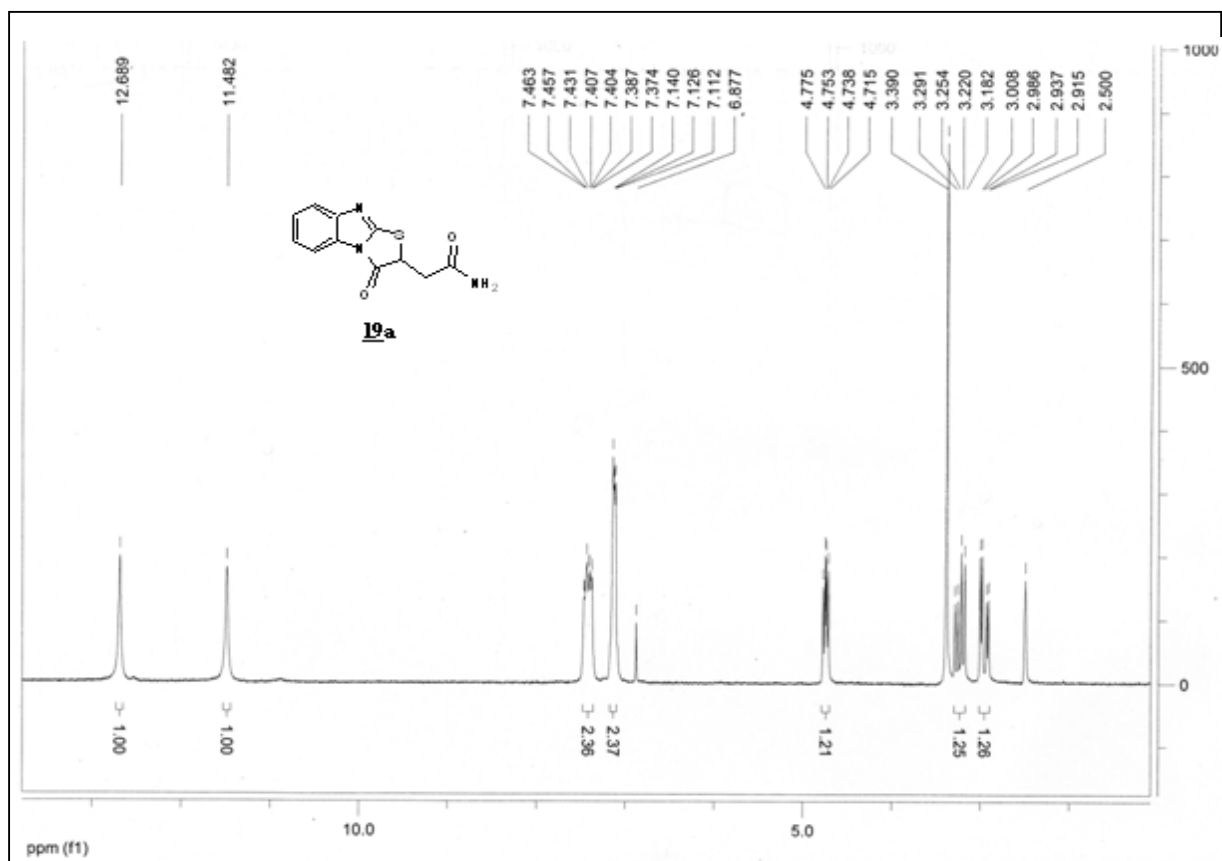
Spectre R.M.N ^{13}C du composé **15**



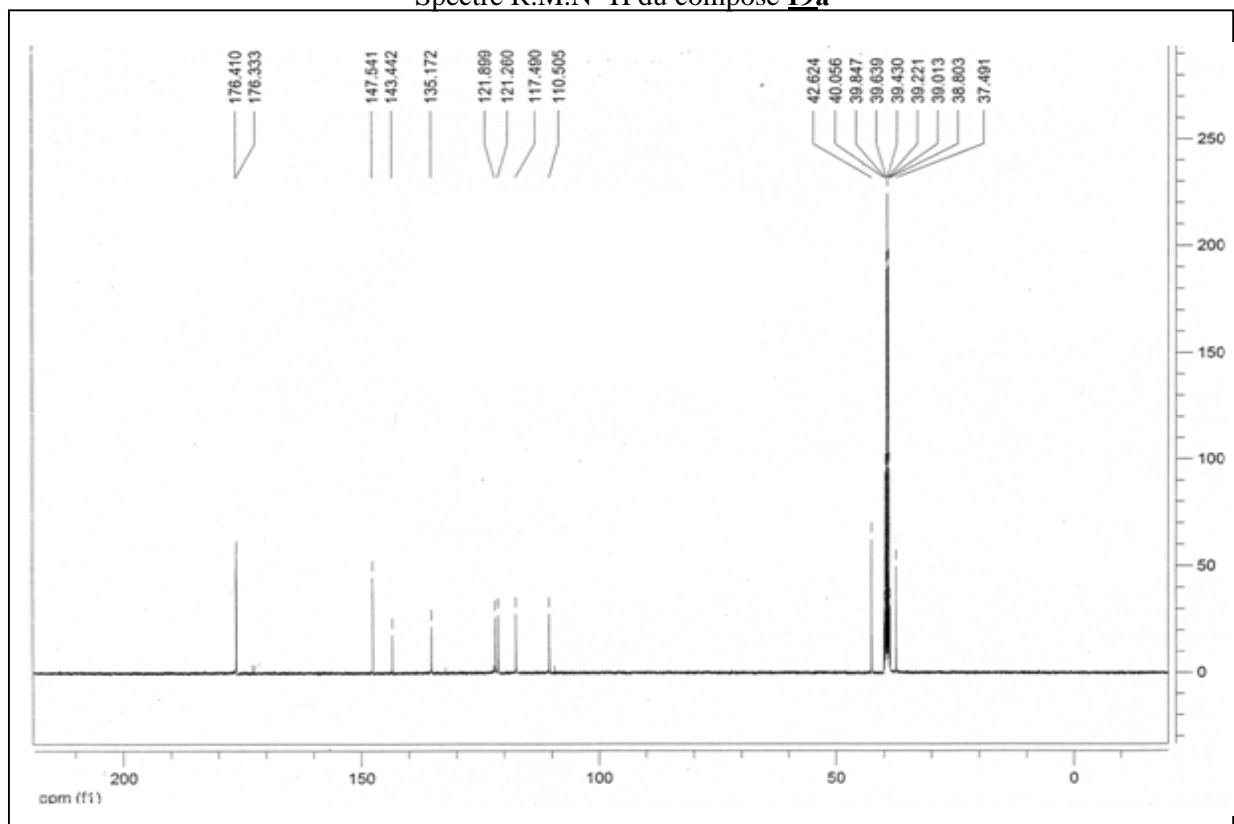
Spectre R.M.N ¹H du composé **16**



Spectre R.M.N ¹³C du composé **16**

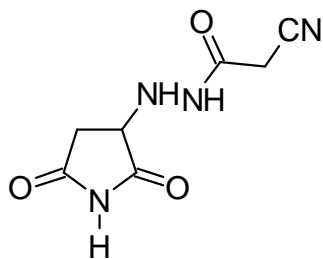


Spectre R.M.N ¹H du composé **19a**

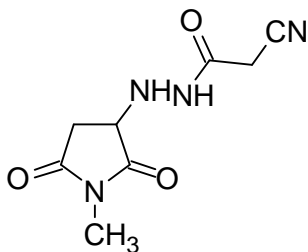


Spectre R.M.N ¹³C du composé **19a**

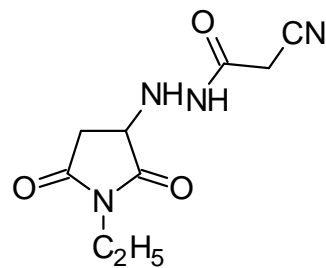
Chapitre I : cyano acetohydrazide substitué



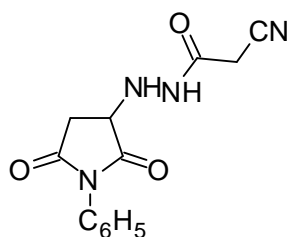
3 a



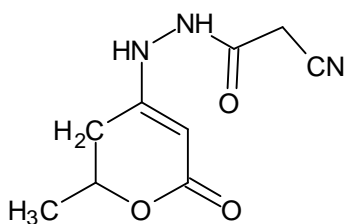
3 b



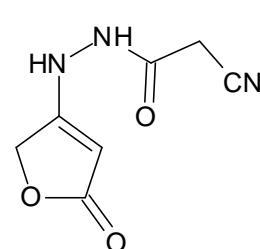
3 c



3 d

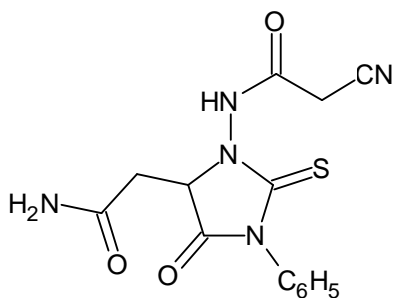


7

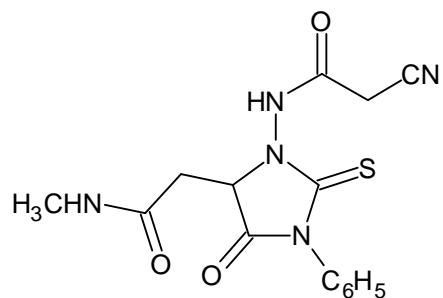


8

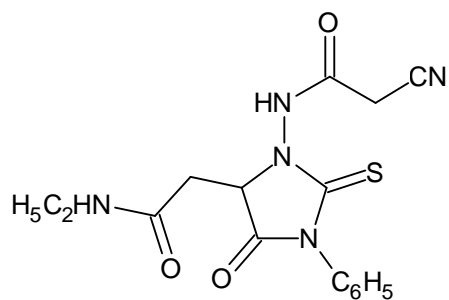
Chapitre II : nouvelles structures 2-thioxo imidazolidine-4-ones



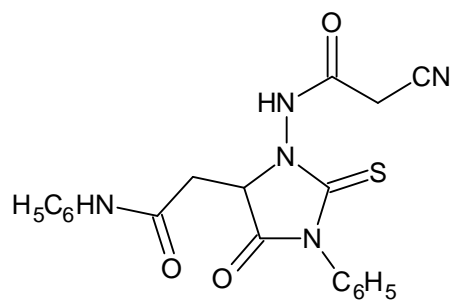
14a



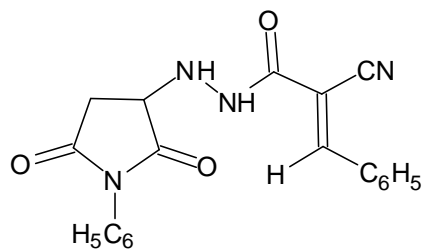
14b



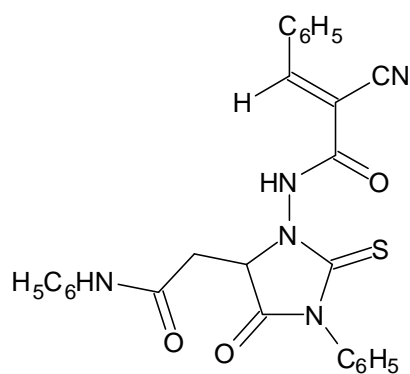
14c



14d

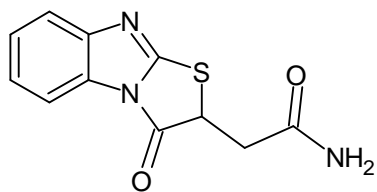


15

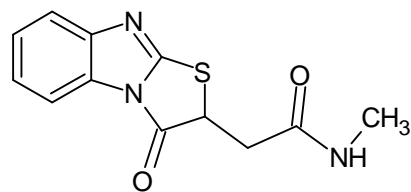


16

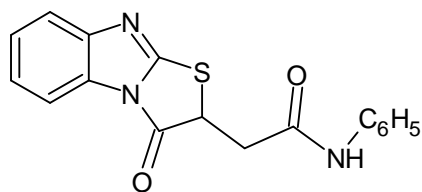
Chapitre III : quelques thiazolo [3,2-a]benzimidazole



19a



19b



19d